

**T.C.
SİİRT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SPEKTROFOTOMETRİK VERİLERİN KEMOMETRİK ANALİZİ İLE
FARMASÖTİK PREPARATLARDAN PARASETAMOL'ÜN MİKTAR TAYİNİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nihat GÜÇLÜ

(133101004)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim TEĞİN

**Eylül-2019
SİİRT**

TEZ KABUL VE ONAYI

Nihat GÜÇLÜ tarafından hazırlanan “Spektrofotometrik verilerin kemometrik analizi ile farmasötik preparatlardan parasetamol’ün miktar tayini” adlı tez çalışması 13/09/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Erdal DİNÇ

Üye

Prof. Dr. Cafer SAKA

Danışman

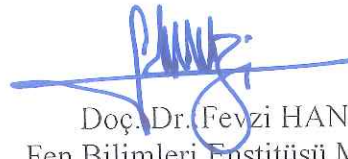
Doç. Dr. İbrahim TEĞİN

İmza






Yukarıdaki sonucu onaylarım.



Doç. Dr. Fevzi HANSU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması Siirt Üniversitesi bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2015-SİÜFEB-32 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Nihat GÜÇLÜ



ÖN SÖZ

Parasetamol (asetaminofen) kimyasal ismi N-asetil-p-aminofenol olarak bilinir. Parasetamol birçok ilaç olarak kullanılan tablet ve şurupta etkin maddesi olarak içerisinde bulunmaktadır. Önemli ve yaygın olarak kullanılan antipiretik-analjezik ilaçtır. Farmasötik preparatlarda parasetamolün belirlenmesi için çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Bu yöntemler arasında spektrofotometri, polarografi, mic-ellar elektrokinetik kromatografî, akış enjeksiyonu spektrofotometrik, akış enjeksiyonu Fourier-dönüşümü kızılötesi spektrometresi, akış enjeksiyonu-spektrofotometrisi, ilk türev spektroflorimetri, kare dalga voltametri, yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi ve ters faz kapiler elektrokromatografisi yer almaktadır.

Çoğu zaman örnekte bulunan maddelerin analizden önce saflaştırılma ve zenginleştirilme işlemine ihtiyaç vardır. Sıvı-sıvı ekstraksiyon (LLE) yöntemi, maddelerin buldukları ortamdan geri kazanılması ve saflaştırılmasında yaygın olarak kullanılır. Bu metod, çözelti ortamında bulunan maddelerin, su ile karışmayan organik çözücü yardımı ile ekstrakte edilmesine dayanır. Kullanılan örneğin ve toksik özelliği bulunan organik çözücülerin fazla kullanılması, çevreye zararlı zaman alıcı olması gibi dezavantajlara sahip olduğundan son zamanlarda mikro ekstraksiyon öne çıkmaktadır.

Bu çalışmada mikro ekstraksiyon çalışmaları yapılmıştır. Ancak kullanılan organik çözücü ve maliyetinden dolayı çalışmayı farklı bir arayışa kaydırmıştır.

Bu çalışmada, Ticari tablet preparatlarından parasetamol (PAR)'ün Cu^{+2} ile kompleks oluşumuna dayanarak Spektrofotometrik olarak miktar tayini için yeni bir yöntemin uygulaması olarak gerçekleştirilmiştir. Stok çözeltiler (1×10^{-3} M CuSO_4 ve 1×10^{-3} M PAR) kullanılarak kalibrasyon için merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) derişimleri hazırlandı. Farklı pH'da (pH=2-10), CuSO_4 , metanol ve su içeren çözeltiler belli oranlarda karıştırılıp ultrasonik su banyosundan geçirildikten sonra UV spektrometre cihazında okunmuştur. Bu veriler (dalgaboyu x pH x derişim) paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi uygulanmıştır.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini aldığım danışmanım Doç.Dr. İbrahim Teğin'e ve Arş. Gör. Dr. Gurbet CANPOLAT'a, deneysel çalışmalarına paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma metodun uygulanmasında yardımlarını aldığım Prof. Dr. Erdal DİNÇ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nihat GÜÇLÜ
SİİRT-2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖN SÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR VE SİMGELERLİSTESİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Parasetamol'ün Bulunuşu	1
1.2. Parasetamol'ün Kimyasal yapısı.....	2
1.2.1. Parasetamol'ün kimyasal özellikleri.....	3
1.2.2. Parasetamol'ün yapılışı.....	3
1.2.3. Zehir olarak parasetamol	4
1.3. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri.....	6
1.4. UV-Görünür Spektrofotometri Teorisi	6
1.5. PARAFAC Model Teorisi	8
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	10
2.1. Parasetamolün Kantitatif Analizi Üzerine Yapılan Çalışmalar	10
2.1.1. UV spektrometre yapılan analizler	10
2.1.2. HPLC ile yapılan analizler.....	14
2.1.3. LC ile yapılan analizler	18
2.1.4. Elektrokimyasal olarak yapılan analizler.....	20
2.1.5. IR spektroskopisi ile yapılan analizler.....	25
2.1.6. Floresans spektroskopisi ile yapılan analizler	27
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Kimyasallar ve Cihazlar.....	29
3.2. Yöntem.....	29
3.3. Britton Robinson (BR) Tamponu	30
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	31
4.1. Saf Maddenin Kalibrasyonu	31
4.2. Ticari Farmasötik tabletlerin analizi	36
4.3. Ticari Farmasötik Şurubun Analizi.....	41
4.4. Ticari farmasötik tabletlerin standart ilavesiyle analizi.....	46
4.5. Ticari farmasötik şuruba standart ilavesiyle analizi	47
4.5. Job Yöntemi5	48

5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
6. KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	57



TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. 1. Elektromagnetik spektrum bölgeleri	8
Tablo 4. 1. Kalibrasyon için merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) deşimleri ile kompleks deşimi.....	32
Tablo 4. 2. Saf maddenin doğrusal regresyon analiz ve sonuçları	34
Tablo 4. 3. Tablet analizinde deneysel pH=2 de çözelti hazırlama planı	36
Tablo 4. 4. Ticari tablet analizi için doğrusal regresyon analiz ve sonuçları	37
Tablo 4. 5. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları.....	38
Tablo 4. 6. Şurup analizinde deneysel pH=2 de çözelti hazırlama planı.....	41
Tablo 4. 7. Ticari şurup analizi için doğrusal regresyon analiz ve sonuçları	42
Tablo 4. 8. Parasetamolün ticari şurup içerisindeki analiz sonuçları.....	43
Tablo 4. 9. Tablet analizinde deneysel pH=2 de standart ilave ile çözelti hazırlama planı	46
Tablo 4. 10. Cu-Parasetamol kompleksi veri setine uygulama ile elde edilen tabletin geri kazanım sonuçlarının görünümü	46
Tablo 4. 11. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları.....	47
Tablo 4. 12. Şurup analizinde deneysel pH=2 de standart ilave ile çözelti hazırlama planı	47
Tablo 4. 13. Cu-Parasetamol kompleksi veri setine uygulama ile elde edilen şurubun geri kazanım sonuçlarının görünümü	48
Tablo 4. 14. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları.....	48
Tablo 4. 15. Job yönteminin uygulanmasında pH=2 deki deneysel plan	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. 1. Parasetamol'ün 2D Yapısı	2
Şekil 1. 2. Parasetamol'ün 3D Yapısı	3
Şekil 1. 3. Parasetamol'ün yapılışı.....	4
Şekil 1. 4. Zehir olarak parasetamol	5
Şekil 1. 5. Parasetamolün UV spektrumu	7
Şekil 1.6. PARAFAC algoritmasını kullanarak üç yollu veri dizisinin ayrışmasının şematik gösterimi	9
Şekil 3. 1. Parasetamolün kimyasal yapısı.....	29
Şekil 3. 2. Mikroekstraksiyon işleminin şematik gösterimi.....	30
Şekil 4. 1. Saf maddenin kalibrasyonu için Tablo 4.1'de sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri	33
Şekil 4. 2. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a)	34
Şekil 4. 3. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b).....	35
Şekil 4. 4. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c).....	35
Şekil 4. 5. Ticari tablet analizinin kalibrasyonu için Tablo 4.3'te sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri.....	37
Şekil 4. 6. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a).....	38
Şekil 4. 7. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b)	39
Şekil 4. 8. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c).....	39
Şekil 4. 9. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında validasyon seti ve tablet örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu.....	40
Şekil 4. 10. Ticari şurup analizinin kalibrasyonu için Tablo 4.6'da sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri.....	42
Şekil 4. 11. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a).....	43
Şekil 4. 12. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b)	44

Şekil 4. 13. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c).....	44
Şekil 4. 14. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında validasyon seti ve tablet örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu.....	45
Şekil 4. 15. Job yöntemi uygulanmasında PARAFAC parçalanmasıyla spektrum profili (a), mol kesri profili (b) ve konsantrasyon profili (c)	50



KISALTMALAR VE SİMGELERLİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
HPLC	: Yüksek Basınç Sıvı Kromatografi
UPLC	: Ultra Basınçlı/Performans Sıvı Kromatografi
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
NSAID	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
COX	: Siklooksijenaz
UV	: Ultraviyole Işınım
PARAFAC	: Paralel Faktör Analizi
PAR	: Parasetamol
CANDECOMP	: Kanonik Dekompozisyon
BR	: Britton Robinson Tamponu

<u>Simge</u>	<u>Açıklama</u>
Σ	: Sigma

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SPEKTROFOTOMETRİK VERİLERİN KEMOMETRİK ANALİZİ İLE FARMASÖTİK PREPARATLARDAN PARASETAMOL'ÜN MİKTAR TAYİNİ

Nihat GÜÇLÜ

Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. İbrahim TEĞİN

2019, 56 + x sayfa

Üç yollu veri analizi teknikleri, karmaşık sistemleri çözmek için çok yönlü araçlardır. Paralel faktör analizi, bu tür sistemlerde doğru çözümler elde etmek için analitik kimyada en popüler olanlardan biridir. Bu çalışmada, ticari tablette ve şurup formülasyonunda parasetamolün ayırma basamağı kullanılmadan analizi için ilaç-CuSO₄ kompleksinin spektrum pH veri setinin paralel faktör analizine dayanan yeni bir yaklaşım önerilmiştir.

Analiz, $\Delta\text{pH} = 2$ olacak şekilde 2 ile 10 aralığında beş farklı pH değerinde parasetamol ve CuSO₄ arasında bir kompleksin oluşumuna dayanmaktadır. Kalibrasyon, standart ekleme ve ticari örnekler içeren ilaç-CuSO₄ kompleks örneklerinin spektrumları 205 ila 320 nm arasında kaydedilmiştir. Daha sonra, üç yollu spektrum pH veri kümesi, PARAFAC modelini kullanarak spektral, pH ve bağıl konsantrasyon profillerine karşılık gelen üç doğrusal bileşene ayrıştırıldı.

Veri setindeki numunelerin nispi konsantrasyon profili, veri setindeki kalibrasyon, tablet numuneleri, tablet standart ekleme numuneleri, şurup numuneleri ve şurup standart ilave numuneleri olan tüm numuneler için nispi konsantrasyonları göstermektedir. Kalibrasyon, tablet numuneleri, tablet standardı ilavesi örnekleri, şurubu numuneleri ve şurup standart ilavesi numuneleri içeren veri setindeki tüm numuneler için nispi konsantrasyonlar bulundu. Bağıl konsantrasyon profilinden gerçek parasetamol konsantrasyonunun regresyonuyla bir kalibrasyon grafiği elde edildi. Bu grafikten bağıl konsantrasyon $1,10 \times 10^{-5} - 8,90 \times 10^{-5}$ M aralığında tahmin edildi. Bağıl ilaç analizinde, tablet ve şurup örneklerinde parasetamolün belirlenmesinde eksipiyen etkisi olmadığı bildirilmiştir. Beş tekrar ile elde edilen tespit sonuçları, 504, mg / tablet ve 127,7 mg / mL olarak bulundu.

Anahtar Kelimeler: Mikroekstraksiyon, Parafac moedel, parasetamol, spektrofotometre

ABSTRACT

MS THESIS

DETERMINATION OF PARACETAMOL IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS USING THE CHEMOMETRIC ANALYSIS OF SPEKTROPHOTOMETRIC DATASET

Nihat GÜÇLÜ

The Graduate School of Natural and Applied Science of Siirt University
The Degree of Master of Science
In Chemistry

Supervisor : Assoc. Doç. Dr. İbrahim TEĞİN

2019, 56 + x pages

Three-way data analysis techniques are versatile tools to solve complex systems. Parallel factor analysis is one of the most popular ones in analytical chemistry to achieve accurate solutions in such systems. In this study, a new approach based on parallel factor analysis of spectra-pH dataset of drug-CuSO₄ complex was proposed for the analysis of paracetamol in commercial tablet and syrup formulation without using a separation step.

Analysis is based on the formation of a complex between paracetamol and CuSO₄ at five different pH values from 2 to 10 with the interval of $\Delta\text{pH}=2$. The spectra of drug-CuSO₄ complex samples including calibration, standard addition and commercial samples were recorded between 205 and 320 nm. Then their three-way spectra-pH dataset were decomposed into three linear components which correspond to spectral, pH and relative concentration profiles using PARAFAC model.

Relative concentration profile of the samples in dataset shows the relative concentrations for all samples in the dataset, which are calibration, tablet samples, tablet standard addition samples, syrup samples and syrup standard addition samples. From the relative concentration profile, a calibration graph was obtained by regression of actual concentration of paracetamol on the estimated relative concentration in the range of 1.10×10^{-5} – 8.90×10^{-5} M. In the analysis of the relative drug, no excipient's effect was reported on the determination of paracetamol in tablets and syrup samples. Determination results obtained by five repetitions were found as 504.9 mg/tablet and 127.7 mg/mL.

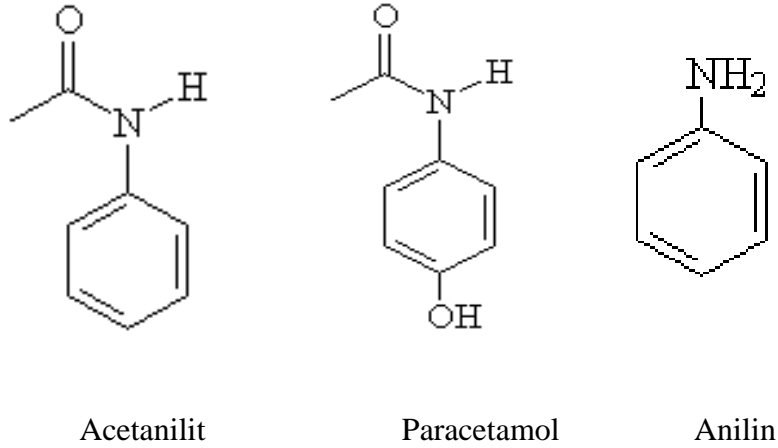
Keywords: Mikroextraction, Parafac model, paracetamol, spectrophotometer

1. GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde parasetamol farmasötik preparatlarda yaygın olarak kullanılan ilaç aktif maddelerinden birisidir. Yüksek ve etkin farmakolojik etki sağlamak amacıyla parasetamol değer etken maddeler ile kombine halde ticari preparatlarda kullanılmaktadır. Bu sebeplerden dolayı parasetamolün miktar tayini sağlık ve kalite kontrol açısından son derece önemlidir. Özellikle şurup yardımcı maddelerinin girişim yapması nedeniyle şurup preparatlarından parasetamol'ün miktar tayini için seçici seçici analitik yöntemlerin geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu yüksek lisans tezinde farklı pH ortamlarında Cu-parasetamol kompleks oluşumuna dayanarak kalibrasyon, validasyon test ve ticari numunelerin UV spektrumlarından elde edilen üç boyutlu tensörün paralel faktör analizi (Parallel factor analysis) ile parçalanmasından elde edilen konsantrasyon profilinden faydalanarak parasetamol'ün miktar tayini için yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yüksek lisans tez çalışmasında geliştirilen yeni yöntem daha sonraki çalışmalarda kullanılacaktır. Bu bakımdan Analitik Kimya alanında katkı yapmıştır.

1.1. Parasetamol'ün Bulunuşu

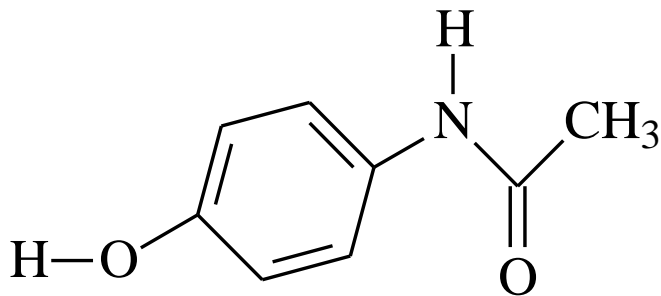
Parasetamolün ağrı kesici özellikleri, yaklaşık 100 yıl önce bir hastanın reçetesine benzer bir molekül (asetanilit) eklendiğinde kazayla keşfedildi. Ancak, asetanilit orta dozlarda toksik olduğundan, kimyagerler daha az zararlı fakat analjezik özellikleri koruyan bir bileşiği denemek ve bulmak için yapısını değiştirmiştir. Bu bileşiklerden biri, ABD'de asetaminofen olarak da bilinen N-asetil-para-aminofenol ve İngiltere'deki parasetamoldür (para-asetil-amino-fenolden). Kodein ile karıştırıldığında Tylenol ticari ismi ile anılır (Url-1).



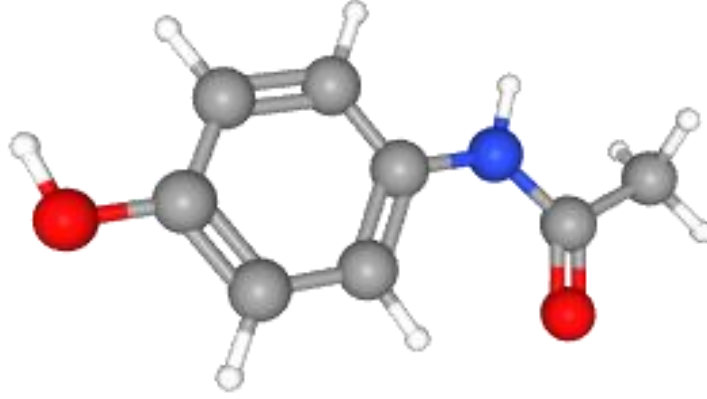
Aslında, vücutta, orijinal bileşik olan asetanilit kısmen parasetamol ve anilin karışımına dönüştürülür. Parasetamol ağrı öldürücü özellikler sağlar, ancak anilin toksiktir. Parasetamol, aspirine çok benzer bir yapıya sahiptir ve bu nedenle aynı enzim tarafından tanınırlar. Bu enzim, baş ağrısında yaşanan ağrıya neden olan kan damarlarının genişlemesine katılan prostoglandinlerin biyosentezinden sorumludur. Prostoglandin miktarının azaltılması, bu nedenle, baş ağrısı ve diğer ağrıların önlenmesine yardımcı olur (Url-1).

1.2. Parasetamol'ün Kimyasal yapısı

Parasetamol, IUPAC tarafından-(4-hydroxyphenyl) acetamide şeklinde adlandırılmıştır ve molekül ağırlığı $151,063329 \text{ g mol}^{-1}$ 'dir. Kimyasal formülü $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{NHCOCH}_3$ şeklindedir (Url-2). İki boyutlu yapısı Şekil 1.1'de ve Üç boyutlu yapısı Şekil 1.2 (Url-3)'de verilmiştir.



Şekil 1. 1. Parasetamol'ün 2D Yapısı



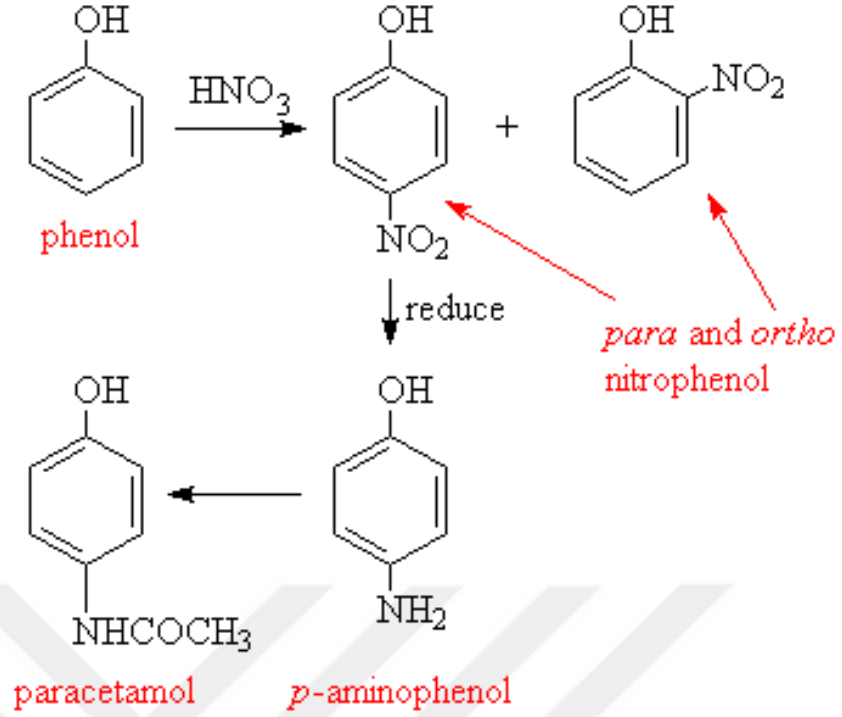
Şekil 1. 2. Parasetamol'ün 3D Yapısı

1.2.1. Parasetamol'ün kimyasal özellikleri

Parasetamol, bir hidroksil grubu ve para (1,4) düzenindeki bir amid grubunun azot atomu ile ikame edilmiş bir benzen halkasından oluşur. Amid grubu, asetamiddir (etanamid). Hidroksil oksijende tek bir çift, benzen pi bulutu, azot yalnız çiftinde, karbonil karbondaki p orbital ve karbonil oksijende tek başına bir çiftin hepsi konjuge hale geldiğinden, geniş çapta konjuge bir sistemdir. İki aktifleştirici grubun varlığı ayrıca benzen halkasını elektrofilik aromatik yer değiştirmeye karşı oldukça aktif kılar. Bulunan gruplar orto, para yönlendirme ve birbirlerine göre para oldukları için, halka üzerindeki bütün pozisyonlar az çok eşit olarak aktive edilir. Konjugasyon aynı zamanda fenoksit anyonu üzerinde geliştirilen yükün delokalizasyonu yoluyla hidroksil asidik hale getirirken oksijenler ve azotun bazlılığını büyük ölçüde azaltır (Url-4).

