

X-ışınları Difraksiyon Metodu ile Latixa İlacının Etken Maddesinin Kristal Yapısının Analizi

Zeliha ATIOĞLU¹

¹E-mail: zeliha.atioglu@kapadokya.edu.tr; Kapadokya Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Havacılık Elektrik ve Elektronik Bölümü, Nevşehir / Türkiye.

Özet

Latixa ilacı Ranolazin etken maddesi içerir ve kronik anjina pektoris tedavisi için kullanılır. Kalbi besleyen damarların tıkanması veya daralması sonucu oluşan göğüs ağrısı Anjina Pectoris olarak adlandırılır. Latixa ilacının etken maddesinin kristal yapısını analiz edebilmek için öncelikle agat havanda öğütülerek kaliteli toz haline getirildikten sonra X-ışınları toz kırınım deseni alındı. Etken maddenin kırınım deseni verilerinin nitel analizi Hanawalt metoduna göre HighScorePlus programı kullanılarak yapıldı. Programda kristal sistemi ve birim hücre parametreleri belirlendi ve kırınım deseninin indislenmesi yapıldı. Çalışma kapsamında elde edilen bulgulara göre, HighScorePlus programı ile kristal sistemi monoklinik ve birim hücre parametreleri $a=8.7310\text{\AA}$, $b=7.2830\text{\AA}$, $c=35.8010\text{\AA}$, $\beta=85.9700^\circ$, şeklinde tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kristal yapı analizi, Ranolazin, X-ışınları

Abstract

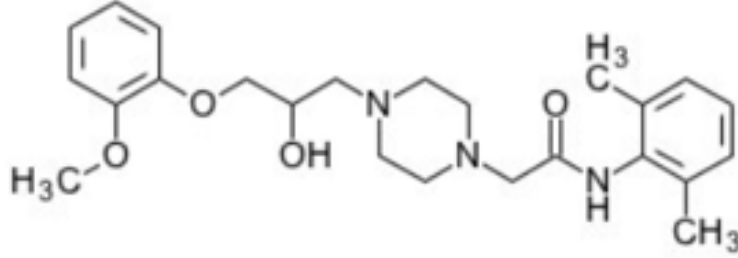
Latixa drug contains Ranolazin active ingredient and it is used in the treatment of chronic angina pectoris. Chest pain caused by occlusion or narrowing of the vessels feeding the heart is called Angina Pectoris. In order to analyze the crystal structure of the active ingredient of Latixa, firstly, the agate was ground into high quality powder by grinding in a mortar and then X-ray powder diffraction pattern was taken. Qualitative analysis of the diffraction pattern data of the active substance was performed using the HighScorePlus program according to the Hanawalt method. Crystal system and unit cell parameters were determined in the program and indexing of the diffraction pattern was done. According to the findings obtained within the scope of the study, the crystal system monoclinic and unit cell parameters were determined as $a=8.7310\text{\AA}$, $b=7.2830\text{\AA}$, $c=35.8010\text{\AA}$, $\beta=85.9700^\circ$ using the HighScorePlus program.

Keywords: Analysis of the crystal structure, Ranolazin, X-ray

GİRİŞ

Ranolazin bir piperazin bileşiğidir ve kısmi yağ asidi oksidasyon inhibitörleri olarak bilinen gruba dahildir. İlaç 20 yıldan bu yana kronik anjina tedavisi için onaylanmış olup kullanılmaktadır. Diğer antianjinallerden farklı olarak ranolazinin negatif kronotrop veya inotrop etkileri yoktur. Buna ilaveten ilacın kalp hızı ve kan basıncı üzerindeki etkileri minimal düzeydedir (Özdemir, 2016, s.8-12). Araştırmalara göre antianjinal kullanmakta olan hastalarda tedaviye ranolazinin eklenmesi egzersiz süresinde ve anjina semptomlarında belirgin iyileşme sağlamaktadır (Chaitman Br, Pepine CJ & Parker JO, 2004, 291:309-16). Ülkemizde ranolazin içeren ilk ürün 2013 tarihinde ruhsat almıştır.

