

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BETA BLOKÖRLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE KARVEDİLOLÜN ANALİZİ

SEVCAN DOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
BİYOKİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. İNCİ ARISAN**

İSTANBUL, 2012

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BETA BLOKÖRLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE KARVEDİLOLÜN ANALİZİ

Sevcan DOĞAN tarafından hazırlanan tez çalışması 09.07.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İnci Arısan

Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İnci Arısan

Yıldız Teknik Üniversitesi

Yard Doç. Dr. Volkan Sözer

Yıldız Teknik Üniversitesi

Yard. Doç. Dr. Sevim Tunalı

İstanbul Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Kimya Anabilim Dalı Biyokimya bölümünde yapmış olduğum yüksek lisans tezidir. Çalışmamda bir beta blokör olan Karvedilolün, üretim prosesinde kullanılabilmesi için belirli spesifikasyonlara uygunluğu kontrol edilmiştir.

Öncelikle, yüksek lisansımın her aşamasında büyük desteğini ve anlayışını esirgemeyen, Prof. Dr. İnci Arısan'a;

Sayın Hocam Doç. Dr. Ayşegül Peksel'e;

Çalışmamı gerçekleştirdiğim ortamı sağladığı için Bilim İlaç Genel Müdürü Erhan Baş'a, Kalite Kontrol Müdürü Kadriye Özçelik'e, Kalite Kontrol Yöneticisi Elvan Aksoy'a;

Beni bu günlere getiren, her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim annem Şehnaz Doğan'a ve babam Kazım Doğan'a, her ihtiyacım olduğunda yardımına koşan sevgili kardeşim Cansu'ya;

Bende eksik olan her şeye sahip olarak beni tamamlayan eşim Hayati'ye;

Sonsuz teşekkürler

Temmuz, 2012

Sevcan DOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	2
1.3 Bulgular	2
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Beta Blokörlerin Genel Özellikleri	3
2.2 Beta Blokörlerin Farmakolojik Özellikleri.....	6
2.2.1 Selektiflik (Seçicilik)	7
2.2.2 İntrensik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)	7
2.2.3 Lipofilikliğin Derecesi ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar	8
2.2.4 Membran Stabilizasyonu	8
2.2.5 Melez (Hibrid) Etkinlik	9
2.3 Beta blokerler ile tedavi edilen durumlar	9
2.3.1 Yüksek kan basıncı (Hipertansiyon)	9
2.3.2 Angina (kalbe bağlı göğüs ağrısı)	10
2.3.3 Kalp krizi.....	10
2.3.4 Kalp yetmezliği.....	10
2.3.5 Anormal kalp ritimleri (aritmiler) veya ekstra atımlar (çarpıntılar)...	11

2.3.6	Koroner arter bypass cerrahisi (KABG) öncesi.....	11
2.3.7	Özellikle vasküler girişimleri içeren, kalple ilgili olmayan cerrahiler öncesi ve sonrasında	11
2.3.8	Hipertrofik kardiyomiyopati	11
2.3.9	Glokom	12
2.3.10	Migren baş ağrıları.....	12
2.3.11	Anksiyete veya tremor.....	12
2.3.12	Portal Hipertansiyon.....	12
2.4	Beta Blokörlerin Yan Etkileri	12
2.4.1	Gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler	12
2.4.2	Kardiyovasküler	12
2.4.3	Egzersize toleransın azalması	13
2.4.4	Metabolik.....	13
2.4.5	Pulmoner	13
2.4.6	Santral Sinir Sistemi	13
2.5	Beta Blokör Türleri	13
2.5.1	Nebivolol.....	13
2.5.2	Bisoprolol.....	15
2.5.3	Busindolol	16
2.5.4	Metoprolol.....	17
2.5.4.1	Farmakodinamik Özellikleri.....	17
2.5.4.2	Farmakokinetik Özellikleri	18
2.5.5	Seliprolol	18
2.5.6	Esmolol	19
2.5.7	Labetalol	20
2.5.8	Karvedilol	21
2.5.8.1	Karvedilol Safsızlıkları.....	25
2.6	İnfrared Spektroskopisi	28
2.6.1	Spektrumun Özellikleri	28
2.6.2	İnfrared Işığın Soğurulması	29
2.6.3	İnfrared Spektrumu	29
2.7	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	30
2.7.1	HPLC'de Temel Parametreler	32
2.7.1.1	Kromatogram	32
2.7.1.2	Pik.....	33
2.7.1.3	Alıkonma Zamanı (t_R).....	33
2.7.1.4	Alıkonma Hacmi (V_R)	33
2.7.1.5	Gecikme Zamanı.....	33
2.7.1.6	Gecikme Hacmi	33
2.7.1.7	Alıkonma Faktörü (k).....	33
2.7.1.8	Plaka Sayısı (N)	33
2.7.1.9	Ölü Hacim (D)	34
2.7.1.10	Simetri Faktörü (A_s)	34
2.7.1.11	Rezolüsyon (R_s)	34
2.7.1.12	Pik / Vadi Oranı (p/v).....	35
2.7.1.13	Sinyal /Gürültü Oranı (S/N)	35

2.7.1.14	Sistem Uygunluğu	35
2.8	Potansiyometrik Titrasyon	36
2.9	Nem Tayini	37

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT	39
3.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Cihazlar	39
3.2 Kullanılan Yöntemler	41
3.2.1 Görünüş Ve Çözünürlük	41
3.2.2 Infrared Spektroskopisi	41
3.2.3 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi	42
3.2.3.1 Kromatografik Şartlar	42
3.2.3.2 Safsızlık Tayini Test Çözeltisi Hazırlanması	42
3.2.3.3 Safsızlık Tayini Sistem Uygunluğu Çözeltisi Hazırlanması	43
3.2.3.4 Safsızlık Tayini Referans (a) Çözeltisinin Hazırlanması	43
3.2.3.5 Safsızlık Tayini Referans (c) Çözeltisinin Hazırlanması	43
3.2.3.6 Safsızlık Tayini	43
3.2.3.7 Hesaplama	43
3.2.4 Kurşun Limit Testi	45
3.2.4.1 Test Çözeltisi Hazırlanması	45
3.2.4.2 Referans Çözelti Hazırlanması	46
3.2.4.3 Kurşun Standart Çözeltisinin Hazırlanması	46
3.2.4.4 Tampon Çözeltisi pH 3,5 R Hazırlanması	46
3.2.4.5 Tiyoasetamit Çözeltisi Hazırlanması	46
3.2.4.6 Tiyoasetamit Reaktifi Hazırlanması	46
3.2.4.7 Gözlem Çözeltisi	47
3.2.4.8 Boş Çözelti	47
3.2.4.9 İşlem	47
3.2.5 Arsenik Limit Testi	47
3.2.5.1 Düzenneğin Kurulması	47
3.2.5.2 İşlem	48
3.2.6 Demir Limit Testi	48
3.2.7 Klorür Limit Testi	49
3.2.7.1 Test Çözeltisi Hazırlanması	49
3.2.7.2 Standart Çözelti Hazırlanması	49
3.2.8 Nem İçeriği Testi	49
3.2.9 Sülfat Külü Testi	50
3.2.10 Miktar Tayini	50
3.3 Sonuçlar	51
3.3.1 Görünüş ve Çözünürlük Sonucu	51
3.3.2 İnfrared Tanıma Testi Sonucu	51
3.3.3 Safsızlık Testi Sonucu	58
3.3.4 Kurşun Testi Sonucu	82
3.3.5 Arsenik Limit Testi Sonucu	82

3.3.6	Demir Testi Sonucu	82
3.3.7	Klorür Testi Sonucu.....	82
3.3.8	Nem Testi Sonucu	82
3.3.9	Sülfat Külü Testi Sonucu	84
3.3.10	Miktar Tayini Analizi Sonucu	84

BÖLÜM 4

SONUÇ VE ÖNERİLER	88
KAYNAKLAR.....	91
ÖZGEÇMİŞ.....	94

SİMGE LİSTESİ

µm	mikrometre
ml	mililitre
mm	milimetre
M	molar
nm	nanometre
R	reaktif

KISALTMA LİSTESİ

ACEİ	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AV	Atriyoventriküler
BB	Beta Bloker
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate
CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
ESC	European Society of Cardiology
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared
İSE	İntrensik Sempatomimetik Etkinlik
NIR	Near Infrared
NO	Nitrik Oksit
NYHA	New York Heart Association
PKA	Protein Kinaz A
SA	Sinoatrial

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2. 1	Nebivololün kimyasal yapısı 13
Şekil 2. 2	Bisoprololün Kimyasal Yapısı..... 15
Şekil 2. 3	Busindololün kimyasal yapısı 16
Şekil 2. 4	Metoprololün kimyasal yapısı 17
Şekil 2. 5	Seliprololün kimyasal yapısı 19
Şekil 2. 6	Esmololün kimyasal yapısı 20
Şekil 2. 7	Labetalolün kimyasal yapısı 20
Şekil 2. 8	Karvedilolün kimyasal yapısı 21
Şekil 2. 9	(R) ve (S) Karvedilol 23
Şekil 2. 10	Karvedilol safsızlık A 25
Şekil 2. 11	Karvedilol safsızlık B 25
Şekil 2. 12	Karvedilol safsızlık C 26
Şekil 2.13	Karvedilol safsızlık D 27
Şekil 2. 14	Karvedilol safsızlık E 27
Şekil 2. 15	İdeal kromatografik pik 34
Şekil 2. 16	Çeşitli pik şekilleri 34
Şekil 3. 1	Arsenik düzeneği 48
Şekil 3. 2	Karvedilolün görünüşü 51
Şekil 3. 3	Karvedilol standardının infrared spektrumu..... 52
Şekil 3. 4	Birinci çalışma infrared spektrumu 53
Şekil 3. 5	Standart ve birinci çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali..... 54
Şekil 3. 6	İkinci çalışma infrared spektrumu 55
Şekil 3. 7	Standart ve ikinci çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali 56
Şekil 3. 8	Üçüncü çalışma infrared spektrumu 57
Şekil 3. 9	Standart ve üçüncü çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali 58
Şekil 3. 10	Birinci çalışma mobil faz enjeksiyonu 59
Şekil 3. 11	İkinci çalışma mobil faz enjeksiyonu 60
Şekil 3. 12	Üçüncü çalışma mobil faz enjeksiyonu 61
Şekil 3. 13	Birinci çalışma sistem uygunluğu kromatogramı 62
Şekil 3. 14	İkinci çalışma sistem uygunluğu kromatogramı 63
Şekil 3.15	Üçüncü çalışma sistem uygunluğu kromatogramı 64
Şekil 3. 16	Birinci çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı 65
Şekil 3.17	Birinci çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı 66
Şekil 3. 18	İkinci çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı 67

Şekil 3. 19	İkinci çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı	68
Şekil 3. 20	Üçüncü çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı	69
Şekil 3. 21	Üçüncü çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı	70
Şekil 3. 22	Birinci çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı.....	71
Şekil 3. 23	Birinci çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı.....	72
Şekil 3. 24	İkinci çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı	73
Şekil 3. 25	İkinci çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı.....	74
Şekil 3. 26	Üçüncü çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı	75
Şekil 3. 27	Üçüncü çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı	76
Şekil 3. 28	Birinci çalışma referans çözelti (c) kromatogramı	77
Şekil 3. 29	İkinci çalışma referans çözelti (c) kromatogramı	78
Şekil 3. 30	Üçüncü çalışma referans çözelti (c) kromatogramı	79
Şekil 3. 31	Karl-Fisher Yöntemi ile nem tayini (1. Çalışma)	83
Şekil 3. 32	Karl-Fisher Yöntemi ile nem tayini (2.çalışma)	83
Şekil 3. 33	Birinci çalışma miktar tayini grafiği	85
Şekil 3. 34	İkinci çalışma miktar tayini grafiği	86
Şekil 3. 35	Üçüncü çalışma miktar tayini grafiği.....	87

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2. 1	Beta reseptörler ve etkileri	4
Çizelge 2. 2	Safsızlık A Verileri	25
Çizelge 2. 3	Safsızlık B Verileri	26
Çizelge 2. 4	Safsızlık C Verileri	26
Çizelge 2. 5	Safsızlık D Verileri	27
Çizelge 2. 6	Safsızlık E Verileri	28
Çizelge 3. 1	Karvedilolün spesifikasyonunda kullanılan kimyasallar	40
Çizelge 3. 2	Karvedilolün spesifikasyonunda kullanılan cihazlar	41
Çizelge 3. 3	Safsızlık limitleri	44

BETA BLOKÖRLERİN KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE KARVEDİLOLÜN ANALİZİ

Sevcan DOĞAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr.İnci Arısan

Sempatik sinir sistemi hızlı kalp atışına yol açabilir. Kalbin iş yükünü azaltmak için, beta blokör ilaçlar sempatik sinir sisteminin belli etkilerini bloke eder. Kalpteki beta reseptörler adı verilen bölgeyi bloke ettikleri için beta blokerler olarak adlandırılırlar. Bu beta reseptörler, normal olarak, stres sırasında salınan belli hormonlarca aktive edilirler. Stres hormonlarınca aktive edildiklerinde, beta reseptörler kalp hızını ve kalp atım gücünü artıran bir reaksiyonu tetikler. Beta blokerler ise beta reseptörlere bağlanarak, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önlerler. Böylece, beta blokerler kalp hızını yavaşlatarak ve kalp kaslarının kasılma gücünü azaltarak kardiyak stresi azaltır. Ayrıca; kalp, beyin ve vücuttaki kan damarlarının spazmını da azaltır.

Bu çalışmanın amacı, bir beta blokör olan Karvedilolün, üretim prosesinde kullanılabilmesi için belirli spesifikasyonlara uygunluğunu araştırmaktır. Etken maddenin İnfrared spektrumu çekilmiş, impürite testleri yapılmış, kurşun, demir, arsenik, klorür, kükürtlü bileşen içeriği kontrol edilmiş, nem yüzdesi ve miktar tayini belirlenmiştir. Tüm analizler sonucunda karvedilolün, üretim için uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beta blokör, beta reseptör, karvedilol, spesifikasyon

**CHEMICAL CHARACTERISTICS of BETA BLOCKERS and ANALYSIS of
CARVEDILOL**

Sevcan DOĞAN

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Advisor: Prof. Dr. İnci Arisan

Sympathetic nervous system can lead rapid heart rate. To decrease load of heart, beta blocker medicines blocks sympathetic nervous system. Beta blockers block beta receptor area of the heart, therefore beta blockers get their names from this area. When the body is under stress, it excretes some hormones which activate beta receptors. When beta receptors are activated by stress hormones, they affect a reaction that increases the heart rate and power of heart rate. Beta blockers connect to beta receptors to prevent effects of stress hormones. In this way, beta blockers decrease the heart rate and contraction of heart muscles. As a result of this, cardiac stress is decreased. Furthermore, spasm of heart, brain and body veins are cut down by heart blockers.

The purpose of this work is to investigate the compatibility of carvedilol for using in production process. Infrared spectrum of factor substance was taken, impurity test was done, lead, iron, arsenic, chlorides, sulfated ash content was controlled, humidity percentage and amount was determined. As a result of all analysis, it was seen that carvedilol is suitable for production.

Key Words : Beta blocker, beta receptor, carvedilol, specification

1.1 Literatür Özeti

Beta blokörler yaygın klinik kullanımları nedeniyle son yıllarda en çok ilgi çeken birkaç grup ilaçtan birisidir. Yüksek tansiyon, iskemik kalp rahatsızlığı, kronik kalp yetmezliği, aritmias ve glukoma tedavisinde kullanılan beta blokörler geniş bir klinik uygulama alanı bulmuşlardır.

Beta blokörler kimyasal olarak adrenerjik agonist olan izoprenalinin türevleridir. Angina pectoris tedavisinde seçici bir adrenoseptör antagonist bulmaya yönelik sentez çalışmaları sonucunda ortaya çıkan ve klinik kullanıma ilk giren beta blokör propanololün, farmakolojik etkinliği beta blokör ilaçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu grupta en fazla uygulanan 50 beta blokör bildirilmiştir. Kimyasal olarak ariloksipropranololamin yapısı içeren beta blokör moleküllerindeki aromatik grup ve azot taşıyan yan zincir, yapısal farklılığı sağlayıp değişkenliğin ve farmakolojik etkinin sorumlusudur.

Karvedilol; α_1 , β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör blokajı özelliği olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Karvedilolün organ koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Karvedilol etkili bir antioksidandır ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Karvedilol rasemiktir ve hem R (+), hem S(-) izomerlerinin α_1 adrenerjik reseptör blokajı ve antioksidan özellikleri vardır.

1.2 Tezin Amacı

Karvedilol, ilaç endüstrisinde kullanılan, oldukça önemli bir ham maddedir. Karvedilol hipertansif hastalarda beta blokör etkisi ile birlikte alfa-1 aracılığıyla gerçekleşen vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürür. Koroner kalp hastalığı olanlarda karvedilol, miyokard oksijen ihtiyacını ve sempatik aşırı aktiviteyi azaltır. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda karvedilol, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiovasküler nedenli hastane tedavisi ihtiyacını azaltır. Karvedilol etkili bir antioksidandır ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır.

İlaç endüstrisinde bu denli önemli olan bu ham maddenin spesifikasyonlarını kontrol ederek ilaç üretimde kullanılabilirliğinin uygunluğuna karar vermek hedeflenmiştir.

1.3 Bulgular

Karvedilolün üretim prosesinde kullanılabilmesi için belirli spesifikasyonlarının kontrolü büyük önem taşır. Tez çalışmasında; karvedilolün görünüş ve çözünürlüğü incelendi, infrared spektrumu alınarak tanınması yapıldı, safsızlık varlığı kontrol edildi, kurşun, demir, arsenik, klorür içeriği, nem yüzdesi ve yüzde miktar tayini incelendi. Yapılan bu spesifikasyonların uygun sonuç vermesi, bu hammaddenin ilaç üretimi için uygun olduğunu göstermektedir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Beta Blokörlerin Genel Özellikleri

İlk defa 1960 yılında kullanılan beta blokörler, hızlı kalp atışına yol açabilen sempatik sinir sisteminin belli etkilerini bloke ederek kalbin iş yükünü azaltan ilaçlardır. Kalpteki "beta reseptörler" adı verilen bölgeleri bloke ettikleri için "beta-blokörler" olarak adlandırılırlar. Bu beta reseptörler, normal olarak, stres sırasında salınan belli hormonlarca (adrenalin gibi) aktive edilirler. Stres hormonlarının aktive edildiklerinde, beta reseptörler kalp hızını ve kalp atım gücünü artıran bir reaksiyonu tetikler. Beta blokörler ise beta reseptörlere bağlanarak, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önlerler. Böylece, beta blokörler kalp hızını yavaşlatarak ve kalp kaslarının kasılma gücünü azaltarak kardiyak stresi azaltır. Ayrıca; kalp, beyin ve vücuttaki kan damarlarının spazmını da azaltır [1].

Bu ilaçların etkiledikleri organlar veya dokular üzerinde sempatik sinir sisteminin ve adrenal medulladan salgılanıp kanda dolaşan adrenalinin sürekli etkinliği (tonusu) yoksa, özgül etkileri meydana gelmez. Bu tonik etkinlik ne kadar güçlü ise beta reseptörlerin bloke edilmesine bağlı özgül ilaç etkileri o kadar fazla olur [2].

Propranolol klinik olarak kullanılan ilk beta adrenerjik reseptör antagonistidir. Sir James W. Black tarafından 1962 yılında bulunmuştur ve anjina pektorisin medikal tedavisinde devrim yaratmıştır. 20. yüzyılın farmakolojisine ve klinik tıbbına katkı sağlayan en önemli olaylardan biridir [2].

Beta reseptörlerin dört alt grubu vardır. Bu reseptörler insan vücudunda bir bölgeden fazla yerde bulunsa da beta-1 reseptörler daha çok kardiyak miyositlerde, beta-2 reseptörler vasküler ve bronşiyal düz kaslarda, beta-3 reseptörler adipositlerde ve beta-4 reseptörler miyokartta bulunur [3].

Çizelge 2.1 Beta reseptörler ve etkileri [4].

Doku	Reseptör	Etki
SA nod	β_1 ve β_2	Kalp hızı artar
AV nod	β_1 ve β_2	İletim hızı artar
Ventrikül	β_1 ve β_2	Kontraktilite, hız ve otomatisite artar.
Arter ve ven	β_2	Vazodilatasyon
Karaciğer	β_2	Glikojenolizis, glukoneogenez
Yağ hücresi	β_2	Lipoliz
Pankreas	β_2	İnsülin ve glukagon sekresyonu
Akciğer	β_2	Bronkodilatasyon
Böbrek	β_2	Renin salınımı
Tiroid	β_2	T_4 'ün T_3 'e dönüşümü
Uterus, üreter ve barsaklar	β_2	Relaksasyon

Stres sırasında endojen katekolamin salınımı ile, kalp hızını azaltmak için β_1 reseptörler uyarılır. β_2 reseptör stimülasyonu ise arteriyal genişlemeyi uyarır. α_1 reseptörlerin adrenerjik stimülasyonu vazokonstriksiyona neden olur. β_2 agonistleri, insülin salınımını, glikojenez ve glikoneojenezi uyarır, serum glikoz konsantrasyonunda artış görülür.

β_3 reseptörlerin etkisi tam anlaşılmamıştır, lipoliz ve termoregülasyona yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca β_3 reseptörler, G_i proteinlerinin aktivasyonu aracılığıyla negatif inotropik aktivite gösterir. β_4 reseptörler, bazı beta blokörlerde görülen yarı agonist etkiden sorumludur.

G proteinleri beta reseptörlerin adenilat siklaz enzimine bağlanmasını sağlar. G_s proteinleri adenilat siklazı aktive ederken G_i proteinleri inhibe eder [3].

1970' lerde ilaç firmaları selektif olarak β_1 reseptörleri bloke eden ve "kardioselektif" ya da "ikinci kuşak beta blokörler" olarak adlandırılan ilaçları geliştirmişlerdir. İlk bulunan β_1 selektif bileşik praktolol'dür. Ayrıca Praktolol, Goteborg çalışmasında kronik

kalp yetmezliği olan bir hasta için kullanılmış ilk selektif bileşiktir. İmmunolojik yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı kaldırılmıştır ve yerine Goteburg çalışmalarında kullanılan metoprolol kullanılmıştır. Metoprolol β_2 reseptörlerle karşılaştırıldığında β_1 adrenerjik reseptörlere 75 kat daha selektiftir. 1980' lerde ise ilaç firmaları 120 kat daha selektif olan bisoprolölü geliştirdi. Bisoprolol ve metoprolol kalp yetmezliği tedavisinde geniş ölçüde kullanıldılar ve faz 3 klinik çalışmalarında mortalite oranını düşürdükleri görüldü.

1970 ve 1980'lerde hipertansiyon tedavisi için vazodilatör etkisi de olan beta blokörlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu üçüncü kuşak bileşikler hipertansiyon tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir ve prototipi labetaloldür. Labetolol α_1 ve β_1/β_2 adrenerjik reseptörleri bloke eder; α_1 adrenerjik reseptörler üzerinde daha yüksek afinite gösterir. Kalp yetmezliği bulunan hastalarda labetololün terapötik etkisinin değerlendirildiği sistematik araştırmalar yapılmamıştır fakat hipertansif kardiomyopatisi olan hastalarda miyokard fonksiyonunu düzelttiği gösterilmiştir.

Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan diğer bir üçüncü kuşak beta blokör nebivololdür. Nitrik oksit üretimine bağlı olarak vazodilatör etki gösterir.

Diğer iki vazodilatör etkili beta blokörler karvedilol ve busindololdür.

Karvedilol zayıf β_1 selektif etki gösteren, yüksek dozlarda ise selektivitesini yitiren bir beta selektif blokördür. Karvedilol aynı zamanda güçlü bir α_1 reseptör blokörüdür. Alfa adrenerjik reseptörlerle kıyaslandığında beta adrenerjik reseptörlere 2-3 kat daha fazla selektivite gösterir.

Busindolol ise zayıf vazodilatör etkili non selektif bir beta blokördür. Busindololün insan kalbinde β_1/β_2 ve α_1 adrenerjik reseptörlere olan afinitesi arasında 60-70 kat fark olduğundan başlangıçta vazodilatör özelliğinin α_1 adrenerjik reseptör bloğu ile ilişkili olmadığı düşünölmüştür. İlerleyen zamanda, izole insan safen veninde yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, busindololün α_1 reseptör aracılı vazokonstriktör yanıtları antagonize ettiğini göstermiştir. Buna ek olarak, deneysel çalışmalarda α_1 reseptör blokunun vazodilatör etkiden sorumlu tek mekanizma olduğu anlaşılmıştır. Busindolol kronik kalp yetmezliğinde geniş çapta kullanılan diğer beta blokörlerle

kıyaslandığında, en az inverse agonizm gösteren ya da aktif durumdaki reseptörleri en az inhibe eden antagonisttir [5].

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra atipik beta-reseptör tipleri olan β_3 reseptörler (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve β_4 reseptörler (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. Beta adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir. β_3 ve β_4 reseptörlere karşı, halen bilinen beta blokör ilaçların afinitesi genellikle düşüktür ve bunların henüz selektif bir antagonisti bulunamamıştır.

Beta-1 (β_1) reseptörler, temel olarak kalpte, beta-2 (β_2) reseptörler vasküler ve bronşiyal düz kaslarda, beta-3 (β_3) reseptörler ise adipositlerde bulunur. Sempatik sinir sisteminin uyarılması, noradrenalin aracılığı ile olur. Noradrenalin, kalpteki beta reseptörlerin %75' ini oluşturan β_1 reseptörlere afinite göstermektedir. Noradrenalin, sempatik sinir uçlarında sentezlenip depolanmaktadır. β_2 reseptörler ise sempatik sinir uçlarından uzaktadır ve daha çok adrenal medulladan salgılanan epinefrin, bu reseptörler için ilk mesajcı görevi yapmaktadır. Beta reseptörler adenilat siklaz sistemi ile ilişkilidir ve bu ilişkiyi G-proteinleri sağlar. Stimülatör G-proteini (Gs) adenilat siklazı aktive ederek cAMP'yi arttırırken, inhibitör G-proteini(Gi) ise tam tersi etki gösterir. Noradrenalin, beta adrenerjik reseptöre bağlandıktan sonra Gs aracılığı ile adenilat siklaz ile cAMP oluşmakta, cAMP protein kinaz A (PKA) 'yı aktive etmekte ve PKA birçok miyokardiyal proteini fosforile etmektedir. Bu ise hücre içi kalsiyum kanallarını açıp, kalsiyumu arttırarak hızlı ve güçlü kasılmaya (pozitif inotropik etki), sitosolik kalsiyumun daha hızlı sarkoplazmik retikuluma alınmasına yani daha kolay ve hızlı gevşemeye (lusitropik etki), sinüs nodunda pacemaker akımlarının ve uyarı oluşum hızının artışına (pozitif kronotropik etki) ve ileti hızının artışına (pozitif dromotropik etki) neden olur [6].

2.2 Beta Blokörlerin Farmakolojik Özellikleri

Beta blokörlerin çeşitli efektör hücrelerde beta adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri ve bundan doğan organ düzeyindeki etkileri ortak özelliklerinin esasını oluşturur. Beta blokörler arasında klinik kullanım ile ilgili temel farklar veya benzerlikler vardır. Bu farklılık veya benzerliklere göre aşağıdaki beş temel gruba ayrılırlar [2]:

2.2.1 Selektiflik (Seçicilik)

Halen tedavide kullanılan beta-blokörlerin çoğu, β_1 ve β_2 reseptörlere karşı aynı derecede yüksek afinite gösterirler ve bunların her ikisinde aynı derecede bloke ederler; bunlara selektif olmayan (non-selektif) ilaçlar adı verilir [2].

Propranolol, karteolol, pindolol, penbutolol, timolol, nadolol, penbutolol, sotalol gibi ilaçlar non-selektif beta blokörlerdir [7].

Buna karşılık, başta bisoprolol olmak üzere atenolol, asebutilol, betaksolol, metoprolol, nebivolol ve seliprolol ise β_1 reseptörlere karşı, β_2 reseptörlere kıyasla daha yüksek afinite gösterirler. Bundan dolayı normal dozlarda; β_2 reseptörlerin blokajı aracılığı ile oluşan etkileri (bronkokonstrüksiyon, vazokonstrüksiyon ve metabolik etkiler gibi) belirgin bir derecede oluşturmaksızın, β_1 reseptörlerin blokajı aracılığı ile kalpte yeterli derecede bloke edici etki oluşturlar. Çünkü kalpte sempatoadrenal tonusun oluşmasında β_1 reseptörleri aracılık eder. Bu nedenle β_1 reseptörlere selektif etki gösteren ilaçlara kardiyoselektif ilaçlar adı da verilir. β_2 reseptörleri selektif olarak bloke eden maddeler de vardır (α -metilpropranolol, nizepropilmetoksamin, butoksamin ve dimetil-izopropilmetoksamin gibi). Ancak selektif β_2 blokörlerinin terapötik bakımdan bir değeri yoktur [7].

β_2 reseptör blokajı; beta blokör ilaçların yararı bakımından değil, yan etkileri bakımından önemlidir [2].

2.2.2 İntrensik Sempatomimetik Etkinlik (İSE)

Bazı beta blokör ilaçlar parsiyel agonisttirler; yani beta reseptörleri duruma göre bloke veya aktive ederler. Bu niteliğe sahip bir beta blokörün net etkisi sadece intrinsik sempatomimetik (agonistlik) etkisinin gücüne değil, çeşitli organlarda mevcut sempatik tonus ve kanda dolaşan adrenal ve noradrenalin düzeyine de bağlıdır. Kalpte ve diğer organlarda sempatoadrenal etkinlik yüksekse, böyle bir ilacın blokör etkisi üstün gelir. Sempatoadrenal tonus düşükse veya organlarda sempatektomi yapılmışsa sempatomimetik etki gözükür, blokör etki maskelenir. İSE' si en yüksek olan beta blokör pindololdür; diğer İSE' li ilaçlar oksprenalol, asebutilol, karteolol ve seliprololdür. İSE' li blokörlerin kalpte miyokardı deprese edici, iletimi yavaşlatıcı

etkileri ve bronkokonstrüktör etkilerinin diğer ilaçlarınkine göre daha az olması beklenir [2].

2.2.3 Lipofilikliğin Derecesi ve Buna Bağlı Farmakokinetik Farklar

Başta propranolol olmak üzere, beta blokör ilaçların çoğu fazla lipofiliktir. Bu ayırımın klinik uygulama yönünden de önemi vardır. Hidrofilik ilaçlar mide-barsak kanalından kısmen absorbe edilirler, fakat karaciğerden ilk geçişte fazla metabolize edilmezler, plazma proteinlerine daha az bağlanırlar ve hemodiyalizle vücuttan daha fazla uzaklaştırılabilirler. Bunlar daha çok böbrekten elimine edildikleri için, böbrek hastalıklarında dozlarının azaltılması gerekir. Eliminasyon yarılanma ömürleri uzun olduğu için lipofilik ilaçlara göre daha uzun etkilidirler. Beyine az geçtikleri için santral sinir sistemi ile ilgili yan etkilere daha az neden olurlar [2].

Atenolol, betoksozol, bisoprolol, karteolol, nadolol, seliprolol, sotalol gibi beta blokörler hidrofiliklerdir [7].

Buna karşılık kısa etki süreli olan lipofilik ilaçlar, stabil olmayan anjina, aritmiler ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda tercih edilebilirler; çünkü istenmeyen bir hemodinamik bozukluk oluştuğunda ilacın kesilmesi ile bozukluk daha çabuk düzelir. Çok kısa etkili esmolol böyle durumlarda tercih edilir [2].

Asebutolol, alprenolol, karvedilol, metoprolol, oksprenolol, timolol beta-blokörler lipofiliklerdir [7].

2.2.4 Membran Stabilizasyonu

Propranolol ve diğer bazı beta blokörler, uyarılabilen hücrelerin sitoplazma membranındaki Na⁺ kanallarını bloke ederler, böylece membranı depolarizasyona karşı stabilize ederler. Lokal anestezi veya kalpteki etki bağlamında kinidin benzeri etki denilen bu tür etkisi olan ilaçların kalp üzerinde daha fazla direkt depresyon yaptıkları ve bazı taşiaritmilere karşı daha etkin oldukları ileri sürülmüştür. Ancak klinikte kullanılan dozlarda beta blokör ilaçların bu etkinliği belirgin değildir [2].

2.2.5 Melez (Hibrid) Etkinlik

Beta blokör etkilerine ilave olarak; kalp-damar hastalıklarının tedavisi bakımından yararlı etkileri de olan beta blokörler tasarlanıp geliştirilmiştir. Bunlardan seliprololun β_2 agonisti olmasına bağlı vazodilatör ve bronkodilatör etkileri yanında α_2 adrenerjik reseptör blokajı etkisi vardır. Akut etki olarak periferik damar direncinde artma değil, 4 kalsiyum kanal blokörü etkinliği vardır. Labetolol beta reseptörler yanında α_1 reseptörleri de bloke eder; ancak bu iki tür etkinlik aynı molekülde değil, molekülün farklı stereoizomerlerinde bulunduğundan bu ilaç pseudohibrid etkili kabul edilir. Nadolol ve tertalolun renal vazodilatör etkinliği vardır. Bu iki ilacın ve olasılıkla diğer vazodilatör beta blokörlerin tuz ve su retansiyonu yapma potansiyeli yoktur. Nebivolol damar endotelinde nitrik oksit sentazı stimüle ederek nitrik oksit (NO) salıverilmesini arttırarak vazodilatör etkinlik gösterir. Beta blokör bir ilacın, sayılan ilave etkileri onun hipertansiyon tedavisindeki değerini arttırır; ancak klinik denemelerle bu ilave etkilerin kronik uygulamada gerçekleşme ve sürdürülme derecesi sadece birkaç beta blokör ilaç için (karvedilol gibi) gösterilmiştir. İlacın ilave olarak α_1 blokör etkisinin olması, onun lipid metabolizması üzerindeki sakıncalı etkilerini azaltabilir [2].

