

**T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOK DEĞİŞKENLİ KALİBRASYON YÖNTEMİYLE ÇOKLU
KARIŞIM ANALİZİ VE DOĞRULANMASI**

ECEM ŞEN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ANALİTİK KİMYA PROGRAMI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BÜRGE AŞCI**

İSTANBUL, 2019

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOK DEĞİŞKENLİ KALİBRASYON YÖNTEMİYLE ÇOKLU
KARIŞIM ANALİZİ VE DOĞRULANMASI

Ecem ŞEN tarafından hazırlanan tez çalışması 19.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Bürge Aşçı
Yıldız Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Bürge Aşçı
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Sıdıka Sungur
Yeni Yüzyıl Üniversitesi

Doç. Dr. Özlem Aksu Dönmez
Yıldız Teknik Üniversitesi



ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmam süresince engin bilgisi, anlayışı ve tecrübesiyle bana her konuda yol gösteren, hiçbir zaman gülyüzünü esirgemeyen, her aşamada bana destek olan, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Bürge Aşçı'ya ve yardımlarıyla bana güç veren Doç. Dr. Şule Dinç Zor'a çok teşekkür ederim.

Hayatımdaki her aşamada olduğu gibi bu çalışmada da bana daima destek veren, sonsuz sevgi ve güvenleriyle beni bugünlerime getiren aileme çok teşekkür ederim.

Temmuz, 2019

Ecem ŞEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
SİMGE LİSTESİ.....	vii
KISALTMA LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÇİZELGE LİSTESİ	xii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti.....	1
1.2 Tezin Amacı.....	3
1.3 Hipotez.....	3
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER	5
2.1 Tek Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri [1],[2]	5
2.1.1 Klasik Tek Değişkenli Kalibrasyon	6
2.1.2 Ters Tek Değişkenli Kalibrasyon.....	6
2.2 Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri [1],[2]	7
2.2.1 Kalibrasyon Setinin Tasarımı	8
2.2.2 Analiz Yöntemlerine Uygulanması	8
2.2.2.1 Spektrofotometrik Yöntemlere Uygulanması	8
2.2.2.2 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisine (HPLC) Uygulanması ..	28
2.2.2.3 Elektroforeze Uygulanması.....	31
2.2.2.4 Elektrokimyasal Yöntemlere Uygulanması	32
2.2.3 Algoritması [1],[2].....	34
2.2.3.1 Klasik En Küçük Kareler Yöntemi (CLS).....	40
2.2.3.2 Ters En Küçük Kareler (ILS).....	41

2.2.3.3	Temel Bileşen Regresyon Yöntemi (PCR)	42	
2.2.3.4	Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS).....	44	
2.2.4	Kalibrasyon Modelinin Belirlenmesi ve Uygunluğunun Test Edilmesi	46	
2.3	Çalışılan İlaç Etken Maddeleri.....	47	
2.3.1	Psödoefedrin Hidroklorür (PSE HCl).....	47	
2.3.1.1	Genel Özellikleri	47	
2.3.1.2	Farmakolojik Etkisi.....	48	
2.3.1.3	Zararları.....	48	
2.3.1.4	Miktar Tayin Yöntemleri	48	
2.4	Çalışılan İlaç Katkı Maddeleri	56	
2.4.1	Sodyum Benzoat.....	56	
2.4.1.1	Genel Özellikleri	56	
2.4.1.2	Kullanım Amacı.....	56	
2.4.1.3	Zararları.....	57	
2.4.1.4	Miktar Tayin Yöntemleri	57	
2.4.2	Metil Paraben.....	60	
2.4.2.1	Genel Özellikleri	60	
2.4.2.2	Kullanım Amacı.....	60	
2.4.2.3	Zararları.....	60	
2.4.2.4	Miktar Tayin Yöntemleri	61	
2.4.3	Sunset Sarısı	66	
2.4.3.1	Genel Özellikleri	66	
2.4.3.2	Kullanım Amacı.....	67	
2.4.3.3	Zararları.....	67	
2.4.3.4	Miktar Tayin Yöntemleri	67	
BÖLÜM 3			
DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....			71
3.1	Kullanılan Maddeler	71	
3.2	Kullanılan Çözeltiler.....	71	
3.3	Kullanılan Cihazlar.....	72	
3.4	HPLC Verilerine Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri Uygulanarak Analiz.....	72	
3.4.1	Kromatografik Şartlar	72	
3.4.2	Kalibrasyon Setinin Hazırlanması ve Analizi.....	72	

3.4.3 Validasyon	73
3.4.3.1 Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik.....	73
3.4.3.2 Doğruluk	73
3.4.3.3 Tanıma ve Tayin Sınırı (LOD, LOQ).....	74
3.4.4 Örnek Analizi.....	74
3.5 Analiz Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	75
BÖLÜM 4	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
4.1 HPLC Verilerine Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri Uygulanarak Analiz.....	76
4.1.1 Kromatogram-Spektrokromatogram.....	76
4.1.2 Kalibrasyon Setinin Analizi.....	78
4.1.3 Validasyon	78
4.1.3.1 Gün İçi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik.....	78
4.1.3.2 Doğruluk	81
4.1.3.3 Tanıma ve Tayin Sınırı (LOD-LOQ).....	82
4.1.4 Örnek Analizi.....	82
4.2 Analiz Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	83
4.3 Tartışma	83
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ	161

SİMGE LİSTESİ

C	Konsantrasyon Matrisi
D	Diagonal Matris
k	Faktör Sayısı
N	Deney sayısı
PRESS	Hata karelerinin toplamı
% REP	Bağıl tahmin hatası
RMSD	Hesaplanan Ortalamaların Karelerinin Farkının Karekökü
R ²	Regresyon Katsayısı
% RSD	Bağıl standart sapma
x	Faktör
X	Tasarım noktalarının ölçüm matrisi
X _{ort}	Ortalama
α	Farklı tasarımlardaki seviye

KISALTMA LİSTESİ

AAS	Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
ACLS	Arttırılmış Klasik En Küçük Kareler Yöntemi
ANN	Yapay Sinir Ağları
APTLD	Alternatif Ceza Üç Çizgili Ayırma
ATLD	Alternatif Üç Çizgili Ayrılma
BP	Geri Yayılım
BP-ANN	Geri Yayılım Yapay sinir Ağı
CE	Kapiler Elektroforez
CLS	Klasik En Küçük Kareler Yöntemi
CRACLS	Konsantrasyon Rezidüel Arttırılmış Klasik En Küçük Kareler Yöntemi
CWT	Devamlı Dalgacık Dönüşümü
DAD	Diod Dizinli Dedektör
DLLME	Dispersif S ₁ V ₁ -S ₁ V ₁ Mikroekstraksiyon
DPV	Diferansiyel Puls Voltametri
EI-MS	Elektron Darbe İyonizasyon ile Kütle Spektrometresi
FFNNs	İleri Besleme Sinir Ağları
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GA	Genetik Algoritma
GC	Gaz Kromatografisi
GCLS	Genetik Klasik En Küçük Kareler Yöntemi
GC-MS	Gaz Kromatografisi ile Kütle Spektrometresi
GILS	Genetik Ters En Küçük Kareler Yöntemi
HLA	Hibrit Lineer Analizi
HPCR	Hiyerarşik Temek Bileşen Regresyonu

HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HPLS	Hiyerarşik Kısmi En Küçük Kareler
HPSAM	H-noktası Standart Eklemeler Yöntemi
IL-DLLME	Iyonik Sıvı Bazlı Dispersif Sıvı Sıvı Mikro Ekstraksiyon
ILS	Ters En Küçük Kareler
IPLS	Aralıklı Kısmi En Küçük Kareler
ITTFa	Tekrarlamalı Hedef Dönüşüm Faktör Analizi
LDA	Lineer Diskriminant Analizi
LLME	Sıvı-Sıvı Mikroekstraksiyonu
MCR-ALS	Çok Değişkenli Eğri Regresyonu Alternatif En Küçük Kareler
MLR	Çoklu Doğrusal Regresyon
MLRC	Çoklu Doğrusal Regresyon Kalibrasyonu
MP	Metil Paraben
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NN	Sinir Ağı
NPLS	Nano Bazlı Düzlemsel Lazer Saçılması
OLS	En Küçük Kareler Regresyonu
OPA- FFNN	Ortogonal Projeksiyon Yaklaşımı ile İleri Besleme Sinir Ağı
OSC	Ortogonal Sinyal Düzeltme
OSC-PLS	Ortogonal Sinyal Düzeltme ile Kısmi En Küçük Kareler Yöntemi
OSC-RBF-PLS	Ortogonal Sinyal Düzeltme ile Radyal Temel Fonksiyonu ile Kısmi En Küçük Kareler Yöntemi
PARAFAC	Paralel faktör analizi
PCA	Temel Bileşen Analizi
PC-ANN	Temel Bileşen Yapay Sinir Ağı
PC-ANFISs	Temel Bileşen Analizi Adaptif Nöro-Bulanık Çıkarım Sistemleri
PC-RBF-ANN	Temel Bileşen ile Temel Radyal Fonksiyonu ile Yapay Sinir Ağı
PCR	Temel Bileşen Regresyon Yöntemi
PLS	Kısmi En Küçük Kareler Yöntemi
PLSR	Kısmi En Küçük Kareler Regresyonu
PSE HCl	Psödoefedrin Hidroklorür
RBF	Radyal Temel İşlevi

RBF-ANN	Radyal Bileşen Fonksiyonu ile Yapay Sinir Ağı
RBFNs	Radyal Temel Fonsiyonu Sinir Ağları
RBL	Artık Bilineerleşme
REMSECV	Çapraz Validasyonun Karekök Ortalama Hatası
SB	Sodyum Benzoat
SBC	Spektral İki Değişkenli Kalibrasyon
SIMPLS	İstatiksel Olarak Esinlenilmiş Modifikasyonlu Kısmi En Küçük Kareler
SMC	Spektral Çok Değişkenli Kalibrasyon
SS	Sunset Sarısı
SWATLD	Kendi Ağırlıklı Alternatif Üçlü Lineer Ayrışma
SIMCA	Sınıf Analojisinin Sade Bağımsız Modellemesi
SPA	Katı Faz Adsorpsiyonu
SPME	Katı Faz Mikroekstraksiyonu
SRACLS	Spektral Rezidüel Arttırılmış Klasik En Küçük Kareler Yöntemi
SVM	Destek Vektör Makinesi
SVMR	Destek Vektör Makinesi Regresyonu
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
TLRC	Üçlü Doğrusal Regresyon Kalibrasyonu
UV-VIS	UV Görünür Bölge
UHPLC	Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
UPLS	Açılabilir En Küçük Kareler Yöntemi
WNN	Dalgacık Sinir Ağları

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1 PLS 2 kalibrasyonu.....	45
Şekil 2.2 Psödoefedrin hidroklorürün yapısal formülü.....	47
Şekil 2.3 Sodyum benzoatın yapısal formülü	56
Şekil 2.4 Metil parabenin yapısal formülü.....	60
Şekil 2.5 Sunset sarısının yapısal formülü.....	67
Şekil 4.1 60 µg mL ⁻¹ Psödoefedrin hidroklorür, 10µg mL ⁻¹ sodyum benzoat, 10 µg mL ⁻¹ metil paraben ve 3 µg mL ⁻¹ sunset sarısının 210 nm'deki üst üste çakışmış kromatogramları	76
Şekil 4.2 60 µg mL ⁻¹ Psödoefedrin hidroklorür, 10µg mL ⁻¹ sodyum benzoat, 10 µg mL ⁻¹ metil paraben ve 3 µg mL ⁻¹ sunset sarısından oluşan karışımın 210 nm'deki kromatogramı.....	77
Şekil 4.3 60 µg mL ⁻¹ Psödoefedrin hidroklorür, 10µg mL ⁻¹ sodyum benzoat, 10 µg mL ⁻¹ metil paraben ve 3 µg mL ⁻¹ sunset sarısı karışımının 3 boyutlu spektrokromatogramı.. ..	77

ÇİZELGE LİSTESİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması	9
Çizelge 2.2 HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması	28
Çizelge 2.3 Elektroforez verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması	31
Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması.....	32
Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri.....	49
Çizelge 2.6 Psödoefedrin hidroklorürün diğer yöntemlerle analizleri.....	54
Çizelge 2.7 Sodyum benzoatın HPLC ile analizleri	57
Çizelge 2.8 Sodyum benzoatın diğer yöntemlerle analizleri	59
Çizelge 2.9 Metil parabenin HPLC ile analizleri.....	62
Çizelge 2.10 Metil parabenin diğer yöntemlerle analizleri.....	64
Çizelge 2.11 Sunset sarısının HPLC ile analizleri	68
Çizelge 2.12 Sunset sarısının diğer yöntemlerle analizleri.....	68
Çizelge 3.1 Kalibrasyon seti	75
Çizelge 4.1 PLS ve PCR kalibrasyonlarına ait istatistiksel parametreler	78
Çizelge 4.2 PLS-2 Gün içi tekrarlanabilirlik	79
Çizelge 4.3 PLS-2 Günler arası tekrarlanabilirlik	79
Çizelge 4.4 PCR Gün içi tekrarlanabilirlik	80
Çizelge 4.5 PCR Günler arası tekrarlanabilirlik	80
Çizelge 4.6 PLS Doğruluk testi sonuçları.....	81
Çizelge 4.7 PCR Doğruluk testi sonuçları	81
Çizelge 4.8 LOD-LOQ değerleri	82
Çizelge 4.9 Şurup örneğinin PLS-2 ve PCR ile analizi	82
Çizelge 4.10 Yöntemlerin karşılaştırması.....	83

ÇOK DEĞİŞKENLİ KALİBRASYON YÖNTEMİYLE ÇOKLU KARIŞIM ANALİZİ VE DOĞRULANMASI

Ecem ŞEN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bürge AŞÇI

Bu tez çalışmasında, soğuk algınlığı tedavisinde kullanılan şurup preparatı içerisinde etken madde olan psödoefedrin hidroklorür ve katkı maddeleri olan, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının birarada analizi için diyot dizili dedektörlü (DAD) yüksek basınçlı sıvı kromatografisinden (HPLC) yararlanılarak çok değişkenli kalibrasyon yöntemi olan kısmi en küçük kareler (PLS) ve temel bileşen regresyon yöntemi (PCR) geliştirildi.

Çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri için çok seviyeli çok faktörlü deneysel tasarıma göre 25 adet çözelti hazırlanarak kalibrasyon seti oluşturuldu. Bu tasarımda konsantrasyon aralığı psödoefedrin hidroklorür için 40-80 $\mu\text{g mL}^{-1}$, metil paraben ve sodyum benzoat için 8-12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ve sunset sarısı için, 1-5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak belirlendi. Tüm analizler su/asetonitril (60/40) hareketli faz sisteminde 1,5 mL dak^{-1} akış hızı ile izokratik şartlarda gerçekleştirildi. 2,5 dakikalık analiz süresi içerisinde 1,2 nm de bir 0,64 saniye aralıklarla absorbands değerleri okundu. Bu şekilde kalibrasyon setindeki her bir çözelti için 235 zaman ve 250 dalga boyu noktasından oluşan 235x250x25 boyutlarında 3 boyutlu veri matrisi elde edildi. Aynı dalga boyuna ait farklı zamanlardaki absorbands değerleri toplanarak bu matris, 2 boyutlu veri matrisine dönüştürüldü. Elde edilen veri matrisi çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri olan PCR ve PLS ile ayrı ayrı çözümlenerek kalibrasyon modelleri oluşturuldu. Oluşturulan modelin regresyon katsayısı (R^2), Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı için sırası ile PLS ile 0,9870; 0,9823; 0,9714; 0,9878, PCR ile 0,9825, 0,9767; 0,9638; 0,9845 olarak bulundu.

Geliştirilmiş olan bu metot için analitik yöntem validasyonu yapıldı. Tekrarlanabilirlik parametresi için, her maddenin 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin aynı gün içinde 3 kez ve 4 farklı günde analizi yapıldı. Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı için sırasıyla aynı gün içinde yapılan analizlerde PLS ile 3,15; 2,00; 2,00; 4,33 PCR ile 3,13; 1,90; 1,80; 3,67, farklı günlerde yapılan analizlerde PLS ile 2,87; 1,80; 1,80; 3,67, PCR ile 3,78; 2,00; 1,80; 3,33 % REP değerleri elde edildi. Doğruluk parametresi için, psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının 3 farklı konsantrasyonu bu maddeleri içeren şurup örneği içine ilave edilerek analiz yapıldı. PLS ile 98,00-102,00, PCR ile 97,94-

102,00 aralığında % geri kazanım değerleri elde edildi. Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı için tanınma sınırı sırası ile PLS ile 0,40; 0,13; 0,11; 0,10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, PCR ile 0,43; 0,15; 0,12; 0,11 $\mu\text{g mL}^{-1}$, tayin sınırı PLS ile 1,33; 0,43; 0,37; 0,33 $\mu\text{g mL}^{-1}$ PCR ile 1,43; 0,50; 0,40; 0,37 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olarak hesaplandı.

Geliştirilen çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri kullanılarak bu maddeleri içeren şurup örneği analiz edildi. Şurup örneği içeriği, PLS ile 1,23-1,86 aralığında % RSD değerleri ile 5,958 mg mL^{-1} psödoefedrin hidroklorür, 0,978 mg mL^{-1} sodyum benzoat, 0,882 mg mL^{-1} metil paraben ve 0,344 mg mL^{-1} sunset sarısı, PCR ile 0,73-1,62 aralığında % RSD değerleri ile 5,997 mg mL^{-1} Psödoefedrin hidroklorür, 0,987 mg mL^{-1} sodyum benzoat, 0,884 mg mL^{-1} metil paraben ve 0,343 mg mL^{-1} sunset sarısı olarak bulundu. Şurup örneği, bu maddelerin birarada analizi için literatürde önerilen HPLC yöntemi ile de analiz edildi. Çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri ile elde edilen sonuçlar ile HPLC yöntemi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı.

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı için sırası ile PLS de, 0,57; 0,62; 0,41; 1,10 t değerleri ve 3,79; 1,71; 2,46; 2,25 F değerleri, PCR da 0,28; 0,55; 0,99; 1,18 t değerleri ve 2,89; 1,15; 1,30; 4,00 F değerleri elde edildi.

Anahtar Kelimeler: HPLC-DAD, Psödoefedrin hidroklorür, Sentetik renklendirici, Koruyucu, Çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri.

ABSTRACT

MULTI-MIXTURE ANALYSIS WITH MULTIVARIATE CALIBRATION METHOD AND VALIDATION

Ecem ŞEN

Department of Chemistry

MSc.Thesis

Adviser: Prof. Dr. Bürge AŞÇI

In this thesis, Partial Least Squares (PLS) method and Principal Component Regressions method (PCR), which are multivariate calibration methods, are developed by utilizing High Pressure Liquid Chromatography coupled Diod Array Dedector (HPLC-DAD) for the simultaneous analysis of pseudoephedrine hydrochloride used as active ingredient and sodium benzoate, methyl paraben, sunset yellow used as additive ingredients in syrup formulation which is used treatment of colds.

For multivariate calibration method, 25 sets of solutions were prepared and formed a calibration set according to multifactor and multilevel experimental design. In this experimental design, the concentration range was 40-80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for Pseudoephedrine hydrochloride, 8-12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for sodium benzoate and methyl paraben, 1-5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for Sunset Yellow. All analyses were performed isocratic conditions in water / acetonitrile mobile phase (60/40) system at 1,5 mL min^{-1} flow rate. Absorbance values were read within 2,5 minutes of analysis time with 0,64 sec intervals per 1,2 nm wavelength. In this way, 3D data matrix of 235x250x25 was obtained which consisting of 235 time and 250 wavelength points for each solutions in the calibration set. The absorbance values of the same wavelength at different times were combined and this matrix were transformed into 2D data matrix. Calibration models were created by analyzing the obtained data matrix separately by PLS and PCR which are multivariate calibration methods. Regression coefficient of the model (R^2) was found for pseudoephedryne hydrochloride, sodium benzoate, methyl parabene and sunset yellow, respectively,

0,9870; 0,9823; 0,9714; 0,9878 with PLS method and 0,9825; 0,9767; 0,9638; 0,9845 with PCR method.

Analytical validation was performed for developed method. The solutions of each substances were prepared with 3 different concentrations and analyzed 3 times for the same day, 4 times for different days for the repeatability parameter. %REP values were obtained for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow at the same day, respectively 3,15; 2,00; 2,00; 4,33 with PLS method and 3,13; 1,90; 1,80; 3,67 with PCR method. % REP values were obtained for Pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow at different days, respectively 2,87; 1,80; 1,80; 3,67 with PLS method and 3,78; 2,00; 1,80; 3,33 with PCR method. For the accuracy parameter, 3 different concentrations of pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow were added to the syrup sample which were containing these substances. % Recovery values were obtained range of 98,00-102,00 with PLS method, range of 97,94-102,00 with PCR method. LOD values were calculated for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow, respectively, 0,40; 0,13; 0,11; 0,10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ with PLS method, 0,43; 0,15; 0,12; 0,11 $\mu\text{g mL}^{-1}$ with PCR method. LOQ values were calculated, respectively, 1,33; 0,43; 0,37; 0,33 $\mu\text{g mL}^{-1}$ with PLS and 1,43; 0,50; 0,40; 0,37 $\mu\text{g mL}^{-1}$ with PCR.

A syrup sample was analyzed which contains these substances while use the developed multivariate calibration methods. Range of % RSD values were found as 1,23-1,86 with PLS, Content of syrup sample were found as 5,958 mg mL^{-1} pseudoephedrine hydrochloride, 0,978 mg mL^{-1} sodium benzoate, 0,882 mg mL^{-1} methyl paraben and 0,344 mg mL^{-1} sunset yellow with PLS. Range of % RSD values were found as 0,73-1,63 with PCR. Content of syrup sample were found as 5,997 mg mL^{-1} pseudoephedrine hydrochloride, 0,987 mg mL^{-1} sodium benzoate, 0,884 mg mL^{-1} methyl paraben and 0,343 mg mL^{-1} sunset yellow with PCR. The syrup sample was also analyzed by HPLC method recommended in the literature for simultaneous analysis of these substances. The results of multivariate calibration methods and the results of HPLC method were compared. t values were obtained for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow 0,57; 0,62; 0,41; 1,10 respectively with PLS and f values were obtained for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow 3,79; 1,71; 2,46; 2,25 respectively with PLS. t values were obtained for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow 0,28; 0,55; 0,99; 1,18, respectively with PCR and F values were obtained for pseudoephedrine hydrochloride, sodium benzoate, methyl paraben and sunset yellow 2,89; 1,15; 1,30; 4,00 respectively with PCR.

Keywords: HPLC-DAD, Pseudoephedrine hydrochloride, Synthetic colorant, Preservative, Multivariate calibration methods.

1.1 Literatür Özeti

Çok bileşenli maddelerin analizi özellikle de bu maddeler benzer özellikler gösteriyorlarsa oldukça güç ve zaman alıcı olmaktadır. Klasik HPLC, kalite kontrol laboratuvarlarında çok bileşenli maddelerin analizinde en çok kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte bazı örneklerin analizinde yetersiz kalmakta, ancak kütle spektrofotometresi, NMR gibi aletlere bağlanarak kompleks karışımlarının analizi sağlanmaktadır. Ayrıca klasik HPLC’de, analiz sırasında çok sayıda enjeksiyon gerektirmesi ve kolon tipinin seçimi, mobil fazın bileşimi ve değişimi, kolon sıcaklığı, spesifik dalga boyunun seçimi gibi parametreler metod optimizasyonu için oldukça zaman alıcıdır. Son yıllardaki uluslararası yayınlarda, çok bileşenli maddelerin analizinde, HPLC’ye alternatif olarak çok değişkenli kalibrasyon metotları kullanılmıştır. Çok değişkenli kalibrasyon metotları çoğunlukla spektrofotometrik tekniklere uygulanmaktadır. [3]-[336] Çok değişkenli kalibrasyon metodlarında tek dalga boyunda konsantrasyon tayinine dayanan basit kalibrasyon yerine birden fazla dalga boyu kullanılarak kalibrasyon modeli oluşturulmaktadır. Bu şekilde klasik HPLC’ye göre daha ucuz ve hızlı analiz imkanı sağlanmaktadır. Bununla birlikte spektrofotometrik tekniklere uygulanan çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinin seçiciliği matris etkisinden dolayı düşüktür. Bu nedenle günümüzde özellikle ağır matrisli karmaşık örneklerin analizinde çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinin spektrofotometre yerine HPLC verilerine uygulanması popülerlik kazanmıştır [337]-[384]. HPLC ile çok değişkenli kalibrasyon uygulamasının klasik HPLC’ye göre de çok önemli avantajları vardır. Bu yöntem aletin çoklu dalga boylarında aynı anda izleme

sağlayabilen dedektör (PDA) sinyaline dayanır. Dolayısıyla spesifik dalga boyu seçimi gerektirmez. Aynı konsantrasyondaki maddeler için farklı dalga boylarında farklı kromatogram profilleri oluşur.

Tek dalga boylu HPLC metodu sadece bir noktayı kullanırken çok değişkenli kalibrasyon metotları DAD dedektörüyle her bir konsantrasyon için, tüm veri noktalarını aynı anda toplayarak kullanır. Tek dalga boylu HPLC kalibrasyonlarında pik alanları kullanılırken bu yöntemde her bir konsantrasyon için zaman- dalga boyu ve absorbansdan oluşan 3 boyutlu grafikler kullanılmaktadır Dolayısıyla klasik HPLC ile yapılan çalışmalarda kalibrasyon eğrilerinde enjeksiyon ve aletsel dalgalanmalardan dolayı oluşan hatalar bu yöntemle oldukça azalır. Daha az sayıda enjeksiyona gerek olduğu için zaman ve madde kaybı önlenir. Deney setinin oluşturulması sırasında ve çevresel etkilerden gelen hatalar ortadan kaldırılabilir veya minimuma indirilebilir. En önemli avantajı ise analiz için farklı maddelere ait piklerin birbirlerinden ayrılmasının gerekmemesidir. Böylelikle piklerin ayrılması için herhangi bir ön çalışma yapmaya gerek yoktur. Bu sayede metod optimizasyonu için zaman ve madde harcanması önlenmektedir. Çok basit kromatografik şartlarla çalışılabilir. Klasik HPLC’de pikleri birbirinden ayırabilmek için maddelerin kolonda uzun süre kalmasını sağlayan çözücülerin kullanılması gerekmektedir. Bu yöntemde ise iç içe geçen piklerin bile analizi yapılabilindiğinden elüsyon gücü yüksek çözücüler yüksek oranda kullanılabilmektedir. Bu sayede analiz çok kısa sürede tamamlanabilmektedir.

Çok değişkenli kalibrasyonlar elektroforez [385]-[400] ve elektrokimyasal analiz yöntemlerine [401]-[510] dayalı aletlerden elde edilen sinyallere de uygulanabilmektedir.

İlaç, endüstrilerinde koruma ve dayanımı sağlamak, renk, koku ve tat vermek, görünümü iyileştirmek amacıyla katkı maddeleri kullanılmaktadır. Katkı maddelerinin kullanım miktarı ve biçimine bağlı olarak insan sağlığına karşı olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle etken maddelerin yanısıra katkı maddelerinin tayini için hızlı, düşük maliyetli ve güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlayacak analiz yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.

Bu çalışmada, etken madde olarak psödoefedrin hidroklorür, katkı maddeleri olarak ise metil paraben, sodyum benzoat, sunset sarısından oluşan soğuk algınlığı tedavisi amaçlı kullanılan ‘Rinogest’ adlı şurup preparatı kullanılmıştır.

Çalışılan etken ve katkı maddelerin miktar tayinine dair çeşitli yöntemler literatürde mevcuttur. Psödoefedrin hidroklorür, sempatik sinir sistemini uyaran etki gösteren bir ilaç maddesidir. İlaç preparatları ve biyolojik örneklerde yapılan psödoefedrin hidroklorür analizlerinde, HPLC, elektroforez, elektrokimyasal, spektrofotometrik yöntemler sıklıkla kullanılır. Çeşitli örneklerdeki analizleri, HPLC [514-557] ve diğer yöntemler [558-589] olarak iki başlıkta toplanmıştır. Sodyum benzoat ilaç, gıda ve kozmetik endüstrisinde koruyucu olarak kullanılmaktadır. Ancak deride alerjik reaksiyonlara, egzamaya ve astımın tetiklenmesine yol açabilmektedir. Çeşitli örneklerdeki analizleri HPLC [591-617] ve diğer yöntemlerle [618-632] yapılmıştır. Metil paraben, kozmetik, gıda ve ilaç sektöründe koruyucu amaçla sıklıkla kullanılan katkı maddesidir. Çeşitli örneklerdeki analizleri, HPLC [637-663] ve diğer birçok yöntem [664-699] de kullanılmıştır. Sunset sarısı, toz veya granül biçiminde turuncu-kırmızı renkte bulunmaktadır. Sarı rengi vermek için renklendirici olarak unlu gıdalar, tatlılar, çerezler, dondurmalar, içecekler, hazır çorba ve bazı şurup halinde ilaçlarda kullanılır. Çeşitli örneklerdeki analizleri, HPLC ile [701-708] ve diğer yöntemlerle [709-767] yapılmıştır. Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının birarada analizine dair literatürde tek bir çalışma bulunmaktadır [768].

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışmada şurup preparatlarında etken madde olarak kullanılan psödoefedrin hidroklorür ile katkı maddeleri olarak kullanılan sodyum benzoat, metil paraben, sunset sarısının bir arada analiz edilmesi için DAD dedektörlü HPLC verileri kullanılarak çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri geliştirilmesi, metodun geçerliliğinin kanıtlanması ve ilaç preparatlarına uygulanması amaçlanmıştır.

1.3 Hipotez

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının, bir arada analiz edilmesi için HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemlerinin uygulanması ile maddelerin ayrılması için optimum koşulları belirlemek için bir önçalışma yapmaksızın basit bir mobil faz sistemiyle ve oldukça kısa bir zamanda kolay ve hızlı analizler yapılması dolayısıyla maliyetin azaltılması ve zamandan tasarruf edilmesi öngörülmektedir. Bu tezde tasarım sonucu geliştirilen ve validasyonu yapılan

metot, kalite kontrol laboratuvarlarda bu maddeleri içeren ilaç numunelerinin analizlerinde kullanılabilir.

Bundan dolayı ilaç sanayinde kullanılabilir ve güvenilir bir metot olacağı düşünülmektedir.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Tek Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri [1],[2]

Bir çözelti için herhangi bir aletten alınmış tek bir sinyal değerine dayalı olarak yapılan kalibrasyona tek değişkenli kalibrasyon denir. Genellikle lineer regresyon olarak adlandırılır. Kalibrasyon 2 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada konsantrasyonu önceden tam olarak bilinen bir seri standart çözelti hazırlanır. Bu standartlar serisine genelde kalibrasyon seti denir. Herbir standart çözeltilere ait alet sinyali ölçülür. Bu veriler doğrultusunda alet sinyali ile bu çözeltilerin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi veren bir model oluşturulur. İkinci aşamada içerikleri daha önceden bilinen standartlara ait alet sinyali alınıp kalibrasyon modeli kullanılarak bu standartların konsantrasyonu tespit edilir. Gerçek konsantrasyonla, model kullanılarak bulunan konsantrasyon karşılaştırılarak geliştirilen kalibrasyon modelinin konsantrasyon belirlemedeki doğruluğu ve tekrarlanabilirliği ölçülür. Modelin uygunluğu kanıtlanırsa bilinmeyen bir örnek için alet sinyali alınıp konsantrasyonu tayin edilir. Tek değişkenli kalibrasyonda alet sinyalinin sadece ilgilenilen analitin özelliğini taşıdığı başka hiçbir girişimin olmadığı varsayılır. Bu nedenle genellikle sadece bir analiti içeren örneklerin tayininde kullanılır.

Tek değişkenli kalibrasyon, Klasik tek değişkenli kalibrasyon ve ters tek değişkenli kalibrasyon olmak üzere 2 şekilde yapılabilir.

2.1.1 Klasik Tek Değişkenli Kalibrasyon

Bu kalibrasyon çeşitinde model, hataların sadece y ekseninden (alet sinyali) kaynaklandığı varsayılarak oluşturulur. Konsantrasyon ile alet sinyali arasındaki ilişkiyi ifade eden model genel olarak aşağıdaki şekilde gösterilebilir.

$$x \approx c.s \quad (2.1)$$

Burada, x alet sinyali, c ise ilgili konsantrasyonları içeren vektörlerdir. Her iki vektör / uzunluğuna sahiptir ve örneklerin sayısına eşittir, s skalar büyüklüğü ise, bu parametreler ile ilgilidir ve regresyon ile tayin edilir.

Eşitlik (1) in çözümü aşağıdaki şekilde yapılabilir. Buna göre,

$$c'.x \approx (c'.c).s \quad (2.2)$$

ve

$$(c'.c)^{-1}.c'.x \approx (c'.c)^{-1}.(c'.c).s \quad (2.3)$$

Eşitlikleri yazılabilir. Buradan, aşağıdaki ifade bulunur

$$s \approx (c'.c)^{-1}.c'.x = \frac{\sum_{i=1}^I x_i c_i}{\sum_{i=1}^I c_i^2} \quad (2.4)$$

2.1.2 Ters Tek Değişkenli Kalibrasyon

Bu kalibrasyon çeşitinde model, hataların yalnızca x ekseninden (konsantrasyon) kaynaklandığı varsayılarak oluşturulur. Bu durumda, model aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$c \approx x.b \quad (2.5)$$

Burada, b parametresi aşağıdaki eşitlikten bulunur.

$$b \approx (x'x)^{-1} x'c = \frac{\sum_{i=1}^l x_i c_i}{\sum_{i=1}^l x_i^2} \quad (2.6)$$

Bu modellerde kesim noktası sıfır kabul edilmiştir ve regresyon, doğruları (0,0) noktasından geçmeye zorlamaktadır. Aslında diğer bileşiklerin de alet sinyalini etkileyebileceği gözönüne alınmalıdır. Bu amaçla kesim noktası terimi ters kalibrasyon modeline ilave edilir.

$$c \approx b_0 + b_1 x \quad (2.7)$$

Bu eşitlik matris/vektör notasyonunda, ters kalibrasyon için, aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$c \approx X \cdot b \quad (2.8)$$

Burada c konsantrasyonların sütun vektörü ve b de, birincisi b_0 a (kesim noktası) ve ikincisi de b_1 e (eğim) eşit iki sayıyı içeren bir sütun vektörüdür. X de iki sütunlu bir matristir. Aşağıdaki eşitlikten b vektörü bulunur.

$$b \approx (X'X)^{-1} X'c \quad (2.9)$$

2.2 Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri [1],[2]

Bir çözelti için herhangi bir aletten alınmış birden fazla sinyal değerine dayalı olarak yapılan kalibrasyona çok değişkenli kalibrasyon denir. Kalibrasyon işlemi birçok aşamadan geçer. İlk aşamada kalibrasyon seti hazırlanır, ikinci aşamada hazırlanan setteki herbir çözelti için seçilen analiz yöntemine göre birden fazla noktadan alet sinyali ölçülür. Çözelti konsantrasyonu ile farklı noktalardan elde edilen alet sinyallerinden oluşan bir veri matrisi elde edilir. Üçüncü aşamada bu veri matrisi farklı algoritmalara göre çözümlenerek kalibrasyon modeli oluşturulur. Son aşamada ise oluşturulan modelin uygunluğu araştırılır. Uygunluğu kanıtlanan model bilinmeyen örneğin konsantrasyon tayininde kullanılır.

2.2.1 Kalibrasyon Setinin Tasarımı

Çok değişkenli kalibrasyonlar için kalibrasyon setinin tasarımı ya rastgele ya da analizi yapılacak numunede yer alan maddelerin konsantrasyonlarını içerecek şekilde yapılır. Çok değişkenli kalibrasyon ile yapılan çalışmalarda elde edilecek sonuçların doğruluğu ve hataların minimize edilmesi rastgele kalibrasyon setinin hazırlanmasından ziyade, analiz edilecek maddelerin konsantrasyonlarına göre simetrik bir kalibrasyon setinin hazırlanmasına bağlıdır. Simetrik bir kalibrasyon seti planlanırken her bileşen için analizi yapılacak numunede yer alan konsantrasyonlarını içerecek şekilde 3 veya 5 farklı seviyede konsantrasyon belirlenir. Her bileşen için, en düşük seviye tayin sınırının altında olmayacak, en yüksek seviye ise tüm bileşenlerin toplam sinyalinin yöntemin doygunluk seviyesini aşmayacak şekilde seçilmesi gerekir. Simetrik bir kalibrasyon seti her bileşenin farklı seviyelerinin permütasyonları şeklinde oluşturmalıdır. Çalışmalarda kalibrasyon seti hazırlamasında, çeşitli tasarım şekilleri verilmekle birlikte rastgele hazırlanan kalibrasyon setleri de kullanılmaktadır.

2.2.2 Analiz Yöntemlerine Uygulanması

Çok değişkenli kalibrasyonlar başta spektrofotometri olmak üzere yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), elektroforez ve elektrokimyasal analiz yöntemlerine dayalı aletlerden elde edilen sinyallere uygulanmaktadır.

2.2.2.1 Spektrofotometrik Yöntemlere Uygulanması

Spektrofotometrik yöntemlerde çok değişkenli kalibrasyon, birçok dalga boyunda absorbans, reflaktans veya floresans değeri kullanılarak yapılır. Bu amaçla kalibrasyon setindeki her bir çözelti için belli bir dalga boyu aralığında belli aralıklarla ölçüm yapılarak absorbans, reflaktans veya floresans değeri ölçülür. Konsantrasyon, dalgaboyu ve absorbans (veya reflaktans veya floresans) değerlerinden oluşan bir veri matrisi elde edilir. Çizelge 2.1'de spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanarak yapılmış çalışmalar görülmektedir.

