ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TELMİSARTAN'IN ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ VE VOLTAMETRİK YÖNTEMLE TAYİNİ

Barış YILMAZGÜÇ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2008

Her hakkı saklıdır

Barış YILMAZGÜÇ tarafından hazırlanan "**Telmisartan'ın Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi ve Voltametrik Yöntemle Tayini**" adlı tez çalışması 21/11/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Abdülkadir AKAY

Jüri Üyeleri

Başkan: Prof. Dr. Esma KILIÇ
Ankara Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Üye : Prof. Dr. Abdülkadir AKAY
Ankara Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Alev DOĞAN
Gazi Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Orhan ATAKOL
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Barış YILMAZGÜÇ

TELMİSARTAN'IN ELEKTROKİMYASAL DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ VE VOLTAMETRİK YÖNTEM İLE TAYİNİ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdülkadir AKAY

Hipertansiyon hastalarında, kan basıncını düşürmek için kullanılan telmisartanın elektrokimyasal davranışları incelenmiş ve farmasötik preparatlardan tayini ile ilgili çalışma yapılmıştır. Voltametrik analizde iki farklı tampon –BR tamponu ile Amonyak-amonyumklorür tamponu- ortamında, pH 10'da telmisartanın CV, DPV, SWV, sıyırma deneyleri yapılmış; yöntem uygulanırken çalışma elektrodu olarak asılı cıva elektrot, karşıt elektrot olarak platin elektrot, referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot kullanılmıştır. Yapılan analizlerde iyi, hızlı, güvenilir sonuçlar veren kare dalga yöntemi seçilerek, -1,44 voltta iyi tanımlı bir indirgenme piki gözlendi. Farklı derişimlerde telmisartan çözeltileri hazırlanarak kalibrasyon grafikleri elde edildi. Oluşturulan kalibrasyon grafikleri ile iki farklı numunenin analizleri yapıldı. 80 mg telmisartan içeren iki farklı numunenin iki farklı tampondaki analiz sonuçları %95 güven aralığı için 79,937±0,028; 80,917±0,041(numune A, sıra ile Amonyak-amonyumklorürü tamponu, BR-tamponu) 79,805±0,017; 80,266±0,009 (numune B, sıra ile Amonyak-amonyumklorürü tamponu, BR-tamponu) olarak bulunmuştur.

Kasım 2008, 81 sayfa

Anahtar Kelimeler: Telmisartan, elektrokimyasal davranış, voltametri, ilaç analizi

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF ELECTROCHEMICAL BEHAVIOURS OF TELMİSARTAN AND DETERMİNATİON OF TELMİSARTAN İN PHARMACEUTİCAL FORMULATİON BY VOLTAMETRİC METHODS

Barış YILMAZGÜÇ

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. Abdülkadir AKAY

Electrochemical behaviour of telmisartan, a drug to reduce blood pressurein highblood pressure patients, is examined and determination of telmisartan in pharma ceutical preparations is studied. Voltammetric analysis of telmisartan in two different buffer system- BR buffer system and ammoniac-ammoniumchloride buffer system- is caried out and CV, DPV, SWV and stripping methods are used at pH 10. Throughout the process hanging mercury drop electrode (HMDE), platinum electrode and Ag/AgCl electrode is used as working electrode, auxiliary electrode and reference electrode respectively. Square wave voltammetry has proved to be the most suitable electroanalytical technique fort he quantitative voltammetric determination of telmisartan. Results demonstrated that a well-defined reduction peak is obtained at ca. -1,44 volt. Telmisartan solutions at various concentrations are prepared and calibration curves are obtained with the obtained calibration curves analysis of two different samples is made. Analysis results of two different samples containing 80 mg telmisartan in two different buffer systems are 79,937±0,028; 80,917±0,041 (sample A, in NH_3-NH_4Cl buffer system, BR- buffer system resceptively) and 79,805±0,017; 80,266±0,009 (sample B, in NH_3-NH_4Cl buffer system, BR- buffer system resceptively) obtained within a confidence interval of %95.

November 2008, 81 pages

Key Words: telmisartan, electrochemical behaviour, voltammetry, drug analysis

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında ve tezimin hazırlanmasında bana her konuda yardımcı olan, bilgisini, tecrübesini, hoşgörüsünü esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Abdulkadir AKAY'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi),

Elektrokimya alanındaki bilgi birikimi, tecrübesi ve önerileriyle bana ve çalışmama yön veren Sayın Prof. Dr. M. Esma KILIÇ'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi),

Çalışmalarım sırasında bana destek olan Sayın Doç. Dr. Zehra DURMUŞ'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi),

Araştırmamdaki deneylerime, tecrübesi ile katkıda bulunan, benden hiçbir yardımı esirgemeyen İbrahim TAŞDEMİR'e

Maddi manevi destekleriyle bana güç vererek her zaman yanımda olduklarına inandığım Ayça DEMİREL ÖZEL'e, Bülent ZEYBEK'e, Derya KOYUNCU'ya, Funda ÖZTÜRK'e, Serkan ERSU'ya ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Barış YILMAZGÜÇ
Ankara, Kasım 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
TEŞEKKÜR ..... **iii**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. KURAMSAL TEMELLER **3**
2.1 Hipertansiyon **3**
2.1.1 Hipertansiyonun yaygınlığı **4**
2.1.2 Hipertansiyon riskleri **4**
2.1.3 Hipertansiyonun sınıflandırılması **5**
2.1.3.1 Sekonder hipertansiyon **5**
2.1.3.2 Esansiyel (primer) hipertansiyon **6**
2.1.4 Hipertansiyonun derecesi **7**
2.1.5 Nedenler ve belirtiler **7**
2.1.6 Risk faktörleri **8**
2.1.7 Komplikasyonlar **8**
2.1.8 Tedavi prensipleri **9**
2.2 Anjiotensin Reseptör Blokerleri **10**
2.2.1 Telmisartanın özellikleri **10**
2.2.2 Kullanım şekli ve dozu **11**
2.2.3 Yan etkileri **11**
2.2.4 Uyarılar ve önlemler **12**
2.2.5 Telmisartanın etki mekanizması **12**
2.3 Elektrokimyasal Yöntemler **14**
2.3.1 Voltametri **15**
2.3.1.1 Polarografi **16**
2.3.1.2 Voltametride uyarma sinyalleri **17**

2.3.1.3 Dönüşümlü voltametri 17
2.3.1.3.1 Tersinir sistemler 18
2.3.1.3.2 Tersinmez ve yarı-tersinir sistemler 20
2.3.1.4 Diferansiyel puls voltametrisi 21
2.3.1.5 Kare dalga voltametrisi 22
2.3.1.6 Sıyırma voltametrisi 23
2.4 Kaynak Araştırması 24
3.MATERYAL ve YÖNTEM 31
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 31
3.2 Kullanılan Cihazlar 31
3.3 Kullanılan Cam Malzemeler 32
3.4 Farmasötik Preparatlar 32
3.5 Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı 32
3.6 Kullanılan Malzeme ve Maddenin Temizliği 33
3.6.1 Cıvanın temizlenmesi 33
3.6.2 Argon Gazı 33
3.7 Telmisartanın Analizleri 33
3.7.1 Polarografik yöntemler 33
3.7.1.1 Elektrokimyasal hücre düzeneği 33
3.7.1.2 CV deneyinin yapılışı 35
3.7.1.3 Diferansiyelpuls voltametrisi deneyinin yapılışı 35
3.7.1.4 Kare dalga voltametrisideneylerin yapılışı 36
3.7.1.5 Sıyırma yöntemi 36
3.7.2 Yöntemin optimizasyonu 36
3.7.3 Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması 37
3.7.4 Yöntemin farmasötik preparatlara uygulanması 37
3.7.4.1 Geri kazanım deneyleri 37
4.ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA 39
4.1 Amonyak-Amonyumklorür Tamponu 39
4.1.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri 39
4.1.1.1 Tarama hızı çalışması 41
4.1.2 Diferans,yel puls voltametrisi 44

4.1.3 Kare dalga voltametrisi 46
4.1.4 Adsorptif sıyırma 48
4.2 Britton-Robinson Tamponu 51
4.2.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri 51
4.2.1.1 Tarama hızı çalışması 54
4.2.2 Diferansiyel puls voltametrisi 56
4.2.3 Kare dalga voltametrisi 58
4.2.4 Adsorptif sıyırma 60
4.3 Numune Analizleri 62
4.3.1 Amonyak-amonyumklorür tamponu 63
4.3.1.1 Mikardis numunesi analizleri 63
4.3.1.2 Pritor numunesi analizleri 66
4.3.2 Britton-Robinson tamponu 71
4.3.2.1 Mikardis numunesi analizleri 71
4.3.2.2 Pritor numunesi analizleri 74
5. SONUÇLAR 78
KAYNAKLAR 80
ÖZGEÇMİŞ 83

SİMGELER DİZİNİ

A	Elektrodun yüzey alanı, cm^2
BR	Britton-Robinson tamponu
CGME	Damla büyüklüğü kontrol edilebilen cıva elektrot (Controlled growth mercury electrode)
CV	Dönüşümlü voltametri
D	Difüzyon katsayısı, cm^2/s
DPV	Diferansiyel puls voltametri
E	Uygulanan potansiyel, (V)
E^0	Standart potansiyel veya formal potansiyel, (V)
$E_{1/2}$	Yarı dalga potansiyeli, (V)
E_p	Pik potansiyeli, (V)
E_p^a	Anodik pik potansiyeli, (V)
E_p^k	Katodik pik potansiyeli, (V)
F	Faraday sabiti, 96500 C
Hg	Cıva
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromotografisi
HMDE	Asılı cıva damlası elektrodu
i_d	Difüzyon akımı, (A)
i_p	Pik akımı, (A)
i_p^a	Anodik pik akımı, (A)
i_p^k	Katodik pik akımı, (A)
i_p^g / i_p^i	Geri tarama akımının ileri tarama akımına oranı
k	Hız sabiti
k_s (k^0)	Elektrot reaksiyonunun standart hız sabiti, (cm/s)

n	Aktarılan elektron sayısı, (eg/mol)
Pt	Platin
R	İdeal gaz sabiti (J/K mol)
SWV	Kare dalga voltametri
T	Sıcaklık, (K)
t	Zaman, (s)
v	Tarama hızı (V/s), (mV/s)
α	Elektrot reaksiyonunun transfer katsayısı
ΔE	Puls genişliği, (V)
ΔE_{p}	Pik potansiyelleri arasındaki fark, (V)
ΔE_s	Kare dalganın basamak yüksekliği, (V)
ΔI	Net akım, (A)
ΔI_{puls}	Pulsun başladığı anda potansiyelde bir artış olmadan ölçülen akımla, pulsun bitmesine yakın bir bölgede ölçülen akım arasındaki fark, (A)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Telmisartanın kimyasal yapısı.....11

Şekil 2.2 Dönüşümlü voltametride uygulanan potansiyelin zamanla değişmesi.....17

Şekil 2.3 Dönüşümlü voltametride akım potansiyel eğrisi(voltamogram).....…18

Şekil 2.4 Diferasiyel puls voltametrisinde uygulanan potansiyelin zamanla değişim.....21

Şekil 2.5 Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu.....22

Şekil 2.6 Tersinir bir reaksiyoniçin kare dalga voltamogramı. İ1: ileri doğru akım İ2: geriye akım Δİ: net akım.....23

Şekil 3.1 Çalışmanın yapıldığı elektrokimyasal sistem: CH Instruments Electrochemical Workstation CHI760B ve CGME hücre standı.....34

Şekil 3.2 a) Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan Ag/AgCl referans elektrot
b) Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan Pt karşıt elektrot.....35

Şekil 4.1 Amonyak-amonyumklorür tamponunun voltamogramı.....39

Şekil 4.2 a) Amonyak-amonyumklorür tamponuna ait voltamogram.
b) Amonyak-amonyumklorür tamponunda telmisartana ait voltamogram 40

Şekil 4.3 Farklı pH'larda telmisartan çözeltisinin voltamogramı(a:8,5 ; b:9,0 ; c:10 ; d:11).....41

Şekil 4.4 125 mV/s ile başlayan 700mV/s ile biten tarama hızı çalışması.....42

Şekil 4.5 Tarama hızının karekökünün pik akımı ile değişimi.....43

Şekil 4.6 Tarama hızının logaritmasının pik akımı logaritmasına karşı grafiği.....43

Şekil 4.7 Destek elektrolitin ve telmisartanın pH 10,00'da DPV voltamogramları
a) Amonyak-amonyumklorür tamponuna ait voltamogram
b) Amonyak-amonyumklorür tamounda telmisartana ait voltamogram 44

Şekil 4.8 Farklı derişimlerde telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür tamponuna ait pH 10,00 değerindeki voltamogramları a)3,046x10^{-5}M b)1,267x10^{-5}M c)8,198x10^{-6}M d)5,688x10^{-6}M e)3,107x10^{-6}M f)1,217x10^{-6}M g)9,168x10^{-7}M h)6,139x10^{-7}M i)base..... 45

Şekil 4.9 DPV yöntemiyle pik akımı-derişim grafiği.....45

Şekil 4.10 DPV yönteminde pik akımının derişimine karşı değişim.....46

Şekil 4.11 Destek çözeltisi ve telmisartan çözeltilerinin voltamogramlarının çakıştırılması. a) amonyak-amonyumklorür tamponun voltamogramı b) amonyak-amonyumklorür tamponundaki telmisartanın voltamogramı 47

Şekil 4.12 Farklı derişimlerde telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür çözeltilerinin kare dalga yöntemiyle elde edilen voltamogramları. a)1,035x10^{-5}M b)8,041x10^{-6}M c)5,559x10^{-6}M d)2,848x10^{-6}M e)1,471x10^{6}M.....47

Şekil 4.13 Kare dalga yönteminde telmisartana ait pik akımı-derişim fonksiyonu.....48

Şekil 4.14 Destek çözeltisi ve telmisartanın adsorptif sıyırma voltamogramı. a) Amonyak-amonyumklorür tamponunun voltamogramı b) Amonyak-amonyumklorür tamponundaki telmisartanın voltamogramı.....49

Şekil 4.15 Adsorptif sıyırma ön denemelerinde elde edilen farklı derişimlerdeki telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür çözeltisinin voltamogramları.a)9,531x10^{-5}Mb)3,241x10^{-5}Mc)1,227x10^{-5}Md)7,232x10^{-6}M e)2,945x10^{-6}M f)1,176x10^{-6}M g)7,960x10^{-7}M h)3,242x10^{-7}M.....50

Şekil 4.16 Telmisartanın adsorptif sıyırma yöntemi ile derişim çalışması grafiği.....50

Şekil 4.17 Destek çözeltisi olan BR-tamponunun voltamogramı.....51

Şekil 4.18 Destek çözeltisi ile telmisartan çözeltisini voltamogramının çakıştırılması a)BR-tamponuna ait voltamogram b) BR-tamponundaki telmisartanın voltamogramı.....52

Şekil 4.19 Farklı derişimlerde telmisartan içeren BR tampon çözeltisine ait dönüşümlü voltamogramlar a)6,968x10^{-5}M b)3,046x10^{-5}M c)1,267x10^{-5}M d)8,198x10^{-6}M e)5,688x10^{-6}M f)base.....52

Şekil 4.20 Br- tamponunda telmisartan çözeltisinin değişik pH'larda voltamogramları.....53

Şekil 4.21 Telmisartan için tarama hızı çalışması(0,125V/s ile 0,9V/s).....54

Şekil 4.22 Telmisartanın difüzyon kontrolüiçin tarama hızının karekökünün pik akımına karşı grafiği.....55

Şekil 4.23 Adsorpsiyon kontrolü için tarama hızının logaritmasının pik akımının logaritmasına karşı grafiği.....55

Şekil 4.24 Destek elektrolit ve telmisartan çözeltilerine ait DPV voltamogramları; a)BR-tamponuna ait voltamogram ; b)BR-tampon çözeltisindeki telmisartana ait voltamogram.....56

Şekil 4.25 Destek elektrolit ve telmisartanın, pH=10'da artarak değişen derişimlerinin üst üste çakıştırılması. a)3,048x10^{-5}M b)1,267x10^{-5}M c)8,198x10^{-6}M d)5,688x10^{-6}M e)3,107x10^{-6}M f)1,217x10^{-6}M g)9,168x10^{-7}M h)base.....57

Şekil 4.26 DPV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının derişime bağlı değişimi.....57

Şekil 4.27 a) BR-tamponunun -1,00V ile -1,65V arasındaki voltamogramı b) BR-yamponunda telmisartana ait voltamogram.....58

Şekil 4.28 SWV yöntemi ile telmisartanın derişim çalışması a)1,154x10^{-5}M b)3,514x10^{-6}M c)1,860x10^{-6}M d)8,750x10^{-7}M e)3,671x10^{-7}M f)2,342x10^{-7}M g) 1,050x10^{-7}M h)base.....59

Şekil 4.29 BR-tamponu ortamında değişen telmisartan derişimine karşı kare dalga yönteminde elde edilen pik akımları grafiği.....59

Şekil 4.30 a) BR-tampon çözeltisine ait voltamogram b) BR-tamonundaki telmisartana ait voltamogram 61

Şekil 4.31 BR-tamponunda farklı derişimlerde telmisartan içeren çözeltilerin adsorptif sıyırma voltamogramları a)1,154x10^{-5}M b)3,514x10^{-6}M c)1,860x10^{-6}M d)8,750x10^{-7}M e)3,671x10^{-7}M f)2,342x10^{-7}M g) 1,050x10^{-7}M h)base 61

Şekil 4.32 BR-tamponunda adsorptif sıyırma yöntemi kullanılarak elde edilen telmisartan derişimi-pik akımı fonksiyonu.....62

Şekil 4.33 Amonyak-amonyumklorür tamponunda standart telmisartan çözeltisi kalibrasyon grafiği.....63

Şekil 4.34 Amonyak-amonyumklorür tamponunda standart telmisartan çözeltisi kalibrasyonu..... 67

Şekil 4.35 Standart telmisartan kalibrasyon eğrisi 68

Şekil 4.36 Standart telmisartan kalibrasyon 69

Şekil 4.37 BR-tamponu için standart telmisartan çözeltisi kalibrasyon grafiği.....71

Şekil 4.38 Standart telmisartan çözeltisine ait kalibrayon grafiği.....74

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Anjiotensin reseptör blokerleri(besinle etkilenme, absorpsiyonun yüzde kaç azaltıldığını gösterir. B: böbrek, K: karaciğer; harfler önem derecesine göre düzenlenmiş).....10

Çizelge 4.1 Mikardis numunesi birinci örnek analizi.....…….....64

Çizelge 4.2 Mikardis numunesi ikinci örnek analizi.....65

Çizelge 4.3 Mikardis numunesi üçüncü örnek analizi.....66

Çizelge 4.4 Pritor numunesi birinci örnek analizi.....68

Çizelge 4.5 Pritor numunesi ikinci örnek analizi.....69

Çizelge 4.6 Pritor numunesi üçüncü örnek analizi.....70

Çizelge 4.7 Pritor numunesi dördüncü örnek analizi.....71

Çizelge 4.8 Mikardis numunesi birinci örnek analizi.....72

Çizelge 4.9 Mikardis numunesi ikinci örnek analizi.....73

Çizelge 4.10 Mikardis numunesi üçüncü örnek analizi.....74

Çizelge 4.11 Pritor numunesi birinci örnek analizi.....75

Çizelge 4.12 Pritor numune ikinci örnek analizi.....76

Çizelge 4.13 Pritor numunesi üçüncü örnek analizi.....76

Çizelge 4.14 İstatistiksel sonuçlar.....77

1. GİRİŞ

Hipertansif hastalarda kan basıncının tedaviyle düşürülmesinde ilk angiotensin II reseptör blokerleri 1970 yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

Son yıllarda artan araştırmalar sonucunda ve yeni angiotensin II reseptör blokerleri tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaç grubunun ilk üyesi olan losartan ilk olarak 1994 yıllında hipertansiyon tedavisinde kullanılmıştır.

Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlayan yeni angiotensin II reseptör blokerlerinden biri de telmisartandır. Telmisartan yağda çözülebilen tetrazol yapısında olmayan etkin güvenilir bir ilaçtır. Ayrıca insülin duyarlılığını arttırarak hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı, lipid ve glikoz metabolizması üzerine olumlu etki yapmaktadır. Öksürük, anjiodem, döküntü, diyare, uykusuzluk, anksiyete, üre ve kreatinin yükselmesi gibi yan etkileri telmisartanın kullanımı sırasında ortaya çıkan başlıca belirtilerdir.

Kaynaklarda telmisartanın farmasötik preparatlardan ve biyolojik materyalden analizi ile ilgili olarak sıvı kromotografisi, spektroflorimetrik tayini, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi gibi yöntemler yer almaktadır. Yukarıda belirtilen yöntemler zaman alıcı ve bunun yanında tayinin tabletlere, kan ve idrar numunelerindeki telmisartanın tayinine uygulanması genellikle zordur.

Telmisartanın kimyasal yapısında (Şekil 2.1) indirgenebilen ve yükseltgenebilen fonksiyonel grupların bulunması nedeniyle tayininin kolay, kısa zamanda ve daha ucuz yapılabileceği bir metot olan elektroanalitik metotların telmisartanın özellikler sulu ortamda tayinine uygulanmıştır. Bu amaçla tayin için destek elektrolit, pH, elektrot yapısı gibi, çeşitli parametreler değerlendirilerek, en uygun koşulların bulunması ve bu koşullarda miktar tayini çalışmalarının yapılması planlanmıştır.

Ayrıca telmisartanın kare dalga voltametrisi, diferansiyel puls polarografisi, dönüşümlü voltametri yöntemleri ile akımın karakteri, elektrot tepkimesinin olası mekanizması gibi özelliklerinin incelenmesi düşünülmüştür.

Miktar tayini çalışmalarında elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilip doğruluk, kesinlik, duyarlık ve uyarlık gibi validasyon parametreleri incelenerek yöntemin analitik amaç için uygunluğu araştırılmıştır.

Daha sonra, geliştirilen yöntem telmisartan içeren farklı firmalara ait farmasötik preparatlara uygulanmış, farklı iki destek çözeltisi içinde elde edilen verilerin karşılaştırılarak sonuçları tartışılmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Hipertansiyon

Kan kalpten bütün vücuda organların oksijen ve besin ihtiyaçlarının karşılanması amacı ile pompalanır. Pompalanan kan vücudun her yerine damarlar aracılığı ile ulaştırılır. Kan basıncı kalpten pompalanan kanın bu damar duvarlarına çarpma gücü olarak tanımlanabilir.

Kalp istirahat halinde dakikada 60–80 civarında kasılarak kanı vücuda pompalar. Bu pompalama sırasında kan basıncı (tansiyon) en yüksek düzeye ulaşır. Bu ulaşılan düzey sistolik kan basıncı (büyük tansiyon) olarak tanımlanır. Kasılmalar arasındaki istirahat döneminde ise kan basıncı en düşüktür ve diyastolik kan basıncı (küçük tansiyon) olarak tanımlanır.

Kan basıncı ya da daha doğru söylemek gerekirse kanı kalpten dokulara taşıyan damarlardaki kan basıncı, hastaya ait özellikler (yaş, cinsiyet, ırk gibi) ve fiziksel durumdan (istirahat, efor gibi) etkilenen bir parametredir. Bu nedenle de normal kan basıncı değerlerini belirlemek gerçekte oldukça güçtür.

Bugün kabul edilen kan basıncı değeri istirahat halindeki normal bir yetişkinde 120/80 mmHg'dır(milimetre cıva). Herhangi bir kişide kan basıncı uyku sırasında düşük, sinirli ya da heyecanlıyken yüksektir. Genellikle de normalin üst sınırı olarak kabul edilen değer 140/90 mmHg'dır (milimetre cıva). Kanı kalpten dokulara taşıyan damar kan basıncı devamlı olarak 140/90 mmHg üzerinde seyrediyorsa hipertansiyondan bahsedilir.

Kan basıncı aynı bireyde ve bireyler arsında farklılık gösterir. Bu nedenle bireyin kan basıncı kan basıncının sfigmomanometre ile ayrı ayrı zamanlarda en az 3 kez ölçümünden elde edilen değerlerin ortalaması alınarak belirlenmelidir.

Hipertansiyon, kalp hastalıkları için ana bir risk faktörüdür. Eğer tedavi edilmezse beyin, kalp, damar ve böbrek hastalıkları için ciddi bir risk oluşturmakla birlikte insanın hayatını kaybetmesine neden olan ciddi bir hastalıktır. Bir kez teşhis yapılıp tedavi başlanırsa artan kan basıncı düşürülebilir, kalp ve kalp dolaşım sistemindeki hastalık riski azaltılabilir (www.telesaglık.gov.tr).

2.1.1 Hipertansiyonun yaygınlığı

Sanayileşmiş ülkelerdeki yetişkin nüfusun %10–20 kadarında hipertansiyon bulunduğu tahmin edilmektedir. Sınırda hipertansiyon vakaları da katılırsa bu oran kuşkusuz daha yüksektir. Kişinin yaşı, cinsiyeti ve ırkı hipertansiyon sıklığı konusunda belirleyici faktörlerdir. Hipertansiyon siyah ırkta ve kadınlarda daha çok görülmektedir.

Kişi yaşının hipertansiyona olan katkısı öncelikle damarlarda yaşlanmaya eşlik eden anormalliklerdir. Bu durum özellikle de kanı kalpten vücuda taşıyan atardamarlardaki esneklik kaybı ile açıklanabilir. Ancak yaş ile hipertansiyon arasındaki bu bağlantıya bazı ilkel toplumlarda hiç rastlanmamaktadır. Bu durumda etkili faktörün "uygarlaşma" ve bununla bağlantılı yaşam biçimi olduğu söylenebilir: örn. tuz kullanımı, aşırı beslenme, sedanter yaşam (fazla hareket göstermeksizin devamlı oturuşa bağlı), stres, vs (www.saglıkbilgisi.com).

2.1.2 Hipertansiyon riskleri

Hipertansiyon ciddi bir durumdur. Hipertansiyon, kendi başına öldürücü değildir; fakat tedavi edilmediğinde hipertansiyonun sonuçları öldürücü olabilir. Hipertansiyon kalbi zorlayarak kalp yetmezliğine neden olabilir. Üstelik ateroskleroz ve bunun yol açabileceği iskemik kalp hastalığı (belli bir bölgede kan akımının kesilmesi nedeniyle oluşan geçici kansızlık; bölgesel anemi) rizikosunu önemli ölçüde arttırır. Buna ilaveten, hipertansiyonlu hastalar kanama ve beyindeki kan damarlarının trombozuna (pıhtılaşma) diğerlerinden daha kolay yakalanırlar. Hipertansiyon ayrıca koroner arter hastalığına da büyük katkıda bulunur ki, bu hastalık sanayileşmiş toplumlarda ölümlerin

başlıca nedenlerinden biridir. Bahsettiklerimizin hepsi tedavi edilmeyen hipertansiyonun sonuçları olup hipertansiyona bağlı morbidite (hastalık) ve mortalitenin (ölüm) büyük bir bölümünü oluşturur (www.telesaglık.gov.tr).

2.1.3 Hipertansiyonun sınıflandırılması

Hipertansiyon sıklıkla nedenine göre sınıflandırılır. Buna göre iki tip vardır.

- Esansiyel (primer) hipertansiyon
- Sekonder hipertansiyon

Hipertansiyon vakalarının yaklaşık %90'ı, neden (etiyoloji) bilinmediğinden primer ya da daha doğru bir deyimle "esansiyel" hipertansiyon olarak adlandırılır. Hipertansiyon vakalarının geriye kalan bölümüne, yani yaklaşık %10'una bu durumun nedeni bilindiğinden "sekonder " hipertansiyon denir. Böbrek kökenli olan (renal) hipertansiyon bunların en yaygın olanıdır (ww.telesaglık.gov.tr).

2.1.3.1 Sekonder hipertansiyon

Bu tipte yüksek kan basıncı, bilinen bir etiyolojiden (hastalıktan) kaynaklanmaktadır. Neden olan hastalık tedavi edildiğinde hipertansiyon düzelir.

Böbrek hastalığı: Renal hipertansiyon olarak adlandırılır. Varolan bir böbrek hastalığı kan basıncının yükselmesine neden olur.

Endokrin hastalıkları: Endokrin sistemi etkileyen hastalıklar kan basıncını da etkiler, çünkü adrenal bezler çeşitli kan basıncını kontrol eden mekanizmaları düzenler.

İlaçlar: Bazı ilaçlar, örneğin kortikosteroidler, oral kontraseptifler (aldosteron sekresyonu ve plazma reninini arttırarak), nazal dekonjestanlar, amfetamin, tiroid hormonları, soğuk algınlığı ilaçları, siklosporin, eritropoetin, iştah kesiciler, trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, alkol (günde 70–100 mL civarında alkollü içki alınması hipokalemik alkalozla birlikte hipertansiyona neden olur) kan basıncının

yükselmesine neden olurlar. Bu ilaçların bırakılması ile kan basıncı normale döner (www.telesaglık.gov.tr).

2.1.3.2 Esansiyel (primer) hipertansiyon

Hipertansiyonun en yaygın şekli olan esansiyel hipertansiyon, bilinen nedenlere bağlı değildir. Bu hipertansiyonun ortaya çıkış faktörleri hakkında kesin bilgi mevcut değildir. Ayrıca hipertansiyonun başlangıcında rolü olan patogenetik faktörlerin sayısıda çoktur. Hipertansiyon, kalp, dolaşım sistemi, noröendokrin ve renal sistemi içeren multisistem bir bozukluktur ve güçlü genetik faktörleri içerir. Bu faktörlerden birine ya da bir başkasına farklı derecelerde önem veren çok sayıda ve farklı patogenetik teoriler öne sürülmüştür (www.telesaglık.gov.tr).

Esansiyel hipertansiyona neden olan risk faktörleri aşağıda verilmiştir. Bunlar;

- sıvı ve hacim kontrolünde değişiklikle sonuçlanan renal işlev bozukluğu
- renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde anormallik,
- arteriol duvarlarında artmış sodyum ve tuz,
- baroreseptörlerin yeniden düzenlenmesi,
- diyetteki tuz miktarının yüksek olması,
- anormal psikolojik uyarı ,
- ırk ,
- cinsiyet,
- yaş,
- diabetes mellitus,(şeker hastalığı)
- aile hikayesinde hipertansiyon,
- hiperlipidemi(hiperkolesterolemi),
- sigara,
- obesite(şişmanlık)'dır.

