

**T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÜÇ BİLEŞENLİ İLAÇ KOMBİNASYONLARININ KEMOMETRİK  
TAYİNİ**

**Reciye KURŞUNLU**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Güzide ERTOKUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI  
İSPARTA - 2019**



©2019 [Reciye Kurşunlu]

## TEZ ONAYI

Reciye Kurşunlu tarafından hazırlanan "Üç Bileşenli İlaç Kombinasyonlarının Kemometrik Tayini" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Güzide ERTOKUŞ  
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Zehra ÜSTÜN  
Süleyman Demirel Üniversitesi



Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Tuğba SARDOHAN  
KÖSEOĞLU  
Isparta Uygulamalı Bilimler Üniversitesi



Enstitü Müdürü

Doç.Dr. Şule Sultan UĞUR

.....

## **TAAHHÜTNAME**

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

**Reciye Kurşunlu**

*Reciye Kurşunlu*

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Parasetamolün Genel Özellikleri.....	6
1.2. Asetilsalisilik Asitin Genel Özellikleri.....	6
1.3. Kafeinin Genel Özellikleri.....	7
1.4. Kullanılan Yöntem.....	8
1.4.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi.....	8
1.4.2. Işının Absorplanması ve Lambert-Beer Yasası.....	8
1.4.3. UV ve görünür bölge moleküler absorpsiyon spektroskopisinin uygulamaları.....	10
1.4.3.2. Kantitatif analiz.....	11
1.5. Kemometrik Yöntemler.....	12
1.5.1. Kalibrasyon setinin tasarımı.....	14
1.5.2. Çapraz validasyon işlemi.....	14
1.5.3. Varyans analizi (ANOVA).....	15
1.5.4. Kemometrik kalibrasyon yöntemlerinin uygulamaları.....	16
1.5.4.1. Kemometrik yöntemlerin uygulama alanları.....	16
1.5.4.2. Çoklu bileşen analizi (Multicomponent analysis).....	17
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	23
3.1. Materyal.....	23
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	23
3.2.1. UV-görünür spektrofotometre cihazı.....	23
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
3.3.1. Kullanılan çözeltiler.....	24
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	26
4.1. UV Spektroskopisi.....	26
4.1.1. Saf halde etken maddelerinden elde edilen spektrumlar.....	26
4.1.2. Kalibrasyon yönteminin validasyonu.....	27
4.1.3. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS).....	28
4.1.4. Temel Bileşen Regresyonu Yöntemi.....	29
4.1.5. Kalibrasyon Yönteminin Analitik Parametrelerde Değerlendirilmesi.....	29
4.2. PLS yöntemi için ANOVA testi.....	34
4.3. PCR yöntemi için ANOVA testi.....	35
4.4. Yöntemin Validasyonu.....	36
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
KAYNAKLAR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	44

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### ÜÇ BİLEŞENLİ İLAÇ KOMBİNASYONLARININ KEMOMETRİK TAYİNİ

Reciye KURŞUNLU

Süleyman Demirel Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Güzide ERTOKUŞ

Bu çalışmada UV spektrofotometrisi kullanılarak kimyasallarda parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein eş zamanlı olarak belirlenmesi sağlanmıştır. Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein spektrumu lineer aralıkları içinde birkaç konsantrasyonda kaydedildi. Kalibrasyon seti ve bu sete karşılık 200 - 330 nm aralığındaki spektrumda okunarak 0,1 M HCl içerisinde 5-25 µg/L parasetamol, 7-35 µg/L asetilsalisilik asit ve 6-30 µg/L kafein içeren çalışma seti için hazırlanmıştır. Kemometrik kalibrasyonlar bu etken maddeleri içeren sentetik karışımlara uygulanarak yöntemin geçerliği gösterilmiştir. Önerilen teknikler bu üç etken maddeyi içeren bir preparata uygulanmış ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Sonraki basamakta PCA, PCR ve PLS yöntemleri, ticari farmasötik preparattaki Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein aynı anda miktar tayinlerine uygulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Parasetamol, Asetilsalisilik asit, kafein, PCA, PRC, PLS.

2019, 44 sayfa

## **ABSTRACT**

**M.Sc. Thesis**

### **CHEMOMETRIC DETERMINATION OF ANTIBIOTIC AND ANALGESIC COMBINATIONS**

**Rekiye KURŞUNLU**

**Süleyman Demirel University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry**

**Supervisor: Asst. Prof. Dr. Güzide ERTOKUŞ**

In this study, paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine were determined simultaneously by using UV spectrophotometry. Paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine spectrum were recorded at several concentrations in linear ranges. Calibration set and corresponding to this set were read in the spectrum in the range of 200 - 330 nm and prepared for the study set containing 5 - 25 µg / L paracetamol, 7 - 35 µg / L acetylsalicylic acid and 6 - 30 µg / L caffeine in 0.1 M HCl. Chemometric calibrations were applied to synthetic mixtures containing these active substances and the validity of the method was shown. The proposed techniques were applied to a preparation containing these three active substances and the results were statistically compared to each other.

In the next step, PCA, PCR and PLS methods were applied to simultaneous assays of Paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine in commercial pharmaceutical preparation.

**Keywords:** Paracetamol, Acetylsalicylic acid, caffeine, PCA, PRC, PLS.

**2019, 44 pages**

## **TEŐEKKÜR**

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Dr. Öğretim yesi Güzide ERTOKUŞ'a teŐekkürlerimi sunarım.

Tezimin deneysel aşamalarında bana destek olan Dr. Öğretim yesi Güzide ERTOKUŞ ve Laboratuvar Ekibine teŐekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen çok değerli anneciğime, babama, ablama ve eŐime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Reciye Kurşunlu  
ISPARTA, 2019



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Baktensiyostatikler ve bakterisidlerin sınıflanıdırılması .....	5
Şekil 1.2. Parasetamolün kimyasal yapısı .....	6
Şekil 1.3. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapısı .....	7
Şekil 1.4. Kafeinin kimyasal yapısı .....	8
Şekil 1.5. Absorblayan bir çözeltiye giren Po şiddetindeki ışın demetinin P şiddetine düşmüş olarak çıkması.....	9
Şekil 1.6. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler .....	13
Şekil 4.1. Parasetamol etken maddesinin absorpsiyon spektrumu .....	26
Şekil.4.2. Asetilsalisilik asit etken maddesinin absorpsiyon spektrumu.....	27
Şekil.4.3. Kafein etken maddesinin absorpsiyon spektrumu .....	27
Şekil 4.4. Sentetik karışımın absorpsiyon spektrumu .....	28
Şekil 4.5. PLS kalibrasyon basamağında Parasetamol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.....	31
Şekil 4.6. PLS kalibrasyon basamağında Asetilsalisilik asit için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve i statistiksel sonuçları. ....	31
Şekil 4.7. PLS kalibrasyon basamağında Kafein için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.....	31
Şekil 4.8. PCR kalibrasyon basamağında Parasetamol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.....	33
Şekil 4.9. PCR kalibrasyon basamağında Asetilsalisilik asit için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.....	33
Şekil 4.10. PCR kalibrasyon basamağında Kafein için gerçek ve tahmin e dilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.....	33

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Çizelge 1.1. Varyans analizi çizelgesi (Anova testi çizelgesi: analysis of variation).....	16
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve formülleri .....	24
Çizelge 4.1. Etken maddelerinin spektroskopik özellikleri.....	26
Çizelge 4.2. Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein içeren kalibrasyon seti ...	28
Çizelge 4.4. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PCR kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları .....	32
Çizelge 4.5. Parasetamol Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları.....	34
Çizelge 4.6. Asetilsalisilik asit Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları .....	34
Çizelge 4.7. Kafein Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları.....	34
Çizelge 4.8. Parasetamol Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları.....	35
Çizelge 4.9. Asetilsalisilik asit Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları .....	35
Çizelge 4.10. Kafein Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları .....	35
Çizelge 4.11. PLS ve PCR yöntemleri ile hesaplanan istatistiksel parametreler .	37
Çizelge 4.12. İlaç numunesindeki sonuçlar .....	37

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	Varyans analizi (Analysis of variance)
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
MLRC	Multilinear regression kalibrasyon
PCA	Temel bileşen analizi yöntemi (Principal component analysis)
PCR	Temel bileşen regresyon yöntemi (Principal component analysis)
PLS	Kısmi en küçük kareler yöntemi (Partial least squares regression)
PRESS	Prediction error sum of squares
SEC	Standard error of calibration
SEP	Standard error of prediction
UV-VİS	Ultraviyole görünür bölge spektroskopisi



## 1. GİRİŞ

İlaç canlı hücre üzerinde meydana getirdiği etki ile bir hastalığın teşhis ve tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan kimyasal preparatlara ilaç denir. Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde veya ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren bir karışımdır.

İlk ilaç ile ilgili çalışmalar,

İlaçlara dair bilinen ilk kayıt M.Ö. 3000 yılında Sümerlilere aittir. Eski mısır ve Çin'de de birçok hastalığın tedavisinde tedavi yöntemlerinin uygulandığı bilinmektedir. Antik Yunanlılarda ise şifalı otlar hasta tedavisinde savaşıları boyamak ve zehir üretmek amacıyla kullanılırdı. O dönemlerde bitkilerin yararları daha çok deneme yanılma yöntemiyle bulunmaktaydı.

### İLAÇLARIN KAYNAKLARI

#### A. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

- Bitkiler (rizom, kök, tohum, kabuk): Bitkiler farmakolojik etkiye sahip birçok etkin madde içerirler. Bunların en önemlileri alkaloidler ve glikozitlerdir. Bitkilerde ayrıca enzimler, selüloz, reçine, zamk, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıda maddeler bulunmaktadır. Ayrıca mantarlardan elde edilen antibiyotikleri de bu gruba alabiliriz.
- Hayvanlar: Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar oluşturur. Örnek olarak insülin, diastaz, lipaz vb. sindirim enzimleri, difteri veya tetanozun tedavisinde kullanılan serumlar, anemide kullanılan karaciğer ekstresi, hipotiroidide kullanılan tiroid tozu verilebilir.
- Mikroorganizmalar: Antibiyotikler, penisilin.
- Mineraller: İyot, demir, çinko vb. elementler ilaç olarak kullanılabilir. Örneğin; alüminyum hidroksit (antasit), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) ve radyoaktif ışınlar yayan elementler mineral kaynaklı ilaçlardır.

#### B. Sentetik İlaçlar

Bugün kullanılan pek çok ilacın kaynağı laboratuvarlardır. Hatta doğal yollarla elde edilebilen pek çok ilacın da sentetik olarak üretilmesi mümkündür ve eğer daha uygun maliyetli olacaksa bu yol tercih edilmektedir.

Tıpta ilk kullanılan ilaçlar basit bileşikler olmuşlardır. Bunların en önemlileri genel anesteziplerden dietil eter (1846) ve azot protoksittir (1844). Daha sonra 1865'te fenol cerrahide antiseptik olarak kullanılmıştır. Dört sene sonra da kloral hidratin hipnotik etkisi keşfedilmiştir. 1880 lerde ağrı kesici, ateş düşürücü etkisi olan aspirin ve asetanilid sentezlenmiştir.

### İlaç Şekilleri

Bütün ilaçlar genel olarak katı veya sıvı hal de bulunurlar.

#### Katı İlaç Şekilleri

- 1- Toz: Ögütölüp toz haline getirilerek kullanılan ilaçlardır.
- 2- Hap: Toz halindeki ilacın hamur haline getirilerek yuvarlak şekiller verilmesiyle yapılan ilaçlardır.
- 3- Kapsül: Jelatinden yapılmış bir muhafaza içinde bulunan ilaçlardır.
- 4- Tablet: Toz halindeki ilaçların küçük ve yassı yuvarlaklar şeklinde tazyik edilmesiyle yapılan ilaçlardır.
- 5- Draje: Tabletlerin üzerinin şeker ile kaplanmasıyla hazırlanan bir ilaç şeklidir.
- 6- Merhem: İlaçların Domuz yağı, vazelin veya diğer bazı yağlar içerisine katılması ile hazırlanan ilaç şeklidir.
- 7- Fitol: İlaçların Kakao yağı veya gliserin ile karıştırılarak hamur haline getirildikten sonra koni şeklinde hazırlanan ilaç şeklidir.

#### Sıvı İlaç Şekilleri

- 1- Tentür: Herhangi bir ilacın alkoldeki eriyiğidir. Yani ilacı alkol içinde eritmek suretiyle hazırlanan bir ilaç şeklidir. Mesela: Tentürdiyot; iyodun alkol içindeki eriyiğidir.
- 2- Sulu Mahlüller ( Solüsyonlar): İlacın suda eritilmiş şeklidir.
- 3- Şurup: İlacın koyu şekerli suda eritilmiş şeklidir.
- 4- Ampul: Ampul adı verilen kapalı cam bir muhafaza içersinde saklanan steril ve sıvı halde olan bir ilaç şeklidir.

