

T.C. GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

NÜKLEER MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİSİ YÖNTEMİ
İLE KETOPROFEN MİKTAR TAYİNİ VE YÖNTEMİN
KLASİK YÖNTEMLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Nilgün GÜNDEN GÖĞER

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. M. Tefrik ORBEY

Ankara, 1995

40278

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
Şekillerin Listesi	V
Tabloların Listesi	VI
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
II.1. Narkotik Olmayan Analjezik (Non Steroidal Antiinflamatuvar) İlaçlar	2
II.1.1. Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları	3
II.1.2. Kullanılışları	8
II.1.3. Sınıflandırılmaları	9
II.2. Ketoprofen ile İlgili Genel Bilgiler	11
II.2.1. Kimyasal Yapısı	11
II.2.2. Farmakolojik Özellikleri	11
II.2.3. Kullanımı ve Yan Etkileri	11
II.2.4. Analiz Yöntemleri	12
II.2.4.1. Titrimetrik Yöntemler	12
II.2.4.2. Kromatografik Yöntemler	12
II.2.4.3. Spektroskopik Yöntemler	23
II.2.4.4. Elektroanalitik Yöntemler	26
II.3. Kullanılan Yöntemle İlgili Genel Bilgiler	27
II.3.1. Proton NMR Spektroskopisi Yöntemi	27
II.3.1.1. NMR Spektroskopisi Yönteminin Kantitatif Kullanımı	30
III. MATERYAL ve YÖNTEM	34
III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	34
III.2. Kullanılan Kimyasallar	34
III.3. Kullanılan Farmasötik Preparatlar	34
III.4. Kullanılan Standart Maddelerin Tanınması ve Saflığının Analizi	35

III.5.	BP 93`ün Ketoprofen İçin Önerdiği Titrasyon Yönteminin Sentetik Karışım, Tablet ve Kapsüllere Uygulanması	35
III.5.1.	BP 93`ün Ketoprofen İçin Önerdiği Titrasyon Yönteminin Sentetik Karışımlara Uygulanması	35
III.5.2.	BP 93`ün Ketoprofen İçin Önerdiği Titrasyon Yönteminin Tabletler Uygulanması	35
III.5.3.	BP 93`ün Ketoprofen İçin Önerdiği Titrasyon Yönteminin Kapsüllere Uygulanması	36
III.6.	BP 93`ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Sentetik Karışım, Tablet ve Kapsüllere Uygulanması	36
III.6.1.	BP 93`ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Sentetik Karışımlara Uygulanması	36
III.6.2.	BP 93`ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Tabletler Uygulanması	37
III.6.3.	BP 93`ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Kapsüllere Uygulanması	37
III.7.	NMR Spektroskopisi Yönteminin Sentetik Karışım, Tablet ve Kapsüllere Uygulanması	38
III.7.1.	NMR Spektroskopisi Yönteminin Sentetik Karışımlara Uygulanması	38
III.7.2.	NMR Spektroskopisi Yönteminin Tabletler Uygulanması	39
III.7.3.	NMR Spektroskopisi Yönteminin Kapsüllere Uygulanması	39
IV.	BULGULAR	40
IV.1.	Standart Madde Ketoprofen`in Tanıma ve Saflik Analizi Sonuçları	40
IV.1.1.	Ergime Noktası	40
IV.1.2.	IR Spektrumu	40
IV.2.	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	41
IV.3.	Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	42
IV.4.	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	43
IV.5.	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	44
IV.6.	Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	45

IV.7.	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	46
IV.8.	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	47
IV.9.	Ketoprofen İçeren Tabletlerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	48
IV.10.	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	49
IV.11.	Yöntemlerin Karşılaştırılması	52
V.	TARTIŞMA ve SONUÇ	54
VI.	ÖZET.....	57
VII.	SUMMARY	58
VIII.	KAYNAKLAR	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

<u>Şekil No.</u>		<u>Sayfa No.</u>
1	KBr Diskine Basılmış Ketoprofen'in IR Spektrumu	40
2	Kalibrasyon Eğrisini Oluşturan 2-14 µg/mL Ketoprofen İçeren Metanolik Çözeltilerin UV Spektrumları	50
3	Ketoprofen'in DMSO - d ₆ Çözeltisi İçindeki NMR Spektrumu	50
4	Mandelik Asit'in NMR Spektrumu	51
5	Standart Ketoprofen ve Mandelik Asit Karışımının DMSO - d ₆ Çözeltisi İçindeki NMR Spektrumu ve Kantitatif Tayine Esas Oluşturan Sinyal İntegralleri	51

TABLOLARIN LİSTESİ

<u>Tablo No.</u>		<u>Sayfa No.</u>
1	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	41
2	Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	42
3	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları	43
4	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	44
5	Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	45
6	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları	46
7	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	47
8	Ketoprofen İçeren Tabletlerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	48
9	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	49
10	Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması	52
11	Ketoprofen İçeren Tabletlerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması	53
12	Ketoprofen İçeren Kapsüllerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması	53

GİRİŞ VE AMAÇ

Ketoprofen, narkotik olmayan analjezikler grubundan fenilpropiyonik asit türevi, analjezik etkisinin yanı sıra antiinflamatuar ve antipiretik etki de gösteren bir ilaç etken maddesidir. Ketoprofen'in piyasada tablet ve kapsül olmak üzere iki farmasötik formu mevcuttur.

Çalışmamızda katı ilaç formlarına uygulanabilen NMR spektroskopisi yönteminin Ketoprofen içeren tablet ve kapsüllere uygulanabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

NMR spektroskopisi yöntemi, günümüzde NMR spektrometrelerinin yaygınlaşması sonucu uygulama kolaylığı ve hassaslığı ile kantitatif kullanımda da yaygınlaşan bir yöntemdir.

NMR spektroskopisi yöntemi ile Ketoprofen'in farmasötik preparatlardaki miktar tayini yapılması koşullarının belirlenmesinden sonra önerilecek yöntemin klasik yöntemlerle kıyaslanması planlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

II.1. Narkotik Olmayan Analjezik (Non Steroidal Antiinflamatuvar) İlaçlar

Narkotik olmayan analjezik ilaçlara non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler de denir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır.

Narkotik olmayan analjezikler yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif, orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi yaparlar. Başağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Düz kaslı organlardan kaynak alan kolik biçimindeki veya infarktüs ağrısı şeklindeki şiddetli ağrılarla kemik kırığı, yaralanma ve yanık gibi travmalara bağlı şiddetli ağrılarda ise genellikle narkotik analjezikleri tercih etmek gerekir.

Bu grup ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etki de bulunur. Bunlara antipiretik - analjezik ilaçlar adı da verilir. Antiinflamatuvar (antiflojistik veya antiromatizmal) etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, şişlik (ödem), kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. Narkotik olmayan analjezik ilaçların pek çoğu, sayılan üç tip etkinin tümünü yaparlar, yani hem analjezik, hem antipiretik ve hem de antiinflamatuvardır.

II.1.1. Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Analjezik Etkileri:Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, belki de bazı ilaçlar için tümüyle, periferik etkilerine bağlıdır. Bunun en göze çarpıcı kanıtı hafif anestezi edilmiş köpeğin, diğer bir köpeğin (donörün) dolaşımından gelen kanla çapraz-perfüze edilen dalağında dalak arteri içine enjekte edilen bradikinin gibi ağrı yapıcı (aljezik) maddelerin başlattığı `ağrı reaksiyonu`nun, gene dalak arterine verilen (köpeğin SSS`ne gitmeyen) aspirin ve benzeri ilaçlarla ortadan kaldırılmasıdır. Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı bilinmektedir; narkotik olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araziidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanooidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir.

Beyinde ve omurilikte prostaglandinler sentez edilmekle beraber, onların ağrılı impulsların sinaptik aşırımına bir katkılarının olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak söz konusu ilaçlar genellikle SSS`ne geçerler ve orada da prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Ayrıca, yapıcı birbirine benzeyen bazı antiinflamatuvar ilaçlardan fazla lipofilik olanın yani SSS`ye daha fazla girenin gravimetrik gücünün daha fazla olduğu saptanmıştır; örneğin yapıcı birbirine benzeyen ve invitro sistemlerde benzer konsantrasyonlarda prostaglandin sentezini aynı derecede inhibe eden Zomepirak ve Tolmetin`den çok daha lipofilik olan Zomepirak daha güçlü analjeziktir. Ancak bu olay analjezik etkinin ve

onun siklooksijenaz inhibisyonu ile ilişkisinin santral komponenti hakkında direkt değil, indirekt bir kanıttır.

Deney hayvanlarında ağrı meydana getirmek ve ilaçların analjezik etkilerini incelemek için çeşitli testler geliştirilmiştir; bunlar arasında en sık kullanılanlar sıçanın kuyruğuna radiant ısı veya basınç şeklinde standardize edilmiş "ağrılı" stimulus uygulanması, farelerin sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış metal yüzey üzerinde bırakılması, kobayların kesici dişlerinin pulpasına yerleştirilen elektrodla elektriksel stimülasyon yapılması ve sıçanın ayak tabanına (pençesine) karagenin enjekte edilmesidir. Son test (pençe testi), inflamatuvar reaksiyonun incelenmesine de olanak verir. Sıçan pençesinde yapılan incelemelerde ağrı meydana gelmesinde lokal prostaglandin ve prostasiklin oluşması (periferik etki) yanında, ağrılı impulsun SSS'ne iletilmesi sonucu orada, adı geçen prostanooidlerin sentezinin artmasının ve nöronların ağrıya duyarlık eşliğinin düşürülmesinin (santral etki) rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak ağrının beyin ve omurilikte prostaglandinlerin sentezinin artırılması esasına dayanan bir santral komponentinin bulunması halen tartışmalıdır.

Yukarıda sayılan deneysel yöntemlerle sıçanlarda yapılan incelemeler, inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörleri tarafından duyuşal sinir uçlarının (nosiseptörlerin) sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Dokuda oluşan ağrı mediyatörlerinin bir tipi, sinir ucunu doğrudan doğruya stimüle eder. Bunlara aljezik mediyatörler denir; örnekleri histamin ve serotonin gibi otakoid aminlerle bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gibi otakoid peptidlerdir. Ağrı mediyatörlerinin ikinci tipi tek başlarına ağrı oluşturmazlar, fakat duyuşal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlığını artırır ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler; bu ikinci tip mediyatörlere hiperaljezik ağrı mediyatörleri denir. Hiperaljezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri, yukarıda belirtilen reaksiyonla araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinler (özellikle PGE₂)dir. Narkotik olmayan analjezikler bu maddelerin sentezini inhibe ederek

yani hiperaljezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar. Antiinflamatuar analjeziklerin çeşitli üyelerinin, analjezik plazma konsantrasyonları ile antiinflamatuar etki gösteren konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki bulunmuştur. Bu, analjezik etkinin antiinflamatuar etkinin bir sonucu olduğu görüşünü doğrular. Prostaglandin ve PGE₂'nin beyin ventrikülleri içine veya omurilik etrafında subaraknoid mesafeye injeksiyonu da hiperaljezik etki yapar. Araşidonik asitten lipoksijenaz enzimlerinin aracılığı ile oluşan hidroperoksi ve hidroksi yağ asitlerinin ve lökotrienlerin, siklooksijenaz ürünlerindeki kadar olmasa da hiperaljezik etkileri vardır; ancak narkotik olmayan analjeziklerin çoğu onların sentezine dokunmazlar.

Hiperalezik etkenlerin duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek sAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca⁺⁺ girişini arttırdıkları saptanmış ve hiperalezik etkinin hücreşel düzeyde bu temele dayandığı ileri sürülmüştür.

Aljezik ve hiperalezik etkenlerin etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki solüsyonlarını insan cildinde üstü açılmış veziküllerin tabanına sürmek suretiyle etrafı olarak incelenmiştir. Hiperalezi hali tek başına ağrılı bir durum değildir; bunun somut örneği güneş yanıklarıdır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı yapıcı etkenlere duyarlılık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikinin'in dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperalezi de yaptığı saptanmıştır.

Söz konusu ilaçların analjezik etkilerinin siklooksijenaz inhibisyonuna bağılı olduğu teorisine aykırı gözlemler de vardır. Bunlardan biri bu gruptaki bazı ilaçların (asetaminofen ve dipiron gibi), diğlerleri kadar analjezik etki yapmaları; fakat siklooksijenaz enzimi üzerinde güçlü inhibitör etki yapmamalarıdır. Asetaminofen`le yapılan incelemeler bu ilacın bazı dokularda siklooksijenazı inhibe ettiğı halde, diğlerlerinde etmediğini göstermiştir. İlginç

olarak Asetaminofen ve Dipiron'un sinir dokusundaki siklooksijenazı, diğer dokulardakine göre daha güçlü inhibe ettikleri bulunmuştur. Diğer bir gözlem, Aspirin'in insanda siklooksijenazı analjezik ve antiinflamatuvar etki için gereken konsantrasyondan çok daha düşük konsantrasyonda inhibe etmesidir; ayrıca romatoid artritte aspirin ve onun metaboliti olan sodyum salisilat aynı derecede antiinflamatuvar etkinlik gösterdikleri halde, aspirin siklooksijenazın salisilata göre çok daha güçlü bir inhibitörüdür. Bu gözlemler antiinflamatuvar ve ona bağlı analjezik etkinin temelinde prostaglandin sentez inhibisyonu yanında prostaglandin dışı ilave mekanizmaların da yattığını telkin eder.

Antipiretik Etkileri:Söz konusu ilaçlar; infeksiyon hastalıklarında ya da doku zedelenmesi veya iltihabı, kanser, graft rejeksiyonu ve benzeri klinik durumlarda olduğu gibi pirojen maddelerin vücut temperaturünde yaptığı yükselmeyi (prezis) ortadan kaldırırlar ve temperaturü normal düzeye döndürürler. Normal vücut temperaturünü düşürmezler, sıcak bir ortamda çalışan bir kimsede veya güneş çarpması halinde gelişen temperatur yükselmesine karşı etkisizdirler.

Vücut sıcaklığı ön hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından düzenlenir. Bu merkez bir termostat görevi yaparak vücutta ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki dengeyi sağlar. Bakteriler ve diğer mikroorganizmalar tarafından salıverilen lipopolisakkaritlerin (bakteriyel pirojenlerin) vücutta nötrofil lökositleri ve diğer hücreleri stimule etmesi sonucu, bu hücreler İL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktörü) gibi pirojen sitokinleri (endojen pirojenleri) salgırlar; bunlar termoregülatör merkezi stimule ederek temperaturü yükseltir. Bu stimulasyona ön hipotalamusta prostaglandin sentezinin artması aracılık eder. Prostaglandinlerin üçüncü ventrikül veya hipotalamusa injeksiyonunun veya tıbbi abortus amacıyla kadınlara uygulanmasının ateşe neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ateş yükselmesi halinde üçüncü ventrikülden alınan serebrospinal sıvı numunelerinde prostaglandin benzeri aktivitede artma bulunmuştur.

Pirojen maddeler ateş yaptığında, yukarıda sözü edilen denge sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır; fakat "termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır". Endojen pirojenin intraserebral uygulaması da ateş yükselmesi yapabilmekte ve antipiretik ilaçların termoregülatör bölgeye ufak miktarda lokal uygulanması yükselen ateşin düşmesine neden olmaktadır. Pirojen, hipotalamustaki termoreseptörlerin duyarlılığını düşürür; antipiretik ilaçlar ise aracı prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, düşmüş olan duyarlılığı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselmiş sıcaklığı düşürmeleri, ısı kaybını artırmalarına bağlıdır; ısı kaybı ciltte vazodilatasyon ve terleme oluşturmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına bağlıdır. Ateşi yükseltilmiş bir deney hayvanında medulla spinalis`in boyun düzeyinde kesilmesi suretiyle "total sempatektomi" yapılması antipiretik ilaçların etkisini önler. İnsan veya maymunlarda atropin verilerek terleme engellenmişse antipiretik etki gene de meydana gelir; bu takdirde ısı kaybı ciltteki vazodilatasyon sayesinde olur.

Antiinflamatuvar Etkileri: Aspirin ve bu gruptaki diğer ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hücrel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddelerin saliverilmesidir.

Söz konusu ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar:

1) İltihap oluşumunda prostaglandin hipotezi ve buna göre antiinflamatuvar etkinin açıklanması

2) Polimorfonükleer lökositlerin (nötrofil lökositlerin) çeşitli uyarılar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu

3) Aktif oksijen radikallerinin bağlanması

4) Lizozom membranının stabilizasyonu

Akut veya kronik olsun iltihap olayının kompleks bir olay olduğu vurgulanmalıdır. Prostaglandin, prostasiklin ve diğer prostanoidler bu olayda önemli ve kısmen çelişkili gibi gözükken roller oynarlar. Ancak iltihap oluşumunda onlardan başka, bilinen ve belki de henüz bilinmeyen diğer endojen maddelerin de önemli katkısı vardır. Antiinflamatuvar ilaçların etkisini kapsamlı bir şekilde bir tek varsayım ile açıklamak mümkün değildir.