2.1.4 Hipertansiyonun derecesi

Klinikte ya da muayenehanede yapılan, devamlı kan basıncı ölçümlerinin standart kontrollü çalışmalarının sonuçlarına göre en az 18 yaşında olan erişkinlerdeki hipertansiyon sınıflandırması aşağıda gösterilmiştir:

Hipertansiyon az ya da çok bilinen nedenlere dayanan sınıflandırılmasına ek olarak şiddet derecesine göre de sınıflandırılabilir (www.saglıkbilgisi.com).

Arteryel hipertansiyon tipi Kan basıncı düzeyi
Sınırda 140/90-160/95
Hafif 160/96-160/105
Orta Şiddette 161/106-180/115
Şiddetli 180/115 üzeri

2.1.5 Nedenler ve belirtiler

Hipertansiyon ve soy çekimi arasında önemli bir ilişki vardır. Uzun süreli stres veya çok tuzlu diyet kan basıncını yükselten nedenlerdir. Obezitenin de önemli rolü vardır. Tropikal iklimlerde yüksek kan basıncına daha az rastlanmaktadır. Bu da muhtemelen iklim şartlarından çok, daha rahat yaşam biçimlerinin olmasıyla ilgili görülmüştür. Stres, hareketsizlik, alkol ve sigara kullanımının ve bazı ilaçların yüksek tansiyonu hazırladığı bildirilmektedir.

Hipertansiyonda belirtiler genelde yoktur veya birçok insanın yüksek tansiyona ait belirtileri farklı nedenlerle hissedebilmeleri nedeniyle hipertansiyondaki belirtiler gözden kaçabilmektedir. Bunların en sık görülenleri burun kanaması, kulaklarda çınlama, baş dönmesi, bayılma hissi, sabah baş ağrıları, depresyon, görme bozuklukları, gece idrarı, gerginlik, yüzün kızarması ve sıcaklık hissidir. Bu yakınmalar sıklıkla yüksek tansiyonun erken dönemlerinde vardır; geç dönemlerde ise hipertansiyonun komplikasyonlarına göre daha ağır belirtiler görülür (www.saglıkkutuphanesi.com).

2.1.6 Risk faktörleri

Artmış kan basıncı çoğunlukla belirti vermez. Kan basıncı artışı kademeli ya da hızlı olabilir. Ancak, hipertansiyon ilk olarak ağır bir komplikasyonla da ortaya çıkabilir. Hipertansiyona neden olan başlıca faktörler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (www.saglıkkutuphanesi.com):

Ailede hipertansiyon/inme hikâyesi
Olası ırksal duyarlılık
Bazı ilaçların kullanılması
Önceden mevcut renal hastalık
Yüksek vücut kitle indeksi
Yüksek alkol tüketimi
Sigara alışkanlığı
Yüksek sodyum alımı
Egzersiz yapılmaması

2.1.7 Komplikasyonlar

Hipertansiyon, tüm yaşlarda beyin, kalp, periferik damarlar ve böbrekleri etkileyen kolaylaştırıcı bir risk faktörüdür. Her iki cinsiyet benzer etkilenir, ancak genel olarak kardiyovasküler riskleri daha fazla olduğundan, aynı derecedeki kan basıncı yüksekliği erkeklerde daha fazla komplikasyona neden olur. Hipertansiyon erişkin popülâsyonun % 15–25 kadarında görülür. Ancak bunlardan sadece % 50'si hipertansiyonlu olarak tanımlanabilir ve hipertansif olduğu bilinen bu popülâsyonun sadece % 50'si antihipertansif tedavi görürler ve bunlarında ancak % 50'sinin kan basıncı kontrol edilebilir.

Kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar, kan basıncı artışı ile katlanarak yükselirler, bu artış "normal" sınırlar içinde iken bile başlayabilir. Klinik çalışmalar, yüksek kan basıncının kontrol edilmesinin buna bağlı komplikasyonları ileri derecede azalttığını göstermiştir (www.saglıkkutuphanesi.com).

2.1.8 Tedavi prensipleri

Tedavi prensipleri aşağıdakileri içerir:

Hipertansiyon varlığı açısından tarama: Tüm erişkinler en azından üç yılda bir kez olmak üzere kan basıncı ölçümü yaptırmalıdırlar. Hipertansiyon seviyelerinin ve buna bağlı risk faktörleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Hayat tarzındaki gerekli değişiklikler konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve cesaretlendirilmelidir. Yüksek kan basıncı seviyelerinin ısrarla devam ettiği hastalarda ilaç tedavisine başlanmalıdır. Sınırda ya da tanısı konmuş hipertansiyonu olan hastaların uzun süreli takibi yaşamsal öneme sahiptir.

Antihipertansif tedavi günümüzde büyük değişikliklere uğramaktadır. Kan basıncının kontrol altına alınması sadece hemodinamik bir kontrol olarak düşünülmemelidir, hipertansiyon artık kardiyovasküler risk profilinin önemli bir parçası olarak görülmektedir. Hipertansif hastaların % 80–90 kadarı birden fazla risk profiline sahiptir. Bu nedenle antihipertansif tedaviyi başlatmadan önce hastanın risk profilinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (www.saslıkkütüphanesi.com)

Antihipertansiflerin beş önemli sınıfı mevcuttur;

- Diüretikler
- Alfa blokerler
- Beta blokerler
- ACE inhibitörleri
- Kalsiyum antagonistleri

Son zamanlarda yeni bir antihipertansif sınıfı olan anjiotensin II inhibitörleri geliştirilmiştir. Genel olarak, bu beş ayrı antihipertansif sınıfının benzer antihipertansif etkileri mevcuttur, ancak primer koroner risk faktörleri üzerine değişik etkileri vardır.

2.2 Anjiotensin Reseptör Blokerleri

1950'lerde başta saralazin olmak üzere anjiotensin analogu bazı sentetik peptidlerin, kardiyovasküler hücrelerde anjiotensin 'in reseptörlerini bloke ederek kan basıncını düşürdükleri bulunmuştur. Ancak ağızdan alınmadıklarından antihipertansif ilaç olarak değer kazanmamışlardır. Ağızdan alınabilen peptid yapılı olmayan anjiotensin reseptör blokerleri hipertansiyon tedavisinde 1990'ların başında kullanılmaya başlanmıştır.

Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleri kadar etkilidir. Böbrek kan akımını artırırlar ve ACE inhibitörleri gibi diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğindeki proteinüriyi azaltırlar. Kliniğe görece yeni girmeleri nedeniyle hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde uzun sürede mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır (Çizelge 2.1, Kayaalp 1998)

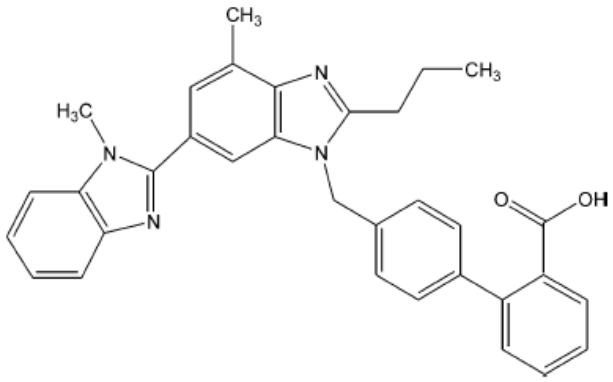
Çizelge 2.1 Anjiotensin reseptör blokerleri (besinle etkilenme değeri, absorpsiyonun yüzde kaç azaltıldığını gösterir.B:böbrek, K:karaciğer; harfler önem derecesine göre düzenlenmiş).

İlaç	Biyoyararlanım (%)	Besinle etkilenme	Eliminasyon yolu	Yarılanma ömrü	Günlük doz(mg)
Losartan	33	Hayır	B, K	6–9 saat	50–100
Valsartan	25	Evet(%40)	K, B	9 saat	80–320
İrbesartan	70	Hayır	K, B	11–15 saat	150–300
Telmisartan	43	Hayır	K	24 saat	40–80

2.2.1 Telmisartanın özellikleri

Anjiotensin reseptör blokerleri olarak kullanılan ilaçlarından biri telmisartan [4'-((1,4'-dimetil-2'-propil (2,6'-bi-1H-benzimidazol)-1'-yl) metil- (1,1'-bifenil) -2-karboksilikasit].2000'li yılların başından beri hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlamıştır. Mide-barsak kanalında iyi absorbe edilir. Absorpsiyonu besinle birlikte alındığında azalmaz. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%99) ve diyalizata pek geçmez. Eliminasyon yarılanma ömrü diğer ilaçlardan uzundur. Karaciğerden safraya itrah suretiyle elimine edilir. Hem hipertansif hem de normotansif hastalarda,

artiyel kan basıncını, varolan anjiotensin etkinliğinin büyüklüğü ile orantılı bir derece düşürür. Kanda renin ve anjiotensin düzeyini belirgin şekilde yükseltir (Martindale The complete drug reference).



Şekil 2.1 Telmisartanın kimyasal yapısı

2.2.2 Kullanım şekli ve dozu

Erişkinler için önerilen doz günde bir kez 40 mg'dır. Hedeflenen kan basıncı elde edilemediği durumlarda telmisartan dozu maksimum günde tek doz 80 mg'a artırılabilir. Alternatif olarak telmisartan ilave kan basıncında düşme etkisi yaptığı gösterilen hidroklorotiyazid gibi tiyazid tipi diüretikler ile kombine olarak kullanılabilir. Doz artırımı düşünüldüğünde maksimum hipertansif etkinin tedavinin başlangıcından genellikle 4–8 hafta sonra elde edildiği akılda tutulmalıdır (www.boehringer-ingelheim.com).

2.2.3 Yan etkileri

İstenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçici özelliktedir ve sadece nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir. İstenmeyen etkilerin özelliği dozla ilişkili değildir ve hastanın cinsiyeti, yaşı ve ırk ile bağlantı göstermemektedir. Gastrointestinal advers etkiler, özellikle diyare plaseboya göre daha sık görülür. Bronşit, uykusuzluk, artralji, anksiyete, depresyon, ayaklarda kramplar ve döküntü telmisartan ile yapılan tüm çalışmalarda %1'den daha fazla oluşmuştur. Bu etkilerin telmisartan ile nedensel ilişkisi saptanamamıştır (www.boehringer-ingelheim.com).

2.2.4 Uyarılar ve önlemler

Renin-anjiotensin sistemini etkileyen diğer tıbbi ürünlerin kullanımı ile elde edilen deneyime dayanarak potasyum tutucu diüretik, potasyum takviyesi, tuz yerine kullanılan potasyum içeren bileşikler veya potasyum düzeyini arttıran diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı serum potasyum düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle telmisartan ile kullanıldıklarında dikkatli olunmalıdır. Telmisartan büyük oranda safra ile atılır. Telmisartan hafif ve orta şiddette hepatik yetmezliği olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır (www.boehringer-ingelheim.com).

2.2.5 Telmisartanın etki mekanizması

Vücudumuzda kan basıncı düştüğü anda devreye giren kusursuz bir sistem bulunmaktadır. Tıpkı yangın alarmı algılayıcılarının, ateşin çıkardığı dumanı tespit edecek şekilde özel olarak dizayn edilmeleri gibi, bu sistem de ancak alarm durumunda, yani kan basıncı düşünce devreye girer.

Kan basıncının düşük olması insan için çok tehlikeli bir durum doğurabilir. Bu yüzden alarm çalıştığı anda kan basıncını artırmak için bir dizi tedbirin alınması gereklidir. Bu tedbirleri şöyle sıralayabiliriz;

1. Kan damarları daraltılmalıdır. (Bu daralma, tıpkı uç kısmı sıkılan bahçe hortumunun daha tazyikli su vermesi gibi kan basıncını artıracaktır.)
2. Böbreklerden daha çok su emilmeli ve kana karıştırılmalıdır.
3. En kısa zamanda kişinin su içmesi sağlanmalıdır.

Peki, bütün bunlar nasıl sağlanacaktır? Sistem şöyle çalışır: Kan basıncı düştüğü anda (ya da kanda bulunan sodyum miktarı azaldığında), böbreklerde bulunan bazı hücreler durumu fark eder. Bunlar alarm vericiler olan "jukstaglomerular" (JGA) hücreleridir. Bu hücreler "renin" isimli çok özel bir madde salgılar.

Hücreler, kan basıncının veya sodyum miktarının düştüğünü tespit ederler. Ancak daha da önemlisi hücrelerin renin salgılamalarıdır. Çünkü "**renin**" çok aşamalı bir üretim zincirinin ilk halkasıdır.

Kanın plazmasında bulunan ve normalde kanda dolaştığı halde hiçbir şekilde etkisi olmayan bir protein vardır. Bu protein karaciğerde üretilen "**anjiotensinojen**" proteinidir. Tek başlarına hiçbir işe yaramayan "**anjiotensinojen**" ve "**renin**" aslında birbirleri ile birleşmek için özel olarak tasarlanmışlardır.

Renin, anjiotensinojen molekülünün yapısını değiştirir ve yeni bir molekül "**anjiotensin I**" ortaya çıkar

Renin + Anjiotensinojen -> Anjiotensin-I

Ortaya çıkan bu yeni molekülün de bir etkisi yoktur; çünkü üretim zinciri henüz bitmemiştir. Devreye akciğerde bulunan "**ACE**" adında ve sadece "**anjiotensin-I**" molekülünü parçalamaya yarayan bir enzim girer. Bu enzim sayesinde "**anjiotensin-I**" daha farklı bir molekül olan "**anjiotensin-II**" molekülüne dönüşür

Anjiotensin-I + ACE Enzimi -> Anjiotensin-II

Böbrek ve karaciğer hücrelerinin ürettikleri iki farklı molekül etkileşmiş ve ortaya yeni bir molekül çıkmıştır. Akciğer hücreleri bu yeni molekülün tam olarak birleşeceği bir enzim üretmektedir.

Anjiotensin-II adlı enzimin iki hayati görevi vardır: Bunlardan birincisi kan damarlarının daralmasını sağlamaktır. **Anjiotensin II** enzimi, kan damarlarının etrafında bulunan kasları uyarır ve kasılmalarını sağlayan mekanizmayı harekete geçirir. Böylece kaslar kasılır, damar çapını daraltır ve kan basıncı artırılmış olur. Bu varılmak istenen birinci sonuçtur.

Anjiotensin-II maddesinin ikinci önemli görevi ise, hormon olan "**aldosteron**"u göreve çağırmaktır. **Anjiotensin-II** maddesi böbrek üstü hücrelerine ulaşır ve bu hücrelere "**aldosteron**" salgılamaları emrini verir. **Aldosteron**, böbrekleri etkileyecek ve böbrekler idrardaki suyu geri emerek kana karıştıracaktır. Böylece kan basıncı artacaktır. Bu da varılmak istenen ikinci sonuçtur.

Böbrek, karaciğer ve akciğerin ortaklaşa çalışması sonucunda üretilen "**anjiotensin-II**" maddesinin çok önemli bir görevi daha vardır: Beynin özel bir bölgesine ulaşmak ve o bölgeyi harekete geçirmek. Bu bölge susama hissini uyandıran "susama bölgesi"dir.

Ancak "**anjiotensin-II**" maddesinin önünde bir engel vardır. Çünkü beyni korumak için kandan beyin dokusuna geçişi çok zorlaştıran, çok seçici bir sistem vardır ve buna "kan-beyin bariyeri" denir. Bu sistem beyinde 1–2 noktada bulunmamaktadır ve bu noktalardan biri de "susama bölgesi"dir. Beynin susama bölgesi uyarılır ve insanda su içme isteği meydana gelir (www.populerbilgi.com)

Anjiotensinin kardiyovasküler ve diğer yapılardaki etkisine aracılık eden başlıca 2 tür reseptörü olduğunu yukarıda söyledik. Kardiyovasküler sistemdeki ve diğer birçok etkilerine anjiotensin I reseptörler aracılık eder. Anjiotensin II'nin kalp ile damar dokusunda hipertrofi yapıcı etkinlikleri tamamıyla veya esas olarak bu tür reseptörler aracılığı ile oluşur. Telmisartan dediğimiz bu madde anjiotensin ile yarışmaya girerek onun reseptöre bağlanmasını ve dolayısıyla etkilerini terapötik konsantrasyon aralığında yarışmalı şekilde antagonize ederler (www.turkhipertansiyon.org)

2.3 Elektrokimyasal Yöntemler

Elektroanalitik kimya, numune çözeltisinin elektrokimyasal hücredeki davranışlarını inceleyen bir dizi kimyasal analiz yöntemleri topluluğudur. Elektroanalitik yöntemler üç ana grupta toplanabilir:

1) Potansiyel, akım, direnç, iletkenlik, sığa ve elektrik miktarı gibi değişkenler ile derişi arasındaki ilişkilerin incelenmesine dayanan voltametrik yöntemler.
2) Elektriksel ölçümler ile volumetrik analizde dönüm noktası tayinine dayanan voltametrik yöntemler, örneğin potansiyometrik, amperometrik ve konduktometrik titrasyonlar.
3) Elektrolitin bileşenlerinin elektrik akımı ile faz değiştirmesine dayanan yöntemler.

Biz telmisartan maddesini incelemek için voltametrik yöntemleri kullandığımız için bu yöntemle ilgili daha geniş bilgi vereceğiz.

2.3.1 Voltametri

Voltametri, elektrot potansiyelinin değişmesi ile elektrolitik hücreden geçen akımın ölçülmesine dayanan elektroanalitik yöntemlerin genel adıdır. Potansiyeli değişen elektrot, indikatör elektrot veya çalışma elektrodu adını alır. Voltametri de çok çeşitli tür ve şekilde indikatör elektrot kullanılır. Bunların bazıları cıva, platin, altın, grafit gibi elektrolardır.

Voltametri, bir elektrokimyasal hücrede tamamıyla konsantrasyon polarizasyonu şartları altında oluşan akımın ölçülmesi esasına dayanır. Polarizasyonu arttırmak için çalışma elektrodu olarak yüzey alanları çok küçük olan mikroelektrotlar kullanılır.

Kullanılan elektrotların cinsine, uygulanan akım ve potansiyelin şiddetine ve dengenin bozulma hızına bağlı olarak çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Eğer çalışma elektrodu damlayan cıva elektrodu ise yöntem polarografi adını alır. Asılı duran cıva damlası veya bir katı elektrot kullanılırsa sabit elektrot voltametrisidir (Fundamentals of analytical chemisrty).

2.3.1.1 Polarografi

Polarografi,1927 yılında Çek bilim adamı J. Heyrovsky tarafından geliştirilmiş bir yöntemdir. 30 yıl öncesine kadar doğru akım polarografisi ile sınırlı kalan bu yöntem son gelişmeler ile çok başvurulan duyarlı ve güvenilir bir duruma gelmiştir.

Polarografide akım, çalışma elektrodu üzerinde maddelerin indirgenmesi veya yükseltgenmesi sonucunda oluşur. İndirgenmeden dolayı oluşan akıma katodik akım, yükseltgenmeden dolayı oluşan akıma ise anodik akım denir. Elektrot üzerinde henüz tepkime olmadığı zaman küçük olsa da bir akım gözlenir. Bu akıma artık akım denir. Maddenin yükseltgenmesinden veya indirgenmesinden kaynaklanan bir akım artışı olur ve sonra akım sabit hale gelir. Bu akıma da sınır akımı denir. Sınır akım ile artık akım arasındaki yükseklik dalga yüksekliğidir. Dalga yüksekliği elektroaktif maddenin derişimi ile doğrusal olarak artar. Bu özellik nedeniyle polarografi nicel analizlerde kullanılır (Fundamentals of analytical chemisrty).

Polarografik deneyler oksijensiz ortamlarda gerçekleştirilir. Çünkü bütün çözücülerse oksijen az veya çok çözünür. Çözünmüş oksijen molekülü elektrot üzerinde indirgenir. Bu indirgenme iki basamaklıdır. Birincisi -0,05 voltta perokside indirgenmesi, ikincisi ise -0,9 voltta gözlenen peroksidin suya indirgenmesi tepkimesidir. Bu potansiyeller ortamın pH'ına göre değişik gösterir. Bu tepkimelerin oluşumu ile polarografide 0,0 ve -1,0 volt arası gibi birçok indirgenme tepkimesinin gözlendiği bir bölge kapatılmış olur. Bunu önlemek için deney öncesinde çözeltiden azot veya argon gazı gibi inert bir gaz geçirilerek çözünmüş oksijen ortamdan uzaklaştırılır.

Deney yapılan hücrede maddenin elektroda göçü üç şekilde gerçekleşir. Bunlar:

1) Konveksiyon: (Mekanik karıştırma ve ısısal karıştırma) Çözeltinin sabit hız ve sıcaklıkta homojen olarak karıştırılmasıyla gerçekleşir.

2) Elektrostatik çekim: (iyonik göç) Uygulanan potansiyelin elektrotları yüklemesi sonucu, elektrotların çözeltideki iyonları elektrostatik kuvvet uygulayarak çekmesi veya itmesidir.

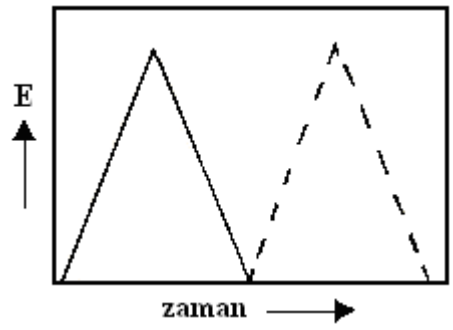
3) Difüzyon: Maddenin derişik olduğu bölgeden(ana çözeltiden), seyreltik olduğu bölgeye (elektrot yüzeyine) hareketidir.

2.3.1.2. Voltametride uyarma sinyalleri

Voltametride bir mikroelektrot içeren elektrokimyasal hücreye değiştirilebilir bir potansiyel uyarma sinyali uygulanır. Metodun temelini teşkil eden bu uyarma sinyali karakteristik akımlar oluşturur. Dört çeşit uyarma sinyali vardır. Bunlarda bir tanesi doğrusal taramalı, iki tanesi puls tipi uyarma sinyali – kare dalga ve diferansiyel puls-sonuncusu da dönüşümlü voltametridir (Fundamentals of analytical chemisrty).

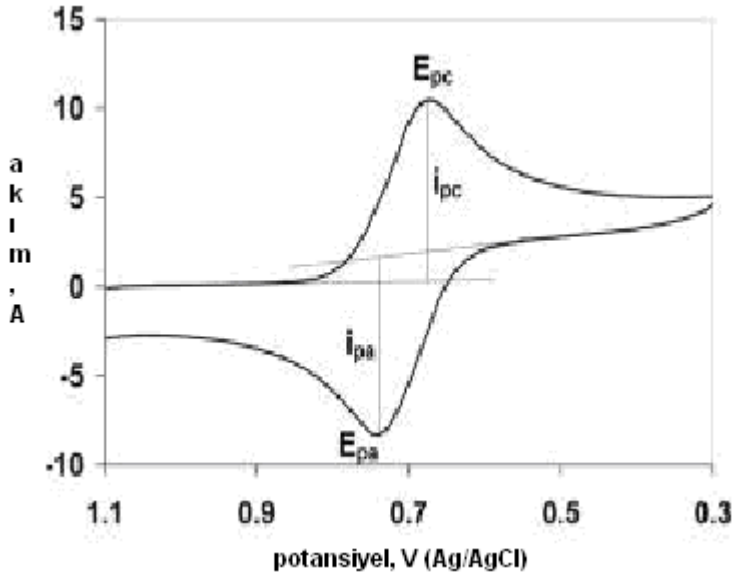
2.3.1.3 Dönüşümlü voltametri

Tarama hızı bir damla ömrü için 100–200 mV/s civarında tutulursa ve belli bir potansiyelden sonra ilk tarama yönünde tarama yapılırsa bu voltametrik yöntem dönüşümlü voltametri (CV) adını alır. CV' de uygulanan potansiyelin zamanla değişim grafiği aşağıda verilmiştir.



Şekil 2.2 Dönüşümlü voltametride uygulanan potansiyelin zamanla değişmesi

CV' de akım, potansiyele karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen eğriye dönüşümlü voltamogram adı verilir.



Şekil 2.3 Dönüşümlü voltametride akım potansiyel eğrisi(voltamogram)

Tarama hızı pratikte 100mV/s'den birkaç yüz V/s'ye kadar değiştirilebilir. Bu şekilde tarama hızları değiştirilerek pik yüksekliklerinin tarama hızı ile değişmesinden adsorpsiyon, difüzyon ve elektron aktarımı tepkimesine eşlik eden kimyasal tepkimelerin varlığı ve tabiatı belirlenebilir. Ayrıca ileri ve geri tarama piklerinden tepkimenin mekanizması hakkında fikir edinilebildiği gibi ileri taramadan kinetik veriler de bulunabilir (Fundamentals of analytical chemisrty).

2.3.1.3.1 Tersinir sistemler

Tersinir bir çift için pik akımı (25 °C), Randles-Sevcik eşitliğiyle verilir (Eşitlik 2.1):

$$i_p = (2{,}69\text{x}10^5) n^{3/2} A C D^{1/2} v^{1/2} \qquad (2.1)$$

Burada n, aktarılan elektron sayısı; A, elektrodun alanı(cm^2); C, derişim(mol/cm^3); D, difüzyon katsayısı(cm^2/s) ve v, tarama hızıdır(V/s). Buna göre, akım, derişimle doğru orantılı olup tarama hızının kareköküyle artar. Basit bir tersinir çift için, anodik pik akımının katodik pik akımına oranı 1'dir. Bu oran, redoks reaksiyonuna eşlik eden kimyasal reaksiyonların varlığından oldukça güçlü bir şekilde etkilenir.

Potansiyel eksenindeki piklerin konumu, redoks işleminin formal potansiyeline bağlıdır. Tersinir bir sistem için formal potansiyel, şöyle verilir (Eşitlik 2.2):

$$E^0 = \frac{E_p^a + E_p^k}{2} \tag{2.2}$$

Tersinir bir sistemde, pik potansiyelleri arasındaki fark aşağıdaki eşitlikle verilir (Eşitlik 2.3):

$$\Delta E_p = E_p^a - E_p^k = \frac{0{,}059}{n} \quad \text{V} \tag{2.3}$$

Bu yüzden, pik potansiyelleri farkı, aktarılan elektron sayısının belirlenmesinde ve Nernstian bir davranış kriteri olarak kullanılabilir. Buna göre, hızlı bir $1e^-$'lu reaksiyon, 59 mV'luk bir ΔE_p gösterir. Katodik ve anodik piklerin her ikisi de tarama hızından bağımsızdır. Çok elektronlu bir indirgenme gerçekleşiyorsa, sistemin tersinir olması için voltamogramda, birbirinden iyi bir şekilde ayrılmış ve E^0 değerleri birbirinden sırayla artış gösteren çok sayıda pikin olması gerekir .

Bir reaksiyonun tersinir olduğunun belirlenmesinde, dönüşümlü voltametri çalışmalarından yararlanılır ve aşağıdaki kriterlerin sağlanması elektrot reaksiyonunun tersinir olduğunu gösterir. Bu kriterler şunlardır:

- $E_p^k - E_p^a = 59/n$ mV veya $E_p - E_{p/2} = 57/n$ mV'tur.

- E_p tarama hızı ile değişmez.
- i_p^a / i_p^k= 1'dir ve bu oran tarama hızıyla değişmez.
- $i_p/v^{1/2}$, tarama hızıyla değişmez.
- Dalga şekli tarama hızıyla değişmez.

2.3.1.3.2 Tersinmez ve yarı-tersinir sistemler

Elektron transferinin yavaş olduğu tersinmez sistemler için, piklerin boyutu tersinir sistemlere göre daha azalır ve pikler birbirinden epeyce ayrılır. Tersinmez sistemlerde, tarama hızıyla pik potansiyelinde kayma olur (Eşitlik 2.4):

$$E_p = E^0 - \frac{RT}{\alpha n_\alpha F}\left[0{,}78 - ln\frac{k^0}{D^{1/2}} + ln\left(\frac{\alpha n_\alpha F v}{RT}\right)^{1/2}\right] \qquad (2.4)$$

Burada, α, transfer katsayısıdır ve n_α yük-transfer basamağındaki elektron sayısıdır. Bu yüzden, E_p, E^0'dan daha yüksek potansiyellerde oluşur. Pik potansiyeli ve yarı-pik potasiyeli $48/\alpha n$ mV'tan farklı olur. Pik akımı, aşağıdaki eşitlikten (Eşitlik 2.5) görüldüğü gibi, çözeltinin derişimiyle orantılıdır fakat α transfer katsayısına bağlı olarak pik yüksekliği daha düşüktür. α =0,5 ise, tersinir pik akımının tersinmez pik akımına oranı 1,27'dir.

$$i_p = (2{,}99\text{x}10^5)n(\alpha n_\alpha)^{1/2} ACD^{1/2}v^{1/2} \qquad (2.5)$$

Standart hız sabitinin $10^{-1} > k^0 > 10^{-5}$ cm/s olduğu yarı-tersinir sistemler için akım, hem yük transferi hem de kütle aktarımıyla kontrol edilir. Dönüşümlü voltamogramın şekli, $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$'nin bir fonksiyonudur ($\alpha = nFv/RT$). $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$ arttıkça, sistem tersinirliğe yaklaşır. $k^0/\sqrt{\pi\alpha D}$'nin, yüksek tarama hızlarındaki küçük değerleri için sistem tersinmez

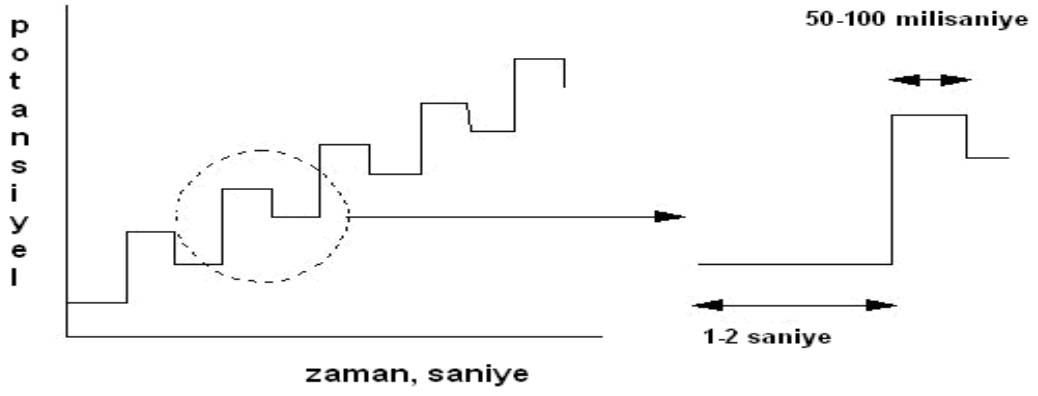
davranış gösterir. Yarı-tersinir sistemlerde, pik potansiyelleri, tersinir sistemlerle karşılaştırıldığında, birbirinden oldukça ayrıdır.