Antibiyotiklere de değinecek olursak;

Antibiyotikler, canlı mikroorganizmalar tarafından oluşturulan veya sentezle hazırlanan, düşük konsantrasyonlarda bile bakterileri öldüren veya gelişmesini engelleyen farmasötik maddelerdir. Mikroorganizmaları öldüren antibiyotikler biyosidal, mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını önleyen antibiyotikler ise biyostatik olarak adlandırılır. Her ne kadar sadece mikro organizmaların ürettiklerine antibiyotik tanımı verilebilse de, bugün antibiyotik terimi patojenlere zarar veren her türlü kimyasal için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yüzden, mikroorganizmalar, hayvanlar ve bitkiler tarafından doğal olarak üretilen bu tür kimyasallara antibiyotik demektedir. Aynı zamanda, doğal olarak üretilen birçok antibiyotik madde suni yollardan daha etkili olmaları için modifiye edilmektedir. Örnek vermek gerekirse, doğal olarak üretilen penisilinler bugün kimyasal olarak modifiye edilerek daha etkili olmaları sağlanıyor. Bir başka örnekte, kloramfenikol isimli antibiyotiktir. Eskiden tamamiyle doğal yollardan elde edilen bu antibiyotik bugün tamamiyle sentetiktir.

İlk Antibiyotik ile ilgili çalışmalar;

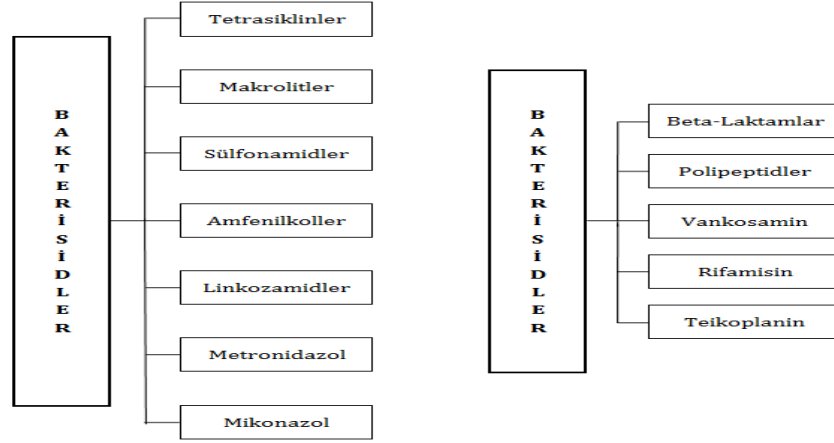
Mikrobiyolojinin en büyük atılımını yaptığı 19. yüzyılın ikinci yarısında, mikroorganizmaların sağaltımda yararlanılabilecek potansiyele sahip olabileceklerini ilk düşünen Pasteur ve Joubert olmuştur. Steril idrarda iyi üreyen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve sonunda öldüklerini saptayan araştırmacılar, bu gözlemlerinin nedenlerini deneysel olarak ortaya çıkartmak istemişlerdir. 1935 yılında Domaghenfeksiyon hastalıklarının modern kemoterapisini sulfonamidlerle başlatmış ve prontosil üzerinde yaptığı çalışmalardan ötürü 1938 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır. Penisilin klinikte ilk denendiği 1942 yılına kadar sülfonamidler antibakteriyel kemoterapinin en etkili ilacı olarak yaygın biçimde kullanılmışlardır (Aktuğlu, 1997). 1939 yılından başlayarak, 1943 yılına kadar Actinomyces türleri üzerinde çalışmalar yapan Waksman ve arkadaşları, sonunda, Streptomyces griseus kültürlerinden streptomisin adını verdikleri bir madde elde etmişlerdir. 1944 yılında sağaltım alanına giren bu antibiyotik, birçok gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizma yanında

Mycobacterium' lara karşı da çok etkili olmuştur. Uzun ve yıpratıcı II. Dünya Savaşı'nın geniş insan kitlelerine yaydığı tuberküloz hastalığının denetim altına alınmasında büyük katkısı olan streptomisin, özellikle gram-negatif mikroorganizmalarda ve Mycobacterium'larda giderek artan direnç gelişmelerine yol açmış. Sonuçta, etkinliğini giderek yitirmiş ve daha dar alanlarda daha bilinçli olarak kullanılmaya başlanmıştır. II. Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru Streptomisin, Kloramfenikol ve Klortetrasiklin bulunmuş ve günümüze kadar yüzlerce antimikrobiyal ajan literatüre kazandırılmıştır (Chambers, 2001).

Antibiyotikleri çeşitli kriterlere göre sınıflandırmak mümkündür. Antibiyotikler, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine, etki mekanizmalarına, kimyasal yapılarına ve farmakokinetik özelliklerine göre olmak üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre bakteriyostatikler ve bakterisidler olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır (Enfeksiyon Kontrol Komitesi Yayını, 2000).

1-Bakteriyostatikler: Bunlar bakteri hücrelerinin gelişmemesini veya üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilirler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi minimum inhibitör konsantrasyonudur.

2- Bakterisidler: Bunlar bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler. Baktersid etki gücünün göstergesi minimum bakterisid konsantrasyonudur (Akkan, 1997).



Şekil 1.1. Baktersiyostatikler ve bakterisidlerin sınıflandırılması

Çalışmamızda kullandığımız antibiyotik etken maddelerinden amoksisilin molekülü bakterisidlerden beta-laktamlar grubuna girmektedir.

İlaç analizlerinin yapılabilmesi için, önemli olan öncelikle analiz için kullanılacak aletler ve elde edilecek verilerin anlaşılabilir hale getirilebileceği matematiksel metotlardır. Analitik çalışmalarda tek başına, iki veya daha fazla aktif bileşiği içeren karışımların kantitatif analizi için spektrofotometri, spektroflorimetri, infrared spektrofotometrisi, voltametri (polorografi), kromatografi, kütle spektrometresi ve bu yöntemlerin kombine şekilleri kullanılmaktadır (Kaya, 2007).

Günümüzde analiz için kullanılan UV/Görünür Bölge spektrofotometreler ucuz ve hassas olmakla birlikte karmaşık sonuçlar vermektedir. UV/Görünür aletlerinin kullanılması tek etken madde içeren ilaçların analizinde herhangi bir sorun oluşturmazken birbiri ile çakışan spektrum veren ilaç karışımları analizinde sorunlar oluşabilir. Analiz işlemlerinde daha kesin, daha doğru, daha hızlı, daha ekonomik ve daha güvenilir sonuçlara ulaşmak için yeni teknik ve yaklaşımlara ihtiyaç vardır (Çetin, 2008).

Analitik kimyada hiçbir ön ayırma işlemi yapmaksızın kombine ilaç numunelerinin aynı anda kantitatif analizi son derece önemlidir. Analitik yöntemler geliştirmek amacıyla, klasik analitik yöntemler ile birlikte değişik

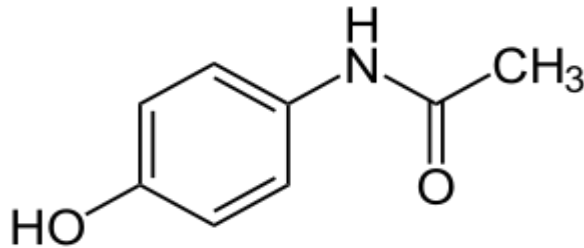
matematiksel algoritmalarla dayanan hesaplama teknikleri kombine olarak uygulanmaktadır. Klasik analitik yöntemler ile kemometrik kalibrasyonların karışım analizlerinde başarılı sonuçlar vermesi nedeniyle ilaç numunelerinin analizinde artan yoğunlukta kullanılmaktadır (Kaya, 2007).

Bu çalışmada, parasetamol (asetaminofen), kafein ve kodein fosfatı birlikte içeren tablet şeklindeki farmasotik formlar için daha az işlem gerektiren, tekrarlanabilir, duyarlı ve rutin olarak uygulanabilen bir UV/Görünür bölge uygulaması ve miktar tayini yöntemi geliştirilmesi amaçlanmıştır.

### 1.1. Parasetamolün Genel Özellikleri

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol; APAP) analjezik (ağrı kesici) ve antipiretik (ateş düşürücü) etkiye sahip bir ilaçtır. Molekül formülünün  $C_8H_9NO_2$  olmasından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Sistematik adı N-(4-hydroxyphenyl) acetamide'dir. Moleküler ağırlığı 151,2 g/mol dür ve suda az çözünen sentetik yapıda bir bileşiktir. Zayıf bir asit olması nedeniyle fizyolojik pH'da aniyonize şekilde bulunur (Slattery ve Levy, 1979). Acımsı bir tadı olan parasetamol kokusuz, beyaz, kristal toz bir yapıdadır (Verschueren, 1996).

Kimyasal yapısı şekil 1.2' de gösterilmiştir.



Şekil 1.2. Parasetamolün kimyasal yapısı

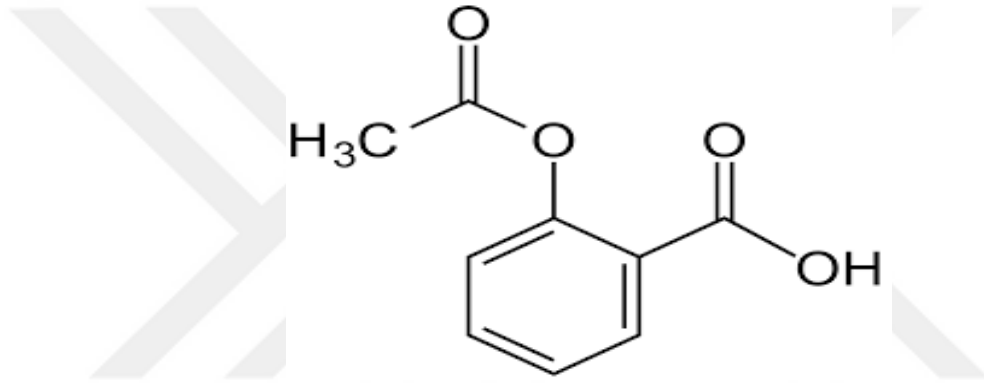
### 1.2. Asetilsalisilik Asitin Genel Özellikleri

Asetilsalisilik asit (2-asetiloksibenzoik asit, 2-asetoksibenzoik asit, asetilsalisilat, asetilsalisilik asit, O-asetilsalisilik asit). Molekül formülü  $C_9H_8O_4$  dir. Bütün ilaçlar arasında, aspirin hiç tartışmasız en yaygın olanıdır. Aspirin asetilsalisilik asitin herkesçe bilinen yaygın adıdır; bu asit ilk olarak 1853'te bir

bitkiden elde edilmiştir (Gosselin,1984). 1895'te Alman araştırmacılar, bugünkü aspirin yapımının esası olan kimyasal sentezi başardılar.

Aspirin asit beyaz, kokusuz, hafif ekşi, acı bir tozdur. Sodyum karbonat içinde erir. Suda kolay erimez. Bağırsaklarda ya da alkali bir ortamda parçalanırsa salisilik ve asetik asitlere ayrılır. 135 °C erir, tortu bırakmadan yanar. İnce iğnecikler halinde kristallenir ( Gosselin,1984). Dünya aspirin yılda binlerce ton olarak tüketildiği belirtilmektedir.

Kimyasal yapısı Şekil 1.3 'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Asetilsalisilik asitin kimyasal yapısı

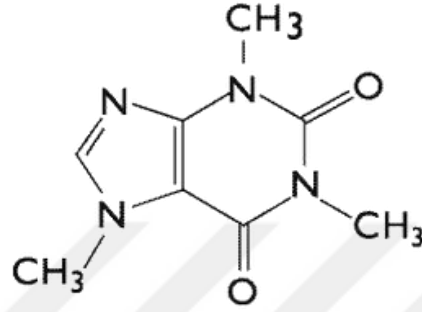
### 1.3. Kafeinin Genel zellikleri

KAF'ın kimyasal adı 3,7-Dihidro-1,3,7-trimetil 9 1H-purin-2,6-dion veya 1,3,7Trimetilksantin'dir.KAF'ın diğer adları (sinonimleri) şunlardır: Caffeine, Oxopurine, Thein, Guaranine, Methyltheobromine, No-Doz.KAF beyaz kristalize toz şeklinde bulunur. Sblimleşebilen KAF soğutulunca heksagonal kristaller şeklinde yoğunlaşır. Katı KAF'a 5 mm uzaklıktan 1 mm Hg vakum uygulanınca 160-165°C'de hızlı süblimleşme sağlanır (Kayaalp,1995).

KAF oral yolla 200-400 mg dozda alındığında psikostimulan etki gösterir. Uyanıklığı ve dikkati artırır, yorgunluğu azaltır, amfetaminlerin aksine bellek fonksiyonları üzerinde etkisi yoktur. KAF genelde bağımlılık oluşturmaz. Ancak günde 15-20 fincan kahve içenlerde bağımlılık görülmeye başlanır. 100-200 mg dozda oral alındığında benzodiazepinlerin anksiyolitik etkisini azaltırken,

yüksek dozlarda alındığında anksiyete oluşturabilir. KAF analeptik amaçla sodyum benzoat kompleksi veya sitrat tuzu halinde intramüsküler veya subkutan olarak kullanılırken, prematüre apnesi görülen yeni doğanlarda intravenöz veya nazogastrik sondayla kullanılır ( Bilgin,2000).

