



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VALSARTAN, VİLAZODON HİDROKLORÜR VE
KARIŞIMLARI İLE OLUŞTURULAN METAL
KOMPLEKSLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK
İNCELENMESİ**

CANER MAZI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi SERAP KARADERİ

İSTANBUL

2018

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Programın seviyesi : Yüksek Lisans

Anabilim Dalı : Analitik Kimya ABD

Tez Sahibi : Caner MAZI

Tez Başlığı : VALSARTAN, VILAZODON HİDROKLORÜR VE KARIŞIMLARI İLE OLUŞTURULAN METAL KOMPLEKSLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK İNCELENMESİ

Sınav Yeri : Analitik Kimya ABD

Sınav Tarihi : 28.06.2018

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

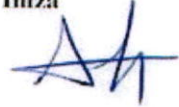
Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ

Kurumu

Marmara Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Analitik Kimya ABD

İmza



Sınav Jüri Üyeleri


Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ

Marmara Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Analitik Kimya ABD



Dr. Öğr. Üyesi Dilek Bilgiç ALKAYA

Marmara Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Analitik Kimya ABD



Dr. Öğr. Üyesi Duygu TAŞKIN

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Analitik Kimya ABD

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 05.07.2018 tarih ve 16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Göksel ŞENER

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

Öğrencinin Adı, Soyadı

Caner MAZİ

İmza



Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-120418-0155 numaralı proje ile desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında, yardım ve desteğini esirgemeyen sayın danışman Hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ'ye sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans Tez kapsamında, araştırma çalışmalarında bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen Hocam Dr. Filiz ARIÖZ'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim üyelerinin Yüksek Lisans Tez kapsamında bana göstermiş oldukları ilgiden dolayı kendilerine bizzat teşekkür eder ve saygılarımı sunuyorum.

Çalışmalarımın bütün aşamasında ve her zaman yanımda olup beni destekleyen sevgili annem Gülzade BALTA'ya ve aileme sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Kübra TAŞÇI ve Dr. Saadet YILMAZBİLEK Hanım'a ve Analitik Kimya Anabilim Dalı çalışanlarının göstermiş oldukları ilgiden dolayı teşekkür ederim.

Yüksek Lisans Tez çalışmam sırasında, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Bereket Kimya Tıp Teknik Ticaret ve Sanayi Limited Şirketi ailesine katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xii
ÖZET.....	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. TEORİK KISIM.....	5
2.1. Hipertansiyon	5
2.2. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri	5
2.2.1. Valsartan.....	5
2.2.1.1. Valsartan'ın fiziksel ve kimyasal özellikleri	6
2.2.1.2. Valsartan'ın farmakodinamik özellikleri	7
2.2.1.3. Valsartan'ın farmakolojik özellikleri.....	7
2.3. Depresyon.....	8
2.3.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri.....	8
2.3.2. 5-HT _{1a} reseptör antagonistleri.....	8
2.4. Vilazodon Hidroklorür	9
2.4.1. Vilazodon Hidroklorür'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	9
2.4.1.1. Vilazodon Hidroklorür'ün farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	10
3. IŞIĞIN ABSORPSİYONU VE SPEKTROSKOPİ	11
3.1. Absorpsiyon Yasaları	12
3.1.1. Beer yasası.....	12
3.1.2. Lambert yasası.....	13
3.1.3. Lambert-Beer yasası.....	15
3.2. Moleküler Absorpsiyon ve Emisyon	13

4. KOMPLEKSLERİN SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ.....	15
4.1. Sürekli Değişimler Yöntemi.....	15
4.2. Mol Oran Yöntemi	16
5. YÖNTEMİN GEÇERLİLİK TESTİ (VALİDASYON)	17
5.1. Doğruluk (Accuracy) ve Kesinlik (Precision).....	17
5.2. Doğrusallık ve Kalibrasyon Eğrisi (Linearity and Calibration Curve)	18
5.3. Tekrarlanabilirlik (Repeatability).....	18
5.4. Tekrar Yapılabilirlik (Reproducibility)	18
5.5. Seçicilik (Selectivity)	18
5.6. Sağlamlık (Robustnes)	18
5.7. Kararlılık (Stabilite)	19
5.8. Miktar Tayin Alt Sınırı (LOQ).....	19
5.9. Tespit veya Gözlenebilme Sınırı (LOD)	19
6. LİTERATÜR ÖZETLERİ	20
7. MATERYAL VE YÖNTEM	22
7.1. Kullanılan Cihazlar.....	22
7.1.1. UV-VİS spektrofotometre	22
7.1.2. Analitik terazi	22
7.1.3. Ultra saf su cihazı ve vorteks	22
7.1.4. pH metre	22
7.1.5. Otomatik pipet.....	22
7.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Ultra saf su ve Standart Stok Çözeltiler.....	22
7.2.1. Saf su ve Diovan 80 Tablet	23
7.3. Standart Stok Çözeltiler.....	23
7.3.1. Valsartan stok çözeltisi.....	23
7.3.2. Vilazodon Hidroklorür stok çözeltisi	23
7.3.3. Bakır (II) stok çözeltisi.....	24
7.3.4. Çinko (II) stok çözeltisi.....	24
7.3.5. Kadmiyum (II) stok çözeltisi.....	24
7.3.6. Magnezyum stok çözeltisi	24
7.3.7. Kalsiyum stok çözeltisi	25

7.4. Kompleks Oluşumunun Optimum Koşullarının Belirlenmesi	25
7.4.1. pH	26
7.4.2. Kompleks stokiyometrisinin belirlenmesi.....	26
7.6. Plasebo Tablette Valsartan'ın Geri Kazanımı	27
7.7. Plasebo Tablette Vilazodon Hidroklorür'ün Geri Kazanımı.....	28
8. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
8.1. Kompleks Oluşumunda Optimum Koşulların Belirlenmesi	29
8.1.1. VAL, Vilazodon Hidroklorür ve karışımlarının spektrumları.....	29
8.1.2. Kompleks oluşumu için belirlenen koşullar.....	55
8.2. Kompleks Stokiyometrisinin Belirlenmesi	57
8.3. Validasyon Parametreleri	62
8.3.1. Doğrusallık ve ölçü eğrisi	62
8.3.2. Gözlenebilme sınırı (LOD) ve tayin alt sınırı (LOQ)	66
8.3.3. Doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlik	66
8.3.4. Plasebo tablette Valsartan'ın geri kazanımı	68
8.3.5. Vilazodon Hidroklorür'ün plasebo tablette geri kazanımı.....	68
9. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

A-II	: Anjiyotensin II
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AT₁	: Anjiyotensin II alt tip 1
AT₂	: Anjiyotensin II alt tip 2
Dk	: Dakika
5-HT_{1a}	: 5-Hidroksitriptamin
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
İRB	: İrbesartan
KAN	: Kandesartan
L	: Ligand
LOD	: Tespit sınırı
LOQ	: Tayin sınırı
LOS	: Losartan
M	: Metal
mmHg	: Milimetre civa
mcg	: Mikrogram
µg/mL	: Mikrogram/mililitre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
nm	: Nanometre
OKB	: Obsesif-kompulsif bozukluk
pKa	: Asitlik sabiti
RP-HPLC	: Ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi

SS	: Seçici serotonin
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
Sn	: Saniye
UV	: Ultraviolet
VAL	: Valsartan
VLZ HCl	: Vilazodon hidroklorür
TLM	: Telmisartan

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Valsartan'ın kimyasal yapısı	7
Şekil 2.	Vilazodon hidroklorürün kimyasal yapısı	10
Şekil 3.	Elektromanyetik spektrum.....	12
Şekil 4.	Elektronik enerji seviyeleri arasındaki geçişler.....	14
Şekil 5.	Kompleks bileşimin sürekli değişim yöntemi ile tayini	15
Şekil 6.	Kompleks bileşiminin mol oran yöntemi ile tayini.	16
Şekil 7.	Valsartan'ın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumu	29
Şekil 8.	Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu	30
Şekil 9.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	30
Şekil 10.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cu^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	31
Şekil 11.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cu^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	31
Şekil 12.	Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	32
Şekil 13.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	32
Şekil 14.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı c) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	33
Şekil 15.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	33
Şekil 16.	Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	34
Şekil 17.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M) , b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	34
Şekil 18.	a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cd^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	35

Şekil 19. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cd^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	35
Şekil 20. Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	36
Şekil 21. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Mg^{2+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	36
Şekil 22. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Mg^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	37
Şekil 23. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Mg^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	37
Şekil 24. Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	38
Şekil 25. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	38
Şekil 26. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Zn^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	39
Şekil 27. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Zn^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	39
Şekil 28. Vilazodon Hidroklorür ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumu.....	40
Şekil 29. Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	40
Şekil 30. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	41
Şekil 31. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cu^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	41
Şekil 32. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cu^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	42
Şekil 33. Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu.....	42
Şekil 34. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları.....	43

Şekil 35.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	43
Şekil 36.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	44
Şekil 37.	Vilazodon Hidroklorür- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu	44
Şekil 38.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları	45
Şekil 39.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$) karışımı, c) Cd^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) birlikte spektrumları.....	45
Şekil 40.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cd^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	46
Şekil 41.	Vilazodon Hidroklorür- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu	46
Şekil 42.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları	47
Şekil 43.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Mg^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	47
Şekil 44.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl-metanol:su (50:50, v/v), d) Mg^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	48
Şekil 45.	Vilazodon Hidroklorür- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu	48
Şekil 46.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları	49
Şekil 47.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Zn^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	49
Şekil 48.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Zn^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	50
Şekil 49.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	50

Şekil 50.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	51
Şekil 51.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	51
Şekil 52.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	52
Şekil 53.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	52
Şekil 54.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları	53
Şekil 55.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	53
Şekil 56.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	54
Şekil 57.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	54
Şekil 58.	a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları.....	55
Şekil 59.	Mol oran yöntemi ($[\text{VAL}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $[\text{Cu}^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\text{max}} = 249,6$ nm, pH=5,33).....	57
Şekil 60.	Mol oran yöntemi ($[\text{VAL}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $[\text{Ca}^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\text{max}} = 249,6$ nm, pH=5,33).....	58
Şekil 61.	Mol oran yöntemi ($[\text{VAL}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $[\text{Cd}^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\text{max}} = 249,6$ nm pH=5,33).....	58
Şekil 62.	Mol oran yöntemi ($[\text{VAL}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $[\text{Mg}^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\text{max}} = 249,6$ nm, pH=5,33).....	59

Şekil 63. Mol oran yöntemi ($[VAL] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Zn^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$).....	59
Şekil 64. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Cu^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$).....	60
Şekil 65. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Ca^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$).....	60
Şekil 66. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Cd^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$).....	61
Şekil 67. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Mg^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$).....	61
Şekil 68. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,5 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Zn^{2+}] = 2,5 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272$ nm , $\text{pH} = 5,65$).....	62
Şekil 69. Valsartan'ın ölçü eğrisi.....	63
Şekil 70. a) Valsartan (10,89 $\mu\text{g/mL}$) b) Valsartan (8,7 $\mu\text{g/mL}$) c) Valsartan (6,53 $\mu\text{g/mL}$), d) Valsartan (4,4 $\mu\text{g/mL}$) e-) Valsartan (2,18 $\mu\text{g/mL}$) spektrumları.....	64
Şekil 71. Vilazodon Hidroklorür'ün ölçü eğrisi	65
Şekil 72. a) Vilazodon HCl (12,0 $\mu\text{g/mL}$) b) Vilazodon HCl (4,8 $\mu\text{g/mL}$) c) Vilazodon HCl (9,6 $\mu\text{g/mL}$), d) Vilazodon HCl (7,2 $\mu\text{g/mL}$) e-) Vilazodon HCl (2,4 $\mu\text{g/mL}$) spektrumları.....	66

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1.	Kullanılan kimyasal maddeler	23
Çizelge 2.	Valsartan ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar.....	55
Çizelge 3.	Vilazodon Hidroklorür ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar.....	56
Çizelge 4.	Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar	56
Çizelge 5.	Valsartan'ın ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar	63
Çizelge 6.	Vilazodon HCl'ün ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar	65
Çizelge 7.	Valsartan için UV-VIS (Görünür) Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerleri.....	67
Çizelge 8.	Vilazodon HCl için UV-VIS (Görünür) Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerleri.....	67
Çizelge 9.	Valsartan'ın plasebo tablette geri kazanımı.....	68
Çizelge 10.	Vilazodon Hidroklorür'ün plasebo tablette geri kazanımı	68

Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımları ile oluşturulan metal komplekslerinin spektrofotometrik olarak incelenmesi

Öğrencinin Adı: Caner MAZI

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ

Anabilim Dalı: Analitik Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımları ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında meydana gelen komplekslerin, stokiyometrik oranlarının mol oran yöntemi ile belirlenerek, doğru, sağlam, hızlı, basit ve düşük maliyetli bir UV-Vis spektrofotometrik yöntem geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Valsartan, Vilazodon hidroklorür ve karışımlarının ayrı ayrı ve Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında meydana gelen kompleksler için ultraviyole-görünür bölgede spektrumları alındı. Ayrıca, Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} arasında oluşturacakları komplekslerin stokiyometrik oranı mol oran yöntemi kullanılarak belirlendi. Yöntemin uygunluğu, validasyon parametreleri tarafından test edildi.

Bulgular: Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür için sırasıyla, 2,20-10,89 $\mu\text{g/mL}$ ve 2,4-12,0 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu bulundu. Mol oran yöntemine göre, Vilazodon Hidroklorür'ün Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında oluşturduğu komplekslerin stokiyometrisi 1:1, Valsartan'ın Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} metal iyonları arasında oluşan kompleksin stokiyometrisi 1:1 fakat Zn^{2+} metal iyonu ile oluşturduğu kompleks 1:2 olarak tayin edildi. Vilazodon Hidroklorür'ün geri kazanımı %97,1, Valsartan'ın geri kazanımı %92,0-97,5 aralığında bulundu.

Sonuçlar: Geliştirilen UV-Vis spektrofotometrik yöntemin, kesin, tekrarlanabilir ve doğru olduğu tespit edildi ve benzer ilaç etken maddelerin metal kompleks çalışmalarında başarı ile uygulanabilir ekonomik bir yöntem olarak düşünülmektedir. Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür ile metal iyonları arasında oluşan komplekslerin tedaviye olumlu veya olumsuz etki göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Valsartan, Vilazodon Hidroklorür, UV-Vis spektrofotometri, Metal kompleks, Mol oran yöntemi,

Spectrophotometric investigation of metal complexes formed out with Valsartan, Vilazodon Hydrochloride and their mixture

Student's Name: Caner MAZI

Thesis Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ

Department: Analitik Kimya Anabilim Dalı

SUMMARY

Aim: Developing a accurate, safe, fast, simple and low-cost UV-Vis spectrophotometric method by determining the complexes occurred between Valsartan, Vilazodone Hydrochloride and their mixtures and Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} and Zn^{2+} metal ions and their stoichiometric ratios with using mole ratio method.

Material and Method: In this study, the separately spectrums of Valsartan, Vilazodon Hydrochloride and their mixtures and the complexes occurred between Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} and Zn^{2+} metal ions were taken in ultra-violet area. In addition, stoichiometric ratios of the complexes occurred between Valsartan and Vilazodone Hydrochloride with Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} and Zn^{2+} metal ions were determined using mole ratio method.

Findings: For Valsartan and Vilazodon Hydrochloride respectively, it was found that they are linear between 2.20-10.89 $\mu\text{g/mL}$ and 2.4-12.0 $\mu\text{g/mL}$ concentration range. According to mole ratio method, the stoichiometry of the complexes between Vilazodone Hydrochloride and the metal ions of Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} and Zn^{2+} is 1:1; the stoichiometry of the complexes between Valsartan and the metal ions of Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} is 1:1, however the complex of the metal ion of Zn^{2+} is determined as 1:2. The percentage recovery for the Vilazodon hydrochloride and Valsartan were found 97.1 % and 92-97.5 %, respectively.

Results: It was determined that the develop UV-Vis spectrophotometric method was precision, reproducible and accurate and it is considered that it is a successfully applicable low-cost method in the metal complex studies of both drug active ingredients. It is considered that the complexes between Valsartan and Vilazodone Hydrochloride's with metal ions would affect treatments positively or negatively.

Key words: Valsartan, Vilazodone Hydrochloride, UV-Vis Spectrophotometry, Metal Complex, Mole ratio method,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon ve depresyon önemli sağlık sorunlarından ve insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Hipertansiyon, kan basıncının çok yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır. Aynı zamanda, bir kalp-damar hastalığı olarak bilinmektedir. Hipertansiyonun iki çeşidi vardır. Bunlar, primer ve sekonder hipertansiyondur. Primer hipertansiyonun temel nedeni belli değildir. Sekonder hipertansiyon ise, daha çok temel nedeni bellidir. Hipertansiyon tedavisinde, antihipertansif ajanlar kullanılmaktadır. Bu sınıf içerisinde ise, yaygın olarak anjiyotensin II reseptör blokerleri yer almaktadır. Valsartan, anjiyotensin II reseptör blokeri olup sartanlar ailesinin bir üyesi ve yüksek kan basıncını düşüren önemli bir ilaçtır. Yüksek kan basıncı üzerindeki etkisini, anjiyotensin II alt tip 1 reseptörünün etkilerini ortadan kaldırarak göstermektedir. Böylece, daralan kan damarlarının da genişlemesini sağlamaktadır.

Depresyon ise, duyu durum bozukluğu şeklinde ifade edilmektedir. Bu sağlık sorununun içinde ise en önemli olanı, majör depresyondur. Olumsuz hayat şartlarından ve genetik eğilimlerden kaynaklanmaktadır. Kişinin değersiz hissetmesi, suçluluk, üzüntü gibi durumlar majör depresyona örnek verilebilir. Depresyon tedavisinde, antidepresan ajanlar kullanılmaktadır. Vilazodon Hidroklorür ise bu antidepresanlardan biridir. Vilazodon Hidroklorür, seçici serotonin ve geri alım inhibitörü ile 5-hidroksitriptamin reseptör mekanizmalarının bir arada etki gösterdiği önemli bir antidepresan ilaçtır. Etkisini, seçimli 5-HT_{1a} kısmi reseptörünün selektif SSRİ'nin bölgelerinde meydana getirdiği azalmaya bağlı olarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün vücutta bulunan çinko, magnezyum ve kalsiyum metalleri ile oluşturacağı kompleksler, insan sağlığı açısından önem teşkil etmektedir. İnsan vücudundaki bu metaller ile Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür arasında oluşabilecek komplekslerin, tedaviye katkı sağlayacağı veya metallerin miktarlarında azalmaya neden olması durumunda metal eksikliği oluşturabileceği düşünülmektedir.

Aynı zamanda, bazı yollarla (içme suları, hava ve gıda gibi) insan vücuduna giren ve ağır metaller olarak bilinen kadmiyum ve bakır gibi metal iyonları bulunmaktadır. Bakır, insan metabolizmanın sürdürülmesi açısından, belirli bir seviyede bulunmaktadır. Belirli seviyenin üzerinde ya da aşağısında olması durumunda ise metabolizmayı etkilemektedir. Dolayısıyla, bu ilaç etken maddeler ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonlarıyla oluşturacağı kompleksler insan metabolizması açısından önem teşkil etmektedir. Bu ilaç etken maddelerin, metal iyonlarıyla oluşturacağı komplekslerin tedaviye olumlu katkı sağlayacağı gibi, vücutta bulunması gereken değer altına düşmesi halinde ise, vücut metabolizmasını olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımları ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında oluşan kompleksler için basit, hızlı, sağlam, ekonomik bir UV-Vis spektrofotometrik ve mol oran yöntemi geliştirmektir. Geliştirilen bu yöntemler sayesinde ilaç etken maddeler ile metal iyonları arasında oluşan komplekslerin, tedaviye olumlu ve olumsuz etkilerinde açıklık getireceği düşünülmektedir. Aynı zamanda, benzer ilaç etken maddelerin, Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları ya da farklı metaller arasında meydana gelen kompleksler içinde geliştirilen bu yöntemlerin, ilaç-metal etkileşiminin, rutin analiz işlemlerinde ekonomi ve zaman yönünden katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. TEORİK KISIM

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerine çıkması ya da sistolik kan basıncının 140 mmHg'den yüksek olması şeklinde açıklanmaktadır. Basitçe hipertansiyon, bir kalp-damar hastalığı olarak kan basıncının sürekli normal seviyenin üzerine çıkmasıdır. Hipertansiyon, etiyojilerine göre, primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılır. Primer hipertansiyon, hipertansif hastaların yaklaşık %95'ini oluşturur ve daha çok temel nedeni belli değildir. Sekonder hipertansiyon ise, hipertansif hastaların aşağı yukarı %5'ini oluşturur ve daha çok genç yaşta bireylerde görülür (Karakoç V. Esat ve ark. 2014, Zungur Mustafa ve ark. 2004, Kayaalp Oğuz S., 2002).

2.2. Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Antihipertansif ajanlar içerisinde yeni bir sınıf olarak ortaya çıkan anjiyotensin II (A-II) reseptör blokerleri, anjiyotensin II alt tip I (AT₁) için seçici özellik göstermektedir. Ayrıca, hipertansif etkinliklerinden başka meydana getirdiği olumsuzlukların birçoğunu da AT₁ üzerinden gerçekleştirmektedir. A-II reseptörleri, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerine göre metabolizma faaliyetlerini durdurmazlar ve prostaglandin sentezini yükseltmemektedir. Hipertansif hastaların, kontrollü plasebo çalışmalarında, A-II reseptör blokerlerinin, hipertansiyon tedavisinde etkinliklerinin çok fazla olduğu ve plaseboya karşı üstünlük sağladıkları belirlenmiştir. A-II reseptör blokeri olarak bilinen, Valsartan (VAL), İrbesartan (İRB), Losartan (LOS), Kandesartan (KAN) ve Telmisartan (TLM) sartanlar ailesi olarak tanımlanmaktadır (Kırk K. Julienne, 1999, Yılmaz Selçuk, 2002, Kutucu T., 2008, https://www.tkd.org.tr/kilavuz/k03/4_2c93c.htm?wbnum=1107, Erişim Tarihi: 08.08.2017).

2.2.1. Valsartan

Valsartan (VAL), antihipertansif bir ajandır. Başlıca, AT₁ reseptörünün bilindik etkinliklerini önlemektedir. Diyabetik, yüksek tansiyon, kalp ve koroner arter gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

VAL'ın AT₁ reseptörüne karşı göstermiş olduğu affinite değeri anjiyotensin II alt tip II (AT₂) reseptöründen aşağı yukarı 20000 katı kadar daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

VAL genel olarak, daralan kan damarlarının genişlemesine ve yüksek kan basıncının normal seviyeye dönmesini sağlamaktadır (Markham Anthony ve ark., 1997, Saydam Mehtap ve ark., 2007, <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00177>, Erişim Tarihi: 01.08.2017).

VAL, amlodipin, hidroklorotiyazid ve aliskiren gibi antihipertansif ajanlarla kombine şeklinde de kullanılmaktadır. AT₁ reseptörünün bilindik etkinliklerini önlerken, bloke edilmemiş AT₂ reseptörünü uyaran A-II reseptörünün derişiminde de bir artış meydana getirdiği belirlenmiştir (Mistry B. Nisha ve ark., 2006, Siddiqui Nadeem ve ark., 2011).

Kontrollü plasebo çalışmalarında, VAL'ın günde bir defa 80 mg veya 320 mg doz şeklinde alınması halinde diyostolik ve sistolik kan basıncı değerlerinde sırasıyla, ortalama olarak 6-9 mmHg ve 3-6 mmHg bir azalma meydana getirdiği belirlenmiştir. Plaseboya karşın, morbidite ve mortalite bakımından yüksek oranda bir düşüş göstermektedir (Kırk K. Julienne, 1999, Bissessor Naylin ve ark., 2007).

2.2.1.1. Valsartan'ın fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal olarak okunuşu: (2S)-3-metil-2-[pentanoil]-[2-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4il]metil]amino]bütanolik asittir. Kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.

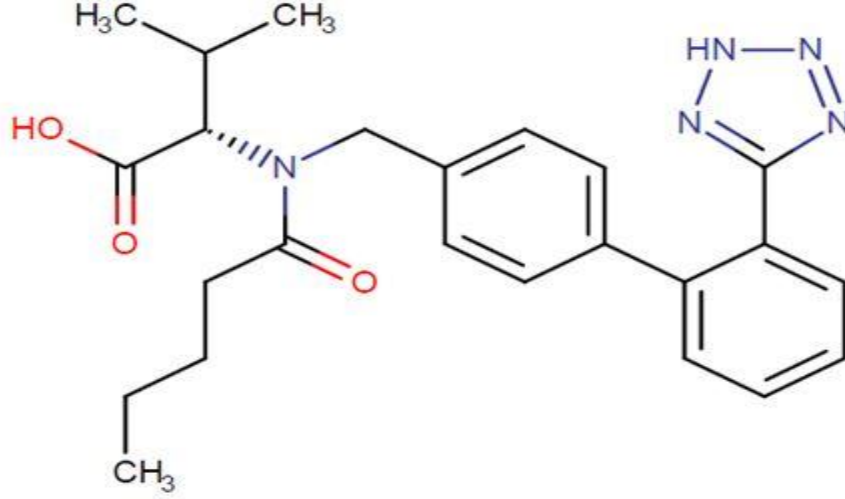
Kapalı formülü: C₂₄H₂₉N₅O₃'dür.

Molekül kütlesi: 435,52 g/mol'dür.

Kimyasal olarak: Beyaz renkli higroskopik kristal bir tozdur.

Çözünürlük: Suda çözünmez, metilen klorürde kısmen çözünürken, susuz metanol ve etanolde serbest çözünme göstermektedir.

pKa değeri: 4,9'dur (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00177>, Erişim Tarihi: 01.08.2017, Brittain G. Harry, 2015).



Şekil 1. Valsartan'ın kimyasal yapısı

2.2.1.2. Valsartan'ın farmakodinamik özellikleri

VAL, antihipertansif etkisini yaklaşık 2 saat içinde gösterdiği ve 4 saat sonunda maksimum seviyeye çıktığı belirlenmiştir. Dozun verilmesinden sonra antihipertansif etki başlamakta ve 24 saat boyunca sürmektedir. Aynı veya farklı miktarlardaki dozlar uygulansa da maksimum seviyedeki kan basıncının normal seviyeye dönmesine 2-4 hafta içerisinde ulaşılmaktadır. Valsartan, öncelikle serum albümin olmak üzere, diğer serum proteinlerine çok yüksek oranlarda (%94-97) bağlanır. Ayrıca, aktif halde olmayan 1-hidroksi metaboliti tanımlanmıştır. (<https://kub.ilacprospektusu.com/ilac/2579-co-diovan-160mg-2-5mg-film-tablet-kub>. Erişim tarihi: 03.08.2017).

2.2.1.3. Valsartan'ın farmakolojik özellikleri

VAL'ın kimyasal yapısı, CAN, LOS ve İRB gibi antihipertansif ajanlara karşın, benzer ve farklı yönleri bulunmaktadır. Yarışmasız AT₁ antogonizma özelliği gösterir. Oral yol ile alımında hemen absorbe olur ve maksimum plazma derişimine 2 saatte ulaşır. % 20 biyoyararlanım göstermektedir. VAL, safra ve idararda %10 değişime uğrayarak ya da değişim göstermeden ayrılır. Hipertansif hastalarda

eliminasyon yarı ömrü, 5-7 saate karşılık gelmektedir. Metabolik faaliyetini, Sitokrom P₄₅₀ isoenzimi ile gerçekleştirmektedir (Criscione ve ark.,1993; Markham ve Goa 1997, Chiolero ve Bernier 1998).

2.3. Depresyon

Tüm bireylerin, hayatında geçici bir süre yaşadığı duygu durum bozukluğu olarak açıklanmaktadır. Depresif sağlık sorunları içerisinde en çok araştırma yapılan ise majör depresyon olmuştur. Bu depresyon bireylerin içinde bulunduğu olumsuz hayat şartlarından ve genetik eğilimlerine bağlı olarak gelişen psikolojik bir bozukluk olarak açıklanmaktadır.

Majör depresyon, daha çok, duygudurum, ruhsal sorunlar, uykusuzluk problemi, suçluluk endişesi ve değersiz hissetme gibi bozukluklardan kaynaklanan bir çeşit sağlık sorunudur (Maurizio Fava ve ark., 2000, Başoğul Ceyda ve ark., 2015, Dilşad Yurdakul ve ark., 2013).

2.3.1. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

Beyinde serotonin oranında artış gösteren ajanlardır. Beyinde seçici serotonin (SS) orantısızlığı obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), stres ve duygudurum bozukluğunun yanı sıra bazı rahatsızlıkları da tetiklemektedir. Bu nedenle, seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), depresif ve diğer rahatsızlıklarda, sinir uçları arasına SS seviyesini arttıracak mesajları daha etkin bir şekilde iletilmesini sağlar. SSRI'nin terapötik etkinliklerinin farkına varılması birkaç hafta içerisinde veya daha uzun zamanda ortaya çıkabilmektedir (<https://www.drugs.com/drug-class/ssri-antidepressants.html> Erişim Tarihi:27.08.2017).