Bir reaksiyonun yarı-tersinir olduğunun belirlenmesinde de dönüşümlü voltametri çalışmalarından elde edilen verilerden yararlanılır. Bu amaçla, aşağıdaki kriterler. Yarı-tersinir bir sistem için:

- $i_p/v^{1/2}$ tarama hızına bağlı değildir.
- i_p^a / i_p^k= 1'dir. (α = 0,5 ise)
- E_p^k tarama hızı ile değişir. Bu değişme genellikle tarama hızının artması ile negatif değerlere kayma yönündedir.
- E_p^k-E_p^a farkı düşük tarama hızlarında 59/n'e yaklaşır. Yüksek tarama hızlarında bu değerden daha büyüktür ve tarama hızı ile artar.
- Tarama hızı arttıkça pik genişlemesi olur.

2.3.1.4 Diferansiyel puls voltamterisi

Bu yöntemde normal polarografideki artan doğru akım potansiyeline, damlaya doğru, sabit genlikli pulslar bindirilir. Akım puls uygulamasından önce ve puls uygulamasının sonuna doğru ölçülür. İkisi arasındaki fark potansiyele karşı grafiğe geçirildiği için polarogram pik şeklinde çıkar. Pikin tepe noktasındaki potansiyel pik potansiyelidir.



Şekil 2.4 DPV uygulanan potansiyelin zamanla değişimi

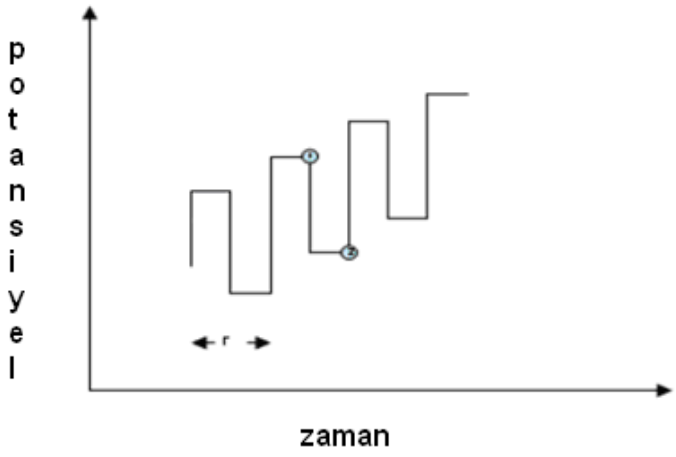
DPV'nin diğer polarografik yöntemlerden farkı, potansiyel zaman ayarlaması ve akım ölçme düzeneğinin kapasitif akımın etkisinin en aza indirilmesini sağlayacak bir şekilde olmasıdır. Voltamogramlardaki pik akımlarının yüksekliği, aşağıdaki eşitlikte (Eşitlik 2.6) de görüleceği gibi ilgili analitin derişimiyle doğru orantılıdır:

$$i_p = \frac{nFACD^{1/2}}{\sqrt{\pi\ t}}\left(\frac{1-\sigma}{1+\sigma}\right) \qquad (2.6)$$

Burada, $\sigma = \exp[(nF/RT)(\Delta E/2)]$'dir ve ΔE puls genişliğidir (Fundamentals of analytical chemisrty).

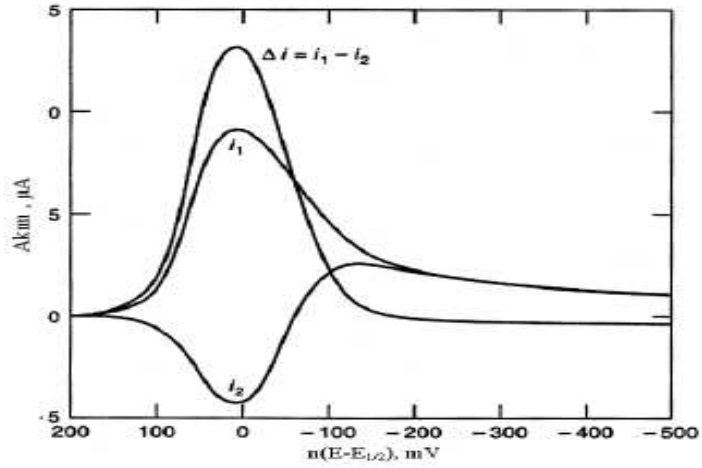
2.3.1.5 Kare dalga voltametrisi

Bu yöntem son derece hızlı ve duyarlı olmasından dolayı diğer yöntemlere üstünlük sağlamıştır. Voltamogramın tamamı 10ms'den daha az sürede elde edilir



Şekil 2.5 Bir kare dalga voltametrisinde uyarma sinyalinin oluşumu.

Şekilde kare dalga voltametrisinde elde edilen basamaklı sinyal görülmektedir. Basamaklı sinyalde her basamağın boy ve puls periyodu eşit olup bu yaklaşık 5ms civarındadır.



Şekil 2.6 Tersinir bir reaksiyon için kare dalga voltamogramı.

İ1: ileri doğru akım, i2: geriye akım, Δi : net akım

Yukarıdaki şekilde tersinir bir reaksiyonun kare dalga voltamogramı görülmektedir. Kare dalganın anodik ve katodik bölgesindeki iki noktaya ait akım değerlerinin farkları alınarak akım hesaplanır. Yani elektrot tepkimelerinde yükseltgenme ve indirgenmede oluşan akım farkları alınır. Akımlardan birinin değeri negatif olduğu için fark akımların toplamını verir. Kare dalga voltametrisinin tayin sınırları 10^{-7} ile 10^{-8} M olduğundan dolayı hem süresinin daha kısa oluşu hem de tayin sınırının düşük olmasından dolayı madde analizlerinde çok kullanılan bir yöntemdir (Fundamentals of analytical chemisrty).

2.3.1.6 Sıyırma voltametrisi

Eser elementlerin tayini için duyarlı metotlara duyulan ihtiyacı karşılamak için son 20 yılda sıyırma teknikleri geliştirilmiştir. Karışım analizlerine uygulanabilirliği, cihazların ucuzluğu ve ölçüm kolaylığı sebebiyle analizcilerin dikkatleri bu metot üzerinde yoğunlaşmaktadır. Elektroanalitik metotlar içerisinde en duyarlısı sıyırma metotlarıdır.

Bu yöntemle analizde, analizi yapılacak madde seyreltik çözeltiden indirgenme veya yükseltgenme suretiyle alınarak elektrot yüzeyinde biriktirilir. Bu basamakta yapılan

işlem bir elektrokimyasal ön deriştirme işlemidir. Daha sonra elektroda pozitif (anodik) veya negatif (katodik) yönde potansiyel taraması uygulanır. Bu tarama esnasında elektrot yüzeyinde yoğunlaşmış madde indirgenme veya yükseltgenme ile elektrot yüzeyinden sıyrılarak tekrar çözeltiye geri kazanılır. Metoda sıyırma voltametrisi adı verilmesinin sebebi işte bu basamak dolayısıyladır. Bu esnada oluşan akım ölçülerek madde miktarı tayin edilir. Bu yöntemle 10^{-6} ile10^{-9} M aralığında çözeltilerin analizi yapılabilir (Fundamentals of analytical chemisrty).

2.4 Kaynak Araştırması

Song et al. (2003a) yılında doğrusal taramalı polarografik yöntemle telmisartanın farmasötik maddeden tayini ile ilgili çalışma yapmışlardır. 0,8 M amonyak-amonyum klorür tamponu (pH=8,9) içerisinde telmisartanın polarografik özellikleri araştırmışlardır. Katalitik hidrojen dalgasına tekâmül eden, -1,30 voltta bir indirgenme piki elde etmişlerdir. Katalitik hidrojen dalgasına bağlı olarak, telmisartan tayini için doğrusal taramalı polarografi yöntemi ile bir metot geliştirmişlerdir. Kalibrasyon eğrisinin $2{,}0\text{x}10^{-7}$ ile $3{,}0\text{x}10^{-6}$ M arasında doğrusal olduğunu gözlemişlerdir. Telmisartanın tayin sınırını 1,0 $\text{x}10^{-7}$ M olarak bulmuşlardır. Biyolojik materyalden ön ayırmasız olarak ve kapsül formlarından telmisartanın hızlı bir şekilde tayinini bu metotla başarılı bir şeklide yapmışlardır.

Song et al.(2003b) yaptıkları ilk çalışmanın ardından telmisartanın tayini için, farmasötik materyalde ve serumda paralel katalitik hidrojen dalgası metodunu geliştirmişlerdir. Bu çalışmada amonyak-amonyum klorür tamponunun içine bir de hidrojen peroksit eklemişlerdir. Hidrojen peroksit yokluğunda -1,30 voltta çıkan indirgenme piki katalitik hidrojen dalgası olduğunu, hidrojen peroksit eklendiğinde ise bu indirgenme pikine paralel katalitik bir hidrojen dalgası dahil olduğunu gözlemişlerdir. Bu dalganın katalitik hidrojen dalgasından 60 kez daha analitik duyarlılığa sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Paralel hidrojen dalgasına dayanarak telmisartanın doğrusal taramalı polarografik tayinini geliştirmişlerdir. Kalibrasyon eğrisi $2{,}0\text{x}10^{-8}$ ile $2{,}0\text{x}10^{-6}$ M arasında doğrusal çıktığını ve alt tayin sınırını $1\text{x}10^{-8}$ M olarak bulmuşlardır. Bu metot ile kapsüllerdeki veya biyolojik materyaldeki

telmisartanın direk olarak tayinini yapmışlardır. Bu metotdun CZE ve MEKC metotlarına göre basit, hızlı ve tekrarlanabilirliği bakımından daha avantajlı olduğunu görmüşlerdir.

Huang et al. (2007) yılında sodyum dodesil benzen sülfonat çözeltisinde telmisartanın voltametrik tayinini araştırmışlardır. Bu çözeltide telmisartanın duyarlı hızlı bir elektrokimyasal yöntemle tayinini geliştirmişlerdir. $7,5x10^{-5}$ M SDBS ve 0,1 M $HClO_4$ çözeltilerinde asetilen siyahı pasta elektrodu ile iyi gözüken duyarlı yükseltgenme piki gözlemlemişlerdir. SDBS yokluğunda bu pik zayıf ve pik akımı çok düşük çıkarken SDBS varlığında ise bu pik ile telmisartanın tayinini yapmışlardır. Voltamogram incelendiğinde 1,47 voltta bir yükseltgenme pikine rastlamışlar ve telmisartanı diferansiyel puls yöntemini kullanarak tayin etmişlerdir. Telmisartanın tayini için deneysel bütün parametreler optimize ederek duyarlı ve basit bir metot geliştirmişlerdir. Yükseltgenme piki ile, telmisartanın $2,5x10^{-7}$M ile $2,0x10^{-5}$ M konsantrasyon aralığında doğrusal olduğunu bulmuşlardır. Bu yeni metot ile telmisartanın ilaçlardan tayinini başarılı bir şekilde yapmışlardır.

Hempen et al.(2006a) yılında kan plazmasındaki telmisartanın tayini için yöntem geliştirmişlerdir. Eliza, antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif ölçüm yöntemidir. Kan plazmasındaki telmisartanın bu yöntem ile hızlı ve kolay tayinini yapmışlardır. Bu yöntemde MNBDH'nın, MNBDA ya dönüşmesine dayanarak flüoresans spektroskopisi ile tayin yapmışlar; alt tayin sınırını 0,1ng/ml ve kantitatif tayin sınırını 0,3ng/ml ve çalışma aralığını ise 0,3ng/ml ile 300ng/ml olarak bulmuşlardır.

Hempen et al.(2006b) diğer çalışmaya ek olarak, kan plazmasındaki telmisartanın sıvı kromotografisi ve tandem kütle spektrometri yöntemi ile tayinini geliştirmişler, eliza yöntemi ile bu yöntemi karşılaştırmışlar ve farmakinetiğini çalışmışlardır. Bu yöntemde de alt tayin sınırını 0,3ng/ml ve kantitatif tayin sınırını 0,9ng/ml bulmuşlardır. 0,9ng/ml ile 1000ng/ml arasında doğrusal bir çalışma aralığı gözlemlemişlerdir. 4 sağlıklı gönüllüden alınan 48 kan plazması örneği analiz etmişler ve diğer yöntem ile

karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak telmisartanın kan plazmasından tayini için geliştirilen, birbirlerinden bağımsız ve yeni olan bu iki analitik metot ile incelemesi yapılan örnekler için karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmişlerdir.

Torrealday et al. (2002) ürede telmisartanın tayini için yüksek performanslı sıvı kromotografisi ile florimetrik metot geliştirmişlerdir. Bu metotta HPLC için Novapak C18 kolonu (3,9x150mm,4 μm) kullanmışlardır. Mobil faz olarak asetonitril ve fosfat tamponu (pH=6, 5mM) (45:55, v/v) karışımını kullanmışlar ve akış hızı dakikada 0,5ml olacak şekilde pompalamışlardır. Sırayla 305 ve 365 nm dalga boyunda yayılma ile dışarı çıkan maddeyi monitörde gözlemişlerdir. Bu ayırmayı oda sıcaklığında yapmışlardır. Deneysel tasarım yoluyla kromotografik değişkenleri optimize etmişlerdir. Hipertansif hastaların ürelerindeki telmisartanın tayinini bu metotla doğru, kesin(gün içi ve günler arası standart sapmasını %8den daha az), duyarlı (kantitatif tayin sınırını 1μg/l) olduğunu ortaya çıkarmışlardır. İlaç alındıktan 36 saat sonra farklı zaman aralıklarında telmisartanın konsantrasyon düzeylerini incelemişlerdir.

Li et al. (2005) kan plazmasındaki telmisartanın tayini için sıvı kromotografi ile tandem kütle spektrometrisini kullanmışlardır. Hızlı, seçici ve duyarlı bir yöntem geliştirmişlerdir. Ayırma için içinde metanol, 10mM amonyum asetat(85:15, v/v), pH'ı 4,5 'a ayarlanmış formik asitli mobil faz kullanmışlar, plazmadan telmisartanı ve iç standart(difenilhidramin), dietil eter-diklorometanı(60:40,v/v) kullanarak ekstarkse etmişlerdir. Deney 0,5-600ng/ml aralığında doğrusal sonuçlar vermiş ve kantitatif tayin sınırını 0,5ng/ml ve alt tayin sınırını 0,05ng/ml olarak bulmuşlardır. Gün içi ve günler arası kesinlik sıra ile %6,7 ve %8,1 den küçük olduğunu bulmuşlar ve doğruluk %88,9ile %111 arasında olduğunu gözlemişlerdir. Bu deneyle, sağlıklı gönüllülere ağızdan alınan 80 mg'lık doz verilerek farmakinetik özelliklerini araştırmışlardır.

Dağlı ve Karaca (2006) yılında hipertansif olgularda nebivolol ve telmisartan'ın kan basıncı diyastolik fonksiyonlarını, lipid ve glikoz metabolizması üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmaya yaş ortalaması 50–60 olan esansiyel hipertansiyonlu 100 hasta almışlar. Elli hastaya nebivolol 5mg/gün, diğer 50 hastaya ise telmisartan

80mg/gün altı ay süre ile vermişlardir. Ortalama kan basıncı nebivolol grubunda 108mmhg olan basınç, 88mmhg' düşmüş; telmisartanda ise 108mmhg olan basınç 95mmhg'ya düşmüş olduğunu gözlemişlerdir. Her iki ilaçta lipid metabolizmasını olumlu yönde etkilemiş olduğunu görmüşlerdir. Nebivolol kan basıncı, diyastolik fonksiyonlar ve sol ventrikül kitlesi üzerine olan etkisi telmisartandan daha iyi olduğunu görmüşlerdir. Yaptıkları çalışmanın esansiyel hipertansiyon tedavisinde seçilecek ilacın, kan basıncı etkin düşürme özelliğinin farmakokinetik özelliklerinden daha ön planda olması gerektiğini desteklediğini söylemişlerdir.

Alonso et al. (2002) yılında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan cilazapril, quinapril ve ramipril farmasötik materyalden kare dalda voltametrisi ile tayinini incelemişlerdir. Bu ilaçların, asılı cıva elektrotta, Britton-Robinson tamponu ile pH aralığı 3,5–13 arasında indirgendiğini gözlemişlerdir. Kare dalga yönteminin, bu ilaçların kantitatif voltametrik tayini için, çok uygun elektroanalitik tekniklerle karşılaştırılabildiğini söylemişlerdir. Kimyasallar ve ensturman değişkenleri optimize etmişlerdir.-1,21voltta bir indirgenme piki elde etmişlerdir. Analizi, 0,02M borat tamponunda pH 9,5 de ve 0,5M KCl çözeltisinde, puls genliği 50mVve frekansı 150hz olacak şekilde yapmışlardır. Pik akımı ile konsantrasyon arasında doğrusal bir ilişki bulmuşlardır. İster yalnız ister hidroklorotiyazid karışımları olsun, farmasötik materyalden bu ilaçların direk tayinini başarılı bir şekilde yapmışlardır.

Baranowska et al.(2008) yılında bazı ilaçların diferansiyel puls voltametrisi tekniği ile insan idrarında tayinini araştırmışlardır. Model çözeltiler ve insan idrarı örneğinde, önceden ekstraktı yapılarak, seçili ilaçların anında tayini, yeni, basit, duyarlı diferansiyel pul voltametri yöntemiyle tayinini geliştirmiş ve uygulamışlardır. Dört farklı gruba (antibiyotik, analyazik, demulsent, diüretik) ait olan parasetamol, furosemide, dipirone, cefazolin ve deksametazonun analizini yapmışlardır. Voltametrik analiz için hazırlanan idrar örneklerinin analitik metodu, sıvı-sıvı ekstraksiyon ve katı-faz ekstraksiyon, çalışmışlar ve şartları optimize etmişlerdir. Çalışma elektrodu olarak asılı cıva elektrot(HMDE) ve grafit elektrot kullanmışlar. Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot, karşıt elektrot olarak ise platin tel kullanmışlardır. pH'2,4 olan Britton-Robinson tamponunda kantitatif analiz için ideal koşulları elde etmişlerdir.

Kalibrasyon eğrisi metodu ve standart ekleme metodu ile kantitatif analizi yapmışlar. Analiz edilen ilaçların kalibrasyon eğrilerinin sıra ile bu konsantrasyonlarda: 6,61-66,10 μM parasetamol; 6,05-54,42 μM furosamide; 6,00-65,00 μM dipirone; 4,20-33,58 μM cefazolin; 0,51-3,06 μM deksametazon, doğrusal olduğunu görmüşlerdir. İnsan idrarında analiz edilen ilaçların tayinini başarılı bir şekilde yapmışlardır.

2006 yılında Jain et al. (2006) antihelmitik ilaç olan pirantel pomadın bulk çözeltisinde ve farmasotik preparatlarda elektroanalitik metotlarla tayini araştırmışlardır. Pirantel pomadın elektrokimyasal davranışlarını Britton-Robinson tamponunda değişik voltametrik ve polarografik yöntemleri kullanarak incelemişlerdir. Diferansiyel pul voltametrisi ve dönüşümlü voltametriyi kullanarak farmasötik preparatlardan ilacın tayini için yöntem geliştirmişlerdir. Tüm pH aralıklarında pirantel pomat için iyi tanımlı katodik dalga ve bir tane anodik pik gözlemişlerdir. Jain ve arkadaşları aktarılan elektron sayısı hesaplamış ve indirgenme reaksiyonunu tanımlamışlardır. Sonuçlar elektrot sürecinin tersinir ve difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir. Pik akımının, $4x10^{-4}$ M ile $2x10^{-2}$ M konsantrasyon aralığında doğrusal olduğunu bulmuşlardır. Alt tayin sınırını $2,45x10^{-5}$ M, kantitatif en küçük tayin sınırını $8x10^{-5}$ M olarak bulmuşlardır.

Uslu et al.(2005) glassi karbon elektrot ile vardenafilin elektrokimyasal davranışlarını incelemişlerdir; tabletlerden ve insan kanından tayinini araştırmışlardır. Vardenafilin voltametrik davranışları dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametrisi ve Osteryoung kare-dalga voltametrisi yöntemleri ile incelenmişlerdir. Değişik destek elektrolitlerde pH 1,00-12,00 aralığında vardenafil, tersinmez anodik dalga sergilemiştir. Akım konsantrasyon eğrisinin $4x10^{-7}$ M ile $2x10^{-5}$ M aralığında doğrusal ve bu doğrunun kolerasyon katsayısını 0,999 olarak bulmuşlardır. Dalganın karakterini tersinmez ve difüzyon kontrollü olduğunu bulmuşlardır. İnsan kanında ve tabletlerde vardenafil tayini için geliştirilen metotu başarı ile uygulamışlardır. Dahası, önerilen metot ile elde ettikleri sonuçları yüksek performanslı sıvı kromotografisi (HPCL) metodu ile karşılaştırmışlardır.

Lu et al (2004) yılında tarafından metronidazolün elektorkimyasal davranışları incelenmiştir. Metronidazolün tayini için basit, duyarlı elektrokimyasal metot geliştirmişlerdir. Deneylerde çalışma elektrodu olarak nano yapılı film kaplı glassi karbon elektrot kullanmışlardır. Metranidazol, pH'ı 9,0 olan Britton-Robinson tamponunda, -0,71 V potansiyelde iyi tanımlı bir indirgenme piki vermiştir. Metronidazolün tayini için bütün elektrokimyasal parametreler optimize edilmiştir. Tayin sınırını 2 dakika biriktirme süresi sonunda $6x10^{-9}$ M olarak bulmuşlardır. Metronidazolün ilaçlardan tayinini bu metotla başarılı bir şekilde yapmışlar, önerilen metot ile elde ettikleri sonuçları, spektrofotometrik metot ile karşılaştırmışlardır.

Aslanoğlu and Peker (2005) yılında arkadaşları ile beraber metimazolün potansiyometrik ve voltametrik tayini için çalışmalar yapmışlardır. Metimazolün tayini pH' 7,4 olan 0,1 M Tris-HCl tamponunda kare dalga yönteminde ve bazik ortamda iyon ile reaksiyonunun potansiyometrik titrasyonunda araştırmışlardır. Potansiyometrik tayinde, tayin aralığını 10-500 μmol olarak tespit etmişlerdir. Potansiyometrik titrasyon yardımıyla konsantrasyon aralığı 0,75-1,25 M olan sodyumhidroksit ile stokiyometrik reaksiyon elde etmişlerdir. Kare dalga yöntemiyle 1-700 μmol konsantrasyon aralığında doğrusal kalibrasyon grafiğini çizmişlerdir. En düşük metimazol konsantrasyonunu 0,5 μmol/L olarak bulmuşlardır. Potansiyometrik titrasyonda bağıl standart sapmayı %0,81 ve tiramazolün voltametrik analizinde kare dalga yöntemiyle ise %2,89 olarak elde etmişlerdir. Ön ayırma olmaksızın ilaç örneklerinden metimazolün tayinini sodyum hidroksitle iyot kullanılan potansiyometrik titrasyon kullanılabilir olduğunu sonuçlar ile göstermişlerdir.

Belal et al.(2002) yılında insan idrarında ve doz formlarında josamycinin voltametrik tayini araştırmışlardır. Makrolid antibiyotiği olan josamycinin voltametrik davranışlarını doğru akım, alternatif akım ve diferansiyel puls voltametrisi ile çalışmışlardır. pH aralığı 7-12 olan Britton –Robinson tamponunda ilaç katodik dalga oluşturmuş. pH 10'da difüzyon akımı sabiti 1,06± 0,19 (n=5) olan iyi tanımlı katodik dalga gözlemişlerdir. Bu dalga difüzyon kontrollü ve adsorpsiyondan kısmı etkilenmeli olduğu karakterize edilmiştir. Akım konsantrasyon eğrisi sıra ile 10-60 μg/mL doğru akım için, 6-50 μg/mL DPV için doğrusallık göstermiştir. Minimum tayin limitini 1,2

μg/mL (1,9x 10^{-6} M) DPV için bulmuşlardır. Josamycinin ilaçlardan tayini için önerilen metot doğru akım ve DPV yöntemleri ile uyum sağlamıştır. Elde edilen sonuçların üretici tarafında verilen değerler ile uyum sağladığını gözlemişlerdir. Aktarılan elektron sayısını hesaplamışlar ve uygun bir indirgenme mekanizması belirlemişlerdir.

Beltagi et al. (2001) yılında meloksikamın elektrokimyasal davranışını incelemişlerdir. Meloksikamın elektrokimyasal indirgenmesi geniş bir pH aralığında, çeşitli sulu çözeltilerde cıva elektrodu kullanarak çalışmışlardır. İlacın indirgenmesi asidik ortamda tek indirgenme basamağı; hafif asidik ve nötral ortamda iki indirgenme basamağı oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Meloksikam bazik ortamda pH'tan bağımsız tek indirgenme basamağı göstermiş, elektrot işleminin tersinmezliği değişik kriterler ile doğrulanmış, bütün pH değerlerinde maddenin cıva elektrot üzerine adsorpsiyonu gözlenmiştir. Tartışılabilir bir indirgenme mekanizması sunmuşlardır. Diferansiyel puls voltametriyi kullanarak ilaç, pH'ı 4,0 olan Britton –Robinson tamponunda, -1,286 voltta iyi tanımlı voltametrik pik vermiştir(Ag/AgCl). Geliştirdikleri bu yöntemin 1x10^{-8} M ile 5,0x10^{-6} M konsantrasyon aralığında meloksikamın tayini için uygulanabilir olduğunu görmüşlerdir.

Alghamdi et al.(2006) yılında danazol adlı ilacın voltametrik tayini ile araştırmalar yapmışlardır. Yöntem olarak kare dalga adsorptif sıyırma voltametrisi ile, asılı cıva elektodu kullanarak farmasötik preparatlardan bu ilacın elektrokimyasal analizini geliştirmişler ve test etmişlerdir. Dönüşümlü ve SW-AdSV voltamogramlarında Alghamdi ve arkadaşları tek, iyi tanımlı, tersinmez katodik pik gözlemlemişlerdir. Danazolün tayini etkileyen çeşitli kimyasal ve enstrümantal parametreleri optimize etmişler. Konsantrasyon aralığı 7,5x10^{-8} M ile 3,75x10^{-7} M'da (r =0,999) SW-AdSV'sinde gözlenen pik doğrusallık gösterdiğini; öngörülen tayin sınırını 5,7x10^{-9} M olarak bulmuşlardır. Geri kazanımı 100,9±1,2%, bağıl standart sapma 1,07% elde etmişlerdir. Önerilen elektrokimyasal yöntemi çok başarılı bir şekilde danazolün tayini için farmasötik kapsüllere uygulamışlar; ortalama geri kazanımı 100,48±0,87% bulmuşlardır. Geliştirilen metotla ilgili sonuçları rapor edilen diğer analitik metotlar ile karşılaştırmışlardır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Telmisartan — Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
- Hidroklorik asit — HCl, Merck
- Borik asit — H_3BO_4, Merck
- Fosforik asit — orto-H_3PO_4, Pancreac
- Sodyum hidroksit — NaOH, Merck
- Amonyak — NH_3 , Merck
- Amonyum klorür — NH_4Cl, Merck
- Asetik asit — CH_3COOH, Merck
- Cıva — Hg, Analar BDH Chemicals
- Argon gazı — Ar, Oksan Koll.ŞTİ.
- Damıtık su — GFL 2104

3.2 Kullanılan Cihazlar

- Polarografik analiz cihazı — CHI 760 B
- Elektrot sistemi — BAS MF-2092, 100 μm
- Hassas terazi — GEC AVERY
- pH metre — Thermo Orion Model 720A
- pH metre elektrodu — Orion cam pH elektrodu (912600)
- Etüv
- Mikropipet
- Ultrasonik banyo — Ultrasonic LC30H
- Platin tel — BAS MW-1032
- Ag/AgCl — BAS MF-2052 RE-5B

3.3 Kullanılan Cam Malzemeler

- Cam pipet
- Ölçülü balon
- Beher
- Polarografik hücre
- Havan

3.4 Farmasötik Preparatlar

Bu çalışmada kullanılan farmasötik preparatlar Mikardis ve Pritor etiketi ile piyasada kullanılmakta olan ilaçlardan hazırlanmıştır. Söz konusu ilaçlar eczanelerden temin edilmiştir.

3.5 Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışı

- Britton-Robinson Tamponu(BR): 2,470 g borik asit, 2,700 mL fosforik asit ve 2,300 mL asetik asit karıştırılıp su ile çözüldükten sonra toplam hacim bir litreye tamamlanmış ve 0,200M NaOH kullanılarak istenilen pH'a ayarlanmıştır.
- Amonyak-amoyumklorür tamponu: %25'lik amonyak(merck) çözeltisi ile saf amonyumklorür(merck) tuzu kullanılarak pH değeri yaklaşık 10 olacak şekilde hazırlanmış ve hacmi 1 litreye tamamlanmıştır.
- NaOH çözeltisi: NaOH katısı kullanılarak yaklaşık 0,200M'lık NaOH çözeltisi hazırlanmış ve stok çözelti hazırlama ve çözelti pH ayarlamalarında bu çözelti kullanılmıştır.
- Stok telmisartan çözeltisi: 0,0691gram telmisartan alınıp ve 0,200 M NaOH çözeltisi içerisinde çözülmüş ve hacmi ölçülü balonda 50 ml tamamlanarak $2{,}68 \times 10^{-3}$ M telmisartan çözeltisi elde edilmiştir. DPV, CV, SWV çalışmaları yapılırken bu stok çözeltiden alınarak gerekli seyreltmeler yapılmış ve deneylerde kullanılmıştır.

3.6 Kullanılan Malzeme ve Maddenin Temizliği

3.6.1 Cıvanın temizlenmesi

Çalışmaların yapılacağı elektrokimyasal çalışma sistemi cıva damlası kararlı ve sabit olacak şekilde hazırlanmıştır. Cıva kılcalı çalışmaları engelleyecek kirlilik ve safsızlıklardan korunmuştur. Bunun için her çalışma öncesinde kılcal yaklaşık 10 dakika kadar seyreltik nitrik asit çözeltisinde tutulup saf su ile temizlenmiştir.