Kimyasal yapısı Şekil 1.4 'de gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Kafeinin kimyasal yapısı

#### **1.4. Kullanılan Yöntem**

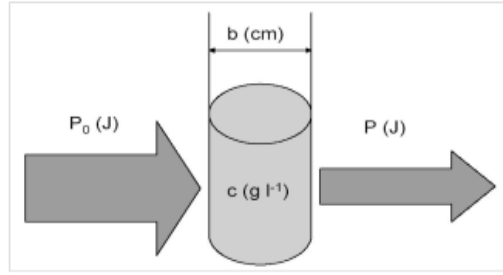
##### **1.4.1. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi**

Atomların en dış tabaka elektronlarının uyarılması üzerine kurulmuş olan spektroskopi dalına atomik absorpsiyon spektroskopisi denir. Atomlarda, en dış tabaka elektronları ultraviyole ve görünür bölge ışınlarla uyarıldıkları halde, iç tabaka elektronları uyarılamaz. İç tabaka elektronlarını uyarabilmek için X-ışınları kullanılır. X-ışınları görünür bölge ışınlarından daha fazla enerjilidirler, en iç tabaka elektronlarının uyarılması üzerine kurulmuş olan spektroskopi dalına ise X-ışınları spektroskopisi denir.

##### **1.4.2. Işının Absorplanması ve Lambert-Beer Yasası**

Çeşitli dalga boylarında ışın içeren bir demet, saydam ve şeffaf bir ortamdan geçirilirse, içinden bazı dalga boylarının kaybolduğu görülür. Buna ışının absorplanması denir. Absorpsiyonla ışın enerjisi, maddenin iyon, atom, moleküllerine aktarılır. Böylece ışın enerjisini absorplamış olan iyon, atom veya moleküller uyarılmış hale geçerler.

Uyarılmış bir atom veya molekül  $10^{-8}$  saniye kadar yaşayabilir. Sonra absorpladığı ışın enerjisini geri vererek tekrar eski haline veya temel haline döner. Madde tarafından absorplanan ışın enerjisinin geri verilmesi, genellikle ısı şeklinde olur ve madde az çok ısınır. Bazı maddelerde ise absorplanan ışın enerjisi daha uzun dalga boylu ışınlar halinde yayınlanır. Buna fotolüminesans olayı denir. Bu olayın çok kısa süreli olanına floresans, daha uzun süreli olanına fosforesans adı verilir. Bir maddenin temel haliyle uyarılmış halleri arasındaki enerji farkları, başka bir maddeninkinden farklı olduğundan, her maddenin kendine özgü bir absorpsiyon spektrumu vardır. Absorpsiyon spektrumları; atomik absorpsiyon spektrumları ve moleküler absorpsiyon spektrumları olmak üzere iki kısma ayrılır (Wiberg, 2004).



Şekil 1.5. Absorblayan bir çözeltiliye giren  $P_0$  şiddetindeki ışın demetinin  $P$  şiddetine düşmüş olarak çıkması

Maddenin ışını soğurma (absorplama) derecesini ölçmek ve bundan yararlanarak derişimi saptamak için, soğurma ile derişim arasındaki ilişki bilinmelidir. Monokromatik (tek dalgaboylu ışın) ve  $P_0$  şiddetindeki bir ışın demeti, kalınlığı  $b$  cm olan bir küvette bulunan çözeltideki herhangi bir molekül tarafından absorplandığında şiddeti azalı ve  $P$  şiddetinde terkeder (Şekil 2.5). Buna göre ışın demetinin ortamdan geçme oranına geçirgenlik ( $T$ ) adı verilir (Skoog DA,1998)( Gündüz, 2002) ( Wiberg, 2004).

$$T = P / P_0$$

şeklinde gösterilir. Geçirgenlik, genellikle yüzde olarak verilir:

$$\%T = P / P_0 \cdot 100$$

Geçirgenliğin eksi logaritması absorbans ( $A$ ) olarak adlandırılır ve absorbans

$$A = -\log_{10} T = -\log P / P_0$$

şeklinde formüle edilir.

Moleküllerin seçilen dalgaboyundaki ışığı absorplaması sonucu ortaya çıkan azalma Lambert-Beer eşitliği ile verilir

$$A = \log P_0 / P = \epsilon \cdot b \cdot C$$

$\epsilon$  : Molar absorptivite katsayısı, C: Derişim (mol/L)

### **1.4.3. UV ve görünür bölge moleküler absorpsiyon spektroskopisinin uygulamaları**

UV ve Görünür Bölge Moleküler Absorpsiyon spektrofotometre cihazının uygulama alanları; kalitatif analiz, kantitatif analiz ve molekül yapısı aydınlatmadır.

#### **1.4.3.1. Kalitatif analiz:**

Analizi yapılacak olan bilinmeyen bir madde saflaştırıldıktan sonra uygun bir çözücüde çözülerek UV spektrumu alınır. Bu spektrum bilinen bileşiklerin aynı koşullarda çekilmiş spektrumları ile karşılaştırılır. Bilinmeyen maddenin spektrumu daha önceki madde spektrumlarından hangisine uyuyorsa, bilinmeyen madde o maddedir. Bundan başka maddelerin saflık kontrolünde de kullanılmaktadır. Alınan spektrumunda beklenmedik pikler görünüyorsa bu o maddenin saf olmadığını gösterir. Ayrıca, kromofor grupların kalitatif tayininde ve organik moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında da UV spektroskopi yöntemi kullanılmaktadır. Ancak moleküllerin UV ve görünür bölge absorpsiyon spektrumlarında çok az sayıda bant bulunur. Bu az sayıda bandın birbiri ile karşılaştırılarak karar verilmesi bazen hatalı sonuçlara yol açabilir. Yapı aydınlatılmasında ise 200-400 nm aralığında bir veya birden fazla pik gözleniyorsa bu, molekülde doymamış grupların veya kükürt, halojen gibi hetero atomların varlığını gösterir. Çoğu zaman, analitin spektrumu, çok sayıda kromofor grup içeren ve yapısı bilinen başka bir molekülün spektrumu ile karşılaştırılarak, analitteki fonksiyonel grup hakkında bir fikir edinilebilir. Fakat

genel bir kural olarak, analitin kesin yapısını anlamak için yeterli ayrıntılı bilgileri, UV spektrumlarında bulamayız. Bu yüzden, UV spektrumlarından elde edilen kalitatif veriler, NMR, MS gibi başka fiziksel ve kimyasal verilerle desteklenmeli ve mümkünse çözünürlük, erime noktası ve kaynama noktası gibi bilgilerle birleştirilmelidir (Gündüz,2002)(Hollas,2004).

Kalitatif analiz amaçlı UV spektrumları genelde analitin seyreltik çözeltileri kullanılarak elde edilir. Fakat uçucu bileşiklerin gaz halindeki spektrumları alınabilirse, daha ayrıntılı ve dolayısıyla daha yararlı spektrumlar ele geçer. UV-Görünür Bölge Spektroskopisinde kullanılacak çözücünün bu bölgedeki ışınlar için geçirgen olması ve numuneyi, belirgin pikler verebilecek derişimlerde çözmesi gerekir. Ayrıca çözücü ile absorpsiyon yapan tür arasındaki mümkün etkileşmeleri de hesaba katmak gerekir. Örneğin,su, alkol, ester ve keton gibi polar çözücüler, spektrumdaki titreşim ayrıntılarını örtme etkisi gösterirler. Polar çözücüler, hem spektrumun titreşimlerinden ileri gelen küçük piklerin kaybolmasına, hem de absorpsiyon bantlarının ve dolayısıyla piklerin esas yerlerinden kaymasına neden olurlar (Gündüz,2002)(Hollas,2004).

#### **1.4.3.2. Kantitatif analiz**

UV-Görünür Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi, kimyacıların kantitatif analizlerde en çok faydalandıkları yöntemlerden biridir. Kantitatif analizde, ilk önce analizi yapılacakmaddenin en iyi absorbands yaptığı dalga boyu bulunur ve bu dalga boyunda spektrumu alınır. Belirlenen dalga boyu sabit tutularak, artan derişimlerde hazırlanan çözeltilerin absorbandsları okunur. Derişime karşı absorbands grafiği çizilerek kalibrasyon eğrisi elde edilir. Sonra bilinmeyen maddenin derişimi kalibrasyon eğrisi yardımıyla bulunur ve ayrıca seçilen dalgaboyu sabit tutularak absorbtivite katsayısı da belirlenmeye çalışılır. Bu yöntem diğer klasik yöntemlere göre oldukça avantajlıdır. Analiz süresi kısa olduğundan çabuk sonuç alınır ve doğruluk derecesi yüksektir.  $10^{-8}$  M a kadar seyreltik çözeltilerin bile analizleri yapılabilir. Bu da yöntemin duyarlı olduğunu gösterir. Her maddenin kendine özgü bir absorpsiyon spektrumu olduğu için seçiciliği yüksektir. Çoğunlukla bir karışımdaki maddeler bir ön ayırma işlemine gerek kalmaksızın analizleri yapılabilir. Hem organik hem de anorganik pek çok

molekül UV ve görünür bölge ışınları absorpladığından uygulama alanı geniştir (Şener,2006).

### **1.5. Kemometrik Yöntemler**

Numerik yöntemler olarak da adlandırılan kemometrik yöntemler son yıllarda spektrumlardan elde edilen ölçüm değerlerinin bilgisayar destekli programlar ile lineer denklem sistemlerinin çözümüne dayalı kalibrasyonların ve ölçüm değerlerinin karışımlarını içeren algoritmalar kullanılarak kalibrasyonların kurulduğu matematiksel yöntemlerdir (Kramer, R. 1998).

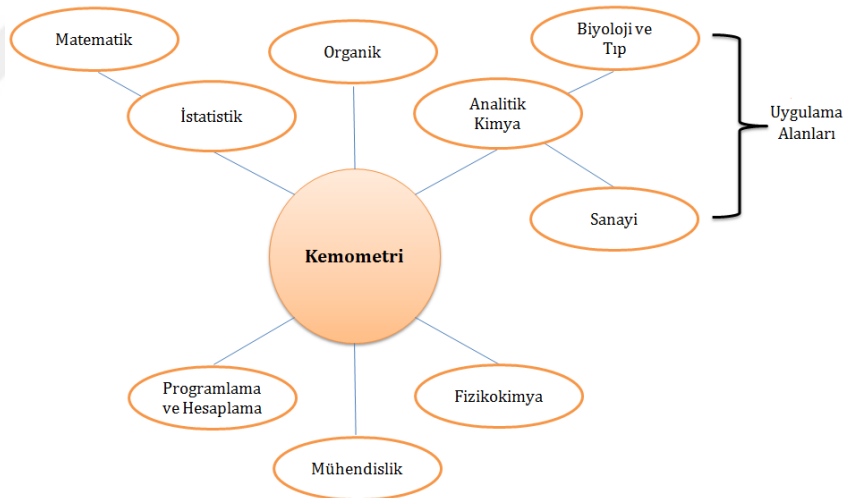
Kemometri kelime olarak, 1970'li yıllarda istatistik ve matematiksel yöntemler ile birlikte bilgisayar ve yazılımların kullanıldığı kimyadaki uygulamaları için sözü edilmeye başlanmıştır. Kemometri kavramı, 1972 yılında İsveçli Svante Wold ve Amerikalı Bruce R. Kowalski tarafından ileri sürülmüştür ve 1974 yılında Uluslararası Kemometri Derneği tarafından bu disiplinin ilk resmi açıklaması yapılmıştır. İzleyen yıllarda, dünyada, ulusal ve uluslararası kemometri konferanslarının da organize edildiği gözlenmektedir (Ertokuş, 2011).

Kemometri içerik olarak; tanımlayıcı ve açıklayıcı istatistik, sinyal işleme, deneysel tasarım, modelleme, kalibrasyon, optimizasyon, yapı tanıma, sınıflandırma, yapay akıl yöntemleri, resim işleme, bilgi ve sistem kuramı, gibi kavram ve uygulamaları kemometrinin konularını oluşturmaktadır (Dinç, 2007).

Birden fazla etken madde içeren ürünlerin içerisindeki bu etken maddelerin aynı bölgede absorpsiyon vermeleri sonucunda spektral girişimleri nedeniyle doğrudan kantitatif analizleri mümkün olmadığı için bir ayırma işleminin ardından ancak analizleri yapılabilir. Bu durum uzun yıllar analizlerde UV-görünür alan spektrofotometrilerin kullanımını kısıtlamış, pahalı ve kompleks cihazlar olan HPLC kullanımını gerektirmiştir. Ancak günümüzde karışım analizlerinde UV-görünür alan spektrofotometrisi, kemometrik yöntemlerin kullanımıyla tekrar güncellik kazanmıştır.