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması

Analiz Maddeleri	Örnek	Analiz Yöntemi	Kalibrasyon Yöntemi	Kaynak
Parasetamol, Kloroksazon	İlaç	UV Spektroskopisi	GA-PLS, GA-ANN	[3]
Ham fındık çeşitleri	Kültür Bitkisi	FTIR Spektroskopisi	PCA-LDA, PLS-LDA	[4]
Imatinib, Gemifloksasin, Nalbufin, Naproksen	Farmasötik Formülasyon, İnsan İdrarı	Spektrofotometri	PLS	[5]
Sinarizin, dimenhidrinat	İlaç	UV Spektroskopisi	SRACLS, GA-CRACLS, CRACLS-PLS, GA-PLS	[6]
Formaldehit	Kalamar	Tri-Step IR Spektroskopisi	PLS	[7]
Alginat, Chitosan, Klindamisin HCl	İlaç	UV Spektroskopisi	PLS	[8]
Kalite Parametreleri	Mango	NIR Spektroskopi	PLS	[9]
Kök yoğunluğu	Pirinç	Vis-NIR Spektroskopi	PCR, PLSR,SVMR	[10]
Karboksilik asit, Amino asit, Karbonhidrat, Etanol, Hidroksimetil furfural	Bal	H-NMR Spektroskopi		[11]
Nem içeriği	Kırmızı Et	Spektroskopi	PLSR, LS-SVM	[12]
İmipenem, Siprofloksasin hidroklorür, Deksametazon sodyum fosfat, Parasetamol, Cilastatin sodyum fosfat	İdrar	Spektrofotometri	PCR, PLS	[13]
Koku içeriği	Parfüm	Raman Spektroskopi		[14]
Parasetamol ve Tramadol		UV Spektroskopi	PLS, GA-PLS	[15]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Piyasa ilaçlarıyla karşılaştırma	Amoksisilin-Flukloksasilin	UV Spektroskopi	PLS, SRACLS	[16]
Kalite özellikleri	Avakado Yağı	FTIR Spektroskopi	PLS	[17]
Alkol gücü ve titrasyon asitliği	Elma Şarabı	NIR Spektroskopi	PLS, RMSECV	[18]
Su tutma kapasitesi	Kırmızı Et	Spektroskopi	PLSR, LS-SVM	[19]
Kimyasal bileşimi ve sınıflandırılması	Bambu	Vis NIR Spektroskopi	PLS	[20]
Amlodipin besilat, Atorvastatin kalsiyum	İlaç Tableti	UV-Vis Spektroskopi	PLS, ANN	[21]
Karbinoksamit maleat, Pholcodine, efedrin hidroklorür, Sunset Sarısı	Şurup	Spektrofotometri	PLS, CRACLS, CWT-PLS	[22]
Dietilenglikol miktarı, karboksilik uç grubu sayısı	Elyaf	NIR Spektroskopi	PLS	[23]
Petrol hidrokarbonları	Atık Sular	IR Spektroskopi		[24]
Sentetik boya	Gıda Maddeleri	Spektrofotometre	RSM	[25]
Bileşim parametreleri	Buğday Kepeği	MIR ve NIR Spektroskopi	PLS	[26]
Krom tayini	Su Örneği	Atomik Emisyon Spektrofotometri	IL-DLLME	[27]
Fe ³⁺ , Mn ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺	Diyet Madde	Atomik Absorpsiyon Spektroskopi	OPA-FFNN, CWT-FFNN	[28]
Sınıflandırma	Sorgum Tohum	MIR Spektroskopi	LS-SVM	[29]
Kavurma derecesi ve Arabica/Robusta oranı	Kahve	NIR Spektroskopisi	PLS	[30]
Betametazon dipropionat, Klotrimazol, Benzil alkol	Farmasötik Formülasyon	Spektrofotometri	GA-PLS, GA-ANN, PCR	[31]
Kalite özellikleri	Zeytin Yağı	MIR, HS-MS, UV-Vis Spektroskopisi	PLS-DA	[32]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Kalite özellikleri	Zeytin Yağı	FT-MIR, HS-MS, UV-Vis Spektroskopisi	PLS	[33]
Glikoz ve Glikuronik asit	Nötral, Üronik şeker	UV Spektroskopisi	PLS	[34]
Cu içeriği	Yumurta Kabuğu	AAS, Lazer İndüklenmiş Plazma Spektroskopisi	PLS	[35]
Malakit yeşili, Kristal viyole	Su Örnekleri	Diyod dizili Spektrofotometri	PLS	[36]
Bitiş noktası sıcaklığı tayini	Pişmiş Et	Raman Spektroskopisi		[37]
Yağ asidi	Balkabağı Çekirdeği Yağı	Fourier Dönüşüm Fotoakustik IR Spektroskopisi	PLS	[38]
Üre	gübre	FTIR Spektroskopisi	PLS	[39]
	Trikloroetilen		ILS, CLS	[40]
Alkol, indirgenmiş şeker ve asit parametreleri	Kore Pirinç Şarabı 'Makgeolli'	FT- NIR Spektroskopisi	PLSR	[41]
Kalite özellikleri	Kolza Yağı ve Atık Yemek Yağları	FT- NIR Spektroskopisi	PLS, PCR	[42]
C, Si, Ca, Al, Mg, V, Ba, Pb, U	Kömür Numuneleri	Lazer Oluşturmalı Plazma Spektroskopisi	PLSR	[43]
Yağ, protein ve nem tayini	Ricotta Peyniri	NIR Spektroskopisi	PLSR	[44]
Domuz yağı içeriği	Tereyağı	FTIR Spektroskopisi	PLS	[45]
Soya biyodizel	Dizel Karışım	IR Spektroskopisi	PLS	[46]
Silika	Maden Tozlar	FTIR Spektroskopisi	PLS	[47]
Danofloksazin, flumeqin	Süt	Floresans Spektroskopisi	PLS-DA	[48]
Parasetamol Dekstrometorfan, Fenilefrin ve klorfeniramin	Farmasötik Formülasyon	UV Spektroskopisi	PLS	[49]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Vitaminler; A, D, E, K	Tereyağı	FTIR Spektroskopisi	PLS	[50]
Lisinopril, Hidroklorotiyazid	Tablet	Spektrofotometri	PLS, PCR MLR	[51]
Sükroz	Metalaksil	UV-Vis Spektroskopisi	PLS	[52]
Setan sayısı, indeksi, yoğunluk, viskozite, damıtma sıcaklıkları	Dizel Yakıt	Titreşim Spektroskopisi	PLS	[53]
Etanol içeriği, özü, CO2	Bira, Diğer İçecekler	IR ve UV -Vis Spektroskopisi		[54]
	Biyodizel	IR Spektroskopisi	PLS, PCA	[55]
Azot konsantrasyonu	Asma rezervi	ATR-FT-IR Spektroskopisi	PLS	[56]
Etken maddeler	Sentetik Karışım	UV-Vis NIR, Floresans Spektroskopisi	PLS, PCR	[57]
Selüloz, Ksilan, Lignin	Sentetik Karışım	MIR, ATR, FT-IR	PLS	[58]
Lignin ve Selüloz	Biyoetanol	NIR Spektroskopisi	PLS	[59]
Setan indeksi yoğunluk, parlama, donma noktası, hidrojen, doymuşluk viskozite	Jet Yakıtları	NIR Spektroskopisi	PLS	[60]
Setan sayısı, indeksi, yoğunluk, viskozite, damıtma sıcaklığı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar toplam aromatiklik	Dizel Yakıt	Titreşim Spektroskopisi	ANN	[61]
Mikonazol, Nistatin	İlaçlar	UV Spektroskopisi	CLS, PLS, PCR	[62]
Çinko ve Bakır	Gerçek Su	Akış Enjeksiyon- Spektrofotometri	PLS	[63]
Etken maddeler	İlaçlar	UV-Vis Spektrofotometri		[64]
Hidroklorotiyazid, Moeksiprilhidroklorür	İlaçlar	UV-Vis Spektrofotometri	MLR	[65]
Tekstil boya ları	Tekstil Ü rü nü	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[66]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Tiamin, Piridoksin HCl, Riboflavin, Siyankobalamin	Sentetik Karışım	Türev ve Oran Spektroskopisi	PLS, CLS	[67]
Solventler, setan indeksi, parlama noktası, hidrojen içeriği, % doymuşluk	Dizel Yakıt	-	PLS	[68]
Monosakarit bileşimi	Bitki	NIR Spektroskopisi	PLS	[69]
-	-	IR Spektroskopisi	PLS	[70]
-	Balık yağı	FTIR Spektroskopisi	PLS, PCR	[71]
Kaolin, Bentonit, Kalsiyum karbonat	Toprak	IR Foto Akustik Spektroskopisi	PLS	[72]
Sodyum Yağ Asidi	Sabun	FTIR Spektroskopisi	PLS, PCR	[73]
Ksantin, Hipoksantin, Ürik asit	İdrar, Serum	Spektrofotometri	PLS	[74]
Atorvastatin kalsiyum ve Amlodipin besilat	İlaç	Spektrofotometri	PLS	[75]
Ksanten türevleri pK(a) tespiti	Sulu Çözeltiler	UV-Vis Spektrofotometri	PCA	[76]
Pirokateşol, Fenol Resorsin, Hidrokinon	-	Kinetik Spektrofotometri	ANN	[77]
Konjuge dienler	Piroliz Benzin	UV- Vis Spektroskopisi	PLS	[78]
Klobazam, Flurazepam	İnsan Plazma	Spektrofotometri	PLS, MLR	[79]
Psödoefedrin, Guafenesin	Şurup	Spektrofotometri	PLS	[80]
Diklofenak potasyum, Metokarbamol	Karışım	UV Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[81]
Askorbik asit, Ürik asit, Dopamin	Serum, İdrar	Spektrofotometri	ANN	[82]
Lamivudin, Zidovudin	Tabletler	UV Spektroskopisi	PLS	[83]
Kojik asit, Hidrokinon	Kozmetik	Vis Spektrofotometri	PLS	[84]
Diflukortolon Valerat İzokonazol Nitrat	Kremler	Spektrofotometri	PCR	[85]
Atrazin ve Siyanizin	Gıda	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[86]
Tartrazine, Sunset Sarısı	Gıda	UV Spektrofotometri	PLSR, PLS	[87]
Klorfeniramin Maleat	-	UV Spektrofotometri	PLS	[88]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Ezetimib ve Simvastatin	Tabletler	Spektrofotometri	CLS, PLS	[89]
Nitrofenol tipi bileşikler	-	Spektrofotometri	PLS, MLR	[90]
Tartrazin	Gıda	Türev Spektrofotometri	PLS	[91]
Parasetamol, Fenilefrin, Klorfeniramin	İlaç	UV Spektrofotometri	PLS, PCR	[92]
Dopamin ve Askorbik asit	İnsan Serumu	Spektrofotometri	ANN	[93]
Klordiazepoksid, Klidinyum	Tabletler	Spektrofotometri	PLS	[94]
Sinnarizin ve Nisergolin	İkili Karışım	UV spektrofotometri	CLS	[95]
Albendazol, Prazikuantel	Veteriner İlaç Formülasyonu	Spektrofotometri	CLS, PLS	[96]
Tazaroten	İlaç	Türev Spektrofotometri	PCR, PLS	[97]
Losartan potasyum, Amlodipin besilat, Hidroklorotiyazid	Sentetik Karışım ve İlaç	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS, MLR	[98]
Parasetamol, Fenilefrin hidroklorür Klorfeniramin maleat	İlaç Tableti	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[99]
Methamidofos, Fenitroion	Su ve Gıda	Spektrofotometri	ANN	[100]
Asetaminofen, Askorbik asit	İlaç, Serum, İdrar	Türev Spektrofotometri	PCR, PLS	[101]
İzopropamid iyodür, Trifluoperazin hidroklorür	Sentetik Karışım ve İlaç	Türev, İzoabsorptif Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[102]
Drotaverin hidroklorür	Sentetik Karışım ve İlaç	Spektrofotometri	PCR, PLS	[103]
Fenantridin N-oksit, Fenantridinon	İnsan Plazma	UV Spektrofotometri	PLS, PCR	[104]
Kafein, Parasetamol ve Metamizol	Sentetik Karışım ve İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	CLS, GA	[105]
Cu, Zn, Ni, Mn	Çevre Suyu	Akış Enjeksiyon-Spektrofotometri	ANN	[106]
Guafenesin ve Teofilin	İlaç	Spektrofotometri	PLS, GA	[107]
Sarı, Lacivert, Mavi, Prosiyon	Tekstil boyaları	UV-Vis Spektrofotometri	PCR	[108]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Katkı maddeleri	Nikel Banyo	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, CLS	[109]
Klorheksidin ve Lidokain HCl	İlaç	Türev Spektrofotometri	PLS	[110]
Fenilefrin hidroklorür Klorfeniramin maleat	İlaçlar	UV Spektrofotometri	PLS,	[111]
Furanik bileşikler	Beyaz Tekila, Mezcal	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[112]
Hydrazin, Isoniazid	Misel Ortam	Kinetik Spektrofotometri	PLS, HPSAM	[113]
Boyalar	Çevre	UV Spektrofotometri	PLS	[114]
Karbamat pestisitler Kuaterner karışımı	Su ve Meyve Örnekleri	Kinetik Spektrofotometri	ANN	[115]
Amitriptilin Klordiazepoksid	İlaç Tabletleri	Spektrofotometri	PLS	[116]
Aminocarb ve Karbaril	Sebze ve Su Örnekleri	Kinetik Spektrofotometri	CLS, PCR, ANN, PLS	[117]
Al (III), Co (II), Ni (II)	Sentetik Karışım, Su Örnekleri	Spektrofotometri	PC-ANFISs	[118]
Aspartam ve Asesülfam-K	Ticari Tatlandırıcılar	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-2	[119]
Metformin, Pioglitazon, Pioglitazon asit	Sentetik Karışım ve İlaçlar	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS-2	[120]
Aluminoksamın, Ferrioksamınin	Hemodiyaliz Sıvılar	AAS	PLS	[121]
Minoksidil, Tretinoin	Sentetik İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[122]
Dibukain ve Klorfenamin maleat	İlaçlar	Türev Spektrofotometri	CLS, PLS, PCR	[123]
Benzoik asit, Metil- Propil Paraben, Sorbik asit	Gıda Maddeleri	UV-Vis Spektrofotometri	PCR, ANN	[124]
Piritinol	İlaçlar	Türev Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[125]
Metformin	İlaç Karışımları	UV Spektrofotometri		[126]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Mor, Ponso 4R, sunset sarısı, Tartrazin	Gıda	Spektrofotometri	PCR, PLS, PC-RBF-ANN	[127]
Parasetamol, Propifenazon, Kafein	İlaç	UV Spektrofotometri	PCR, PLS-1, PLS-2	[128]
ASTM Renk	Otomotiv Dizel	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[129]
Nitrat	Şili Caliche Örnekleri	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[130]
Imipramin ve Klomipramin	Serum	UV Spektrofotometri	GA-PLS	[131]
Kafein	Enerji İçeceği	Türev Spektrofotometri	PLS-1	[132]
Benzoik Asit, Kafein, Aspartam ve asesülfam-K	Cola, İçecekler	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[133]
Sakarin, Aspartam	Tatlandırıcı	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-2	[134]
Parasetamol, Propifenazon, Kafein ve Tiamin	Sentetik Karışımlar	Spektrofotometri	PCR, PLS, ANN	[135]
Fenilalanin, Triptofan, Tirozin	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, GA	[136]
Sakarin ve Aspartam	Ticari Nonkalorik Tatlandırıcılar	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-2	[137]
B12 vitamini ve türevleri	Sentetik Karışım ve İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1, OSC/PLS, PCR	[138]
Klorzoksazon ve Parasetamol	Tabletler	Türev Spektrofotometri	SBC, SMC	[139]
Parasetamol, Ibuprofen ve Kafein	İlaç	UV Spektrofotometri	PLS, PC-ANN	[140]
Yapay gıda boya	Gıda	Spektrofotometri	MCR, PLS	[141]
Rabeprazol sodyum ve bozunma ürünleri	Tablet	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[142]
Listeria innocua FH, Lactococcus lactis, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas Mendocina		NIR Spektroskopi	PCA, PLS-2-DA, SIMCA, PLS-2	[143]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Bakır ve Demir	Su	Spektrofotometri	PCR, PLS	[144]
Antiparkinson karbidopa, Fe (II) Tartarazin	Sentetik Örnekler	Kinetik Spektrofotometri	MCR-ALS	[145]
Oksfendazol ve Oksiklozanidin	Sentetik İkili Karışımlar ve Veteriner İlaçları	Türev Spektrofotometri	MLR	[146]
Sakarın, Asesülfam-K	Tatlandırıcılar ve Meyve Suları Tozu	Absorpsiyon Spektrofotometri	PLS	[147]
Seyrelme oranı	Brezilya Benzin	FTIR Spektroskopi	PLS,	[148]
Nifuroksazid, Drotaverin	Farmasötik Preparatlar	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[149]
Fe (III) ve Al (III)	Hemodiyaliz Sıvılar	Türev Spektrofotometri	PLS-2	[150]
Protein	İnsan Sıvısı	florimetri	ANN, PLS	[151]
Loratadin ve Psödoefedrin sülfat	İlaçlar	Spektrofotometri	ANN	[152]
Tiamin, riboflavin ve piridoksal	İlaç ve İnsan Plazma	Türev Spektrofotometri	PLS	[153]
Atorvastatin ve amlodipin	Tabletler	Türev Spektrofotometri	PLS	[154]
Suda çözünabilir kuru madde BRIX polarlaşabilen şeker azaltılmış şekerler	Alkol Endüstrisi Şeker Kamışı Suyu	NIR spektroskopi	PLS	[155]
Demir ve Alüminyum	Gıda Örnekleri	Spektrofotometri	ANN, NPLS	[156]
Kaptopril	İlaç, Biyolojik Sıvılar	UV Spektrofotometri	PARAFAC, PLS	[157]
Iyodat ve Periyodat karışımlar	Nişasta	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS, BP-ANN, RBF-ANN, PC-RBF-ANN	[158]
Klorfeniramin maleat, Fenilpropanolamin hidroklorid	Karışımlar	Spektrofotometri	PCR, PLS-1	[159]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Hindistan cevizi yağ asidi dietanol	Deterjan	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[160]
Atorvastatin Kalsiyum ve fenofibrat	Tablet ve Sentetik Karışım	Türev Oranı spektrofotometri	CLS, ILS, PCR, PLS	[161]
Tiyosiyanat ve Sülfür	Atık ve Nehir Suları	Kinetik Spektrofotometri	NN, PCA	[162]
Ağır metaller (Me-SPS)	Sentetik Karışım	Katı-Faz Spektrofotometri	MLR	[163]
Cr (VI)	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PLS	[164]
Kobalt ve Nikel	Sentetik Karışımlar, Alaşımlar ve İlaç	Spektrofotometri	PLS	[165]
Drotaverin hidroklorür, kafein ve parasetamol	Üçlü Karışım	Türev Spektrofotometri	PLS	[166]
Salbutamol sülfat metil, Propil paraben Bromheksin Asefilin Piperazin, guaifenesin	Bronkodilatör İlaçlar İçeren İki Bileşenli Karışımlar	UV Spektrofotometri	PLS-1, PCR,	[167]
beta-laktam antibiyotikler	Tavşan Serumumu	Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[168]
	Nitro-İkameli Fenol İzomerleri	Foto Diyod Spektrofotometri		[169]
Dipiron ve Papaverin	İlaç	UV Spektrofotometri	PLS,	[170]
Fe (II), Cu (II), Zn (II), Mn (II)	Karışımlar	Foto Diyod Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[171]
Gıda boyaları	Toz İçecekler	Spektrofotometri	PLS-2,	[172]
Dispers boyalar	Tekstil Atık Su	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, PCR	[173]
Tiamin, Riboflavin fosfat Piridoksin, Nikotinamid	İlaç Örnekleri	UV Spektrofotometri	ANN, PLS	[174]
Parasetamol ve Orfenadrin sitrat	İlaç Tableti	Spektrofotometri	ANN, PLS	[175]
Lasidipin ve Foto degradasyon ürünü	İlaç	Türev Spektrofotometresi	MLRC	[176]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Al (III) ve Fe (III)	Hemodiyaliz Sıvılar	AAS	PLS-1	[177]
Escin ve Dietilamin salisilat	İlaç	Spektrofotometri	PLS-2	[178]
Riboflavin, Tiamin, Nikotinamid ve Piridoksin	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[179]
Sülfonamidler	Anti-Bakteriyel İlaçlar	UV Spektrofotometri	CLS, PCR, PLS	[180]
Zirkonyum ve Hafniyum	Nehir, Musluk ve Endüstriyel Atık su	Spektrofotometri	PC-ANN	[181]
Teofilin, guafenesin Difenhidramin metil-propil paraben, Sodyum Benzoat	İlaç Şurubu	UV Spektrofotometri	PLS-1, PCR,	[182]
Asetaminofen, Klorzoksazon	Tabletler	Türev Spektrofotometri	PCR, PLS	[183]
Mepiramine maleat, Lidokain hidroklorür, Dekspantenol	İlaçlar	Spektrofotometri	PLS-2	[184]
Süper kritik CO ₂	Teknik Yağlar	NIR Spektroskopi	PLS	[185]
Atenolol, Losartan potasyum	Tabletler	UV Spektrofotometri	ANN	[186]
Dazomet ve propanil	İkili ve Üçlü Karışımlar	Türev Spektrofotometri	PLS-2	[187]
Mefenamik asit, Parasetamol	Tabletler	UV Spektrofotometri	ANN	[188]
Florokinolonlar, Steroid olmayan anti-inflamatuarlar	İdrar	Çıkarma Spektrofotometri Fotobaşlatılmış Spektrofluorometri	PLS	[189]
Hidroklorotiyazid, Benazepril hidroklorür	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	CLS, GCLS, GILS, GA	[190]
2-sek-bütül-4 ,6 Dinitrofenol, 2,6-dinitro-p-kresol	Endüstriyel Atık Su	Spektrofotometri	PLS	[191]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Benzil alkol, Diklofenak	Farmasötik Formülasyon	Spektrofotometri	PLS	[192]
Kimyasal oksijen	Kağıt, Atık ve Çöp Sızıntı Suları	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[193]
Parasetamol, Kafein ve Asetil Salisilik Asit	Tabletler	Çift Dalgaboyu Spektrofotometri	TLRC, MLRC, CRS	[194]
Levodopa ve Karbidopa	İlaç	Spektrofotometri	PLS	[195]
	Tablet, Şurup, Enjeksiyon, Damla	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, ANN	[196]
Askorbik asit - rutin	Sentetik Örnek ve İlaçlar	Elektronik Absorpsiyon Spektrofotometri	PCR, PLS	[197]
Gıda boyaları	Gıda Ürünleri	Spektrofotometri	GA, PLS, MLR, ANN	[198]
Bakır (II), civa (II)	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PCA, LDA	[199]
Lorazepam	İlaç, Biyolojik Sıvılar	UV Spektrofotometri	PLS	[200]
Maltol, Etil maltol, Vanilin, Etil vanilin	Gıdalar	UV Spektrofotometri	ANN, PLS, PCR	[201]
Cu (II) ve Ni (II)	Elektro Çözeltileri	AAS	ANN	[203]
Salisil ve Parasetamol	İlaç	Vis Spektrofotometri	PLS, HPSAM	[204]
Fenol, o-nitrofenol, m-nitrofenol, p-nitrofenol	Doğal Çivili Su Örnekleri	Türev, UV -Vis Spektrofotometri	PLS	[205]
Sunset Sarısı, Tartrazin, Ponzo 4R	Toz İçecekler	Türev Spektrofotometri	PLS	[206]
Cu^{+2} , Mn^{+2} Zn^{+2}	Polimineral / Polivitaminik İlaç	Spektrofotometri	SPA, GA, MLR, PLS, PCR	[207]
Fenobarbiton ve Fenitoin sodyum	Tabletler	UV Spektrofotometri	ANN	[208]
Çinko, Kobalt, Nikel	Misel	Spektrofotometri	HPSAM, PLS	[209]
Diklofenak	B Vitaminli Farmasötik Formülasyon	UV Spektrofotometri	PLS	[210]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Psödoefedrin Dekstrometorpan, Sodyum Benzoat	Şuruplar	Türev Spektrofotometri	PLS	[211]
Propiyonaldehid	Biyosensör		PLS	[212]
Tiamin ve Piridoksin	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	GA, CLS, GCLS	[213]
Selenyum ve Tellür	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PLS	[214]
Parasetamol, Kafein, Tripelenamin Salisil	Sentetik Karışımlar, İlaç	Spektrofotometri	PCR, PLS	[215]
Karbofuran, İzoproparb Propoksür	Meyve ve Sebze	Spektrofotometri	ANN	[216]
Kobalt, Bakır, Nikel	Alaşımlar	Türev Spektrofotometri	PLS	[217]
Kalay, Germanyum ve Molibden	Gıda	Foto Diyod Spektrofotometri	PLS	[218]
Psödoefedrin Hidroklorür, Ibuprofen	Farmasötik Preparat	Türev Spektrofotometri	PLS	[219]
Kobalt, nikel, bakır	Su	Spektrofotometri	PLS	[220]
Karbaril ve Klorpirifos	Sentetik Karışım ve İlaç	Foto Diyod, Türev Spektrofotometri	n-PLS	[221]
Hidrokarbonlar	Süperkritik CO ₂	NIR Spektroskopi	PLS	[222]
Sunset Sarısı, Riboflavin	Toz İçecek	Türev Spektrofotometri	PLS	[223]
Demir, Nikel, Vanadyum	Sentetik ve Gerçek Alaşım	Spektrofotometri	PLS	[224]
1,2-dihidroizokinolin -N- asetik asit türevleri		Spektrofotometri	CLS	[225]
Aminopirin, Antipirin ve Barbiton	Antongding Enjeksiyon, Sentetik Örnekler	UV Spektrofotometri		[226]
Kafein, Parasetamol, Metamizol	Tabletler	Çift Dalgaboyu Spektrofotometri	TLRC, MLRC, CRS	[227]
Mebendazol-Kambendazol, Mebendazol- Tiyabendazol	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[228]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Kortikosteroid Dekametazon, Vitamin B6 ve B12 Anti-inflamatuar Piroksikam	İlaç Tableti	Spektrofotometri	PLS-1	[229]
Sb (III), Sb (V)	Sentetik Çözeltiler	AAS	PLS	[230]
Siproteron Asetat, Östradiol Valerat	İlaç	Türev Spektrofotometri	CLS, ILS	[231]
Prednizolon, Nafzolin, Fenilefrin	İlaç	Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[232]
B6, B12 vitamini Dekametazon	İlaç	UV-Vis Spektrofotometri	PLS	[233]
Glikoz, Fruktoz, Laktoz	Gıda	Spektrofotometri	ANN, PLS, PCR, BP, RBF -ANN	[234]
Hidrokortizon ve Zn Basitrasin	Sentetik Karışım, İlaç	Türev Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[235]
1,4-Dihidropiridone Kalsiyum antagonistleri	Sentetik Karışımlar, İlaç	UV Türev Spektrofotometri	CLS	[236]
Lidokain		UV Spektrofotometri	PLS	[237]
Hidrokortizon Asetat, Hidrokortizon Hemisüksinat, Lidokain	İlaç, Sentetik Örnekler	Spektrofotometri	PLS	[238]
Toplam fenolik asitler	Kanola, Kolza Tohumundan Polifenol Ham Özleri	UV Spektrofotometri	PLS	[239]
Co(II),Ni(II),Cu(II),Fe(III),Cr (III)	Elektro Banyoları	Spektrofotometri	ANN, PCR, PLS, CLS	[240]
Amoksilin ve Klavulanik asit	İkili Karışımlar	Foto Diyod Spektrofotometri	PLS, HLA, NAP/CLS	[241]
triamteren ve Lökovorin	Biyolojik Sıvılar	Türev Spektrofotometri	PLS-1	[242]
Nitrofurantoin, Furaltadon, Furazolidon	Sentetik Örnekler	Türev Spektrofotometri	PLS	[243]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması
(devamı)

Mefenamik asit, Parasetamol	Farmasötik Preparat	Türev Spektrofotometri	PCR, CLS	[244]
Glafenin	Farklı Karışımlar	Türev Spektrofotometri	CLS, MLR, PCR, PLS	[245]
Hidrokortizon, Nistatin Oksitetrasiklin	Sentetik ve Eczacılık Ürünleri	Türev Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[246]
Klorfenoksamın hidroklorür, Kafein	Farmasötik Preparat	Türev Spektrofotometri	CLS, ILS	[247]
Prometazin, Klorpromazin Perfenazin	Sentetik Karışımlar ve İlaç	Türev Spektrofotometri	PLS, ANN	[248]
Amoksisilin, Klavulanik asit	İlaçlar	Florimetrik Spektrofotometri	PLS	[249]
Propifenazon, Parasetamol, Kafein	İlaçlar	Spektrofotometri	CLS	[250]
Folik asit, Piridoksin, Riboflavin, Tiamin	İlaçlar	Spektrofotometri	PLS	[251]
Triamteren ve Lökovorin	Biyolojik Sıvılar	Türev Spektrofotometri	PLS-1	[252]
Demir, Nikel ve Çinko	Üçlü Karışımlar	Katı- Faz Spektrofotometri	PLS-2	[253]
Folik asit, Tiamin, Riboflavin, Piridoksal	Sentetik Karışımlar	UV-Vis spektrofotometri	PLS-1	[254]
Amino asit	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PLS	[255]
Deksametazon, Kreatinin Propil Paraben	İlaç	UV Spektroskopi	PLS-1	[256]
Triamteren, Hidroklorotiyazid	Triamteren-H Tabletler	Spektrofotometri	PLS	[257]
Toplam karotenoid içeriği	Alabalık	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1, MLR	[258]
Parasetamol	İlaç	IR Spektrofotometri	ANN	[259]
Co, Cu, Mn, Ni, Zn	Örnekler	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, MLR, PCR	[260]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Deksametazon, Polimiksin B ve Trimetoprim	Sentetik Karışım, İlaç	Türev Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[261]
Antosiyanin ve Ponso 4R	İçecek Tozları	Türev Spektrofotometri	PLS	[262]
Piridoksin HCl ve Tiamin HCl	Vitamin Kombinasyonu	Türev Spektrofotometri	CLS	[263]
Cu, Zn, Co, Ni, Fe	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PLS, PCR	[264]
Çeşitli maddeler	İdrar	IR Spektrofotometri	PLS	[265]
Zn, Cd, Hg	Sentetik Örnek	Spektrofotometri	PLS	[266]
Enantiomer ayrılması		UV-Vis Spektrofotometri	PCR, ANNs, PLSR	[267]
Demir, Alüminyum	Sentetik Örnek	Spektrofotometri	PLS, HLA	[268]
Rifampisin, Pirazinamid ve İzoniazid	İlaçlar	Spektrofotometri	PLS-1, HLA/XS	[269]
Etken madde	İlaçlar	UV-Vis Spektroskopisi	PLS, SIMCA	[270]
Nikotinamid ve inosin	İlaç	UV Spektrofotometri	PLS-1	[271]
Deksametazon, Polimiksin B	Sentetik Karışımlar	Türev Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[272]
Kalsiyum ve magnezyum	Diyaliz Sıvıları	Spektrofotometri	PLS-1 PLS-2, PCR	[273]
Antipirin, Sulfatiazol, Rivanol	Kulak Damlaları	Absorpsiyon Spektrofotometri	PLS-1	[274]
Co (II), Ni (II), Ga (III)	Sentetik Karışımlar	Durdu-Akış Foto diyet dizisi Spektrofotometri	MLR, PCR, CR, PARAFAC	[276]
Asetaminofen ve Fenobarbital	Farmasötik Preparatlar	Spektrofotometri	ANN, PLS	[277]
Bromheksin	Kotrimoksazol İçeren Tabletler	Absorpsiyon Spektrofotometri	PLS-1	[278]
Trimetoprim	İlaç	NIR Spektrofotometri	ANN	[279]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Asetilsalisilik ve Askorbik asit	İlaç	UV Spektrofotometri	PARAFAC, PLS	[280]
Krom		Spektrofotometri	PLS	[281]
Co ⁺² , Cu ⁺² , Mn ⁺² Ni ⁺² , Zn ⁺²	Su	Diyod -dizi Spektrofotometri	PLS	[282]
Maneb artıkları	Domates	Spektrofotometri	PLS	[283]
Sunset Sarısı ve Ponzo 4R	Jelatin Toz	Türev Spektrofotometri	PLS	[284]
Parasetamol, Kafein ve Asetil salisilik Asit	İlaç	Diyod-dizi Spektrofotometri	PLS	[285]
Etanol ve Metanol		Spektrofotometri	PCR	[286]
Cu, Zn, Mn	Doğal su, Sentetik Su	Diyod-dizi Spektrofotometri	PLS	[287]
Bütilli Hidroksianisol, Bütillenmiş Hidroksitolüen	Gıda Ürünleri	Spektrofotometri	ANN, CLS, PCR, PLS	[288]
Bromheksin	Şurup	Absorpsiyon Spektrofotometri	PLS-1, HLA	[289]
Krom ve Bazlığı	Likör	Spektrofotometri	PLS	[290]
Co (II), Ni (II), Cu (II)	Örnek Alaşım	Spektrofotometri	PLS	[291]
Parasetamol Difenhidramin (ya da Fenilpropanolamin)	Tablet	Türev Spektrofotometri	PLS-1, CLS	[292]
Tartrazin, Patent mavi V, Indigo karmin	Ticari Ürünler	UV-Vis Spektrofotometri	PLS, PCR	[293]
Teofilin	Kan Serumu	UV Spektrofotometri	PLS-1	[294]
Karbaril ve Tiyabendazol	Sular	Spektrofotometri	PLS-1	[295]
Amaranth, Ponzo 4R, Allura Kırmızı ve Kırmızı 2G	Sentetik Örnek	Spektrofotometri	PLS, PCR	[296]
Maleat ve Pilokarpin Hidroklorid, Timolol	İlaç	UV Spektrofotometri	PLS-1	[297]
Metronidazol	İlaç	IR Spektrofotometri	ANN	[298]
Tartrazin, Ponzo 4R, Sunset Sarısı	Gıda Maddeler	Katı-Faz Spektrofotometri	PLS	[299]
Demir, Kobalt, Nikel, Bakır	Alaşım	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[300]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması
(devamı)

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	Su Örnekleri	Floresans Spektrometri	PLSR	[301]
Teobromin ve Kafein	Kakao	UV Spektrofotometri	PLS	[302]
4-Kloro-m-Kresol,2,4,6-Triklorofenol, 2,4-Diklorofenol, 2-Klorofenol, Pentaklorofenol		UV Spektrofotometri	PLS, ANN	[303]
Etanol ve Metil tert-butil Eter	Benzin	IR Spektrofotometri	MLR, PLS	[304]
Etinilestradiol ve Gestoden	İlaç	Spektrofotometri	PLS, PCR	[305]
Prosimidon ve Triazofos	Pestisitler	Spektrofotometri	PLS-1,PLS-2,	[306]
Karbofuran, Karbaril Fenamifos	Türdeş Olmayan Ortam	Spektrofotometri	CLS, PCR PLS	[307]
	Kozmetik	Spektrofotometri	PLS	[308]
Arsenat III, Uranyum, Toryum		Spektrofotometri	PLS-1	[309]
Sunset Sarısı, Kinolin Sarısı	Alkolsüz İçecekler	Katı-Faz Spektrofotometri	PLS	[310]
Etinilestradiol ve Levonorgestrel	İlaçlar	Türev Spektrofotometri	PLS, PCR	[311]
Diuron ve Klorpirifos	Sentetik Karışımlar	Türev Spektrofotometri	PLS-1,PLS-2, PCR	[312]
Kalsiyum ve Magnezyum	İnsan Serumu	Spektrofotometri	PLS	[313]
Iprodion, Prosimidon Klorotalonil	Yeraltı Suyu	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1	[314]
Folpet, Prosimidon, Triazofos	Yeraltı Suyu	Türev Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[315]
Fe, Co, Ni	Su Örnekleri	Spektrofotometri	PLS	[316]
Fenol Türevleri	Karıışımlar	UV Spektrofotometri	PLS	[317]
Ağır Metaller	Sulu Örnekler	Foto Diyod Spektrofotometri	PLS	[318]
Allura Kırmızı	İçecek	Spektrofotometri	PLS	[319]

Çizelge 2.1 Spektroskopik verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

o-, m-ve p-Aminofenol		Foto Diyod Spektrofotometri	PLS	[320]
Etken Madde	İnsektisit	Türev Spektrofotometri	PLS	[321]
BTEX Bileşikler	Atık	Foto Diyod Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2	[322]
2-Furfuraldehid,5-Hidroksimetil-2-Furfuraldehid	İçki, Meyve Suyu ve Bal	Türev Spektrofotometri	PLS-1	[323]
Doksisiklin, Sulfadiazin Furaltadone, Trimetoprim	Sentetik Karışımlar, Süt	Türev Spektrofotometri	PLS	[324]
U (VI), Karminik asit, Th (IV)	Sentetik Karışım	Vis Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2	[325]
U (VI), Karminik asit, Th (IV)	Sentetik Karışım	Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2	[326]
Vulkanize kauçuk katkı maddeleri	-	FTIR Spektroskopi	PLSR	[327]
Naptalam ve metabolitleri	Nehir Suyu	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2	[328]
Fe ³⁺ , Mn ²⁺	Multivitamin Tablet	UV-Vis Spektrofotometri	PCR	[329]
Metal İyonları	Çok Bileşenli Sistemler	Foto Diyod Spektrofotometri	PCR, PLS-1, PLS-2	[330]
Klorpirifos ve Karbaril	Yapay Örnekler, İlaç	Foto Diyod Spektrofotometri	PLS-2, PLS-1	[331]
Atrazin, Diuron ve Klorpirifos	Yeraltı ve Toprak	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-, PLS-2, PCR	[332]
Co, Ni, Cu, Zn ve Fe	Karıışımlar	Spektrofotometri	PCR, PLS	[333]
5'-Monofosfat Guanozin, 5'-Monofosfat, Inozin Monosodyum Glutamat	Gıda	UV-Vis Spektrofotometri	PLS-1, PLS-2, PCR	[334]
Pestisitler		Türev Spektrofotometri	PLS, PLS-2	[335]
Uranyum, Nitrik Asit		UV Spektrofotometri	PLS	[336]

2.2.2.2 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisine (HPLC) Uygulanması

HPLC yönteminde çok değişkenli kalibrasyon çoklu dalga boylarında aynı anda izleme sağlayabilen DAD dedektör kullanılarak yapılır. Kalibrasyon setindeki herbir çözelti için farklı dalga boylarında farklı kromatogram profilleri oluşturulur. Her bir çözelti için, her bir dalga boyunda analiz süresi boyunca belli zaman aralıklarındaki absorbans değerleri okunur. Bu şekilde her bir çözelti için alıkonma zamanı- dalga boyu ve absorpsiyondan oluşan 3 boyutlu grafikler oluşur. Bu elde edilen 3 boyutlu veriler dalga boyu (veya alıkonma zamanı) ile absorpsiyondan oluşan 2 boyutlu veriye dönüştürülür. Böylelikle konsantrasyon, dalgaboyu (veya alıkonma zamanı) ve absorpsiyondan oluşan veri matrisi elde edilir. Çizelge 2.2’de HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanarak yapılmış çalışmalar görülmektedir.

Çizelge 2.2 HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması

Analiz Maddeleri	Örnek	Analiz Yöntemi	Kalibrasyon Yöntemi	Kaynak
Gliklazid, Glibenklamid, Atenolol, Enalapril, Amlodipin	Serum numuneleri	HPLC-DAD	MCR-ALS, UPLS/RBL	[337]
Alkaloidler		HPLC-DAD	PLS-DA	[338]
Kafein, Klorojenik Asit	Yeşil Kahve Çekirdekleri	HPLC-DAD	PLS-DA, MCR-ALS, SIMCA	[339]
Sunset Sarısı	Alkolsüz İçecekler	HPLC, UV-Vis	PLS	[340]
Doğal ve Sentetik Hormonlar	Çevre Suları, Tortular	HPLC	MCR-ALS	[341]
Alprazolam, Klonazepam, Diazepam miktarları	Serum	HPLC		[342]
Protokatekuik Aldehid ve Protokatekuik Asit	Farmasötik Preparat	HPLC	ANN,PLS	[343]

Çizelge 2.2 HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması
(devamı)

Asetaminofen, Karmoisin, Eritrosin, Sunset Sarısı	Şurup	HPLC		[344]
Psödoefedrin, Metamfetamin	Su	HPLC	PLS	[345]
Gallik Asit, Kafein, Kateşin	Çin Çayı	HPLC	ATLD	[346]
Karbamazepin, Naproksen, Diklofenak, Gemfibrozil, Mefenamik Asit	Su Örnekleri	HPLC-DAD	PARAFAC MCR-COW- MCR	[347]
Retinoik Asit	Plazma	HPLC	MCR-ALS	[348]
Quercetin, Luteolin, Kaempferol, İsorhanetin, Apigenin, Galangin, Krisin	Propolis Kapsül	HPLC	ATLD	[349]
Ondansetron, Deksametazon, Aprepitant	Organojel Formülasyon	HPLC	PLS, PLSR	[350]
Karbamazepin, Fenobarbital	Serum	HPLC	MCR-ALS	[351]
Fenolik Antioksidanlar	Bitkisel Yağlar	HPLC	ATLD	[352]
Antihipertansifler	İnsan Serumu, Sağlık Ürünleri, İlaç	HPLC	ATLD	[354]
Herbisit	Çevre Örnekleri	HPLC	ATLD	[355]
Puerarin, Daidzin Daidzein	Geleneksel Çin Tıbbi Kudzuvine Kökü	HPLC	ATLD	[356]
	Atık Su	HPLC	ATLD, MCR-ALS	[357]
Kinolonlar	Bal	HPLC	MLR	[358]
Antioksidan Aktivitesi	Ticari Ürün	HPLC	PLS	[359]
Potasyum Guaiakolsulfonat, Guaifenesin, İyotlanmış Gliserol, Difenhidramin HCl, Karbetapentan Sitrat	Şuruplar	HPLC	PLS	[360]

Çizelge 2.2 HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması
(devamı)

12 Beta bloker	Nehir Suyu	HPLC	SBC	[361]
Parasetamol, Psödoefedrin Dekstrometorfan Hidrobromür	Tablet	HPLC	PLS, PCR	[362]
Triazin Herbisit	Çevre Örnekleri	HPLC	APTLD	[363]
Fenolik Asitler	Radix Salvia Miltorrhiza Özü	HPLC- FT-NIR	PLS	[364]
Levodopa, Karbidopa, Metildopa	İnsan Plazması	HPLC	MLR	[365]
	Süt Karışımı, Peynir	HPLC	PLS, PCA	[366]
Aflatoksin	Fıstık	HPLC	PARAFAC	[367]
Boya	İçecek	HPLC	MCR-ALS UPLS/RBL	[368]
Florokinolonlar	İnsan İdrarı, karışım		PARAFAC, MCR-ALS,	[369]
Tetrasiklin Antibiyotikler	Atık Su	HPLC	MCR-ALS, PLS	[370]
Trimetoprim, Sulfametoksazol	Veteriner İlaçları	HPLC	PCR, PLS	[371]
Enrofloksasin	Kümes Hayvanları Besleme Suyu	HPLC	PARAFAC	[372]
Nitrazepan, Klonazepan ve Lorazepan	İlaç Preperatları	HPLC	ITTFA	[373]
Pestisitler	Yeraltı Suyu	HPLC	MCR-ALS	[374]
7 Benzoilfenil Üre	Çeşitli Meyveler	HPLC- DAD	SWATLD	[375]
Pestisit, Fenolik Bileşik	Nehir ve Atık Su	HPLC	MCR-ALS	[376]
Lidokain ve Prilokain	Sentetik Karışım	HPLC	PCA	[377]
Lidokain	İlaç	HPLC	PLS	[378]
Selekoksib	İnsan Serum	HPLC		[379]
pestisitler	Yeraltı Suyu, Toprak	HPLC	OLS, PLS, ANN	[380]
Böcek Zehiri	Yeraltı Suyu	HPLC	PLS, PCR	[381]
pestisitler	Yeraltı Suyu	HPLC	PLS, PCR	[382]
Pestisitler	Yeraltı Suyu	HPLC	PLS, PCR	[383]
Folpet, Prosimidon	Yeraltı Suyu	HPLC	PLS, PCR	[384]

2.2.2.3 Elektroforeze Uygulanması

Elektroforezde çok değişkenli kalibrasyon HPLC de olduğu gibi çoklu dalga boylarında aynı anda izleme sağlayabilen DAD dedektör kullanılarak yapılır. Veri matrisi HPLC ile aynı şekilde oluşturulur. Çizelge 2.3’de elektroforez verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanarak yapılmış çalışmalar görölmektedir.