3.6.2 Argon gazı

Bu tez çalışmasındaki elektrokimyasal deneyler tamamen oksijensiz ortamda gerçekleştirilmiştir. Bu amaç için ortamındaki çözünmüş oksijen argon(oksa Kol. STİ) gazı ile temizlenmiş ve deney anında çözelti argon gazı atmosferinde tutulmuştur.

3.7 Telmisartanın Analizleri

3.7.1 Polarografik yöntemler

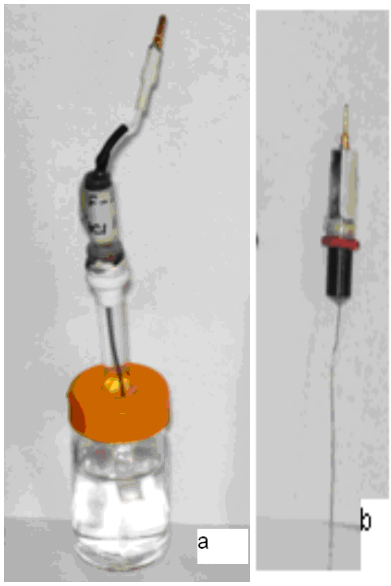
3.7.1.1 Elektrokimyasal hücre düzeneği

Polarografik çalışmalar CH Instruments Electrochemical Workstation CHI760B adlı cihazda yapılmıştır. Deneyler CHI 760B cihazın ana ünitesine bağlı olan CGME hücre standında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1 Çalışmanın yapıldığı elektrokimyasal sistem: CH Instruments Electrochemical Workstation CHI760B ve CGME hücre standı

Bu cihaz ile telmisartan için uygun deney parametreleri, deney tamamlandığında deney verileri, grafik olarak elde edilebilmekte ve grafikler, daha önce elde edilenlerle üst üste çakıştırılarak karşılaştırılabilmektedir.



Şekil 3.2.a. Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan Ag/AgCl referans elektrot,
b. Elektrokimyasal çalışmalarda kullanılan Pt karşıt elektrot

Deney sırasında referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot; karşıt elektrot olarak Pt tel ve çalışma elektrodu olarak CGME hücre standında bulunan asılı cıva elektrot kullanılmıştır. Bu deney düzeneğinde dönüşümlü voltametri deneyleri(CV), diferansiyel puls voltametri deneyleri (DPV), kare dalga voltametri deneyleri (SWV) yapılmıştır.

3.7.1.2 CV deneyin yapılışı

Bölüm 3.7.1.1'de çalıştığımız elektrokimyasal hücrenin nasıl olduğu anlatıldı. Destek elektrolit olarak seçilen ve pH'sı ayarlanmış BR tamponu veya Amonyak-amonyumklorür tamponu belirli hacimde alınarak elektrokimyasal hücreye konulmuş ve 5 dakika süre ile argon gazı geçirilmiştir. Çalışmaların yapılacağı sınır potansiyel değerlerinin belirlenmesi için bir takım ön denemeler yapılmış ve çalışma potansiyel penceresinin 0 V ile -1,75 V olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1).

Potansiyel sınır değerleri belirlendikten sonra elektrokimyasal çalışma hücresindeki çözücü destek elektrolit içerisine belirlenen derişimlerde telmisartan bulunacak şekilde stok çözelti eklemeleri yapılmıştır. Bu eklemeler için mikro pipetler kullanılmıştır. 10^{-7}M mertebesindeki telmisartan derişimleri için $2{,}68\text{x}10^{-3}$M olan stok çözeltiden alınan bir miktar, ön seyreltme yapılarak eklemelerde olası hatalar önlenmiştir.

CV çalışmalarında sabit telmisartan derişimlerinde tarama hızının pik akımına etkisi çalışılmıştır. Bu çalışma için 0,025 V/s ile 10 V/s arasındaki tarama hızlarındaki voltamogramlar alınmıştır (Şekil 4.4).

3.7.1.3 Diferansiyel puls voltametrisi deneyinin yapılışı

Dönüşümlü voltametri çalışmalarında kullanılan aynı elektrokimyasal hücrede, daha önceden CV deneylerinde belirlenen potansiyel aralığında, yapılan çalışmalarda tarama hızı 0,02 V/s; puls genliği olarak 0,050 V değerleri seçilmiştir. Belirlenen bu parametre değeri kullanılarak farklı derişimlerdeki telmisartan çözeltisinde ölçümler alınıp,

telmisartan derişimine karşı pik akımı değişimleri kaydedilmiş ve bu verilerde kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.9 - 4.10).

3.7.1.4 Kare dalga voltametrisi deneyinin yapılışı

Dönüşümlü voltametri deneylerinde kullanılan elektrokimyasal hücrede, daha önce yapılan CV deneylerinde belirlenen potansiyel penceresinde, kare dalga yöntemi için gerekli parametreler ayarlandıktan sonra çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Telmisartanın stok standart çözeltisinden elde edilen farklı derişimler için voltamogramların pik akımları ve pik potansiyelleri kaydedilmiştir. Elde edilen veriler kullanılarak derişime karşı pik akımı değerleri ile kalibrasyon grafikleri çizilmiştir (Şekil 4.13)

3.7.1.5 Adsorptif sıyırma

Dönüşümlü voltametri deneylerinde kullanılan elektrokimyasal hücrede, daha önce yapılan CV deneylerinde belirlenen potansiyel penceresinde, adsorptif sıyırma yöntemi çalışmaları yapılmıştır. Voltamogramda çalışılabilecek pikin varlığı görüldüğünde, sıyırma deneyleri için gerekli olan optimizasyon çalışmaları (biriktirme süresi, biriktirme potansiyeli, karıştırma hızı) yapılmıştır. Optimizasyon çalışmalarında elde edilen verilere uygun olarak, daha önceden belirlenmiş olan potansiyel aralığında, farklı telmisartan derişimlerinde voltamogramlar alınarak pik akımları ve potansiyelleri kaydedilmiştir. Bu verilere dayanarak derişime karşı pik akımı kullanılarak kalibrasyon grafikleri çizilmiştir.

3.7.2 Yöntemin optimizasyonu

Telmisartanın analizi için DPV, SWV ve Adsorptif sıyırma yöntemleri denenerek en uygun yöntemin SWV olmasına karar verilmiştir. Bu yöntemin DPV yönteminden daha hızlı olması ve kalibrasyon eğrisinin regresyonunun DPV yöntemi ile elde edilen kalibrasyon eğrisi regresyonundan daha iyi çıkması, telmisartanın voltametrik metotla kantitatif tayini için SWV yöntemini seçmemize neden olmuştur. Adsorptif sıyırma

çalışmalarında edilen kalibrasyon eğrisinin doğrusal çıkmaması nedeniyle DPV metodu ile adsorptif sıyırma çalışmalarının sonuçları analiz için kullanılmamıştır. Seçilen bu yöntemde cihaza ait parametreler değiştirilerek araştırılmış, çalışılması gereken uygun potansiyel aralığı belirlenmiştir.

3.7.3 Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması

Daha önce belirlenen optimum koşullarda elektrokimyasal çalışma ortamı oluşturularak ortamdaki telmisartan derişim $1{,}00x10^{-7}$M ile $6{,}00x10^{-5}$M arasında olacak şekilde farklı derişimlerde telmisartan içeren çözeltiler, stok çözeltilerden gerekli miktarda eklemeler yapılarak hazırlanmıştır. Her bir derişimde 5 seri ölçüm yapılıp, ölçümlerde elde edilen ve birbirinden anlamlı şekilde farklı olmayan pik akımlarının ortalaması kullanılarak telmisartan derişimine karşı pik akımı davranışı grafiğe aktarılarak kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur. Elde edilen kalibrasyon grafiği kullanılarak numunelerin telmisartan içeriği tayin edilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.7.4 Yöntemin farmasötik preparatlara uygulanması

3.7.4.1 Geri kazanım deneyleri

Yöntem, Türkiye'de Mikardis ve Pritor etiketleri ile piyasada bulunan 2 farklı firmaya ait ilaç örneklerine uygulanmıştır. Bu yöntemi iki farklı destek elektrolit içerinde uygulanıp elde edilen sonuçlar bölüm 4'te açıklanmıştır. Burada tek destek elektrolit de yapılan deney anlatılacaktır. Diğer destek elektrolit ortamı kullanılarak yapılan analizlerde benzer çalışmalar yapılmıştır.

Aynı firmaya ait olan ve etiketi üzerinde içerdiği telmisartan miktarı belirlenmiş olan 9 adet tablet hassas terazi kullanılarak tartılıp havanda toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilen ilaçları iyice karıştırıp homojenleştirdikten sonra bu numuneden her seferinde farklı miktarlarda olmak üzere 3 farklı örnek alınmış ve alınan miktara göre 250 mL'lik veya 500mL'lik ölçülü balonlarda yaklaşık 0,200 M'lık NaOH çözeltisi kullanılarak

çözülmüştür. Çözme işleminden sonra çözelti hacmi destek elektrolit kullanılarak tamamlanmış ve yaklaşık 15 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Hazırlanan bu çözeltilerden elektrokimyasal hücreye aktarılmak üzere 15 mL alınıp çalışmaların yapılacağı pH ayarlaması için yaklaşık 0,200M'lık çözeltisi kullanılmıştır. Optimum koşullara getirilen bu çözeltiden mikro pipet kullanılarak elektrokimyasal çalışma hücresine farklı miktarlarda eklenerek oluşturulan her bir çalışma çözeltisinden seri olarak 5'er tane ölçüm alınmış ve bu ölçümlerin sonuçları değerlendirilmiştir. Hesaplamalarda çözeltilerin aktarılması ve pH ayarlanması esnasında meydana gelen seyrelme faktörleri (oranları) titizlikle dikkate alınmıştır.

Elektrokimyasal hücredeki destek elektrolit üzerine bu çözeltiden doğruluk ve kesinliği en iyi olduğu derişimi sağlamak üzere μL düzeyinde eklemeler yapılmış ve voltamogramlar kaydedilmiştir. Bulunan akımlara kalibrasyon eğrisinden karşı gelen derişimler bulunarak preparatlardaki telmisartan miktarları hesaplanmıştır.

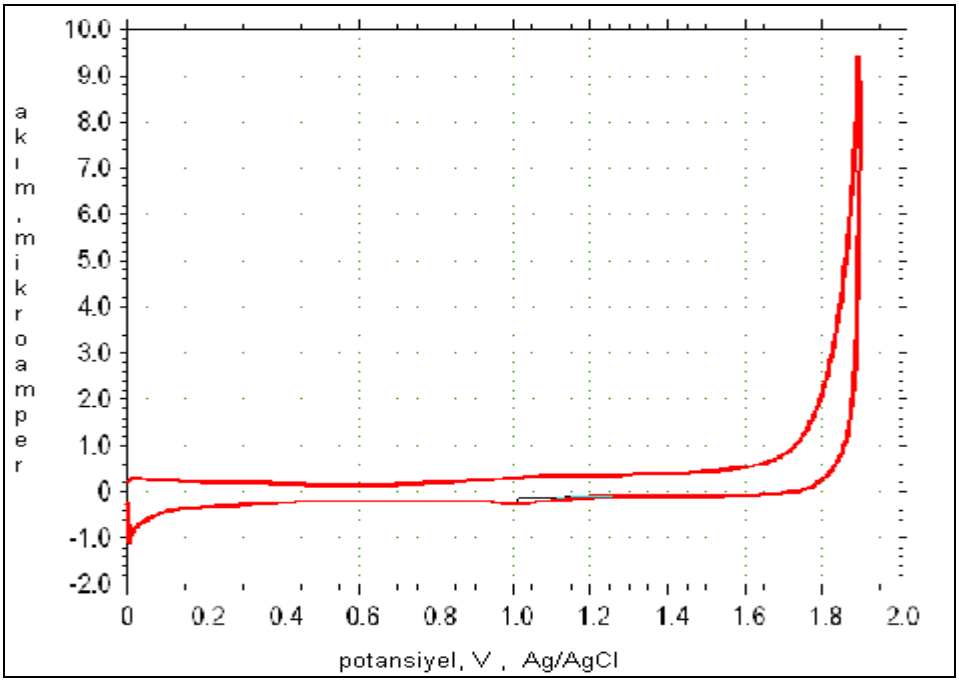
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, telmisartanının iki farlık destek çözeltisinde içinde elektrokimyasal davranışları incelenip ve iki farlı destek çözeltisinde numune analizleri yapılmıştır. Kullanılan destek elektrolitlerden ilki amonyak-amonyumklorür tamponu diğeri ise Britton-Robinson tamponudur**.** Telmisartanın destek elektrolitlerdeki elektrokimyasal davranışları asılı cıva elektrot kullanılarak araştırılmıştır. Bu çalışmalar için dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametrisi, kare dalga voltametrisi ve adsroptif sıyırma yöntemleri kullanılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular ve yorumlar aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

4.1 Amonyak-Amonyumklorür Tamponu

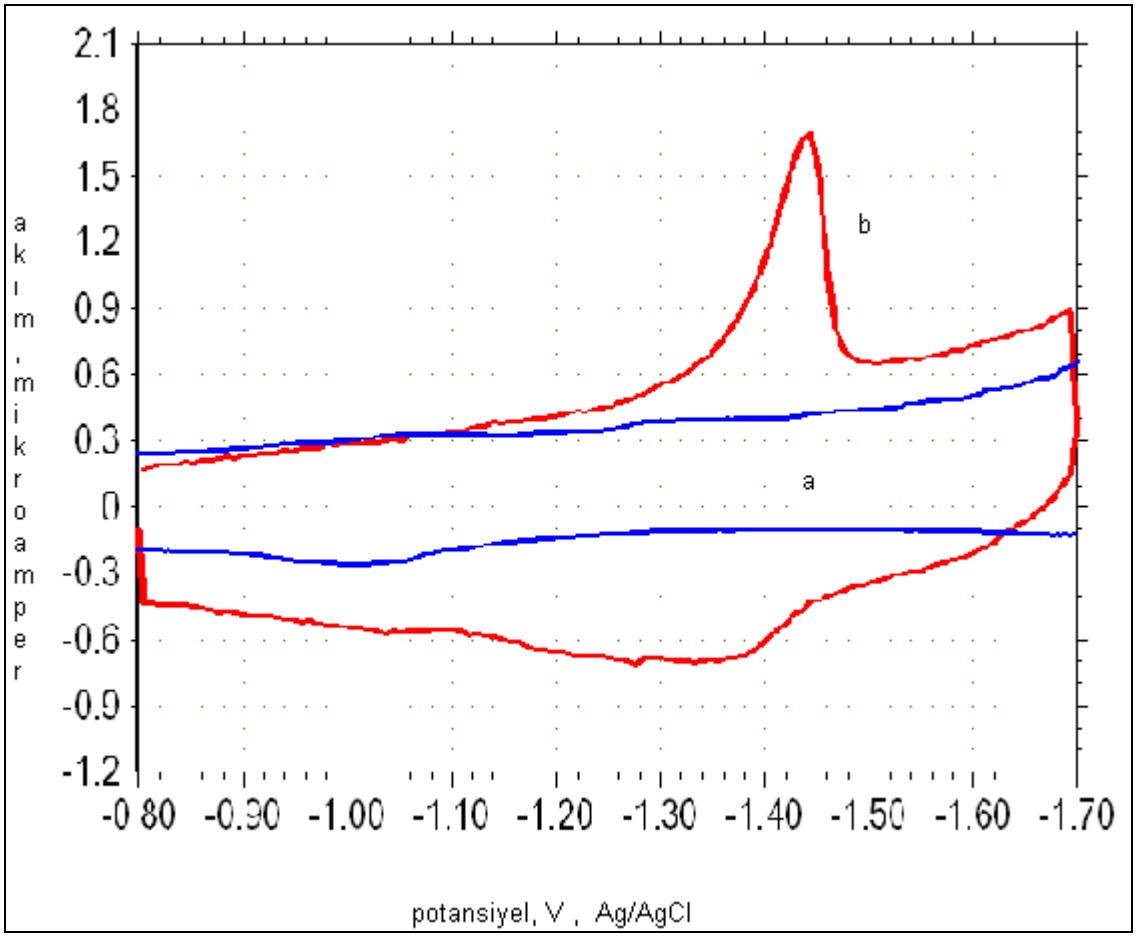
4.1.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri

Telmisartanın elektrokimyasal davranışlarını incelemeden önce amonyak-amonyumklorür tamponu için çalışılacak potansiyel aralığı belirlenmiştir. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Amonyak-amonyumklorür tamponunun voltamogramı

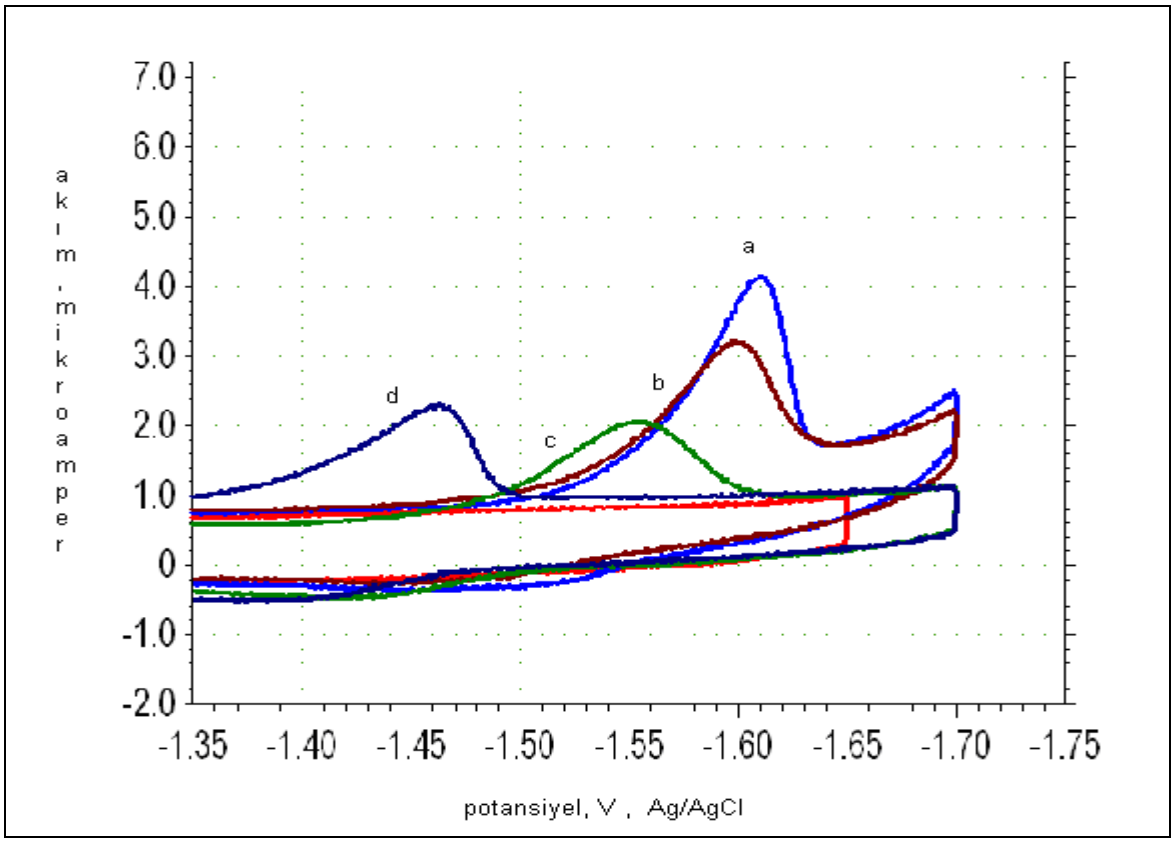
Şekil 4.1'deki voltamogramda görüldüğü gibi 0,00 V ile -1,70 V potansiyel aralığında çözücü-destek elektrolit sistemine ait herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu çalışma ile seçilen çözücü-destek elektrolit sisteminin potansiyel sınır değerleri 0,00 V ile -1,70 V arası olarak belirlenmiştir. Çalışma potansiyel sınır değerleri ise -0,80 V ile -1,70 V olarak seçilmiştir. Çalışma potansiyel sınır değerleri kullanılarak yaklaşık $1{,}00x10^{-5}$M telmisartan içeren çözeltilerin dönüşümlü voltamogramı alınmıştır.(Şekil 4.2)



Şekil 4.2.a. Amonyak-amonyumklorür tamponuna ait voltamogram.
b. Amonyak-amonyumklorür tamponunda telmisartana ait voltamogram

-0.80 V ile -1,70 V potansiyel aralığında, tarama hızı 0,25 V/s olarak alınan voltamogramda, -1.440 V'ta telmisartana ait bir indirgenme piki görülmektedir.

Telmisartanın voltamogramında bir indirgenme piki görüldükten sonra bu pikin pH bağlı olarak nasıl değiştiği incelenmiştir.



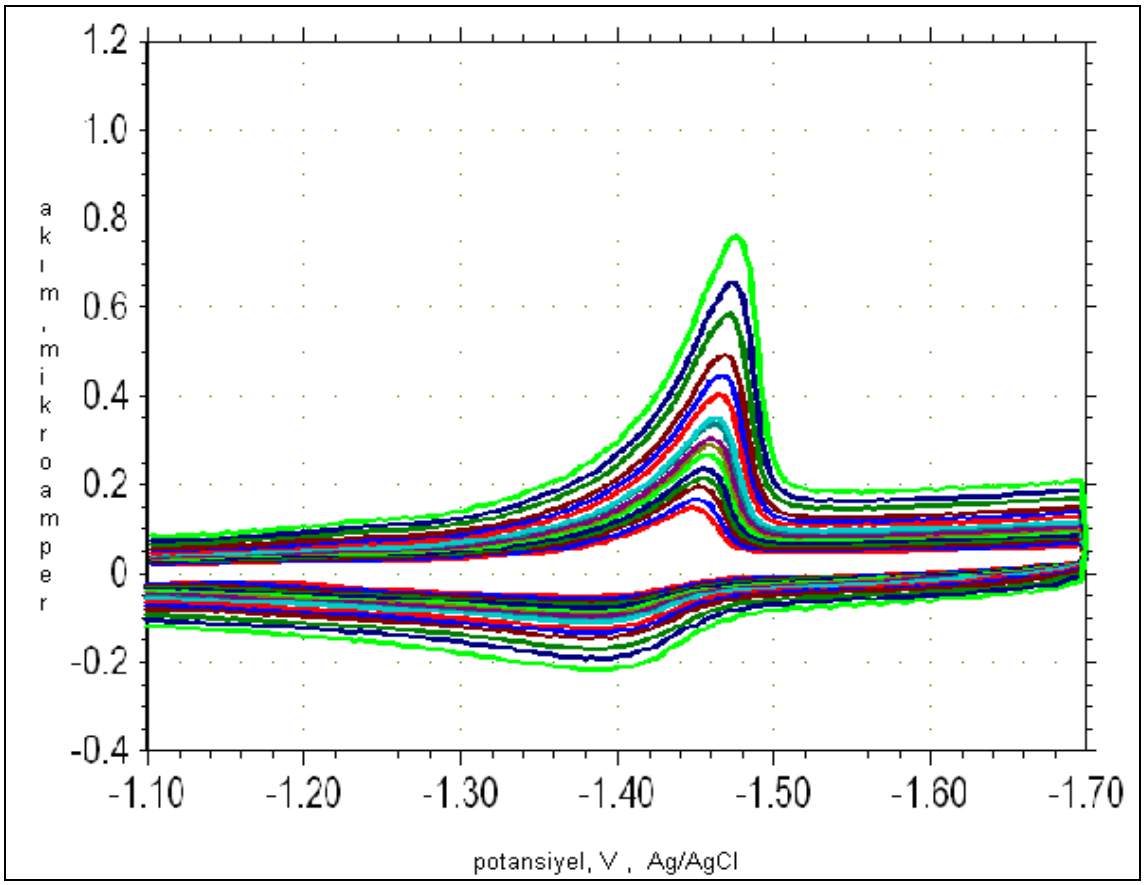
Şekil 4.3 Farklı pH'larda telmisartan çözeltisinin voltamogramı

(a:8,5 ; b:9,0 ; c:10 ; d:11)

Düşük pH değerlerindeki ortamlarda telmisartana ait olan indirgenme pikinin hidrojen aşırı gerilimi ile girişim yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca pH'ın artmasıyla indirgenme potansiyellerinin birbirine yaklaştığı ve bununla birlikte pik akımlarında da belirgin bir artış gözlenmiştir. Bu gözlemlerden dolayı elektrokimyasal çalışmalar için optimum pH değerinin 10,00 olduğuna karar verilmiştir.

4.1.1.1 Tarama hızı çalışması

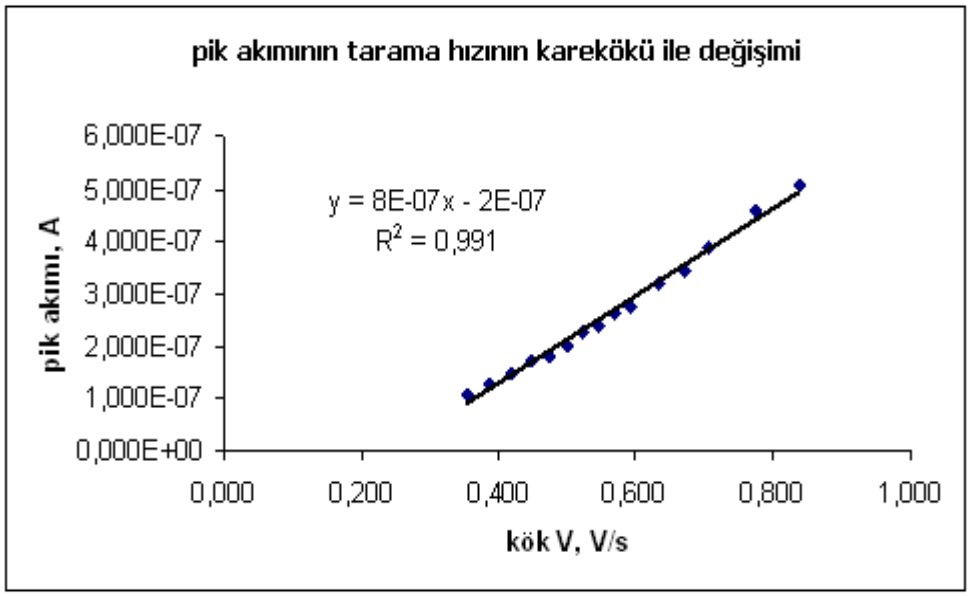
Tarama hızı çalışması belirlenmiş potansiyel aralığında ve belirlenmiş olan pH değerinde yapılmıştır. Tarama hızı deneyleri 0,125 V/s ile 0,7 V/s aralığında yapılmıştır.



Şekil 4.4 0,125 V/s ile başlayan 0,700 V/s ile biten tarama hızı çalışması

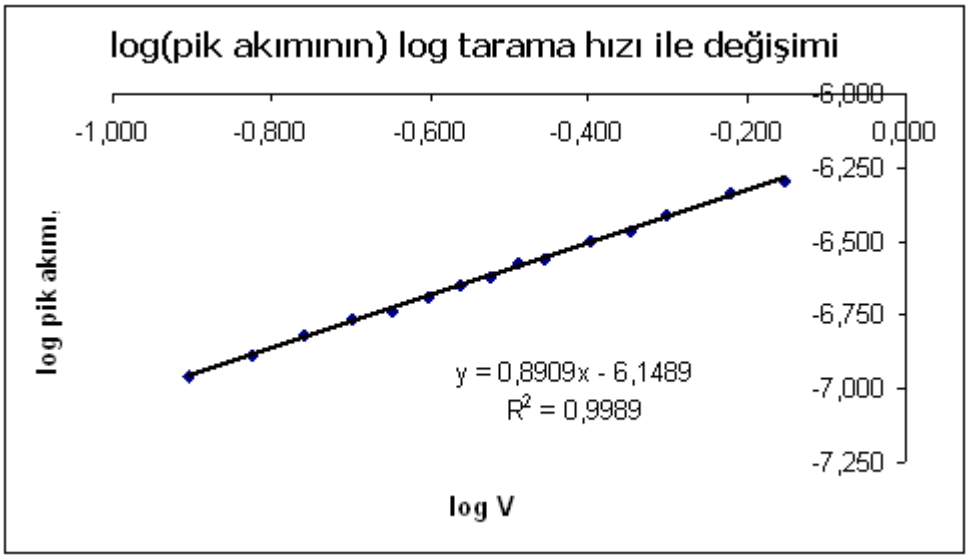
Şekildeki voltamogramda görüldüğü gibi tarama hızı arttıkça pik akımıda artma, pik potansiyelinde ise daha katodik değere doğru bir kayma olduğu görülmektedir.