1.2.2. Parasetamol'ün yapılışı

Parasetamol dünyada kullanılan en yaygın ilaçlardan biridir ve büyük miktarlarda üretilmektedir. Parasetamolün ticari üretimi için başlangıç materyali, orto ve para-nitrotoluenin bir karışımını vermek üzere nitratlanan fenoldür. O-izomeri, buharla damıtma yoluyla uzaklaştırılır ve p-nitro grubu, bir p-amino grubuna indirgenir. Bu daha sonra parasetamol verecek şekilde asetillenir (Url-1).

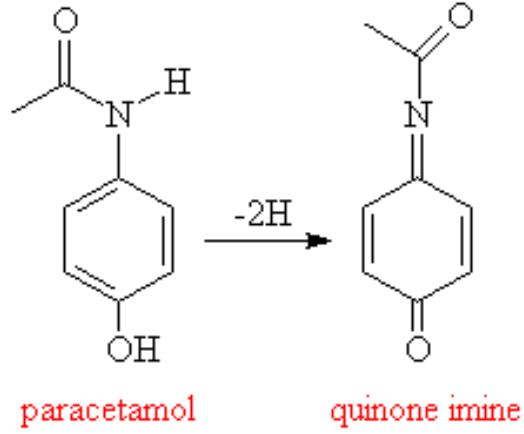


Şekil 1. 3. Parasetamol'ün yapılışı

1.2.3. Zehir olarak parasetamol

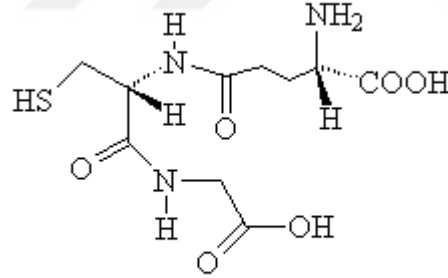
Parasetamol reçetesiz temin edilebilen güçlü bir ilaç olduğundan, intihar girişimlerinde sıklıkla kullanılır ve bu bakımdan aspirin gibi diğer reçetesiz ilaçlardan potansiyel olarak daha tehlikelidir. Bunun nedeni, parasetamol doz aşımalarının sıklıkla karaciğer yetmezliğine yol açması ve intihar girişimlerinin aşırı dozdan uyandığı ve düşüncelerini değiştirdiği, ancak birkaç gün sonra karaciğer hasarından öldüğü birçok durum olmuştur (Url-1).

Bu zehirlenmenin sebepleri parasetamolün vücuttan atıldığı süreç ile ilgilidir. Önce bir kinon imine metabolize edilir (Url-1):

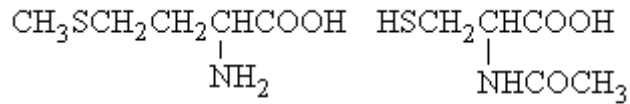


Şekil 1. 4. Zehir olarak parasetamol

Bu bileşik aşırı derecede toksiktir ve bu gibi diğer bileşikler gibi bir karaciğerde bir tripeptit, glutathion ile reaksiyona girerek elimine edilir. Yetersiz glutatyon mevcutsa, toksik kinon elimine edilmeyecek ve karaciğerdeki hücresel proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girmeye başlayacak ve sonuçta onarılamaz bir hasara neden olacaktır (Url-1).



glutathione



methionine

N-acetylcysteine

Bununla birlikte, iki bileşik, metiyonin ve N-asetilsistein, karaciğerdeki hayati glutatyon seviyelerini arttırabilir ve aşırı doz zaman içinde keşfedilirse parasetamol zehirlenmesi için antidotlar olarak kullanılabilir. İngiltere'de methianin içeren yeni bir parasetamol formülasyonu piyasaya sürülüyor, böylece ilaç kendi antidotunu taşıyor (Url-1).

1.3. Parasetamol'ün Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol, reçetesiz satılan bir steroid olmayan anti-enflamatuar ilaç (NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug) olarak bilinir. Genel olarak bir analjezik ve antipiretik ajan olarak kullanılır, ancak iltihaplanma bölgelerinde olduğu gibi yüksek konsantrasyonda peroksitlerin varlığında siklooksijenaz (COX) 'ı inhibe etme yeteneğinin düşük olması nedeniyle zayıf anti-enflamatuar etkileri vardır. En yaygın tüketilen günlük doz olan 1000 mg, sağlıklı gönüllülerde tüm vücut kan tahlillerinde hem COX-1 hem de COX-2'nin kabaca % 50 inhibisyonuna yol açar. Anti-piretik etkinliğini açıklayan COX inhibitörlerinin beyinde orantısız şekilde telaffuz edilebileceği öne sürülmüştür. Baş ağrısı, kas ağrıları, adet dönemleri, soğuk algınlığı ve boğaz ağrıları, diş ağrıları, sırt ağrıları, osteoartrit ve aşılama reaksiyonları (atışlar) ve ateşi azaltmak için hafif-orta şiddette ağrıyı hafifletmek için kullanılır (Mosharraf, 2012)

Opiatların aksine yoğun ağrıda neredeyse etkisizdir ve solunum üzerinde baskılayıcı bir etkisi yoktur. Bir tablet, kapsül, süspansiyon veya çözelti (sıvı), damlalar, uzatılmış salımlı (uzun etkili) tablet, oral yolla parçalanabilir tablet, fitil, damar içi ve kas içi formda bulunur. Parasetamol genellikle güvenlidir ve önerilen dozlarda insan kullanımı için iyi tolere edilir. Ayrıca, NSAID'lerin (non-steroidal anti-inflammatory drug) aksine terapötik dozlarda gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür (Nayak, 2010). Ancak akut aşırı dozaj şiddetli karaciğer hasarına neden olabilir ve nadir kişilerde normal bir doz aynı şeyi yapabilir. Bununla birlikte, farmasötik bir dozaj formunun güvenliği ve etkinliği, kalitesi güvenilir olduğunda garanti edilebilir. Farmasötik dozaj formlarının etkinliği genellikle formülasyon özelliklerine ve üretim yöntemlerine bağlıdır, bu nedenle dozaj formunun kalitesinin değişmesi muhtemeldir (Nayak, 2010).

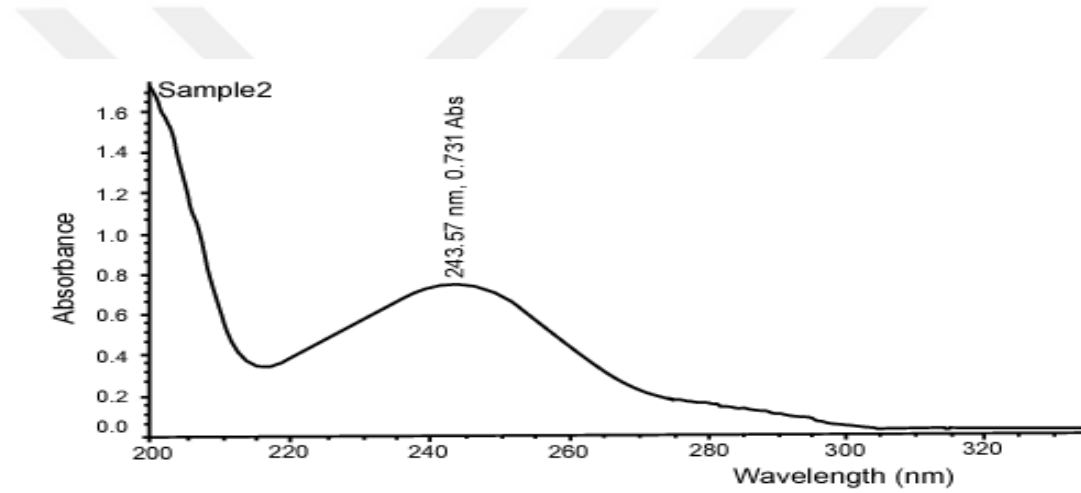
1.4. UV-Görünür Spektrofotometri Teorisi

UV-Görünür spektrofotometri, farmasötik analizde en sık kullanılan tekniklerden biridir. Solüsyondaki bir madde tarafından absorbe edilen ultraviyole veya görünür radyasyon miktarının ölçülmesini içerir. UV-Görünür bölgedeki iki ışık hızının yoğunluğunun oranını veya işlevini ölçen alet Ultraviyole Görünür spektrofotometreler olarak adlandırılır (Behera, 2012)

Nitel analizde, kaydedilmiş herhangi bir veri mevcutsa, spektrofotometre kullanılarak organik bileşikler tanımlanabilir ve radyasyonu emen moleküler türlerin miktarını belirlemek için nicel spektrofotometrik analiz kullanılır. Spektrofotometrik teknik, basit, hızlı, orta derecede spesifik ve az miktarda bileşik için uygulanabilir. Kantitatif spektrofotometrik analizleri düzenleyen temel yasa Beer -Lambert yasasıdır.

Beer's yasası, Bir paralel monokromatik radyasyon ışınının yoğunluğunun, absorbe edici moleküllerin sayısı ile üssel olarak azaldığını belirtir. Başka bir deyişle, absorbans, konsantrasyonla orantılıdır (Behera, 2012).

Lambert yasası, Bir paralel monokromatik radyasyon ışınının yoğunluğunun, homojen bir kalınlıkta bir ortamdan geçerken üssel olarak azaldığını belirtir. Bu iki kanunun bir kombinasyonu Lambert-Beer yasasını verir (Behera, 2012).



Şekil 1. 5. Parasetamolün UV spektromu

Lambert-Beer yasası, bir ışık demeti, bir emici madde çözeltisi içeren saydam bir hücreden geçtiğinde, ışığın yoğunluğunun azalması meydana gelebilir. Matematiksel olarak, Beer-Lambert yasası olarak ifade edilir.

$$A = \epsilon lc$$

Burada,

A = absorbans veya optik yoğunluk

ϵ = emme veya sönme katsayısı

l = numune boyunca radyasyonun yol uzunluğu (cm)

c = çözeltideki çözünme konsantrasyonu gösterir.

Hem ϵ hem de l sabittir, bu nedenle A, c (konsantrasyon) ile doğrudan orantılıdır.

Elektromagnetik spektrum bölgeleri Tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1. 1. Elektromagnetik spektrum bölgeleri

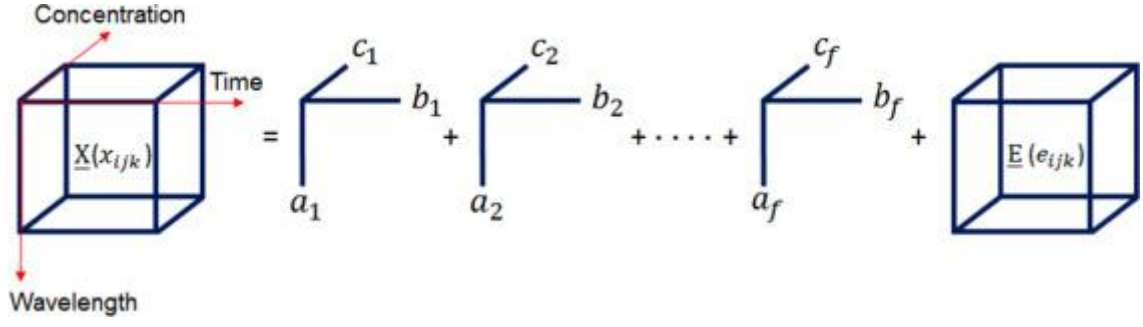
Bölge	Dalga Boyu (λ)
Uzak (vakum) UV	10-200 nm
Yakın UV	200-400 nm
Görünür	400-750 nm
Yakın IR	0,75- 2,2 μ m
Orta IR	2,5-50 μ m
Uzak IR	50-1000 μ m

1.5. PARAFAC Model Teorisi

Paralel faktör analizi (PARAFAC), kanonik dekompozisyon (CANDECOMP) olarak da ifade edilen bu tür sistemlerde doğru çözümler elde etmek için analitik kimyada uygulanan popüler üç yollu analiz yöntemlerinden biridir (Bro ve ark., 2016). PARAFAC (Harshman, 1970) ve CANDECOMP modelleri aynıdır ancak her ikisi de 1970'de farklı bağlamlarda geliştirilmiştir. CANDECOMP terimi genellikle kemometrilere kullanılmaz ve bu nedenle sadece PARAFAC terimini kullanacağız. PARAFAC modeli, farklı algoritmalar (alternatif olarak en küçük kareler (ALS) yaklaşımı) kullanarak, üç yollu verilerin (veya n yollu verilerin) üç doğrusal (ya da çok doğrusal) bileşene ayrışmasına dayanır (Bro, 1996, 1997; Tomasi ve Bro, 2006). Üç yollu bir dizinin X'in $I \times J \times K$ boyutuna sahip üç yükleme matrisine ayrışması ki bunlar a (i, f), b (j, f) ve c (k, f) modlarına / yollarına karşılık gelen İlgili X'in PARAFAC modeli için aşağıdaki gibi yazılması mümkündür.

$$x_{ijk} = \sum_{f=1}^F a_{if} b_{jf} c_{kf} + e_{ijk} \quad (1.1)$$

burada, x_{ijk} X'in $i=1, \dots, I, j=1, \dots, J$ ve $k=1, \dots, K$ elemanıdır. F , üç X modunda kullanılan bileşenlerin sayısıdır; a_{if} , b_{jf} ve c_{kf} , sırasıyla a_f , b_f ve c_f vektörlerinin elemanlarıdır; e_{ijk} , artık veri dizisi E'nin bir elemanıdır. Şekil 1.6'deki gibi şematize edilebilir (Dinç ve Ertekin, 2016).



Şekil 1.6. PARAFAC algoritmasını kullanarak üç yollu veri dizisinin ayrışmasının şematik gösterimi

Şekil 1.6'da görülebileceği gibi, her bir bileşenin PARAFAC ayrışması bize pür kromatogramlara (a_f), pür spektrumlara (b_f) ve nispi konsantrasyon setine (c_f) karşılık gelen üç yük verir (Dinç ve Ertekin, 2016).

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1. Parasetamolün Kantitatif Analizi Üzerine Yapılan Çalışmalar

Farmasötik preparatlarda parasetamolün belirlenmesi için çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Bunlar arasında spektrofotometri, polarografi, micellar elektrokinetik kromatografi, akış enjeksiyonu spektrofotometrik, akış enjeksiyonu Fourier dönüşümü kızılötesi spektrometresi, akış enjeksiyonu-spektrofotometrisi, ilk türev spektrofotometri, kare dalga voltametri, yüksek performanslı ince katmanlı kromatografi ve ters faz kılcal elektrokromatografidir (Abed, 2009).

2.1.1. UV spektrometre yapılan analizler

Shrestha ve Pradhananga (1970), 1-naphthol veya resorsinol içeren parasetamol azodye veren ve parasetamol konsantrasyonu spektrofotometrik olarak incelemiştir. Birleştirici ajan olarak hem 1-naphthol hem de rezorsinol ile oluşan azody'ler, Lambert Beer'in yasasını 0 ile 10 ug mL⁻¹ parasetamol aralığında linerlik sağlamıştır. Molar eabsorpsiyon ve Sandell'in 1-naphthol ile birleşmiş azodye duyarlılığı sırasıyla 1.68 x 10⁴ Lmol⁻¹ cm⁻¹ ve 9,0 ngmL⁻¹ cm⁻² olarak bulunmuş. Molar absorpsiyon ve Sandell'in resorsinol ile birleştirilmiş azodye duyarlılığı sırasıyla 2,86 x 10⁴ Lmol⁻¹ cm⁻¹ ve 5,3 ngmL⁻¹ cm⁻² olarak bulundu. Her iki kuplaj ajanı, farmasötik preparasyonda parasetamol analizinde başarıyla uygulanmıştır. Beş örneğin tamamı için bağıl standart sapma, % 95 güvenle % 2,2-6,4 arasında değişmektedir. Geri kazanma yüzdelerinin 97,8 ile 103,4 arasında bulunmuştur.

Abed (2009) tarafından yapılan bir araştırma, parasetamolün demir (III) sülfat ile reaksiyonuna dayanır. Üretilen demir (II), Prusya mavisi renkli ürünü oluşturan, 710 nm'de maksimum emilim ile potasyum hekzasiyanoferrat (III) ile reaksiyona girmektedir. Doğrusallık 0,1 - 7,0 µg mL⁻¹ parasetamol [2,5 - 175,0 µg / 25 mL] aralığında olup, molar absorptivite 3.477 x 10⁴ L mol⁻¹ cm⁻¹ ve dedeksiyon limiti (sinyal: gürültü = 3) 0.038 ug mL⁻¹, dir. -1 cm⁻¹, Sandell duyarlılığı 4.348 ng cm⁻², ±% 1,5'ten daha düşük bir nispi hata ve parasetamol konsantrasyonuna bağlı olarak nispi bir standart sapma % 0.745-1.002 bulunmuştur. Önerilen yöntem, farmasötik preparatlarda parasetamolün belirlenmesine istatistiksel olarak uygulanmış ve önerilen yöntem, British Pharmacopeia yöntemiyle istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve yöntemler arasında % 95 güven düzeyinde hiçbir istatistiksel fark bulunmamıştır.

Dixit ve Patel (2014), stabil azo boyalar renk çözümleri oluşturmak için hidrolize edilmiş parasetamolün bir kuplör olarak 8-hidroksikinolin ile diazotizasyonuna dayanan bir çalışma yapmışlardır. İlaç parasetamol konsantrasyonu, spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Birleştirme ajanları olarak 8-hidroksikinolin ile oluşturulan azo boya, Lambert-Beer'in kanununu 2 ile 10 µg mL⁻¹ parasetamol aralığında takip eder. 8-hidroksikinolin ile birleştirilmiş azo boyası için gözlenen Sandells duyarlılığı ve molar absorpsiyonu 7.9 µg mL⁻¹ cm ve 1.9 x 10⁴ Lmol⁻¹ cm⁻¹ olarak bulundu. sırasıyla. İlacın geri kazanım yüzdesi, bağlantı ajanı 8-hidroksikinolin içerisinde % 97,4 ila 100,2 arasında bulunmuştur. Bir kuplör olarak 8-hidroksikinolin kullanılarak elde edilen veriler, bir kuplör olarak 2-naftol ile elde edilen veriler ile karşılaştırıldı. 8-hidroksikinolin ile oluşturulan boyanın, 2-naftodan daha stabil olduğunu ortaya koydu.

Saeed (2017), Irak pazarlarında üretilen bazı tabletlerde parasetamol ilacının yüzde onunun UV spektroskopisi yöntemi kullanılarak on farklı tablet örneğindeki aktif bileşeni belirleyerek ve standart parasetamol malzemesiyle karşılaştırılmasını çalıştı. İşlem farklı çözücü (su - metanol karışımı 95: 5 v /v, su - metanol karışımı 90: 10 v /v, su - etanol karışımı 95: 5 v /v ve su - etanol karışımı 90:10 v/v kullanılarak gerçekleştirildi. Tartılan tabletlerin sonuçları, tabletlerin ağırlıklarında (RSD 0.53 - 4.89) değişen bir fark olduğunu göstermektedir. Farklı çözücüler için geri kazanım yüzdeleri (98,19 - 104,16) ile RSD (0.101 - 0.422) olduğu bulunmuş. Metotlar 1-30 mg / L aralığında bir R² ile (0,9994, 0,9989, 0,9990, 0,9997 ve 0,9998) R², su, metanol ve etanol için sırasıyla 243 nm'de maksimum absorpsiyon ile doğrusalluk sağlanmış. Doğrusallık regresyon analizi ile belirlendi. Yöntemin doğruluğu, kabul edilebilir % 99-101,2 aralığında bulunan ortalama yüzde geri kazanımı ile doğrulandı.

Kumar ve ark. (2012) parasetamolün tabletler ve kapsüller formundaki farmasötik formülasyonlarda spektrofotometrik yöntemle tespiti ve belirlenmesi için basit ve doğru bir yöntem geliştirilmiştir. Parasetamol, 4 M sülfürik asit içerisinde çözündürüldü ve 1M HCl ve 1 M Asetik asit varlığında, 10,0 mg sodyum bizmutfat ile işlendi. Sabit bir mavimsi-mor renk sergilemiştir. Renkli bileşik, 550 nm'de maksimum dalga boyu verdi. Beer kanunu, 1 M HCl'de 100-300 µg mL⁻¹ ve 1 M asetik asit ortamında 300-800 µg mL⁻¹, Dedeksiyon limitleri ise 1 M HCl'de 0.03 µg mL⁻¹ ve 1 M asetik asitte 0.05 µg mL⁻¹ tespit edildi.

Behera (2012), Parasetamol'un tablet formülasyonunda denemesi için UV-bölgesindeki yeni, güvenli ve hassas bir spektrofotometrik tahmin yöntemi geliştirilmiştir. Metot, Seyreltici olarak Metanol ve su kullanılarak Parasetamol tahlili

için geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Spektrofotometrik tahminlerde herhangi bir interfer görülmemiştir. Analizin tüm parametreleri ICH [Q2 (R1)] kılavuzuna göre seçildi ve temiz kromat gramları ile birlikte RSD ve % RSD kullanılarak istatistiksel olarak doğrulandı.