2.3 Beta blokörler ile tedavi edilen durumlar

2.3.1 Yüksek kan basıncı (Hipertansiyon)

Hipertansiyon, normal olarak kabul edilen aralığın üst sınırını aşan ve devamlılık gösteren kan basıncı yüksekliğidir. Kardiyovasküler olaylara bağlı hastalık ve ölüme yol açan sebeplerin başında gelmesi ve dünyadaki erişkin nüfusun önemli bir kısmını etkilemesi nedeniyle yıllardır önlenmesi, erken tanınması, tedavisi ve komplikasyonları konusunda uzun araştırmalar yapılmış ve kılavuzlar hazırlanmış bir hastalıktır. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla ilişkilidir [8].

Beta blokörler hipertansiyon tedavisinde tek başına kullanılabilirse de çoğunlukla başka bir ilaçla kombine olarak kullanılır [1].

Beta blokörlerin antihipertansif etkisinin, eşzamanlı olarak bir diüretik verilmesi ile güçlü şekilde arttığı bildirilmiştir. Bu noktadan yola çıkarak, bisoprolol ve

hidrokloritiazid kombinasyonu FDA tarafından birinci basamak tedavi olarak onaylanmıştır. Beta blokörler ayrıca hidralazin ve minoksidille ortaya çıkabilen vazodilatasyona bağlı taşikardi durumunda ek tedavi olarak yararlıdırlar [9].

2.3.2 Angina (kalbe bağlı göğüs ağrısı)

Angina, kalbe oksijen teminindeki yetersizlik nedeniyle oluşan baskı, rahatsızlık hissidir. Beta blokörler, özellikle kronik stabil angina tedavisinde birinci basamak tedavide düşünülür. Kalp kasılma gücünü azaltarak ve kalp atım sayısını yavaşlatarak kalbin oksijene olan ihtiyacını azaltırlar. Bu hastalarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki, beta blokörler, egzersiz kapasitesinin düzelmesi, angina ataklarının sıklığının azalmasına ek olarak kalp krizi tekrarı ve ölüm riskini azaltabilirler [1].

2.3.3 Kalp krizi

Beta blokörler, akut kalp krizlerinin tedavisinde ve tekrarlayan kalp krizlerinin önlenmesinde önemli ilaçlardır. Kalp krizi hastalarında beta blokörlerin kalp kasının oksijen ihtiyacını azalttığı, tehlikeli kalp ritimlerinin riskini azalttığı ve kalp fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. Ancak, beta blokörler, astımı, ciddi bradikardisi (anormal yavaş kalp ritmi) ve akciğerlerinde sıvı birikmesi olan kalp krizi hastalarında kullanılmamalıdır [1].

Akut miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda, yeniden enfarktüs oluşmasını ve ani ölümleri önlemek bakımından profilaktik olarak devamlı oral beta blokör uygulanması yani sekonder profilaksi başarılı olur. Bunun için metoprolol, atenolol, asebütölol, propranolol ve timolol uygundur. Sol ventrikül disfonksiyonu varsa karvedilol ve yavaş salınan metoprolol tercih edilir. Bu uygulama en az 2-3 yıl sürdürülmelidir [2].

2.3.4 Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği, vücudun ihtiyaçlarını yeterince karşılayacak düzeyde, kalbin kan pompalayamadığı durumdur. Önceleri, sol ventrikülü yeterli çalışmayan hastalarda beta blokörlerden sakınılmıştır. Ancak, daha sonra birçok çalışma, beta blokörlerin kalp yetmezliği tedavisinde etkili bir tedavi olduğunu ve kalp yetmezliği hastalarında sağ kalım sürelerini önemli düzeyde düzelttiğini göstermiştir.

Ayrıca beta blokör ve statin kombinasyon tedavisi, bir kalp krizini takiben kalp yetmezliği geliştiren hastalarda ikinci kalp krizini önlemede etkili olmuştur [2].

2.3.5 Anormal kalp ritimleri (aritmler) veya ekstra atımlar (çarpıntılar)

Beta blokörler, kalpten kaynaklanan birçok aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmalar ayrıca ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonun önlenmesinde beta blokörlerin yararını göstermiştir [1].

Propranolol, beta blokör grubu ilaçlar içinde, antiaritmik olarak en fazla kullanılan ilaçtır. Propranololun antiaritmik etkisinin esas olarak beta reseptörleri bloke etmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Söz konusu etki nedeniyle propranolol ve diğer beta blokörler, adrenerjik sinir ucundan salıverilen noradrenalin ile adrenal medulladan salgılanan adrenalinin kalp üzerindeki etkisini antagonize ederek antiaritmik etki yaparlar [2].

2.3.6 Koroner arter bypass cerrahisi (KABG) öncesi

Bypass cerrahisi öncesi beta blokör kullanımının yüksek riskli hastalarda komplikasyon riskinin azaltılması (kalp krizi, inme, böbrek yetmezliği, mekanik ventilasyon ve takipte tekrar cerrahi girişim ihtiyacı) yanında sağ kalım oranlarını artırdığı gösterilmiştir [1].

2.3.7 Özellikle vasküler girişimleri içeren, kalple ilgili olmayan cerrahiler öncesi ve sonrasında

Beta blokörler, cerrahi öncesinde başlanıp en azından bir ay sonrasına kadar devam edildiğinde operasyon sonrası ortaya çıkabilecek olan kalp krizi önlenmesine yardımcı olur [1].

2.3.8 Hipertrofik kardiyomiyopati

Bu hastalıkta kalpteki bazı bölümler anormal olarak kalınlaşıp kasılma bozuklukları oluştururlar [1]. Miyokardı gevşeterek, aortun sol ventrikülden çıktığı bölgedeki fonksiyonel darlığı azaltırlar ve ventrikülün önündeki yükü hafifletirler [2].

2.3.9 Glokom

Direkt göz bölgesinde kullanılan beta blokörlere (levobunolol, metipranolol) ilave olarak, ayrıca sistemik olarak kullanılan etkili beta blokörler de (timolol) vardır [1].

2.3.10 Migren baş ağrıları

Beta blokörler migreni bazı hastalarda önleyebilir [1]. Propranolol, metaprolol ve timolol migren profilaksisinde etkilidir [2].

2.3.11 Anksiyete veya tremor

Panik atak tedavisinde bazen yararlıdırlar [1]. Propranolol ve diğer beta blokörler, anksiyetenin provoke ettiği durumlarda ve toplum önündeki bireylerde akut panik sendromların kontrolünde etkilidir [10].

2.3.12 Portal Hipertansiyon

Karaciğer sirozunun neden olduğu portal hipertansiyon hastalarında varis kanamalarının primer engellenmesinde propranolol ve nadolol etkilidir [2].

2.4 Beta Blokörlerin Yan Etkileri

2.4.1 Gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler

Beta blokörler oral alındıklarında bulantı, kusma, diyare ve gaz şikayetleri gibi gastrointestinal bozukluklar nispeten sık görülür. İlacın yemekten sonra alınması bu belirtileri azaltır [2].

2.4.2 Kardiyovasküler

Beta blokör ilaçlar kalp hızını, iletimi azaltırlar ve AV node' da refrakter periyodu uzatırlar. Böylece bradikardi ve AV blok gelişebilir. Kalp yetmezliği gelişme eğilimi olan hastalar haricinde beta blokör kullanımı ile kalp yetmezliği gelişebilir. Periferik arter hastalığı olanlarda semptomları arttırabilirler [2].

2.4.3 Egzersize toleransın azalması

Beta blokörler kalp debisini ve çizgili kas kan akımını azaltmaları ve egzersiz sırasında bu parametrelerde oluşması beklenen refleks artmayı frenlemeleri nedeniyle, egzersize toleransı ve kasların performansını azaltırlar [2].

2.4.4 Metabolik

Diabetes mellitus olan hastalarda hipoglisemi semptomlarını baskırlar. Glukoz toleransı azaltır. Glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerini pankreasta insülin salgılamasını ve dokuların insülin duyarlılığını azaltarak etki eder. Beta blokör ilaçların uzun süre kullanıldıklarında lipid profili üzerine olumsuz etkileri olur [2].

2.4.5 Pulmoner

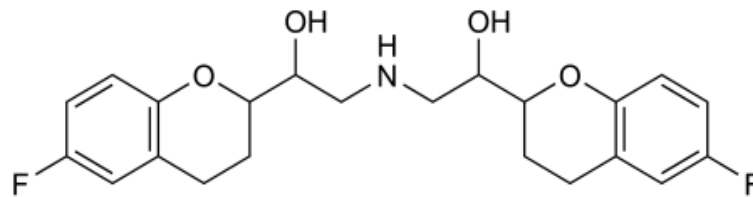
Hava yolu direncini arttırarak, astmalı ve kronik obstrüktif hastalarda astım nöbetine girmelerine neden olurlar. Kardioselektif beta blokörlerde bu etki azdır [2].

2.4.6 Santral Sinir Sistemi

Yorgunluk, başağrısı, uyku düzensizlikleri, depresyon, hafızanın bozulması görülebilir. Bu etkiler hidrofilik ilaçlarda daha az görülür [2].

2.5 Beta Blokör Türleri

2.5.1 Nebivolol



Şekil 2.1 Nebivololün kimyasal yapısı

Nebivolol; üçüncü kuşak, lipofilik, yüksek kardiyoselektif, beta-1 adrenerjik reseptör antagonistidir. Selektif β_1 adrenerjik reseptör blokajı ve endotelde β_3 agonistik etki ile NO salınımına neden olarak, vazodilatasyon yapan üçüncü kuşak bir beta blokördür [11].

Nebivolol β_2 adrenoseptörlere β_1 adrenoseptörlerden daha az bağlanır ve β_3 ler üzerine hiçbir etkisi yoktur [12].

Nebivolol, vücuttaki konsantrasyonuna göre hem selektif hem non-selektif özellik gösterir. Düşük konsantrasyonlarda (10 mg doz ve altında) nebivolol beta-1 selektif özellik gösterir. Yüksek dozlarda ise selektif özellik gösterir ve hem beta-1 hem beta-2 reseptörleri bloke eder [13].

Nitrik oksit üzerinden vazodilatasyon yaparak sistemik rezistansı düşürür. Nebivolol iki enantiomerin, SRRR-nebivolol (veya d-nebivolol) ile RSSS-nebivolol (veya l nebivolol), bir rasematıdır. Nebivolol iki farmakolojik aktiviteyi birleştirir.

- Kompetitif ve selektif bir beta reseptör antagonistidir: Bu etki SRRR enantiomerine (d-enantiomeri) bağlıdır.
- Büyük bir olasılıkla L-arjinin/nitrik oksit yolağı ile etkileşmeye bağlı hafif bir vazodilatör etkiye sahiptir [6].

Nebivololün, hipertansiyon tedavisinde kullanılabilirliği FDA tarafından onaylanmıştır [13].

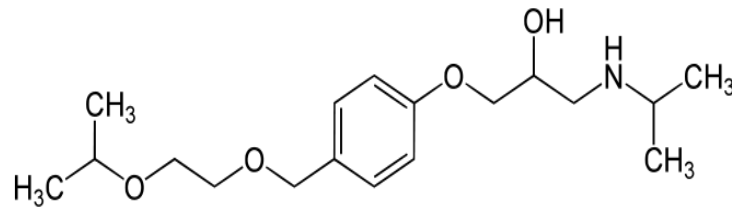
Nebivololün tek ve tekrarlanan dozları, istirahat ve egzersiz sırasında, hem normotansiflerde hem de hipertansif hastalarda, kalp atım hızı ve kan basıncını düşürür. Antihipertansif etki kronik tedavi süresince sürdürülür. Terapötik dozlarda, nebivololün alfa adrenerjik antagonistik etkisi yoktur. Hipertansif hastaların nebivolol ile akut ve kronik tedavisi sırasında sistemik vasküler rezistans azalır. Kalp hızı azalmasına rağmen, atım hacmindeki artış nedeniyle dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp debisi korunur. Diğer β_1 reseptör antagonistleri ile kıyaslandığında bu hemodinamik farklılıkların klinikle ilişkisi tam olarak tespit edilmemiştir.

Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda bozukluk olan ya da olmayan , 70 yaşının üzerindeki (ortalama yaş 75.2), 2128 stabil kronik kalp yetmezliği hastasında, gerçekleştirilen plasebo kontrollü bir mortalite-morbidite çalışmasında, ortalama 20 aylık bir gözlem süresi sonunda, standart tedavinin başında verilen nebivolol, ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı hospitalizasyonların meydana gelme süresini anlamlı düzeyde uzatmıştır. Riskteki bu düşüş tedavinin altıncı ayından sonra meydana

gelmiştir ve tüm tedavi süresince devam etmiştir. Nebivololün etkisinin çalışma popülasyonunun yaş, cinsiyet ya da sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu değerlerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Nebivolol ile tedavi edilen hastalarda, ani ölüm vakalarında bir düşüş gözlenmiştir. Hayvanlar üzerindeki in vitro ve in vivo çalışmalar, nebivololün intrinsik semptomimetik aktivitesinin olmadığını göstermiştir. Hayvanlar üzerindeki in vitro ve in vivo çalışmalar, farmakolojik dozlardaki nebivololün membran stabilize edici etkisinin olmadığını göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalar, nebivololün maksimum egzersiz kapasitesini azaltması üzerine ya da dayanıklılık üzerine anlamlı bir etkisi yoktur [14].

Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer beta blokörlere göre kardiyoselektivitesi daha yüksektir. (nebivolol > bisoprolol > metoprolol > karvedilol). Negatif inotropik etkisi, metoprolol ve karvedilolden daha düşüktür [14].

2.5.2 Bisoprolol

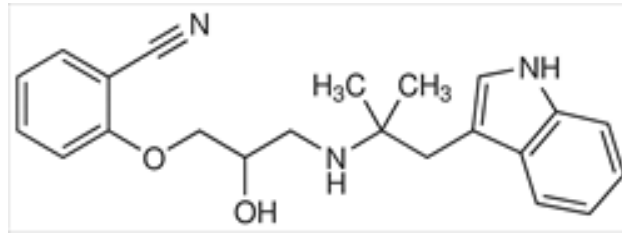


Şekil 2.2 Bisoprololün Kimyasal Yapısı [11]

β_1 reseptörlerine, β_2 reseptörlerinden yaklaşık 120 kat daha yüksek afiniteye sahip olan bir beta blokördür. Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer beta blokörlerden ayıran özellik, daha az lipofilik olması ve hem karaciğer hem de böbrekten eşit oranda metabolize olmasıdır. Kalp yetersizliği hastalarında bisoprolol ile yapılmış en kapsamlı çalışma CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) çalışmasıdır. Bu çalışma çok merkezli, plasebo kontrollü olup NYHA III ve IV olan 2647 hastayı kapsamaktadır. Optimal bisoprolol dozu 10 mg'dı ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde % 32 düşüş nedeniyle, Veri ve Güvenilirlik İzlem Kurulu tarafından erken sonlandırıldı. Ortalama izlem süresi 1,3 yıldır. Bisoprolol ile kardiyovasküler ölümlerde % 29 ve hastaneye yatışlarda % 20 oranında azalma sağlandı. Ayrıca ani ölüm, istatistiksel açıdan anlamlı derecede (% 44) azalırken, pompa yetersizliğine bağlı ölümlerin sayısındaki azalma (%)

26) anlamlı değildi. Avrupa kardiyoloji derneği (ESC) klavuzu kalp yetmezliğinde tedaviye öncelikle ACE-İ ile başlanmasını, hedef doza çıkılmasını ve daha sonra beta blokör eklenmesini önermektedir. Bu görüş kanıtlardan çok geleneksel görüşe dayanmaktadır. CIBIS III çalışmasına kadar ilaçların başlama sırasının mortalite ve hastane yatışları üzerine etkisi incelenmemiştir. Bu amaçla CIBIS III çalışmasında, bir guruba önce bisoprolol başlanmış ve hedef doz olan 10 mg' a çıkılmış daha sonra enalapril başlanıp hedef doz olan günde 2 defa 10 mg' a çıkılmıştır. Diğer guruba ise bu işlemin tersi yapılmıştır. Ortalama 1,25 yıl takip sonunda, mortalite ve hastaneye yatışlarda 2 grup arasında fark bulunamamıştır [6].

2.5.3 Busindolol

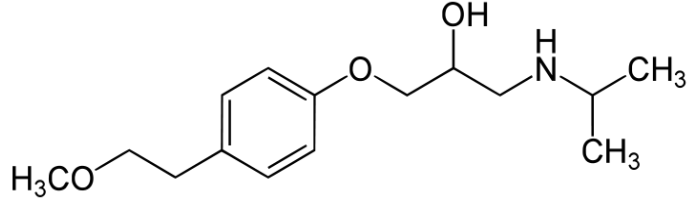


Şekil 2.3 Busindololün kimyasal yapısı [15]

Üçüncü kuşak non-selektif beta blokör olan busindolol, plasebo kontrollü bir deneyde sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilen ilk beta blokördür. α_1 reseptörlerle karşılaştırıldığında beta reseptörlere oranla 60-70 kat fazla afinite göstermektedir [16].

İnsan miyokardında İSE özelliğinin olmadığı ve çok az “invers agonistik” aktivitesinin (reseptör spontan aktivitesini inhibe etme yeteneği) olduğu bildirilmiştir. İnvers agonist özelliğinin seyrek de olsa yol açtığı semptomatik bradikardi ya da miyokardiyal depresyonundan sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Busindolol β_1 reseptörler üzerinde karvedilole benzer etkinlik gösterir; ancak karvedilole göre β_2 reseptörler üzerinde altı kat fazla, α_1 reseptörler üzerinde ise yirmi kat daha az etkinliğe sahiptir [5].

2.5.4 Metoprolol



Şekil 2.4 Metoprololün kimyasal yapısı [11]

2.5.4.1 Farmakodinamik Özellikleri

Problok (metoprolol tartarat) kardiyoselektif bir beta blokör ajanı ilaçtır. İn-vitro ve in-vivo çalışmalarda, özellikle kalpte yerleşik β_1 adrenoreseptörleri bloke ettiği gösterilmiştir. Bu selektivite mutlak olmayıp, yüksek dozlarda bronş ve damar düz kaslarında bulunan β_2 reseptörlerde etkilenirler.

İnsanlarda yapılan klinik farmakolojik çalışmalarda metoprololün şu etkileri bulunduğu açığa çıkarılmıştır:

- 1.Dinlenmede ve egzersiz halinde kalp atım hızı ve kardiyak output`da azalma
- 2.Egzersiz ile sistolik kan basıncında azalma
- 3.İsoproterenolün indüklediği taşikardinin inhibisyonu
- 4.Refleks ortostatik taşikardinin azalması.

Metoprololün intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur ve membran stabilizan aktivite yalnızca, beta blokaj için gerekli dozların çok üzerindeki dozlarda görülür. Metoprolol kan beyin seddini geçer. Hayvan ve insan deneyleri metoprololün sinus hızını azalttığını ve AV nodal iletiyi yavaşlattığını göstermiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda metoprololün, 100-450 mg günlük dozlarda etkili bir antihipertansif ajan olduğu gösterilmiştir. Bu etkisinin mekanizması kesin olmamakla birlikte şunlar olabilir:

- 1.Katekolaminlerin yarışmacı antagonizması sonucunda kalp çıkış hacminde azalma
- 2.Perifere sempatik uyarı çıkışını azaltan merkezi bir etki
- 3.Renin aktivitesinin supresyonu.

Metoprolol, katekolaminlerin indüklediği kalp hızını, miyokard kontraktilitesini ve kan basıncını azaltması nedeniyle, kalbin herhangi bir zamandaki oksijen ihtiyacını azaltır ve anjina pectoriste uzun dönemli yararlı etkilerini gösterir [6].

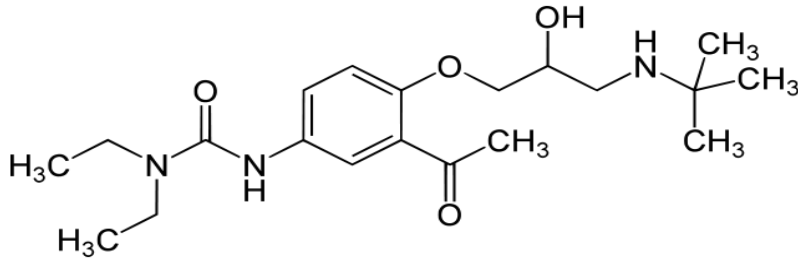
2.5.4.2 Farmakokinetik Özellikleri

İnsanlarda oral yolla alınan metoprolol tamamen ve hızla emilir. Dozun yaklaşık % 50` si ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Vücutta geniş alanda bir dağılım gösterir. Metoprolol % 12 civarında serum proteinlerine, özellikle albümine bağlanır. Metoprolol plasentaya geçer ve fetustaki kan konsantrasyonu annedeki ile eşittir. Kan beyin bariyerini geçer ve serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık % 78` idir. Başlıca eliminasyon yolu karaciğerde biyotransformasyondur. Dozun % 5` ten azı idrarda değişmemiş halde bulunur. Geri kalanı, klinik önemi olmayan metabolitler şeklinde idrar ile atılır. İlaç ve metabolitlerinin eliminasyon yarı ömrü 3-7 saat arasında değişmektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda metoprololün sistemik yararlanımı ve yarı ömrü anlamlı ölçülerde etkilenmez; sonuç olarak kronik böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir.

- Hipertansiyon tedavisinde tek başına ya da diğer antihipertansif ajanlar ile kombine olarak,
- Anjina Pektorisin uzun dönemli tedavisinde,
- Akut miyokard enfarktüsünde ya da miyokard enfarktüsü kuşkusunda, hemodinamik yönden stabil hastalarda kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında endikedir,
- Migren profilaksisinde, tirotoksikoz tedavisinde ilave tedavi olarak kullanılır [18].

2.5.5 Seliprolol

Seliprolol inrensik sempatomimetik aktivite göstermesinin yanında selektif β_1 blokör özelliği gösteren (kardiyoselektif) bir üçüncü kuşak β -blokördür [19].



Şekil 2.5 Seliprololün kimyasal yapısı [20].

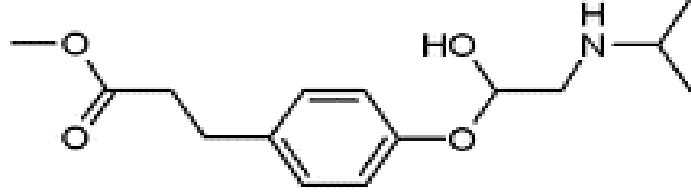
Buna ek olarak, zayıf α_2 bloke edici ve direkt düz kas gevşetici etkisi olduğu bildirilmiştir. Sanderson ve arkadaşları tarafından kronik kalp yetmezliği olan hastaların uzun dönem tedavisinde seliprololun metoprolole göre klinik avantajının olup olmadığını belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, her iki ilacın iyi tolere edildiği, ne var ki, uzun dönemde seliprololun ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Seliprolol ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada da bu bulguları destekler şekilde seliprololun β_2 agonist özelliği ile ilişkili olarak kalp yetmezliğinde belirgin bir etkinliğinin olmadığı ancak kardiyak fonksiyonları düzgün olan hastalarda hipertansiyon ve angina tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir [21].

2.5.6 Esmolol

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, beta-1 seçici (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokörüdür. Kimyasal ismi metil 3-4[2- hidroksi 3 (isopropilamino) propoksifenil] propiyanathidroklorürdür. Formülü $C_{16}H_{25}NO_4$ olup molekül ağırlığı 295.374 g/mol' dür. İntrasek semptomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. Esmolol hidroklorür kalp kasında bulunan beta-1 reseptörleri inhibe etmekle birlikte, yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan beta-2 reseptörleri de inhibe etmektedir [22].

Suda çözünürlüğü çok fazladır ve alkolde serbestçe çözünür. Esmolol hidroklorür tam bir beta blokaj düzeyine hızla titre edilebilir ve eğer gerekirse etkileri hızla geri çevirebilir. İnfüzyon sürdürüldüğü sürece beta-1 blokaj etkileri devam eder. İnfüzyonun sonlandırılmasının ardından, 10-20 dakika içinde beta blokaj ortadan kalkar. Hemodinamik parametrelerin tümü infüzyonun sonlandırılmasından 30 dakika sonra

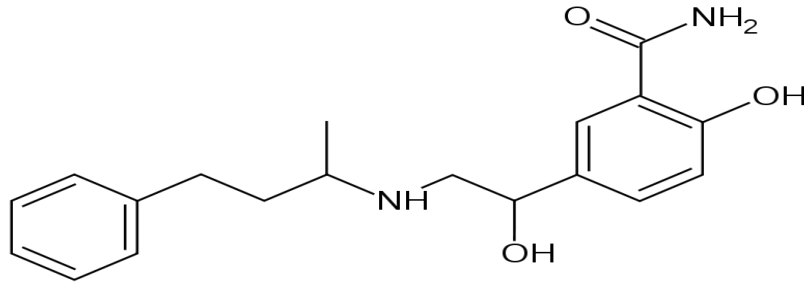
normale döner. Esmolol Hidroklorür bu özellikleri sayesinde kalp hızı ve kan basıncının acil kontrolünde tercih edilebilecek kullanışlı bir ajandır [23].



Şekil 2.6 Esmololün kimyasal yapısı

Esmolol dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp atım hızını azaltmaktadır. Esmolol hidroklorürün kandaki düzeyleri beta blokajın derecesi ile orantılıdır. Esmolol diastolik kan basıncını sistolik kan basıncına göre daha az düşürerek sistemik kan basıncını ve kalp atım hızını kontrol altına almaktadır [24].

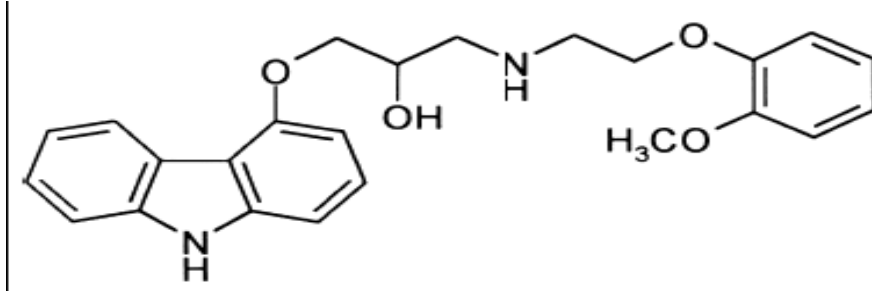
2.5.7 Labetalol



Şekil 2.7 Labetalolün kimyasal yapısı [20].

α_1 , β_1 ve β_2 reseptörleri bloke eden ilk üçüncü kuşak beta blokördür. Vazodilator özelliğinden α_1 reseptörleri bloke etmesi sorumludur. Labetalolün α_1 ve β_1 reseptörlere afinitesi benzerdir [25]. İntrensik sempatomimetrik aktivitesi bulunmaktadır. Karaciğerde metabolize olur, yarılanma ömrü 3-8 saattir. Başlıca endikasyonu olan hipertansiyon tedavisinde genellikle günde 2 kez kullanılmaktadır [26].

2.5.8 Karvedilol



Şekil 2.8 Karvedilolün kimyasal yapısı [15].

Karvedilol; α_1 , β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör blokajı özelliği olan bir adrenerjik reseptör blokörüdür. Karvedilolün organ koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Karvedilol etkili bir antioksidandır ve reaktif oksijen radikallerini ortadan kaldırır. Karvedilolün radikal süpürücü etkisi yoktur fakat ferröz iyonlarını şelatlama aktivitesi vardır [27]. Karvedilol rasemiktir ve hem R (+), hem S(-) izomerlerinin α_1 adrenerjik reseptör blokajı ve antioksidan özellikleri vardır. Karvedilolün insan damar düz kas hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi vardır. Yürütülen klinik çalışmalarda kronik karvedilol tedavisi süresince çeşitli parametrelerle ölçülerek oksidatif strese bir azalma olduğu gösterilmiştir. Beta adrenerjik reseptör blokaj özelliği , β_1 ve β_2 adreseptörleri için selektif olmayıp karvedilolün S (-) enansiomeriyle ilişkilidir. Karvedilolün intrinsik sempatomimetik aktivitesi yoktur ve propranolol gibi membran stabilize edici özelliklere sahiptir. Karvedilol, renin saliverilmesini azaltan beta blokör etkisiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar; dolayısıyla sıvı tutulması nadiren görülür. Karvedilol, selektif α_1 blokajı etkisine bağlı olarak periferik damar direncini azaltır. Karvedilol bir α_1 adreno reseptör agonisti olan fenilefrinin neden olduğu kan basıncındaki artışı azaltırken anjiyotensin II' nin neden olduğu artışı azaltmaz.

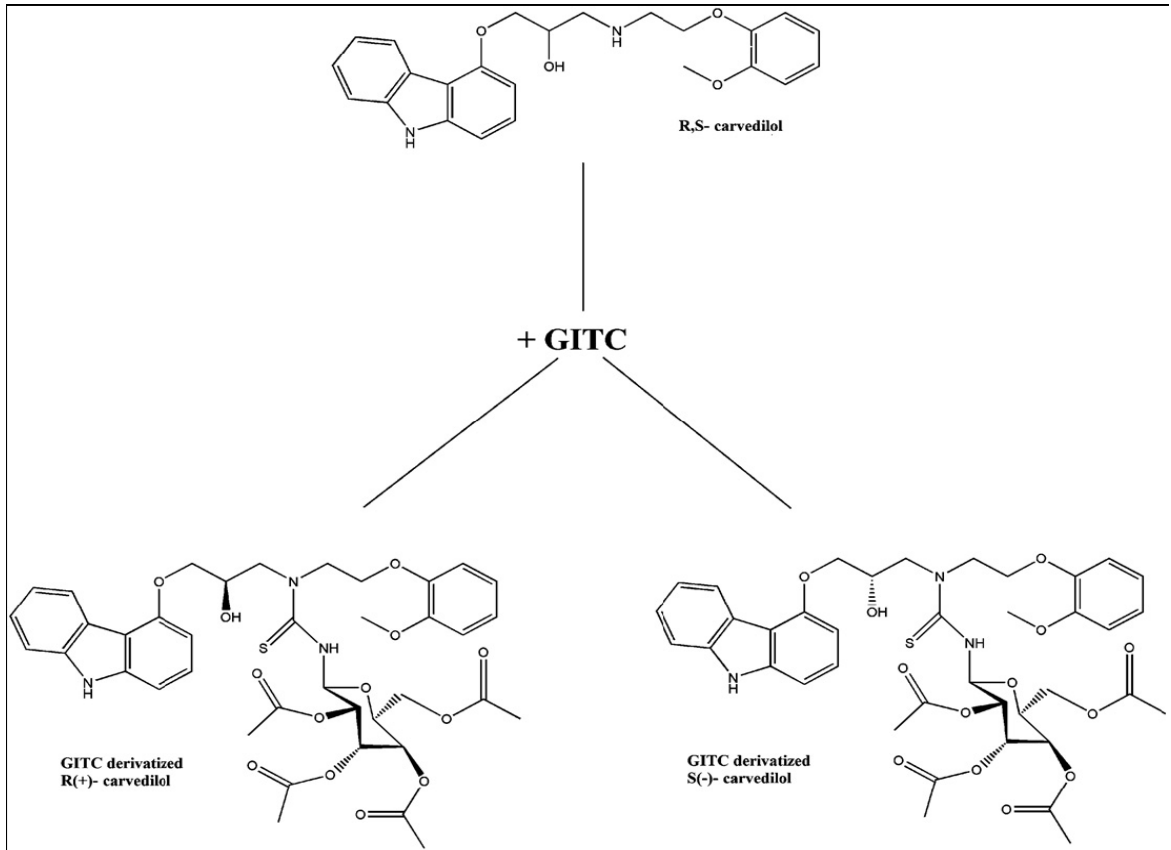
Karvedilolün lipid profili üzerine olumsuz etkisi yoktur. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler ile düşük yoğunluklu lipoproteinler arasındaki oran (HDL/LDL) korunur. Karvedilol hipertansif hastalarda beta blokör etkisi ile birlikte α_1 aracılığıyla gerçekleşen vazodilatör etkisiyle kan basıncını düşürür. Beta blokör ajanlarla gözlendiği gibi, kan basıncında sağlanan düşüşe, birlikte gözlenen total periferik direnç artışı eşlik etmez. Kalp hızı hafifçe düşer. Hipertansiyon hastalarında böbrek kan akımı ve böbrek

fonksiyonu korunur. Karvedilolün atım hacmini koruduğu ve total periferik direnci azalttığı gösterilmiştir.

Böbrek, iskelet kası, önkol, bacak, deri, beyin veya karotid arterler dahil olmak üzere belirli organ ve damar yataklarına gelen kan miktarı karvedilol tarafından olumsuz etkilenmez. Ekstremitelerde soğukluk ve fiziksel aktivite sırasında erken yorgunluk görülme sıklığı azalmıştır. Karvedilolün hipertansiyon üzerindeki uzun süreli etkisi çift kör kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı olanlarda karvedilol, uzun süreli tedavi boyunca kalıcı anti-iskemik (total egzersiz zamanında, 1 mm ST segment depresyonuna kadar olan sürede ve anjinaya kadar olan sürede iyileşme) ve anti-anjinal etkiler göstermiştir. Akut hemodinamik çalışmalar karvedilolün anlamlı ölçüde miyokard oksijen ihtiyacını ve sempatik aşırı aktiviteyi azalttığını göstermiştir. Ayrıca karvedilol miyokard ön yük (pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller wedge basıncı) ve ard yükü (total periferik direnç) azaltır.

Karvedilol tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiovasküler nedenli hastane tedavisi ihtiyacını anlamlı oranda azaltır. Karvedilol ayrıca ejeksiyon fraksiyonunu artırır. İskemik ya da iskemik kökenli olmayan kronik kalp yetmezliği hastalarının semptomlarını iyileştirir. Karvedilolün bu etkisi doza bağımlıdır [28].