Ranolazin beyaz veya beyazımsı renge sahip toz bir maddedir. Molekül ağırlığı $427,54\text{ g.mol}^{-1}$, kapalı formülü $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ şeklindedir. Açık formülü Şekil 1 'de verilmiştir (İlaçTR, 2020).



Şekil 1. *Ranolazin açık formülü*

Diklorometan ve metanolde çözünür, suda çok az çözünür. 25°C de saklanmalıdır.

Bu çalışmada, X-ışınları toz kırınım yöntemini kullanarak latixa ilacının etken maddesi olan ranolazinin kristal sistemi ve birim hücre parametreleri ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) belirlendi ve kırınım deseninin indislemesi yapıldı. Bu araştırmada ranolazinin kristal yapı araştırmasını yapmak için HighScorePlus programı kullanıldı. Adı geçen maddenin kristal yapısı Hanawalt metoduna göre nitel olarak analiz edildi.

YÖNTEM

Latixa ilacının etken maddesini X-ışınları toz kırınım metodu ile inceleyebilmek için agat havanda iyice ezilerek toz haline getirildi. Toz haline getirilen latixa ilacının Bruker AXS D8 Advance Model difraktometrede kırınım desenleri alındı (Şekil 2). Difraktometrede jeneratör gerilimi 45kV'da jeneratör akımı 40mA de tutuldu. Dalga boyu 1.54060Å (Bakır anot) oldu. Difraktometrenin tüpü 5° den 90°'ye yansıma açısı (2θ) aralığında X-ışınları üretimine ayarlandı. Toz haline getirilmiş numuneden difraksiyona uğrayan X-ışınları tespit edilerek kırınım deseni elde edildi.

Bir toz kırınım deseni, 2θ yansıma açısı değeri, I/I_0 izafi şiddet değerleri ve d düzlemler arası uzaklık değerleri ile karakterize edilir. Bu veriler HighScorePlus programına girildikten sonra üzerinde zayıf olan pikleri yok etmek için $K\alpha_2$ ve fazla background miktarını yok etmek için de background gibi gerekli düzenlemeler yapıldı. Daha sonra elimizdeki bilinmeyen numune deseni bilinen numune desenleri karşılaştırıldı. Bilinmeyen numune tespit edildiğinde d , 2θ , I ve I/I_0 değerlerinin bulunduğu PDF dosyası (Referans kodu) kaydedildi. Bu veriler kullanılarak kristal sistemi, birim hücre parametre değerlerinin ($a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$) belirlenmesi ve kırınım deseninin indisleme işlemi yapıldı. Bu araştırmada adı geçen maddenin kristal yapı araştırması HighScorePlus programı ile yapıldı.

X-ışınları difraksiyonu maddenin ince yapısını analiz için bir yöntemdir. Bu teknik von Laue'nin 1912'de kristallerin X-ışınlarını kristal yapısını tayin edecek şekilde difraksiyona uğrattığının keşfi ile başlar. Başlangıçta X-ışınları yalnız kristal yapı tayininde kullanıldı. Fakat daha sonra bu metod sadece yapı analizi uygulamasında kalmayıp kimyasal analiz ve gerilme ölçüsü, faz dengelerinin tetkiki ve zerre büyüklüklerinin ölçülmesi, bir kristalin doğrultularının tayini veya bir polikristal doğrultular tayini gibi çok değişik problemlere uygulanmaktadır.

Bir kristalden X-ışınları difraksiyona uğradığında çeşitli ışınların yol uzunluklarında farklar meydana geldiği görülmektedir. Kristalin atomları, aralarında d mesafesi bulunan paralel düzlemler üzerinde sıralanmıştır. Mükemmel olarak paralel, monokromatik ve dalga boyu λ olan X-ışınlarının bu kristal üzerine, Bragg açısı denilen ve gelen ışın ile göz önüne alınan kristal düzlemleri arasındaki açı θ açısı ile düştüğünü farz edelim. Bu gelen X-ışınları kristal tarafından belli şartlar altında difraksiyona uğratılabilir veya uğratılamaz.