Kemometrik yöntemlerle bir maddenin kantitatif analizi, maddenin UV-görünür alan spektrumundaki birden fazla dalga boyundaki absorbans ölçümleri kullanılarak, daha hassas bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Son yıllarda CLS, PCR ve PLS gibi kemometrik yöntemler analitik kimyacıların sık sık kullandıkları yöntemler olmuştur. Kompleks karışımların kantitatif analizinde kemometrik yöntemler, spektrumlardan ölçülen absorbans değerleri ile konsantrasyonlar arasındaki kalibrasyon algoritmalarına göre kalibrasyonlar hazırlanır ve bu kalibrasyonlarda çok sayıda dalga boyunun ölçümlerde kullanılması sonucunda ortalama nedeniyle gürültü piklerinin etkisi ya tamamen ortadan kaldırılır ya da azaltılır (Haaland ve Thomas, 1990).

Kemometrik yöntemlerin en büyük kullanıcısı analitik kimyacılar olmakla birlikte, laboratuvar ve analiz çalışması yapan komşu branşlarda da kullanıldığı yayınlanan eğitici notlardan ve bilimsel makalelerden gözlenmektedir. Kemometrinin farklı disiplinler ile ilişkileri Şekil 1.6. de sunulmaktadır.



Şekil 1.6. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler

Şekil 1.6. te görüldüğü gibi kemometrik çalışmalarda, analitik kimyacıların ve diğer ilgili disiplinlerin ihtiyaçları ölçüsünde uygulamalı matematik ve istatistik bilgisine sahip olmaları gerektiği açıktır. Burada programlama ve hesaplama çok önemlidir. Kemometrik uygulamaların çoğu kompleks hesaplamalar içermektedir. Bu hesaplamaları elle veya basit hesap makineleriyle gerçekleştirmek mümkün olmadığı için bilgisayar programlarına ihtiyaç vardır.

Kemometrik hesaplamalarda genellikle EXCEL, MATLAB, PANORAMA, MİNİTAB, XLSTAT, SOLO ve diğer paket programlar kullanılmaktadır ( Ertokuş, 2011).

### **1.5.1. Kalibrasyon setinin tasarımı**

Kemometrik (CLS, ILS, PCR, PLS) kalibrasyonlar için kalibrasyon seti ya rastgele (randomly) yada analizi yapılacak numunede yer alan maddelerin konsantrasyonlarını içerecek şekilde kalibrasyon (konsantrasyon) setinin tasarımı yapılır. Simetrik kalibrasyon setinin planlamasında analiz edilecek maddelerin konsantrasyonları, kalibrasyon setinin içindeana kümenin permütasyonları şeklinde alt kümeler oluşturmalıdır. Kemometrik çalışmalarda rastgele kalibrasyon setinin hazırlanmasından ziyade, analiz edilecek maddelerin konsantrasyonlarına göre simetrik bir kalibrasyon setinin hazırlanması, elde edilecek sonuçların doğruluğu ve hataların minimize edilmesi açısından tercih edilecek bir durumdur. Çalışmalarda konsantrasyon (derişim) seti hazırlamasında, çeşitli tasarım şekilleri verilmekle birlikte rastgele hazırlanan konsantrasyon setleride kullanılmaktadır.

### **1.5.2. Çapraz validasyon işlemi**

Analitik ölçüm sonuçlarının doğru ve güvenilir olduğunu objektif bir biçimde kanıtlanması için validasyon işlemi yapılır. Kemometrik kalibrasyonların validasyonu için kalibrasyonu ve tayin basamaklarında kalibrasyonun standart hatası (standard error of calibration→ SEC) ve tayinin (tahminin) standart hatası (standard error of prediction→ SEP) gibi parametreler kullanılmaktadır. SEC ve SEP değerlerinin minimum yapan kalibrasyon koşulları ve F-istatistiği veya T-istatistiği kullanılır. Kalibrasyon performanslarını değerlendirmek için, kemometrik kalibrasyonların SEC ve SEP

değerleri yanında, bilinen ve tahmin edilen konsantrasyon değerlerinin lineer regresyon analizi yapılarak, korelasyon katsayısı (r), doğrunun eğim (m) ve kesim (n) değerleri kullanılır. PCR ve PLS kalibrasyonlarının kurulmasında faktör seçimi içi çapraz validasyon işlemi (cross-validation procedure) kullanılır. Bunun için karaların tahmin (tayin) hatalarının toplamı (prediction

error sum of squares→ PRESS) hesaplanır. Optimal faktör sayısını bulmak için önerilen kriterler minimum PRESS değeri ve F-istatistidir (Dinç 2007).

Kısaca metodun ölçüm sonucuna etki eden bütün parametrelerin ölçüm sonucuna etkilerinin belirlenmesi ve kemometrik hesaplar yapılarak çalışmanın doğru ve güvenilir olduğunun kanıtlanmasıdır.

### 1.5.3. Varyans analizi (ANOVA)

Varyans analizi tekniği kullanılarak grup ortalamaları arasındaki farklılığın veya farklı analitik yöntemler ile elde edilen analiz sonuçlarının ortalamaları arasındaki farklılığın önemli olup olmadığına bakılabilir. Bir araştırmada k tane işlemin (veya k tane yöntemin) n tekrarının sonunda elde edilen veriler bir tabloda özet haline getirilir. Sonra kontrol ve karşıt hipotezi aşağıdaki şekilde kurulur.  $H_0$ : İşlemlerin temsil ettiği popülasyon ortalamaları arasındaki fark tesadüften ileri gelmektedir. İşlem ortalamaları arasındaki gözlenen fark sıfır kabul edilebilir:

$$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k \text{ dır.}$$

$H_1$ : En az iki muamele grubunun ortalaması arasında gözlenen fark tesadüften ileri gelmektedir. En az iki işlem grubunun incelenen özellik üzerine olan etkileri birbirinden farklıdır, yani aralarındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

Karşıt hipotez kurulurken en az iki işlem arasındaki fark önemlidir denilmektedir. Çünkü kontrol hipotezinin yapılan analiz sonucunda reddedilmesi için denemede dikkate alınan k tane işlemin birbirinden farklı olması gerekmez. En az iki işlem arasındaki farklılık kontrol hipotezinin reddedilmesine sebep olabilir.

Yapılan hipotez kontrolü sonucunda karşıt hipotez kabul edilmiş ise bu en az iki grup ortalaması arasındaki farklılığın önemli olduğu "çoklu karşılaştırma yöntemleri" kullanılarak araştırılır. Gruplar arası, gruplar içi serbestlik dereceleri ve gruplar arası- gruplar içi kareler toplamı hesaplanır. Bu değerlerin

oranlanmasıyla F değeri elde edilir. Elde edilen F değeri F tablosundan ( $\alpha:0,05$ ) okunan değere kıyaslanır (Dinç, 2009).

Çizelge 1.1. Varyans analizi çizelgesi (Anova testi çizelgesi: analysis of variation)

Varyasyon Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F - Değeri
Yöntemler Arası (Gruplar Arası)	k - 1	$\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2$	$\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2 / (k-1)$	$F = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2 / (k-1)}{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2 / (k(n-1))}$
Yöntemler İçi (Gruplar İçi)	k (n-1)	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2$	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - \bar{X}_i)^2 / (k(n-1))$	
Genel Varyasyon	nk-1	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - \bar{X})^2$		

#### 1.5.4. Kemometrik kalibrasyon yöntemlerinin uygulamaları

##### 1.5.4.1. Kemometrik yöntemlerin uygulama alanları

Analitik kimyadaki miktar tayini çalışmalarında, kemometrik kalibrasyon yöntemleri yada çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri IR spektrofotometre, UV-görünür alan spektrofotometre, spektroflorimetre, potansiyometre, elektrokimyasal analizör, kütle spektrometre, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kapiler elektroforez gibi analitik cihazlardan elde edilen analitik veriler uy-

gulanmaktadır. Analitik kimyanın prensip ve yöntemleri çok değişik komşu disiplin tarafından kullanılmaktadır. Bu da analitik kimyanın biyoloji, tıp, ziraat, gıda ve eczacılık gibi alanlarda geniş bir uygulama alanı olduğunu göstermektedir. Analitik çalışmalarda kemometrik yöntemlerin uygulamaları inorganik analiz, organik analiz, ilaç analizi, klinik ve biyolojik numunelerin analizi, gıda ve su analizleri, çevre analizleri ve stabilite tayinleri, çözünme hızı testleri şeklinde özetlenebilir.

#### **1.5.4.2. Çoklu bileşen analizi (Multicomponent analysis)**

Son yıllarda, çoklu bileşen analizi, analitik kimyacılar için en önemli konulardan birisi oldu. Bu bağlamda, aynı anda miktar tayinlerinin klinik kimyası, ilaç analizi, kirlilik kontrolü vb. gibi değişik disiplinler ile ilgili aktif bileşikleri içeren karışımların kantitatif analizi için oldukça kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır. Çok değişkenli kalibrasyonların absorpsiyon sinyallerine uygulanmasıyla çok bileşen analizlerinden elde edilen sonuçların doğruluğu, yöntem ve kullanılan analitik sinyallere bağlıdır.



## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde tez çalışmamızda seçilen bileşiklerle ilgili yapılmış kemometrik çalışmalara değinilmiştir.

Zen ve Ting (1997), kimyasal olarak modifiye edilmiş Nafion®/rutenyum oksit piroklor elektrot kullanarak kare-dalga voltametri ile farmasötik formülasyonlardaki parasetamol ve kafeinin aynı anda tayinini gerçekleştirmişlerdir. Camsı karbon elektrotla kıyaslandığında, kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot ile oksidasyon potansiyellerinde katodik yönde belirgin bir kayma gözlenmiştir ve hem kafein hem de parasetamolün akım cevaplarında belirgin bir artış olmuştur. 0,05 M perklorik asit içinde elde edilen kalibrasyon eğrileri, kafein ve parasetamol için sırasıyla 35 10-250 ve 5-250 µM arasında doğrusaldır. Kafein ve parasetamol için LOD ( $3\sigma$ ) değerleri sırasıyla 2,2 ve 1,2 µM'dır. Yöntemin kafein ve parasetamolün mevcut farmasötik formlardaki seçici ölçümleri için hiçbir ön işleme gerek duymayan pratik analitik bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Medina vd. (1999) yapmış oldukları çalışmada, kafein, asetilsalisilikasit ve parasetamolün aynı anda tayini için hızlı ve kolay uygulanabilen bir analitik metot geliştirmişlerdir. Bu bileşiklerin farmasötikpreparallardan tayini için kısmi en küçük kareler metodunu kullanmışlar, analitlerin UV tayinini ve integrasyona dayalı alıkonmalarını çoklu sensör uygulamasıyla belirlemişlerdir. Diode - arrayspektrometrisi kullanılarak, analitlerinspektroları ( 240- 350 nm) C18 fazla bağlı akış hücrelerinde tayin edilmiştir. Taşıyıcı olarak % 0.5, pH 1 HClO<sub>4</sub> çözeltisikullanılmış, ölçülen aralıkta multisensör cevapları doğrusal olarak tayin edilmiş ve çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Analitlerin spektraları, çoklu data ve çoklu değişkenler kullanılarak elde edilmiştir. Metodun farklı reaksiyon zamanlarında uygulanması ile istatistiksel parametreler elde edilmiş ve bileşiklerin aynı anda tayini için gereken optimum reaksiyon zamanı seçilmiştir. Gerçek ve sentetik örneklerin analizi sonucunda doğru ve kesin değerler elde edilmiştir.

J.T. Franeta (2002), tabletlerdeki asetilsalisilik asit, parasetamol, kafein ve fenbarbitalin eşzamanlı analizi için çözücü pompası olarak Bio Rad 18 01, enjektör olarak Rheodine 71 25 ve dedektör olarak ise Bio Rad 18 01 UV/Vis dedektörünün kullanıldığı bir HPLC metodunu anlatmıştır. Ayırma Bio SiL HL C18, 5 mm, 250 x 4,6 mm'lik bir kolonda yapılmıştır. Hareketli faz olarak, akış hızı 2,0 ml min<sup>-1</sup> olan ve fosforik asitle pH'ı 2,5'e ayarlanmış asetonitril/su (25:75 v/v) karışımı kullanılmıştır. UV dedektörü ile ölçüm 207 nm'de yapılmıştır. Salisilik asitin seviyesini belirlemek aynı şartlar altında mümkündür. Kromatografik parametrelerden olan alıkonma zamanları, kapasite faktörü, pik asimetrisi, seçicilik faktörü ve çözünürlük faktörü gibi kromatografik parametrelerin tanımlanması yapılmıştır. Validasyon parametreleri olan, doğrusallık ( $r/0,998$ ), gün içi kesinlik (RSD: 0,36/1,89%), günler arası kesinlik (RSD: 0,58/2,18%), hassasiyet (LOD:  $9 \times 10^{-5}$ -  $1,7 \times 10^{-4}$  mg ml<sup>-1</sup> ve LOQ:  $2,5 \times 10^{-4}$  -  $5,6 \times 10^{-4}$  mg ml<sup>-1</sup>), doğruluk (geri kazanmalar: % 98,35- 99,14) ve tekrarlanabilirlik (geri kazanma değerleri: asetilsalisilik asit için % 98,74- 102,08, parasetamol için % 99,93- 102,11, kafein için % 98,25 - 102,12 ve fenbarbital için % 98,15 - 102,3 RSD: % 1,21- 1,85 değerlerinin tümü tatmin edici düzeyde bulunmuştur. Önerilen HPLC metodu, Malophenum tabletlerindeki asetilsalisilik asit, parasetamol, kafein ve fenbarbitalin belirlenmesinde kullanılmıştır. RSD değerleri % 0,99-1,21 aralığında bulunmuştur. Geliştirilen söz konusu HPLC metodu oldukça hızlı ve hassas olduğu için bu ilaçların rutin analizlerinde kullanımı uygun olduğu bildirilmiştir.