2.3.2. 5-HT_{1a} reseptör antagonistleri

SS kısmi antagonistlerin, anksiyete davranış bozukluklarındaki etkinliği 5-HT_{1a} (5-hidroksitriptamin) tarafından bertaraf edildiği düşünülmektedir. Antidepresif tedavide kullanılan ajanların birçoğunun bağlama bölgelerinde, presinaptik seçimli 5-HT_{1a} kısmi otoreseptörler bulunmaktadır. Sinir hücresi membranı, 5-HT_{1a} kısmi reseptör antagonistlerinin potasyum iletimini arttırmasına bağlı olarak hiperpolarize olmaktadır. Ayrıca, seratonerjik sistemin ve piramidal sinir hücrelerinin korteks ve

hipokampus bölgelerinde ateşlenme oranının azalmasına yol açtığı belirtilmiştir (Pau Celada ve ark., 2004, Yüce N. Nazan, 2012).

2.4. Vilazodon Hidroklorür

Vilazodon (VLZ) Hidroklorür, SSRİ ve 5-HT_{1a} reseptör mekanizmalarının bir arada etki gösterdiği önemli bir antidepresan ajandır. 5-HT_{1a} reseptör blokerine karşı seçimliliği daha fazladır. VLZ Hidroklorür'ün antidepresif etkinliğindeki şiddetlenme, seçimli 5-HT_{1a} kısmi reseptörünün, selektif SSRİ'nin bölgelerinde meydana getirdiği azalmaya bağlı olarak gerçekleşmektedir.

VLZ Hidroklorür'ün merkezi sinir sistemindeki (MSS), birçok antidepresif etkinliklerinin serotonin iletiminde artış meydana getiren SSRİ'nin aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. VLZ Hidroklorür'ün SSRİ'nin kısımlarına gösterdiği affinite değeri, MSS tedavisinde kullanılan diğer antidepresan ilaçlara karşın daha yüksek olmaktadır (Thomas L. Schwartz ve ark., 2011, Carol R. Reed ve ark., 2012, Sheng-Min Wang ve ark., 2013, James E. Frampton, 2011, Jennifer Jones, 2012).

2.4.1. Vilazodon Hidroklorür'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri

Kimyasal olarak okunuşu: 5-[4-[4-(5-siyano-1H-indol-3-il)etil]piperazin-1-il]-1-benzofuran-2-karboksiamit hidroklorür'dür.

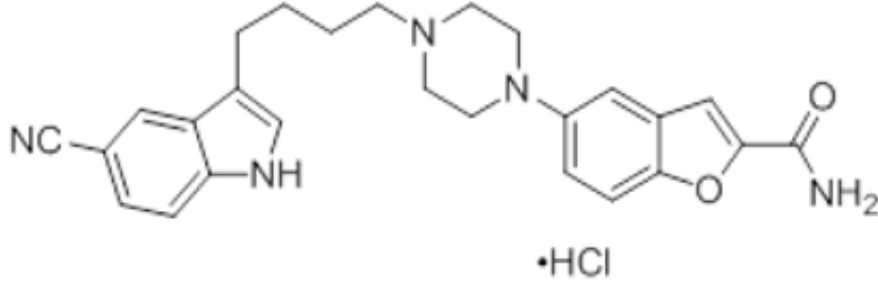
Ampirik formülü: C₂₆H₂₈ClN₅O₂'dir.

Molekül ağırlığı: 477,993 g/mol'dür

pKa Değeri: 7,1'dir.

Çözünürlük: Metanolde serbest çözünme gösterirken, suda daha az çözünmektedir.

Kimyasal yapısı: Şekil 2'de VLZ Hidroklorür'ün kimyasal yapısı gösterilmiştir (Nita Yadav ve ark., 2017, <https://www.drugbank.ca/salts/DBSALT000187>, Erişim Tarihi: 12.08.2017, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vilazodone_hydrochloride, Erişim Tarihi: 12.08.2017).



Şekil 2. Vilazodon hidroklorürün kimyasal yapısı

2.4.1.1. Vilazodon Hidroklorür'ün farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Vilazodon Hidroklorür'ün farmakokinetik bakımdan aktifliği, 5-80 mg arasında değişen doz miktarlarıyla orantılıdır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %96-99'dur. Farmakolojik olarak aktif halde 6-hidroksi metaboliti tanımlanmıştır. Ancak, bu metabolitin etkinliği, SSRI/5-HT_{1a} ile karşılaştırıldığında, bu ikiliye göre daha az etki göstermektedir.

Sitokrom P₄₅₀ isoenzimi, antidepresan ilacın karaciğerde metabolizma olmasından sorumludur. Plazma derişimine yaklaşık 4-5 saat içerisinde ulaşmaktadır ve 25 saatlik bir terminal yarı ömre sahiptir. Gıda ile birlikte tüketildiğinde biyoyararlanım oranı %72 olmaktadır (David R. P., 2012, Martin Paspe Cruz, 2012, Barbara B. Hodgson ve ark., 2014).

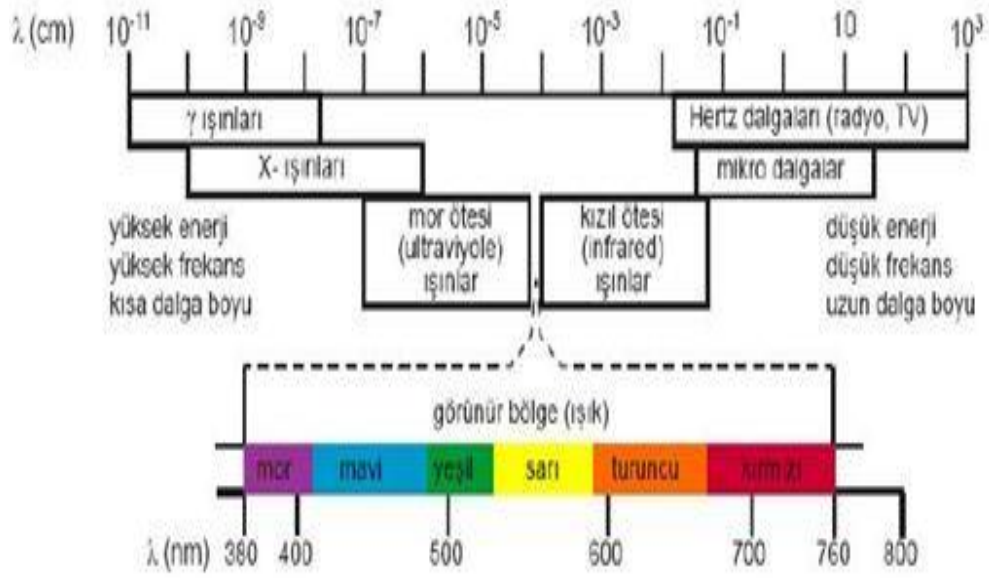
3. IŒIĐIN ABSORPSİYONU VE SPEKTROSKOPİ

Çeşitli dalga boylarındaki bir ışık demeti, saydam bir ortamdan geçirilirse, içinden bazı dalga boylarının kaybolduğu görülür. Buna ‘‘ışığın absorblanması’’ denir.

Absorbsiyonla ışık enerjisi, maddeyi oluşturan atom, iyon veya molekül gibi taneciklere aktarılır. Temel enerji düzeyindeki taneciklerde, ışık enerjisini absorblayarak, daha yüksek enerji düzeylerine çıkarak uyarılmış hale geçerler. Maddenin kantitatif tayini ve analizi, çözünebilen maddenin ışını absorblama yeteneği ile yapılabilir. Bir maddenin temel enerji seviyesi ile uyarılmış enerji seviyesi arasındaki enerji farkları diğer bir maddeninkinden farklı olduğundan, her bir maddenin kendine has absorpsiyon spektrumu bulunmaktadır.

UV görünür alan spektroskopisi, ‘‘elektronik absorbsiyon spektroskopisi’’ olarak da bilinmektedir (Gündüz T., 2002).

Elektromanyetik dalga spektrumu, çok geniş bir dalga boyu veya enerji aralığını kapsar. Elektromanyetik ışınım, spektrumda dalga boyuna ve frekansına göre sınıflandırılır (Tunalı K. Namık ve Özkar S., 2011, T. Altınata ve ark., 1997).



Şekil 3. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik spektrumdaki ışınımlar ile madde arasındaki değişik şekildeki etkileşimlerin incelenmesine “spektroskopi” denir. Birden fazla komponent içeren karışımların kimyasal analizi, spektroskopik teknikler kullanılarak en az hata ve daha kısa sürede yapılabilir.

Spektroskopik tekniklerle çalışma sırasında, madde tarafından absorblanan veya yayılmış ışınımların dalga boylarının saptanması işlemine “spektrofotometri” denir (Sarıkaya Yüksel, 2011, Tunalı K. Namık ve Özkar S., 2011).

3.1. Absorpsiyon Yasaları

3.1.1. Beer yasası

Gücü P_0 olan monokromatik bir ışın demeti, örnek çözeltisini geçerken absorpsiyona uğraması sonucu, ışığın gücünde bir miktar düşüş gözlenir. Işın demetinin gücündeki bu azalış, çözelti içerisinde tam olarak çözünme gösteren maddelerin derişimine bağlı olması olarak ifade edilir. Bu ifadeyi, aşağıdaki eşitlik 1 tanımlamaktadır ve Beer Yasası olarak bilinmektedir.

$$\log \frac{P_0}{P} = k'C \quad (1)$$

3.1.2. Lambert yasası

Şeffaf bir ortamdan geçen, monokromatik bir ışın demetinin başlangıç gücünde (P_0) meydana gelen azalma, absorblayıcı ortamın kalınlığına bağlıdır. Bu durum, aşağıdaki eşitlik 2'ye göre ifade edilmekte olup, Lambert Yasası olarak tanımlanmaktadır.

$$\log \frac{P_0}{P} = kb \quad (2)$$

P_0 : Gelen ışın demetinin başlangıç gücü

P : Ortamdan geçmiş olan monokromatik ışığın gücü

b : Absorblayıcı ortamın kalınlığı (cm).

k : Monokromatik ışının dalga boyuna bağlı sabit bir katsayı.

3.1.3. Lambert-Beer Yasası

Beer yasası (1. eşitlik) ile Lambert Yasası (2. eşitlik) tek bir eşitlikte birleştirilmesi sonucu Lambert-Beer Yasası elde edilmiştir. Bu yasanın matematiksel ifadesi eşitlik 3'de gösterilmiştir.

$$\log \frac{P_0}{P} = abc \quad (3)$$

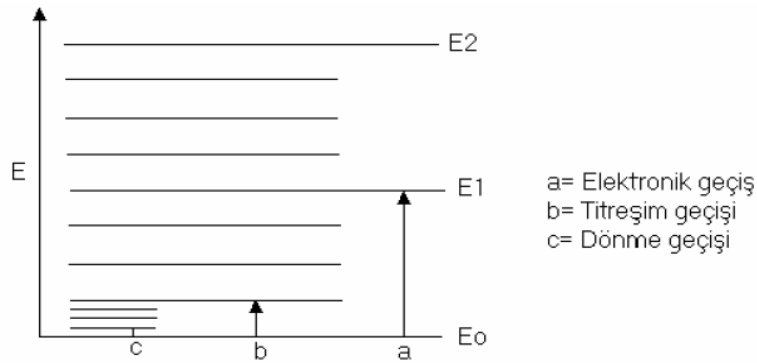
a , spesifik absorbtivite katsayısı olup, birimi g/L 'dir. Ancak, birimi mol/L olursa, bu durumda molar absorbtivite katsayısı olarak ifade edilir ve simgesi ϵ 'dir. Lambert-Beer Yasası, spektrofotometrik ve kolorometrik tayin işlemlerinde kullanılmaktadır (Biryol İnci, 1995, Onur Feyyaz, 2011).

3.2. Moleküler Absorpsiyon ve Emisyon

Moleküller, atomlarda olduğu gibi uygun enerjideki fotonlarla etkileşime girerek bu fotonları absorbe ederler ve uyarılmış hale geçerler. Uyarılmış moleküller ise, bu kararsız haldeki fazla enerjilerini yayarak kararlı hale geçerler ve böylece moleküler emisyon olayı gözlenir. Diatomik moleküllerin spektrumu, elektronik düzeylere ek olarak, titreşim ve dönme enerji seviyeleri arasındaki geçişleride içerir. Bu durumda moleküllerin toplam enerjisi,

$$E_{\text{toplam}} = E_{\text{elektronik}} + E_{\text{titreşim}} + E_{\text{dönme}}$$

eşitliği ile verilir. Bir UV veya görünür alan spektrumu, moleküldeki bağlayıcı elektronlardan birisinin fotonu absorblaması sonucu, moleküldeki elektronik, titreşim ve dönme enerjileri de değişebilir. Buna bağlı olarak, atomik absorpsiyon hatları keskin şekildeyken, moleküler absorpsiyon spektrumlarının hatları geniş bantlar şeklindedir. Dönme olayı yaklaşık $10^{-13} - 10^{-12}$ sn, titreşim hareketi 10^{-14} sn gibi bir sürede, elektronik etkileşim ise 10^{-15} sn'ye yakın bir sürede gerçekleşir (Gündüz T., 1990, <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/45-uzm-02.pdf> Erişim tarihi: 25.08.2017 <https://www.princeton.edu/cefr/Files/2011%20Lecture%20Notes/Alden/Lecture-2-Molecular-Spectroscopy.pdf> Erişim Tarihi: 26.08.2017).



Şekil 4. Elektronik enerji seviyeleri arasındaki geçişler

Atomik orbitallerin örtüşmesinden moleküler orbitaller oluşmaktadır. Moleküldeki elektronlarda bu moleküler orbitallere Pauli Dışlama İlkesi ve Hund Kuralı'na göre dizilir. Diatomik bir molekülde, bir çift atomik orbitalden her bir atoma ait bir çift moleküler orbital oluşur. Bunlardan birisinin enerjisi, atom orbitallerine göre daha az olan ve kararlılık gösteren bağ moleküler orbitalidir. Diğerisi ise, enerjisi atomik orbitallerden çok fazla olan ve düşük kararlılıktaki antibağ moleküler orbitalidir.

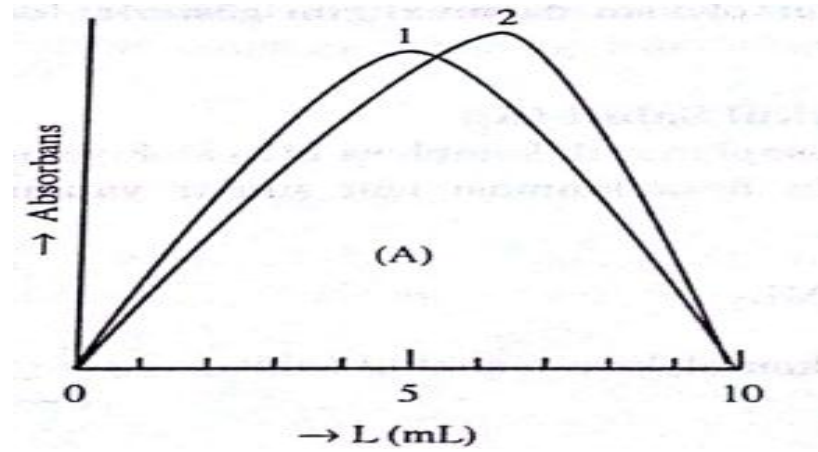
Bağlayıcı moleküler orbitalleri, σ , δ ve π gibi sembollerle gösterilmesine karşın, karşıt bağlayıcı moleküler orbitalleri, σ^* , δ^* , ve π^* şeklinde gösterilir. S orbitaliyle başka bir s orbitalinin örtüşmesi sonucu σ ve σ^* moleküler orbitalleri oluşur. İki P_x orbitallerinin üst üste örtüşmesiyle σ ve σ^* moleküler orbitalleri oluşurken, P_y ve P_z orbitallerinin yan yana örtüşmesinden ise π ve π^* ile gösterilen moleküler orbitaller ortaya çıkar. Ayrıca, moleküllerde bağlanmaya katılmayan serbest elektronlar n orbitaliyle gösterilmektedir (Sarıkaya Yüksel, 2011, Tunalı K. Namık ve Özkar S., 2011, T. Altınata ve ark., 1997, Uyar Tahsin ve ark., 2009, Kılıç Esmâ ve ark., 2000).

4. KOMPLEKSLERİN SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ

Stokiyometrisi bilinmeyen bir kompleksin bileşimi için, mol oran yöntemi ve sürekli değişimler yöntemi (Job yöntemi) kullanılmaktadır.

4.1. Sürekli Değişimler Yöntemi

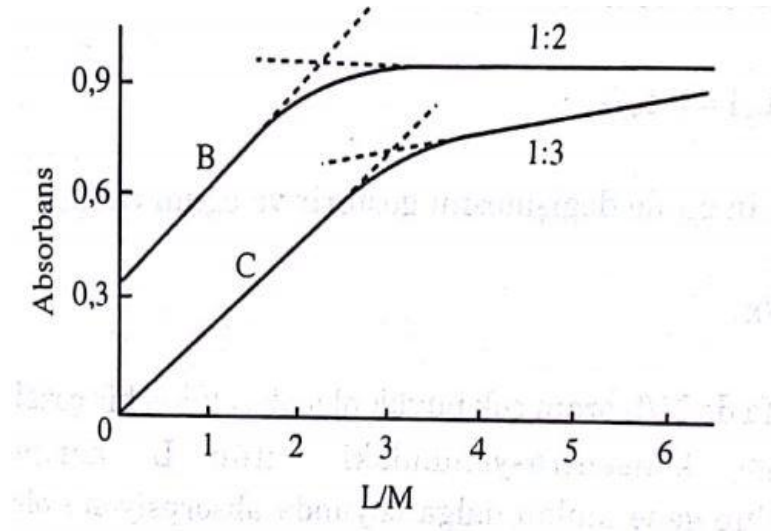
Bir metal iyonu (M) ile bir ligandan (L) meydana gelen fakat stokiyometrik bileşimi bilinmeyen bir kompleks için, öncelikle uygun bir çözücü ve maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu belirlenmesi gerekir. Böylece, stokiyometrik oranı bilinmeyen bir kompleksin kaçar M ve L'den meydana geldiği tespit edilebilir. Bunun içinde bir metal iyonu ile ligandan oluşan kompleksin spektrumu alınır ve maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu belirlenir. Spektrofotometre cihazı bu dalga boyuna ayarlanır. M ve L'nin uygun çözücünde, ligand:metal oranı 0:10 ile 10:0 arasında olacak şekilde bir seri kompleks çözeltisi hazırlanır ve belirlenmiş olan dalga boyunda absorpsanları ölçülür. Bundan sonra, ölçülen absorpsan değerleri ligandın hacmine karşı grafiğe geçirilirse şekil 5'deki grafik elde edilir. Bu grafikte, oluşan kompleks 1:1 ise eğri 1, 1:2 ise eğri 2'yi gösterir (Gündüz T., 2002).



Şekil 5. Kompleks bileşiminin sürekli değişim yöntemi ile tayini

4.2. Mol Oran Yöntemi

Stokiyometrik bileşimi bilinmeyen bir kompleks için mol oran yönteminde, öncelikle uygun derişimde, çözücülerini aynı olan birer ligand ve metal iyonu çözeltileri hazırlanır ve bu çözeltilerin spektrumları alınır. Daha sonra, çözücülerini aynı olan ligand ve metal iyonu çözeltilerinden alınan belirli bir hacimdeki çözeltiler bir tüpte karıştırılır ve karışımın belirli bir dalga boyunda spektrumu alınır. Spektrumdaki absorpsiyon piklerinden ise, komplekse ait maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu belirlenir. Bundan sonra ise, metal iyonu derişimi ya da ligand derişimi sabit ancak değişen derişimlerde de ligand ya da metal iyonu içeren bir seri kompleks çözeltileri hazırlanır. Bu çözeltilerdeki M/L derişim oranı 0,1-10 ya da L/M oranı 0,1,2,3...10 arasında olacak şekilde değiştirilir ve çözeltilerin absorpsiyonları, kompleksin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunda ölçülür. Absorpsiyon değerleri, M/L'ye veya L/M'ye karşı grafiğe geçirilir. Kompleksin stokiyometrik oranı, şekil 6'daki eğrilerin birbirine doğru uzatılarak yani ekstrapolasyonu sonucu bulunur. Kompleks bileşimi 1:1 ise eğri B, 1:3 ise eğri C'yi göstermektedir (Dölen E., 2002, Gündüz T., 2002).



Şekil 6. Kompleks bileşiminin mol oran yöntemi ile tayini.

5. YÖNTEMİN GEÇERLİLİK TESTİ (VALIDASYON)

Yöntem geçerlilik testi (Validasyon), ürünlerin, kalitatif veya kantitatif analiz işlemlerinde, kullanılan yöntemlerin uygulanabilir olduğunu göstermek için yapılan testlerin tümünü ifade eder (Demir V., 2017). Yöntem geçerliliği için kullanılan bazı parametreler şunlardır:

1. Doğruluk (Accuracy) ve Kesinlik (Precision)
2. Doğrusallık (Linearity) ve Kalibrasyon eğrisi (Calibration curve)
3. Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
4. Tekrar yapılabilirlik (Reproducibility)
5. Seçicilik (Selectivity)
6. Sağlamlık (Robustnes)
7. Kararlılık (Stabilite)
8. Miktar tayin alt sınırı (LOQ; Limit of Quantification)
9. Gözlenebilme veya tespit sınırı (LOD; Limit of Detection)

5.1. Doğruluk (Accuracy) ve Kesinlik (Precision)

Bir analitik metodun doğruluğu, metotta deneme sonucu elde edilen değerlerle bilinen değerler arasındaki yakınlığının ölçüsü şeklinde tanımlanır. Doğruluk, % bağıl hata (BH) ile ifade edilir. Bir yöntemin doğruluğu ise, daha çok yöntem ve gerçek değer tarafından elde edilen analiz sonuçlarına dayanmaktadır. Doğruluk için kabul edilebilir koşul, nominal değerinden $\pm \%15$ 'den fazla sapma göstermemesidir.

Bir analitik yöntemin kesinliği, elde edilen analiz sonuçlarının birbirine yakınlığının iyi bir ölçüsüdür veya analiz sonucu herhangi bir değer için tekrarlanabilme yeteneğinin ölçüsüdür. Kesinlik, % bağıl standart sapma (BSS) ile verilir (Ertaş Söğüt Ö. ve ark., 2005, Imre S. ve ark., 2008)

5.2. Doğrusallık ve Kalibrasyon Eğrisi (Linearity and Calibration Curve)

Bir analitik yöntemin doğrusallığı, tayin edilen en düşük konsantrasyon ile en yüksek konsantrasyon arasında bir dizi çözelti hazırlanarak yapılır ve bu işleme doğrusallık denir. Doğrusal aralık belirleme işleminden sonra, çözeltilerin konsantrasyonuna karşılık gelen sonuçlar grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilir. Kalibrasyon eğrisi kullanılarak, regrasyon doğru denklemi, korelasyon katsayısı, doğrunun eğim ve kayım noktalarının standart sapması hesaplanır. Kalibrasyon grafiğinin eğimi, doğrusallığın matematiksel bir ifadesidir (Demir V., 2017).

5.3. Tekrarlanabilirlik (Repeatability)

Tekrarlanabilirlik, belirlenmiş koşullar altında, aynı analizci, aynı laboratuvar ve aynı cihaz kullanılarak kısa sürede yapılan işlemin kesinliği olarak tanımlanır.

5.4. Tekrar Yapılabilirlik (Reproducibility)

Tekraryapılabilirlik ise, farklı laboratuvar ortamı koşulları altında yapıldığında önemlidir. Laboratuvarlar arasındaki kesinliği ifade eder.

5.5. Seçicilik (Selectivity)

Yöntemin seçiciliği, örnekte bulunan analit ile girişim yapabilen diğer bileşenlerden farklı olarak analiti ölçebilme kabiliyetidir. Analitik yöntemlerin seçiciliği, örnek matrisindeki bileşenlerle beraber test edilecek başka maddelerinde doğru ve özgün şekilde belirlenmesiyle sağlanır.

5.6. Sağlamlık (Robustnes)

Analitik yöntemin sağlamlığı, küçük değişikliklerin yöntem parametrelerinden etkilenmemesi ve kullanım sırasındaki güvenilirliğin bir göstergesidir. Analitik prosedürdeki parametrelerin bir veya birkaçında herhangi bir değişiklik yapıldığının metodun tekrar validasyona ihtiyacı olup olmadığını sağlar. Sağlamlığa etki eden faktörler olarak, farklı laboratuvar, farklı analizci, ortam koşulları, farklı aletler gösterilebilir (Ertay Söğüt Ö. ve ark., 2005, G. Lavanya M. ve ark., 2012).

5.7. Kararlılık (Stabilite)

Analiz süresince saklanan numunelerin sıcaklık, hava, nem gibi parametrelerden bozunmaya uğramadan stabil kalması için yapılan analiz işlemlerine kararlılık denir. Analitin, yöntem sonuçlarına olumsuz etki göstermemesi için analitin degradasyona uğramadan stabil kaldığı zaman tespit edilmeli ve literatür bilgileri ile karşılaştırılarak desteklenmelidir (Demir V., 2017)

5.8. Miktar Tayin Alt Sınırı (LOQ)

Belirlenen analiz koşullarında, uygun hassasiyette ve doğrulukta numune içerisinde tayin edilebilecek en düşük analit derişimi olarak tanımlanır. Safsızlıklar, bozunma ürünleri veya artık çözücüler için kullanılır (G. Geetha ve ark., 2012).

5.9. Tespit veya Gözlenebilme Sınırı (LOD)

Bir analitik yöntemde analizi yapılan numunede tayin edilebilen ancak kesin olarak nicelendirilemeyen en düşük analit miktarıdır (G. Lavanya M. ve ark., 2012).

6. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Vinzuda D.U. ve arkadaşları, Valsartan'ın tablette dozaj formunun belirlenmesini izokratik modda, UV dedektörünün kullanıldığı ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde, mobil faz olarak su:asetonitril:glasiyel asetik asit karışımını kullanmışlardır. Valsartan'ın LOD ve LOQ değerlerini sırasıyla, 2,72 µg/mL ve 8,25 µg/mL bulmuşlardır (Vinzuda D.U. ve ark., 2010).

G. Thanusha ve ark., yığın ve farmasötik dozaj formlarında kantitatif tayini için RP-HPLC yöntemini geliştirmişlerdir. Bu yöntemde 0,1 M fosfat tamponu:asetonitril (20:80 % v/v) karışımı içeren hareketli faz ile izokratik modda iç çapı 250x4,6 mm olan A Venisul XBP-C₁₈ kolonu kullanmışlardır. Alıkonma zamanını 4,95 dk. ve konsantrasyon aralığını 50-150 mcg /mL arasında doğrusal olduğunu belirlemişlerdir (G. Thanusha ve ark., 2010).

K.R. Gupta ve ark., yığın ve tablet dozaj formunun tahmini için iki basit UV spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Valsartan'ın 1. türev spektrumunda maksimum dalga boyu 250 nm olarak bulmuşlardır. 2. Türev spektrumunda ise maksimum dalga boyunu 241 nm olarak belirlemişlerdir. Konsantrasyon aralığını 10-50 µg/mL olarak bulmuşlardır (K.R. Gupta ve ark., 2010).

G. Pavlovska ve ark., Valsartan'ın farmasötik formülasyonlarda hızlı belirlenmesi için HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Alıkonma zamanını 2,7 dk. olarak bulmuşlardır. LOD ile LOQ değerlerini sırasıyla 1,7 µg/mL ve 5,1 µg/mL şeklinde belirlemişlerdir (G. Pavlovska ve ark., 2011).

Nagakanyaka ve ark., Valsartan'ın farmasötik formülasyonlarda miktar belirleme çalışması için RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Sabit fazı, C₁₈ kolonu (250x 4,5mm), mobil fazı ise, asetonitril:fosfat tamponu (70:30 v/v) olarak belirlemişlerdir. Alıkonma zamanını 3,6 dk. olarak tespit etmişlerdir. LOD ve LOQ değerlerini sırasıyla, 1,83 µg/mL ve 5,5 µg/mL olarak bulmuşlardır (Nagakanyaka ve ark., 2013).

Somsubhra Ghosh ve ark., Vilazodon Hidroklorür için UV spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Vilazodon Hidroklorür'ün metanol ortamında maksimum dalga boyunu 230 nm olarak belirlemişlerdir. Geri kazanımı, %99,78 olarak bulunmuştur (Somsubhra Ghosh ve ark., 2014).

Nıta Yadav ve ark., Vilazodon Hidroklorür'ün farmasötik formülasyonlarda belirlenmesi amacıyla, UV spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Birinci türev spektrumunda maksimum dalga boyunu 246,5 nm, ikinci türev spektrumunda ise maksimum dalga boyunu 243,5 nm olarak bulmuşlardır. Konsantrasyon aralığının 1-5 µg/mL arasında liner olduğunu belirlemişlerdir (Nıta Yadav ve ark., 2017).

