

**EMRULLAH BİNAY**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2019**





**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**RASEKADOTRİL'İN ULTRA PERFORMANSLI SIVI  
KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE TABLETLERDE  
ANALİZİ**

**EMRULLAH BİNAY**

**DANIŞMAN  
PROF.DR.ARMAĞAN ÖNAL**

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
ANALİTİK KİMYA PROGRAMI**

**İSTANBUL-2019**

**TEZ ONAYI****YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya Programında Yüksek Lisans öğrencisi Emrullah Binay tarafından Prof.Dr. Armağan Önal'ın danışmanlığında hazırlanan RASEKADOTRİL'İN ULTRA PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE TABLETLERDE ANALİZİ " başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından.09 /07./2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof.Dr. Zeynep Aydoğmuş  
İ.Ü Eczacılık Fakültesi  
Analitik Kimya Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof.Dr. Armağan Önal  
İ.Ü Eczacılık Fakültesi  
Analitik Kimya Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç.Dr. Evrim K. Fekkel  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Analitik Kimya Anabilim Dalı

**BEYAN****BEYAN**

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

EMRULLAH BİNAY



## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.



## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasına olanak sağlayan, desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sıdıka Toker'e,

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, samimiyeti ile yanımda olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Armağan Önal'a.

Çalışmalarım boyunca cihaz-ekipman desteği sağlayan anabilim dalımız öğretim üyesi ve fakülte dekan yardımcısı Prof.Dr. Olcay Sağırlı'ya

Bana her türlü yardımlarıyla destek olan arkadaşım Filiz Öncel, Çalışma arkadaşlarım Hakan Dibek ve Doğan Özdemir'e,

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli dostlarım İbrahim Kurtgöz ve Haluk Kocaoğlan'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca anlayış ve desteğini esirgemeyen yöneticim Engin Bayram'a,

Her zaman her koşulda olduğu gibi yine desteklerini esirgemeyen ve yanımda olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİİ
BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Xİİ
ÖZET .....	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
2. GENEL BİLGİLER .....	16
2.1. Rasekadotril .....	16
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	16
2.1.2. Farmakolojik Özellikleri.....	18
2.1.3. Analiz Yöntemleri.....	19
2.1.3.1. HPLC Yöntemi ile Analizleri.....	19
2.1.3.2. Spektrofotometrik Yöntem ile Analizleri.....	20
2.1.3.3. Diğer Yöntemler ile Analizleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler .....	21
3.1.1. Kimyasal Maddeler ve Çözücüler.....	21
3.1.2. Çözeltiler.....	21
3.1.2.1. Hareketli Faz Çözeltisi.....	21
3.1.2.2. Rasekadotril Standart Çözeltisi:.....	21
3.1.2.3. Tablet Numune Çözeltileri.....	22
3.2. Aletler ve Diğer Gereçler.....	23
3.3. Rasekadotril'in Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analizi .....	24
3.3.1. Kromatografik Koşulların Belirlenmesi.....	24
3.4. Yöntem Validasyonu .....	24



3.4.1. Seçicilik.....	24
3.4.2. Doğruluk .....	24
3.4.3. Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik.....	25
3.4.4. Doğrusallık ve Aralık.....	25
3.4.5. Sağlamlık .....	25
3.4.6. Çözelti Stabilitesi .....	25
3.4.7. Stres Çalışması.....	26
3.5. Rasekadotril'in Farmasötik Preparatlarda Analizi.....	26
3.5.1. Geliştirilen Yöntem ile Analizi.....	26
3.5.2. Kıyas Yöntemi ile Analizi.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Rasekadotril'in Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analiz Sonuçları .....	27
4.1.1. Kromatografik Koşulların Belirlenmesi.....	27
4.2. Yöntem Validasyonu .....	27
4.2.1. Seçicilik.....	27
4.2.2. Doğruluk .....	31
4.2.3. Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik.....	32
4.2.4. Doğrusallık ve Aralık.....	33
4.2.5. Sağlamlık .....	35
4.2.6. Çözelti Stabilitesi .....	36
4.2.7. Stres Çalışması.....	38
Şekil 4-10 Sıcaklık ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir. ....	39
Şekil 4-11 Asit ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir. ....	39
Şekil 4-12 Asit ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir.....	40
Şekil 4-14 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir. .41	
Şekil 4-15 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir. ....	41
4.3. Rasekadotril'in Farmasötik Preparatlarda Analizi.....	42
4.3.1. Geliştirilen Yöntem ile Analizi.....	42
4.3.2. Kıyas Yöntemi ile Analizi.....	43
5. TARTIŞMA.....	46
KAYNAKLAR .....	49
ÖZGEÇMİŞ .....	55

**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 2-1 Racecadotril için FT-IR frekans değerleri verilmiştir.....	17
Tablo 4-1 Standart katma yöntemine ait analiz sonuçları ve sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesi .....	31
Tablo 4-2 Aynı gün yapılan analizlerin tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.....	32
Tablo 4-3 Farklı gün içinde yapılan analizlerin tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.....	32
Tablo 4-4 Standart çözeltisi için alan ve konsantrasyon tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.....	33
Tablo 4-5 Rasekadotril'in 5–100 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan ölçü eğrilerine ait pik alan oranları değerleri ve istatistik verileri .....	34
Tablo 4-6 Yöntem sağlamlığı için farklı koşulların analiz sonuçları ve sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesi .....	35
Tablo 4-7 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen standart çözeltisine ait stabilite sonuçları .....	36
Tablo 4-8 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen 10mg tablet numune çözeltisine ait stabilite sonuçları .....	37
Tablo 4-9 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen 30mg tablet numune çözeltisine ait stabilite sonuçları.....	37
Tablo 4-10 Bozundurma çalışması sonuçlarına ait konsantrasyon, bozunma saflık değerleri için veriler gösterilmiştir.....	38
Tablo 4-11 10 mg Tablet Sonuçlarına ait konsantrasyon değerleri ve istatistik verileri gösterilmiştir.....	42

Tablo 4-12 30 mg Tablet Sonuçlarına ait konsantrasyon değerleri ve istatistik verileri gösterilmiştir.....	43
Tablo 4-13 10 mg Tablet numunesine ait kıyas yöntemine göre metotlardan elde edilen konsantrasyon değerleri ile t ve F testi verileri gösterilmiştir.....	44
Tablo 4-14 30 mg Tablet numunesine ait kıyas yöntemine göre metotlardan elde edilen konsantrasyon değerleri ile t ve F testi verileri gösterilmiştir.....	45



**ŞEKİLLER LİSTESİ**

Şekil 2-1 Rasekadotril kimyasal formülü .....	16
Şekil 2-2 Rasekadotril FT-IR spektrumu.....	17
Şekil 4-1 Mobil faz enjeksiyonuna ait kromatogram gösterilmiştir. ....	27
Şekil 4-2 Rasekadotriile ait pik profili belirtilmiştir.....	28
Şekil 4-3 Rasekadotril'e ait 220nm dalga boyunda standart kromatogramı belirtilmiştir. .....	28
Şekil 4-4 Rasekadotril Standart çözeltisine ait pik saflığı eğrisi gösterilmiştir.....	29
Şekil 4-5 Tablet numunesine ait pik profili belirtilmiştir. ....	29
Şekil 4-6 Tablet numunesine ait 220nm dalga boyunda kromatogramı belirtilmiştir..	30
Şekil 4-7 Tablet numune çözeltisine ait pik saflığı eğrisi gösterilmiştir. ....	30
Şekil 4-8 Rasekadotril'in 5–100 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan ölçü eğrisi .....	34
Şekil 4-9 Sıcaklık ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.....	38
Şekil 4-10 Sıcaklık ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir. ....	39
Şekil 4-11 Asit ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir. ....	39
Şekil 4-12 Asit ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir. ....	40
Şekil 4-13 Baz ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir. ....	40
Şekil 4-14 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.....	41
Şekil 4-15 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir. ....	41

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

UPLC: Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

FT-IR: Fourier Dönümlü İnfrared

HPTLC: Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi

PDA : Fotodiyot serili dedektör

UV: Ultraviyole

SD: Standart Sapma

RSD: Bağlı Standart Sapma

ICH: Uluslararası Harmonizasyon Konferansı

AGE: Akut gastro enterit

PTFE : Politetrafloroetilen

PVDF: Polivinilidenflorit

## ÖZET

Binay, E. (2019). Rasekadotril'in Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi Yöntemi ile Tabletlerde Analizi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu tez çalışmasında, rasekadotril'in farmasötik preparatlarda tayini için basit ve seçici yeni bir UPLC yöntemi geliştirilmiştir. Yöntem ters fazlı C18 kolonda; asetonitril-su (70:30, h/h) hareketli fazı ile 0,7 mL/dak akış hızında rasekadotril'in kromatografik olarak analiz edilmesi esasına dayanır. Rasekadotril için en uygun dalga boyu 220 nm olarak belirlenmiştir. Rasekadotril için doğrusallık aralığı 5-100 µg/mL olarak bulunmuştur. Geliştirilen bu yöntem rasekadotril ilaç maddesinin tabletlerdeki analizine uygulandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Geliştirilen yöntem kolay, kesin ve tekrarlanabilir olup rasekadotril'in farmasötik preparatlarının analizlerinde güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler :Rasekadotril, Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi, Farmasötik Preparat Analizi, Validasyon, Bozunma Ürünleri.

## ABSTRACT

Binay, E. (2019) Determination of Racecadotril in Tablets by Ultra-Performance Liquid Chromatographic Methods, Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Analytical Chemistry. Master Thesis. Istanbul.

In this study, a simple and selective UPLC method for the determination of racecadotril in pharmaceutical dosage forms has been developed. The method is in reverse phase C18 column; based on the chromatographic analysis of racecadotril with acetonitrile-water (70:30, v / v) mobile phase at a flow rate of 0.7 mL / min. the most suitable wavelength for racecadotril has been determined 220nm. The linearity range for racecadotril was found 5-100 µg / mL. This method was applied to the analysis of racecadotril drug substance in tablets. The results were evaluated statistically. The developed method is easy, precise and repeatable and can be used safely in racecadotril pharmaceutical dosage forms analysis.

Keywords: Racecadotril, Ultra-performance liquid chromatography, Pharmaceutical Dosage Form Analysis, Validation, Degredation Product.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyare günde üç veya daha fazla (veya normal dışkılama alışkanlığından daha fazla) yumuşak kıvamda veya sulu dışkılama olarak tanımlanır.[1] Akut gastroenterit (AGE) dışkı kıvamının yumuşaması ve/veya sıklığının artması (günde 3 veya daha fazla) olarak tanımlanır. Ateş veya kusma eşlik edebilir. Diyare genel olarak 7 günden daha kısa sürer ve 14 günü aşmaz. İki haftadan daha kısa süren ishal ve kusma ataklarının tümü akut gastroenterit olarak adlandırılır.[2] Kolera bakteriyel gastroenteritler grubunda yer alan bir patojen olup İntestinal zedelenme oluşturmadan akut diyareye neden olur. İki major somatik antijenik tipi ve iki biotipi vardır. Diyare sekretuar tiptedir. İki üç günlük kısa inkubasyon döneminden sonra bol miktarda ağrısız sulu diyare olur. Sıvı elektrolit kaybı karşılanmazsa kısa sürede şok gelişir.[3] Tiorfan, çeşitli dokularda özellikle ince bağırsağın epitelinde bulunan hücre membran peptidaz enzimi enkefalinaz inhibitörüdür. Bu enzim eksojen peptidazın sindirilmesini ve enkefalin gibi endojen peptidazın yıkımını sağlar. Rasekadotril(Asetorfan), aktif metaboliti olan tiorfana hidrolize olan bir önilaçtır. Rasekadotril enkefalinleri enzimatik degradasyondan korur. Böylece ince bağırsaktaki enkefalinlerjik sinapslarda etkisini uzatır ve hipersekresyonu azaltır. Rasekadotril saf bir intestinal antisekretuar ilaçtır. Kolera toksini veya enflamasyon kaynaklı su ve elektrolit kaybını azaltır ve bazal sekretuar aktiviteye etki etmez. Rasekadotril intestinal geçişin süresini değiştirmeksizin hızla antidiyareal etkisini gerçekleştirir.[4]