II.1.2.Kullanılışları

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların en önemli kullanılış yerlerinden biri artrit indikasyonlarıdır. Bu indikasyonlarda söz konusu ilaçlar, uzun süre ve genellikle, hastanın dayanabileceği en yüksek günlük doz düzeyinde kullanılırlar. Ancak antiinflamatuvar ilaçlar bu indikasyonlarda radikal değil sadece palyatif tedaviye olanak verirler. Artritlerin tedavisinde öngörülen başlıca amaçlar hastanın günlük yaşamını ve çalışmasını engelleyen, eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek ve eklemlerde zamanla meydana gelen dejeneratif bozuklukları geciktirmektir. Bu amaçla ilaç tedavisinden başka, duruma göre fizyoterapi yapılması, eklemlerin istirahate alınması için ortopedik malzemelerin uygulanması, psikoterapi, beslenmenin yeterli durumda sürdürülmesi ve gerekirse cerrahi girişim yapılması gibi önlemlere de başvurulur.

Artritler gibi belirgin bir inflamasyona bağlı durumlar dışında, genel bir analjezik olarak da kullanılırlar; bu son kullanılış şeklinde tek başlarına kullanılabilirdikleri gibi, bağımlılık yapma potansiyeli düşük olan kodein, kodein türevleri ve dekstropropoksifen gibi narkotik analjeziklerle kombine olarak da kullanılırlar. Biri periferik analjezik etki ve diğer santral analjezik etki oluşturan bu iki tür analjezik ilacın kombinasyonu aditif etkileşme gösterir. Bu durumda her bir ilacın tek başına gösterdiği etkiye göre daha güçlü bir analjezik etki elde edilir. Halbuki bu ilaçların her birinin (özellikle narkotik olmayan analjeziklerin) mutad dozunun artırılması ile analjezik etki artması çok azdır. Narkotik olmayan

analjeziklerin ağrı kesici etki güçleri için bir tavan söz konusudur; dozun mutad doz sınırının üstüne çıkarılması analjezik etki şiddetini pek yükseltmez; örneğin aspirin dozu, 500-650 mg.lık mutad düzeyden 900 mg düzeyine çıkarılırsa analjezik etkideki artma oldukça azdır veya etki hiç olmaz.

Steroid olmayan antiinflamatuvar analjezik ilaçların kullanıldığı başlıca klinik durumlar şunlardır:

- 1) Romatoid artrit
- 2) Ankilozan (ankiloz yapıcı) spondilit
- 3) Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı)
- 4) Psöriyatik artrit
- 5) Reiter sendromu
- 6) Romatik ateş
- 7) İskelet kas sistemi ile ilgili diğer lezyonlar
- 8) Enfeksiyon hastalıklarında ateş düşürülmesi
- 9) Kardiyovasküler hastalıklar

II.1.3.Sınıflandırılmaları

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre sekiz gruba ayrılırlar:

- 1) Salisilatlar
Aspirin ve sodyum salisilat
Diflunisal
- 2) Para-amino fenol Türevleri
Asetaminofen (Parasetamol)
- 3) Pirazolon Türevleri
Propifenazon ve Aminopirin
Dipiron sodyum
Fenilbutazon

4) Fenilpropionik Asit Türevleri (Profenler)

İbuprofen
Naproksen
Tiaprofenik asit
Ketoprofen
Fenoprofen kalsiyum

5) Fenil Asetik Asit Türevleri

Diklofenak sodyum
Nabumeton

6) İndol Türevleri

İndometasin
Tolmetin
Ketorolak trometamin
Sulindak

7) Fenamik Asit Türevleri

Mefenamik asit
Flufenamik asit
Sodyum meklofenamat

8) Diğerleri

Piroksikam
Tenoksikam
Prokuazon
Azapropazon
Metotrimeprazin

İkinci gruptaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuar etkileri yoktur; bu etkiye eşlik eden bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer yedi gruptaki ilacın her birinde antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler birlikte gözlenir (1).

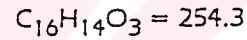
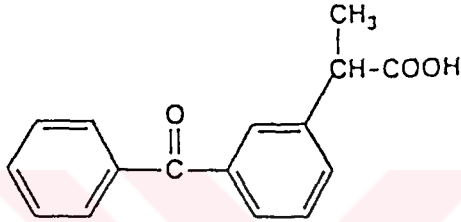
II.2. Ketoprofen ile İlgili Genel Bilgiler

Ketoprofen, fenilpropiyonik asit türevi, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır.

II.2.1. Kimyasal Yapısı

Özel İsimleri:Alrheumat, Orudis, Oruvail, Profenid

Ketoprofen [2-(3-Benzoilfenil)propiyonik asit]'in kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir:



Beyaz, kristal tozdur. Erime derecesi, 93-96°C arasındadır. Etanol, metanol, kloroform, aseton ve eterde çözünür, suda az çözünür^[2].

Asidik özelliğindedir ve oldukça lipofiliktir. Seyreltik asit çözeltisi içindeki UV spektrumunda maksimum absorpsiyon dalga boyu 260 nm.dir. IR spektrumundaki karakteristik pikleri 1656, 1693, 1284, 714, 690, 1226'dadır^[3].

II.2.2. Farmakolojik Özellikleri

Ketoprofen, prostaglandin sentezi ve trombosit agregasyonunu inhibe etmek suretiyle etki yapar.

II.2.3. Kullanımı ve Yan Etkileri

Artrit, romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozon spondilit tedavisinde kullanılır. Primer dismenore ağrısı ve diğer semptomların giderilmesinde de etkilidir. Ağız yolundan günde 3-4 kez 25-50 mg dozunda kullanılır. Bu gruptaki diğer ilaçlar gibi gastrointestinal sistemde bozukluk, ülserojenik etki ve su ve tuz tutulması gibi yan tesirleri oluşturur^[4].

II.2.4. Analiz Yöntemleri

II.2.4.1. Titrimetrik Yöntemler

BP 93 (British Pharmacopoeia 1993), etanol su karışımında çözülen Ketoprofen'in fenolftalein indikatörü olduğu 0.1 N NaOH çözeltisi ile titrasyonuna dayalı bir kantitatif yöntem önermiştir⁽⁵⁾.

NOBILE ve arkadaşları, kondüktometrik titrasyon yöntemi ile farmasötik formlarda Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir. Anhidr etanolde çözülen Ketoprofen, 5×10^{-3} M amonyum hidroksit çözeltisi ile titre edilmiştir⁽⁶⁾.

II.2.4.2. Kromatografik Yöntemler

LOTTI, Ibuprofen, Bufeksamak, Ketoprofen, Naproksen ve Kalsiyum Fenoprofen'in İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi ile kalitatif analizini gerçekleştirmiştir⁽⁷⁾.

MORAES ve arkadaşları, biyolojik sıvılardan bir organik solvanla ekstraksiyon sonucu Ketoprofen ve benzeri asidik ve bazı nötral ilaçların İnce Tabaka Kromatografisi ile teşhisini gerçekleştirmişler ve 40 standart madde için 2 farklı solvan sistemi içinde Rf değerlerini tablolamışlardır⁽⁸⁾.

GLISOVIC ve arkadaşları, insan sinoviyal sıvılarındaki Ketoprofen'in dansitometrik tayinini direkt İnce Tabaka plaklar üzerinden UV lamba altında 262 nm. de okuma yöntemi ile gerçekleştirmişler ve mobil faz olarak metil klorür - metanol (9:1) solvan sistemini kullanmışlardır⁽⁹⁾.

POPULAIRE ve arkadaşları, biyolojik materyalden Ketoprofen tayini için Gaz - Likit Kromatografisi yöntemini uygulamışlar ve yöntemin serumda Ketoprofen tayinine uygun olduğunu öne sürmüşlerdir⁽¹⁰⁾.

SLACK ve arkadaşları, farmasötik formülasyonlar ve idrar örneklerinden İbuprofen, Fenoprofen, Naproksen ve Ketoprofen tayinini, pirolize dayalı GC-MS yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir⁽¹¹⁾.

STENBERG ve arkadaşları, Ketoprofen'in plazmadan tayinini ekstraktif metilasyonu izleyen Gaz Kromatografisi ile gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada OV-17 kolon kullanılmış ve kantitatif tayin elektron yakalayıcı dedektörle gerçekleştirilmiştir. Belirtilen koşullarda Salisilatlar, İbuprofen, Naproksen ve Klorokin'in girişimi söz konusu değildir, ancak Probenesid'in girişim etkisi gösterebileceği bildirilmiştir⁽¹²⁾.

GIACHETTI ve arkadaşları, 10 non steroidal antiinflatuvar ilacın plazmadan Gaz Kromatografisi yöntemi ile dört ayrı internal standart kullanarak tayinini gerçekleştirmişler, yöntemin salisilatlar ve propiyonat türevleri (örneğin İbuprofen) için uygun ancak Fentiazak ve İndometazin için uygun olmadığı sonucuna varmışlardır. Çalışmada alev iyonizasyon dedektör ve SE - 52 cam kolon kullanılmıştır⁽¹³⁾.

KANADA ve arkadaşları, serumda Ketoprofen tayinini elektron yakalayıcı dedektörle Gaz Kromatografisi ile gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada C 18 kolon ve türevlendirme ajanı olarak pentaflorobenzil bromür kullanılmıştır⁽¹⁴⁾.

COUTTS ve arkadaşları, non steroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAID) enantiomerik karışımlarının 1,1' karbonilimidazol varlığında (+) veya (-) amfetamin (AM) ile reaksiyona girdiklerinde oluşan NSAID - AM diasterioizomerik amidlerinin silikon kapiller kolonlar üzerinde Gaz Kromatografisi ile ayırma işlemini gerçekleştirmişlerdir. Bu derivatizasyon işlemi, non steroidal antiinflatuvar ilaçların idrar, plazma ve sinoviyal sıvılardan tayininde kullanılmıştır⁽¹⁵⁾.

DE JONG ve arkadaşları, at idrarlarında İbuprofen, İbufenak, Aiklofenak, Fenoprofen, Ketoprofen, Naproksen gibi non steroid al antiinflatuvar ilaçların tayini için GC-MS-MS yöntemini kulanmışlar ve 5ng/mL değerine duyarlı sonuçlar elde etmişlerdir⁽¹⁶⁾.

PANT ve arkadaşları, Gaz Kromatografisi yöntemi ile İbuprofen ve İzopropilfenazon'u birlikte içeren preparatlardan her iki etken maddenin hekzadimetilsilazan ile trevlendirilmesini takiben kantitatif tayinlerini geręekleřtirmiřlerdir. Çalışmada alev iyonizasyon dedektör, Chromosorb W zerine kaplı OV - 17 kolon ve internal standart olarak İbuprofen kullanılmıştır⁽¹⁷⁾.

JACK ve arkadaşları, sinoviyal sıvı ve plazmadaki Ketoprofen'in enantiospesifik tayinini GC-MS yöntemi ile geręekleřtirmiřlerdir. Yöntem etken maddelerin etil kloroformat ile oluşturdukları anhidrit karışımının amfetamin ile reaksiyonu sonucu amide dönüşmesini kapsamaktadır. Oluşan diastereoizomerler GC-MS ile tayin edilebilmektedir⁽¹⁸⁾.

KIM ve arkadaşları, Ketoprofen ve diğer asidik nonsteroid antiinflatuvar ilaçların tersiyer butil dimetil silil türevlerini kullanarak Kapiller Gaz Kromatografisi yöntemi ile kantitatif tayinlerini geręekleřtirmiřlerdir. Çalışmada alev iyonizasyon dedektör ve DB-5 ve DB-17 dual kapiller kolon sistemleri kullanılmıştır⁽¹⁹⁾.

DALDRUP ve arkadaşları, Ketoprofen ve benzeri ilaçlar ve bazı intoksikan maddeler için TLC, GLC ve HPLC yöntemlerini kullanarak retensiyon zamanlarını tayin etmişlerdir. TLC'de silika jel plaklar, GLC de Chromosorb W - HP (%3 OV - 1 içeren) kolon, HPLC'de revers faz ODS kolon kullanılmışlardır⁽²⁰⁾.

BANNIER ve arkadaşları, HPLC yöntemi ile plazmadan Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir. Ketoprofen'in asidik ortamda dietil eterle ekstraksiyonunu takiben LiChrosorb Si 60 kolon ve diklorometan-hekzan (60:40) solvan sistemi kullanarak kantitatif tayin gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada 2-(4-benzoilfenil) butirik asit internal standart olarak kullanılmıştır⁽²¹⁾.

THOMAS ve arkadaşları, Ketoprofen ve diğer non steroidal antiinflamatuvar ajanların plazma ve idrardan revers faz HPLC yöntemi ile kantitatif tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada Spherisorb-5 ODS kolon ve mobil faz olarak pH sı 3'e ayarlanmış metanol kullanılmıştır⁽²²⁾.

JEFFERIES ve arkadaşları, plazma ve idrardan Ketoprofen miktar tayinini HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Plazma örnekleri dietil eterle ekstre edilerek, idrar örnekleri ise direkt kullanılmıştır. Spherisorb - 5 ODS kolon ve %35 lik metanolün mobil faz olarak kullanıldığı yöntemde Oksifenbutazon internal standart olarak seçilmiştir⁽²³⁾.

BALLERINI ve arkadaşları, revers faz HPLC yöntemi ile insan ve hayvan deproteinize vücut sıvılarından Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada su - metanol (85:15) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 255 nm.ye ayarlanmıştır⁽²⁴⁾.

UPTON ve arkadaşları, plazma ve idrardan Ketoprofen ve Naproksen tayini için bir HPLC yöntemi önermişlerdir. 0.05M pH :7 fosfat tamponunun mobil fazı oluşturduğu çalışmada ODS revers faz kolon kullanılmış ve UV dedektör 262 nm.ye ayarlanmıştır. Ketoprofen tayini için Naproksen, Naproksen tayini için de Ketoprofen internal standart olarak kullanılmıştır⁽²⁵⁾.

BANNIER ve arkadaşları, plazma ve idrardan Ketoprofen tayini için revers faz HPLC yöntemi önermişlerdir. Asitlendirilmiş plazma numunelerinden eterle ekstre edilen Ketoprofen ve internal standart olarak kullanılan 2-(4-benzoilfenil)butirik asit, mobil faz olarak kullanılan asetonytril - 0.02M fosfat tamponu (pH:3) (45:55) içinde çözülmüştür. Revers faz kolonun kullanıldığı çalışmanın farmakokinetik çalışmalara başarıyla uygulanabileceği belirtilmiştir⁽²⁶⁾.

NIELSEN-KUDSK, plazmadan Naproksen, Indometazin, Ketoprofen, Fenoprofen, İbuprofen, Diklofenak Sodyum, Tolfenamik asit, Fenilbutazon, Mofebutazon, Salisilik asit, Asetil salisilik asit, Fenasetin, Parasetamol, Sulfinpirazon ve Probenesid tayini için bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Deproteinize edilen plazma numuneleri önce saf asetonytrille ekstre edilmekte ve direkt μ Bondapak C 18 kolona enjekte edilmektedir. pH 4 de 50 mM fosfat tamponu içerisindeki %55 lik metanolün mobil faz olarak kullanıldığı çalışmada dedektör, 254 ve 280 nm filtreleri ile fotometrik absorpsiyon dedektörüdür⁽²⁷⁾.

KAYE ve Arkadaşları, plazma ve idrardan Ketoprofen tayini için HPLC yöntemi kullanmışlar ve yöntemi deneklere oral Ketoprofen verilmesini takiben idrardaki serbest ve konjuge Ketoprofen tayinine de uygulamışlardır. Ketoprofen, plazmadan etanol - kloroform (4:1) ile ekstre edilmiş ve çalışma ODS revers faz kolon ile 0.01 M disodyum hidrojen fosfat (pH 6.5) - metanol - asetonytril (16:3:1) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılarak gerçekleştirilmiş, UV dedektör 265 nm.ye ayarlanmıştır. Naproksen, internal standart olarak kullanılmıştır⁽²⁸⁾.

BATTISTA ve arkadaşları, non steroid antiinflamatuar ilaçların idrardan tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada, RP 18 kolon ve asetonytril - asetat tamponu (45:55) mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 254 nm.ye ayarlanmıştır⁽²⁹⁾.

SALLUSTIO ve arkadaşları, 2-fenilpropiyonik asit enantiomerleri, Ketoprofen ve Fenoprofen'in plazmadan tayini için enantiospesifik bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Ketoprofen tayini için Naproksen internal standart olarak kullanılmış, metanol - 0.05 M fosfat tamponu (pH 7) (50:50) mobil fazı oluşturmuştur. RP 18 kolonun kullanıldığı çalışmada UV dedektör 254 nm. ye ayarlanmıştır^[30].

OMILE ve arkadaşları, 10 antiinflamatuar ilacın ayrılması için isokratik bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Spherisorb ODS kolon ve mobil faz olarak su, ortofosforik asit (pH 3.2) - asetonitril - metanol (52:35:13) solvan sisteminin kullanıldığı çalışmada UV dedektör 230 nm. ye ayarlanmıştır. Serumdan etken madde ekstraksiyonu için kloroform - asetonitril kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir^[31].