Yapılan tarama hızı çalışmalarında pik akımı ile tarama hızına ait bazı parametreler incelendiğinde araştırılan elektrokimyasal değişmenin mekanizması ve elektrot yüzeyinde gerçekleşmesi muhtemel bazı değişikliklerle ilgili bilgiler elde edilebilmektedir. (Şekil 4.5 - 4.6)



Şekil 4.5 Tarama hızının karekökünün pik akımı ile değişimi

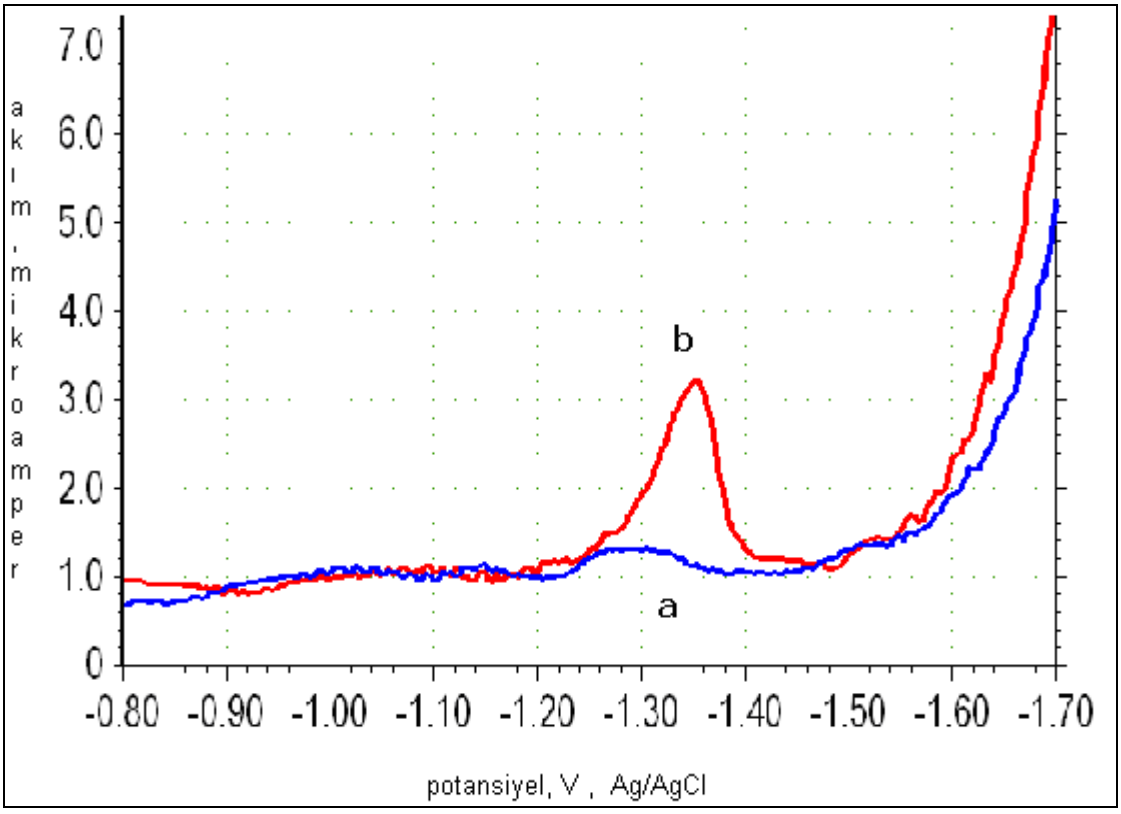
Pik akımının logaritmasını, tarama hızının logaritmasına karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen grafikteki doğrunun eğiminin yaklaşık 0,89 (0,5'ten büyük) bulunması maddenin elektrot yüzeyine adsorbe olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 4.6 Tarama hızının logaritmasının pik akımı logaritmasına karşı grafiği

4.1.2 Diferansiyel puls voltametrisi

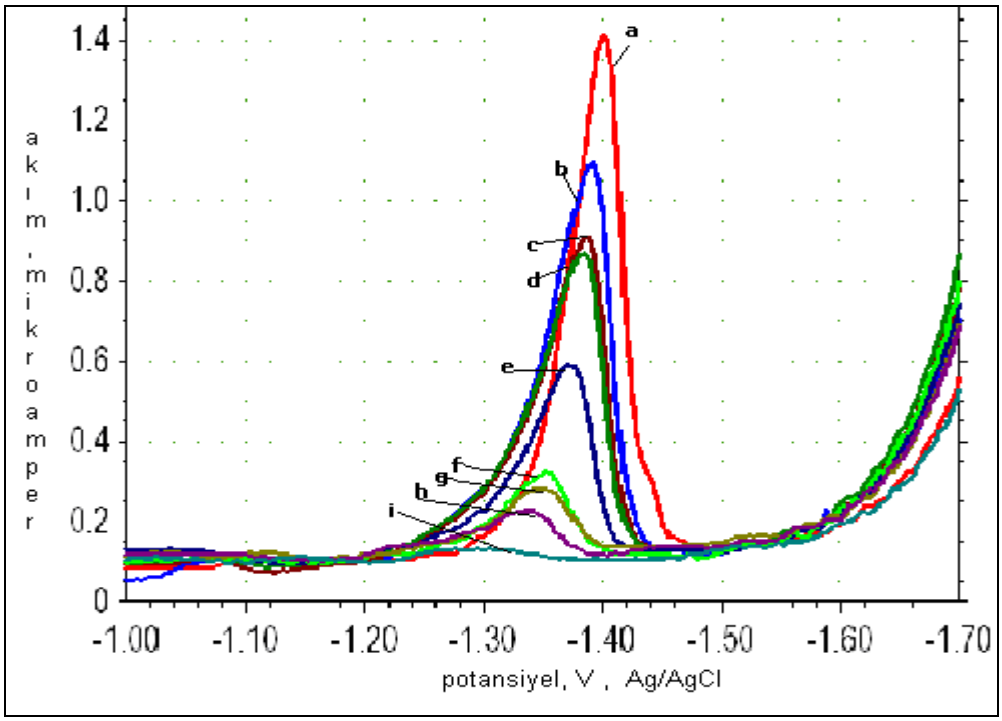
Dönüşümlü voltametri yöntemi ile pH 10,00'da ve -1,44 V'ta telmisartanın indirgenme piki tespit edildikten sonra, diferansiyel puls metodu uygulanarak telmisartanın farklı parametrelerde benzer çalışmalar yapıldı.



Şekil 4.7 Destek elektrolitin ve telmisartanın pH 10,00'da DPV voltamogramları

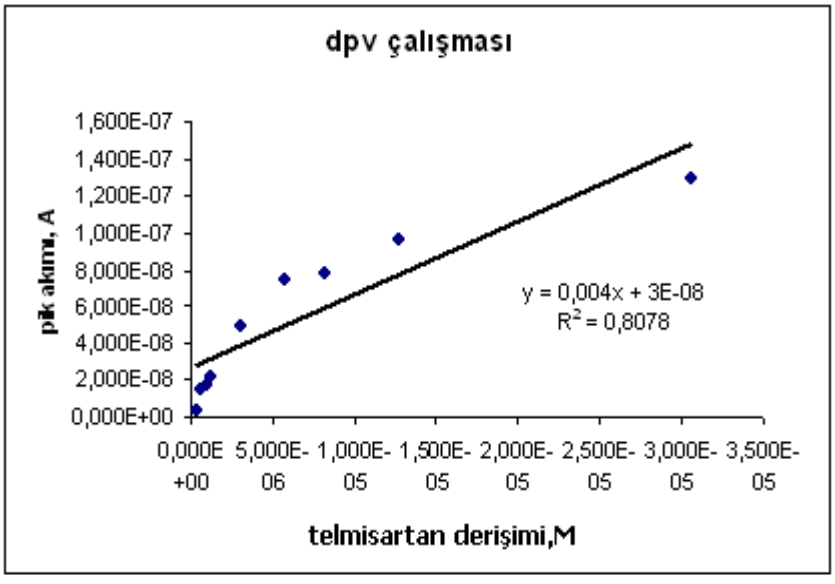
a) Amonyak-amonyumklorür tamponuna ait voltamogram
b) Amonyak-amonyumklorür tamounda telmisartana ait voltamogram

Telmisartanın DPV voltamogramı (Şekil 4.7) incelendiğinde, dönüşümlü voltametri ile yaklaşık aynı potansiyelde ve pik akımının konsantrasyon ile doğrusal olarak artış gösterdiği bir indirgenme piki gözlenmiştir (Şekil 4.8).



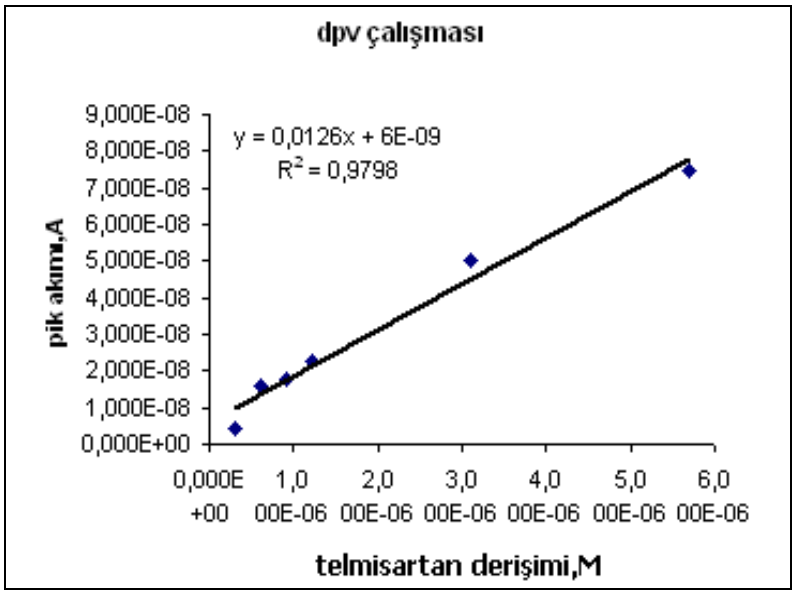
Şekil 4.8 Farklı derişimlerde telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür tamponuna ait pH 10,00' daki voltamogramları.

a)3,046x10^{-5}M b)1,267x10^{-5}M c)8,198x10^{-6}M d)5,688x10^{-6}M e)3,107x10^{-6}M f)1,217x10^{-6}M g)9,168x10^{-7}M h)6,139x10^{-7}M i)base



Şekil 4.9 DPV yöntemiyle pik akımı-derişim grafiği

Şekil 4.8 ve 4.9 birlikte değerlendirildiğinde, telmisartan konsantrasyonunun artmasıyla doğrusallık bozulmaktadır. Yani düşük konsantrasyonlarda pik akımı-konsantrasyon grafiğinin daha doğrusal olduğu görülmektedir. Bu çalışmadaki amaç, hem telmisartanın tayini için farklı bir yöntem geliştirmek hem de alt tayin sınırının mümkün olan en düşük derişim olması için, gereken şartları belirlemektir.

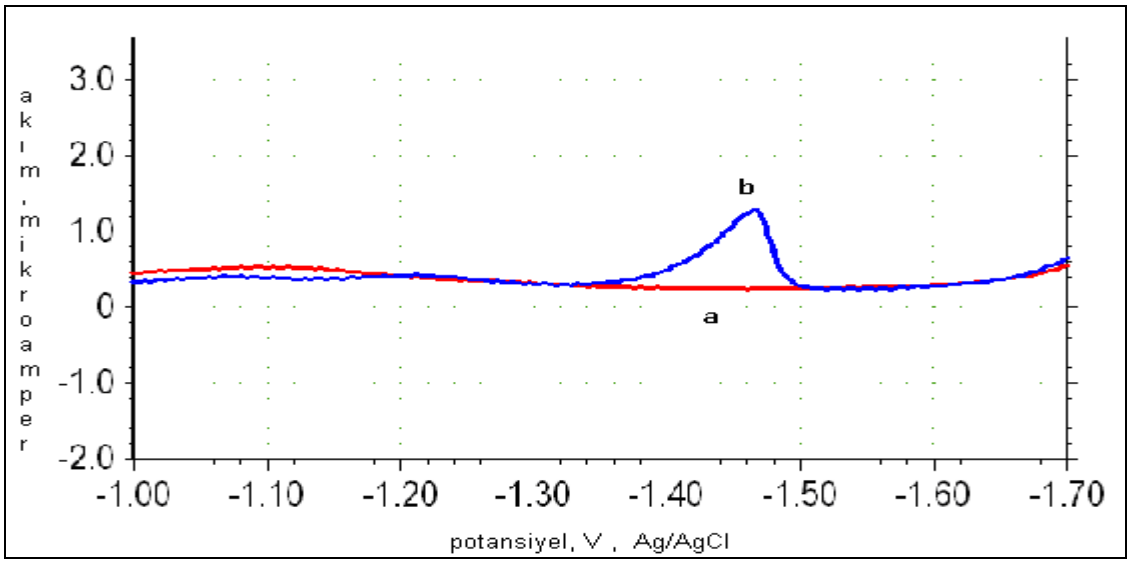


Şekil 4.10 DPV yönteminde pik akımının derişime karşı değişimi

Görüldüğü gibi pik akımı-konsantrasyon grafiğinin düşük konsantrasyonlarda doğrusal olması istenen ve amaçlanan bir sonuçtur.

4.1.3 Kare dalga voltametrisi

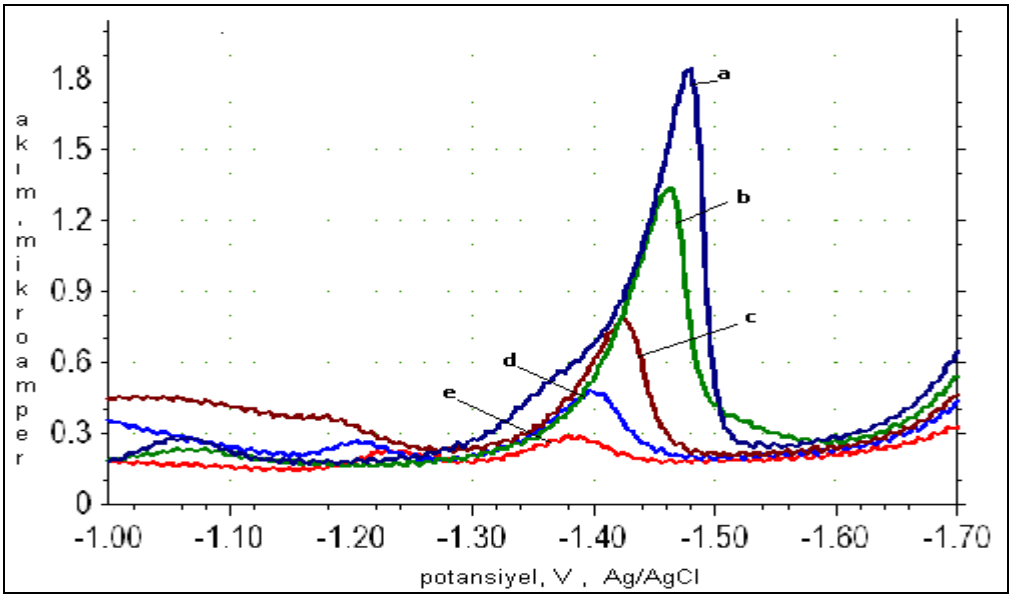
Dönüşümlü voltametride elde edilen parametrelere göre pH 10,00'da, amonyak-amonyumklorür tampon çözeltisinin ve belirli bir derişimdeki telmisartan çözeltisinin kare dalga voltamogramları alındı ve üst üste çakıştırıldı.(Şekil 4.11)



Şekil 4.11 Destek çözeltisi ve telmisartan çözeltilerinin voltamogramlarının çakıştırılması.

a) amonyak-amonyumklorür tamponun voltamogramı b) amonyak-amonyumklorür tamponundaki telmisartanın voltamogramı

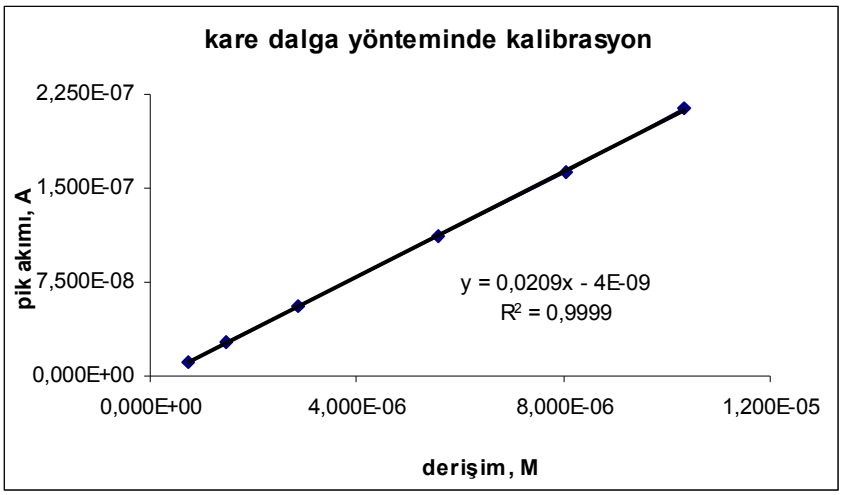
Kare dalga voltamogramlarında iyi gözlenen bir indirgenme piki elde edildi ve bu pikin derişime bağlı olarak değişimi incelendi.



Şekil 4.12 Farklı derişimlerde telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür çözeltilerinin kare dalga yöntemiyle elde edilen voltamogramları

a)1,035x10^{-5}M b)8,041x10^{-6}M c)5,559x10^{-6}M d)2,848x10^{-6}M e)1,471x10^{-6}M

Şekil 4.12'de de görüldüğü gibi kare dalga voltamogramlarında derişim arttıkça pik akımının arttığı gözlenmektedir. Pik akımı artarken pikin potansiyelinde daha katodik değerlere doğru kayma gözlenmektedir. Elde edilen bu pik akımları derişime karşı grafiğe geçirildiğinde şekil 4.13 elde edilmektedir.



Şekil 4.13 Kare dalga yönteminde telmisartana ait pik akımı-derişim fonksiyonu

Voltamogramlarda elde edilen piklerin akımlarını derişime karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen kalibrasyon grafiğinin doğrusal olduğu, eğimi DPV yönteminde elde edilen eğimden daha iyi olduğu (kolerasyon katsayısı 0,9999) gözlenmiştir.

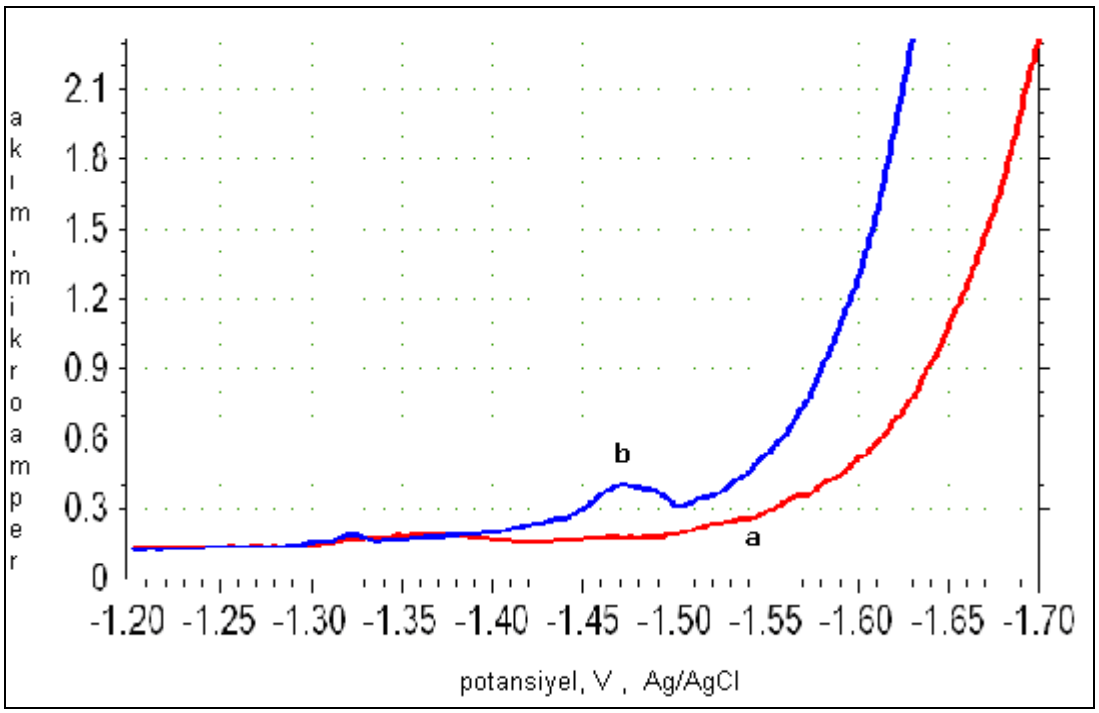
DPV yöntemiyle karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar kare dalga yöntemi ile numune analizi yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği anlaşıldı. DPV yöntemine kıyasla SWV yöntemi ile daha hızlı, daha duyarlı sonuçlar elde edilmiştir.

4.1.4 Adsorptif sıyırma

Dönüşümlü voltametri yöntemiyle tarama hızı çalışması yapıldı. Tarama hızı çalışmasında elde edilen veriler pik akımın logaritmasının tarama hızının logaritmasına kaşı grafiğe geçirildi.(Şekil 4.6) Bu grafikte eğiminin 0.5'ten daha büyük olması, maddenin elektrot yüzeyine adsorbe olduğunu göstermektedir. Elde edilen eğimin 0,89

olması telmisartanın elektrot yüzeyine adsorpsiyonun söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

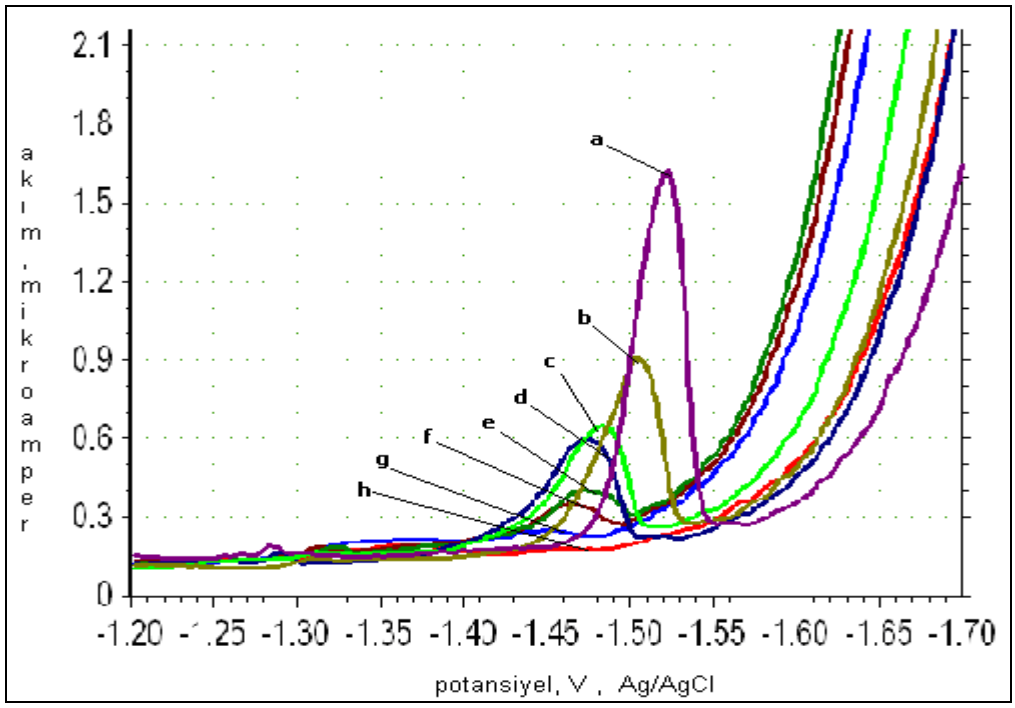
Adsorptif sıyırma deneyleri için yapılan ön denemelerde çözücü-destek elektrolit sistemi ve telmisartan için voltamogramlar alınıp, aynı akım skalasında çakıştırıldığında şekil 4.14 elde edilmiştir.



Şekil 4.14 Destek çözeltisi ve telmisartanın adsorptif sıyırma voltamogramı

a) Amonyak-amonyumklorür tamponunun voltamogramı b) Amonyak-amonyumklorür tamponundaki telmisartanın voltamogramı

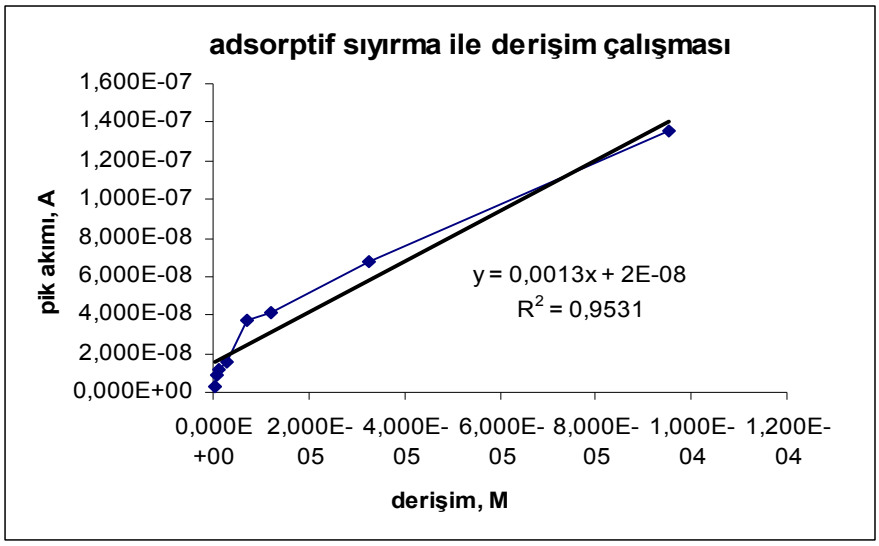
Adsorptif sıyırma optimizasyonu yapmadan önce bir takım ön deneme yapılarak derişim artışıyla pikin akımının değişimi incelenmiştir. Bu inceleme sonunda söz konusu pikin akım değerleri telmisartan derişimi ile arttığından, incelenen pikin telmisartanın adsorptif sıyrılmasına eşlik eden pik olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.15 Adsorptif sıyırma ön denemelerinde elde edilen farklı derişimlerdeki telmisartan içeren amonyak-amonyumklorür çözeltisinin voltamogramları

a)9,531x10^{-5}M b)3,241x10^{-5}M c)1,227x10^{-5}M d)7,232x10^{-6}M e)2,945x10^{-6}M f)1,176x10^{-6}M g)7,960x10^{-7}M h)3,242x10^{-7}M

Voltamogramlardan, telmisartanın adsorptif sıyrılmasına ait olduğu düşünülen pikin akım değerinin derişime bağlı değişiminin doğrusal olmadığı bulundu.



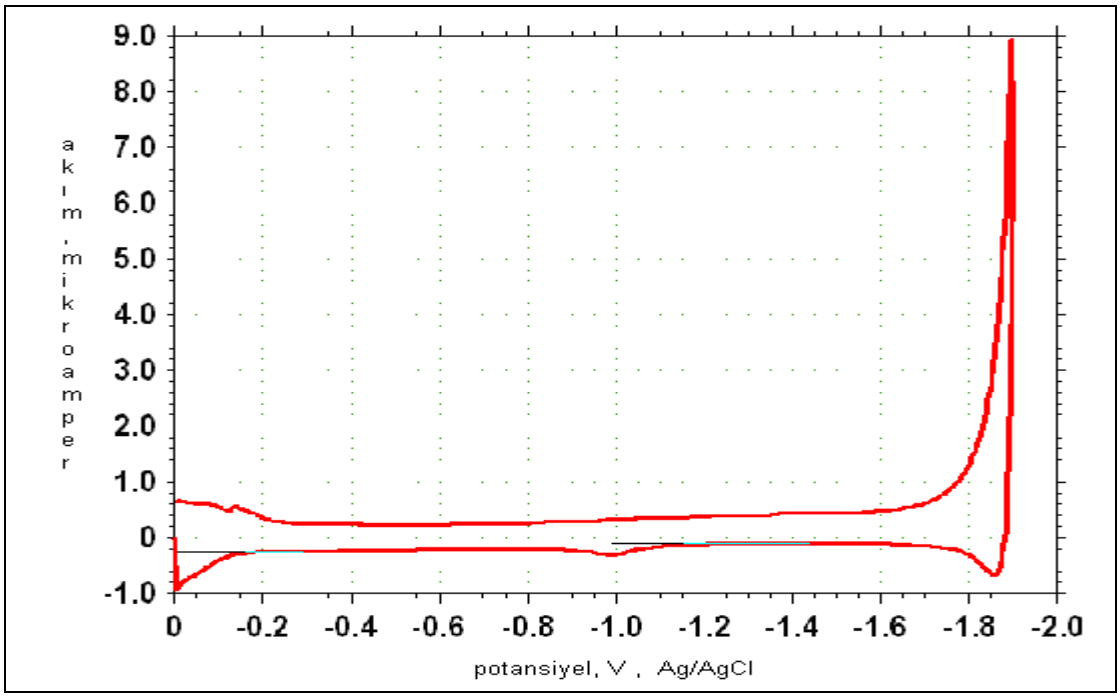
Şekil 4.16 Telmisartanın adsorptif sıyırma yöntemi ile derişim çalışması grafiği

Adsorptif sıyırma yöntemi ile alt tayin sınırı 10^{-9} M mertebesinde olması beklenmesine rağmen, telmisartan için gözlenen en düşük pikin derişimi 10^{-7} M mertebesinde olduğundan bu yöntemin numune analizi için uygun yöntem olmadığına karar verildi.

4.2 Britton-Robinson Tamponu

4.2.1 Dönüşümlü voltametri deneyleri

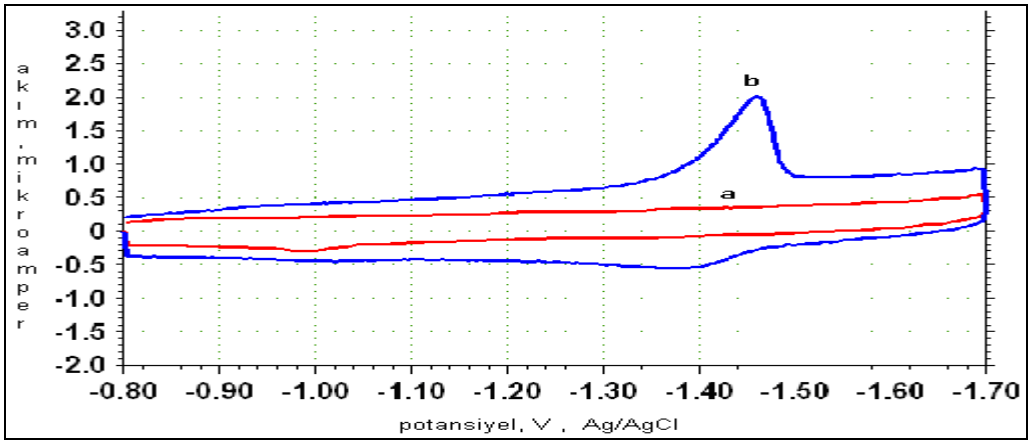
Çalışılan bir diğer tampon olan Britton-Robinson tamponunun potansiyel aralığının belirlenmesi için CGME standına sadece BR-tamponu içeren destek elektrolit çözeltisi konulup ve bir voltamogramı (Şekil 4.17) alınmıştır.