Çizelge 2.3 Elektroforez verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması

Analiz Maddeleri	Örnek	Analiz Yöntemi	Kalibrasyon Yöntemi	Kaynak
Glikopeptitler	İnsan, Sığır Glikoprotein	CE-MS	PLS-DA, PCA	[385]
Nükleozitler	Kan Serumu	CE-UV	PLS-DA	[386]
süksinik, malik, sitrik, tartarik, asetik, laktik asit	Şarap	CE	PCA	[387]
Benzoik ve Salisilik Asit	İlaç	CE	Dalgacık Dönüşüm	[388]
Sığır, Koyun ve Keçi Sütü Yüzdeleri	Peynir	CE	PLS-2, PCR, MLR	[389]
Proteinler	Jambon	CE	LDA, GA	[390]
Kazein Fraksiyonu	Süt	CE	PCR, MLR, PLS-1, PLS-2	[391]
Vitamin B1, Prometazin Hidroklorür, Dibazol, Klorokin Fosfat	Tablet	CE	MCR-ALS, ANN	[392]
Kum, Silt, Kil, Azot, Karbon, DNA	Çevre, Toprak Örnekleri	Jel Elektroforez	PLS, ANN	[393]
Siprofloksasin Sarafloksasin	Tavuk Kası	CE	PLS-2	[394]
Kiral Amino Asitler	Enantiyomer Karışımı	CE	ANNs	[395]
Prednizolon Nafazolin Fenilefrin	İlaç	Misel Elektrokinetik Kromatografi	PLS-1, PLS-2, PCR	[396]

Çizelge 2.3 Elektroforez verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Prednizolon Asetat, Sülfasetamid Penilefrin	İlaç	Misel Elektrokinetik Kromatografi	PLS-1, PLS-2, PCR	[397]
Hidrokortizon, Mistatin, Oksitetrasiklin, Zn-Basitrasin, Polimiksin B ve Lidokain	İlaç	Misel Elektrokinetik Kromatografi		[398]
Kiral Bileşikler	Enantiyomer Karışımı	CE	ANN	[399]
Ebrotidin metabolitleri	Sentetik Karışımlar	Kılcal Bölge Elektroforezi	PLS	[400]

2.2.2.4 Elektrokimyasal Yöntemlere Uygulanması

Elektrokimyasal yöntemlere çok değişkenli kalibrasyon farklı potansiyellerde akım ölçülerek yapılır. Bu amaçla kalibrasyon setindeki herbir çözelti için belli bir potansiyel aralığında belli aralıklarla ölçüm yapılarak akım ölçülür. Konsantrasyon, potansiyel ve akımdan oluşan bir veri matrisi elde edilir. Çizelge 2.4’de elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanarak yapılmış çalışmalar görülmektedir.

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması

Analiz Maddeleri	Örnek	Analiz Yöntemi	Kalibrasyon Yöntemi	Kaynak
Kantitatif Analiz	Kavrulmuş Kahve	Voltametri	PLS-DA, LDA SPA, GA, MLR	[401]
Serbest Asitlilik	Zeytinyağı	Voltametri	PLS	[402]
Levodopa	İlaç	Voltametri		[403]
	Cider	DPV	PLS-DA	[404]
Etiyofenkarb	Musluk Suyu	Voltametri	MCR-ALS, u-PLS/RBL	[405]
Kadaverin, Tiramin, Histamin, Putreskin	Jambon	Kare Dalga Voltametri	PLS	[406]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Pb (II), Cd (II), Cu (II)	Doğal Örnekler	Diferansiyel Puls Anaodik Sıyırma Voltametrisi		[407]
Cd-Ni-Cu-Co-Zn-Pb	Sentetik Karışım	Adsorptif Sıyırma Voltametrisi	MLR	[408]
Askorbik Asit, Ürik Asit, Dopamin, Nitrit	Serum	Voltametri	PLS, LS-SVM	[409]
L-Triptofan, L-Tyrosin	Kan Serumu	Voltametri		[410]
Levodopa	Kapsül İlaçlar	Voltametri		[411]
Vitamin B-6	Gıda	Voltametri		[412]
Tartrazin, Red10B	Alkolsüz İçecek	Dönüşümlü ve Diferansiyel Puls Voltametri, Kronoamperometri		[413]
Potansiyometrik Seçicilik Katsayı	Karışım	Potansiyometri		[414]
Nanomolar Konsantrasyon	Skandiyum	Voltametri	PLS	[415]
Sunset Sarısı ve Tartrazin	Gıda Örnekleri	Dönüşümlü Voltametri		[416]
Asesülfam-K ve Aspartam	Tatlandırıcılar	Tarama Voltametri	PLS	[417]
Tokoferoller	Bitkisel Yağlar	Voltametri	MCR-ALS	[418]
Toplam Polifenol İndeksi	Şaraplar	Dönüşümlü Voltametri	ANN, PLS	[419]
Pb (II)	İlaç	Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametrisi	PLS	[420]
Raktopamin, Salbutamol, Klenbuterol	Gıda	Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametrisi	PLS-1	[421]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Triptofan	Sentetik	DPV	MCR-ALS	[422]
Cu (II), Pb (II), Zn (II)	Yüzey Nehir Suyu	Kare Dalga Anodik Sıyırma Voltametri	PLS	[423]
Permanganat Dikromat	İkili Karışım, Su	Potansiyometri	PCR, PLS, HPSAM	[424]
Kadmiyum, Kurşun ve Bakır Antrasen, Naftalin Fenantren	İçme Suyu	Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametri	ANN	[425]
Imipramin ve Metaboliti, Desipramin	İnsan Serum	DPV	PLS-1	[426]
Şeker	Cava Şaraplar	Dönüşümlü Voltametri	PCA, ANN	[427]
Kurşun	Nehir Suyu	DPV	MCR-ALS	[428]
Levodopa, Karbidopa, Benserazid	İlaç	DPV	PLS-1	[429]
		Vivo Hızlı Tarama Dönüşümlü Voltametri	PCR	[430]
Enrofloksasin Siprofloksasin	İnsan İdrarı, Plazma, İlaç	Tarama Voltametrisi	LS-SVM	[431]
Kafein Ana Kateşinler	Yeşil Çay	Sensör	PLS, PCA-ANN	[432]
Pb (II), Cd (II)	Karışım	Voltametri	OSC	[433]
Fe (III), Al (III), Zr (IV)	Sentetik Karışım	Potansiyometri	PLS, PCR	[434]
Protein	Buğday	Kare Dalga Voltametri	PLS	[435]
		Sıyırma Voltametri	PCR	[436]
Fe(II), Al(III)	Su Örnekleri	Potansiyometri	HPSAM, PLS,PCR	[437]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Hidrazin, Asetilhidrazin	Sentetik karışım, Su	Potansiyometri	HPSAM, PLS	[438]
Kantitatif Analiz	Bovine Serum Albümin, Quercetin	Voltametri		[439]
Cd, Pb, Cu	İçme Suyu	Diferansiyel Darbe Anodik Sıyırma Voltametrisi	SIMPLS	[440]
Fruktoz, Galaktoz Glikoz	Karma Çözelti	Dönüşümlü Voltametri	PLS	[441]
Kurşun ve Kalay	Gerçek Matris Örnekleri	Voltametri	LS-SVM, PLS	[442]
Fenol, Katekol, 4-Asetamidofenol	Atık	Voltametri	WNN	[443]
Rabeprazol Sodyum	Tablet Dozaj Form	Diferansiyel Puls Polarografisi ve Diferansiyel Darbe Anodik Voltametri	CLS, PCR, PLS	[444]
Fenitroton, Metabolitleri	Nehir Suyu	Soğurma Sıyırma Kare Dalga Voltametri	PARAFAC, U-PLS, N-PLS	[445]
Klorofenol,4-kloro-3-metilfenol, 4-Klorofenol, 2,4-Diklorofenol,2,4,6-Triklorofenol	Sentetik Karışım	Diferansiyel Darbe Emici Sıyırma	MLR, PLS	[446]
Kurşun ve Kalay	Su	Voltametri	OSC-PLS	[447]
2Merkaptobenzotiazol, 2Merkaptobenzoksazol	Su	Kare Dalga Voltametri	PLS	[448]
Hidrazin ve Fenilhidrazin	Sentetik Karışım, Su	Potansiyometri	HPSAM, PLS	[449]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Hidrazin, Tiyosemikarbazid	Sentetik Karışım, Su	Potansiyometri	PLS, PCR	[450]
Glukokortikoid Artıkları, Prednizon Deksametazon	Tavşan Plazma ve İnsan İdrar	Diferansiyel Puls Sıyırma Voltametri	PCR, PLS,	[451]
Dipiron, Parasetamol	İlaç	DPV	PLSR	[452]
Demir Porfirin Nb ₂ O ₅ /SiO ₂	Dopamin ve Askorbik Asit	Voltametri	PLSR	[453]
Morfin ve Noskapin	Bağımlı İnsan Plazma	DPV	LS-SVM	[454]
Dien Değeri	Piroliz Benzin	Voltametri	PLS-1	[455]
Nalidiksik Asit Ana Metaboliti, 7-hidroksi-metilnalidiksik Asit	İdrar Numuneleri	Kare Dalga Adsorptif Sıyırma	CLS, PCR, PLS, ANN	[456]
	Karmaşık Sistemler	Voltametri		[457]
Dopamin, Askorbik Asit	Karışım	Tarama Voltametrisi	CLS, PCR, PLS, OSC-PLS	[458]
Sb (III) ,Sb (V)	Pirogallol, İlaç, Su	Diferansiyel Darbe Emici Sıyırma	PLS	[459]
Talyum, Gümüş	Karışım	Voltametri	PLS, PCR, MLR, ANN	[460]
Dopamin, Askorbik asit	Sentetik Karışım	Dönüşümlü Voltametri	PLSR	[461]
Pb(II),In(III),Cd (II),TI(I)	Sentetik Karışımlar	Anodik Sıyırma Voltametri	PLS, PCR	[462]
Sistein, Tirozin, Triptofan	Oksitlenebilir Amino Asit Karışımları	Dönüşümlü Voltametri	ANNs, PC-ANNs, PCR, PLS	[463]
Antimon	İlaç	Diferansiyel Puls Adsorptif Sıyırma Voltametrisi	PLS, PCR	[464]
Ofloksasin, Norfloksasin ve Siprofloksasin	Kuş Yemi ve Göz Damlası	Lineer Süpürme Sıyırma Voltametri	CLS, PCR, PLS, RBF-ANN	[465]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Bakır, Kurşun, Kadmiyum	Karışım	Katodik Adsorptif Sıyırma Voltametri	ANN	[466]
Cu ²⁺ , Cd ²⁺ , Pb ²⁺	Karışım	Voltametri	N-PLS	[467]
Organik Fosforlu Pestisitler	Tahıl Örnekleri	Lineer Süpürme Sıyırma Voltametri	PCR, PLS-1, PLS-2	[468]
Parlaklaştırıcı	Endüstriyel Bakır Banyoları	Voltametri	HPCR, HPLS, CPRC, MBPLS	[469]
Vitamin C, B6 ve PP	Eczacılık	DPV	PLS, ANN	[470]
Propoksür, İzoprokarb, Karbaril, Karbofuran	Su Örnekleri	DPV	CLS, PCR, PLS, PC-RBF-ANN	[471]
Propionaldehid	Dehidrogenaz Biyosensör	Krono-ampometri	PLS	[472]
Paration-Metil Fenitroton Paration	Sentetik Karışımlar	Diferansiyel Puls Sıyırma Yöntemi	CLS, PCR, PLS, RBF-ANN	[473]
Kirletici Metaller	Sulu Ortam	Diferansiyel Puls Emici Sıyırma	PLS	[474]
Tokoferol	Bitkisel Yağ Örnekleri	Diferansiyel Puls ve Kare Dalga Voltametri	PLS	[475]
Kurşun ve Kalay	Meşrubat	Diferansiyel Puls Anodik Sıyırma Voltametri	HPSAM	[476]
Çinko, Kadmiyum, Kurşun ve Bakır	Sentetik Karışım ve Nehir Suyu	Diferansiyel Puls Anodik Sıyırma Voltametri	PLS	[477]
Mikroorganizma	Sentetik Karışım	Elektrokimyasal Sensörler	PLS	[478]
Oksitlenebilir Amino Asit	Karmaşık Numune, Yem	DPV	PLS	[479]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Nalidiksik Asit Hidroksimetil- nalidiksik Asit	İdrar	Polarografi	ANNs, PLS	[480]
B-6 ve B-12	İlaç	Kare Dalga Voltametri	ANNs	[481]
Se,Cu, Pb,Cd	Çeşitli Bileşikler	Sıyırma Voltametri	PLS	[482]
Selenyum, Bakır, Kurşun, Kadmiyum	Sentetik Karışım	Sıyırma Voltametri	PLS	[483]
Kurşun, Talyum	Karışım	Diferansiyel Puls Anodik Sıyırma Voltametri	MLR, PLS	[484]
Nordihidro- Guaiaretik Asit	Zeytinyağı, Ayçiçek Yağı Paket Çorba	DPV	PLS	[485]
Kurşun, Telyum	Karışım	Diferansiyel Puls Anodik Sıyırma Voltametri	MLR, PLS, ANN	[486]
Elektroaktif Gazlar	Karışım	Voltametri	PLS	[487]
Krom (VI) ve Krom (III)	Doğal Su	Diferansiyel Puls Emici Sıyırma	PLS	[488]
Molibden, Bakır	Nehir, Musluk Suyu, Alaşım	Diferansiyel Darbe Emici Sıyırma	PC-ANN	[489]
Cd (II), In (III), Pb (II), Tl(I)	İkili ve Dörtlü Karışımlar	Anodik Sıyırma Voltametri	MCR-ALS, DCLS	[490]
Benzaldehit		Polarografi	PLS	[491]
Enrofloksasin	İlaç ve Köpek İdrarı	Diferansiyel Puls Emici Sıyırma Voltametri	PCR	[492]
Tartrazin, Allura Kırmızı, Sunset Sarısı	Gıda Ürünleri	Diferansiyel Puls Polarografisi	PLS	[493]
Benzaldehit		Diferansiyel Puls Polarografisi	PLS	[494]

Çizelge 2.4 Elektrokimyasal verilere çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri uygulanması (devamı)

Etanol, Fruktoz, Glukoz	Karışım	Çift Puls Dönüşümlü Voltametri	ANN, MLR, PLS, PCR	[495]
Bütillenmiş Hidroksianisol, Hidroksitolüen Propil Galat, Ters-Butil hidrokinon	Sentetik Karışım, Gıda	Lineer Süpürme Voltametri	CLS, PCR, PLS	[496]
Cr-III, Cr-VI	Fabrika Atık Suyu	Diferansiyel Puls Emici Sıyırma Voltametri	PLS	[497]
Demir	Bakır	Diferansiyel Puls Anodik Sıyırma Voltametri	PLS	[498]
Triptofan (Trp)	Yem Örnekleri	Dönüşümlü Voltametri	PCR, PLS,	[499]
Zn, Cu, Cd ve Pb	UHQ Su ve Hümik Asit	Elektrokimyasal ICP-MC	MLR, PLS, PCR	[500]
Bakır, Kurşun, Kadmiyum, Çinko	Benzaldehit	Polarografi, Sıyırma Voltametri	GA, PLS	[501]
Pb (II), Sn (IV), Cd (II)	Karışım	Diferansiyel Puls Polarografisi	PLS	[502]
Propil Gallat, Bütillendirilmiş Hidroksianizol Hidroksitoluen	Gıda	DC, DP ve Dönüşümlü Voltametri	PLS	[503]
Tl ve Pb	Sentetik Karışım	Sıyırma Voltametri	PLS	[504]
Sulfametoksipridazin Trimetoprim	Veteriner İlaçları	Kare Dalga Voltametri	PLS	[505]
Kadmilyum, Kurşun	Karışım	DPV	NN	[506]
Amaranth, Sunset Sarısı, Tartrazin, Ponso 4R	Sentetik Karışım	Adsorptif Voltametri		[507]
Eser Element	Hümik Asit	Anodik Sıyırma Voltametri	PLS	[508]
Amarant, Sunset Sarısı, Tartrazin	Gıda	Voltametri	OLS, PCR, PLSR	[509]

2.2.3 Algoritması [1],[2]

Çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri birçok farklı algoritmaya sahiptir. Algoritmalarına bağlı olarak farklı şekilde isimlendirilirler. Bunların içinde en fazla kullanılanlar, klasik en küçük kareler yöntemi, (CLS), ters en küçük kareler yöntemi (ILS), temel bileşenler regresyonu (PCR) ve kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS).

2.2.3.1 Klasik En Küçük Kareler Yöntemi (CLS)

Bu yöntem, konsantrasyonun lineer olarak alet sinyallerinin ağırlıklı toplamı olduğunu kabul eder. Alet sinyallerinin konsantrasyona bağlı olarak değiştiğini kabul eder. Bu, matris formunda aşağıdaki şekilde gösterilebilir.

$$X=C.S \quad (2.10)$$

Burada, S saf bileşen alet sinyallerinin matrisidir. Genellikle, X ölçüm matrisi verilir ve C konsantrasyon matrisinin bulunması istenir. Bu durumda, yukarıdaki eşitlik aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$C \approx X. S^* \quad (2.11)$$

Burada, iki şekilde tayin edilebilir. Birincisi, eğer saf bileşenlerin birim konsantrasyondaki alet sinyalleri önceden biliniyorsa, S^*

$$S^* = S'(SS)^{-1} \quad (2.12)$$

eşitliğinden bulunabilir. İkincisi, S^+ saf bileşenlerin konsantrasyonlarından

$$S = (C'C)^{-1}C'X \quad (2.13)$$

Eşitliğine göre tahmin edilebilir. Eşitlik (2.13) de tüm bileşenlerin konsantrasyon profillerinin lineer olarak bağımsız olmaları gerekir. Değil ise, $(C'C)^{-1}$ bulunamaz ve saf bileşen sinyalleri, S , tahmin edilemez. Benzer şekilde, saf bileşen alet sinyalleri de lineer olarak bağımsız olmalıdır. Değil ise, $(SS)^{-1}$ bulunamaz ve eşitlik (2.12) den S^* hesaplanamaz. Saf bileşen alet sinyallerinin yaklaşık olarak lineer bağımlı olduğu durumda, S^+ hesaplanabilir. Fakat, konsantrasyonlar doğru tahmin edilemez.

Yöntemin avantajları;

I) hesaplamalar hızlıdır

II) kalibrasyonlarda veri noktası seçimi gerektirmez

III) veri noktası bileşenlerin sayısından fazla olsa da kullanılabilir

IV) geniş bir alanda çok sayıda veri noktasından alınan sinyaller kalibrasyon da kullanılabilir

V) PCR ve PLS'ye göre basit bir matematiğe sahiptir.

Yöntemin dezavantajları;

I) karışımların her bileşen için tam olarak kompozisyonunun bilinmesi gerekir.

II) birbiriyle etkileşen bileşenlerin bulunduğu karışımların analizi için uygun değildir.

2.2.3.2 Ters En Küçük Kareler (ILS)

Bu yöntem, model CLS nin tersi olarak konsantrasyonun absorbanza bağlı olarak değiştiğini kabul eder. Bu matris formunda aşağıdaki şekilde yazılabilir,

$$C \approx X.B \quad (2.14)$$

B matrisi,

$$B = (X'.X)^{-1}X'.C \quad (2.15)$$

eşitliğinden bulunabilir. Eğer, X matrisinin bazı sütunları diğer sütunların lineer kombinasyonları ise (lineer bağımlı) veya X matrisinde örnek sayısı değişken sayısından az ise (satırlar sütunlardan daha az ise), eşitlik (2.15) pratikte uygulanamaz ve her iki durumda da, $(X'.X)^{-1}$ bulunamaz. Örneğin, spektroskopide, eğer deneylerin ve dalgaboylarının sayısı en az karışımdaki bileşenlerin sayısına eşit ise, deneylerin sayısı en az dalgaboylarının sayısına eşit ise ve bileşenlerin sayısı dalgaboylarının sayısından çok küçük değil ise (aksi halde, XX matrisinin determinantı çok küçük olabilir), $(X'.X)^{-1}$ inversi pratikte kullanılabilir. Tipik kalibrasyon problemlerinde, bitişik dalgaboylarındaki absorbanslar arasında yüksek dereceli korelasyondan bulunabilir. Ayrıca, spektrometredeki dalgaboyları kalibrasyon örneklerinin sayısından daha fazladır. Böyle bir durumda, tüm dalgaboylarının regresyon katsayılarını tahmin etmek için örneklerin sayıları yetersiz kalır. Gerçek sistemlerin çoğunda, X matrisindeki değişkenler arasında tam bir lineer bağımlılık oldukça nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte, eşitlik (2.15) yaklaşık lineer bağımlı verilere uygulandığında, bulunan B matrisinin oldukça kararsız olduğu, gürültü ve deneysel hatadan dolayı orijinal verilerdeki çok küçük değişikliklerin, yöntemin çok farklı sonuçlar vermesine sebep olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, çoklu lineer regresyon yönteminde dikkat edilecek

en önemli husus, X matrisindeki alet sinyallerinin lineer bağımlı olmayacak şekilde seçilmesidir.

Yöntemin avantajları;

I) ölçülen alet sinyali, formülde yerine konduğu zaman doğrudan konsantrasyon hesaplamak mümkündür, bu da hesaplamalarda zaman kaybını ortadan kaldırmaktadır

II) analiz edilen bileşiklerin bilinmesi şartıyla çok kompleks karışımlar analiz edilebilir

Yöntemin dezavantajları;

I) kalibrasyon için veri noktası seçimi zor ve zaman alıcı olabilir

II) veri noktası sayısı kalibrasyon numunelerinin sayısı ile sınırlanan modeller kullanılır

III) genellikle çok sayıda numune kullanılması gereklidir, çünkü katsayı matrisinin hesaplanmasında matris determinant değerinin “0” çıkması sonsuz çözüm gerektirir ve bunu aşmak için de kalibrasyon setindeki seri sayısını artırmak gerekir

IV) kalibrasyon numunelerinin hazırlanması ve bir ön kalibrasyon vasıtasıyla ölçüm son derece zor ve sıkıntılıdır.

2.2.3.3 Temel Bileşen Regresyon Yöntemi (PCR)

Bu yöntem, konsantrasyon seti için ölçülen alet sinyalinin dekompozisyonu ile birbirine dik (ortogonal) doğrular elde edilmesi esasına dayanır. Bu elde edilen doğrular kurulacak kalibrasyonun koordinat sistemidir. Burada açıklanan PCR algoritması Martens ve Naes [769] tarafından verilen şemaya göre açıklanmaktadır. PCR kalibrasyonu kurulmasındaki basamaklar aşağıdaki biçimdedir:

- Analiz edilecek maddenin konsantrasyon ve alet sinyalleri varyans-kovaryansı bulunur.
- Varyans -kovaryans saçılma matrisinin öz vektörleri ve öz değerleri hesaplanır.
- Seçilen öz değere karşılık gelen öz vektör kalibrasyonun lineer bileşenidir.
- PCR algoritmasında genel lineer regresyon denklemi aşağıdaki biçimde yazılabilir;

$$C = a + b \cdot A \quad (2.16)$$

Burada C analiz edilecek maddenin konsantrasyonudur, a sabit sayı, b ise temel bileşenlerin ve C– loading matriksinin (q) çarpımından elde edilir.

$$b = P \cdot q \quad (2.17)$$

Burada P öz vektörlerin matriksidir. Öz vektörler kolon matriksi en uygun öz değeri (faktöre) ya da öz değerlere (faktörlere) karşılık gelmektedir. Burada q vektörü C–loadings olarak adlandırılır ve T (sayı matriksi) üzerinden C'nin regresyonu ile tayin edilir.

$$q = D \cdot T^T \cdot Y_0 \quad (2.18)$$

Burada D diagonal matriks olup her bir öz değerin tersine eşittir. t1 sayı matriksi aşağıdaki eşitlikten elde edilebilir ,

$$t1 = A_0 \cdot P1 \quad (2.19)$$

Ortalanmış alet sinyali ve konsantrasyon, A₀ ve C₀ ile gösterilebilir.

a sabiti genel lineer regresyon denklemi kullanılarak aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir,

$$a = C_0 - A^T \cdot B \quad (2.20)$$

Her bir aşamada elde edilen değerler aşağıdaki denklemde yerine konarak numunede bilinmeyen konsantrasyon hesaplanabilir.

$$C = P \cdot X \cdot A \quad (2.21)$$

Yöntemin avantajları;

I) veri noktası seçimi gerektirmez, bütün alan ya da bu alanın geniş bir bölgesi kullanılabilir

II) çok bileşen analizi için kullanılabilir

III) temel bileşen analizi veri işlemleri ve kalibrasyondaki katsayılarının hesaplanmasında ILS regresyon işleminin kullanılmasına olanak tanır

IV) analiz edilecek bileşenlerin bilinmesi şartıyla çok kompleks karışımlar için kullanılabilir

V) bazen orijinal kalibrasyon karışımlarında bulunan fakat numunede bulunmayan bileşenli numunelerin miktar tayininde kullanılabilir.

VI) kalibrasyon için ölçülen absorbanların dekompozisyon işleminden sonra uygun öz vektörlere karşılık seçilen öz değerlerin deneysel ortamdaki ve ölçüm aletlerinden gelen gürültünün eliminasyonuna olanak tanır.

Yöntemin dezavantajları;

I) hesaplamalar klasik yöntemlere göre daha yavaştır

II) yöntemin optimizasyonu temel kalibrasyon komponentlerinin bazılarının bilinmesini gerektirir (anlaşılması ve yorumlanması çok kompleks modeller için)

III) kalibrasyon için esas alınan vektörler analiz edilecek olan bileşenlere karşılık gelmeyebilir,

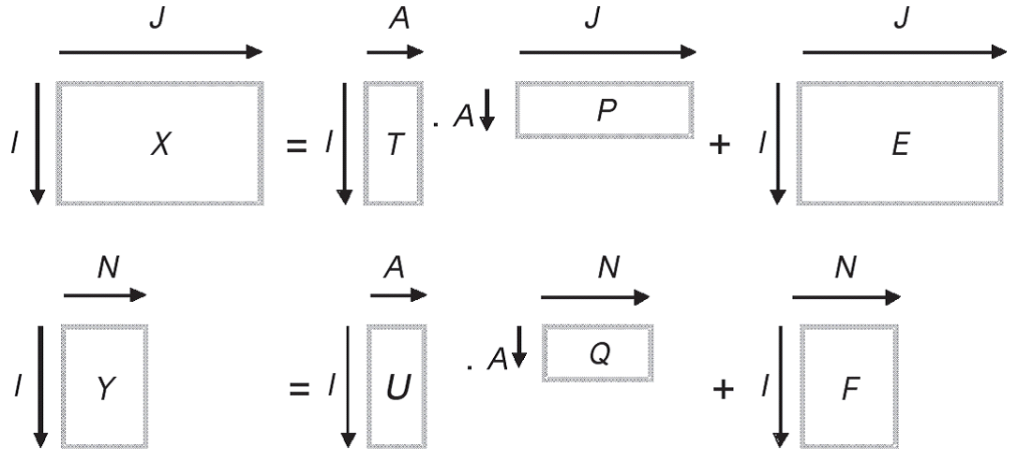
IV) genellikle çok sayıda kalibrasyon numunesinin kullanılması doğru kalibrasyon yapılabilmesi sebebiyle gereklidir

V) kalibrasyon numunelerinin hazırlanması bileşenlerin konsantrasyonları ile doğrusallıktan uzaklaşmaları nedeniyle zordur.

2.2.3.4 Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS)

Kemometrik kalibrasyonlardan en yaygın ve popüler olanı PLS yöntemidir. PLS yönteminde kalibrasyonun kurulması için kullanılan PLS algoritmalarına göre, ortogonalize edilmiş PLS algoritması (orthogonalized PLS algorithm) ve ortogonalize olmayan PLS algoritması (non-orthogonalized PLS algorithm) gibi şekilleri vardır. Ortogonalize PLS ve ortogonalize olmayan PLS algoritması arasındaki temel fark X den faktörlerin çıkarılmasındadır. PLS kalibrasyonunun PLS1 ve PLS2 şeklinde iki tipi söz konusudur. PLS1 de bir bileşik model içerisinde iken; PLS2 de bütün bileşikler modele dahil edilmektedir.

Wold ve Martens [770] tarafından verilen PLS algoritması en genel olanlardandır. PLS kalibrasyonu, sayı vektörleri vasıtasıyla X- ve Y-blokları arasındaki ilişkiye dayanır. PLS algoritmasına göre sıfır etrafında merkezleştirilmiş X-değişkeninin matrisi ve sıfır etrafında merkezleştirilmiş Y-değişkeninin parçalanması aşağıdaki biçimde verilir.



Şekil 2.1 PLS 2 kalibrasyonu

$$\begin{aligned}
 X &= T P^T + E \\
 Y &= U Q^T + F \\
 Y &= X B + F \\
 B &= W (P^T W)^{-1} Q^T
 \end{aligned}
 \tag{2.22}$$

Burada X= alet sinyali, Y = konsantrasyon, T = X için sayı matrisi, U= Y için sayı matrisi, P = X için yük matrisi Q= Y için yük matrisi, E = X-kalıntı matrisi, F=Y-kalıntı matrisi, W= max (kovaryans (E, F)) PCR algoritmasında olduğu gibi bu katsayılar (B) linear regresyon denkleminde yerine konursa analiz edilecek numunenin alet sinyali bu eşitlikte yerine yazılarak hesaplanır.

Yöntemin avantajları;

- I) PLS kalibrasyon işlemi CLS ve ILS hesap tekniklerini kapsamaktadır
- II) tek aşamalı bir dekompozisyon ve regresyon işlemi gerektirir, kalibrasyonda kullanılan öz vektörler analiz edilen bileşenler ile en geniş ortak değişimin olduğu bölge de doğrudan ilişkilidir
- III) kalibrasyonlar genellikle kalibrasyon setinin bilinmeyen numunelerden beklenen değişik konsantrasyonlarını yansıtması daha fazla güvenilirlik sağlayacaktır
- IV) bileşenlerin bilinmesi şartıyla kompleks karışımlar için kullanılabilir
- V) bazı durumlarda orijinal kalibrasyon karışımlarında bulunan fakat numunede olmayan bileşenli numunelerin miktar tayininde kullanılabilir

VI) literatürdeki çalışmalarda, tüm teknikler uygulandığında genellikle PLS'nin tahmin gücünün en yüksek olduğunu görülmektedir. Birçok durumda PLS metodları PCR'dan daha iyi sonuçlar verir.

Yöntemin dezavantajları;

I) PLS hesaplamaları klasik metodlardan daha yavaştır,

II) PLS modellerin anlaşılması ve yorumlanması zor olup son derece soyuttur

III) genellikle çok sayıda numune için doğru bir kalibrasyon gereklidir

IV) kalibrasyon numunelerinin hazırlanması bileşenlerin konsantrasyonları ile doğrusalıktan uzaklaşmaları nedeniyle zordur.

2.2.4 Kalibrasyon Modelinin Belirlenmesi ve Uygunluğunun Test Edilmesi

Analiz yöntemlerinden elde edilen veri matrisi seçilen çok değişkenli kalibrasyon yönteminin algoritmasına göre çözümlenerek model elde edilir. Bu algoritmaların çoğu kompleks hesaplamalar içermektedir. Bu hesaplamaları elle veya basit hesap makineleriyle gerçekleştirmek mümkün olmadığı için bilgisayar programlarına ihtiyaç vardır. Bu amaçla genellikle EXCEL, MATLAB ve diğer paket programlar kullanılmaktadır.

Elde edilen modelin uygunluğunu test etmek için konsantrasyonu bilinen standart çözeltiler için alet sinyalleri alır. Alet sinyallerine model uygulanarak tahmini konsantrasyon değerleri bulunur. Modelin uygunluğunu değerlendirmek için tahmin (tayin) hatalarının karelerinin toplamı (PRESS), hesaplanan ortalamaların karelerinin farkının karekökü (RMSD), bağıl tahmin hatası (%REP) gibi parametreler incelenir. (Eşitlik 2.23, 2.25) Bu değerlerin minimum olduğu kalibrasyon modeli kullanılır. Ayrıca bilinen ve tahmin edilen konsantrasyon değerlerinin lineer regresyon analizi yapılarak regresyon katsayısı (R^2) hesaplanır (Eşitlik 2.26). Bu değer 1'e yakın olması gerekir. PCR ve PLS kalibrasyonlarının kurumasında faktör seçimi için çapraz validasyon işlemi kullanılır. Bunun için de PRESS kullanılır. Optimal faktör sayısını bulmak için önerilen kriter minimum PRESS değeridir.

$$(\text{PRESS}) = \sum_{i=1}^N (\hat{x}_i - x_i)^2 \quad (2.23)$$

$$^* \text{RMSD} = \left[\frac{1}{m} \sum_1^m (c_{ger} - c_{bul})^2 \right]^{1/2} \quad (2.24)$$

$$\% \text{REP} = \frac{100}{\bar{c}} \left[\frac{1}{m} \sum_1^m (c_{ger} - c_{bul})^2 \right]^{1/2} \quad (2.25)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\left(\sum_1^m (c_{ger} - c_{bul})^2 \right)}{\left(\sum_1^m (c_{ger} - \bar{c})^2 \right)} \quad (2.26)$$

\bar{c} , m karışım içindeki ortalama bileşen konsantrasyonudur

2.3 Çalışılan İlaç Etken Maddeleri

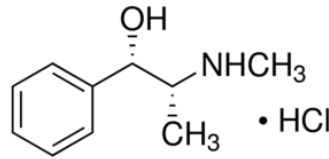
Bir ilacın içeriğinde kullanılan ve ilacın aktif bir bileşeni olan herhangi bir kimyasal madde veya madde bileşime ilaç etken maddesi denir. Hastalıkların tanı, tedavi veya korunmasında etkin olmayı ve vücudun işleyişini olumlu yönde etkilemeyi hedefler. [510].

2.3.1 Psödoefedrin Hidroklorür (PSE HCl)

2.3.1.1 Genel Özellikleri

Kapalı formülü: $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

Yapısal formülü:



Şekil 2.2 Psödoefedrin hidroklorürün yapısal formülü

Kimyasal Adı:

1. Benzenmetanol-[1-(metilamino)etil]-hidroklorür [R- (R*, S*)], tuzu
2. (1R, 2S)-2-Metilamino-1-fenil propan-1-ol hidroklorür

Molekül ağırlığı: 201,69

Renk ve görünüş: Renksiz kristal ya da beyaz kristal tozu

Erime noktası: 217-220 °C [511]

Çözünürlüğü: Suda ve alkolde iyi çözünür.

2.3.1.2 Farmakolojik Etkisi

Sıklıkla uyarıcı amaçlı kullanılır. Dekonjestan etki gösterir. Efedrin sentetik türevleri amfetamin ve metamfetamin ile yapısal açıdan benzerdir. Kimyasal açıdan alkaloiddir ve çeşitli bitkilerden sağlanabilir [512]. Psödoefedrin hidroklorür kronik astım, bronşit, amfizem gibi solunum rahatsızlıkları sebebiyle oluşan, kasılmaların semptomatik tedavisi de kullanılır. Psödoefedrin hidroklorür, bronş düz adalesini gevşeterek nefes almayı kolaylaştırır. Ayrıca burun mukozası damarlarında özellikle nezle/grip ile meydana gelen rahatsızlığı giderir.