Mohamed ve ark. (1997), P-aminofenol ve asetaminofen tayini için spesifik bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmişlerdir. Yöntem, p-aminofenolün ortam sıcaklığında sodyum sülfite ile reaksiyona sokulmasına dayanarak metilen mavisi benzeri bir boya elde edilir. Farklı oksitleyici maddeler denenmiştir; Ce (IV) ve Fe (III). Renk 10 dakika içinde gelişti ve en az 3 saat boyunca sabit kaldı. Yöntem, önceden ayrılmadan asetaminofen varlığında p-aminofenolün belirlenmesine başarıyla uygulandı. Metot ayrıca ticari olarak temin edilebilen çeşitli asetaminofen dozaj formlarının analizine de uygulanmış ve resmi prosedürlerle elde edilenlere kıyasla mükemmel geri kazanımlar elde edilmiştir. Reaksiyon ürünü izole edildi ve olası bir reaksiyon mekanizması önerilmiştir.

Bu çalışmada, ikili karışımlarında analjinin ve parasetamolün eş zamanlı tayini için iki yeni spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. İlk yöntemde, türev spektrofotometresi, $dA/d\lambda$ değerleri sırasıyla analjin ve parasetamol için 249,2 nm ve 264,8 nm'de ölçüldü. Bunların karışımlarının ilk türev spektrumunda Yöntemin nispi standart sapması analjini için % 0,35 ve parasetamol için % 0,31 olarak bulundu. İkincisinde, absorbans oranı yöntemi, analjinin ve parasetamolün nicelleştirilmesi, karışımlarının sıfır dereceli spektrumlarında 256,8 nm, 235,5 nm ve 264,6 nm'de okunan absorbanslar kullanılarak; Yöntemin nispi standart sapmaları analjini ve parasetamol için sırasıyla % 0,49 ve % 1,26 olarak bulundu (Erk ve Onur, 1997).

Dinç (1999), çift bölücü oran spektrumu türevi ve oran spektrumu sıfır geçiş yöntemleri, kimyasal bir ayırma prosedürü kullanılmadan askorbik asit, asetilsalisilik asit ve parasetamol içeren bir efervesan tabletin analizine uygulanmış. Her iki yöntemin kullanımında, kalibrasyon grafikleri üç bileşik için 8-28 mg ml⁻¹ aralığında doğrulandı. İki yöntemle elde edilen sonuçların karşılaştırılması, her iki yöntemin de en iyi sonuçları verdiğini göstermektedir.

Dinç ve Onur (1998), ön ayırma yapmaksızın, üçlü bir karışımın eşzamanlı analizi için yeni bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem, üçlü karışımın absorpsiyon spektrumunun, metamizol, parasetamol ve kafein karışımındaki üç bileşiğin ikisinin bir karışımının standart bir spektrumuna bölünmesiyle elde edilen oran spektrumunun türevinin kullanımına dayanmaktadır. Karışımlarında üç bileşiğin

konsantrasyonları, seçilen maksimum veya minimum dalga boylarında genlik ölçülerek elde edilen kendi kalibrasyon grafikleri kullanılarak belirlendi. İşlemin matematiksel açıklaması gösterilmektedir. Yöntem metotizol, kafein ve parasetamol içeren tabletlerin analizi için uygulandı. Geliştirilen yöntem alternatif spektrofotometrik yöntemlerle karşılaştırıldı.

El-Kosasy ve ark. (2016), tarafından yeni doğru, hassas ve seçici spektrofotometrik ve kemometrik yöntemler geliştirildi ve daha sonra Imipenem (IMP), siprofloksasin hidroklorür (CIPRO), deksametazon sodyum fosfat (DEX), parasetamol (PAR) ve cilastatin sodyum (CIL)'nin belirlenmesinde doğrulandı. Bu metotlar yeni bir doğrulayıcı oran metodu, yani genişletilmiş doğrulamalı oran (EDR), temel bileşen regresyon (PCR) ve kısmi en küçük kareler (PLS) yöntemlerini içerir. Bu ilaçların tespiti için yeni bir EDR metod geliştirildi. Karışımdaki her bir bileşen, diğer dört bileşenin bir karışımı kullanılarak bir bölen olarak belirlendi. En yüksek amplitüdüler, 293,0 nm, 284,0 nm, 276,0 nm, 257,0 nm ve 221,0 nm'de, IMP, CIPRO; DEX, PAR ve CIL sırasıyla. IMP, CIPRO, DEX, PAR ve CIL için liner konsantrasyonları sırasıyla 3.00-45.00, 1.00-15.00, 4.00-40.00, 1.50-25.00 ve 4.00-50.00 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 'dir. PCR ve PLS-2 modelleri için incelenen ilaçların 3.00-15.00, 1.00-13.00, 4.00-12.00, 1.50-9.50 ve 4.00-12.00 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aralığında eşzamanlı olarak belirlenmiştir. Önerilen yöntemler Uluslararası Uyum Konferansı (ICH) yönergelerine göre karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlar, yayınlanan yöntemlerinkilerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir.

Glavanović ve ark. (2016), Parasetamol-tramadol tabletlerde parasetamol ve tramadolün eşzamanlı kantitatif tayini için UV spektrofotometrik yöntemler geliştirmişlerdir. Elde edilen spektrofotometrik veriler, tabletlerdeki aktif maddelerin içeriğini belirlemek için kısmi en küçük kareler (PLS) ve PLS (GA-PLS) yöntemleriyle birleştirilmiş genetik algoritma ile işlendi. Spektroskopik verilerin kemometrik olarak işlenmesiyle elde edilen sonuçlar, doğrulanmış ultra yüksek performanslı sıvı kromatografik (UHPLC) yöntemiyle elde edilen sonuçlarla istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Geliştirilen kemometrik modeller tarafından elde edilen verilerin doğruluğu ve kesinliği, ilaçların sentetik karışımı analiz edilerek ve geri kazanımın yanı sıra bağıl standart hata (RSE) hesaplanarak doğrulanmıştır. PLS ve GA-PLS algoritmaları kullanılarak belirlenen parasetamol miktarları ile UHPLC analizi ile elde edilenler arasında istatistiksel olarak iyi bir anlaşma olduğu halde, tramadol GA-PLS sonuçlarının PLS'ye göre daha güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. En basit ve en doğru ve

kesin modeller parasetamol için PLS metodu (ortalama% 99,5, RSE% 0.89) ve tramadol için GA-PLS metodu (ortalama% 99,4, RSE % 1.69) kullanılarak üretildi.

Méndez-Albores ve ark. (2015), içme suyunda parasetamolün dolaylı olarak belirlenmesi için, standart bir ABTS substratı, ABTS'nin (2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) oksidasyonu sırasında lakaz inhibisyonunun miktarına dayanan bir biyokatalitik metodoloji geliştirmiştir. Yöntem, hızlı bir tepki süresi (20 s) ve naproksen, östradiol, ketoprofen, sülfametoksazol ve diklofenak gibi engelleyici maddelerin varlığında parasetamole karşı yüksek seçicilik göstermiştir. Sırasıyla, LOD ve LOQ 0,55 M ve 8,3 M olarak bulunmuştur. Farklı parasetamol konsantrasyonlarının yokluğunda ve varlığında ABTS oksidasyonu için katalitik KM ve kcat değerleri karşılaştırılarak, diğer taraftan, rekabetçi tipte bir inhibisyon açıklanmıştır. Ki ve KM arasındaki değer, enzimin ABTS'ye benzer bağlanma afinitesini ve yerleştirme çalışmaları ile doğrulanan parasetamol olduğunu gösterir. Metodoloji, gerçek su numunelerine başarıyla uygulanmıştır.

Lawrence ve ark. (2012), beş farklı üretici tarafından Nijerya'da üretilen parasetamol tabletlerde asetaminofen miktar tayini yapılmıştır. 500 mg asetaminofen içeren parasetamol tabletlerin ortalama yüzde analizinden elde edilen sonuçlar, üç tekrarlı analizde belirlenen ortalama yüzdesinin üreticiler tarafından talep edilen miktardan daha fazla olduğunu göstermiştir. Azodye rezorsinollü parasetamol ve parasetamol konsantrasyonu, 505 nm dalga boyunda (λ_{max}) spektrofotometrik olarak incelendi. Birleştirme ajanı olarak resorsinol ile oluşan azodye, sırasıyla LOD 0,122 ug / mL ve LOQ 0,640 ug / mL ile Lambert Beer yasasını 2 ile 10 ug / mL ($r^2 = 0.9991$) linerlik verir. Bağlı standart sapma % 0,53 ila 1,37 arasında değişmekte olup, standart hata 1,41 ile 2,49 arasında değişirken, standart sapma sırasıyla 2,78 ila 7,22 arasında değişmektedir. % 75, % 100, % 125 ile doğruluk sonuçları tekrar analizlerle (n = 3) sırasıyla % 101,85 ile % 102,35 bulunmuştur.

2.1.2. HPLC ile yapılan analizler

Dewani ve ark. (2014), bulk ve tablet dozaj formunda fenilefrin, parasetamol, kafein ve klorfeniramin eşzamanlı olarak belirlenmesi için basit, spesifik ve kesin bir izokratik RP-HPLC-DAD yöntemi geliştirmişlerdir. Dört değişkenin değişen konsantrasyonlarda bulunduğu ortamda ve analiz işlemini çok zorlaştıran değişken kromatografik davranışa sahiptir. Mevcut çalışmalar için, bir ters faz C-18 colunu (150. mm × 4,5 mm iç çapı, 5. µm boyutta) mobil faz olarak asetonitril, metanol ve 10

Mm'lik fosfat tamponu 16:22:62 (v/v) (Tamponun pH'ı, fosforik asit ile ayarlanmış, 2,5 ± 0.02 pH) kullanılmıştır. Akış hızı 1,0 mL/dak ve elüsyonlar 280 nm'de analiz edildi. Fenilefrin, parasetamol, kafein ve klorfeniramin tutma süresi ortalama 1,8, 3,1, 5,2 ve 10,9 dk olarak bulunmuştur.

Dewani ve ark. (2015), fenilefrin hidroklorür (PHE), parasetamol (PAR), kafein susuz (CAF), setirizin dihidroklorür (CET) analizleri için yüksek performanslı bir sıvı kromatografi-diyot dizisi dedektör (HPLC-DAD) prosedürünün geliştirilmesini çalışmışlardır. Nimesulid (NIM) farmasötik karışım içinde. PHE, PAR, CAF, CET ve NIM'in etkili kromatografik ayrılması, 10 mM fosfat tamponunu (pH=3,3) ve asetonitril oluşan mobil fazın gradyan elüsyonuyla bir Kinetex-C18 (4,6 mm, 150 mm, 5. mm) kolon kullanılarak gerçekleştirildi. Elüsyon, üç aşamalı bir gradyan elüsyon programı ile yapıldı. Birinci aşamada, ilk 2 dakika boyunca başlangıçta % 2 (hacimce) asetonitril ve % 98 fosfat tamponu (pH 3,3) ile başladı. İkinci aşamada, asetonitril konsantrasyonu, lineer olarak % 20'ye 12 dakikaya kadar değiştirildi, üçüncü aşamada, asetonitrilin % 2'ye 20 dakikaya kadar değiştirilmesiyle sonuçlanmıştır. Kalibrasyon eğrileri PHE, PAR, CAF, CET ve NIM için sırasıyla 5-100, 100-1000 ve 10-200 mg/mL aralığında doğrusallık sağlanmış., korelasyon katsayısı > 0.9996 bulunmuştur. HPLC yöntemi, analitlerin, ekspiyanlardan interfer etkisi olmadan iyi geri kazanım değerleri ile başarıyla ölçüldüğü tablet dozaj formuna uygulanmıştır.

Gadallah ve ark. (2019), hem ertapenem'in (ERP) hem de parasetamolün (PCL) aynı anda kromatografik olarak belirlenmesi ilk kez yeni bir HPTLC-densitometrik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen yöntem, asetonitril ve su (35:15, v/v) karışımı ve her iki ilacın maksimum dalga boyunda (sırasıyla ERP ve PCL için 294 ve 247 nm) ikili dalga boyu tespiti ile basit bir düzlemsel kromatografik ayırtırmaya dayandırılmıştır. Rf değerleri ERP ve PCL için sırasıyla 0.74 ± 0.05 ve 0.88 ± 0.05 bulunmuş. Optimize edilmiş koşullar altında, doğrusallık aralığı, ERP ve PCL için sırasıyla iyi korelasyon katsayıları (sırasıyla ERP ve PCL için 0.9997 ve 0.9998) ile sırasıyla 40,0-600,0 ve 15,0-200,0 ng bandı⁻¹'dir. ERP ve PCL için sırasıyla LOD değerleri 13.08 ve 3.65 ng⁻¹'dir. Geliştirilen yöntem, açık beta-laktam halka bozunma ürününün varlığında ERP'nin belirlenmesi için yeterince duyarlı ve seçici bulunmuştur. Sonuç olarak, farmasötik formülasyon, ERP ve PCL'nin gerçek farmakokinetik çalışmaları için sağlıklı tavşanların çivili ve gerçek plazma numuneleri için başarıyla uygulanmıştır.

Rashed ve ark. (2014), önceden ayrılmadan dantrolen sodyum ve parasetamolün aynı anda belirlenmesi için iki basit ve hassas yöntem geliştirmiştir. İlk yöntem, dört doğrusal regresyon kalibrasyon denkleminde, her iki bileşen için seçilen 250 nm ve 290 nm iki dalga boyunda iki kalibrasyondan gelen verilerin kullanımını içeren iki değişkenli bir kalibrasyon algoritmasıdır. İkinci yöntem, ayrıştırmanın ters faz C18 kolonu ve metanol: potasyum dihidrojen fosfat (50:50 v/v) ile fosforik olarak pH 3.5'e ayarlanmış bir mobil faz kullanılarak yapıldığı yüksek performanslı sıvı kromatografisinin (HPLC) kullanımını tarif eder. Asit, 1 ml min⁻¹ akış hızı ve dantrolen sodyum için 380 nm'de ve parasetamol için 248 nm'de UV tespiti ile. Beer yasası, dantrolen sodyum ve parasetamol için sırasıyla bivariat metodu ile 1-16 ve 1-15 µg mL⁻¹ konsantrasyon aralığında uyuldu. Doğrusallık aralıkları HPLC yöntemiyle dantrolen sodyum ve parasetamol için 0,5-15 ve 2,5-120 µg mL⁻¹ olarak bulundu. Önerilen yöntemler, farmasötik preparatlarında belirtilen iki ilacın belirlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanmış ve ortalama geri kazanım % 99,5 - 100,6 + 0,94 -% 0.26 arasında değişmiştir.

Franeta ve ark. (2002), bir Bio Rad 18 01 çözücü pompası, Rheodine 71 25 enjektörü ve Bio Rad 18 01 UV-Vis Detektörü içeren kromatografik sistem kullanılarak tabletlerde asetilsalisilik asit, parasetamol, kafein ve fenobarbital eşzamanlı olarak belirlenmesi için bir HPLC yöntemi sunulmaktadır. Bio SiL HL C18, 5 µm, 250 x 4.6 mm kolon kullanılarak ayrılma sağlandı. Fosforik asitle pH 2,5'e ayarlanmış asetonitril-su (25:75 v /v) karışımı, 2,0 ml dk⁻¹ akış hızında mobil bir faz olarak kullanıldı. UV aalizi 207 nm'de 0.01 aralıklarla yapıldı. Alıkonma süreleri, kapasite faktörü, tepe asimetrisi, seçicilik faktörü ve çözünürlük faktörü gibi kromatografik parametreler belirlenmiştir. Doğrulama parametreleri: doğrusallık ($r > 0.998$), gün içi hassasiyet (RSD: %0,36-1,89) ve gün içi hassasiyet (RSD: 0,58-2,18%), duyarlılık (LOD: 9×10^{-5} - 1.7×10^{-4} mg ml⁻¹ ve LOQ: 2.5×10^{-4} - 5.6×10^{-4} mg ml⁻¹), doğruluk (geri kazanım:% 98,35-99,14) ve tekrarlanabilirlik (geri kazanım değerleri: asetilsalisilik asit için % 98,74-102,08) Parasetamol için% 99,93-102,11, kafein için % 98,25-102,12 ve fenobarbital için % 98.15-102.3) (RSD:% 1.21-1.85) tatmin edici sonular bulunmuştur. Önerilen HPLC yöntemi, Malophenum tabletlerde asetilsalisilik asit, parasetamol, kafein ve fenobarbital tayini için uygulanmıştır. Elde edilen RSD değerleri % 0,99-1,21 bulunmuştur.

Kamble ve Singh (2012), ticari tıbbi tabletlerde parasetamol ve tramadolün kantitatif tayini için basit, izokratik, hızlı ve doğru bir ters faz yüksek performanslı sıvı

kromatografi yöntemi geliştirmiştir. Kromatografik ayırma, bir mobil faz olarak ortofosforik asit: metanol (60:40, v /v) su pH 3.4 ve 228 nm'de UV s ile pH 3,4 fosforik asit çözeltisi kullanılarak bir Intersil C 18 (250 mm x 4.6 mm, 5 um) kolon üzerinde gerçekleştirildi. Parasetamol ve tramadol arasındaki kromatografik çözünürlükler beşten büyük bulunmuştur. Parasetamol ve tramadol için lineer aralık 20,8–39,0 µg/mL ve 2.4-4,5 µg / mL ve her analit için 99.9999 korelasyon katsayısı elde edildi. Tutma süresi, tramadol ve parasetamol için sırasıyla 2,1 ve 3,9 dakika olarak bulunmuştur.

Abdelaleem ve ark. (2015), P-aminofenol (PAP) ve Teofilin (THEO) varlığında Parasetamol (PCM) ve Pamabrom (PAM)'nin belirlenmesi için iki kromatik yöntem geliştirmiştir. Birinci yöntem, üzerinde çalışılan ilaçların, kloroform: metanol: etil asetat: buzlu asetik asit (8:0.8:0.6:0.2) kullanılarak sabit bir faz olarak silis jel F₂₅₄ ile önceden kaplanmış alüminyum plakalar üzerinde ayrılması ve miktarlanmasına dayanan HPTLC'dir. : 0.8: 0.6: 0.2, v / v / v / v) mobil faz, ardından bantların 254nm'de densitometrik ölçümü. İkinci yöntem, incelenen ilaçların bir Phenomenex C8 kolonu üzerinde sodyum dihidrojen fosfat tamponu (0.05M): metanol: asetonitril (85: 10: 5, hac / hac / hac) içeren mobil faz kullanılarak gradyanlı elüsyon ile ayrılmasını içeren RP-HPLC'dir.) ilk 7.5 dakika boyunca 1mL / dak akış hızında ve (70:20:10, v / v / v) sonraki 5 dakika boyunca 1.5 mL / dak akış hızında. Önerilen yöntemler, PCM ve PAM'nin olası safsızlıklarının belirlenmesi için bunları saf ilaçlardan çözdükten sonra başarıyla uygulandı. Geliştirilen yöntemler, doğruluk, doğruluk, kesinlik, özgüllük ve sağlamlık açısından ICH yönergelerinin öngördüğü gereklilikleri karşıladığı doğrulanmış ve kanıtlanmıştır. Geçerli yöntemler, çalışılan ilaçların tespiti için farmasötik formülasyonlarında başarıyla uygulanmıştır. Sonuçlar, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilen RP-HPLC yöntemiyle elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı; Bu ilaçların rutin kalite kontrol analizlerinde kullanılacak yöntemlerin önerildiğini gösterir.

Farid ve Abdelaleem (2016), Parasetamol (PAR), toksik safsızlığı 4-aminofenol (4-AP), psödoefedrin HC1 (PSH) ve loratidinin (LOR) eşzamanlı olarak belirlenmesi için hassas, doğru ve seçici bir yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (HPTLC) yöntemi geliştirmiştir. Önerilen kromatografik yöntem, bir geliştirme sistemi olarak aseton-heksan-amonyak (hacimce 4: 5: 0.1) kullanılarak silika jel 60 F254 ile önceden kaplanmış HPTLC alüminyum plakalar ve ardından PSH, 208 nm'de taranırken, PAR, 4-AP ve LOR, için 254 nm'de dansitometrik ölçüm kullanılarak geliştirilmiştir. Geliştirilen kromatografik yöntemin kalite performansını belirlemek için

sistem uygunluk testi parametreleri hesaplandı. Usul, doğruluk, kesinlik ve özgüllük ile ilgili USP kurallarına göre doğrulandı. Metot, ATSHI® tabletlerde PAR, PSH ve LOR'un belirlenmesi için başarıyla uygulandı. Üç ilaç, önerilen metodu sırasıyla PAR, PSH ve LOR için sırasıyla 0.5-6 µg / bant, 1.6-12 /g / bant ve 0.4-2 µg / bant aralığında uygulayarak plazmada belirlendi. Önerilen yöntemle elde edilen sonuçlar, bildirilen bir HPLC yöntemiyle elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı ve doğruluk ve kesinlik açısından her iki yöntem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Abbasi ve ark. (2019), parasetamol ilk olarak idrar numunesinden ekstraksiyon çözücüsü olarak rhamnolipid biyo yüzey aktif maddelerden oluşan biyo-agregalara ekstrakte etmiştir. Ekstraktın katı faz ekstraksiyonuyla temizlenmesi, doğrudan kartuşa ekstrakt solüsyonu eklenerek gerçekleştirildi. Çözeltinin pH'ı, 50 mM fosfat tamponu kullanılarak 8'e ayarlandı. Son olarak, kolonda tutulan analit, 1,0 mL metanol ile elüe edildi ve kantitatif analiz için sıvı kromatografi sistemine enjekte edildi. Bu protokol, parasetamolün geri kazanılmasını ve zenginleşmesini önemli ölçüde arttırdı. Optimize edilmiş koşullar altında, önerilen yöntem için linerlik ($1-200 \mu\text{g L}^{-1}$), LOD ($0.33 \mu\text{g L}^{-1}$) ve LOQ ($0.96 \mu\text{g L}^{-1}$) ve iyi ekstraksiyon tekrarları arasında iyi bir doğrusalık sağlamıştır (her konsantrasyon değeri için üç tekrar ile % 3,54'ün altında bağıl standart sapma). Parasetamol için özütleme geri kazanım yüzdesi,% 96-103.8 bulunmuştur. Ekstraksiyon zenginleştirme faktörü değeri 368 tespit etmiştir.