Şekil 4.17 Destek çözeltisi olan BR-tamponunun voltamogramı

Destek çözeltisi olan BR-tamponunun voltamogramda görüldüğü gibi 0,00 V -1.80 V potansiyel aralığında herhangi bir indirgenme pik gözlenmemiştir. Söz konusu çözücü-destek elektrolit sisteminin çalışma potansiyel sınır aralığı 0,00 V ile -1,80 V olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışma potansiyel sınır değerleri -1,00 V ile -1,70 V olarak seçilmiştir. Destek elektrolit için potansiyel aralığı belirlendikten sonra ön deneme için

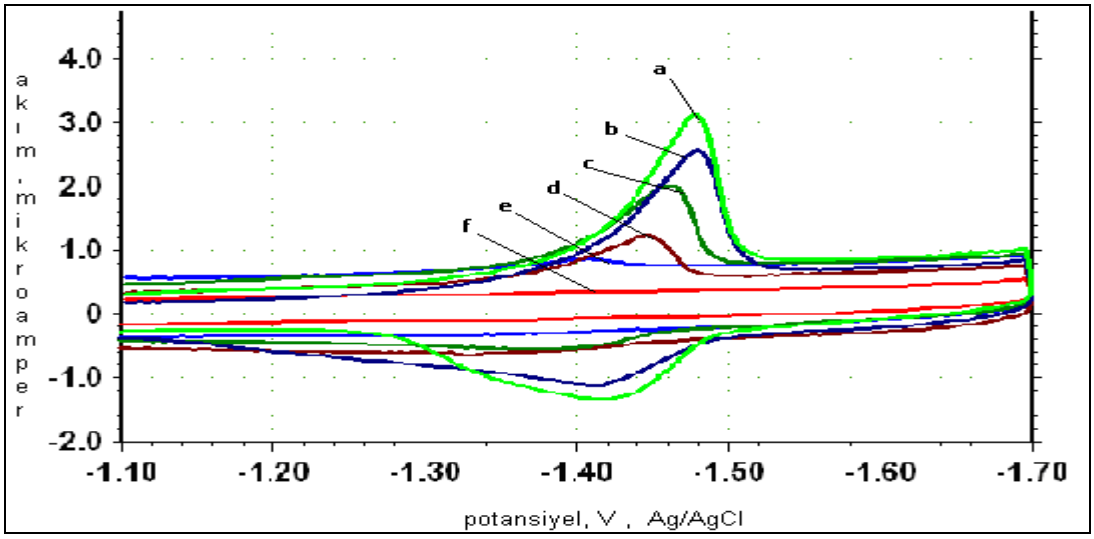
yaklaşık 10^{-5} M civarında telmisartan çözeltisi(BR-tamponu destek elektrolit olarak kullanıldı) hazırlanıp, CMGE hücre standında yerleştirilerek voltamogramı alındığında şekil 4.18 elde edilmiştir.



Şekil 4.18 Destek çözeltisi ile telmisartan çözeltisini voltamogramının çakıştırılması

a.BR-tamponuna ait voltamogram , b. BR-tamponundaki telmisartanın voltamogramı

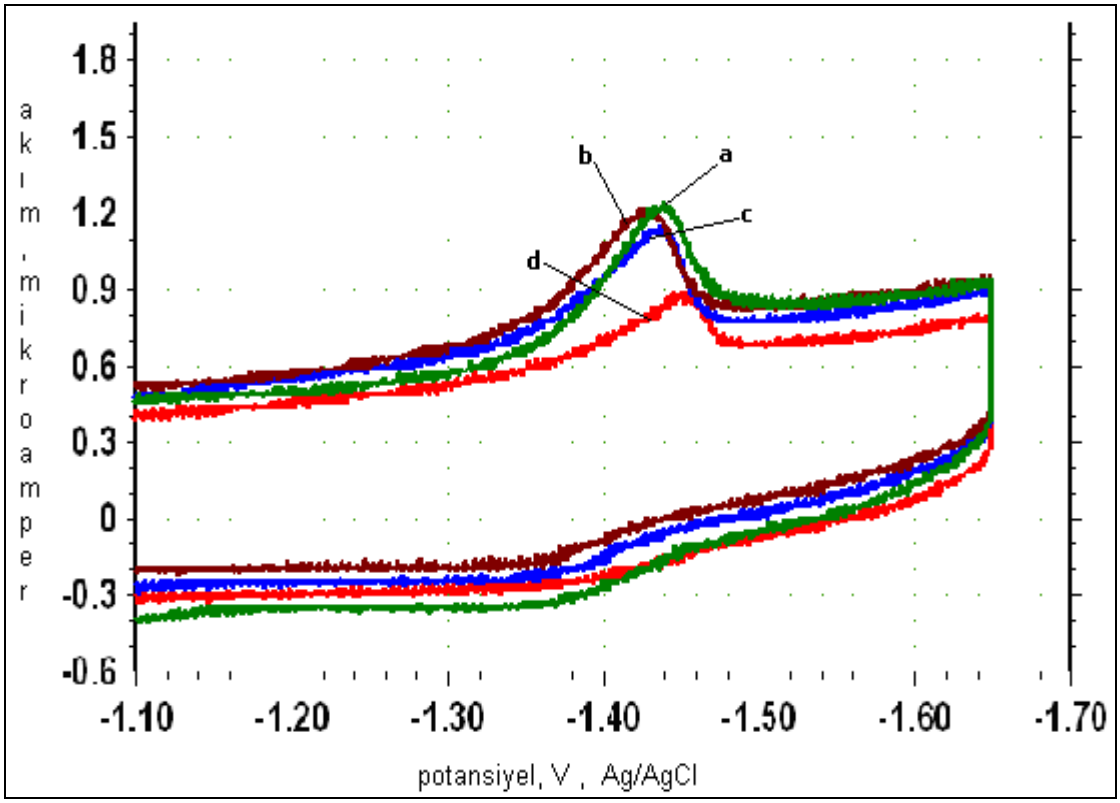
Elde edilen voltamogramlarda yaklaşık -1,46V civarında telmisartanın cıva yüzeyinde indirgenmesine ait olduğu düşünülen katodik pik gözlenmiştir. Bu pikin akımının telmisartan derişimi ile değişimi araştırılınca şekil 4.19 elde edilmektedir.



Şekil 4.19 Farklı derişimlerde telmisartan içeren BR tampon çözeltisine ait CV'ler

a)6,968x10^{-5}M b)3,046x10^{-5}M c)1,267x10^{-5}M d)8,198x10^{-6}M e)5,688x10^{-6}M f)base

Dönüşümlü voltametri ile alınan voltamogramlarda BR-tamponu içerisindeki telmisartan çözeltisinin iyi tanımlı bir indirgenme pikine sahip olduğu ve bu pikin akımının, telmisartan derişimi arttıkça arttığı gözlemlendi. Derişim arttıkça pik akımıda doğrusal olarak artarken, pik potansiyeli de katodik bölgeye doğru kaydığı belirlenmiştir.



Şekil 4.20 BR-tamponunda telmisartan çözeltisinin değişik pH'larda voltamogramları

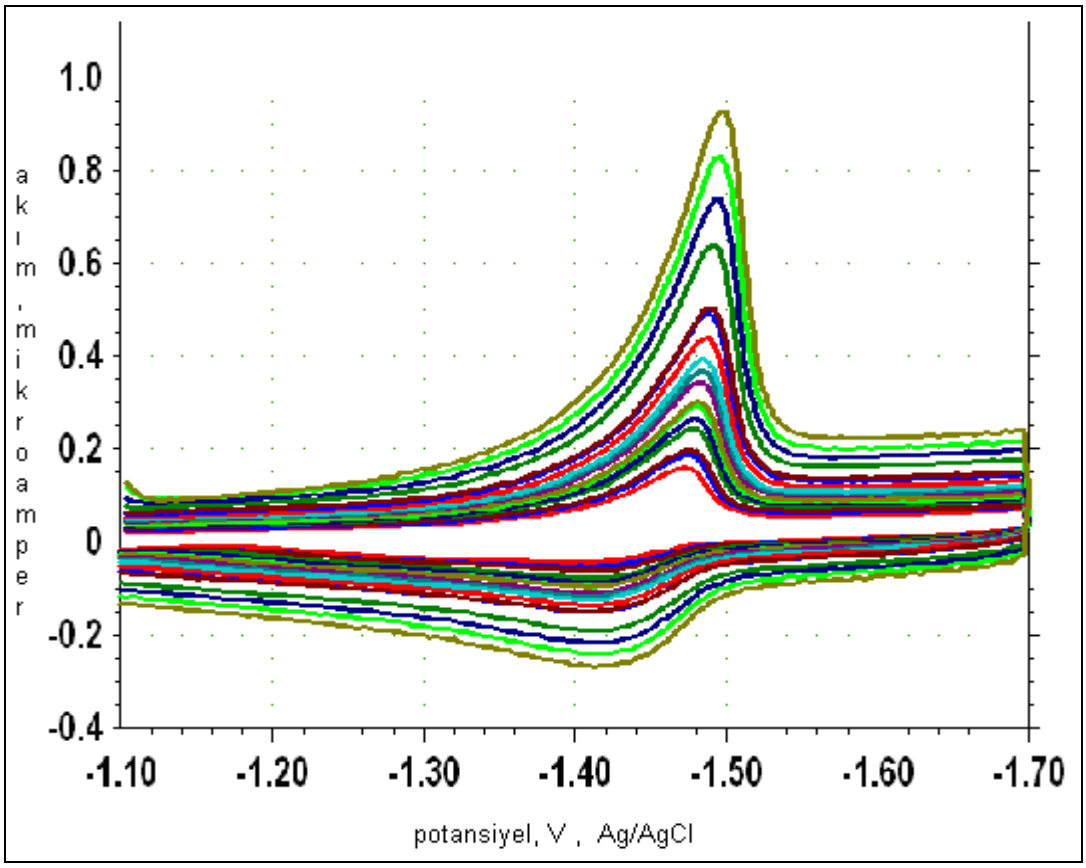
a) pH 11,2 b) pH 10,2 c) pH 9,2 d) pH 8,2

Farklı pH'larda alınan voltamogramlar incelendiğinde, pH artışı bir miktar pik akımının artmasına sebep olmuş ama pH 10,20 ile pH 11,20 de alınan voltamogramların pik akımları arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiş ve BR tamponunda da optimum pH değerinin 10,00 olduğuna karar verilmiştir.

Düşük pH değerlerinde hidrojen aşırı gerilimi ile telmisartana ait olduğu düşünülen pikin giriş yaptığı gözlenmiş ve düşük pH değerlerinde çalışma için uygun olmadığına karar verilmiştir.

4.2.1.1 Tarama hızı çalışması

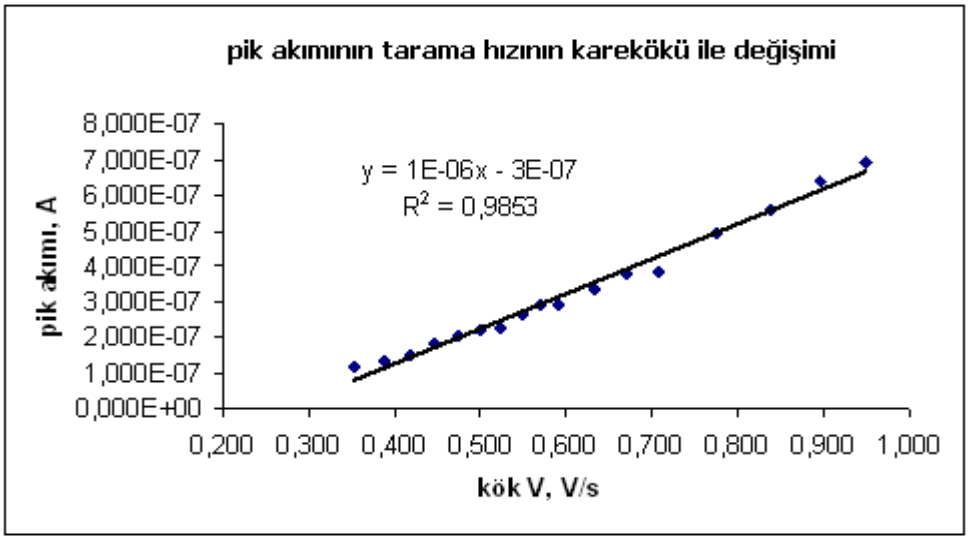
Tarama hızı çalışması belirlenmiş potansiyel aralığında ve belirlenmiş olan pH değerinde yapılmıştır. Tarama hızları 0,125V/s ile 0,9V/s aralığında çalışılmıştır.



Şekil 4.21 Telmisartan için tarama hızı çalışması(0,125 V/s ile 0,9 V/s arası)

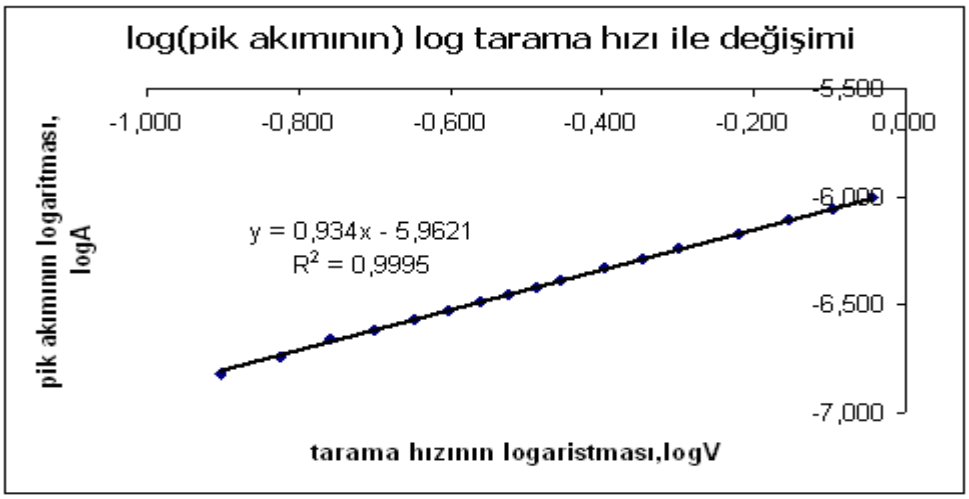
Yukarıdaki voltamogramda görüldüğü gibi tarama hızı arttıkça pik akımıda artmaktadır. Tarama hızındaki artış ile pikin potansiyelinde de katodik bölgeye doğru bir kayma oluyor.

Yapılan tarama hızı çalışmalarında pik akımı ile tarama hızına ait bazı parametreler incelendiğinde araştırılan elektrokimyasal değişmenin mekanizması ve elektrot yüzeyinde gerçekleşmesi muhtemel bazı değişikliklerle ilgili bilgiler elde edilebilmektedir. (Şekil 4.22 - 4.23)



Şekil 4.22 Telmisartanın difüzyon kontrolü için tarama hızının karekökünün pik akımına karşı grafiği

Voltamogramlarda elde edilen tarama hızı sonuçlarını, tarama hızının logaritmasına karşı pik akımının logaritması grafiğe geçirildiğinde maddenin elektrot yüzeyinde adsorpsiyonuna ilişkin sonuçlar alınır. Elde edilen grafiğin eğimi 0,5'ten büyük ise maddenin elektrot yüzeyinde adsorbe olduğu düşünülür. Eldeki veriler grafiğe geçirilince aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur.

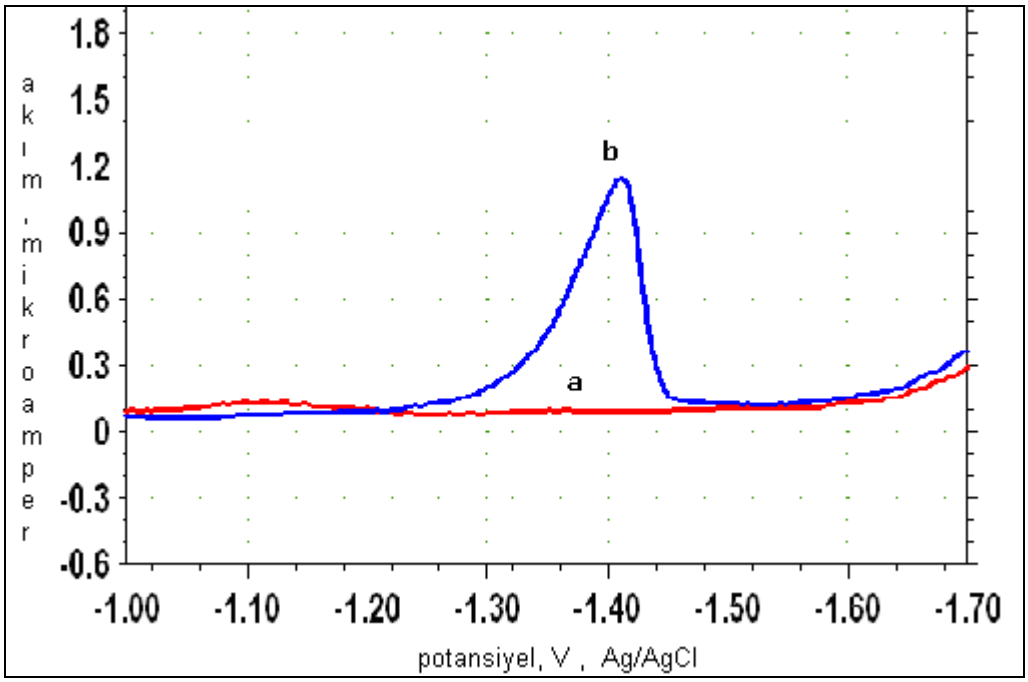


Şekil 4.23 Adsorpsiyon kontrolü için tarama hızının logaritmasının pik akımının logaritmasına karşı grafiği

Elde edilen doğrunun eğiminin 0,934 (0,5'ten büyük) olması, telmisartanın elektrot yüzeyine adsorbe olduğu görüşünü kuvvetlendirmektedir.

4.2.2 Diferansiyel puls voltametrisi

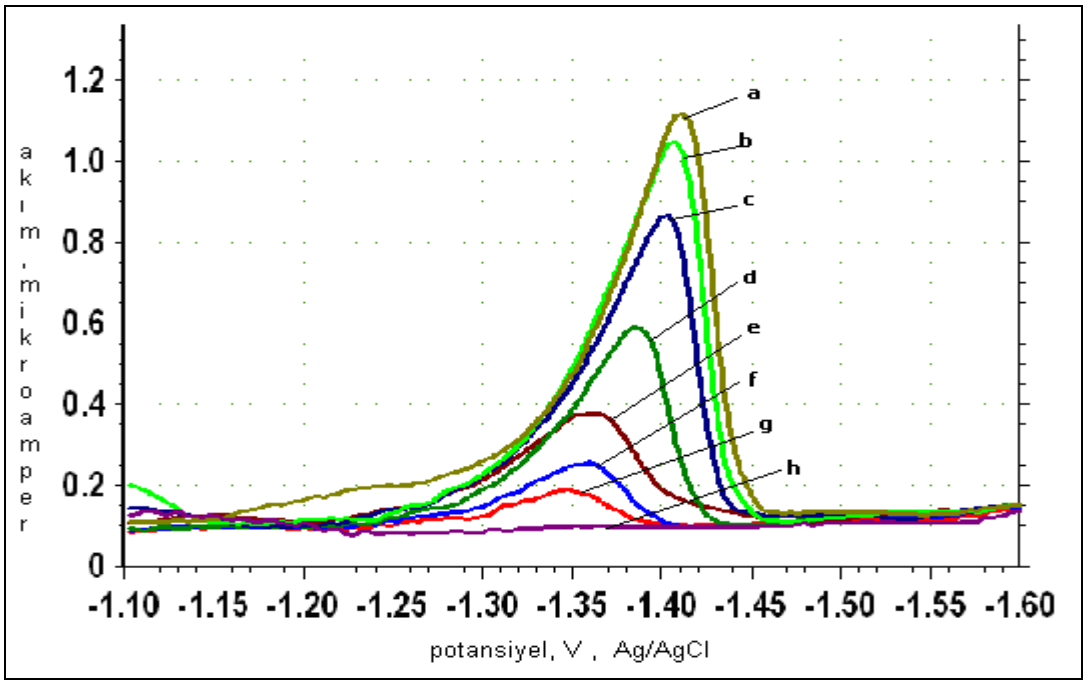
Destek elektrolit olarak seçilen BR-tamponu ortamında dönüşümlü voltametrik metot ile yapılan çalışmalarda uyumlu olarak telmisartanın DPV yönteminde -1,30 V ile -1,50 V potansiyel aralığında bir indirgenme piki gözlenmiştir. Numune analizlerini yapabilmek için telmisartanın diferansiyel puls voltametrisindeki davranışlarını da incelenmiştir.



Şekil 4.24 Destek elektrolit ve telmisartan çözeltilerine ait DPV voltamogramları

a.BR-tamponuna ait voltamogram ,b.BR-tampon çözeltisindeki telmisartana ait voltamogram

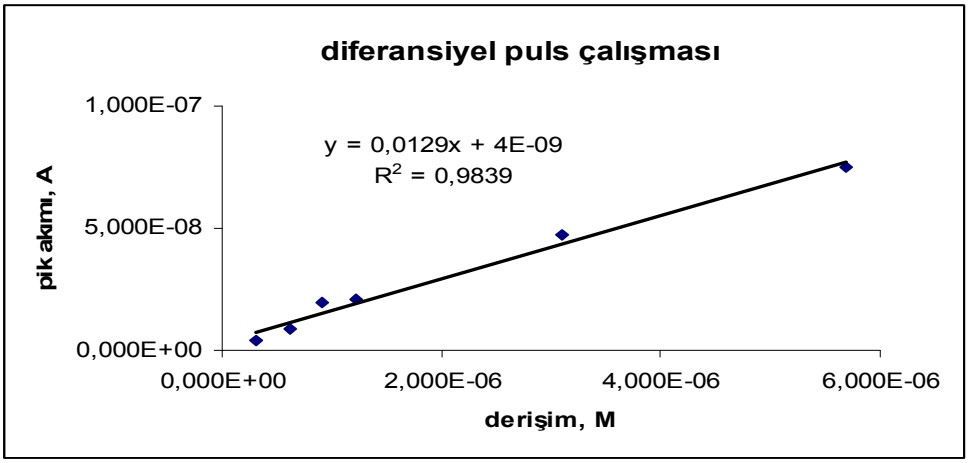
Farklı derişimlerde DPV voltamogramları aynı akım skalasında gösterildiğinde şekil 4.25 elde edilmiştir.



Şekil 4.25 Destek elektrolit ve telmisartanın, pH=10'da artarak değişen derişimlerinin üst üste çakıştırılması

a)3,048x10^{-5}M b)1,267x10^{-5}M c)8,198x10^{-6}M d)5,688x10^{-6}M e)3,107x10^{-6}M f)1,217x10^{-6}M g)9,168x10^{-7}M h)base

Telmisartanın gözlenen indirgenme piki akımının derişime bağlı olarak değiştiği gözlendi. Bu değişimin doğrusal olup olmadığını incelemek için kalibrasyon eğrisi çizildi.



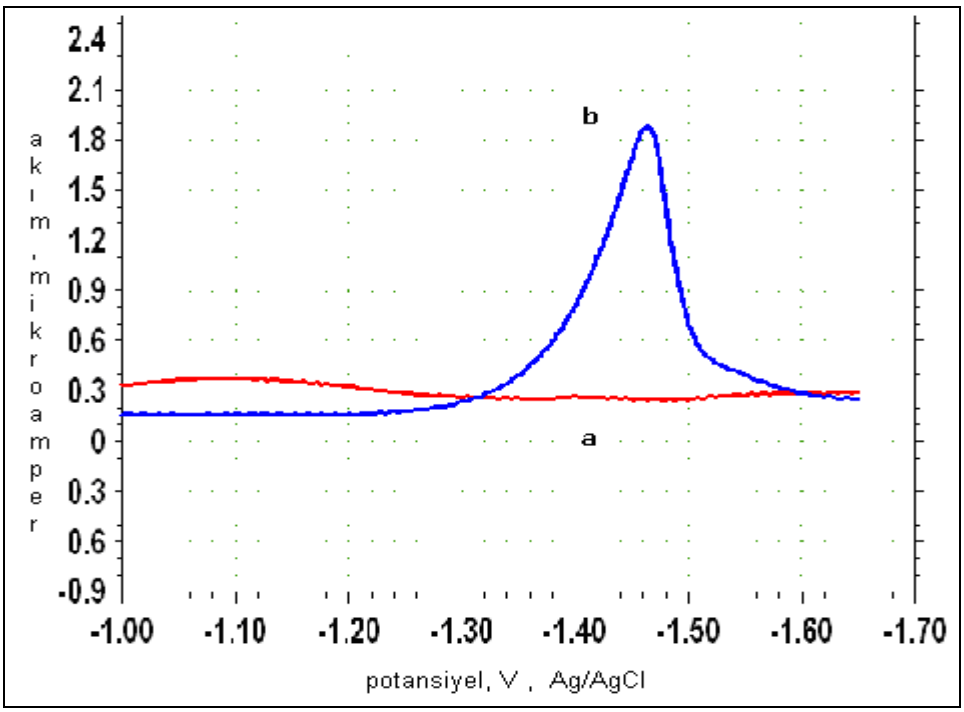
Şekil 4.26 DPV yöntemi ile elde edilen pik akımlarının derişime bağlı değişimi

Telmisartan çözeltisinin derişime bağlı olarak pik akımının artan telmisartan konsantrasyonuna göre doğrusal değişmediği gözlenmiştir.

Amonyak-amonyumklorür tamponu ortamında elde edilen sonuçlarla burada elde edilen sonuçların hemen hemen benzer olduğu görülmektedir. Aynı nedenlerle konsantrasyon çalışma aralığı olarak düşük konsantrasyonlar seçilmiştir.

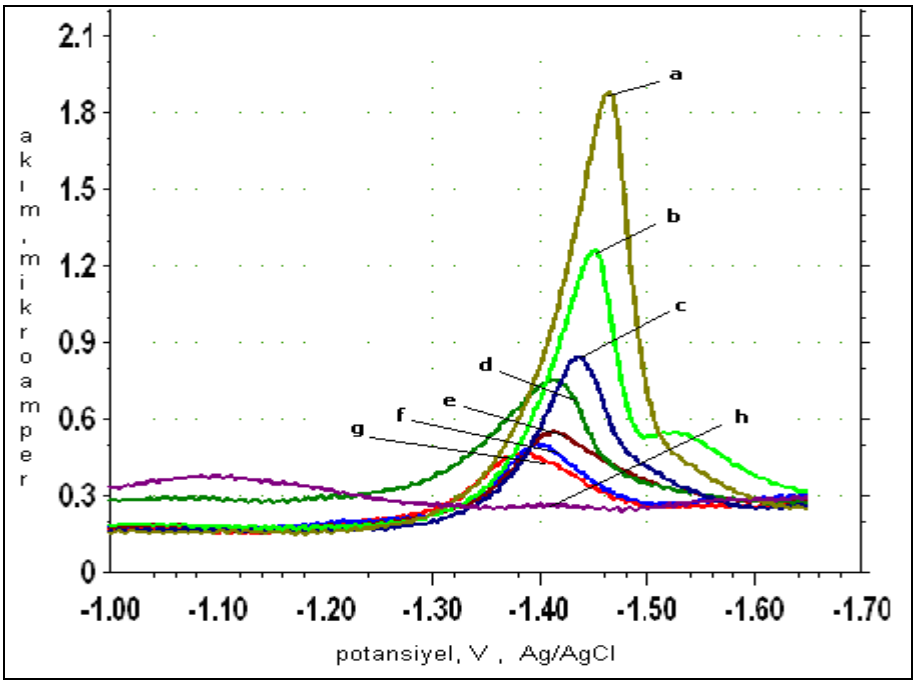
4.2.3 Kare dalga voltametrisi

Dönüşümlü voltametride elde edilen parametrelere göre pH 10,00'da, amonyak-amonyumklorür tampon çözeltisinin ve belirli bir derişimdeki telmisartan çözeltisinin kare dalga voltamogramları alındı ve üst üste çakıştırıldı(Şekil 4.27).



Şekil 4.27.a. BR-tamponunun -1,00V ile -1,65V arasındaki voltamogramı,
b. BR-tamponunda telmisartana ait voltamogram

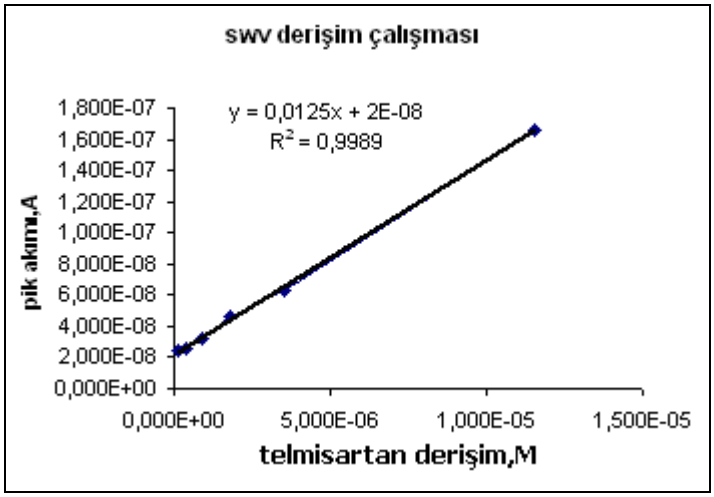
Kare dalga voltamogramlarında iyi gözlenen bir indirgenme piki elde edildi ve bu pikin derişime bağlı olarak değişimi incelenmiş ve şekil 4.28 elde edilmiştir.



Şekil 4.28 SWV yöntemi ile telmisartanın derişim çalışması

a)1,154x10^{-5}M b)3,514x10^{-6}M c)1,860x10^{-6}M d)8,750x10^{-7}M e)3,671x10^{-7}M f)2,342x10^{-7}M g) 1,050x10^{-7}M h)base

Kare dalga voltamogramlarında derişim arttıkça pik akımının arttığı gözlenmiştir. Pik akımı artarken pikin potansiyelinde katodik bölgeye doğru kayma gözlenmiştir. Elde edilen bu pik akımlarını derişime karşı grafiğe geçirildiğinde şekil 4.29 elde edilmiştir.