Difraksiyon çok sayıda atomun katıldığı bir saçılma olayıdır. Atomlar bir örgüde periyodik olarak yerleşmiş olduğundan bunlardan saçılan ışınlar arasında belirli faz bağıntıları vardır. Bu faz bağıntılarına uygun bir şekilde saçılma doğrultusunda yıkıcı girişim ve yapıcı girişim (difraksiyon demetleri) oluşur. Difraksiyona uğramış bir demet birbirini kuvvetlendiren çok sayıda saçılmış ışıktan meydana gelir. Kristal yapı analizi için yansıyan ışınların difraksiyona uğratılmaları gerekir. Böylece X-ışınları ile atomlar arasındaki etkileşme ile oluşan kırınım desenlerinden kristal yapı tayini yapılır.

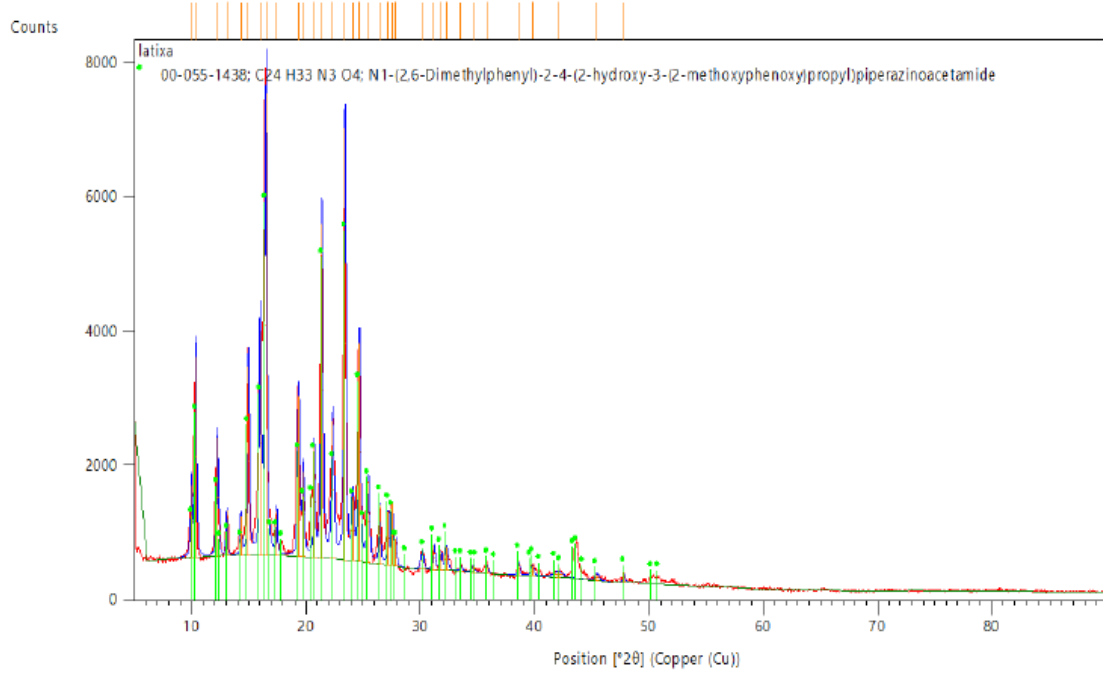
Difraksiyon demeti ile geçen demet arasındaki açı 2θ değerindedir. Bu açı değeri difraksiyon açısı olarak bilinir. Deneysel olarak θ değil, bu açı değeri (2θ) ölçülür (Cullity, 1996, s.84).