Karvedilol R(+) ve S(-) enantiyomerlerin eşit miktarını içeren resemik bir karışımıdır. Her karvedilol enantiyomeri ayrı farmakolojik profile sahiptir. Beta blokaj özelliği S(-) enantiyomerinde görülür, her iki enantiyomerde eşit alfa blokaj özelliği gösterir. Her bir enantiyomer eşsiz bir farmakokinetik özellik gösterir, R(+) enantiyomeri yüksek plazma konsantrasyonu, biyoyararlanım ve protein bağlayıcı özellik gösterir.



Şekil 2.9 (R) ve (S) Karvedilol

Karvedilol, adrenerjik alfa ve beta reseptör antagonistidir. (R,S) karvedilolün bir karışımı olarak kullanılır. (S) karvedilolün adrenerjik beta reseptörlere afinitesi R enantiyomerinden 100 kat daha fazladır. R ve S enantiyomerlerinin her ikisinde alfa reseptörleri inhibe eder.

Propranolol ve atenololün R enantiyomeri, S enantiyomeri ve rasemik karışımlarını kullanan gönüllülerle yapılan çalışma şunu gösterdi: Yarım doz (S)-propranolol ve (S)-atenolol, dinlenirken ve egzersiz sırasında kalp hızını ve sistolik kan basıncını azaltır. R enantiyomerlerde bu özellik eksikken, (R,S) Propranolol ve (R,S) atenolol de bu özellik vardır.

Sağlıklı kişilerde (S) propranolol ve (S) atenololün melatonin salgılanmasını belirgin şekilde azalttığı (% 80-% 86) görüldü. Bu bulgu şunu gösterdi: Epifiz bezinden melatoninin sentezlenmesi ve salınması sempatik β_1 reseptörler aracılığıyla norepinefrin tarafından uyarılır. Hem alfa hem beta adrenoseptörleri bloke eden beta

karvedilolün geceleri melatonin salınmasında bir rolü olmaması beklenmeyen ve açıklanamayan bir durumdur.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışma şunu gösterir: (R,S) metoprololle uzun süreli tedavi , beta adrenoseptör yoğunluğunu artırır, (R,S)-karvedilol tedavisinde beta adrenoseptör yoğunluğunda artma görülmez.

12 gönüllü erkek, sabah 7:30 da laboratuvara girdiler. 08:00-18:00 arasında kafein ve alkol içeren içecekler içmeleri yasaklandı. 1 haftanın sonunda gönüllüler, 25 mg (R,S) Karvedilol, 12,5 mg (R)- karvedilol, 12,5 mg (S)-karvedilol ve placeboyu sabah 8’ de ve akşam 8’de bir protokole göre aldılar. ECG monitorlerinden kalp hızı ve tansiyon aleti ile kan basıncı; sabah 11’ de dinlenme pozisyonunda ve 10 dakika bisiklet sürüşünden sonra ölçüldü. Kalp hızı ve kan basıncı egzersizin son dakikalarında ölçüldü. Gönüllüler, egzersizden sonra 15 dk sırtüstü yatar pozisyonda kaldı ve bu periodun son dakikalarında da ölçüm yapıldı.

10:00-18:00 ve 22:00-06:00 saatleri arasında ürün birikimi oldu ve üriner 6-hidroksi-melatonin sülfat miktarı (aMT6s) belirlendi. Placebo ile karşılaştırıldığında (R)-Karvedilol egzersiz sırasında kalp hızını artırır. (S)-karvedilol egzersiz sırasında kalp hızını ve sistolik kan basıncını azaltır. (R,S)-Karvedilol egzersiz sırasında ve dinlenirken kalp hızını ve sistolik kan basıncını azaltır. Ama hiçbirinin aMT6s salgılanması üzerine etkisi yoktur.

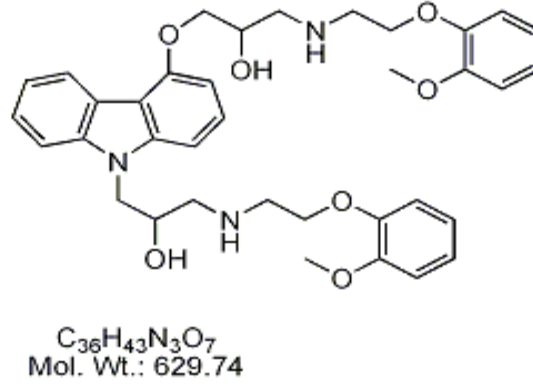
25 mg (R,S) Karvedilol, 12,5 mg (R)- karvedilol, 12,5 mg (S)-karvedilol veya placebo mannitol ve karbosil (yardımcı madde) ile beraber verildi.

Placebo ile karşılaştırıldığında (R)-karvedilol egzersiz ve dinlenme sırasında kalp hızını artırır, (S) karvedilol ise azaltır. (R,S)-karvedilol egzersiz ve dinlenme sırasında kalp hızını azaltır.

Ek olarak, bu sonuçlar R, S, RS propranol ve R, S, RS atenolol ile de uyumludur. 25 mg (R,S) Karvedilol, 12,5 mg (R)- karvedilol, 12,5 mg (S)-karvedilolün egzersiz sırasında kalp hızını azaltma etkisi, 80 mg (R,S) propranolol, 50 mg (S) atenolol, 40 mg (S) propranolol ve 10 mg (R,S) atenolol ün etkisinden düşüktür [29].

2.5.8.1 Karvedilol Safsızlıkları

Safsızlık A



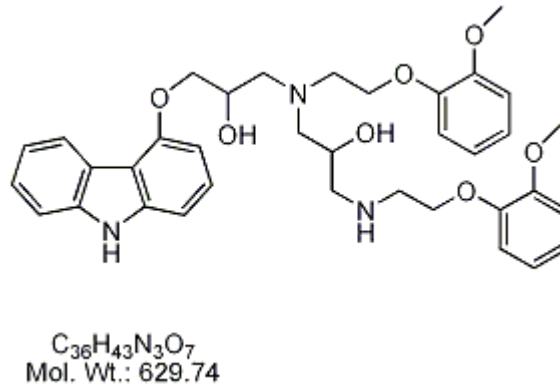
Şekil 2.10 Karvedilol safsızlık A

Çizelge 2.2 Safsızlık A Verileri

Molekül Formülü	$C_{36}H_{43}N_3O_7$
Safsızlığın Sınıflandırılması	Organik Safsızlık
Safsızlığın Kaynağı	Bozunma kaynaklı safsızlık

Kimyasal Adı: 1-[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-9H-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol

Safsızlık B



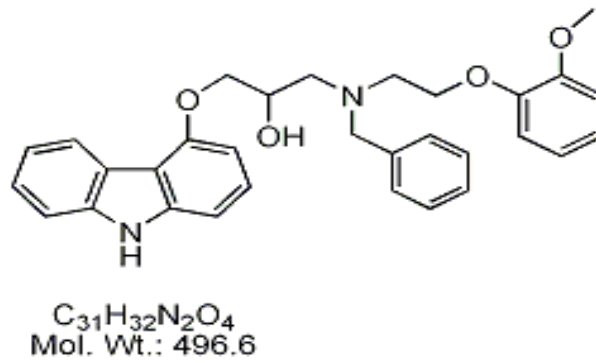
Şekil 2.11 Karvedilol safsızlık B

Çizelge 2.3 Safsızlık B Verileri

Molekül Formülü	C ₃₆ H ₄₃ N ₃ O ₇
Safsızlığın Sınıflandırılması	Organik Safsızlık
Safsızlığın Kaynağı	Bozunma kaynaklı safsızlık

Kimyasal Adı: 1,1'-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]nitrilo]bis[3-(9H-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol] ;

Safsızlık C



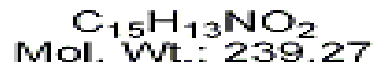
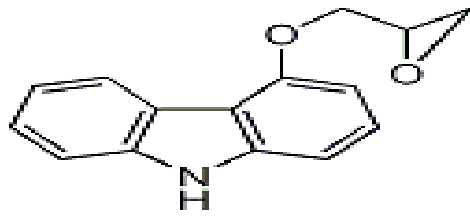
Şekil 2.12 Karvedilol safsızlık C

Çizelge 2.4 Safsızlık C Verileri

Molekül Formülü	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₄
Safsızlığın Sınıflandırılması	Organik Safsızlık
Safsızlığın Kaynağı	Bozunma kaynaklı safsızlık

Kimyasal Adı: (2RS)-1-[benzyl[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-3-(9H-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol ;

Safsızlık D



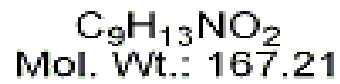
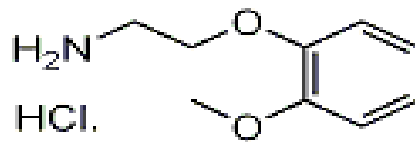
Şekil 2.13 Karvedilol safsızlık D

Çizelge 2.5 Safsızlık D Verileri

Molekül Formülü	$C_{15}H_{13}NO_2$
Safsızlığın Sınıflandırılması	Organik Safsızlık
Safsızlığın Kaynağı	Bozunma kaynaklı safsızlık

Kimyasal Adı: 4-(2,3-Epoxypropoxy)carbazole

Safsızlık E



Şekil 2.14 Karvedilol safsızlık E

Çizelge 2.6 Safsızlık E Verileri

Molekül Formülü	C ₉ H ₁₃ NO ₂
Safsızlığın Sınıflandırılması	Organik Safsızlık
Safsızlığın Kaynağı	Bozunma kaynaklı safsızlık

Kimyasal Adı: 2-(2-Methoxyphenoxy)ethylamine Hydrochloride ; Carvedilol Amine Impurity

2.6 İnfrared Spektroskopisi

Spektroskopi, ışın enerjisi ve madde arasındaki etkileşimlerin incelenmesidir. Bileşiğin, ışın enerjisini soğurduğu dalga boyları, bileşiğin yapısına bağlıdır. Bu nedenle spektroskopi teknikleri, bilinmeyen bileşiklerin yapılarını saptamak için kullanılabilir.

Spektrumun IR bölgesi 1800 yılında W. Herschel tarafından bulunmuştur. Organik bileşiklerin ilk IR soğurma spektrumları 1882’de W. Abnery ve E. R. Festing tarafından açıklanmıştır. Bunlar işlevsel grupların spektrumdaki mevcut soğurma bantları ile karşılaştırılmasında da bir ilki gerçekleştirmişlerdir. 1930’ların sonlarında Charles Elmer ve Richard Perkin doğru optik bileşenler yapmak üzere Perkin-Elmer grubunu oluşturdular. Çalışan ilk IR spektrometrelerinden biri, onların firması tarafından yapıldı.

İnfrared ışıınımı bir elektronu uyarmak için yeterli enerji içermez. İnfrared ışıınının soğurulması, bağ yapan atomların titreşim genliğinin artmasını sağlar [30].

2.6.1 Spektrumun Özellikleri

Bir bileşiğin infrared spektrumu; elektromanyetik spektrumun küçük bir parçası boyunca sürekli değişen dalgaboyu veya frekansın ya da yüzde geçirgenlik (T) ya da soğurmaya(A) karşı grafiğidir.

İnfrared spektrumlarının çoğu dalga boyu ya da frekansı, % T’ye karşı verir. Bir bileşik belirli bir dalga boyunda soğurma yapmıyorsa bileşiğin bu dalga boyundaki geçirgenliği % 100 T olarak alınır. Bu bileşik belirli bir dalga boyunda ışıınımı soğurduğu zaman,

iletilem ışınım şiddeti azalır. Bunun sonucunda % T'de bir azalma olur ve spektrumda soğurma piki veya soğurma bandı diye bilinen bir çukur görünür [30].

2.6.2 İnfrared Işığın Soğurulması

Kovalent bağlarla bağlı atomların çekirdekleri bir yayla birbirine bağlı iki topunkine benzer şekilde titreşir ya da salınırlar. Moleküller infrared ışığı soğurdukları zaman, soğurulan enerji bağlı atomların titreşim genliklerinde bir artmaya neden olur. O zaman molekül uyarılmış titreşim halindedir. Molekül temel hale dönerken soğrulan enerji ısı olarak açığa çıkar.

Bağların titreşim halleri sabit ya da paketlenmiş enerji seviyelerinde oluşur. Belirli bağ türünün belirli bir dalgaboyundaki soğurması temel hal ve uyarılmış hal arasındaki enerji farkına bağlıdır. Bu nedenle farklı bağ türleri (C-H, C-C, O-H ve diğerleri) infrared ışınımı farklı karakteristik dalgaboylarında soğururlar.

Bir moleküldeki bir bağ farklı salınımlar gösterebilir; bu nedenle belirli bir bağ birden fazla dalgaboyunda enerji soğurabilir. Bu dalgaboyundaki enerji, O-H bağında artan gerilme titreşimlerine neden olur. O-H bağı 1250 cm^{-1} ($8\text{ }\mu\text{m}$) dolayında da soğurabilir; bu dalgaboyundaki enerji artan eğilme titreşimlerine neden olur. Bu farklı titreşim türleri farklı temel titreşim modları diye bilinir [30].

2.6.3 İnfrared Spektrumu

İnfrared ışınım soğrulmasını ölçmek için kullanılan düzenek infrared spektrofotometresi diye bilinir. Düzeneğin bir ucunda infrared ışınım tüm dalgaboylarını yayan ışık kaynağı vardır. Bu kaynaktan gelen ışık, aynalarla iki demete ayrılır: Referans demeti ve örnek demeti. Referans hücresi (örnekte kullanılan çözücüyü içerir veya örnek safsa hiçbir şey içermez) ve örnek hücresinden geçtikten sonra, iki demet bir ayna sisteminde birleşerek tek bir demete dönüşür. Referans demetinden örnek demetine doğru değişen demet bir optik ağ yardımı ile farklı dalgaboylarına ayrılmak üzere kırınımına uğrar. Dedektör bu iki ışık demetinin her bir dalgaboyundaki şiddetleri arasındaki farkı ölçer ve bu bilgiyi spektrumu oluşturan kaydediciye iletir [30].

Modern infrared düzenekleri spektrum elde etmek için bir Fourier analizi uygular ve Fourier transform infrared (FTIR) spektrometreleri olarak bilinirler. Infrared ışınımlı iki demete ayrılır. Bir demet durağan kalırken, diğeri hareketli bir demet oluşturmak üzere hareketli bir aynaya yönelir. Daha sonra bu iki demet değişken bir demet elde etmek üzere birleşirler. Belirli bir dalga boyunda değişken değişken demette ya daha çok ışık enerjisi ya da daha az ışık enerjisi olacaktır. Değişken demet örnekten geçirilir, sayısal hale getirilir ve bir bilgisayarla infrared spektruma Fourier-dönüşümlü hale getirilir.

Infrared spektrumda 1400'den 4000 cm⁻¹ (2.5  m'den 7.1  m)' ye kadar olan bölge çeşitli işlevsel grupların tanınmasında yararlıdır. 1400 cm⁻¹' in sağına doğru olan bölge çoğu kez karışıktır, çünkü burada hem gerilme hem eğilme modları soğurmaya neden olur [30].

2.7 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi olarak da bilinir ve bileşiklerin sabit faz ile sıvı hareketli faz arasındaki ayrılma tekniğidir. Ayrılma; sabit faz tipine bağlı olarak dağılma, adsorpsiyon veya iyon-değiştirme işlemi ile meydana gelmektedir. Organik bileşiklerin ve ilaç etkin maddelerinin analizinde HPLC' nin gaz kromatografisi yöntemine göre üstünlükleri vardır. Özellikle ilaç etkin maddelerinin çoğu uçucu özelliğe sahip değildir veya yüksek sıcaklıkta parçalanabilirler. HPLC ile çalışırken oda sıcaklığında çalışmanın mümkün olması ve uçucu türevlerinin hazırlanmasına gerek duyulmaması sebebiyle yöntem üstünlük sağlar. Yöntem, ilaç etkin maddelerinin safsızlık ve miktar tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle hassas sonuç vermesi, analizin kısa sürede tamamlanabilmesi ve analistten kaynaklanabilen hataların düşük düzeyde tutulabilmesi nedeniyle de çok kullanılan ve birçok farmakopede yer alan bir yöntemdir [31].

Sıvı kromatografisinde, durgun fazın polar, hareketli fazın apolar olduğu durumda normal faz sıvı kromatografisi, durgun fazın apolar hareketli fazın polar olduğu durumda ise ters faz sıvı kromatografisi ifadeleri kullanılır. İyi bir ayırma için, sabit fazın polarlığının, analizi yapılanların polarlığına yakın olması gerekir. Buna karşılık, hareketli fazın polarlığı, analizi yapılanların polarlığından çok farklı olabilir. Sabit fazın

polarlığının, bileşenlerin polarlığından çok farklı olması halinde, sabit fazla bileşenler arasında etkileşme olmaz veya çok az olur. Bunun sonucunda bileşenler kolonu kısa zamanda terkederler. Sabit fazın ve bileşenlerin polarlıklarının birbirlerine çok yakın olması durumunda da elüsyon süreleri çok uzar. Kromatografide bu da istenmez. İyi bir ayırma isteniyorsa; sabit fazın, hareketli fazın ve analizi yapılan bileşenlerin polarlıklarının kromatografi için uyum halinde olması gerekir.

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde basınç 5000 psi (yaklaşık 350 bar) seviyesine kadar çıkar [32].

Sıvı kromatografisinde bir çok durumda su-organik çözücü ikili karışımları hareketli faz olarak kullanılır. Hareketli faz bileşimi, analistin sıvı kromatografisinde ayırmayı optimize etmek için, kolaylıkla değiştirebileceği bir parametredir. Bir sıvı kromatografik ayırmada bir tek hareketli faz ile yapılan ayırma izokratik ayırmadır. Sıvı kromatografi teorilerinin bilinmesi ve kapasite faktörü ile hareketli fazın polaritesi arasındaki lineer bağıntıların kullanılması bir çok koşulda ayırım için yeterlidir. İzokratik ayırmanın yeterli gelmediği koşullarda gradient ayırma kullanılır. Gradient ayırmada çözücü bileşiminin profili zamana göre değiştirilir. Profil; konveks, konkav ya da lineer olabilir. Numune bileşenlerinin polaritelerinde farklılığın artması, gradient elüsyonun etkinliğini artırır. Bir gradient ayırmada hareketli fazın başlangıçta da bir miktar organik çözücü içermesi kolon dengelenmesini daha kısa sürede tamamlayabilir.

Sıvı kromatografisinde kullanılan en yaygın kolon dolgu maddeleri silisyum dioksittir. Mikrondan daha küçük boyutlardaki silisyum dioksit parçacıklarının aglomerasyonu, daha büyük ve yaklaşık aynı boyutlarda parçacıklar elde edilir. Hazırlanan parçacıkların yüzeyi, genellikle bu yüzeye fiziksel veya kimyasal bağlarla bağlanmış ince bir organik filmle kaplanır. Günümüzde ters faz sıvı kromatografisinde sıklıkla C_{18} ve C_8 kolonları kullanılmaktadır. Kolonların uzunluğu 10-30 cm ve iç çapı 4-10 mm civarındadır. Kolon dolgu maddelerinin parçacık boyutu 5-10 μm kadardır. Bu tip kolonların 1 metresinde 40000-60000 kadar etkin tabaka bulunur. Son yıllarda, uzunluğu 3-7,5 cm ve iç çapı 1-4,6 mm olan yüksek performanslı mikro kolonlar da imal edilmeye başlanmıştır. Bu kolonların dolgu maddelerinin parçacık boyutları 3-5 μm ve tabaka sayısı 100000 tabaka/m' ye kadar çıkmaktadır. Bu mikro kolonlar kullanılarak çok az miktarda çözücü ile yeterli ayırma kısa sürede yapılabilir. 4 cm uzunluğunda, 4 μm iç çapında ve

3 µm büyüklüğünde dolgu maddesi ile doldurulmuş bir kolonda, 15 saniye gibi çok kısa bir zamanda sekiz farklı madde birbirinden ayrılabilir.

HPLC' de genel ve özel amaçlı olmak üzere iki tip dedektör kullanılır. Genel amaçlı dedektörler, hareketli fazın kırma indisini, dielektrik sabitini, yoğunluğunu ölçen dedektörlerdir. Bu özellikler çözünenin konsantrasyonuna ve türüne bağlı olarak değişir. Buna karşılık özel amaçlı dedektörler, bir maddenin UV absorpsiyonunu, floresansını ölçer.

Sıvı kromatografisinde en çok kullanılan dedektörler, ultraviyole veya görünür ışığın absorpsiyonuna dayanırlar. Birçok organik madde ultraviyole bölgesinde absorpsiyon gösteren fonksiyonlu gruplar bulundurduğu için, UV dedektörler sıklıkla tercih edilirler. UV dedektörler yüksek hassasiyet ile karakterize edilirler. Akış hızı ve sıcaklık değişimlerine hassas değildir. UV dedektör, genellikle gradient elüsyon çalışması için tercih edilen bir dedektördür. Günümüzde, çeşitli dalga boylarında dedeksiyon yapabilmek için (210-800 nm) dedektörler üretilmektedir. Böylece daha seçici tayin mümkün olabilmektedir. HPLC' de tek seçici dalga boylu UV dedektörler kullanıldığı halde bunlar yerini hızla çok dalga boyu taraması yapabilen DAD dedektörlere bırakmaktadır. Bu tip dedektörlerle belli dalga boyu aralığına ait spektrumun tamamını elde etmek mümkün olabilmektedir. Toplanan sinyallerden elde edilen spektrum, matriksde yorum yapabilmek için detaylı spektral bilgi sağlamaktadır. HPLC'de kullanılan floresans dedektörleri, florometre ve spektrofluorometrelerde kullanılan dedektörlerin aynısıdır. En basit floresans dedektörlerinde, uyarıcı kaynak olarak civa lambası, ışınları süzmek içinde bir veya birkaç filtre kullanılır. Floresans metodunun başlıca avantajı, herhangi bir absorbanst metodundan en az on defa daha hassas olmasıdır. Bu metotta, analizi yapılacak maddelerin floresan özellikte olmaları gerekir. Floresan olmayan maddelere de, türevlendirilerek floresan özellik kazandırılır [32].

2.7.1 HPLC' de Temel Parametreler

2.7.1.1 Kromatogram

Dedektörün ona ulaşan maddenin konsantrasyonuna ya da bu maddenin konsantrasyonuna denk düşen başka bir değere göre verdiği tepkinin, grafiksel ya da

başka türlü bir gösterimdir. İdeal kromatogramlar, Gaussian piklerinin taban çizgisi (baseline) üzerinde sıralanması olarak gösterilir [33].

2.7.1.2 Pik

Tek bileşenin (ya da 2 veya daha fazla ayrışmayan bileşenlerin) kolonda ayrıştırıldığında dedektörün verdiği cevaba karşılık kaydedilen kromatogram parçasıdır.

Pikler, pik alanına, ya da pik yüksekliğine (h), yarı yükselikteki pik genişliğine (wh), ya da dönüm noktaları (w_i) arasındaki pik yüksekliği (h) ve pik genişliğine göre tanımlanabilirler [33].

2.7.1.3 Alıkonma Zamanı (t_R)

Bileşenlerin ayrıştırılması için gerekli zamandır [33].

2.7.1.4 Alıkonma Hacmi (V_R)

Bir bileşenin ayrıştırılması için gerekli mobil faz hacmidir [33].

2.7.1.5 Gecikme Zamanı

Kolonda tutulmayan bileşiğin ayrışması için gereken zamandır [33].

2.7.1.6 Gecikme Hacmi

Kolonda tutulmayan bileşiğin ayrışması için gereken mobil faz hacmidir [33].

2.7.1.7 Alıkonma Faktörü (k)

Alıkonma faktörü kütle dağılımı oranı (D_m) ya da kapasite faktörü (k') olarak da bilinir.

2.7.1.8 Plaka Sayısı (N)

Kolon performansı (görünür verimlilik), izotermal, izokrotik veya aynı yoğunlukta bulunma durumlarında, uygulanan tekniğe bağlı olarak elde edilen veriler kullanılarak hesaplanan plaka sayısına (teorik plaka sayısı olarak da bilinir) göre belirlenir. Plaka

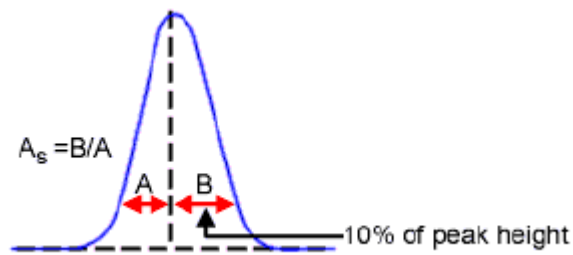
sayısı bileşene göre değiştiği gibi; kolon, kolon sıcaklığı, mobil faz ve alıkonma zamanı gibi unsurlara göre değişiklik göstermektedir [33].

2.7.1.9 Ölü Hacim (D)

Ölü hacim (gradyan gecikme hacmi olarak da bilinir), çözücünün kolona girmesiyle kolondan çıktığı ana kadar kullanılan hacimdir [33].

2.7.1.10 Simetri Faktörü (A_s)

İdeal kromatografik pik Gauss eğrisi şeklinde olmalıdır.



Şekil 2.15 İdeal kromatografik pik

A_s değerinin 1.0 olması simetri olduğu anlamına gelmektedir. $A_s > 1.0$ olduğunda pik kuyrukludur, $A_s < 1.0$ olduğunda ise pik önden kuyruklanmıştır (fronting) [32]



İdeal ($A_s = 1.0-1.5$) Kabul edilebilir ($A_s = 1.2$) Uygun değil $A_s = 2$ Hiç uygun değil ($A_s = 4$)

Şekil 2.16 Çeşitli pik şekilleri

2.7.1.11 Rezolüsyon (R_s)

Pikler arasındaki ayrımdır [33]. HPLC' de en önemli nokta minimum sürede optimum rezolüsyonun elde edilmesidir. Rezolüsyon değerinin 1.5 veya daha yüksek olması, bileşenlerin kolonda iyi ayrıldığını gösterir [32].

2.7.1.12 Pik / Vadi Oranı (p/v)

İlgili maddeler analizinde, iki pik arasındaki taban çizgisi (baseline) ile tam bir ayırım sağlanamadığı durumlarda pik- vadi oranı sistem uygunluk kriteri olarak kullanılabilir [33].

2.7.1.13 Sinyal /Gürültü Oranı (S/N)

Kısa zamanlı gürültüler, hesabın doğruluğunu etkiler. Sinyal / gürültü oranı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$S / N = \frac{2H}{h}$$

H = belirtilen referans çözelti ile elde edilen kromatogramda incelenen bileşiğe ait pikin yüksekliğidir. Bu değer, yarı-yükseklikteki genişliğin en az 5 katına eşit mesafe üzerinden elde edilen sinyalin taban çizgisinin (baseline), pikin tepe noktasına olan uzaklığından ölçülür.

h = kromatogramda enjeksiyon veya boş (blank) uygulama sonrası elde edilen gürültü aralığıdır. Belirtilen referans çözelti ile elde edilen kromatogramda, yarı-yükseklikteki genişliğin en az 5 katına eşit mesafe üzerinden elde edilir ve mümkünse bu pikin bulunacağı yerin etrafında eşit olarak yer alır [33].

2.7.1.14 Sistem Uygunluğu

Kullanılan ekipman bileşenleri kalifiye edilmiş olmalı ve test veya miktar tayininde gerekli olan performansı verebilmelidir.

Sistem uygunluk testleri, metodun ayrılmaz parçasını temsil eder ve kromatografik sistemlerin yeterli performansta olduklarını göstermek için kullanılır. Görünür verim, alıkonma faktörü (kütle dağılım oranı), ayırma gücü (rezolüsyon), bağıl alıkonma ve simetri faktörü, genellikle kolonun performans değerlendirmesinde kullanılan parametrelerdir. Kromatografik davranışları etkileyen faktörler şunlardır:

- Bileşim, iyonik şiddet, sıcaklık ve mobil fazın görünür pH 'ı akış hızı, kolon boyutları, kolon sıcaklığı ve basınç

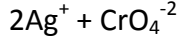
- Kromatografik destek türü (partikül esaslı veya monolitik), partikül veya makrogözenek boyutu, gözeneklilik, spesifik yüzey alanını içeren sabit faz karakteristikleri
- Ters faz ve diğer sabit faz yüzey modifikasyonu, kimyasal modifikasyon kapsamı (end-capping ile ifade edilen, karbon yükleme vs.)

İlgili maddeler test veya miktar tayini testinde kullanılan referans çözelti ile elde edilen kromatogramdaki herhangi bir pik için aksi belirtilmedikçe simetri faktörü 0.8 - 1.5 arasındadır [33].

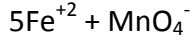
2.8 Potansiyometrik Titrasyon

Eşdeğerlik noktası, bir diğer anlamda kimyasal olarak analitik reaksiyonu tamamlanması en basit ve yaygın olarak indikatör kullanımıyla tayin edilir. Bu kimyasal maddeler genellikle renklidir ve eşdeğerlik noktasının öncesinde veya sonrasında çözeltideki şartların değişimine bağlı olarak cevap vererek dönüm noktasında renk değişimi oluştururlar.

Elektrokimyasal ölçümler dönüm noktası tayini için kullanışlı bir yöntemdir. Titrimetrik reaksiyonun konsantrasyonuna duyarlı bir indikatör elektrodu ve herhangi çözülen maddeye karşı duyarlı olmayan bir referans elektrodu galvanik hücre oluşturmak için numune çözeltisi içine daldırılır ve elektrotların arasındaki potansiyel farkın değişiminin takibi ile tayin edilir ve pH metre destekli bir ortam kullanılabilir. Doğru ölçümler yapıldığı sürece (asit-baz titrasyonlarında pH' a karşılık mL cinsinden titrant miktarı, presipimetrik, kompleksometrik, ve oksitlenme-redüklenme titrasyonlarında mV' a karşılık mL cinsinden titrant miktarı) eşdeğerlik noktası yakınında hızla değişen bir bölüm (break) sonucunda sigmoid eğrisi ortaya çıkar. Bu lineer bölümün dik kısmının ortası veya dönüm noktası; bitiş noktası olarak alınabilir. Eşdeğerlik noktası herhangi bir eğri çizmeden matematiksel olarak da hesaplanabilir. Fakat asimetrik reaksiyonlar, yani reaksiyona giren anyon sayısının katyon sayısına eşit olmadığı ve titrasyon eğrisinin dönüm noktası olarak adlandırılan bitiş noktasının tam olarak kimyasal eşdeğerlik noktasında oluşmadığı reaksiyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sebeple bu yöntemle tayin edilen potansiyometrik bitiş noktası tayini asimetrik reaksiyonlar için uygun değildir. Çökelme oluşan reaksiyona örnek olarak;



Ve redoks örneği olarak;



reaksiyonları verilebilir.

Tüm asit baz reaksiyonları simetriktir. Bu sebeple potansiyometrik bitiş noktası tayini asit-baz titrasyonlarında ve diğer indikatör belirtilen geri dönüşümlü simetrik reaksiyonlarda monografında başka bir şey belirtilmediği sürece kullanılabilir.

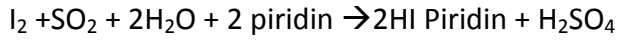
İki adet otomatik elektrometrik titratör çeşidi mevcuttur. Birincisi eklenen tirant miktarını otomatik olarak yapar ve titrasyon sırasında elektrot potansiyel farkını beklenen sigmoid eğrisine göre kaydeder. İkincisi, eklenen titrant miktarı önceden ayarlanmış potansiyel veya pH'a titrant eklemesi durdurulana kadar otomatik yapılır.

Boş Düzeltmeleri: Titrimetrik yöntemle tayin edilen bitim noktası reaksiyonun eşdeğerlik noktası tahminine dayanır. Başka faktörlere dayandığı gibi, bu tahminin geçerliliği titrant bileşenine ve konsantrasyonuna bağlıdır. Uygun bir boş düzeltmesi bitim noktası tayininde doğruluğu göstermek için uygulanır. Bu işlem kalıntı boş titrasyon ortalamalarına göre tayin edilir ve tüm proses ve detaylar aynıdır sadece analiz edilecek madde işleme dahil edilmez. Bu durumlarda analiz edilen maddenin titrant hacmi, boş çözeltide harcanan hacim ile, numune titrasyonunda harcanan hacim arasındaki farktır. Elde edilen düzeltilen hacim titre edilen numunenin hesaplamasında kullanılır. Potansiyometrik bitim noktası uygulandığında, boş düzeltmesi genellikle ihmal edilir [34].

2.9 Nem Tayini

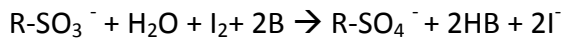
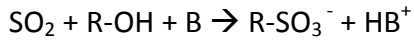
Bu tez çalışmasında iki yöntemle numunenin nem içeriği kontrol edilmiştir. Birinci yöntem 105 derecelik etüvde 3 saat numunenin bekletilmesi ve oluşan madde kaybının yüzde olarak hesaplanmasıdır. Bu yöntem uçucu yağ içeren örnekler için kullanılamamaktadır. Çünkü belli sıcaklıklarda meydana gelen madde kaybı sadece sudan kaynaklanmamaktadır. İkinci yöntem ise Karl Fisher cihazı yardımıyla nem tayinidir.

İlk zamanlar kullanılan Karl Fischer reaktifi kükürt dioksit, iyot, piridin ve metanol karışımından oluşmaktaydı.



Kullanılan Karl Fischer solüsyonlarının toksik olan piridin içermesi kullanıcıları tedirgin ettiği için, daha sonraları piridinsiz Karl Fischer reaktifleri üretilmiştir.

Karl Fisher reaksiyonları 2 basamaktan oluşmaktadır:



Bu yöntem Karl Fisher reaktifi ve numunede bulunan eser miktardaki su arasındaki iyodometrik reaksiyona dayanır.

Karl Fischer reaksiyonu pH 5-7 arasında gerçekleşmektedir. Eğer pH bu değerden düşük ise dönüm noktasının görülmesi zorlaşır. Eğer pH bu değerden yüksek ise yan reaksiyonlar oluşarak reaksiyonun stokiyometrisi bozulur [20].