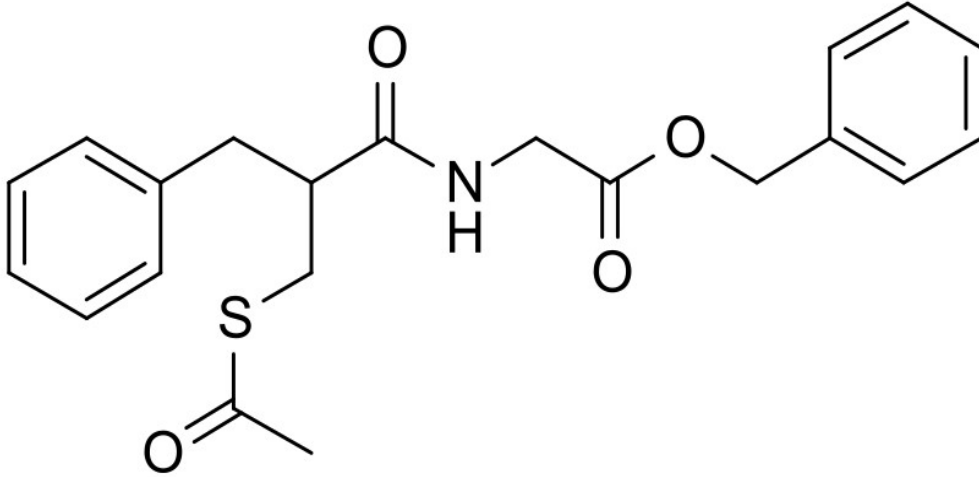
Bu yüksek lisans tezi kapsamında rasekadotril'in, ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) yöntemi kullanılarak,yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) 'ye göre daha hassas, tekrarlanabilir ve daha kısa analiz süresine sahip, tabletlerde analizi için yeni bir yöntem geliştirilmesi planlanmıştır. Önerilen bu yöntemin ayrıca validasyonu yapılacak ve rasekadotril'in farmasötik preparatlardaki analizlerine uygulanabilirliği test edilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

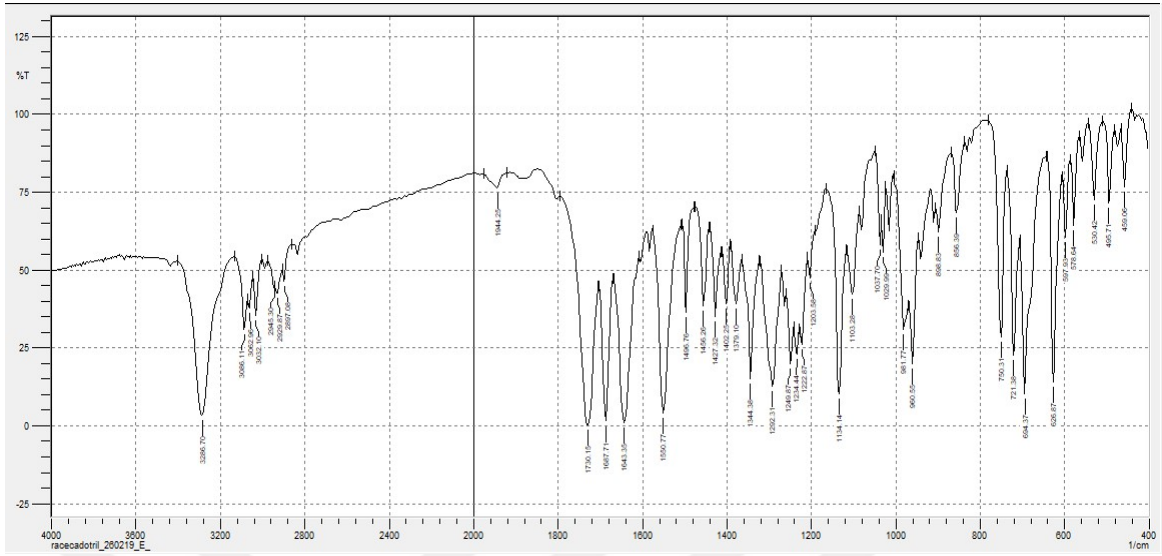
### 2.1. Rasekadotril

#### 2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri



Şekil 2-1 Rasekadotril kimyasal formülü

Rasekadotril kimyasal adı Benzyl [[[(2RS)-2-[(acetylsulfanyl)methyl]-3-phenyl]propanoyl]amino]acetate olup kapalı formülü  $C_{21}H_{23}NO_4S$  dir. Molekül ağırlığı, 385,478 gr/mol'dür. Beyaz veya hemen hemen beyaz renkte kristal bir toz olan rasekadotril metanol ve metilen klorür içerisinde serbestçe çözünür. Erime derecesi 89 °C dir [5]. Rasekadotril'in fourier dönüşümlü infrared (FT-IR) spektrumu Şekil 2-2'de görülmektedir.



**Şekil 2-2 Rasekadotril FT-IR spektrumu**

**Tablo 2-1 Rasekadotril için FT-IR frekans değerleri verilmiştir**

Frekans (cm <sup>-1</sup> )	Grup
3286.70	NH
3086.11, 3032.10	Aromatik C-H
2929.87	Alifatik C-H
1730.15, 1687.71/ 1643.35	C=O/ Amit
1550.77	C=C
1292.31, 1134.14	C-O
694.37	Aromatik C-H (mono sübstitute fenil)
626.87	C-S

### 2.1.2. Farmakolojik Özellikleri

Diyaire en sık görülen hastalıklardan biridir. Oral rehidrasyon, diyaire tedavisinin temeli olmuştur. Loperamid gibi antimotility ilaçların sebep oldukları yan etkilerinden dolayı, tedaviye sınırlı etkileri olmuştur. Bu nedenle Rasekadotril gibi enkefalinaz inhibityonu yaparak, endojen enkefalin aktivitesini güçlendiren güvenli ve etkili bir salgı önleyici ilaç üretildi [6].

Enkefalin, vücuttaki nosisepsiyon(acının algılanması)'un düzenlenmesinde rol oynayan bir pentapeptit'tir. Enkefalinler, dahili olarak türetildiği ve vücudun opioid reseptörlerine bağlandıkları için endojen ligandlar olarak adlandırılır. 1975 yılında keşfedilmiş biri lösin içeren, diğeri de metiyonin içeren iki enkefalin türü bulunmuştur[7].

Enkefalin ayrıca insan vücudunda beyinde önemli bir sinyal môlekölü olarak aktivite gerçekleştiren bir nöropeptit olarak kabul edilir. Enkefalinler beyinde ve adrenal medulla hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Acıya yanıt olarak, norepinefrin hormonu gibi endorfinler ile birlikte salınır[8].

Bu polipeptit'in, özellikle hipokampus ve prefrontal korteks bölgelerinde, stresli bir cevap sırasında beynin işleyişi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bir stres yanıtı sırasında, birkaç Met-enkefalin analogu hipokampüste aktiviteyi artırırken, Leu-enkefalin analogları ve aynı zamanda somatostatin hormonunun azaldığı görüldü[9].

Rasekadotril (asetorfan) akut diyarenin tedavisinde kullanılan oral bir enkefalinaz inhibitörüdür. Endojen enkefalinlerin parçalanmasını önleyerek bağırsak lümeninde bulunan su ve elektrolitlerin aşırı salgılanmasını (hiperskresyon) azaltır. Rasekadotril tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında akut diyaire insidansını, süresini ve diyaire ile ilişkili semptomları azaltır[10].

Rasekadotril, aktif metabolit olan tiorfan'a hızla hidrolize olan bir ön ilaç (plazma konsantrasyonları düşük ve hızlı bir şekilde elimine edilen ilaçlar) 'tır[11].

Tiorfan, çeşitli dokularda özellikle ince bağırsağın epitelinde bulunan hücre membran peptidaz enzimi enkefalinaz inhibitörüdür. Bu enzim eksojen peptidazın sindirilmesini ve enkefalin gibi endojen peptidazın yıkımını sağlar. Rasekadotril enkefalinleri enzimatik degradasyondan korur. Böylece ince bağırsaktaki enkefalinlerjik sinapslarda etkisini uzatır ve hipersekresyonu azaltır.Rasekadotril abdominal distansiyon oluşturmamıştır. Klinik geliştirme sırasında, rasekadotril plasebo ile karıştırılabilir oranda sekonder kabızlık meydana getirmiştir.

Farmakokinetik özellikleri incelendiğinde, <sup>14</sup>C işaretli rasekadotril'in tek doz oral uygulanmasından sonra, plazmada ölçülen radyokarbon maruziyeti kan hücrelerindeki göre 3 misli daha yüksektir. Bu nedenle ilaç, kan hücrelerine önemli ölçüde bağlanmaz. Rasekadotril aktif metabolitinin (tiorfan) yüzde doksanı, plazma proteinlerine, esas olarak albümine bağlanır. Rasekadotril'in enkefalinaz inhibisyonu plazma pik süresi yaklaşık 2 saattir ve 1.5 mg/kg'lık doz ile %90'lık inhibisyonuna karşılık gelir. Plazma enkefalinaz inhibisyonu süresi yaklaşık 8 saattir. Rasekadotril'in yarılanma ömrü, plazma enkefalinaz inhibisyonu ile ölçülür ve yaklaşık 3 saattir[12].

### 2.1.3. Analiz Yöntemleri

#### 2.1.3.1. HPLC Yöntemi ile Analizleri

Lakshmana Prabu S. ve arkadaşları, katı faz farmasötik preparatlar için HPLC' de yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem için fosfat tamponu ve asetonitril karışımı bir hareketli faz ve 250x4.6mm C18 kolon kullanarak 230 nm dalga boyunda çalışma yapmışlardır. Doğrusallık aralığı 5 µg/mL-15 µg/mL olarak belirlenmiştir [13].

S.L. Prabu ve arkadaşları, kapsül farmasötik preparatlarda gemfibrozil iç standardı kullanarak yeni bir analiz yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntemde fosfat tampon-asetonitril karışımı bir hareketli faz C18 kolon ile 230 nm dalga boyunda çalışmalar yapmışlardır [14].

Fan Xu ve arkadaşları, rasekadotril'in aktif metabolite olan tiorfanı insan plazmasında tespit etmek için katı faz ekstraksiyonu kullanarak UV dedeksiyonlu HPLC'de yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Fosfat tampon-asetonitril karışımı bir hareketli faz ve 150x4.6mm C18 kolon kullanarak bu yöntemde 210 nm dalga boyunda etken dedeksiyonu yapılmıştır[15].

Pawan K. Basnival ve arkadaşları, metanol-su karışımı bir hareketli faz kullanarak 220 nm dalga boyunda 250x4.6mm C18 kolon ile yeni HPLC yöntemi geliştirmişlerdir [16].

Akifuhaque M. ve arkadaşları, HPLC'de 50x4.6mm C18 kolon kullanarak metanol-asetonitril-su karışımı hareketli faz ile 220 nm dalga boyunda farmasötik preparatlarda rasekadotril için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir [17].

Rao J.V.L.N. Seshagiri ve arkadaşları, Aseklofenak iç standardı kullanarak 250x4.6mm C18 kolon ve su-asetonitril karışımı bir hareketli faz yardımıyla 1.0 ml/dak akış hızında 211 nm dalga boyu ile HPLC'de yeni bir yöntem geliştirmişlerdir [18].

Laha T.K. ve arkadaşları, iç standart olarak sildenafil kullanarak HPLC'de rasekadotril tayini için yeni bir metot geliştirmişlerdir [19].

### **2.1.3.2. Spektrofotometrik Yöntem ile Analizleri**

Sasmita Kumari Acharjya ve M. Mathrusri Annapurna, Türev spektrofotometresi yöntemi ile metanol-su karışımı hareketli faz C18 kolon ile HPLC'de 232nm dalga boyunda yeni bir metot geliştirmişlerdir. Konsantrasyon aralığı 10-100 µg/mL olarak belirlenmiştir [20].