Bırva ve ark., Vilazodon Hidroklorür'ün stabilite çalışmalarının belirlenmesi için HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Mobil faz olarak, glasiyel asetik asitle pH'sı 3,3'e ayarlanmış asetonitril:su (50:50 v/v) karışımını kullanmışlardır. Alıkonma zamanını 2,3 dk. olarak bulmuşlardır. Konsantrasyon aralığını 25-75 µg/mL arasında lineer olduğunu tespit etmişlerdir (Bırva ve ark., 2017).

Ramzia ve ark., yığın ve farmasötik formülasyonlarda Vilazodon'un belirlenmesi için spektrofotometrik ve RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Spektrofotometrik yöntemle, emisyon ile uyarma dalga boyları sırasıyla, 486 ve 353 nm olarak bulmuşlardır. HPLC yönteminde mobil fazı 0,02 M sodyum hidrojen fosfatla pH'sı 5'e ayarlanmış o-fosforik asit:metanol (30:70 v/v) kullanmışlardır (Ramzia ve ark., 2014).

7. MATERYAL VE YÖNTEM

7.1. Kullanılan Cihazlar

7.1.1. UV-VİS spektrofotometre

Deneysel çalışmalar sırasında, çift ışın yollu Shimadzu UV-2550 (Almanya) marka spektrofotometre kullanılmıştır. Ölçümler için, 1 cm ışın yoluna sahip kuvarz küvet kullanıldı.

7.1.2. Analitik terazi

Standart maddelerin ve kimyasal maddelerin tartımında Scaltec Sba31 marka analitik terazi kullanıldı.

7.1.3. Ultra saf su cihazı ve vorteks

Standart maddeler ile kimyasal maddelerin, stok çözeltilerinin hazırlanmasında ultra saf su cihazı kullanıldı. Hazırlanan çözeltilerin homojen bir şekilde karıştırılmasında ise vorteks kullanıldı.

7.1.4. pH metre

Çalışmalar sırasında hazırlanan çalışma çözeltilerinin pH'sını ölçmek için Mettler Toledo Mp-220 marka pH metre kullanıldı.

7.1.5. Otomatik pipet

Kimyasal ve standart maddelerden hazırlanan çözeltilerden farklı konsantrasyonda çalışma çözeltilerinin transferinde ayarlanabilir Eppendorf otomatik pipet kullanıldı.

7.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler, Ultra saf su ve Standart Stok Çözeltiler

Deney koşullarının, ilaç etkenleri ile metaller arasında meydana gelen kompleks stokiyometrisinin belirlenmesinde ve yöntemin geliştirilmesinde kullanılan kimyasallar çizelge 1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1. Kullanılan kimyasal maddeler

Kullanılan kimyasallar	Firma	Saflık Derecesi
Vilazodon Hidroklorür	Sigma	% 99
Valsartan	Sigma	%99
Metanol	Merck	% 99,9
Bakır(II)nitrat trihidrat	Merck	% 99
Çinko(II)Nitrat heksahidrat	Merck	% 99
Magnezyum(II) nitrat heksahidrat	Merck	% 99
Kadmiyum(II) tetrahidrat	Merck	% 99
Kalsiyum(II) Nitrat tetrahidrat	Merck	% 99

7.2.1. Saf su ve Diovan 80 tablet

Stok çözeltilerin hazırlanmasında, ultra saf su cihazından elde edilen ultra saf su kullanıldı. Geri kazanım çalışması için Diovan 80 tablet kullanıldı.

7.3. Standart Stok Çözeltiler

7.3.1. Valsartan stok çözeltisi

Analizde işlemleri sırasında kullanılacak $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L VAL stok çözeltisi, metanol:su (50:50, v/v) karışımı kullanılarak hazırlandı. 0,0011 g VAL tartıldı. Daha sonra, 50,0 mL'lik bir balon jode, metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile çözüldü ve son hacme metanol:su karışımı ile tamamlandı. Çalışma çözeltileri ise ana çözeltiden gerekli seyreltmeler yapılarak, metanol:su (50:50, v/v) karışımında hazırlandı.

7.3.2. Vilazodon Hidroklorür stok çözeltisi

Analiz işlemleri sırasında kullanılacak VLZ Hidroklorür stok çözeltisi, metanol:su (50:50, v/v) karışımında, derişimi $8,40 \times 10^{-4}$ mol/L olacak şekilde hazırlandı. 0,0100 g VLZ hidroklorür tartıldı. Daha sonra, 25,0 mL'lik balon joje içerisine bir miktar metanol:su (50:50, v/v) karışımı ilave edilerek çözüldü ve son hacme metanol:su karışımı ile tamamlandı. Çalışma çözeltileri ise, stok çözeltiden gerekli seyreltmeler yapılarak metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile belirlenen son hacimlere tamamlanarak hazırlandı.

7.3.3. Bakır (II) stok çözeltisi

$5,0 \times 10^{-3}$ mol/L Cu(II) stok çözeltisi hazırlandı. Bunun için, 0,0640 g $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ tartıldı. Daha sonra, 50,0 mL'lik balon jodede metanol:su (50:50, v/v) karışımı kullanılarak çözündürüldü ve son hacme yine metanol:su karışımı ile tamamlandı. Analiz için gerekli çalışma çözeltileri, stok çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak ve son hacme metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile tamamlanarak hazırlandı.

7.3.4. Çinko (II) stok çözeltisi

$5,0 \times 10^{-3}$ mol/L çinko stok çözeltisi, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve metanol:su (50:50, v/v) karışımı kullanılarak hazırlandı. 0,0744 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tartıldı ve 50,0 mL'lik bir balon jodaye aktarılarak metanol:su (50:50, v/v) karışımı kullanılarak çözündürüldü. Son hacme ise, metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile tamamlandı. Çalışma çözeltileri ise, ana çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak, metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme tamamlanarak hazırlandı.

7.3.5. Kadmiyum (II) stok çözeltisi

0,0771 g $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ tartıldı. 50,0 mL'lik bir balon jodaye aktarıldı ve bir miktar metanol:su (50:50, v/v) karışımında çözündürüldü. Daha sonra, son hacme metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile tamamlanarak $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözelti hazırlandı. Analiz işlemlerinde kullanılacak çalışma çözeltileri ise, stok çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak ve metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme tamamlanarak hazırlandı.

7.3.6. Magnezyum stok çözeltisi

0,0644 g $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tartıldı. 50,0 mL'lik bir balon jodaye aktarıldı. Metanol:su (50:50, v/v) karışımından bir miktar ilave edilerek çözündürüldü ve son hacme metanol:su karışımı ile tamamlanarak $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözelti hazırlandı. Çalışma çözeltileri stok çözeltilerden gerekli seyreltmeler yapılarak ve metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme tamamlanarak hazırlandı.

7.3.7. Kalsiyum stok çözeltisi

0,0590 g $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ tartıldı ve 50,0 mL'lik balon jojeye aktarıldı. Belli bir miktar metanol:su (50:50, v/v) karışımında çözündürüldükten sonra, son hacme tekrar metanol:su karışımı ile tamamlanarak $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözelti hazırlandı.

7.4. Kompleks Oluşumunun Optimum Koşullarının Belirlenmesi

Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımlarının, Cu(II), Ca(II), Cd(II), Mg(II) ve Zn(II) metal iyonları ile arasındaki kompleks oluşumlarının bulunmasına dayanan spektrofotometrik tayin için deneysel işlem şu şekildedir.

Analiz işleminde ilk önce çalışılacak çözücü miktarının belirlenmesi için, değişik oranlarda metanol:su (30:70, 40:60 ve 50:50, v/v) karışımı kullanarak ilaç etken maddeler çözündürülmeye çalışıldı. En uygun çözücü ortamı metanol:su (50:50 v/v) karışımı olarak belirlendi. İlaç etken madde (VAL ve VLZ HCl) spektrumlarının belirlenebilmesi için sırasıyla, $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L VAL ve $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L VLZ HCl çözeltilerinin 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alınarak absorbansları ölçüldü. Daha sonra, $5,0 \times 10^{-3}$ mol/L VAL ve VLZ Hidroklorür çözeltilerinden $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L VAL ve VLZ Hidroklorür çözeltileri hazırlanıp 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alındı. Ele geçen spektrumlara göre, çalışma çözeltileri $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L olarak tayin edildi.

VAL'in metallerle oluşturduğu komplekslere ait stokiometrinin bulunabilmesi için maksimum dalga boyu belirleme çalışmaları yapıldı. Bu amaçla, VAL'in $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L'lik çözeltisinden 5 deney tüpüne sırası ile 1,0 ml ilave edildi. Daha sonra, bu tüplere sırasıyla 1,0 mL $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L'lik Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} çözeltilerinden ilave edildi ve tüplerin kapağı kapatıldı. 5 dakika boyunca vorteksle karıştırıldı. Her bir tüpün tanık deney çözeltisine karşı 190-400 nm aralığında spektrumu alındı. Daha sonra, kompleks çözeltilerin absorbansları ölçüldü ve maksimum dalga boyları belirlendi. VLZ Hidroklorür içinde benzer işlemler aynı şekilde yapıldı. İlk önce, Vilazodon HCl'in $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L'lik çözeltisinden 5 deney tüpüne sırası ile 1,0 mL ilave edildi. Daha sonra, bu tüplere sırasıyla 1,0 mL $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L'lik Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} çözeltilerinden ilave edildi ve tüplerin kapağı kapatıldı. 5 dakika boyunca vorteksle karıştırıldı. Her bir tüpün tanık

deney çözeltisine karşı 190-400 nm aralığında spektrumu alındı. Daha sonra, kompleks çözeltilerin absorpsanları ölçüldü ve maksimum dalga boyları belirlendi.

İki ilaç etken madde (VAL ve VLZ HCl) karışımı ile metaller arasında meydana gelen kompleks oluşumlarının gözlenebilmesi için çalışma çözeltileri hazırlandı. İlk 5 deney tüpüne sırasıyla, 1,0 mL $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L VAL ve 1,0 mL $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L VLZ HCl ilave edildi. Daha sonra bu tüplere sırası ile 1,0 ml $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L metal çözeltilerinden (Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+}) ilave edildi ve tanık deney çözeltisine karşı 190-400 nm aralığında spektrumları alındı.

Kompleks stokiometri, mol oran yöntemi ile belirlenen en uygun deney koşullarında yapıldı. VAL'ın LOD ve LOQ tayinleri için 5 farklı konsantrasyonda (2,18, 4,4, 6,53, 8,71 ve 10,89 $\mu\text{g/mL}$) çözeltiler hazırlanarak 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alındı ve absorpsanları ölçüldü.

Benzer şekilde, VLZ Hidroklorür'ün LOD ve LOQ tayinleri için 5 farklı konsantrasyonda (2,4, 4,8, 7,2, 9,6, 12,0 $\mu\text{g/mL}$) çözeltiler hazırlandı ve tanık deney çözeltisine karşı 190-400 nm aralığında absorpsanları ölçüldü. Ölçümler, alt tayin sınırı (LOQ) ve gözlenebilme sınırı (LOD) için günler içi ve günler arası 3'er kez tekrarlandı.

7.4.1. pH

Kompleks oluşumu için optimum pH belirleme çalışması yapıldı. Öncelikle, $2,5 \times 10^{-5}$ M Valsartan ve $2,5 \times 10^{-5}$ M Vilazodon Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} karışımları 50,0 mL'lik beherlerde hazırlandı ve bu kompleks çözeltilerin pH metre ile pH'sına bakıldı. Yapılan pH ölçümü sonucu Vilazodon Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} arasında oluşan kompleksler için pH 5,65, Valsartan için ise, pH 5,33 olarak belirlendi.

7.4.2. Kompleks stokiometrisinin belirlenmesi

Cu(II)-VAL , Ca(II)-VAL , Cd(II)-VAL , Mg(II)-VAL ve Zn(II)-VAL komplekslerinin stokiometri, mol oran yöntemi baz alınarak ve yöntemin spektrofotometre cihazına ayarlanması ile belirlendi. Bu amaçla, $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} Zn^{2+} ve $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L VAL çözeltisi hazırlandı.

VAL'ın Zn^{2+} metal iyonuna mol oranı 0-2,5 arasında olacak şekilde bir seri standart çözelti hazırlandı. Daha sonra, her bir tüpteki çözelti 5 dk. boyunca vorteksle karıştırıldı ve tüplerin sırasıyla belirlenen maksimum dalga boyunda tanık deney çözeltisine karşı absorbansları ölçüldü. Ligant/metal mol oranına karşı ölçülen absorbans değerleri grafiğe geçirildi. Benzer işlemler diğer metaller içinde aynı koşullar altında, aynı şekilde gerçekleştirildi.

Cu(II)-VLZ HCl, Ca(II)-VLZ HCl, Cd(II)-VLZ HCl, Mg(II)-VLZ HCl ve Zn(II)-VLZ HCl komplekslerine ait stokiyometrinin belirlenmesi içinde benzer şekilde mol oran yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} Zn^{2+} ve $2,50 \times 10^{-5}$ mol/L VLZ HCl çözeltisi hazırlandı. VLZ Hidroklorür'ün Cu^{2+} metal iyonuna hacimleri oranı 0-2,5 arasında olacak şekilde bir seri kompleks çözeltisi hazırlandı ve vorteksle 5 dk. boyunca karıştırıldı. Daha sonra kompleks için belirlenen maksimum dalga boyunda, hazırlanan çözeltilerin absorbansları ölçüldü. VLZ/ Cu^{2+} 'nin mol oranına karşı, ölçülen absorbans değerleri grafiğe geçirildi. Diğer metaller içinde benzer işlemler, aynı koşullar altında, aynı şekilde yapıldı.

7.6. Plasebo Tablette Valsartan'ın Geri Kazanımı

Plasebo tablette Valsartan'ın geri kazanım hesabı için, deneysel işlem şu şekildedir. İlk önce, $5,0 \times 10^{-5}$ mol/L VAL çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltilerden, 0,50-3,0 mL arasında alınan hacimler, 5,0 mL'lik balon jöjelere aktarıldı ve metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile 5,0 mL'ye tamamlandı ve hazırlanan çözeltilerin 190-400 nm aralığında, tanık deney çözeltisine karşı 3 kez absorbansları ölçüldü. Daha sonra, 5 farklı derişime karşı ölçülen absorbans değerlerinin ortalaması ile konsantrasyon arasında grafik çizilerek ölçü eğrisi oluşturuldu.

Ölçü eğrisi oluşturulduktan sonra, ilaç etken maddesi VAL olan Diovan 80'den 5 adet tablet tartıldı ve ortalama 1 tablet ağırlığı hesaplandı. Daha sonra içerisinde VAL olmayan yardımcı maddelerden eşit miktarda alınarak, 5 tablet ağırlığında bir plasebo hazırlandı. 5 adet tabletin %80, %100 ve %120'si için ayrı ayrı hesaplanan miktarlarda ilaç etken madde standartı tartılarak, 5 tabletin ağırlığına plasebo ile tamamlandı. Bu karışımlardan da %80, %100 ve %120 için hesaplanan 5 tablet miktarından ortalama 1 tablet ağırlığı tartıldı ve 100,0 mL'lik balon jöjelere aktarıldı.

Siyah bant süzgeç kağıdından filtre edildi. Bu karışımlardan da alınan 0,50'er mL'lik hacimler 100,0 mL'lik balon jodelere aktarılarak metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme tamamlandı. Daha sonra çözeltilerin 190-400 nm aralığında 3'er defa absorbansları ölçüldü. %80, %100 ve %120 için ortalama absorbans değerleri alınarak, ölçü eğrisinden elde edilen regresyon doğru denkleminde yerine konuldu ve grafikten bilinmeyen her bir örneğin konsantrasyonu bulundu. Daha sonra aşağıda verilen eşitlik kullanılarak 1 tabletteki etken madde miktarı ve 3 farklı düzeyde geri kazanım hesaplandı.

$$n \text{ (mg)} = (C \text{ mol/L}) \times (\text{Molekül ağırlığı}) (50,0 \text{ mL/1 tablet}) \times (100/0,50) = \dots \text{ mg/ 1 tablet}$$

$$\% \text{ geri kazanım} = (\text{Bulunan Valsartan miktarı}) / (\text{Tartılan Valsartan miktarı}) \times 100$$

7.7. Plasebo Tablette Vilazodon Hidroklorür'ün Geri Kazanımı

Plasebo tablette Vilazodon Hidroklorür'ün geri kazanım hesabı için, öncelikle $5,0 \times 10^{-5}$ M Vilazodon Hidroklorür çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltide 0,5, 1, 1,5, 2 ve 2,5 ml alınan hacimler 5,0 mL'lik balon jodelere aktarıldı ve metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin 190-400 nm aralığında 3 defa absorbansları ölçüldü. Daha sonra, her bir çözeltinin ortalama absorbans değeri ile konsantrasyon arasında grafik çizilerek ölçü eğrisi elde edildi.

Plasebo tablette %100 geri kazanım hesabı için 3 tablet ağırlığında çalışıldı. Bu amaçla, 3 tablet ağırlığına karşılık gelen etken ile plasebo havanda karıştırıldı. Hazırlanan karışımdan ortalama 1 tablet ağırlığında tartım alındı ve 50,0 mL'lik balon jodeye aktarılarak metanol:su (50:50, v/v) karışımında çözündürülmeye çalışıldı. Daha sonra, başka bir 50,0 mL'lik balon jodeye siyah bant süzgeç kağıdından geçirilerek süzüldü. Bu çözeltiden de 0,5 mL alındı ve 25,0 mL'ye metanol:su (50:50, v/v) karışımı ile son hacme seyreltildi. Elde edilen son çözeltinin 190-400 nm aralığında absorbansı ölçüldü.

Benzer şekilde aynı işlem 2 defa daha tekrarlandı. 3 ölçüm sonucu, ortalama absorbans değerleri kullanılarak, ölçü eğrisinden Vilazodon Hidroklorür'ün konsantrasyonu bulundu. Aşağıdaki eşitlik yardımı ile geri kazanım hesabı yapıldı.

$$n \text{ (mg)} = (C \text{ mol/L}) \times (\text{Molekül ağırlığı}) (50,0 \text{ mL/1 tablet}) \times (100/0,50) = \dots \text{ mg/ 1 tablet}$$

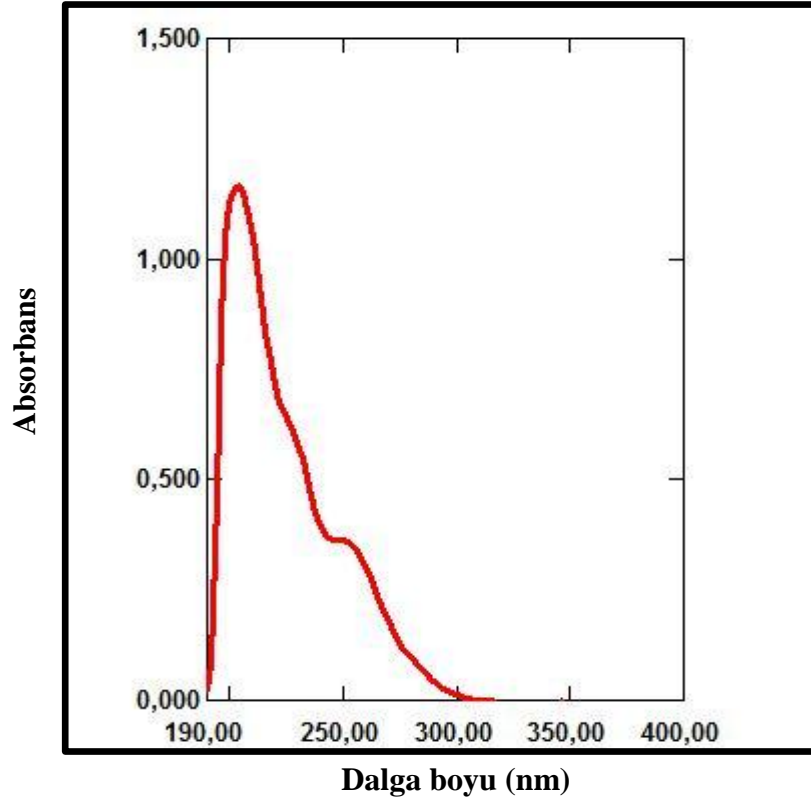
$$\% \text{ geri kazanım} = (\text{Bulunan VLZ HCl miktarı}) / (\text{Tartılan VLZ HCl miktarı}) \times 100$$

8. ARAŞTIRMA BULGULARI

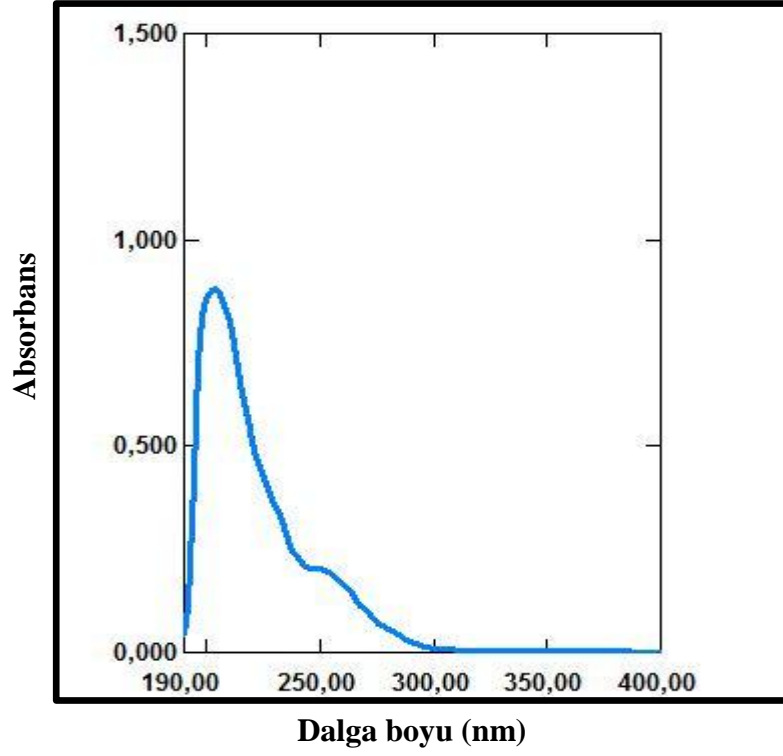
8.1. Kompleks Oluşumunda Optimum Koşulların Belirlenmesi

8.1.1. VAL, Vilazodon Hidroklorür ve karışımlarının spektrumları

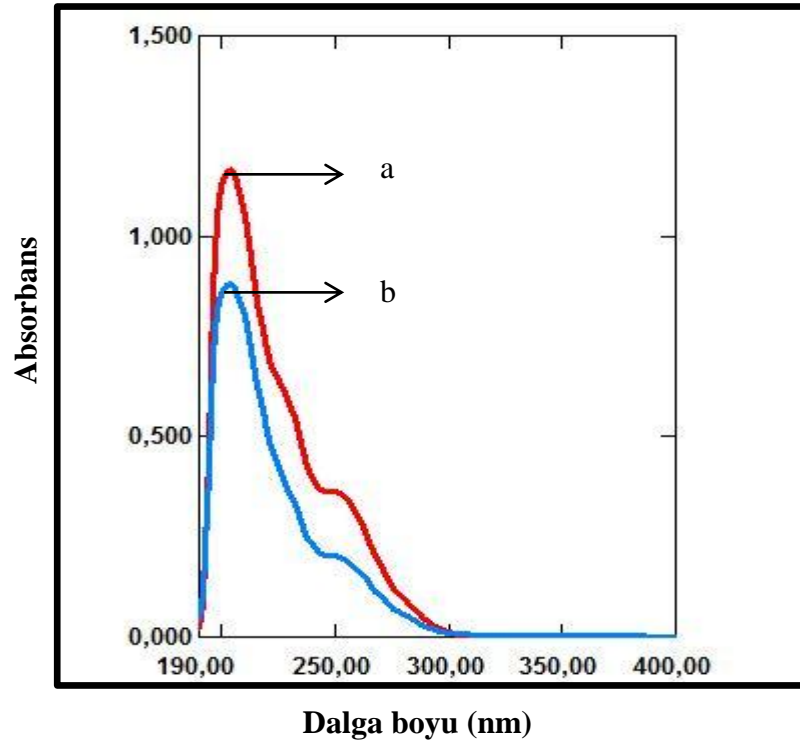
Bölüm 7.4.'te anlatıldığı üzere, öncelikle hazırlanan çalışma çözeltilerinin 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alınmıştır.



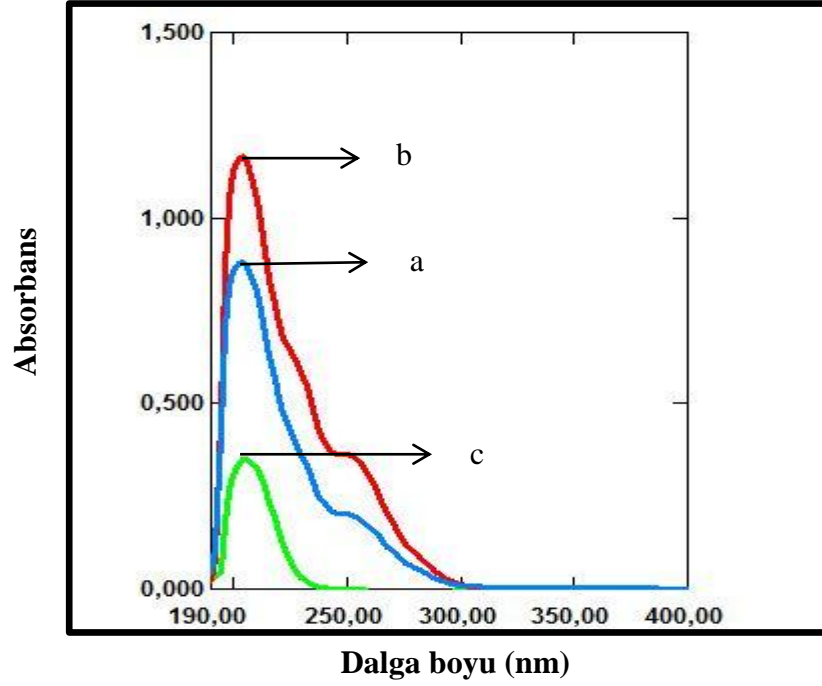
Şekil 7. Valsartan'ın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumu



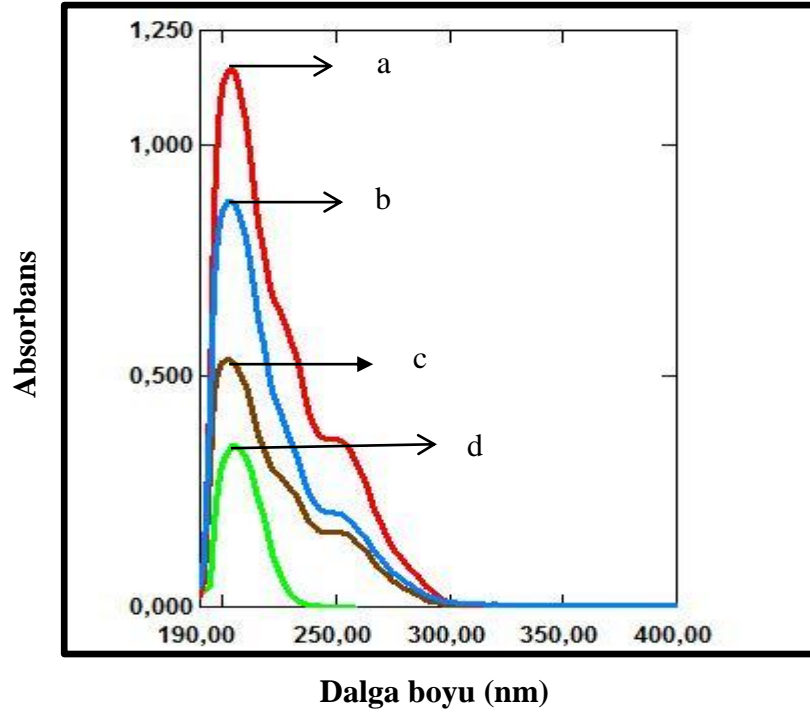
Şekil 8. Valsartan-Cu²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