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

Tezimin deneysel kısmında; karvedilolün, üretim prosesinde kullanılabilmesi için çeşitli spesifikasyonlara uygunluğu kontrol edildi. Etken maddenin görünüşü incelendi, çözünürlüğü kontrol edildi. İnfrared spektrofotometresi, karvedilolün tanınması için kullanıldı. HPLC metoduyla safsızlık içeriği kontrol edildi. Potansiyometrik titrasyon metodu, miktar tayini belirlenmesi için kullanıldı. Kükürt bileşeni varlığını kontrol etmek amacıyla sülfat külü testi yapıldı. Karvedilolün; nem içeriği, kurşun, arsenik, demir, klorür varlığı kontrol edildi, antioksidan aktivitesi araştırıldı. Miktar tayini hesaplandı.

3.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Cihazlar

Deneysel çalışmada kullanılacak kimyasallar, cihazlar, gerekli malzemeler seçilmiş ve çalışılacak parametreler belirlenmiştir.

Çizelge 3.1 Karvedilolün spesifikasyonunda kullanılan kimyasallar

Kimyasal	Seri No ve Firma	Özellikleri
Potasyum Dihidrojen Fosfat	Merck- A0263573 130	Molekül Ağırlığı: 136.086 g/mol
Fosforik Asit	JT Baker- 1023603021	Molekül Ağırlığı: 98.00 g/mol 1 L'si 1.885 kg
Asetonitril	JT Baker- 1130820005	Molekül Ağırlığı: 41.05 g/mol
Sülfürik Asit	JT Baker- 1106709002	Molekül Ağırlığı: 98.079 g/mol 1 L'si 1.84 kg
Magnzeyum Sülfat	JT Baker- 0720601005	Molekül Ağırlığı: 120.366 g/mol
Hidroklorik Asit	JT Baker- 1106908005	Molekül Ağırlığı: 36.4 g/mol 1 L'si 1.19 kg
Fenolftaleyn	Merck- K37895633922	Molekül Ağırlığı: 318.32 g/mol
Amonyum Hidroksit	JT Baker- 1022104009	Molekül Ağırlığı: 35.04 g/mol
Kurşun Nitrat	Merck- 0807001906	Molekül Ağırlığı: 331.2 g/mol
Amonyum Asetat	Merck- A0325616135	Molekül Ağırlığı: 77.0825 g/mol
Asetik Asit	Jt Baker- 1020305025	1 L'si 1.049 kg Molekül Ağırlığı: 60.05 g/mol
Perklorik Asit	Acros- A0289640	Molekül Ağırlığı: 100.46 g/mol 1 L'si 1.67 kg

Çizelge 3.2 Karvedilolün spesifikasyonunda kullanılan cihazlar

Cihaz	Firma	Özellikleri
HPLC	Waters	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
Kolon	Zorbax	SB C18, 150x4.6 mm, 5 µ
Terazi	Mettler Toledo	min.20 mg- max.200 gr
Karıştırıcı	Heidolph	max. 1400 rpm
pH Metre	Metrohorm	
IR Absorpsiyon Spektrofotometresi	Malvern	
Potansiyometrik Titrator	Mettler Toledo	
Etüv	Binder	Max.130 derece
Kül Fırını	Nabertherm	Max. 1400 derece

3.2 Kullanılan Yöntemler

3.2.1 Görünüş Ve Çözünürlük

Karvedilolün görünüşü incelendi; sudaki, alkoldeki ve seyreltik asitlerdeki çözünürlüğü kontrol edildi.

3.2.2 İnfrared Spektroskopisi

4000.0- 650.0 cm^{-1} dalga boyu aralığında infrared spektrumu çekildi. Elde edilen spektrum, bir karvedilol standart numunesi ile karşılaştırıldı. İki spektrum karşılaştırıldı, aradaki uyum minimum % 99.0 olmalıdır. Bu test karvedilolün tanıma testidir.

3.2.3 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

3.2.3.1 Kromatografik Şartlar

Ekipman	: HPLC (Waters)
Dedektör	: UV-Vis
Kolon	: Zorbax, SB C18, 150x4.6mm, 5µm
Kolon Sıcaklığı	: 55 °C
Akış	: İzokratik
Dalga Boyu	: 240 nm
Enjeksiyon Hacmi	: 20 µl
Kromatografi Süresi	: Karvedilol pikinin alıkonma zamanının 8 katı
Mobil Faz	: 1.77 gram potasyum dihidrojen fosfat R, su ile çözüldü, ve 650 ml' ye su ile seyreltildi. pH'ı fosforik asit R ile 2.0' a ayarlandı ve 350 ml su ile karıştırıldı. 0.45 µm filtreden süzüldü ve degaze edildi.

Tartımlar için Metler Toledo ax105 Delta Range Tipi terazi, pH ölçümleri için Metrohm 654 pH metre ve elektrodu kullanıldı. pH metre kalibrasyonu için pH=4, pH=7 ve pH=9 çözeltileri kullanıldı. Isolab A tipi pipetler, Maxwell model ultrasonik banyo kullanıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında Labor marka manyetik karıştırıcı kullanıldı.

3.2.3.2 Safsızlık Tayini Test Çözeltisi Hazırlanması

İki test numunesi hazırlanarak paralel çalışma yapıldı. 25.0 mg karvedilol numunesi, 25.0 ml' lik balon joje içine tartıldı, mobil faz ile çözüldü ve mobil faz ile hacme tamamlandı. Çözünme işlemi ultrasonik banyo içinde 5 dakika tutularak gerçekleştirildi.

3.2.3.3 Safsızlık Tayini Sistem Uygunluğu Çözeltisi Hazırlanması

5.0 mg karvedilol safsızlık C referans standardı, 100.0 ml' lik balon joje içine tartıldı, 5.0 ml test çözeltisinde çözüldü ve 100.0 ml' ye mobil faz ile seyreltildi. Bu çözelti, referans çözelti (b) olarak isimlendirildi.

3.2.3.4 Safsızlık Tayini Referans (a) Çözeltisinin Hazırlanması

Test çözeltisinin 1.0 ml' si, 100.0 ml' ye mobil faz ile seyreltildi. Bu çözeltinin 1.0 ml' si 10.0 ml' ye mobil faz ile seyreltildi.

3.2.3.5 Safsızlık Tayini Referans (c) Çözeltisinin Hazırlanması

Referans çözelti (b)' nin 1.0 ml' si 100.0 ml' ye mobil faz ile seyreltildi. Bu çözeltinin 2.0 ml' si 10.0 ml' ye mobil faz ile seyreltildi.

3.2.3.6 Safsızlık Tayini

HPLC cihazının dedektörü ve analizde kullanılan kolon yıkandı. Analiz şartları başlatıldıktan sonra (kolon sıcaklığı, dedektörün gerekli dalga boyuna gelmesi), kolonun içinden bir süre mobil faz geçirildi ve böylece kolonun analiz koşullarına şartlanması sağlandı. Mobil faz, referans çözelti (a), referans çözelti (b), referans çözelti (c), ve test çözeltileri 0.45 µm filtreden süzülerek enjekte edildi. Mobil fazdan gelen safsızlıkların tanımlanması için önce bir tane mobil faz enjeksiyonu yapıldı.

3.2.3.7 Hesaplama

Test-1 ve test-2 çözelti kromatogramları incelendi. Karvedilol piki dışındaki pikler safsızlık pikidir. Safsızlık limitleri çizelge 3.3' te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3 Safsızlık Limitleri

Safsızlıklar	Limitler
Bilinen Her Bir Safsızlık	
Safsızlık A	Max. %0.2
Safsızlık C	Max. %0.02
Bilinmeyen Her Bir Safsızlık	Max. %0.1
Toplam Safsızlık	Max. %0.5

Referans çözelti (c)' den elde edilen kromatogramdaki ana pikin alanından küçük olan pik alanları değerlendirilmez.

Test çözeltisindeki safsızlık C hesabı şu formül üzerinden yapılır:

$$\% \text{ Safsızlık C} = \frac{A_N}{A_C} \times \frac{W_{\text{num}}}{25} \times P \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{W_{\text{num}}} \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki safsızlık C pikinin alanı

A_C : Referans (c) çözeltisinde elde edilen ilgili pik alanı

W_{num} : Numune tartımı (mg)

P: Standartın sulu potensi

Test çözeltisindeki safsızlık A hesabı şu formül üzerinden yapılır.

$$\% \text{ Safsızlık A} = \frac{A_N}{A_T} \times \frac{W_{\text{num}}}{25} \times P \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{W_{\text{num}}} \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki safsızlık A pikinin alanı

A_T : Referans (a) çözeltisinde elde edilen ana pik alanı

W_{num} : Numune tartımı (mg)

P: Standartın sulu potensi

Test çözeltisindeki bilinmeyen en büyük tek safsızlık hesabı şu formül üzerinden yapılır:

$$\% \text{ Safsızlık} = \frac{A_N}{A_T} \times \frac{W_{\text{num}}}{25} \times P \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{W_{\text{num}}} \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki bilinmeyen en büyük pikin alanı

A_T : Referans (a) çözeltisinde elde edilen ana pik alanı

W_{num} : Numune tartımı (mg)

P: Standartın sulu potensi

Test çözeltisindeki toplam safsızlık şu formül üzerinden hesaplanır :

$$\% \text{ Safsızlık} = \frac{A_N}{A_T \times 5} \times \frac{W_{\text{num}}}{25} \times P \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{W_{\text{num}}} \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen kromatogramdaki tüm safsızlık piklerinin alanları toplamı

A_T : Referans(a) çözeltisinde elde edilen ana pik alanı

W_{num} : Numune tartımı (mg)

P: Standartın sulu potensi

3.2.4 Kurşun Limit Testi

3.2.4.1 Test Çözeltisi Hazırlanması

2.0 gram karvedilol numunesi sabit tartıma getirilmiş porselen bir kroze içine tartıldı ve üzerine seyreltik sülfürik asitte çözünmüş 250 g/L derişimindeki magnezyum sülfat çözeltisinden 4 ml ilave edildi. Cam baget ile karıştırıldı, grimsi renkte bakiye oluşuncaya kadar bek üzerinde ısıtıldı. 800 °C sıcaklığındaki kül fırınında 2 saat yakıldı, daha sonra soğumaya bırakıldı. Bakiye birkaç damla seyreltik sülfürik asit ile ıslatıldı. Tekrar bek alevinde yakıldı ve soğutuldu.

Bakiye, 2 defa 5 ml' lik seyreltik hidroklorik asit ile yıkanarak krozeden alındı. Üzerine 0.1 ml fenolftaleyn çözeltisi ilave edildi. Üzerine pembe renk görülene kadar glasiyel asetik asit ilave edildi, daha sonra fazladan 0.5 ml daha glasiyel asetik asit ilave edildi. Elde edilen çözelti su ile 20.0 ml' ye seyreltildi [35].

3.2.4.2 Referans Çözelti Hazırlanması

Analiz edilecek maddenin yerine 10 ppm kurşun standart çözeltisinin 2 ml' si kullanılarak, test çözeltisinde (4.2.3.1) belirtildiği şekilde hazırlandı. Elde edilen çözeltinin 10 ml' si üzerine 2.0 ml test çözeltisi eklendi [35].

3.2.4.3 Kurşun Standart Çözeltisinin Hazırlanması

0.400 gram kurşun nitrat, suda çözüldü ve 250 ml' ye su ile seyreltildi. Bu çözeltinin 0.1 ml' si 100 ml'ye su ile seyreltildi. (10 ppm) [35].

3.2.4.4 Tampon Çözeltisi pH 3,5 R Hazırlanması

25.0 gram amonyum asetat R, 25 ml su ile çözündürüldü ve 38 ml hidroklorik asit R1 (70 gram hidroklorik asidin 100 ml su içindeki çözeltisi) eklendi. pH' ı seyreltik hidroklorik asit ile (20 gram hidroklorik asidin 100 ml sudaki çözeltisi) 3,5' e ayarlandı. Su ile 100.0 ml' ye seyreltildi [35].

3.2.4.5 Tiyoasetamit Çözeltisi Hazırlanması

2 gram tiyoasetamit reaktifi 100 ml' lik balon jojeye tartıldı, su ile çözüldü ve hecmine su ile seyreltildi [35].

3.2.4.6 Tiyoasetamit Reaktifi Hazırlanması

0.2 ml tiyoasetamit çözeltisi üzerine, 5 ml su, 15 ml 1 M sodyum hidroksit ve 20 ml % 85' lik gliserin R karışımından 1 ml eklendi. 20 dk su banyosu üzerinde ısıtıldı [35].

3.2.4.7 Gözlem Çözeltisi

2.0 gram karvedilol numunesi üzerine 2.0 ml, 10 ppm kurşun standart çözeltisi eklendi, test çözeltisinde (3.2.4.1) belirtildiği şekilde hazırlandı. Elde edilen çözeltinin 10.0 ml' si üzerine, 2 ml test çözeltisi eklendi [35].

3.2.4.8 Boş Çözelti

10.0 ml su ve 2.0 ml test çözeltisi karıştırılarak bir boş çözelti hazırlandı [35].

3.2.4.9 İşlem

Test, referans, gözlem ve boş çözeltilerinin 12 ml' sine 2 ml tampon çözeltisi pH 3,5 R eklendi. Karıştırıldı ve 1,2 ml tiyoasetamit reaktifi R eklendi. Hemen karıştırıldı. 2 dakika sonra çözeltiler incelendi [35].

3.2.5 Arsenik Limit Testi

3.2.5.1 Düzenegin Kurulması

Düzenek, 200 mm uzunluğunda ve 5 mm iç çapındaki cam tüpün içinden geçtiği cam kapaklı 100 ml' lik erlenden oluşmaktadır. Tüpün alt kısmı 1.0 mm' lik iç çapa sahiptir ve tüpün en altından 15 mm yukarıda 2-3 mm' lik çapı olan yanal delik vardır. Tüp, kapağın içinde olduğunda, delik kapağın alt yüzeyinin en az 3 mm altındadır. Tüpün üst kısmının ucu dümdüzdür ve tüpün eksenine diktir. 30 mm uzunluğunda, aynı iç çapa sahip, düzgün yüzeyi olan ikinci bir cam tüp, birinci tüpe temas edecek şekilde yerleştirildi ve iki sarmal yayla bu pozisyonda tutuldu. Alttaki tüpün alt ucuna 50 mg kurşun asetat pamuk konuldu. Tüpün yatay yüzeyleri arasına, tüpün deliğini kapatacak büyüklükte civa bromür kağıdı yerleştirildi [36].



Şekil 3.1 Arsenik düzeneği [39].

3.2.5.2 İşlem

1.0 gram karvedilol numunesi erlen içerisinde, 25 ml su ile çözüldü. 15 ml Hidroklorik asit, 0.1 ml kalay klorür çözeltisi ve 5 ml potasyum iyodür çözeltisi eklendi, 15 dakika bekletildi ve 5 gram çinko eklendi. Düzeneğin iki kısmı hemen birleştirildi, gaz çıkışı görüldü.

1 ml arsenik standart çözeltisi 25 ml' ye su seyreltildi ve erlene alındı. Test çözeltisi için uygulanan işlem, standart çözelti için de uygulandı.

Oda sıcaklığında çözeltiler 2 saat bekletildi. Civa bromür kağıdı üzerindeki standart çözeltisinin ve test çözeltisinin lekesinin renkleri kıyaslandı.

3.2.6 Demir Limit Testi

Test çözeltisi için, 1.0 gram karvedilol numunesi su ile çözüldü ve 10 ml' ye su ile seyreltildi. Üzerine 2.0 ml 200 g/L derişimindeki sitrik asit çözeltisi ve 0.1 ml tiyoglikolik asit ilave edildi. Karıştırıldı, oluşan çözelti amonyak ile bazik hale getirildi ve su ile 20 ml'ye tamamlandı.

Standart çözelti 10.0 ml demir standart çözeltisi ile test çözeltisi ile aynı şekilde ve aynı şartlarda hazırlandı.

Hazırlandıktan 5 dakika sonra çözeltilerin renkleri kıyaslandı [38].

3.2.7 Klorür Limit Testi

3.2.7.1 Test Çözeltisi Hazırlanması

Test çözeltisi olarak, 1.0 gram numune 15 ml su ile çözüldü, 1 ml seyreltik nitrik asit ilave edildi. Bu karışım 1.0 ml gümüş nitrat çözeltisi içeren test tüpüne tek seferde eklendi.

3.2.7.2 Standart Çözelti Hazırlanması

10 ml, 5 ppm klorür standart çözeltisi ve 5 ml su karıştırıldı, 1 ml seyreltik nitrik asit ilave edildi. Bu karışım 1.0 ml gümüş nitrat çözeltisi içeren test tüpüne tek seferde eklendi.

Test ve standart çözeltilerinin bulunduğu tüplerin renkleri, siyah bir zemine karşı incelendi [39].

3.2.8 Nem İçeriği Testi

Üç paralel çalışma yapıldı. İki adet vezin kabı 105°C' lik etüvde 30 dakika bekletilerek sabit tartıma getirildi. Vezin kapları bir desikatöre alındı, soğuyana kadar bekletildi. Vezin kabının darası tartıldı, içine bir gram karvedilol numunesi eklendi ve elde edilen toplam tartım not alındı. 105°C' lik etüvde 3 saat bekletildi, soğuması için desikatöre alındı. Soğuduktan sonra tartımı alındı ve şu formüle göre kurutma kaybı hesaplandı [40] :

$$\% \text{ Kurutma Kaybı} = \frac{B - C}{B - A} \times 100$$

A: Sabit tartıma getirilmiş vezin kabının boş ağırlığı

B: Vezin kabının numune ile birlikte dolu ağırlığı

C : Kurutma kaybı işleminden sonra vezin kabının numune ile birlikte ağırlığı

Karl- Fisher cihazı ile de nem içeriği kontrol edildi.

3.2.9 Sülfat Külü Testi

Porselen bir kroze 600 °C'lik kül fırınında 30 dakika bekletilerek sabit tartıma getirildi. Daha sonra kroze desikatöre alındı, soğuduktan sonra darası tartıldı, içine yaklaşık 1 gram karvedilol numunesi eklendi ve darası ile birlikte tartımı alındı. Üzerine 2 ml sülfürik asit eklendi, bek alevinde beyaz duman çıkışı bitinceye dek ısıtıldı, daha sonra 600°C' lik kül fırınında iki saat bekletildi. İki saatin sonunda desikatörde soğutuldu ve tartımı alındı. Şu formüle göre kalıntının yüzdesi hesaplandı [41]:

$$\frac{A - B}{C - B} \times 100$$

A: Sabit ağırlığa kadar yakıldıktan sonraki numunenin kroze ile birlikte ağırlığı

B: Sabit tartıma getirilmiş krozenin boş ağırlığı

C: Numunenin kroze ile birlikte ağırlığı

3.2.10 Miktar Tayini

Paralel iki çalışma yapıldı. Yaklaşık 350 miligram ağırlığında üç tane numune tartıldı, 60 ml susuz asetik asit içinde çözüldü. Potansiyometrik titratör cihazı ile Mettler Toledo DG-113-SC (1 M LiCl/EtOH) elektrot kullanılarak 0.1 M Perklorik asit ile dönüm noktası potansiyometrik olarak belirlendi. Madde miktarı şu formüle göre hesaplandı:

% Karvedilol Miktar Tayini (kuru madde üzerinden)

$$\frac{V_N \times f \times 40.65 \times 100}{W \times (100 - L)} \times 100$$

V: Kullanılan titrantın hacmi (ml)

W: Numune tartımı (mg)

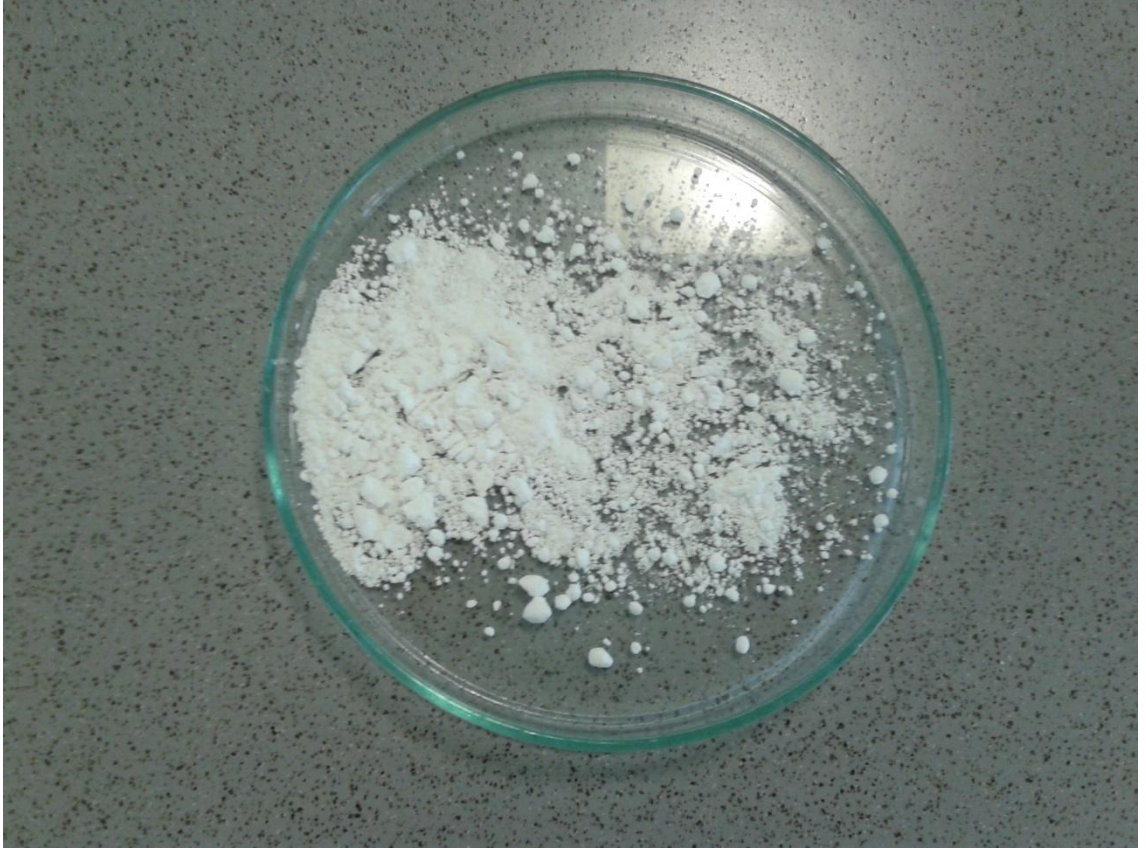
f: Kullanılan titrantın faktörü

L : Kurutma kaybı

3.3 Sonuçlar

3.3.1 Görünüş ve znrlk Sonucu

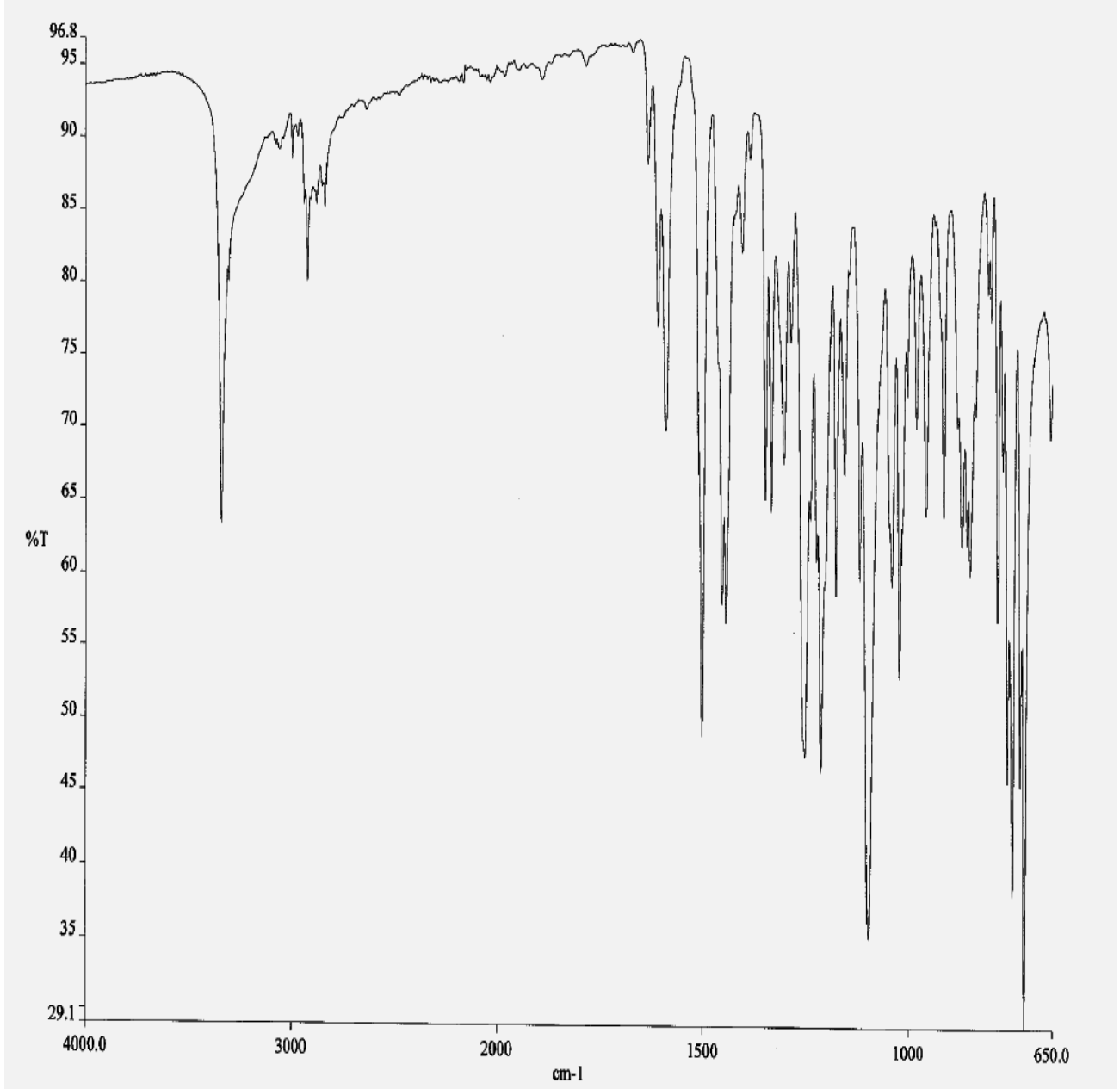
3.2.1' de belirtildiği gibi karvedilolün görünüşü incelendi, spesifikasyonları tamamlanmış ve onaylanmış bir karvedilol numunesiyle karşılaştırıldı. Etken maddenin beklendildiği gibi beyaz kristal toz olduğu görüldü.



şekil 3.2 Karvedilolün görünüşü

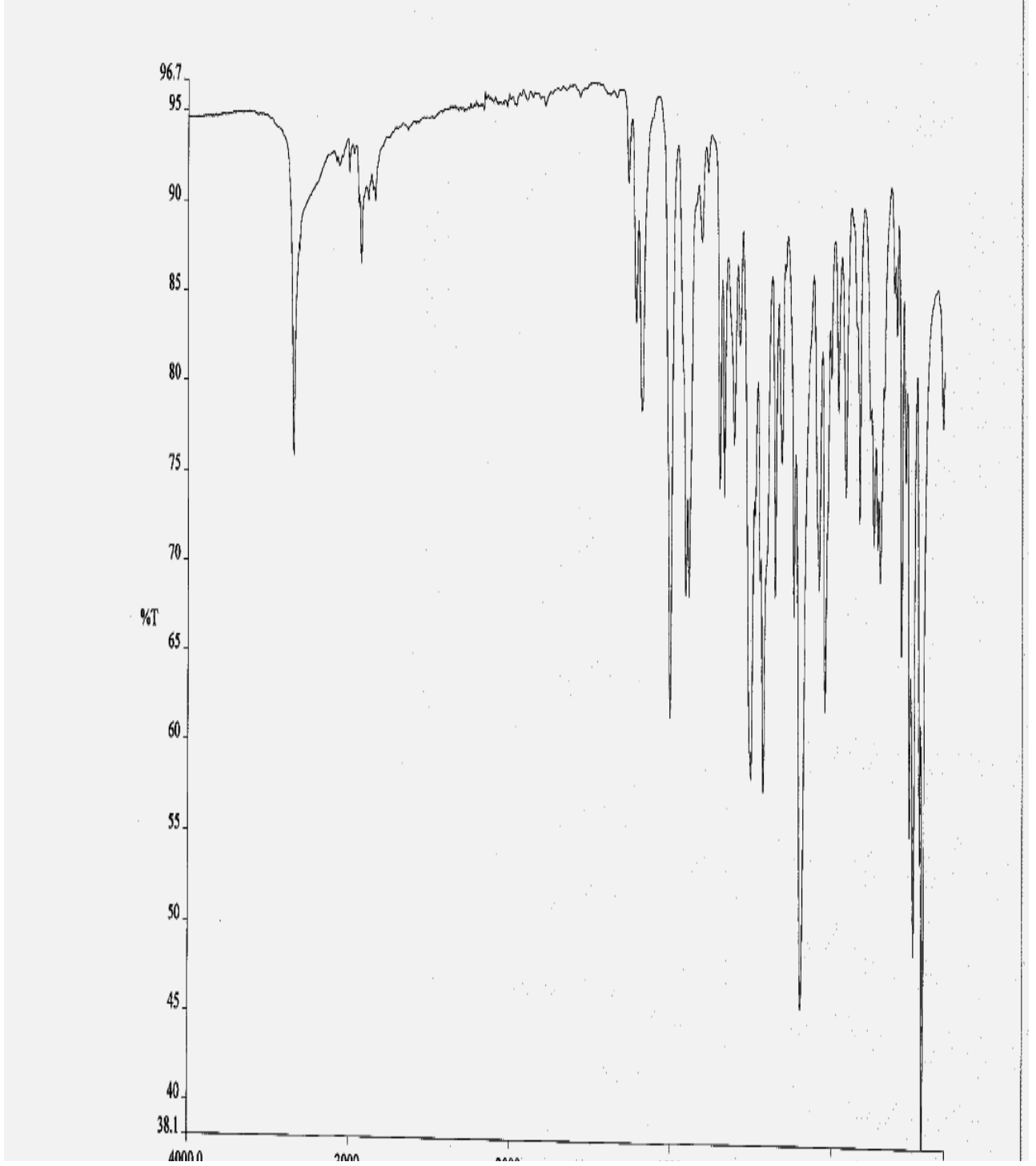
3.3.2 İnfrared Tanıma Testi Sonucu

Karvedilol numunesinin $4000.0\text{--}650.0\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında üç kez infrared spektrumu çekildi, bir karvedilol standart numunesinin spektrumu ile karşılaştırıldı. Her ikisi de aynı dalga sayılarında benzer yoğunlukta absorpsiyon gösterdi. İki spektrum çakıştırıldı ve aralarında % 99.59 uyum görüldü. (şekil 3.6) Bu test, etken maddenin tanınması amacıyla yapıldı.