ROYER ve arkadaşları, biyolojik sıvılardan Ketoprofen tayini için bir HPLC yöntemi uygulamışlardır. Internal standart olarak (benzoil-4-fenil)- 2- butirik asit kullanılan çalışmada asetonitril - pH 7 fosfat tamponu (80:20) mobil fazı oluşturmaktadır. 256 nm. ye ayarlanan UV dedektör ve C 18 revers faz kolonla gerçekleştirilen çalışma, proteine bağlanma oranları oldukça yüksek olan bu ilaçların plazmadan serbest halde tayinine imkan vermektedir^[32].

OI ve arkadaşları, α metilaril asetik asit enantiomerlerinin ayrımını kiral sabit faz HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Fenoprofen, Ketoprofen ve Pranoprofen enantiomerleri, amidasyon ve esterifikasyon gibi bir ön derivatizasyon işlemine gerek göstermeden ayrılabilmişlerdir. Aminopropil silikajele kimyasal olarak bağlı N - 3,5 - dinitrobenzoil - (R) - fenilglisin, kiral sabit fazı oluşturmaktadır^[33].

GROSSI ve arkadaşları, kandaki bazı antiinflamatuar ilaçların kandan ve kateşolaminlerin ve metabolitlerinin idrardan tayini için bir otosampler katı faz ekstraksiyonu kullanarak HPLC yöntemi geliştirmişler ve yöntemi klasik katı faz ekstraksiyonlarının kullanıldığı HPLC yöntemleriyle kıyaslamışlardır⁽³⁴⁾.

ROSSETTI ve arkadaşları, Silika jel HF 254 plaklar ve benzen - metanol (93:7) ve kloroform - etil asetat (15:1) solvan sistemlerini kullanarak Ketoprofen, Suprofen ve Indoprofen'in HPTLC yöntemi ile ayırımını gerçekleştirmişler ve enantiomerlerin de aynı şekilde ayrılabilceğini belirtmişlerdir⁽³⁵⁾.

XU ve arkadaşları, plazmadan Ketoprofen tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişler, çalışmada internal standart olarak Naproksen sodyum kullanmışlardır. C18 kolon ve %37 lik metanol - su solvan sisteminin mobil faz olarak kullanıldığı yöntemde UV dedektör 254 nm. ye ayarlanmıştır⁽³⁶⁾.

BJOERKMAN tarafından Ketoprofen enantiomerleri, asidik plazmadan anhidrit karışımına dönüştürülerek ekstre edilmiş L-lösinamid'le reaksiyon sonucu enantiomerlerin lösinamid türevleri elde edilmiş ve HPLC ile kantitatif tayinleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada internal standart olarak 2 - (4 - benzoilfenil)butirik asit, mobil faz olarak asetonitril - 10 mM fosfat tamponu pH 6.5 (38:62) karışımı ve RP 18 kolon kullanılmış, UV dedektör 260 nm.ye ayarlanmıştır⁽³⁷⁾.

PIETTA ve arkadaşları, Ketoprofen'in saflık analizi için bir HPLC yöntemi uygulamışlardır. RP 18 kolonla gerçekleştirilen çalışmada asetonitril - su (37:63) solvan sistemi mobil faz olarak , etil-4-hidroksibenzoat internal standart olarak kullanılmış, UV dedektör 254 nm.ye ayarlanmıştır⁽³⁸⁾.

MIWA ve arkadaşları, Ketoprofen, İbuprofen ve Flurbiprofen'in ayrılmasında ovomukoid konjuge kolon kullanımına dayalı bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada Ketoprofen için fosfat tamponu (pH 5.5) mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 220 nm. ye ayarlanmıştır⁽³⁹⁾.

SATTERWHITE ve arkadaşları, C 18 kolon, 258 nm. de UV dedektör ve 0.01 M fosfat tamponu (pH 7.0) - asetonitril (82.5:17.5) mobil faz sistemini kullanarak rat plazmasından HPLC yöntemi ile Ketoprofen ve Naproksen tayinini gerçekleştirmişlerdir⁽⁴⁰⁾.

SANE ve arkadaşları, farmasötik formlardan Ketoprofen tayini için bir HPLC yöntemi uygulamışlar ve çalışmada μ Bondapak C 18 kolon, mobil faz olarak da su- asetonitril - fosforik asit (50:50:0.1) solvan sistemi kullanmışlardır. UV dedektör 280 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁴¹⁾.

STREETE, plazma ve serumdan Diflunisal, İndometazin, Fenoprofen, İbuprofen, Ketoprofen, Naproksen, Mefenamik asit ve Piroksikam gibi non steroid antiinflatuvar ilaçların aşırı doz konsantrasyonlarda tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmiştir. Çalışmada Ketoprofen için mobil faz olarak asetonitril - asetat tampon (pH 4.8) sistemi (60:40) ve ODS kolon kullanılmış, UV dedektör 260 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁴²⁾.

LAPICQUE ve arkadaşları, Ketoprofen ve benzeri antiinflatuvar ilaçların plazmadan tayini için bir HPLC yöntemi uygulamışlardır. Çalışma 254 ve 370 nm. ye ayarlanmış UV dedektörle gerçekleştirilmiş ve ODS revers faz kolon ve asetonitril - %3 lük asetik asit - tetrahidrofuran (36:63.1:0.9) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılmıştır⁽⁴³⁾.

ABDEL-HAMİD ve arkadaşları, Ketoprofen'in plazmadan tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. İnternal standart olarak Diklofenak Sodyum'un kullanıldığı çalışmada, asetonitril - su (1:1) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılmıştır. Seçilen kolon C 8 revers faz kolondur ve UV dedektör 264 nm.ye ayarlanmıştır. Yöntem biyoyararlanım çalışmalarına da uygulanmıştır⁽⁴⁴⁾.

YAGI ve arkadaşları, Ketoprofen enantiomerlerinin plazmadan tayini için kolon değiştirmeli HPLC sistemi önermişlerdir. Kiral ayırımda mobil faz olarak 0.03M asetat tamponu içeren metanol - su (95:5) solvan sisteminin kullanıldığı çalışmada UV dedektör 262 nm.ye ayarlanmıştır⁽⁴⁵⁾.

LAMPERT ve arkadaşları, Asetil salisilik asit, Fenbufen, Fenoprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Naproksen, Sulindak ve Tolmetin'in farmasötik formlardan tayini için geliştirdikleri HPLC yönteminde revers faz silika kolon ve %10 luk asetonitril içeren sodyum fosfat - fosforik asit tampon sistemini (pH 2.6) (90:10) mobil faz olarak kullanmışlardır. Ketoprofen için UV dedektör 260 nm.ye ayarlanmıştır⁽⁴⁶⁾.

MENZEL-SOGLOWEK ve arkadaşları, plazmadan Ketoprofen, İbuprofen ve Fenoprofen tayini için bir stereoselektif HPLC yöntemi uygulamışlardır. Çalışmada kirial glikoprotein kolon kullanılmıştır. UV dedektör, Ketoprofen, İbuprofen ve Fenoprofen için sırasıyla 260, 220 ve 220 nm.lere ayarlanmıştır⁽⁴⁷⁾.

TAMAI ve arkadaşları, Ketoprofen enantiomerlerinin plazmadan tayini için katı faz ekstraksiyonunu takiben bir kolon değiştirmeli HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada, ön kolon içindeki protein kaplı siyanopropil silika jel, insan ve rat plazmasındaki Ketoprofen için uygun bir adsorban oluşturmuştur. Kolon değişimi sonrası, ön kolonda toplanan Ketoprofen, bir ovomukoid kolona transfer edilmiş ve mobil faz olarak %20 metanol içeren 0.1 M fosfat tamponu (pH 3.2) kullanılarak kiral ayırım gerçekleştirilmiştir. UV dedektör 265 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁴⁸⁾.

HAYBALL ve arkadaşları, plazmadan Ketoprofen'in ekstraksiyonunu takiben HPLC yöntemi ile R ve S enantiomerlerinin analizini gerçekleştirmişlerdir. Silika kolonun kullanıldığı çalışmada, isopropil alkol - n heptan (8:92) solvan sistemi mobil fazı oluşturmuş, UV dedektör 254 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁴⁹⁾.

YAGI ve arkadaşları, plazmadan kolon değiştirmeli HPLC yöntemi ile Ketoprofen enantiomerlerinin tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada bir L-kolon (ön kolon) ve kiral ayırma kolonu, mobil faz olarak 0.03 M asetat tamponu içeren metanol - su (95:5) (pH 6.3) solvan sistemi kullanılmıştır⁽⁵⁰⁾.

PALYLYK ve arkadaşları, HPLC yöntemi ile aynı anda Ketoprofen enantiomerleri ve Probenesid`in plazma ve idrardan tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada ODS revers faz kolon ve potasyum dihidrojenfosfat - asetonitril - trietilamin (65:35:0.1) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 275 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁵¹⁾.

JAIN ve arkadaşları, HPLC yöntemi ile Ketoprofen ve İsopropil Fenazon`u birlikte içeren ilaçlardan her iki etken maddenin tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada C 18 kolon ve metanol - %1 lik fosforik asit mobil faz (55:45) sistemi kullanılmıştır⁽⁵²⁾.

WANWIMOLRUK ve arkadaşları, plazmadan Ketoprofen miktar tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Yöntemde asetonitril - metanol - su (15:20:65) mobil faz sistemi ve C 18 revers faz kolon kullanılmış, UV dedektör 258 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁵³⁾.

KIM ve arkadaşları Ketoprofen ve diğer bazı asidik droglara, yeni bir floresan iyon çifti rejanı kullanarak HPLC post-kolon iyon çifti ekstraksiyonu uygulamışlar ve Ketoprofen gibi lipofilik drogların hidrofilik droglara oranla ekstre edilebilir iyon çifti oluşturma açısından daha kullanışlı olduğu sonucunu elde etmişlerdir⁽⁵⁴⁾.

MANNUCCI ve arkadaşları, Ketoprofen ve parabenleri birlikte içeren jellerde Ketoprofen miktar tayinini HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada Hipersil ODS kolon ve asetonitril - potasyum dihidrojenfosfat (40:60) mobil faz sistemi kullanılmış, UV dedektör 254 nm. ye ayarlanmıştır⁽⁵⁵⁾.

WONG ve arkadaşları Ketoprofen`in farmasötik formlardan miktar tayinini C 18 kolon asetonitril - %1 lik asetik asit (40:60) solvan sistemi ve 254 nm.de ölçüm yapan UV dedektör kullanarak HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir⁽⁵⁶⁾.

ODA ve arkadaşları, plazmada Ketoprofen ve enantiomerlerinin ayrılmasında çiftleştirilmiş akiral-kiral HPLC yöntemini kullanmışlardır. Sistem mobil faz dönüşümü basamaklarını ve LC-1, LC-2, LC-3 olmak üzere 3 ön kolon kullanımını kapsamaktadır⁽⁵⁷⁾.

SHIBUKAWA ve arkadaşları, proteine bağlı olmayan Ketoprofen enantiomerlerinin miktar tayinini HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. ODS kolondan çıkan Ketoprofen'in bir kiral ayırma sistemine transferi sonucu Ketoprofen enantiomerleri ayrılarak tayin edilebilmektedir. Çalışmada 30 mM amonyum asetat tamponu içeren metanol - su (5:95) solvan sistemi mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 262 nm.ye ayarlanmıştır⁽⁵⁸⁾.

MANO ve arkadaşları, yeni bir kiral sabit faz kullanarak bir HPLC çalışması gerçekleştirmişlerdir. Flavoproteinle konjuge edilmiş silika kolonun sabit fazı oluşturduğu sistem ile Ketoprofen, Warfarin ve Benzoin bileşiklerinin tayini gerçekleştirilmiştir. Çalışmada %10 etanol içeren 50µM potasyum dihidrojen fosfat çözeltisi mobil faz olarak kullanılmış, UV dedektör 230 nm.ye ayarlanmıştır⁽⁵⁹⁾.

LUAN ve arkadaşları Ketoprofen linimentlerde stabilite testi için bir HPLC yöntemi kullanmışlardır⁽⁶⁰⁾.

BEAULIEU ve arkadaşları, Ketoprofen'in kapsüllerden ve enterik kaplı tabletlerden tayini için bir likit kromatografi yöntemi uygulamışlardır⁽⁶¹⁾.

MIKAMI ve arkadaşları, likit kromatografi yöntemi ile tablet, kapsül, pudra ve enjeksiyonlardan Etilefrin HCl, Ketoprofen, Diazepam, Nifedipin, Haloperidol, Pindolol ve Mefenamik asit tayinini gerçekleştirmişlerdir⁽⁶²⁾.

DONATO ve arkadaşları, drajeler, süspansiyonlar, supozituarlar, kapsüller, enjeksiyonluk solüsyonlar ve tabletlerden İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Piroksikam ve Diklofenak tayinini kapiller zon elektroforez ve miseller elektrokinetik kapiller kromatografi yöntemleri ile gerçekleştirmişlerdir⁽⁶³⁾.

II.2.4.3. Spektroskopik Yöntemler

BP 93, Ketoprofen kapsüller için Ketoprofen'in %75 lik metanoldeki maksimum absorpsiyon dalga boyu 258 nm.deki A^1 , değerinden [662] hareketle bir spektrofotometrik kantitatif tayin yöntemi önermiştir⁽⁵⁾.

POPULAIRE ve arkadaşları, biyolojik materyalden Ketoprofen tayini için spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişler ve yöntemin idrarda Ketoprofen tayinine uygun olduğunu öne sürmüşlerdir⁽¹⁰⁾.

BALLERINI ve arkadaşları, Ketoprofen`in biyolojik materyalden analizi için, dietil eterle ekstre edilen plazma örneklerinin İnce tabaka kromatografisi yöntemiyle tayin edilmesine dayalı bir yöntem geliştirmişlerdir. Plakta gözlenen lekelerin etanolla elüsyonu ile 255 nm. de spektrofotometrik kantitatif tayin gerçekleştirmişlerdir⁽⁶⁴⁾

MATSUDA ve arkadaşları, karboksil grubu içeren ilaçlarda disikloheksilkarbodiimid ilavesiyle hidrosamat oluşumuna dayalı bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Çalışma etanolik çözeltide yürütülmüş ve Ketoprofen, Ibuprofen, Sodyum valproat ve Mefenamik asit tayini gerçekleştirilmiştir⁽⁶⁵⁾.

GÜNERİ ve arkadaşları, Asetil salisilik asit, İndometazin, Flufenamik asit, Ketoprofen ve Tolmetin sodyum'un farmasötik formlardan tayini için 555 nm. de spektrofotometrik yöntemle kantitatif tayin gerçekleştirmişlerdir⁽⁶⁶⁾.

EL - KOMMOS ve arkadaşları, Ibuprofen, Naproksen, Ketoprofen, İndometazin, Pirprofen ve Flurbiprofen'in farmasötik formlardan miktar tayini için sodyum nitrit, p-nitroanilin ve 1- naftilaminle oluşan karakteristik Griess renginden hareketle maksimum absorpsiyon dalga boyu 470 nm.de spektrofotometrik tayin gerçekleştirmişlerdir⁽⁶⁷⁾.

SASTRY ve arkadaşları, farmasötik formlardan İbuprofen, Ketoprofen, Piroksikam, Diklofenak sodyum ve Mefenamik asit tayini için pH 6 da kloroformlu çözeltilerin metilen mavisi ile renkli kompleks oluşturmaya dayalı bir spektrofotometrik yöntem uygulamışlardır. Çalışma dalga boyu 540 nm.dir (68).

ABDEL-HAY ve arkadaşları, Flufenamik asit, Mefenamik asit, Niflumik asit, Ketoprofen, İbuprofen, Diklofenak sodyum ve Indometazin'in farmasötik formlardan kantitatif tayini için bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Çalışma, dikloroheksilkarbodiimid varlığındaki etanolik ortamda etken maddelerin 2-nitrofenilhidrazin ile reaksiyonu sonucu oluşan mor renkli bileşiğin 550 nm.de verdiği absorpsiyon değerlerinden hareketle gerçekleştirilmiştir(69).

EL- KOUSKY ve arkadaşları, Ketoprofen`in bakır asetatla oluşturduğu mavimsi yeşil çökeleği kloroformla ekstre etmişler ve 680 nm.de spektrofotometrik Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir(70).

EL SADEK ve arkadaşları, Ketoprofen oksiminin orto kloranil ile kompleks oluşturmaya dayalı bir spektrofotometrik yöntemi farmasötik formlarda Ketoprofen tayini için önermişlerdir. Çalışma dalga boyu 530 nm. dir(71).

ZHANG ve arkadaşları, Ketoprofen içeren linimentlerde, 257 nm. maksimum absorpsiyon dalga boyunda çalışarak spektrofotometrik yöntemle Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir(72).

EMARA ve arkadaşları, Ketoprofen`in N-bromosüksinimid ile oluşturduğu mor renkli 2,2-difenil-1-pikril hidrazinin ölçümüne dayalı bir kantitatif spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir (73).