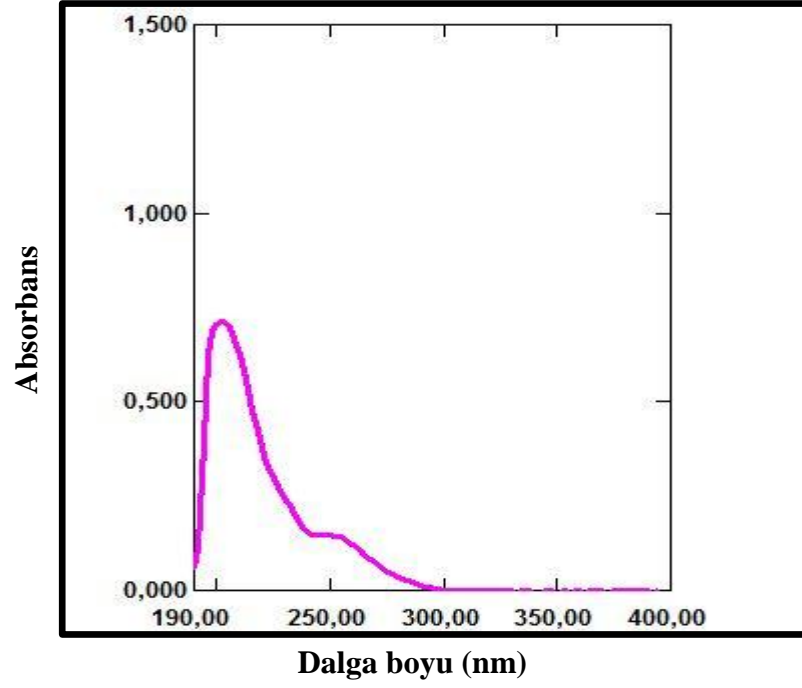
Şekil 9. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan-Cu²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



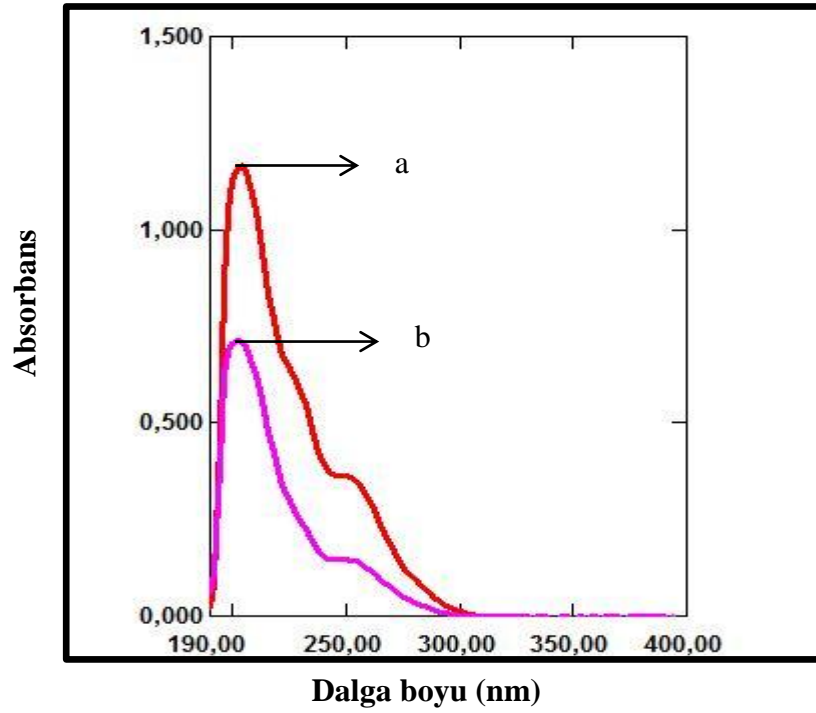
Şekil 10. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cu^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



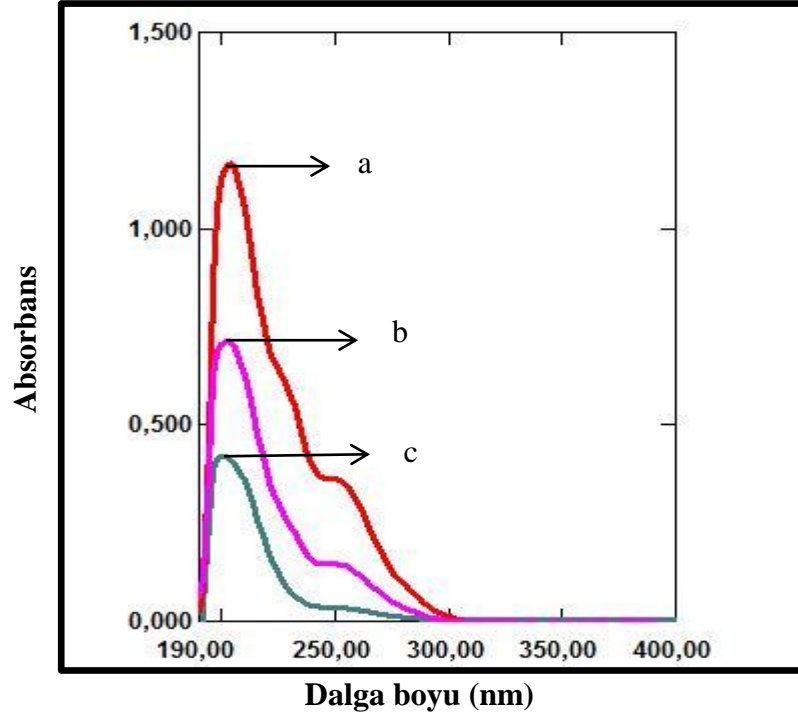
Şekil 11. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su(50:50, v/v), d) Cu^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



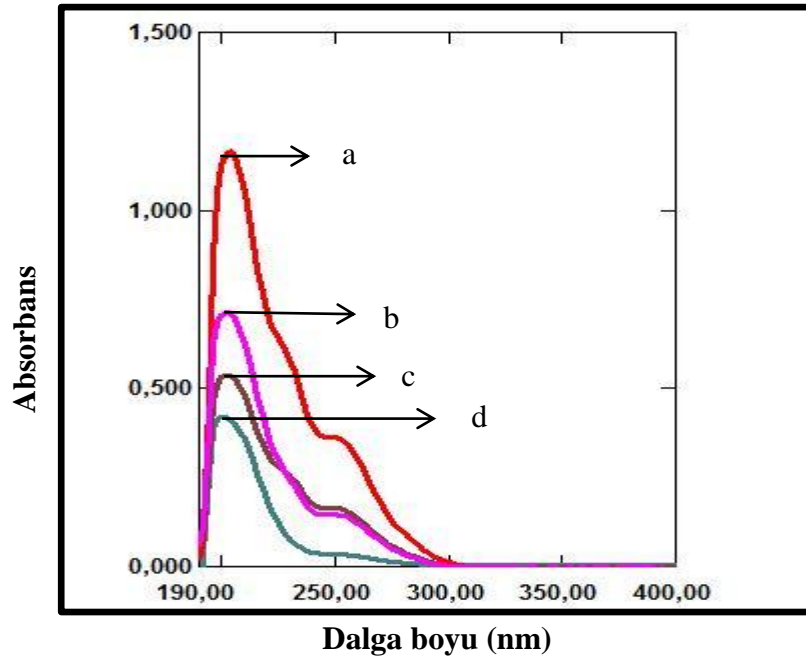
Şekil 12. Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



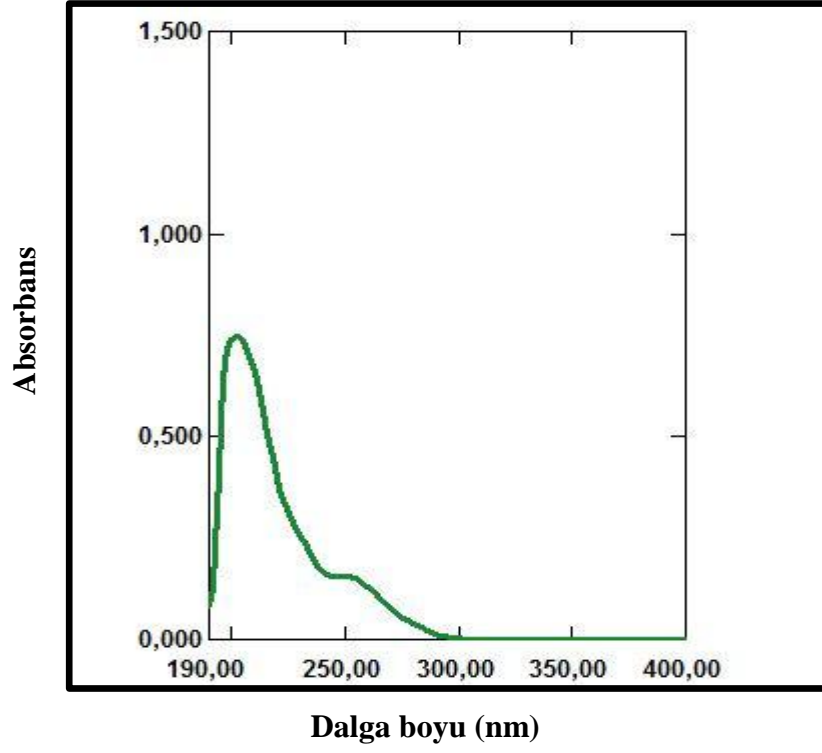
Şekil 13. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



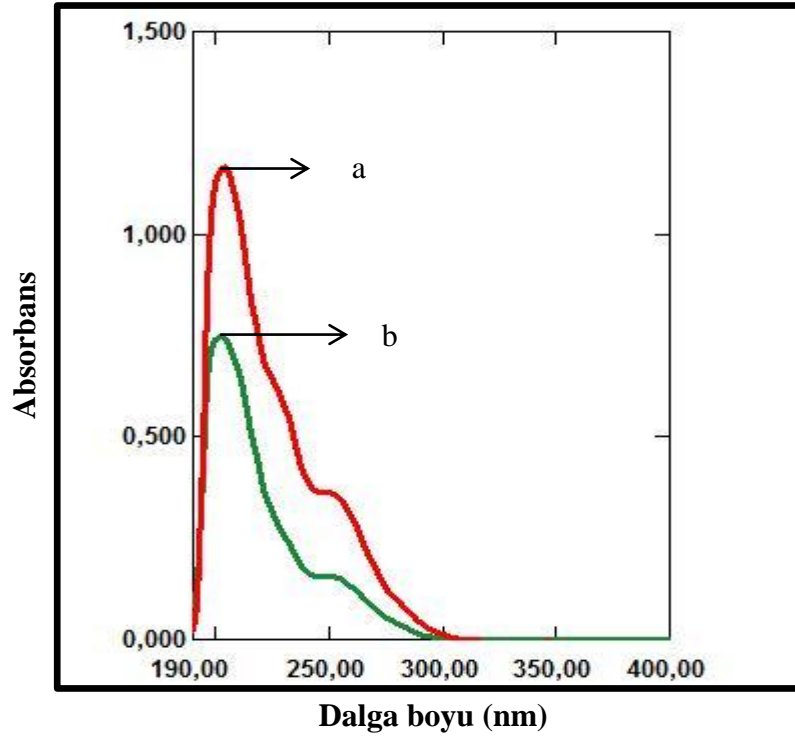
Şekil 14. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı
c) Ca^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



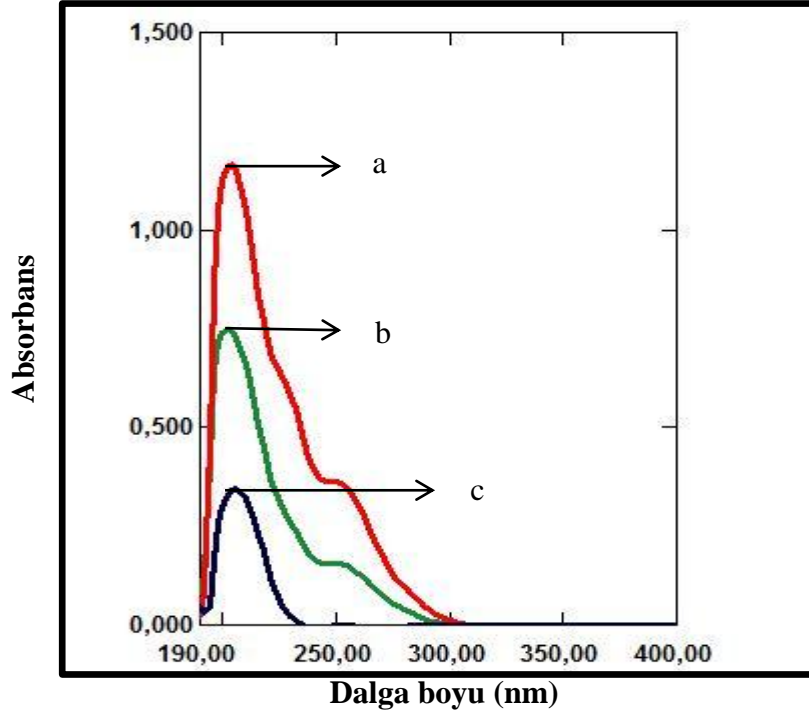
Şekil 15. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı,
c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Ca^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



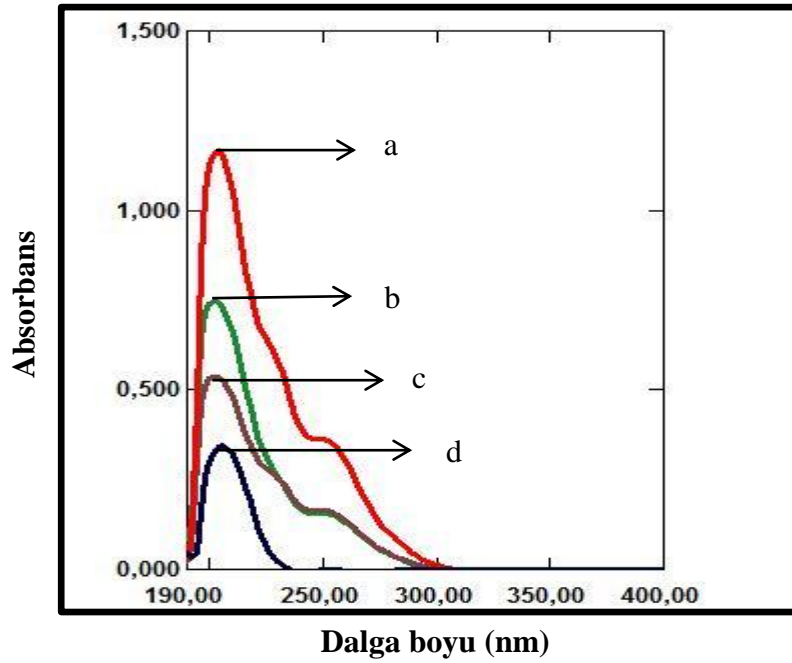
Şekil 16. Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



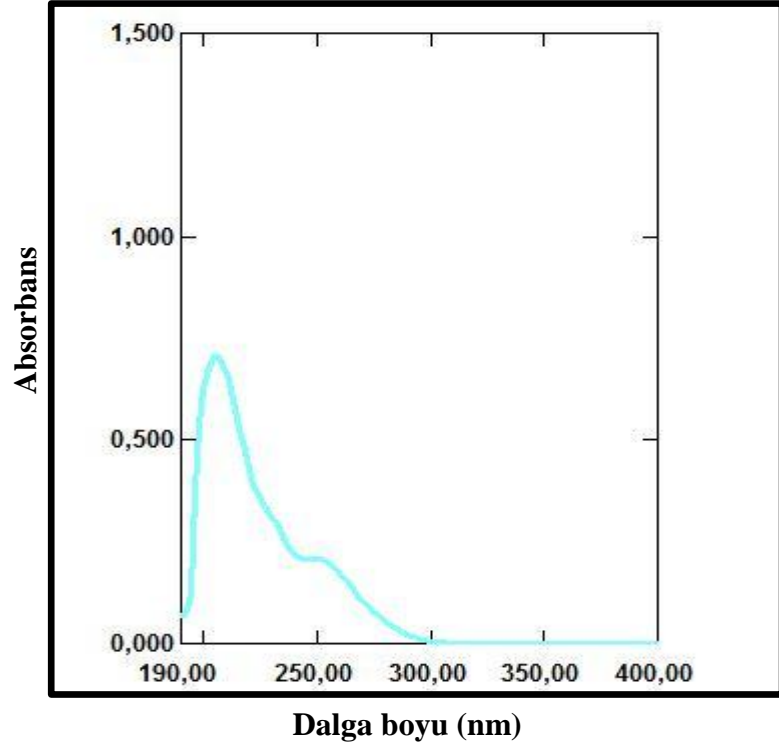
Şekil 17. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M) , b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



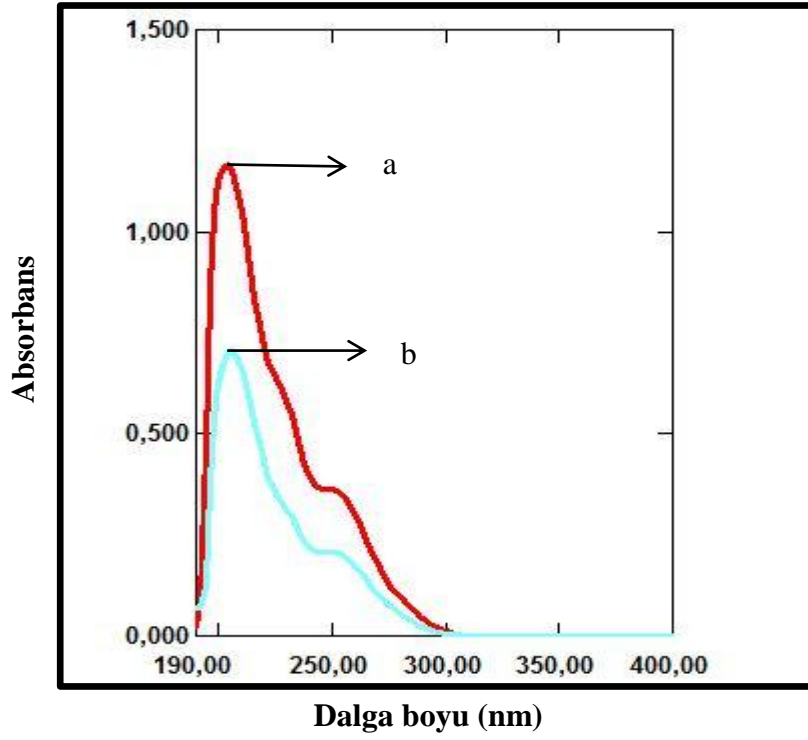
Şekil 18. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cd^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



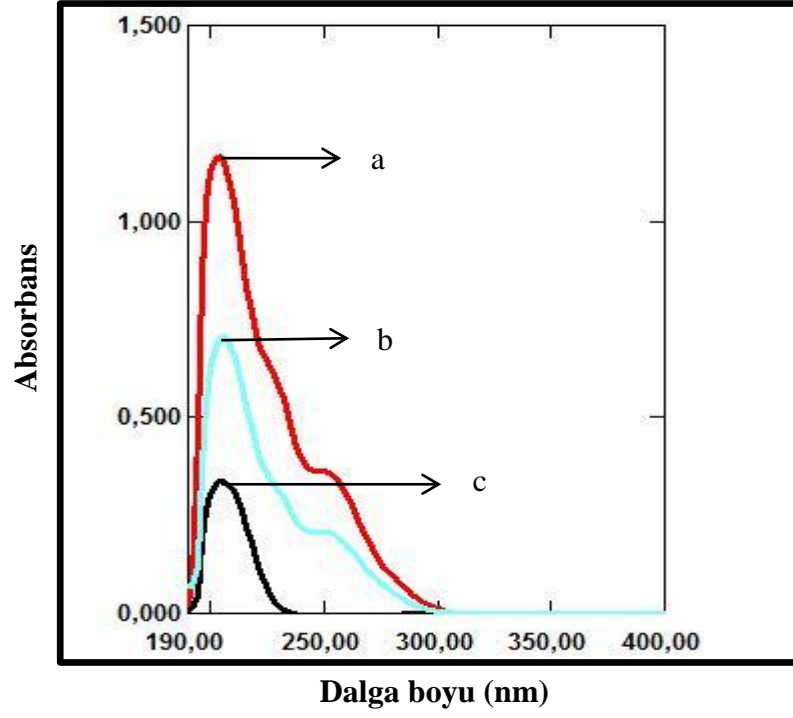
Şekil 19. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su(50:50, v/v), d) Cd^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



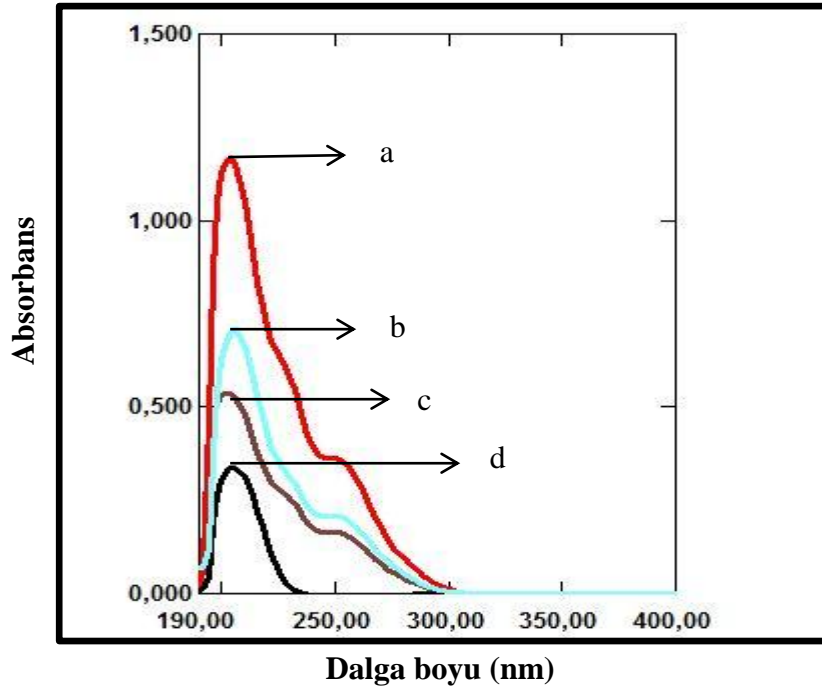
Şekil 20. Valsartan-Mg²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



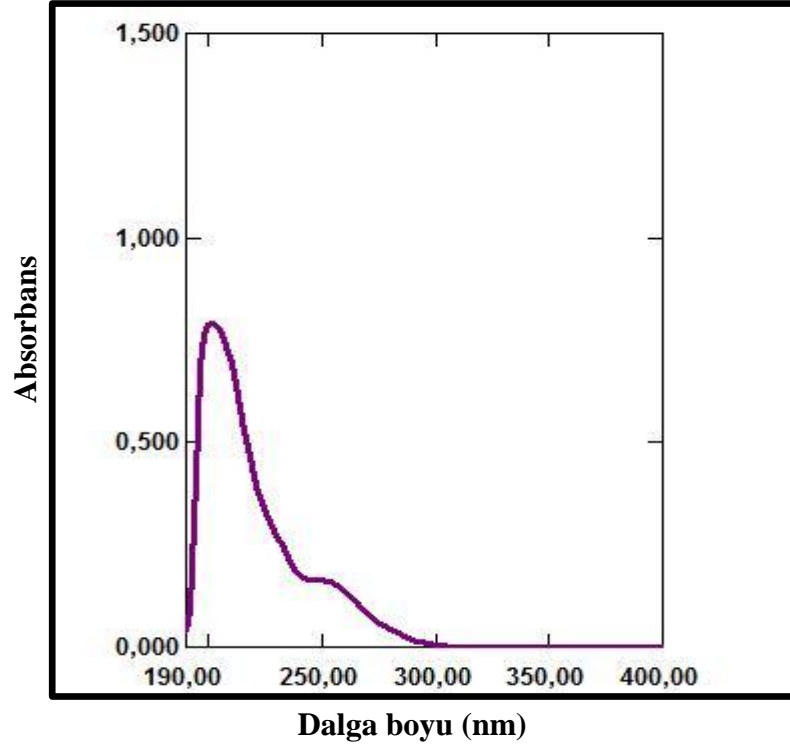
Şekil 21. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan-Mg²⁺ ($2,5 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



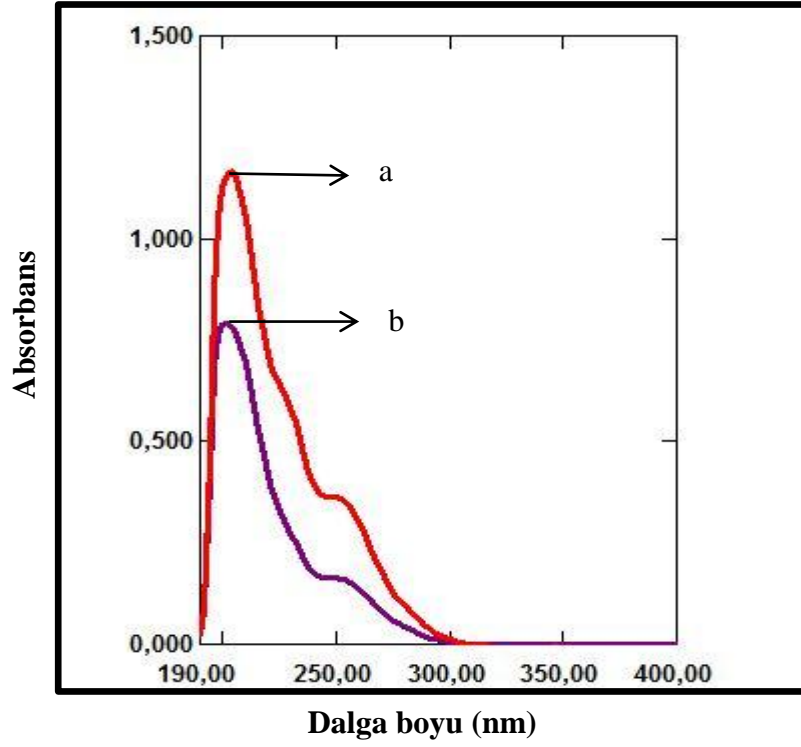
Şekil 22. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Mg^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



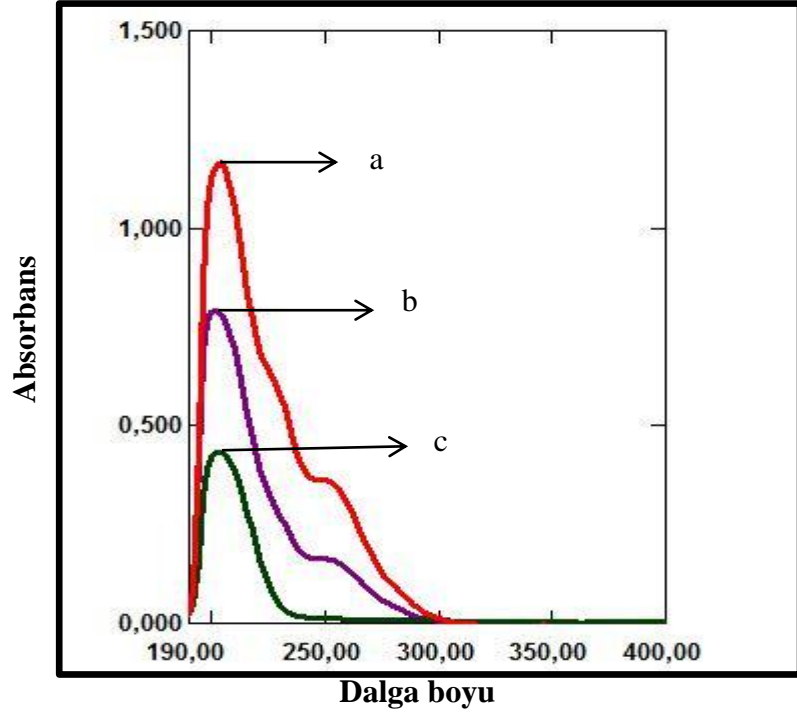
Şekil 23. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Mg^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



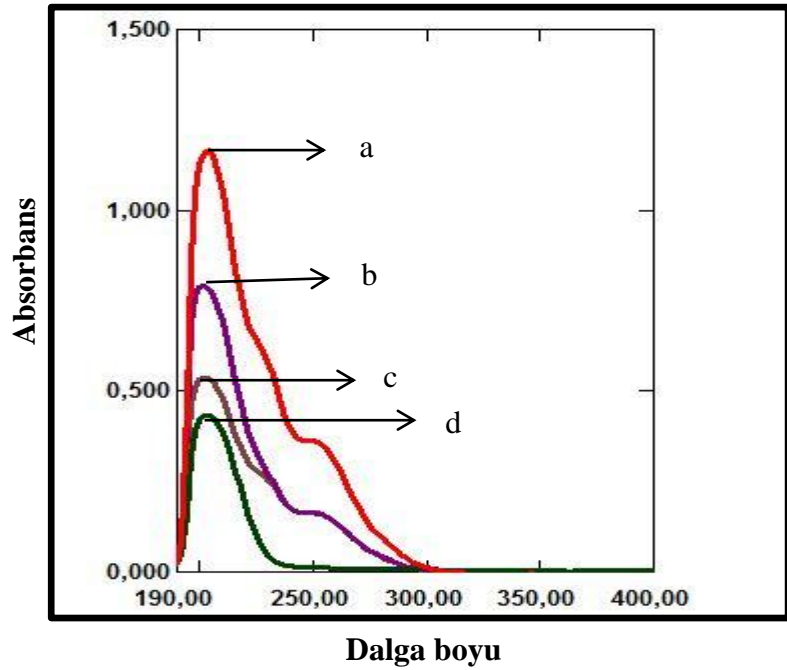
Şekil 24. Valsartan-Zn²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