Erdal Dinç (2003), spektrumlarında sık girişim yapan kafein (KAF), parasetamol (PAR), metamizol (MET) üçlü karışımının multiresülasyonları için çok değişkenli spektral kalibrasyon yöntemleri olan, üçlü doğrusal regresyon-kalibrasyonu yöntemi (TLRC) ve çoklu doğrusal "regression" kalibrasyon (MLRC) yöntemlerini geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu yöntemler kullanılarak KAF/PAR/MET'ten oluşan üçlü karışım sistemi için kalibrasyon algoritması çok net açıklanmış, tanımlanmıştır. Üç bileşenin çeşitli sentetik karışımları vasıtasıyla, TLRC ve MLRC yöntemlerinin geçerliliği teyit edilmiş, iki farklı gerçek ticari tablet formülasyonuna uygulanmıştır. Veri işlemleri MAPLE V EXCEL ve SPSS 10.0 yazılımları ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçları

literatürdeki diğer yöntemlerle kıyasladıklarında, başarılı olduğunu gözlemlemiştir.

Deniz Emre vd. (2007), parasetamol (PAR), kafein (KAF) ve propifenazom (PRO) 'nun üçlü kombinasyonunu içeren farmasötik preparatları analiz etmek için yeni bir elektrokinetik misel-kapiller esaslara dayalı kromatografik yöntem geliştirmişlerdir. En iyi sonuçları, 30 mM sodyumdesilsülfat içeren 20 mM pH 9.0 borate tamponu background elektroliti olarak kullandıklarında elde etmişlerdir. Diflunisal internal standart için kullanılmıştır. Ayırıştırma, kaynaşmış silika kapillere (50 m internal çap ve 44 cm total uzunluk, 35.5 cm efektif uzunluk) 25 0C'da 50 mbar basınç ve 29 kV potansiyel altında, 3 s hidrodinamik enjeksiyon basıncı ile uygulanmıştır. Bu şartlarda, yer değiştirme zamanları, PAR için 5.174 dakika, CAF için 5.513 dakika, D'IF için 7.195 dakika ve PRO için 9.366 dakika olarak bulunmuştur. Bu yöntem için doğrusal aralıklar PAR ve KAF için 2-200 g/ml, PRO için 3-200 g/ml olarak tanımlanmıştır.

Tarama limitleri PAR ve KAF için 0.6 g/ml, PRO için 0.8 g/ml olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de farklı ilaç firmaları tarafından üretilen üç farmasötik preparat, geliştirilen yöntem ve literatürde rapor diğer yöntemle olan zero-crossing spectrophotometrik yöntem ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak önemli fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

M.R. Khoshayand (2008), farmasötiklerdeki parasetamol, ibuprofen ve kafeinin UV spektrofotometri kullanarak, kemometrik yaklaşımla eş zamanlı determinasyonu için basit bir alternatif yol rapor etmiştir. Parasetamolun ibuprofen ve kafeinin spektrumları, yatay aralık içinde çeşitli konsantrasyonlarda kaydedilmiş ve metanol içinde 1nm lik aralıkla 200 ve 400 nm dalga boyu aralığında kalibrasyonu için kullanılmıştır. Kısmi en küçük kareler (PLS), genetik algoritması PLS ile birleştirilmiş (GA-PLS) ve temel bileşen-yapay nöral ağ (PC\_ANN) metodu, verinin kemometrik analizi için kullanılmış ve kemometrik prosedürlerin parametreleri için uygun hale getirilmiştir. Bu kemometrik metodların analitik performansları bağıl tahmin hataları ve % geri kazanım değerleriyle nitelendirilerek birbirleriyle

kıyaslanmıştır. GA-PLS genetik algoritmi kullanarak tahmin kapasite kaybı olmadığından ve PLS kalibrasyonundaki dalaboyu seçiminden ötürü diğer uygulanan çok değişkenli metotlara karşı üstünlük gösterdiği bildirilmiştir. Her ne kadar bileşenler önemli ölçüde spektral bir örtüşme gösterse de, bunlar hiçbir ön ayırım adımı gerektirmeyen eşzamanlı ve süratli bir şekilde saptanmışlardır. Bu üç metot da farmasötik formulasyona, kapsüle geri dönüşüm sonuçlarında da belirtildiği gibi ekspiyanlardan gelen her hangi bir tesir olmadığı görülmüş. Bu önerilen metotlar basit ve hızlıdır ve alternatif analiz araçları olarak ilaçların kalitelerinin kontrol edilmesinde kolaylıkla kullanılabilirdiği ortaya koyulmuştur.

Alves ve Poppi (2009), çalışmalarında asetilsalisilik asit parasetamol ve kafeinformasötik formütasyonlarda tayini için katı faz moleküler floresans ve ikinci derece çoklu kalibrasyonu kullanmışlardır. Model geliştirme için paralel faktör analizi(PARAFAC) kullanılmış ve etkinliği varyans analizi (ANOVA) kullanılarak gösterilmiştir. Tüm bileşikler için hata değerleri % 10 un altında bulunmuştur. Geliştirilen yani yöntemin faydaları, düşük maliyet, hızlı ve kolay analiz, boşa tüketim önleme ve örnek hazırlama ihtiyacının olmaması olarak sıralanabilir. Bu yöntem seçilen bileşiklerin eş zamanlı tayini için oldukça cazip, doğru ve tekrarlanabilir bir metottur.

Hao Li vd. (2010), sıvı kromatografisi ve tandem kütle spektrometresine dayandırılan hızlı ve hassas bir metot geliştirerek, insan kanındaki Parasetamol, Kafein, Psedoferin, Klorofenilamin ve Kloperastin'in eş zamanlı miktar tayini gerçekleştirmişlerdir. Örnekler sıvı bir şekilde hazırlandıktan sonra; sıvı ekstrakt, analitler ve standartlar 2,6 dk yürütme zamanında hareketli faz olarak metanol, 10 mM amonyum asetatve formik asit kullanılarak venusul MP-CLF kolonunda HPLC ters faz yoluyla analiz edilmiştir. Belirleme çoklu reaksiyon izleme modundaki elektrosprey pozitif ion kütle spektrometrisi ile yürütülmüştür. Bu metodda tüm analitlerin konsantrasyonları şu eklede sabitlenmiştir; parasetamol 5.0.2000; kafein 10.4000; psedofedrin 0.25.100; klorfeniramine 0.05.20; kloperastine 0.10.40.Çalışmada sabah ve akşam duyarlılığına göre SD:%11.3 ve SE:%5 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada

Çinli sağlıklı gönüllülerde 5 analitin oral doz kombinasyon uygulaması sonrasında farmakokinetiklerinin belirlenmesi başarı ile gerçekleştirilmiştir.



### **3. MATERYAL VE YÖNTEM**

#### **3.1. Materyal**

Bu çalışmada, UV/VIS spektrofotometrisi yöntemi ile ağrı kesici ve soğuk algınlığı tedavisinde kullanılan bir ilaç türü olan Multicold efervesan tabletindeki etken maddelerin nicel olarak tayini yapılmıştır. Bu etken maddeler asetilsalisilik asit, parasetamol ve kafeindir. Elde edilen veriler, PCR, PLS gibi kemometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Önce tek tek sonra farklı oranlarda hazırlanan sentetik karışımların spektrumları alınmıştır. Daha sonra Multicold efervesan tabletindeki analiz gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen veriler, elimizde lisansı bulunan Minitab 17 ile adı verilen istatistik programı ile değerlendirilmiştir.

#### **3.2. Kullanılan Cihazlar**

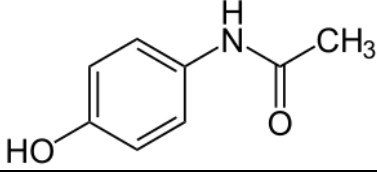
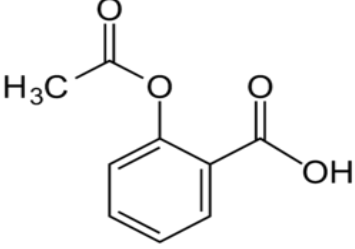
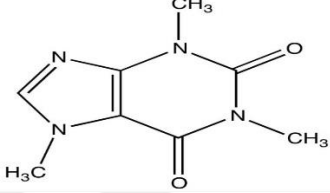
##### **3.2.1. UV-görünür spektrofotometre cihazı**

UV - VIS spektrumları, bilgisayar tarafından kontrol edilen 1 cm uzunluğundaki hücre ile donatılan UV 1700 PHARMASPEC SHIMADZU spektrofotometresi kullanılarak belirlenen spektrum değerleri tabletlerden hazırlanan numunedeki ilaç etken maddelerinin miktarını belirlemek için kemometrik metoda uygulanmıştır.

#### **3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler**

Deneylerde analitik saflıkta olan kimyasallar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1.' de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve formülleri

BİLEŞİĞİN ADI	BİLEŞİĞİN FORMULÜ
Parasetamol	
Asetilsalisilik Asit	
Kafein	

### 3.3.1. Kullanılan çözeltiler

Çalışmada spektrofotometrik ölçümler için :

İki etken ilaç maddesinin 0,025 g / 250 mL olacak şekilde stok çözeltileri hazırlanmıştır.

#### Parasetamol Çözeltisi

Parasetamol maddesinden 0,025 g tartılarak bir miktar 0.1M HCl içinde çözüldükten sonra son hacim 250 mL ye tamamlanmıştır.

#### Asetilsalisilik asit Çözeltisi

Asetilsalisilik asit maddesinden 0,025 g tartılarak bir 0,1M HCl içinde çözüldükten sonra son hacim 250 mL ye tamamlanmıştır.

#### Kafein Çözeltisi

Kafein maddesinden 0,025 g tartılarak bir 0,1M HCl içinde çözüldükten sonra son hacim 250 mL ye tamamlanmıştır.

## **0,1 M HCl Çözeltisi**

10,25 ml derişik HCl alınarak saf su ile son hacmi 1000 ml olacak şekilde tamamlanır.