2.3.1.3 Zararları

Psödoefedrin hidroklorürün en belirgin yan etkisi hipertansiyona sebep olmasıdır. Bununla birlikte, uyarıcı olarak kullanılabilmesi nedeniyle, özellikle oral preparatının, olumsuz etkilere neden olma olasılığı yüksektir. [512]. Yüksek dozda alındığında sinirlilik, uyku bozuklukları, halüsinasyon, tremor, iştah kaybı, taşikardi, hipertansiyon gibi yan etkilere sebebiyet verebilir. Amfetaminin etkisi beyin zarından geçerek oluşur ve bu genellikle 180 miligram ve üzerinde alındığında meydana gelmektedir. Çok tehlikeli olan bu durum, beyin kanamasına sebep olabilir. [513]

2.3.1.4 Miktar Tayin Yöntemleri

Psödoefedrin hidroklorür ile ilgili çalışmalar genellikle kromatografik ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri Çizelge 2.5'te, diğer analitik yöntemlerle analizleri ise Çizelge 2.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri

Örnek	Diğer Madde	Kolon	Hareketli Faz	Dedektör	Kaynak
Şurup	Guafenesin	C18	Fosfat Tamponu, metanol	UV	[514]
Şurup	Guafenesin	C18	Su	UV	[515]
İlaç	Acrivastine	C18	Sodyum dihidrojen fosfat, metanol	PDA	[516]
İnsan serumu	Efedrin	C18	Sodyum Dodesil Sülfat, Sodyum dihidrojen fosfat	DAD	[517]
Şurup	Bromheksin, Guaifenesin, Ambroksol Salbutamol, Terbutalin Triprolidin Klorfeniramin maleat	C18	Asetonitril, Sodyum Heksasülfonat, Amonyum Asetat, Su	UV	[518]
Kimyasal örneği	Metamfetamin, parasetamol, prokain, aspirin	C18	Asetonitril	MS	[519]
İlaç	Parasetamol, loratadin,	CN	Metanol, Asetonitril, Su, THF	UV	[520]
İdrar	-	C8	Metanol-fosfat tamponu	UV	[521]

Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri (devamı)

İlaç	Fluoksetin, Tiratrikol, Benfluorex	C18	Fosfat tamponu	UV	[522]
İlaç	Feksofenadin, Setirizin	Difenil	Asetonitril, fosfat tamponu	CL	[523]
İlaç	Feksofenadin hidroklorür	C18	Dioktil sodyum sülfosüksinat tamponu	UV	[524]
Bitki örneği	Metilefedrin, efedrin,	Siyano	Asetonitril, amonyum asetat	UV	[525]
İlaç	Askorbik asit, parasetamol	C18	Metanol, fosfat tamponu	UV	[526]
Bitki örneği	Efedrin	C18	Asetonitril, fosforik asit	UV, MS	[527]
Bitki örneği	Efedrin, metilefedrin	C18	Sosyüm dodesil sülfat, potasyum hidrojen fosfat	DAD	[528]
İlaç	Rasajilin mesilat	C18	Asetonitril, su, perklorik asit	UV	[529]
İlaç	Askorbik asit, ibuprofen	C18	Sodyum dodesil sülfat, 1-propanol, triethylamin, fosforik asit	UV	[530]

Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri (devamı)

Sıçan Plazması	14-tiyenil metilen matrin, matrin	C18	Asetonitril, formik asit	MS	[531]
İlaç preparatları	Acrivastine	C18	Asetonitril, monosodyum fosfat	MS, UV	[532]
İlaç preparatları, idrar, insan serumu, süt	Loratadin	C18	Trietilamin, ortofosforik asit	DAD	[533]
İlaç preparatları şurup	Bromheksin, klorfeniramin, parasetamol	C18, C8	Trietilamin- fosforik asit tamponu, metanol	UV	[534]
İlaç preparatları	L – arjinin, ibuprofen	C18	Su, metanol, ortofosforik asit	UV	[535]
Şurup	Parasetamol, triprolidin, metil paraben, propil paraben, sodyum benzoat	C18	Fosforik asit, asetonitril	UV	[536]
İlaç	Parasetamol, setirizin,	C18	Sodyum dodesil sülfat, 1-propanol, trietilamin, fosforik asit	UV	[537]
İlaç	Feksofenadin	C18	Fosfat tamponu, asetonitril, metanol	UV	[538]
İlaç	Ebastin	C8	Fosforik asit, asetonitril	DAD	[539]

Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri (devamı)

Bitki örneği	Norefedrin, efedrin, metilefedrin	Fenil	Monopotasyum fosfat, asetonyitril	UV	[540]
Kimyasal örneği	Efedrin, metamfetamin	C18	Monopotasyum fosfat, asetonyitril	UV	[541]
Köpek Plazması	Levocetirizine, setirizin	Silika	Amonyum asetat, acetonyitril	MS	[542]
İlaç preparatları	Parasetamol, kafein, domperidon, ergotamin tartarat, propifenazon, drotaverin	C18	Tetrabütilyamonyum hidrojen sülfat, metanol	UV	[543]
Gıda örnekleri	Norpsödoefedrin, kafein, striknin, fenfluramin, sildenafil, amfepramon	C18	Asetik asit	MS	[544]
İlaç preparatları	Desloratadin	C18	Ortofosforik asit, asetonyitril	UV	[545]
İlaç ve idrar	Fenilpropanolamin, Efedrin hidroklorür	-	Fosfattamponu, mentanol	UV	[546]
Bitki örneği	Norefedrin, efedrin	Fenil	Fosforik asit, trietilamin, dibütilyamin, su	DAD	[547]
İlaç	Kafein, aspirin parasetamol, dekstrometorfan, klorfeniramin	C18	Monosodyum fosfat	UV	[548]

Çizelge 2.5 Psödoefedrin hidroklorürün HPLC ile analizleri (devamı)

İlaç	Ibuprofen, klorfeniramin maleat, nipagen	C18	Fosfat tamponu, asetonitril	UV	[549]
Şurup	Kodein fosfat, triprolidin, HCl	C18	Metanol, asetat tamponu, asetonitril	UV	[550]
İlaç	Dantrolen, setirizin	C18	Sodyum dihidrojen fosfat, heptan sülfonik asit, asetonitril	UV	[551]
İlaç	Feniramin, guaifenesin, pirilamin, klorfeniramin, dekstrometorfan	C18	Metanol, dihidrojen fosfat tamponu	DAD	[552]
İlaç	Ibuprofen	Fenil	Trietilamin, asetonitril	UV	[553]
Bitki	Efedrin, norefedrin, metilefedrin	HS – F5	Amonyum asetat, su	UV	[554]
Bitki	Matrin, oksimatrin, oksisofokarpin	C18	Asetonitril, formik asit	UV	[555]
İnsan plazma	Feksofenadin	C18	Metanol, amonyum asetat	MS	[556]
İlaç	Setirizin, Feksofenadin	C8	Trietanolamin, metanol, asetonitril	UV	[557]

Çizelge 2.6 Psödoefedrin hidroklorürün diğer yöntemlerle analizleri

Örnek	Diğer Madde	Analiz Yöntemi	Kaynak
İlaç	-	Voltametri	[558]
İdrar	Tramadol	Elektromembran ekstraksiyonu	[559]
İlaç	Efedrin, metilefedrin, norefedrin	CE	[560]
İlaç	Parasetamol, metil paraben propil paraben klorofeniramin, maleat	Spektrofotometri	[561]
Zayıflama hapı	Floksetin, tiratrikol, benfloleks,	Spektrofotometri	[562]
İlaç	Asetaminofen, difenilhidramin,	Spektrofotometri	[563]
İlaç	Difenilhidramin, parasetamol	Spektrofotometri, Kemometri	[564]
Kimyasal örnek	-	q-NMR	[565]
Şurup	Dekstrometorfan	Spektrofotometri, Kemometri	[566]
Bitki	Efedrin	CE	[567]
İlaç	Asetaminofen	TLC	[568]
İlaç	Parasetamol, metil-propil paraben, klorfenilamin maleat	Spektrofotometri	[569]
İlaç	Dekstrometorfan, parasetamol, fenilefedrin, klorfeniramin	PLS, UV	[570]
Şurup	Guaienesin, gayakol	TLC	[571]
Zayıflama hapı	Fenfluramin, norpsödoefedrin, efedrin, amfepramon, sibutramin, striknin	GC-EI-MS	[572]

Çizelge 2.6 Psödoefedrin hidroklorürün diğer yöntemlerle analizleri (devamı)

İdrar	Norefedrin, efedrin	Ekstraksiyon	[573]
İlaç	Efedrin	NMR, GC-MS	[574]
İlaç	Maleat, efedrin sülfat, skopolamin	X-Ray	[575]
Bitki örneği	Efedrin	Voltametre	[576]
İlaç	-	Spektrofotometri	[577]
İlaç	Guaifenesin, klorfeniramin	Spektrofotometri, Kemometri	[578]
İlaç	Dekstrometorfan	Spektrofotometri	[579]
İdrar	Fenilpropanamin, efedrin	Spektrofotometri	[580]
Şurup	Guaifenesin	Spektrofotometri	[581]
İdrar	Efedrin	CE	[582]
Kimyasallar	-	Ekstraksiyon	[583]
İdrar	Amfetamin, metamfetamin, mefentermin, efedrin, metilendioksiamfetamin, metilendioksi-metamfetamin	GC-MS	[584]
İdrar	Metil efedrin	Elektrokemilüminesans	[585]
İlaç	Tiamin, piridoksin, kobalamin, pipemidik asit	CE	[586]
Kimyasallar	Efedrin	MS	[587]
İlaç	Norefedrin, efedrin	GC	[588]
Bitki örneği	Efedrin	Kapiler elektroforez	[589]

2.4 Çalışılan İlaç Katkı Maddeleri

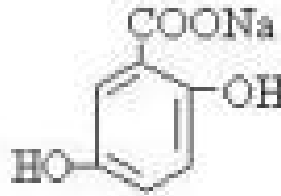
İlaç katkı maddeleri; ilaçların yapımında ya da uygulanmasında, ilaçlara biçim, yutulabilirlik ve dayanıklılık vermek için kullanılan maddelerdir. Farmakolojik açıdan etkisizdirler ancak ilaç emilimini ve etki mekanizmasını göstermesini sağlayan uygun bir ortam yaratırlar. Bu nedenle ilaç içerisinde etken maddelerin yanısıra fizikokimyasal özelliklerine göre seçilen katkı maddeleri bulunur. [590]

2.4.1 Sodyum Benzoat

2.4.1.1 Genel Özellikleri

Kapalı Formülü: $\text{NaC}_6\text{H}_5\text{CO}_2$

Yapısal Formülü:



Şekil 2.3 Sodyum benzoatın yapısal formülü

Erime Noktası: 300 °C

Molekül Ağırlığı: 144,11

E numarası: 211

Renk ve Görünüş: Beyaz Kristal Toz

2.4.1.2 Kullanım Amacı

Sodyum benzoat kimyasal bir tuzdur. Doğada kendiliğinden varolmaz ve saf olarak bulunmaz. Benzoik asidin sodyum bikarbonat, sodyum karbonat veya sodyum hidroksit ile nötralizasyonu sonucunda elde edilir. Ancak benzoik asit hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak varolur. Bakterilerin, küf ve mantarların sodyum benzoata karşı direnci oldukça düşüktür. Bu nedenle gıda, ilaç ve kozmetik sanayisinde küf ve mantar önleyici olarak ve aynı zamanda yiyeceklerin raf ömrünü uzatmak için kullanılır. Turşu, ketçap, meşrubatlar, konserveler, hazır yiyecekler, cips, salam, sucuk, margarin, reçel, işlenmiş

balık ürünleri, zeytin üretimi ve şekerlemelerde çok sık kullanılmaktadır. Ayrıca dış macunu ve ilaç üretiminde kullanılır.

2.4.1.3 Zararları

Sodyum benzoat kimyasal bir tuz olduğundan dolayı fazla miktarda vücuda girişi zararlara neden olmaktadır. Türkiye’de en çok %0,1 oranında kullanılabilmesine izin verilmiş ve fazlası yasaklanmıştır. Sodyum benzoat deri de alerjik reaksiyonlara, egzamaya sebep olabilmektedir ve ayrıca astım ve astımatik reaksiyonların tetiklenmesine yol açabilmektedir.

2.4.1.4 Miktar Tayin Yöntemleri

Sodyum benzoat çeşitli örneklerde analiz edilmiştir. HPLC’nin yanısıra spektrofotometrik ve elektroanalitik teknikler tercih edilir. Sodyum benzoatın HPLC ile analizleri Çizelge 2.7’de, diğer analitik yöntemlerle analizleri Çizelge 2.8’de verilmiştir.

Çizelge 2.7 Sodyum benzoatın HPLC ile analizleri

Örnek	Diğer Madde	Kolon	Hareketli Faz	Dedektör	Kaynak
Sentetik Karışım	Kafein	C18	Metanol, asetat	PDA	[591]
İçecekler	Kafein, Potasyum Sorbat	C18	Amonyum asetat, asetonitril	UV	[592]
Farmasötik Formülasyon	Betametazon	C18	Potasyum fosfat asetonitril	DAD	[593]
Yiyecek ve içecek	Potasyum sorbat	C18	Amonyum asetat, asetonitril	UV	[594]
İçecek	Potasyum sorbat	C18	Amonyum asetat, asetonitril	UV	[595]
Kozmetik, içecek, su örnekleri	Metil-, etil-, propil paraben,	C18	Asetat, asetonitril	UV	[596]
Ağrı kesici süspansiyon	Metil-, etil-, propil paraben,	C18	Asetat, asetonitril	DAD	[597]
Farmasötik ürünler	-	C18	Potasyum fosfat, asetonitril	UV	[598]
Farmasötik ürünler	Metil-, propil paraben	C18	Potasyum fosfat, asetonitril	DAD	[599]

Çizelge 2.7 Sodyum benzoatın HPLC ile analizleri(devamı)

İlaç örneği	Metil-, propil paraben,	C18	Potasyum fosfat, asetonitril	DAD	[600]
Soğuk algınlığı ilaçları	Psödöfedrin dekstrometorfan,	C18	Metanol, dihidrojen fosfat	DAD	[601]
Multivitamin şurup	Metil paraben	C18	Asetonitril, sodyum sülfat	DAD	[602]
Şurup	Parasetamol, kafein	C18	Bütanol, su	DAD	[603]
Öksürük şurubu	Metil, propil paraben	C18	Asetonitril, metanol	DAD	[604]
Soğuk algınlığı ilaçları	Psödöfedrin hidroklorit, dekstrometorfan hidrobromid	C18	Metanol, su	UV	[605]
Şurup	Metil paraben, propil paraben	C18	Asetonitril, potasyum fosfat	UV	[606]
Şurup	Dekstrometorfan, hidrobromid	C18	Asetonitril, potasyum dihidrojen fosfat	UV	[607]
Şurup	Metil, propil-paraben	C18	Metanol, su	UV	[608]
Su	İnorganik anyonlar	C18	Metanol	DAD	[609]
İnsan plazması	Dekstrometorfan	C18	Asetonitril, su	Floresans	[610]
İçme suyu	Hidroksi benzoik asit	C18	Asetonitril,	UV	[611]
Soğuk algınlığı ilacı	Dekstrometorfan, fenilpropanol	C18	Asetonitril, metanol	DAD	[612]

Çizelge 2.7 Sodyum benzoatın HPLC ile analizleri(devamı)

İçecek	Kafein	C18	Metanol	UV	[613]
Asetaminofen kodein fosfat süspansiyonu	Metil paraben, asetaminofen	C18	Asetonitril	UV	[614]
İlaç	Guaifenesin, fenilefrin hidroklorür, Fenilpropanolamin hidroklorür	C18	Asetonitril, potasyum fosfat	UV	[615]
Kola	Sodyum sakarin, kafein	C18	Metanol, su	UV	[616]
Portakal suyu	-	C18	Asetonitril, su	DAD	[617]

Çizelge 2.8 Sodyum benzoatın diğer yöntemlerle analizleri

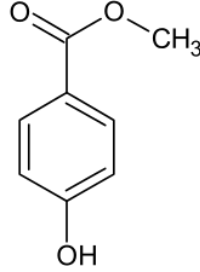
Örnek	Diğer Madde	Analiz Yöntemi	Kaynak
Alkolsüz içecek	-	Spektrofotometri	[618]
D-Amino asit	-	Kapiler elektroforez	[619]
Farmasötik ürünler	-	Gaz kromatografisi	[620]
Gıda ürünleri	-	Atomik emisyon spektrofotometri	[621]
Ananas şarabı	-	Spektrofotometri	[622]
Öksürük şurubu	Pirilamin maleat	Sıvı kromatografisi	[623]
Şurup	-	İnce tabaka kromatografisi	[624]
İlaç	Kafein	Spektrofotometri	[625]
Şurup	Dekstrometorfan	Spektrofotometri	[626]
Meyankökü tabletleri	Morfin	Kapiler elektroforez	[627]
İçecek	-	Potansiyometri	[628]
İçecek	-	Potansiyometri	[629]
Şurup	-	Potansiyometri	[630]
İlaç	-	Türev spektrofotometrisi	[631]
İçecek	-	İnce tabaka kromatografisi	[632]

2.4.2 Metil Paraben

2.4.2.1 Genel Özellikleri

Kapalı formülü: $C_8H_8O_3$

Yapısal formülü:



Şekil 2.4 Metil parabenin yapısal formülü

Kimyasal Adı: Metil 4-hidroksibenzoat

Molekül ağırlığı: 152,15

E numarası: 218

Renk ve görünüş: Şeffaf kristalize veya beyaz kristal toz

Erime Noktası: 131°C

Çözünürlüğü: Suda çözünmez. Alkol, eter, aseton, benzen içinde az çözünür, karbon tetraklorür içinde çözünür.

2.4.2.2 Kullanım Amacı

Metil paraben genellikle antimikrobiyal koruyucu olarak kozmetikte, yiyecek imalatında ve farmasötik formülasyonlarda kullanılır. Yalnız olarak veya diğer parabenlerle ortak olarak kullanılabilir [633]. Bununla beraber geniş antimikrobiyal özelliği ve son üründe koku bırakmaması gibi özellikleri sebebiyle en fazla kullanılan koruyucudur [634].

2.4.2.3 Zararları

Parabenler meme kanserine sebep olma riski en korkulan etkisidir. Çünkü parabenler insan fizyolojisinde östrojen hormonuna benzer şekilde roller göstermektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda parabenlerin östrojenik aktivitesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalar sonucunda parabenlerin östrojen reseptörlerine bağlanarak, bu reseptörlerle kontrol edilen genlerin olduğu bildirilmiştir. Ester yan zincirinin büyüklüğü; östrojenik aktivite ile paralel olarak arttığı görülmüştür. Parabenlerle yapılan çalışmalarda sadece kadınlar üzerinde etkisi olmadığı; erkeklerde de sperm sayısını ve testosteron salgısını azaltarak üreme sisteminde problemlere yol açabileceği görülmüştür. [635]

Parabenlerin hormonları taklit edebilme özelliği, erkek üreme fonksiyonlarını negatif şekilde sebebiyet vermekte, Avrupa Birliği kanunları tarafından günlük kabul edilebilir dozlarda alınmasında dahi sperm üretimini azaltabilmektedir [635].

Danimarka Çevre Koruma Ajansının yapmış olduğu detaylı çalışmada, güneş koruyucu kremler ve losyonların, 2 yaş çocuklarda endokrin sistemini bozucu etkisi hakkında parabenlerin tehdit içerdiği sonucuna vardı. Bu sebeple Danimarka, özellikle propil paraben ve butil parabenin bebek ve 3 yaş altı çocuklarda kullanılan kozmetik ürünlerinde bu maddeleri 15 Mart 2011 tarihinden itibaren yasaklamıştır. Fransa ve İsveç paraben içeriğine sahip ilaç ve kozmetikler ile ilgili yasaklamalar getirmiş, Norveç ise bu konuda yasal mücadeleyi başlatmıştır.

Son yıllarda ise firmalar, tüketiciler ve sivil toplum kuruluşlarından gelen baskı sebebiyle, paraben kullanılmadan üretilen ürünler için çözümler aramaya başlamıştır [635].

2.4.2.4 Miktar Tayin Yöntemleri

Metil parabenin kozmetik, gıda, ilaç ve çevresel olmak üzere çok sayıda analizi bulunmaktadır. Analiz yöntemleri genellikle HPLC'dir. Ancak GC ve elektroforez de sıklıkla kullanılan yöntemler içindedir. Metil parabenin HPLC ile analizleri sırasıyla Çizelge 2.9'de, diğer yöntemlerle analizleri Çizelge 2.10'da verilmiştir. Ayrıca 2019 yılında Food Chemistry dergisinde yayınlanan olan bir makalede çeşitli katkı maddelerinin analizine yönelik çalışmalar derlenmiştir. [636]

Çizelge 2.9 Metil parabenin HPLC ile analizleri

Örnek	Diğer madde	Kolon	Hareketli Faz	Dedektör	Kaynak
Süspansiyon	Parasetamol, Karmoisin, sunset sarı	C18	Asetonitril-Fosfat tamponu	PDA	[637]
Şurup	Pizotifen, propil paraben	C18	Asetonitril, tetrahidrofur, potasyum dihidrojenfosfat	UV	[638]
Gıda	Propil-etil-butil-izobutil-izopropil paraben	C18	Metanol-su	UV	[639]
İlaç	Propil paraben, etil paraben, butil paraben, benzilalkol	C18	Asetonitril tamponu	-	[640]
Kozmetik	P-anisik asit	C18	-	UV	[641]
Akdeniz Balık	Benzil paraben, kafein, Tris (2-butoksietil) fosfat	C18	Metanol, su	MS	[642]
İlaç	Propil paraben	C18	Asetat tamponu, Asetonitril, Asetat tamponu, metanol	UV	[643]
Çevre matrisler	Etil-propil-butil paraben klotrimazol, mikonazol, triklorokarbon triklosan	C18	Formik asit, metanol, amonyum asetat	MS	[644]
Islak mendil	Etil paraben, propil paraben	C18	Asetonitril, asetik asit	UV	[645]
Manila körfezindeki balık örnekleri	Etil-propil-butil paraben triklosan, triklokarban	C18	n-heksan ve aseton karışımı	MS	[646]

Çizelge 2.9 Metil parabenin HPLC ile analizleri (devamı)

İlaç preparatları	Propil paraben, sodyum benzoat, granisetron hidroklorür, 4-hidroksi benzoik asit	C18	Asetonitril, potasyum dihidrojen fosfat	DAD	[647]
Kozmetik	p-hidroksibenzoik asit ve fenol	C18	Metanol, su, fosforik asit	PDA	[648]
İlaç	2-fenoksietanol, etil-Propil paraben	C8	Asetonitril, tetrahidrofur, su	UV	[649]
Nistatin süspansiyon	Sodyum benzoat, propil paraben	C18	Asetonitril, asetat tamponu	DAD	[650]
Kozmetik	Etil-propil-butil paraben	C18	Asetonitril, su	DAD	[651]
Kozmetik	–		Metanol, su	MS	[652]
Şurup	Pantenol, askorbik asit, piridoksin-tiamin hidroklorür, riboflavin-5-fosfat sodyum, nikotinamid	C18	O-fosforik asit, asetonitril	DAD	[653]
Şurup	Guaifenesin, salbutamol, sülfat, propil paraben, asefilin piperazin, bromheksin hidroklorür	C18	Asetonitril, potasyum Dihidrojen fosfat	UV	[654]
İlaç	Ranitidin, propil paraben	C18	Amonyum asetat, asetonitril, metanol	UV	[655]
İlaç	Ketoprofen, propil paraben, ketoprofen-3-asetil benzofenon, 2-(3-karboksi-fenil) propiyonik asit	C18	Asetonitril, su, fosfat tamponu	UV	[656]
Şurup	S-karboksimetil-Lsistein	C18	Asetonitril, metanol, su	UV	[657]

Çizelge 2.9 Metil parabenin HPLC ile analizleri (devamı)

İlaç	P-hidroksi benzoik asit, etil - propil paraben	C18	Potasyum fosfat tampon, metanol	UV	[658]
İlaç	İndinavir, potasyum sorbat, propil paraben	C8	Asetonitril, sitrat tamponu	UV	[659]
İlaç	Metronidazol benzoat, propil paraben	C18	Metanol, su	UV	[660]
İlaç	Propil paraben, sinkokain hidroklorür	C18	Asetonitril, sodyum asetat trihidrat	UV	[661]
İlaç	Timerosal, propil paraben	C18	Metanol, fosforik asit	Amperometri	[662]

Çizelge 2.10 Metil parabenin diğer yöntemlerle analizleri

Örnek	Diğer Madde	Analiz yöntemi	Kaynak
Yapıştırıcı	Parabenler	GC-MS	[664]
Kozmetik	-	Voltametri	[665]
Su numuneleri ve bitkisel içecekler	12 Katkı Maddesi	GC-MS	[666]
İçecek	Etil-Butil- Propil Paraben	LLME	[667]
Kozmetik	Parabenler	LLME-GC	[668]
İlaç, idrar	-	Voltametri	[669]
Kozmetik	Etil-, Propil-,Butil Paraben	CE	[670]
Kozmetik	Etil, Propil, Butil Paraben, Fenol, Fenoksietanol, Resorsinol	Misel elektrokinetik kromatografi	[671]

Çizelge 2.10 Metil parabenin diğer yöntemlerle analizleri (devamı)

Gıda, kozmetik, su	Etil-, Propil-, Butil Paraben	GC	[672]
Kozmetik	Etil-Butil-İsobutil Paraben, Dehidroasetik-Sorbik- Salisilik- Benzoik-, P- Hidroksibenzoik Asit	CE	[673]
Ev tozu	Metil-, Propil-Paraben	GC	[674]
Kanalizasyon suyu	Altı Paraben	GC	[675]
Yüz tonikleri	Etil-, Propil-, Butil-Paraben	GC	[676]
Tatlandırıcılar	Paraben Çeşitleri	CE	[677]
Gıda	Etil, Propil-, Butil Paraben	LLME	[678]
göğüs kanser dokusu	Etil-, Propil-, Butil-Paraben	GC	[679]
Kozmetik	Etil-, Propil- Paraben	GC	[680]
Kozmetik	Parabenler	GC	[681]
Soya sosları	Etil-, Propil-, Butil -Paraben	CE	[682]
Kozmetik ürünleri	Etil-, Propil- Paraben	Elektroanalitik	[683]
Kozmetik	etil-izopropil- propil- n- bütül paraben	GC	[684]
Farmasötik formülasyon	Etil-Propil-Butil Paraben	IMS, SPME	[685]
İlaç	Propil Paraben, Diprofilin	Kemometri- UV Spektrofotometri	[686]
İlaç	Propil Paraben, Salbutamol Sülfat	Spektrofotometri- Kemometri	[687]

Çizelge 2.10 Metil parabenin diğer yöntemlerle analizleri (devamı)

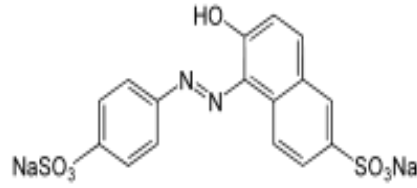
Su örnekleri	Etil, Propil, Bütil, Benzil- Paraben	GC	[688]
Çocuk şurupları	Paraben, Benzoik Asit	UV spektrofotometri	[689]
Çevre , su sistemleri	Etil- Propil Paraben	Voltametri, Kronoamperometri	[690]
Gıda örnekleri	Etil- Propilparaben	Akış enjeksiyon-kemilüminesans	[691]
İnsan parmak derisi	Etil-Propil Paraben	GC	[692]
Nazal solüsyonlar	Difenhidramin, Nafazolin	Spektrofotometri- Kemometri	[693]
Oftalmik solüsyonlar	Kloramfenikol, Antipirin, Timerosal	Spektrofotometri- Kemometri	[694]
Farmasötik preparat	-	Spektroflorimetri	[695]
Sıvı gıdalar	Etil Paraben, Sorbik-Dehidroasetik- Benzoik Asit	GC	[696]
Gıda ve farmasötik formülasyon	Propil Paraben Benzoik-Sorbik Asit	TLC	[697]
Gıda, içecekler	-	Fluoresans spektroskopisi	[698]
Sıvı ürünler	Parabenler	TLC	[699]

2.4.3 Sunset Sarısı

2.4.3.1 Genel Özellikleri

Kapalı Formülü: $C_{16}H_{10}N_2Na_2O_7S_2$

Yapısal Formülü:



Şekil 2.5 Sunset sarısının yapısal formülü

Renk ve Görünüş: Turuncu -Kırmızı granül veya toz

Erime Noktası: 300 °C

Molekül Ağırlığı: 452.36

E numarası: 110

2.4.3.2 Kullanım Amacı

Sarı renklendirici olarak unlu gıdalar, pasta, tatlı, çerez, dondurma, içecek, konserve balık, hazır çorba ve bazı şurup cinsi ilaçların üretiminde kullanılır.

2.4.3.3 Zararları

Sunset sarısı kullanımı; kanser oluşma riskini artırabildiği gibi hiperaktivite, davranış bozuklukları ve ruh hali değişimlerine sebep olabilir. Diğer yandan uyku bozuklukları ve tansiyon sorunlarını tetikleyebilir; ürtiker, astım ve sindirim sorunlarını da ortaya çıkarabilir. Özellikle beyin, merkezi sinir sistemi, sindirim sistemi, cilt sağlığı, kalp ve solunum sistemini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Norveç'te kullanımı yasaklanmıştır. [700]. Astım hastalığını artırır. Benzoatlar ile birlikte kullanıldığında çocuklarda hiperaktiviteye yol açabilir. Ayrıca kurdeşen, rinit (burun akması), burun tıkanıklığı, alerji, böbrek tümörü, kromozom hasarı, karın ağrısı, bulantı ve kusma, hazımsızlık ve iştahsızlığa neden olur.

2.4.3.4 Miktar Tayin Yöntemleri

Sunset sarısı özellikle gıda örneklerinde analiz edilmiştir. HPLC'nin yanısıra tercih edilen teknikler spektrofotometrik ve elektroanalitiktir. Sunset Sarısının HPLC ile analizleri Çizelge 2.11'de, diğer analitik yöntemlerle analizleri Çizelge 2.12'de verilmiştir. Ayrıca 2019 yılında Food Chemistry dergisinde yayınlanan bir makalede çeşitli katkı maddelerinin analizine yönelik çalışmalar derlenmiştir. [636]

Çizelge 2.11 Sunset sarısının HPLC ile analizleri

Örnek	Diğer Madde	Kolon	Hareketli Faz	Dedektör	Kaynak
Gıda Örneği	Allura, Tartrazin, Kinolin Sarı	C8	Asetonitril, metanol asetat tamponu	UV	[701]
Limon sosu, limonata	Kinolin Sarı, potasyum sorbit	C18	Asetonitril, sodyum asetat trihidrat	DAD	[702]
Gıda örneği	Amarant	C18	Metanol, amonyum asetat tamponu	UV	[703]
Havyar	-	C18	Metanol, sodyum asetat tamponu	DAD	[704]
Dondurma	Asit kırmızı 18	C18	Sodyum fosfat/borat	DAD	[705]
Gıda	Brilliant mavi, tartrazin	C18	Amonyum asetat tampon, metanol	UV-DAD	[706]
Gıda	Asit kırmızı 18, tartrazin	C18	Amonyum asetat tamponu, metanol	DAD	[707]
Gıda	Amarant, brillant mavi, tartrazin	C18	Metanol, sodyum fosfat tamponu	UV	[708]

Çizelge 2.12 Sunset sarısının diğer yöntemlerle analizleri

Örnek	Diğer Madde	Analiz Yöntemi	Kaynak
Gıda ürünleri	-	Voltametri	[709]
Farmasötik ürünler	-	Densitometri	[710]
Gazlı içecekler	-	IR spektrofotometrisi	[711]
Alkolsüz içecekler	-	Spektrofotometri	[712]
Gıda ürünleri	-	UV spektrofotometri	[713]
Meyve suyu, şarap	-	Spektrofotometri	[714]
Meyve suyu, şeker	-	CE	[715]
Gıda ürünleri	-	CE	[716]
Kiraz kompostosu	Eritrosin	CE	[717]

Çizelge 2.12 Sunset sarısının diğer yöntemlerle analizleri (devamı)

Gıda ürünleri	-	Kemometri	[718]
Gıda ürünleri	-	Elektrokinetik kromatografi	[719]
Toz içecek	Riboflavin	Spektrofotometri	[720]
Dondurma	-	CE	[721]
Somon	Ponso 4r	Spektrofotometri	[722]
Gıda ürünleri	-	Spektrofotometri	[723]
İlaç	Eritrosin	Türev spektrofotometrisi	[724]
Gıda ürünleri	-	CE	[725]
Jelatin tozu	Ponso 4r	Türev spektrofotometrisi	[726]
İlaç	-	Kromatografi	[727]
Serinletici içecekler	-	Voltametri	[728]
Alkolsüz içecek	-	Spektrofotometri	[729]
Gıda-kozmetik	-	Spektrofotometri	[730]
Şekerleme ürünleri	-	Elektrokinetik kromatografi	[731]
Mantar	-	Polarografi	[732]
Gıda örnekleri	Allura, karamel, tartrazin	Kemometri	[733]
Jelatin, toz içecek	Tartrazin	Voltametri	[734]
Gıda örnekleri	Ponso 4r, tartrazin	Türev spektrofotometrisi	[735]
Toz içecek	Tartrazin	Spektrofotometri	[736]
Atık su, gıda	Tartrazin	Sıvı-sıvı ekstraksiyonu	[737]
Gıda ürünleri	Tartrazin	Türev spektrofotometri	[738]
Gıda ürünleri	Tartrazin	UV spektrofotometrisi	[739]
Gıda ürünleri	Brillant mavi, Tartrazin	Türev spektrofotometri	[740]
İçecek örnekleri	Tartrazin	UV spektrofotometrisi	[741]
Gıda örnekleri	Tartrazin	TLC	[742]
Gıda örnekleri	Allura, Tartrazin	Voltametri	[743]
Gıda örnekleri	Allura kırmızısı	Spektrofotometri	[744]
Gıda örnekleri	Tartrazin	Türev spektrofotometri	[745]
Multivitamin tablet	Tartrazin	Spektrofotometri	[746]
Meyve suyu	Allura, tartrazin	Kemometri	[747]

Çizelge 2.12 Sunset sarısının diğer yöntemlerle analizleri (devamı)

Gıda ürünleri	Brillant mavi, Allura kırmızısı	CE	[748]
Alkolsüz toz içecek	Allura kırmızısı, tartrazin	Türev spektrofotometri	[749]
Jelatin tozu	Tartrazin	Türev spektrofotometri	[750]
Gıda ürünleri	Tartrazin, ponzo 4R	Spektrofotometri	[751]
Gıda ürünleri	Tartrazin	Spektrofotometri	[752]
	Tartrazin	Türev Spektrofotometri	[753]
İçecek	Tartrazin	Voltametri	[754]
Alkolsüz içecekler	Tartrazin	Voltametri	[755]
Alkolsüz içecek	Tartrazin	Voltametri	[756]
Gıda ürünleri	-	Türev spektrofotometri	[757]
Şurup ve tabletler	Kinolin Sarısı	Türev spektrofotometri	[758]
Şekerleme ürünleri	Tartrazin, Ponzo 4R	Türev spektrofotometri	[759]
Boya	Tartrazin	Türev spektrofotometri	[760]
Gıda ürünleri	Tartrazin	Spektrofotometri	[761]
Kozmetik	Tartrazin	Türev spektrofotometri	[762]
Gıda ürünleri	Kinolin Sarısı	Türev spektrofotometri	[763]
Gıda ürünleri	Brillant mavisi, Tartrazin	Türev spektrofotometri	[764]
Gıda ürünleri	Kinolin Sarısı	Spektrofotometri	[765]
Gıda ürünleri	Kinolin Sarısı, Tartrazin	Türev spektrofotometri	[766]
Alkolsüz içecekler	Tartrazin	Polarografi	[767]

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Kullanılan Maddeler

Psödoefedrin Hidroklorür (PSE), Sodyum Benzoat (SB), Metil Paraben (MP) ve Sunset Sarısı (SS), Dihidrojen potasyum fosfat, dipotasyum hidrojen fosfat, HPLC saflıkta asetonitril, metanol, ultra saflıkta su.

3.2 Kullanılan Çözeltiler

Psödoefedrin Hidroklorür çözeltisi (1000 µg mL⁻¹): 0,1 g Psödoefedrin Hidroklorür tartılarak bir miktar saf su ile çözüldü. 100 mL'lik balon jojede hacmine saf su ile tamamlandı.

Metil Paraben çözeltisi (100 µg mL⁻¹): 0,01 g Metil Paraben bir miktar metanolde çözülerek 100 mL'lik balon jojede hacmine metanol ile tamamlandı.

Sodyum Benzoat çözeltisi (100 µg mL⁻¹): 0,01 g Sodyum Benzoat bir miktar saf su ile çözülerek 100 mL'lik balon jojede hacmine metanol ile tamamlandı.

Sunset Sarısı çözeltisi (100 µg mL⁻¹): 0,01 g Sunset Sarısı bir miktar saf suda çözülerek 100 mL'lik balon jojede hacmine saf su ile tamamlandı.

Dipotasyum Hidrojen Fosfat (0,025 M): 4,35 gr dipotasyum hidrojen fosfat tartılıp bir miktar saf su ile çözüldü. 1000 mL'lik balon jojede hacmine saf su ile tamamlandı.

Dihidrojen Potasyum Fosfat (0,025 M): 3,4 gr dihidrojen potasyum fosfat tartılıp bir miktar saf su ile çözüldü. 1000 mL'lik balon jojede hacmine saf su ile tamamlandı.

Fosfat Tamponu (pH: 6,4) 0,025 M dipotasyum hidrojen fosfat üzerine 0,025 M dihidrojen potasyum fosfat eklenerek pH metre ile ilgili pH' a ayarlandı.

3.3 Kullanılan Cihazlar

PH metre ve cam elektrodu (WTW, 3310 model, Almanya), Chiltern magnetik karıştırıcı, Sartorius analitik terazi (0,1 mg'a kadar duyarlı), Milli-Q® Elix Su Saflaştırma sisemi (Milford, MA, USA), Anzak ultrasonik banyo, hamilton enjektör, 4,6mmx 150mmx5 µm İntersil C18 kolon (GL Sciences, Japonya), LC-10 AT VP pompa, SPD-M20A UV-VIS dedektör, SIL-20 AC enjeksiyon ve bilgisayar sisteminden oluşan Shimadzu HPLC sistemi.

3.4 HPLC Verilerine Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri Uygulanarak Analiz

3.4.1 Kromatografik Şartlar

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının ayrı ayrı ve karışım olarak kromatogramlarını almak amacı ile 10 mL'lik balon jojeye 1000 µg mL⁻¹ psödoefedrin hidroklorür çözeltisinden 0,6 mL, 100 µg mL⁻¹ sodyum benzoat ve 100 µg mL⁻¹ metil paraben çözeltilerinden 1'er mL ve 100 µg mL⁻¹ Sunset Sarısı çözeltisinden 0,3 mL alındıktan sonra su ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan çözeltiler C18 kolonda 1,5 mL min⁻¹ akış hızında su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile 190-500 nm dalga boyuna ayarlanmış HPLC-DAD sisteminde kromatografiye edildi. Sonuçlar Bölüm 4.1.1'de verilmiştir.

3.4.2 Kalibrasyon Setinin Hazırlanması ve Analizi

Çok seviyeli çok faktörlü deneysel tasarıma [771] göre 25 örnekli kalibrasyon setini oluşturmak amacı ile 10 mL'lik balon joje içersine 1000 µg mL⁻¹ psödoefedrin hidroklorür çözeltisinden 0,4-0,8 mL, 100 µg mL⁻¹ sodyum benzoat ve 100 µg mL⁻¹ metil paraben çözeltilerinden 0,8-1,2 mL ve 100 µg mL⁻¹ sunset sarısı çözeltisinden 0,1-0,5 mL alındıktan sonra hareketli faz ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan kalibrasyon seti Çizelge 3.1'de verilmiştir. Hazırlanan çözeltiler C18 kolonda 1,5 mL dak⁻¹ akış hızı ile su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile 190-500 nm dalga boyuna ayarlanmış HPLC-DAD sisteminde kromatografiye edildi. 2,5 dakikalık analiz süresi içersinde 1,2 nm de bir 0,64 saniye aralıklarla absorbans değerleri okundu. Bu şekilde kalibrasyon setindeki

her bir çözelti için 235 zaman ve 250 dalga boyu noktasından oluşan 235x250x25 boyutlarında 3 boyutlu veri matrisi elde edildi. Aynı dalga boyuna ait farklı zamanlardaki absorban değerleri toplanarak bu matris, 2 boyutlu veri matrisine dönüştürüldü. Elde edilen veri matrisi çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri olan PCR ve PLS ile ayrı ayrı çözümlenerek kalibrasyon modelleri oluşturuldu. Oluşturulan kalibrasyon modelleri kullanılarak kalibrasyon çözeltilerinin konsantrasyonu hesaplandı. Elde edilen teorik konsantrasyon değerleri ile gerçek konsantrasyonlar istatistiksel olarak karşılaştırılarak kalibrasyon modelinin uygunluğu test edildi. Sonuçlar Bölüm 4.1.2’de verilmiştir.

3.4.3 Validasyon

3.4.3.1 Gün içi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin, gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliğini incelemek amacı ile kalibrasyon setinin içinde olacak şekilde 3 ayrı konsantrasyon seçildi. Seçilen konsantrasyondaki çözeltileri hazırlamak için 10 mL’lik balon jöjeye 1000 µg mL⁻¹ psödoefedrin hidroklorür çözeltisinden I. seviye için 0,5 mL; II. seviye için 0,6 mL; III. seviye için 0,7 mL, 100 µg mL⁻¹ metil paraben ve 100 µg mL⁻¹ sodyum benzoat çözeltilerinden I. seviye için 0,9 mL; II. seviye için 1,0 mL; III. seviye için 1,1 mL, 100 µg mL⁻¹ sunset sarısı çözeltilerinden I. seviye için 0,2 mL; II. seviye için 0,3 mL; III. seviye için 0,4 mL konularak hacmine su ile tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin, gün içi tekrarlanabilirlik için aynı gün içerisinde 3 kez, günler arası tekrarlanabilirlik için 4 farklı günde bir kez C18 kolonda 1,5 mL dak⁻¹ akış hızı ile su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile kromatogramları alındı. PLS ve PCR yöntemleri kullanılarak geliştirilen kalibrasyon modelleri yardımı ile maddelerin konsantrasyonları bulundu. % geri kazanım, RMSD ve % REP değerleri hesaplandı. Sonuçlar Bölüm 4.1.3.1’de verilmiştir.

3.4.3.2 Doğruluk

Psödoefedrin hidroklorür, metil paraben, sodyum benzoat, sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin doğruluğunu incelemek amacı ile öncelikle bu maddeleri içeren şuruptan 1,0 mL, 100 mL’lik balon jöjeye konularak örnek çözeltisi

hazırlandı. Hazırlanan örnek çözeltisinden 5 mL alınıp üzerine 1000 µg mL⁻¹ psödoefedrin hidroklorür çözeltisinden I. seviye için 0,2 mL; II. seviye için 0,3 mL; III. seviye için 0,4 mL, 100 µg mL⁻¹ sodyum benzoat çözeltisinden I. seviye için 0,4 mL II. seviye için 0,5 mL; III. seviye için 0,6 mL, 100 µg mL⁻¹ metil paraben çözeltisinden I. seviye için 0,45 mL; II. seviye için 0,55 mL; III. seviye için 0,65 mL, 100 µg mL⁻¹ Sunset Sarısı çözeltilerinden I. seviye için 0,1 mL; II. seviye için 0,15 mL; III. seviye için 0,2 mL konularak 10 mL' lik balonjojede hacmine tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin kromatogramları, C18 kolonda 1,5 mL dak⁻¹ akış hızı ile su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile alındı. İşlem 3 kez tekrarlandı. PLS ve PCR yöntemleri kullanılarak geliştirilen kalibrasyon modeli yardımı ile maddelerin konsantrasyonları bulundu. % geri kazanım, RMSD ve % REP değerleri ve hesaplandı. Sonuçlar Bölüm 4.1.3.2'de verilmiştir.

3.4.3.3 Tanıma ve Tayin Sınırı (LOD, LOQ)

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben, sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin tanıma ve tayin sınırının hesaplanması için sinyal alınabilen en düşük konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerin kromatogramları, C18 kolonda 1,5 mL dak⁻¹ akış hızı ile su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile alındı. Absorbans değerleri okundu. İşlem 10 kez tekrarlandı. Standart sapma hesaplandı. Standart sapmanın, tanıma sınırı için 3 katı, tayin sınırı için 10 katına karşılık gelen madde konsantrasyonları kalibrasyon modeli yardımıyla bulundu. Sonuçlar Bölüm 4.1.3.3'de verilmiştir.