Şekil 4.29 BR-tamponu ortamında değişen telmisartan derişimine karşı kare dalga yönteminde elde edilen pik akımları grafiği

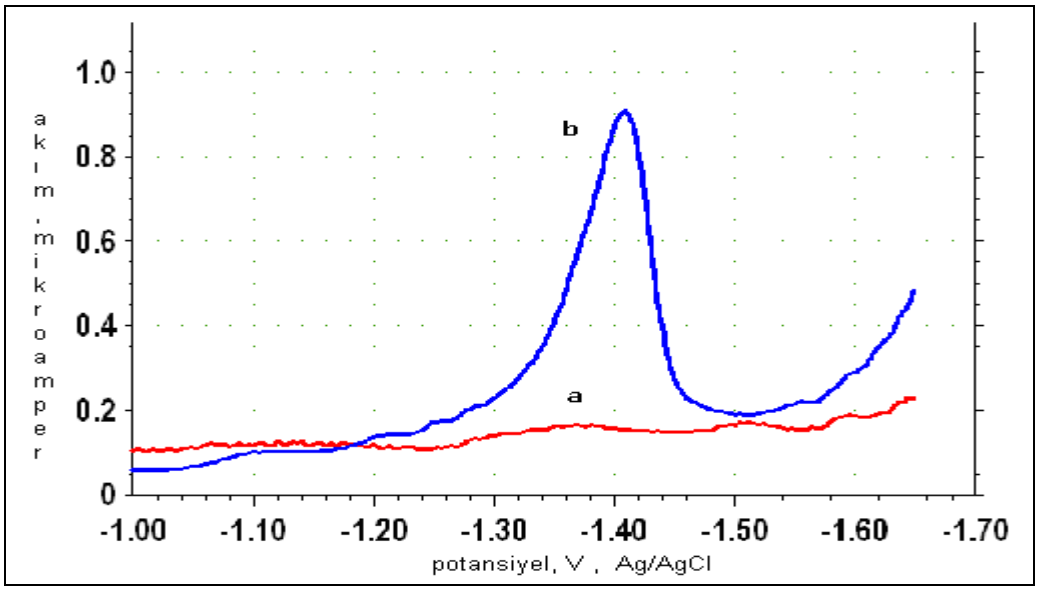
Voltamogramlarda elde edilen piklerin akımlarını derişime karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen kalibrasyon grafiğinin doğrusal olduğu, eğimi DPV yönteminde elde edilen eğimden daha iyi olduğu (kolerasyon katsayısı 0,9989) gözlenmiştir.

DPV yöntemiyle karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar kare dalga yöntemi ile numune analizi yapılmasının daha doğru sonuçlar vereceği anlaşılmaktadır. DPV yöntemine kıyasla SWV yöntemi ile daha hızlı, daha duyarlı sonuçlar elde edilmektedir.

4.2.4 Adsorptif sıyırma

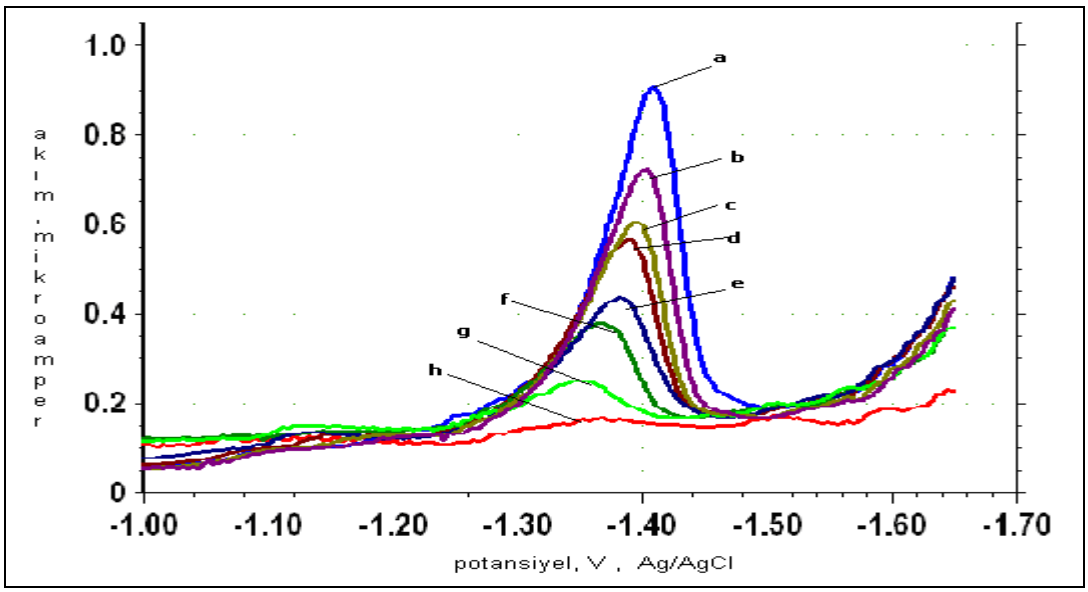
Dönüşümlü voltametri yöntemiyle tarama hızı çalışması yapıldı. Tarama hızı çalışmasında elde edilen veriler pik akımın logaritmasının tarama hızının logaritmasına kaşı grafiğe geçirildi (Şekil 4.22). Bu grafikte eğiminin 0,5'ten daha büyük olması, maddenin elektrot yüzeyine adsorbe olduğunu göstermektedir. Elde edilen eğimin 0,934 olması telmisartanın elektrot yüzeyine adsorbe olduğu tezini kuvvetlendirmektedir. Buradan hareketle adsoptif sıyırma çalışmaları yapılmıştır.

Adsorptif sıyırma çalışmaları için yapılan ön denemelerde BR-tampon çözeltisi ve telmisartan için voltamogramlar alınıp aynı akım skalasında gösterildiğinde şekil 4.30 elde edilmiştir.



Şekil 4.30. a. BR-tampon çözeltisine ait voltamogram
b. BR-tamponundaki telmisartana ait voltamogram

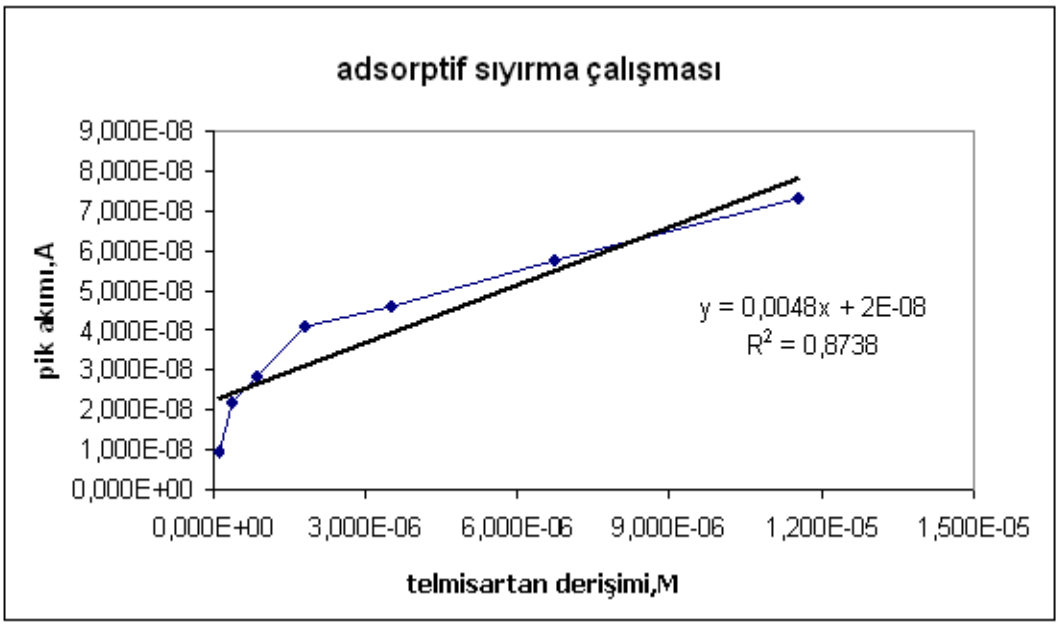
Adsorptif sıyırma çalışmalarında parametre optimizasyonu yapmadan söz konusu indirgenme pikinin akım davranışının telmisartan derişimi ile değişimi incelendiğinde şekil 4.31 elde edilmektedir.



Şekil 4.31 BR-tamponunda farklı derişimlerde telmisartan içeren çözeltilerin adsorptif sıyırma voltamogramları

a)1,154x10^{-5}M b)3,514x10^{-6}M c)1,860x10^{-6}M d)8,750x10^{-7}M e)3,671x10^{-7}M f)2,342x10^{-7}M g) 1,050x10^{-7}M h)base

Şekil 4.31' den de görüldüğü gibi telmisartan derişimi arttıkça yaklaşık -1,40V civarında gözlenen indirgenme pikinin akımı artmaktadır. Bu veriler söz konusu pikin telmisartanın cıva yüzeyinde adsorptif sıyrılmasına eşlik eden pik olduğunu destekler niteliktedir.



Şekil 4.32 BR-tamponunda adsorptif sıyırma yöntemi kullanılarak elde edilen telmisartan derişimi-pik akımı fonksiyonu

Grafik incelendiğinde, derişime bağlı pik akımının doğrusal değişmediği görülmektedir. Adsorptif sıyırma yöntemi ile alt tayin sınırı 10^{-9} M mertebesinde olmasına rağmen, telmisartan için gözlenen alt tayin sınırı derişimi 10^{-7} M mertebesinde olduğundan bu yöntemin numune analizi için uygun yöntem olmadığı düşünülmektedir.

4.3 Numune Analizleri

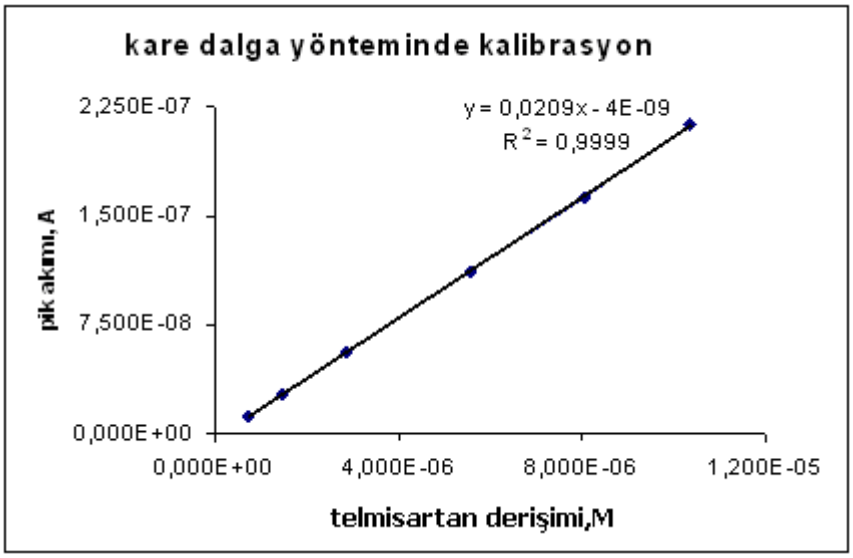
Eczanelerden temin edilen, pritor ve mikardis etiketli, her bir tabletinde 80 mg telmisartan bulunan iki farmasötik preparat numune analizleri için kullanılmıştır. Farmasötik preparatların numune analizi için hazırlanışı 3.bölümde anlatılmıştır. Numune analizi için iki farklı destek elektrolit-çözücü sisteminde hazırlanan çözeltiler,

analizi yapılmak üzere CGME standına yerleştirilerek; duyarlı, basit, hızlı olan kare dalga yöntemi kullanılmıştır.

4.3.1 Amonyak-amonyumklorür tamponu

4.3.1.1 Mikardis numunesi analizleri

Numune analizlerinde kullanılmak için standart telmisartan çözeltisininden, pH 10,00 da, kare dalga yöntemi ile farklı derişimlerde voltamogramlar alınıp ve kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.



Şekil 4.33 Amonyak-amonyumklorür tamponunda standart telmisartan çözeltisi kalibrasyon grafiği

Her biri 80 mg telmisartan içeren 9 tablet numune mikardis ezilip 4,3252g'dan, 4,2367g cam kaba aktarılıp ve bu miktardan 0,0980g lık kısmı 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 251mL'ye tamamlanmıştır. Bu stoktan 15mL alınıp pH değerinin 10,00 olması için 0,200M NaOH eklenerek hacmi 15,30mL yapılarak son stok oluşturuldu. Hazırlanan son stok çözeltisinden farklı oranlarda seyreltme işlemi yapılarak 5 farklı derişimde telmisartan içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan her çözeltiden 5 seri ölçüm yapılıp bu ölçümlerin ortalamaları çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Mikardis numunesinin birinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	3,187E-08	1,716E-06	0,1268	722,84	80,32	100,39
126uL son stok	grup 1b	3,185E-08	1,715E-06	0,1267	722,44	80,27	100,34
1,239e-4M	grup 1c	3,151E-08	1,699E-06	0,1255	715,59	79,51	99,39
	num.ort.	**3,174E-08**	**1,710E-06**	**0,1263**	**720,29**	**80,03**	**100,04**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	6,194E-08	3,155E-06	0,1259	718,00	79,78	99,72
236uL son stok	grup 2b	6,215E-08	3,165E-06	0,1263	720,29	80,03	100,04
1,239e-4M	grup 2c	6,195E-08	3,156E-06	0,1260	718,11	79,79	99,74
	num.ort.	**6,201E-08**	**3,159E-06**	**0,1261**	**718,80**	**79,87**	**99,83**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	9,198E-08	4,592E-06	0,1265	721,33	80,15	100,18
346uL son stok	grup 3b	9,165E-08	4,577E-06	0,1261	718,85	79,87	99,84
1,239e-4M	grup 3c	9,186E-08	4,587E-06	0,1264	720,43	80,05	100,06
	num.ort.	**9,183E-08**	**4,585E-06**	**0,1263**	**720,20**	**80,02**	**100,03**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 4a	1,212E-07	5,990E-06	0,1270	723,86	80,43	100,54
455uL son stok	grup 4b	1,220E-07	6,029E-06	0,1278	728,49	80,94	101,18
1,239e-4M	grup 4c	1,203E-07	5,947E-06	0,1261	718,66	79,85	99,81
	num.ort.	**1,212E-07**	**5,989E-06**	**0,1269**	**723,67**	**80,41**	**100,51**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 5a	1,494E-07	7,340E-06	0,1265	721,34	80,15	100,19
566uL son stok	grup 5b	1,495E-07	7,344E-06	0,1266	721,81	80,20	100,25
1,239e-4M	grup 5c	1,490E-07	7,321E-06	0,1262	719,46	79,94	99,93
	num.ort.	**1,493E-07**	**7,335E-06**	**0,1264**	**720,87**	**80,10**	**100,12**

Aynı kalibrasyon grafiği kullanılarak cam kaba aktarılan 4,2367g'dan 0,1940g lık kısmı (mikardis numunesi ikinci örnek, çizelge 4.2) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 250mL'ye tamamlanmış ve gerekli pH ayarlamaları yapılarak mikardis numunesi birinci örnek analizindeki yöntem kullanılarak çizelge 4.2 oluşturulmuştur.

Çizelge 4.2 Mikardis numunesi ikinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	3,946E-08	2,079E-06	0,2516	721,72	80,19	100,24
75uL son stok	grup 1b	3,957E-08	2,085E-06	0,2522	723,55	80,39	100,49
2,5127e-4M	grup 1c	3,894E-08	2,055E-06	0,2486	713,08	79,23	99,04
	num.ort.	**3,932E-08**	**2,073E-06**	**0,2508**	**719,45**	**79,94**	**99,92**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	6,227E-08	3,171E-06	0,2513	720,89	80,10	100,12
115uL son stok	grup 2b	6,259E-08	3,186E-06	0,2525	724,37	80,49	100,61
2,5127e-4M	grup 2c	6,218E-08	3,167E-06	0,2510	719,91	79,99	99,99
	num.ort.	**6,235E-08**	**3,174E-06**	**0,2516**	**721,72**	**80,19**	**100,24**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	1,032E-07	5,129E-06	0,2547	730,46	81,16	101,45
185uL son stok	grup 3b	1,016E-07	5,053E-06	0,2509	719,56	79,95	99,94
2,5127e-4M	grup 3c	1,017E-07	5,057E-06	0,2511	720,24	80,03	100,03
	num.ort.	**1,022E-07**	**5,080E-06**	**0,2522**	**723,42**	**80,38**	**100,47**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 4a	1,317E-07	6,493E-06	0,2460	702,77	78,09	97,61
245uL son stok	grup 4b	1,292E-07	6,373E-06	0,2405	689,82	76,65	95,81
2,5127e-4M	grup 4c	1,311E-07	6,464E-06	0,2439	699,66	77,74	97,18
	num.ort.	**1,307E-07**	**6,443E-06**	**0,2431**	**697,42**	**77,49**	**96,86**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 5a	1,821E-07	8,904E-06	0,2517	722,12	80,24	100,29
330uL son stok	grup 5b	1,820E-07	8,900E-06	0,2516	721,73	80,19	100,24
2,5127e-4M	grup 5c	1,814E-07	8,871E-06	0,2508	719,40	79,93	99,92
	num.ort.	**1,818E-07**	**8,892E-06**	**0,2514**	**721,08**	**80,12**	**100,15**

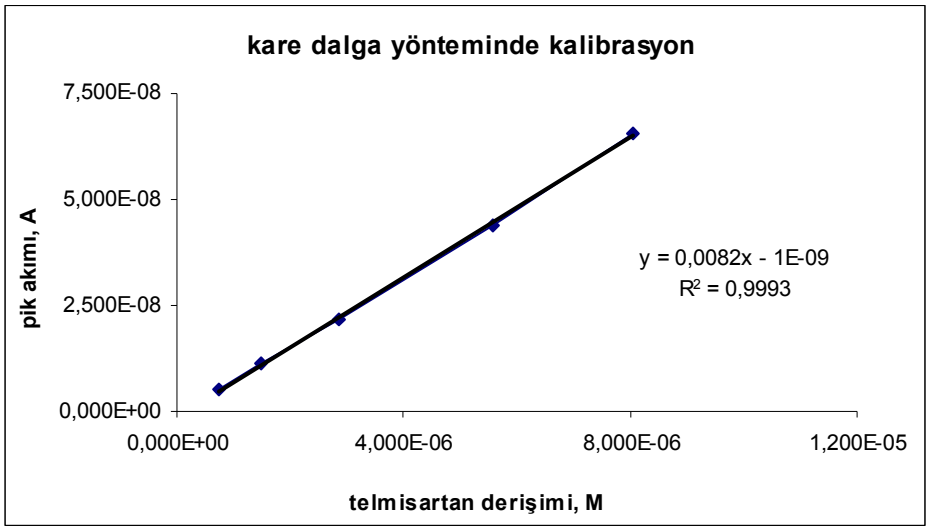
İlk kalibrasyon grafiği kullanılarak cam kaba aktarılan 4,2367g'dan 0,3885g lık kısmı (mikardis numunesi üçüncü örnek, çizelge 4.3) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 256mL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen bu stok çözeltinin pH değeri optimum olan 10,00 değerine eşit olması için bu stoktan 15mL alınıp, alınan bu çözelti üzerine 0,200M NaOH'ten 4mL eklenmiş ve oluşturulan son stok çözeltisinden mikardis numunesi birinci örnek analizindeki yöntem kullanılarak ölçümler yapılmış ve çizelge 4.3 oluşturulmuştur.

Çizelge 4.3 Mikardis numunesi üçüncü örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	4,661E-08	2,422E-06	0,4932	723,42	80,38	100,47
45uL son stok	grup 1b	4,473E-08	2,332E-06	0,4749	696,54	77,39	96,74
4,843e-4M	grup 1c	4,736E-08	2,457E-06	0,5005	734,14	81,57	101,96
	num.ort.	**4,623E-08**	**2,404E-06**	**0,4895**	**718,03**	**79,78**	99,73
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	7,971E-08	4,005E-06	0,4846	720,31	80,03	100,04
75uL son stok	grup 2b	8,013E-08	4,025E-06	0,4871	723,92	80,44	100,54
4,843e-4M	grup 2c	7,998E-08	4,018E-06	0,4862	722,63	80,29	100,37
	num.ort.	**7,994E-08**	**4,016E-06**	**0,4860**	**722,29**	**80,25**	**100,32**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	1,208E-07	5,971E-06	0,4733	703,44	78,16	97,70
115uL son stok	grup 3b	1,240E-07	6,124E-06	0,4854	721,48	80,16	100,21
4,843e-4M	grup 3c	1,229E-07	6,072E-06	0,4813	715,28	79,48	99,34
	num.ort.	**1,226E-07**	**6,056E-06**	**0,4800**	**713,40**	**79,27**	**99,08**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 4a	1,608E-07	7,885E-06	0,4810	714,90	79,43	99,29
150uL son stok	grup 4b	1,618E-07	7,933E-06	0,4839	719,23	79,91	99,89
4,843e-4M	grup 4c	1,594E-07	7,818E-06	0,4769	708,82	78,76	98,45
	num.ort.	**1,607E-07**	**7,879E-06**	**0,4806**	**714,32**	**79,37**	**99,21**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 5a	2,002E-07	9,770E-06	0,4851	720,97	80,11	100,14
185uL son stok	grup 5b	2,005E-07	9,785E-06	0,4858	722,03	80,23	100,28
4,843e-4M	grup 5c	1,988E-07	9,703E-06	0,4818	716,03	79,56	99,45
	num.ort.	**1,998E-07**	**9,753E-06**	**0,4842**	**719,68**	**79,96**	**99,96**

4.3.1.2 Pritor numunesi analizleri

Numune analizlerinde kullanılmak için standart telmisartan çözeltisininden, pH 10,00 da, kare dalga yöntemi ile farklı derişimlerde voltamogramlar alındı ve kalibrasyon grafiği çizildi.



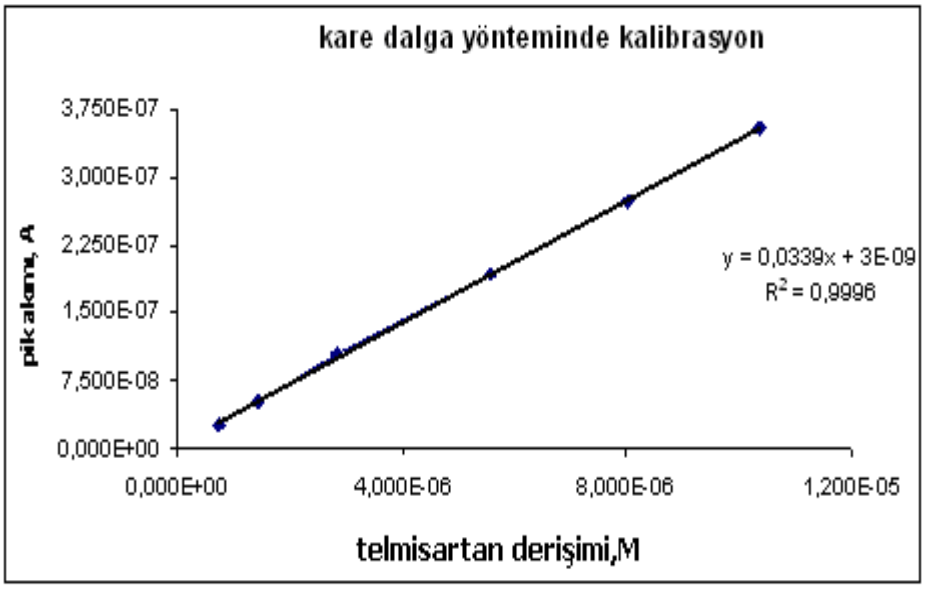
Şekil 4.34 Amonyak-amonyumklorür tamponunda standart telmisartan çözeltisi kalibrasyonu

Her biri 80 mg telmisartan içeren 9 tablet pritor numunesi ezilip 4,3008g dan 4,2160g cam kaba aktarılıp bu miktardan, 0,0956g lık kısmı (pritor numunesi birinci örnek çizelge 4.4) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 250mL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen bu stok çözeltinin 15mL'sine pH değeri optimum olan 10,00 değerine eşit olması için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,80mL eklenip mikardis numunesindeki analizlerde kullanılan yöntemlere benzer yollarla öçlümler alınıp çizelge 4.4 oluşturulmuştur.

Çizelge 4.4 Pritor numunesi birinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	2,092E-08	2,673E-06	0,1248	705,94	80,02	100,02
200uL son stok	grup 1b	2,097E-08	2,679E-06	0,1251	707,55	80,20	100,25
1,224e-4M	grup 1c	2,073E-08	2,650E-06	0,1237	699,82	79,32	99,15
	num.ort.	**2,087E-08**	**2,667E-06**	**0,1245**	**704,44**	**79,85**	**99,81**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	5,242E-08	6,515E-06	0,1256	712,83	80,80	101,00
500uL son stok	grup 2b	5,185E-08	6,445E-06	0,1243	705,23	79,93	99,92
1,224e-4M	grup 2c	5,216E-08	6,483E-06	0,1250	709,36	80,40	100,50
	num.ort.	**5,214E-08**	**6,481E-06**	**0,1250**	**709,14**	**80,38**	**100,47**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	7,668E-08	9,473E-06	0,1250	707,00	80,14	100,17
750uL son stok	grup 3b	7,635E-08	9,433E-06	0,1245	704,00	79,80	99,74
1,224e-4M	grup 3c	7,662E-08	9,466E-06	0,1249	706,46	80,07	100,09
	num.ort.	**7,655E-08**	**9,457E-06**	**0,1248**	**705,82**	**80,00**	**100,00**

Deney koşulları ve cıva damlasındaki kararsızlıklardan oluşan değişimlerden analizin etkilenmemesi için pritor numunesindeki ikinci örnek analizi için standart telmisartan çözeltisi kullanılarak yeni kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.



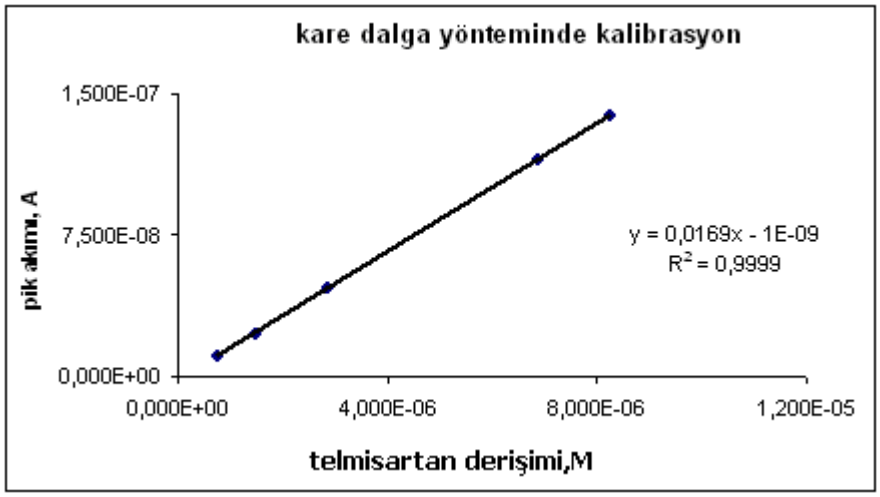
Şekil 4.35 Standart telmisartan kalibrasyon eğrisi

Pritor numunesi ikinci örnek analizi için 4,2160g cam kaba aktarılan 4,2160g'dan 0,0956g lık kısmı (pritor numunesi ikinci örnek çizelge 4.5) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 250mL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen bu stok çözeltinin 15mL'sine pH değeri optimum olan 10,00 değerine eşit olması için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,80mL eklenip önceki analizlerde izlenen yöntemle ölçümler alınmış ve ölçüm sonuçları çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5 Pritor numunesi ikinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	9,327E-08	2,663E-06	0,1243	703,21	79,71	99,63
200uL son stok	grup 1b	9,390E-08	2,681E-06	0,1252	708,12	80,26	100,33
1,224e-4M	grup 1c	9,404E-08	2,686E-06	0,1254	709,21	80,39	100,48
	num.ort.	**9,374E-08**	**2,677E-06**	**0,1250**	**706,84**	**80,12**	**100,15**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	2,231E-07	6,493E-06	0,1252	710,42	80,52	100,65
500uL son stok	grup 2b	2,208E-07	6,425E-06	0,1239	703,00	79,68	99,60
1,224e-4M	grup 2c	2,222E-07	6,466E-06	0,1247	707,52	80,19	100,24
	num.ort.	**2,220E-07**	**6,461E-06**	**0,1246**	**706,98**	**80,13**	**100,17**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	3,240E-07	9,469E-06	0,1249	706,69	80,10	100,13
750uL son stok	grup 3b	3,231E-07	9,442E-06	0,1246	704,71	79,88	99,85
1,224e-4M	grup 3c	3,249E-07	9,496E-06	0,1253	708,68	80,33	100,41
	num.ort.	**3,240E-07**	**9,469E-06**	**0,1249**	**706,69**	**80,10**	**100,13**

Pritor numunesi üçüncü örnek analizi için standart numuneler kullanılarak yeni kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur.



Şekil 4.36 Standart telmisartan kalibrasyon eğrisi

Pritor numunesi üçüncü örnek için cam kaba aktarılan4,2160g'dan 0,2029g lık kısmı (pritor numunesi üçüncü örnek çizelge 4.6) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 250mL'ye tamamlanmıştır Elde edilen bu stok çözeltinin 15mL'sine optimum pH değeri için 0,200M'lık NaOH

çözeltisinden 0,17mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Pritor numunesi üçüncü örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	4,759E-08	2,875E-06	0,2646	707,37	80,18	100,22
100uL son stok	grup 1b	4,749E-08	2,869E-06	0,2641	705,92	80,01	100,02
2,611e-4M	grup 1c	4,739E-08	2,863E-06	0,2635	704,46	79,85	99,81
	num.ort.	**4,749E-08**	**2,869E-06**	**0,2641**	**705,92**	**80,01**	**100,02**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	9,521E-08	5,693E-06	0,2648	708,01	80,25	100,31
200uL son stok	grup 2b	9,473E-08	5,664E-06	0,2635	704,48	79,85	99,81
2,611e-4M	grup 2c	9,503E-08	5,682E-06	0,2643	706,69	80,10	100,12
	num.ort.	**9,499E-08**	**5,680E-06**	**0,2642**	**706,39**	**80,07**	**100,08**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	1,410E-07	8,402E-06	0,2634	704,22	79,82	99,78
300uL son stok	grup 3b	1,406E-07	8,379E-06	0,2627	702,24	79,60	99,50
2,611e-4M	grup 3c	1,417E-07	8,444E-06	0,2647	707,70	80,21	100,27
	num.ort.	**1,411E-07**	**8,408E-06**	**0,2636**	**704,72**	**79,88**	**99,85**

Pritor numunelerinde yapılan dördüncü örnek analizi için kullanılan kalibrasyon grafiği numune 3 ile aynı gün analizi yapıldığı için numune 3'te kullanılan kalibrasyon grafiği kullanılmıştır. Numune analizi 4 için cam kaba aktarılan 4.2160g'dan 0,3125g'lık kısmı (pritor numunesi dördüncü örnek çizelge 4.7) 25mL 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim amonyak-amonyum klorür tamponu ile 500,4mL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen bu stok çözeltinin 15mL'sine optimum pH değerinin ayarlanması için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,22mL eklenmiş ve oluşturulan farklı derişimlerdeki çalışma çözeltisinden elde edilen ölçüm sonuçları çizelge 4.7'de verilmiştir.