### **3.4. Yöntem**

#### **3.4.1. UV/VIS spektroskopisi yöntemi**

Bu çalışmada, spektrofotometrik ölçümlerle etken maddelerinin stok çözeltilerinin spektrumları okunmuştur. Bu işlem için önce tek tek sonra farklı oranlarda hazırlanan sentetik karışımların spektrumları alınmıştır. Elde edilen veriler, farklı kemometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. İlk basamakta, UV spektrofotometre cihazının kalibrasyonu (sıfırlama işlemi) yapılmıştır. Kalibrasyon işlemi önce her iki hücre boş bırakılarak havaya karşı yapılmıştır. Sonra aynı işlem bu kez her iki ışık yoluna 0,1 M HCl ile hazırlanan kör numunesi konularak yapılmıştır. Bütün okumalarda hep kör bu şekilde hazırlanmıştır. Kör olarak sadece 0,1 M HCl kullanılmasının nedeni bu çalışmada genel olarak çözücümüz 0,1 M HCl olduğu içindir. Kör seçimi yapılırken girişim etkilerini yok etmek için, kör olarak çözücü tercih edilmiştir. İkinci basamakta, etken maddelerinin tek tek spektrumları alınmıştır. Bu işlem esnasında stok etken maddelerinden derişimleri parasetamol için 5-25 mg/L, asetilsalisilik asit için 7-35 mg/L, kafein için 6-30 mg/L arasında olacak şekilde parasetamol için 1,25-6,25 mL, asetilsalisilik asit için 1,75-7,00 mL, kafein için 1,5-7,5 mL arasında etken maddeler stoklardan alınarak toplam hacim 25 mL ye tamamlanarak çözeltileri hazırlanmıştır ve UV spektroskopisinde absorbans okumaları yapılmıştır. Üçüncü basamakta, her bir madde ayrı bir dalga boyunda maksimum verdiğiinden etken maddelerinden oluşturulan sentetik karışımların UV spektroskopisinde absorbans okumaları yapılmıştır ve birbiri yanında herhangi bir ön ayırma işlemine gerek olmaksızın ilaç maddeleri incelenmiştir. Tablet numunesi hazırlanırken efervesan tablet agat havanda ezildi ve 1 tablet numunesi ağırlığında tartılarak 0,1 M HCl de çözüldü ve magnetik ısıtıcıda karıştırıldı. 25 ml ye 0,1 M HCl ile tamamlandı. Absorbansı okundu. (Multicold Efervesan Tablet)

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

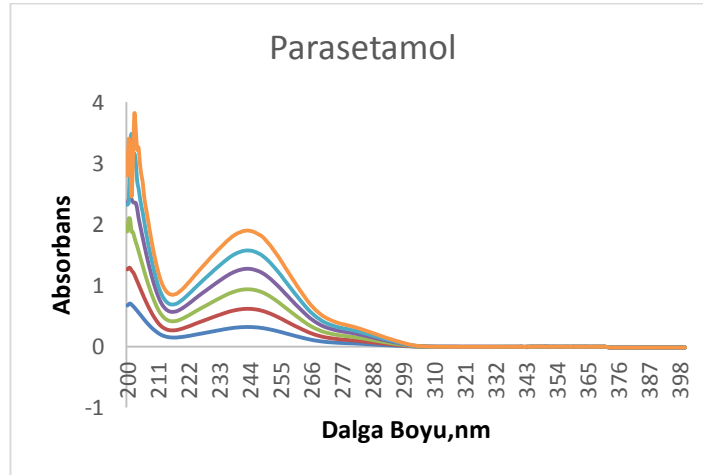
### 4.1. UV Spektroskopisi

Önce her bir etken ilaç maddesinin tekli halde 25 mg/250 mL 0,1 M HCl standart çözeltileri hazırlanmıştır. Her bir etken maddesinin tek tek spektrumları alınmıştır. Absorbans-derişim (Sharma, 2017) grafikleri çizilip, regresyon değerleri hesaplandığında regresyon katsayısı (Miao, 2018) değerlerinin 1'e yakın olduğu görülmüştür. Normalizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

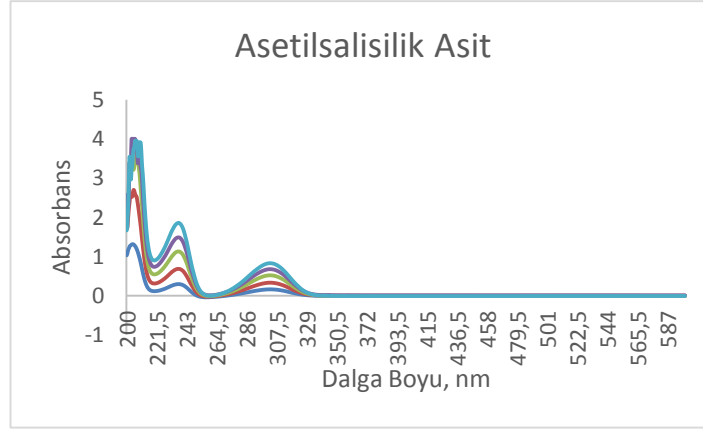
Çizelge 4.1. Etken maddelerinin spektroskopik özellikleri

ETKEN MADDE	MAK. ABS. YAPTIĞI DALGABOYU	KALİBRASYON DENKLEMİ	KORELASYON KATSAYISI
Parasetamol	243,50 nm	$y = 0,0635x - 0,0109$	0,9997
Asetilsalisilik asit	302,5 nm	$y = 7x$	1,0000
Kafein	273 nm	$y = 0,0277x$	0,9989

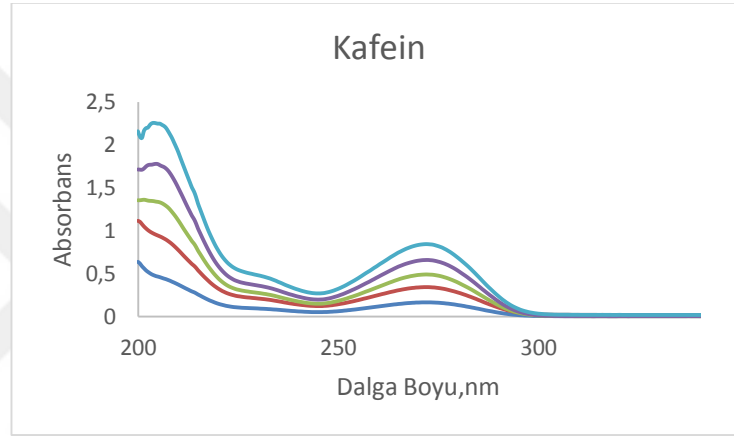
#### 4.1.1. Saf halde etken maddelerinden elde edilen spektrumlar



Şekil 4.1. Parasetamol etken maddesinin absorpsiyon spektrumu



Şekil.4.2. Asetilsalisilik asit etken maddesinin absorpsiyon spektrumu



Şekil.4.3. Kafein etken maddesinin absorpsiyon spektrumu

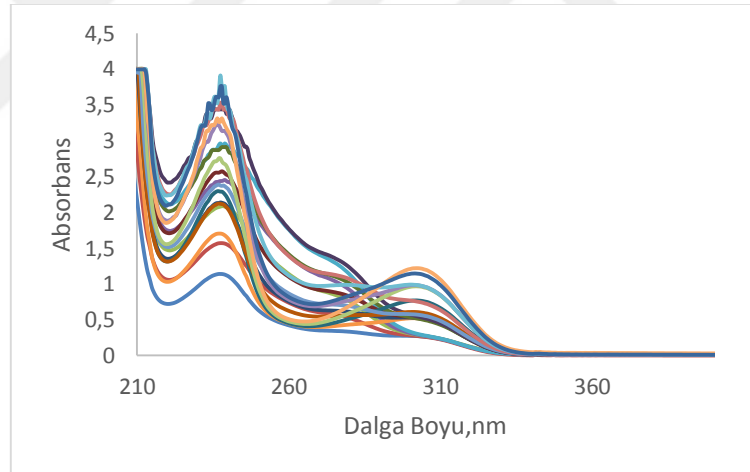
Her bir madde ayrı bir dalga boyunda maksimum absorpsiyon vermektedir. Daha sonra bundan yararlanılarak sentetik karışımlar hazırlanmıştır ve birbiri yanında herhangi bir ön ayırma yapmaksızın etken maddeleri incelenmiştir. Etken maddeleri ayrıca sürekli spektrum göstermektedir ve üst üste örtüşen spektrumlar gözlenmektedir.

#### 4.1.2. Kalibrasyon yönteminin validasyonu

Temel Bileşen Analizi için 5-35 mg/L doğrusal çalışma aralığında Parasetamol, asetilsalisilik asit ve kafein içeren çözeltilerin standart serisi stok çözeltilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır. İlaç maddelerini içeren 19 adet yapay karışım çözeltilerinden ibaret olan bir konsantrasyon seti (Çizelge 4.2) hazırlanmıştır. Önce saf maddelerle çalışılarak her bir bileşenin hangi aralıkta spektrum verdiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein içeren kalibrasyon seti

NO	Konsantrasyon (mg/L)		
	Parasetamol	Asetilsalisilik Asit	Kafein
1	5	7	6
2	10	7	12
3	15	7	18
4	20	7	24
5	25	7	30
6	5	14	6
7	10	14	12
8	15	14	18
9	20	14	24
10	25	14	30
11	5	21	6
12	10	21	12
13	15	21	18
14	20	21	24
15	5	28	6
16	10	28	12
17	15	28	18
18	5	35	6
19	10	35	12



Şekil 4.4. Sentetik karışımın absorpsiyon spektrumu

#### 4.1.3. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS)

Kısmi en küçük kareler yönteminde Çizelge 4.2 göre hazırlanan kalibrasyon seti kullanılmıştır. Ölçümler 200-700 nm arasında yapılmıştır. Daha sonra aralık kalibrasyon seti için ve kullanılacak olan istatistik programı doğrultusunda dalga boyu aralığı 200 nm- 330 nm olarak daraltılmıştır. Kullanılan istatistik program ile kalibrasyon setinin absorbans ve derişim değerlerinin varyans-kovaryans matrisleri hesaplanmıştır. Derişimler arasındaki matematiksel ilişkiye dayalı PLS kalibrasyonu kurulmuştur. Parasetamol, kafein ve

asetilsalisilik asit içeren karışımların yukarıda belirtilen dalga boylarındaki absorbans değerleri okunarak PLS kalibrasyonunda bu ilaç maddelerinin miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir (Dinç, 2002 ve Dinç, 2019).

#### **4.1.4. Temel Bileşen Regresyonu Yöntemi**

PCR yöntemi kalibrasyon seti için ölçülen absorbans matrisinin parçalanmasıyla elde edilen temel bileşen regresyonuna dayalı bir yöntemdir (Saganowska, 2017). PCR kalibrasyon için hazırlanan kalibrasyon setinin 200 nm- 350 nm dalga boyu aralığında  $\Delta\lambda= 0,1$  nm aralıklarla absorbans değerleri okundu. PCR algoritmasına göre kalibrasyon setinin absorbans ve konsantrasyon değerlerinin varyans-kovaryans matrisleri hesaplandı. Kalibrasyon seti için absorbansların varyans-kovaryans matrisinin dekompozisyon işlemine tabi tutulmasından sonra konsantrasyonlar arasındaki matematiksel ilişkiye dayalı PCR kalibrasyonu kuruldu. İlaç maddelerini içeren karışımların yukarıda belirtilen dalga boylarındaki absorbans değerleri okunarak PCR kalibrasyonunda bu etken maddelerin miktar tayinleri gerçekleştirildi.

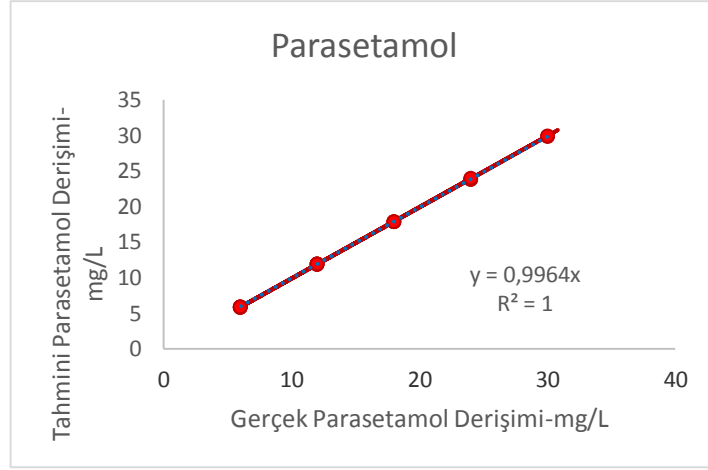
#### **4.1.5. Kalibrasyon Yönteminin Analitik Parametrelerde Değerlendirilmesi**

PLS ve PCR yöntemini valide etmek amacıyla iki ayrı ilaç maddesinden farklı derişimlerde 19 adet yapay karışım çözeltisinden ibaret olan bir set hazırlanmıştır. Hazırlanan bu validasyon seti (Çizelge 4.2. ) kullanılarak kurulan PLS VE PCR kalibrasyonlarının kesinlik ve doğruluğu test edilmiştir. Geri kazanım (GK) değerleri ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır. PLS kalibrasyon yönteminin sentetik karışımlara uygulanması ile elde edilen sonuçlar Çizelge 4.3. de gösterilmiştir.