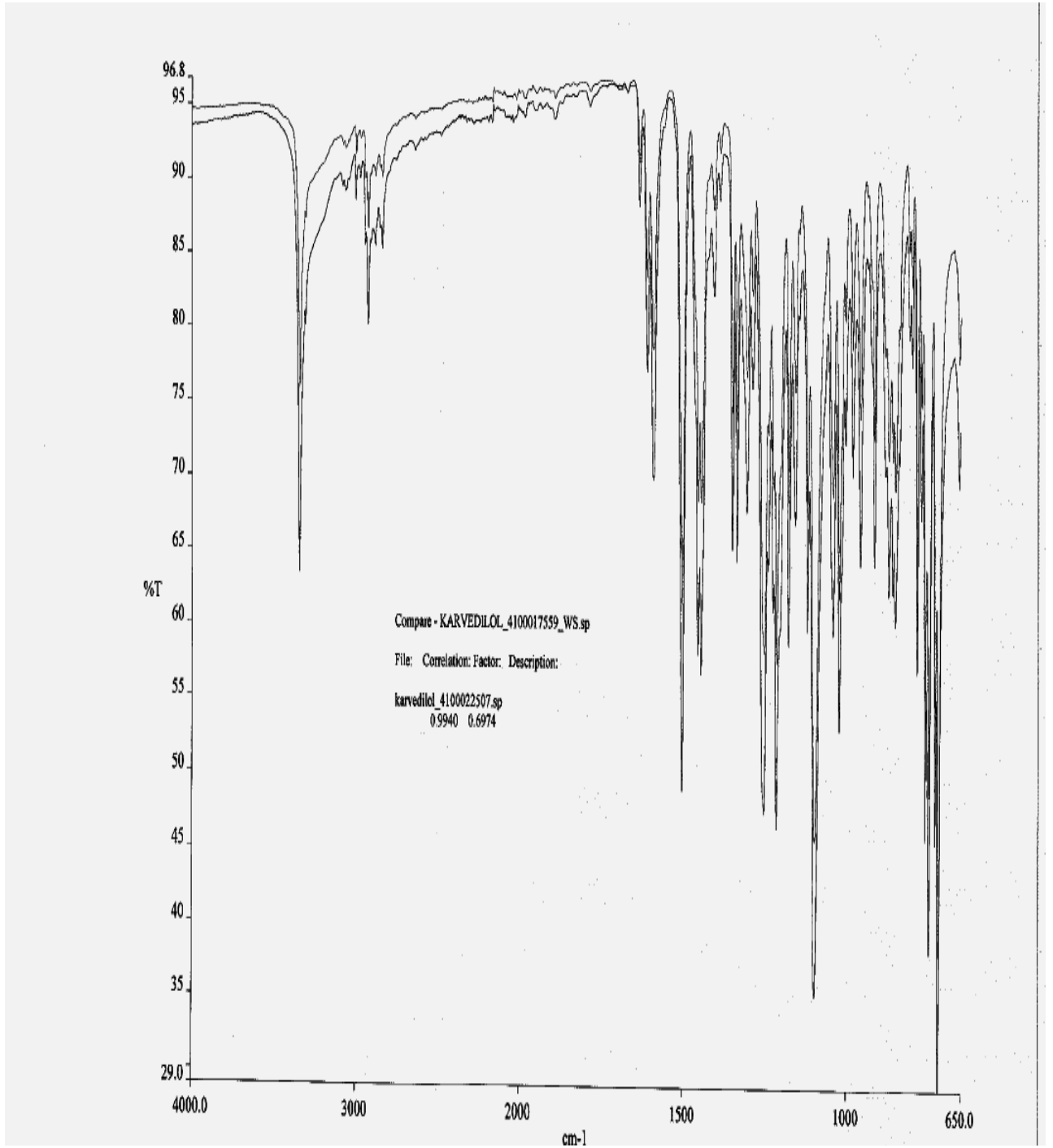


Şekil 3.3 Karvedilol standardının infrared spektrumu

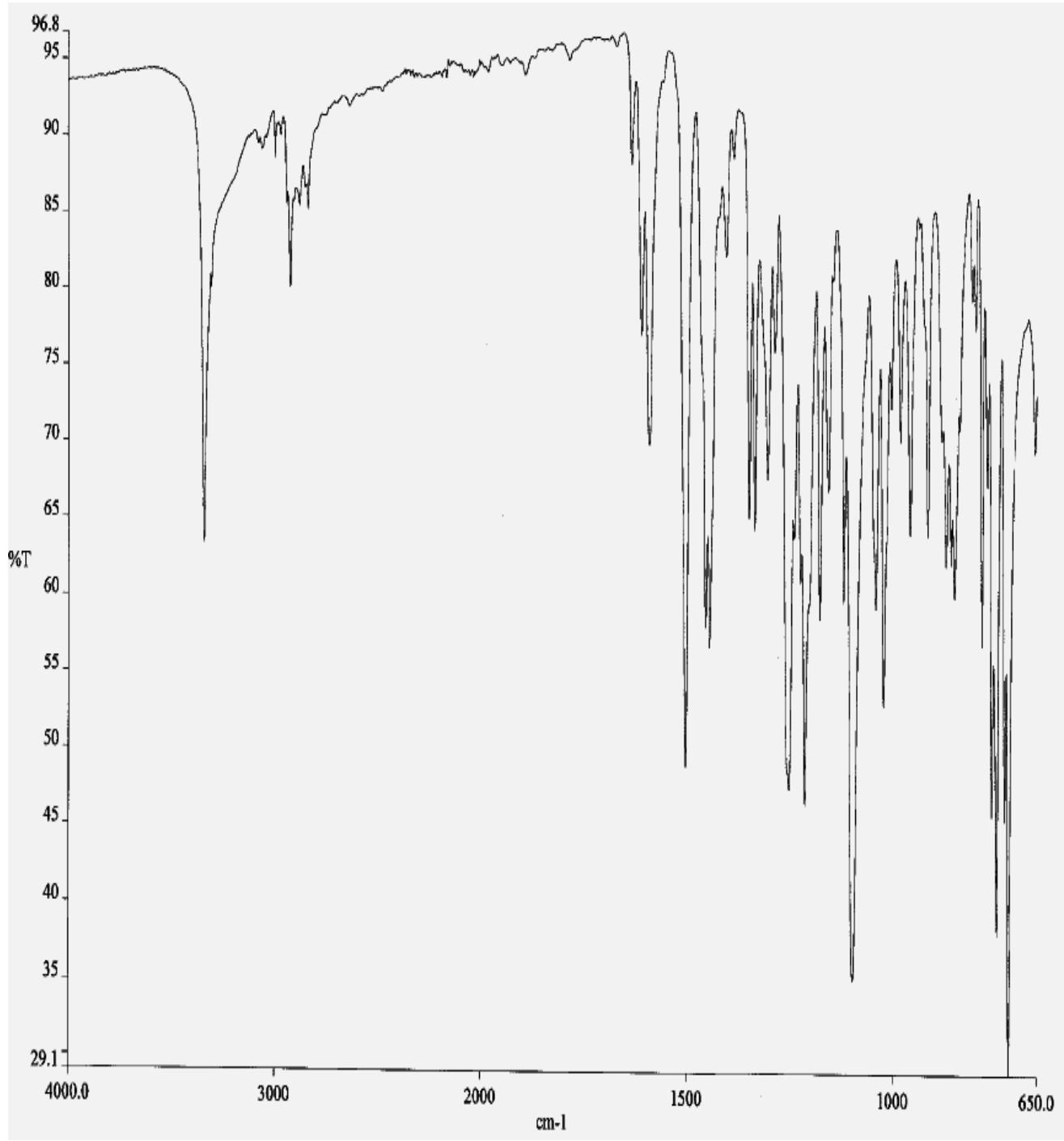
Numune spektrumları, yukarıda görülen infrared spektrumu ile karşılaştırıldı. Minimum % 99.0 uyum göstermesi beklendi.



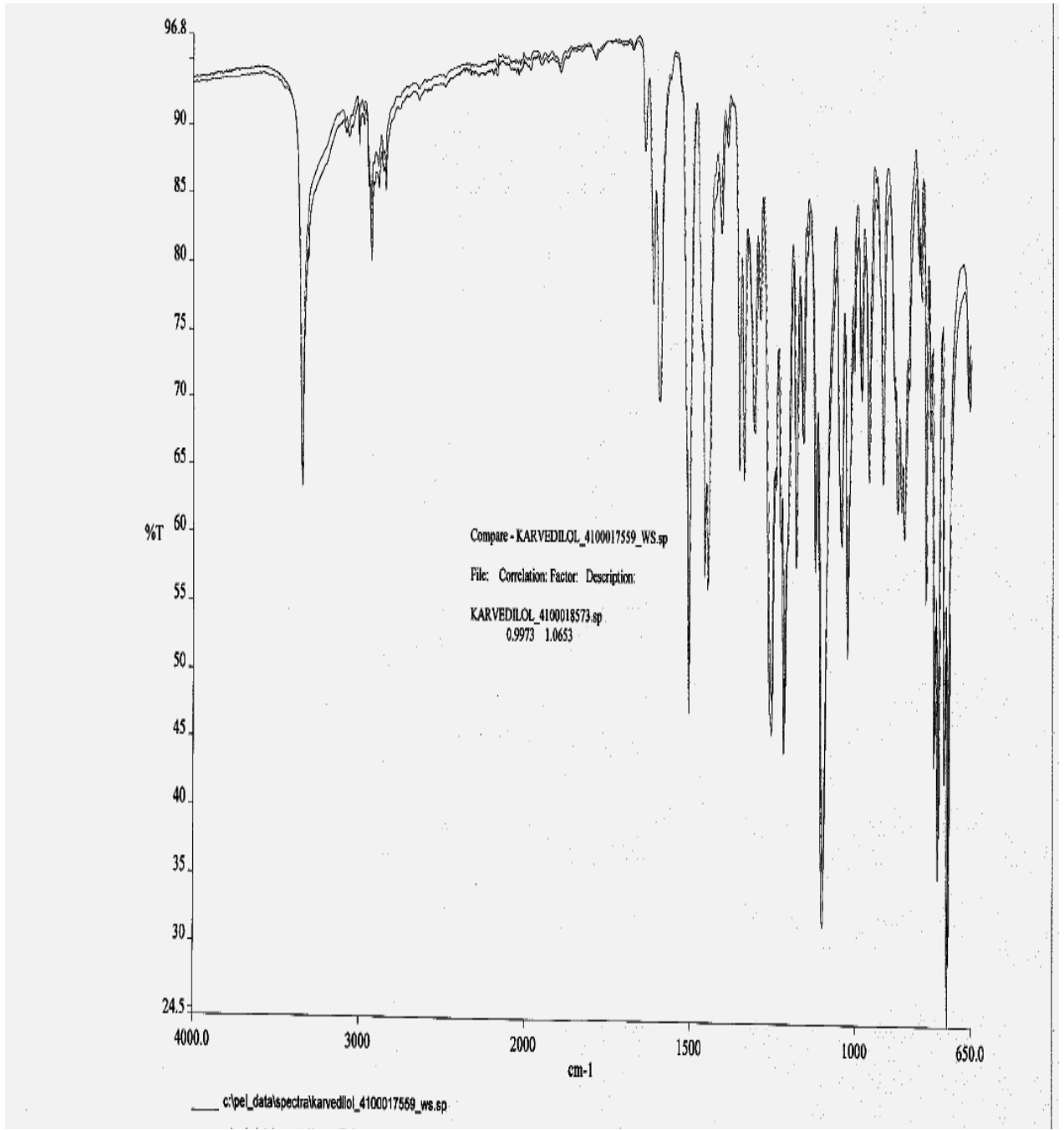
Şekil 3.4 Birinci çalışma infrared spektrumu



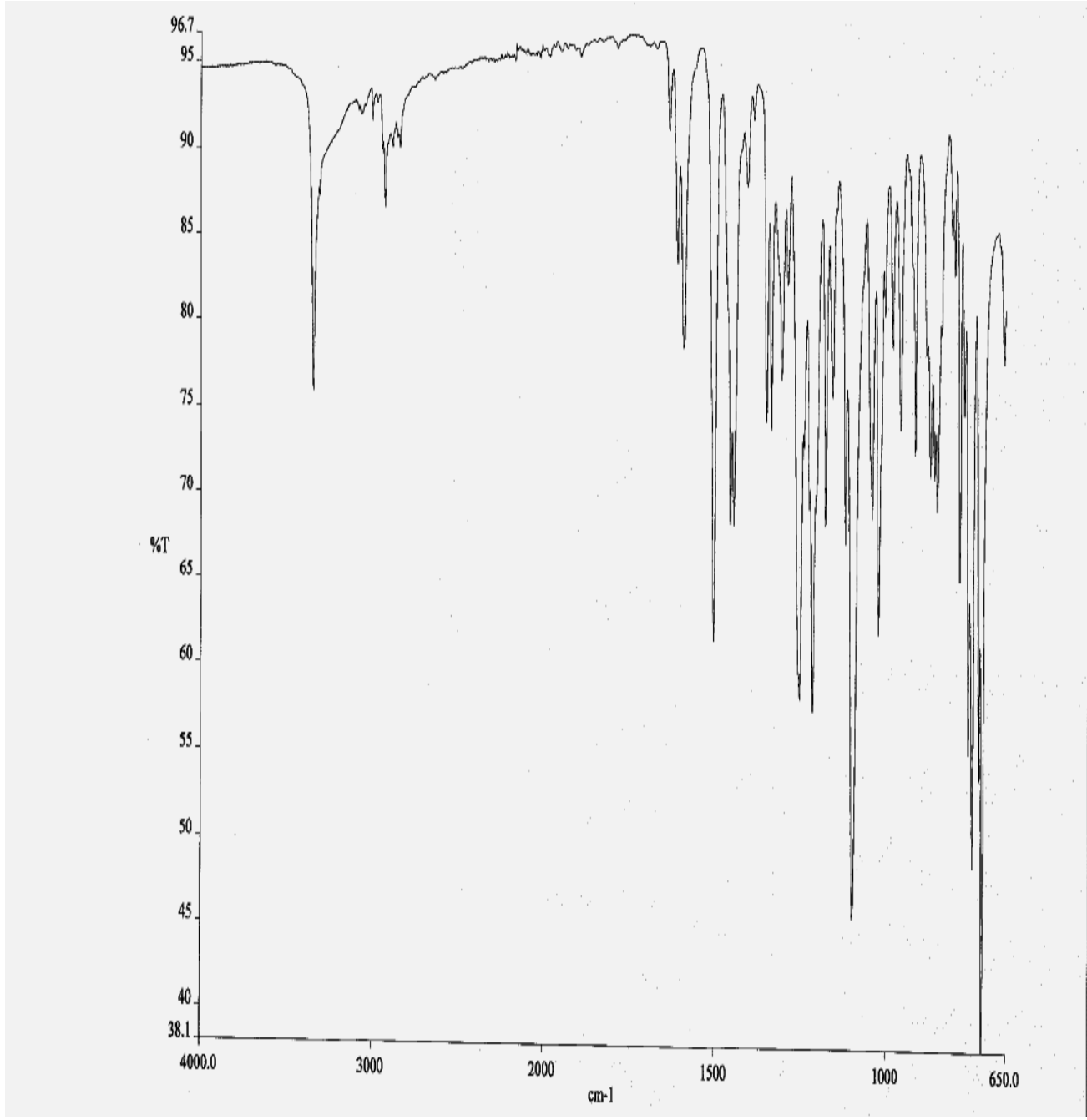
Şekil 3.5 Standart ve birinci çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali



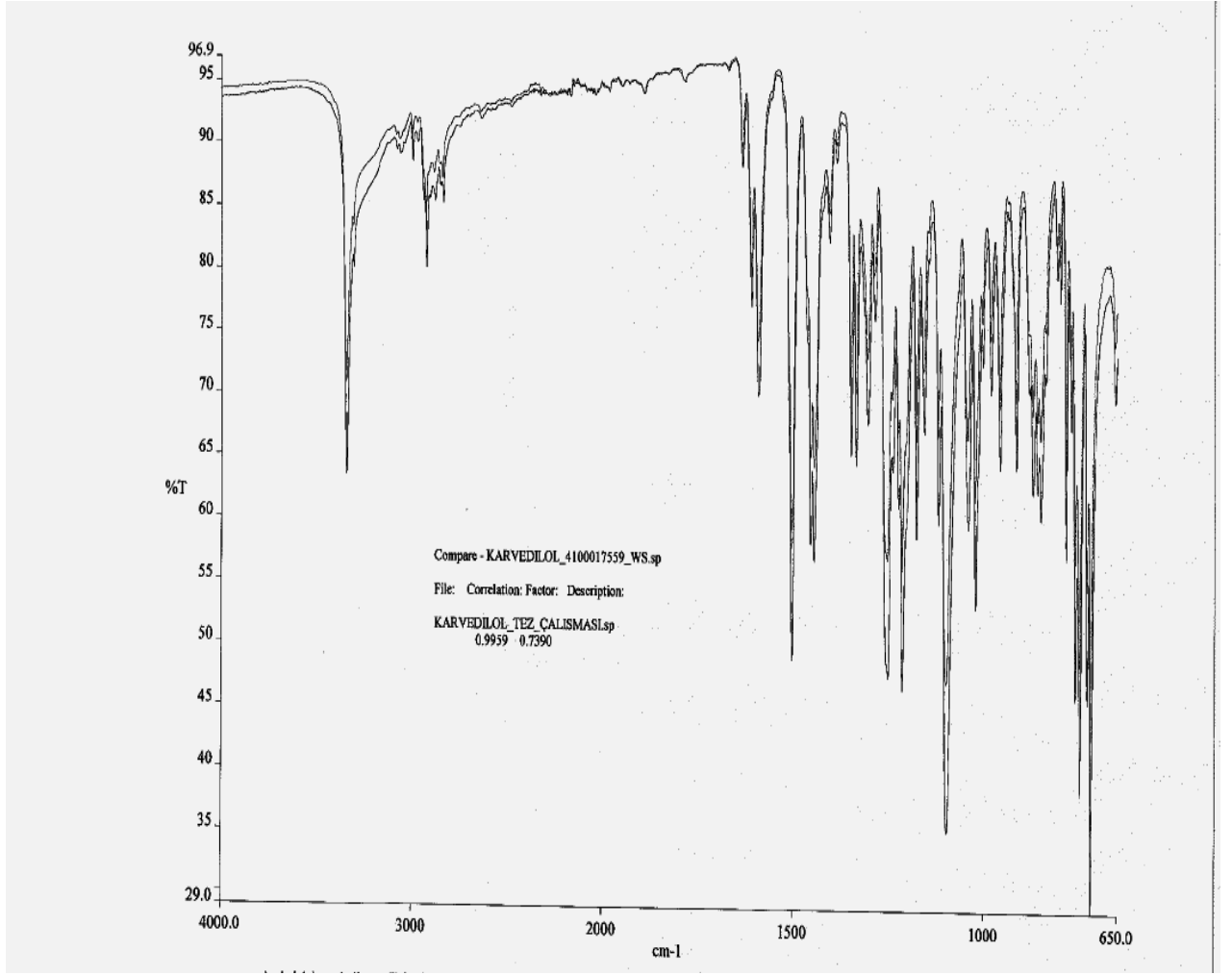
Şekil 3.6 İkinci çalışma infrared spektrumu



Şekil 3.7 Standart ve ikinci çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali



Şekil 3.8 Üçüncü çalışma infrared spektrumu

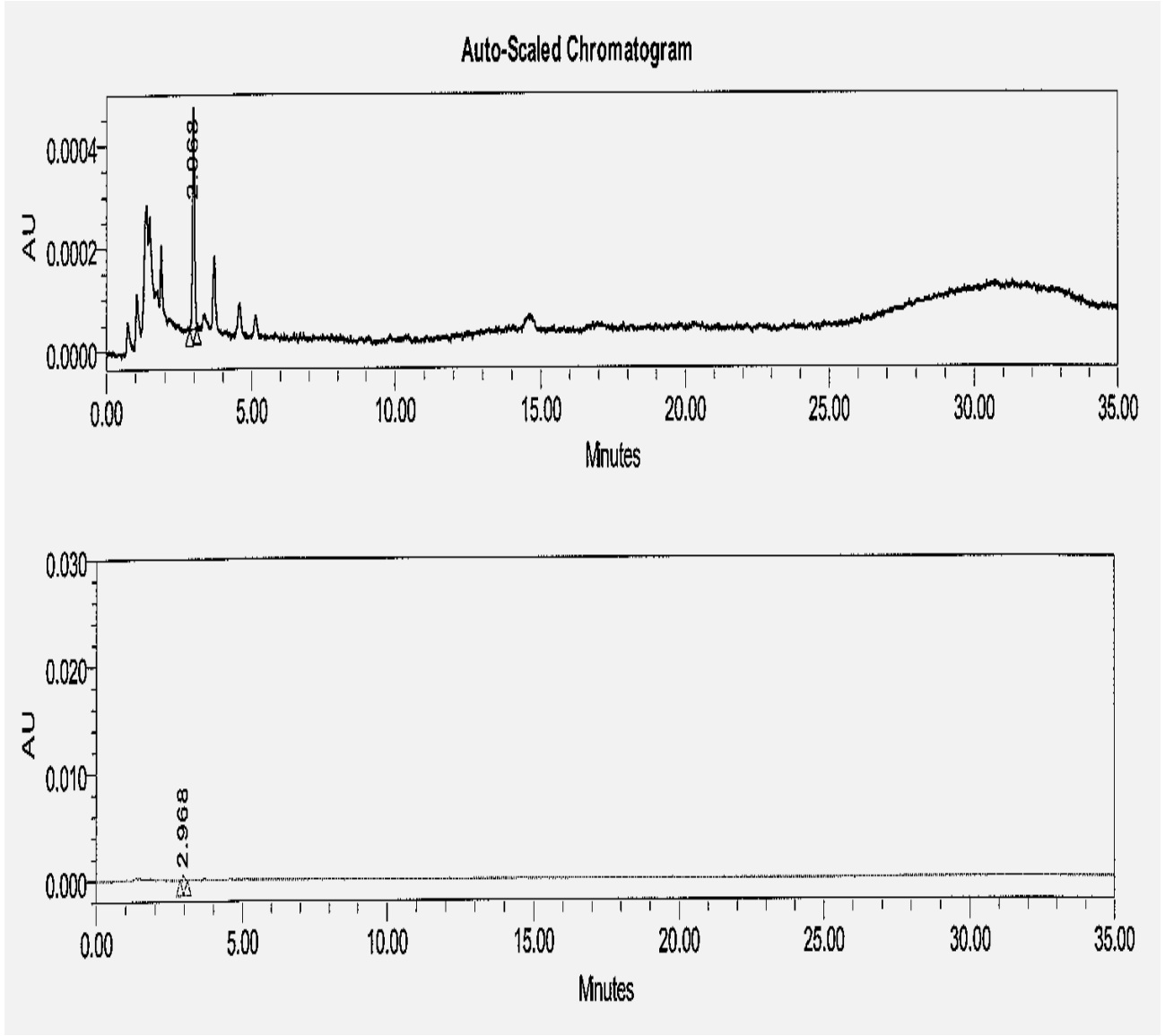


Şekil 3.9 Standart ve üçüncü çalışma kromatogramlarının karşılaştırılmış hali

3.3.3 Safsızlık Testi Sonucu

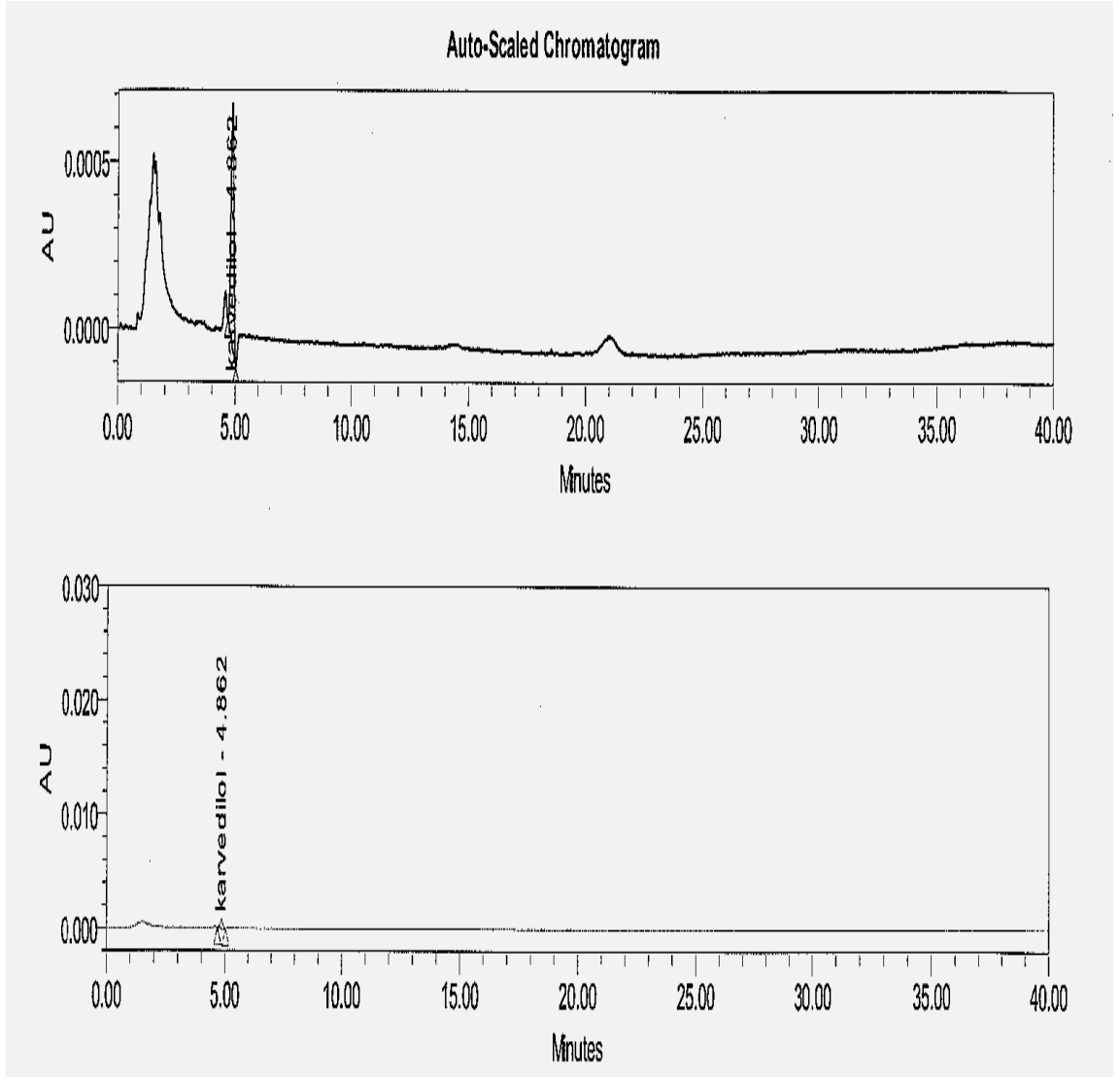
Karvedilolün safsızlık tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi metodu kullanıldı. 3.2.3' te belirtilen kromatografik şartlar sağlandı, çözeltiler hazırlandı. Farklı zamanlarda toplam 3 çalışma yapıldı. 3.2.3.6' da belirtildiği gibi önce bir mobil faz enjeksiyonu verildi. Sistemde, mobil fazdan gelen safsızlıklar belirlendi. Mobil faz enjeksiyonundan sonra sistem uygunluğu çözeltisi (referans çözelti b) enjekte edildi. Karvedilol piki ve safsızlık C piki arasındaki rezolüsyonun beklenildiği gibi 17' den büyük olduğu görüldü ve çalışılan sistemin uygun olduğu sonucuna varıldı.

Daha sonra test çözeltisi-1, test çözeltisi-2, referans çözelti a-1 , referans çözelti a-2 ve referans çözelti c enjekte edildi.



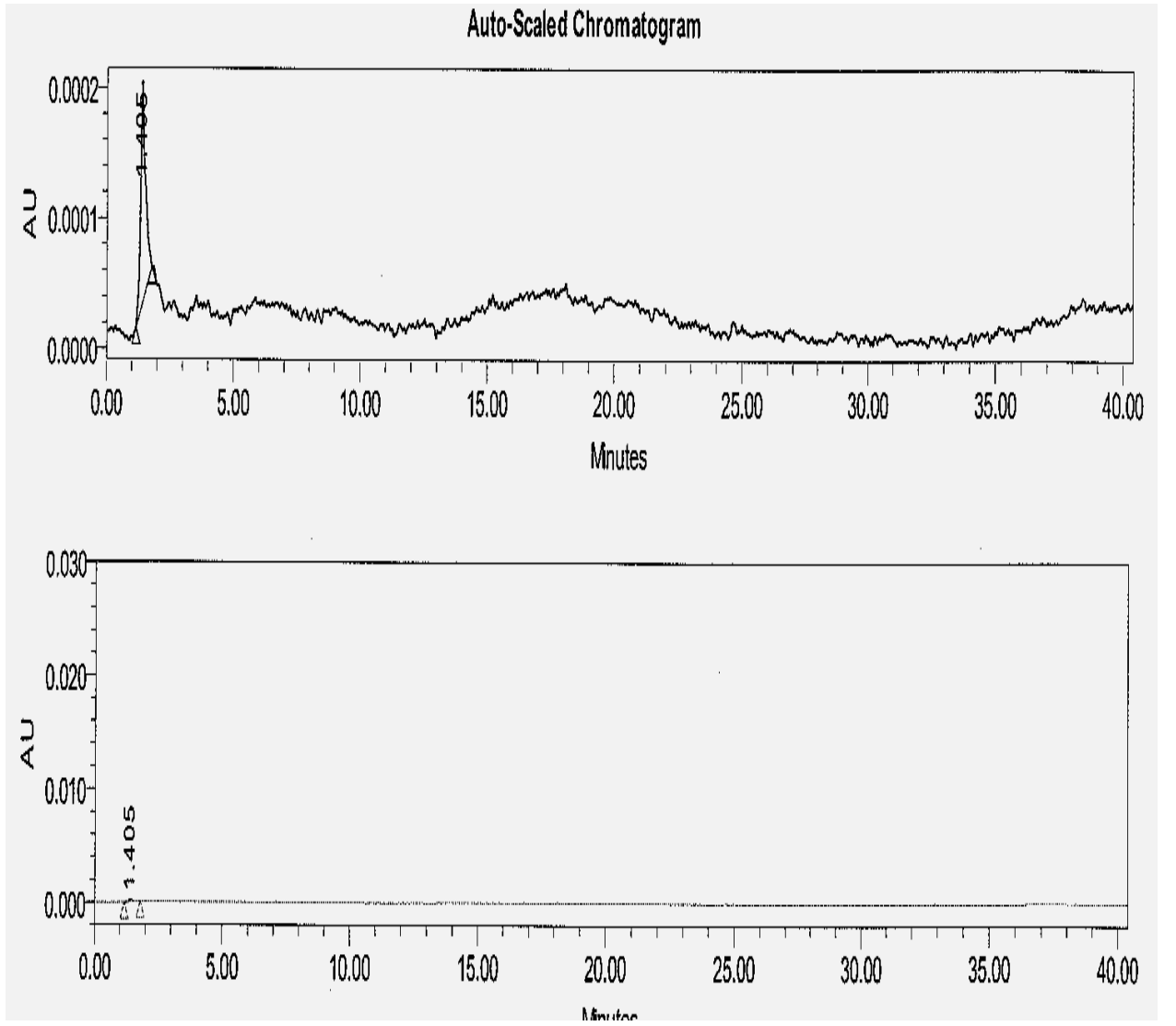
Şekil 3.10 Birinci çalışma mobil faz enjeksiyonu

Yukarıdaki şekilde görülen mobil faz enjeksiyonunda 2113 alanlı safsızlık piki görülmüştür. Test çözeltilerinde, bu pikin çıktığı alıkonma zamanına yakın zamanda görülen piklerin alanlarından, mobil fazda görülen alan çıkarılır ve hesaplama yapılır.



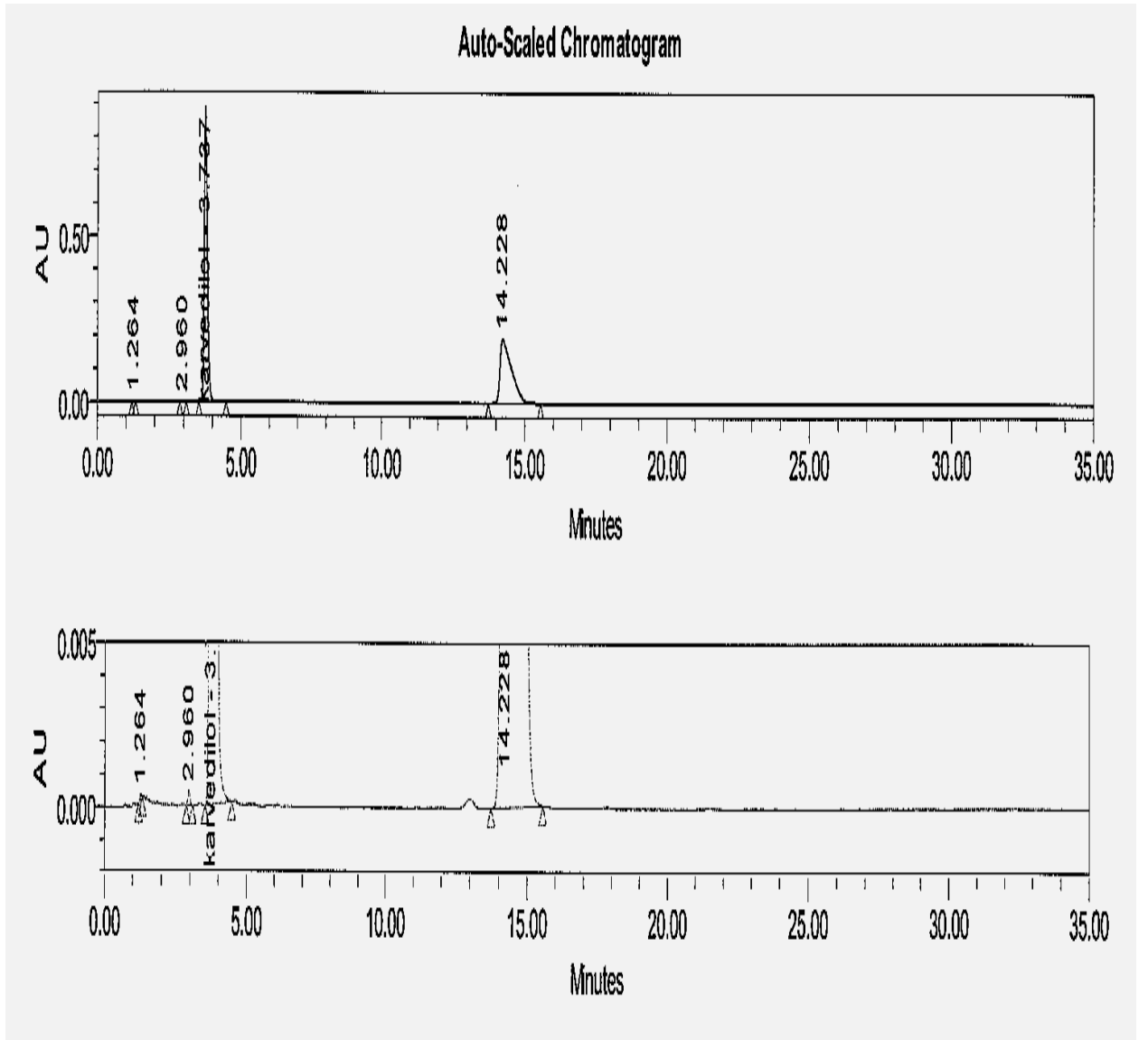
Şekil 3.11 İkinci çalışma mobil faz enjeksiyonu

Yukarıdaki şekilde görülen mobil faz enjeksiyonunda 6242 alanlı safsızlık piki görülmüştür. Test çözeltilerinde, bu pikin çıktığı retansiyon zamanına yakın zamanda görülen piklerin alanlarından, mobil fazda görülen alan çıkarılır ve hesaplama yapılır.