X-ışını difraksiyonu (XRD), kırınım deseni oluşturularak malzemelerin kristal yapısını incelemek için kullanılır, çünkü kristal katıların atomlar arası uzaklığı ile X-ışını dalga boyları (λ) (0,2 ile 10 nm arasında) karşılaştırılabilir. X-ışını kırınımı (XRD), tek bir kristalin veya tanenin yönünü belirlememize ve küçük kristal bölgelerin boyut ve şeklini ölçmemize olanak tanır (Narain, 2020, s.27-38).

Bir cismin toz kırınım deseni bu cismin bir karakteristiğidir ve cismi tanıtan çeşit parmak izi teşkil eder. Hanawalt metodu, elimizde bulunan pek çok sayıda bilinen cismin difraksiyon desenine ait pdf dosyaları (referans kodu) listesi ile bilinmeyen bir cismin difraksiyon deseninin pdf dosyasının (referans kodu) karşılaştırılarak hangisine uyduğuna bakılmasıyla bilinmeyen cismin difraksiyon desenini tespit etmemizi sağlar. Bu işlem için günümüzde bilgisayar programında yüklü olan pdf dosyaları kullanılır (Atiöglu, 2021, 179-193).

BULGULAR

Bu çalışmada latixa ilacının etken maddesi ranolazinin X-ışınları toz kırınım deseni Şekil 2' de ve Tablo 1' de ise numunenin kırınım deseni verileri verilmiştir. Tablo 3' de Ranolazin etken maddesinin PDF dosya bilgileri bulunmaktadır. Ranolazin etken maddesinin kırınım deseni elde edilmesinde ölçüm şartları ise Tablo 4' de verilmektedir.



Şekil 2. *Ranolazin etken maddesinin kırınım deseni*

Tablo 1. *Ranolazin etken maddesinin kırınım deseni verileri*

Pos. [°2θ]	Height [cts]	FWHM Left [°2θ]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
9.9839	1098.76	0.1791	8.85971	15.66
10.3591	3045.95	0.1791	8.53970	43.40
12.2442	1801.39	0.2047	7.22884	25.67
13.0793	688.52	0.1279	6.76909	9.81
14.3278	594.31	0.1279	6.18194	8.47
14.9827	2885.35	0.2047	5.91316	41.12
16.0281	3392.78	0.2047	5.52976	48.35
16.4949	7017.70	0.2303	5.37430	100.00
17.4646	695.75	0.1279	5.07802	9.91
19.3562	2443.12	0.2047	4.58583	34.81
19.7547	1287.44	0.2303	4.49423	18.35
20.7316	1698.01	0.1535	4.28461	24.20
21.4086	5078.78	0.2303	4.15061	72.37
22.3473	2091.49	0.2558	3.97835	29.80
23.4198	6551.19	0.2047	3.79854	93.35
24.1047	919.55	0.2047	3.69214	13.10
24.6708	3312.51	0.2303	3.60868	47.20
25.4696	1232.09	0.2303	3.49729	17.56
26.4435	895.63	0.1791	3.37065	12.76
27.1678	803.39	0.1791	3.28241	11.45
27.5426	956.49	0.1535	3.23859	13.63

27.8742	418.53	0.1535	3.20082	5.96
30.1536	262.67	0.2558	2.96384	3.74
31.1949	361.90	0.2047	2.86725	5.16
31.7927	265.46	0.2047	2.81469	3.78
32.2992	342.52	0.2558	2.77170	4.88
33.5471	84.42	0.2047	2.67139	1.20
34.6350	85.59	0.3070	2.58993	1.22
35.8898	133.87	0.1535	2.50221	1.91
38.6023	210.31	0.2047	2.33240	3.00
39.7897	152.51	0.2558	2.26550	2.17
42.0443	92.19	0.8187	2.14908	1.31
45.4296	101.78	0.4093	1.99650	1.45
47.8015	137.17	0.2047	1.90283	1.95

Tablo 3. *Ranolazin etken maddesinin PDF dosya bilgileri*

Visible	Ref.Code	Score	Compound Name	Displ.[°2θ]	Scale Fac.	Chem. Formula
*	00-055-1438	51	N1-(2,6-Dimethylphenyl)-2-4-(2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl)perazinoacetamide	0.000	0.645	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₄