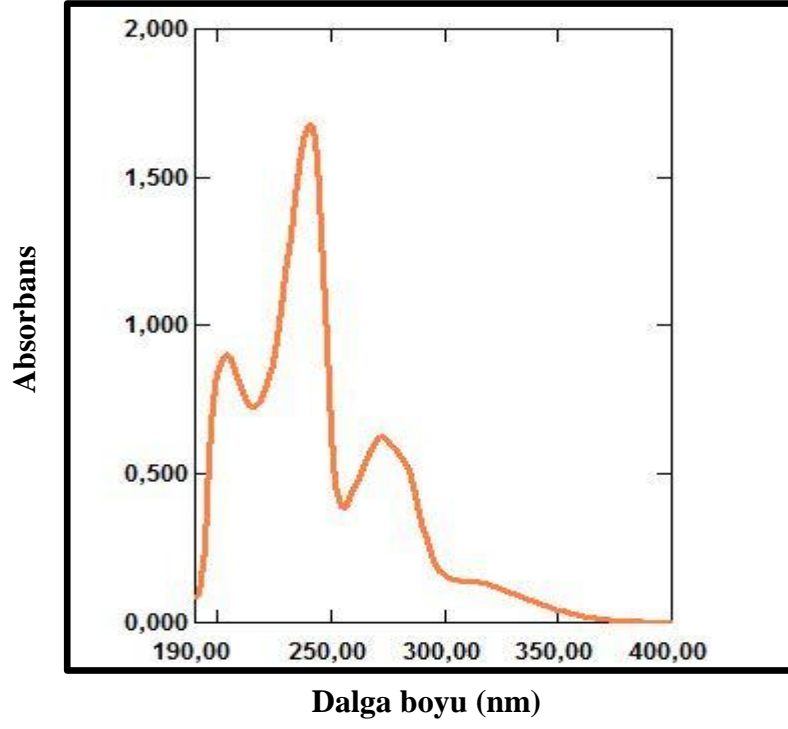
Şekil 25. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan-Zn²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



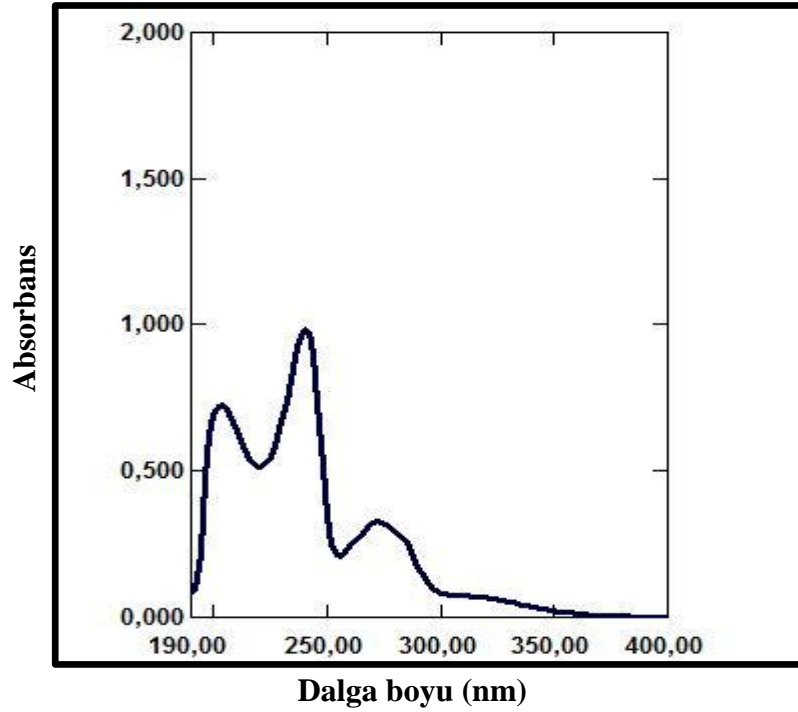
Şekil 26. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Zn^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



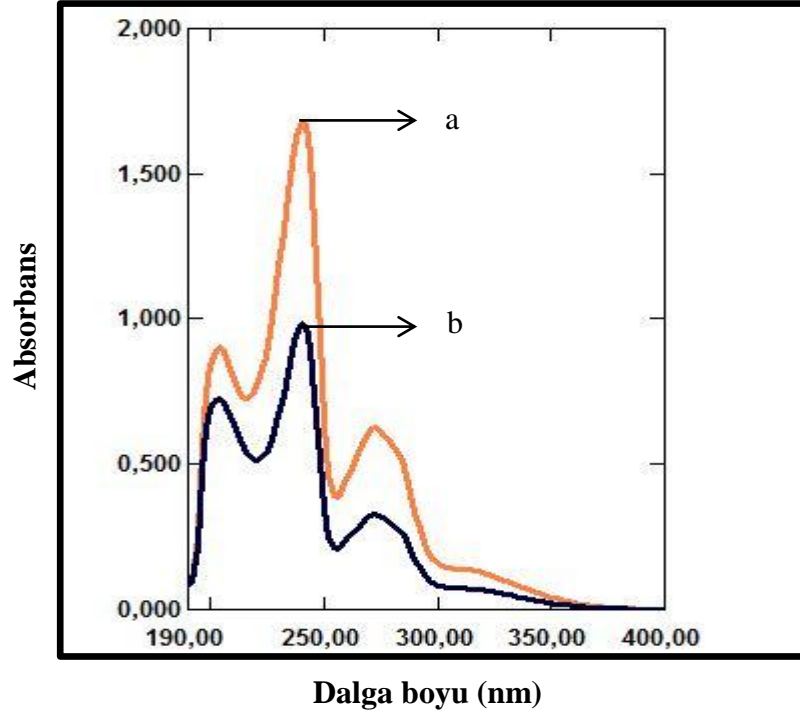
Şekil 27. a) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Valsartan ($2,5 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su(50:50, v/v), d) Zn^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



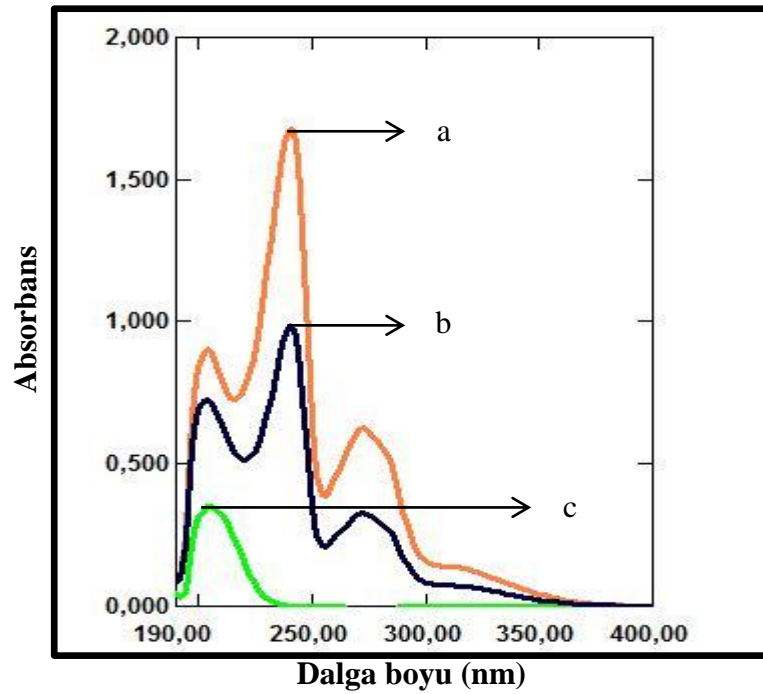
Şekil 28. Vilazodon Hidroklorür ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumu



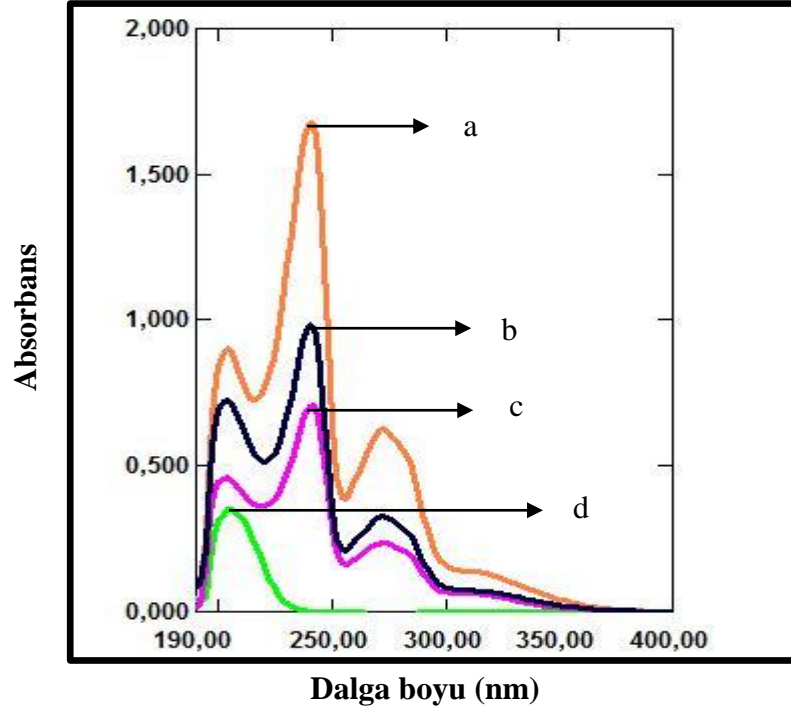
Şekil 29. Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



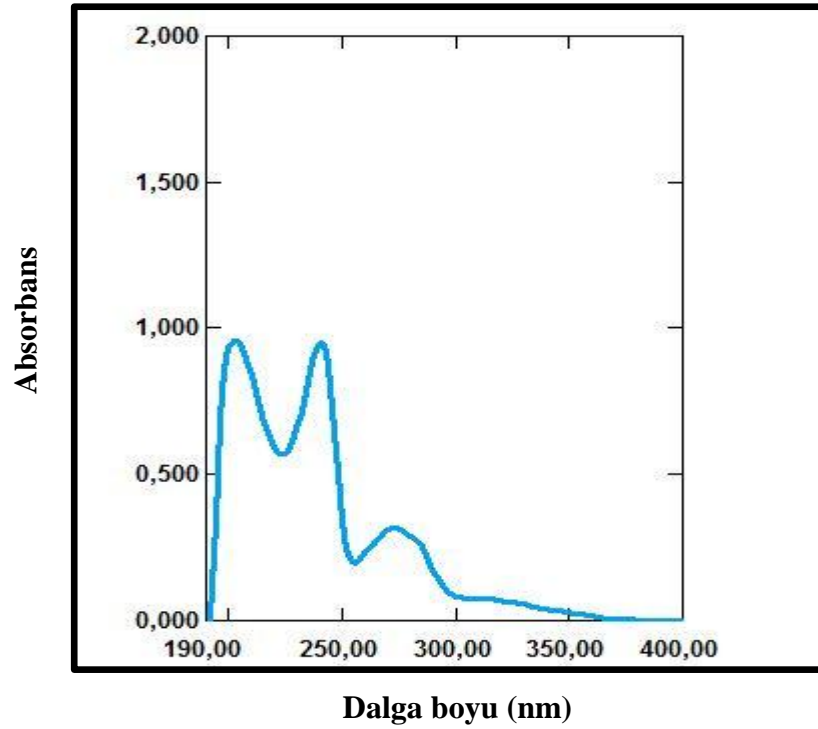
Şekil 30. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



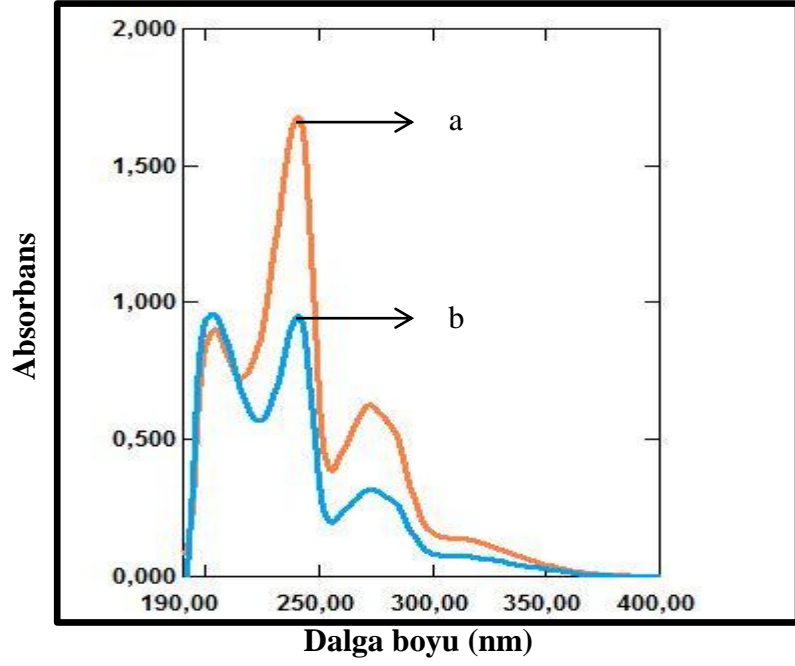
Şekil 31. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Cu^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



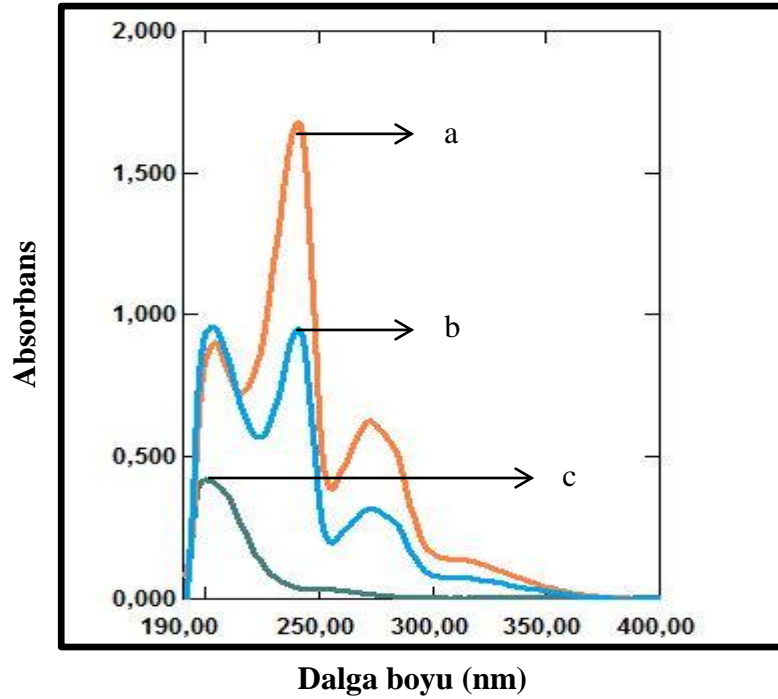
Şekil 32. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cu^{2+} ($2,5 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cu^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



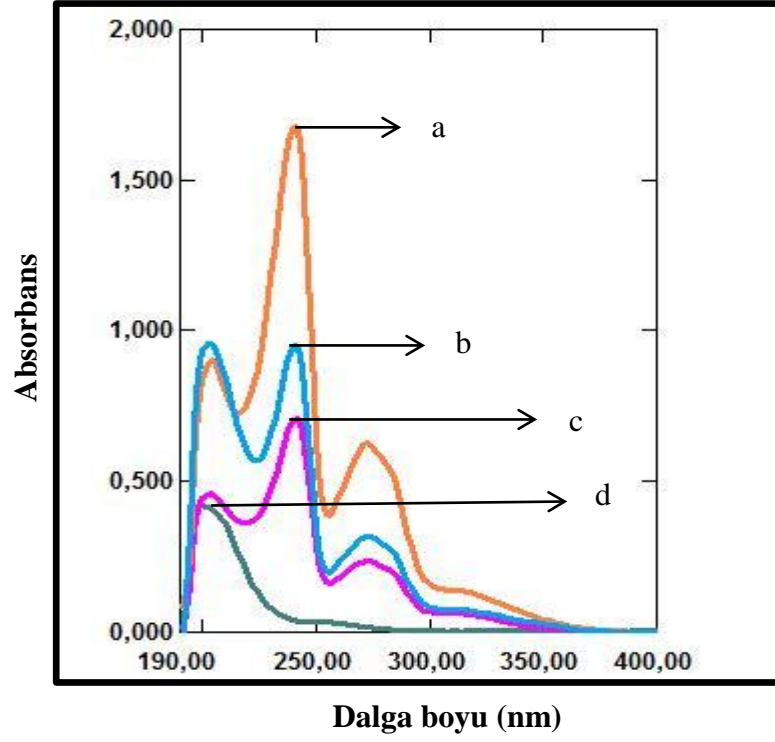
Şekil 33. Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



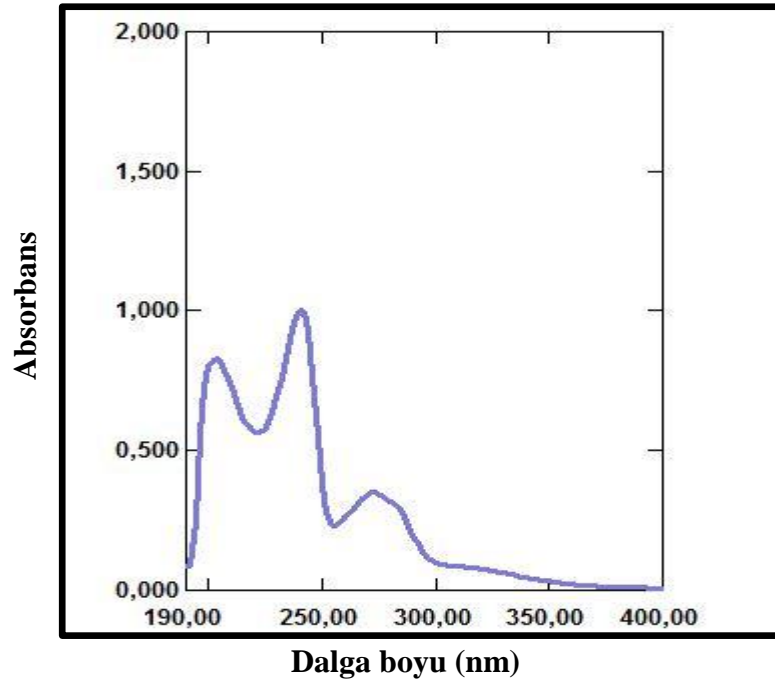
Şekil 34. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



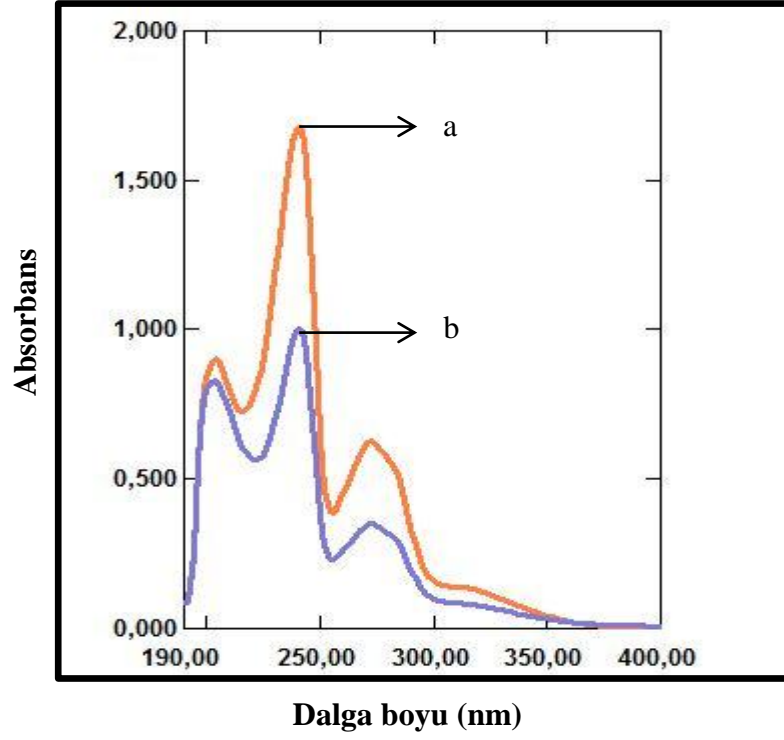
Şekil 35. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



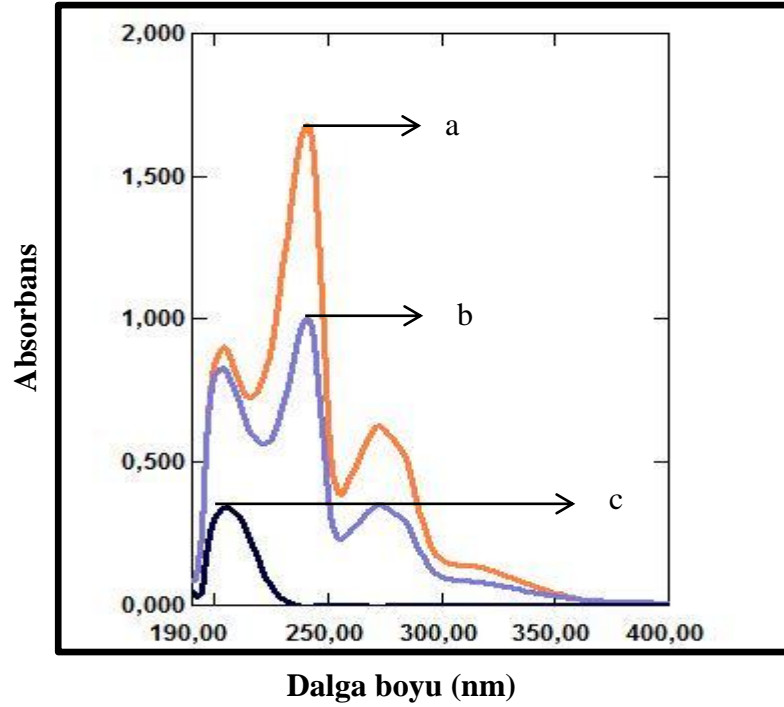
Şekil 36. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Ca^{2+} 'nın ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



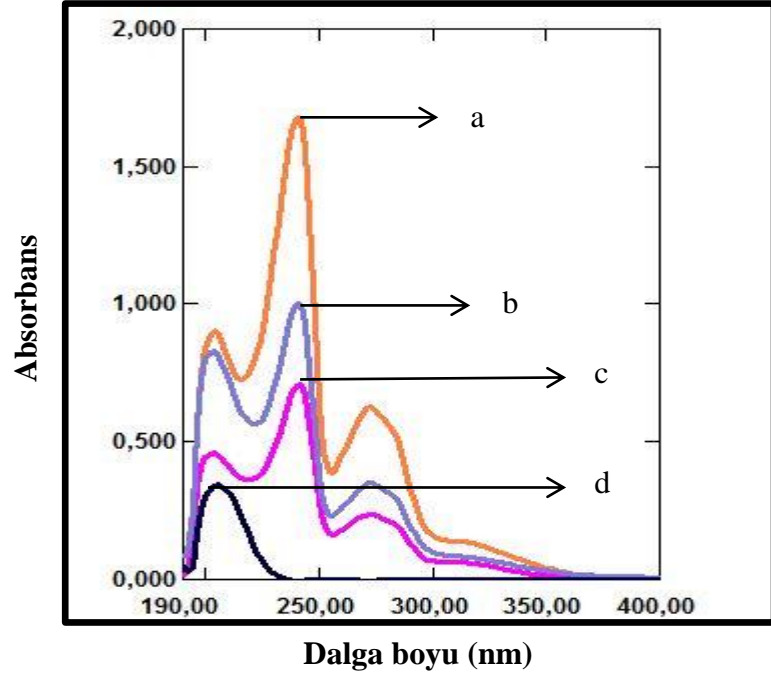
Şekil 37. Vilazodon Hidroklörür- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



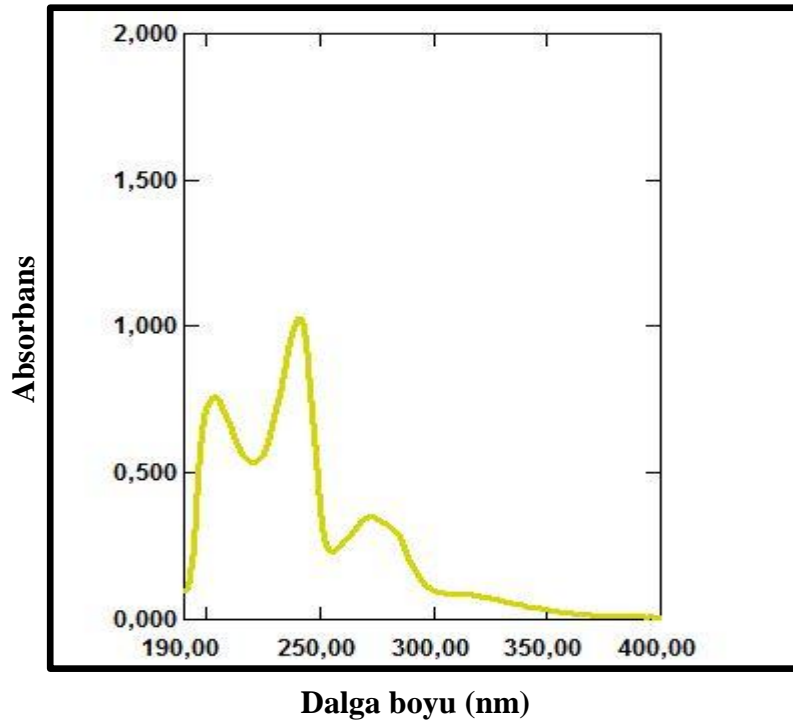
Şekil 38. a) Vilazodon HCl(2,50x10⁻⁵ M), b) Vilazodon HCl-Cd²⁺ (2,50x10⁻⁵ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



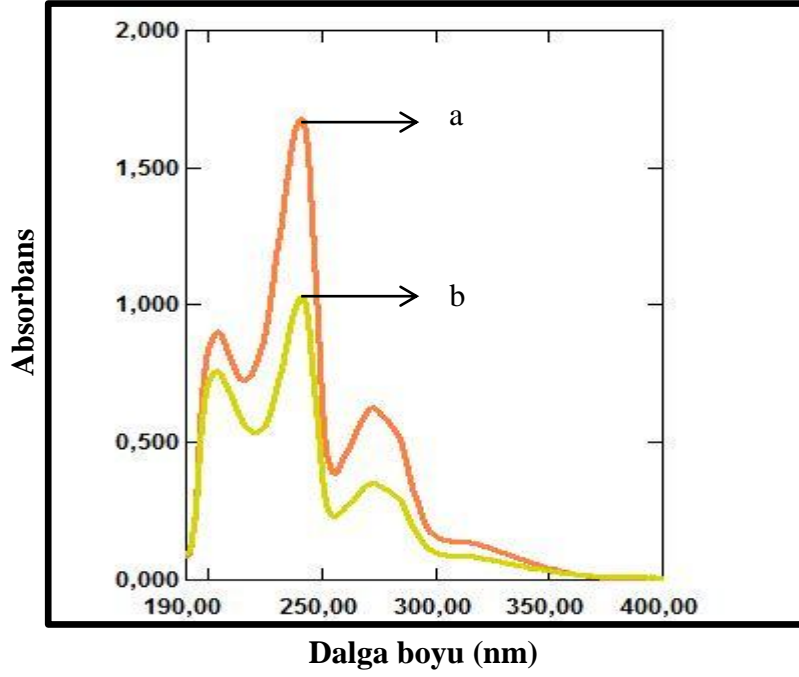
Şekil 39. a) Vilazodon HCl (2,50x10⁻⁵ M), b) Vilazodon HCl-Cd²⁺ (2,50x10⁻⁵) karışımı, c) Cd²⁺nm (2,50x10⁻⁵ M) birlikte spektrumları