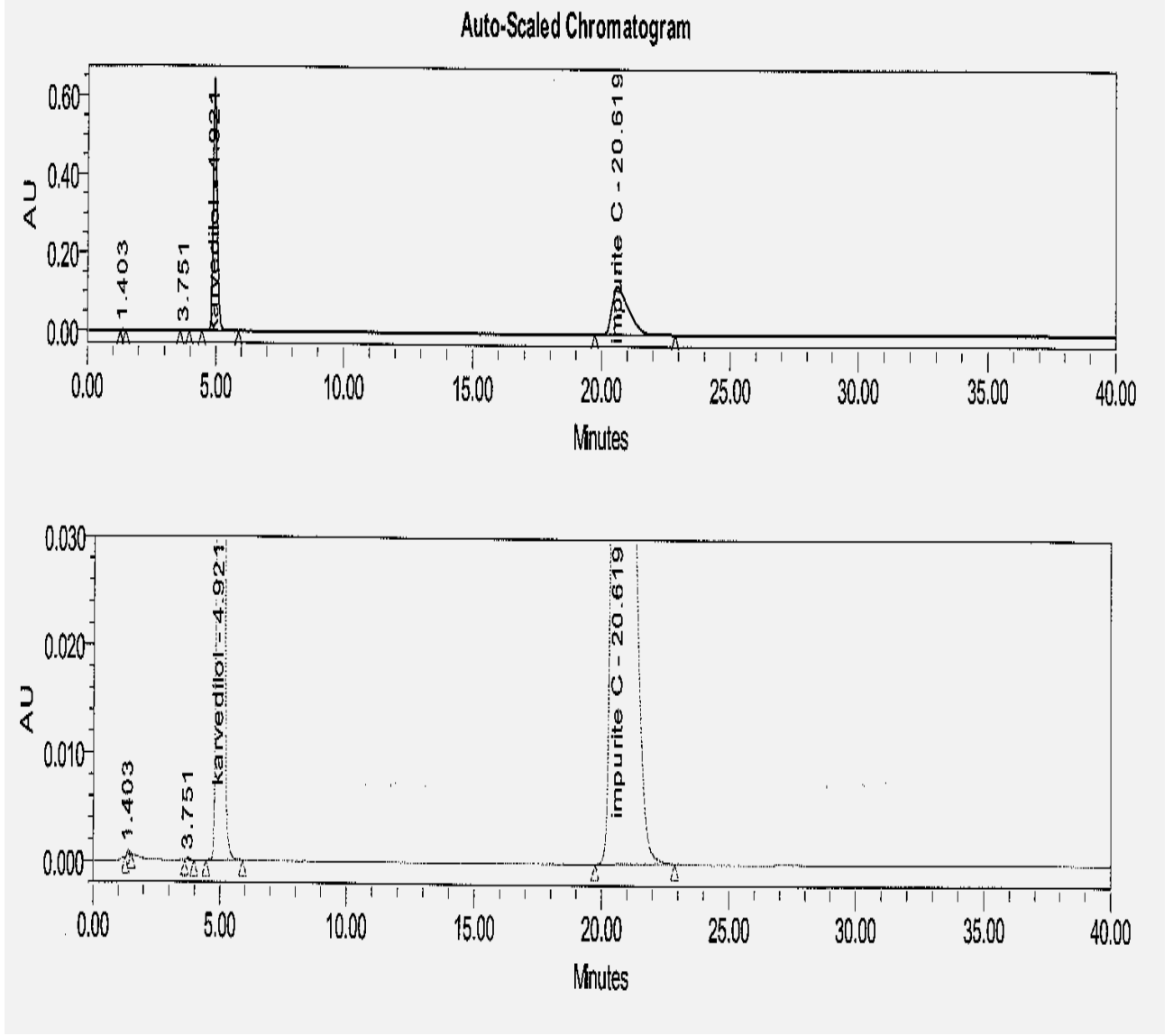
Şekil 3.12 Üçüncü çalışma mobil faz enjeksiyonu

Yukarıdaki şekilde görülen mobil faz enjeksiyonunda 2323 alanlı safsızlık piki görülmüştür. Test çözeltilerinde, bu pikin çıktığı retansiyon zamanına yakın zamanda görülen piklerin alanlarından, mobil fazda görülen alan çıkarılır ve hesaplama yapılır.



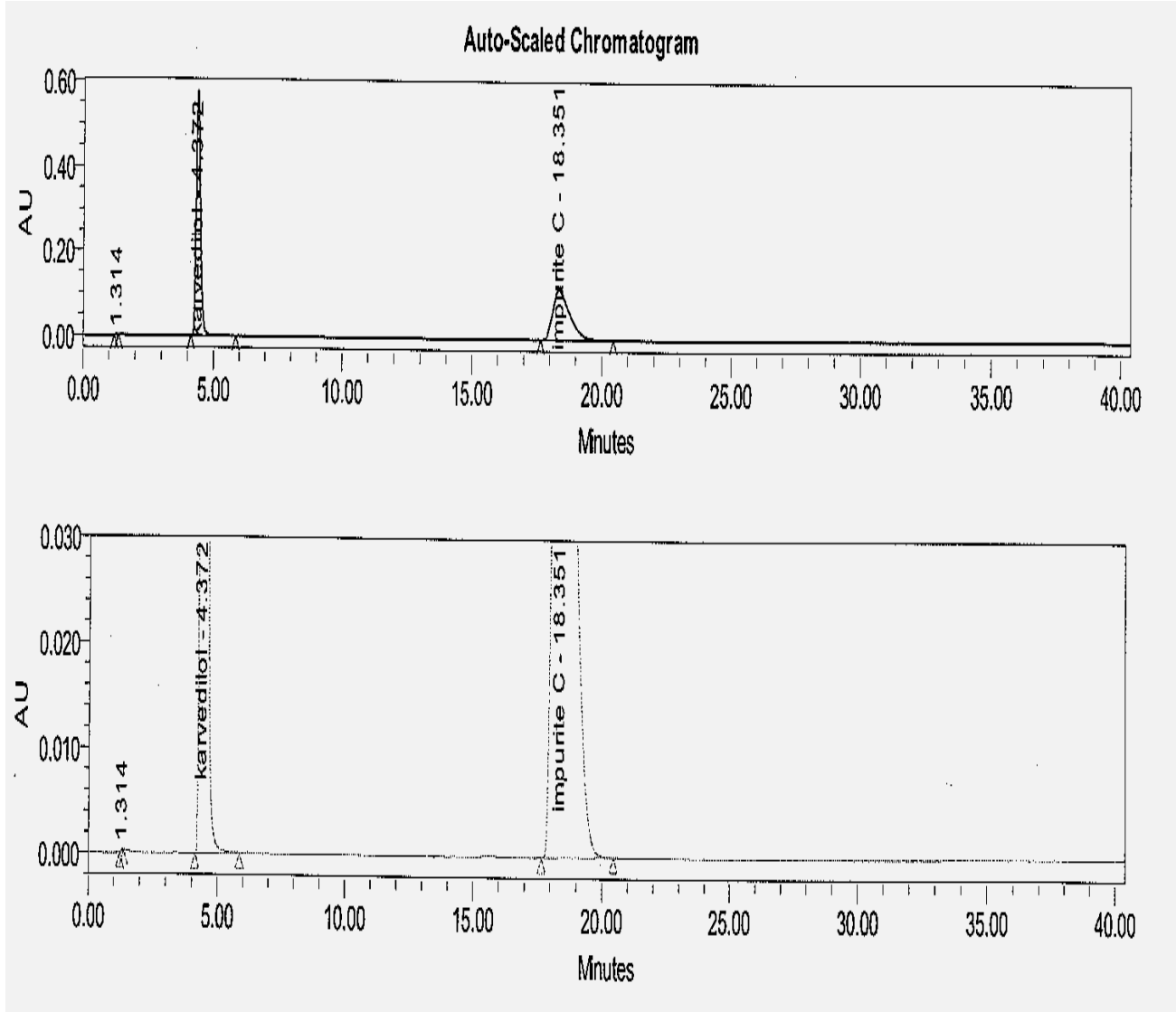
Şekil 3.13 Birinci çalışma sistem uygunluğu kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda karvedilol ve safsızlık C pikleri arasındaki rezolüsyonun 17' den büyük olması gerekliliği, sistem uygunluk parametresidir. Çalışmamda sistem uygunluğu 22.8' dir. Bu sonuç, çalışma koşullarının uygun olduğunu göstermektedir).



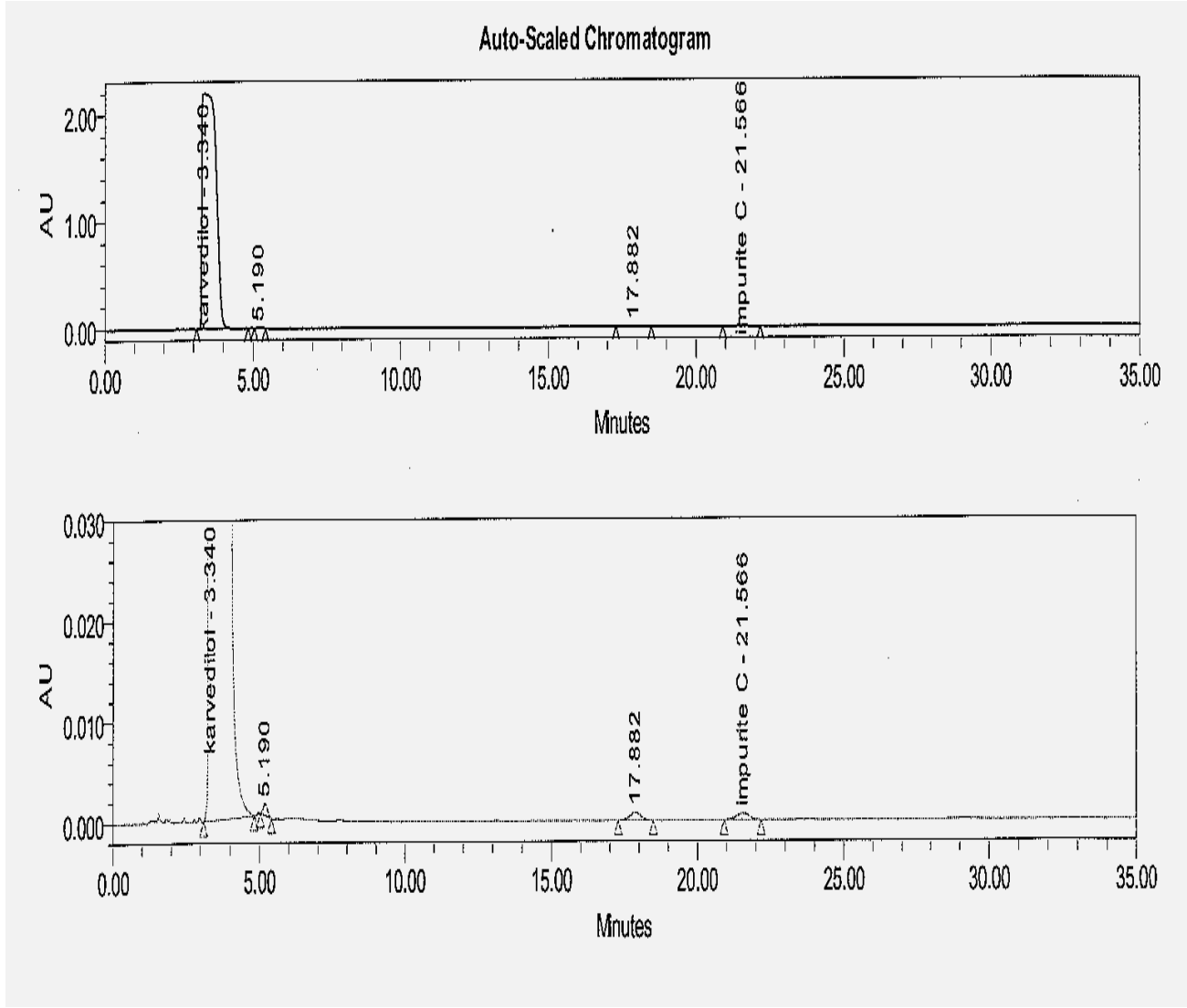
Şekil 3.14 İkinci çalışma sistem uygunluğu kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda, karvedilol ve safsızlık C pikleri arasındaki rezolüsyonun 17' den büyük olması gerekliliği, sistem uygunluk parametresidir. Çalışmamda sistem uygunluğu 21.9'dur. Bu sonuç, çalışma koşullarının uygun olduğunu göstermektedir.



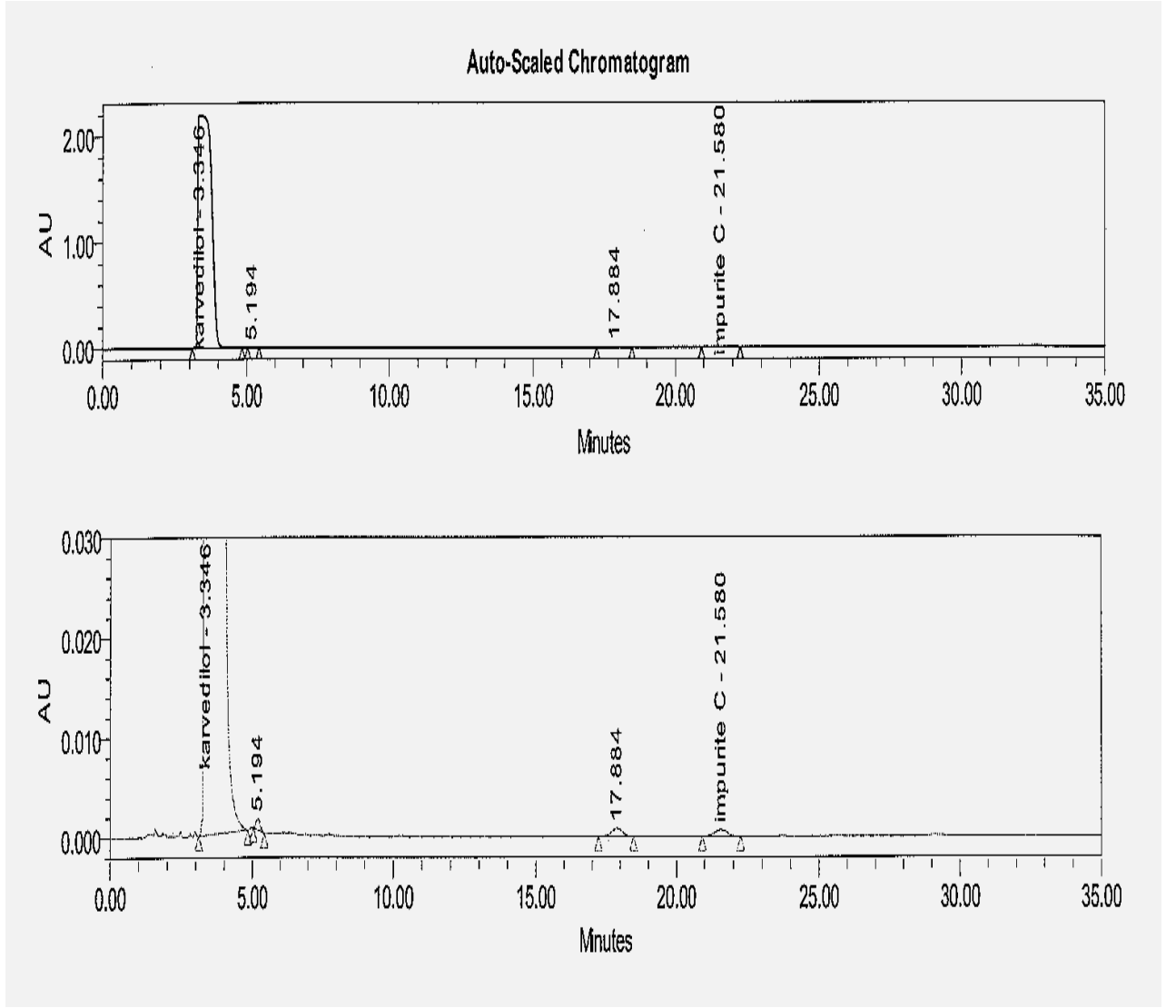
Şekil 3.15 Üçüncü çalışma sistem uygunluğu kromatogramı

Karvedilol ve safsızlık C pikleri arasındaki rezolüsyonun 17' den büyük olması gerekliliği, sistem uygunluk parametresidir. Çalışmamda sistem uygunluğu 19.3'tür. Bu sonuç, çalışma koşullarının uygun olduğunu göstermektedir.



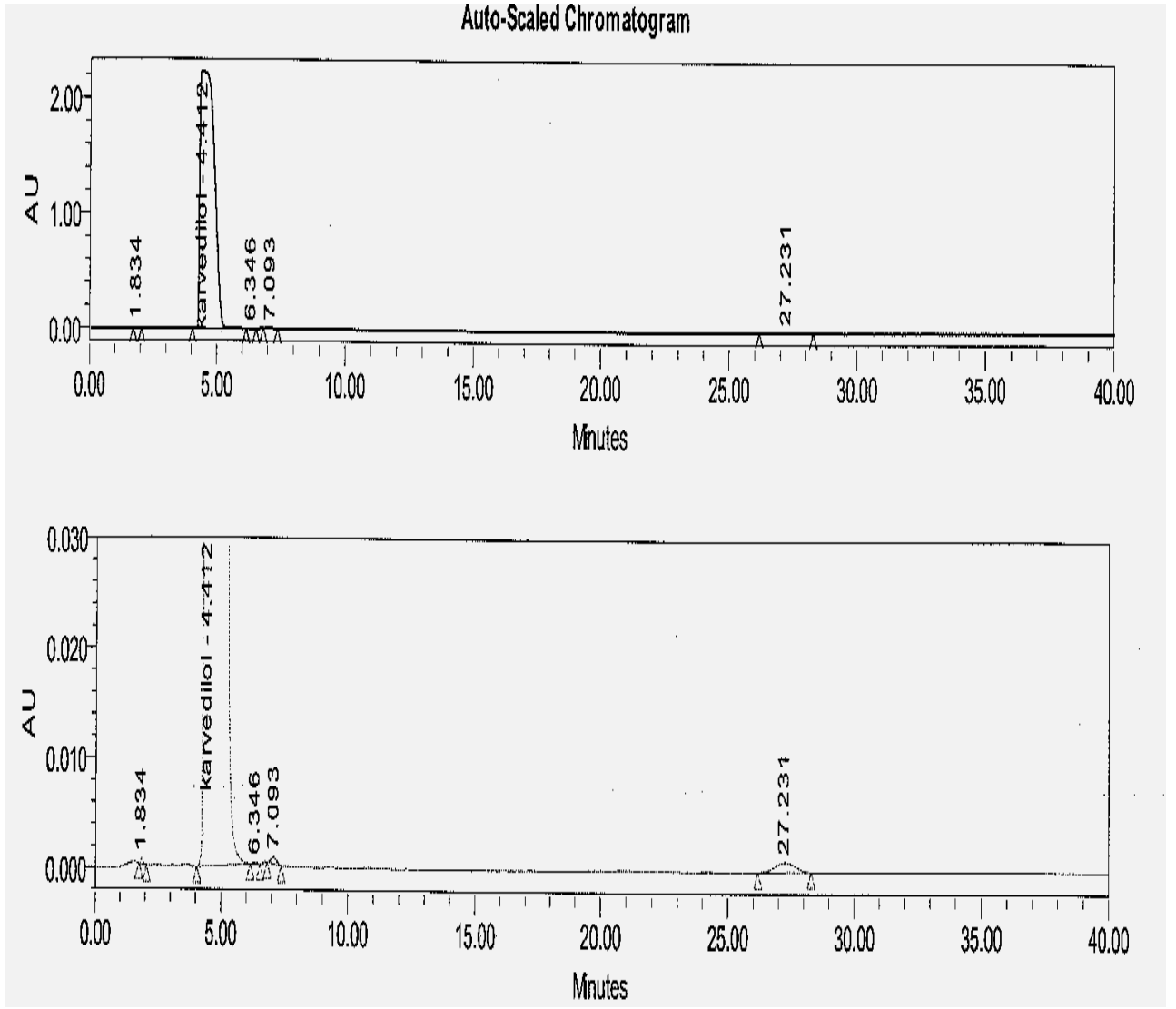
Şekil 3.16 Birinci çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 3,340. dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



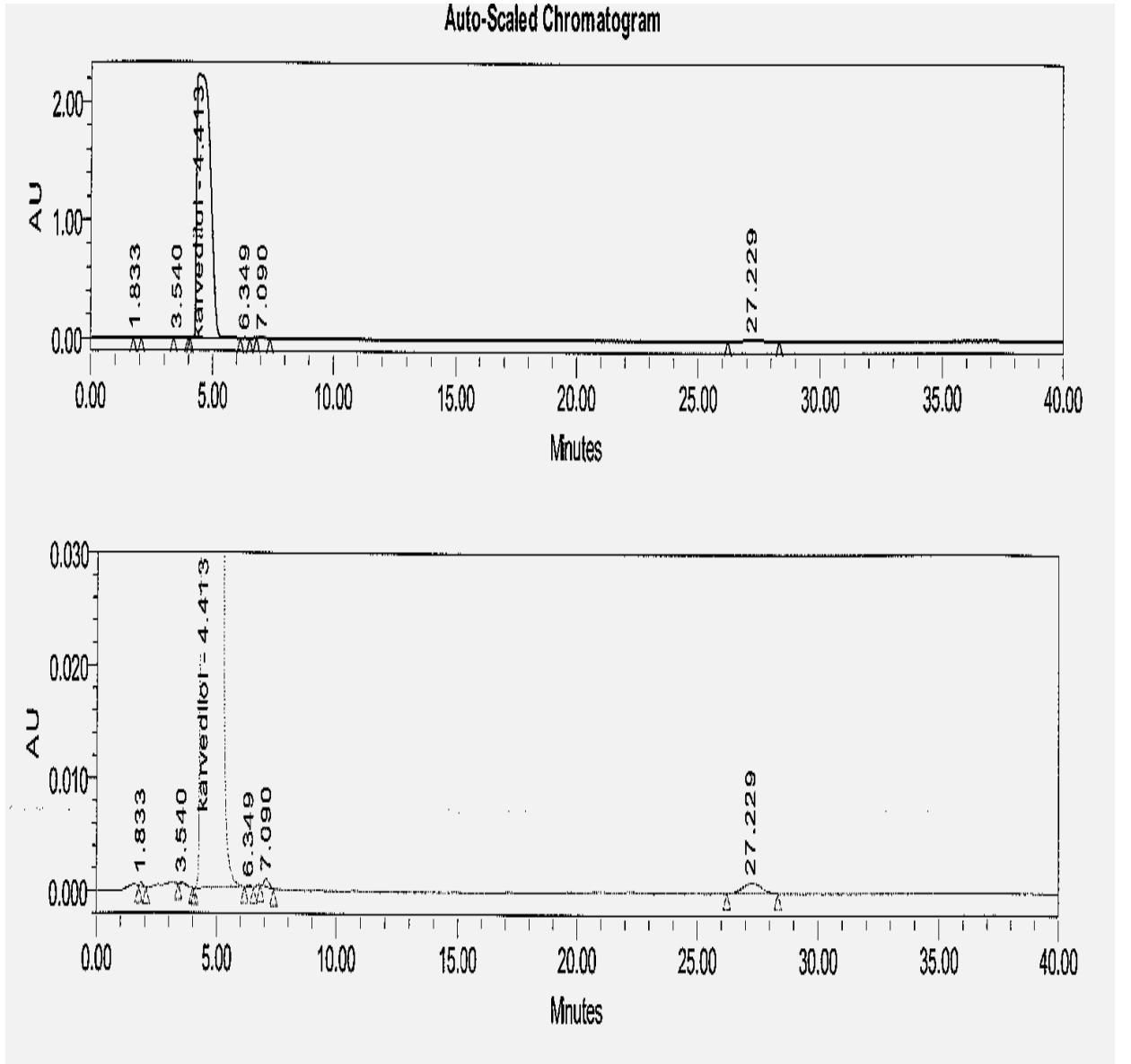
Şekil 3.17 Birinci çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 3,346. dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



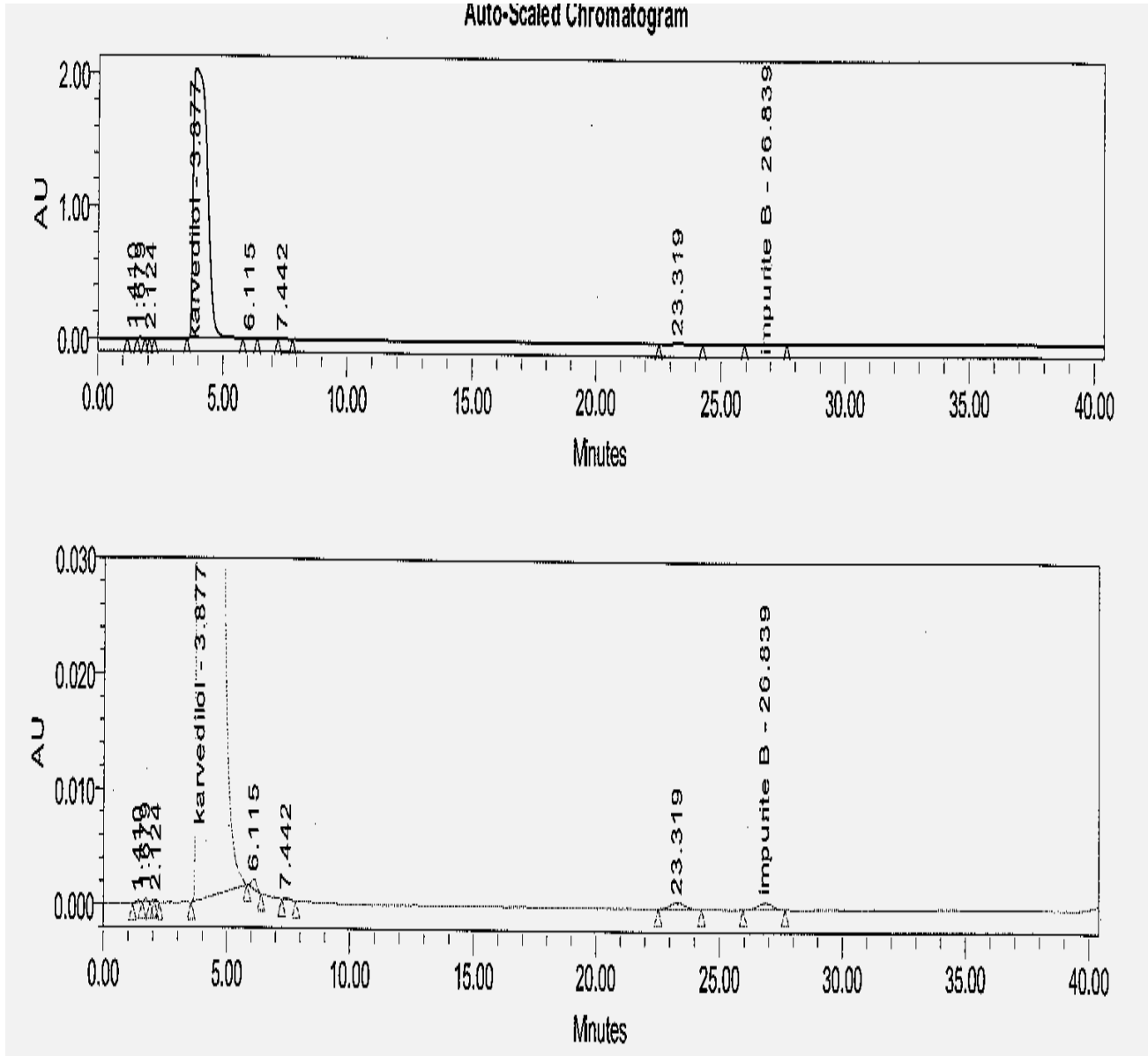
Şekil 3.18 İkinci çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 4.412 dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



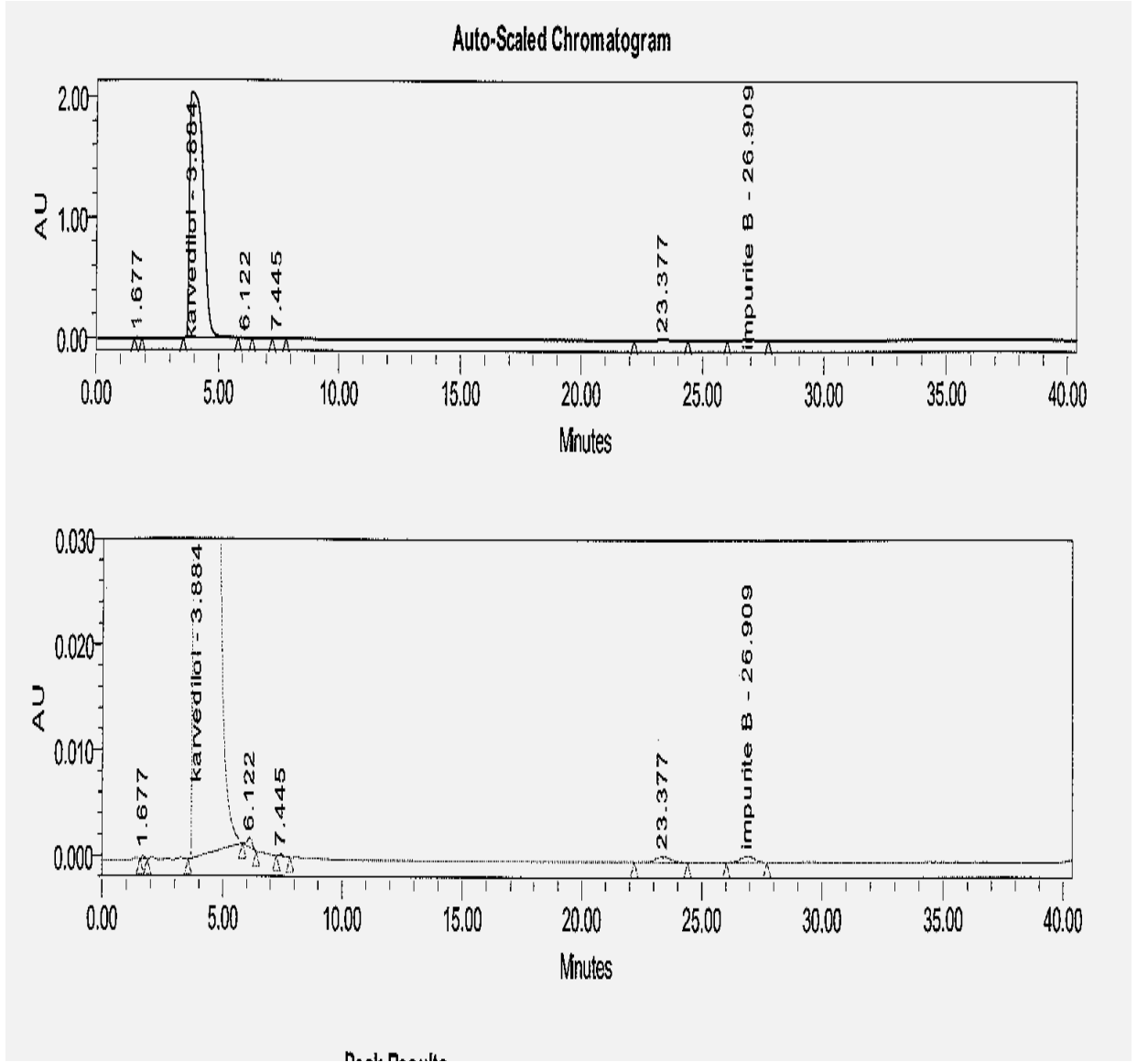
Şekil 3.19 İkinci çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 4.413 dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



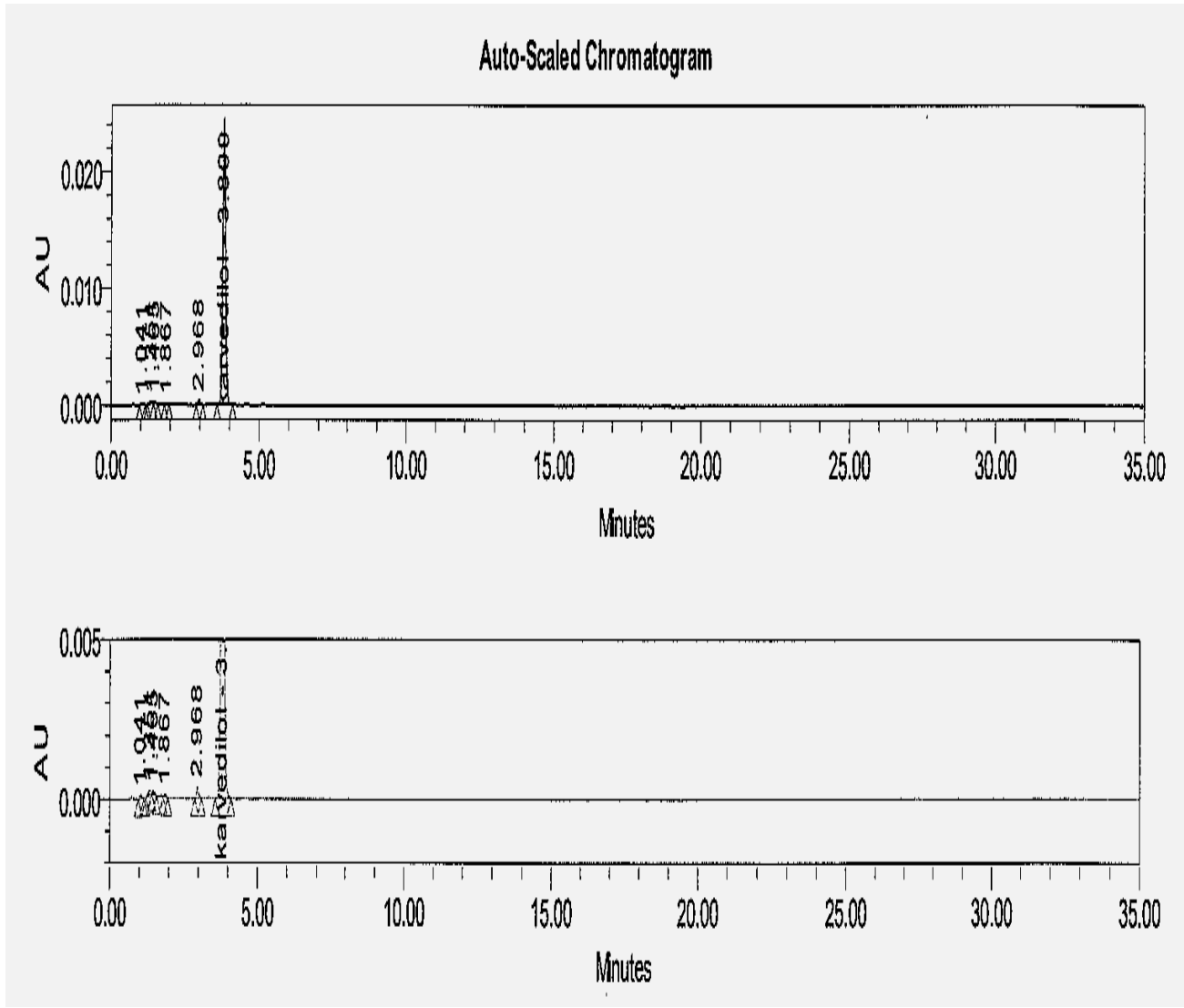
Şekil 3.20 Üçüncü çalışma test -1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 3.877 dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



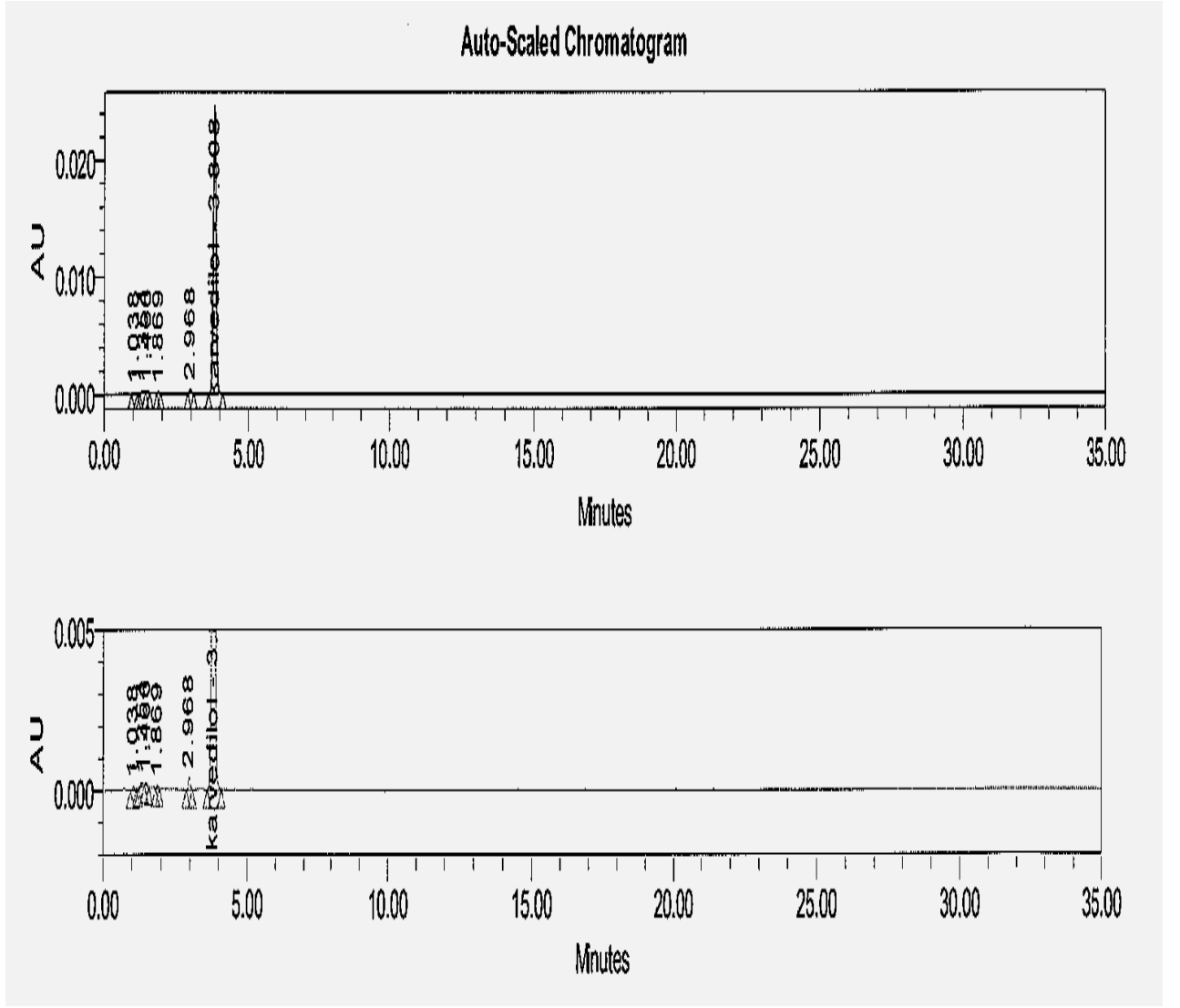
Şekil 3.21 Üçüncü çalışma test -2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda 3.884 dakikada karvedilol piki çıkmıştır. Diğer pikler numunedeki safsızlıklardır, bu safsızlıklar hesaplanmış ve limit içinde bulunmuştur.