Tablo 4. *Ranolazin'in kırınım deseni elde edilmesinde ölçüm şartları*

Dataset Name	latixa
Comment	Configuration=Reflection-transmission spinner 3.0, Owner=User-1, Creation date=10/24/2018 2:24:31 PM
Goniometer=Theta/Theta;	Minimum step size 2Theta:0.0001; Minimum step size Omega:0.0001
Sample stage=Reflection-transmission spinner 3.0;	Minimum step size Phi:0.1
Diffraction system=EMPRYREAN	
Measurement program=Manual, Owner=User-1, Creation date=6/30/2021 3:10:23 PM	
PHD Lower Level = 4.02 (keV), PHD Upper Level = 11.27 (keV)	
Measurement Start Date/Time	6/30/2021 3:50:24 PM
Operator	DELL
Raw Data Origin	XRD measurement (*.XRDML)
Scan Axis	Gonio
Start Position [°2θ]	5.0104
End Position [°2θ]	89.9784
Step Size [°2θ]	0.0260
Scan Step Time [s]	46.6650
Scan Type	Continuous

PSD Mode	Scanning
PSD Length [°2θ]	3.35
Offset [°2θ]	0.0000
Divergence Slit Type	Fixed
Divergence Slit Size [°]	0.3599
Specimen Length [mm]	10.00
Measurement Temperature [°C]	25.00
Anode Material	Cu
Intended Wavelength Type	K-Alpha
K-Alpha1 [Å]	1.54060
K-Alpha2 [Å]	1.54443
K-Beta [Å]	1.39225
K-A2 / K-A1 Ratio	0.50000
Generator Settings	40 mA, 45 kV
Diffraction Type	0000000011224171
Diffraction Number	0
Goniometer Radius [mm]	240.00
Dist. Focus-Diverg. Slit [mm]	60.50
Incident Beam Monochromator	No
Spinning	Yes

SONUÇ VE TARTIŞMA

Latixa ilacının X-ışınları kırınım yöntemi ile toz kırınım deseni çekildi. İlacın etken maddesinin kırınım deseni elde edildi. Kırınım desenine ait düzlemler arası uzaklık d , şiddet I ve yansıma açısı 2θ değerleri Hanawalt metodu yardımıyla tespit edildi. Latixa ilacının etken maddesinin kristal sistemi ve birim hücre parametreleri HighScorePlus bilgisayar programı ile hesaplandı. Yine aynı programla kristal sisteminin indisleme yapıldı (Lu, 2004).

HighScorePlus programı sonucunda kristal sistemi monoklinik ve birim hücre parametre değerleri $a=8.7310\text{Å}$, $b=7.2830\text{Å}$, $c=35.8010\text{Å}$, $\beta=85.9700^\circ$, şeklinde tespit edilmiştir.

KAYNAKÇA

Özdemir., M. (2016), Ranolazin'in antianginal etki mekanizması, Ranolazin: mechanism of antianginal effects, Turk Kardiyol Dern, Ars;44 Suppl 3:8-12.

Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. (2004), Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic anjina JAMA, 291:309-16.

İlaçTR (2020), Latixa, <https://www.ilactr.com/ilac/latixa.html> , Erişim tarihi: (10.07.2021).

Cullity B.D., (1996), X-ışınları Difraksiyonu, Çeviren A.Sümer, İ.T.Ü., İstanbul 84.

Atioglu., Z. (2021), Investigation of Cappadocia Volcanic Tuffs by X-ray Diffraction (XRD) Method Erciyes University, Journal of Institue Of Science and Technology, Volume 37, Issue 1, 179-193.

Narain, R. (2020), (Ed.) Polymer Science and Nanotechnology: Fundamentals and Applications. Elsevier, 27-38.

Lu, Y., (2004), Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical Sciences, Beijing, P.R.China., ICDD Grant-in-Aid.