QIAN ve arkadaşları, türev spektrofotometrisi yöntemi ile supozituvarlardan Ketoprofen miktar tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çözücü olarak etanolün kullanıldığı çalışmada seçilen dalga boyu 2. türevde 255 nm.dir (74).

KWAKYE ve arkadaşları, Parasetamol, Ibuprofen, Fenilbutazon, Ketoprofen, Oksifenbutazon, Indometazin, Naproksen ve Benorilat`ın kantitatif analizi için NMR spektroskopisi yöntemini kullanmışlar ve internal standart olarak Maleik asit, 3-4 dimetoksi benzoik asit, 3- asetobenzotiofen ve Vanilin`den yararlanmışlardır(75).

FULWOOD ve arkadaşları, oluşturdukları diasterioizomerik tuz kompleksleri aracılığıyla mono ve dikarboksilik asitlerin enantiometrik safılıklarının NMR spektroskopisi yöntemi ile tayin edilmesinin mümkün olduğunu göstermişlerdir(76).

CORTI ve arkadaşları, farklı farmasötik formlardan Ketoprofen`in kantitatif tayini için yakın IR spektroskopisi yöntemini kullanarak bir kantitatif tayin gerçekleştirmişlerdir(77).

II.2.4.4. Elektroanalitik Yöntemler

POPULAIRE ve arkadaşları, biyolojik materyalden Ketoprofen tayini için polarografik bir yöntem geliştirmişler ve yöntemin idrarda Ketoprofen tayinine uygun olduğunu öne sürmüşlerdir(10).

AMANKWA ve arkadaşları, Ketoprofen'in farmasötik formlardan tayini için basit bir differansiyel pulse polarografisi yöntemi geliştirmişlerdir. Ekstraksiyon için metanol kullanılan çalışmada, %5 metanol içeren Britton - Robinson tamponu (pH 6.0) destek elektroliti oluşturmuştur⁽⁷⁸⁾.

KANOOTE ve arkadaşları, bazı non steroidal antiinflamatuvar fenilpropionik asit türevi ilaçların tayinini polarografik yöntemle gerçekleştirmişlerdir. Solvan olarak etanol kullanıldığında Talyum sülfat internal standart olarak kullanılmış, solvan olarak piridin kullanıldığında internal standart kullanılmamıştır. Yöntem, tablet, kapsül ve supozituvarlara girişim oluşturmaksızın başarıyla uygulanabilmektedir⁽⁷⁹⁾.

EMARA ve arkadaşları, damlayan cıva elektrod ile Ketoprofen'in voltametrik tayinini gerçekleştirmişlerdir⁽⁷³⁾.

II.3. Kullanılan Yöntemle İlgili Genel Bilgiler

II.3.1. Proton NMR Spektroskopisi Yöntemi

¹H atomu çekirdeğinin (proton) kendi etrafında dönmesi sonucu bir manyetik alan oluşur. Bir dış manyetik alan varlığında ortamda bulunan protonların bir kısmı manyetik alanlarını dış alana paralel, diğer bir kısmı ise dış alana zıt olarak yönlendirirler. Dış alana paralel yönelen protonların enerjisi daha düşük olup bunların kesri diğerlerinden daha fazladır. Farklı iki yönelme arasındaki enerji farkı (ΔE),

$\Delta E = 2 \mu H$ eşitliği ile hesaplanır. Bu eşitlikte H dış manyetik alanın şiddetidir. μ ise

$$\mu = \frac{H I \hbar}{2 \pi}$$

eşitliği ile hesaplanan bir sabittir.

Bu eşitlikte I spin sayısını, γ jirromanyetik sabiti gösterir.

$$\Delta E = 2 \mu H \text{ ve}$$

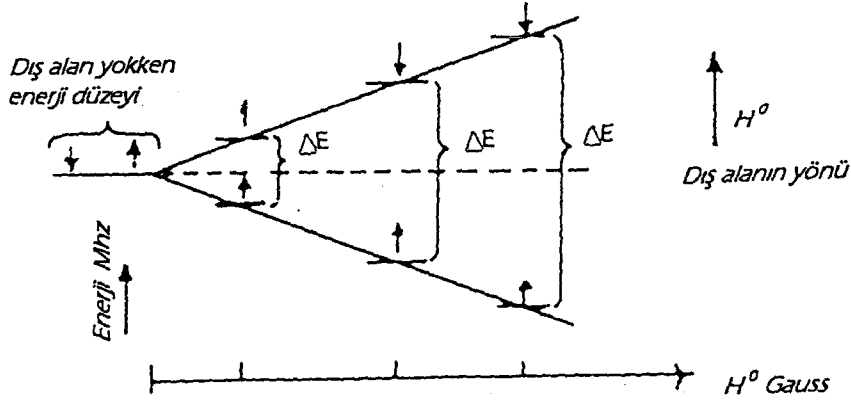
$\Delta E = 2 h \nu$ bağıntılarından

$$\nu = \frac{2 \mu H}{h} \quad \text{eşitliğine ulaşılır.}$$

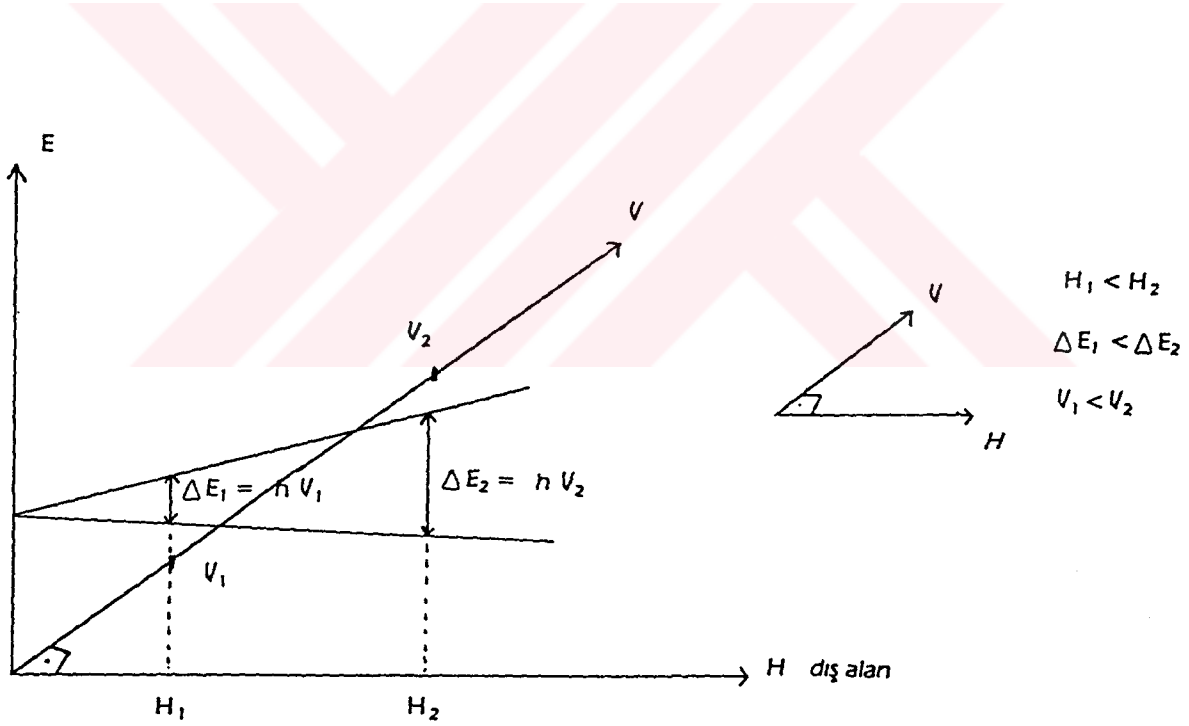
$H = 14000$ Gauss iken $\nu = 60$ MHz olup bu frekans değeri elektromanyetik spektrumun radyo dalgaları bölgesindedir.

Özetle, bir organik molekül çok sayıda hidrojen atomu ve dolayısıyla proton içerir ve bu protonların kendi etraflarında dönmeleri sonucu oluşturdukları bir manyetik alanları vardır. Söz konusu moleküldeki protonlar $H=14000$ Gauss'luk bir dış alanda farklı iki enerji seviyesinde bulunacak şekilde yönelirler. Moleküller üzerine gönderilecek uygun frekanslı radyo dalgalarının absorplanması ile manyetik alanla aynı yönde yönelmiş protonlar manyetik alanlarını dış alanla zıt olacak şekilde geçirirler.

Uygulanan dış manyetik alanın şiddeti artırılırsa $\Delta E = 2 \mu H$ formülü uyarınca ΔE farkı büyür, dış alanla aynı yönde yönelmiş protonların zıt yönde yönlenecek hale geçerken absorpladıkları elektromanyetik radyasyonun frekansı artar. Aşağıda verilen iki şekil bu bilgileri grafik olarak özetlemektedir.



Dış manyetik alanın artmasına bağlı olarak protonların manyetik yönlendirmeleri farkından doğan enerji farkının artışı



Dış manyetik alan, bu alana zıt ve aynı yönlü yönlendirilmiş protonların manyetik alanlarının enerjileri, söz konusu enerji seviyeleri arasında geçişlerde absorplanan elektromanyetik radyasyonun kartezyen koordinat sisteminde gösterilişi

Dış manyetik alanın etkisiyle ortaya çıkan enerji yarılması, moleküle radyo frekansı bölgesindeki elektromanyetik radyasyonu absorplayabilme özelliği kazandırır, bu da NMR spektroskopisinin temelini oluşturur.

Bir organik moleküldeki farklı protonların çevreleri ve farklı uzaysal konumları, değişik perdeleme etkileri ile aynı şiddetteki dış manyetik alanın farklı şiddette görülmesine neden olur. Aynı manyetik alandaki molekülde bulunan çevre ve uzaysal konumu nedeniyle farklı protonlar, farklı frekansları absorplamaları ile karakterize edilirler. Günümüzdeki NMR aletlerinde genellikle radyo frekansı sabit tutulup manyetik alan şiddeti değiştirilir. Değişik çevreli protonlar farklı manyetik alan şiddetlerinde absorpsiyon yaparlar, perdeleme etkisi arttıkça protonlar daha yüksek alanda absorpsiyon yaparlar. Kısaltılmış olarak TMS şeklinde ifade edilen tetrametilsilan $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ protonlarının hepsi aynı tip perdeleme etkisindedir. Silisyumun karbondan daha az elektronegatif olması nedeniyle bu protonların elektron çevresi hemen hemen diğer bütün organik yapıdaki protonlardan daha zengindir. Sonuç olarak da manyetik alanın perdelenmesi bu protonlarda en fazladır. TMS'nin absorpsiyonu, en yüksek manyetik alanda (spektrumda en sağda) gözlenir. Diğer protonların absorpsiyon yaptıkları alan şiddetleri, kimyasal kayma olarak bu referansa göre belirlenerek NMR spektrumları elde edilir. Komşu karbondaki proton sayısına bağlı olarak sinyallerde ortaya çıkan yarılmalarla bu spektrum kalitatif açıdan daha da anlamlı bir hale gelir [80].

II.3.1.1. NMR Spektroskopisi Yönteminin Kantitatif Kullanımı

NMR spektrumlarında piklerin bağlı alanları o pike (sinyale) neden olan protonların bağlı sayısı ile orantılıdır. Bu özellik, NMR spektroskopisi yönteminin kantitatif amaçlarla kullanımına da olanak sağlar. Kantitatif tayin için öncelikle tayin edilecek maddenin ve uygun internal standart maddenin NMR aktif olması gerekir. NMR spektroskopisi yöntemi ile miktarı tayin edilecek maddenin ve internal standartın kantitatif tayine esas oluşturacak

(overlapping oluşturmayan) pikleri seçildikten sonra, bu sinyallere ait protonlardan hareketle kantitatif tayin gerçekleştirilebilir. Bilindiği gibi sinyallerdeki yarılmalar, komşu karbon atomlarına bağlı hidrojenleri (proton sayılarını) göstermektedir ve bu durum kalitatif tayinde önem taşır, ancak kantitatif tayinde önemli olan sinyallerin bağıl alanlarının numune ve internal standartın miktarıyla ilişkisidir. Bağıl alanlar spektrumlarında integral değerleri ile karakterize edilebilir. Standart ve numuneye ait her iki sinyalin eşit sayıda protona ait olması durumunda, örneğin hem numunede hem de internal standartta esas alınan sinyaller $-CH_3$ sinyalleri iseler bu sinyaller birbirine oranlandığında, eşit mol sayılı maddelerde integral değerleri aynı ve oranları 1:1 olur. Sinyale ait proton sayısı farklı iken bir düzeltme faktörü tayin edilen madde miktarını veren formüle girmelidir.

Örneğin, numune ve internal standart sinyallerine ait proton sayıları farklı iken,

M_n = Numunenin molekül ağırlığı

M_s = Internal standartın molekül ağırlığı

W_n = Numunenin ağırlığı

W_s = Internal standartın ağırlığı

H_n = Numunenin sinyal integral değeri

H_s = Internal standartın sinyal integral değeri

N_n = Numune sinyaline ait proton sayısı

N_s = Internal standart sinyaline ait proton sayısı olmak üzere, bir tek protonun sinyal integraline katkısını 'k' sabit değeri olarak alırsak,

$$H_s = k \frac{W_s}{M_s} N_s$$

$$H_n = k \frac{W_n}{M_n} N_n$$

eşitlikleri ile standart ve numuneye ait sinyal integral değerleri hesaplanır. İki eşitliğin taraf tarafa oranlanmasıyla;

$$\frac{H_s}{H_n} = \frac{W_s \cdot N_s \cdot M_n}{M_s \cdot N_n \cdot W_n}$$

eşitliği elde edilir. Buradan W_n çekilirse kantitatif analiz amacıyla kullanılan aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$W_n = W_s \frac{N_s \cdot M_n \cdot H_n}{N_n \cdot M_s \cdot H_s}$$

Kantitatif çalışmada seçilen internal standart maddenin ve tayin edilecek maddenin molekül ağırlıkları (M_s , M_n), kantitatif tayine esas olan sinyallere ait proton sayıları (N_s , N_n) bilinmektedir, spektrumdan hareketle her iki maddenin sinyal integralleri (H_s , H_n) belirlenir. Verilen formülde tartılan internal standart madde miktarı (W_s) da yerine konarak tayin edilecek madde miktarı (W_n) hesaplanabilir

Sinyale ait proton dışındaki protonların dötore edildiği solvanlar internal standart olarak kullanılabilir gibi genellikle bu amaçla özel bir bileşik seçilir. İyi bir internal standartın gerektirdikleri çok fazladır ve her zaman bu özellikleri sağlayacak bir bileşik bulmak mümkün değildir. Seçilen internal standart, tayin edilecek maddeyle yaklaşık aynı büyüklükte keskin bir pik vermelidir, seçilen solvanda yeterince çözünmeli ve tayin edilecek bileşikle reaksiyona girmemeli (en azından spektrumu bozmamalı), bozunmamalı, buharlaşmamalı, fakat numuneden kolaylıkla ayrılacak tipte olmalı ve en belirleyici özellik olarak internal standartın tayine esas alınan pik numuneye, solvanla ve diğer safsızlıklarla girişimi olmayan bir bölgede olmalıdır.

NMR spektroskopisi kantitatif olarak sadece tek bir madde içeren numune analizlerinde değil, bileşimi bilinen karışımların analizlerinde de kullanılır. Bunun için tüm bileşenlerin NMR aktif olması veya inaktif kısmın tayin edilebilir olması gerekir(81)(82)(83).



MATERYAL VE YÖNTEM

III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

NMR Spektrometresi : Brucker DPX 400

UV Spektrofotometresi : Beckman Du 650

IR Spektrofotometresi : Perkin Elmer 1300

Hassas Terazî: Ohaus

III.2. Kullanılan Kimyasallar

Ketoprofen (R.S.M.H.E.)

Mandelik Asit (Merck)

Potasyum bromür (Merck)

Sodyum hidroksit (Merck)

Benzoik asit (Merck)

Fenolftalein (Merck)

Metanol (Merck)

Hidroklorik asit (Merck)

Dimetilsülfoksit (DMSO -d₆) (Merck)

Etanol (Tekel)

III.3. Kullanılan Farmasötik Preparatlar

Retard Tablet (200 mg Ketoprofen)

Kapsül (50 mg Ketoprofen)

Kullanılan İlaçlar, G.Ü. Mediko Sosyal Merkezi Eczanesinden sağlanmıştır.

III.4. Kullanılan Standart Maddenin Tanınması ve Safliğinin Analizi

Saflik Kontrolü amacıyla kullanılan Ketoprofen standartının IR spektrumu alınmiş ve ergime noktası tayini yapılmıştır.