2.1.3. LC ile yapılan analizler

Kartal (2001), Parasetamol, kafein ve kodein fosfat tayini için doğru, basit, tekrar üretilebilir ve hassas bir yöntem geliştirilmiş ve valide etmiştir. Parasetamol, kafein ve kodein fosfat, 1,0 mL/dak akış hızında izokratik elüsyon ile bir µBondapak C8 kolonu kullanılarak ayrıldı. Mobil faz bileşimi 420/20/30/30 (v/v/v/v) 0.01 M KH_2PO_4 , metanol, asetonitril, izopropil alkol ile spektrofotometrik olarak 215 nm'de yapıldı. Parasetamol, kafein ve kodein fosfat için doğrusal belirleme aralığı 0,400 ila 1500 µg / mL arasında Sırasıyla; 0.075 ve 90 µg/mL; 0.300 ve 30 µg/mL bulunmuştur.

Sultana ve ark. (2013), Parasetamol, karbamazepin, losartan ve siprofloksasinin eşzamanlı ölçümü için ultra-duyarlı bir LC metodu, ICH direktiflerinin izorozik noktada izlenmesi ve dedektörün her bir bileşenin ayrı dalga boyunda programlanmasıyla geliştir. Bileşenler, 1,0 mL dak⁻¹ akış hızında izorozik olarak tespit dalga boyu 240 nm ile bir Bondapak, C18 (10 µm, 25 x 0.46 cm) kolon kullanılarak 50:50 v/v asetonitril-su (pH 3.0) ile elüe edilmiştir. Detektör programlayarak sırasıyla parasetamol,

karbamazepin, losartan potasyum ve siprofloksasin için 245, 230, 206 ve 272 nm de ölçülmüştür. Doğrusallık, sırasıyla 0.5 - 24, 0.25 - 8.0, 0.4 - 12 and 0.75 - 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($R^2 > 0.999$) ve dedeksiyon limitleri sırasıyla 0.5 - 24, 0.25 - 8.0, 0.4 - 12 ve 0.75 - 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak bulundu. Zaman programı yöntemiyle yapılan karşılaştırma çalışması, kalibrasyon aralığı 0,4 - 12, 0,2 - 6,0, 0,1 - 3,0 ve 0,25 - 8,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($R^2 > 0,999$) ve LOD değerleri sırasıyla 29, 11, 2,0 ve 5,0 ng mL^{-1} 'dir. Farmasötik formülasyondan ve insan serum numunelerinden $> \% 98,37$ oranında geri kazanım yüzdesi ve gün içi ve gün aşırı analiz için RSD $< \% 2$ elde edildi. Metodun sağlam olduğu tespit edildi ve ilaçların, farmasötik formüllerin ve insan serumundaki çalışılan ilaçların tespiti için serum ekspiyanları veya endojen bileşenlerini etkilemeden başarıyla uygulandı.

Monser ve Darghouth (2002), Farmasötik preparasyonda parasetamol, 4-aminofenol ve 4-kloroasetanilitin eşzamanlı olarak belirlenmesini sağlayan basit, hızlı ve uygun bir yüksek performanslı sıvı kromatografik yöntem geliştirmiştir. Kromatografik ayırma, 80/20 (v/v) asetonitril / 0.05 M potasyum fosfat tamponu (pH 5.5) izokratik karışımı ve 244 nm'de ultraviyole tespiti kullanılarak gözenekli grafitleştirilmiş karbon (PGC) kolonunda gerçekleştirildi. Kalibrasyon eğrileri için parasetamol için 1-50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ve 4-aminofenol için 5-40 ve 4-kloroasetanilit için $> 0,99$ bulunmuştur. Dedeksiyon duyarlılığı parasetamol için 0.1 $\mu\text{g mL}^{-1}$, 4-aminofenol ve 4-kloroasetanilit için 0.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 'dir. Önerilen sıvı kromatografik yöntem, ticari olarak temin edilebilir parasetamol dozaj formlarının % 98-103 geri kazanımlarıyla analizine başarıyla uygulandı. Önerilen yöntemin, farmasötik preparatlarda rutin kalite kontrolü ve parasetamol dozaj formu tahlili için kullanılması önerilmektedir. Üç bileşiğin kromatografik davranışı, değişken mobil faz bileşimleri ve pH altında incelendi, sonuçlar, seçiciliğin kullanılan organik çözücüye ve pH'a bağlı olduğunu gösterdi. Bu bileşiklerin PGC üzerindeki tutma seçiciliği, ters faz sıvı kromatografisindeki oktadesilsilika (ODS) paketlenme malzemelerinkilerle karşılaştırıldı. PGC sütunu çok daha kısa sürede daha iyi ayrılma sağlamasına karşın, ODS sütunu bozunma ürünü (4-aminofenol) için parasetamolden çok az ayrılma sağlamaktadır.

Jensen ve ark. (2004), Spektrofotometrik algılama ile basit bir izokratik ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) deneyi geliştirmiştir. Sadece 100 μL plazma ve 50 μL idrar gerektiren yöntem, ters fazlı bir C18 kolonu, tespit için 254 nm'lik bir dalga boyu ve potasyum dihidrojen ortofosfat (0.1 M) -izopropanol-tetrahidrofuran (THF) (100:1.5:0.1, v/v/v)'den oluşan bir mobil faz, pH 3.7'ye fosforik asit ile ayarlanmıştır. Metot parasetamol, PG ve PS için 0,4 ila 200 μM arasındaki bir

konsantrasyondaki plazmada hassas ve doğrusaldır. İdrardaki PG ve PS için, yöntem 100 ila 20,000 μM arasındaki bir konsantrasyon aralığında hassas ve doğrusaldır. Bu aralıklar boyunca, hassasiyet ve hassasiyet % 12'den az bulunmuştur.

2.1.4. Elektrokimyasal olarak yapılan analizler

Ghadimi ve ark.(2016), Aspirin (ASA) ve kafein (CF) için çok hassas bir voltammetrik sensör, bir kompozit poli (4-vinilpiridin) (P4VP) ve çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT) filmi ile modifiye edilmiş camsı bir karbon elektrot (GCE) üzerinde üretmişlerdir. P4VP-MWCNT/GCE'nin siklik voltametri, elektrot reaksiyonunun tipik bir difüzyon sınırlama işlemi olduğunu ve ASA ve CF'nin katalitik reaksiyonunun 0,1 M fosfat tamponunda (pH 7,4) gözlemlendiğini gösterdi. ASA'nın tespiti için, anodik pik akımı İpa'da, P4VP-MWCNT/GCE'de çıplak GCE'ye kıyasla 30 kat bir gelişme gözlemlendi. Optimum parametrede, İpa'nın ASA (0.04-350 μM) ve CF (2.0-200 μM) konsantrasyonlarına doğrusal olarak bağımlı olduğu bulundu. Dedeksiyon limitleri, ASA ve CF için sırasıyla 4.42 nM ve 1.19 nM idi. Parasetamol (PCT) varlığında ASA ve CF'nin diferansiyel puls voltametri tayini, ASA'nın, CF ve PCT'nin etkileşimi olmayan biyolojik örneklerde tahlil edilebileceğini gösterdi. Üretilen P4VP-MWCNT/GCE ayrıca farmasötik ve biyolojik numunelerde iyi bir stabilite, tekrarlanabilirlik ve geri kazanım sergilemiştir.

Wong ve ark.(2018), Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), karbon siyahı (CB) ve poly-3,4-etilendioksitiyofen -pol (stirensülfonat) (PEDOT: PSS) ile modifiye edilmiş camsı bir karbon elektrotu (GCE) kullanarak parasetamol (PAR) ve levofloksasinin (LEV) eşzamanlı olarak belirlenmesi için yeni bir voltammetrik sensör önermiştir. Elektrot yüzeyinin modifikasyonu, damla döküm dispersiyonu ile yapıldı. AgNPs-CB-PEDOT: PSS filminin morfolojik karakterizasyonu elektron mikroskobu taranarak ve transmisyon elektron mikroskobu ile gerçekleştirildi. PAR ve LEV'in elektrokimyasal davranışları, 0,05 V s^{-1} tarama hızında 0 ila 1,2 V potansiyel aralığında döngüsel voltametri ile değerlendirildi. Anodik potansiyel taraması sırasında, 0,45 (PAR) ve 1,0 V (LEV) potansiyellerinde iki oksidasyon tepe noktası gözlemlendi. Çıplak GCE ile karşılaştırıldığında, AgNPs-CB-PEDOT: PSS / GCE sensörü kullanılarak elde edilen anodik tepe akımları (İpa), 5,7 (PAR) ve 12 (LEV) faktörleriyle daha yüksekti. Kare dalga voltametri ile elektrokimyasal tayin, $6,2 \times 10^{-7}$ ile $7,1 \times 10^{-6}$ mol L^{-1} (PAR) ve $6,7 \times 10^{-7}$ ile $1,2 \times 10^{-5}$ mol L^{-1} (LEV) doğrusal konsantrasyon aralıkları sağlamıştır. PAR ve LEV için sırasıyla $1,2 \times 10^{-8}$ ve $1,4 \times 10^{-8}$ mol L^{-1} tespit limitleri ile. AgNPs-

CB-PEDOT: PSS / GCE sensörü iyi bir stabilite, tekrarlanabilirlik ve tekrarlanabilirlik gösterdi ve diğer bileşiklerin varlığında PAR ve LEV'in elektrokimyasal tayininde herhangi bir girişim olmadı. Önerilen yöntem sentetik idrar ve nehir suyu numuneleri kullanılarak başarılı bir şekilde uygulanmış ve % 100'e yakın geri kazanımlar elde edilmiştir.

Anuar ve ark. (2018), Asetaminofen (AC) tayini için bir elektrokimyasal sensör, platin azot katkılı grafen (Pt / NGr) nanokompozit ile modifiye edilmiş camı karbon elektrot (GCE) üzerinde ürettiler. AC'nin elektrokimyasal davranışını araştırmak için elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS), siklik voltametri (CV) ve kare dalga voltammetrisi (SWV) uygulandı. Elektrokimyasal sonuçlardan, platin nanoparçacıklar ve azot katkılı grafen arasındaki sinerji, arayüzey elektron transfer işlemi geliştirdi, böylece AC'nin elektrokimyasal oksidasyonuna karşı daha yüksek bir katalitik performans sergiledi. AC tayini için 0,05–90 $\mu\text{mol L}^{-1}$ arasında bir doğrusal aralık ve dedeksiyon limiti ile 0,008 $\mu\text{mol L}^{-1}$ elde edildi. Hazırlanan sensör, askorbik asit, p-aminofenol ve dopamin gibi girişimlerin varlığında kabul edilebilir tekrarlanabilirlik, stabilite ve iyi seçicilik göstermiştir. Ek olarak, bu yöntem ticari tabletlerde tatmin edici sonuçlar göstermiştir.

Yu ve ark. (2018), indirgenmiş grafen oksit (RGO) destekli altın dendrite dayalı yeni bir nanokompozit geliştirmiştir ve asetaminofen amperometrik tespiti için uygulamıştır. RGO-altın dendrit kompozit poli (diallildimetilamonyum klorür) (PDDA) fonksiyonelleştirilmiş altın dendrit ve poli (sodyum 4-stirensülfonat) (PSS) fonksiyonelleştirilmiş RGO'nun kendiliğinden birleştirilmesiyle hazırlandı. Kompozit elektrot malzemesi Taramalı elektron mikroskopu (SEM), enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi (EDS), Ultraviyole-spektroskopisi (UV), X-ışını difraksiyonu (XRD), Raman spektroskopisi ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile karakterize edildi. RGO-altın dendrit kompozit, asetaminofen oksidasyonu ve belirlenmesi için arttırılmış iletkenlik, katalitik aktivite ve stabilite sergilemiştir. RGO-altın dendrit bazlı elektrokimyasal sensör asetaminofen tespitinde, dedeksiyon limiti 0,005 MM (S / N = 3) ve 0.07 MM ile 3000 MM arasındaki lineerlik göstermiştir. Ayrıca, sensör, farmasötik analizde büyük umut vaat eden tabletlerde ve idrar numunelerinde asetaminofen tespiti için uygulanmıştır.

Bu çalışmada, parasetamolün hassas tayini için Bacillus subtilis bazlı yeni bir mikrobiyal biyosensör geliştirilmiştir. Mikrobiyal biyosensör, altın çalışan bir elektrot üzerinde glutaraldehit varlığında karboksilatlı çok duvarlı karbon nanotüp (cMWCNT)

ve iletken polimer, polianilin (PANI) kullanılarak modifiye edildi. Mikrobik biyosensör ile parasetamol ölçümleri amperometrik yöntemle 0,5 V uygulanan potansiyelde yapıldı. Mikrobiyal biyosensörün optimizasyon çalışmalarında, MWCNT, PANI, Bacillus sp. gibi biyoaktif katman bileşenlerinin etkisi (miktar veya konsantrasyon) yapıldı. Ayrıca, mikrobiyal biyosensörün pH ve sıcaklık gibi çalışma koşulları da incelenmiştir. Biyosensörün karakterizasyon çalışmalarında, doğrusallık, tekrar üretilebilirlik, depolama kararlılığı, substrat özgüllüğü ve biyosensör yanıtları üzerinde girişim etkisi gibi bazı paramaterler belirlendi. Tekrarlanabilirlik deneylerinde ($n = 7$), ortalama değer, standart sapma, (SD) ve varyasyon katsayısı (% CV), 250 M parasetamol konsantrasyonu için sırasıyla $250,65 \mu\text{M}$, $\pm 1,55$, % 0,62 olarak hesaplandı. Görsel değerlendirme yöntemi kullanılarak dedeksiyon limiti $2,9 \mu\text{M}$ olarak hesaplandı. Ek olarak, ilaç numunelerinde geliştirilen biyosensör ile parasetamol analizi gerçekleştirilmiştir (Bayram ve Akyılmaz, 2016).

Daneshvar ve ark. (2016), Karbon nanotüpleri (CNT) ve bakır nanoparçacıklarından (CuNP'ler) oluşan bir bileşik, bir kimyasal indirgeme metodu ile hazırlandı ve taramalı elektron mikroskobu, transmisyon elektron mikroskobu enerji dağıtıcı spektroskopisi ve FT-IR spektrometrisi ile karakterize etmişlerdir. Hibrid kompozit, ticari bir dijital çok yönlü altın diskten bir damla döküm yöntemi ile üretilen tek kullanımlık bir altın elektrotun yüzeyinde biriktirildi. Modifiye edilmiş elektrotun elektrokimyasal özellikleri, döngüsel voltammetri ve diferansiyel darbe voltammetrisi ile incelenmiştir. Sensör, parasetamolün (PA) oksidasyonuna karşı mükemmel bir elektrokatalitik aktivite göstermiştir. Kalibrasyon grafiği (akım, tipik olarak 0,41 V ve Ag / AgCl'de ölçülmüş halde), 0,5 ile $80 \mu\text{M}$ konsantrasyon aralığında doğrusaldır ve dedeksiyon sınırı, 10 nM kadar düşüktür. Sensör, çivili sudaki PA ve tayinine başarıyla uygulandı ve burada 95,25 ile 100.5 arasında değişen geri kazanımlar vermiştir.

Berto ve ark. (2018), elektro aktif bir camı karbon elektrot (aGCE), yüzey suyu numunelerinde asetaminofen (APAP) tespiti için sensör olarak test etmişlerdir. AGCE tarafından desteklenen APAP'ın Diferansiyel Darbe Voltammetrisi (DPV) ile belirlenmesi için en iyi ölçüm koşulları, Deney Tasarımı yaklaşımıyla optimize edilmiştir. Elektrokimyasal prosedürün analitik performansı, sentetik çözeltilerde ve gerçek numunelerde değerlendirildi. Analitik cevap, $13,3$ ile $33 \mu\text{g L}^{-1}$ arasındaki konsantrasyon aralığında doğrusal bir eğilim vermiştir. Sistem, arıtılmamış nehir suyu örneklerinde $4,4 \mu\text{g L}^{-1}$ 'den yüksek ve katı faz ekstraksiyonu ile ön işleme tabi tutulmuş nehir suyu örneklerinde $0,2 \mu\text{g L}^{-1}$ 'den yüksek olan APAP konsantrasyonlarını tespit

edebildi. AGCE ile DPV'ye dayanan elektrokimyasal teknik daha sonra Torino bölgesinde (Piedmont bölgesi, NW Italy) toplanan nehir suyu örneklerinde APAP ölçümü için kullanılmıştır ve bu sonuçlar, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (HRMS ile HPLC) ile elde edilenler sonuçlara benzerlik göstermiştir.

Chen ve ark. (2018), bu çalışmada, çok cidarlı karbon nanotüpler (MWCNT'ler), altın nanoparçacıkları (AuNP'ler) ve (TC8A), TC8A / AuNP'ler / MWCNT'ler modifiye cam karbon elektrotunu (GCE) imal etmek için TC8A olarak önemli bir kombinasyon oluşturmuşlardır. Parasetamolün (PCM) belirlenmesi için AuNP'ler / MWCNT'ler / GCE, modifiye edilmiş elektrotun hazırlanma işlemi sırasında, AuNP'ler öncelikle elektrokimyasal biriktirme ile MWCNT'ler / GCE'de yerinde büyüme gösterir. Daha sonra, TC8A, üçlü hibrid kompozit film TC8A / AuNP'ler / MWCNT'ler oluşturmak için AuNP'lerin yüzeyine tiyol grupları vasıtasıyla kendiliğinden monte edilebilir. Döngüsel voltammetri (CV) ve diferansiyel puls voltammetrisi (DPV) ölçümleri, TC8A / AuNP'ler / MWCNT'ler / GCE modifiye elektrotunun, iyi elektrokatalitik aktivite ve PCM'ye karşı yüksek elektrokimyasal tepki gösterdiğini göstermektedir. TC8A / AuNP'ler / MWCNT'ler / GCE ile modifiye edilmiş elektrot, DPV ile PCM için 7,64 mA mM⁻¹ cm⁻² yüksek akım yoğunluğu, geniş doğrusal aralık (1–150 µM) ve düşük dedeksiyon limitinde (0,2 µM) yüksek bir elektrokimyasal performans sergilemiştir.

Soğuk algınlığı okulun önde gelen bir nedeni ve işe devamsızlığı sağlamaktadır. Reçetesiz satılan ilaçların çoğu (OTC) parasetamol (PA), guaifenesin (GU) ve diğer aktif maddeler içerir. Farmasötik preparatlardaki askorbik asit (AS), solunum yolu viral enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için tasarlanmıştır. Bu nedenle, AS, PA ve GU'nin efervesan dozaj formunda eşzamanlı olarak belirlenmesi için sağlam bir voltammetrik yöntem, Hendawy ve ark. (2019) tarafından önerilmektedir. Elektroanalizin performansını artırmak için nanoteknoloji ve kemometriklerin avantajları birleştirildi. Kesirli faktöriyel tasarım (FrFD) ve çift yanıtı yüzey yöntemi (DRSM) sırayla gerçekleştirildi. Metot, ICH kurallarına uygun olarak onaylandı; AS, PA ve GU için sırasıyla 11,3-108,9, 14,6-140,3, 4,6–43,9 mlg ml⁻¹ konsantrasyon aralığında doğruluk göstermiştir. Bulgulara dayanarak sağlam ve zaman alıcı olmayan bir prosedür uygulanmıştır (Hendawy ve ark., 2019).

Niedziałkowski ve ark. (2019), iki çeşit elektrot, bor katkılı elmas elektrot (BDD) ve bor katkılı karbon nanowalls (B: CNW) elektrotu, fosfat tamponlu tuzlu sudaki (pH= 7,0) siklik voltammetri ve diferansiyel pulse voltammetrisi kullanılarak parasetamolün elektrokimyasal tayini için kullanmışlardır. Bu elektrotların temel

avantajı, elektrot yüzeyinde herhangi bir ek değişiklik yapmadan kullanılmasıdır. Pik akımı, BDD elektrotu için 0,065 uM ile 32 uM ve B: CNW elektrot için 0,032 uM ile 32 uM arasındaki parasetamol konsantrasyonu ile doğrusal olarak ilişkilidir. Dedeksiyon sınırı, BDD ve B: CNW elektrotu için sırasıyla 0,430 uM ve 0,281 uM idi. Ek olarak, pH'nın pH 7.0 değerini, mevcut deneyler için en uygun olarak gösteren, pH 3,0 ile 12,0 aralığındaki her iki elektrotta parasetamolün redoks reaksiyonu üzerindeki etkisini incelenmiştir. Çalışmalar ayrıca 50-500 mV/s aralığında çeşitli tarama oranlarını da içermektedir. Son olarak, yapay idrar numunesindeki parasetamolün tespiti için B: CNW elektrodunu, diferansiyel puls voltametri yöntemi kullanarak belirledi ve 0,08006 µM seviyesinde dedeksiyon limiti tespit edilmiştir..