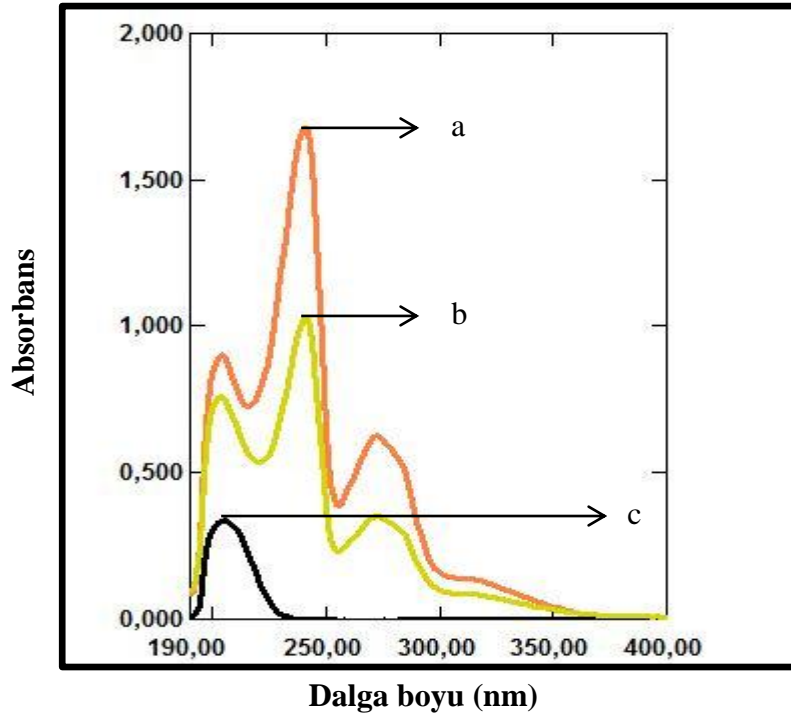
Şekil 40. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Cd^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



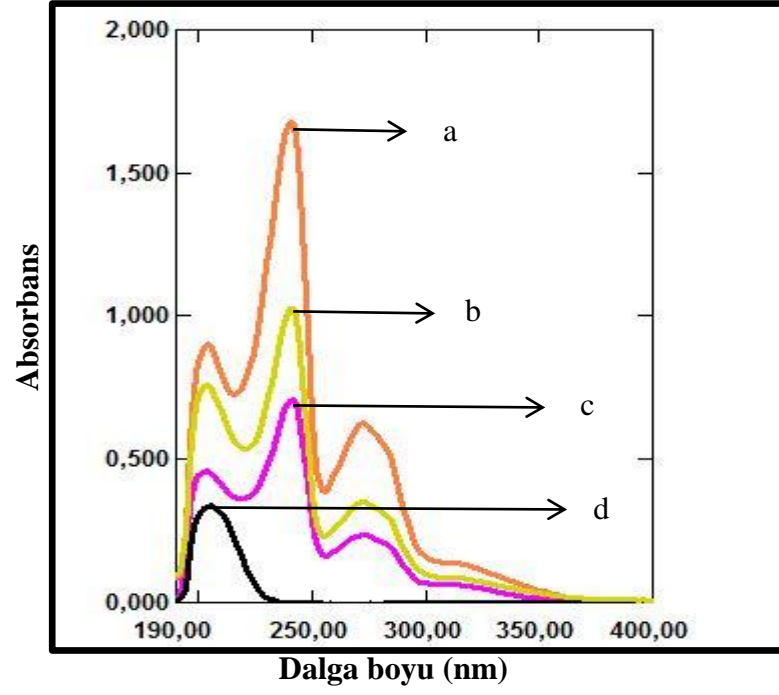
Şekil 41. Vilazodon Hidroklorür- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



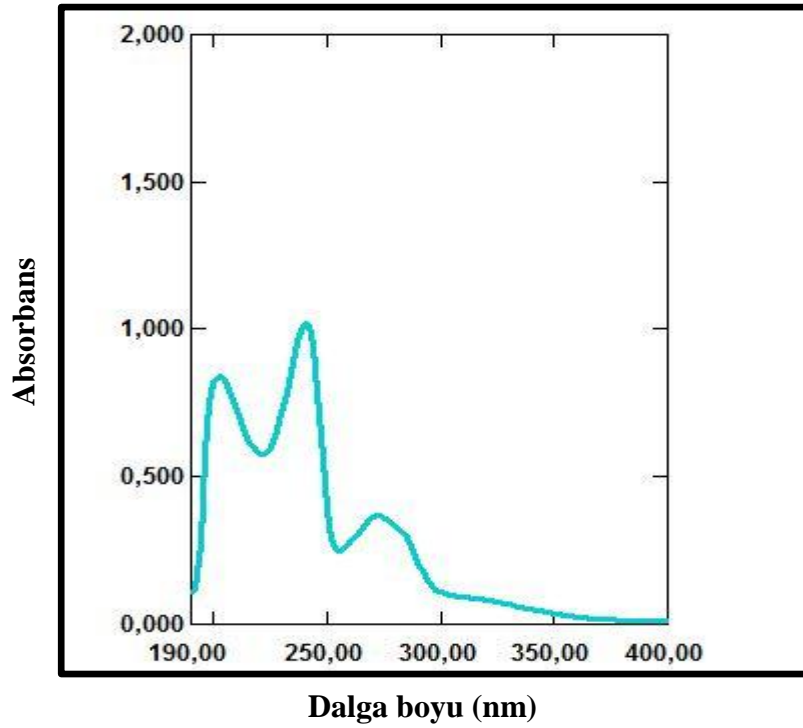
Şekil 42. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



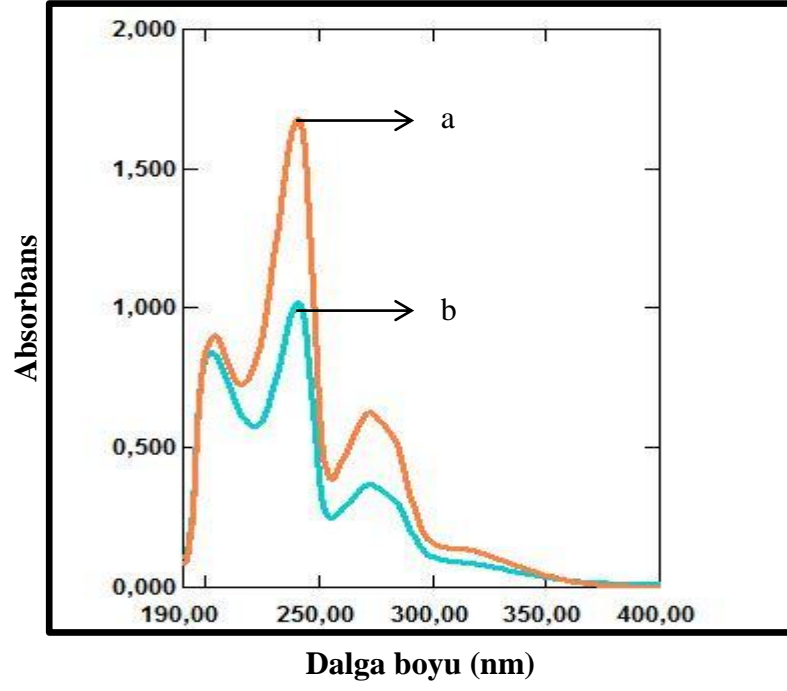
Şekil 43. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Mg^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



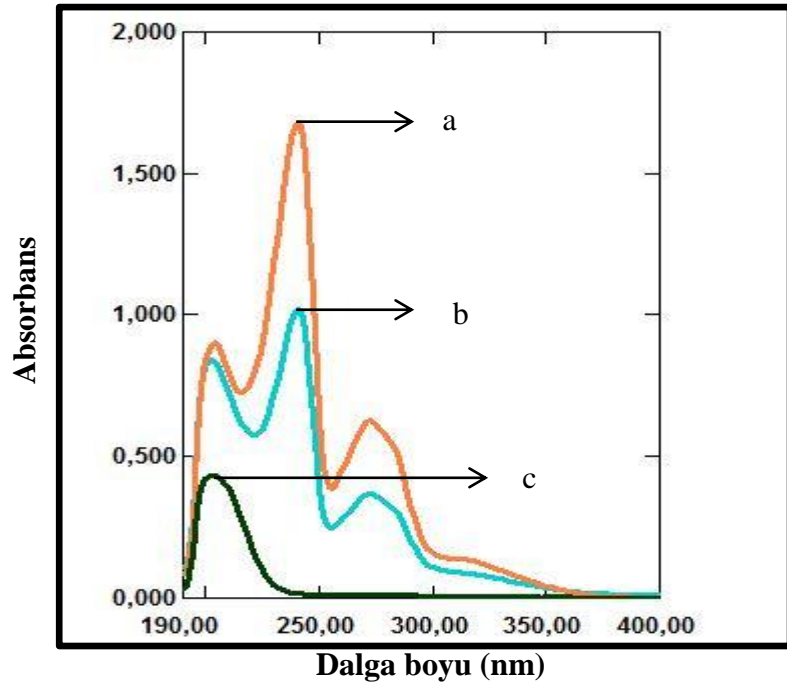
Şekil 44. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl-metanol:su (50:50, v/v), d) Mg^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



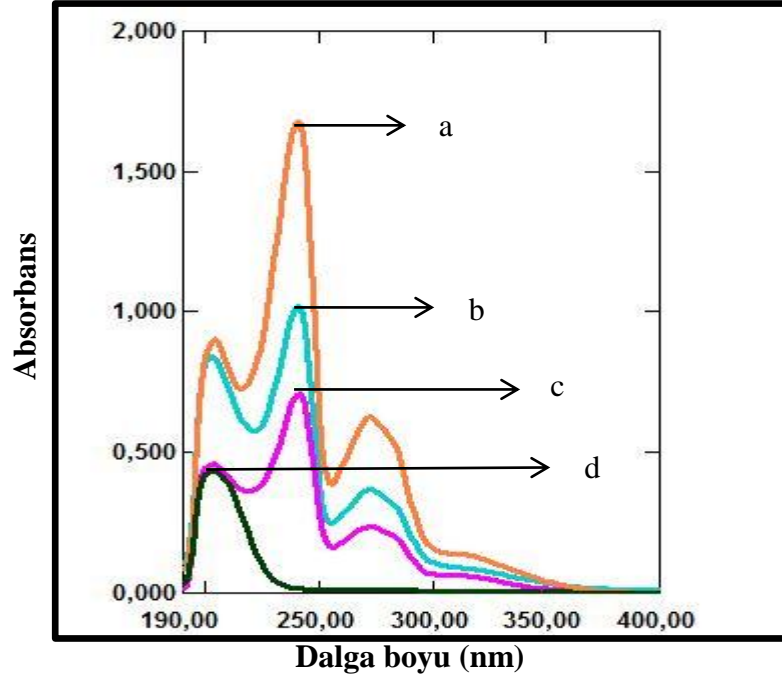
Şekil 45. Vilazodon Hidroklorür- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım spektrumu



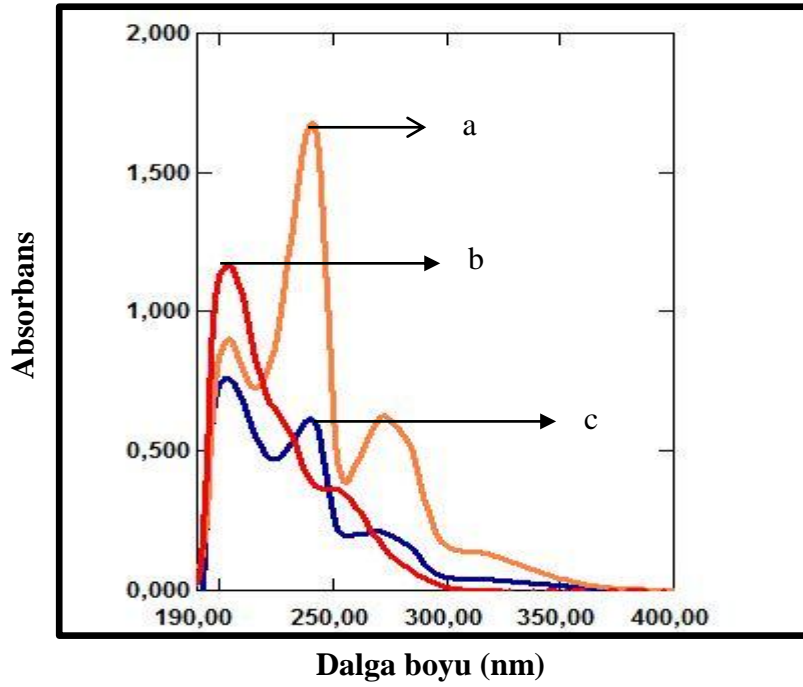
Şekil 46. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl-Zn²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışım çözeltilerinin spektrumları



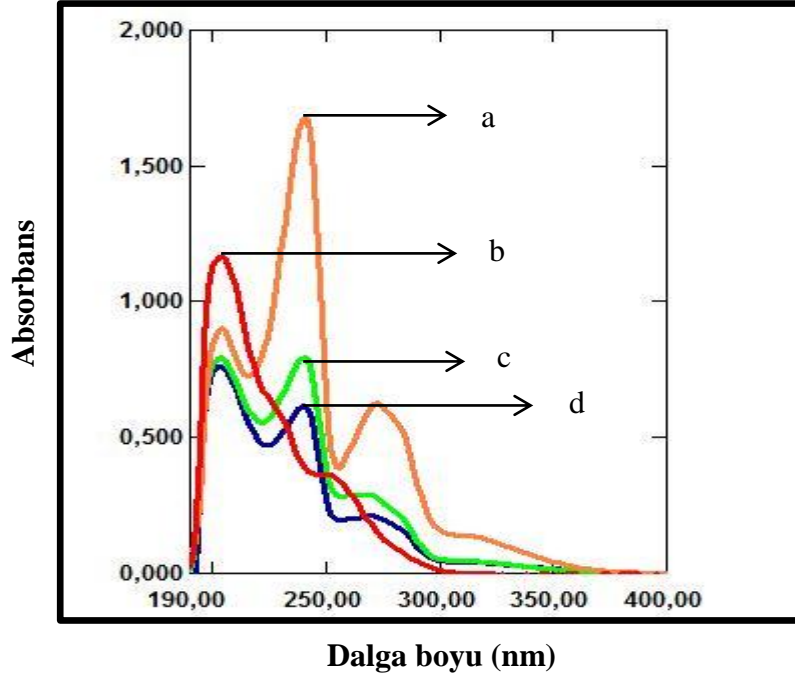
Şekil 47. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl-Zn²⁺ ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Zn²⁺'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



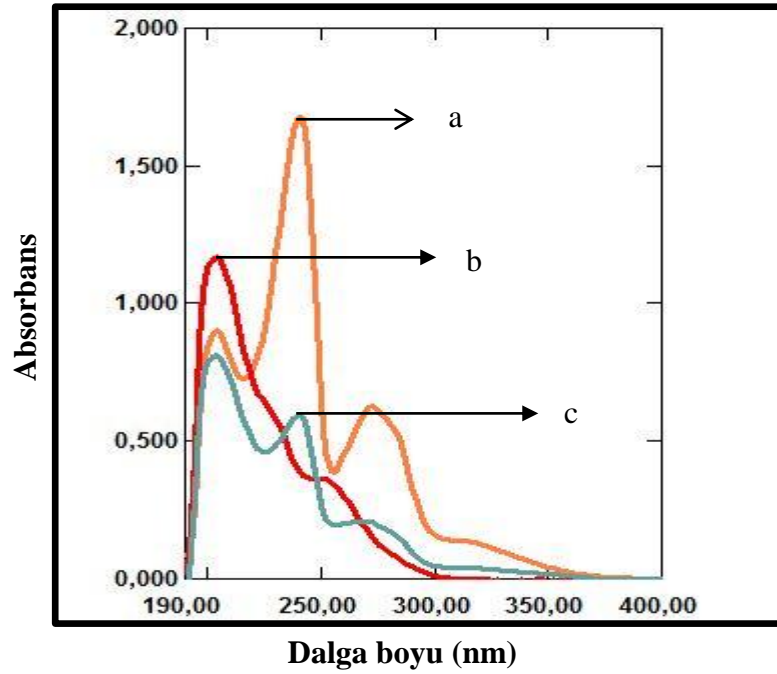
Şekil 48. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Vilazodon HCl- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) karışımı, c) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Zn^{2+} 'nin ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



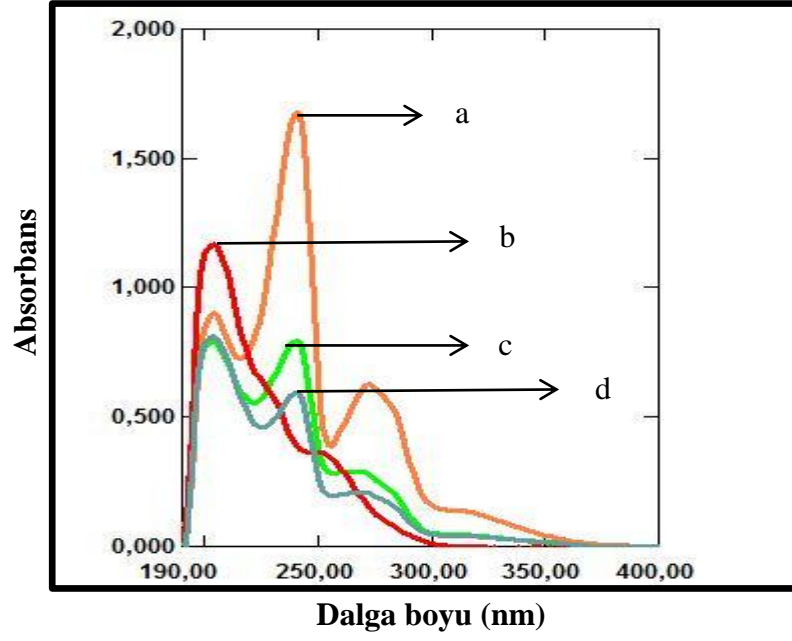
Şekil 49. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



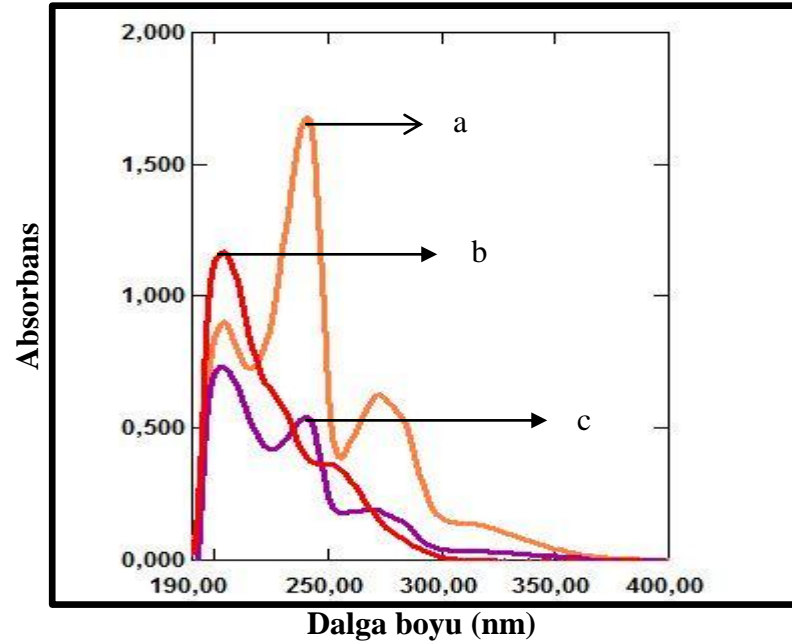
Şekil 50. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Cu^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



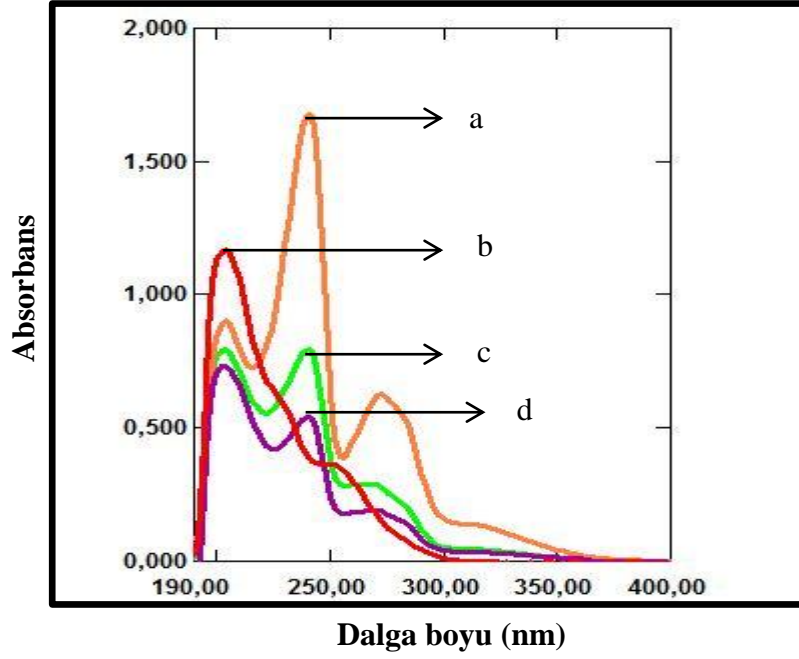
Şekil 51. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



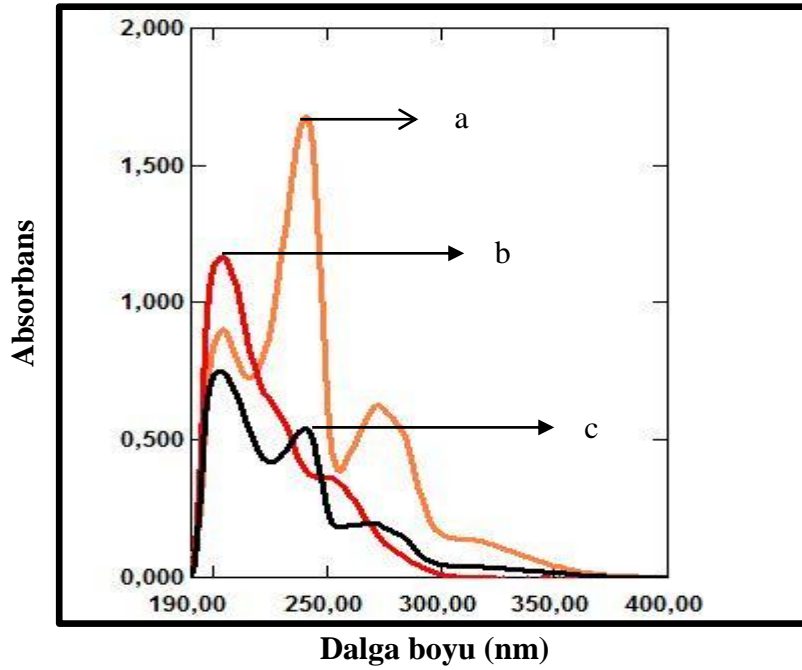
Şekil 52. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Ca^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



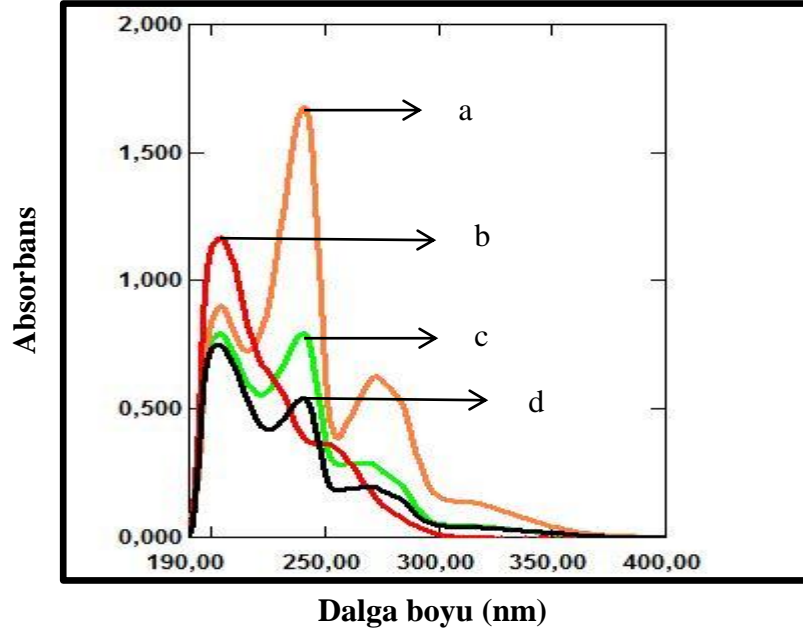
Şekil 53. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



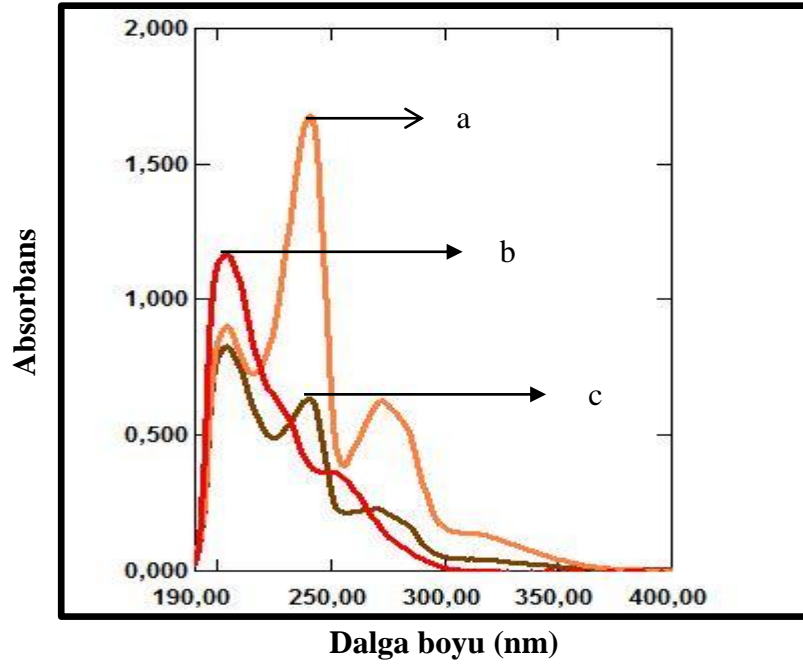
Şekil 54. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Cd^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



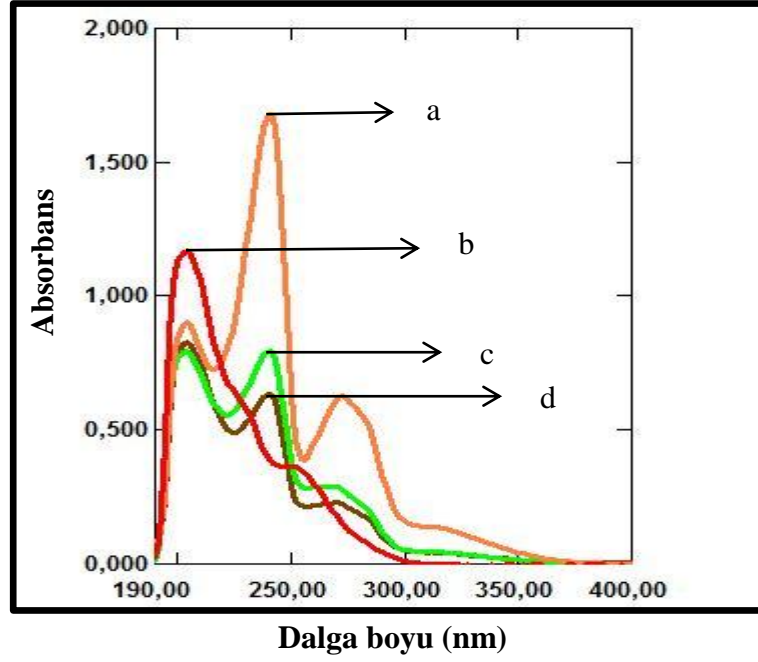
Şekil 55. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



Şekil 56. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Mg^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



Şekil 57. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları



Şekil 58. a) Vilazodon HCl ($2,50 \times 10^{-5}$ M), b) Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M), c) Vilazodon HCl-Valsartan ($2,50 \times 10^{-5}$ M)-metanol:su (50:50, v/v), d) Vilazodon HCl-Valsartan- Zn^{2+} ($2,50 \times 10^{-5}$ M) spektrumları

8.1.2. Kompleks oluşumu için belirlenen koşullar

VAL'ın Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları için belirlenen optimum koşullar çizelge 2'de belirtilmiştir.