III.5.BP 93`ün Ketoprofen için Önerdiği Titrasyon Yönteminin Sentetik Karışım * Tablet ve Kapsüllere Uygulanması

III.5.1. BP 93`ün Ketoprofen için Önerdiği Titrasyon Yönteminin Sentetik Karışımlara Uygulanması

500.0 mg Ketoprofen hassas olarak tartıldı ve 25 mL % 96 lık etanol ve 25 mL distile su eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü. Fenolftalein indikatörlüğünde 0.1 N ayarlı NaOH çözeltisi ile pembe renge kadar titre edildi. Her 1.0 mL 0.1 N NaOH`in 25.43 mg $C_6H_{14}O_3$ 'e eşdeğer olmasından hareketle sentetik karışımdaki Ketoprofen miktarı hesaplandı.

III.5.2. BP 93`ün Ketoprofen için Önerdiği Titrasyon Yönteminin Tabletler Uygulanması

30 tablet hassas olarak tartıldı ve homojen olarak karıştırıldı. 500.0 mg Ketoprofen`e eşdeğer miktar tartıldı ve 25 mL % 96 lık etanol ve 25 mL distile su eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü. Fenolftalein indikatörlüğünde 0.1 N ayarlı NaOH çözeltisi ile pembe renge kadar titre edildi. Her 1.0 mL 0.1 N NaOH`in 25.43 mg $C_6H_{14}O_3$ 'e eşdeğer olmasından hareketle tabletlerdeki Ketoprofen miktarı hesaplandı.

*Tez içinde geçen sentetik karışım ifadesinde analiz için hazırlanan saf Ketoprofen numuneleri kastedilmektedir.

III.5.3. BP 93'ün Ketoprofen İçin Önerdiği Titrasyon Yönteminin Kapsüllere Uygulanması

100 kapsül hassas olarak tartıldı, kapsül içerikleri boşaltılıp boş kapsüller tartılarak toplam kapsül içeriği bulundu. Homojen olarak karıştırılan kapsül içerikleri alınarak 500.0 mg Ketoprofen'e eşdeğer miktar tartıldı ve 25 mL %96 lik etanol ve 25 mL distile su eklenerek manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü. Fenolftalein İndikatörülüğünde 0.1 N ayarlı NaOH çözeltisi ile pembe renge kadar titre edildi. Her 1 mL 0.1 N NaOH'in 25.43 mg $C_6H_{14}O_3$ 'e eşdeğer olmasından hareketle kapsüllerdeki Ketoprofen miktarı hesaplandı.

Titrasyon Yönteminde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

0.1 N NaOH Çözeltisi: 4.0 g NaOH tartılarak distile su ile 1000.0 mL ye tamamlandı. Hazırlanan NaOH çözeltisi, primer standart olarak benzoik asit kullanılarak ayarlandı.

Fenolftalein Belirteci: 1.0 g Fenolftalein ($C_{20}H_{14}O_4$) tartılarak %95 lik etanolla 100.0 mL ye tamamlandı.

III.6. BP 93'ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Sentetik Karışım, Tablet ve Kapsüllere Uygulanması

III.6.1. BP 93'ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Sentetik Karışımlara Uygulanması

100.0 mg Ketoprofen hassas olarak tartıldı. 10.0 mL %75 lik metanolla 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve 100.0 mL ye tamamlandı. Bir süre beklendikten sonra 0.5 mL süpernatant alınarak %75 lik metanolla 50.0 mL ye tamamlandı ve bu çözeltinin 258 nm. deki absorbands değeri okundu. $C_6H_{14}O_3$ 'ün 258 nm. deki $A^{1,1}$ değerinden (662) ve kalibrasyon eğrisinden hareketle sentetik karışımların içerdiği Ketoprofen miktarı hesaplandı.

III.6.2. BP 93'ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Tabletlere Uygulanması

20 tablet hassas olarak tartıldı ve homojenize edildi. 50.0 mg a eşdeğer miktar tartıldı 300.0 mL % 75 lik metanolle 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve 500.0 mL ye tamamlandı. Bir süre beklendikten sonra 5.0 mL süpernatant alınarak %75 lik metanolle 100.0 mL ye tamamlandı ve bu çözeltinin 258 nm.deki absorbens değeri okundu. $C_6H_{14}O_3$ 'ün 258 nm. deki A^1_1 değerinden (662) ve kalibrasyon eğrisinden hareketle tabletlerin içerdiği Ketoprofen miktarı hesaplandı.

III.6.3. BP 93'ün Ketoprofen Kapsüller İçin Önerdiği Spektrofotometrik Yöntemin Kapsüllere Uygulanması

20 kapsül hassas olarak tartıldı, kapsül içerikleri boşaltılıp boş kapsüller tartılarak toplam kapsül içeriği bulundu. Homojen olarak karıştırılan kapsül içerikleri alınarak 10.0 mg Ketoprofen'e eşdeğer miktar tartıldı. 60.0 mL %75 lik metanolle 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı ve 100.0 mL ye tamamlandı. Bir süre beklendikten sonra 5.0 mL süpernatant alınarak %75 lik metanolle 100.0 mL ye tamamlandı ve bu çözeltinin 258 nm. deki absorbens değeri okundu. $C_6H_{14}O_3$ 'ün 258 nm deki A^1_1 değerinden (662) ve kalibrasyon eğrisinden hareketle kapsüllerin içerdiği Ketoprofen miktarı hesaplandı.

Spektrofotometrik Yöntemde Kullanılan Referans Çözeltinin Hazırlanması: Tam olarak tartılmış 100.0 mg Ketoprofen, 10.0 mL %75 lik metanolde çözülerek 100.0 mL ye tamamlandı.

Spektrofotometrik Yöntemde Kalibrasyon Eğrisi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması: Referans çözeltilerden hareketle %75 lik metanol kullanılarak 2, 5, 8, 11, ve 14 $\mu\text{g/mL}$ Ketoprofen içeren çözeltiler hazırlandı ve bu çözeltilerin 258 nm deki absorbens değerleri okunarak kullanılan kalibrasyon eğrisi elde edildi.

III.7. NMR Spektroskopisi Yönteminin Sentetik Karışım, Tablet ve Kapsüllere Uygulanması

III.7.1.NMR Spektroskopisi Yönteminin Sentetik Karışımlara Uygulanması

50.0 mg Ketoprofen hassas olarak tartıldı, üzerine çalışmada internal standart olarak kullanılacak olan 90.0 mg Mandelik Asit eklendi. 1.0 mL DMSO - d_6 içerisinde karıştırılarak çözülen bu karışımın NMR spektrumu çekildi. 1.40 ppm deki Ketoprofen'e ait ($\text{CH}_2, 3\text{H}, d$) ve 5.10 ppm deki Mandelik Asit'e ait ($\text{C-H}, 1\text{H}, s$) sinyallerin integral değerlerinden hareketle Ketoprofen miktarı aşağıdaki formülden hesaplandı:

$$W_n = W_s \cdot \frac{N_s \cdot M_n \cdot H_n}{N_n \cdot M_s \cdot H_s}$$

$$W_n = W_s \cdot \frac{1 \cdot 254.3 \cdot H_n}{3 \cdot 152.15 \cdot H_s}$$

M_n = Ketoprofen'in molekül ağırlığı

M_s = Mandelik Asit'in molekül ağırlığı

W_n = Ketoprofen'in ağırlığı (mg)

W_s = Mandelik Asit'in ağırlığı (mg)

H_n = Ketoprofen'e ait sinyalin integral değeri

H_s = Mandelik Asit'e ait sinyalin integral değeri

N_n = Ketoprofen sinyaline ait proton sayısı

N_s = Mandelik Asit sinyaline ait proton sayısı

III.7.2. NMR Spektroskopisi Yönteminin Tabletler Uygulanması

20 tablet hassas olarak tartıldı ve homojenize edildi. 50.0 mg Ketoprofen'e eşdeğer miktar tablet tozu tartıldı. 90.0 mg Mandelik Asit de tartılarak üzerine eklendi. Ketoprofen ve Mandelik Asit içeren karışım 1.0 mL DMSO - d_6 içerisinde çözülerek NMR spektrumu çekildi. Ketoprofen ve Mandelik Asit'e ait kantitatif analize esas oluşturan sinyal integrallerinden hareketle tabletlerin içerdiği Ketoprofen miktarı III.7.1.de anlatıldığı gibi hesaplandı.

III.7.3. NMR Spektroskopisi Yönteminin Kapsüllere Uygulanması

20 kapsül hassas olarak tartıldı, kapsül içerikleri boşaltılıp boş kapsüller tartılarak toplam kapsül içeriği bulundu. Homojen olarak karıştırılan kapsül içerikleri alınarak 50.0 mg Ketoprofen'e eşdeğer miktar tartıldı. 90.0 mg Mandelik Asit de tartılarak üzerine eklendi. Ketoprofen ve Mandelik Asit içeren bu karışım 1.0 mL DMSO - d_6 içerisinde çözülerek NMR spektrumu çekildi. Ketoprofen ve Mandelik Asit'e ait kantitatif analize esas oluşturan pik integrallerinden hareketle kapsüllerin içerdiği Ketoprofen miktarı Bölüm III.7.1.de anlatıldığı gibi hesaplandı.

IV

BULGULAR

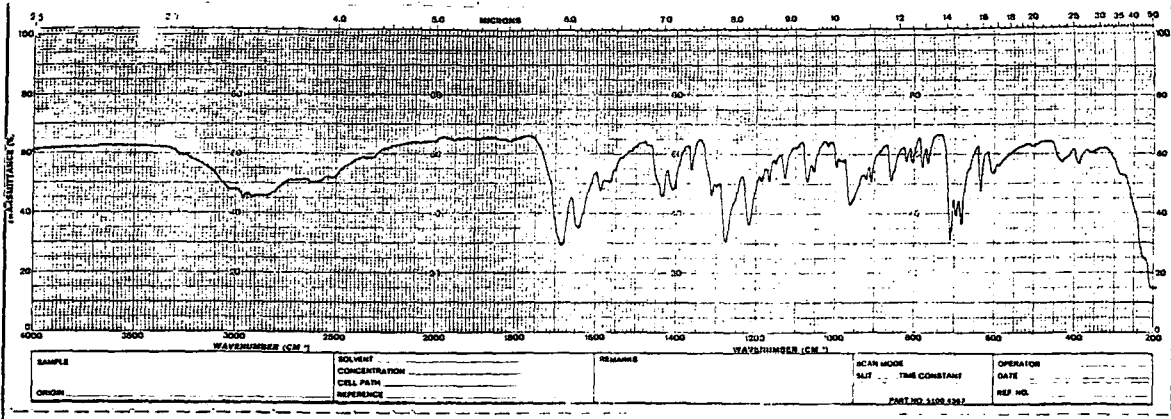
IV.1. Standart Madde Ketoprofen'in Tanıma ve Saflık Analizi Sonuçları

IV.1.1. Ergime Noktası

Yapılan tayin sonucu Ketoprofen'in ergime noktasının 92-94°C olduğu gözlenmiştir.

IV.1.2. IR Spektrumu

KBr diskine basılmış Ketoprofen'in 4000 cm^{-1} ile 200 cm^{-1} arasındaki IR spektrumu alınmış (Şekil 1) ve 1656, 1693, 1284, 714, 690 ve 1226 cm^{-1} deki karakteristik pikler gözlenmiştir.



Şekil 1. KBr Diskine Basılmış Ketoprofen'in IR Spektrumu

IV.2. Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Titrasyon Yöntemi

Sonuçları

Ketoprofen içeren sentetik karışımlarda BP 93 Titrasyon yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.5.1. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo.1. *Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları*

Numune No	% Verim	
1	97.41	$\bar{X} = 97.52$ $s = 1.58$ $t.s/\sqrt{n} = 1.47$ Güven Aralığı = 96.05 - 98.97 $\rho = 0.05$
2	99.15	
3	98.78	
4	96.45	
5	97.54	
6	94.65	
7	98.70	

n = Numune sayısı

\bar{X} = Ortalama

s = Standart sapma

t = %95 Olasılık düzeyi için 2.45

IV.3. Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları

Ketoprofen içeren tabletlerde BP 93 Titrasyon yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.5.2. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo.2. *Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları*

<i>Numune No</i>	<i>Bulunan Ketoprofen mg/Tablet</i>	<i>Belirlenen Miktar 200 mg/Tablet</i>
1	194.26	$\bar{X} = 195.26$ $s = 1.72$ $t_{s/\sqrt{n}} = 1.60$ Güven Aralığı = 193.66 - 198.86 $p = 0.05$
2	196.28	
3	196.62	
4	194.12	
5	195.56	
6	197.48	
7	192.52	

IV.4. Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları

Ketoprofen içeren kapsüllerde BP 93 Titrasyon yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.5.3. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo.3. *Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Titrasyon Yöntemi Sonuçları*

<i>Numune No</i>	<i>Bulunan Ketoprofen mg/Kapsül</i>	<i>Belirlenen Miktar 50 mg/Kapsül</i>
1	48.31	$\bar{X} = 48.31$ $s = 0.29$ $t s / \sqrt{n} = 0.27$ Güven Aralığı = 48.15 - 48.69 $p = 0.05$
2	48.67	
3	48.17	
4	48.82	
5	48.27	
6	48.04	
7	48.67	

IV.5. Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları

Kalibrasyon eğrisini oluşturan 2-14 µg/mL Ketoprofen içeren metanolik çözeltilerin UV spektrumları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Ketoprofen içeren sentetik karışımlarda BP 93 Spektrofotometrik yöntem ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.6.1.de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo.4. *Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları*

Numune No	% Verim	
1	104.00	
2	97.36	$\bar{x} = 98.96$
3	97.10	$s = 2.90$
4	102.12	$t_{s/ \sqrt{n}} = 2.69$
5	98.36	Güven Aralığı = 96.27 - 101.65
6	96.52	$p = 0.05$
7	97.28	

IV.6. Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları

Ketoprofen içeren tabletlerde BP 93 Spektrofotometrik yöntem ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.6.2. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo.5. *Ketoprofen İçeren Tabletlerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları*

<i>Numune No</i>	<i>Bulunan Ketoprofen mg/Tablet</i>	<i>Belirtilen Miktar 200 mg/Tablet</i>
1	198.86	$\bar{X} = 202.52$ $s = 3.22$ $t_{\alpha/2, n} = 2.99$ Güven Aralığı = 199.53 - 205.51 $p = 0.05$
2	197.46	
3	205.94	
4	203.24	
5	202.46	
6	204.80	
7	204.92	

IV.7.Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları

Ketoprofen içeren kapsüllerde BP 93 Spektrofotometrik yöntem ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.6.3. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo.6.Ketoprofen İçeren Kapsüllerde BP 93 Spektrofotometrik Yöntem Sonuçları

<i>Numune No</i>	<i>Bulunan Ketoprofen mg/Kapsül</i>	<i>Belirlenen Miktar 50 mg/ Kapsül</i>
1	48.42	$\bar{X} = 48.83$ $s = 0.48$ $t.s./\sqrt{n} = 0.44$ Güven Aralığı = 48.39 - 49.27 $p = 0.05$
2	48.95	
3	48.52	
4	49.19	
5	49.24	
6	49.40	
7	48.12	

IV.8. Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Ketoprofen'in DMSO - d_6 çözeltisi içindeki NMR Spektrumu Şekil 3.de, Mandelik Asit'in NMR spektrumu Şekil 4'de gösterilmiştir. Şekil 5, Ketoprofen ve Mandelik Asit karışımının DMSO - d_6 çözeltisi içindeki NMR spektrumu üzerinde sinyal integrallerini göstermektedir.