### **2.1.3.3. Diğer Yöntemler ile Analizleri**

Prabu Sakthivel Lakshmana ve arkadaşları, rasekadotril tayini için HPTLC yöntemi ile yeni bir metot geliştirmişlerdir [21].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda 2018-2109 yılı arasında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler

##### 3.1.1. Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Çalışma süresince kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler aşağıdaki gibidir.

Rasekadotril <sup>1</sup>,  
 Raxerin 10 mg dağılılabılır tablet® <sup>2</sup>,  
 Raxerin 30 mg dağılılabılır tablet® <sup>2</sup>,  
 Asetonitril (HPLC saflığında) <sup>3</sup>,  
 Ultra saf su (HPLC saflığında),

##### 3.1.2. Çözeltiler

###### 3.1.2.1. Hareketli Faz Çözeltisi

700 mL asetonitril üzerine 300 mL ultra saf su ilave edilerek son hacim 1000 mL'ye tamamlandı. Asetonitril:su (70:30) (h/h)

###### 3.1.2.2. Rasekadotril Standart Çözeltisi:

*Stok çözelti:*

25 mg rasekadotril tam olarak tartılıp, 25 mL lik balonjojeye aktarıldı, 10 mL mobil faz ilave edilerek vortex yardımı ile çözüldürüldü ve hacmine mobil faz ile tamamlandı (1 mg/mL rasekadotril'e eşdeğer). Rasekadotril stok çözeltisi +4<sup>0</sup>C de yaklaşık 29 gün süre ile dayanıklıdır.

*UPLC Yöntemi için stok çözeltinin seyreltilmesi ile hazırlanan standart çözeltiler:*

Rasekadotril için (5 farklı konsantrasyonda) doğrusallık için standart'lar hazırlandı.(5-100 µg/mL )

<sup>1</sup> İlko Ilac, Konya, Türkiye

<sup>2</sup> Yerel Eczaneler, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Merck, E. Merck A.G. Darmstadt, Almanya

Bu karışımlardaki rasekadotril konsantrasyonu stok çözeltisinden hareketli faz ile uygun miktarlarda seyreltilmesi ile 5–100 µg /mL olacak şekilde hazırlandı.

### 3.1.2.3. Tablet Numune Çözeltileri

*Stok çözelti:*

Raxerin 10mg dağılıbilir tablet ve Raxerin 30mg dağılıbilir tablet tozlarından ayrı ayrı 80,0 mg tam olarak tartıldı, 100 mL lik balonjojeye aktarıldı 50 mL hareketli faz eklenerek ultrasonik banyoda yaklaşık 30 dakika çözündürüldü ve soğuması beklendi, hacmine hareketli faz ile tamamlandı (0.1 mg/mL).Stok çözeltisi +4<sup>0</sup>C de yaklaşık 29 gün, Oda koşullarında 7 gün süre ile dayanıklıdır.

*UPLC Yöntemi için stok çözeltinin seyreltilmesi ile hazırlanan numune çözeltiler:*

Raxerin 10mg ve Raxerin 30mg Tablet tozlarından hazırlanan stok çözeltilerden, ayrı ayrı 2mL alınıp 10 mL'lik balon jeye transfer edildi. Hacmine hareketli faz ile tamamlandı. (20 µg / mL )

### 3.2. Aletler ve Diğer Gereçler

#### 1. UPLC Cihazı (Shimadzu Nexera X2, Binary Pump)

- LC 20AB pompa sistemi
- SPD M20A Detektör (Photo Diode Array)
- LC Solution Sistem yazılımı
- SIL 20AC Otomatik numune örnekleycisi
- CTO-10As Kolon fırını
- Analitik kolon: Inertsustain C18 (4.0 x 100 mm, 3 µm; GL Sciences, Tokyo-JAPAN).
- HP masaüstü bilgisayar
- HP Laserjet 1100 Yazıcı

#### 2. Yazılımlar

- LC Solution programı
- MS Office Word Programı
- MS Office Excel Programı

#### 3. Mobil faz süzme ünitesi ( Millipor, 0,5 µ)

#### 4. Teraziler (Denver Instrument TB 2150)

#### 5. Ultrasonik banyo (Elma Ultrasonic LC 30 H)

#### 6. Termostatlı su banyosu (Memmert WB 10)

#### 7. Ultra saf su cihazı (Younglin instrument)

#### 8. Otomatik pipetler (Eppendorf 100 µL ve 1000 µL lik)

#### 9. Reaksiyon tüpleri (Vidalı, kapaklı 12mL lik)

#### 10. Balonjojeler (10, 25, 50 ve 100 mL lik)

#### 11. Dereceli ve transfer pipetler



### 3.3. Rasekadotril'in Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analizi

Rasekadotril'in UPLC ile analizinin yapılabilmesi için dalgaboyu, kolon, hareketli faz sistemi, hareketli faz akış hızı, kolon sıcaklığı gibi kromatografik koşullar için denemeler yapılarak ,analize uygun şartlar belirlendi. Belirlenen şartlar ile geliştirilen bu yöntem rasekadotril'in tabletlerdeki analizine uygulandı.

#### 3.3.1. Kromatografik Koşulların Belirlenmesi

Literatür çalışmaları incelendikten sonra UPLC çalışmaları için, farklı uzunluk ve yarı çaplı C18 kolonlar ve çeşitli oranlarda asetonitril ve metanolun-su kullanılarak, hareketli faz sistemleri ile denemeler yapıldı. Uygun kolon ve hareketli faz belirlendi. Analiz edilen etken maddenin alıkonma zamanı ve çalışılacak dalgaboyu belirlendi. Elde edilen veriler Bölüm 4.1.1'de yer almaktadır

### 3.4. Yöntem Validasyonu

Yöntem geliştirme işlemi tamamlandıktan sonra analitik yöntem validasyonu ICH kılavuzu Q2(R1) e göre yapıldı [22].

#### 3.4.1. Seçicilik

Bu çalışmadaki amaç, hareketli fazdan, tablet plasebosundan kaynaklanan herhangi bir girişim olup olmadığının incelenmesidir. Çalışma sonucunda elde edilen verilere ait kromatogramve pik saflık indeksi değerleri Bölüm 4.2.1. de gösterilmiştir.

#### 3.4.2. Doğruluk

Geliştirilen yöntemin doğruluğunu saptamak için standart katma yöntemi uygulandı. Bunun için iki farklı formdaki (10mg-30mg) tablet tozundan ayrı ayrı 40 mg tam olarak tartıldı ve 10 mL lik balonjojeye aktarıldı. 5 µg/mL konsantrasyonundaki numune çözeltileri üzerine 2, 5, 10 µg/mL konsantrasyonda rasekadotril standart çözeltilerinden ilave edildi ve 10 mL ye hareketli faz ile tamamlandı. Elde edilen alan değerleri daha önce hazırlanan ölçü eğrisi denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar bulundu. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.2' da verilmiştir.

### 3.4.3. Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik

Yöntem kesinliğinin belirlenmesi için 20 µg /mL konsantrasyonda etken madde içeriğine sahip çözeltiler 3 farklı gün için 6 tekrar olacak şekilde tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.3' de bildirildi.

### 3.4.4. Doğrusallık ve Aralık

Doğrusallık aralığı, geliştirilen yöntemin kabul edilebilir duyarlılık ve tekrarlanabilirlikte sonuçlar verdiği konsantrasyon aralığıdır. ICH ye göre en az 5 noktadan oluşmalıdır.

Bu doğrusallık aralığının gösterilebilmesi için rasekodotril içeren 5 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlandı. Kromatogramlardan elde edilen pik alanları ve konsantrasyona karşılık doğrusallık grafiği çizildi. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.2' de gösterildi.

Kabul kriteri: Doğrusallık grafiğinin korelasyon katsayısı (r) 0,995 ten az olmamalıdır.

### 3.4.5. Sağlamlık

Yöntemin sağlamlık testi için 3 parametre belirlendi.

-Kolon sıcaklığı değişikliği ( $\pm 2$  °C )

-Filtre etkisi ( PTFE, PVDF, Nylon )

-Akış hızı değişikliği ( $\pm 0.1$  mL/dak )

Analiz sonucunda yöntemin farklı şartlarda uygulanabilirliği test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.5' de verilmiştir.

### 3.4.6. Çözelti Stabilitesi

Rasekadotril çözelti stabilitesinin belirlenmesi için standart çözeltiler ve numune çözeltileri, oda sıcaklığında 7 gün ve +4°C de 29 gün bekletildi. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.6' de verilmiştir.

### **3.4.7. Stres Çalışması**

Safsızlık veya bozunma ürünü standartları mevcut değilse, geliştirilen yöntemde etken maddeye ait analiz sonuçlarına göre belirlenmiş pik'in alıkonma zamanında, bu maddeden kaynaklı oluşan başka bir safsızlık olmadığını belirlemek amacıyla, etken maddeye ilgili stres koşulları (asit, baz, ısı, oksidasyon) uygulanarak spesifiklik gösterilebilir.

Bu çalışmada 20 µg/mL konsantrasyon değerinde standart çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler sıcaklık, oksidasyon, asidik ve bazik stres koşullarına tabi tutularak analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Bölüm 4.2.7 'de verilmiştir.

## **3.5. Rasekadotril'in Farmasötik Preparatlarda Analizi**

### **3.5.1. Geliştirilen Yöntem ile Analizi**

Geliştirilen bu yöntemin tabletlerde uygulanabilirliğini görmek amacıyla iki farklı formda (10mg ve 30mg) olan tabletlerin tozundan 80mg tartılarak 10mL'lik balon jöje içerisine aktarıldı. 50 mL hareketli faz ilave edilerek ultrasonik banyo içerisinde yaklaşık 30 dakika çözüldürüldü ve soğuması beklendi, hacmine hareketli faz ile tamamlandı(0.1mg/mL). Hazırlanan bu stok çözeltiden 2mL alınıp 10mL balon jöjeye transfer edildi, hacmine hareketli faz ile tamamlandı.(20 µg/mL)

### **3.5.2. Kıyas Yöntemi ile Analizi**

Kıyas yöntemi olarak farmakope'de yer alan rasekadotril metodu belirlendi [23]. Farmakope metodunda yer alan numune hazırlık şartları takip edilerek 20 µg/mL konsantrasyona sahip olacak şekilde, 10 mg ve 30 mg'lık tabletler için ayrı ayrı çözeltiler hazırlandı.

## 4. BULGULAR

Yöntemin geliştirilmesi için belirlenen kromatografik koşullar ile yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar ilgili bölümlerde verilmiştir.

### 4.1. Rasekadotril'in Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi ile Analiz Sonuçları

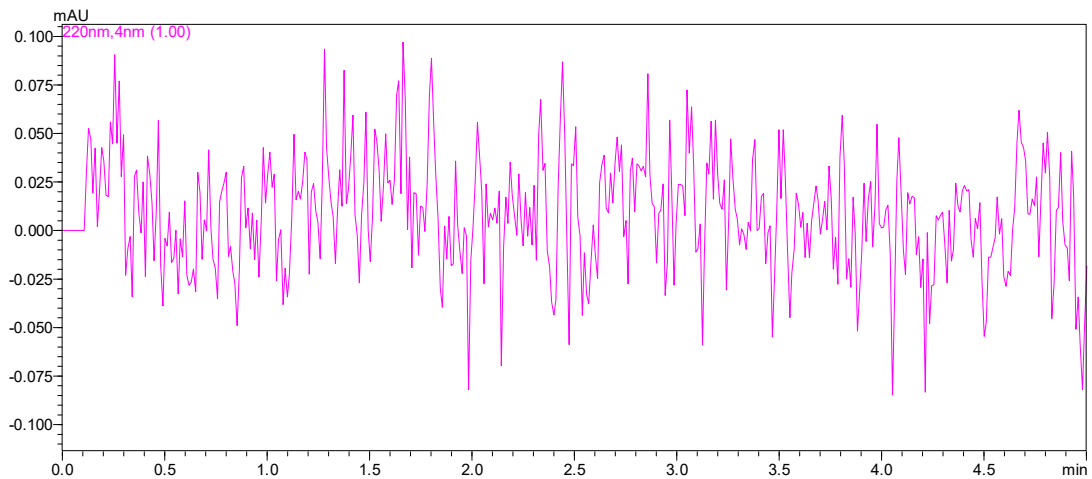
#### 4.1.1. Kromatografik Koşulların Belirlenmesi

Yapılan denemeler sonucunda en iyi sonuçlar 10 cm uzunluğunda, 4,0 mm iç çapında, 3 µm partikül çaplı C18 kolonda, asetonitril-su (70:30) hareketli faz sisteminde, 30°C de, 0.7 mL/dak akış hızında elde edilmiştir. PDA dedektörde 190-300nm aralığında çalışma yapılmış, en hassas sonuçlar 220 nm dalgaboyu değerinde elde edilmiştir (Şekil 4-1). Bu kromatografik sistemde alıkonma zamanı rasekadotril için 2.56 dakikadır.