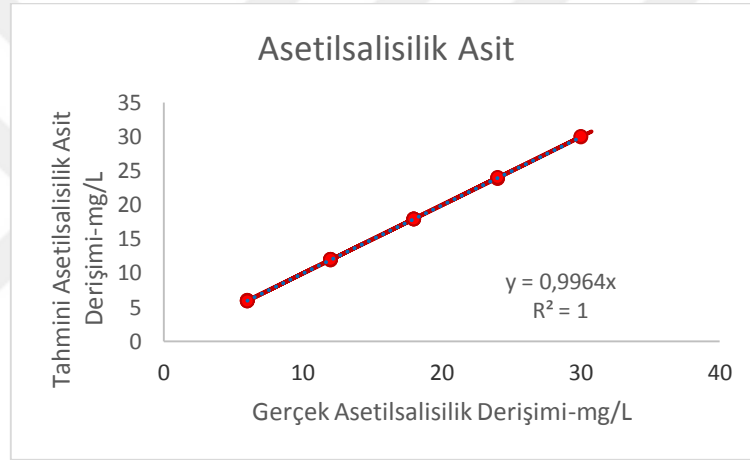
Çizelge 4.3. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PLS kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçlar

No	Parasetamol			Asetilsalisilik Asit		
	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım
1	5	4,89	97,80	7	6,96	99,43
2	10	9,99	99,90	7	6,87	98,14
3	15	14,96	99,73	7	6,89	98,43
4	20	19,89	99,45	7	6,99	99,86
5	25	24,95	99,80	7	6,97	99,58
6	5	4,96	99,20	14	13,96	99,71
7	10	9,96	99,60	14	13,97	99,79
8	15	14,97	99,80	14	13,9	99,29
9	20	19,98	99,90	14	13,92	99,43
10	25	24,98	99,92	14	13,87	99,07
11	5	4,98	99,60	21	20,95	99,76
12	10	9,99	99,90	21	20,97	99,86
13	15	14,96	99,73	21	20,96	99,81
14	20	19,97	99,85	21	20,89	99,48
15	5	4,86	97,20	28	27,89	99,61
16	10	9,95	99,50	28	27,85	99,46
17	15	14,96	99,73	28	28,01	100,03
18	5	4,74	94,80	35	35,01	100,03
19	10	9,95	99,50	35	34,89	99,69
			<b>Ortalama = 99,21</b>			<b>Ortalama = 99,50</b>
			<b>BSS = 1,30</b>			<b>BSS = 0,49</b>

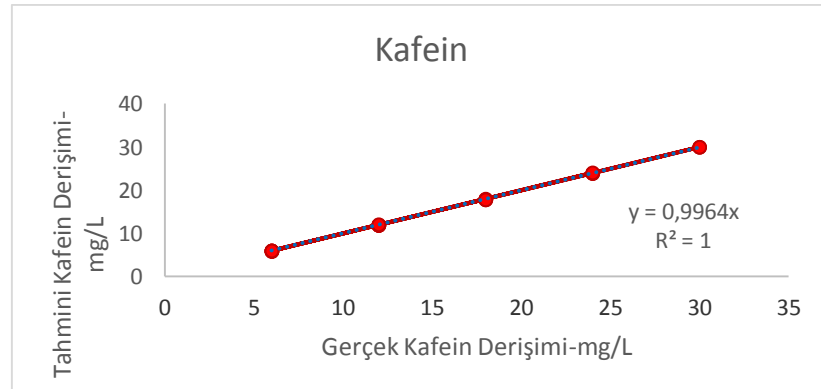
No	Kafein		
	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım
1	6	5,87	97,83
2	12	11,96	99,67
3	18	17,95	99,72
4	24	23,95	99,79
5	30	29,89	99,63
6	6	5,97	99,50
7	12	11,94	99,50
8	18	17,96	99,78
9	24	23,87	99,46
10	30	29,96	99,87
11	6	5,76	96,00
12	12	11,96	99,67
13	18	17,97	99,83
14	24	23,89	99,54
15	6	5,97	99,50
16	12	11,9	99,17
17	18	17,98	99,89
18	6	5,96	99,33
19	12	11,97	99,75
			<b>Ortalama = 99,34</b>
			<b>BSS = 0,94</b>



Şekil 4.5. PLS kalibrasyon basamağında Parasetamol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.



Şekil 4.6. PLS kalibrasyon basamağında Asetilsalisilik asit için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.

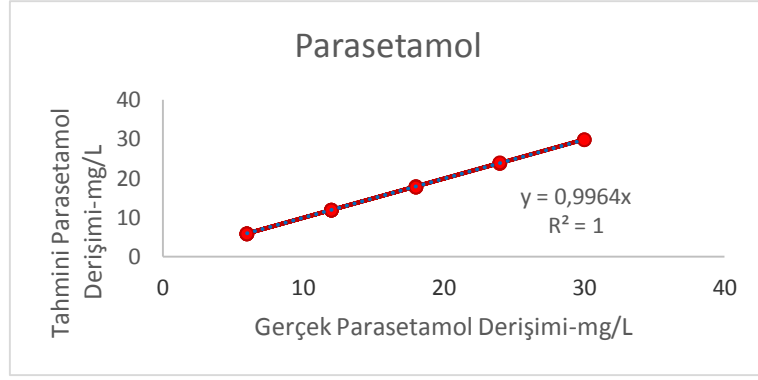


Şekil 4.7. PLS kalibrasyon basamağında Kafein için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.

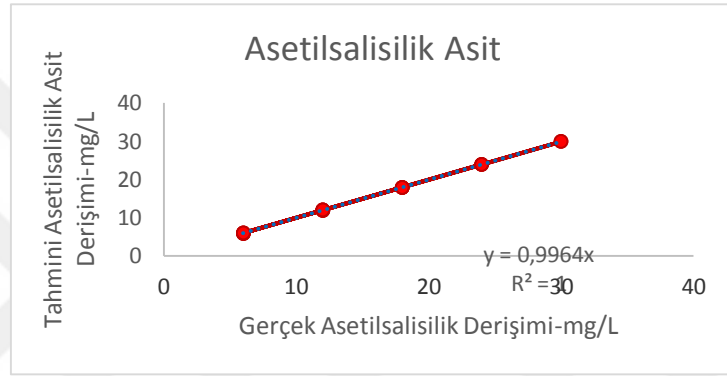
Çizelge 4.4. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PCR kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları

No	Parasetamol			Asetilsalisilik Asit		
	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım
1	5	4,96	99,20	7	6,85	97,86
2	10	9,87	98,70	7	6,86	98,00
3	15	14,88	99,20	7	6,95	99,29
4	20	19,89	99,45	7	6,9	98,57
5	25	24,96	99,84	7	6,98	99,71
6	5	4,96	99,20	14	13,95	99,64
7	10	9,92	99,20	14	14,01	100,07
8	15	14,99	99,93	14	13,89	99,21
9	20	19,97	99,85	14	13,94	99,57
10	25	24,95	99,80	14	13,98	99,86
11	5	4,99	99,80	21	20,99	99,95
12	10	9,97	99,70	21	20,98	99,90
13	15	14,95	99,67	21	21,01	100,05
14	20	19,98	99,90	21	20,95	99,76
15	5	4,95	99,00	28	27,98	99,93
16	10	9,89	98,90	28	28,01	100,04
17	15	14,95	99,67	28	28	100,00
18	5	4,89	97,80	35	34,87	99,63
19	10	9,96	99,60	35	34,89	99,69
			<b>Ortalama = 99,39</b>			<b>Ortalama = 99,51</b>
			<b>BSS = 1,54</b>			<b>BSS = 0,67</b>

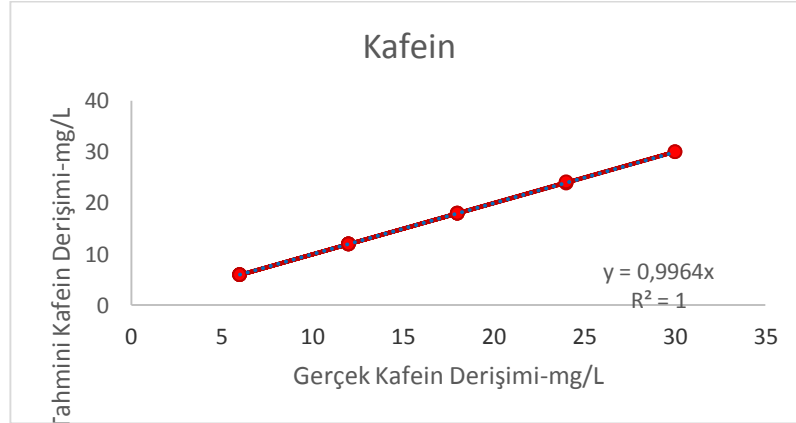
No	Kafein		
	Konulan (mg/L)	Bulunan (mg/L)	% Geri Kazanım
1	6	5,94	99,00
2	12	11,95	99,58
3	18	17,94	99,67
4	24	23,86	99,42
5	30	29,95	99,83
6	6	5,98	99,67
7	12	11,95	99,58
8	18	17,89	99,39
9	24	23,89	99,54
10	30	29,97	99,90
11	6	5,89	98,17
12	12	11,92	99,33
13	18	17,89	99,39
14	24	24,01	100,04
15	6	5,9	98,33
16	12	11,94	99,50
17	18	17,89	99,39
18	6	5,92	98,67
19	12	11,99	99,92
			<b>Ortalama = 99,39</b>
			<b>BSS = 0,51</b>



Şekil 4.8. PCR kalibrasyon basamağında Parasetamol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.



Şekil 4.9. PCR kalibrasyon basamağında Asetilsalisilik asit için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları



Şekil 4.10. PCR kalibrasyon basamağında Kafein için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.

#### 4.2. PLS yöntemi için ANOVA testi

PLS kalibrasyon yönteminin doğruluk ve kesinliğini valide etmek amacıyla elde edilen sonuçlara ANOVA testi uygulanmıştır (Bajpai, 2007). Gruplar arası serbestlik derecesi=1, grup içi serbestlik derecesi=36 % 95 güven aralığında F-tablo değeri 4,11 olmasına karşılık parasetamol için hesaplanan F-test değeri 0,00071 ve p-değeri 0,98, asetilsalisilik asit için hesaplanan F-test değeri 0,00049 ve p-değeri 0,98, kafein için hesaplanan F-test değeri 0,00070 ve p-değeri 0,98 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.5. Parasetamol Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,032	1	0,032	0,00071	0,98	4,11
Gruplar İçinde	1636,97	36	45,47			
Toplam	1637,00	37				

Çizelge 4.6. Asetilsalisilik asit Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,043	1	0,043	0,00049	0,98	4,11
Gruplar İçinde	3198,38	36	88,84			
Toplam	3198,42	37				

Çizelge 4.7. Kafein Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,046	1	0,046	0,00070	0,98	4,11
Gruplar İçinde	2350,30	36	65,29			
Toplam	2350,35	37				

ANOVA testinde  $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$  ve  $p\text{-değeri} > p=0,05$  olduğu için % 95 güven aralığında elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplar arası serbestlik derecesi ve grup içi serbestlik derecesi olmak üzere varyans analizinde iki serbestlik derecesi kullanılır.  $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$  ve  $p$

değeri > p=0,05 olduğu için bu kalibrasyon modelinin ilaç numunenin incelenmesinde kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

#### 4.3. PCR yöntemi için ANOVA testi

PCR kalibrasyon yönteminin doğruluk ve kesinliğini valide etmek amacıyla elde edilen sonuçlara ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası serbestlik derecesi=1, grup içi serbestlik derecesi=36 % 95 güven aralığında F-tablo değeri 4,11 olmasına karşılık parasetamol için hesaplanan F-test değeri 0,00073 ve p-değeri 0,98, asetilsalisilik asit için hesaplanan F-test değeri 0,00030 ve p-değeri 0,98, kafein için hesaplanan F-test değeri 0,00071 ve p-değeri 0,98 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.8. Parasetamol Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	Df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,033	1	0,033	0,00073	0,98	4,11
Gruplar İçinde	1632,39	36	45,34			
Toplam	1632,42	37				

Çizelge 4.9. Asetilsalisilik asit Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,027	1	0,027	0,000302	0,98	4,11
Gruplar İçinde	3201,23	36	88,92			
Toplam	3201,26	37				

Çizelge 4.10. Kafein Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,047	1	0,047	0,00071	0,98	4,11
Gruplar İçinde	2349,86	36	65,27			
Toplam	2349,91	37				

ANOVA testinde  $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$  ve p-değeri > p=0,05 olduğu için % 95 güven aralığında elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Gruplar arası serbestlik derecesi ve grup içi serbestlik derecesi olmak üzere

varyans analizinde iki serbestlik derecesi kullanılır.  $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$  ve  $p\text{-değeri} > p=0,05$  olduğu için bu kalibrasyon modelinin ilaç numunenin incelenmesinde kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

#### 4.4. Yöntemin Validasyonu

##### Kalibrasyonun Standart hatası

İkili ilaç maddesini içeren karışımlarda bu maddelerin miktar tayini için PLS ve PCR kalibrasyonlarının kurulmasında çapraz validasyon işleminde tahmin edilen hataların karelerinin toplamının (Predicted Residual Error Some of Squares → PRESS) minimal değerleri elde edilmiştir (Uyanık, 2012). PRESS değerinin sıfıra yakın olması doğruluk derecesini arttırmaktadır. Elde edilen PRESS değerleri yeterince küçüktür. Kalibrasyonun standart hatası (SEC) gerçek ve tahmin edilen derişim arasındaki ilişkiye dayalı olarak hesaplanmıştır.

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i^{\text{ilave edilen}} - C_i^{\text{bulunan}})^2}{n-1}} \quad (4.1)$$

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (C_i^{\text{ilave edilen}} - C_i^{\text{bulunan}})^2 \quad (4.2)$$

$$REMSEC = \sqrt{PRESS/n} \quad (4.3)$$

$C_i^{\text{ilave edilen}}$  : Ortama ilave edilen gerçek derişim

$C_i^{\text{bulunan}}$  : Hesaplanan tahmini derişim

n: numune sayısı

Gözlenebilme sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) parametreleri birbiriyle ilişkilidir ancak farklı tanımlara sahiptir (Shrivasta, 2015).

$$LOD = 3 Sa/m \quad (4.4)$$

$$LOQ = 10 Sa/m \quad (4.5)$$

Hesaplanan LOD değerleri için değerlendirme yapılırken  $LOQ > LOD$  ve  $LOQ = LOD$  dikkate alınmıştır (Armbruster, 2008).