Sentetik karışımlarda NMR spektroskopisi yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.7.1. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Numune No	% Verim	
1	100.16	
2	100.13	$\bar{X} = 100.16$
3	100.19	$s = 0.03$
4	100.15	$t.s/\sqrt{n} = 0.03$
5	100.18	Güven Aralığı = 100.13 - 100.19
6	100.12	$p = 0.05$
7	100.20	

IV.9. Ketoprofen İçeren Tabletlerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Ketoprofen içeren tabletlerde NMR Spektroskopisi yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.7.2. de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo.8. Ketoprofen İçeren Tabletlerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Numune No	Bulunan Ketoprofen mg/Tablet	Belirtilen miktar 200 mg/Tablet
1	199.84	$\bar{X} = 200.20$ $s = 0.86$ $t_s / \sqrt{n} = 0.67$ Güven Aralığı = 199.40 - 201.00 $p = 0.05$
2	202.02	
3	199.36	
4	199.78	
5	200.25	
6	199.82	
7	200.35	

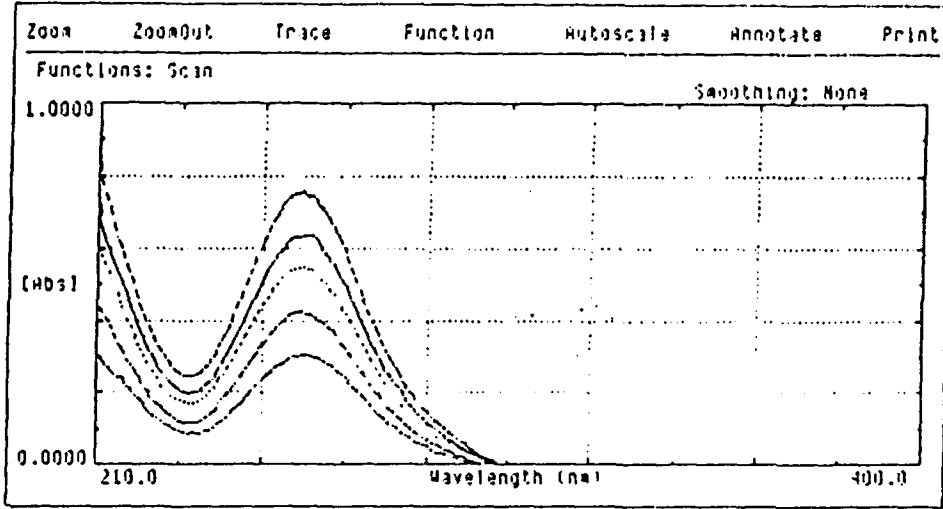
IV.10. Ketoprofen İçeren Kapsüllerde NMR Spektroskopisi Yöntemi

Sonuçları

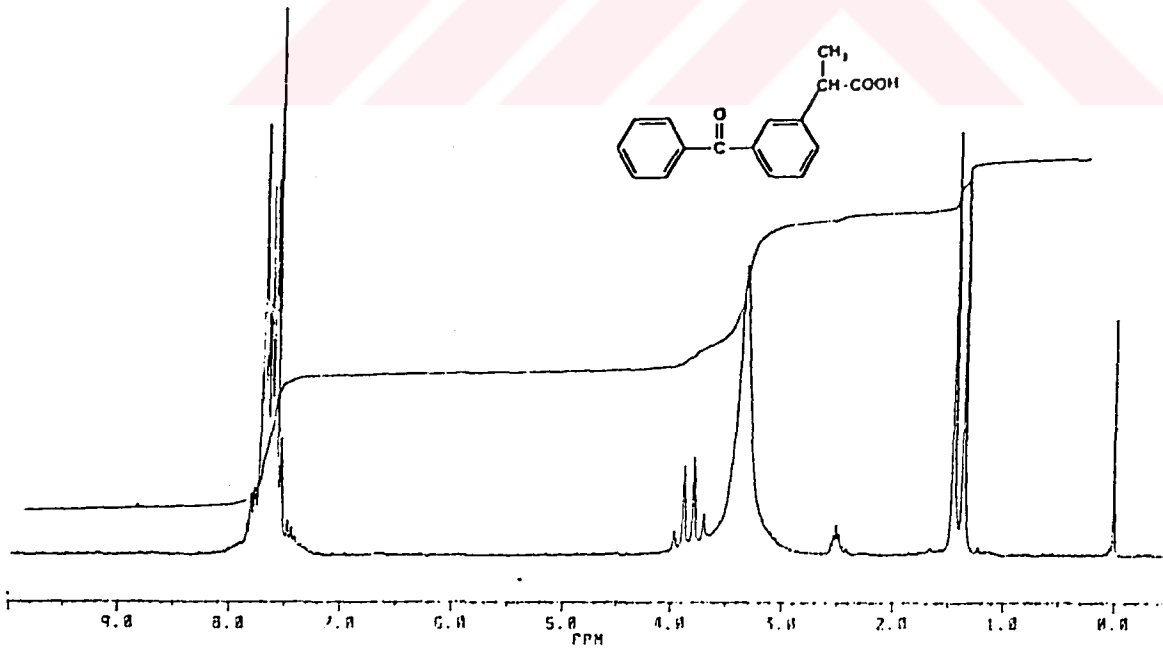
Ketoprofen içeren kapsüllerde NMR Spektroskopisi yöntemi ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.7.3.de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo.9. Ketoprofen İçeren Kapsüllerde NMR Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Numune No	Bulunan Ketoprofen mg/Kapsül	Belirilen Miktar 50 mg/Kapsül
1	49.85	$\bar{X} = 49.78$ $s = 0.25$ $c.s/\sqrt{n} = 0.23$ Güven Aralığı = 49.55 - 50.01 $p = 0.05$
2	50.10	
3	49.70	
4	49.56	
5	49.38	
6	49.92	
7	49.98	

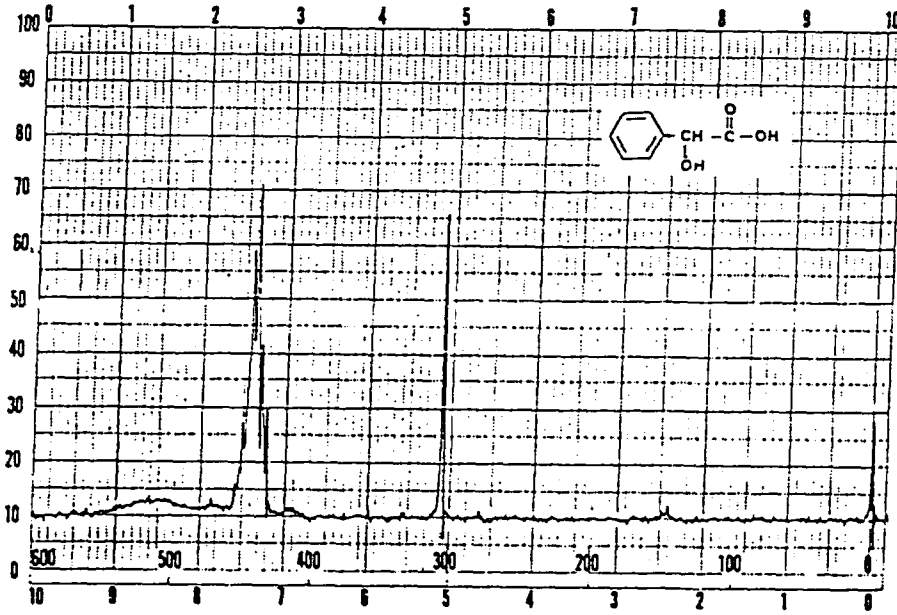


Şekil.2. Kalibrasyon Eğrisini Oluşturan 2-14 µg/mL Ketoprofen İçeren Metanolik Çözeltilerin UV Spektrumları $(y = 0.0660x + 0.02897 \quad r = 0.9999)$



Şekil.3. Ketoprofen'in DMSO - d₆ Çözeltisi İçindeki NMR Spektrumu

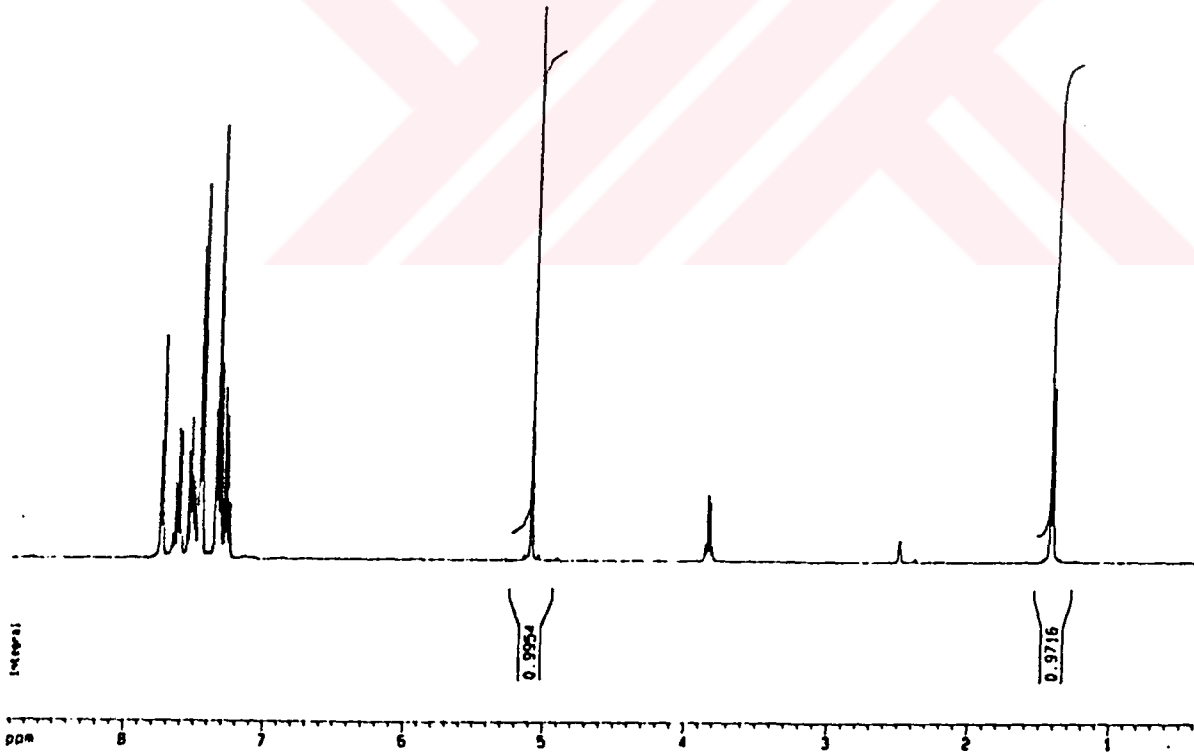
- 1.40 ppm (CH₃, 3H, d)
- 3.80 ppm (C-H, 1 H, k)
- 7.30 - 8.00 ppm (Ar H, 9H, m)



Şekil.4. Mandelik Asit'in NMR Spektrumu (Sadtler NMR Katoloğundan alınmıştır)

5.10 ppm [C-H, 1H,s]

7.00 - 7.70 ppm [Ar H, 5 H, m]



Şekil.5. Standart Ketoprofen ve Mandelik Asit Karışımının DMSO - d₆ Çözeltisi İçindeki NMR Spektrumu ve Kantitatif Tayine Esas Oluşturan Sinyal İntegralleri

1.40 ppm [CH₃, 3H, d] Ketoprofen

5.10 ppm [C-H, 1H,s] Mandelik Asit

7.20 - 7.80 ppm [Ar H - 14 H, m]

IV.11. Yöntemlerin Karşılaştırılması

Sentetik karışım, tablet ve kapsüllerdeki Ketoprofen miktar tayini için kullanılan BP 93 yöntemleri ve NMR Spektroskopisi yöntemi sonuçları Tablo 10, 11 ve 12’de gösterilmiştir.

Tablo.10. *Ketoprofen İçeren Sentetik Karışımlarda Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması*

<i>Sentetik Karışım</i>	<i>BP 93 Titrasyon Yöntemi (%)</i>	<i>BP 93 Spektrofotometrik Yöntem (%)</i>	<i>NMR Spektroskopisi Yöntemi (%)</i>
n	7	7	7
\bar{x}	97.52	98.96	100.16
s	1.58	2.90	0.03
$t_{s/\sqrt{n}}$	1.47	2.69	0.03
Güven Aralığı	96.05 - 98.97	96.27 - 101.65	100.13-100.19
p = 0.05			

Tablo.11. Ketoprofen İçeren Tabletlerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması

<i>Ketoprofen Tablet</i>	<i>BP 93 Titrasyon Yöntemi</i>	<i>BP 93 Spektrofotometrik Yöntem</i>	<i>NMR Spektroskopisi Yöntemi</i>
<i>n</i>	7	7	7
<i>X</i>	195.26	202.52	200.20
<i>s</i>	1.72	3.22	0.86
<i>ts/√n</i>	1.60	2.99	0.80
<i>Güven Aralığı</i>	193.66-196.86	199.53-205.51	199.40-201.0
<i>p = 0.05</i>			

Tablo.12. Ketoprofen İçeren Kapsüllerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması

<i>Ketoprofen Kapsül</i>	<i>BP 93 Titrasyon Yöntemi</i>	<i>BP 93 Spektrofotometrik Yöntem</i>	<i>NMR Spektroskopisi Yöntemi</i>
<i>n</i>	7	7	7
<i>X</i>	48.42	48.83	49.78
<i>s</i>	0.29	0.48	0.25
<i>ts/√n</i>	0.27	0.44	0.23
<i>Güven Aralığı</i>	48.15-48.69	48.39-49.27	49.55-50.01
<i>p = 0.05</i>			

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada uygun koşullar sağlanabildiğinde hassas, hızlı, kolay uygulanabilen ve standart maddeye gereksinim göstermeyen bir miktar tayini yöntemi şekline dönüştürülebilen NMR spektroskopisi yönteminin Ketoprofen içeren tablet ve kapsüllerdeki Ketoprofen miktar tayini için uygulanabilmesi koşulları araştırılmış ve geliştirilen yöntem klasik yöntemlerle kıyaslanmıştır.

NMR spektroskopisi yöntemi yaygın olarak yapı aydınlatılması çalışmalarında kullanılan bir yöntemdir. Kantitatif tayini yapılması düşünülen etken madde uygun NMR solvanlarında çözünüyorsa ve spektrumunun boş bölgelerinde sinyal veren uygun bir internal standart bulunabilirse NMR spektroskopisi yöntemi bu etken madde için uygun bir kantitatif analiz yöntemi şekline dönüştürülebilir.

NMR spektroskopisi yönteminin kantitatif analizlerde kullanılmasının üstünlükleri şöyle sıralanabilir. Deneysel çalışmalar sırasında bir numune üzerindeki ölçümlerin aynı zamanda yapılmasının avantajı büyüktür. Böylece zaman içinde alettaki değişimlerin etkileri minimize edilmiş olmakta ve farklı hacim ölçümlerinden veya iyi kalibre edilmemiş cam malzemedен gelen problemler ortadan kalkmaktadır. Bir diğer önemli avantaj sadece bir kere (çalışılan numune sayısı kadar) alete ihtiyaç duyulmasıdır. Bunun ötesinde karışım tartılarak hazırlandıktan sonra, numune veya solvan kaybına neden olacak komplike işlemler yoktur. Bu durum özellikle küçük numunelerle çalışırken çok önemlidir. Çünkü küçük numunelerde kaçınılması güç olan transfer kayıplarının bağıl olarak sonuca intikali daha

büyüktür. Ayrıca NMR spektroskopisi yöntemi, tayin edilecek etken madde NMR aktif olduğu sürece ve uygun bir internal standart bulunduğunda saf standart madde gerektirmeden kantitatif tayine olanak tanıyan bir yöntemdir. Bu amaçla,

$$W/n = W_s \frac{N_s \cdot M_n \cdot H_n}{N_n \cdot M_s \cdot H_s} \text{ formülünden yararlanılır.}$$

Burada numune ve internal standarta ait olmak üzere W , ağırlık, M , molekül ağırlığı, N , proton sayısı, H , sinyal integrallerinin yüksekliklerini göstermektedir.

Burada uygun internal standart seçiminin önemine değinmek gerekir. Kullanılacak internal standart çalışılan maddeyle yaklaşık aynı büyüklükte keskin bir pik vermeli, bu pik numuneye, solvanla ve diğer safsızlıklarla girişimi olmayacak bir bölgede olmalıdır. Sinyale ait proton dışındaki protonların dötore edildiği solvanlar da internal standart olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda çözücü olarak NMR spektrumunda sinyali olmayan ve Ketoprofen için iyi bir çözücü olan DMSO - d_6 kullanılmıştır. Ketoprofen'in DMSO - d_6 çözeltisi içindeki spektrumundan (Şekil.3) 3.80 ppm de bir C-H sinyali (yarılması) (CH,1H,k) ve 1.40 ppm.de bir CH₃ sinyali (CH₃,3H,d) görülmektedir. 1.40 ppm civarındaki sinyal kantitatif tayinde kullanılmak üzere düşünüldüğünden bu alanda sinyali olmayan bir internal standart madde araştırılmış ve ve 5.10 ppm de bir C-H sinyali (C-H,1H,s) veren Mandelik Asit (Şekil 4) internal standart olarak seçilmiştir. Mandelik Asitin 5.10 ppm deki C-H sinyali ve Ketoprofen'in 1.40 ppm deki CH₃ sinyali çalışmamızda kullanılmıştır (Şekil 5). Mandelik Asit ayrıca DMSO - d_6 da iyi çözünen ve kolay sağlanabilir bir maddedir. Sözü geçen sinyallerin integrallerinden hareketle önce sentetik Ketopofen karışımlarında yöntemin uygulanabilirliği doğruluk, hassasiyet ve tekrarlanabilirlik yönlerinden kontrol edilmiş ve daha sonra tablet ve kapsüller üzerinden kantitatif tayin gerçekleştirilmiştir.

BP 93'de Ketoprofen miktar tayini için 0.1 N NaOH ile titrasyona dayalı bir yöntem önerilmektedir. Ayrıca Ketoprofen kapsüller için UV spektrofotometrik bir yöntem verilmiştir. Tablet ve kapsüller için önerilen titrimetrik yöntem kolay ve ekonomiktir. Ancak spektroskopik yöntemin her bir numune çalışması için kalibrasyon grafiği hazırlanması işlemine ve her seferinde standart maddeye ve aşırı miktarda çözücüye gereksinim göstermesi, yöntemin önerilmesinde negatif faktör oluşturmaktadır. BP 93'ün önerdiği UV spektrofotometrik yöntem, rutin analizlerde kullanılmak üzere Ketoprofen'in 258 nm.deki $A_{1,1}$ değerinden hareketle tek ölçüm önermektedir. Bu ölçüm yöntemi spektroskopik çalışmalarda doğruluğu azaltan bir yöntem olarak görülmüştür.