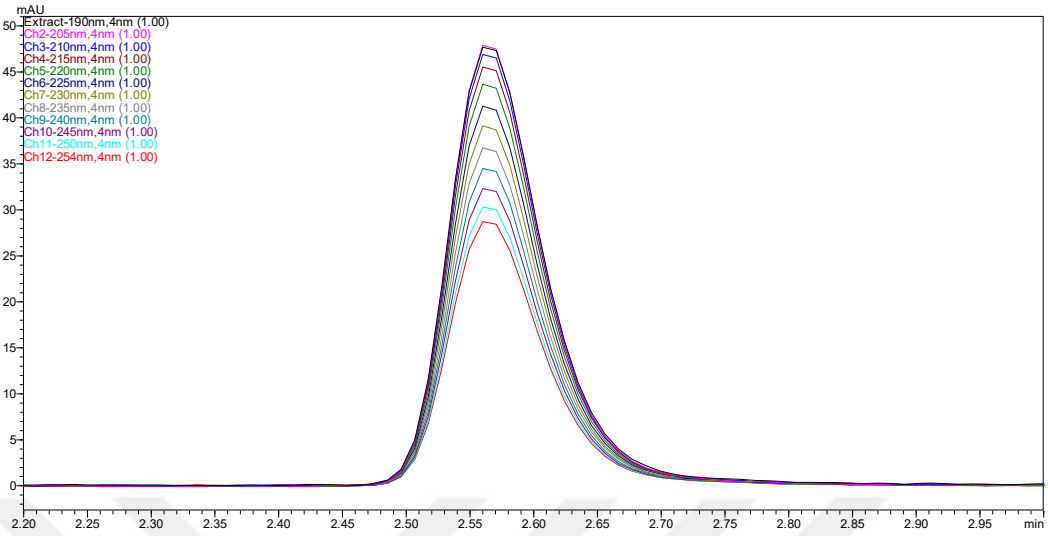
### 4.2. Yöntem Validasyonu

#### 4.2.1. Seçicilik

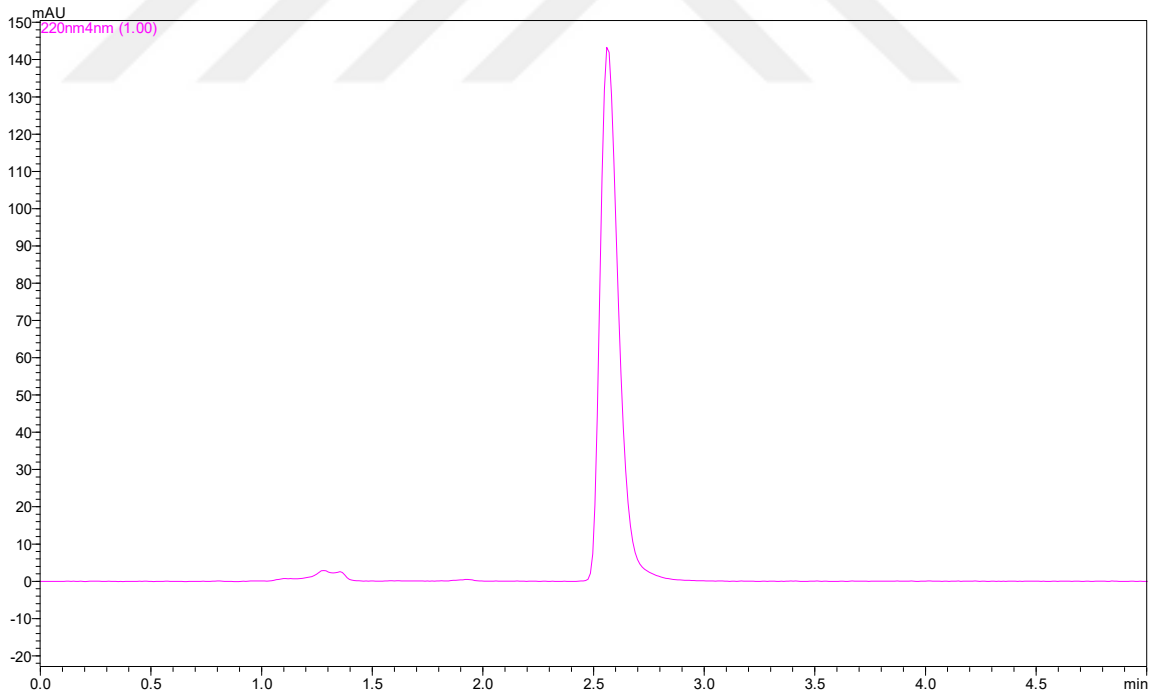
a) Mobil faz enjekte edildi, rasekadotril pik'inin alıkonma zamanında herhangi bir pik olmadığı belirlendi (Şekil 4-1).Rasekadotril için pik saflık indeksi:0.999998 bulunmuştur.



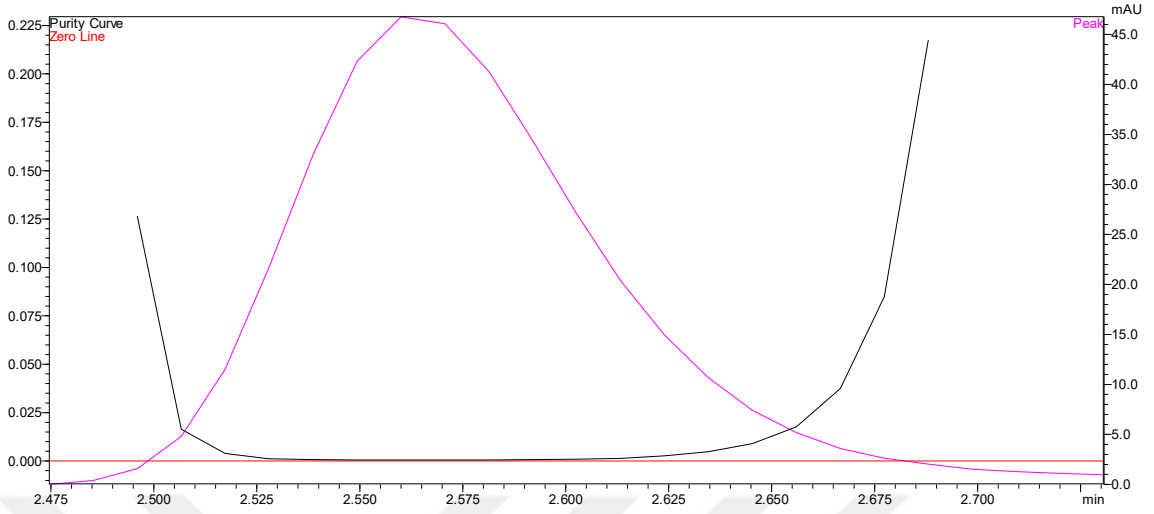
Şekil 4-1 Mobil faz enjeksiyonuna ait kromatogram gösterilmiştir.



**Şekil 4-2 Rasekadotril'e ait pik profili belirtilmiştir.**

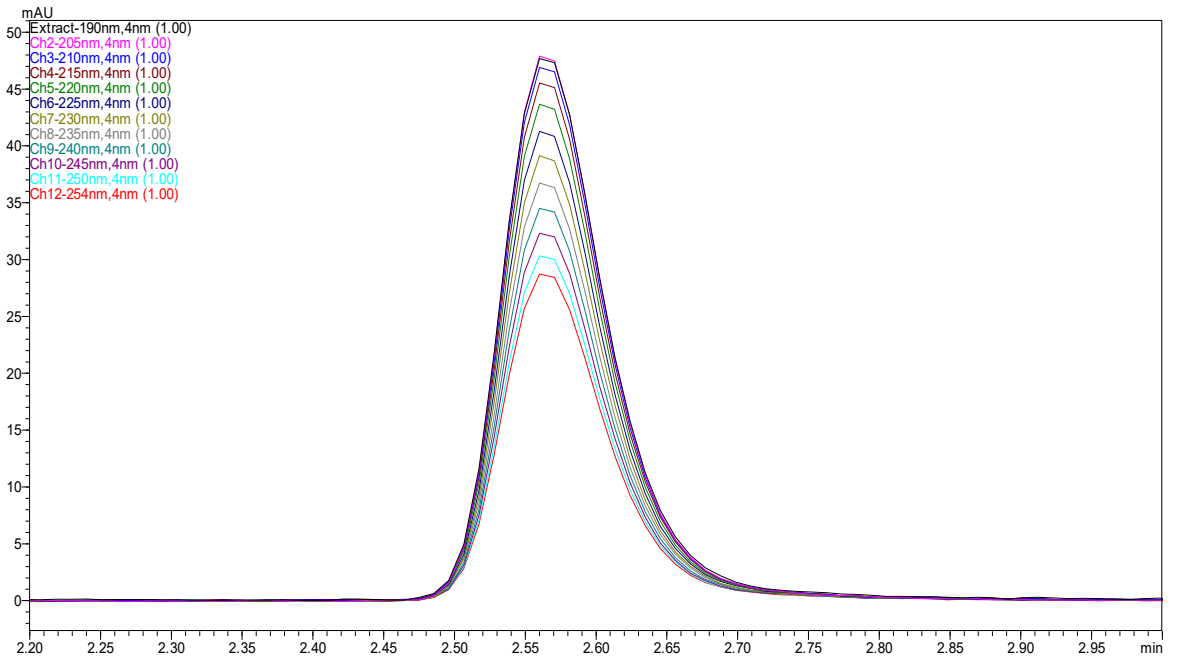


**Şekil 4-3 Rasekadotril'e ait 220nm dalga boyunda standart kromatogramı belirtilmiştir.**

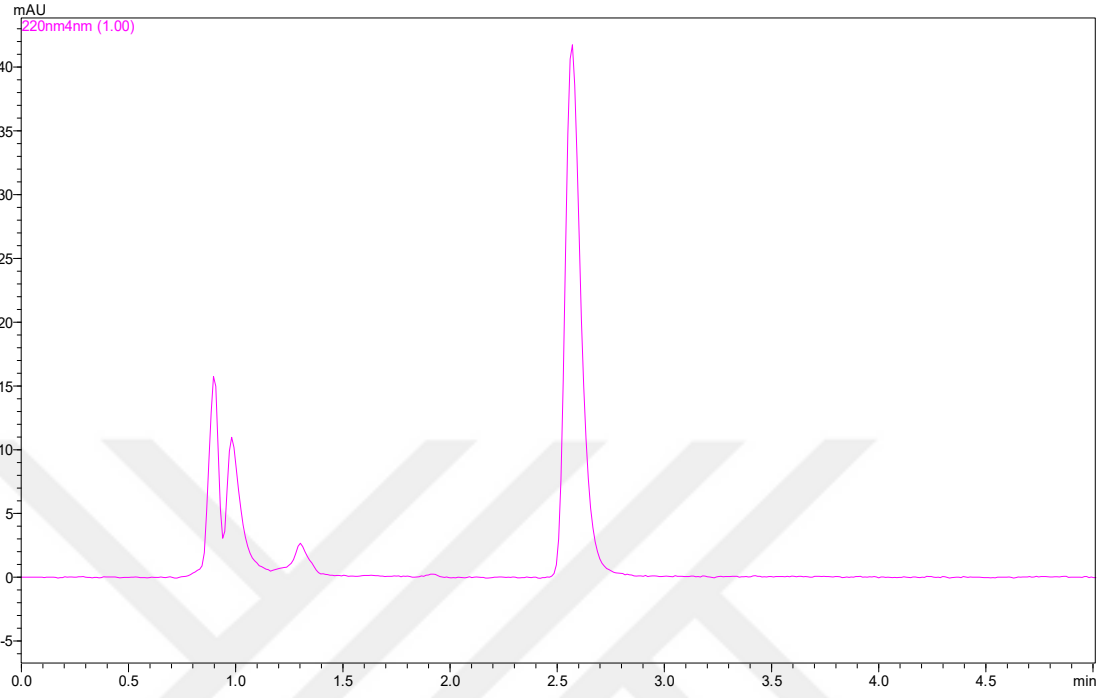


Şekil 4-4 Rasekadotril Standart çözeltisine ait pik saflığı eğrisi gösterilmiştir.