3.4.4 Örnek Analizi

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı karışımının birarada analizi için, bu maddeleri içeren şurup örneğinden 1 mL alınarak 100 mL'ye seyreltildi. Hazırlanan örnek çözeltisinin kromatogramı, C18 kolonda 1,5 mL dak⁻¹ akış hızı ile su/asetonitril (60/40) hareketli fazı ile alındı. İşlem 7 kez tekrarlandı. PLS ve PCR yöntemleri kullanılarak geliştirilen kalibrasyon modeli yardımı ile maddelerin konsantrasyonları bulundu. %RSD değerleri hesaplandı. Sonuçlar Bölüm 4.1.4'te verilmiştir.

3.5 Analiz Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı karışımını birarada içeren şurup örneği literatürde var olan HPLC yöntemi [768] kullanılarak analiz edildi. Bu amaçla şurup örneğinden 1 mL alınarak milli-Q su ile 100 mL'ye seyreltildi ve membran filtreden geçirildi. 7 ayrı örnek, işlem tekrarlanarak hazırlandı. Hazırlanan örnekler C18 kolonda asetonitril/pH: 6,4 fosfat tamponu (85/15) hareketli fazı ile 1,5 mL dak⁻¹ akış hızında izokratik elüsyon tekniği kullanılarak kromatografiye edildi. Şuruptaki madde konsantrasyonları saptandı. Elde edilen değerler geliştirilen çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri PLS ve PCR ile elde edilmiş olan değerlerle karşılaştırıldı. Sonuçlar Bölüm 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Kalibrasyon seti

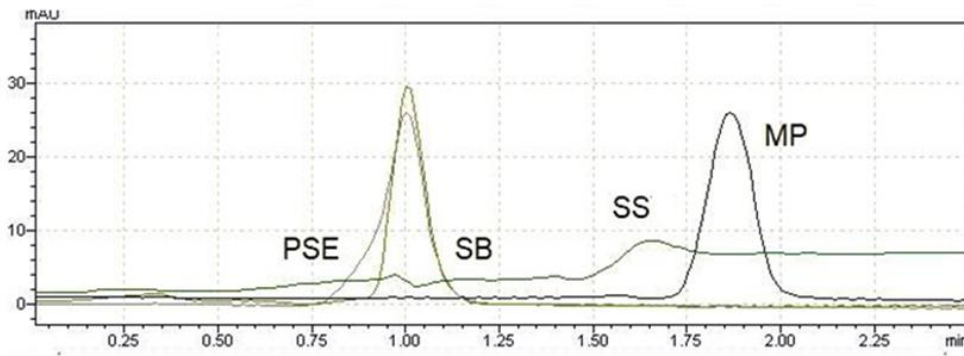
Örnek	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)
1	60	10	10	3
2	40	10	8	5
3	40	8	12	2
4	80	8	9	5
5	50	12	12	3
6	80	9	10	2
7	60	12	9	2
8	50	10	9	4
9	50	9	11	5
10	70	9	12	3
11	80	11	11	3
12	70	12	10	5
13	60	11	12	5
14	80	10	12	1
15	80	12	8	4
16	40	12	11	1
17	40	8	8	3
18	40	11	10	4
19	60	8	11	4
20	70	10	11	2
21	70	11	9	1
22	50	11	8	2
23	40	9	9	3
24	50	8	10	1
25	60	9	8	1

SONUÇ VE ÖNERİLER

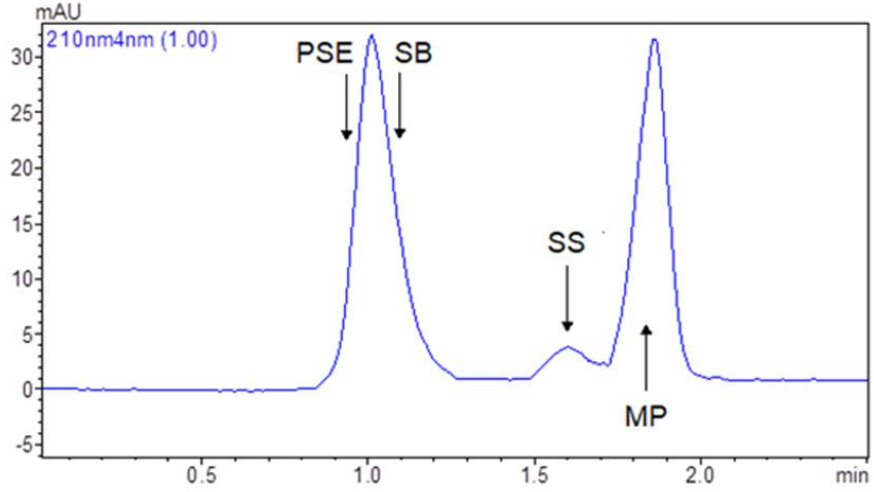
4.1 HPLC Verilerine Çok Değişkenli Kalibrasyon Yöntemleri Uygulanarak Analiz

4.1.1 Kromatogram-Spektrokromatogram

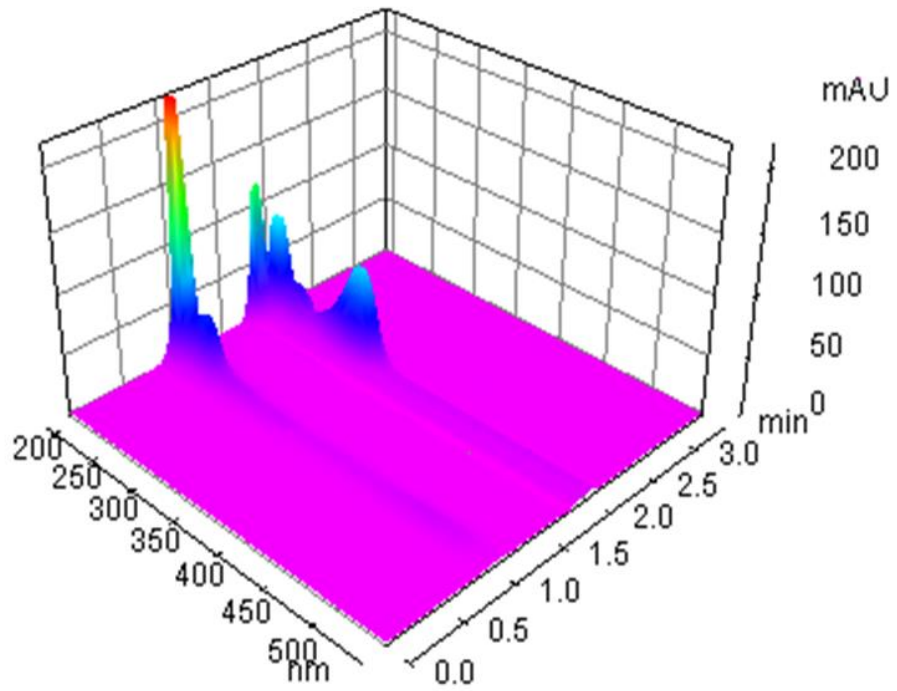
Bölüm 3.4.1’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalar sonucunda psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının saf hallerine ait 210 nm de elde edilen kromatogramları Şekil 4.1’de verilmiştir. Bu maddelerden oluşan karışıma ait 210 nm deki kromatogram Şekil 4.2’de, 3 boyutlu spektrokromatogramı Şekil 4.3’te görülmektedir.



Şekil 4.1 $60 \mu\text{g mL}^{-1}$ psödoefedrin hidroklorür, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ sodyum benzoat, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ metil paraben ve $3 \mu\text{g mL}^{-1}$ sunset sarısının 210 nm’deki üst üste çakışmış kromatogramları



Şekil 4.2 $60 \mu\text{g mL}^{-1}$ psödoefedrin hidroklorür, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ sodyum benzoat, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ metil paraben ve $3 \mu\text{g mL}^{-1}$ sunset sarısından oluşan karışımın 210 nm'deki kromatogramı



Şekil 4.3 $60 \mu\text{g mL}^{-1}$ psödoefedrin hidroklorür, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ sodyum benzoat, $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ metil paraben ve $3 \mu\text{g mL}^{-1}$ sunset sarısı karışımının 3 boyutlu spektrokromatogramı

4.1.2 Kalibrasyon Setinin Analizi

Bölüm 3.4.2’de anlatıldığı şekilde oluşturulan kalibrasyon modelinin uygunluğunu kanıtlamak için yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen istatistiksel değerler Çizelge 4.1 de verilmiştir.

Çizelge 4.1 PLS ve PCR kalibrasyonlarına ait istatistiksel parametreler

Kalibrasyon modellerine ait parametreler								
(Faktör=2)	PLS-2				PCR			
	PSE	SB	MP	SS	PSE	SB	MP	SS
PRESS*	64,88	0,88	1,43	0,61	87,61	1,17	1,81	0,77
RMSD	1,611	0,188	0,239	0,156	1,872	0,216	0,269	0,176
%REP	2,68	1,88	2,39	5,20	3,12	2,16	2,69	5,87
R ²	0,9870	0,9823	0,9714	0,9878	0,9825	0,9767	0,9638	0,9845

4.1.3 Validasyon

4.1.3.1 Gün İçi ve Günler Arası Tekrarlanabilirlik

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin, gün içi ve günler arası tekrarlanabilirliği incelemek amacı ile Bölüm 3.4.3.1’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen değerler PLS-2 (kısmi en küçük kareler yöntemi) gün içi tekrarlanabilirlik için Çizelge 4.2’de, PLS-2 (kısmi en küçük kareler yöntemi) günler arası tekrarlanabilirlik için Çizelge 4.3’te, PCR gün içi tekrarlanabilirlik için Çizelge 4.4’te, PCR günler arası tekrarlanabilirlik için Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 PLS-2 Gün içi tekrarlanabilirlik

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	50	60	70	9	10	11	9	10	11	2	3	4
1	51,55	61,00	67,26	8,86	10,33	11,08	8,89	10,36	11,11	2,07	3,07	3,72
2	51,90	58,69	67,10	8,69	10,01	11,08	8,72	10,04	11,10	2,02	3,01	3,87
3	52,03	59,68	68,15	8,72	10,15	11,17	8,74	10,02	11,20	2,00	3,00	3,79
ort	51,83	59,79	67,50	8,76	10,16	11,11	8,78	10,14	11,13	2,03	3,03	3,79
S. sapma	0,25	1,16	0,57	0,09	0,16	0,05	0,09	0,19	0,05	0,04	0,04	0,07
%RSD	0,49	1,94	0,84	1,03	1,57	0,45	1,02	1,88	0,45	1,97	1,32	1,84
RMSD	1,89			0,20			0,20			0,13		
%REP	3,15			2,00			2,00			4,33		
%Rec	99,52			100,10			100,20			98,33		

Çizelge 4.3 PLS-2 Günlük tekrarlanabilirlik

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	50	60	70	9	10	11	9	10	11	2	3	4
1	51,83	59,78	69,07	8,64	9,82	10,88	8,66	10,14	10,90	2,10	3,02	3,92
2	51,22	58,02	67,18	8,76	10,00	11,11	8,77	9,77	11,14	2,05	2,94	3,73
3	52,20	58,15	66,31	8,75	10,16	11,01	8,60	10,17	11,03	2,08	2,93	3,83
4	51,14	59,79	67,50	8,67	9,74	10,92	8,78	9,86	10,95	2,03	3,05	3,79
ort	51,60	58,94	67,52	8,71	9,93	10,98	8,70	9,99	11,01	2,07	2,99	3,81
S.sapma	0,51	0,98	1,15	0,06	0,19	0,10	0,09	0,20	0,10	0,03	0,06	0,07
%RSD	0,99	1,66	1,70	0,69	1,91	0,91	1,03	2,00	0,91	1,45	2,00	1,84
RMSD	1,72			0,18			0,18			0,11		
%REP	2,87			1,80			1,80			3,67		
%Rec	98,92			98,70			98,98			98,67		

Çizelge 4.4 PCR Gün içi tekrarlanabilirlik

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	50	60	70	9	10	11	9	10	11	2	3	4
1	51,53	61,02	67,20	8,94	10,28	11,03	8,85	10,33	11,11	2,05	3,05	3,77
2	51,92	58,67	67,17	8,75	10,11	11,07	8,73	10,08	11,01	2,01	2,99	3,85
3	52,04	59,65	68,25	8,78	10,03	11,15	8,78	10,03	11,12	2,02	3,02	3,81
ort	51,83	59,78	67,54	8,77	10,14	11,08	8,79	10,15	11,08	2,03	3,02	3,81
S. sapma	0,27	1,18	0,61	0,16	0,13	0,06	0,06	0,16	0,06	0,02	0,03	0,04
%RSD	0,52	1,97	0,90	1,82	1,28	0,54	0,68	1,58	0,54	0,99	0,99	1,05
RMSD	1,88			0,19			0,18			0,11		
%REP	3,13			1,90			1,80			3,67		
%Rec	99,53			99,98			100,04			98,41		

Çizelge 4.5 PCR Günlü arası tekrarlanabilirlik

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	50	60	70	9	10	11	9	10	11	2	3	4
1	51,83	59,78	69,10	8,59	9,92	10,85	8,65	10,15	10,93	2,11	3,02	3,95
2	51,18	58,05	67,15	8,77	10,27	11,06	8,75	9,75	11,13	2,05	2,91	3,8
3	52,24	58,10	66,41	8,68	10,14	11,08	8,63	10,13	11,08	2,07	2,93	3,81
4	51,13	59,84	67,54	8,65	9,84	10,97	8,79	9,89	10,97	2,03	3,01	3,79
ort	51,60	58,94	67,55	8,67	10,04	10,99	8,71	9,98	11,03	2,07	2,97	3,84
S. sapma	0,54	1,00	1,13	0,07	0,20	0,10	0,08	0,19	0,09	0,03	0,06	0,07
%RSD	1,05	1,70	1,67	0,81	1,99	0,91	0,92	1,90	0,82	1,45	2,00	1,82
RMSD	2,27			0,20			0,18			0,10		
%REP	3,78			2,00			1,80			3,33		
%Rec	98,94			98,96			99,04			98,56		

4.1.3.2 Doğruluk

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben, sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin doğruluğunu incelemek amacı ile Bölüm 3.4.3.2’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen değerler PLS için Çizelge 4.6’da, PCR için Çizelge 4.7’te verilmiştir.

Çizelge 4.6 PLS Doğruluk testi sonuçları

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	20,00	30,00	40,00	4,00	5,00	6,00	4,50	5,50	6,50	1,00	1,50	2,00
Konulan	20,00	30,00	40,00	4,00	5,00	6,00	4,50	5,50	6,50	1,00	1,50	2,00
Bulunan	21,51	30,11	37,81	4,01	5,14	5,88	4,56	5,59	6,82	0,95	1,47	2,02
	20,19	32,10	38,96	4,32	4,83	5,62	4,63	5,35	6,51	0,97	1,46	2,05
	19,66	31,75	40,25	4,06	5,01	5,92	4,57	5,67	6,79	0,94	1,47	1,93
RMSD	1,33			0,19			0,17			0,04		
%REP	4,40			3,80			3,09			2,67		
%Rec	100,87			99,80			102,00			98,00		

Çizelge 4.7 PCR Doğruluk testi sonuçları

Madde	PSE ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SB ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			MP ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			SS ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	20,00	30,00	40,00	4,00	5,00	6,00	4,50	5,50	6,50	1,00	1,50	2,00
Konulan	20,00	30,00	40,00	4,00	5,00	6,00	4,50	5,50	6,50	1,00	1,50	2,00
Bulunan	20,27	29,48	38,49	4,22	4,99	6,01	4,69	5,62	6,73	0,94	1,45	2,03
	21,11	28,08	38,03	3,88	4,95	6,38	4,63	5,56	6,50	0,96	1,48	2,07
	21,70	28,61	38,69	4,02	5,24	6,19	4,55	5,42	6,76	0,95	1,47	1,95
RMSD	1,41			0,18			0,15			0,05		
%REP	4,70			3,60			2,73			3,33		
%Rec	97,94			102,00			102,00			98,67		

4.1.3.3 Tanıma ve Tayin Sınırı (LOD-LOQ)

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben, sunset sarısının bir arada analizi için geliştirilen yöntemin tanıma ve tayin sınırlarının belirlenmesi için Bölüm 3.4.3.3'te anlatıldığı gibi yapılan çalışmalar sonucunda Çizelge 4.8'teki değerler elde edilmiştir.

Çizelge 4.8 LOD-LOQ değerleri

Yöntem	PLS-2				PCR			
	PSE	SB	MP	SS	PSE	SB	MP	SS
LOD($\mu\text{g mL}^{-1}$)	0,40	0,13	0,11	0,10	0,43	0,15	0,12	0,11
LOQ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	1,33	0,43	0,37	0,33	1,43	0,50	0,40	0,37

4.1.4 Örnek Analizi

Şurup örneğindeki psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı miktarını belirlemek amacı ile bölüm 3.4.4'te anlatıldığı gibi yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar Çizelge 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.9 Şurup örneğinin PLS-2 ve PCR ile analizi

i	PSE (mg mL^{-1})		SB (mg mL^{-1})		MP (mg mL^{-1})		SS (mg mL^{-1})	
	PLS-2	PCR	PLS-2	PCR	PLS-2	PCR	PLS-2	PCR
1	5,869	5,892	0,991	0,989	0,866	0,873	0,342	0,339
2	5,996	5,985	0,965	0,987	0,884	0,884	0,339	0,343
3	6,038	6,043	0,954	0,993	0,893	0,893	0,352	0,342
4	6,030	6,177	0,989	0,996	0,877	0,887	0,343	0,345
5	5,855	5,943	0,997	0,997	0,879	0,876	0,335	0,346
6	5,815	5,912	0,990	0,955	0,875	0,880	0,349	0,345
7	6,105	6,025	0,962	0,991	0,892	0,894	0,348	0,341
X(ortalama)	5,958	5,997	0,978	0,987	0,882	0,884	0,344	0,343
S	0,111	0,097	0,017	0,014	0,011	0,008	0,006	0,002
%RSD	1,86	1,62	1,77	1,47	1,23	0,91	1,74	0,73

4.2 Analiz Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Psödoefedrin hidroklorür, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısı karışımının birarada analizi için geliştirilen çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri PLS ve PCR yöntemlerinin literatürdeki HPLC yöntemi ile karşılaştırılması için Bölüm 3.5'te anlatıldığı gibi yapılan çalışma sonucu elde edilen istatistiksel veriler Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10 Yöntemlerin karşılaştırması

N1=N2=7	PLS-2				PCR				Klasik HPLC			
	PSE	SB	MP	SS	PSE	SB	MP	SS	PSE	SB	MP	SS
ortalama (mg mL ⁻¹)	5,958	0,978	0,882	0,344	5,997	0,987	0,884	0,343	5,985	0,983	0,880	0,341
Standart sapma	0,111	0,017	0,011	0,006	0,097	0,014	0,008	0,002	0,057	0,013	0,007	0,004
t testi	0,57	0,62	0,41	1,10	0,28	0,55	0,99	1,18	T ₁₂ ^{0,05} _{kritik} = 2,16, F _{6,6} ^{0,05} _{kritik} = 4,28			
F testi	3,79	1,71	2,46	2,25	2,89	1,15	1,30	4,00				

4.3 Tartışma

Bu çalışmada etken madde olan psödoefedrin hidroklorür ve katkı maddeleri olan, sodyum benzoat, metil paraben ve sunset sarısının birarada tayini için DAD- HPLC verilerine çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri olan PLS ve PCR uygulayarak geliştirilen analiz yöntemi ile 2,5 dakikada analiz gerçekleştirilmiştir.

Geliştirilen kalibrasyon modelinin uygunluğunu kanıtlamak için regresyon analizleri yapılmıştır. Regresyon katsayılarının uygun olduğu görülmüştür.

Geliştirilen yöntemin kesinliğini kanıtlamak için belirlenen konsantrasyon aralığı içinde olacak şekilde 3 farklı konsantrasyonda sentetik karışımlar hazırlanmış ve farklı zamanlarda analiz edilmiştir. Kabul edilebilirlik için üst limit olan % 2'nin altında RSD değerleri elde edilmiştir.

Çalışılan yöntemin doğruluğunu kanıtlamak için yapılan çalışmalarda, şurup numunesi üzerine 3 farklı konsantrasyonda maddelerin belirlenen ve bilinen miktarları ilave edilmiş, yapılan analizlerde elde edilen % geri kazanım değerleri kabul edilebilir sınırlar içinde (95-105) olduğu görülmüştür.

Geliştirilen HPLC yöntemi piyasada bulunan ‘Rinogest’ adlı şurup numunesine uygulanmıştır. Örneklerin tekrarlanan analizlerinde kabul edilebilir sınırlar içinde % RSD değerleri elde edilmiştir. Geliştirilen çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri ile elde edilen şurup örneğindeki analiz sonuçları literatürdeki HPLC yöntemi ile elde edilen analiz sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında %95 güvenilirlik düzeyinde ortalamalar ve tekrarlanabilirlik açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri ile literatürdeki HPLC yönteminden daha kolay bir hareketli faz sistemi kullanılarak 4 dakika daha kısa sürede analiz gerçekleştirilmiştir.

Şurup numunesinde analizi yapılan katkı madde miktarlarının da belirlenen sınırlara uygun olduğu görülmüştür. (Sodyum Benzoat <%0,10; Metil Paraben<%0,18; Sunset Sarısı<1 mg/kg ADI). Bu tez kapsamında, yapılan çalışmalarda geliştirilen analiz yönteminin geçerliliği kanıtlanmış olup kalite kontrol laboratuvarlarındaki rutin analizlerde ve içerik olarak benzer örneklerin analizlerinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Bozdoğan, A.; Özdemir, D., Short Course In Chemometrics, 08-11 Ekim 2011, Antalya
- [2] Dinç, E, (2007).“Kemometri çok değişkeli kalibrasyon yöntemleri”, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 27(1):61-92.
- [3] Saad, A.S., Al Alamein, A.M.A., Galal, M.M. ve Zaazaa H.E. (2018).“Traditional versus advanced chemometric models for the impurity profiling of paracetamol and chloroxazone: Application pure and pharmaceutical dosage”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 205: 376-380.
- [4] Manfredi, M., Robotti, E., Quasso, F., Mazzucco, E., Calebrese, G. ve Marengo, E., (2018). “Fast classification of hazelnut cultivars through portable infrared spectroscopy and chemometrics”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 189:427-435.
- [5] Belal, F., Ibrahim, F., Sheribah, Z.A. ve Alaa H. (2018). “Newspectrophotometric chemometric assisted methods for the simultaneous determination of imatinib, gemifloxacin, nalbuphine and naproxen in pharmaceutical formulations and human urine”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 198: 51-60.
- [6] Tawakkol, S.M., El-Zeiny M.B. ve Hemdan A. (2017). “Full spectrum and selected spectrum based chemometric methods for the simultaneous determination of cinnarizine and dimenhydrinate in laboratory mixtures and pharmaceutical dosage form”, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 17: 892-896.
- [7] Gu, D. C., Zou, M.J., Guo, X.X., Yu, P., Lin, Z., W., Hu, T., Wu, Y.F., Liu, Y., Gan, J.H., Sun, S.Q., Wang, X.C. ve Xu, C.H., (2017). “A rapid analytical and quantitative evaluation of formaldehyde in squid based on tri step ir and partial least squares”, Food Chemistry, 229: 458-463.

- [8] Mohammed, A.I., Abd-Motagaly, A.M.E., Ahmed, O.A., Amin, S. ve Ali, A.I.M. (2017). "Investigation of drug polymer compatibility using chemometric assisted UV-spectrophotometry", *Pharmaceutics*, 9(1):7.
- [9] Marques, E.J.N., De Freitas, S.T., Pimentel, M.F. ve Pasquini, C. (2016). "Rapid and non-destructive determination of quality parameters in the 'Tommy Atkins' mango using a novel handheld near infrared spectrometer", *Food Chemistry*, 197:1207-1214.
- [10] Xu, S.X., Shi, X.H., Wang, M.Y. ve Zhao, Y.C., (2016). "Determination of rice root density at the field level using visible and near-infrared reflectance spectroscopy", *Geoderma*, 267: 174-184.
- [11] Del Campo, G., Zuriarrain, J., Zuriarrain, A. ve Berregi, I., (2016). "Quantitative determination of carboxylic acids, amino acids, carbohydrates, ethanol and hydroxymethylfurfural in honey by H-NMR", *Analytical Sciences*, 196:1031-1039.
- [12] Kamruzzaman, M., Makino, Y. ve Oshita, S, (2016). "Parsimonious model development for real-time monitoring of moisture in red meat using hyperspectral imaging", *Food Chemistry*, 196: 1084-1091.
- [13] El-Kosasy, A.M., Abdel-Aziz, O., Magdy, N. ve El Zahar, N.M., (2016). "Spectrophotometric and chemometric methods for determination of imipenem, ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone sodium phosphate, paracetamol and cilastatin sodium in human urine", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157: 26-33.
- [14] Godinho, R.B., Santos, M.C. ve Poppi, R.J., (2016). "Determination of fragrance content in perfume by Raman spectroscopy and multivariate calibration", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157:158-163.
- [15] Glavanovic, S., Glavanovic, M. ve Tomisic, V., (2016). "Simultaneous quantitative determination of paracetamol and tramadol in tablet formulation using UV spectrophotometry and chemometric methods", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 157:258-264.
- [16] Attia, K.A.M., Nassar, M.W.I., El-Zeiny, M.B. ve Serag, S., (2016). "Different spectrophotometric methods applied for the analysis of binary mixture of flucloxacillin and amoxicillin: A comparative study", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 156: 54-62.
- [17] Rohman, A., Windarsih, A., Riyanto, S., Sudjadi, A., Shahrel, A.S., Rosman, A.S. ve Yusoff, F.M., (2016). "Fourier transform infrared spectroscopy combined with multivariate calibrations for the authentication of Avocado Oil", *International Journal of Food Properties*, 19: 680-687.

- [18] Peng, B.Z., Ge, N., Cui, L. ve Zhao, H., (2016). "Monitoring of alcohol strength and titratable acidity of apple wine during fermentation using near-infrared spectroscopy", *LWT-Food Science and Technology*, 66: 86-92.
- [19] Kamruzzaman, M., Makino, Y. ve Oshita, S., (2016). "Hyperspectral imaging for real-time monitoring of water holding capacity in red meat", *LWT-Food Science and Technology*, 66: 685-691.
- [20] Yang, Z., Li, K., Zhang, M.M., Xin, D.L ve Zhang, J.H., (2016). "Rapid determination of chemical composition and classification of bamboo fractions using visible–near infrared spectroscopy coupled with multivariate data using partial least squares", *Biotechnology for Biofuels*, 9: 35.
- [21] Darwish, H.W., Hassan, S.A., Salem, M.Y ve El-Zeany, B.A., (2016). "Three different methods for determination of binary mixture of Amlodipine and Atorvastatin using dual wavelength spectrophotometry", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 154: 58-66.
- [22] Moustafa, A.A., Hegazy, M.A., Mohamed, D. ve Ali, O., (2016). "Evaluation of multivariate calibration models with different pre-processing and processing algorithms for a novel resolution and quantitation of spectrally overlapped quaternary mixture in syrup", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 154: 76-83.
- [23] Caetano, V.F., De Brito, L.R., Rohwedder, J.J.R., Pasquini, C., Pimentel, M.F ve Vinhas, G.M., (2016). "Determination of diethyleneglycol content and number of carboxylic end groups in poly (ethylene terephthalate) fibers using imaging and conventional near infrared spectroscopy", *Polymer Testing*, 49: 15-21.
- [24] Vershinin, V.I. ve Petrov, S.V., (2016). "The estimation of total petroleum hydrocarbons content in waste water by IR spectrometry with multivariate calibrations", *Talanta*, 148:163-169.
- [25] Heidarizadi, E. ve Tabaraki, R., (2016). "Simultaneous spectrophotometric determination of synthetic dyes in food samples after cloud point extraction using multiple response optimizations", *Talanta*, 148:237-246.
- [26] Hell, J., Prueckler, M., Danner, L., Henniges, U., Apprich, S., Rosenau, T., Kneifel, W ve Boehmdorfer, S., (2016). "A comparison between near-infrared (NIR) and mid-infrared (ATR-FTIR) spectroscopy for the multivariate determination of compositional properties in wheat bran samples", *Food Control*, 60: 365-369.
- [27] Vidal, L., Silva, S.G., Canals, A. ve Nobrega, J.A. (2016). "Tungsten coil atomic emission spectrometry combined with dispersive liquid–liquid

microextraction: A synergistic association for chromium determination in water samples”, *Talanta*, 148: 602-608.

- [28] Tarighat, M.A., (2016). “Orthogonal projection approach and continuous wavelet transform-feed forward neural networks for simultaneous spectrophotometric determination of some heavy metals in diet samples”, *Food Chemistry*, 192:548-556.
- [29] Chen, Y.M., Lin, P., He, J.Q., He, Y. ve Li, X.L., (2016). “Combination of the manifold dimensionality reduction methods with least squares support vector machines for classifying the species of Sorghum Seeds”, *Scientific Reports*,6:19917.
- [30] Bertone, E., Venturello, A., Giraud, A., Pellegrino, G. ve Geobaldo, F., (2016). “Simultaneous determination by NIR Spectroscopy of the roasting degree and Arabica/Robusta ratio in roasted and ground coffee”, *Food Control*, 59: 683-689.
- [31] Darwish, H.W., Elzanfaly, E.S., Saad, A.S. ve Abdelalam, E.B., (2016). “Full spectrum and selected spectrum based multivariate calibration methods for simultaneous determination of betamethasone dipropionate, clotrimazole and benzyl alcohol; development, validation and application on commercial dosage form”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 169:50-57.
- [32] Borrás, E., Ferré, J., Boque, R., Mestres, M., Acena, L., Calvo, A. ve Busto, O., (2016). “Olive oil sensory defects classification with data fusion of instrumental techniques and multivariate analysis”, *Food Chemistry*,203:314-322.
- [33] Borrás, E., Ferré, J, Boque, R., Mestres, M., Acena, L., Calvo, A. ve Busto, O., (2016). “Prediction of olive oil sensory descriptors using instrumental data fusion and partial least squares regression”, *Talanta*, 155: 116-123.
- [34] Zhang, C. H., Yun, Y. H., Zhang, Z. M. ve Liang, Y. Z., (2016). “Simultaneous determination of neutral and uronic sugars based on UV-Vis spectrometry combined with PLS”, *International Journal of Biological Macromolecules*, 87: 290-294.
- [35] Hu, H.Q., Xu, X.H., Liu, M.H., Tu, J.P., Huang, L., Huang, L., Yao, M.Y., Chen, TB ve Yang, P., (2015). “Determination of Cu in Shell of Preserved Egg by LIBS Coupled with PLS”, *Spectroscopy and Spectral Analysis*,35: 3500-3504.
- [36] Yu, S.L., Yuan, X.J., Yang, J., Yuan, J.T., Shi, J.H., Wang, Y., Chen, Y.W ve Gao, S.F., (2015). “Chemometric-assisted method for the simultaneous determination of malachite green and crystal violet in water based on absorbance–pH data generated by a homemade pH gradient apparatus”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 150: 403-408.

- [37] Berhe, D.T., Lawaetz, A.J., Engelsen, S.B., Hviid, M.S ve Lametsch, R., (2015). "Accurate determination of endpoint temperature of cooked meat after storage by Raman spectroscopy and chemometrics", *Food Control*, 52: 119-125.
- [38] Rohman, A., Man, Y.B.C. ve Nurrulhidayah, A.F., (2015). "Fourier-Transform Infrared spectra combined with chemometrics and fatty acid composition for analysis of pumpkin seed oil blended into olive oil", *International Journal of Food Properties*, 18(5): 1086-1096.
- [39] Shen, Y.H., Du, C.W., Zhou, J. ve Ma, F., (2015). "Characterization of the release of urea from coated fertilizer by Fourier Transform Infrared Spectroscopy with attenuated total reflectance", *Analytical Letters*, 48(15): 2380-2390.
- [40] Zhang, M.L. ve Harrington, P.B., (2015). "Application of chemometrics to resolve overlapping mass spectral peak clusters between trichloroethylene and its deuterated internal standard", *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 29:789-794.
- [41] Kim, D.Y. ve Cho, B.K., (2015). "Rapid monitoring of the fermentation process for Korean traditional rice wine 'Makgeolli' using FT-NIR spectroscopy", *Infrared Physics & Technology*, 73: 95-102.
- [42] Wu, Z., Li, H. ve Tu, D., (2015). "Application of Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectroscopy combined with chemometrics for analysis of rapeseed oil adulterated with refining and purificating waste cooking oil" *Food Analytical Methods*, 8: 2581-2587.
- [43] Dong, M., Oropeza, D., Chirinos, J., Gonzalez, J.J., Lu, J.D., Mao, X.L. ve Russo, R.E., (2015). "Elemental analysis of coal by tandem laser induced breakdown spectroscopy and laser ablation inductively coupled plasma time of flight mass spectrometry" *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 109:44-50.
- [44] Madalozzo, E.S., Sauer, E. ve Nagata, N., (2015). "Determination of fat, protein and moisture in ricotta cheese by near infrared spectroscopy and multivariate calibration", *Journal of Food Science and Technology*, 52: 1649-1655.
- [45] Nurrulhidayah, A.F., Man, Y.B.C., Amin, I., Salleh, R.A., Farawahidah, M.Y., Shuhaimi, M. ve Khatib, A., (2015). "FTIR-ATR spectroscopy based metabolite fingerprinting as a direct determination of butter adulterated with lard", *International Journal of Food Properties*, 18: 372-379.
- [46] Gontijo, L.C., Guimaraes, E., Mitsutake, H., De Santana, F.B., Santos, D.Q. ve Neto, W.B., (2014). "Quantification of soybean biodiesels in diesel blends according to ASTM E1655 using mid-infrared spectroscopy and multivariate calibration", *Fuel*, 117:1111-1114.

- [47] Weakley, A.T., Miller, A.L., Griffiths, P.R. ve Bayman, S.J., (2014). "Quantifying silica in filter deposited mine dusts using infrared spectra and partial least squares regression" *Analytical and Bioanalytical Chemistry*,406:4715-4724.
- [48] Liu, X., Feng, S., Zhou, P., Chen, Y.Q., Zhang, H. ve Chen, W., (2013). "Simultaneous Determination of Danofloxacin and Flumequine in Milk Based on Fluorescence Spectroscopy and Chemometrics Tools", *Food Analytical Methods*, 6: 1739-1749.
- [49] Shariati-Rad, M., Irandoust, M., Amin, N. ve Ahmadi, F., (2013). "Simultaneous determination of Paracetamol, Dextromethorphan, Phenylephrine and Chlorpheniramine using partial least squares", *Current Pharmaceutical Analysis*, 9:183-190.
- [50] Fadzillillah, N.A., Rohman, A., Ismail, A., Mustafa, S. ve Khatib, A., (2013). "Application of FTIR-ATR spectroscopy coupled with multivariate analysis for rapid estimation of butter adulteration", *Journal of Oleoscience*, 62:555-562.
- [51] Dinc, S., Donmez, O.A. ve Asci, B., (2013). "Spectrophotometric multicomponent resolution of a tablet formulation containing lisinopril and hydrochlorothiazide by multivariate calibration methods", *Asian Journal of Chemistry*, 25(2):999-1002.
- [52] Li, Q.Q., Huang, Y. ve Duan, J., (2013). "Sucrose as chiral selector for determining enantiomeric composition of metalaxyl by UV-vis spectroscopy and PLS regression.", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 101: 349-355.
- [53] Marinovic, S., Kritovic, M. ve Spehar, B., (2012). "Prediction of diesel fuel properties by vibrational spectroscopy using multivariate analysis", *Journal of Analytical Chemistry*, 67(12):939-994.
- [54] Klein, O., Roth, A. ve Dornuf, F., (2012). "The good vibrations of beer. The use of Infrared and UV/Vis spectroscopy and chemometry for the quantitative analysis of beverages", *Zeitschrift für Naturforschung Section B: A Journal of Chemical Sciences*, 67(10):1005-1015.
- [55] Zhang, W.B., (2012). "Review on analysis of biodiesel with infrared spectroscopy" *Renewable & Sustainable Energy Reviews*, 16(8):6048-6058.
- [56] Schmidtke, L.M., Smith, J.P. ve Mueller, M.C. (2012). "Rapid monitoring of grapevine reserves using ATR-FT-IR and chemometrics", *Analytica Chimica Acta*, 732: 16-25.
- [57] El-Gindy, A. ve Hadad, G.M. (2012). "Chemometrics in pharmaceutical analysis: an introduction, review and future perspectives", *Journal of Aoac International*, 95(3): 609-623.

- [58] Krasznai, D.J., Champagne, P. ve Cunningham, M.F., (2012). "Quantitative characterization of lignocellulosic biomass using surrogate mixtures and multivariate techniques", *Bioresource Technology*, 110: 652-661.
- [59] Horikawa, Y., Imai, T. ve Takada, R., (2012). "Chemometric analysis with Near-Infrared spectroscopy for chemically pretreated Erianthus toward efficient Bioethanol production", *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 166(3):711-721.
- [60] Abdelkader, M.F., Cooper, J.B. ve Larkin, C.M., (2012). "Calibration transfer of partial least squares jet fuel property models using a segmented virtual standards slope-bias correction method", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 110(1):64-73.
- [61] Bolanca, T., Marinovic, S. ve Ukic, S., (2012). "Development of artificial neural network model for diesel fuel properties prediction using vibrational spectroscopy", *Acta Chimica Slovenica*, 59(2): 249-257.
- [62] Heneedak, H.M., Salama, I. ve Mostafa, S., (2012). "HPLC and chemometric methods for the simultaneous determination of miconazole nitrate and nystatin", *Journal of Chromatographic Science*, 50(10):855-861.
- [63] Asadollahi, T., Shabani, A.M.H. ve Dadfarnia, S., (2012). "Application of chemometrics methods for simultaneous determination of Zinc and Copper after preconcentration and separation by Liquid-Liquid microextraction based on Solidification of floating organic drop coupled to flow injection spectrophotometry", *Current Analytical Chemistry*, 8(3):373-381.
- [64] El-Gindy, A. ve Hadad, G.M., (2012). "Chemometrics in pharmaceutical analysis: An introduction, review and future perspectives", *Journal of Aoac International*, 95, (3):609- 623.
- [65] Dinc, E., Baleanu, D. ve Haliscelik, O., (2012). "Linear regression functions-multivariate calibration methods for the determination of two component mixture", *Revista de Chimie*, 63(4):353-357.
- [66] Barreto, W.J., Bernardino, N.D., Obara, D. ve Suely, M., (2012). "Comparison of chemometric and chromatographic methods to obtain kinetic parameters for textile dyes during a biodegradation process", *Analytical Letters*, 45(12):1713-1723.
- [67] Mohamed, A.M.I., Mohamed, H.A. ve Mohamed, N.A., (2011). "Chemometric methods for the simultaneous determination of some water-soluble vitamins", *Journal of AOAC International*, 94(2) 467-481.
- [68] Cooper, J.B., Larkin, C.M. ve Abdelkader, M.F., (2011). "Calibration transfer of near IR partial least squares property models of fuels using virtual standards", *Journal of Chemometrics*, 25(9):496-505.