Çalışmamızda her üç yöntem Ketoprofen içeren sentetik karışımlara uygulanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 10'da toplu olarak gösterilmiştir.

Sentetik karışım sonuçlarından en küçük standart sapma değerinin NMR sonuçlarıyla elde edildiği görülmektedir. Standart sapma değerinin düşük olması yöntemin kesinliği ve dolayısıyla tekrarlanabilirliğinin diğer iki yönteme göre daha iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca düşük standart sapma değeri, %95 olasılık düzeyi için en dar güven aralığının NMR yöntemi sonuçlarında oluşunu açıklamaktadır. Ortalamalar açısından da % geri kazanımın NMR yönteminde daha iyi olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca BP 93'ün önerdiği her iki yöntemin tablet ve kapsüllere uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar da NMR spektroskopisi yöntemi sonuçları ile kıyaslanmıştır. Tablo 11 ve 12, tabletler ve kapsüllerde Ketoprofen miktar tayini için çalışılan her üç yöntemin sonuçlarını göstermektedir. Sentetik karışım sonuçları için getirilen yorum tablolardan görüldüğü gibi tablet ve kapsüller için de geçerlidir. Ayrıca NMR spektroskopisi yönteminin yukarıda sözü edilen avantajları da yöntemin alternatif olarak önerilmesi sonucunu getirmektedir.

VI

Ö Z E T

Hazırlanan sentetik karışımlar ve tablet ve kapsüller içindeki Ketoprofen miktarı, BP 93'ün önerdiği titrimetrik ve UV spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilmiştir. Titrimetrik yöntemde etanol-su, UV spektrofotometrik yöntemde %75 lik metanol çözücü olarak kullanılmıştır. UV spektrofotometrik yöntemde çalışma dalga boyu 258 nm.dir.

Ayrıca NMR spektroskopisi yöntemi, aynı farmasötik formlara uygulanmış, bu yöntemde de çözücü olarak DMSO - d_6 ve internal standart olarak Mandelik Asit kullanılmıştır. NMR spektroskopisi yönteminin doğruluk, tekrarlanabilirlik ve hassasiyet açılarından diğer yöntemlerden daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

VII

S U M M A R Y

In this study, two classical methods from BP 93, titrimetric and UV spectrophotometric, were applied for quantitative determination of Ketoprofen in synthetic mixtures, commercial tablets and capsules. Ethanol - water was used as solvent in the titrimetric method and 75% methanol was used in UV spectrophotometric method.

Then, the conditions of the quantitative usage of NMR spectroscopy in the same samples are investigated. DMSO - d_6 was chosen as solvent and Mandelik Asit was used as the internal standard in this method. The results of NMR spectroscopic method were compared with those found by titrimetric and UV spectrophotometric methods of BP 93 and they were statistically evaluated.

VIII

KAYNAKLAR

1)KAYAALP,S,O.:Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6. Baskı, Feryal Matbaası, 2035 - 2093, Ankara, 1992.

2)The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 11 th. Ed., Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., USA, 1989.

3)GREENFIELD, E.S. et al.:Clarke`s Isolation and Identification of Drugs, 2 nd Ed., The Pharmaceutical Press, 697 - 698, London, 1986.

4)Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30 th. Ed. The Pharmaceutical Press, London, 1993.

5)British Pharmacopoeia 1993, Volume 2, Her Majesty's Stationary Office, London, 1993.

6)NOBILE,L, RAGGI, M.A.: Conductometric Determination of Ketoprofen in Pharmaceutical Formulations, *Boll. Chim. Farm.*, 131(9), 344-6, (1992).

7)LOTTI,B.: Identification of Some Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, *Boll. Chim. Farm.*, 114(6), 351-4, (1975). Ref:CA.:83,197883h, 1975.

8)MORAES,E.C.F., SZNELWAR,R.B.: Identification of Acidic and Neutral Drugs by Thin Layer Chromatography, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo*, 23(2), 142-51, (1987).

9)GLISOVIC,L., AGBABA,D., POPOVIC,R., ZGRADIC,I.: Densitometric Determination of Ketoprofen in Synovial Fluid, *Pharmazie*, 44(4), 298-9, (1989).

10)POPULAIRE,P., TERLAIN,B., PASCAL,S., DECOUVELAERE,B., LEBRETON,G., RENARD,A., THOMAS, J.P.: Determination of [3- benzoylphenyl]-2-propionic acid or Ketoprofen in Biological Media,*Ann.Pharm.Fr.*,31(11),679-90,(1973).

11)SLACK, J.A., IRWIN,W.J.: Role of Pyrolysis - Gas Chromatography - Mass Spectrometry in the Analysis of Drugs, *Proc. Anal. Div. Chem. Soc.*, 14(8), 215-17, (1977). Ref.CA.:88, 41722x, 1978.

12)STENBERG, P., JOENSSON, T. E., NILSSON, B., WOLLHEIM, F.: Determination of Ketoprofen in Plasma by Extractive Methylation and Electron Capture Gas Chromatography, *J. Chromatogr.*,177(1), 145-8, (1979).

13)GIACHETTI,C., CANALI,S., ZANOLO,G.: Separation of Nonsteroidal Antiinflammatory Agents by High Resolution Gas Chromatography. Preliminary Trials to Perform Pharmacokinetic Studies, *J. Chromatogr.*, 279, 587-92, (1983).

14)KANADA,K., OKITSU,T., OKADA,T., ISHIONE,H., GOTO,T., KUROIWA,Y.: Trace Analysis of Ketoprofen in Human serum by Electron Capture Dedector Gas Chromatography, *Yagukagu Zasshi*, 105(9), 902-7, (1985). Ref.C.A.:103:205389a, 1985.

15)COUTTS,R.T., PASUTTO,F.M., JAMALI,F., SINGH,N.: A Facile Gas Chromatographic Method for Resolving the Enantiomers of Several Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, *Dev. Drugs Mod. Med.*, 232- 6, (1986).Ref:C.A.:106:207082f,1987.

16)DE JONG,E.G., KIFFERS,J., MAES,R.A.A.: The Determination of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs by GS-MS-MS in Equine Urine, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 7(12), 1617-22, (1989). Ref.C.A.:113:70598b,1990.

17)PANT,S.K., THOMAS,K.M., GUPTA,P.N., MAITIN,B.K., JAIN,C.L.: Simultaneous Determination of Ketoprofen and Isopropylphenazone by Gas Chromatography, *Indian Drugs*, 27(4), 244-7, (1990). Ref.C.A.:112:125343b,1990.

18)JACK,D.S., RUMBLE,R.H., DAVIES,N.W., FRANCIS,H.W.: Enantiospecific Gas Chromatographic - Mass Spectrometric Procedure for the Determination of Ketoprofen and Ibuprofen in Synovial Fluid and Plasma: Application to Protein Binding Studies, *J. Chromatogr. Biomed. Appl.*, 584(2), 189-97, (1992).

19)KIM,K.,SHIM,W.,SHIN,Y.,PARK,J., MYUNG,S., HONG, J.: Capillary Gas Chromatography of Acidic Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as Tert-butyldimethylsilyl Derivatives, *J.Chromatogr.*,641(2), 319-27, (1993).

20)DALDRUP,T., SUSANTO,F., MICHALKE,P.: Combination of TLC, GLC (OV 1 and OV 17) and HPLC (RP 18) for a Rapid Dedection of Drugs, Intoxicants and Related Compounds, *Fresenius Z. Anal.Chem.*, 308(5), 413-27, (1981). Ref.C.A.:96:29498m,1982.

21)BANNIER,A., BRAZIER, J.L., RIBON,B.: Determination of Ketoprofen in Plasma Using High Performance Liquid Chromatography. Comparison with Gas - Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 155(2), 371-8, (1978).

22)THOMAS,W.O.A., JEFFERIES, T. M., PARFITT, R. T.: Determination of Six Nonsteroidal Antiinflammatory Agents in Plasma and Urine by HPLC, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 66, (1978). Ref.C.A.:90:197283g, 1979.

23)JEFFERIES,T.M., THOMAS,W.O.A., PARFITT, R.T.: Determination of Ketoprofen in Plasma and Urine by High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 162(1), 122-4, (1979). Ref.C.A.:90:114766t, 1979.

24)BALLERINI,R., CAMBI, A., DEL SOLDATO, P., MELANI,F., MELI,A.: Determination of Ketoprofen by Direct Injection of Deproteinized Body Fluids into a High Pressure Liquid Chromatographic System, *J. Pharm. Sci.*, 68(3), 366-8, (1979).

25)UPTON,R.A., BUSKIN,J.N., GUENTERT, T. W., WILLIAMS,R.L., RIEGELMAN,S.: Convenient and Sensitive High Performance Liquid Chromatography Assay for Ketoprofen, Naproxen and Other Allied Drugs in Plasma or Urine, *J. Chromatogr.*, 190(1), 119-28, (1980).

26)BANNIER,A., BRAZIER,J.L., RIBON,B., QUINCY,C.: Determination of Ketoprofen in Biological Fluids by Reversed Phase Chromatography, *J. Pharm. Sci.*, 69(7), 763-5, (1980). Ref.C.A.: 93:125297d, 1980.

27)NIELSEN-KUDSK,F.: HPLC Determination of Some Antiinflammatory Weak Analgesic and Uricosuric Drugs in Human Blood Plasma and its Application to Pharmacokinetics, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 47(4), 267-73, (1980). Ref.C.A.:94:24637e,1981.

28)KAYE,C.M., SANKEY,M.G., HOLT,J.E: A High Pressure Liquid Chromatographic Method for the Assay of Ketoprofen in Plasma and Urine, and its Application to Determining the Urinary Excretion of Free and Conjugated Ketoprofen Following Oral Administration of Orudis to Man, *Br.J. Clin. Pharmacol.*, 11(4), 395-8, (1981).

29)BATTISTA,H.J., WEHINGER,G., HENN,R.: Separation and Identification of Nonsteroidal Antirheumatic Drugs Containing a Free Carboxyl Function Using High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 345(1), 77-89, (1985).

30)SALLUSTIO,B.C., ABAS,A., HAYBALL,P.J., PURDIE,Y.J.,MEFFIN,P.J.: Enantiospecific High Performance Liquid Chromatographic Analysis of 2- phenylpropionic Acid, Ketoprofen and Fenoprofen, *J. Chromatogr.*, 374(2), 329-37 (1986).

31)OMILE,C.I., TEBBETT,I.R., DANESH,B.: Determination of Ten Antiinflammatory Drugs in Serum by Isocratic Liquid Chromatography, *Chromatographia*, 22(1-6), 187-8, (1986).

32)ROYER,R.J., LAPICQUE,F., NETTER,P., MONOT,C., BANNWARTH,B., CURE,M.C.: Estimation by High Performance Liquid Chromatography of Ketoprofen in Plasma, Application to the Study of its Protein Binding, *Biomed. Pharmacother*, 40(3), 100-5, (1986).

33]JOI,N., MATSUMOTO,Y., KITAHARA,H., MIYAZAKI, H.: Direct Separation of Underivatized α -methylarylacetic acid Enantiomers by High Performance Liquid Chromatography with Chiral Stationary Phase, *Bunseki Kagaku*, 35(3), 312-13, (1986). Ref.C.A.:105:85265z,1986.

34]GROSSI,G., BARGOSSA,A., CALLIVA,R., SALVATORE,M.G., BATTISTONI,R., LIPPI,A.: Application of A Solid Phase Autosampler to the HPLC Determination of Drugs and Natural Compounds in Biological Matrices. II. Application Notes on HPLC of Antiinflammatory Drugs, Catecholamines, and Their Metabolites, *Dev. Anal. Methods Pharm., Biomed., Forensic Sci.*, 251-6, (1986).Ref.C.A.:109:221802j,1988.

35]ROSSETTI,V., LOMBARD,A., BUFFA,M.: The HPTLC Resolution of the Enantiomers of Some 2-arylpropionic Acid Antiinflammatory Drugs, *J.Pharm. Biomed. Anal.*, 4(5), 673-6, (1986). Ref:C.A.:106:90039d,1987.

36]XU,C., LIU,R., ZHENG,J.: High Performance Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen in Human Plasma, *Yaoxue Tongbao*, 21(2), 86-8, (1986). Ref:C.A.:105:35027c,1986.

37]BJOKERMAN,S.: Determination of the Enantiomers of Ketoprofen in Blood Plasma by Ion-pair Extraction and High Performance Liquid Chromatography of Leucinamide Derivatives, *J. Chromatogr.*, 414(2), 465-71 (1987).

38]PIETTA,P., MANERA,E., CEVA,P.: Purity Assay of Ketoprofen by High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.* 387, 525-7, (1987).

39)MIWA, T., MIYAKAWA,T., KAYANO, M.,MIYAKE, Y.: Application of An Ovomuroid - conjugated Column for the Optical Resolution of Some Pharmaceutically Important Compounds, *J. Chromatogr.*, 408, 316-22, (1987).

40)SATTERWHITE,J.H., BOUDINOT,F.D.: High Performance Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen in Rat Plasma, *J. Chromatogr.*, 431(2), 444-9, (1988). Ref. C.A.:109:221-787h,1988.

41)SANE,R.T., BANAVALIKAR,V.J., JOSHI,M.D., NAYAK, V.: High Performance Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen in Pharmaceuticals, *Indian Drugs*, 27(1), 54-7, (1989). Ref.C.A.:112:11995k,1990.

42)STREETE,P.J.: Rapid High Performance Liquid Chromatographic Methods for the Determination of Overdose Concentrations of Some Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Plasma or Serum, *J. Chromatogr.*, 495, 179-83, (1989). Ref.C.A.:112:17440x,1990.

43)LAPICQUE,F., NETTER,P., BANWARTH,B., TRECHOT,P., GILLET,P., AMBERT,H., ROYER,R.J.: Identification and Simultaneous Determination of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Using High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 496(2), 301-20, (1989).

44)ABDEL-HAMÍD,M.H., ETMAN,M.A.: A New HPLC Method for the Determination of Ketoprofen in Plasma and its Application in Bioavallability and Pharmacokinetic Studies, *Alexandra J. Pharm, Sci.*, 4(1), 32-6, (1990). Ref.C.A.:113:164838g, 1990.

45)YAGI,M., SHIBUKAWA,A., NAKAGAWA,T.: Direct Injection Analysis of Ketoprofen Enantiomers in Plasma Using Column Switching High Performance Liquid Chromatography System, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(9), 2513-17, (1990).

46)LAMPERT,B.M., STEWART,J.T.: Determination of Nonsteroidal Antiinflammatory Analgesics in Solid Dosage Forms by High Performance Liquid Chromatography on Underivatized Silica with Aqueous Mobile Phase, *J. Chromatogr.*, 504(2), 381-9, (1990).

47)MENZEL-SOGLOWEK,S., GEISLINGER,G., BRUNE,K.: Stereoselective High Performance Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen, Ibuprofen and Fenoprofen in Plasma Using a Chiral α - acid Glycoprotein Column, *J.Chromatogr.*, 532(2), 295-303, (1990).

48)TAMAI,G., EDANI,M., IMAI,H.: Determination of Ketoprofen Enantiomers in Plasma by Solid Phase Extraction and Column Switching High Performance Liquid Chromatography, *Anal. Sci.*, 7(1), 29-32, (1991).

49)HAYBALL,P.J., NATION,R.L., BOCHNER,F.,LE LEU,R.K.: Enantiospecific Analysis of Ketoprofen in Plasma by High Performance Liquid Chromatography, *J.Chromatog.*, 570(2), 446-52, (1991).

50)YAGI,M.:Direct Injection Analysis of 2-arylpropionic Acid Derivatives Drugs in Blood Plasma by Column Switching High Performance Liquid Chromatographic System and its Application, *Amasaki - shiritsu Eisei Kenkyushoho*, 16, 41-7, (1991). Ref.C.A.: 115: 149658w, 1991.

51)PALYLYK,E.L., JAMALI,F.:Simultaneous Determination of Ketoprofen Enantiomers and Probenecid in Plasma and Urine by High Performance Liquid Chromatography, *J.Chromatogr.*, 568(1), 187-96, (1991).

52)JAIN,R., JAIN,C.L.:Simultaneous Quantification of Ketoprofen and Isopropylphenazone in Multicomponent Dosage Forms Using High Performance Liquid Chromatography and its Application in Dissolution Rate Studies, *Indian Drugs*, 28(7), 325-9 (1991).
Ref.C.A.:115:15734j,1991.

53)WANWIMOLRUK,S.,WANWIMOLRUK,S.Z.,ZOEST,R.:Sensitive HPLC Assay for Ketoprofen in Human Plazma and its Application to Pharmacokinetic Study, *J. Liq. Chromatogr.*, 14(20), 3685-94, (1991).

54)KIM,M., STEWART,J.T.: HPLC post-column Ion-pair Extraction of Acidic Drugs Using a New Fluorescent ion-pair Reagent, *Anal. Sci. Technol.*, 4(3), 273-84, (1991).
Ref.C.A.:118:45884n,1993.