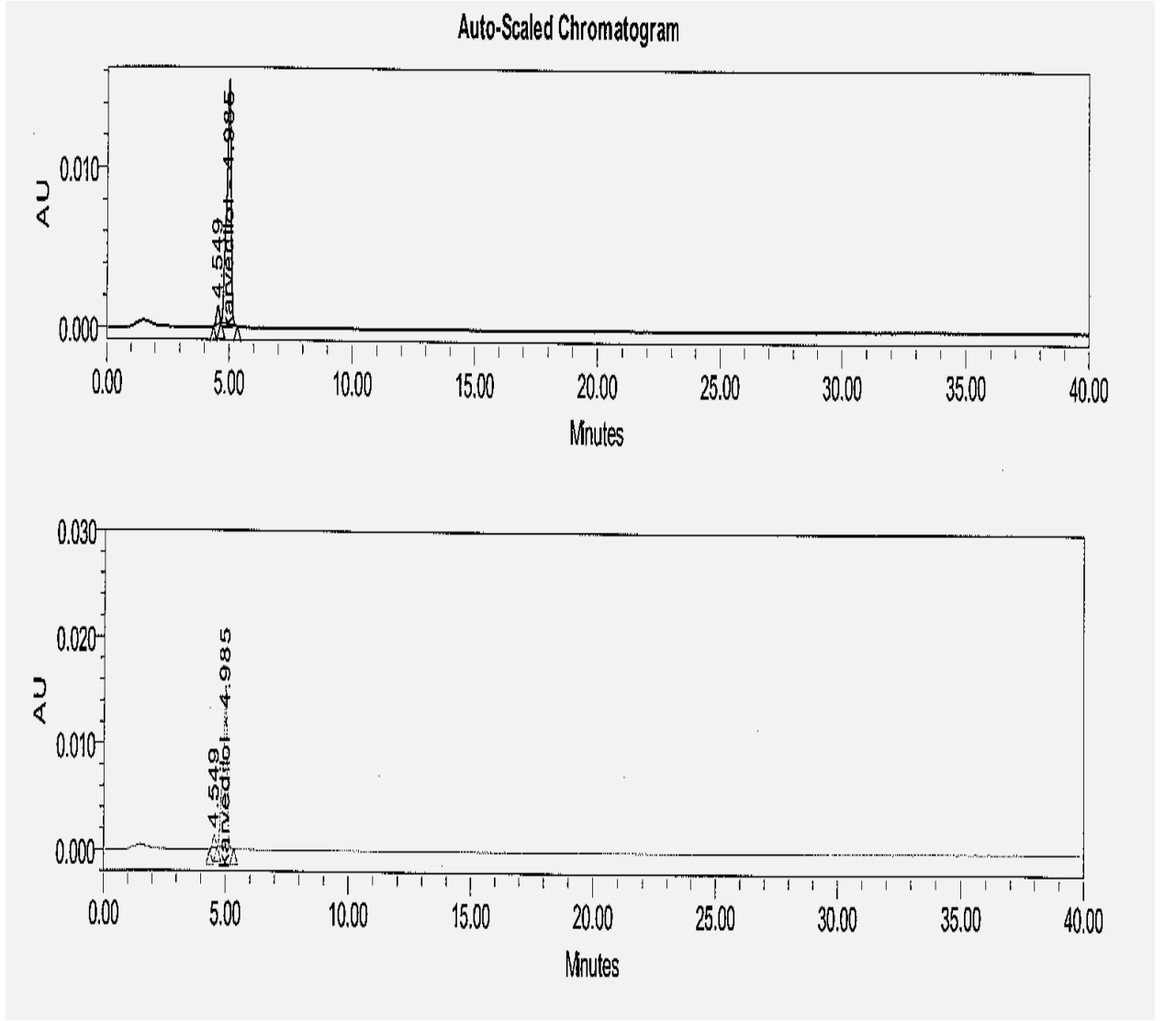
Şekil 3.22 Birinci çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık A hesaplanmasında kullanıldı.



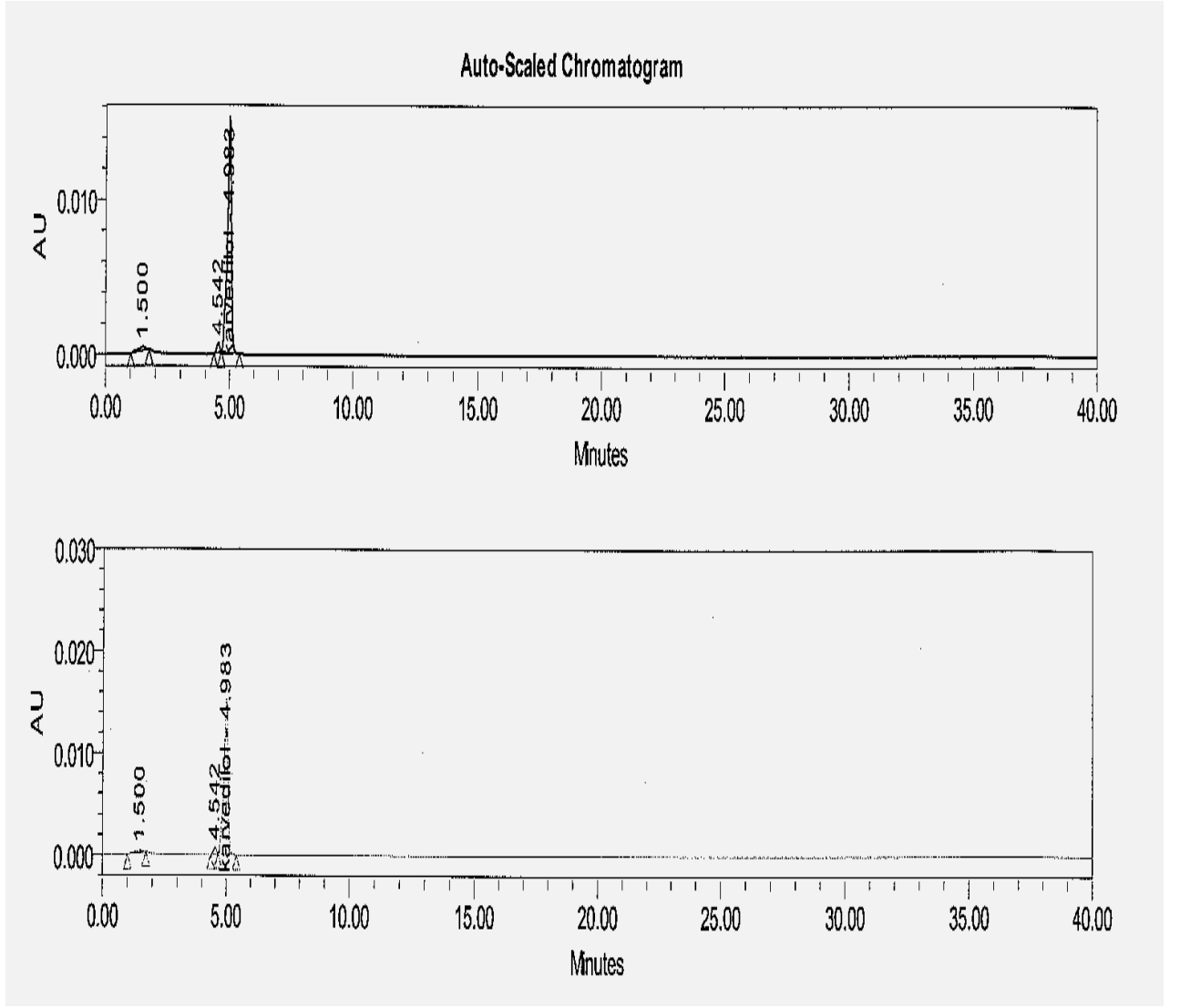
Şekil 3.23 Birinci çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık A hesaplanmasında kullanıldı.



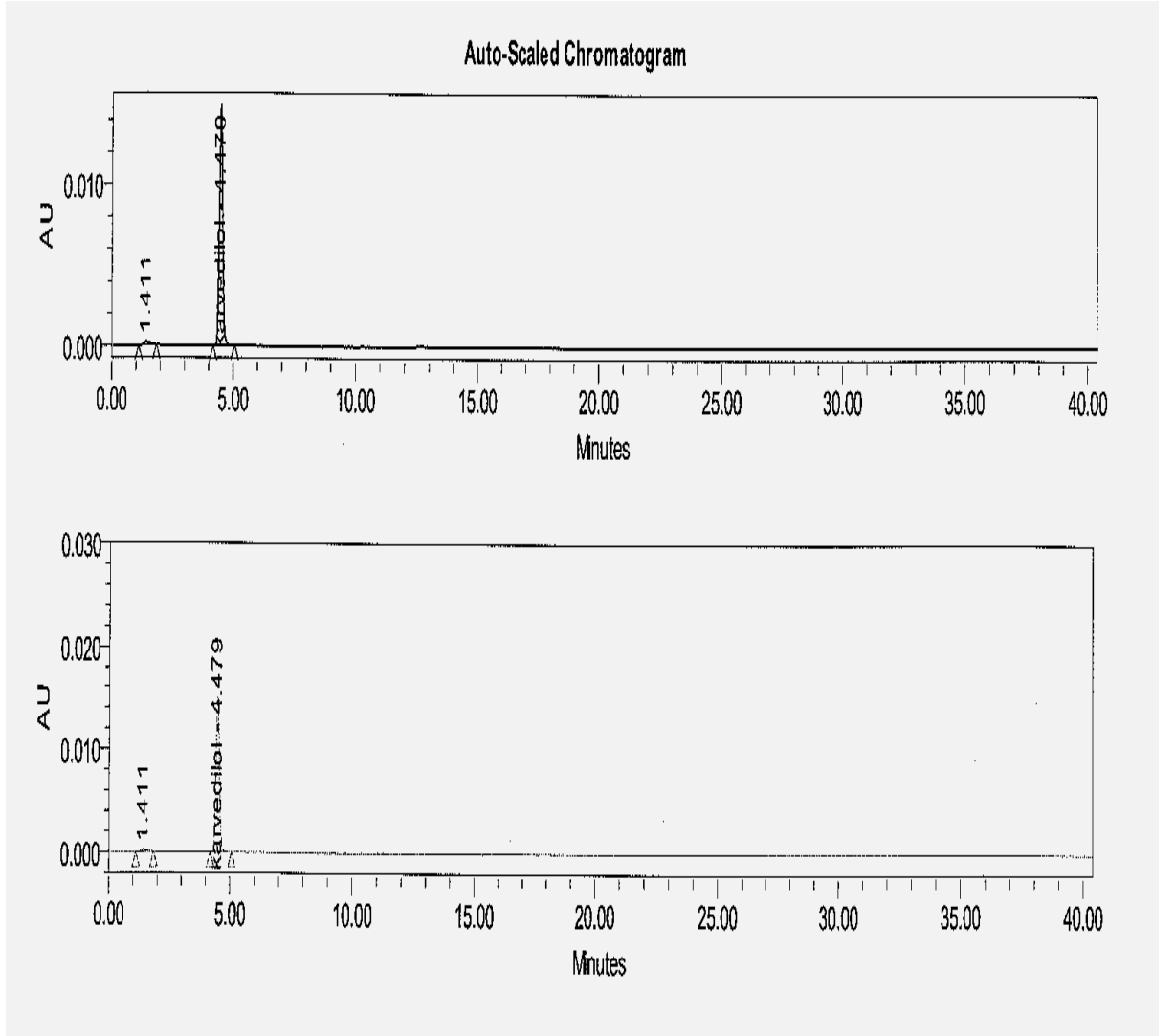
Şekil 3.24 İkinci çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık hesaplanmasında kullanıldı.



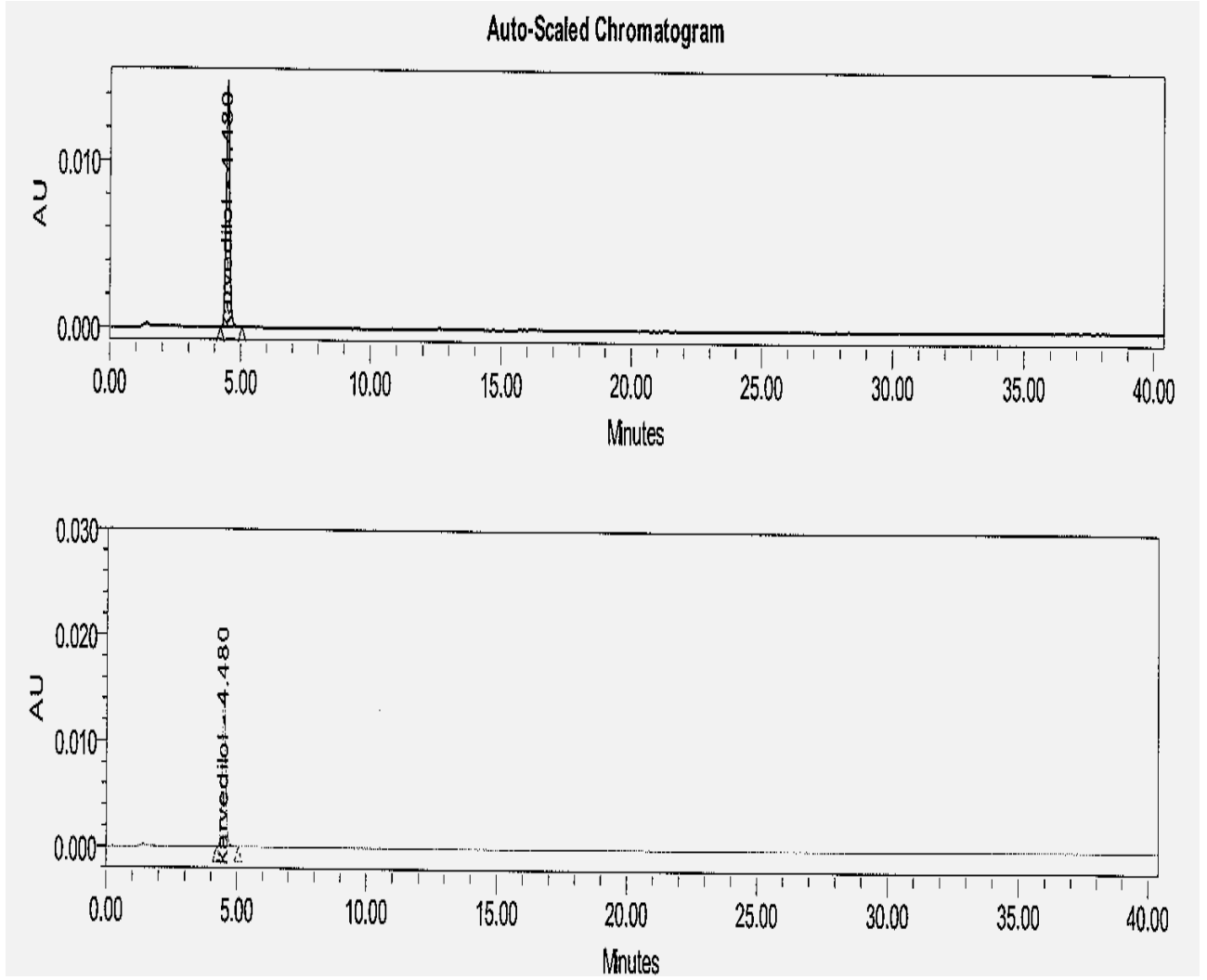
Şekil 3.25 İkinci çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda görülen karvedilol pikinin alanı safsızlık A hesaplanmasında kullanıldı.



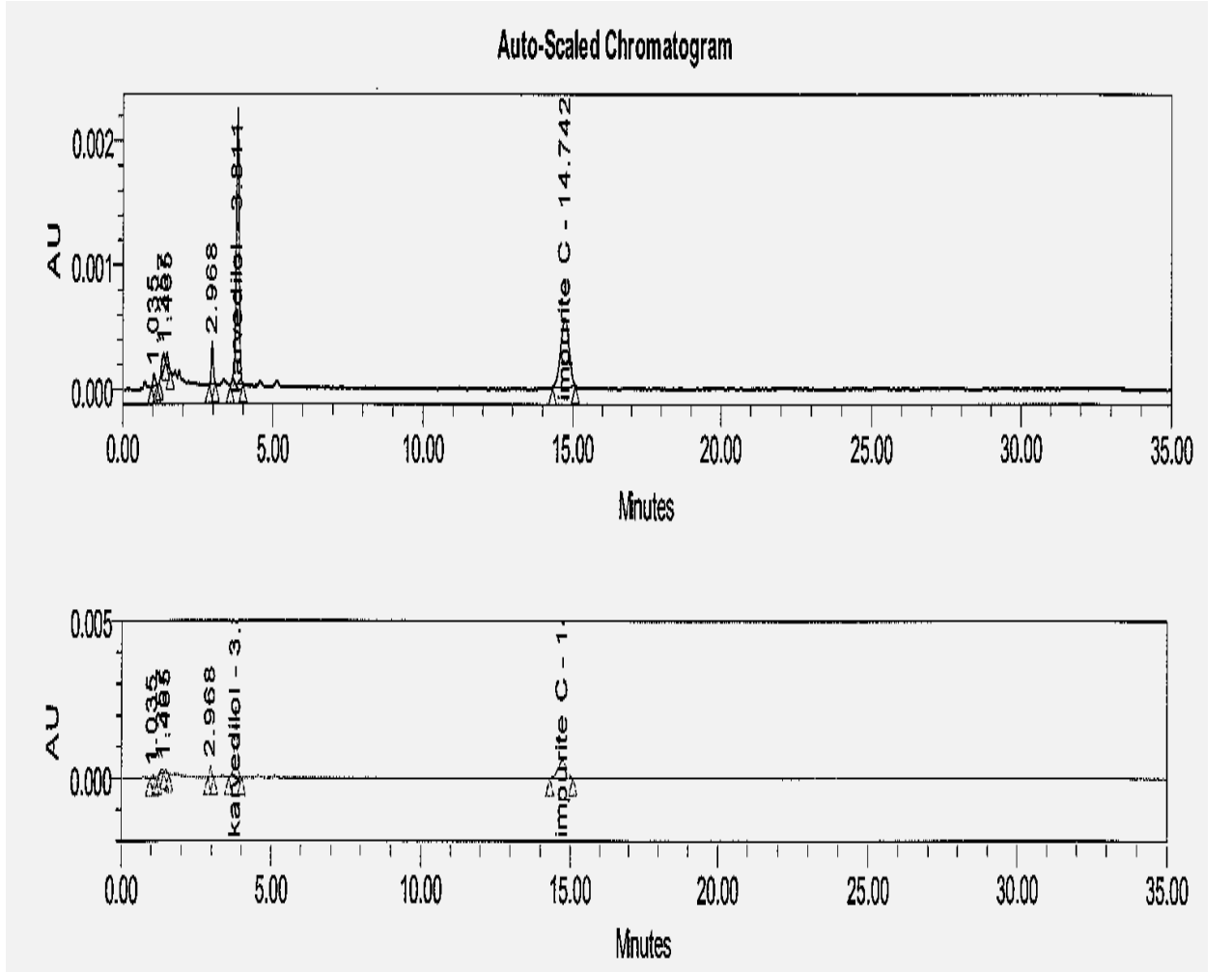
Şekil 3.26 Üçüncü çalışma referans a-1 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda görülen karvedilol pikinin alanı safsızlık A hesaplanmasında kullanıldı.



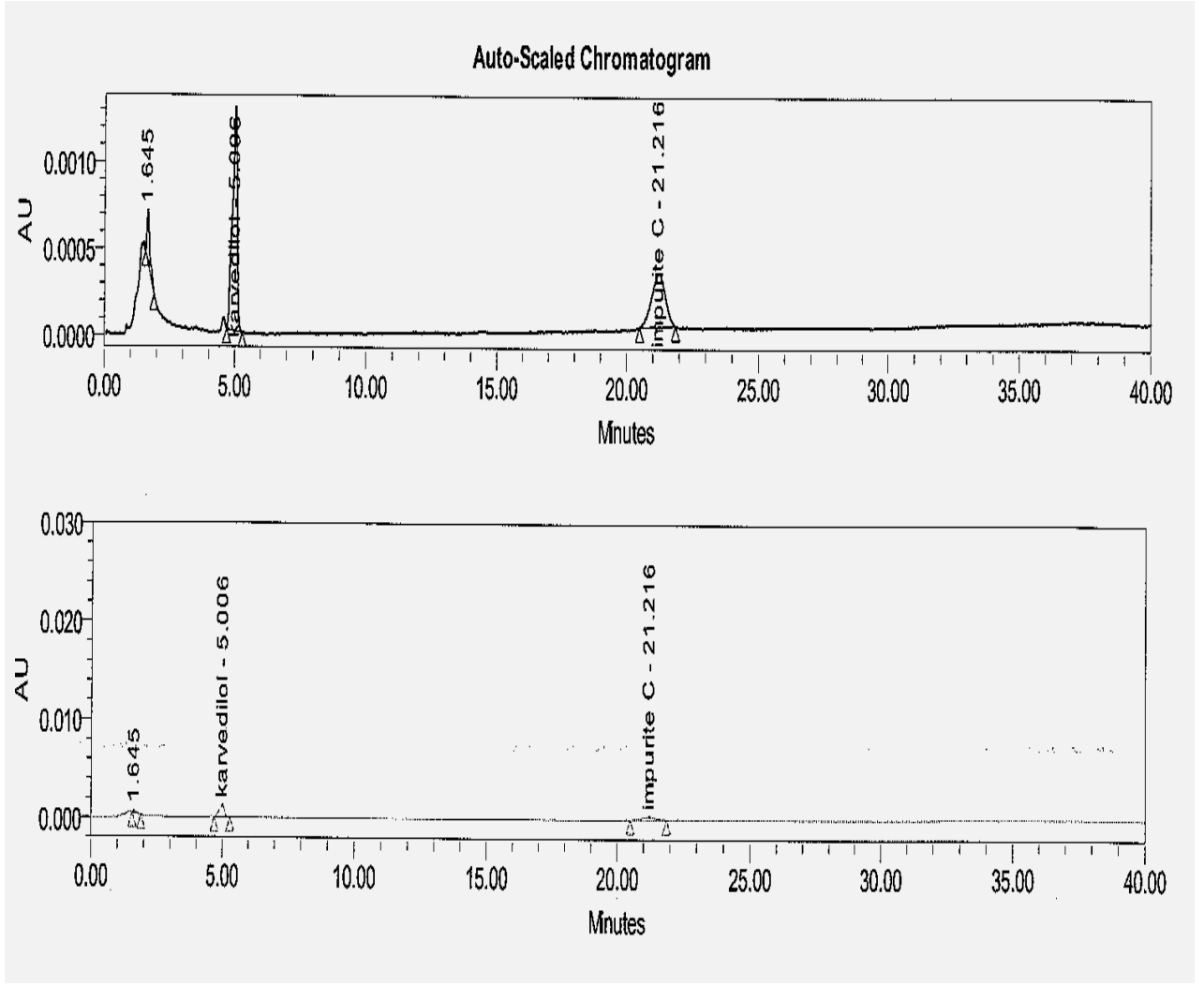
Şekil 3.27 Üçüncü çalışma referans a-2 çözeltisi kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık A hesaplanmasında kullanıldı.



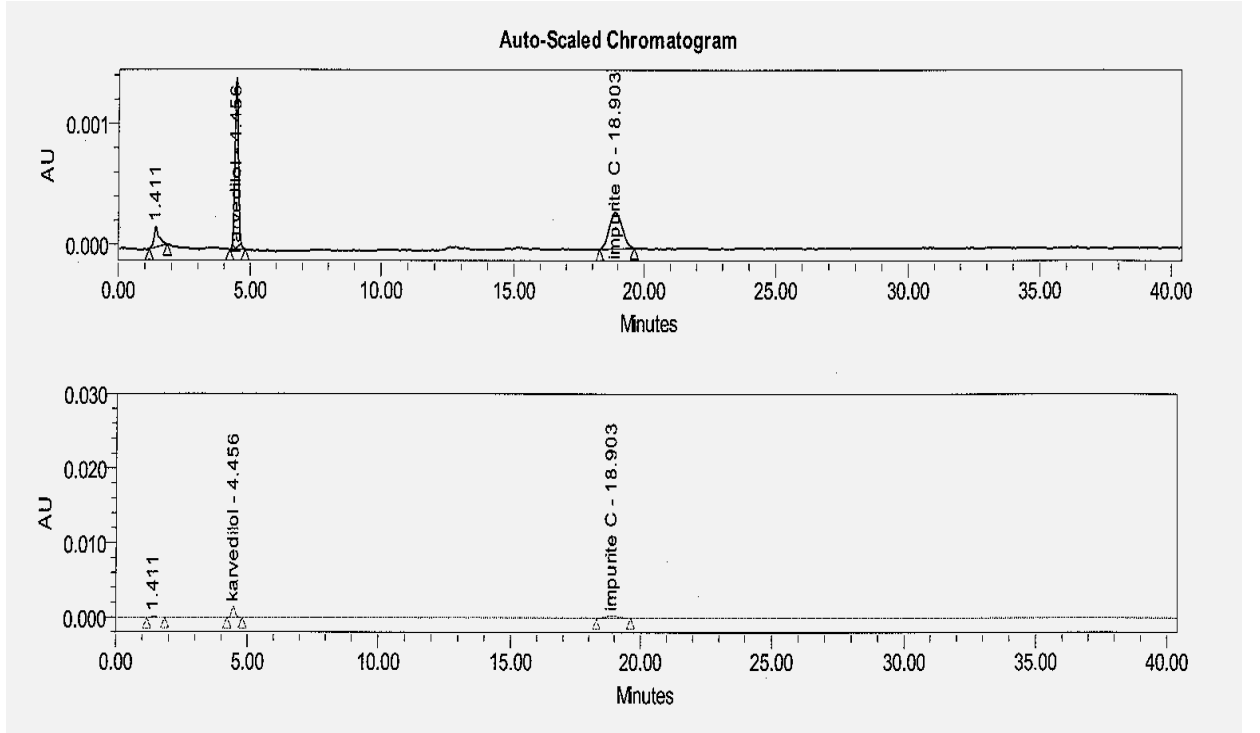
Şekil 3.28 Birinci çalışma referans çözelti (c) kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık C hesaplanmasında kullanıldı.



Şekil 3.29 İkinci çalışma referans çözelti (c) kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık C hesaplanmasında kullanıldı.



Şekil 3.30 Üçüncü çalışma referans çözelti (c) kromatogramı

Yukarıdaki şekilde görülen kromatogramda Bu kromatogramdaki karvedilol pikinin alanı safsızlık C hesaplanmasında kullanıldı.

3.2.3.7' de belirtildiği gibi referans çözelti (c)' den elde edilen kromatogramdaki ana pikin alanından küçük olan pik alanları değerlendirilmez. Birinci çalışmada referans çözelti (c)' deki ana pik olan karvedilol pikinin alanı 14392'dir. Test çözeltisinde 14392'den daha düşük alanlı pikler safsızlık olarak değerlendirilmez. Yapılan üç çalışmada da safsızlık A tespit edilmemiştir.

3.2.3.7'de belirtilmiş olan formüle göre bilinmeyen en büyük tek safsızlık hesaplanmıştır. Şekil 3.16' da görüldüğü gibi test-1 çözeltisinde 17,882. dakikada 19214 alanlı ve şekil 3.17' de görüldüğü gibi 17,884. dakikada 18747 alanlı safsızlık piki çıkmıştır. Bu safsızlıkların hesabı 3.2.3.7' de verilen en büyük tek safsızlık hesabı formülüne göre aşağıdaki şekilde yapıldı:

$$\% \text{ Safsızlık (1.çalışma test-1)} = \frac{19214}{154927} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.01 < \%0.1$$

$$\% \text{Safsızlık (1.çalışma test-2)} = \frac{18747}{154869} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.01 < \%0.1$$

$$\% \text{ Safsızlık ortalama} = (0.01 + 0.01) / 2 = \% 0.01 < \% 0.1$$

Karvedilol numunesi içindeki bilinmeyen en büyük tek safsızlık miktarı birinci çalışmada beklenildiği gibi % 0.1'in altındadır.

İkinci çalışmada referans (c)' deki karvedilol pikinin alanı 16473'tür. Test-1 enjeksiyonunda (Şekil 3.16) görülen 16473' den küçük alana sahip pikler ihmal edildi. Test-1 enjeksiyonunda yaklaşık 27. Dakikada çıkan 48677 alanlı pik ve test-2 enjeksiyonunda (Şekil 3.17) yaklaşık 27. dakikada görülen 49457 alanlı pik ihmal limiti üstündedir. Bu safsızlıkların hesabı 3.2.3.7' de verilen en büyük tek safsızlık hesabı formülüne göre yapıldı ve beklenildiği gibi % 0.1' in altında olduğu görüldü.

$$\% \text{ Safsızlık (2.çalışma test-1)} = \frac{48677}{185614} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.03 < \%0.1$$

$$\% \text{ Safsızlık (2.çalışma test-2)} = \frac{49457}{171462} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.03 < \%0.1$$

$$\% \text{ Safsızlık ortalama(2. Çalışma)} = (0.03+0.03) / 2 = \% 0.03 < \% 0.1$$

Üçüncü çalışmada referans (c)' deki karvedilol pikinin alanı 13459'dur. Test-1 enjeksiyonunda (Şekil 3.21) görülen 13459' dan küçük alana sahip pikler ihmal edildi. Test-1 enjeksiyonunda yaklaşık 23. Dakikada çıkan 24067 alanlı pik ve test-2 enjeksiyonunda (Şekil 3.22) yaklaşık 23. dakikada görülen 24628 alanlı pik ihmal limiti üstündedir. Bu safsızlıkların hesabı 3.2.3.7' de verilen en büyük tek safsızlık hesabı formülüne göre yapıldı ve beklenildiği gibi % 0.1' in altında olduğu görüldü. Bu çalışmada yaklaşık 26. dakikada test-1 enjeksiyonunda 25728 ve test-2 enjeksiyonunda 24833 alanlı Safsızlık B piki görülmüştür. 3.2.3.7' de verilen en büyük tek safsızlık hesabı formülüne göre yapıldı ve beklenildiği gibi % 0.1' in altında olduğu görüldü.

$$\% \text{ Safsızlık (3.çalışma test-1)} = \frac{25728}{142894} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.02 < \%0.1$$

$$\% \text{ Safsızlık (3.çalışma test-2)} = \frac{24833}{140733} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.02 < \%0.1$$

$$\% \text{ Safsızlık ortalama(2. Çalışma)} = (0.02+0.02) / 2 = \% 0.02 < \% 0.1$$

Şekil 3.16’ da görüldüğü gibi test-1 enjeksiyonunda ve şekil 3.17’de görüldüğü gibi test-2 enjeksiyonunda karvedilol numunesinde Safsızlık C tespit edilmemiştir. Sonuç beklendiği gibi % 0.02’ nin altındadır. (% 0.00) İkinci ve üçüncü çalışmalarda da safsızlık C tespit edilmedi.