Çizelge 2. Valsartan ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar

Kompleks	Dalga boyu (nm)	Absorbans	En uygun Konsantrasyon (Mol/L)	En uygun Çözücü (v/v)	En uygun pH ortamı
Cu^{2+} -VAL	206 249,6	0,880 0,207	$2,5 \times 10^{-5}$	Metanol:su (50:50)	5,33
Ca^{2+} -VAL	208 249,6	0,715 0,138	$2,5 \times 10^{-5}$	Metanol:su (50:50)	5,33
Cd^{2+} -VAL	206 249,6	0,749 0,150	$2,5 \times 10^{-5}$	Metanol:su (50:50)	5,33
Mg^{2+} -VAL	206 249,6	0,933 0,231	$2,5 \times 10^{-5}$	Metanol:su (50:50)	5,33
Zn^{2+} -VAL	206 249,6	0,790 0,161	$2,5 \times 10^{-5}$	Metanol:su (50:50)	5,33

VLZ Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında meydana gelen kompleks için belirlenen optimum koşullar çizelge 3'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. Vilazodon Hidroklorür ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar

Kompleks	Dalga boyu (nm)	Absorbans	En uygun Konsantrasyon (Mol/L)	En uygun Çözücü (v/v)	En uygun pH ortamı
Cu ²⁺ -VLZ	204	0,726	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,65
	242	0,983			
	272	0,327			
Ca ²⁺ -VLZ	204	0,955	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,65
	242	0,940			
	272	0,312			
Cd ²⁺ -VLZ	204	0,829	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,65
	242	1,001			
	272	0,350			
Mg ²⁺ -VLZ	204	0,760	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,65
	242	1,026			
	272	0,353			
Zn ²⁺ -VLZ	204	0,841	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,65
	242	1,021			
	272	0,369			

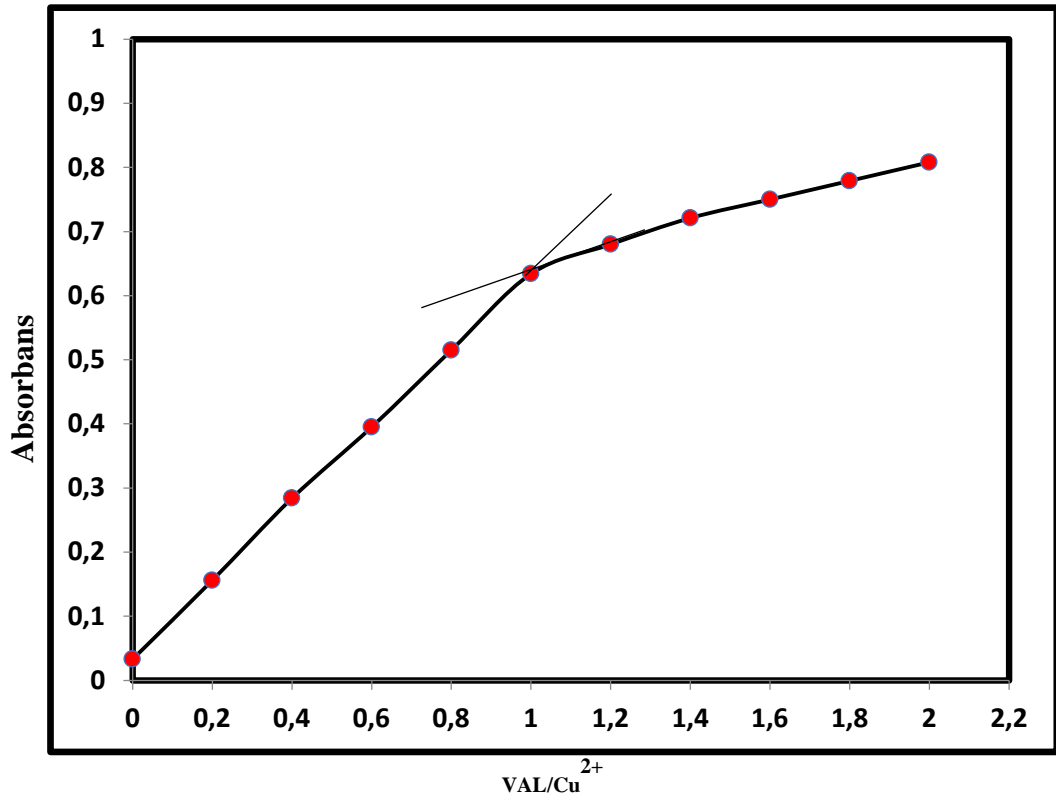
VAL ve VLZ karışımının Cu²⁺, Ca²⁺, Cd²⁺, Mg²⁺ ve Zn²⁺ metal iyonları arasında meydana gelen komplekse ait belirlenen optimum koşullar çizelge 4’de verilmiştir.

Çizelge 4. Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür ile metaller arasındaki kompleks oluşumu için belirlenen koşullar

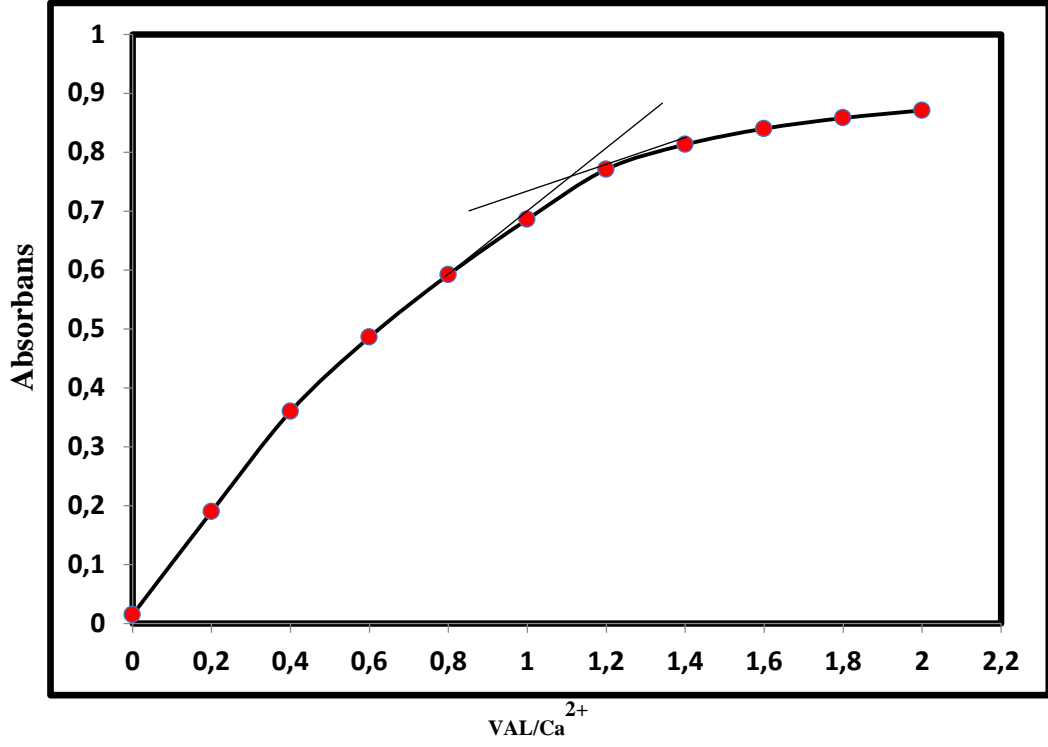
Kompleks	Dalga boyu (nm)	Absorbans	En uygun Konsantrasyon (Mol/L)	En uygun Çözücü (v/v)	En uygun pH ortamı
VAL-Cu ²⁺ -VLZ	204	0,761 0,615 0,212	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,5
	240				
	270				
VAL-Ca ²⁺ -VLZ	206	0,811 0,593 0,209	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,5
	240				
	270				
VAL-Cd ²⁺ -VLZ	206	0,735 0,542 0,191	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,5
	240				
	270				
VAL-Mg ²⁺ -VLZ	206	0,751 0,544 0,197	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,5
	240				
	270				
VAL-Zn ²⁺ -VLZ	206	0,828 0,634 0,228	2,5x10 ⁻⁵	Metanol:su (50:50)	5,5
	240				
	270				

8.2. Kompleks Stokiyometrisinin Belirlenmesi

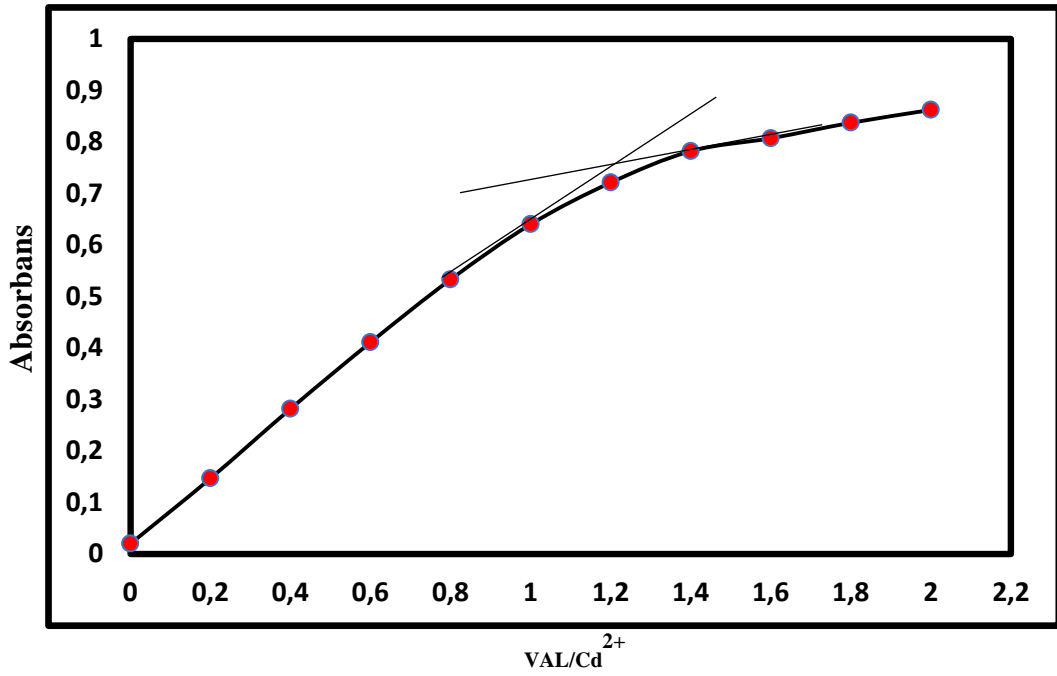
Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımlarının Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında meydana gelen komplekslere ait stokiyometrinin bulunması için mol oran yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, VLZ Hidroklorür ve VAL'ın metallere oranı 0-2,5 arasında olacak şekilde bir seri kompleks çözelti hazırlanmıştır. Daha sonra bu çözeltilerin, her bir metal ile ligant arasında gerçekleşen kompleksler için belirlenen maksimum dalga boyunda, tanık deney çözeltisine karşı absorbanları ölçülmüştür.



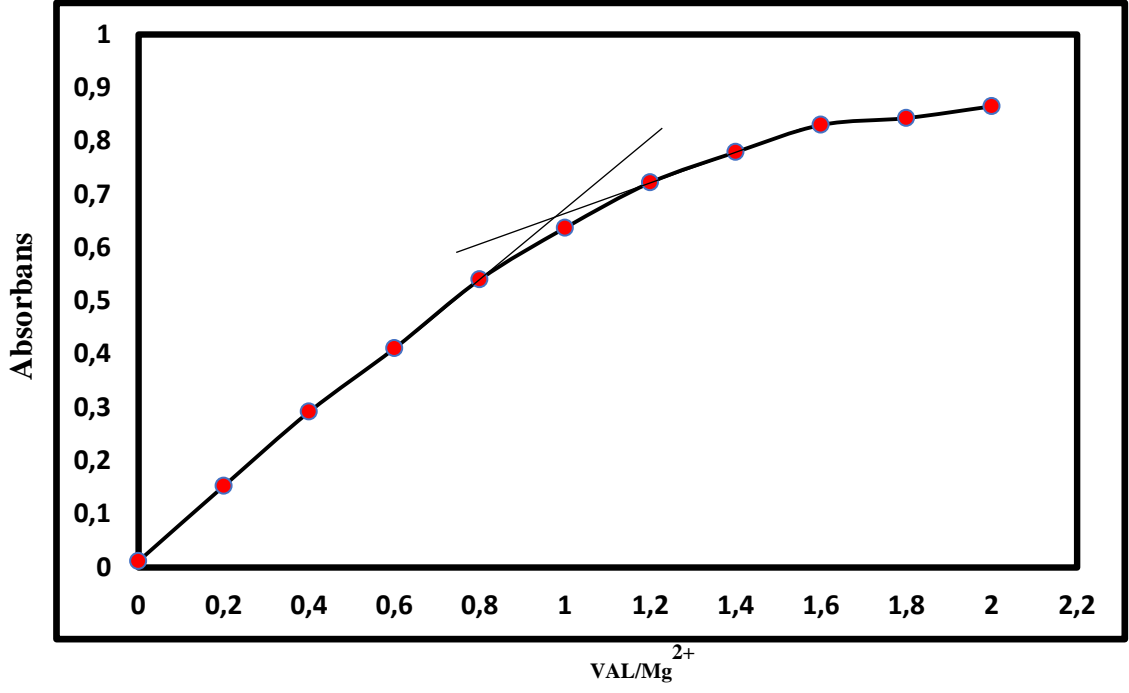
Şekil 59. Mol oran yöntemi ($[\text{VAL}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[\text{Cu}^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$)



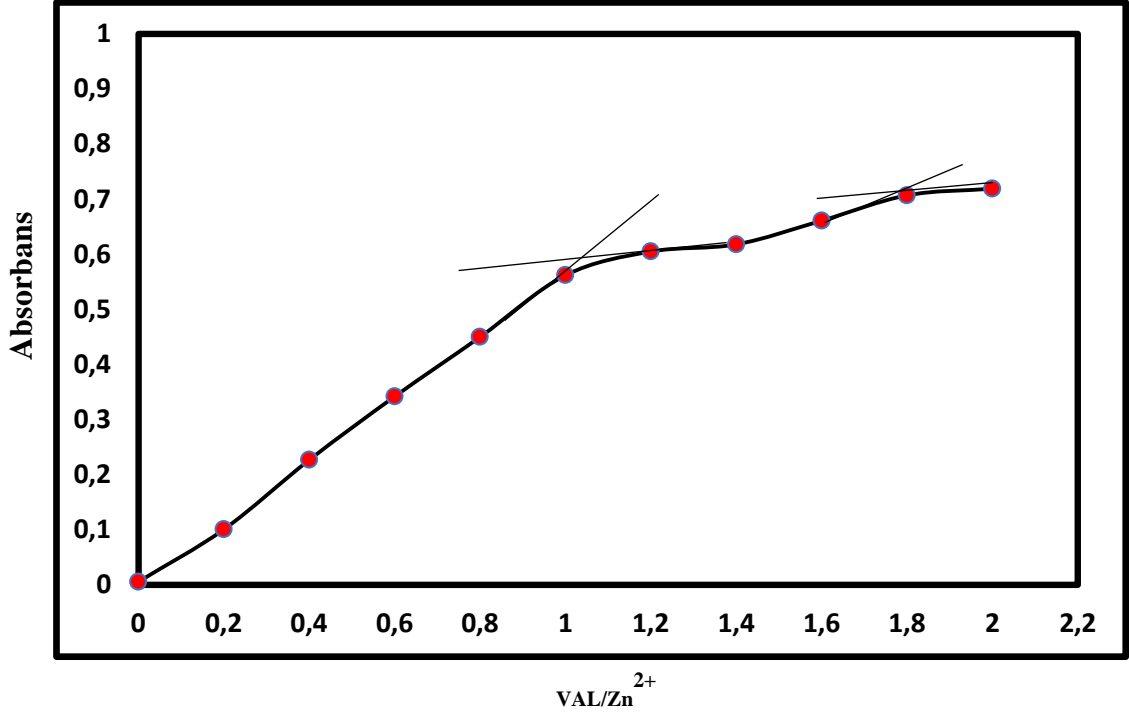
Şekil 60. Mol oran yöntemi ($[VAL] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Ca^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\max} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$)



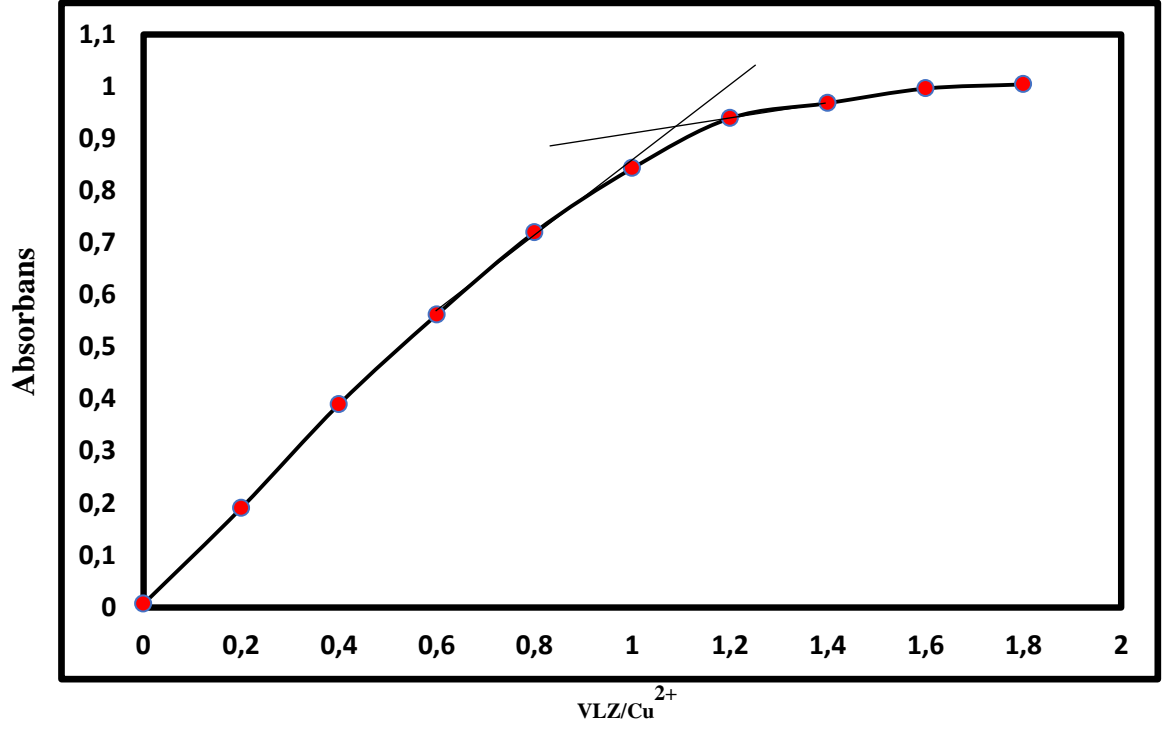
Şekil 61. Mol oran yöntemi ($[VAL] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Cd^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\max} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$)



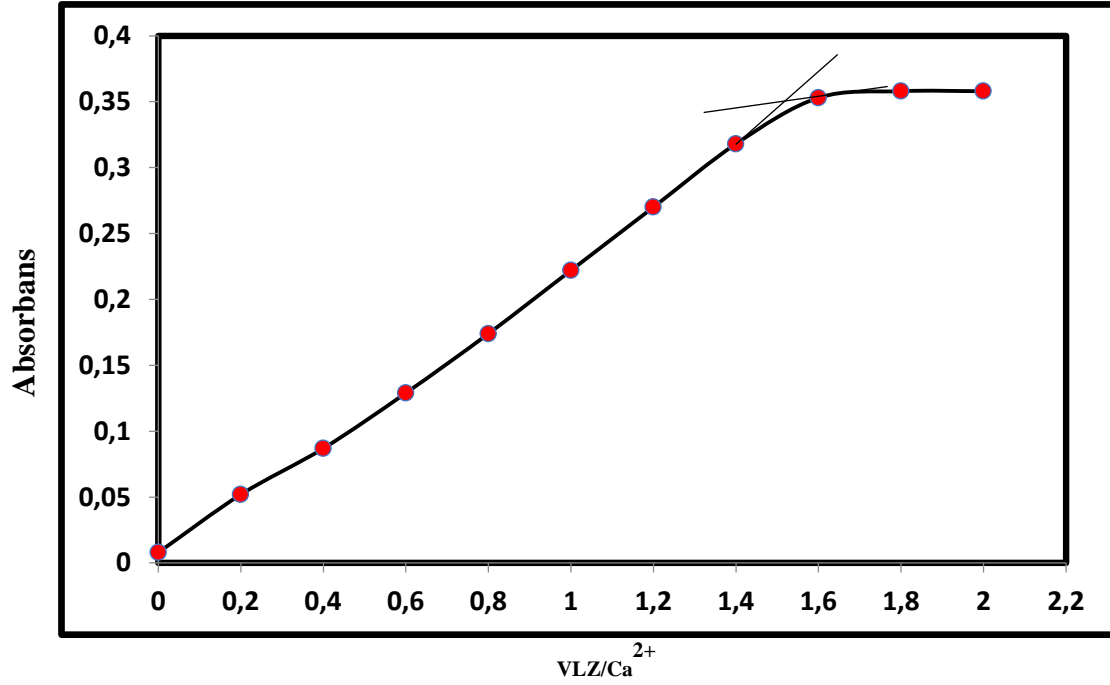
Şekil 62. Mol oran yöntemi ($[VAL] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Mg^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\max} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$)



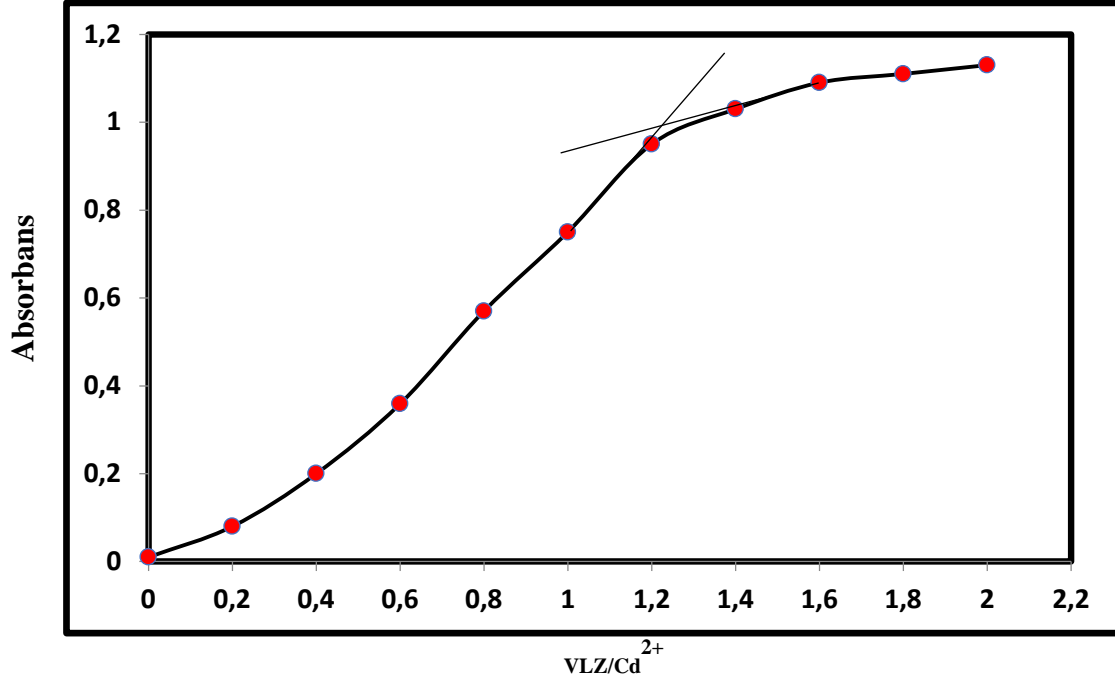
Şekil 63. Mol oran yöntemi ($[VAL] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Zn^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\max} = 249,6 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,33$)



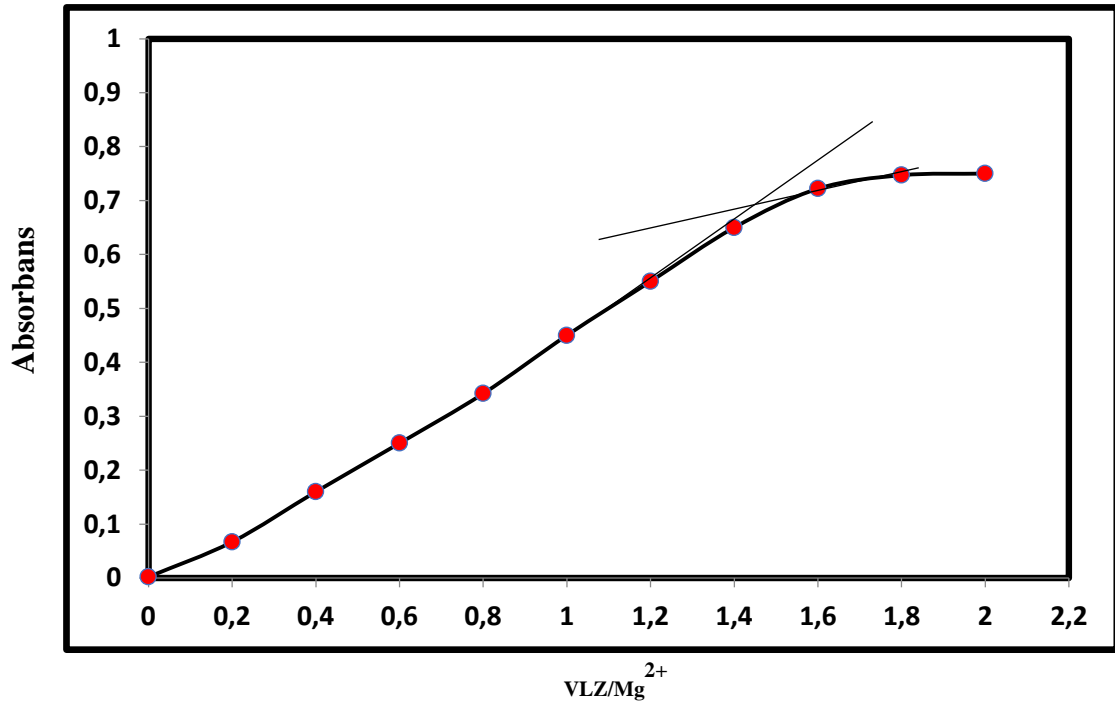
Şekil 64. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Cu^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$)



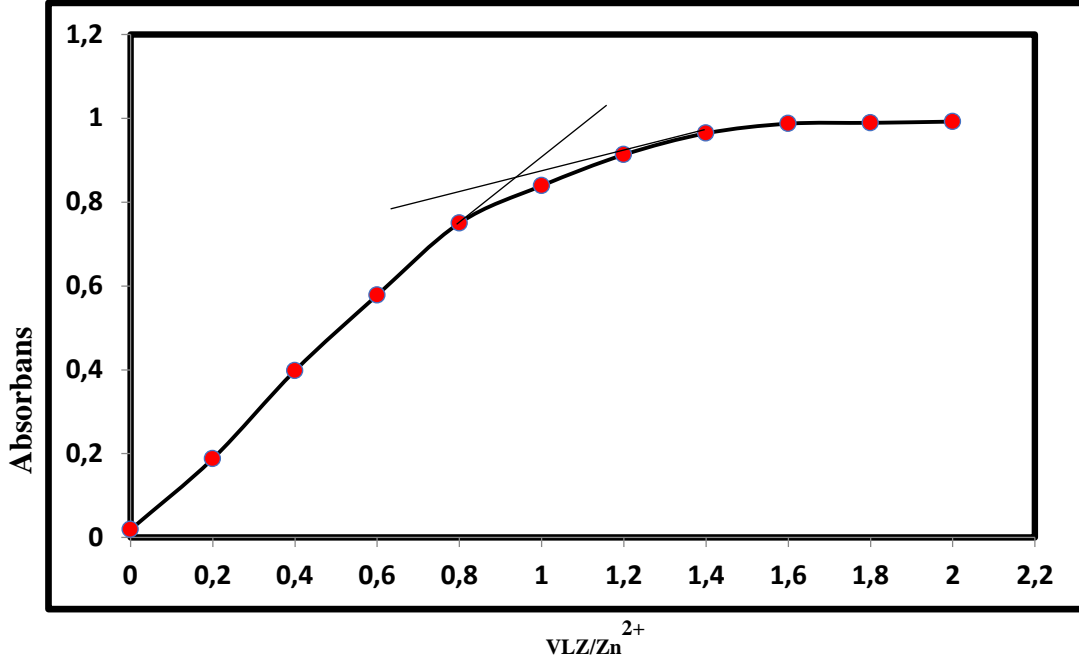
Şekil 65. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Ca^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$)



Şekil 66. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Cd^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$)



Şekil 67. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Mg^{2+}] = 2,50 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$)

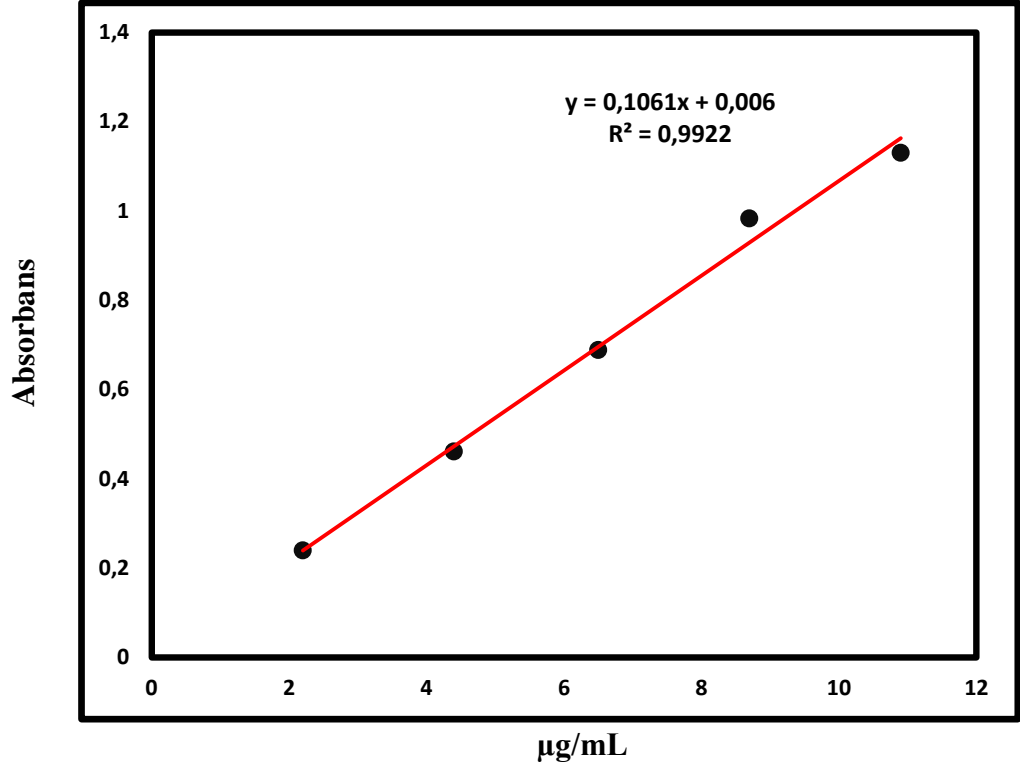


Şekil 68. Mol oran yöntemi ($[VLZ] = 2,5 \times 10^{-5} \text{ M}$, $[Zn^{2+}] = 2,5 \times 10^{-5} \text{ M}$, $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$, $\text{pH} = 5,65$)

8.3. Validasyon Parametreleri

8.3.1. Doğrusallık ve ölçü eğrisi

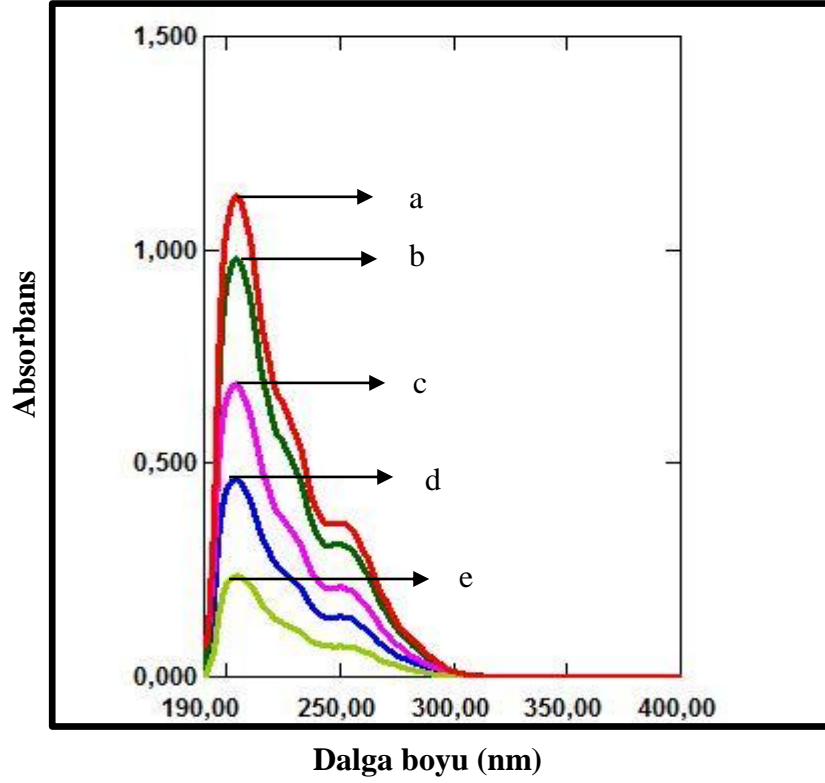
Valsartan'ın stok çözeltisinden 2,2-10,9 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyon aralığında 5 farklı derişimde çalışma çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı absorbansları ölçüldü. 5 farklı konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri arasında kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Daha sonra, her bir çalışma çözeltisinin absorbansları üç kez ölçüldü ve bu absorbans değerlerinin de ortalama değeri alınarak derişime karşı grafiğe geçirilerek ölçü eğrisi hazırlandı.