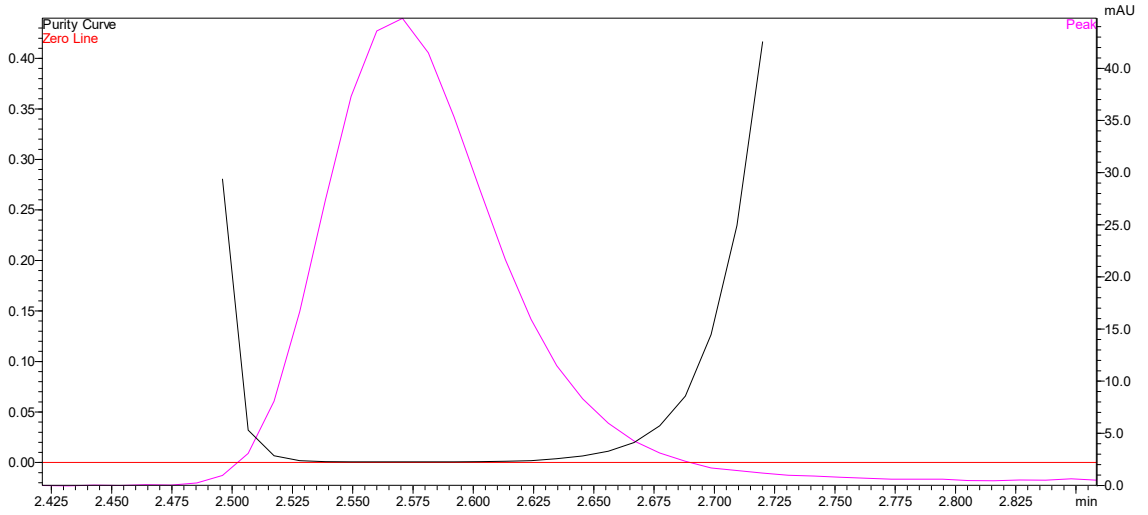
b) Tablet numuneleri enjekte edildi. Tablet numunesinde rasekadotril için pik saflığı indeksi değeri:0.999998 olarak bulundu.



Şekil 4-5 Tablet numunesine ait pik profili belirtilmiştir.



**Şekil 4-6 Tablet numunesine ait 220nm dalga boyunda kromatogramı belirtilmiştir.**



**Şekil 4-7 Tablet numune çözeltilisine ait pik saflığı eğrisi gösterilmiştir.**

#### 4.2.2. Doğruluk

Geliştirilen yöntemin doğruluğunu saptamak için standart katma yöntemi uygulandı. Bunun için bölüm 3.4.2' de anlatıldığı gibi çalışıldı.

Analiz sonucunda elde edilen veriler ile geri kazanım yüzdeleri  $(C_t - C_u) \times 100 / C_a$  formülünden hesaplandı.

$C_t$  : Bulunan toplam rasekadotril konsantrasyonu,

$C_u$  : Farmasötik preparatdan alınan analit konsantrasyonu,

$C_a$  : İlave edilen standart çözeltinin konsantrasyonu.

Geri kazanım sonuçları % 98,28-101,17 aralığında bulundu (Tablo 4-6). Elde edilen sonuçlar tabletlerde bulunan katkı maddelerinin herhangi bir girişim yapmadığını kanıtlamıştır.

**Tablo 4-1 Standart katma yöntemine ait analiz sonuçları ve sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesi**

Alınan konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	İlave Edilen konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Teorik Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Deneysel konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Geri Kazanım (%)
5	2.0000	7.000	7.000	100.02
	2.0000	7.000	6.993	99.63
	2.0000	7.000	6.988	99.41
5	5.0000	10.000	9.974	99.47
	5.0000	10.000	10.059	101.17
	5.0000	10.000	10.016	100.32
5	10.0000	15.000	14.970	99.70
	10.0000	15.000	14.997	99.97
	10.0000	15.000	14.828	98.28
			ORTALAMA	99.8
RSD:Bağıl Standart sapma			SD	0.78
SD:Standart sapma			RSD %	0.78%



### 4.2.3. Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik

Üç farklı gün 6 tekrar olacak şekilde Bölüm 3.4.3. de anlatıldığı gibi çalışıldı. Aynı gün içinde yapılan analizlere ait bağıl standart sapma değerleri % 0.254 – 0.400 arasında hesaplandı. Gün içi standart ve tabletler arası bağıl standart sapma değeri % 0.570 olarak hesaplandı (Tablo 4-2).

Farklı günlerde yapılan analizler sonucunda elde edilen bağıl standart sapma değerleri ise % 0.469 – 0.486 arasında hesaplandı. Farklı gün için standart ve tabletler arası bağıl standart sapma değeri % 0.352 olarak hesaplandı (Tablo 4-3).

Elde edilen sonuçlar ardışık üç gün için yapılan analiz değerleridir.

**Tablo 4-2 Aynı gün yapılan analizlerin tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.**

	Gün İçi			Genel Ortalama(RSD)
	Alınan Konsantrasyon (µg /mL)	Bulunan Konsantrasyon (µg /mL)	RSD(%)	
Standart	20	20.06	0.254	0.570
10 mg Tablet	20	20.29	0.335	
30 mg Tablet	20	20.18	0.400	

RSD: Relatif(bağıl) standart sapma

**Tablo 4-3 Farklı gün içinde yapılan analizlerin tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.**

	Günler Arası			Genel Ortalama(RSD)
	Alınan Konsantrasyon (µg /mL)	Bulunan Konsantrasyon (µg /mL)	RSD(%)	
Standart	20	20.10	0.469	0.352
10 mg Tablet	20	20.24	0.398	
30 mg Tablet	20	20.19	0.486	

RSD: Relatif(bağıl) standart sapma

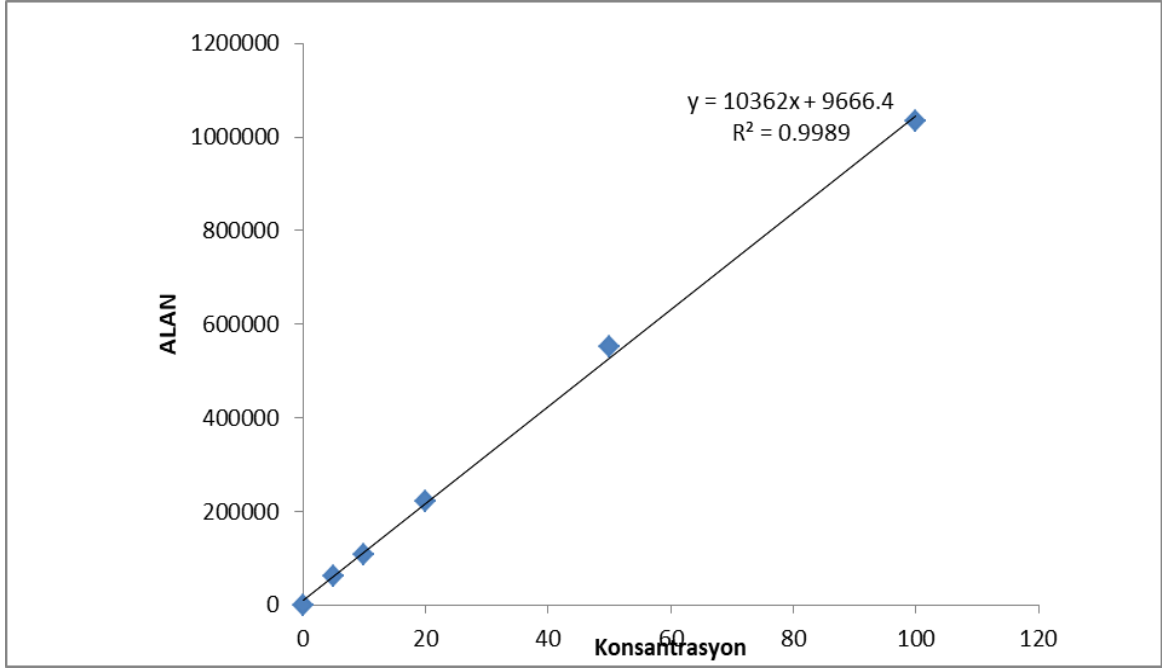
**Tablo 4-4 Standart çözeltisi için alan ve konsantrasyon tekrarlanabilirlik sonuçları gösterilmiştir.**

Numune	Pik Alanı	Konsantrasyon (µg/ml)	Konsantrasyon (%)
1	218196	20.12	100.62
2	217765	20.08	100.41
3	217231	20.03	100.16
4	218035	20.11	100.54
5	216756	19.99	99.93
6	217049	20.01	100.07
Ortalama	217505	20.06	100.29
SD	577.926	0.051	0.279
RSD %	0.2657	0.2538	0.2781
%95 Güven Aralığı			100.29±0.29

#### 4.2.4. Doğrusallık ve Aralık

Rasekadotril için 5–100 µg/mL konsantrasyon aralığında 5 farklı konsantrasyondaki standart çözeltiler ile Bölüm 3.4.4’ de anlatıldığı gibi çalışıldı. Her konsantrasyona karşı elde edilen ortalama pik alanı değerleri yardımı ile belirtilen konsantrasyon değerleri arasında çizilen ölçü eğrisi rasekadotril için Şekil 4-8’de verilmiştir.

Analiz sonucunda elde edilen pik alanları ortalaması, standart sapma(SD) ve RSD değerleri Tablo 4-5 de verilmiştir.



Şekil 4-8 Rasekadotril'in 5–100 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan ölçü eğrisi

Tablo 4-5 Rasekadotril'in 5–100 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanan ölçü eğrilerine ait pik alan oranları değerleri ve istatistik verileri

Konsantrasyon (µg/ml)	Pik Alanı (mAU*s)	Ortalama Pik Alanı (mAU*s)	SD	RSD
5	60540	60928	422.353	0.69320
	60867			
	61378			
10	104568	105280	776.526	0.73758
	106108			
	105164			
20	220669	220205	477.559	0.21687
	219715			
	220232			
50	547845	553102	5042.714	0.91172
	557899			
	553561			
100	1016603	1013026	9366.964	0.92465
	1020078			
	1002398			

#### 4.2.5. Sağlamlık

Geliştirilen yöntemin sağlamlığını saptamak için farklı koşullar uygulandı. Bunun için bölüm 3.4.5’ de anlatıldığı gibi çalışıldı.

Analiz sonucunda , akış testi için 0.6 mL/dak akışta alıkonma zamanı 2.98 dak; 0.8 mL/dak için 2.25 dak ve normal koşullar için 2.55 dak olarak gözlenmiştir. Elde edilen veriler Tablo 4-6 de gösterilmiştir.