Kumar ve ark. (2019), farmasötik kirleticinin parasetamol (PCM), elektrokimyasal algılama ve güneş ışığına dayalı fotokatalizisi için metal olmayan bir plazmonik MoS₂/TiO₂ nanokompoziti bildirmektedir. Nanokompozit ve kurucu malzemeleri ıslak kimyasal yaklaşımla sentezlendi ve bir dizi analitik teknik kullanılarak tanımlandı. PCM'nin elektrokimyasal olarak algılanmasından önce, PCM'nin elektrokimyası hakkında bir içgörü geliştirildi ve bunun için siklik voltametri (CV) kullanıldı. PCM'nin elektrokimyasal olarak algılanması için kare dalga voltammetrik tekniği, bir sinyal olarak PCM'nin oksidasyon pik akımı kullanılarak kullanılmıştır. Algılama platformu, 0.980 regresyon katsayısı (r²) ile 0.5 µM'den 750 µM'ye kadar lineer bir dinamik aralık ortaya koydu ve gerçek örnek analizine uygulanabilir. Bu elektrokimyasal sensör, PCM'nin seçici analitik tayini için dopamin ve askorbik asit gibi biyolojik türlerin tepelerinden % 0.554 nispi standart sapma ve iyi tanımlanmış pik ayrılmasının mükemmel tekrarlanabilirliğini göstermektedir. Sentezlenen kompozitin fotokataliz performansı görünür ışık koşullarında değerlendirildi. Sentezlenen nanokompozit, PCM'ye karşı arttırılmış fotokatalitik aktivite gösterdi ve 25 dakikada % 40'luk bir bozunma oranına ulaştı. Kompozitin fotostabilitesi ardışık üç çalışma için değerlendirildi ve bazal materyale (TiO₂) karşı karşılaştırmalı bir çalışma yapıldı. Fotokatalitik çalışmalar hakkındaki diğer birçok raporun aksine, sentezlenen nanokompozitin sitotoksik etkinliği, çevre dostu fotokatalist olarak uygulanabilirliğini sağlamak için insan derisi keratinositleri (HaCaT) hücrelerine karşı değerlendirildi.

2.1.5. IR spektroskopisi ile yapılan analizler

Bu çalışma, ANN modelleri oluşturmak için çeşitli veri ön işlemleriyle girdi değişkenlerinin seçimine odaklanmıştır. Sonuçlar, coldrex'te parasetamolün kalite kontrolü için yapay sinir ağı (ANN) kullanarak bir model oluşturmak için yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) ile birleştirilen farklı veri ön işleme yöntemleri birleştirildiğinde doğrulama sonuçlarının birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. ANN modellerinde ortogonal sinyal düzeltmesinden (OSC) sonra dalgalık katsayıları, PCA ön işlemiyle birleştirilen türevleri kullanan ANN modellerine kıyasla RMSEP'i % 77'ye kadar azaltmıştır. Giriş değişkenlerinin seçimi, YSA'nın kalibrasyon kabiliyetini geliştirmek için güçlüdür ve model, farmasötik endüstrisinde kalite kontrolünün basıncını düşürmek için kullanılması önerilmiştir (Wang ve Xiang, 2008).

Bu çalışmanın amacı, ilk önce düşük dozlu bir şurup formülasyonunun (% 2, w/v) asetaminofen içeriğini belirleyebilen güçlü bir yakın kızılötesi (NIR) kalibrasyon modeli geliştirmektir. Bu nedenle, kalibrasyon setinde üretim kampanyaları, partiler, API konsantrasyonu, şurup temeli, operatörler ve örnek sıcaklıkları gibi değişkenlik kaynakları tanıtıldı. Kısmi en küçük kare (PLS) regresyonu kullanılarak bir tahmin modeli oluşturuldu. İlk türev, ardından standart normal değişken (SNV), sinyal ön işleme olarak seçildi. Rasgele alt-kümeleme çapraz-onaylamasına dayanarak, öngörü modeli için 4 PLS faktörü seçilmiştir. Yöntem daha sonra harici bir doğrulama seti kullanılarak 16-24 mg /mL (% 1,6-2,4, w/v) arasında değişen bir API konsantrasyonu için doğrulandı. 0,26. mg / mL RMSEP modelin global doğruluğunu önerdi. Doğrulama sonuçlarından elde edilen doğruluk profili, tolerans aralıklarına dayanarak, araştırılan API konsantrasyon aralığının tamamında yöntem tarafından oluşturulan sonuçların yeterli doğruluğunu onayladı. Son olarak, NIR modeli gerçek zamanlı olarak API konsantrasyonunu izlemek için kullanılırken, çeşitli miktarlarda API içeren şurupları karıştırırken, NIR metodu ile teorik konsantrasyonlar arasında iyi bir anlaşma olduğu görülmüştür (Ziémons ve ark., 2010).

Farklı kaynaklardan gelen ilaçların gelişmekte olan ülkelerin sağlık sistemlerine girişi, kökenlerini ve kalitesini izlemek için bir zorluk oluşturmaktadır. Referans örneklerin veya spektrumların havuzunun yokluğu, tabletlerin doğrudan karşılaştırılarak analiz edilmesini önler. Said ve ark. (2011) tarafından, Malezya eczanelerinde satın alınan bir dizi parasetamol tableti, yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) kullanılarak İngiltere'de satın alınan benzer bir numune seti ile karşılaştırmışlardır. Çalışmaya negatif kontroller olarak ibuprofen veya parasetamol içeren ürünlerden diğer aktiflerle

birlikte ilave örnekler ilave edildi. Numunelerin NIR spektrumları çok değişkenli modelleme ve sınıflandırma algoritmaları (PCA / SIMCA) kullanılarak elde edildi ve karşılaştırıldı ve spektral veri tabanında saklandı. Analiz edilen tüm parasetamol numuneleri, % 95 güven aralığının dışında bırakılan 20 partiden sadece 1 tanesinin bulunduğu aktif bileşen içeriyordu, negatif kontroller ise açıkça setin ayraçları olarak sınıflandırıldı. Her ne kadar standart ürünler satın alınan numune setinde tespit edilmese de, sonuçlar Malezya tabletlerinin kalitesindeki değişkenliği göstermiştir. Bir spektrum veritabanı oluşturulmuş ve tabletlerin doğru tanımlanması için arama yöntemleri değerlendirilmiştir. Burada sunulan yaklaşım, standart altı farmasötik ürünlerin tanımlanması için bir yöntem olarak da önerilebilir.

Mallah ve ark. (2012), Rutin kalite kontrol laboratuvarları için tablet formülasyonlarında transmisyon Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi kullanılarak ibupro-fen (IBP) ve parasetamol (PC) eşzamanlı olarak belirlenmesi için çok basit, tahribatsız, ucuz ve yeşil bir strateji uygulamıştır. Aktif farmasötik bileşenlerin (API) belirlenmesi için, FTIR spektrumlarının elde edilmesi için bilinen miktarda standart ve numune içeren KBr peletleri kullanıldı. Kısmi en küçük kareler (PLS) kalibrasyon modeli, IBP için $1781 - 1683 \text{ cm}^{-1}$ 'den ve PC için $1630 - 1530 \text{ cm}^{-1}$ 'den spektral bölge kullanılarak geliştirilmiştir. IBP ve PC için sırasıyla mükemmel tayin katsayıları (R^2), 0.9999 ve 0.9998 elde edildi. Kalibrasyon modelinin doğruluğu ayrıca 0.064 olduğu bulunan çapraz onaylamanın kök ortalama kare hatası (RMSECV) ile de doğrulandı. Bu çalışma, bitmiş ürünlerin kalitesini kontrol etmek için ve aynı zamanda farmasötik endüstrisinde herhangi bir çözücünün katılımı olmadan işleme sırasında tam API miktarının değerlendirilmesi için iletim FTIR spektroskopisinin kapasitesini açıkça göstermektedir.

Nugrahani ve ark. (2019) tarafından, Fourier dönüşümü kızıl ötesi FTIR kullanarak bir tablet dozaj formunda kafein (CF), parasetamol (PCT) ve asetosal (ACT) eşzamanlı içerik tayini için alternatif bir yöntem geliştirdi ve doğruladı. İlk önce, titreşim spektrometresi, emme spektrumunu ölçtü ve daha sonra türevlendirme ile desteklenen, nicelendirme için farklı tepe noktası seçildi. Doğrulama parametrelerinin bir dizi testinden sonra, ilacın içeriğini belirlemeye çalıştık. Daha sonra, sonuçlarımızı HPLC sonuçlarıyla karşılaştıran bir çalışma yapıldı. Bu derlemedeki yöntem, gözlemler, her aktif bileşenin farklı bir kısma sahip olduğunu ortaya çıkardı, böylece FTIR her ilacın spesifik seviyesini ölçebildi ve titreşim spektroskopisi onaylama gereksinimini yerine getirdi. Bu yöntem, compendium yönteminden daha düşük duyarlılık gösterse de,

üç ilacı bir tablette belirlemek yine de uygun olmuştur. Sonuçlarımızda HPLC ölçümüne göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, bu yöntem daha hızlı, basit, verimli, ekonomik ve çevre dostu olmak gibi bazı avantajlar sunar. Sonuç olarak, FTIR bir tablet dozaj formunda ortak CF-PCT-ACT dozunu ölçmek için bir alternatif olarak uygun ve yeterlidir.

Rodionova ve ark. (2019)'nın amacı, polivinilklorür (PVC) kabarcıkları içine paketlenmiş sert kabuklu kapsül kapsüllerin birincil paketlemeye zarar vermeden onaylanması için bir yöntem sunmaktır. Bu, NIR spektrumlarının non-invaziv bir modda toplanması ve ardından bir sınıf sınıflandırma prosedürü ile ölçümlerin analiz edilmesi ile yapılır. Çalışmanın ilk kısmı, bir PVC blister ve kapsül kabuğu yoluyla toplanan NIR spektrumlarının, ilacın kendisi hakkında bilgi taşıdığını göstermektedir. İlk olarak, bu, numunenin spektrumlarının, müdahale eden katmanlarının ve ana farmasötik bileşenlerinin görsel olarak incelenmesiyle yapılır. İkincisi, aktif farmasötik bileşenin (API) miktarını belirlemek için üç regresyon modeli oluşturulur. NIR spektroskopisi kullanılarak çeşitli rahatsız edici katmanlar yoluyla API'nin kalibrasyon ve öngörme olasılığı gösterilmiştir. Doğrulama problemini çözmek için, veriye dayalı yumuşak veri Toplanan NIR spektrumlarına, sınıf analogleri yönteminin Bağımsız modellenmesi uygulanır. Yapılan model, laboratuarda hazırlanan karışımlar kullanılarak doğrulanmıştır. Daha sonra model gerçek sahte numunelere uygulandı. Önerilen yaklaşımın gösterilmesi için flukonazol kapsülleri kullanılır.

2.1.6. Floresans spektroskopisi ile yapılan analizler

Moreira ve ark. (2005), Parasetamolün (PA) katı halde doğal floresansının farmasötik formülasyonların doğrudan analizi için hızlı, basit ve sağlam bir metot geliştirilmesine olanak sağladığı göstermiştir. Herhangi bir spektroflorimetreye kolayca uyarlanabilir ve numunenin kimyasal olarak işlem görmesine gerek yoktur. Floresans ölçümleri ($\lambda_{ex} = 333 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 382 \text{ nm}$), doğrudan toz haline getirilmiş numune üzerinde gerçekleştirilir; aktif madde laktoz, mısır nişastası, poli (vinilpirrolidon), talk ve stearik asit içerisinde seyreltilir. PA formülasyonlarının bileşenlerinin etkisi tartışılmıştır. Floresans yoğunluğu, 100-400 mg g⁻¹ aralığında PA konsantrasyonuna doğrusal olarak bağlıdır. Analitik frekans 200 h⁻¹. LOD ve LOQ sınırları, farklı içerik oranlarına sahip numuneler için 13,0-16,7 ve 43,1-55,7 mg g⁻¹ aralığında hesaplandı. Yöntem farmasötik formülasyonlara uygulandı ve sonuçların göreceli standart sapması, test edilen bütün bileşen oranları için $\leq 2.7\%$ (n = 20) bulundu. Sonuçlar, İngiliz

Farmakopesi tarafından önerilen bir yöntemle elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı ve yöntemler arasında % 95 güven düzeyinde hiçbir istatistiksel fark bulunmadı.

Perera ve ark. (2019), Parasetamolün belirlenmesinde basit, hassas, hızlı, uygun maliyetli ve güvenilir bir florimetrik yöntem geliştirmiştir. Yöntem, parasetamolün, sülfürik asit varlığında potasyum klorat tarafından oksidasyonuna, ardından kinaz sülfatın floresan söndürülmesinin 360 nm'lik uyarılma dalga boyunda ve 446 nm emisyon dalga boyunda klorür iyonları ile izlenmesine dayandırıldı. Floresan emisyonu, her numune için absorbans kullanılarak bir düzeltme faktörü ile düzeltildi. Tüm absorbanslar ve emisyonlar, optimize edilmiş şartlarla $\lambda = 360$ nm'de numunelerden çıkılarak izlendi. Kuantum verim oranı ile parasetamol konsantrasyonu arasında 0,996 korelasyon katsayısı ile doğrusal bir ilişki vardı. LOD ve LOQ sınırları sırasıyla 56,0 ng mL⁻¹ ve 189.0 ng mL⁻¹ bulunmuştur. Yöntemin kesinliği ve doğruluğu yeterliydi ve geri kazanmanın standart sapması % 2'nin altındadır. Geliştirilen florimetrik yöntemle tahmin edilen parasetamol miktarı standart yöntemle karşılaştırıldı. Standart parasetamolün florimetrik yöntemden geri kazanım ağırlık yüzdesi, geliştirilen yöntemin yüksek güvenilirliğini gösteren % 98 ile 102 olarak bulundu.

3. MATERYAL VE METOT

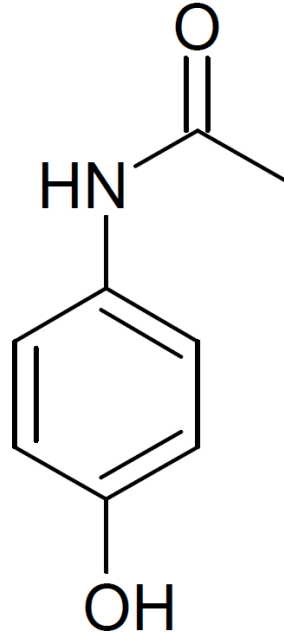
3.1. Kimyasallar ve Cihazlar

Bu tez kapsamında, şırınga ucu membran, spektrofotometrik küvvet (kuvars), metanol (gradient for LC), pH metre (Metler Tolerdo) ve çubukları, mikropipet, vorteks (İnterlab), Su banyosu (İnterlab), Perkin Elmer Lambda 750 UV cihazı, bakır sülfat penta hitrat (analitik saflıkta), pH' ayarlamak için BRT tamponu, saf parasetamol (Ankara eczacılık fakültesinden temin edilmiştir.) parasetamol içeren tablet ve şurup (eczanelerden temin edilmiştir.) gibi sarf malzeme ve cihazlar kullanılmıştır.

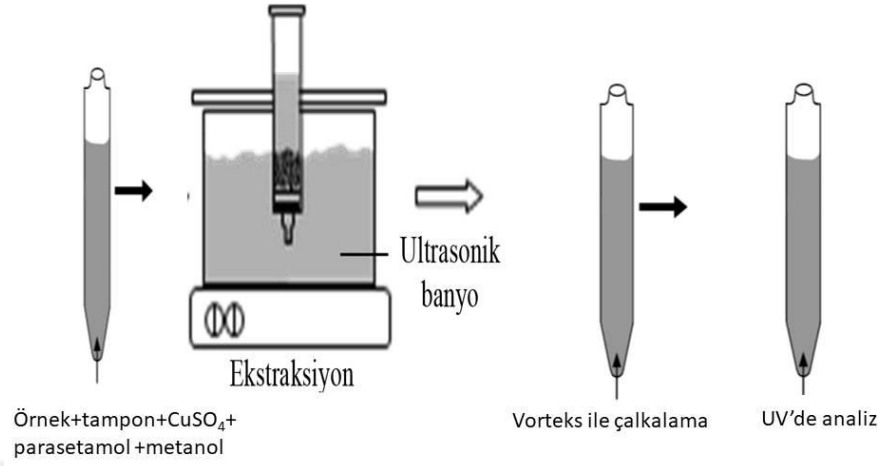
3.2. Yöntem

Ticari tablet preparatlarından parasetamol (PAR)'ün Cu^{+2} ile kompleks oluşumuna dayanarak Spektrofotometrik olarak miktar tayini için yeni bir yöntemin uygulaması yapılmıştır.

İlaç etken maddesi olarak bulunan parasetamol (ligand), metal komplekslerinden faydalanarak organik çözücü ve sıvı fazla mikroekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Şekilde görüldüğü gibi işlemler yapılmış ve kompleks içeren faz UV de okunmuştur.



Şekil 3. 1. Parasetamolün kimyasal yapısı



Şekil 3. 2. Mikroekstraksiyon işleminin şematik gösterimi

3.3. Britton Robinson (BR) Tamponu

pH 1,81 – 11,98 arasında kullanılan Britton Robinson (BR) çözeltileri için 2,29 mL saf asetik asit, 2,69 mL % 85'lik fosforik asit ve 2,472 g borik asit karıştırılıp son hacmi su ile 1,0 litreye tamamlandı. Bu çözeltiliye belirli hacimlerde 1,0 M NaOH ilave ederek pH: 2,0 – 11,0 aralığında bir seri BR tamponu çözeltisi hazırlandı (Erden, 2009)

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Parasetamol en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Reçetesiz satılan bir ilaç olarak yaygın şekilde kullanılır ve ayrıca uygulayıcılar tarafından da reçete edilir. Parasetamol ağrıyı dindirmek ve ateşi düşürmek için de kullanılır. Parasetamolün kimyasal formülü Şekil 3.1’de verilmiştir.

Tablet ve şurup formülasyonlarında aktif bileşiklerin miktar tayini, analitik kimyadaki ana görevlerden biridir. Genel olarak, aynı formülasyonda ilaç ve ekşiyanları içeren ticari numuneler, HPLC ve UPLC gibi kromatografik metotların kullanılmasını gerektirir. Özellikle, şurup formülasyonları, renklendirme ajanları, tatlandırıcı ajanlar, tatlandırıcılar, koruyucular, viskozite veren ajanlar ve benzeri gibi birçok yardımcı madde içerir. Bu nedenle, geleneksel spektrofotometri kullanımı, farmasötik formülasyonlardaki aktif bileşiklerin doğru ve seçici analizi için yeterli olmayabilir.

Bu çalışmada, aktif bileşiklerin ilaç formülasyonlarındaki kromatografik yöntem kullanılmadan analizi için paralel faktör analizi (PARAFAC) modeli uygulaması önerilmiştir.

Önerilen yöntem parasetamol ve CuSO_4 arasında kompleks oluşumuna dayanmaktadır.

4.1. Saf Maddenin Kalibrasyonu

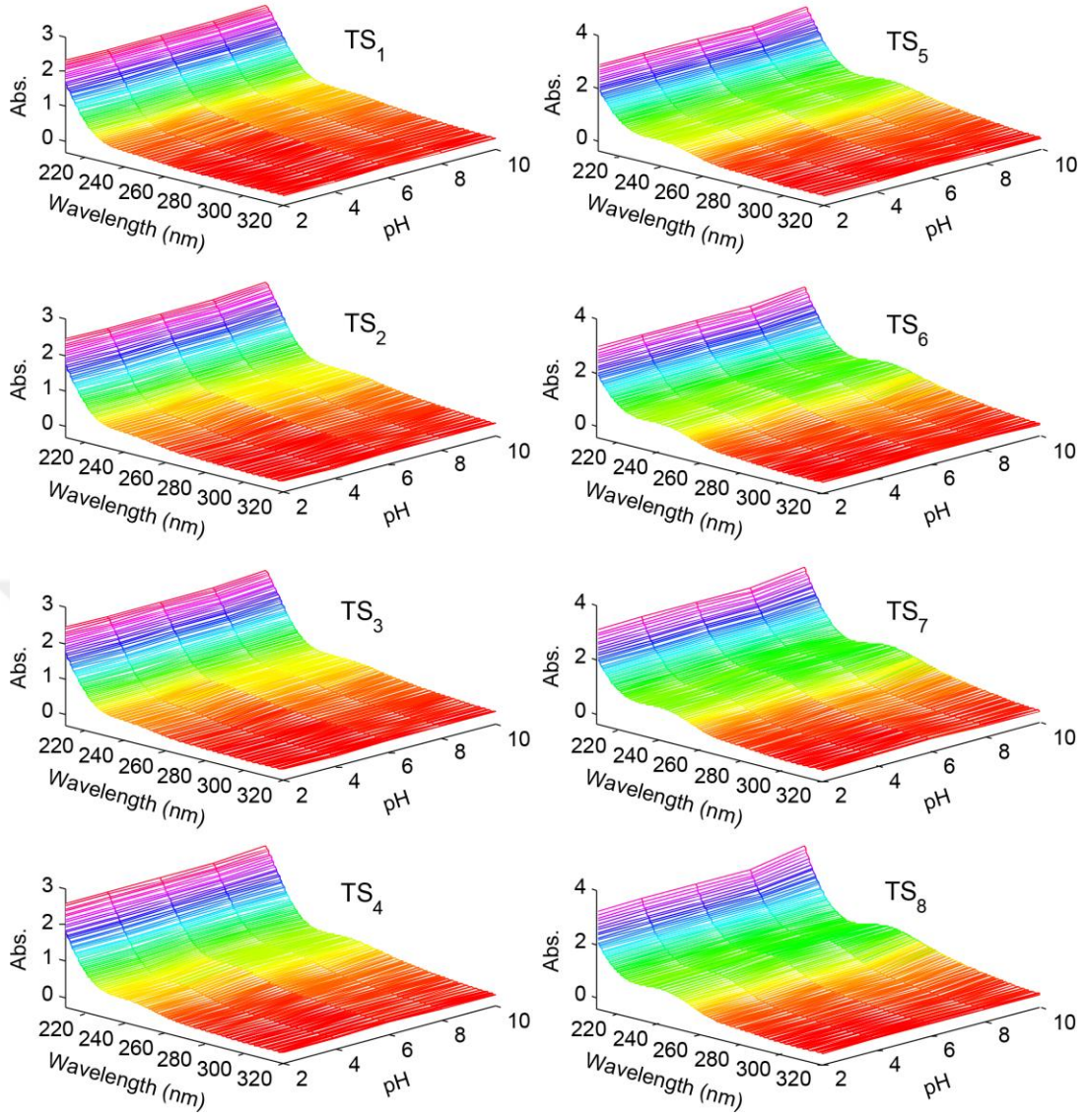
Piyasadan temin edilen saf parasetamol (PAR)’ün Cu^{+2} ile kompleks oluşumuna dayanarak Spektrofotometrik olarak miktar tayini için yeni bir yöntemin uygulaması bu çalışmada gerçekleştirildi. Tablo 4.1’de gösterildiği gibi stok çözeltiler (1×10^{-3} M CuSO_4 ve 1×10^{-3} M PAR) kullanılarak kalibrasyon için merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) derişimleri hazırlandı. Aynı tabloda karşılık gelen kompleks derişimi için de gösterildi.