- [69] Smith-Moritz, A.M., Chern, M. ve Lao, J., (2011). "Combining multivariate analysis and monosaccharide composition modeling to identify plant cell Wall variations by fourier transform near infrared spectroscopy", *Plant Methods*, 7:26.
- [70] Roger, J.M., Palagos, B. ve Bertrand, D., (2011). "Variable selection for highly multivariate and multi response calibration: application to IR spectroscopy", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 106(2): 216-223.
- [71] Rohman, A. ve Man, Y.B.C, (2011). "Application of fourier transform infrared spectroscopy combined with chemometrics for authentication of cod-liver oil", *Vibrational Spectroscopy*, 55(2):141-145.
- [72] Du, C.W. ve Zhou, J.M., (2011). "Application of infrared photoacoustic spectroscopy in soil analysis", *Applied Spectroscopy Reviews*, 46(5):405-422.
- [73] Rohman, A. ve Man, Y.B.C., (2011). "Determination of sodium fatty acid in soap formulation using fourier transform infrared spectroscopy and multivariate calibrations", *Journal of Surfactants and Detergents*, 14(1): 9-14.
- [74] Khajehsharifi, H. ve Pourbasheer, E., (2011). "Simultaneous spectrophotometric determination of xanthine, hypoxanthine and uric acid in real matrix by orthogonal signal correction-partial least squares", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 8 (4):1113-1119.
- [75] Sarrafi, A.H.M., Konozi, E. ve Ghiyasvand, M., (2011). "Simultaneous determination of atorvastatin calcium and amlodipine bsylate by spectrophotometry and multivariate calibration methods in pharmaceutical formulations", *E-journal of Chemistry*, 8(4):1670-1679.
- [76] Batistela, V.R., Pellosi, D.S. ve De Souza, F.D., (2011). "pKa determinations of xanthene in aqueous solutions by multivariate analysis applical to UV-Vis spectrophotometric data", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5):889-897.
- [77] Ni, Y.N., Xia, Z.Z. ve Kokot, S., (2011). "A kinetic spectrophotometric method for simultaneous determinations phenol and its three derivatives with the aid of artificial neural network", *Journal of Hazardous Materials*, 192(2): 722-729.
- [78] Hilgemann, M., Nascimento, P.C. ve Dias, D., (2011). "Fat assessment of diene values in pyrolysis gasoline by UV-Visible spectroscopy and multivariate calibration", *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 78(2):283- 287.
- [79] Riahi, S., Bagherzadeh, K. ve Davarkhah, N., (2011). "Spectrophotometric and chemometric studies on the simultaneous determination of two

- benzodiazepines in human plasma”, *Materials Science & Engineering C*, 31(5):992-996.
- [80] Riahi, S., Hadiloo, F. ve Milani, S.M.R., (2011). “A new technique for spectrophotometric determination of pseudoephedrine and guaifenesin in syrup and synthetic mixture”, *Drug Testing and Analysis*, 3(5):319-324.
- [81] Elkady, E.F., (2011). “Simultaneous determination of diclofenac potassium and methocarbamol in ternary mixture with guaifenesin by reversed phase liquid chromatography”, *Drug Testing and Analysis*, 3(4):228-233.
- [82] Moghadam, M.R., Dadfarnia, S. ve Shabani, A.M.H., (2011). “Chemometric-assisted kinetic-spectrophotometric method for simultaneous determination of ascorbic acid, uric acid and dopamine”, *Analytical Biochemistry*, 410(2):289-295.
- [83] Grangeiro, S. Jr, Albuquerque, M.M .ve Santana, D.P., (2011). “Simultaneous determination of lamivudine and zidovudine in fixed dose combinations using multivariate calibration”, *Quimica Nova*, 34(5): 859-863.
- [84] Calaca, G.N., Stets, S. ve Nagata, N., (2011). “Simultaneous determination of kojic acid and hydroquinone by multivariate calibration and visible spectrophotometry”, *Quimica Nova*, 34(4): 630-635.
- [85] Karacan, E., Caglayan, M.G. ve Palabiyik, I., (2011). “Liquid chromatographic and spectrophotometric determination of diflucortolone valerate and isoconazole nitrate in creams”, *Journal of Aoac International*, 94(1):128-135.
- [86] Zhang, G.W. ve Pan, J.H., (2011). “Simultaneous spectrophotometric determination of atrazine and cynazine by chemometric methods”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78(1):238-242.
- [87] Dos Santos, M.E., Demiate, I.M. ve Nagata, N., (2010). “Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in food by spectrophotometry UV-VIS and multivariate calibration methodology”, *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*, 30(4):903-909.
- [88] Valderrama, P., Romero, A.L. ve Imamura, P.M., (2010). “Quantification of chlorpheniramine maleate enantiomers by ultraviolet spectroscopy and chemometric methods”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(1): 181-188.
- [89] Lotfy, H.M., Alamein, A.M.A. ve Hegazy, M.A.M., (2010). “Quantitative analysis of cholesterol-lowering drugs exetimibe and simvastatin in pure powder, binary mixtures and a combined dosage form by spectrophotometry, chemometrics and high-performance column liquid chromatography”, *Journal of Aoac International*, 93(6):1844-1855.

- [90] Gao, L. ve Ren, S.X., (2010). "Prediction of nitrophenol type compounds using chemometrics and spectrophotometry", *Analytical Biochemistry*, 405(2):184-191.
- [91] Dos Santos, M.E., Demiate, I.M. ve Nagata, N., (2010). "Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in food by UV-Visible spectrophotometry and multivariate calibration methodology", *Ciencia e Tecnologia de Alimentos*, 30(4):903-909.
- [92] Khoshayand, M.R., Abdollahi, H. ve Ghaffari, A., (2010). "Simultaneous spectrophotometric determination of Paracetamol, Phenylephrine and Chlorpheniramine in pharmaceuticals using chemometric approaches", *Daru-Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4):292-297.
- [93] Nezhad, M.R.H., Tashkhourian, J. ve Khodaveisi, J., (2010). "Simultaneous colorimetric determination of Dopamine and Ascorbic Acid based on the surface plasmon resonance band of colloidal silver nanoparticles using artificial neural networks", *Analytical Methods*, 2(9): 1263-1269.
- [94] Khoshayand, M.R., Abdollahi, H. ve Moeini, A., (2010). "Simultaneous spectrophotometric determination of Chlordiazepoxide and Clidinium using multivariate calibration techniques", *Drug Testing and Analysis*, 2 (9-10): 430-435.
- [95] Zayed, S.I.M., (2010). "Simultaneous determination of Cinnarizine and Nicergoline in a binary mixture using first derivative spectra, first derivative of ratio spectra and multivariate calibration techniques", *Journal of Analytical Chemistry*, 65(9): 921-928.
- [96] Soto, C., Contreras, D. ve Orellana, S., (2010). "Simultaneous determination of Albendazole and Praziquantel by second derivative spectrophotometry and multivariate calibration methods in veterinary drug formulation", *Analytical Sciences*, 26(8):891-896.
- [97] Saad, A.S., Darwish, H.W. ve Badawy, A.M., (2010). "Stability-indicating chemometric methods for the determination of tazarotene", *Drug Testing and Analysis*, 2(7-8):357-361.
- [98] Nagavalli, D., Vaidhyalingam, V. ve Santha, A., (2010). "Simultaneous spectrophotometric determination of losartan potassium, hydrochlorothiazide in pharmaceuticals by chemometric methods", *Acta Pharmaceutica*, 60(2):141- 152.
- [99] Samadi-Maybodi, A. ve Nejad-Darzi, S.K.H., (2010). "Simultaneous determination of paracetamol, phenylephrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate in pharmaceutical preparations using multivariate calibration", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 75(4):1270-1274.

- [100] Deng, N., Ni, Y.N. ve Kokot, S., (2010). "Differential kinetic spectrophotometric determination of Methamidophos and Fenitrothion in water and food samples by use of chemometrics", *Chinese Journal of Chemistry*, 28(3):404-410.
- [101] Khajehsharifi, H., Eskandari, Z. ve Asadipour, A., (2010). "Application of some chemometric methods in conventional and derivative spectrophotometric analysis of Acetaminophen and Ascorbic Acid", *Drug Testing and Analysis*, 2(3-4):162-167.
- [102] Abbas, S.S., Zaazaa, H.E. ve Abdelkawy, M., (2010). "Spectrophotometric determination of Isopropamide Iodide and Trifluoperazine Hydrochloride in presence of trifluoperazine oxidative degradate", *Drug Testing and Analysis*, 2(3-4):168-181.
- [103] El-Gindy, A., Emara, S. ve Shaaban, H., (2010). "Validation and application of chemometrics-assisted spectrophotometry and liquid chromatography for simultaneous determination of two ternary mixtures containing Drotaverine Hydrochloride", *Journal of Aoac International*, 93(2):536-548.
- [104] Sorouraddin, M.H., Amini, K. ve Naseri, A., (2010). "Simultaneous spectrophotometric determination of phenthridine, phenanthridinone and phenanthridine N-oxide using multivariate calibrations", *Central European Journal of Chemistry*, 8(1): 207-213.
- [105] Ozdemir, D., Dinc, E. ve Baleanu, D., (2010). "UV-Visible spectrophotometric quantitative analysis of ternary mixture using multivariate calibration methods optimized by a genetic algorithm", *Revista de Chimie*, 61(2):146-153.
- [106] Chu, N., Ding, C. ve Fan, S.H., (2010). "Stopped-Flow sequential injection spectrophotometry for simultaneous determination of Cu, Zn, Ni, and Mn in environmental water with artificial neural networks calibration", *Analytical Letters*, 43(2):335-348.
- [107] Zare-Shahabadi, V., Shamsipur, M. ve Hemmatenejad, B., (2010). "Simultaneous determination of Guaifenesin and Theophylline by chemometrics methods", *Analytical Letters*, 43(4):687-700.
- [108] Barreto, W.J., Giancoli B., Sonia R. ve Scarminio, I.S., (2010). "Quantification of textile dyes in industrial effluent using UV-Vis spectrophotometry combined with principal components regression", *Analytical Letters*, 43(5):814-822
- [109] Vidal, M., Amigo, J.M. ve Bro, R., (2010). "Quantitative determination of additives in a commercial electroplating nickel bath by spectrophotometry and multivariate analysis", *Analytical Methods*, 2(1):86-92.
- [110] Donmez, O.A., Bozdogan, A. ve Kunt, G., (2010). "Spectrophotometric

multicomponent analysis of a mixture of chlorhexidine hydrochloride and lidocaine hydrochloride in pharmaceutical formulation using derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate calibration”, *Journal of Analytical Chemistry*, 65(1):30-35.

- [111] Al-Shaalan, N.H., (2010). “Determination of phenylephrine hydrochloride and chlorpheniramine maleate in binary mixture using chemometric-assisted spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic-UV methods”, *Journal of Saudi Chemical Society*, 14: 15-21.
- [112] Munoz, A.C., Pichardo-Molina, J.L. ve Ramos-Ortiz, G., (2010). “Identification and quantification of furanic compounds in tequila and mezcal using spectroscopy and chemometric methods”, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 21(6): 1077-1087.
- [113] Karimi, M.A., Mazloun-Ardakani, M. ve Mashhadizadeh, M.H., (2009). “Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of hydarizide and isoniazid using H-point standard addition method and partial least squares regression in micellar media”, *Croatica Chemica Acta*, 82(4):729-738.
- [114] Sahin, S., Sariburun, E. ve Demir, C., (2009). “Net analyte signal-based simultaneous determination of dyes in environmental samples using moving window partial least squares regression with UV-vis spectroscopy”, *Analytical Methods*, 1(3): 208-214.
- [115] Chu, N. ve Fan, S.H., (2009). “Sequential injection kinetic spectrophotometric determination of quaternary mixtures of carbamate pesticides in water and fruit samples using artificial neural networks for multivariate calibration”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74(5):1173-1181.
- [116] Sarrafi, A.H.M., Khodakarami, Z. ve Karkeabadi, M., (2009). “Simultaneous spectrophotometric determination of amitriptyline hydrochloride and chlordiazepoxide in pharmaceutical tablets by multivariate calibration method”, *E-Journal of Chemistry*, 6(1): 111-116.
- [117] Ni, Y.N., Xiao, W.Q. ve Kokot, S., (2009). “Application of chemometrics methods for the simultaneous kinetic spectrophotometric determination of aminocarb and carbaryl in vegetable and water samples”, *Journal of Hazardous Materials*, 168(2-3): 1239-1245.
- [118] Goodarzi, M., Olivieri, A.C. ve Freitas, M.P., (2009). “Principal component analysis-adaptive neuro-fuzzy inference systems (ANFISs) for the simultaneous spectrophotometric determination of three metals in water samples”, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73(4):608-614.
- [119] Cantarelli, M.A., Pellerano, R.G. ve Marchevsky, E.J., (2009). “Simultaneous determination of aspartame and acesulfame-K by molecular absorption spectrophotometry using multivariate calibration and validation by high performance liquid chromatography”, *Food Chemistry*, 115,

(3):1128-1132.

- [120] Hegazy, M.A., El-Ghobashy, M.R. ve Yehia, A.M., (2009). "Simultaneous determination of metformin hydrochloride and pioglitazone hydrochloride in binary mixture and in their ternary mixture with pioglitazone acid degradate using spectrophotometric and chemometric methods", *Drug Testing and Analysis*, 1(7-8): 339-349.
- [121] Nascimento, P.C., Del-Fabro, L.D. ve Jost, C.L., (2009). "Simultaneous determination of aluminoxamine and ferrioxamine in post-hemodialysis fluids by spectrophotometry and multivariate calibration", *Journal of Analytical Chemistry*, 64(7): 677-682
- [122] Bordbar, M., Yeganeh-Faal, A. ve Ghasemi, J., (2009). "Simultaneous spectrophotometric determination of minoxidil and tretinoin by the H-point standard addition method and partial least squares", *Chemical Papers*, 63(3):336-344.
- [123] Soto, C., Contreras, D. ve Toral, M.I., (2009). "Simultaneous determination of dibucaine and chlorphenamine maleate using different mathematical spectrophotometric approaches", *Journal of Chilean Chemical Society*, 54(2):113-118.
- [124] Chen, Y.Q. ve Ni, Y.N., (2009). "Simultaneous spectrophotometric determination of four preservatives in foodstuffs by multivariate calibration and artificial neural networks", *Chinese Chemical Letters*, 20(5):615-619.
- [125] El-Sayed, M.A. ve Mohammad, M.A.A., (2009). "Stability-indicating chemometric methods for the determination of pyritinol dihydrochloride", *Drug Testing and Analysis*, 1(5-6): 228-233.
- [126] Arayne, M.S., Sultana, N. ve Zuberi, M.H., (2009). "Spectrophotometric quantitation of metformin in bulk drug and pharmaceutical formulations using multivariate technique", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(3):331-335.
- [127] Ni, Y.N., Wang, Y. ve Kokot, S., (2009). "Simultaneous kinetic spectrophotometric analysis of five synthetic food colorants with the aid of chemometrics", *Talanta*, 78, (2):432-441.
- [128] De Luca, M., Oliverio, F. ve Ioele, G., (2009). "Multivariate calibration techniques applied to derivative spectroscopy data for the analysis of pharmaceutical mixtures", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 96(1):14-21.
- [129] Corgozinho, C.N.C., Carvalho, M.M.O. ve Barbeira, P.J.S., (2009). "Spectrophotometric and Chemometric Determination of the ASTM Color of Automotive Diesel", *Energy & Fuels*, 23: 2136-2142.

- [130] Bravo, M., Olivieri, A.C. ve Oelckers, B., (2009). "Nitrate determination in Chilean caliche samples by UV-visible absorbance measurements and multivariate calibration", *Journal of the Chilean Chemical Society*, 54(1):93-98.
- [131] Riahi, S., Bagherzadeh, K. ve Akbari-Adergani, B., (2009). "Rapid chemometric method for simultaneous determination of imipramine and clomipramine in serum", *Chemia Analytica*, 54(6):1405-1421.
- [132] Donmez, O.A., Ozgur, M.U. ve Bozdogan, A.E. (2009). "Comparison of derivative spectrophotometry and partial least square (PLS-1) calibration for the determination of caffeine in energy drinks", *Innovations in Chemical Biology*, 31: 291-298.
- [133] Turak, F., Ozgur, M.U. ve Bozdogan, A.E., (2009). "PLS-UV Spectrophotometric method for the simultaneous determination of ternary mixture of sweeteners (Aspartame, Acesulfame-K and Saccharin) in commercial products", *Innovations in Chemical Biology*, 33: 299-304.
- [134] Cantarelli, M.A., Pellerano, R.G. ve Marchevsky, E.J., (2008). "Simultaneous determination of saccharin and aspartame in commercial noncaloric sweeteners using PLS-2 multivariate calibration method and validation by capillary electrophoresis", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(20): 9345-9349.
- [135] Dinc, E., Baleanu, D. ve Ioele, G., (2008). "Multivariate analysis of paracetamol, propiphenazone, caffeine and thiamine in quaternary mixtures by PCR, PLS and ANN calibrations applied on wavelet transform data", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*, 48(5):1471-1475.
- [136] Riahi, S., Ganjali, M.R. ve Poursasheer, E., (2008). "Development and validation of a rapid chemometrics-assisted spectrophotometry and liquid chromatography methods for the simultaneous determination of the Phenylalanine, Tryptophan and Tyrosine in the pharmaceutical products", *Current Pharmaceutical Analysis*, 4(4):231-237.
- [137] Cantarelli, M.A., Pellerano, R.G. ve Marchevsky, E.J., (2008). "Simultaneous determination of aspartame and acesulfame-K by molecular absorption spectrophotometry using multivariate calibration and validation by high performance liquid chromatography", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(20):9345-9349.
- [138] Samadi-Maybodi, A. ve Darzi, S.K.H., (2008). "Simultaneous determination of vitamin B12 and its derivatives using some of multivariate calibration 1 (MVC1) techniques", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(5):1167-1172.
- [139] Dinc, E., Arslan, F. ve Baleanu, D., (2008). "Spectrophotometric simultaneous analysis of two component mixture by bivariate and multivariate calibrations using the linear regression functions", *Revue*

Roumaine de Chimie,53(8):607-615.

- [140] Khoshayand, M.R., Abdollahi, H. ve Shariatpanahi, M., (2008). "Simultaneous spectrophotometric determination of paracetamol, ibuprofen and caffeine in pharmaceuticals by chemometric methods", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(3):491-499.
- [141] Lachenmeier, D.W. ve Kessler, W., (2008). "Multivariate curve resolution of spectrophotometric data for the determination of artificial food colors", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(14):5463-5468.
- [142] Moneeb, M.S., (2008). "Chemometric determination of rabeprazole sodium in presence of its acid induced degradation products using spectrophotometry, polarography and anodic voltammetry", *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(3):214-224.
- [143] Alexandrakis, D., Downey, G. ve Scannell, A.G.M., (2008). "Detection and identification of selected bacteria, inoculated on chicken breast, using near infrared spectroscopy and chemometrics", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(10): 3431-3437.
- [144] Karim-Nezhad, G., Saghatforoush, L. ve Ershad, S., (2008). "Application of multivariate calibration techniques to simultaneous spectrophotometric determination of Copper and Iron using 1-(2-Pyridylazo) -2-naphthol in AOT micellar solution", *Chinese Journal of Chemistry*, 26 (5): 952-956.
- [145] Culzoni, M.J., Goicoechea, H.C. ve Ibanez, G.A., (2008). "Second-order advantage from kinetic-spectroscopic data matrices in the presence of extreme spectral overlapping: A multivariate curve resolution—Alternating least-squares approach", *Analytica Chimica Acta*, 614(1): 46-57.
- [146] Dinc, E., Baleanu, D. ve Tokar, F., (2008). "Simple mathematical resolution for binary mixture of oxfendazole and oxytetracycline in bolus by bivariate and multivariate calibrations based on the linear regressions", *Revue Roumaine de Chimie*, 53(4):303-312.
- [147] Llamas, N.E., Di Nezio, M.S. ve Palomeque, M.E., (2008). "Direct determination of Saccharin and Acesulfame-K in sweeteners and fruit juices powders", *Food Analytical Methods*, 1(1):43-48.
- [148] Teixeira, L.S.G., Oliveira, F.S. ve Dos Santos, H.C., (2008). "Multivariate calibration in Fourier transform infrared spectrometry as a tool to detect adulterations in Brazilian gasoline", *Fuel*, 87(3):346-352.
- [149] Metwally, F.H., (2008). "Simultaneous determination of Nifuroxazide and Drotaverine hydrochloride in pharmaceutical preparations by bivariate and multivariate spectral analysis", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69(2):343-349.

- [150] Aguerssif, N., Benamor, M. ve Kachbi, M., (2008). "Simultaneous determination of Fe (III) and Al (III) by first-derivative spectrophotometry and partial least-squares (PLS-2) method – Application to post-haemodialysis fluids", *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 22(3):175-182.
- [151] Santos, M., Nadi, S. ve Goicoechea, H.C., (2007). "Artificial neural networks for qualitative and quantitative analysis of target proteins with polymerized liposome vesicles", *Analytical Biochemistry*, 361(1):109-119.
- [152] Culzoni, M.J. ve Goicoechea, H.C., (2007). "Determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceuticals based on non-linear second-order spectrophotometric data generated by a pH-gradient flow injection technique and artificial neural networks", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 389(7-8): 2217-2225.
- [153] Niazi, A., Zolgharnein, J. ve Afiuni-Zadeh, S., (2007). "Spectrophotometric determination of ternary mixtures of thiamin, riboflavin and pyridoxal in pharmaceutical and human plasma by least-squares support vector machines", *Analytical Sciences*, 23(11):1311-1316.
- [154] Riahi, S., Ganjali, M.R. ve Pourbasheer, E., (2007). "Comparative study of the derivative and partial least squares methods applied to the spectrophotometric simultaneous determination of Atorvastatin and Amlodipine from their combined drug products", *Current Pharmaceutical Analysis*, 3(4):268-272.
- [155] Valderrama, P., Braga, J.W.B. ve Poppi, R.J., (2007). "Variable selection, outlier detection, and figures of merit estimation in a partial least-squares regression multivariate calibration model. A case study for the determination of quality parameters in the alcohol industry by near-infrared spectroscopy", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(21):8331-8338.
- [156] Ni, Y.N., Huang, C.F. ve Kokot, S., (2007). "Simultaneous determination of iron and aluminium by differential kinetic spectrophotometric method and chemometrics", *Analytica Chimica Acta*, 599(2):209-218.
- [157] Niazi, A. ve Ghasemi, N., (2007). "Parafac and PLS applied to determination of Captopril in pharmaceutical preparation and biological fluids by Ultraviolet Spectrophotometry", *Annali di Chimica*, 97(9):845-858.
- [158] Ni, Y.N. ve Wang, Y., (2007). "Application of chemometric methods to the simultaneous kinetic spectrophotometric determination of iodate and periodate based on consecutive reactions", *Microchemical Journal*, 86(2):216-226.
- [159] Hadad, G.M., El-Gindy, A. ve Mahmoud, W.M.M., (2007). "Development and validation of chemometrics-assisted spectrophotometry and liquid

chromatography methods for the simultaneous determination of the active ingredients in two multicomponent mixtures containing Chlorpheniramine Maleate and Phenylpropanolamine Hydrochloride”, *Journal of Aoac International*, 90(4):957-970.

- [160] Sohrabi, M.R., Adnani, A. ve Nouri, A.H., (2007). “Determination of nonionic surfactant in liquid detergent by UV-vis spectrophotometry and multivariate calibration method”, *Asian Journal of Chemistry*, 19(3):2169-2176.
- [161] Nagaraj, V. ve Kalamkar, R.M., (2007). “Simultaneous Quantitative Resolution of Atorvastatin Calcium and Fenofibrate in Pharmaceutical Preparation by Using Derivative Ratio Spectrophotometry and Chemometric Calibrations”, *Analytical Sciences*, 23(4):445-451.
- [162] Ensafi, A.A., Khayamian, T. ve Tabaraki, R., (2007). “Simultaneous kinetic determination of thiocyanate and sulfide using eigenvalue ranking and correlation ranking in principal component-wavelet neural network”, *Talanta*, 71(5): 2021-2028.
- [163] Vukovic, J., Matsuoka, S. ve Yoshimura, K., (2007). “Simultaneous determination of traces of heavy metals by solid-phase spectrophotometry”, *Talanta*, 71(5): 2085-2091.
- [164] Real, B.D., Ortiz, M.C. ve Sarabia, L.A., (2007). “Analysis of interferents by means a D-optimal screening design and calibration using partial least squares regression in the spectrophotometric determination of Cr (VI)”, *Talanta*, 71(4):1599-1609.
- [165] Kaur, V., Malik, A.K. ve Verma, N., (2007). “Simultaneous spectrophotometric determination of Cobalt and Nickel by partial least square regression in micellar media”, *Annali di Chimica*, 97(3-4): 237-249.
- [166] Metwally, F.H., El-Saharty, Y.S. ve Refaat, M., (2007). “Application of derivative, derivative ratio, and multivariate spectral analysis and thin-layer chromatography-densitometry for determination of a ternary mixture containing Drotaverine Hydrochloride, Caffeine, and Paracetamol”, *Journal of Aoac International*, 90(2):391-404.
- [167] El-Gindy, A., Emara, S. ve Shaaban, H., (2007). “Development and validation of chemometrics-assisted spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the simultaneous determination of two multicomponent mixtures containing bronchodilator drugs”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43(3):973-982.
- [168] Ni, Y.N. ve Ge, C.X., (2007). “Simultaneous spectrophotometric determinations of aminomethyl benzoic acid and etamsylate in rabbit serum using multivariate calibration methods”, *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 27(2):355-359.

- [169] Manera, M., Miro, M. ve Estela, J.M., (2007). "Multi-syringe flow injection solid-phase extraction system for on-line simultaneous spectrophotometric determination of nitro-substituted phenol isomers", *Analytica Chimica Acta*,582(1):41-49.
- [170] Nascimento, A.P., Trevisan, M.G. ve Kedor-Hackmann, E.R.M., (2007). "Simultaneous determination of Dipyrone and Papaverine in pharmaceutical formulation using PLS regression and UV spectrophotometry", *Analytical Letters*, 40(5): 975-986.
- [171] Ni, Y.N., Wang, Y. ve Kokot, S., (2007). "Application of multivariate calibration methods for the simultaneous multiwavelength spectrophotometric determination of Fe (II), Cu (II), Zn (II), and Mn (II) in mixtures", *Analytical Letters*, 40(6):1209-1226.
- [172] Karaoglan, G.K., Gumrukcu, G. ve Ozgur, M.U., (2007). "Abilities of partial least-squares (PLS-2) multivariate calibration in the analysis of quaternary mixture of food colors (E-110, E-122, E-124, E-131)", *Analytical Letters*, 40(10):1893-1903.
- [173] Sahin, S., Demir, C. ve Gucer, S., (2007). "Simultaneous UV-vis spectrophotometric determination of disperse dyes in textile wastewater by partial least squares and principal component regression", *Dyes and Pigments*, 73(3):368-376.
- [174] Barthus, R.C., Mazo, L.H. ve Poppi, R.J., (2007). "UV Spectrophotometry and chemometrics methods for simultaneous determination of riboflavin, thiamin, pyridoxin1 and nicotinamide", *Quimica Nova*, 30(7):1638-1643.
- [175] Sratthaphut, L. ve Ruangwises, N., (2007). "Determination of paracetamol and orphenadrine citrate in pharmaceutical tablets by modeling of spectrophotometric data using partial least-squares and artificial neural networks methods", *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 127(10):1723-1729.
- [176] Dinc, E., Ragno, G. ve Ioele, G., (2006). "Fractional wavelet analysis for the simultaneous quantitative analysis of lacidipine and its photodegradation product by continuous wavelet transform and multilinear regression calibration", *Journal of Aoac International*, 89(6):1538-1546.
- [177] Nascimento, P.C., Jost, C.L. ve Guterres, M.V., (2006). "Simultaneous determination of Al (III) and Fe (III) in post-hemodialysis fluids by spectrophotometry and multivariate calibration", *Talanta*, 70(3): 540-545.
- [178] Donmez, O.A., Bozdogan, A.E. ve Kunt, G., (2006). "Rapid and simple method for simultaneous determination of Escin and Diethylamine Salicylate in pharmaceutical preparations by partial least-squares multivariate calibration", *Monatshefte für Chemie*, 137(9):1163-1168.

- [179] Lopez de Alba, P.L., Lopez-Martinez, L. ve Cerda, V., (2006). "Simultaneous determination and classification of riboflavin, thiamine, nicotinamide and pyridoxine in pharmaceutical formulations by UV-visible spectrophotometry", *Journal of Brazilian Chemical Society*, 17(4):715-722.
- [180] Ni, Y.N., Qi, Z.B. ve Kokot, S., (2006). "A differential kinetic spectrophotometric method for determination of three sulphanilamide artificial sweeteners with the aid of chemometrics", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 82(1-2): 241-247.
- [181] Abbaspour, A. ve Baramakeh, L., (2006). "Application of principle component analysis-artificial neural network for simultaneous determination of zirconium and hafnium in real samples", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 64(2):477-482.
- [182] El-Gindy, A., Emar, S. ve Mostafa, A., (2006). "Application and validation of chemometrics-assisted spectrophotometry and liquid chromatography for the simultaneous determination of six-component pharmaceuticals", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(2):421-430.
- [183] Dinc, E., Ozdemir, A. ve Onur, F., (2006). "Simultaneous determination of acetaminophen and chloroxazone in tablets by multivariate calibration techniques", *Revista de Chemie*, 57(4):368-373.
- [184] Aksu, O., Bozdogan, A. ve Kunt, G., (2006). "Simultaneous determination of mepyramine maleate, lidocaine hydrochloride and dexpanthenol in pharmaceutical preparations by partial least-squares multivariate calibration", *Analytical Letters*, 39, (4):751-761.
- [185] Burck, J., Wiegand, G. ve Roth, S., (2006). "Monitoring of technical oils in supercritical CO₂ under continuous flow conditions by NIR spectroscopy and multivariate calibration", *Talanta*, 68(5):1497-1504.
- [186] Satyanarayana, D., Kannan, K. ve Manavalan, R., (2006). "Artificial neural network calibration models for simultaneous spectrophotometric determination of atenolol and losartan potassium in tablets", *Chemia Analytyczna*, 51(5):771-784.
- [187] Turak, F., Ozgur, M.U. ve Ercag, A., (2006). "Simultaneous determination of dazomet and propanil by partial least squares (PLS-2) and zero crossing derivative spectrophotometry methods", *Reviews in Analytical Chemistry*, 25(2):117-128.
- [188] Satyanarayana, D., Kannan, K. ve Manavalan, R., (2006). "Principal component artificial neural network calibration models for the simultaneous spectrophotometric estimation of mefenamic acid and paracetamol in tablets", *Journal of the Serbian Chemical Society*, 71(11):1207-1218.

- [189] Mansilla, A.E., De la Pena, A.M. ve Canada-Canada, F., (2005). "Determinations of fluoroquinolones and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urine by extractive spectrophotometry and photoinduced spectrofluorimetry using multivariate calibration", *Analytical Biochemistry*, 347(2):275-286.
- [190] Ozdemir, D. ve Dinc, E., (2005). "Simultaneous determination of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide in pharmaceutical preparations by using UV-visible spectrophotometry and genetic multivariate calibration methods", *Journal Food and Drug Analysis*, 13(4):301-311.
- [191] Arancibia, J.A., Delfa, G.M. ve Boschetti, C.E., (2005). "Application of partial least-squares spectrophotometric-multivariate calibration to the determination of 2-*sec*-butyl-4,6-dinitrophenol (dinoseb) and 2,6-dinitro-*p*-cresol in industrial and water samples containing hydrocarbons", *Analytica Chimica Acta*, 553(1-2):141-147.
- [192] Ghasemi, J., Niazi, A. ve Ghobadi, S., (2005). "Simultaneous spectrophotometric determination of Benzyl Alcohol and Diclofenac in pharmaceutical formulations by chemometrics method", *Journal of the Chinese Chemical Society*, 52(5):1049-1054.
- [193] Peralta-Zamora, P., Cordeiro, G.A. ve Nagata, N., (2005). "Use of multivariate regression for spectrophotometric evaluation of chemical oxygen demand in samples of environmental relevance", *Quimica Nova*, 28(5):838-841.
- [194] Dinc, E. ve Ozdemir, A., (2005). "An application of derivative and continuous wavelet transforms to the overlapping ratio spectra for the quantitative multiresolution of a ternary mixture of paracetamol, acetylsalicylic acid and caffeine in tablets", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53(8): 899-906.
- [195] Damiani, P.C., Moschetti, A.C. ve Rovetto, A.J., (2005). "Design and optimization of a chemometrics-assisted spectrophotometric method for the simultaneous determination of levodopa and carbidopa in pharmaceutical products", *Analytica Chimica Acta*, 543(1-2): 192-198.
- [196] Damiani, P.C., Escandar, G.M. ve Olivieri, A.C., (2005). "Multivariate calibration: a powerful tool in pharmaceutical analysis", *Current Pharmaceutical Analysis*, 1(2):145-154.
- [197] Sarbu, C., Liviu, L. ve Tomuta, I., (2005). "The simultaneous spectrophotometrical analysis of ascorbic acid-rutin mixture by regression methods based on main components analysis", *Revista de Chimie*, 56(6):581-587.
- [198] Kompany-Zareh, M. ve Farrokhi-Kurd, S., (2005). "Genetic algorithm applied to the selection of conditions for the simultaneous quantification

of three-food colorants using a hand scanner”, *Microchimica Acta*, 150(1):77-85.

- [199] Akhlaghi, Y. ve Kompany-Zareh, M., (2005). “Comparing radial basis function and feed-forward neural networks assisted by linear discriminant or principal component analysis for simultaneous spectrophotometric quantification of mercury and copper”, *Analytica Chimica Acta*, 537(1-2):331-338.
- [200] Ghasemi, J. ve Niazi, A., (2005). “Two- and three-way chemometrics methods applied for spectrophotometric determination of lorazepam in pharmaceutical formulations and biological fluids”, *Analytica Chimica Acta*, 533(2):169-177.
- [201] Ni, Y.N., Zhang, G.W. ve Kokot, S., (2005). “Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of malthol and ethyl malthol, vanilin and ethyl vanilin using chemometrics”, *Food Chemistry*, 89(3):465-473.
- [202] Rezaei, Z., Hemmateenejad, B. ve Khabnadideh, S., (2005). “Simultaneous spectrophotometric determination of carbamazepine and phenytoin in serum by PLS regression and comparison with HPLC”, *Talanta*, 65(1): 21-28.
- [203] Magni, D.M., Olivieri, A.C. ve Bonivardi, A.L., (2005). “Artificial neural networks study of the catalytic reduction of resazurin: stopped-flow injection kinetic-spectrophotometric determination of Cu (II) and Ni (II)”, *Analytica Chimica Acta*, 528(2):275-284.
- [204] Afkhami, A. ve Sarlak, N., (2005). “Spectrophotometric determination of Salicyl and paracetamol in biological samples and pharmaceutical formulations by a differential kinetic method”, *Acta Chimica Slovenica*, 52(1):98-103.
- [205] Shamsipur, M., Ghavami, R. ve Sharghi, H., (2005). “Simultaneous determination of Phenol and Mononitrophenol isomers using PLS regression and conventional and derivative spectrophotometry”, *Annali di Chimica*, 95(1-2): 63-76.
- [206] Ozgur, M.U., Koyuncu, I. ve Bozdogan, A., (2005). “The resolution of ternary mixtures of dyes by partial least square multivariate spectrophotometric calibration and derivative spectrophotometry”, *Chemia Analytyczna*, 50(3): 605-614.
- [207] Dantas, H.A., De Souza, E. ve Visani, V., (2005). “Simultaneous spectrophotometric determination of Cu²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺ in polyvitaminic/polymineral drug using SPA and GA algorithms for variable selection”, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 16(1):58-61.
- [208] Dondeti, S., Kannan, K. ve Manavalan, R., (2005). “Principal component artificial neural network calibration models for simultaneous spectrophotometric estimation for phenobarbitone and phenytoin sodium in

a multicomponent pharmaceutical dosage forms”, *Acta Chimica Slovenica*, 52(2):138-144.

- [209] Afkhami, A., Bahram, M. ve Zarei, A.R., (2004). “Comparison of partial least squares regression and H-Point standard addition method for simultaneous spectrophotometric determination of Zinc, Cobalt and Nickel by 1-(2-Pyridylazo)2-Naphthol in micellar media”, *Microchimica Acta*, 148(3-4):317-326.
- [210] Sena, M.M., Chaudhry, Z.F. ve Collins, C.H., (2004). “Direct determination of diclofenac in pharmaceutical formulations containing B vitamins by using UV spectrophotometry and partial least squares regression”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36(4): 743-749.
- [211] Kompany-Zareh, M. ve Mirzaei, S., (2004). “Spectrophotometric resolution of ternary mixtures of pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, and sodium benzoate in syrups using wavelength selection by net analyte signals calculated with hybrid linear analysis”, *Analytica Chimica Acta*, 526(1):83-94.
- [212] Rojas, J., Tachon, A.F. ve Chevalier, D., (2004). “Chemometric analysis of screen-printed biosensor chronoamperometric responses”, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 102(2):284-290.
- [213] Ozdemir, D. ve Dinc, E., (2004). “Determination for thiamine HCl and pyridoxine HCl in pharmaceutical preparations using UV-visible spectrophotometry and genetic algorithm based multivariate calibration method”, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52(7): 810-817.
- [214] Khajehsharifi, H., Mousavi, M.F. ve Ghasemi, J., (2004). “Kinetic spectrophotometric method for simultaneous determination of selenium and tellurium using partial least squares calibration”, *Analytica Chimica Acta*, 512(2):369-373.
- [215] Ragno, G., Ioele, G. ve Risoli, A., (2004). “Multivariate calibration techniques applied to the spectrophotometric analysis of one-to-four component systems”, *Analytica Chimica Acta*, 512(1): 173-180.
- [216] Ni, Y.N., Huang, C.F. ve Kokot, S., (2004). “Simultaneous voltammetric determination of four carbamate pesticides with the use of chemometrics”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 71(2):177-193.
- [217] Ghasemi, J., Shahabadi, N. ve Seraji, H.R., (2004). “Spectrophotometric simultaneous determination of cobalt, copper and nickel using nitroso-R-salt in alloys by partial least squares”, *Analytica Chimica Acta*, 510(1):121-126.
- [218] Zou, X.L., Li, Y.Q. ve Li, M.L., (2004). “Simultaneous determination of tin, germanium and molybdenum by diode array detection–flow injection analysis with partial least squares calibration model”, *Talanta*, 62(4):719-

- [219] Palabiyik, I.M., Dinc, E. ve Onur, F., (2004). "Simultaneous spectrophotometric determination of pseudoephedrine hydrochloride and ibuprofen in a pharmaceutical preparation using ratio spectra derivative spectrophotometry and multivariate calibration techniques", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34(3): 473-483.
- [220] Hejazi, L., Mohammadi, D.E. ve Yamini, Y., (2004). "Solid-phase extraction and simultaneous spectrophotometric determination of trace amounts of Co, Ni and Cu using partial least squares regression", *Talanta*, 62(1): 185-191.
- [221] Mansilla, A.E., De la Pena, A.M. ve Goicoechea, H.C., (2004). "Two multivariate strategies applied to three-way kinetic spectrophotometric data for the determination of mixtures of the pesticides carbaryl and chlorpyrifos", *Applied Spectroscopy*, 58 (1):83-90.
- [222] Burck, J., Wiegand, G. ve Roth, S., (2004). "Quantitative In-line analysis in supercritical CO₂ using fibre optic NIR spectroscopy and multivariate calibration: A potential method for monitoring of hydrocarbons under continuous flow-through conditions", *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 12(1):29-36.
- [223] Ozgur, M.U., (2004). "A rapid spectrophotometric method to resolve a binary mixture of food colorants (sunset yellow and riboflavin)", *Turkish Journal of Chemistry*, 28(3):325-333.
- [224] Afshar-Ebrahimi, A., Kompany-Zareh, M. ve Massoumi, A., (2004). "Simultaneous spectrophotometric determination of iron, nickel and vanadium using partial least-squares regression", *Analityczna*, 49(3): 413-420.
- [225] Mahmoud, S., Aboul-Fadl, T. ve Sheha, M., (2003). "1,2-Dihydroisoquinoline-N-Acetic Acid derivatives as new carriers for specific brain delivery I: synthesis and estimation of oxidation kinetics using multivariate calibration method", *Archiv der Pharmazie*, 336(12): 573-584.
- [226] Geng, Y.Z., Tang, F. ve Liu, K., (2003). "Simultaneous Determination of Three Components in Antongding Injection with Hybrid Linear Analysis", *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 31(12):1476-1478.
- [227] Dinc, E., (2003). "Linear regression analysis and its application to the multivariate spectral calibrations for the multiresolution of a ternary mixture of caffeine, paracetamol and metamizol in tablets", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33(4): 605-615.
- [228] Andrade, S.R.C., Scarminio, I.S. ve Nery, M.M.F., (2003). "Comparison of multivariate calibration methods to determine simultaneously mebendazole–cambendazole and mebendazole–thiabendazole in pharmaceutical preparations by UV–visible spectrophotometry" *Journal of*

Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 33(4): 655-665.