**Tablo 4-6 Yöntem sağlamlığı için farklı koşulların analiz sonuçları ve sonuçların istatistiki olarak değerlendirilmesi**

		10 mg Tablet		30 mg Tablet	
		%	RSD %	%	RSD %
Kolon Sıcaklığı( $\pm 2$ °C )	28 °C	99.51	0.15	100.16	0.407
	Normal (30 °C )	100.06	0.291	100.20	0.349
	32 °C	99.93	0.376	100.13	0.406
	Ortalama	99.83	0.272	100.16	0.387
Filtre Etkisi ( 0.45 $\mu$ )	PTFE	100.44	0.238	100.58	0.285
	PVDF	100.49	0.134	100.52	0.589
	NYLON	100.66	0.450	100.43	0.293
	Ortalama	100.53	0.274	100.51	0.389
Akış Hızı ( $\pm 0.1$ mL/dak )	0.6	100.48	0.190	99.76	0.209
	Normal (0.7)	99.40	0.134	99.43	0.589
	0.8	99.52	0.069	98.64	0.202
	Ortalama	99.80	0.131	99.28	0.333

#### 4.2.6. Çözelti Stabilitesi

Çözelti stabilitesinin saptanması için standart ve numune çözeltileri, oda sıcaklığında karanlıkta 7 gün, otomatik numune örnekleyicisinde 24 saat ve 48 saat, +4°C de 29 gün bekletildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çözeltilerin stabil kaldığı saptanmıştır. Elde edilen analiz sonuçları Tablo 4-7, Tablo 4-8, Tablo 4-9'da verilmiştir.

48 saat içerisinde %1' den fazla sapma olmamıştır.

**Tablo 4-7 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen standart çözeltisine ait stabilite sonuçları**

STANDART ÇÖZELTİ STABİLİTESİ		
Çözelti Stabilitesi	Deneysel Konsantrasyon (µg/ml)	% Sapma
24. Saat	20.28	0.204
48. Saat	20.22	0.479
7.Gün	20.19	0.652
29.Gün	20.16	0.802

**Tablo 4-8 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen 10mg tablet numune çözeltisine ait stabilite sonuçları**

10 MG TABLET ÇÖZELTİ STABİLİTESİ		
Çözelti Stabilitesi	Deneysel Konsantrasyon (µg/ml)	% Sapma
24. Saat	20.17	0.195
48. Saat	20.09	0.582
7.Gün	19.88	1.634
29.Gün	19.95	1.311

**Tablo 4-9 Oda sıcaklığında, otomatik numune örnekleyicisi ve buzdolabında bekletilen 30mg tablet numune çözeltisine ait stabilite sonuçları**

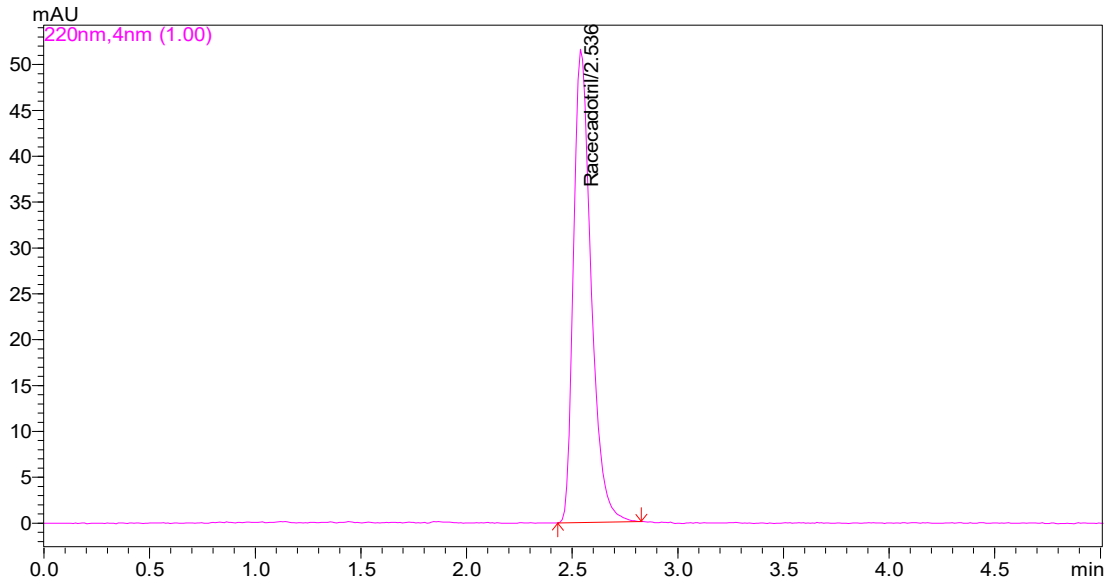
30 MG TABLET ÇÖZELTİ STABİLİTESİ		
Çözelti Stabilitesi	Deneysel Konsantrasyon (µg/ml)	% Sapma
24. Saat	20.11	0.423
48. Saat	20.06	0.691
7.Gün	19.86	1.671
29.Gün	20.00	0.975

#### 4.2.7. Stres Çalışması

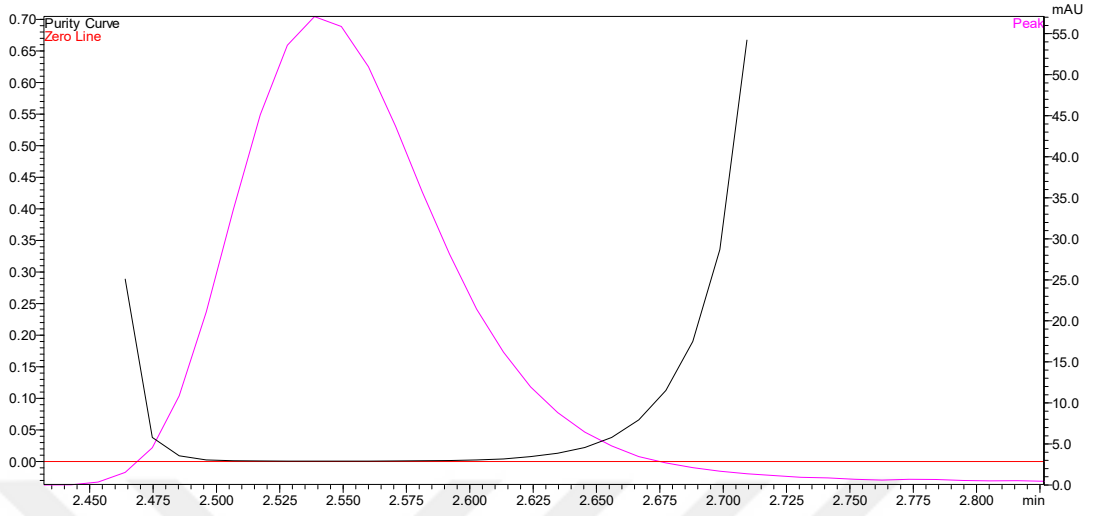
Geliştirilen yöntemde ilgili stres koşullarının etkisini göstermek adına Bölüm 3.4.7’de anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlar Tablo 4-10 da gösterilmiştir. Kromatogram ve pik saflığı Şekil 4-9, Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13, Şekil 4-14 ve Şekil 4-15 de gösterilmiştir.

**Tablo 4-10 Bozundurma çalışması sonuçlarına ait konsantrasyon, bozunma saflık değerleri için veriler gösterilmiştir.**

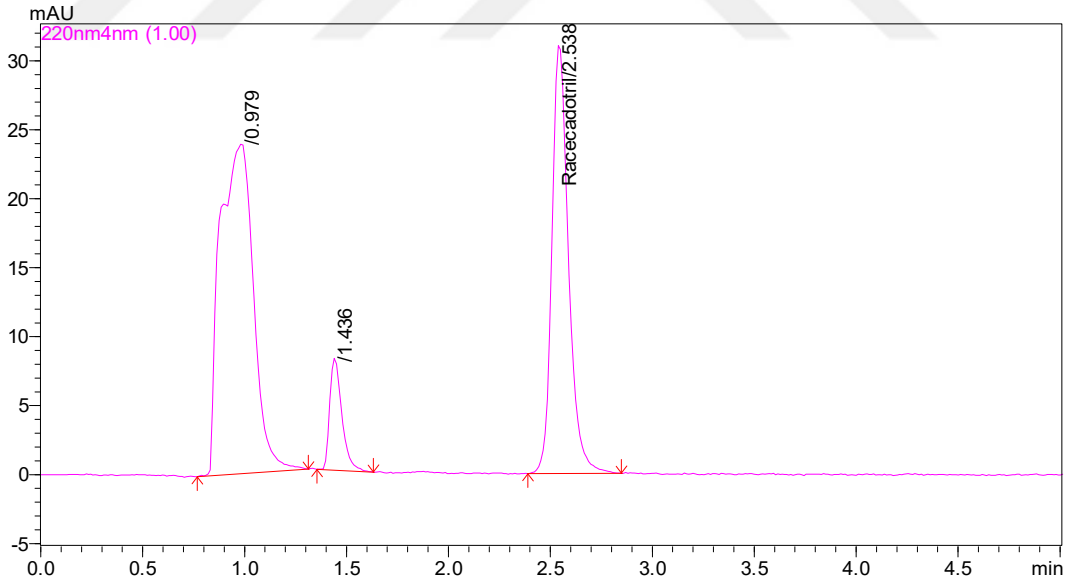
	Alan	Konsantrasyon (%)	Bozunma(%)	Purity index	Purity Threshold
Stres koşulları					
Sıcaklık	214236	98.50	1.50	0.999999	0.999225
Asit	179065	82.33	17.67	0.999999	0.998217
Baz	0	0	100.00	0	0
Oksidasyon	208128	95.69	4.31	0.999999	0.999580



**Şekil 4-9 Sıcaklık ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.**

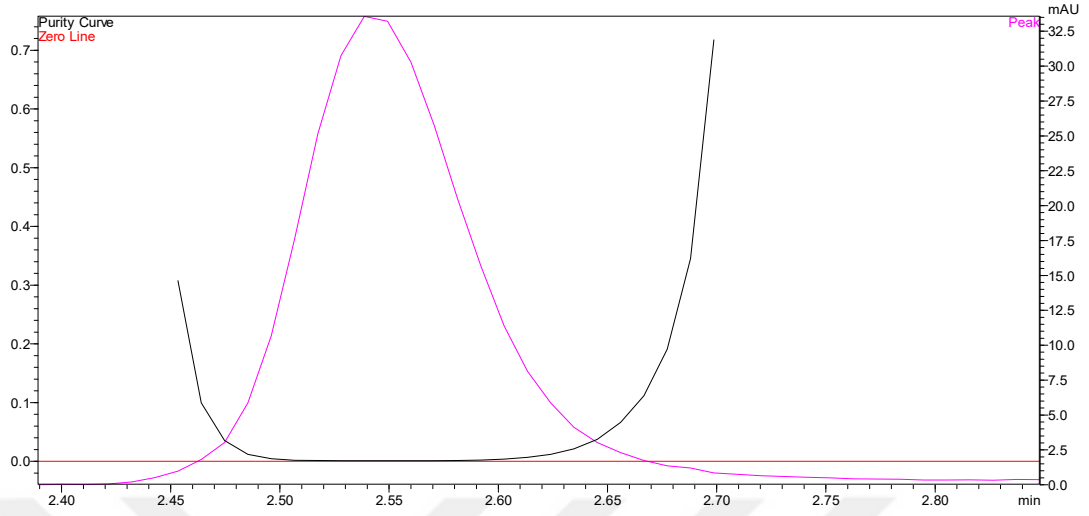


Şekil 4-10 Sıcaklık ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir.

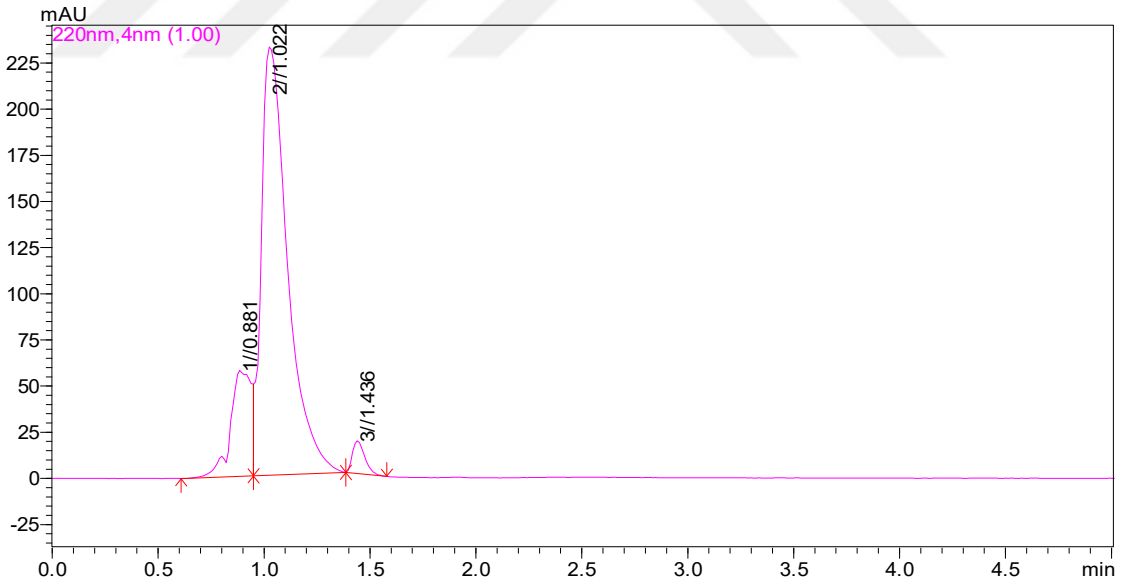


Şekil 4-11 Asit ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.