3.2.3.7’ de belirtilmiş olan formüle göre toplam safsızlık hesaplanmıştır. Birinci çalışmada test-1 enjeksiyonunda 17,882. dakikada çıkan 19214 alanlı safsızlık piki dışındaki tüm pikler ve test-2 çözeltisinde 17,884. dakikada görülen 18747 alanlı safsızlık piki dışındaki tüm pikler ihmal limiti altındadır ve değerlendirilmez. Toplam safsızlık 3.2.3.7’ deki formüle göre şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Safsızlık (1.Çalışma Test-1)} = \frac{19214}{154927} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.01 < \%0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık (1. Çalışma Test-2)} = \frac{18747}{154869} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.01 < \%0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık ortalama (1. Çalışma)} = (0.01+0.01) / 2 = \% 0.01 < \% 0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık (2.Çalışma Test-1)} = \frac{48677}{185614} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.03 < \%0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık (2.Çalışma Test-2)} = \frac{49457}{171462} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.03 < \%0.5$$

$$\text{Safsızlık ortalama (2. Çalışma)} = (0.03+0.03) / 2 = \% 0.03 < \% 0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık (3.Çalışma Test-1)} = \frac{49795}{142894} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.03 < \%0.5$$

$$\% \text{ Safsızlık (2.Çalışma Test-2)} = \frac{49461}{140733} \times \frac{25}{25} \times 1 \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{25}{25} \times 100 = 0.04 < \%0.5$$

$$\text{Safsızlık ortalama (3. Çalışma)} = (0.03+0.04) / 2 = \% 0.04 < \% 0.5$$

Karvedilol numunesi içindeki toplam safsızlık üç çalışmada da beklenildiği gibi % 0.5'in altındadır.

3.3.4 Kurşun Testi Sonucu

3.2.4' te belirtilen çözeltiler hazırlandı ve 3.2.4.9' da belirtilen işlem yapıldı. Referans çözelti, boş çözelti ile karşılaştırıldığında hafif kahverengi bir renk oluştu. Gözlem çözeltisinde de referans çözeltideki kadar kahverengi renk görüldü. Test çözeltisinde herhangi bir kahverengi renk gözlenmedi, çözelti berraktı. Bu durum, karvedilolde kurşun bulunmadığını gösterdi.

3.3.5 Arsenik Limit Testi Sonucu

Çözeltiler 2 saat sonunda incelendi. Civa bromür kağıdı üzerinde standart çözelti, içerdiği arsenikten dolayı kahverengi renk oluşturdu. Civa bromür kağıdı üzerinde numune herhangi bir renk oluşturmadi. Numune arsenik içermemektedir.

3.3.6 Demir Testi Sonucu

Çözeltiler hazırlandıktan 5 dakika sonra renk kıyaslaması yapıldı. Standart çözeltide içerdiği demirden dolayı pembe renk oluştu. Numune çözeltisinde herhangi bir pembe renk oluşmaması, demir içermediğini gösterdi.

3.3.7 Klorür Testi Sonucu

Çözeltiler ışıktan korunarak 5 dakika bekletildi ve renkleri incelendi. Standart çözelti, içerdiği klorürden dolayı hafif bulanıklaştı, numune çözeltisinde herhangi bir bulanıklık görülmedi. Numune klorür içermemektedir.

3.3.8 Nem Testi Sonucu

3.2.8' de anlatıldığı şekilde analiz yapıldı ve hesaplandı.

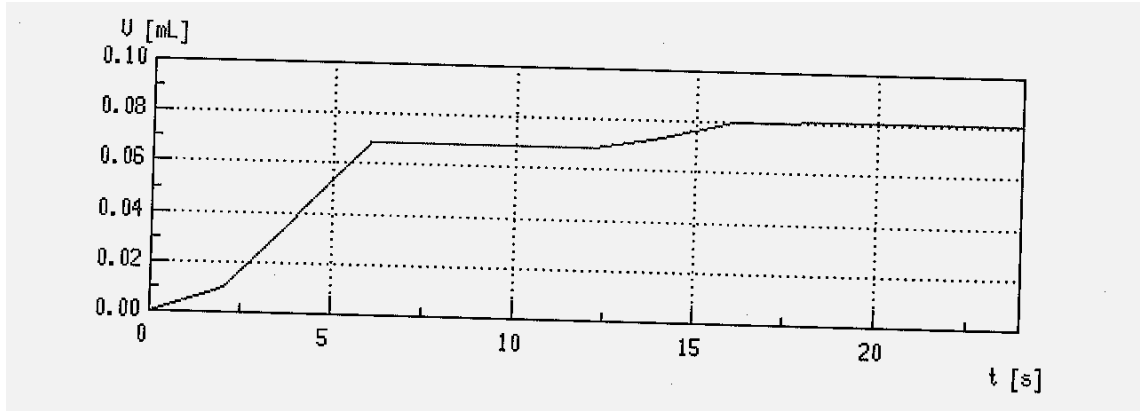
$$\% \text{Kurutma Kaybı (1. çalışma)} = \frac{40.1984 - 40.1961}{40.1984 - 39.1978} \times 100 = 0.23$$

$$\% \text{Kurutma Kaybı (2. çalışma)} = \frac{26.3983 - 26.3957}{26.3983 - 25.3992} \times 100 = 0.26$$

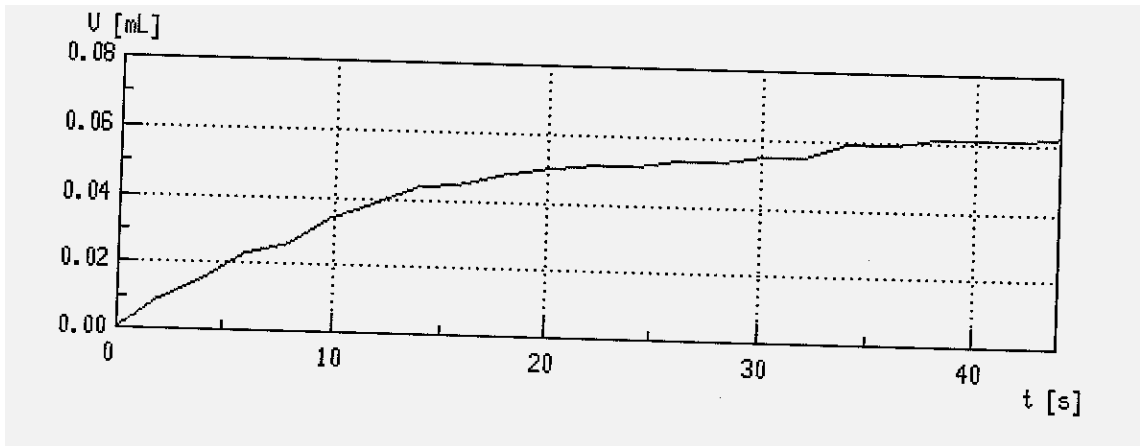
$$\% \text{Kurutma Kaybı (3. çalışma)} = \frac{46.4334 - 46.4313}{46.4334 - 45.4329} \times 100 = 0.21$$

$$\% \text{Kurutma kaybı (ortalama)} = \% 0.23 < \% 0.5$$

$$\% \text{Kurutma kaybı (karl-fisher yöntemi ile)} = (0.04 + 0.04) / 2 = \% 0.04 < \% 0.5$$



Şekil 3.31 Karl-Fisher Yöntemi ile nem tayini (1. Çalışma)



Şekil 3.32 Karl-Fisher Yöntemi ile nem tayini (2. çalışma)

Nem içeriği bilinen üç ayrı karvedilol numunesi, iki yöntemle de test edildi. 105 °C'lik etüvde 3 saat bekletildikten sonra elde edilen sonuç, Karl Fisher yöntemi ile elde edilen sonuçtan daha doğrudur. Karl Fisher yöntemi karvedilol için uygun değildir.

3.3.9 Sülfat Külü Testi Sonucu

4.2.6' da anlatıldığı şekilde numune hazırlandı, yakıldı ve hesaplandı.

$$\frac{27.8143 - 27.8141}{28.4157 - 27.8141} \times 100 = \%0.03 < \%0.1$$

$$\frac{25.3221 - 25.3218}{25.3221 - 24.3215} \times 100 = \%0.03 < \%0.1$$

$$\frac{26.7887 - 26.7886}{26.7887 - 25.7895} \times 100 = \%0.01 < \%0.1$$

Kalan kül, numunenin % 0.03 kadardır. İki çalışma daha yapıldı, kalıntı % 0.03 ve %0.01 olarak hesaplandı. Kükürtlü kalıntı olmaması, karvedilol numunesinin içinde kükürt bileşeni olmadığını gösterdi.

3.3.10 Miktar Tayini Analizi Sonucu

3.2.10' da anlatıldığı gibi numune hazırlandı, potansiyometrik titratör cihazı tarafından grafik çizildi (şekil 3.33, şekil 3.34 ve şekil 3.35) ve hesaplandı.

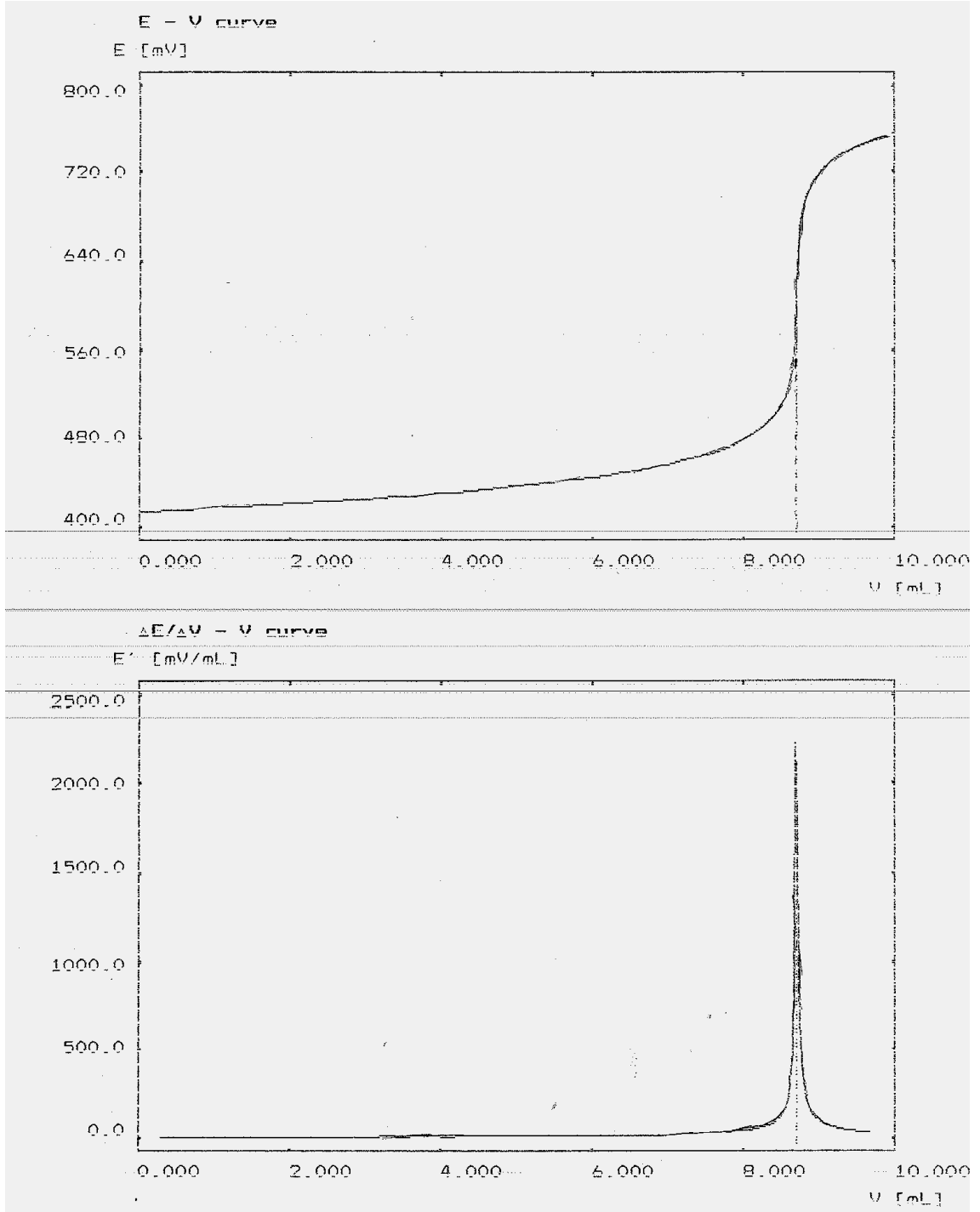
$$N1 = \frac{8.7066 \times 1.0014 \times 40.65}{350.5} \times 100 = \%100.512$$

$$N2 = \frac{8.4958 \times 1.0014 \times 40.65}{350.0} \times 100 = \%99.724$$

$$N3 = \frac{8.4920 \times 1.0014 \times 40.65}{350.0} \times 100 = \%99.793$$

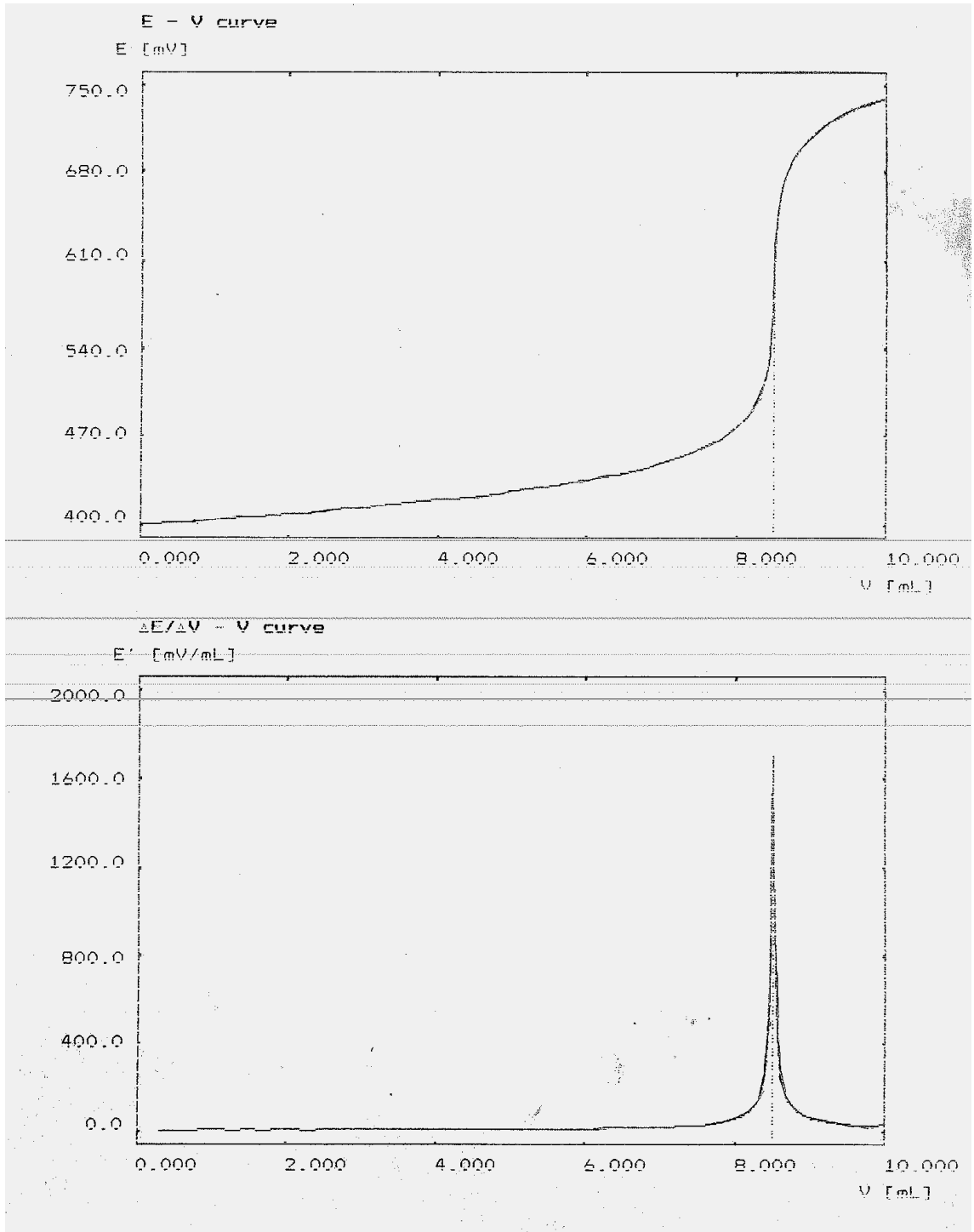
Nortalama = % 100.01 (sulu madde)

$$\frac{100.25 \times 100}{(100 - 0.23)} = 100.5 \text{ (kuru madde)}$$



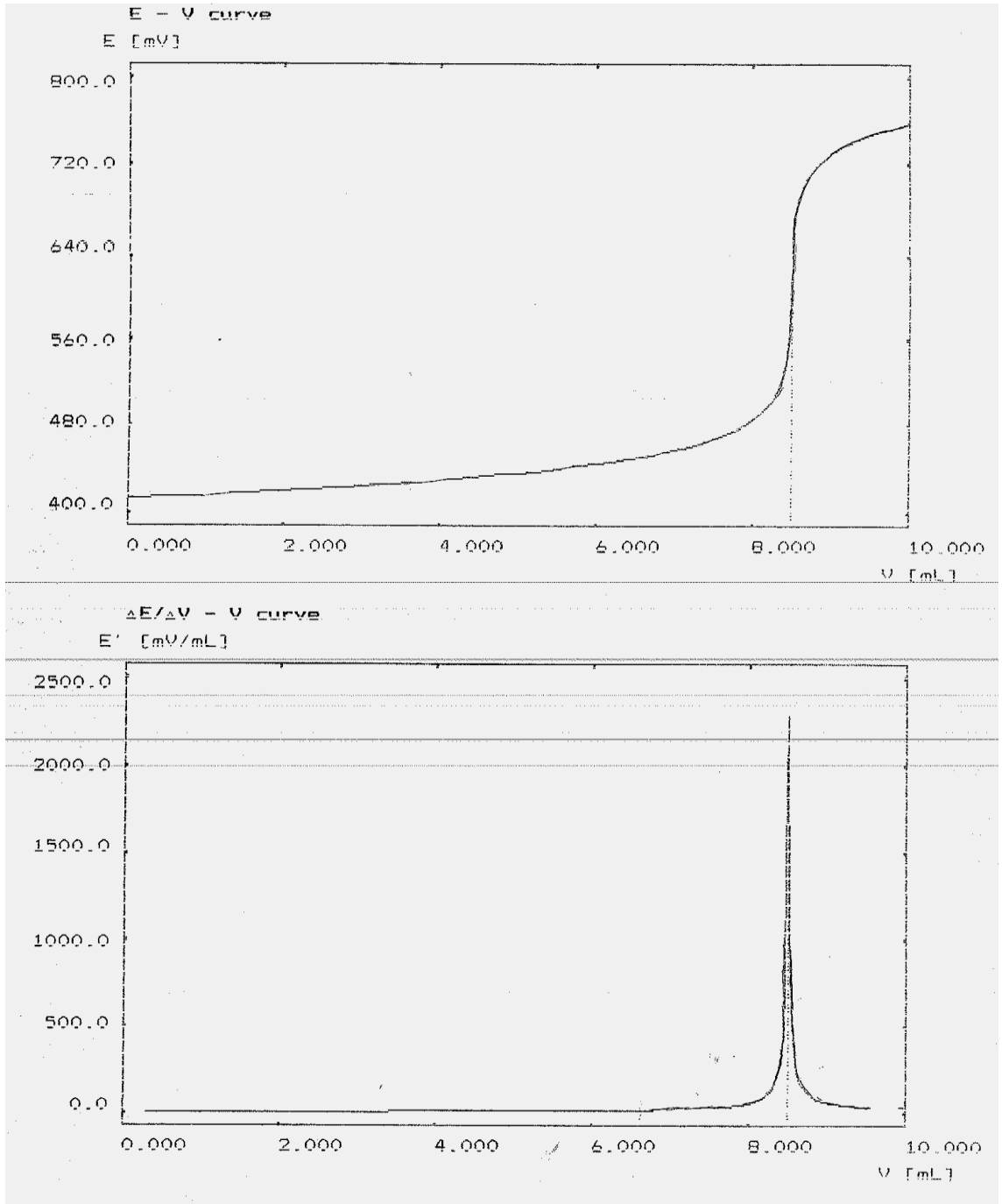
Şekil 3.33 Birinci çalışma miktar tayini grafiği

Yuarıdaki şekilde 8.7066 ml' de dönüm noktası görülmüştür, bu dönüm noktasına göre hesaplama yapılmıştır.



Şekil 3.34 İkinci çalışma miktar tayini grafiği

Yukarıdaki şekilde 8.4958 ml' de dönüm noktası görülmüştür, bu dönüm noktasına göre hesaplama yapılmıştır.



Şekil 3.35 Üçüncü çalışma miktar tayini grafiği

Yukarıdaki şekilde 8.4920 ml' de dönüm noktası görülmüştür, bu dönüm noktasına göre hesaplama yapılmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Beta reseptörlerin iki ana tipi vardır; bunlar β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörlerdir. Bunlardan sonra atipik beta-reseptör tipleri olan β_3 reseptörler (lipoliz ve kalpte inhibisyona aracılık eder) ve β_4 reseptörler (kalpte stimülasyona katkıda bulunur) tanımlanmıştır. Beta-adrenerjik reseptörlerin, çeşitli agonist ve antagonistlere afiniteleri değişiktir. β_3 ve β_4 reseptörlere karşı, halen bilinen beta-blokör ilaçların afinitesi genellikle düşüktür ve bunların henüz selektif bir antagonisti bulunamamıştır [2].

Beta blokörler ile tedavi edilen durumlar; hipertansiyon, angina, kalp krizi, kalp yetmezliği, anormal kalp ritimleri, koroner arter bypass cerrahisi öncesi, hipertrofik kardiyomiyopati, glokom, migren baş ağrıları, anksiyete veya tremordur [1].

En sık kullanılan beta blokörler; nebivolol, bisoprolol, busindolol, metoprolol ve karvediloldür.

Piyasada bu denli önemli olan bu ilacın üretilmesi için karvedilol etken maddesinin belli spesifikasyonları kontrol edilmelidir. Bu deneysel çalışmada öncelikle karvedilolün tanıma testi yapıldı. Etken maddenin Infrared Spektrumu 4000.0-650.0 cm⁻¹ aralığında çekildi . Elde edilen spektrum, bir karvedilol standart numunesi ile karşılaştırıldı ve % 99.59 uyum görüldü. Ayrıca numunenin Yakın Infrared Spektrumu da (NIR) çekildi. Üretimde açılan her karvedilol paketinin NIR Spektrumu çekilerek laboratuarda elde edilen NIR Spektrumu ile karşılaştırıldı. Böylece kullanılacak olan etken maddenin karvedilol olduğundan %100 oranda emin olundu.

Etken maddenin beklenildiği gibi beyaza yakın toz kristal olduğu tespit edildi.

Etken maddenin alkolde az çözündüğü, seyreltik asitlerde çözünmediği görüldü.

Karvedilolün safsızlık çalışması yapılmış ve limit dışı safsızlık bulunmamıştır. Çalışma üç kez tekrarlanmıştır. Safsızlık analizi için Waters marka HPLC cihazı kullanılmıştır. % 65 tampon - % 35 Asetonitril karışımından oluşan bir mobil faz kolondan 1 ml/ dakika hızda geçirilmiştir. Öncelikle bir mobil faz enjeksiyonu verilmiş ve sistemde mobil fazdan kaynaklı safsızlıklar belirlenmiştir. Daha sonra sistem uygunluk çözeltisi enjekte edilmiş, karvedilol ve safsızlık C pikleri arasındaki rezolüsyonun beklenildiği gibi 17' den büyük olduğu buna bağlı olarak da sistemin uygun olduğu tespit edilmiş ve analize devam edilmiştir. Her seferinde paralel hazırlanan iki tane test numunesi enjekte edilmiştir. Çıkan safsızlıklar hesaplanmış, iki enjeksiyon için yaklaşık sonuç bulunmuştur. Safsızlık sonuçları birbirine yakın ve limitin altındadır. Bu , etken maddenin saf olduğu anlamına gelmektedir.

Safsızlık testinden sonra etken maddenin içinde kurşun varlığını araştırmak için kurşun limit testi yapıldı. İçinde kurşun olduğu bilinen çözeltiye de aynı işlem uygulandı. Kurşun içeren çözelti kahverengi iken, karvedilol içeren çözeltide herhangi bir kahverengi renk gözlenmedi. Etken maddenin kurşun içermediği görüldü.

Etken maddenin demir, arsenik, klorür içermediği, yapılan testler sonucu görüldü.

Etken maddenin içindeki nem miktarını tespit etmek için iki yöntem uygulandı. 105 °C etüvde üç saat bekletilip, tartım farkını hesaplayarak ve karl fischer cihazını kullanarak nem tayini yapıldı. Etüvde kurutma yöntemiyle sonuç % 0.23 bulundu. Karl fisher metodu ile yapılan çalışmada ise sonuç % 0.04 bulundu. İki sonuç birbiri ile uyumlu olmadığı için nem içeriği bilinen üç farklı karvedilol numunesinin iki yöntemle de nem içeriğine bakıldı. Üç çalışmada da etüvde kurutma metodu kullanılarak yapılan çalışma sonucu, daha önce belirlenen sonuç ile uyumludur. Avrupa farmakopesi de karvedilolün nem tayini için etüvde kurutma yöntemini uygulatmaktadır. Tezimde çalıştığım karvedilolün nem içeriği % 0.23' tür.

Karvedilol için yapılan sülfat külü testi sonunda numunenin tamamen yandığı, kükürtlü kalıntı vermediği görüldü. Karvedilolün kükürtlü kalıntı vermemesi, kükürtlü bileşen içermediğini gösterdi.

Karvedilolün miktar tayini içeriğine bakıldı. Kuru madde üzerinden karvedilol içeriği %100.5 bulundu. Miktar tayini limitleri % 99.0- % 101.0 'dır.

Çalışmanın amacı; hipertansiyon, kalp rahatsızlıkları gibi rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan beta blokörler grup ilaçlardan karvedilolün , tablet üretim için uygunluğunun kontrolü idi. İncelenen spesifikasyonlar neticesinde karvedilolün ilaç üretimi için kimyasal açıdan uygun bir etken madde olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

- [1] Kardiyolojide İlaçlar, <http://www.ahmetalpman.com>, 20 Ekim 2011.
- [2] Mete, E., (2009). "Sürekli Beta-Bloker Kullanan Non-Kardiyak Cerrahi Geçirecek Hastalarda Beta Blokerlerin İntraoperatif Hemodinamik Etkileri", Tıpta Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi, Ankara
- [3] Anderson, A., (2008). " Management of Beta-Adrenergic Blocker Poisoning", Clinical Pediatric Emergency Medicine, 9:4-16.
- [4] Mrdovic, I., (2006). " Is the level of evidence for the use of beta-blockers in acute myocardial infarction satisfactory enough", European Heart Journal, 27: 118-119.
- [5] Bristow, M., (2000). "β-Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure", American Heart Association, 101: 558-569.
- [6] Sizer, M., (2008). " Konjestif Kalp Yetersizliğinde Beta Bloker Tedavisinin Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi", Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya.
- [7] Sendon, J.L., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A.P. ve Dargie, H., (2004). "Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers", European Society of Cardiology, 25: 1341-1362.
- [8] Vavricka, S., Himmelmann, A. ve Schaffner, A., (2002). "Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies", The Lancet, 360: 1903–1913.
- [9] Frishman, W. ve Sica, D., (2003). "β-Adrenergic Blockers In Hypertension Primer- The Essentials of High Blood Pressure Basic Science, Population Science, and Clinical Management", American Heart Association, Chapter C141.
- [10] Lader, M., (1988). "Beta adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update", Journal of Clinical Psychiatry, 49: 213-223.

- [11] Dessy, C., Saliez, J., Ghisdal, P., Daneau, G., Lobysheva II ve Frerart, F., (2005). "Endothelial β_3 Adrenoreceptors Mediate Nitric Oxide Dependent Vasorelaxation of Coronary Microvessels in Response to the Third Generation β -Blocker Nebivolol", American Heart Association, 112:1198-1205.
- [12] Sindaco, D., Tinti, M., Monzo, L., ve Pulignano, G., (2010). "Clinical and economic aspects of the use of nebivolol in the treatment of elderly patients with heart failure", Dove Press Journals , 5: 381-393.
- [13] Hilas, O. ve Ezzo, D., (2009). "Nebivolol (Bystolic), a Novel Beta Blocker For Hypertension", Pharmacy and Therapeutics, 34: 188-192.
- [14] Abdi İbrahim İlaç, Nexivol 5 mg tablet, Kısa Ürün Bilgileri.
- [15] Brixius, K., Bundkirchen, A., Bölck, B., Mehlhorn, U. ve Schwinger R.H., (2001., "Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium", British Journal of Pharmacology, 133: 1330-1338.
- [16] Gilbert, E.M., Abraham, W.T., Olsen, S., Hattler, B., White, M., Mealy, P., Larabee, P. ve Bristow, M.R., (1996). " Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and adrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart", American Heart Association, 11:2817-25.
- [17] Anderson, J., Boardman, K., Bristow, M., Carson, P., Colling, C., Greenberg, B., Lavori, P., Lindenfeld, J., Wardi D. ve Zelis, R., (2001). "A trial of the betablocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure", The New England Journal of Medicine 344: 1659-1667
- [18] Terra İlaç, Problok 100 mg tablet, Kısa Ürün Bilgileri
- [19] Riddel, J.G., Shanks, R.G. ve Brogden, R.N., (1987). "Celiprolol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in hypertension and angina pectoris", Drugs, 34: 438-458.
- [20] Celiprolol, www.wikipedia.org, 25 Mart 2011.
- [21] Witchitz, S., Cohen-Solal. A., Dartois, N., Weisslinger, N., Juste, K. ve Darmon, J.Y., (2000). "Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties", American Journal of Cardiology, 85:1467-1471.
- [22] Sum, CY, Yacobi, A, Kartzinel, R. Ve Stampfli, H. (1983). "Kinetics of esmolol ,an ultra-shortacting beta blocker,and of its major metabolite", Clinical Pharmacology and Therapeutics, 34:427-34.
- [23] Turlapaty, P., Laddu, A. ve Murty, VS., et al. (1979). "Esmolol: a titratable short-acting intravenous beta blocker for acute critical care settings", American Heart Journal, 114: 866-885
- [24] Roy, WL., Edelist, G. ve Gilbert. B., (1979). " Myocardial ischemia during non-cardiac surgical procedures in patients with coronary-artery disease", Anesthesiology, 51:393-397.

- [25] Bristow, M.R., Roden, R.L., Lowes, B.D., Gilbert, E.M. ve Eichhorn, E.J. (1998). "The role of third generation beta-blocking agents in chronic heart failure", *Clinical Cardiology*, 21: 3-13.
- [26] Retier, M.J., (2004). "Cardiovascular Drug Class Specificity: β -Blockers", *Progress in Cardiovascular Diseases.*, 47: 11-33.
- [27] Noguchi, N., Nishino, K. ve Niki, E.,(2000). "Antioxidant Action of the Antihypertensive Drug, Carvedilol, Against Lipid Peroxidation", *Biochemical Pharmacology*, 59:1069-1076.
- [28] Bilim ilaç, Coronis 625 mg Tablet, Ürün Portföyü.
- [29] Stoschitzky, K., Koshucharova, G., Lercher, P., Maier, R., Sakotnil, A., Klein, W., Liebmann, P. ve Lindner, W., (2001). "Stereoselective Effects of (R) and (S) Carvedilol in Humans", *Chirality*, 13(7): 342–346.
- [30] Fessenden, R., Fessenden, J. ve Logue, M., (2001),"Organik Kimya", 6: 342-343.
- [31] *Europen Pharmacopoeia*, (2008). "Chromatographic Separation Techniques", 2: 4407.
- [32] <http://www.chromacademy.com>.
- [33] Snyder, L.R., Kirkland, J.J. ve Glajch, J.L., (1998). "Practical HPLC Method Development", *Chromatographia*, 47: 234.
- [34] *The United States Pharmacopeia and the National Formulary*, (2008). "Potentiometric Titration", 2: 179.
- [35] *Europen Pharmacopoeia*, (2008). "Heavy Metals", 1: 112.
- [36] *Europen Pharmacopie*, (2005). "Arsenic" 1:103.
- [39] <http://www.hofmann-glas.de>.
- [38] *Europen Pharmacopie*, (2002). "Iron", 1:90.
- [39] *Europen Pharmacopie*, (2002). "Chlorides", 1:87.
- [40] *Europen Pharmacopie*, (2011). "Loss on Drying", 1:51.
- [41] *Europen Pharmacopie*, (2005). "Sulfated Ash", 1:4389.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Sevcan DOĞAN
Doğum Tarihi ve Yeri : 04.07.1985- İstanbul
Yabancı Dili : İngilizce- Almanca
E-posta : sevcndgn@yahoo.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Lise	Fen Bilimleri	Kenan Evren Anadolu Lisesi	2003

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2010	Bilim İlaç	Analist