Tablo 4. 1. Kalibrasyon için merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) deşimleri ile kompleks deşimi

CuSO ₄ (mM)	PAR (mM)	Cu_PAR complex (mM)
$1,0 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-5}$	$2,2 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$3,3 \times 10^{-5}$	$3,3 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-5}$	$4,4 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$5,6 \times 10^{-5}$	$5,6 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$6,7 \times 10^{-5}$	$6,7 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$7,8 \times 10^{-5}$	$7,8 \times 10^{-5}$
$1,0 \times 10^{-4}$	$8,9 \times 10^{-5}$	$8,9 \times 10^{-5}$

Tablo 4.1’de merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) deşimleri için verilen kalibrasyon setinin pH=2.0, pH=4.0, pH=6.0, pH=8.0 ve pH=10 ortamlarında Şekil 4.1’de gösterildiği gibi spektrumları kayıt edildi ve Microsoft Excel’e aktarıldı. Sekiz farklı konsantrasyonda ve beş farklı pH daki veriler küp haline getirildi.

Bu kübik tensor verileri (dalga boyu x pH x deşim) paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile ayrıştırıldı. Bu parçalanma Şekil 4.2-4’te spektral, pH ve deşim profilleri olarak sunulmaktadır. Şekil 4.2’de merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) deşimleri ile Cu-PAR kompleksi için yükleme (loading) değerlerine karşılık dalga boyu (a), pH (Şekil 4.3) ve deşim profilleri Şekil 4.4’te sunulmuştur.



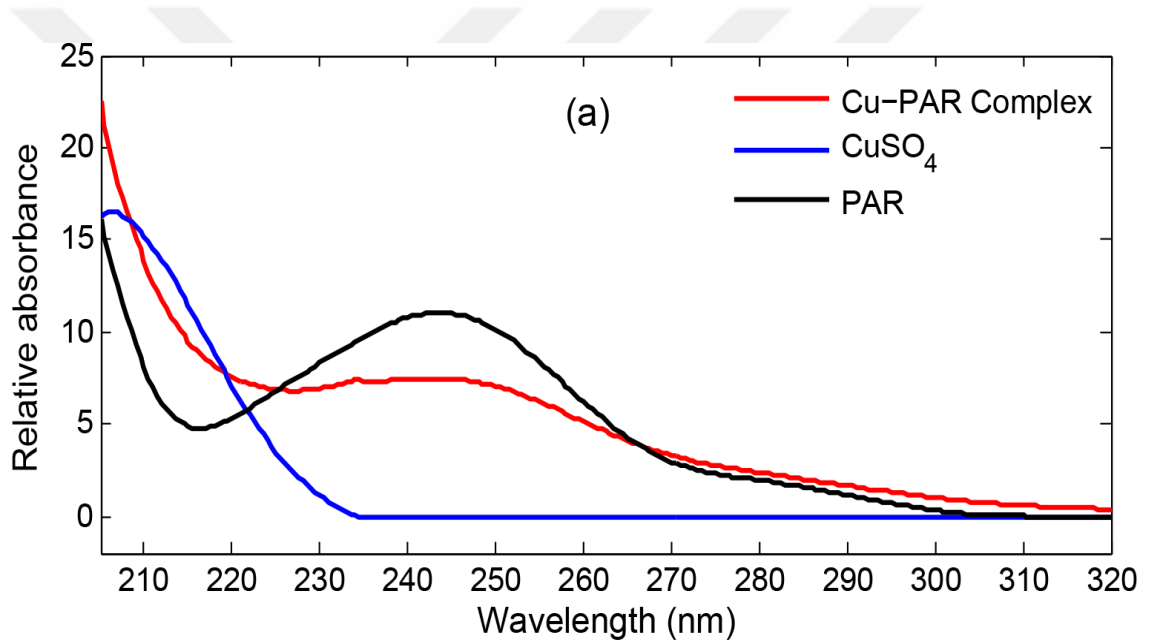
Şekil 4. 1. Saf maddenin kalibrasyonu için Tablo 4.1’de sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri

Şekil 4.4’teki derişim profili için elde edilen değerler Tablo 4.1’deki parasetamol derişim değerlerine karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrileri elde edildi. Kalibrasyon grafiğinin elde edilmesindeki doğrusal regresyon analiz ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4. 2. Saf maddenin doğrusal regresyon analiz ve sonuçları

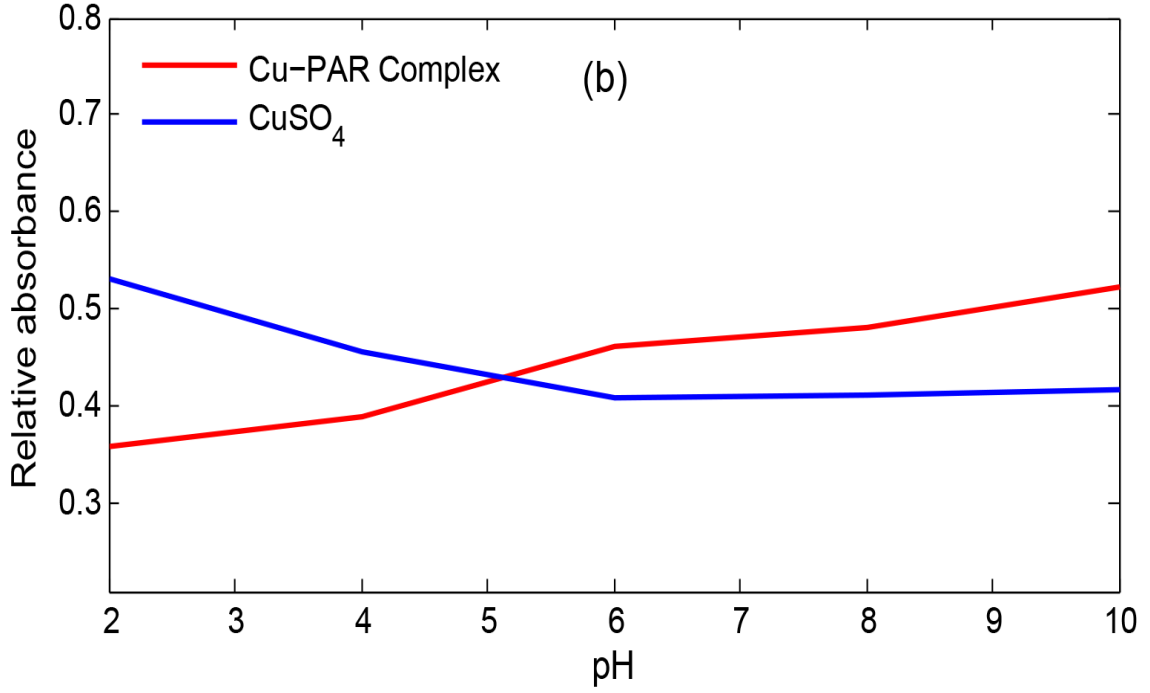
Parametreler	Numerik Değerler
m	2866,17
n	0,0539
r	0,9991
SH(m)	48,76
SH(n)	$2,74 \times 10^{-3}$
SH(r)	$6,94 \times 10^{-3}$
LOD (mM)	$2,86 \times 10^{-3}$
LOQ(mM)	$9,55 \times 10^{-3}$

Cu-Parasetamol kompleksi, Parasetamol ve CuSO₄'ün spektral küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



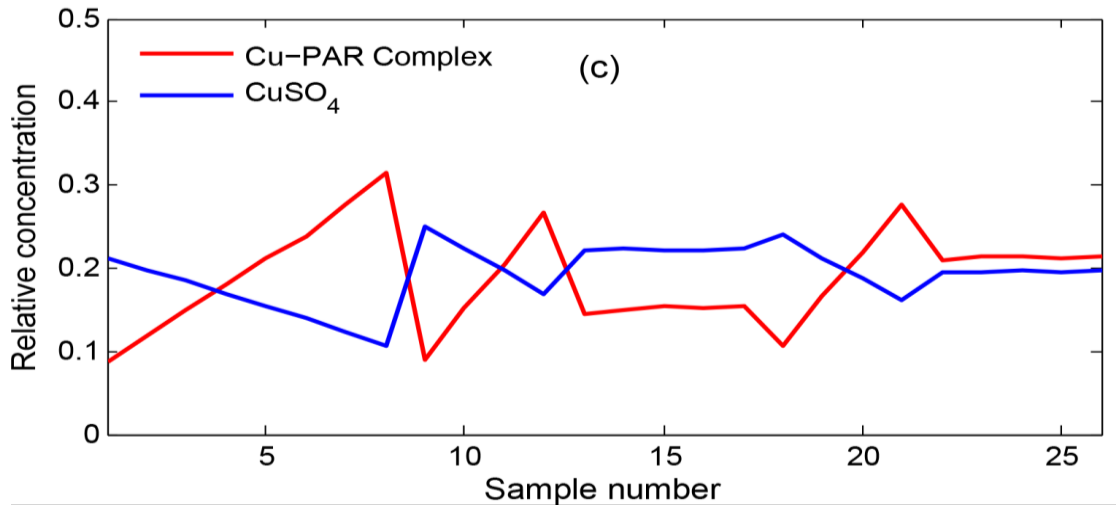
Şekil 4. 2. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a)

Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO₄'ün pH küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b)

Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO₄'ün nispi konsantrasyon profilleri küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 4. Saf maddenin Kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c)

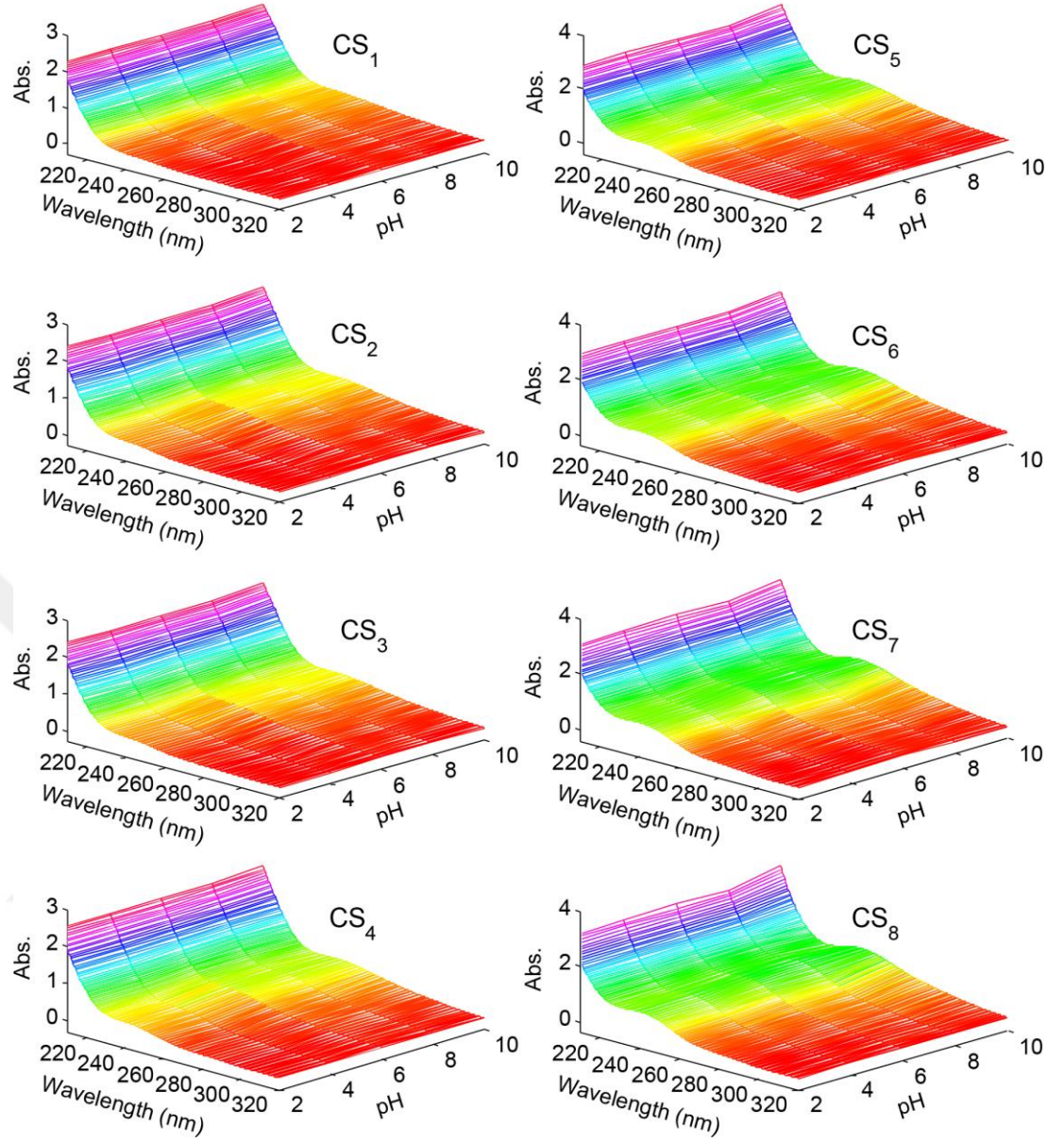
4.2. Ticari Farmasötik tabletlerin analizi

Ticari farmasötik tabletlerin analizi için 10 adet tablet tartıldı. Bir tablet karşılık gelen toz tartılarak $1,6 \times 10^{-3}$ M çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 5 kez hazırlandı. Ticari formülasyonda tahmini $1,6 \times 10^{-3}$ M olacak şekilde aşağıda Tablo 4.3'te verilen biçimde çözeltiler hazırlandı.

Tablo 4.3. Tablet analizinde deneysel pH=2 de çözelti hazırlama planı

Deney No	pH =2 mL	CuSO₄ mL	PAR mL	MeOH mL	Su mL	Toplam Hacim mL
1	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
2	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
3	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
4	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
5	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00

Tablo 4.3'deki deneysel plan pH=4,0, pH=6,0, pH =8,0 ve pH = 10,0 ortamlarında Şekil 4.5'de gösterildiği gibi spektrumları kayıt edildi ve Microsoft Excel'e aktarıldı. Spektrumları çizdirilerek kübik 3 boyutlu veriler olarak kalibrasyon verileriyle birlikte PARAFAC parçalanmasın tabi tutulmuştur. Doğrusal regresyon analiz ve sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. Elde edilen derişim profil verileri kalibrasyonda yerine konularak parasetamolün miktarları tayin edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.5'te sunulmuştur.



Şekil 4. 5. Ticari tablet analizinin kalibrasyonu için Tablo 4.3'te sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri

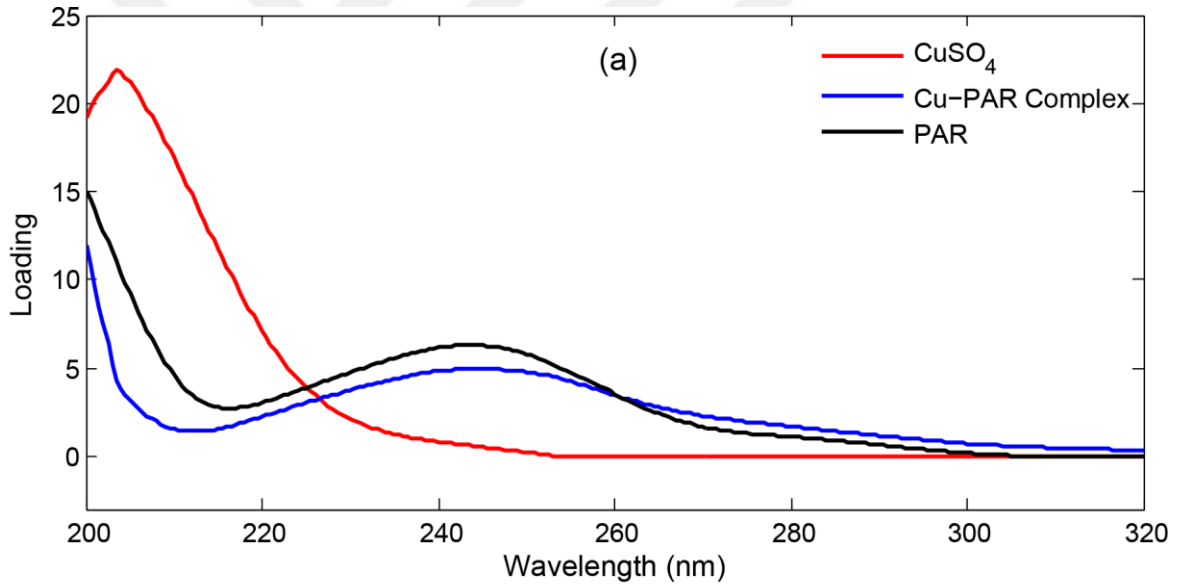
Tablo 4. 4. Ticari tablet analizi için doğrusal regresyon analiz ve sonuçları

Parametreler	Numerik Değerler
m	4154,02
n	0,0509
r	0,9995
SH(m)	52,05
SH(n)	2,92E-03
SH(r)	5,11E-03
LOD (mM)	2,11E-06
LOQ(mM)	7,03E-06

Tablo 4. 5. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları

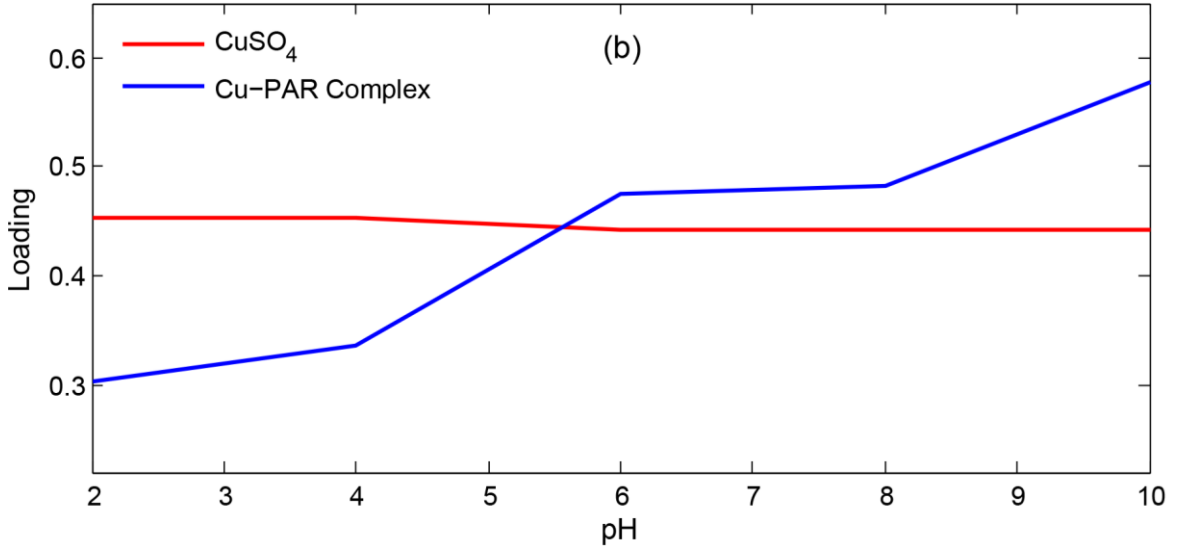
No.	mg/tablet
1	492,8
2	507,8
3	525,2
4	507,8
5	506,2
Ortalama	507,9
SD	10,63
RSD	2,09

Ticari tablet içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi, Parasetamol ve CuSO_4 'ün spektral küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.6'da gösterilmiştir.