Şekil 69. Valsartan'ın ölçü eğrisi

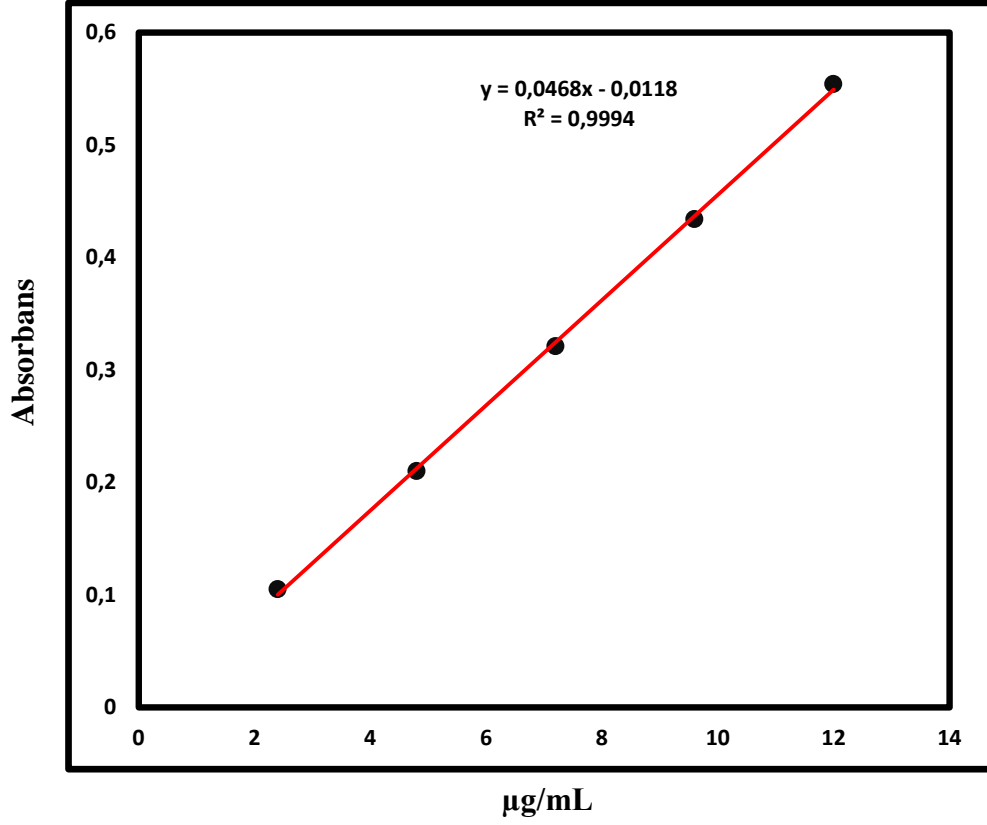
Çizelge 5. Valsartan'ın ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar

İstatistiksel Parametreler	Uv-Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi
Dalga Boyu	204 nm 249,6 nm
Doğrusal Aralık	2,20-10,89 µg/mL
Regrasyon Doğru Denklemi	$y=0,1061x+0,006$
R^2 : Korelasyon Katsayısı	$R^2=0,9922$
Sa: Regrasyon eğrisindeki kaymanın standart sapması	0,074
Sb: Regrasyon eğrisindeki eğimin standart sapması	1,07



Şekil 70. a) Valsartan (10,89 µg/mL) b) Valsartan (8,7 µg/mL) c) Valsartan (6,53 µg/mL), d) Valsartan (4,4 µg/mL) e-) Valsartan (2,18 µg/mL) spektrumları

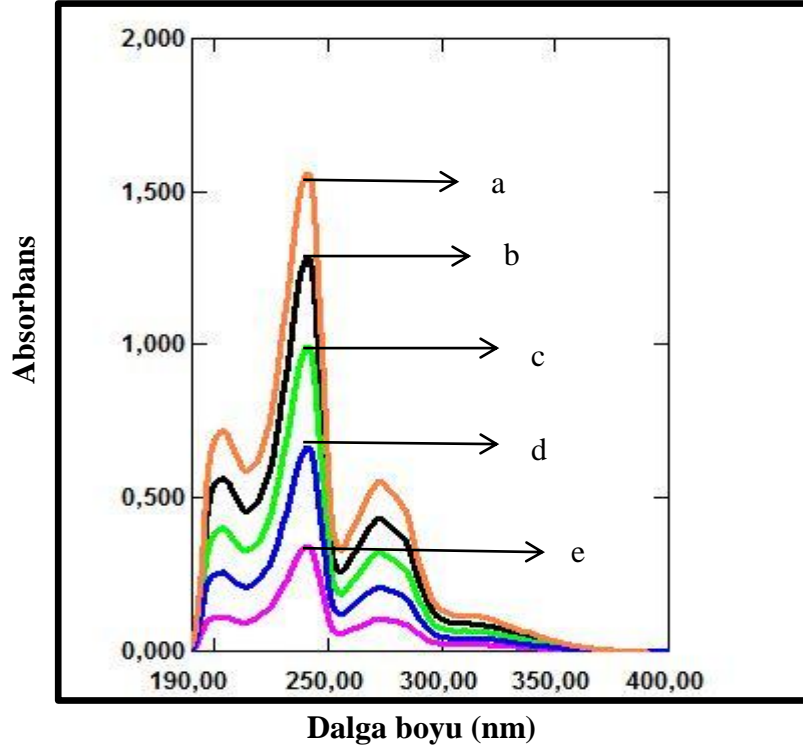
Benzer şekilde, Vilazodon Hidroklorür'ün stok çözeltisinden 2,40-12,0 µg/mL konsantrasyon aralığında 5 farklı derişimde çalışma çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı absorbansları ölçüldü. Daha sonra, ölçü eğrisini hazırlayabilmek için, 5 farklı konsantrasyondaki her bir çözeltinin absorbans ölçümü üç defa ölçüldü. Bu ölçülen absorbans değerlerindeki ortalaması alındı ve konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek ölçü eğrisi hazırlandı.



Şekil 71. Vilazodon Hidroklorür'ün ölçü eğrisi

Çizelge 6. Vilazodon HCl'ün ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar

İstatistiksel Parametreler	Uv-Görünür Bölge Spektrofotometri yöntemi
Dalga Boyu	272 nm 240 nm 204 nm
Doğrusal Aralık	2,4-12,0 µg/mL
Regrasyon Doğru Denklemi	$y=0,0468x-0,0118$
R^2 : Korelasyon Katsayısı	$R^2=0,9994$
Sa: Regrasyon eğrisindeki kaymanın standart sapması	0,41
Sb: Regrasyon eğrisindeki eğimin standart sapması	0,027



Şekil 72. a) Vilazodon HCl (12,0 µg/mL) b) Vilazodon HCl (9,6 µg/mL) c) Vilazodon HCl (7,2 µg/mL), d) Vilazodon HCl (4,8 µg/mL) e-) Vilazodon HCl (2,4 µg/mL) spektrumları

8.3.2. Gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve tayin alt sınırı (LOQ)

Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün kalibrasyon eğrilerinin en küçük değerlerinden daha düşük konsantrasyonlarda bir dizi çözelti hazırlandı. Daha sonra, bu çözeltilerin absorbans değerleri, tanık deney çözeltisine karşı okundu ve spektrumları alındı. Elde edilen değerler yardımıyla Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün LOD ve LOQ değerleri hesaplandı. Valsartan için LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 2,21 µg/mL ve 10,9 µg/mL, Vilazodon Hidroklorür için LOD ve LOQ değerleri sırasıyla, 2,93 µg/mL ve 13,67 µg/mL olarak belirlendi.

8.3.3. Doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlik

Analitik yöntemin, kesinliği, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği gün içi ve günler arası ölçümler yapılarak belirlendi. VAL için, gün içi ve günler arası ölçümler, ölçü eğrisi içine düşen 4 farklı derişimde (3,5, 5,5, 7,5 ve 9,5 µg/mL) yapıldı. Vilazodon Hidroklorür için ise, gün içi ve günler arası ölçümler, ölçü eğrisi içine düşen 4 farklı derişimde (3,5, 5,5, 8,5 ve 10,5 µg/mL) yapıldı. Valsartan ve Vilazodon HCl çözeltileri için bulunan değerlerin ortalaması, standart sapması, % bağıl hata ve %

bağıl standart sapmaları hesaplanarak çizelge 7 ve 8’de verildi. Doğruluk % BH (% bağıl hata), kesinlik ise % RSD (% bağıl standart sapma) şeklinde verildi.

Çizelge 7. Valsartan için UV-VIS Görünür Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerleri

Gün içi ölçüm değerleri					Günler arası ölçüm değeri			
Bilinen değer µg/mL	Bulunan değer µg/mL	$\bar{x}\pm s$ µg/mL	% BH	% RSD	Bulunan değer µg/mL	$\bar{x}\pm s$ µg/mL	% BH	%RSD
3,5	3,49 3,51 3,52	3,51±0,02	0,29	0,43	3,77 3,78 3,77	3,77±0,01	7,71	0,27
5,5	5,42 5,40 5,39	5,40±0,015	-1,82	0,28	5,38 5,41 5,44	5,41±0,03	-1,64	0,55
7,5	7,32 7,33 7,33	7,33±0,01	-2,27	0,14	7,32 7,33 7,40	7,35±0,04	-2	0,54
8,5	9,28 9,35 9,31	9,31±0,04	-2	0,43	9,14 9,18 9,24	9,19±0,05	-3,26	0,54
\bar{x} : Ortalama, S: Standart sapma, BH: Bağıl hata, RSD: Bağıl standart sapma								

Çizelge 8. Vilazodon HCl için UV-VIS Görünür Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerleri

Gün içi ölçüm değerleri					Günler arası ölçüm değeri			
Bilinen değer µg/mL	Bulunan değer µg/mL	$\bar{x}\pm s$ µg/mL	% BH	% RSD	Bulunan değer µg/mL	$\bar{x}\pm s$ µg/mL	% BH	%RSD
3,5	3,82 3,80 3,77	3,80±0,03	8,3	0,8	3,97 3,78 3,82	3,8±0,02	8,6	0,53
5,5	5,38 5,38 5,40	5,40±0,01	-1,82	0,19	5,42 5,42 5,44	5,41±0,03	-1,64	0,55
8,5	8,65 8,63 8,67	8,65±0,02	1,76	0,23	8,75 8,71 8,74	8,73±0,03	2,71	0,23
10,5	10,81 10,79 10,83	10,81±0,02	2,95	0,52	10,91 10,94 10,89	10,91±0,03	3,9	0,27
\bar{x} : Ortalama, S: Standart sapma, BH: Bağıl hata, RSD: Bağıl standart sapma								

8.3.4. Plasebo tablette Valsartan'ın geri kazanımı

Valsartan'ın plasebo tabletteki etken madde miktarı ve geri kazanım çalışması bölüm 7.6.'da anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

Çizelge 9. Valsartan'nın plasebo tablette geri kazanımı

	Tartılan Valsartan mg/1 tablet	Bulunan değerler (mg/1 tablet)	% Geri kazanım
%80	64	62,4	97,5
% 100	80	77,31	96,64
% 120	96	88,28	92,0
Ortalama Geri Kazanım			95,38

8.3.5. Vilazodon Hidroklorür'ün plasebo tablette geri kazanımı

Vilazodon Hidroklorür'ü plasebo tabletteki etken madde miktarı ve geri kazanım çalışması bölüm 7.7.'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

Çizelge 10. Vilazodon Hidroklorür'ün plasebo tablette geri kazanımı

% 100	Tartılan Valsartan mg/1 tablet	Bulunan değerler (mg/1 tablet)	% Geri kazanım
1	10	9,80	98,0
2	10	9,59	95,9
3	10	9,73	97,3
Ortalama geri kazanım	10	9,71	97,1

9. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, Valsartan ile Vilazodon Hidroklorür'ün tek başına ve karışım halinde metallerle oluşturdukları kompleks çalışmalar incelenmiştir. Öncelikle, Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür için çözücü oranı belirleme çalışmaları yapılmıştır. En uygun çözücü oranı ve ortamı için, metanol:su (50:50, v/v) karışımı olarak tayin edilmiştir. Daha sonra, Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür için konsantrasyon belirleme çalışmaları yapılmıştır. Her iki madde içinde en uygun konsantrasyon, $2,50 \times 10^{-5}$ M olarak tayin edilmiştir.

Kompleks oluşumu için dalga boyu belirleme çalışmaları yapılmış olup, bulgular çizelge 2, 3 ve 4'te verildiği gibi tespit edilmiştir.

İki ilaç etken maddenin kompleks oluşumu için pH ölçüm çalışmaları yapıldı. Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün kompleks oluşum pH'ları sırasıyla 5,33 ve 5,65 olarak belirlendi.

Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün, Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} arasında oluşan komplekslerin stokiyometrik oranlarının belirlenmesi için mol oran yöntemi kullanılmıştır. Mol oran yöntemine göre, Valsartan ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} ve Mg^{2+} arasında meydana gelen komplekslerin 1:1 olduğu tespit edilmiştir. Ancak, Valsartan ile Zn^{2+} arasında oluşan kompleksin stokiyometrisi, mol oran yöntemine göre 1:2 olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, Vilazodon Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında meydana gelen komplekslerin stokiyometrisi mol oran yöntemine göre tayin edilmiştir. Mol oran yöntemi ile yapılan çalışmalar sonucu, Vilazodon Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında oluşan komplekslerin stokiyometrisi 1:1 olarak tayin edildi.

Valsartan ve Viazodon Hidroklorür'ün tespit sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) sırasıyla, 2,21-10,9 $\mu\text{g/mL}$ ve 2,93-13,67 $\mu\text{g/mL}$ bulundu.

3'lü kompleks çalışması yapıldı. Çalışmaya göre, iki ilaç etken maddenin her bir metal iyonuyla oluşturduğu komplekslerin spektrumu, 8.1.1. başlığı altında verilmiştir.

Valsartan ile Vilazodon Hidroklorür'ün gün içi ve günler arası kesinlik, tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı ve ilgili sonuçlar çizelge 7 ve 8'de verilmiştir.

Valsartan'ın plasebo tablette 3 farklı düzeyde (%80, %100 ve %120) geri kazanım çalışması yapılmıştır. İlk önce, ölçü eğrisi oluşturuldu. Ölçü eğrisine göre, korelasyon katsayısı 0,9992 olarak belirlendi. %80 için plasebo tabletteki ilaç etken madde miktarı 62,4 mg'dır ve geri kazanımı %97,5 olarak belirlendi. %100 için, hazırlanan plasebo tabletteki ilaç etken madde miktarı, 77,31 mg'dır ve geri kazanımı %96,64 olarak tayin edildi. Benzer şekilde %120 için, plasebo tabletteki ilaç etken madde miktarı, 88,28 mg'dır ve geri kazanımı %92,0 olarak tespit edildi. Ortalama geri kazanım ise, %95,38 olarak bulundu.

Vilazodon Hidroklorür'ün plasebo tablette %100 geri kazanım çalışması yapıldı ve geri kazanımı %97,1 olarak tayin edildi. Vilazodon Hidroklorür'ün ölçü eğrisine göre korelasyon katsayısı 0,9994 olarak bulundu.

Yapılan çalışmalar sonucu, hipertansiyon ve depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların metallerle kompleks oluşturduğu belirlenmiştir. Dolayısıyla, ilaç etken maddeler ile metaller arasında oluşan komplekslerin vücutta metal eksikliğine neden olabileceği gibi tedavi açısından da katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve karışımlarının metallerle oluşturduğu komplekslerin tayini için basit, hızlı, ekonomik olan bir UV-Vis spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Yöntemin, bu ve benzeri ilaç etken maddelerin metallerle oluşturduğu kompleks çalışmalarında veya rutin analiz işlemlerinde kullanılabilecek bir yöntem olarak düşünülmektedir.

Literatürde, Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür'ün Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasında etkileşim üzerine bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışma sonucunda, Valsartan ve Vilazodon Hidroklorür ile Cu^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Mg^{2+} ve Zn^{2+} metal iyonları arasındaki etkileşime dair literatür bilgisi elde edildi. Bu etkileşiminde literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Barbara B. Hodgson, Rn, Ocn, Robert J. Kizior BS RPh, Saunders Nursing Drug Handbook 2014, pages 1574.

Başoğul Ceyda ve ark., Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2015; 7(1):1-15.

Bırva A. Athavia and et al., Stability Indicating HPLC Method For Determination of Vilaodone Hydrochloride, International Journal of Current Pharmaceutical Research, 2017, Vol 9, Issue 4.

Biryol İnci, Analitik Kimya Ders Kitabı, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:62, Ankara-1995, s:201-202

Bissessor Naylin and et al., Valsartan in The Treatment of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction, Vascular Health and Risk Managent 2007:3(4) 425-430.

Brittain G. Harry, Ed., Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Volume 42, pages 432-433, 2015.

Carol R. Reed and et al., The Efficacy Profile Of Vilazodone, a Novel Antidepressant For The Treatment Of Major Depressive Disorder, Current Medical Research & Opinion Vol. 28, No. 1, 2012, 27–39.

C.E Mortimer, Modern Chemistry For University, Çeviren: T. Altınata ve ark., Modern Üniversite Kimyası, Cilt 1, 4. Baskı, Çağlayan Kitabevi, Beyoğlu-İstanbul 1997, s:150.

Criscione et al 1993; Markham and Goa 1997; Chiolero and Bernier 1998.

Dilşad Yurdakul ve ark., The Effects of Antidepressant Drugs on Polymorphonuclear Leukocyte Functions and Levels of Folic Acid, Vitamin B12, Zinc and Copper in Major Depression Nobel Med 2013; 9(1): 81-88.

David R. P. Guay, Vilazodone Hydrochloride, a Combined SSRI and 5-HT1A Receptor Agonist For Major Depressive Disorder, Clinical Review, The Consultant Pharmacist December 2012 Vol. 27, No. 12.

Demir V., Rosuvastatin Kalsiyum ve Ezetimib'in Kombine Tabletlerden UV/VIS-Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Birlikte Tayini, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2017-İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ)

Douglas A. Skoog, F. James Holler and Timothy A. Nieman, Principles of Instrumental Analysis 5th. Edition, Çevirenler: Kılıç Esmâ ve ark., Enstrümantal Analiz İlkeleri, 1.Baskı, Bilim Yayıncılık, 2000, Ankara, s:331.

Dölen E., Analitik Kimyaya Giriş (Sulu Çözeltilerde Denge), 2. Baskı, Marmara Üniversitesi Yayın No:653, Eczacılık Fakültesi Yayın No: 16, İstanbul-2002, s:666-671.

Ertay Söğüt Ö. ve ark., Analitik Yöntem Geçerliliğine Genel Bir Bakış (An Overview On Analytical Method Validation), Ankara Ecz. Fak. Derg. 34 (1) 41-57, 2005.

G. Geetha and et al., Analytical Method Validation: An Updated Review, IJAPBC- Vol. 1-(1), Jan-Mar, 2012.

G. Lavanya M. and et al., Analytical Method Validation: An Updated Review IJPSR, 2013; Vol. 4(4): 1280-1286.

Gündüz T., İnrumental Analiz, Gazi Kitabevi, 6. Baskı, Ankara-2002, s:78-279.

Imre S. and et al., Bioanalytical Method Validation, Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 10, Nr. 1, Martie 2008

James E. Frampton, Vilazodone In Major Depressive Disorder, CNS Drugs 2011; 25 (7): 615-627.

Jennifer Jones and et al., Vilazodone: A New Treatment For Major Depressive Disorder, Pharmanote, Vol. 27, Issue 8, May 2012.

Kayaalp Oğuz S., Ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 2002, s:429-464.

Karakoç V. Esat ve ark., Birinci Basamakta Hipertansiyona Yaklaşım (Approach to Hypertension in Primary Care), Derleme, Smyrna Tıp Dergisi, 62, 2012.

Kırk K. Julienne, Angiotensin-II Reseptor Antagonists: Their Place in Therapy, Am Fam Physician. 1999 Jun 1;59(11):3141-3148.

Kutucu T., Telmisartan ve Hidroklorotiyazidin YPSK Yöntemleri ile Aynı Anda Analizi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2008- Ankara (Danışman: Prof. Dr. Sibel A. ÖZKAN).

K.R. Gupta and et al., UV-Spectrophotometric Methods For Estimation of Valsartan in bulk and tablet dosage form, International Journal of ChemTech Research, 2010 Vol. 2, No.2, pp 985-989.

Markham Anthony and et al., Valsartan A Review of Its Pharmacology and Therapeutic Use in Essential Hypertension, Drugs 1997 Aug;54(2);299-311.

Martin Paspe Cruz, PharmD, CGP, BCPP, Vilazodone HCl (Viibryd), A Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor For the Treatment of Major Depressive Disorder, Vol. 37 No. 1, January 2012, P&T 31.

Maurizio Fava and et al., Major Depressive Disorder, Neuron, Vol. 28, 335–341, November, 2000.

Mistry B. Nisha and et al., The Angiotensin Reseptor Antagonist Valsartan: A Review of The Literature with a Focus on Clinical Trials, Expert Opin., Pharmacother, (2006),7(5):581.

Nagakanyaka and et al., Development and Validation of RP-HPLC Method For Quantification of Valsartan and Its Pharmaceutical Formulations, Int. J. Drug Dev. & Res., July-September 2013, 5(3):199-205

Nita Yadav and et al., A Validated Spectrophotometric Method For Determination of Vilazodone Hydrochloride In Pharmaceutical Dosage Form, Int J Curr Pharm Res 2017;9(1):132-135.

Onur Feyyaz, Analitik Kimya II, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 2011, yayın no:101.

Pavlovska and et al., Rapid Determination of Valsartan in Pharmaceutical Dosage Forms by HPLC, In: Euroanalysis XVI, 2011, Belgrade, Serbia.

Pau Celada and et al., The Therapeutic Role of 5-HT1A and 5-HT2A Receptors in Depression, J. Psychiatry Neurosci, 2004 Jul; 29(4): 252–265.

Ramzia and et al., Development and Validation of Spectrofluorimetric and RP-HPLC with Fluorimetric Detection Methods For The Determination of Vilazodone in Bulk and Pharmaceutical Preparation, International Journal For Pharmaceutical Research Scholars, V-3, I-2.

Raymond Chang, General Chemistry, 4th edition, Çeviren: Uyar Tahsin ve ark., Genel Kimya-Temel Kavramlar, 4. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara-2009, s:327-329.

Sarıkaya Yüksel, Fizikokimya, Gazi Kitapevi, 10.Baskı, Eylül 2011, sayfa 992.

Saydam Mehtap ve ark., Bioavailability File: Valsartan, Fabad J. Pharm. Sci., 32, 185-196,2007.

Selçuk Yılmaz, ACE İnhibitörleri ve Angiotensin II Reseptör Blokerleri, IV. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, 22-26 Mayıs 2002.

Sheng-Min Wang and et al., A review of current evidence for vilazodone in major depressive disorder, *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17: 160–169.

Siddiqui Nadeem and et al., Pharmacological and Pharmaceutcal Profile of Valsartan: A Review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (04);2011:12-19.

Somsubhra and et al., Development of Validated UV-Spectrophotometric Method For The Eatimation of Vilazodone Hydrochloride, *Int. J. Drug Dev. & Res.*, 2014, Vol 6, Issue 1, 169-174.

Thomas L. Schwartz and et al., Vilazodone: A Brief Pharmacological and Clinical Review of the Novel Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor, *Ther Adv Psychopharmacol*, (2011), 1(3), 81-87.

Tunalı K. Namık ve Özkar S., *Anorganik Kimya*, Gazi Kitabevi, 8.baskı, Eylül-2011, s:3-96.

Yüce N. Nazan, *Depresyon Hastalarında Sertleri'nin Farmakokinetik Yönden Araştırılması ve Plazma İlaç ve Metabolitinin Tayini*, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Doktora Tezi, 2012-Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Sinan SÜZEN).

Zungur Mustafa ve ark., *Hipertansif Hastaya Yaklaşım*, *Sted.*,2004, Cilt:13, Sayı 8, 297.

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Caner	Soyadı	MAZI
Doğum Yeri	Pendik	Doğum Tarihi	23.04.1991
Uyruğu	T.C.	Tel	05397946557
Email	canermazi@outlook.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Marmara Üniversitesi	2015
Lise	Pendik Rauf Denктаş Lisesi	2010

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Kalite-Kontrol Stajyeri	Deren İlaç San. ve Dış Tic. A.Ş.	20.07.2014-20.08.2014
ARGE ve Laboratuvar Sorumlusu	Bereket Kimya Tıp Tek. Tic. San. ve Ltd. Şti.	24.06.2015-...

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

Yabancı Dil Sınav Notu

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

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Logo	İyi
Autocad	İyi
Microsoft Office	Çok iyi