- [229] Nepote, A.J., Vera-Candiotti, L. ve Williner, M.R., (2003). "Development and validation of chemometrics-assisted spectrophotometry and micellar electrokinetic chromatography for the determination of four-component pharmaceuticals", *Analytica Chimica Acta*, 489(1):77-84.
- [230] Abbaspour, A. ve Najafi, M., (2003). "Simultaneous determination of Sb (III) and Sb (V) by partial least squares regression", *Talanta*, 60(5): 1079-1084.
- [231] Dinc, E., Yucesoy, C. ve Palabiyik, I.M., (2003). "Simultaneous spectrophotometric determination of cyproterone acetate and estradiol valerate in pharmaceutical preparations by ratio spectra derivative and chemometric methods", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32 (3): 539-547.
- [232] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2003). "Fast HPLC method using Ion-Pair and hydrophilic interaction liquid chromatography for determination of Phenylephrine in pharmaceutical formulations", *Journal of Separation Science*, 26(9-10):947-952.
- [233] Nepote, A.J., Damiani, P.C. ve Olivieri, A.C., (2003). "Chemometrics assisted spectroscopic determination of vitamin B6, vitamin B12 and dexamethasone in injectables" *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31(4): 621-627.
- [234] Ni, Y.N., Huang, C.F. ve Kokot, S., (2003). "A kinetic spectrophotometric method for the determination of ternary mixtures of reducing sugars with the aid of artificial neural networks and multivariate calibration", *Analytica Chimica Acta*, 480(1):53-65.
- [235] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2003). "Simultaneous determination of Hydrocortisone and Zn-Bacitracin by spectrophotometric derivative and multivariate methods", *Microchimica Acta*, 141(3-4):133-141.
- [236] Ragno, G., Vetuschi, C. ve Risoli, A., (2003). "Application of a classical least-squares regression method to the assay of 1,4-dihydropyridine antihypertensives and their photoproducts", *Talanta*, 59(2):375-382.
- [237] Wiberg, K., Hagman, A. ve Jacobsson, S.P., (2003). "Rapid determination of lidocaine solutions with non-column chromatographic diode array UV spectroscopy and multivariate calibration", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, (5):1575-1586.
- [238] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2002). "Comparison of HPLC and multivariate regression methods for hydrocortisone and lidocaine analysis of pharmaceutical preparations", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 374(2):282-288.

- [239] Naczka, M., Pink, J. ve Zadernowski, R., (2002). "Multivariate model for the prediction of total phenolic acids in crude extracts of polyphenols from canola and rapeseed meals: A preliminary study", *Journal of the American Oil Chemists Society*, 79(8):759-762.
- [240] Ni, Y.N., Chen, S.H. ve Kokot, S., (2002). "Spectrophotometric determination of metal ions in electroplating solutions in the presence of EDTA with the aid of multivariate calibration and artificial neural networks", *Analytica Chimica Acta*, 463(2):305-316.
- [241] De la Pena, A.M., Mansilla, A.E. ve Valenzuela, M.I.A., (2002). "Comparative study of net analyte signal-based methods and partial least squares for the simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid by stopped-flow kinetic analysis", *Analytica Chimica Acta*, 463(1):75-88.
- [242] Meras, I.D., Mansilla, A.E. ve Lopez, F.S., (2002). "Determination of triamterene and leucovorin in biological fluids by UV derivative-spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) calibration", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 373(4-5):251-258.
- [243] Mahedero, M.C., Diaz, T.G. ve Pascual, S.G., (2002). "Resolution of ternary mixtures of nitrofurantoin, furaltadone and furazolidone by partial least-square analysis to the spectrophotometric signals after photo-decomposition", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29(3): 477-485.
- [244] Dinc, E., Yucesoy, C. ve Onur, F., (2002). "Simultaneous spectrophotometric determination of mefenamic acid and paracetamol in a pharmaceutical preparation using ratio spectra derivative spectrophotometry and chemometric methods", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28(6): 1091-1100,
- [245] El-Ragehy, N.A., Abbas, S.S. ve El-Khateeb, S.Z., (2002). "Stability indicating spectrophotometric methods for determination of glafenine using first derivative of ratio spectra and chemometric techniques", *Analytica Chimica Acta*, 461 (1): 155-168.
- [246] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2002). "Spectrophotometric determination of hydrocortisone, nystatin and oxytetracycline in synthetic and pharmaceutical preparations based on various univariate and multivariate methods", *Analytica Chimica Acta*, 460(1): 85-97.
- [247] Dinc, E., Palabiyik, I.M. ve Ustundag, O., (2002). "Simultaneous spectrophotometric determination of chlorphenoxamine hydrochloride and caffeine in a pharmaceutical preparation using first derivative of the ratio spectra and chemometric methods", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 28(3-4): 591-600.
- [248] Shamsipur, M., Hemmateenejad, B. ve Akhond, M., (2002). "Simultaneous

- determination of Promethazine, Chlorpromazine, and Perphenazine by multivariate calibration methods and derivative spectrophotometry”, *Journal of Aoac International*, 85(3):555-562.
- [249] De la Pena, A.M., Valenzuela, M.I.A. ve Mansilla, A.E., (2002). “Stopped-flow fluorimetric determination of amoxicillin and clavulanic acid by partial least-squares multivariate calibration”, *Talanta*, 56(4):635-642.
- [250] Vetuschi, C. ve Ragno, G., (2002). “Improvement of multivariate uv analysis by selecting wavelengths and instrumental parameters”, *Analytical Letters*, 35(3):559-575.
- [251] Aberasturi, F.J., Jimenez, A.I. ve Arias, J.J., (2002). “Simultaneous spectrophotometric determination of folic acid, pyridoxine, riboflavin, and thiamine by partial least-squares regression”, *Analytical Letters*, 35(10):1677-1691.
- [252] Meras, I.D., Mansilla, A.E. ve Lopez, F.S., (2002). “Determination of triamterene and leucovorin in biological fluids by UV derivative-spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) calibration”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27, (1-2): 81-90.
- [253] Teixeira, L.S.G., Costa, A.C.S. ve Garrigues, S., (2002). “Flow injection solid phase partial least squares spectrophotometric simultaneous determination of iron, nickel, zinc”, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 13(1):54-59.
- [254] Ghasemi, J. ve Vosough, M., (2002). “Simultaneous spectrophotometric determination of folic acid, thiamin, riboflavin, and pyridoxal using partial least-squares regression method”, *Spectroscopy Letters*, 35(2): 153-169.
- [255] Fang, G.Z. ve Liu, N., (2001). “Determination of eight essential amino acids in mixtures by chemometrics–spectrophotometry without separation”, *Analytica Chimica Acta*, 445(2): 245-253.
- [256] Collado, M.S., Robles, J.C. ve De Zan, M., (2001). “Determination of dexamethasone and two excipients (creatinine and propylparaben) in injections by using UV-spectroscopy and multivariate calibrations”, *International Journal of Pharmaceutics*, 229(1-2):205-211.
- [257] Kargosha, K. ve Sarrafi, A.H.M., (2001). “Spectrophotometric simultaneous determination of triamterene and hydrochlorothiazide in Triamterene-H tablets by multivariate calibration methods”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26(2):273-279.
- [258] Ronsholdt, B. ve McLean, E., (2001). “Determination of total carotenoid content in rainbow trout muscle by multivariate calibration of VIS Reflectance spectra”, *Journal of Food Composition and Analysis*, 14(4):345-357.

- [259] Ren, R.X., Tang, Z. ve Liu, F.Q., (2001). "Nondestructive quantitative analysis of paracetamol powder pharmaceutical by artificial neural network and near-infrared spectroscopy", *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 21(4):521-523.
- [260] Araujo, M.C.U., Saldanha, T.C.B. ve Galvao, R.K.H., (2001). "The successive projections algorithm for variable selection in spectroscopic multicomponent analysis", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 57(2): 65-73.
- [261] Gallego, J.M.L ve Arroyo, J.P., (2001). "Spectrophotometric resolution of ternary mixtures of Dexamethasone, Polymyxin B and Trimethoprim in synthetic and pharmaceutical formulations", *Analytica Chimica Acta*, 437(2):247-257.
- [262] Ozgur, M.U., Bozdogan, A.E. ve Ercag, A., (2001). "Simultaneous determination of Anthocyanin and Ponceau 4R in drink powders by derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate spectrophotometric calibration", *Monatshefte für Chemie*, 132(6):669-673.
- [263] Dinc, E., Baleanu, D. ve Onur, F., (2001). "Chemometric quantitative analysis of pyridoxine HCl and thiamine HCl in a vitamin combination by principal component analysis, classical least squares, and inverse least squares techniques", *Spectroscopy Letters*, 34(3):279-288.
- [264] Fernandez, F.M., Tudino, M.B. ve Troccoli, O.E., (2001). "Multicomponent kinetic determination of Cu, Zn, Co, Ni and Fe at trace levels by first and second order multivariate calibration", *Analytica Chimica Acta*, 433(1):119-134.
- [265] Heise, H.M., Voigt, G. ve Lampen, P., (2001). "Multivariate calibration for the determination of analytes in urine using mid-infrared attenuated total reflection spectroscopy", *Applied Spectroscopy*, 55(4):434-443.
- [266] Wang, X.J. ve Wang, B.N., (2001). "Simultaneous spectrophotometric determination of zinc, cadmium and mercury with hybrid linear analysis", *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 29(4):396-399.
- [267] Blanco, M., Coello, J. ve Iturriaga, H. (2001). "Use of circular dichroism and artificial neural networks for the kinetic-spectrophotometric resolution of enantiomers", *Analytica Chimica Acta*, 431(1):115-123.
- [268] Wang, X.J. ve Wang, B.N. (2001). "Simultaneous spectrophotometric determination of trace Iron (III) and Aluminum (III) with hybrid linear analysis", *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 29(2):142-145.
- [269] Mansilla, A.E., Valenzuela, M.I.A. ve De la Pena, A.M., (2001). "Comparative study of partial least squares and a modification of hybrid linear analysis calibration in the simultaneous spectrophotometric determination of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid", *Analytica*

Chimica Acta, 427(1):129-136.

- [270] Wiberg, K., Hagman, A.ve Buren, P., (2001). "Determination of the content and identity of lidocaine solutions with UV-visible spectroscopy and multivariate calibration", *Analyst*, 126(7):1142-1148.
- [271] Collado, M.S., Mantovani, V.E. ve Goicoechea, H.C., (2001). "Simultaneous determination of nicotinamide and inosine in ophthalmic solutions by uv spectrophotometry and pls-1 multivariate calibration", *Analytical Letters*, 34(3):363- 376.
- [272] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2001). "Simultaneous resolution of dexamethasone and polymyxin b by spectrophotometry derivative and multivariate methods", *Analytical Letters*, 34(8):1265-1283.
- [273] Kargosha, K. ve Sarrafi, A.H.M., (2001). "Simultaneous spectrophotometric determination of calcium and magnesium in dialysis fluids using multivariate calibration methods", *Analytical Letters*, 34(10):1781-1793.
- [274] Ribone, M.E., Pagani, A.P. ve Olivieri, A.C., (2001). "Simultaneous multivariate spectrophotometric analysis of ear drops containing a ternary mixture of antipyrine, sulfathiazole, and rivanol", *Analytical Letters*, 34(12):2077-2088.
- [275] Lopez de Alba, P.L., Lopez Martinez, L. ve Cerda, V., (2001). "Simultaneous determination of tartrazine sunset yellow and allura red in commercial soft drinks by multivariate spectral analysis", *Quimica Analytica*, 20(2):63-72.
- [276] Crouch, S.R., Coello, J. ve Maspoeh, S., (2000). "Evaluation of classical and three way multivariate calibration procedures in kinetic spectrophotometric analysis", *Analytica Chimica Acta*, 424(1):115-126.
- [277] Ni, Y.N., Li, C. ve Kokot, S., (2000). "Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of acetaminophen and phenobarbital by artificial neural networks and partial least squares", *Analytica Chimica Acta*, 419(2): 185-196.
- [278] Ribone, M.E., Pagani, A.P. ve Olivieri, A.C., (2000). "Determination of the minor component bromhexine in cotrimoxazole-containing tablets by absorption spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) multivariate calibration", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23(2-3):591-595.
- [279] Liu, P.Y., Ren, Y.L. ve Gou, Y.H., (2000). "Nondestructive quantitative analysis of trimethoprim powder pharmaceutical by artificial neural network and near infrared spectroscopy", *Chemical Journal of Chinese Universities-Chinese*, 21(4):544-546.

- [280] Sena, M.M., Fernandes, J.C.B. ve Rover, L., (2000). "Application of two and three way chemometric methods in the study of acetylsalicylic acid and ascorbic acid mixtures using ultraviolet spectrophotometry", *Analytica Chimica Acta*, 409(1-2):159-170.
- [281] Borrás, M.D., Morera, J.M. ve Rius, A., (2000). "Standardization of a multivariate calibration model applied to the determination of chromium in tanning sewage", *Journal of the Society of Leather Technologists and Chemists*, 84(2):79-81.
- [282] Saldanha, T.C.B., De Araujo, M.C.U. ve Neto, B.B., (2000). "Simultaneous analysis of Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} and Zn^{2+} in the ultraviolet region using 4-(Pyridil-2-AZO) Resorcinol and multivariate calibration", *Analytical Letters*, 33(6):1187-1202.
- [283] Dias, M.C., De Queiroz, M.E.L.R. ve Reis, E.L., (2000). "Determination of Maneb Residues, in Tomatoes, by spectrophotometric method of acid hydrolysis, through multivariate calibration", *Analytical Letters*, 33(9):1857-1868.
- [284] Bozdogan, A., Ozgur, M.U. ve Koyuncu, I., (2000). "Simultaneous determination of Sunset Yellow and Ponceau 4R in gelatin powder by derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate spectrophotometric calibration", *Analytical Letters*, 33(14): 2975-2982.
- [285] Medina, A.R., De Cordova, M.L.F. ve Molina-Diaz, A., (1999). "Simultaneous determination of paracetamol, caffeine and acetylsalicylic acid by means of a FI ultraviolet pls multiptosensing device", *Journal of Pharmaceutcial and Biomedical Analysis*, 21(5): 983-992.
- [286] Blanco, M., Coello, J. ve Iturriaga, H., (1999). "Simultaneous enzymatic spectrophotometric determination of ethanol and methanol by use of artificial neural networks for calibration", *Analytica Chimica Acta*, 398 (1):83-92.
- [287] Azubel, M., Fernandez, F.M. ve Tudino, M.B., (1999). "Novel application and comparison of multivariate calibration for the simultaneous determination of Cu, Zn and Mn at trace levels using flow injection diode array spectrophotometry", *Analytica Chimica Acta*, 398(1):93-102.
- [288] Ni, Y.N. ve Liu, C., (1999). "Artificial neural networks and multivariate calibration for spectrophotometric differential kinetic determinations of food antioxidants", *Analytica Chimica Acta*, 396(2-3): 221-230.
- [289] Goicoechea, H.C. ve Olivieri, A.C., (1999). "Determination of bromhexine in cough-cold syrups by absorption spectrophotometry and multivariate calibration using partial least-squares and hybrid linear analyses. Application of a novel method of wavelength selection", *Talanta*, 49(4):793-800.

- [290] Borrás, M.D., Cortes, C. ve Morera, J.M., (1999). "Simultaneous determination of chromium and basicity in tanning liquors using spectrophotometry and multivariate calibration", *Journal of the Society of Leather Technologists and Chemists*, 83(4):196-199.
- [291] Khayamian, T., Ensafi, A.A. ve Hemmateenejad, B., (1999). "Simultaneous spectrophotometric determinations of cobalt, nickel and copper using partial least squares based on singular value decomposition", *Talanta*, 49(3):587-596.
- [292] Goicoechea, H.C. ve Olivieri, A.C., (1999). "Simultaneous multivariate spectrophotometric analysis of paracetamol and minor components (diphenhydramine or phenylpropanolamine) in tablet preparations", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20(1-2):255-261.
- [293] Nevado, J.J.B., Flores, J.R. ve Llerena, M.J.V., (1999). "Simultaneous spectrophotometric determination of tartrazine, patent blue V, and indigo carmine in commercial products by partial least squares and principal component regression methods.", *Talanta*, 48(4):895-903.
- [294] Goicoechea, H.C., Olivieri, A.C. ve De la Peña, A.M., (1999). "Determination of theophylline in blood serum by UV spectrophotometry and partial least-squares (PLS-1) calibration", *Analytica Chimica Acta*, 384(1): 95-103.
- [295] Capitan-Vallvey, L.F., Deheidell, M.K.A. ve De Orbe, I., (1999). "Application of partial least squares multivariate calibration for the determination of mixtures of carbaryl and thiabendazole in waters by transmitted solid phase spectrophosphorimetry", *Analyst*, 124(1):49-53.
- [296] Nevado, J.J.B., Cabanillas, C.G. ve Contento-Salcedo, A.M., (1999). "Spectrophotometric simultaneous determination of Amaranth, Ponceau 4R, Allura Red and Red 2G by partial least squares and principal component regression multivariate calibration", *Analytical Letters*, 32(9):1879-1898.
- [297] Satuf, M.L., Robles, J.C. ve Goicoechea, H.C., (1999). "Simultaneous determination of Timolol Maleate and Pilocarpine Hydrochloride in ophthalmic solutions by first derivative UV spectrophotometry and PLS-1 multivariate calibration", *Analytical Letters*, 32(10): 2019-2033.
- [298] Ren, Y.L., Gou, Y.H. ve Ren, R.X., (1999). "Application of artificial neural network multivariate calibration to near infrared spectrophotometry determination of powdered pharmaceutical Metronidazole", *Spectroscopy Letters*, 32(3):431-442.
- [299] Capitan-Vallvey, L.F., Fernandez, M.D. ve De Orbe, I., (1998). "Simultaneous determination of the colorants tartrazine, ponceau 4R and sunset yellow FCF in foodstuffs by solid phase spectrophotometry using partial least squares multivariate calibration", *Talanta*, 47(4):861-868.

- [300] Rodriguez, A.M.G., De Torres, A.G. ve Pavon, J.M.C., (1998). "Simultaneous determination of iron, cobalt, nickel and copper by UV-visible spectrophotometry with multivariate calibration", *Talanta*, 47(2): 463-470.
- [301] Ferrer, R., Beltran, J.L. ve Guiteras, J., (1998). "Multivariate calibration applied to synchronous fluorescence spectrometry; simultaneous determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in water samples", *Talanta*, 45(6):1073-1080.
- [302] Aksu, O., Bozdogan, A. ve Kunt, G.K., (1998). "Simultaneous determination of theobromine and caffeine in cocoa by partial least squares multivariate spectrophotometric calibration", *Analytical Letters*, 31(5):859-866.
- [303] Da Silva, J.C.G.E. ve Laquipai, M.C.P.O.M., (1998). "Method for rapid screening of Chlorophenols using a reduced calibration set of UV spectra and multivariate calibration techniques", *Analytical Letters*, 31(14):2549-2563.
- [304] Guchardi, R., Da Costa, P., Poppi, R.J. ve Davies, A.M.C., (1998). "Determination of ethanol and methyl tert-butyl ether (MTBE) in gasoline by NIR-AOTF-based spectroscopy and multiple linear regression with variables selected by genetic algorithm", *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 6(1):333-339.
- [305] Berzas, J.J., Rodriguez, J. ve Gastaneda, G., (1997). "Determination of ethinylestradiol and gestodene in pharmaceuticals by a partial least squares and principal component regression multivariate calibration", *Analytical Sciences*, 13(6):1029-1032.
- [306] Frenich, A.G., Vidal, J.L.M. ve Parrilla, P., (1997). "Application of three-dimensional fluorescence spectroscopy coupled with ATLD in rapid determination of Triazophos content in duck Meat", *Journal of Chromatography A*, 778(1-2):183-192.
- [307] Diaz, T.G., Guiberteau, A. ve Burguillos, J.M.O., (1997). "Comparison of chemometric methods: derivative ratio spectra and multivariate methods (CLS, PCR and PLS) for the resolution of ternary mixtures of the pesticides Carbofuran Carbaryl and Phenamifos after their extraction into Chloroform", *Analyst*, 122(6):513-517.
- [308] Capitan-Vallvey, L.F., Navas, N. ve Avidad, R., (1997). " Simultaneous determination of colorant mixtures used in cosmetics by partial least squares multivariate calibration spectroscopy", *Analytical Sciences*, 13(3): 493-496.
- [309] Lopez de Alba, P.L., Lopez-Martinez, L. ve Wrobel, K., (1997). "Simultaneous determination of uranium (IV) and thorium (IV) ions with arsenazo III by partial least squares method", *Journal of Radioanalytical*

and Nuclear Chemistry, 220(2):167-171.

- [310] Capitan-Vallvey, L.F., Fernandez, M.D. ve De Orbe, I., (1997). "Simultaneous determination of the colorants Sunset Yellow FCF and Quinoline Yellow by solid-phase spectrophotometry using partial least squares multivariate calibration", *Analyst*, 122(4):351-354.
- [311] Nevado, J.J.B., Flores, J.R. ve Penalvo, G.C., (1997). "Simultaneous spectrophotometric determination of ethinylestradiol and levonorgestrel by partial least squares and principal component regression multivariate calibration", *Analytica Chimica Acta*, 340(1-3):257-265.
- [312] Frenich, A.G., Galera, M.M. ve Vidal, J.L.M., (1997). "Comparative study for determining Diuron and Chlorpyrifos at PPB levels by first derivative spectra and multivariate calibration methods", *Analytical Letters*, 30(2):341-358.
- [313] Wrobel, K.K., Wrobel, K. ve Lopez de Alba, P.L., (1997). "The Application of partial least squares method (PLS) for simultaneous spectrophotometric determination of Calcium and Magnesium in human serum", *Analytical Letters*, 30(4):717-737.
- [314] Vidal, J.L.M., Garcia, M.D.G. ve Galera, M.M., (1997). "Comparison of multicomponent determination of Iprodione, Procymidone and Chlorothalonil by partial least squares modelling using spectrophotometric and high performance liquid chromatography data", *Analytical Letters*, 30(13):2409-2432.
- [315] Parrilla, P., Galera, M.M. ve Frenich, A.G., (1996). "Determination of Folpet, Procymidone, and Triazophos in groundwater by HPLC using partial least squares and principal component regression", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 20(3):425-442.
- [316] Moreno, C., Manuel Vez, M.P. ve Gomez, I., (1996). "Multicomponent analysis by flow injection using a partial least-squares calibration method. Simultaneous spectrophotometric determination of iron, cobalt and nickel at sub-ppm levels", *Analyst*, 121(11):1609-1612.
- [317] Zhang, P.X. ve Littlejohn, D., (1996). "Interference assessment and correction in the partial least squares regression method for multicomponent determination by UV spectrophotometry", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 34(2):203-215.
- [318] Engstrom, E. ve Karlberg, B., (1996). "Screening method for metals based on array spectrophotometry and multivariate analysis", *Journal of Chemometrics*, 10(5-6):509-520.
- [319] Lopez de Alba, P.L., Wrobel-Kaczmarczyk, K. ve Wrobel, K., (1996). "Spectrophotometric determination of Allura Red (R40) in soft drink powders using the universal calibration matrix for partial least squares

- multivariate method”, *Analytica Chimica Acta*, 330(1):19-29.
- [320] Lopez Cueto, G., Maspoch, S. ve Medina, J.F.R., (1996). “Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of o-, m- and p-aminophenol using partial least squares calibration”, *Analyst*, 121(4): 407-412.
- [321] Garcia, J.A.J., Plaza, J.G. ve Pavon, J.M.C., (1996). “Determination of active components in insecticide formulations by liquid chromatography and resolution of overlapped peaks by multivariate analysis and derivative spectrophotometry”, *Analytica Chimica Acta*, 321(2-3):273-278.
- [322] Andrew, K.N. ve Worsfold, P.J., (1995). “Quantification of BTEX compounds in model effluent systems using flow injection diode-array spectrophotometry and multivariate calibration”, *Analytical Proceedings*, 32(12):507-510.
- [323] Meras, I.D., Mansilla, A.E. ve Lopez, F.S., (1995). “Simultaneous kinetic spectrophotometric determination of 2-Furfuraldehyde and 5-Hydroxymethyl-2-Furfuraldehyde by application of a modified Winkler's method and partial least squares calibration”, *Analyst*, 120(10): 2567-2571.
- [324] Mansilla, A.E., Salinas, F. ve Paya, I.D., (1995). “Simultaneous determination of sulfadiazine, doxycycline, furaltadone and trimethoprim by partial least squares multivariate calibration”, *Analytica Chimica Acta*, 313(1-2):103-112.
- [325] Lopez de Alba, P.L., Lopez Martinez, L. ve Amador Hernandez, J., (1995). “Simultaneous determination of uranium (VI) and thorium (IV) ions with carminic acid by the partial least squares (PLS-1 and PLS-2) methods”, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry Letters*, 200(5):397-415.
- [326] Hernandez, O., Jimenez, A.I. ve Jimenez, F., (1995). “Simultaneous determination of uranium (VI) and thorium (IV) ions with carminic acid by the partial least squares (PLS-1 and PLS-2) methods”, *Analytica Chimica Acta*, 310(1):53-61.
- [327] Blanco, M., Coello, J. ve Iturriaga, H., (1995). “Simultaneous determination of rubber additives by FT-IR spectrophotometry with multivariate calibration”, *Applied Spectroscopy*, 49(6):747-753.
- [328] Diaz, T.G., Valenzuela, M.I.A. ve Salinas, F., (1994). “Multicomponent determination of the pesticide naptalam and its metabolites in river water, by applying partial least squares calibration to the derivative spectrophotometric signals”, *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 350(1): 692-701.
- [329] Arrabal, M.J., Gonzalez, P.V. ve Gamez, C.C., (1994). “Spectrophotometric determination of mixtures of iron (III) and manganese (II) by complexation with 3-indolylacetohydroxamic acid and principal component regression multivariate calibration”, *Analyst*, 119(7):1537-

1540.

- [330] Andrew, K.N. ve Worsfold, P.J., (1994). "Comparison of multivariate calibration techniques for the quantification of model streams using diode array spectrophotometry", *Analyst*, 119(7): 1541-1546.
- [331] Mansilla, A.E., Salinas, F. ve Zamoro, A., (1994). "Simultaneous determination of chlorpyrifos and carbaryl by differential degradation using diode-array spectrophotometry optimized by partial least squares", *Analyst*, 119(6):1183-1188.
- [332] Galera, M.M., Vidal, J.L.M. ve Frenich, A.G., (1994). "Multicomponent determination of atrazine, diuron and chlorpyrifos in groundwaters and soils by spectrophotometry using multivariate calibration", *Analyst*, 119(6):1189-1194.
- [333] Ni, Y.N., (1993). "Trace metal determinations by spectrophotometry with a double chromogenic system and a chemometric approach", *Analytica Chimica Acta*, 284 (1):199-205.
- [334] Meras, I.D., Delapena, A.M. ve Mansilla, A.E., (1993). "Multicomponent determination of flavour enhancers in food preparations by partial least squares and principal component regression modelling of spectrophotometric data", *Analyst*, 118(7):807-813.
- [335] Mansilla, A.E., Delapena, A.M. ve Salinas, F., (1992). "Simultaneous determination of pesticides by multivariate spectral analysis and derivative spectrophotometry", *Analytica Chimica Acta*, 258(1): 47-53.
- [336] Burck, J., (1991). "Spectrophotometric determination of uranium and nitric acid by applying partial least-squares regression to uranium (VI) absorption spectra", *Analytica Chimica Acta*, 254(1-2):159-165.
- [337] Monzon C.M., Teglia C.M., Delfino M.R. ve Goicoechea H.C. (2018). "Multiway calibration strategy with chromatographic data exploiting the second-order advantage for quantitation of three antidiabetic and three antihypertensive drugs in serum samples", *Microchemical Journal*, 136:185-192
- [338] Zheng, X., Zheng, W., Zhou, J., Gao, X., Liu, Z., Han, N ve Yin, J. (2018). "Study of the differences between *Corydalis Rhizoma* and its adulterants based on HPLC-DAD-QTOF-MS associated with chemometric analysis", *Journal of Chromatography B*, 1090:110-112.
- [339] De Luca, S., Ciotoli, E., Biancolillo, A., Bucci, R., Magri, A.D. ve Marini, F., (2018). "Simultaneous quantification of caffeine and chlorogenic acid in coffee green beans and varietal classification of the samples by HPLC-DAD coupled with chemometrics", *Environmental Science and Pollution Research*, 25(3):28748-28759.

- [340] Rovina, K., Siddiquee, S., Akanda, J.H., Sgaarani, M.S. ve Acung, L.A., (2017). "Extraction and analytical methods for determination of sunset yellow (E110)", *Food Analytical Methods*,10(3):773-787.
- [341] Perez, R.L. ve Escandar, G.M., (2016). "Multivariate calibration-assisted high-performance liquid chromatography with dual UV and fluorimetric detection for the analysis of natural and synthetic sex hormones in environmental waters and sediments.", *Environmental Pollution*, 209:114-122.
- [342] Vosough, M. ve Iravani, N.J., (2016). "Matrix-free analysis of selected benzodiazepines in human serum samples using alternating trilinear decomposition modeling of fast liquid chromatography diode array detection data", *Talanta*,148:454-462.
- [343] Khodaveisi, J., Shabani, A.M.H., Dadfarnia, S., Moghadam, M.R. ve Hormozi-Nezhad, M.R., (2015). "Simultaneous determination of protocatechuic aldehyde and protocatechuic acid using the localized surface plasmon resonance peak of silver nanoparticles and chemometric methods", *Quimica Nova*, 38: 896-901.
- [344] Alladio, E., Pirro, V., Salomone, A., Vincenti, M. ve Learidi, R., (2015). "Chemometric approach to open validation protocols: Prediction of validation parameters in multi-residue ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods", *Analytica Chimica Acta*, 878: 78-86.
- [345] Vosough, M., Mohamedian, H., Salemi, A. ve Baheri, T., (2014). "Multivariate curve resolution-assisted determination of pseudoephedrine and metamphetamine by HPLC-DAD in water samples.", *Journal of Chromatographic Science*, 53(2):233-239.
- [346] Yin, X.L., Wu, H.L., Gu, H.W., Zhang, X.H., Sun, Y.M., Hu, Y., Liu, L., Rong, Q.M. ve Yu, R.Q., (2014). "Chemometrics-enhanced high performance liquid chromatography-diode array detection strategy for simultaneous determination of eight co-eluted compounds in ten kinds of Chinese teas using second-order calibration method based on alternating trilinear decomposition algorithm", *Journal of Chromatography A*, 1364: 151-162.
- [347] Akvan, N. ve Parastar, H., (2014). "Second order calibration for simultaneous determination of pharmaceuticals in water samples by solid-phase extraction and fast high performance liquid chromatography with diode array detector", *Chemometrics and Intelligent Laboratory systems*,137:146-154.
- [348] Teglia, C.M., Camara, M.S. ve Goicoechea, H.C., (2014). "Rapid determination of retinoic acid and its main isomers in plasma by second-order high performance liquid chromatography data modeling", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*,406(30): 7989-7998.

- [349] Sun, Y.M., Wu, H.L., Wang, J.Y., Liu, Z., Zhai, M. ve Yu, R.Q., (2014). “Simultaneous determination of eight flavonoids in propolis using chemometrics -assisted high performance liquid chromatography -diode array dedection”, *Journal of Chromatography B*, 962: 59-67.
- [350] Bourdon, F., Lecoer, M., Odou, P., Vaccher, C. ve Foulon, C., (2014). “Complementarity of UV-PLS and HPLC for simultaneous evaluation of antiemetic drugs”, *Talanta*,120:274-282.
- [351] Vosough, M., Ghafghazi, S. ve Sabetkasaei, M., (2014). “Chemometrics enhanced HPLC-DAD performance for rapid quantification of carbamazepine and phenobarbital in human serum samples”, *Talanta*, 119: 17-23.
- [352] Wang, J.Y., Wu, H.L., Sun, Y.M., Gu, H.W., Liu, Z., Liu, Y.J. ve Yu, R.Q., (2014). “Simultaneous determination of phenolic antioxidants in edible vegetable oils by HPLC–FLD assisted with second-order calibration based on ATLD algorithm”, *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 947: 32-40.
- [353] Asadi, S. ve Gharbani, P., (2013). “Simultaneous determination of sulphametothazole and phtalazine by HPLC and multivariate methods”, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 32(2):1-8.
- [354] Zhao, J., Wu, H.L. ve Niu, J.F., (2012). “Chemometric resolution of coeluting peaks of eleven antihypertensives from multiple classes in high performance liquid chromatography: A comprehensive research in human serum, health product and Chinese patent medicine samples”, *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 902: 96-107.
- [355] Qing, X.D., Wu, H.L. ve Li, Y.N., (2012). “Quantitative analysis of triazine herbicides in environmental samples by using high performance liquid chromatography and diode array detection combined with second-order calibration based on an alternating penalty trilinear decomposition algorithm”, *Analytical Methods*, 4(3):685-692.
- [356] Su, Z., Wu, H.L. ve Liu, Y., (2012). “Simultaneous determination of main effective constituents in traditional chinese medicine Kudzuvine Root using HPLC-DAD coupled with second-order calibration based on an alternating penalty trilinear decomposition algorithm”, *Acta Chimica Sinica*, 70(4):459-464.
- [357] Vosough, M. ve Mojdehi, N.R., (2011). “Fast liquid chromatography-diode array detection assisted by chemometrics for quantification of seven ultraviolet filters in effluent waste water”, *Talanta*, 85(4): 2175-2181.
- [358] Yu, Y.J., Wu, H.L. ve Shao, S.Z., (2011). “Using second-order calibration method based on trilinear decomposition algorithms coupled with high performance liquid chromatography with diode array detector for

- determination of quinolones in honey samples”, *Talanta*, 85(3):1549-1559.
- [359] Garza-Juarez, A., De la Luz Salazar-Cavazos, M. ve Salazar-Aranda, R., (2011). “Correlation between chromatographic fingerprint and antioxidant activity of *Turnera diffusa* (Damiana)”, *Planta Medica*, 77(9): 958-963.
- [360] Donmez, O.A., Asci, B. ve Bozdogan, A., (2011). “Simultaneous determination of potassium guaiacolsulfonate, guaifenesin, diphenhydramine HCl and carbetapentane citrate in syrups by using HPLC-DAD coupled with partial least squares multivariate calibration”, *Talanta*, 83(5):1601-1605.
- [361] Kuligowski, J., Galera, M.M. ve Garcia, G.M.D., (2011). “Science based calibration for the extraction of ‘analyte-specific’ HPLC-DAD chromatograms in environmental analysis”, *Talanta*, 83(4): 1158-1165.
- [362] Asci, B., Donmez, O.A. ve Bozdogan, A., (2011). “Simultaneous determination of paracetamol, pseudoephedrine hydrochloride, and dextromethorphan hydrobromide in tablets using multivariate calibration methods coupled with HPLC-DAD”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 34(16):1686-1698.
- [363] Li, Y.N., Wu, H.L. ve Qing, X.D., (2011). “Quantitative analysis of triazine herbicides in environmental samples by using high performance liquid chromatography and diode array detection combined with second-order calibration based on an alternating penalty trilinear decomposition algorithm”, *Analytica Chimica Acta*, 678(1): 26-33.
- [364] Li, W. ve Qu, H., (2010). “Rapid quantification of phenolic acids in *Radix Salvia Miltorrhiza* extract solutions by FT-NIR spectroscopy in transfective mode”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 52 (4):425-431.
- [365] Li, S.F., Wu, H.L. ve Yu, Y.J., (2010). “Quantitative analysis of levodopa, carbidopa and methyl dopa in human plasma samples using HPLC-DAD combined with second-order calibration based on alternating trilinear decomposition algorithm”, *Talanta*, 81(3): 805-812.
- [366] Rodriguez, N., Ortiz, M.C. ve Sarabia, L., (2010). “Analysis of protein chromatographic profiles joint to partial least squares to detect adulterations in milk mixtures and cheeses”, *Talanta*, 81(1-2) 255:264.
- [367] Vosough, M., Bayat, M. ve Salemi, A., (2010). “Matrix-free analysis of aflatoxins in pistachio nuts using parallel factor modeling of liquid chromatography diode-array detection data”, *Analytica Chimica Acta*, 663(1): 11-18.
- [368] Culzoni, M.J., Schenone, A.V. ve Llamas, N.E., (2009). “Fast chromatographic method for the determination of dyes in beverages by using high performance liquid chromatography—Diode array detection data and second order algorithms”, *Journal of Chromatography A*, 1216

(42): 7063-7070.

- [369] Canada-Canada, F., Arancibia, J.A. ve Escandar, G.M., (2009). "Second-order multivariate calibration procedures applied to high-performance liquid chromatography coupled to fast-scanning fluorescence detection for the determination of fluoroquinolones.", *Journal of Chromatography A*, 1216(24):4868-4876.
- [370] De Zan, M.M., Garcia, M.D.G. ve Culzoni, M.J., (2008). "Solving matrix-effects exploiting the second order advantage in the resolution and determination of eight tetracycline antibiotics in effluent wastewater by modelling liquid chromatography data with multivariate curve resolution-alternating least squares and unfolded-partial least squares followed by residual bilinearization algorithms I. Effect of signal pre-treatment", *Journal of Chromatography A*, 1179(2): 106-114.
- [371] Dinc, E., Bilgili, A. ve Hanedan, B., (2007). "Simultaneous determination of trimethoprim and sulphamethoxazole in veterinary formulations by chromatographic multivariate methods", *Pharmazie*, 62(3): 179-184.
- [372] Ortiz, M.C., Sarabia, L.A. ve Garcia, I., (2006). "Capability of detection and three-way data", *Analytica Chimica Acta*, 559(1):124-136.
- [373] Van Zomeren, P.V., Metting, H.J. ve Coenegracht, P.M.J., (2005). "Simultaneous resolution of overlapping peaks in high-performance liquid chromatography and micellar electrokinetic chromatography with diode array detection using augmented iterative target transformation factor analysis", *Journal of Chromatography A*, 1096 (1-2): 165-176.
- [374] Rodriguez-Cuesta, M.J., Boque, R. ve Rius, F.X., (2005). "Development and validation of a method for determining pesticides in groundwater from complex overlapped HPLC signals and multivariate curve resolution", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 77(1-2):251-260.
- [375] Sannino, A. ve Bandini, M., (2005). "Determination of seven benzoylphenylurea insecticides in processed fruit and vegetables using high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry", *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An international Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up to the Minute Research in Mass Spectrometry*, 19(19):2729-2733.
- [376] Comas, E., Gimeno, R.A. ve Ferre, J., (2004). "Quantification from highly drifted and overlapped chromatographic peaks using second-order calibration methods", *Journal of Chromatography A*, 1035(2):195-202.
- [377] Wiberg, K., Andersson, M. ve Hagman, A., (2004). "Peak purity determination with principal component analysis of high-performance liquid chromatography-diode array detection data", *Journal of Chromatography A*, 1029(1-2): 13-20.

- [378] Wiberg, K., Hagman, A. ve Jacobsson, S.P., (2003). "Rapid determination of lidocaine solutions with non-column chromatographic diode array UV spectroscopy and multivariate calibration.", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30(5): 1575-1586.
- [379] Jayasagar, G., Kumar, M.K., Chandrasekhar, K., Prasad, P.S. ve Rao, Y.M., (2002). "Validated HPLC method for the determination of celecoxib in human serum and its application in clinical pharmacokinetic study", *Pharmazie*, 57(9):619-621.
- [380] Frenich, A.G., Galera, M.M. ve Garcia, M.D.G., (2001). "Resolution of hplc-dad highly overlapping analytical signals for quantitation of pesticide mixtures in groundwater and soil using multicomponent analysis and neural networks", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 24(5): 651-668.
- [381] Vazquez, P.P., Galera, M.M. ve Frenich, A.G., (2000). "Comparison of calibration methods with and without feature selection for the analysis of HPLC data", *Analytical Sciences*, 16(1): 49-55.
- [382] Galera, M.M., Frenich, A.G. ve Vidal, J.L.M., (2000). "Effect of using selected information from HPLC-DAD and PLS in the elimination of interferences for the resolution of a complex pesticide mixture", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 23(8):1187-1202.
- [383] Frenich, A.G., Vidal, J.L.M. ve Galera, M.M., (1999). "Use of the cross-section technique linked with multivariate calibration methods to resolve complex pesticide mixtures", *Analytical Chemistry*, 71(21):4844-4850.
- [384] Parrilla, P., Galera, M.M. ve Frenich, A.G., (1997). "Determination of folpet, procymidone and triazophos in groundwater by HPLC using partial least squares and principal component regression", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 20(3): 425-442.
- [385] Mancera-Arteu, M., Gimenez, E., Benavente, F., Barbosa, J. ve Sanz Nebut, V., (2017). "Analysis of O glycopeptides by acetone enrichment and capillary electrophoresis- mass spectrometry.", *Journal of Proteome Research*, 16(11):4166-4176.
- [386] Zardini-Buzatto, A., De-Oliviera-Silva, M., Poppi, R.J. ve Colnaghi-Simionato, A.V., (2017). "Assessment of nucleosides as putative tumor biomarkers in prostate cancer screening by CE-UV", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409:3289-3297.
- [387] Garrido-Delgado, R., Lopez-Vidal, S. ve Arce, L.M.V., (2009). "Differentiation and identification of white wine varieties by using electropherogram fingerprints obtained with CE", *Journal of Separation Science*, 32(21):3809-3816.
- [388] Jiao, L., Gao, S. ve Zhang, F., (2008) "Quantification of components in

overlapping peaks from capillary electrophoresis by using continuous wavelet transform method”, *Talanta*, 75(4): 1061-1067.