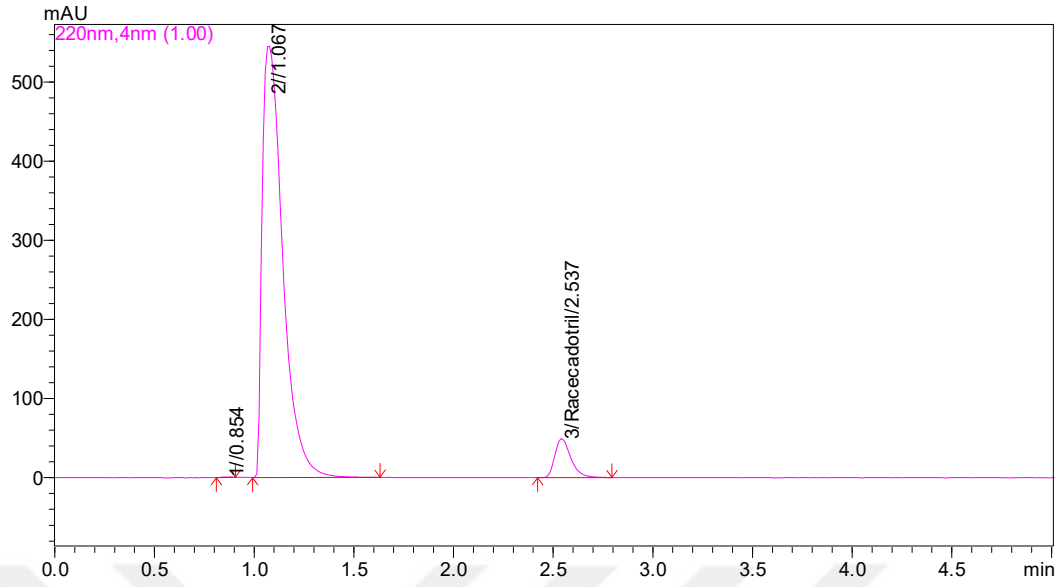




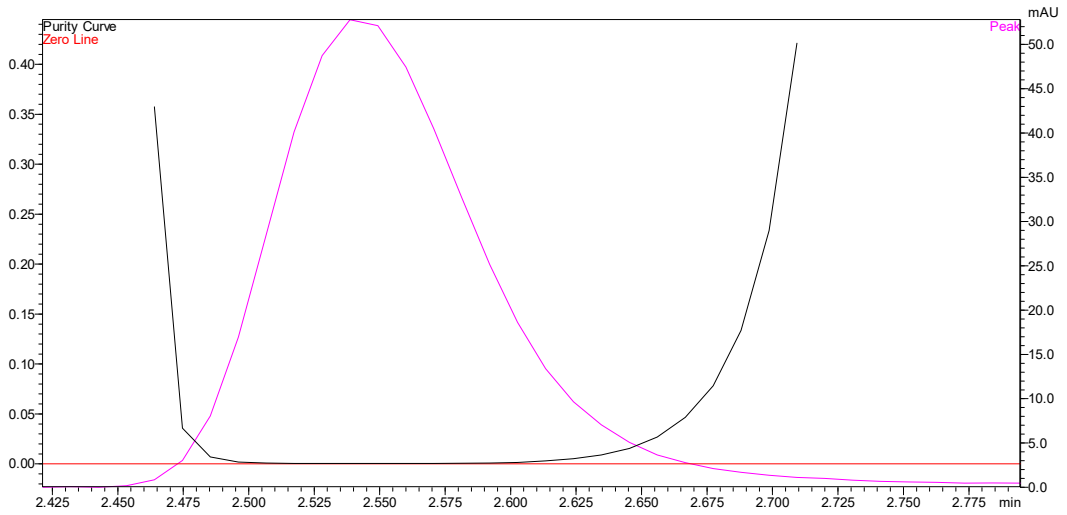
Şekil 4-12 Asit ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir.



Şekil 4-13 Baz ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.



Şekil 4-14 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait kromatogram belirtilmiştir.



Şekil 4-15 Oksidasyon ile bozundurma çalışmasına ait pik saflığı belirtilmiştir.

### 4.3. Rasekadotril'in Farmasötik Preparatlarda Analizi

#### 4.3.1. Geliştirilen Yöntem ile Analizi

Geliştirilen yöntemin tabletlerde uygulanabilirliğini görmek adına Bölüm 3.5.1 de anlatıldığı gibi çalışıldı. Tablet numunelerinde elde edilen rasekadotril miktarı ölçüm eğrisi denklemi kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar Tablo 4-10 ve Tablo 4-11 da gösterilmiştir.

**Tablo 4-11 10 mg Tablet Sonuçlarına ait konsantrasyon değerleri ve istatistik verileri gösterilmiştir.**

Numune	Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Konsantrasyon (%)
1	20.11	100.54
2	20.19	100.97
3	20.33	101.67
4	20.17	100.85
5	20.22	101.09
6	20.14	100.71
Ortalama	20.19	100.97
SD	0.072	0.394
RSD %	0.356	0.390

**Tablo 4-12 30 mg Tablet Sonuçlarına ait konsantrasyon değerleri ve istatistik verileri gösterilmiştir.**

Numune	Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	Konsantrasyon (%)
1	20.13	100.64
2	20.23	101.16
3	20.24	101.20
4	20.18	100.91
5	20.05	100.25
6	20.11	100.55
Ortalama	20.16	100.78
SD	0.074	0.339
RSD %	0.366	0.336

#### 4.3.2. Kıyas Yöntemi ile Analizi

Kıyas yöntemi ile tabletlerin analizlerinin gerçekleştirilmesi için Bölüm 3.5.2 de anlatıldığı gibi çalışıldı. Elde edilen sonuçlar ile t ve F testi değerleri Tablo 4-13 ve Tablo 4-14 de gösterilmiştir.

**Tablo 4-13 10 mg Tablet numunesine ait kıyas yöntemine göre metotlardan elde edilen konsantrasyon değerleri ile t ve F testi verileri gösterilmiştir.**

Numune	Geliştirilen Yöntem		Farmakope Yöntemi	
	Konsantrasyon (µg/ml)	Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (µg/ml)	Konsantrasyon (%)
1	20.11	100.54	20.09	100.47
2	20.19	100.97	20.33	101.67
3	20.33	101.67	19.97	99.84
4	20.17	100.85	20.13	100.64
5	20.22	101.09	20.01	100.05
6	20.14	100.71	20.30	101.49
Ortalama <sup>a</sup>	20.194	100.97	20.139	100.69
SD <sup>b</sup>	0.079		0.149	
% RSD <sup>c</sup>	0.39		0.74	
Güven Aralığı	0.083		0.156	
Güven Sınırları	20.111-20.277(%100.555-%101.385)		19.983-20.295(%99.915-%101.475)	
t-testi <sup>d</sup>	t=1.505			
F-testi <sup>d</sup>	F=3.557			

<sup>a</sup> n<sub>1</sub>=n<sub>2</sub>=6

<sup>b</sup>Standart sapma

<sup>c</sup>Bağıl standart sapma

<sup>d</sup>p=0,05, t<sub>tablo</sub>= 2,57, F<sub>tablo</sub>= 5,05

**Tablo 4-14 30 mg Tablet numunesine ait kıyas yöntemine göre metotlardan elde edilen konsantrasyon değerleri ile t ve F testi verileri gösterilmiştir.**

Numune	Geliştirilen Yöntem		Farmakope Yöntemi	
	Konsantrasyon (µg/ml)	Konsantrasyon (%)	Konsantrasyon (µg/ml)	Konsantrasyon (%)
1	20.13	100.64	20.09	100.47
2	20.23	101.16	20.15	100.77
3	20.24	101.20	20.17	100.84
4	20.18	100.91	20.13	100.64
5	20.18	100.91	20.11	100.55
6	20.11	100.55	20.33	101.64
Ortalama <sup>a</sup>	20.179	100.89	20.164	100.82
SD <sup>b</sup>	0.053		0.085	
% RSD <sup>c</sup>	0.26		0.42	
Güven Aralığı	0.055		0.089	
Güven Sınırları	20.124-20.234(%100.620-%101.170)		20.075-20.253(%100.375-%101.265)	
t-testi <sup>d</sup>	t= 0.715			
F-testi <sup>d</sup>	F= 2.593			

<sup>a</sup> n<sub>1</sub>=n<sub>2</sub>=6

<sup>b</sup>Standart sapma

<sup>c</sup>Bağıl standart sapma

<sup>d</sup>p=0,05, t<sub>tablo</sub>= 2,57, F<sub>tablo</sub>= 5,05

## 5. TARTIŞMA

Diyare yaygın olarak görülen bir hastalık türüdür. Bu nedenle rasekadotril gibi enkefalinaz inhibisyonu yaparak, endojen enkefalin aktivitesini güçlendiren güvenli ve etkili bir salgı önleyici ilaçlar tedavi için kullanılmaktadır [6].

Rasekadotril, aktif metabolit olan tiorfan'a hızla hidrolize olan bir ön ilaç (plazma konsantrasyonları düşük ve hızlı bir şekilde elimine edilen ilaçlar) 'tır[11]. Tiorfan, çeşitli dokularda özellikle ince bağırsağın epitelinde bulunan hücre membran peptidaz enzimi enkefalinaz inhibitörüdür. Bu enzim eksojen peptidazın sindirilmesini ve enkefalin gibi endojen peptidazın yıkımını sağlar. Rasekadotril enkefalinleri enzimatik degradesyondan korur. Böylece ince bağırsaktaki enkefalinlerjik sinapslarda etkisini uzatır ve hipersekresyonu azaltır [12].

Tez çalışmasına başlarken, ilk olarak ön hazırlık aşaması, uygulanabilirliği kolay ve kısa süreli enjeksiyon yapılabilecek bir yöntem geliştirmeyi amaçladık. Yapılan literatür araştırmalarında miktar analizlerine yönelik, çoğunluğu HPLC'de geliştirilenler olmakla beraber, çeşitli yöntemlere rastlanmıştır. UPLC'de çalışmamızdaki amaç öncelikle kısa süreli ve daha verimli yeni bir analiz yöntemi geliştirmektir.

Çalışmalara başlarken, genel bir fikir altyapısı oluşturması adına literatür araştırmaları incelenmiştir. Gerekli incelemeler yapıldıktan sonra, yöntem için en uygun kromatografik koşulların belirlenmesi için çeşitli denemeler yapılmıştır. Bu süreçte farklı varyasyonlarda hareketli faz, farklı kolon, akış hızı, kolon sıcaklığı ve dalga boyu denenmiştir. Yapılan denemeler sonucunda kromatografik olarak en iyi koşullar; kolon için 10 cm uzunluğunda, 4,0 mm iç çapında, 3 µm partikül çaplı C18 kolon ile hareketli faz olarak da asetonitril-su (70:30) çözücü sisteminde, kolon sıcaklığı 30°C de, 0.7 mL/dak akış hızı ile sağlanmıştır. Çalışmada PDA dedektör kullanılarak farklı dalga boyu taraması yapılmış , en yüksek hassasiyet değerleri 220 nm dalgaboyu seçilerek elde edilmiştir. Rasekadotril için bu kromatografik şartlar altında alıkonma zamanı 2.5 dakika olarak tespit edilmiştir.