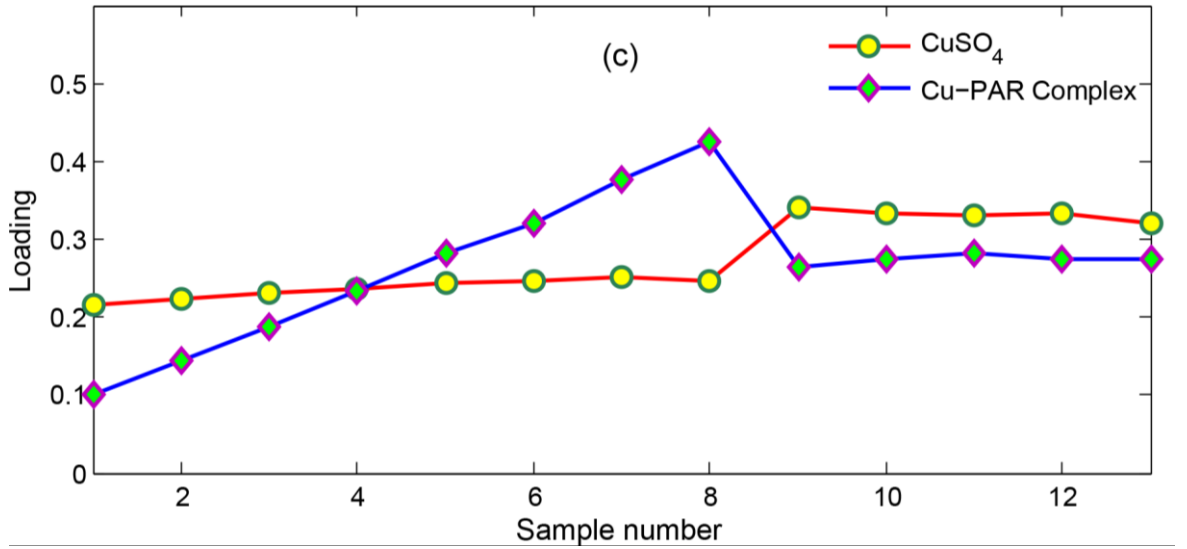
Şekil 4. 6. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a)

Ticari tablet içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO_4 'ün pH küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



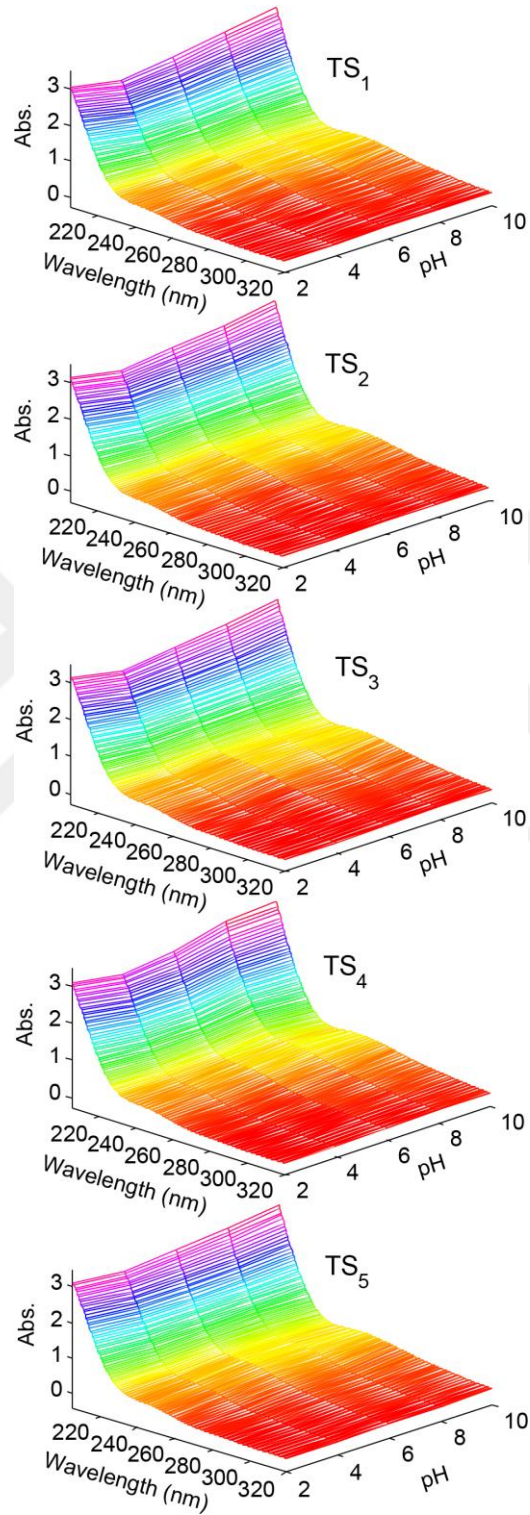
Şekil 4. 7. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b)

Ticari tablet içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO₄'ün nispi konsantrasyon profilleri küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 8. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c)

Validasyon seti ve tablet örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu, Şekil 4.9'da verilmiştir



Şekil 4. 9. Ticari tablet analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında validasyon seti ve tablet örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu

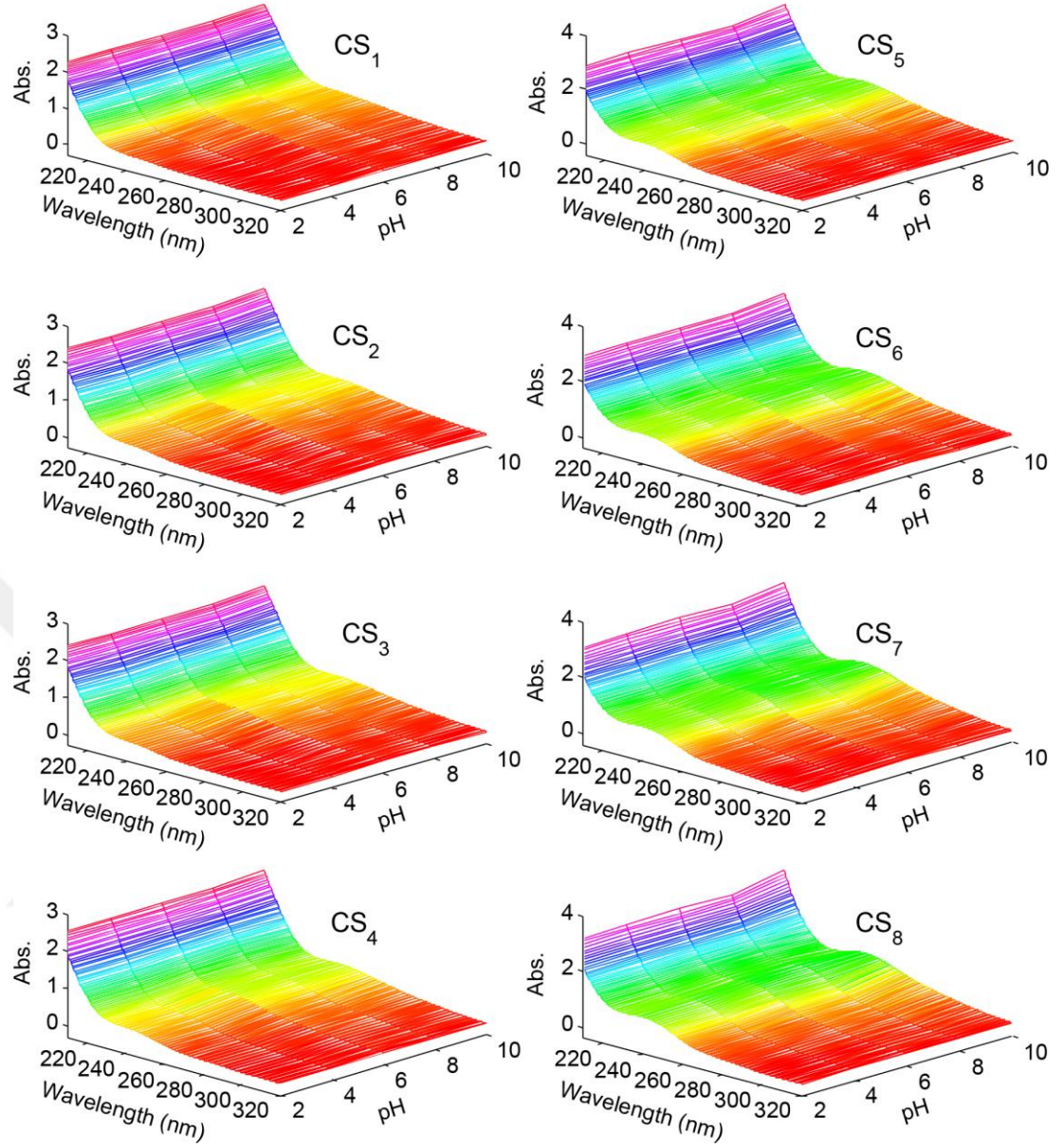
4.3. Ticari Farmasötik Şurubun Analizi

Ticari farmasötik şurup analizi için 120 mg/5 mL parasetamol içeren parol oral süspansiyondan 1 mL alınıp 100 mL metanolde çözüldü. 1 mL'ye karşılık gelen $1,53 \times 10^{-3}$ M çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 4 kez hazırlandı. Ticari formülasyonda tahmini $4,59 \times 10^{-4}$ M olacak şekilde aşağıda Tablo 4.6'da verilen biçimde çözeltiler hazırlandı.

Tablo 4. 6. Şurup analizinde deneysel pH=2 de çözelti hazırlama planı

Deney No	pH =2 mL	CuSO ₄ mL	PAR mL	MeOH mL	Su mL	Toplam Hacim mL
1	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
2	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
3	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
4	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00
5	5	0,90	0,30	0,50	2,30	9,00

Tablo 4.6'deki deneysel plan pH=4,0, pH=6,0, pH =8,0 ve pH = 10,0 ortamlarında Şekil 4.10'da gösterildiği gibi spektrumları kayıt edildi ve Microsoft Excel'e aktarıldı. Spektrumları çizdirilerek kübik 3 boyutlu veriler olarak kalibrasyon verileriyle birlikte PARAFAC parçalanmasın tabi tutulmuştur. Doğrusal regresyon analiz ve sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir. Elde edilen derişim profil verileri kalibrasyonda yerine konularak parasetamolün miktarları tayin edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.8'de sunulmuştur.



Şekil 4. 10. Ticari şurup analizinin kalibrasyonu için Tablo 4.6’da sunulan merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) karışımları için çizdirilen 3-boyutlu dalgaboyu-pH grafikleri

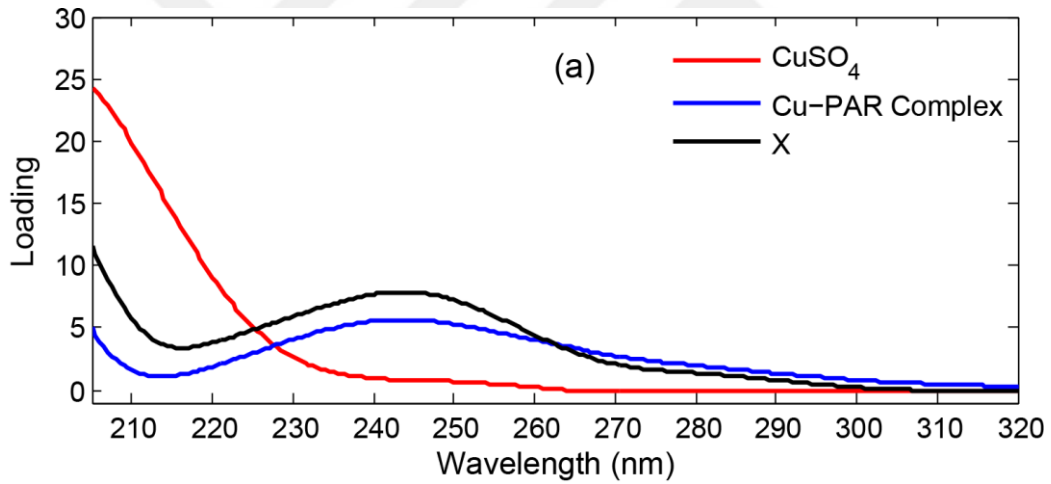
Tablo 4. 7. Ticari şurup analizi için doğrusal regresyon analiz ve sonuçları

Parametreler	Numerik Değerler
m	2494,06
n	0,1093
r	0,9995
SH(m)	80,49
SH(n)	3,86E-03
SH(r)	3,23E-02
LOD (mM)	4,65E-06
LOQ(mM)	1,55E-05

Tablo 4. 8. Parasetamolün ticari şurup içerisindeki analiz sonuçları

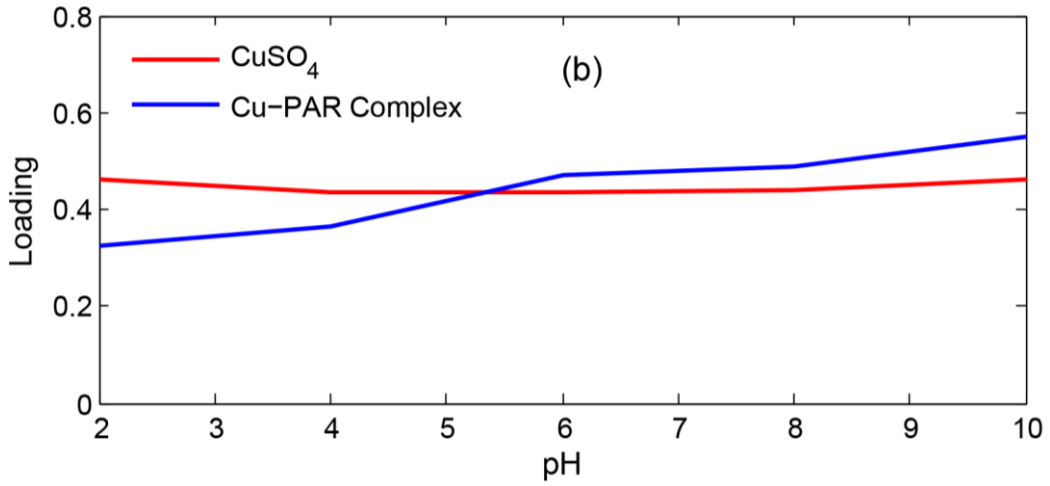
No.	mg/5mL
1	127,5
2	127,4
3	128,3
4	126,3
5	128,9
Ortalama	127,7
SD	1,00
RSD	0,79

Ticari şurup içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi, Parasetamol ve CuSO_4 'ün spektral küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.11'de gösterilmiştir.



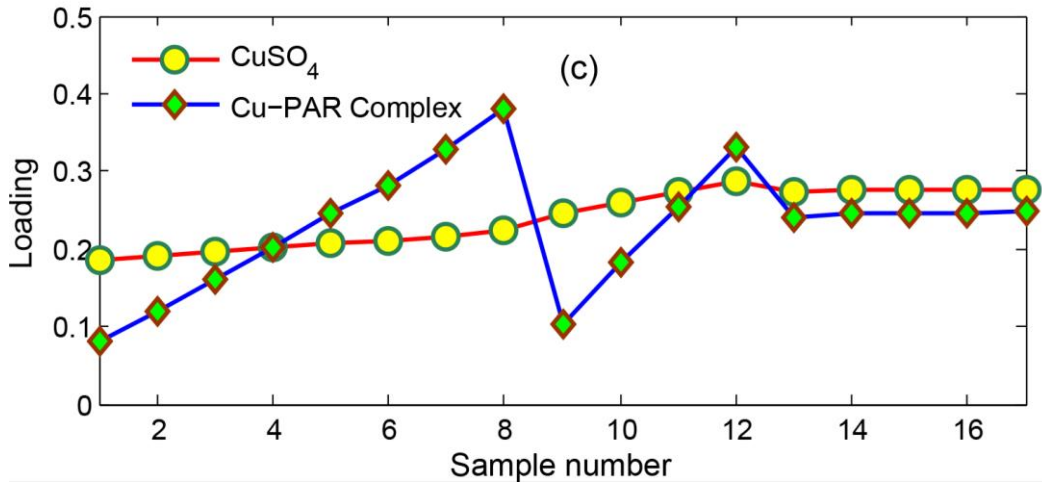
Şekil 4. 11. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında spektrofotometrik profil (a)

Ticari şurup içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO_4 'ün pH küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



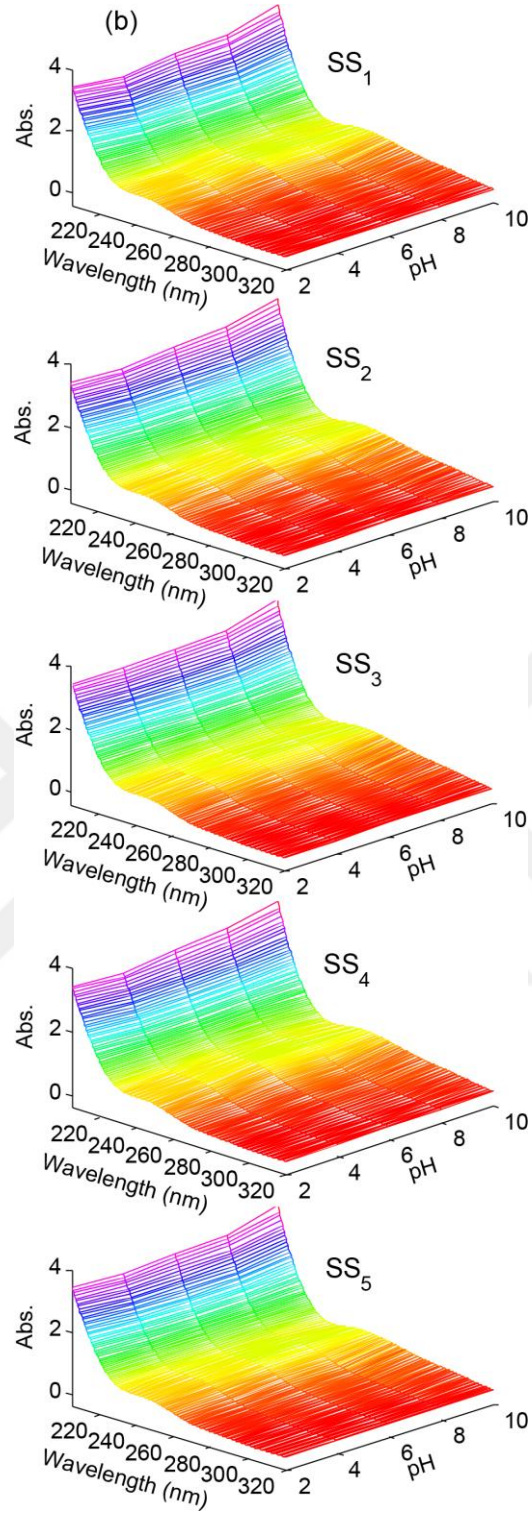
Şekil 4. 12. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında pH profili (b)

Ticari şurup içerisindeki Cu-Parasetamol kompleksi ve CuSO₄'ün nispi konsantrasyon profilleri küp veri setinin trilinear sete ayrıştırılması Şekil 4.13'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 13. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında derişim profili (c)

Validasyon seti ve şurup örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu, Şekil 4.14'te verilmiştir



Şekil 4. 14. Ticari şurup analizinin kübik dalgaboyu x pH x derişim verilerinin paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile üç boyutlu bileşenlere ayrıştırılmasında validasyon seti ve tablet örneklerinden oluşan gerçek farmasötik numunelerin spektrumu

4.4. Ticari farmasötik tabletlerin standart ilavesiyle analizi

Standart ekleme çalışmaları ile yöntemin uygulanabilirliği araştırıldı. Bilinen parasetamol konsantrasyonları, tablet formülasyonlarının çözeltisine ilave edildi. Bu işlem için, 10 adet tablet tartılması sonucu bir tablete karşılık gelen toz tartılarak $1,6 \times 10^{-3}$ M çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 5 farklı pH'da ve dört farklı konsantrasyonda Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden temin $1,0 \times 10^{-3}$ M saf Parasetamol standart çözeltiler $1,6 \times 10^{-3}$ M tablet çözeltilerine Tablo 4.9'da görüldüğü gibi eklendi.

Tablo 4. 9. Tablet analizinde deneysel pH=2 de standart ilave ile çözelti hazırlama planı

Deney No	pH =2 mL	CuSO ₄ mL	Tablet PAR mL	Saf PAR mL	MeOH mL	Su mL	Toplam Hacim mL
1	5	0,90	0,10	0,00	0,70	2,30	9,00
2	5	0,90	0,10	0,20	0,50	2,30	9,00
3	5	0,90	0,10	0,40	0,30	2,30	9,00
4	5	0,90	0,10	0,60	0,10	2,30	9,00

Tablo 4.9'daki deneysel plan pH=4.0, pH=6.0, pH =8.0 ve pH = 10.0 da da tekrar edilerek spektrumları çizdirilerek kübik 3 boyutlu veriler olarak kalibrasyon verileriyle birlikte PARAFAC parçalanmasın tabi tutulmuştur. Elde edilen derişim profil verileri kalibrasyonda yerine konularak parasetamolün tabletteki miktarları tayin edilmiştir.

Tablo 4. 10. Cu-Paracetamol kompleksi veri setine uygulama ile elde edilen tabletin geri kazanım sonuçlarının görünümü

	Eklenen ppm	Bulunan ppm	%R
Tablet	3,49	3,43	98,3
	6,99	6,92	99,0
	10,48	10,13	96,7

Tablo 4. 11. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları

No.	mg/tablet
1	492,8
2	507,8
3	525,2
4	507,8
5	506,2
Ortlama	507,9
SD	10,63
RSD	2,09

4.5. Ticari farmasötik şuruba standart ilavesiyle analizi

Şurup örneklerine standart ekleme çalışmaları ile yöntemin uygulanabilirliği araştırıldı. Bilinen parasetamol konsantrasyonları, şurup formülasyonlarının çözeltisine ilave edildi. Bu işlem için, piyasada şurup olarak satılan 120 mg/5 mL karşılık gelen oral süspansiyondan $1,53 \times 10^{-3}$ M çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiden 5 farklı pH'da ve dört farklı konsantrasyonda Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden temin edilen $1,0 \times 10^{-3}$ M saf Parasetamol standart çözeltiler $1,53 \times 10^{-3}$ M şurup çözeltilerine Tablo 4,12'de görüldüğü gibi eklendi.

Tablo 4. 12. Şurup analizinde deneysel pH=2 de standart ilave ile çözelti hazırlama planı

Deney No	pH =2 mL	CuSO ₄ mL	Şurup PAR mL	Saf PAR mL	MeOH mL	Su mL	Toplam Hacim mL
1	5	0,90	0,10	0,00	0,70	2,30	9,00
2	5	0,90	0,10	0,20	0,50	2,30	9,00
3	5	0,90	0,10	0,40	0,30	2,30	9,00
4	5	0,90	0,10	0,60	0,10	2,30	9,00

Tablo 4.12'deki deneysel plan pH=4,0, pH=6,0, pH =8,0 ve pH = 10,0 da da tekrar edilerek spektrumları çizdirilerek kübik 3 boyutlu veriler olarak kalibrasyon verileriyle birlikte PARAFAC parçalanmasın tabi tutulmuştur. Elde edilen derişim profil verileri kalibrasyonda yerine konularak şuruptaki parasetamolün miktarları tayin edilmiştir.