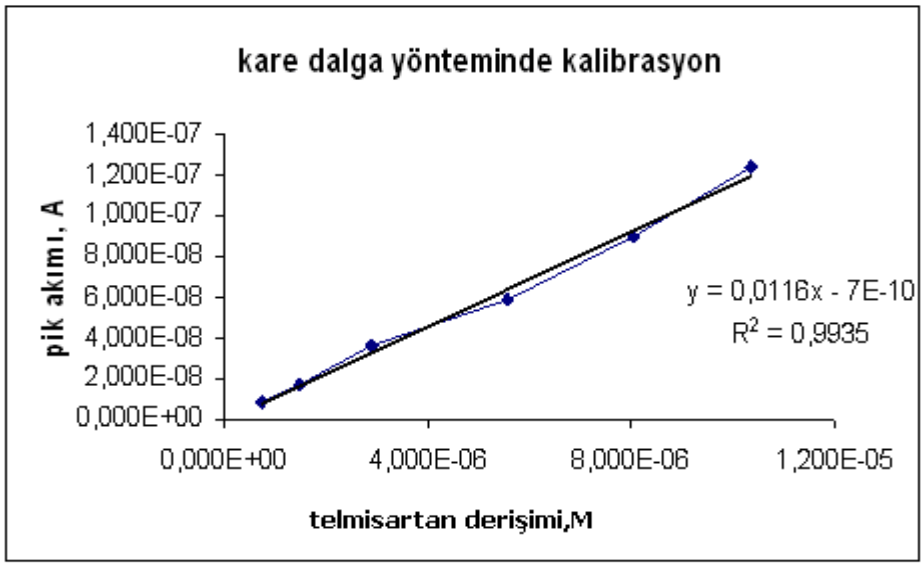
Çizelge 4.7 Pritor numunesi dördüncü örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	4,387E-08	2,655E-06	0,2047	711,33	80,63	100,78
120uL son stok	grup 1b	4,340E-08	2,627E-06	0,2026	703,88	79,78	99,73
2,002e-4M	grup 1c	4,362E-08	2,640E-06	0,2036	707,36	80,18	100,22
	num.ort.	**4,363E-08**	**2,641E-06**	**0,2036**	**707,52**	**80,19**	**100,24**
NUMUNE 2	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 2a	9,367E-08	5,602E-06	0,2024	703,31	79,72	99,65
260uL son stok	grup 2b	9,420E-08	5,633E-06	0,2036	707,25	80,16	100,21
2,002e-4M	grup 2c	9,539E-08	5,704E-06	0,2061	716,09	81,17	101,46
	num.ort.	**9,442E-08**	**5,646E-06**	**0,2040**	**708,89**	**80,35**	**100,44**
NUMUNE 3	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 3a	1,506E-07	8,970E-06	0,2041	709,25	80,39	100,49
420uL son stok	grup 3b	1,504E-07	8,959E-06	0,2039	708,32	80,28	100,36
2,002e-4M	grup 3c	1,491E-07	8,882E-06	0,2021	702,23	79,60	99,49
	num.ort.	**1,500E-07**	**8,937E-06**	**0,2034**	**706,60**	**80,09**	**100,11**

4.3.2 Britton-Robinson tamponu

4.3.2.1 Mikardis numunesi analizleri

Numune analizi için bir seri standart telmisartan çözeltisi hazırlanarak kalibrasyon grafiği oluşturuldu.



Şekil.4.37 BR-tamponu için standart telmisartan çözeltisi kalibrasyon grafiği

Mikardis numunesi birinci örnek için cam kaba aktarılan 4,2367g'dan 0,0978g'lık kısmı (mikardis numunesi birinci örnek çizelge 4 8) alınıp, 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 258mL'ye tamamlanmıştır. Elde edilen bu stok çözeltinin 20mL'sineoptimum pH değeri 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,96mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.8'de verilmiştir.

Çizelge 4.8 Mikardis numunesi birinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9,13mL destek	grup 1a	2,123E-08	1,891E-06	0,1226	718,28	81,48	101,84
150uL son stok	grup 1b	2,140E-08	1,905E-06	0,1235	723,85	82,11	102,63
1,170e-4M	grup 1c	2,114E-08	1,883E-06	0,1221	715,33	81,14	101,43
	num.ort.	**2,126E-08**	**1,893E-06**	**0,1227**	**719,15**	**81,58**	**101,97**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9,13mL destek	grup 2a	3,506E-08	3,083E-06	0,1212	710,33	80,57	100,72
250uL son stok	grup 2b	3,562E-08	3,131E-06	0,1231	721,45	81,84	102,29
1,170e-4M	grup 2c	3,574E-08	3,141E-06	0,1235	723,83	82,11	102,63
	num.ort.	**3,547E-08**	**3,118E-06**	**0,1226**	**718,54**	**81,51**	**101,88**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9,13mL destek	grup 3a	5,356E-08	4,678E-06	0,1243	728,11	82,59	103,24
375uL son stok	grup 3b	5,330E-08	4,655E-06	0,1237	724,62	82,20	102,74
1,170e-4M	grup 3c	5,344E-08	4,667E-06	0,1240	726,50	82,41	103,01
	num.ort.	**5,343E-08**	**4,667E-06**	**0,1240**	**726,41**	**82,40**	**103,00**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9,13mL destek	grup 4a	6,975E-08	6,073E-06	0,1226	718,35	81,48	101,85
500uL son stok	grup 4b	7,024E-08	6,116E-06	0,1234	723,35	82,05	102,56
1,170e-4M	grup 4c	7,047E-08	6,135E-06	0,1238	725,69	82,32	102,90
	num.ort.	**7,015E-08**	**6,108E-06**	**0,1233**	**722,46**	**81,95**	**102,44**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9,13mL destek	grup 5a	8,552E-08	7,433E-06	0,1216	712,45	80,81	101,02
625uL son stok	grup 5b	8,663E-08	7,528E-06	0,1231	721,62	81,85	102,32
1,170e-4M	grup 5c	8,594E-08	7,469E-06	0,1222	715,92	81,21	101,51
	num.ort.	**8,603E-08**	**7,477E-06**	**0,1223**	**716,66**	**81,29**	**101,62**

Mikardis numunesi ikinci örnek analizi cam kaba aktarılan 4,2367g'dan 0,1934g'lık kısmı (Mikardis numunesi ikinci örnek çizelge 4.9) alınıp, 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 250,65mL'ye tamamlanmıştır. Bu stok çözeltinin 20mL'sine

optimum pH değeri için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,85mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.9'da verilmiştir. Mikardis numunesi birinci örnek için kullanılan kalibrasyon eğrisi ikinci örnek analizi için de kullanılmıştır.

Çizelge 4.9 Mikardis numunesi ikinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
8,43mL destek	grup 1a	2,359E-08	2,094E-06	0,2475	714,12	81,00	101,26
75uL son stok	grup 1b	2,392E-08	2,122E-06	0,2509	723,82	82,10	102,63
2,344e-4M	grup 1c	2,350E-08	2,086E-06	0,2466	711,47	80,70	100,88
	num.ort.	**2,367E-08**	**2,101E-06**	**0,2484**	**716,47**	81,27	**101,59**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
8,43mL destek	grup 2a	4,574E-08	4,003E-06	0,2387	688,68	78,12	97,65
150uL son stok	grup 2b	4,696E-08	4,109E-06	0,2450	706,77	80,17	100,21
2,344e-4M	grup 2c	4,647E-08	4,066E-06	0,2425	699,51	79,35	99,18
	num.ort.	**4,639E-08**	**4,059E-06**	**0,2421**	**698,32**	**79,21**	**99,02**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
8,43mL destek	grup 3a	6,958E-08	6,059E-06	0,2430	700,89	79,50	99,38
225uL son stok	grup 3b	7,012E-08	6,105E-06	0,2448	706,27	80,11	100,14
2,344e-4M	grup 3c	7,037E-08	6,127E-06	0,2457	708,76	80,40	100,50
	num.ort.	**7,002E-08**	**6,097E-06**	**0,2445**	**705,31**	**80,00**	**100,01**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
8,43mL destek	grup 4a	9,295E-08	8,073E-06	0,2449	706,53	80,14	100,18
300uL son stok	grup 4b	9,219E-08	8,008E-06	0,2429	700,80	79,49	99,37
2,344e-4M	grup 4c	9,357E-08	8,127E-06	0,2465	711,21	80,67	100,84
	num.ort.	**9,290E-08**	**8,069E-06**	**0,2448**	**706,18**	**80,10**	**100,13**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
8,43mL destek	grup 5a	1,149E-07	9,966E-06	0,2439	703,70	79,82	99,78
375uL son stok	grup 5b	1,150E-07	9,974E-06	0,2441	704,31	79,89	99,86
2,344e-4M	grup 5c	1,151E-07	9,983E-06	0,2444	704,92	79,96	99,95
	num.ort.	**1,150E-07**	**9,974E-06**	**0,2441**	**704,31**	**79,89**	**99,86**

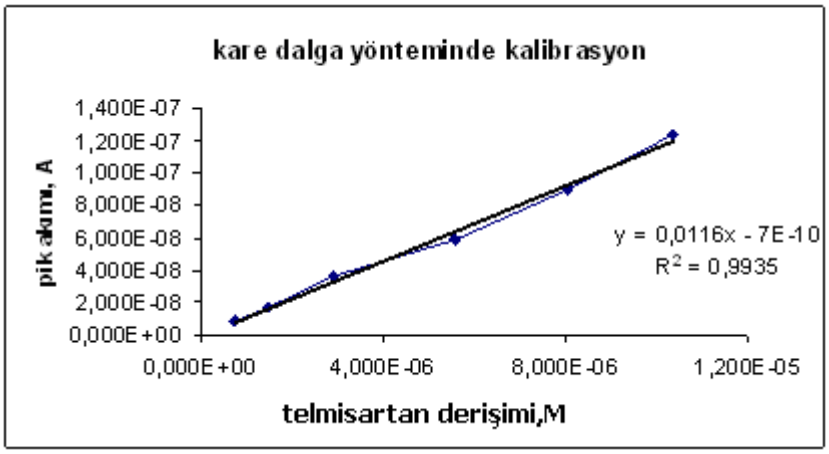
Mikardis numunesi üçüncü örnek analizi için cam kaba aktarılan 4,2367g'dan 0,3996g'lık kısmı (Mikardis numunesi üçüncü örnek çizelge 4.10) alınıp, 0,200M NaOH ile çözülüp toplam hacim 250mL'ye tamamlanmıştır. Bu stok çözeltinin 15mL'sineoptimum pH değeri için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,55mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10 Mikardis numunesi üçüncü örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
10,5mL destek	grup 1a	2,100E-08	1,871E-06	0,5110	711,60	80,72	100,90
40uL son stok	grup 1b	2,103E-08	1,873E-06	0,5117	712,59	80,83	101,04
5,065e-4M	grup 1c	2,080E-08	1,853E-06	0,5063	705,04	79,97	99,97
	num.ort.	**2,094E-08**	**1,866E-06**	**0,5097**	**709,74**	80,51	**100,63**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
10,5mL destek	grup 2a	4,182E-08	3,666E-06	0,5025	699,82	79,38	99,23
80uL son stok	grup 2b	4,230E-08	3,707E-06	0,5082	707,72	80,28	100,35
5,065e-4M	grup 2c	4,237E-08	3,713E-06	0,5090	708,87	80,41	100,51
	num.ort.	**4,216E-08**	**3,695E-06**	**0,5066**	**705,47**	**80,02**	**100,03**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
10,5mL destek	grup 3a	6,332E-08	5,519E-06	0,5063	705,11	79,98	99,98
120uL son stok	grup 3b	6,344E-08	5,529E-06	0,5073	706,43	80,13	100,16
5,065e-4M	grup 3c	6,340E-08	5,526E-06	0,5070	705,99	80,08	100,10
	num.ort.	**6,339E-08**	**5,525E-06**	**0,5069**	**705,84**	**80,07**	**100,08**
NUMUNE 4	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
10,5mL destek	grup 4a	8,450E-08	7,345E-06	0,5073	706,44	80,13	100,17
160uL son stok	grup 4b	8,452E-08	7,347E-06	0,5074	706,60	80,15	100,19
5,065e-4M	grup 4c	8,427E-08	7,325E-06	0,5059	704,53	79,92	99,90
	num.ort.	**8,443E-08**	**7,339E-06**	**0,5069**	**705,86**	**80,07**	**100,08**
NUMUNE 5	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
10,5mL destek	grup 5a	1,070E-07	9,284E-06	0,5149	717,08	81,34	101,67
200uL son stok	grup 5b	1,051E-07	9,121E-06	0,5058	704,43	79,90	99,88
5,065e-4M	grup 5c	1,057E-07	9,172E-06	0,5087	708,42	80,36	100,45
	num.ort.	**1,059E-07**	**9,193E-06**	**0,5098**	**709,98**	**80,53**	**100,67**

4.3.2.2 Pritor numunesi analizleri

Numune analizi için hazırlanan standart telmisartan çözeltilerinden kalibrasyon grafiği oluşturuldu.



Şekil 4.38 Standart telmisartan çözeltisine ait kalibrayon grafiği

Pritor numunesi analizi birinci örnek için cam kaba aktarılan 4,2160 g'dan 0,0883g'lık kısmı (Pritor numunesi birinci örnek çizelge 4.11) alınıp, 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 250mL'ye tamamlanmıştır. Stok çözeltinin 15mL'sine optimum pH değeri için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,5mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.11'de verilmiştir.

Çizelge 4.11 Pritor numunesi birinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	2,669E-08	2,361E-06	0,1151	706,75	80,11	100,13
195uL son stok	grup 1b	2,677E-08	2,368E-06	0,1154	708,82	80,34	100,43
1,112e-4M	grup 1c	2,656E-08	2,350E-06	0,1145	703,40	79,73	99,66
	num.ort.	**2,667E-08**	**2,360E-06**	**0,1150**	**706,32**	80,06	**100,07**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	5,759E-08	5,025E-06	0,1152	707,37	80,18	100,22
425uL son stok	grup 2b	5,738E-08	5,007E-06	0,1147	704,82	79,89	99,86
1,112e-4M	grup 2c	5,749E-08	5,016E-06	0,1150	706,15	80,04	100,05
	num.ort.	**5,749E-08**	**5,016E-06**	**0,1149**	**706,11**	**80,03**	**100,04**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	9,422E-08	8,183E-06	0,1149	705,75	79,99	99,99
715uL son stok	grup 3b	9,420E-08	8,181E-06	0,1149	705,60	79,98	99,97
1,112e-4M	grup 3c	9,451E-08	8,208E-06	0,1152	707,91	80,24	100,30
	num.ort.	**9,431E-08**	**8,191E-06**	**0,1150**	**706,42**	**80,07**	**100,09**

Pritor numunesi analizi ikinci örnek için cam kaba aktarılan 4,2160 g'dan 0,2021g lık kısmı (Pritor numunesi ikinci örnek çizelge 4.12)alınıp, 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 250,4mL'ye tamamlanmıştır Stok çözeltinin 15mL'sine optimum pH değeri için 0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,5mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.12 Pritor numunesi ikinci örnek analizi

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	3,170E-08	2,793E-06	0,2626	706,05	80,03	100,03
100uL son stok	grup 1b	3,172E-08	2,795E-06	0,2628	706,48	80,08	100,10
2,514e-4M	grup 1c	3,170E-08	2,793E-06	0,2626	706,05	80,03	100,03
	num.ort.	**3,171E-08**	**2,794E-06**	**0,2627**	**706,19**	80,04	**100,05**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	6,965E-08	6,065E-06	0,2626	706,02	80,02	100,03
220uL son stok	grup 2b	6,978E-08	6,076E-06	0,2631	707,33	80,17	100,22
2,514e-4M	grup 2c	6,954E-08	6,055E-06	0,2622	704,92	79,90	99,87
	num.ort.	**6,966E-08**	**6,065E-06**	**0,2627**	**706,09**	**80,03**	**100,04**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	1,082E-07	9,388E-06	0,2628	706,37	80,06	100,08
345uL son stok	grup 3b	1,085E-07	9,414E-06	0,2635	708,32	80,29	100,36
2,514e-4M	grup 3c	1,074E-07	9,319E-06	0,2608	701,18	79,48	99,35
	num.ort.	**1,080E-07**	**9,374E-06**	**0,2624**	**705,29**	**79,94**	**99,93**

Pritor numunesi analizi üçüncü örnek için cam kaba aktarılan 4,2160 g'dan 0,3146g lık kısmı (Pritor numunesi üçüncü örnek çizelge 4.13) alınıp, 0,200M NaOH çözeltisinde çözülüp toplam hacim 550 mL'ye tamamlanmıştır. Stok çözeltinin 15mL'sine optimum pH değeri için0,200M'lık NaOH çözeltisinden 0,55mL eklenmiş ve farklı oranlarda seyreltilerek oluşturulan çalışma çözeltileri ölçüm sonuçları çizelge 4 13'de verilmiştir.

Çizelge 4.13 Pritor numunesi üçüncü örnek

NUMUNE 1	swv	ort.pik akımı,A	hücre derişimi, M	stok derişimi, mM	stok kütlesi, mg	tablet içeriği,mg	% kazanım
9mL destek	grup 1a	3,350E-08	2,948E-06	0,1864	707,19	80,16	100,20
150uL son stok	grup 1b	3,328E-08	2,929E-06	0,1852	702,64	79,64	99,55
1,795e-4M	grup 1c	3,325E-08	2,927E-06	0,1851	702,02	79,57	99,46
	num.ort.	**3,334E-08**	**2,935E-06**	**0,1856**	**703,95**	79,79	**99,74**
NUMUNE 2	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 2a	6,654E-08	5,797E-06	0,1863	706,59	80,09	100,11
300uL son stok	grup 2b	6,601E-08	5,751E-06	0,1848	701,02	79,46	99,32
1,795e-4M	grup 2c	6,640E-08	5,784E-06	0,1859	705,12	79,92	99,90
	num.ort.	**6,632E-08**	**5,777E-06**	**0,1857**	**704,25**	**79,82**	**99,78**
NUMUNE 3	**swv**	**ort.pik akımı,A**	**hücre derişimi, M**	**stok derişimi, mM**	**stok kütlesi, mg**	**tablet içeriği,mg**	**% kazanım**
9mL destek	grup 3a	1,094E-07	9,491E-06	0,1869	709,12	80,38	100,47
500uL son stok	grup 3b	1,085E-07	9,414E-06	0,1854	703,33	79,72	99,65
1,795e-4M	grup 3c	1,093E-07	9,483E-06	0,1868	708,48	80,30	100,38
	num.ort.	**1,091E-07**	**9,463E-06**	**0,1864**	**706,98**	**80,13**	**100,17**

Yapılan bütün numune analizlerini için istatiski değerlendirme aşağıda sunuldu.

Çizelge 4.14 İstatistiksel sonuçlar

2 FARKLI İLAÇTA TELMİSARTAN İÇERİK ANALİZİ SONUÇLARI					
İLAÇ ADI	TAMPON	pH		TABLET İÇERİĞİ,mg	GERİ KAZANIM,%
MİKARDİS	NH3-NH4Cl	10	ORT.	79,94	99,92
			S.SAPMA	0,54	0,67
			G.ARALIĞI(%95)	0,03	0,03
			ANALİZ SONUCU	**79,94±0,03**	**99,92±0,04**
	BR	10	ORT.	80,92	101,15
			S.SAPMA	0,79	0,99
			G.ARALIĞI(%95)	0,04	0,05
			ANALİZ SONUCU	**80,92±0,04**	**101,15±0,05**
PRİTOR	NH3-NH4Cl	10	ORT.	79,81	99,76
			S.SAPMA	0,30	0,37
			G.ARALIĞI(%95)	0,02	0,02
			ANALİZ SONUCU	**79,81±0,02**	**99,76±0,02**
	BR	10	ORT.	80,27	100,33
			S.SAPMA	0,14	0,17
			G.ARALIĞI(%95)	0,01	0,01
			ANALİZ SONUCU	**80,27±0,01**	**100,33±0,01**

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Telmisartanın elektrokimyasal davranışı ve voltametrik yöntemlerle tayin edilmesi amaçlanan bu çalışmada telmisartan için;

- Kalitatif ve kantitatif çalışmaları yapabilmek için deney çözeltisinin optimum pH'ının 10,00 olduğunu

- Telmisartanın çalışma elektrodu olarak platin, camsı karbon, gibi katı elektrotlar kullanıldığında analitik amaçla kullanılabilecek bir indirgenme ve yükseltgenmenin olmadığı, sadece cıva yüzeyinde indirgendiği,

- Elde edilen voltamogramlar incelendiğinde, anodik yönde herhangi bir pikin gözlenmemesi indirgenmenin tersinir olmadığı,

- CV, DPV, SWV yöntemlerle elde edilen sonuçlar irdelendiğinde, telmisartanın elektrot yüzeyine difüzyon ile taşındığı ve elektrot yüzeyine adsorbe olduğu

- Elektrot yüzeyine adsorpsiyonun daha çok kimyasal olması nedeniyle çok düşük konsantrasyonlarda sıyırmanın hemen hemen gözlenmediği, derişik çözeltilerden yapılan sıyırmada ise kantitatif sonuçlar elde edilemeyeceği belirlenmiştir.

b) Telmisartan derişime karşı, amonyak-amonyumklorür ve Britton-Robinson tamponu ortamında kare dalga yöntemi ile gözlenen pik akımlarının grafiğe geçirilmesiyle elde edilen kalibrasyon grafikleri $1{,}0x10^{-5}$- $1{,}0x10^{-7}$ M aralığının lineer olduğu görülmektedir (Şekil 4.13, 4.30). Kalibrasyon eğrilerinin belirtilen konsantrasyonlarda lineer olduğu ve korelasyon katsayısının 0,999 olduğu görülmüştür.

Bu sonuçlardan sonra, kare dalga yönteminin içeriğinde telmisartan bulunduran farmasötik preparatlara uygulanabilirliği araştırılmıştır. Farmasötik preparatlardaki

miktar tayini kalibrasyon grafiği yöntemi ile yapılmıştır. Kalibrasyon grafiği yardımıyla bulunan değerlerden standart çözeltiye ilave edilen farmasötik preparatın yüzde geri kazanımı hesaplanmış (Çizelge 4.1- 4.13) ve sonuçlar %95 güven seviyesinde Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Telmisartan analizi için kullanılan yöntemin gözlenebilme ve alt tayin sınırı, IUPAC da verilen yönteme göre hesaplanmıştır. Gözlenebilme sınırı; LOD = x + ks eşitliğine göre amonyak-amonyumklorür tamponu için $2,71x10^{-9}$M, BR-tamponu için $2,36x10^{-9}$M olarak bulunmuştur. Bu eşitlikte:

x: Telmisartan içermeyen destek elektrolitten alınan 5 seri ölçümün pik ortalaması
k: %95 güven seviyesi dikkate alındığında; 1-0,95
s: Kullanılan ölçümlerin standart sapmasıdır.

Alt tayin sınırı için gözlenebilme sınırının 3,33 katı alınarak amonyak-amonyumklorür tamponu için $9,01x10^{-9}$M; BR-tamponu için $7,86x10^{-9}$M olarak hesaplanmıştır.

Deneysel çalışmalar sonucunda bulunan verilere t testi uygulanmış; amonyak-amonyumklorür tamponu ve BR-tamponu kullanılarak alınan sonuçların arasında anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

Aslanoğlu, M.and Peker, N. 2003. Potentiometric and voltametric determination of methimazole.Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 33; 1143-1147.

Alghamdi, A.H., Belal, F.F.and Al-Omar, M.A. 2005. Square-wave adsorptive stripping voltamteric determination of danazol in capsules. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 41; 989-993.

Anonim. 2008. Angiotensin reseptör blokerleri, web sitesi www.populerbilgi.com/genel/40_konuda_hucre_08.php - 22k . erişim tarihi 27.07.2008

Anonim. 2008. Hipertansiyon nedir. web sitesi www.telesaglik.gov.tr/seyir-sagligi/hipertansiyon-nedir/ - 24k erişim tarihi 27.07.2008

Anonim.2008.Hipertansiyon.websitesiwww.gencakim.com/Saglık/Hastalık%20ve%20Ilkyardim/708.htm-15k. erişim tarihi 28.07.2008

Anonim. 2008. Hipertansiyon nedir. web sitesi www.saglikbilgisi.com/makale/Hipertansiyon+nedir - 24k. erişim tarihi 28.07.2008

Anonim.2008.Hipertansiyon. web sitesi www.saglikkutuphanesi.com/ hastaliklar/ Hipertansiyon.htm erişim tarihi 28.07.2008

Anonymous.2008.Micardis 80mg tablet. Web sitesi www.boehringer-ingelheim.com.tr/ueruenler/micardis.pdf. erişim tarihi 28.07.2008

Baranowska, I., Markowski, P., Gerie, A.and Baranowski, J. 2008. Determination of selected drugs in human urine by differential pulse voltammetry technique. Bioelectrochemistry, 73; 5-10.

Bebawy, L.I., Abbas, S.S., Fattah, L.A.and Refaat, H.H. 2005. Application of first-derivative , ratio derivative spectrophotometry, TLC-densitometry and spectrofluorimetry for simultaneous determination of telmisartan and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms and plasma. II.Farmaco, 60; 859-867.

Belal, F., Al-Majed, A., Ibrahim, K.E.E.and Khalil, N.Y. 2002. Voltametric determination of josamycin (a macrolide antibiotic) in dosage forms and spiked human urine. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 30; 705-7

Beltagi, A.M., Ghoneim, M.M.and Radi, A. 2002. Electrochemical reduction of meloksikam at mercury electrode and its determination in tablets. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 27; 795-801.

Dağlı, N.ve Karaca, I.2006. Hipertansif olgularda nebivolol ve telmisartan'ın kan basıncı, diyastolik fonksiyonlar, lipid ve glikoz metabolizması üzerine etkileri. Fırat tıp dergisi, 11(4); 201-209.

Ferreiros, N., Iriarte, G., Alonso, R.M.and Jimenez, R.M. 2007. Development of solid phase extraction procedure for HPLC-DAD determination of several angiotensin II receptor Antagonists in human urine using mixture desing. Talanta, 73; 748-756.

Hempen, C., Glasle-Schwarz, L., Kunz, U.and Karst, U. 2006a. Determination of telmisartan in blood plasma part I immunoassay development. Analytica chimica acta, 560; 35-40.

Hempen, C., Glasle-Schwarz, L., Kunz, U.and Karst, U. 2006b. Determination of telmisartan in blood plasma part II liquid chromatography-tandem mass spectrometry method development, comparison to immunoassay and pharmacokinetic study. Analytica chimica acta, 560; 41-49.

Jain, R., Jadon, N.and Radhapyari, K.2006. Determination of antihelminthic drug pyrantel pamoate in bulk and pharmaceutical formulations using electro-analytical methods. Talanta, 70; 383-386.

Kayaalp, S.O.1998. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, 421-458, Ankara.

Li, P., Wang, Y., Wang, Y., Tang, Y., Fawcett, J.P., Cui, Y.and Gu, J.2005. Determination of telmisartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Journal of chromatography B, 828; 126-129.

Lu, S., Wu, K., Dang, X. and Hu, S. 2004. Electrochemical reduction and voltammetric determination of metronidazole at a nanomaterial thin film coated glassy carbon electrode. Talanta, 63; 653-657

Prieto, J.A., Jimenez, R.M.and Alonso, R.M. 2003. Square wavw voltammetric determination of the angiotensin-converting enzyme inhibitors cilazapril, quinapril and ramipril in pharmaceutical formulations. II. Farmaco, 58; 343-350.

Selçuk, Y.2008. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri.web sitesi www.turkhipertansiyon.org/pdf/2002K-K_006.pdf . erişim tarihi 27.07.2008

Süzer,Ö.2008.Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar(pdf).web sitesi www.onersuzer.com. Erişim tarihi 27.07.2008

Skoog,D.A., Holler,F.J.and West.D.M. 1991. Fundamentals of analytical chemistry. Saunders collage publishing, 460-496

Sweetman, S.C. 2007. Martindale The complete drug reference. Pharmaceutical pres. 1191;11921266;1267;1277.London

Torrealday, N., Gonzalez, L., Alonso, R.M., Jimenez, R.M., Lastra, E.O. 2003. Experimantal desing approach fort he optimisation of a HPLC-fluorimetric method fort he quantitation of the angiotensin II receptör antagonist telmisartan in urine. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 32; 847-857.

Uslu, B., Doğan, B., Özkan, S.A.and Aboul-Enein, H.Y. 2005. Electrochemical behaviour of vardenafil on glassy carbon electrode: determination in tablets and human serum. Analytica chimica acta, 552; 127-134.

Uslu, B., Özkan, S.A.and Şentürk, Z. 2006. Electrooxidation of the antiviral drug vacacyclovir and its square-wave and differential pulse voltametric determination in pharmaceuticals and human biological fluids. Analytica chimica acta, 555; 341-347.

Xu, M.T., Song, J.F.and Li, N. 2003. Rapid determination of telmisartan in pharmaceutical and serum by the paralel catalytic hydrojen wave method. Anal. Bioanal Chem, 377; 1184-1189

Xu, M.,Song, J.and Liang, Y. 2004. Rapid determination of telmisartan in pharmaceutical preparations and serum by linear sweep polarography. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 34; 681-687.

Yi, H.and Huang, W. 2007. Enhancement effect of sodium dodecyl benzene sulfonate (SDBS) and its application into voltammetric determination of telmisartan. Colloids and durfaces B: Biointerfaces, 58; 237-241.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Barış YILMAZGÜÇ

Doğum Yeri : Malkara

Doğum Tarihi : 06.05.1980

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : Almanca, İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lise : Edirne Fen Lisesi (1998)

Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Ortaöğrenim Fen ve Matematik Alanları Eğitimi, Kimya Öğretmenliği Bölümü (2004)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Eylül 2004- Aralık 2008)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Özel Bileşke Dershanesi Kimya Öğretmeni (2004-)