55)MANNUCCI,C., BERTINI,J., COCCHINI,A., PERICO,A., SALVAGNINI,F., TRIOLO,A.: High Performance Liquid Chromatography Simultaneous Quantitation of Ketoprofen and Parabens in a Commercial Jel Formulation, *J.Liq. Chromatogr.*, 15(2), 327-35, (1992).

56)WONG,C.Y., YEH,M.K., WANG,D.P.: High Performance Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen in Pharmaceutical Dosage forms and Plasma, *J. Liq. Chromatogr.*, 15(8), 1215-25, (1992).

57) ODA, Y., ASAKAWA, N., YOSHIDA, Y., SATO, T.: On-line Determination and Resolution of the Enantiomers of Ketoprofen in Plasma Using Coupled Achiral-Chiral High Performance Liquid Chromatography, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 10(1), 81-7, (1992). Ref.C.A.: 117: 39696r, 1992.

58) SHIBUKAWA, A., TERAKITA, A., HE, J. Y., NAKAGAWA, T.: High Performance Frontal Analysis High - Performance Liquid Chromatographic System for Stereoselective Determination of Unbound Ketoprofen Enantiomers in Plasma After Direct Sample Injection, *J. Pharm. Sci.*, 81(7), 710-15, (1992).

59) MANO, N., ODA, Y., ASAKAWA, N., YOSHIDA, Y., SATO, T., MIWA, T.: Development of A Flavoprotein Column for Chiral Separation by High Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 623(2), 221-8, (1992).

60) LUAN, L., MIAO, Y., ZHU, Y.: HPLC Analysis of Ketoprofen Liniment and its Stability Study, *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 24(4), 215-18, (1993). Ref.C.A.: 119:210931f, 1993.

61) BEAULIEU, N., LEFRANCOIS, J.; ONG, H., LOVERING, E. G.: Liquid Chromatographic Determination of Ketoprofen and its Related Compounds in Raw Materials, Capsules, and Enteric Coated Tablets, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 72(4), 559-61, (1989). Ref.C.A.: 111:140626u, 1989.

62)MIKAMI,E., YAMADA,S., FUJII,Y., KAWAMURA,N., HAYAKAWA,J.: Rapid Determination of Drugs in Pharmaceutical Preparations by Liquid Chromatography (II). Determination of Etilerfrine Hydrochloride, Ketoprofen, Diazepam, Nifedipine, Haloperidol, Pindolol and Mefenamic Acid in Pharmaceutical Preparations, *Yakuhin Kenkyu*,23(4), 491-6, (1992). Ref.C.A.: 118:132278m, 1993.

63)DONATO,M.G., BAEYENS,W., VAN DEN BOSSCHE,W., SANDRA,P.: The Determination of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs in Pharmaceuticals by Capillary Zone Electrophoresis and Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 12(1), 21-6, (1994). Ref.C.A.:120:200518h, 1994.

64)BALLERINI,R., CAMBI,A., DEL SOLDATO, P.:New and Simple Method for Determination of 2-(3-benzoylphenyl) Propionic Acid in Body Fluid, *J. Pharm., Sci.*, 66(2), 281-2, (1977).Ref.CA.: 86,114907g, 1977.

65)MATSUDA,R., TAKEDA,Y., ISHIBASHI,M., UCHIYAMA,M., SUZUKI,M., TAKITANI,S.: Spectrophotometric Determination of Drugs Containing Carboxylic Group Using Dicycloheptylcarbodiimide, *Bunseki Kagaku*, 35(3), 151-6, (1986). Ref. C.A.:105:12215y, 1986.

66)GÜNERİ,T.,KIRILMAZ,L.:Determination of Some Anti-inflammatory Drugs Containing Acid Groups in Pharmaceutical Dosage Forms, *Acta Pharm. Turc.*,30(4),149-52, (1988).

67)EL-KOMMOS,M.E., EMARA,K.M.: Analysis of Some Antiinflammatory Arylacetic Acid Derivatives Through the Griess Reaction, *Bull. Pharm. Sci. Assiut Univ.*, 11(2), 222-34, (1988). Ref.C.A.:112:25807n,1990.

68)SASTRY,C.S.P., TIPIRNENI, A.S.R.P., SURYANARAYANA, M.V.: Extractive Spectrophotometric Determination of Some Antiinflammatory Agents with Methylene Violet, *Analyst*, 114(4), 513-15, (1989).

69)ABDEL-HAY,M.H., KORANY,M.A., BEDAIR,M.M., GAZY,A.A.: Colorimetric Determination of Seven Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Using 2-nitrophenylhydrazine Hydrochloride, *Anal. Lett.*, 23(2), 281-94, (1990).

70)EL-KOUSY,N.:Spectrophotometric Methods for the Determination of Some Antiinflammatory Drugs in Their Pharmaceutical Formulations, *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 34(1-3), 81-90, (1993). Ref.C.A.:121:308478e, 1994.

71)EL-SADEK, M., EL-ADL,S., ABOU-KULL,M., SAKR,S.M.: Spectrophotometric Determination of Ketoprofen in Pharmaceutical Preparations by Means of Charge Transfer Complex Formation, *Talanta*, 40(4), 585-8, (1993).

72)ZHANG,G., HAN,L., LI,B.:UV Spectrophotometric Determination of Ketoprofen Content of Ketoprofen Liniment, *Hebei Daxue Xuebao Ziran Kexueban.*, 14(1), 72-5, (1994). Ref.C.A.:121:164098f, 1994.

73)EMARA,K.M.,ALI,A.M.M., ABO-EL MAALI,N.: The Polarographic Behaviour of Ketoprofen and Assay of its Capsules Using Spectrophotometric and Voltammetric Methods, *Talanta*, 41(5), 639-45, (1994). Ref.C.A.:121:141875t, 1994.

74) QIAN, J., QUAN, S., HU, J., YUAN, J.: Quantitative Determination of Ketoprofen in Suppositories by Second Order Derivative Spectrophotometry, *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi*, 12(2), 55-6, (1992). Ref.C.A.:117:33848v,1992.

75) KWAKYE, J.K.: Use of NMR for Quantitative Analysis of Pharmaceuticals, *Talanta*, 32(11), 1069-71, (1985).

76) FULWOOD, R., PARKER, D.: A Chiral Solvating Agent for Direct NMR Assay of the Enantiometric Purity of Carboxylic Acids, *Tetrahedron:Asymmetry*, 3(1), 25-8, (1992).

77) CORTI, P., DREASSI, E., MURRATZU, C., CORBINI, G., BALLERINI, L., GRAVINA, S.: Application of NIRS to the Quality Control of Pharmaceuticals. Ketoprofen Assay in Different Pharmaceutical Formulations, *Pharm. Acta Helv.*, 64(5-6), 140-5, (1989).

78) AMANKWA, L., CHATTEN, L.G.: Electrochemical Reduction of Ketoprofen and its Determination in Pharmaceutical Dosage Forms by Differential Pulse Polarography, *Analyst*, 109(1), 57-60, (1984).

79) KANOUTE, G., BOUCLY, P., GUERNET-NIVAUD, E., GUERNET, M.: Polarographic Determination of Antiinflammatory Derivatives of Phenylpropionic Acid in Pharmaceuticals, *Ann. Pharm. Fr.*, 43(3), 265-72, (1985).

80) ŞENER, B., ORBEY, M.T., TEMİZER, A.: Modern Analiz Yöntemleri, Seldem Ofset, Ankara, 1986.

81)SKOOG,D.A., LEARY,J.J.: Principles of Instrumental Analysis, 4th Ed., Saunders College Publishers, 343, Florida, 1992.

82)KASLER,F.:Quantitative Analysis by NMR Spectroscopy, Academic Press Inc., Norwich, 1976.

83)NOYANALPAN,N., ÖZDEN,T.: Quantitative Determination of Meprobamate by NMR in Commercial Preparations Marketed in Turkey, *A.Ü.Ecz. Fak. Mec.* 7{2} 1978.

ÖZGEÇMİŐ

1957 Merzifon doğumlu. İlk ve orta öğrenimini Ankara'da tamamladı. 1974 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdi. 1981 yılında mezun oldu. 1981-1989 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığı Sağlık İşleri Daire Başkanlığı'nda eczacı olarak çalıştı. 1989 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı. 1991 yılında 'Oral Antidiabetik İlaçların Miktar Tayinleri Üzerine Çalışmalar' isimli Yüksek Lisans tezini tamamladı. Halen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

[? Yardım](#)

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

Teze Ait Ayrıntılı Bilgiler

Referans 40760	Tez No 40760	Durum YÖK. Tez Merkezinde
-------------------	-----------------	------------------------------

TEZ YAZARI BİLGİLERİ

Adı / Soyadı	Mahmut	Ağaoğlu
E-mail		
Üniversite	Sağlık Bakanlığı	
Enstitü	Haydarpaşa Numune Hastanesi	
Fakülte		
ABD/Bölüm		

TEZ BİLGİLERİ

Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Özgün Dili	Türkçe
Tezin Adı (Özgün)	Laküner infarktlerde etyoloji ve klinik
Tezin Adı (Türkçe)	
Tezin Adı (İngilizce)	
Konu 1	
Konu 2	
Konu 3	
Sayfa Sayısı	49,
Tez Yılı	1994
Bulunduğu Ortam	<input checked="" type="checkbox"/> Cilt <input checked="" type="checkbox"/> CD, DVD <input checked="" type="checkbox"/> Video Kaset <input checked="" type="checkbox"/> Slayt, Saydam
Tez Ekleri	
Açıklama	
Kısıt türü	Hepsini Göster
Kısıtlı Sayfalar	
Kısıt Bitiş Tarihi	
Fiziksel Durumu	Sağlam ve Yerinde
Fiziksel Yeri	

TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	Dr.
Danışman e-mail	

2. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

3. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

ANAHTAR TERİMLER

Özgün Dilde Anahtar Terimler

YÜKLÜ DOSYALAR

Özet (Özgün Dil)

YOK

Göster

Özet (Türkçe)

YOK

Göster

Özet (İngilizce)

YOK

Göster

? Yardım

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

Teze Ait Ayrıntılı Bilgiler

Referans 11304 Tez No 11304 Durum YÖK. Tez Merkezinde

TEZ YAZARI BİLGİLERİ

Adı / Soyadı M.Atilla Tezcanlı
E-mail
Üniversite Akdeniz Üniversitesi
Enstitü Tıp Fakültesi
Fakülte
ABD/Bölüm

TEZ BİLGİLERİ

Tez Türü Tıpta Uzmanlık
Özgün Dili Türkçe
Tezin Adı (Özgün) Serebrovasküler hastalıklarda klinik bulgular ve bilgisayarlı beyin tomografisi sonuçları
Tezin Adı (Türkçe) Klinik bulgular
Tezin Adı (İngilizce)
Konu 1
Konu 2
Konu 3
Sayfa Sayısı 0039
Tez Yılı 1990
Bulunduğu Ortam Cilt CD, DVD Video Kaset Slayt, Saydam
Tez Ekleri
Açıklama
Kısıt türü Hepsini Göster
Kısıtlı Sayfalar
Kısıt Bitiş Tarihi
Fiziksel Durumu Sağlam ve Yerinde
Fiziksel Yeri

TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı
Danışman e-mail

2. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı
Danışman e-mail

3. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı
Danışman e-mail

ANAHTAR TERİMLER

Özgün Dilde Anahtar Terimler

YÜKLÜ DOSYALAR

Özet (Özgün Dil)

YOK

Göster

Özet (Türkçe)

YOK

Göster

Özet (İngilizce)

YOK

Göster

? Yardım

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

Teze Ait Ayrıntılı Bilgiler

Referans 20201	Tez No 20201	Durum YÖK. Tez Merkezinde
-------------------	-----------------	------------------------------

TEZ YAZARI BİLGİLERİ

Adı / Soyadı	Nadiye	Karlıca
E-mail		
Üniversite	Sağlık Bakanlığı	
Enstitü	Şişli Etfal Hastanesi	
Fakülte		
ABD/Bölüm		

TEZ BİLGİLERİ

Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Özgün Dili	Türkçe
Tezin Adı (Özgün)	Laküner infarktlerde BBT ve EEG bulgularının karşılaştırılması
Tezin Adı (Türkçe)	
Tezin Adı (İngilizce)	
Konu 1	
Konu 2	
Konu 3	
Sayfa Sayısı	0035
Tez Yılı	1991
Bulunduğu Ortam	<input type="checkbox"/> Cilt <input type="checkbox"/> CD, DVD <input type="checkbox"/> Video Kaset <input type="checkbox"/> Slayt, Saydam
Tez Ekleri	
Açıklama	
Kısıt türü	Hepsini Göster
Kısıtlı Sayfalar	
Kısıt Bitiş Tarihi	
Fiziksel Durumu	Sağlam ve Yerinde
Fiziksel Yeri	

TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	Dr.
Danışman e-mail	

2. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

3. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

ANAHTAR TERİMLER

Özgün Dilde Anahtar Terimler

YÜKLÜ DOSYALAR

Özet (Özgün Dil)

YOK

Göster

Özet (Türkçe)

YOK

Göster

Özet (İngilizce)

YOK

Göster

? Yardım

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

Teze Ait Ayrıntılı Bilgiler

Referans 40278	Tez No 40278	Durum YÖK. Tez Merkezinde
-------------------	-----------------	------------------------------

TEZ YAZARI BİLGİLERİ

Adı / Soyadı E-mail Üniversite Enstitü Fakülte ABD/Bölüm	Nilgün Günden Göğer Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
---	---

TEZ BİLGİLERİ

Tez Türü	Doktora
Özgün Dili	Türkçe
Tezin Adı (Özgün)	Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile ketoprofen miktar tayini ve yöntemin klasik yöntemlerle karşılaştırılması
Tezin Adı (Türkçe)	
Tezin Adı (İngilizce)	Quantitative determination of ketoprofen method by other methods
Konu 1	<u>Eczacılık ve Farmakoloji</u>
Konu 2	
Konu 3	
Sayfa Sayısı	72,
Tez Yılı	1995
Bulunduğu Ortam	<input checked="" type="checkbox"/> Cilt <input checked="" type="checkbox"/> CD, DVD <input checked="" type="checkbox"/> Video Kaset <input checked="" type="checkbox"/> Slayt, Saydam
Tez Ekleri	
Açıklama	
Kısıt türü	Hepsini Göster
Kısıtlı Sayfalar	
Kısıt Bitiş Tarihi	
Fiziksel Durumu	Sağlam ve Yerinde
Fiziksel Yeri	

TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	Prof.Dr. M. Tefik Orbey
Danışman e-mail	

2. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

3. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

ANAHTAR TERİMLER

Özgün Dilde Anahtar Terimler
Ketoprofen Nükleer manyetik rezonans Spectrum analizi
İngilizce Anahtar Terimler
Ketoprofen Nuclear magnetic resonance Spectrum analysis

[? Yardım](#)

YÜKSEKÖĞRETİM KURULU TEZ MERKEZİ

Teze Ait Ayrıntılı Bilgiler

Referans 79843	Tez No. 79843	Durum YÖK. Tez Merkezinde
-------------------	------------------	------------------------------

TEZ YAZARI BİLGİLERİ

Adı / Soyadı	Serdar N.	Haskök
E-mail		
Üniversite	GATA	
Enstitü	Haydarpaşa Eğitim Hastanesi	
Fakülte		
ABD/Bölüm		

TEZ BİLGİLERİ

Tez Türü	Tıpta Uzmanlık
Özgün Dili	Türkçe
Tezin Adı (Özgün)	Temporal lob epilepsilerinde manyetik rezonans spektroskopisi
Tezin Adı (Türkçe)	
Tezin Adı (İngilizce)	Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsies
Konu 1	<u>Radyoloji ve Nükleer Tıp</u>
Konu 2	
Konu 3	
Sayfa Sayısı	54,
Tez Yılı	1999
Bulunduğu Ortam	<input checked="" type="checkbox"/> Cilt <input checked="" type="checkbox"/> CD, DVD <input checked="" type="checkbox"/> Video Kaset <input checked="" type="checkbox"/> Slayt, Saydam
Tez Ekleri	
Açıklama	
Kısıt türü	Hepsini Göster
Kısıtlı Sayfalar	
Kısıt Bitiş Tarihi	
Fiziksel Durumu	Sağlam ve Yerinde
Fiziksel Yeri	

TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	Doç.Dr. Eşref Kızılkaya
Danışman e-mail	

2. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

3. TEZ DANIŞMANINA AİT BİLGİLER

Adı / Soyadı	
Danışman e-mail	

ANAHTAR TERİMLER

Özgün Dilde Anahtar Terimler
Epilepsi-temporal lob Radyolojik görüntüleme yöntemleri Manyetik rezonans görüntüleme
 İngilizce Anahtar Terimler
Epilepsy-temporal lobe Magnetic resonance imaging

YÜKLÜ DOSYALAR

[Özet \(Özgün Dil\)](#)[Özet \(Türkçe\)](#)[Özet \(İngilizce\)](#)