Tablo 4. 13. Cu-Parasetamol kompleksi veri setine uygulama ile elde edilen şurubun geri kazanım sonuçlarının görünümü

	Eklenen ppm	Bulunan ppm	%R
Şurup	3,49	3,48	99,67
	6,99	6,95	99,50
	10,48	10,11	96,48

Tablo 4. 14. Parasetamolün ticari tablet içerisindeki analiz sonuçları

No.	mg/5 mgL
1	127,5
2	127,4
3	128,3
4	126,3
5	128,9
Ortlama	127,7
SD	1,00
RSD	0,79

4.5. Job Yöntemi5

Cu^{+2} ve parasetamol arasında 5 farklı pH daki kompleksleşme reaksiyonunda merkez atomu ve ligandınki reaksiyonun derecesini belirlemek için JY Job Yöntemi) yöntem çalışması yapıldı. Bu çalışma için deneysel şema Tablo 4.15'te sunuldu.

Tablo 4. 15. Job yönteminin uygulanmasında pH=2 deki deneysel plan

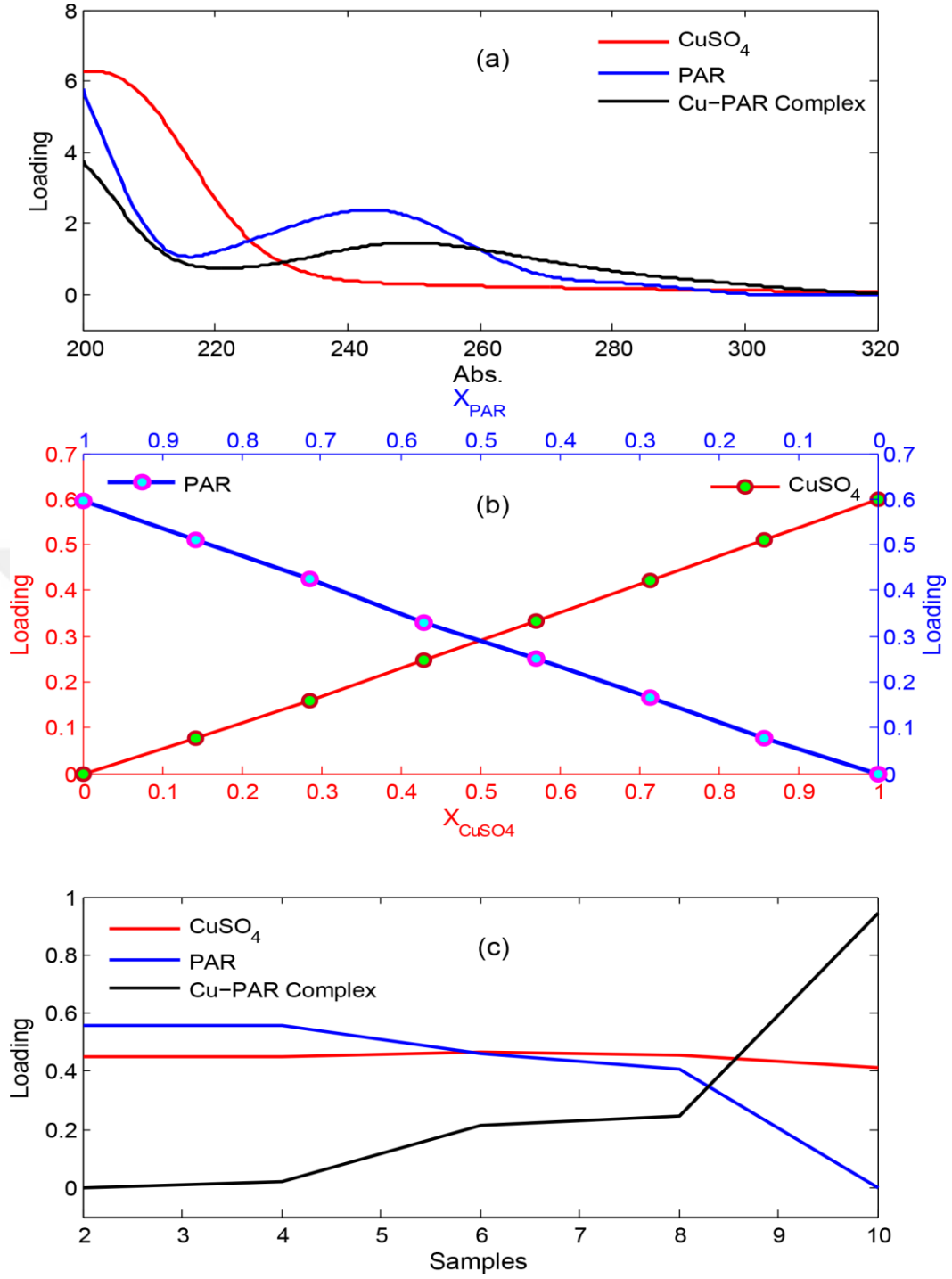
CuSO₄ mmol	PAR mmol
0,00E+00	7,00E-04
1,00E-04	6,00E-04
2,00E-04	5,00E-04
3,00E-04	4,00E-04
4,00E-04	3,00E-04
5,00E-04	2,00E-04
6,00E-04	1,00E-04
7,00E-04	0,00E+00

Aynı deneysel çözeltiler pH=4,0, pH=6,0, pH=8,0 ve pH=10,0 harılanarak UV spektrumları çizdirildi.

Kübik tensor verileri PARAFAC bozunmasına tabi tutulduğunda Şekil 4.15'deki profiller elde edildi.

Şekil 4.15c'deki mol kesri profilinden de görülebileceği gibi merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) 1:1 reaksiyon girmektedir.





Şekil 4. 15. Job yöntemi uygulanmasında PARAFAC parçalanmasıyla spektrum profili (a), mol kesri profili (b) ve konsantrasyon profili (c)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ticari oral süspansiyon olarak şurup ve tablet preparatlarından parasetamol (PAR)'ün Cu^{+2} ile kompleks oluşumuna dayanarak Spektrofotometrik olarak miktar tayini için yeni bir yöntemin uygulaması yapılmıştır. Merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) derişimleri için verilen kalibrasyon setinin pH=2,0, pH=4,0, pH=6,0, pH=8,0 ve pH = 10 ortamlarında hazırlanan komplekslerin spektrumları UV'de okunmuş ve sekiz farklı konsantrasyonda ve beş farklı pH daki veriler küp haline getirilmiştir. Bu kübik tensor paralel faktör analiz (PARAFAC) yöntemi ile üç boyutlu doğrusal parçalanma ile ayrıştırılmıştır. Bakır ve ligand miktarlarını belirlemek için Job ve mol kesri yöntemleri uygulanmış ve merkez atomu (Cu^{+2}) ve ligand (PAR) 1:1 reaksiyona girdiği görülmüştür.

Bu çalışmada, parasetamol-bakır kompleksinin pH-spektrum veri kümesine paralel faktör analizinin yeni bir uygulaması önerilmiştir.

Parasetamolün miktar tayini için komplekle yaptığı formun spektral verileri kullanıldı.

İlaç-bakır kompleksi ve ortamda kalan CuSO_4 'ın bireysel sinyali, paralel faktör analizi ile ikinci derece bir avantaj olan tahmini tüm profillerde gözlenebildiğini göstermiştir.

6. KAYNAKLAR

- Abbasi, S., Haeri, S. A., Sajjadifar, S., 2019. Bio-dispersive liquid liquid microextraction based on nano rhamnolipid aggregates combined with molecularly imprinted-solid phase extraction for selective determination of paracetamol in human urine samples followed by HPLC, *Microchemical Journal*, 146, 106–114.
- Abdelaleem, E. A., Naguib, I. A., Hassan, E. S., Ali, N. W., 2015. HPTLC and RP-HPLC methods for simultaneous determination of Paracetamol and Pamabrom in presence of their potential impurities, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 114, 22–27.
- Abed, S. S., 2009. Determination of Micro Amount of Paracetamol In Pharmaceutical Preparations By Molecular Spectrophotometric Method, *Journal of Al-Nahrain University Science*, 12(2), 46–53.
- Anuar, N. S., Basirun, W. J., Ladan, M., Shalauddin, M., Mehmood, M. S., 2018. Fabrication of platinum nitrogen-doped graphene nanocomposite modified electrode for the electrochemical detection of acetaminophen, *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 266, 375–383.
- Bayram, E. and Akyilmaz, E., 2016. Development of a new microbial biosensor based on conductive polymer/multiwalled carbon nanotube and its application to paracetamol determination, *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 233, 409–418.
- Behera, S., 2012. UV-Visible Spectrophotometric Method Development and Validation of Assay of Paracetamol Tablet Formulation, *Journal of Analytical and Bioanalytical Techniques*, 03(06), 1–6.
- Berto, S., Carena, L., Valmacco, F., Barolo, C., Conca, E., Vione, D., Buscaino, R., Fiorito, M., Bussi, C., Abollino, O., Malandrino, M., 2018. Application of an electro-activated glassy-carbon electrode to the determination of acetaminophen (paracetamol) in surface waters, *Electrochimica Acta*, 284, 279–286.
- Bro, R., 1996. Multiway calibration. Multilinear PLS, *Journal of Chemometrics*, 10(1), 47–61.
- Bro, R., 1997. PARAFAC. Tutorial and applications, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 38(2), 149–171.
- Bro, R., Workman, J. J., Mobley, P. R., Kowalski, B. R., 1997. Review of chemometrics applied to spectroscopy: 1985-95, Part 3 - multi-way analysis, *Applied Spectroscopy Reviews*, 32(3), 237–261.
- Chen, Y., Zheng, G., Shi, Q., Zhao, R., Chen, M., 2018. Preparation of thiolated calix[8]arene/AuNPs/MWCNTs modified glassy carbon electrode and its electrocatalytic oxidation toward paracetamol, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 277, 289–296.
- Daneshvar, L., Rounaghi, G. H., Tarahomi, S., 2016. Voltammetric paracetamol sensor using a gold electrode made from a digital versatile disc chip and modified with a hybrid material consisting of carbon nanotubes and copper nanoparticles, *Microchimica Acta*, 183(11), 3001–3007.
- Dewani, A. P., Barik, B. B., Chipade, V. D., Bakal, R. L., Chandewar, A. V., Kanungo, S. K., 2014. RP-HPLC-DAD method for the determination of phenylephrine, paracetamol, caffeine and chlorpheniramine in bulk and marketed formulation, *Arabian Journal of Chemistry*, 7(5), 811–816.
- Dewani, A. P., Dabhade, S. M., Bakal, R. L., Gadewar, C. K., Chandewar, A. V., Patra, S., 2015. Development and validation of a novel RP-HPLC method for

- simultaneous determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride, caffeine, cetirizine and nimesulide in tablet formulation, *Arabian Journal of Chemistry*, 8(4), 591–598.
- Dinç, E., 1999. The spectrophotometric multicomponent analysis of a ternary mixture of ascorbic acid, acetylsalicylic acid and paracetamol by the double divisor-ratio spectra derivative and ratio spectra-zero crossing methods, *The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry*, 48(5), 1145–1157.
- Dinç, E. and Ertekin, Z. C. 2016. Three-way analysis of the UPLC–PDA dataset for the multicomponent quantitation of hydrochlorothiazide and olmesartan medoxomil in tablets by parallel factor analysis and three-way partial least squares, *The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry*, 148, 144–152.
- Dinç, E. and Onur, F. 1998. Application of a new spectrophotometric method for the analysis of a ternary mixture containing metamizol, paracetamol and caffeine in tablets, *Analytica Chimica Acta*, 359(1–2), 93–106.
- Dixit, R. B. and Patel, J. A., 2014. Spectrophotometric Determination Of Paracetamol Drug Using 8- Hydroxyquinoline, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(6), 2393–2397.
- El-Kosasy, A. M., Abdel-Aziz, O., Magdy, N., El Zahar, N. M., 2016. Spectrophotometric and chemometric methods for determination of imipenem, ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone sodium phosphate, paracetamol and cilastatin sodium in human urine, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157, 26–33.
- Erden, S., 2009. Ateşli Silah Atış Artıklarında Voltametrik Sıyırma Yöntemleri İle Antimon, Baryum Ve Kurşunun Tayini, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 57.
- Erk, N. and Onur, F., 1997. Simultaneous Determination of Analgin and Paracetamol in Tablets by Spectrophotometric Methods, *Analytical Letters*, 30(6), 1201–1210.
- Farid, N. F. and Abdelaleem, E. A., 2016. HPTLC Method for the Determination of Paracetamol, Pseudoephedrine and Loratidine in Tablets and Human Plasma, *Journal of Chromatographic Science*, 54(4), 647–652.
- Franeta, J. T., Agbaba, D., Eric, S., Pavkov, S., Aleksic, M., Vladimirov, S., 2002. HPLC assay of acetylsalicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets, *Italian Chemical Society*, 57(9), 709–713.
- Gadallah, M. I., Ali, H. R. H., Askal, H. F., Saleh, G. A., 2019. Facile HPTLC-densitometric determination of ertapenem and paracetamol in pharmaceuticals and rabbit plasma with pharmacokinetic insights, *Microchemical Journal*, 150, 104093.
- Ghadimi, H., M.A.Tehrani, R., Basirun, W. J., Ab Aziz, N. J., Mohamed, N., Ab Ghani, S., 2016. Electrochemical determination of aspirin and caffeine at MWCNTs-poly-4-vinylpyridine composite modified electrode, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 65, 101–109.
- Glavanović, S., Glavanović, M., Tomišić, V., 2016. Simultaneous quantitative determination of paracetamol and tramadol in tablet formulation using UV spectrophotometry and chemometric methods, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157, 258–264.
- Harshman, R. A., 1970. Foundations of the PARAFAC procedure: Models and conditions for an “explanatory” multimodal factor analysis, *UCLA Working Papers in Phonetics*, (16), 1–84.
- Hendawy, H. A. M., Ibrahim, A. M., Hassan, W. S., Shalaby, A., El-sayed, H. M., 2019. Voltammetric method for simultaneous determination of ascorbic acid, paracetamol and guaifenesin using a sequential experimentation strategy,

- Microchemical Journal*, 145, 428–434.
- Jensen, L. S., Valentine, J., Milne, R. W., Evans, A. M., 2004. The quantification of paracetamol, paracetamol glucuronide and paracetamol sulphate in plasma and urine using a single high-performance liquid chromatography assay, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34(3), 585–593.
- Kamble, R. M. and Singh, S. G., 2012. Stability-indicating RP-HPLC method for analysis of paracetamol and tramadol in a pharmaceutical dosage form, *E-Journal of Chemistry*, 9(3), 1347–1356.
- Kartal, M., 2001. LC method for the analysis of paracetamol, caffeine and codeine phosphate in pharmaceutical preparations, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26(5–6), 857–864.
- Kumar, N., Bhadwal, A. S., Mizaikoff, B., Singh, S., Kranz, C., 2019. Electrochemical detection and photocatalytic performance of MoS₂/TiO₂ nanocomposite against pharmaceutical contaminant: Paracetamol, *Sensing and Bio-Sensing Research*, 24.
- Lawrence, O. A., Olufemi, G., Alex, O. D., 2012. Spectrophotometric determination of acetaminophen content of different brands of paracetamol tablets from, *Journal of Research Environmental Science and Toxicology*, 1, 251–257.
- Mallah, M. A., Sherazi, S. T. H., Mahesar, S. A., Khaskheli, A. R., 2012. Simultaneous Quantification of Ibuprofen and Paracetamol in Tablet Formulations Using Transmission Fourier Transform Infrared Spectroscopy, *American Journal of Analytical Chemistry*, 03(08), 503–511.
- Méndez-Albores, A., Tarín, C., Rebollar-Pérez, G., Dominguez-Ramirez, L., Torres, E., 2015. Biocatalytic spectrophotometric method to detect paracetamol in water samples, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 50(10), 1046–1056.
- Mohamed, F. A., AbdAllah, M. A., Shammatt, S. M., 1997. Selective spectrophotometric determination of p-aminophenol and acetaminophen, *The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry*, 44(1), 61–68.
- Monser, L. and Darghouth, F., 2002. Simultaneous LC determination of paracetamol and related compounds in pharmaceutical formulations using a carbon-based column, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27(6), 851–860.
- Moreira, A. B., Oliveira, H. P. M., Atvars, T. D. Z., Dias, I. L. T., Neto, G. O., Zagatto, E. A. G., Kubota, L. T., 2005. Direct determination of paracetamol in powdered pharmaceutical samples by fluorescence spectroscopy, *Analytica Chimica Acta*, 539(1–2), 257–261.
- Mosharraf, Z., 2012. Determination of the Quality Control Parameters of Paracetamol Tablets in Bangladesh Pharma Market, *East West University*, 1–80.
- Nayak, A. K., 2010. Comparative in vitro dissolution assessment of some commercially available paracetamol tablets, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2(1), 29–30.
- Niedzialkowski, P., Cebula, Z., Malinowska, N., Białobrzaska, W., Sobaszek, M., Ficek, M., Bogdanowicz, R., Sein Anand, J., Ossowski, T., 2019. Comparison of the paracetamol electrochemical determination using boron-doped diamond electrode and boron-doped carbon nanowalls, *Biosensors and Bioelectronics*, 126, 308–314.
- Nugrahani, I., Manosa, E. Y., Chintya, L., 2019. FTIR-derivative as a green method for simultaneous content determination of caffeine, paracetamol, and acetosal in a tablet compared to HPLC, *Vibrational Spectroscopy*, 104, 102941.
- Pavan Kumar, G. R., Bhuvan Kumar, G., Sekhar, T. C., Murthy, S. B., 2012. Spectrophotometric Determination of Paracetamol Using Sodium bismuthate as

- Chromogen, *International Journal of Research in Chemistry and Environment*, 2(2), 231–235.
- Perera, G. W. C. S., de Costa, M. D. P., Mahanama, K. R. R., 2019. Development of a fluorimetric method for assessing paracetamol in pharmaceuticals tablets, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 368, 248–253.
- Rashed, N. S., Abdallah, O. M., Farag, R. S., Awad, S. S., 2014. Validated Bivariate Calibration Spectrophotometric and High Performance Liquid Chromatographic Methods for Simultaneous Determination of Dantrolene Sodium and Paracetamol in Pharmaceutical Dosage Form, *Advances in Analytical Chemistry*, 4(1), 1–8.
- Rodionova, O. Y., Titova, A. V., Demkin, N. A., Balyklova, K. S., Pomerantsev, A. L., 2019. Qualitative and quantitative analysis of counterfeit fluconazole capsules: A non-invasive approach using NIR spectroscopy and chemometrics, *The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry*, 195, 662–667.
- Saeed, A. M., 2017. Spectrophotometric Determination of Paracetamol in Some Manufactured Tablets in Iraqi markets, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 42(2), 53–57.
- Said, M. M., Gibbons, S., Moffat, A. C., Zloh, M., 2011. Near-infrared spectroscopy (NIRS) and chemometric analysis of Malaysian and UK paracetamol tablets: A spectral database study, *International Journal of Pharmaceutics*, 415(1–2), 102–109.
- Shrestha, B. R., Pradhananga, R. R., 1970. Spectrophotometric Method for the Determination of Paracetamol, *Journal of Nepal Chemical Society*, 24, 39–44.
- Sultana, N., Arayne, M. S., Ali, S. N., 2013. An Ultra-sensitive LC Method for the Simultaneous Determination of Paracetamol, Carbamazepine, Losartan and Ciprofloxacin in Bulk Drug, Pharmaceutical Formulation and Human Serum by Programming the Detector, *American Journal of Analytical Chemistry*, 04(01), 24–33.
- Tomasi, G. and Bro, R., 2006. A comparison of algorithms for fitting the PARAFAC model, *Computational Statistics and Data Analysis*, 50(7), 1700–1734.
- Wang, Z. and Xiang, B., 2008. Application of artificial neural network to determination of active principle ingredient in pharmaceutical quality control based on near infrared spectroscopy, *Microchemical Journal*, 89(1), 52–57.
- Wong, A., Santos, A. M., Fatibello-Filho, O., 2018. Simultaneous determination of paracetamol and levofloxacin using a glassy carbon electrode modified with carbon black, silver nanoparticles and PEDOT:PSS film, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 2264–2273.
- Yu, S., Li, H., Li, G., Niu, L., Liu, W., Di, X., 2018. Reduced graphene oxide-supported gold dendrite for electrochemical sensing of acetaminophen, *The International Journal of Pure and Applied Analytical Chemistry*, 184, 244–250.
- Ziémons, E., Mantanus, J., Lebrun, P., Rozet, E., Evrard, B., Hubert, P., 2010. Acetaminophen determination in low-dose pharmaceutical syrup by NIR spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53(3), 510–516.
- Url-1<https://www.ch.ic.ac.uk/vchemlib/mim/bristol/paracetamol/paracet_text.htm>, [Ziyaret Tarihi: 6 Ekim 2019].
- Url-2<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=Chemical-and-Physical-Properties>>, [Ziyaret Tarihi: 6 Ekim 2019].
- Url-3<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983#section=3D-Conformer>>, [Ziyaret Tarihi: 6 Ekim 2019].

Url-4<https://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol#Chemical_properties>,[Ziyaret Tarihi:
15 Eylül 2019].



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Nihat Güçlü
Doğum Yeri ve Tarihi: Şemdinli 1984
Telefon : 5535097328
E-posta : nihat_kimya@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Tevfik Sirri Gür Lisesi Akdeniz Mersin	2002
Üniversite	: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi	2010
Yüksek Lisans	: Siirt Üniversitesi	2019
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2019	MSB	Kimyager

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

1. **İbrahim Teğın**, Gurbet Canpolat, Z. Ceren Ertekin, Nihat Güçlü, Erdal Dinç, 4th International Conference on New Trends in Chemometrics and Applications (NTCA 2019) Kongresi dâhilinde "Abstract" bildiri kitapçığındaki," Complexometric determination of paracetamol with CuSO₄ in tablets and syrup formulations using parallel factor analysis", Didim, Aydın, Oral, , p:35, 1-4 May 2019.