Çizelge 4.11. PLS ve PCR yöntemleri ile hesaplanan istatistiksel parametreler

PARAMETRE	METOT	PARASETAMOL	ASETİLSALİSİLİK ASİT	KAFEİN
SEC	PLS	0,019	0,023	0,023
	PCR	0,020	0,019	0,024
PRESS	PLS	0,00029	0,0069	0,0077
	PCR	0,0049	0,0056	0,0065
RMSEC	PLS	$3,91 \times 10^{-3}$	0,0191	0,020
	PCR	0,00161	0,0172	0,00185
LOD	PLS	0,096	0,086	0,094
	PCR	0,066	0,091	0,069
LOQ	PLS	0,290	0,260	0,285
	PCR	0,199	0,276	0,210

Çizelge 4.12. İlaç numunesindeki sonuçlar

NO	PARASETAMOL (gram)		ASETİLSALİSİLİK ASİT (gram)		KAFEİN (gram)	
	PLS	PCR	PLS	PCR	PLS	PCR
1	0,195	0,198	0,249	0,25	0,045	0,05
2	0,197	0,195	0,247	0,246	0,048	0,049
3	0,2	0,189	0,25	0,248	0,047	0,048
4	0,194	0,197	0,243	0,249	0,05	0,047
5	0,19	0,192	0,244	0,245	0,049	0,043
Ortalama	0,195	0,1942	0,2466	0,2476	0,0478	0,0474
Standart Sapma	0,0037	0,003701	0,00305	0,002074	0,001924	0,002702

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İki farklı ilaçtan hazırlanan numunedeki ilaç aktif maddelerini analiz etmeye yönelik çalışmada Ultra-Viyole Spektroskopisi, kemometri yöntemi ile birlikte kullanılmıştır.

Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein ilaç etken maddelerinin UV spektrumları alınarak, çalışma yapılabilecek saflıkta olduğu belirlenmiş ve analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein için, UV geliştirilerek, yöntem istatistiksel olarak desteklenmiştir. Yönteminin standart eğrilerinin regresyon analizi yapılarak sonuçlar istatistik hesaplanmıştır. Oluşturulan eğrilerin bir doğru olup olmadığını anlamak, bulunan doğrusallık sınırının uygun olup olmadığını belirlemek için doğrusallıktan ayrılışın önem testi yapılmıştır.  $F_H < F_T$  olduğundan, doğrusallıktan sapmanın önemsiz olduğu bulunmuştur.

Kemometrik program kullanılırken de yine F testi göz önüne alınmıştır. Tabletlerden hazırlanan ilaç numunesine geçmeden önce yapılan deneysel tasarım esnasında hazırlanan sentetik modelde de sonuçlar kıyaslanmıştır. Sentetik modele ilave ettiğimiz madde miktarları ile kemometrik programdan elde ettiğimiz deneysel sonuçlar kıyaslanmıştır. Grup içi ve gruplar arası serbestlik dereceleri yardımıyla F testi yapılmıştır. F testi sonucuna göre kullandığımız modeli ilaç numunesi karışımına uygulayıp uygulayamayacağımıza karar verilmiştir.  $F_H < F_T$  olduğunda model uygulanmıştır.

Yöntemimizde Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein için % geri kazanım değerleri ortalama olarak gerek sentetik karışım için bulunmuştur. Her bir yöntem içinde geri kazanımlar yüksek değerlerde bulunmuştur.

Kullanılan yöntemlerin tekrarlanabilir sonuçlar vermesi, yüksek duyarlılık ve doğruluğun yanı sıra hızlı oluşu ve ilaç karışımlarının analizi için önerilecek yöntem olmalarını sağlamaktadır. Geliştirilen yöntemler, tekrarlanabilir, duyarlı

ve doğru sonuç veren yöntemler olup Parasetamol, Asetilsalisilik asit ve Kafein içeren farklı ilaç numunelerinin analizinde önerilebilir.



## KAYNAKLAR

- Akkan G.,1997. İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesi Sürekli Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, 2-3 Mayıs, İstanbul, 53-62.
- Aktuğlu Y., 1997. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, 2-3 Mayıs, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 11-53.
- Altun ML, Ceyhan T, Kartal M, Atay T, Özdemir N, Cevheroğlu Ş. LC method for the analysis of ecetylsalicylic acid, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical preparations. J. Pharm. Biomed. Anal. 2001; 25: 93-101.
- Antibiyotik Kullanımını Kontrol Alt Komitesi., 2000. Antibiyotik Kullanımı. GATA Basımevi, Ankara
- A. Shrivastava, V.B. Gupta, “ Methods for the determination of limit of and limit of quantitation of the analytical methods ”, Chronicles of Young Scientist, vol 2 (1), pp. 21-25, 2011.
- A. Uyanık,“ Analitik Kimyacılar İçin İstatistik ve Kemometri”, *Pegem Akademi Yayıncılık*, 6. Baskı, pp. 254-259, 2012.
- Başoğlu, A., 2000. Veteriner İç Hastalıklarında Genel Tedavi. Selçuk Üniv. Basımevi, 109-160, Konya.
- Bilgin AA, Şafak C. Farmasötik Kimya. Cilt 1, Irmak Matbaası, Ankara, 2000, 360
- Brereton, R.G., Seott, D.R., Massart, D.L., Dessy, R.E., Hopke, P.K., Spiegelman, C.H and Wegscheider W.(Ed.), 1992. Chemometrics tutorials II. Elsevier, 36-78, Amsterdam.
- Cesar, J., Alves, L., Poppi, R.J., 2009. Simultaneous determination of acetylsalicylic acid , paracetamol and caffeine using solid phase molecular fluorescence and parallel factor analysis . Analytica Chimica Acta, 642, 212 – 216.
- Chambers, FH., 2001. Antimicrobial Agents. Goodman, LS., Gilman, A. (Ed.), Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition (1143-1169), The McGraw-Hill Company, USA.
- Çetin, A., 2008. Çoklu İlaç Karışımlarının Spektrofotometrik Olarak Kantitatif Analizi İçin Kemometrik ve Grafiksel Metot Geliştirme. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 86s, Sakarya.
- D.A. Armbruster, T. Pty,“Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation ” , Clin Biochem Rev, vol 29, pp. 49 – 52, 2008.

- Deniz Emre, Nuran Özaltın. Simultaneous determination of paracetamol, caffeine and propyphenazone in ternary mixtures by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Journal of Chromatography B*, 847 (2007) 126–132
- Dinç E. Lineer regresyon analizi ve tabletlerde üçlü kafein, parasetamol ve metamizol karışımının çoklu çözülmesi için çok değişkenli spektral kalibrasyonlara uygulanması. *Farmasötik ve Biyomedikal Analiz Dergisi* 33 (2003) 605/615
- Dinç, E., 2007. Kemometri çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri, 27(1), 61-92.
- Dinç,E., 2009. Kemometrik işlem ve yöntemlerin analitik kimyadaki tipik uygulamaları, Uygulamalı Kemometri Yaz Okulu Notları, 13-17
- E. Dinç, D. Baleanu, "Spectrophotometric quantitative determination of cilazapril and hydrochlorothiazide in tablets by chemometric methods" *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* , vol . 30, pp. 715 – 723, 2002.
- Ertokuş, G., 2011. Gıda Ürünlerindeki renk maddelerinin UV-Görünür Alan Spektroskopisi, Potansiyometri ve Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi ile İncelenmesi ve Elde Edilen Verilerin Çoklu Kemometrik Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 15s, Isparta.
- Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC, Braddock JE. Salicylate. In: Tracy TM (Eds). *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 5,1984; 368-75.
- Gündüz, T., 2002. *İnstrümental Analiz*. Gazi Kitapevi, 101, Ankara.
- Haaland, D.M., Thomas E.V. 1990. Comparison of multivariate calibration methods for Quantitative spectral analysis. *Anal. Chem.* Vol. 62, 1091-1099.
- Hao Li, Chao Zhanga, Jiang Wang, Yao Jianga, J. Paul Fawcettb, Jingkai Gua. Simultaneous quantitation of paracetamol, caffeine, pseudoephedrine, chlorpheniramine and cloperastine in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 51 (2010) 716–722
- Hollas, JM., 2004. *Modern Spectroscopy* 4th edition. Wiley Hoboken. Chichester.
- J.T. Franeta, D. Agbaba, S. Eric, S. Pavkov, M. Aleksic, S. Vladimirov. Hplc assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets. *II Farmaco* 57 (2002) 709/713
- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 7. baskı, 2. cilt, 1995.

- Kaya,B., 2007. Kombine Farmasötik Preparatlardan Telmisartan ve Hidrokloro tiyazid'in kemometrik Kemometrik Kalibrasyon Yöntemleriyle Aynı Anda Miktar Tayinleri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 104s, Ankara.
- Kaya,B., 2007. Kombine Farmasötik Preparatlardan Telmisartan ve Hidrokloro tiyazid'in kemometrik Kemometrik Kalibrasyon Yöntemleriyle Aynı Anda Miktar Tayinleri. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 104s, Ankara.
- Kramer, R. 1998. Chemometrics Techniques for Quantitative Analysis, Marcel
- J. Miao, B. Forget, K. Smith, "Predicting Correlation Coefficients for Monte Carlo Eigenvalue Simulations With Multitype Branching Proces, Annals of Nuclear Energy, vol. 112, pp. 307 - 321, 2018.
- M.R. Khoshayand H. Abdollahi M. Shariatpanahi A. Saadatfard, A. Mohammadi. Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol, ibuprofen and caffeine in pharmaceuticals by chemometric methods *Spectrochimica Acta Part A* 70 (2008) 491-499Dekker, 20-72, Newyork.
- Medina, A.R., Cordova, M.L.F., Diaz, A.M., 1999. Simultaneous determination of paracetamol, caffeine and acetylsalicylic acid by means of a FI ultraviolet pls multiptosensing device. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21,983-992.
- P. Saganowska, M. Wesolowski , "Principal Component and Cluster Analyses as Supporting Tools for Co - Crystals Detection ", *J. Therm. Anal. Calorim.*,vol.130, pp. 45-55, 2017.
- Skoog DA, Leary JJ. Principles of Instrumental Analysis, 4th Edition. New York. Harcourt Brace College Publishers, 1998: 116-706.
- Slattery, JT., Levy G. 1979. Pharmacokinetic model of acetaminophen elimination. *Am J Hospital Pharmacy*, 36, 440-441.
- Şener, M., 2006. İçme Sularında Kalsiyum ve Magnezyumun Spektrofotometrik Metotla Simultane Tayini ve Yapay Sinir Ağları İle Kemometrik Analizi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 49s, Isparta.
- V. Bajpai, S. Kumar, A. Singh, J. Singh, M.P.S. Negi, S.K. Bag, N. Kumar, R. Konwar, B. Kumar, " Chemometric based identification and validation of specific chemical markers for goeographical, seasonal and gender variations in tinospora cordifolia stem using HPLC-ESI-QTOF-MS Analysis", *Photochemical Analysis*, vol 28, no.4, pp. 277-288, 2017
- Verschueren, K., 1996. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. Van Nostrand Reinhold Co, New York.

Wiberg K. Multivariate spectroscopic methods for the analysis of solutions. Department of Analytical Chemistry, Arrhenius Laboratory, Stockholm University, 2004. [www.anchem.su.se/downloads/diss\\_pdf](http://www.anchem.su.se/downloads/diss_pdf) 2004. 20.12.2013.

Zen JM, Ting YS. Simultaneous determination of caffeine and acetaminophen in drug formulations by square-wave voltammetry using a chemically modified electrode. *Anal. Chim. Acta* 1997; 342: 175-180.



## **ÖZGEÇMİŞ**

Adı Soyadı : Reciyе Kurşunlu  
Doğum Yeri ve Yılı : Aydın, 1990  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
E-posta : metereciye3509@gmail.com

### **Eğitim Durumu**

Lise : İncirliova Ahmet Çallıoğlu Çok Programlı Anadolu Lisesi  
Lisans : SDÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

### **Mesleki Deneyim**

Uluborlu Cumhuriyet Anadolu Lisesi 2015  
Özel Dokuz Eylül Öğrenci Etüt Merkezi 2016-2017  
Artı Eğitim Kurumları 2018-...

### **Yayınlar**

Güzide Pekcan Ertokuş, Reciyе Kurşunlu, İlaç Numunesindeki Asetilsalisilik Asit, Parasetamol ve Kafeinin, Kemometrik Metotlarla Tayininde, European Conference On Science, Art Culture 19-22 NİSAN 2018, ANTALYA.

Ertokuş GP, Akkaya AM, Mermertaş Z, Kurşunlu R., 2019. İlaç Formülasyonundaki Asetilsalisilik Asit, Parasetamol ve Kafeinin Kemometrik Metotlarla Tayini, Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi, 21(61), 185-194.