Belirlenen kromatografik koşullar ile geliştirilen yeni yöntemin uygulanabilirliğini görmek adına doğrusalılık, tekrarlanabilirlik, sağlamlık, stabilite, doğruluk-geri kazanım, seçicilik ve yöntem kesinliği çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen

sonuçlar tablolar halinde detaylı olarak gösterilmiştir. Doğrusal aralık, rasekadotril için 5–100 µg/mL olarak tespit edilmiştir. Yöntemin tekrarlanabilirliğini belirlemek için aynı günde ve farklı günlerde 6 tekrarlı analizler yapılmış ve aynı gün içinde yapılan analizlere ait bağlı standart sapma değerleri % 0.254 – 0.400, farklı günlerde yapılan analizler sonucunda elde edilen bağlı standart sapma değerleri ise % 0.469 – 0.486 olarak tespit edilmiştir. Yöntemin doğruluğunu belirlemek amacıyla standart katma metodu uygulanmış ve geri kazanım değerleri % 98,28-101,17 aralığında bulunmuştur. Çözelti stabilitesinin saptanması için standart ve numune çözeltileri, oda sıcaklığında karanlıkta 7 gün, otomatik numune örnekleycisinde 24 saat ve 48 ssat, +4°C de 29 gün bekletildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çözeltilerin stabil kaldığı saptanmıştır. 48 saat içerisinde %1'den fazla sapma olmamıştır.

Geliştirilen bu yöntem için ayrıca degradasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada; asit, baz, peroksit bozundurma ile ısı bozundurma işlemleri uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, rasekadotril'in asit, peroksit ve ısı'dan küçük bir oranda etkilendiği ancak baz ortamında tamamen bozunduğu gözlemlenmiştir.

Geliştirilen bu yöntemin tabletlerde uygulanabilirliğini görmek için tablet numunelerinden tekrarlanabilirlik ve geri kazanım enjeksiyonları yapılmıştır. Sonuçlar dahilinde tekrarlanabilirlik için bağlı standart sapma değeri 10 mg'lık tablet için %0.372 ve 30 mg'lık tablet için %0.249 olarak tespit edilmiştir. Tablet içerisinde bulunan rasekadotril miktarı da 10 mg'lık tablet için %100.97 ve 30 mg'lık tablet için %100.78 olarak tespit edilmiştir. Rasekadotril miktar hesabı doğrusallık grafiği denklemine göre yapılmıştır.

Kıyas yöntemine göre numuneler farmakope yöntemi ile analiz edildiğinde elde edilen sonuçlar ile geliştirilen yöntemden elde edilen sonuçlara t ve F testi uygulandığında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Her iki tablet numunesi için t ve F testi değerleri tablo değerlerine göre düşük bulunmuştur. Tablo değerlerine bakıldığında t için 2.57 ve F için 5.05 değerine ulaşıyoruz, analiz sonucunda elde edilen değerler ise 10 mg tablet için; t 1.505 ve F 3.557, 30 mg tablet için; t 0.715 ve F 2.593 olarak hesaplanmıştır.

Özet olarak yapılan bu çalışmada farmasötik preparatlarda rasekadotril analizi için kullanımı kolay, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği yüksek, kısa enjeksiyon süresine sahip yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen ve valide edilen bu yöntem rutin



olarak farmasötik analizlerde, miktar tayininde güvenilir, hızlı, pratik olarak rahatlıkla kullanılabilir niteliktedir.



## KAYNAKLAR

- 1-Cenker EKEN, Güncel Klinik Yaklaşım Önerisi: Acil Serviste Akut İshalli Hastaya Yaklaşım, Türkiye Acil Tıp Dergisi-Turk J Emerg Med 2011;11(1):33-39
- 2-Zafer Kurugöl, İlker Devrim, Gastrointestinal Infections J Pediatr Inf 2014; 8: 71-81
- 3-Huilan S, Zhen L, Mathan M, et al. Etiology of acute diarrhea among children in developing countries. Bull World Health Organ 1991; 69: 549-53.
- 4-<http://www.ilko.com.tr/files//29-raxerin-10-mg-dagilabilir-tablet-kub.pdf>
- 5- Racecadotril, European Pharmacopoeia, Vol. 9.0, Q-R Monographs, page:3472
- 6- Lt Col N Singh, Lt Col S Naraya. Racecadotril: A Novel Antidiarrheal, MJAFI 2008; Vol 64, No 4, 361-362.
- 7- Noda M, Teranishi Y, Takahashi H, Toyosato M, Notake M, Nakanishi S, Numa S (June 1982). "Isolation and structural organization of the human preproenkephalin gene". *Nature*. **297** (5865): 431–4. [doi:10.1038/297431a0](https://doi.org/10.1038/297431a0).
- 8- Pasternak GW. "Endorphins". *AccessScience*. [doi:10.1036/1097-8542.232500](https://doi.org/10.1036/1097-8542.232500)
- 9- Henry MS, Gendron L, Tremblay ME, Drolet G (2017). "[Enkephalins: Endogenous Analgesics with an Emerging Role in Stress Resilience](#)". review. *Neural Plasticity*. **2017**: 1546125. [doi:10.1155/2017/1546125](https://doi.org/10.1155/2017/1546125)
- 10- Rasekadotril, RxMediaPharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2019
- 11- Racecadotril Double-E Pharma 100 mg capsules, hard (racecadotril) ,College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen, Public Assessment Report Scientific discussion ,NL/H/3093/001/DC Date: 12 October 2015, <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h114784.pdf>
- 12- <http://www.ilko.com.tr/files//6b-raxerin-30-mg-dagilabilir-tablet-kub.pdf>
- 13- Lakshmana Prabu S , Tarunveer S, Alex J, Dinesh Kumar C, Srinivasan KK (2008). Stability indicating HPLC determination of racecadotril in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *Ars Pharm* 2008; 49 (2):91-100
- 14- S.L. Prabu, T. Singh, A. JOSEPH, C. Dinesh Kumar and A. Shirwaiker (2007). Determination of Racecadotril by HPLC in Capsules. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. November-December 2007
- 15- Fan Xu, Lingli Yang, Guili Xu (2007). A rapid and validated HPLC method to quantify racecadotril metabolite, thiorphan, in human plasma using solid-phase extraction. *Journal of Chromatography B*, 861 (2008) 130-135

- 16- Pawan K. Basnival, Prabhat K. Srivastava, Surendra K. Jain, Deepti Jain (2008). RP-LC Analysis and Hydrolytic Degredation Profile of Racecadotril. *Chromatographia* 2008, 68, October (No. 7/8)
- 17- Akifulhaque M, Nasare M, Hasan Amrohi S, Satish J, Jainendra Kumar and Praksh Diwan V (2012). Stability indicating RP-HPLC method fort the estimation of Racecadotril in Pharmaceutical Dosage Form. *Journal of Cell and Tissue Research*, Vol 12 (2) 3141-3147 (2012).
- 18- Rao J.V.L.N. Seshagiri, Prakash P. Bhanu,, Krishna M. Murau, Kumar P. Ravi (2007). RP-HPLC method fort he estimation of racecadotril in bulk and in tablets. *Asian Journal of Chemistry*, Vol 19 (4) 2623-2626 (2007).
- 19 Laha T.K, Patnaik R, Choudhury S(2008). Reverse phase high performance liquid chromatographic method for the analysis of racecadotril in pharmaceutical dosage forms. *Asian Journal of Chemistry* Vol. 20 (4) 2575-2579 (2008).
- 20- Sasmita Kumari Acharjya and M.Mathrusri Annapurna (2010). Estimation of Acetorphan in pharmaceutical dosage forms by derivative spectrophotometry and liquid chromatographic methods. *J Pharm Educ Res*, Vol. 1, Issue No. 1, June 2010
- 21- Prabu Sakthviel Lakshmana, Singh Taruveer, Kumar Chellappan Dinesh (2009). High-Performnace Thin-Layer Chromatographic Method for Analysis of Racecadotril in the Bulk Drug. *JPC- Journal of Planar Chromatography- Modern TLC* Volume:22 Issue:4 Pages:277-281 (2009).
- 22- ICH Q2 (R1), Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.Text in November 2005, Renamed Q2(R1),Implementation: Step 5
- 23- European Pharmacopoeia, Vol 9.0, Monographs Q-R, Pages 3472-3473



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TEZ ÇALIŞMASI İNTİHAL RAPORU UYGUNLUK YAZISI



13 / 05 / 2019

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE**

Aşağıda başlığı verilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 52 sayfalık kısmına ilişkin, 30/05/ 2019 tarihinde Sağlık Bilimleri Enstitüsünde **Turnitin** adlı intihal tespit programı ile aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre benzerlik oranı % 19 'dur.

**Tez Başlığı: RASEKADOTRİL'İN ULTRA PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE TABLETLERDE ANALİZİ**

**Uygulanan filtrelemeler:**

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, **“Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı”** inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini arz ederim.

**Öğrenci Adı Soyadı**  
**Emrullah BİNAY**

Adı Soyadı	: Emrullah BİNAY		
Öğrenci No	: 2701150229		
Anabilim Dalı	: Analitik Kimya		
Program Adı	: Analitik Kimya		
Düzeyi	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans	<input type="checkbox"/> Doktora	

**Eki: TURNITIN İntihal Analiz Raporu (yüzde değerleri gösteren) ilk sayfa çıktısı**

**DANIŞMAN ONAYI**

- UYGUNDUR  
 UYGUN DEĞİLDİR

Unvan, Ad Soyadı  
Prof.Dr. Armağan ÖNAL

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM VE ÖĞRETİM YÖNETMELİĞİ (08.09/2016/29825)**

(Yüksek Lisans) MADDE 36 – (2) Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir.

(Doktora) MADDE 50 – (4) Öğrenci, doktora tezinin savunmasından önce tezini, düzeltilme verilen tezlerde ise düzeltilmiş tezini danışmanına sunar. Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir.

# RASEKADOTRİL'İN ULTRA PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE TABLETLERDE ANALİZİ

*Yazar Emrullah Binay*

---

Gönderim Tarihi: 30-May-2019 02:51PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1137830592

Dosya adı: Tez-Intihal.docx (98.16K)

Kelime sayısı: 4302

Karakter sayısı: 30088

## RASEKADOTRİL'İN ULTRA PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE TABLETLERDE ANALİZİ

### ORJINALLIK RAPORU

% <b>19</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>7</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>3</b> YAYINLAR	% <b>14</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	--------------------------------------	------------------------	---------------------------------

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>11</b>
<b>2</b>	<b>www.ilko.com.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>4</b>
<b>3</b>	<b>www.cocukenfeksiyon.org</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>www.journalagent.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Mersin Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>issuu.com</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>Submitted to Ankara University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Marmara University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>

<b>9</b>	<b>Submitted to TechKnowledge Turkey</b> Öğrenci Ödevi	<%1
<b>10</b>	<b>Submitted to Selçuk Üniversitesi</b> Öğrenci Ödevi	<%1
<b>11</b>	<b>docplayer.es</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>12</b>	<b>www.onlinepbe.com</b> İnternet Kaynağı	<%1
<b>13</b>	<b>www.spandidos-publications.com</b> İnternet Kaynağı	<%1

---

Alıntıları çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	EMRULLAH	<b>Soyadı</b>	BİNAY
<b>Doğ.Yeri</b>	MİDYAT	<b>Doğ.Tar.</b>	04.01.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	
<b>Email</b>	emrullahb@gmail.com	<b>Tel</b>	0538 4725475

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	Hacettepe Üniversitesi	2012

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Kalite Kontrol Uzman Yrd	Biofarma İlaç	2013-2015
2.	Ar-Ge Uzmanı	Biofarma İlaç	2015-17
3.	LC-MSMS Aplikasyon Uzm.	Antteknik Cihazlar	2017-Devam

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS/Yök Dil Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	Yök Dil	65

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin



	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

**Bilgisayar Bilgisi**

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	İyi

**Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

--

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Seyahat, sinema, yamaç paraşütü.