- [389] Rodriguez-Nogales, J.M. ve Vazquez, F., (2007). “Application of electrophoretic and chemometric analysis to predict the bovine, ovine and caprine milk percentages in Panela cheese, an unripened cheese”, *Food Control*, 18(5):580-586.
- [390] Olias, R., Maldonado, B. ve Radreau, P., (2006). “Sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis of proteins in dry-cured hams: data registration and multivariate analysis across multiple gels” *Electrophoresis*, 27 (7):1288-1299.
- [391] Rodriguez-Nogales, J.M., (2006). “Approach to the quantification of milk mixtures by partial least squares, principal component and multi linear regression techniques”, *Food Chemistry*, 98(4): 782-789.
- [392] Zhang, F. ve Li, H., (2005). “Resolution of overlapping capillary electrophoresis peaks by using quantification chemometric analysis: quantification of the components in compound reserpine tablets”, *Electrophoresis*, 26(9):1692-1702.
- [393] Ramadan, Z., Hopke, P.K. ve Johnson, M.J., (2005). “Application of PLS and back-propagation neural networks for the estimation of soil properties”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 75(1): 23-30.
- [394] Beltran, J.L., Jimenez-Lozano, E. ve Barron, D., (2004). “Separation of quinolone antimicrobial peaks from capillary electrophoresis using multivariate calibration methods”, *Analytica Chimica Acta*, 501(2):137-141.
- [395] Dohnal, V., Zhang, F. ve Li, H., (2003). “Quantitative chiral analysis in capillary electrophoresis from unresolved peaks using derivative electropherograms experimental design and artificial neural networks.”, *Electrophoresis*, 24(15):2462-2468.
- [396] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2003). “Determination of prednisolone acetate, sulfacetamide and phenylephrine in local pharmaceutical preparations by micellar electrokinetic chromatography”, *Journal of Separation Science*, 26(9-10): 947- 952.
- [397] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2003). “Determination of prednisolone acetate, sulfacetamide and phenylephrine in local pharmaceutical preparations by micellar electrokinetic chromatography”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31(5): 873-884.
- [398] Gallego, J.M.L. ve Arroyo, J.P., (2002). “Micellar electrokinetic capillary chromatography as an alternative method for determination hydrocortisone and its most important associated compounds in local pharmaceutical

- preparations”, *Chromatographia*, 56(7-8): 455-462.
- [399] Dohnal, V., Li, H. ve Farkova, M., (2002). “Quantitative analysis of chiral compounds from unresolved peaks in capillary electrophoresis using multivariate calibration with experimental design and artificial neural networks.”, *Chirality*, 14(6): 509-518.
- [400] Sentellas, S., Saurina, J. ve Hernandez-Cassou, S., (2001). “Multivariate calibration methods for quantification in strongly overlapping capillary electrophoretic peaks”, *Journal of chromatography A*, 909(2):259-269.
- [401] De Morais, T.C.B., Rodrigues, D.R., Souto, U.T.C.P. ve Lemos, S.G., (2019). “A simple voltammetric electronic tongue for the analysis of coffee adulterations”, *Food Chemistry*, 27: 31-38.
- [402] Baldo, M.A., Oliveri, P., Fabris, S. ve Daniele, S., (2019). “Fast determination of extra-virgin olive oil acidity by voltammetry and Partial Least Squares regression”, *Analytica Chimica Acta*, 1056:7-15.
- [403] Chebotarev, K., Pliuta, K., Koicheva, A., Bevziuk, K. ve Snigur, D., (2017). “Determination of Levodopa in pharmaceuticals using disposable electrochemically activated carbon paste electrode by linear sweep voltammetry”, 51: 1520-1528.
- [404] Gorski, L., Sordan, W.; Ciepiela, F, Kubiak, W.W. ve Jakubowska, M., (2016). “Voltammetric classification of ciders with PLS-DA.”, *Talanta*,146:231-236.
- [405] Diez, M.N., Cabanillas, A.G., Silva Rodriguez, A. ve Goicoechea, H.C., (2015). “Second order advantage maintenance with voltammetric data modeling for quantitation of ethiofencarb in presence interference”, *Talanta*,132:851-856.
- [406] Henao Escobar, W., Dominguez Renedo, O., Alonso Lomillo, M.A. ve Arcos Martinez, M.J., (2015). “Resolution of quaternary mixtures of cadaverine, histamine, putrescine and tyramine by the square wave voltammetry and partial least squares method.”, *Talanta*, 143: 97-100.
- [407] Esteban, M., Arino, C., Diaz Cruz, J.M., Barcelo, C. ve Serrano, N., (2015). “Antimony film screenprinted carbon electrode for stripping analysis of Cd (II), Pb (II) and Cu (II) in natural samples”, *Analytica Chimica Acta*, 855: 34-40.
- [408] Nascimento, D.S., Insausti, M., Band, B.S.F. ve Lemos, S.G., (2014). “Simultaneous determination of Cu, Pb, Cd, Ni, Co and Zn in bioethanol fuel by adsorptive stripping voltammetry and multivariate linear regression”, *Fuel*,137:172-178.
- [409] Gholivand, M.B., Jalalvand, A.R., Goicoechea, H.C. ve Skov, T., (2014). “Chemometrics-assisted simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, uric acid, dopamine and nitrite application of non-bilinear

voltammetric data for exploitin first order advantage”, *Talanta*,119:553-563.

- [410] Zhu, S.Y., Zhang, J., Zhao, X.E., Wang, H., Xu, G.B. ve You, J.M., (2014). “Electrochemical behavior and voltammetric determination of L-tryptophan and L-tyrosine using a glassy carbon electrode modified with single-walled carbon nanohorns”, *Microchimica Acta*,181(3-4):445-451.
- [411] Moncana, V. ve Alvarez-Lueje, A., (2014). “Development of modified carbon electrode with ionic liquid and its application for electrocatalytic oxidation and voltammetric determination of levodopa”, *Journal of the Chilean Chemical Society*,59(2):2516-2519.
- [412] Brunetti, B. ve Desimoni, E., (2014). “Voltammetric determination of vitamin B6 in food samples and dietary supplements”, *Journal of Food Composition & Analysis.*, 33(2):155-160.
- [413] Ghoreishi, S.M., Behpour, M. ve Golestaneh, M., (2014). “Selective voltammetric determination of tartrazine in the presence of Red 10B by nanogold-modified carbon paste electrode”, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 60(1):120-126.
- [414] Egorov, V.V., Zdrachek, E.A. ve Nazarov, V.A., (2014). “Potentiometric selectivity coefficients: Problems of experimental determination”, *Journal of Analytical Chemistry*,69(6):535-541.
- [415] Jakubowska, M., Piech, R. ve Górski, Ł., (2013). “Application of a partial least squares regression for the determination of nanomolar concentrations of scandium in the presence of nickel by adsorptive stripping voltammetry”, *Electroanalysis*, 25(7):1727-1733.
- [416] Majidi, M.R., Baj R.F.B. ve Naseri, A., (2013). “Carbon nanotube ionic liquid nanocomposite modified sol gel derived carbon ceramic electrode for simultaneous determination sunset yellow and tartrazine in food samples”, *Food Analytical Methods*, 6(5):1388-1397.
- [417] Pierini, G.D., Llamas, N.E. ve Frago, W.D., (2013). “Simultaneous determination of acesulfame-K and aspartame using linear sweep voltammetry and multivariate calibration”, *Microchemical Journal*, 106:347-350.
- [418] Ziyatdinova, G., Khuzina, A. ve Budnikov, H., (2012). “Determination of sterically hindered phenols and a-tocopherol by cyclic voltammetry”, *Analytical Letters*, 45 (12):1670-1685.
- [419] Ceto, X., Gutierrez, J.M. ve Gutierrez, M., (2012). “Determination of total polyphenol index in wines Employing a voltammetric electronic tongue”, *Analytica Chimica Acta* 732:172-179.
- [420] Melucci, D. ve Locatelli, C., (2012). “Multivariate calibration in differential pulse stripping voltammetry using a home-made carbon-

- nanotubes paste electrode”, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 675:25-31.
- [421] Lin, X.Y., Ni, Y.N. ve Li, S., (2012). “A novel method for simultaneous analysis of Three B 2-agonists in foods with the use of a gold nanoparticle modified glassy carbon electrode and chemometrics”, *Analyst*, 137(9):2086-2094.
- [422] Kooshki, M., Abdollahi, H. ve Bozorgzadeh, S., (2011). “Second-order data obtained from differential pulse voltammetry: determination of tryptophan at a gold nanoparticles decorated multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon electrode”, *Electrochimica Acta*, 56(2): 8618-8624.
- [423] Alves, G.M.S., Magalhaes, J.M.C.S. ve Soares, H.M.V.M., (2011). “Simultaneous determination of Copper (II), Lead (II) and Zinc (II) at bismuth film electrode by multivariate calibration”, *Electroanalysis*, 23(6): 1410-1417.
- [424] Karimi, M.A., Ardakani, R.B. ve Mazloum-Ardakani, M., (2011). “Application of H-point standard addition method and multivariate calibration methods to the simultaneous kinetic potentiometric determination of permanganate and dichromate”, *Journal of Iranian Chemical Society*, 8(2): 449-461.
- [425] Cauchi, M., Bianco, L. ve Bessant, C., (2011). “The quantification of pollutants in drinking water by use of artificial neural networks”, *Natural Computing*, 10(1):77-90.
- [426] Diaz, T.G., Valenzuela, M.I.A. ve Diez, N.M., (2011). “Simultaneous differential pulse adsorptive stripping determination of Imipramine and Its metabolite desipramin by The PLS-A multivariate method”, *Electroanalysis*, 23(2): 449-455.
- [427] Ceto, X., Gutierrez, J.M. ve Baron, L.M., (2011). “Voltammetric electronic tongue in the analysis of cava wines”, *Electroanalysis*, 23(1):72-78.
- [428] Abdollahi, H. ve Kooshki, M., (2010). “Second-order data obtained from differential pulse voltammetry: determination of lead in river water using multivariate curve resolution alternating least squares (MCR-ALS)”, *Electroanalysis*, 22(19):2245-2253.
- [429] Zapata-Urzu, C., Perez-Ortiz, M. ve Bravo, M., (2010). “Simultaneous voltammetric determination of levodopa, carbidopa and benserazide in pharmaceuticals using multivariate calibration”, *Talanta*, 82(3): 962-968.
- [430] Keithley, R.B., Wightman, R. ve Carelli, R.M., (2010). “Rank estimation and the multivariate analysis of in vivo fast-scan cyclic voltammetric data”, *Analytical Chemistry*, 82(13):5541-5551.
- [431] Ensafi, A.A., Taei, M. ve Khayamian, T., (2010). “Simultaneous voltammetric determination of enrofloxacin and ciprofloxacin in urine and

plasma using multiwall carbon nanotubes modified glassy carbon electrode by least-squares support vector machines”, *Analytical Sciences*, 26(7):803-808.

- [432] Chen, Q.S., Zhao, J. ve Guo, Z., (2010). “Determination of caffeine content and main catechins contents in green tea (*Camellia Sinensis* L.) using taste sensor technique and multivariate calibration”, *Journal of Food Composition and Analysis*, 23(4):353-358.
- [433] Jakubowska, M., (2010). “Orthogonal signal correction for voltammetry”, *Electroanalysis*, 22(5):564-574.
- [434] Karimi, M.A., Mazloun-Ardakani, M. ve Ardakani, R.B., (2010). “Chemometrics-assisted kinetic-potentiometric methods for simultaneous determination of Fe (III), Al (III) and Zr (IV) using a fluoride ion-selective electrode”, *Journal of Aoac International*, 93(1): 327-334.
- [435] Da Silva, S.A., Galvao, R.K.H. ve Araujo, M.C.U., (2010). “Multicore computation in chemometrics: case studies of voltammetric and NIR spectrometric analyses”, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 21(9):1626-1634.
- [436] Keithley, R.B., Heien, M.L. ve Wightman, R.M., (2009). “Multivariate concentration determination using principal component regression with residual Analysis”, *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 28(9):1127-1136.
- [437] Karimi, M.A., Mazloun-Ardakani, M. ve Zadeh, N.Z., (2009). “Application of H-Point addition method and multivariate calibration methods to the simultaneous kinetic potentiometric determination of hydrogen peroxide and peracetic acid”, *Asian Journal of Chemistry*, 21(5): 3741-3754.
- [438] Karimi, M.A., Mashhadizadeh, M.H. ve Ardakani, R.B., (2009). “A kinetic-potentiometric method for the simultaneous determination of hydrazine and acetylhydrazine”, *Asian Journal of Chemistry*, 21(5): 3726-3740.
- [439] Ni, Y.N., Zhang X. ve Kokot, S., (2009). “Spectrometric and voltammetric studies interaction between quercetin and bovine serum albumin using warfarin as site marker with aid of chemometrics”, *Specrtchimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 71(5):1865-1872.
- [440] Cauchi, M., Bessant, C. ve Setford, S., (2008). “Simultaneous quantitative determination of cadmium, lead and copper on carbon ink screen printed electrodes by differential pulse anodic stripping voltammetry and partial least squares regression”, *Electroanalysis*, 20, (23): 2571-2577.
- [441] Steen, W.A. ve Stork, C.L., (2008). “Using multivariate analyses to compare subsets of electrodes and potentials within an electrode array for predicting sugar concentrations in mixed solutions”, *Journal of*

Electroanalytical Chemistry, 624(1-2): 186-196.

- [442] Niazi, A., Sharifi, S. ve Amjadi, E., (2008). "Least-squares support vector machines for simultaneous voltammetric determination of lead and tin: A comparison between LS-SVM and PLS in voltammetric data", *Journal of Analytical Chemistry*, 623(1): 86-92.
- [443] Gutierrez, J.M., Gutes, A. ve Cespedes, F., (2008). "Wavelet neural networks to resolve the overlapping signal in the voltammetric determination of phenolic compounds", *Talanta*, 76(2): 373-381.
- [444] Moneeb, M.S., (2008). "Chemometric determination of rabeprazole sodium in presence of its acid induced degradation products using spectrophotometry, polarography and anodic voltammetry at a glassy carbon electrode", *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21(3): 214-224.
- [445] Diaz, T.G., Cabanillas, G.A. ve Mansilla, A.E., (2008). "Adsorptive stripping square wave voltammetry (Ad-SSWV) accomplished with second-order multivariate calibration: determination of fenitrothion and its metabolites in river water samples", *Analytica Chimica Acta*, 618(2): 131-139.
- [446] Palacios-Santander, J.M., Cubillana-Aguilera, L.M. ve Cocchi, M., (2008). "Multicomponent analysis in the wavelet domain of highly overlapped electrochemical signals: Resolution of quaternary mixtures of chlorophenols using a peg-modified Sonogel Carbon electrode", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 91(2):110-120.
- [447] Niazi, A., Amjadi, E. ve Nori-Shargh, D., (2008). "Simultaneous voltammetric determination of lead and tin by adsorptive differential pulse stripping method and orthogonal signal correction-partial least squares in water samples", *Journal of Chinese Chemical Society*, 55(2): 276-285.
- [448] Parham, H., Aibaghi, B. ve Ghasemi, J., (2008). "Simultaneous square wave voltammetric determination of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzoxazole by partial least squares method in water samples", *Journal of Hazardous Materials*, 151(2-3): 636-641.
- [449] Karimi, M.A., Mazloun-Ardakani, M. ve Abdollahi, H., (2008). "Application of H-Point standard addition method and partial least squares to the simultaneous kinetic-potentiometric determination of hydrazine and phenylhydrazine", *Analytical Sciences*, 24(2): 261-266.
- [450] Karimi, M.A., Abdollahi, H. ve Karami, H., (2008). "Simultaneous kinetic potentiometric determination of hydrazine and thiosemicarbazide by partial least squares and principle component regression methods" *Journal of Chinese Chemical Society*, 55 (1):129-136.
- [451] Ni, Y.N., Li, S. ve Kokot, S., (2008). "Simultaneous determination of three synthetic glucocorticoids by differential pulse stripping voltammetry with

the Aid of Chemometrics”, *Analytical Letters*, 41(11):2058-2076.

- [452] Skeika, T., De Faria, M.F. ve Nagata, N., (2008). “Simultaneous voltammetric determination of dypirone and paracetamol with carbon paste electrode and multivariate calibration methodology”, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 19(4): 762-768.
- [453] Skeika, T., Marcovicz, C. ve Nakagaki, S., (2007). “Electrochemical studies of an iron porphyrin immobilized on Nb₂O₅/SiO₂ and its application for simultaneous determination of dopamine and ascorbic acid using multivariate calibration methodology”, *Electroanalysis*, 19(24): 2543-2550.
- [454] Niazi, A., Ghasemi, J. ve Zendehdel, M., (2007). “Simultaneous voltammetric determination of morphine and noscapine by adsorptive differential pulse stripping method and least squares support vector machines”, *Talanta*, 74(2): 247-254.
- [455] Nascimento, P.C., Hilgemann, M. ve Guterres, M. V., (2007). “Chemometric approach to assess the diene value in hydrogenated pyrolysis gasoline by voltammetry”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 89(2):97-101.
- [456] Cabanillas, A.G., Caceres, M.I.R. ve Canas, M.A.M., (2007). “Square wave adsorptive stripping and artificial neural network for the simultaneous determination of nalidixic acid and its main metabolite (7-hydroxymethylnalidixic acid) in urine samples”, *Talanta*, 72(3):932-940.
- [457] Zhang, T.M., Yuan, B. ve Liang, Y.Z., (2007). “Elimination of matrix effect and simultaneous determination of multicomponents in complex systems by matrix coefficient non-linearity multivariate calibration based on single point response signals”, *Analytical Sciences*, 23(5): 581-587.
- [458] Rouhollahi, A., Rajabzadeh, R. ve Ghasemi, J., (2007). “Simultaneous determination of dopamine and ascorbic acid by linear sweep voltammetry along with chemometrics using a glassy carbon electrode”, *Microchimica Acta*, 157(3-4):139-147.
- [459] Gonzalez, M.J.G., Renedo, O.D. ve Martinez, M.J.A., (2007), “Speciation of antimony by adsorptive stripping voltammetry using pyrogallol”, *Talanta*, 71(2): 691-698.
- [460] Palacios-Santander, J.M., Cubillana-Aguilera, L.M.ve Naranjo-Rodriguez, I., (2007). “A chemometric strategy based on peak parameters to resolve overlapped electrochemical signals”, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 85(1):131-139.
- [461] Santos, P.M., Sandrino, B. ve Moreira, T.F., (2007). “Simultaneous voltammetric determination of dopamine and ascorbic acid using multivariate calibration methodology performed on a carbon paste electrode modified by a mer-[RuCl₃(dppb)(4-pic)] complex”, *Journal of the*

Brazilian Chemical Society, 18(1):93-99.

- [462] Esteban, M., Arino, C. ve Diaz-Cruz, J.M., (2006). "Chemometrics for the analysis of voltammetric data", *TrAC- Trends in Analytical Chemistry*, 25(1):86-92.
- [463] Majidi, M.R., Jouyban, A. ve Abdollahi, H., (2006). "Simultaneous voltammetric determination of cysteine, tyrosine and tyrtophan by using principal component-artificial neural networks", *Asian Journal of Chemistry*, 18(4):2445-2457.
- [464] Gonzalez, M.J.G., Renedo, O.D. ve Martinez, M.J.A., (2006), "Speciation of antimony by adsorptive stripping voltammetry using pyrogallol red", *Electroanalysis*, 18(12): 1159-1166.
- [465] Ni, Y.N., Wang, Y.R. ve Kokot, S., (2006), "Simultaneous determination of three fluoroquinolones by linear sweep stripping voltammetry with the aid of chemometrics.", *Talanta*, 69(1): 216-225.
- [466] Ensafi, A.A., Khayamian, T. ve Benvidi, A., (2006). "Extending the dynamic range of copper determination in differential pulse adsorption cathodic stripping voltammetry using wavelet neural network", *Analytica Chimica Acta*, 561(1-2):225-232.
- [467] Chow, E., Ebrahimi, D. ve Gooding, J.J., (2006). "Application of N-PLS calibration to simultaneous determination of Cu +2, Cd +2 and Pb +2 using peptide modified electrochemical sensors", *Analyst*, 131(9):1051-1057.
- [468] Qiu, P., Ni, Y.N. ve Kokot, S., (2006). "Multicomponent determination of organophosphorus pesticides in grain samples by linear sweep stripping voltammetry and multivariate calibration.", *Analytical Letters*, 39(9):1967-1977.
- [469] Jaworski, A., Wikiel, K.J. ve Wikiel, H., (2005). "Application of multiblock and hierarchial PCA and PLS models for analysis of AC voltammetric data", *Electroanalysis*, 17(15-16):1477-1485.
- [470] Barthus, R.C., Mazo, L.H. ve Poppi, R.J., (2005). "Simultaneous determination of vitamins C, B6 and PP in pharmaceuticals using differential pulse voltammetry with a glassy carbon electrode and multivariate calibration tools", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38(1): 94-99.
- [471] Ni, Y.N., Qiu, P. ve Kokot, S., (2005). "Simultaneous voltammetric determination of four carbamate pesticides with the use of chemometrics", *Analytica Chimica Acta*, 537(1-2): 321-330.
- [472] Rojas, J., Tachon, A.F. ve Chevalier, D., (2004). "Chemometric analysis of screen printed biosensor chronoamperometric responses", *Sensors and Actuators B-Chemical*, 102(2):284-290.

- [473] Ni, Y.N., Qiu, P. ve Kokot, S., (2004). "Simultaneous determination of three organophosphorus pesticides by differential pulse stripping voltammetry and chemometric", *Analytica Chimica Acta*, 516(1-2):7-17.
- [474] Paolicchi, I., Renedo, O.D. ve Lomillo, M.A.A., (2004). "Application of an optimization procedure in adsorptive stripping voltammetry for the determination of trace contaminant metals in aqueous medium", *Analytica Chimica Acta*, 511(2):223-229.
- [475] Diaz, T.G., Meras, I.D.; Franco, M.F.A. ve Cabanillas, A.G., (2004). "Voltammetric behavior and determination of tocopherols with partial least squares calibration: analysis in vegetable oil samples", *Analytica Chimica Acta*, 511(2):231-238.
- [476] Shams, E., Abdollahi, H. ve Yekehtaz, M., (2004). "H-point standard addition method in the analysis by differential pulse anodic stripping voltammetry Simultaneous determination of lead and tin", *Talanta*, 63(2):359-364.
- [477] Sanz, M.B., Sarabia, L.A. ve Herrero, A., (2004). "Maintenance of soft calibration models in the determination of zinc, cadmium, lead and copper by differential pulse anodic stripping voltammetry", *Electroanalysis*, 16(9): 748-756.
- [478] Berrettoni, M.B., Carpani, I. ve Corradini, N., (2004). "Coupling chemometrics and electrochemical-based sensor for detection of bacterial population", *Analytica Chimica Acta*, 509(1):95-101.
- [479] Moreno, L., Merkoci, A. ve Alegret, S., (2004). "Analysis of amino acids in complex samples by using voltammetry and multivariate calibration methods", *Analytica Chimica Acta*, 507(2): 247-253.
- [480] Guiberteau, A., Diaz, T.G. ve Caceres, M.I.R., (2004). "Polarography and artificial neural network for the simultaneous determination of nalidixic acid and its main metabolite (7-hydroxymethylnalidixic acid)", *Talanta*, 62(2):357-365.
- [481] Hernandez, S.R., Ribero, G.G. ve Goicoechea, H.C., (2003). "Enhanced application of square wave voltammetry with glassy carbon electrode coupled to multivariate calibration tools for the determination of B (6) and B (12) vitamins in pharmaceutical preparations", *Talanta*, 61(5):743-753.
- [482] Ortiz, M.C., Sarabia, L.A. ve Herrero, A., (2003). "Capability of detection of an analytical method evaluating false positive and false negative (ISO 11843) with partial least squares", *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 69 (1-2):21-33.
- [483] Sanz, M.B., Sarabia, L.A. ve Herrero, A., (2003). "Multivariate analytical sensitivity in the determination of selenium, copper, lead and cadmium by stripping voltammetry when using soft calibration", *Analytica Chimica*

Acta,489(1):85-94.

- [484] Cocchi, M., Seeber, R. ve Ulrici, A., (2003). "Multivariate calibration of analytical signals by WILMA (Wavelet interface to linear modelling analysis)", *Journal of Chemometrics*, 17(8-9): 512-527.
- [485] Diaz, T.G., Mansilla, A.E. ve Murillo, B.R., (2003). "Voltammetric behavior and determination of nordihydroguaiaretic acid in presence of other antioxidants using pls calibration", *Electroanalysis*, 15(7): 646-651.
- [486] Cocchi, M., Ulrici, A., Hidalgo Hidalgo de Cisneros, J.L. ve Naranjo Rodriguez, I., (2003). "Multicomponent analysis of electrochemical signals in the wavelet domain.", *Talanta*, 59(4):735-749.
- [487] Knake, R., Guchardi, R. ve Hauser, P.C., (2003). "Quantitative analysis of gas mixtures by voltammetric sensing", *Analytica Chimica Acta*, 475(1-2):17-25.
- [488] Dominguez, O. ve Arcos, M.J., (2002). "Simultaneous determination of Chromium (VI) and Chromium (III) at trace levels by adsorptive stripping voltammetry", *Analytica Chimica Acta*, 470(2):241-252.
- [489] Ensafi, A.A.; Khayamian, T. ve Atabati, M., (2002). "Simultaneous voltammetric determination of molybdenum and copper by adsorption cathodic differential pulse stripping method using a principal component artificial neural network.", *Talanta*, 57(4): 785-793.
- [490] Antunes, M.C., Tauler, R., Simao, J.E.J ve Duarte, A.C., (2002). "Multivariate curve resolution of overlapping voltammetric peaks: quantitative analysis of binary and quaternary metal mixtures", *Analyst*,127(6):809-817.
- [491] Sanz, M.B., Sarabia, L.A. ve Herrero, A., (2002). "A study of robustness with multivariate calibration. Application to the polarographic determination of benzaldehyde.", *Talanta*, 56(6): 1039-1048.
- [492] Navalon, A., Blanc, R. ve Reyes, L., (2002). "Determination of the antibacterial enrofloxacin by differential pulse adsorptive stripping voltammetry", *Analytica Chimica Acta*, 454(1): 83-91.
- [493] Lopez de Alba, P.L., Lopez Martinez, L. ve De Leon Rodriguez, L.M., (2002). "Simultaneous determination of synthetic dyes tartrazine, allura red and sunset yellow by differential pulse polarography and partial least squares", *Electroanalysis*, 14(3): 197-205.
- [494] Antunes, M.C., Simao, J.E. ve Duarte, A.C., (2001). "Resolution of voltammetric peaks using chemometric multivariate calibration methods", *Electroanalysis*, 13(12):1041-1045.
- [495] Bessant, C. ve Saini, S., (2000). "A chemometric analysis of dual pulse staircase voltammograms obtained in mixtures of ethanol, fructose and

glucose”, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 489(1-2): 76-83.

- [496] Ni, Y.N., Wang, L. ve Kokot, S., (2000). “Voltammetric determination of butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, propylgalate and tert-butylhydroquinone by use of chemometric approaches”, *Analytica Chimica Acta*, 412(1-2): 185-193.
- [497] Dominguez, O. ve Arcos, M.J., (2000). “Speciation of chromium by adsorptive stripping voltammetry using pyrocatechol violet”, *Electroanalysis*, 12(6): 449-458.
- [498] Herrero, A. ve Ortiz, M.C., (1999). “Modeling the matrix interference of iron in the multivariate determination of copper by stripping voltammetry: instrument standardization”, *Talanta*, 49(4): 801-811.
- [499] Saurina, J., Hernandez Cassou, S. ve Fabregas, E., (1999). “Determination of tryptophan in feed samples by cyclic voltammetry and multivariate calibration methods”, *Analyst*, 124(5): 733-737.
- [500] Donachie, A., Walmsley, A.D. ve Haswell, S.J., (1999). “Application and comparisons of chemometric techniques for calibration modeling using electrochemical/ICP-MS data for trace elements in UHQ water and humic acid matrices”, *Analytica Chimica Acta*, 378(1-3):235-243.
- [501] Herrero, A. ve Ortiz, M.C., (1999). “Qualitative and quantitative aspects of the application of genetic algorithm-based variable selection in polarography and stripping voltammetry”, *Analytica Chimica Acta*, 378(1-3): 245-259.
- [502] Herrero, A. ve Ortiz, M.C., (1998). “Piecewise direct standardization method applied to the simultaneous determination of Pb (II), Sn (IV) and Cd (II) by differential pulse voltammetry”, *Electroanalysis*, 10(10): 717-721.
- [503] Diaz, T.G., Cabanillas, A.G. ve Franco, M.F.A., (1998). “Simple flow injection analysis system for simultaneous determination of phenolic antioxidants with multiple pulse amperometric detection at a boron-doped diamond electrode”, *Electroanalysis*, 10(7):497-505.
- [504] Herrero, A. ve Ortiz, M.C., (1998). “Modelling the background current with partial least squares regression and transference of the calibration models in the simultaneous determination of Tl and Pb by stripping voltammetry”, *Talanta*, 46(1):129-138.
- [505] Berzas, J.J., Rodriguez, J. ve Castaneda, G., (1997). “Partial least squares method in the analysis by square wave voltammetry in the simultaneous determination of sulphamethoxypyridazine and trimethoprim”, *Analytica Chimica Acta*, 349(1-3):303-311.
- [506] Alpizar, J., Cladera, A., Cerda, V., Lastres, E., Garcia, L. ve Catusus, M., (1997). “Simultaneous flow injection analysis of cadmium and lead with

- differential pulse voltammetric detection”, *Analytica Chimica Acta*, 340(1-3):149-158.
- [507] Ni, Y.N., Bai, J.L. ve Jin, L., (1997). “Multicomponent chemometric determination of colorant mixtures by voltammetry”, *Analytical Letters*, 30(9): 1761-1777.
- [508] Donachie, A., Walmsley, A.D. ve Haswell, S.J., (1996). “Multivariate calibration modelling using electrochemical / inductively coupled plasma mass spectrometry data for trace elements in ultrahigh water and humic acid matrices”, *Analytical Communications*, 33(9):293-296.
- [509] Ni, Y.N., Bai, J.L. ve Jin, L., (1996). “Simultaneous adsorptive voltammetric analysis of mixed colorants by multivariate calibration approach”, *Analytica Chimica Acta*, 329(1-2):65-72.
- [510] Stone, C., (2018), Pharmaceutical Ingredient (API), [https://www.thebalance.com / api-active-pharmaceutical-ingredient- 2663020](https://www.thebalance.com/api-active-pharmaceutical-ingredient-2663020), 18 Mayıs 2019.
- [511] Pubchem, Pseudoephedrine, [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ compound/pseudoephedrine#section=Molecular-Formula](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pseudoephedrine#section=Molecular-Formula), 09 Mayıs 2019.
- [512] Wikipedia,Pseudoephedrine,<https://en.wikipedia.org/wiki/Pseudoephedrine> , 09 Mayıs 2019.
- [513] Bakım Sitesi, Psödoefedrin Nedir, Kullanımı ve Yan Etkileri, <https://www.bakimsitesi.com/psodoefedrin-nedir-kullanimi-yan-etkileri/09> Mayıs 2018.
- [514] Asci, B., Donmez, O.A., Zor, S.D. ve Cakir, A.A., (2018). “Simultaneous quantitative Analysis of Ephedrine HCl, Guaifenesin, and Some Synthetic additives in syrups by RP-HPLC using Box-Behnken Design”, *Latin American Journal of Pharmacy*,37(1):85-94.
- [515] Abdelwahab, N.S. ve Abdelaleem, A.E., (2017). “Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of guaifenesin and pseudoephedrine hydrochloride in the presence of syrup excipients”, *Arabian Journal of Chemistry*, 10:2896-2901.
- [516] Kumar, A., Devineni, S.R., Dubey, S.K., Kumar, P., Srivastava, V., Ambulgekar, G., Jain, M., Gupta, D.K., Singh, G., Kumar, R., Hiriyanna, S.G. ve Kumar, P., (2017). “Identification, synthesis and structural characterization of processrelated and degradation impurities of acrivastine and validation of HPLC method”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 133: 15-26.
- [517] An, Q., Dong, Y., Lu, N. ve Li, N., (2017). “Micellar liquid chromatographic method for the determination of ephedrine and pseudoephedrine in human serum by direct inject of the sample with simple dilution”, *Journal of Liquid Chromatography & Related*

Technologies, 40(4):177-183.

- [518] Njaria, P.M., Abuga, K.O., Kamau, F.N. ve Chepkwony, H.K., (2016). “A Versatile HPLC method for the simultaneous determination of Bromhexine, Guaifenesin, Ambroxol, Salbutamol/Terbutaline, Pseudoephedrine, Triprolidine, and Chlorpheniramine Maleate in cough-cold syrups”, *Chromatographia*, 79: 1507-1514.
- [519] Andrighetto, L.M., Burns, N.K., Stevenson, P.G., Pearson, J.R., Henderson, L.C., Bowen, C.J. ve Conlan, X.A., (2016). “In-silico optimisation of two-dimensional high performance liquid chromatography for the determination of Australian methamphetamine seizure samples”, *Forensic Science International*, 266: 511-516.
- [520] Farid, N.F. ve Abdelaleem, E.A., (2016). “HPTLC Method for the Determination of Paracetamol, Pseudoephedrine and Loratidine in Tablets and Human Plasma”, *Journal of Chromatographic Science*, 54(4): 647-652.
- [521] Taghvimi, A., Hamishehkar H. ve Ebrahimi M., (2016). “Magnetic nano graphene oxide as solid phase extraction adsorbent coupled with liquid chromatography to determine pseudoephedrine in urine samples”, *Journal of Chromatography B*, 1009-1010: 66-72.
- [522] Russo G., Barbato, F. Ve Grumetto, L., (2016). “A validated LC/UV method for the determination of four adulterating drugs in herbal slimming capsules”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 117:436-445.
- [523] Kadavilpparampu, A.M., Al-Lawati, H.A.J., Suliman, F.O. ve Kindy, S.M.Z., (2015). “Determination of the pseudoephedrine content in pharmaceutical formulations and in biological fluids using a microbore HPLC system interfaced to a microfluidic chemiluminescence detector”, *The Journal Of Biological and Chemical Luminescence*, 30: 1242-1249.
- [524] Sharma, E.A. ve Shah, N. J., (2015). “Stability indicating Rp-Hplc Method development and validation for Pseudoephedrine Hydrochloride And Fexofenadine Hydrochloride in tablet dosage form”, *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, 6(12): 5245-5252.
- [525] Lu, N., Li, N ve Dong, Y., (2015). “A rapid hydrophilic interaction liquid chromatographic method for simultaneous determination of three ephedrine alkaloids in ephedra herb and its preparations”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 38(15): 1507-1514.
- [526] Ibrahim, F., El-Enany, N., El-Shaheny, R. ve Mikhail, I.E., (2015). “Development and Validation of a new HPLC method for the simultaneous determination of Paracetamol, Ascorbic Acid and Pseudoephedrine HCl in their co-formulated Tablets. Application to in vitro Dissolution Testing”, *Analytical Sciences*, 31:943-947.

- [527] Chen, X., Tang, Y., Wang, S., Song, Y., Tang, F. ve Wu, X., (2015). "Field-amplified sample injection in capillary electrophoresis with amperometric detection for the ultratrace analysis of diastereomeric ephedrine alkaloids", *Electrophoresis*, 36: 1953–1961.
- [528] Dong, Y.M., An, Q., Lu, N.W. ve Li, N., (2015). "Development micellar hplc method for simultaneous determination of Ephedrine, Pseudoephedrine, and Methylephedrine in Ephedra Herb and traditional chinese medicinal preparations", *Acta Chromatographica*, 27(2):355-372.
- [529] Sevim, S. ve Erk, N., (2015). "Applications of High Performance Liquid Chromatographic and Spectrophotometric Techniques for Determination of Rasagiline Mesylate in Dosage Forms", *Journal of Analytical Chemistry*, 70(5): 600-607.
- [530] Wahba, M.E.K., (2015). "Simultaneous Determination of Ascorbic Acid, Pseudoephedrine Hydrochloride and Ibuprofen in their combined tablets using micellar liquid chromatography", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 38, 54-61.
- [531] Jiang, M., Wang, L., Jiang, W. ve Huang, S., (2015). "Simultaneous determination of 14-thienyl methylene matrine and matrine in rat plasma by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and its application in pharmacokinetic study", *Journal of Chromatography B*, 974:126-130.
- [532] Gouda, A.A., Hashem, H. ve Jira, T., (2014). "Development and validation of a rapid stability indicating HPLC-method using monolithic stationary phase and two spectrophotometric methods for determination of antihistaminic acrivastine in capsules", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 130: 480-487.
- [533] Georgeta, P., Nicoleta, M. ve Antoanela, P., (2014). "Applications of a new method of determining Loratadine by HPLC/Dad from various dosage forms and biological samples", *International Multidisciplinary Scientific GeoConference-SGEM*, 1: 269-276.
- [534] Vignaduzzo, S.E. ve Kaufman, T.S., (2013). "Development And Validation of a HPLC method for the simultaneous determination of bromhexine, chlorpheniramine, paracetamol, and pseudoephedrine in their combined cold medicine formulations", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(20): 2829-2843.
- [535] Sunaric, S., Petkovic, M., Denic, M., Mitic, S. ve Pavlovic, A., (2013). "Determination Of Ibuprofen in combined dosage forms and cream by direct UV spectrophotometry after solid-phase extraction", *Acta Polonicae Pharmaceutica n Drug Research*, 70(3):403-411.
- [536] Gindy, A.E., Abdel, K., Attia, S., Nassar, M.W., Seada, H.H.A. ve Shoeib, M.A.S., (2013). "Hplc method for determination of paracetamol,

pseudoephedrine, triprolidine, methyl paraben, propyl paraben, sodium benzoate, and their related substances in pharmaceutical syrup”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36: 1251-1263.

- [537] El-Din, M.K.S., Ibrahim, M., Eid, M.I. ve Wahba, M.E.K., (2013). “Chemometrically optimized micellar liquid chromatographic method for the simultaneous determination of cetirizine dihydrochloride in its combined dosage forms. Application to biological fluids and pharmacokinetic studies”, *Acta Chromatographica*, 25: 59-77.
- [538] Nourah, Z.A., Mohamed, H., Maha, A.S., Hadir, M.M., Mona, M.A. ve Ileana, V.O., (2012). “A validated reverse phase LC Method for the Simultaneous Estimation of Fexofenadine HCl and Pseudoephedrine HCl in pharmaceutical dosage form using a monolithic silica column”, *Asian Journal Of Chemistry*, 24(11): 5073-5078.
- [539] Haggag, R.S. ve Belal, T.S., (2012). “Gradient HPLC–DAD determination of two pharmaceutical mixtures containing the antihistaminic drug ebastine”, *Journal of Chromatographic Science*, 50: 862-868.
- [540] Chen, Y., Li, X., Chen, F., Zhu, Q. ve Luo, J., (2012). “Simultaneous determination of ephedra alkaloids in traditional chinese medicines by high-performance liquid chromatography”, *Acta Chromatographica*, 24(3): 475-487.
- [541] Makino, Y., (2011). “Simple HPLC method for detection of trace ephedrine and pseudoephedrine in high-purity methamphetamine”, *Biomedical Chromatography*, 26: 327-330.
- [542] Ryu, J.K. ve Yoo, S.D., (2012). “Simultaneous determination of levocetirizine and pseudoephedrine in dog plasma by liquid chromatography-mass spectrometry in the presence of dextrocetirizine”, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 15(4):519-527.
- [543] Issa, Y.M., Hassouna, M.E.M. ve Zayed, A.G., (2012). “Simultaneous determination of paracetamol, caffeine, domperidone, ergotamine tartrate, propyphenazone and drotaverine hcl by high performance liquid chromatography”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35: 2148–2161.
- [544] Li, Y., Hu, J., Shi, Y., Sun, A. ve Sun, C., (2011). “Simultaneous determination of seven adulterants in slimming functional foods by HPLC–ESI–MS/MS”, *Food Anal. Methods*, 4:505-516.
- [545] Sena, C. ve Erturk, S.T., (2011). “Simultaneous determination of desloratadine and pseudoephedrine sulfate in tablets by high performance liquid chromatography and derivative spectrophotometry”, *Reviews In Analytical Chemistry*, 30(3-4): 145-151.
- [546] Walash, M.I., El-Enany, N.M. ve Saad, S., (2011). “Spectrophotometric determination of certain CNS stimulants in dosage forms and spiked

human urine via derivatization with 2,4-Dinitrofluorobenzene”, *Walash et al. Chemistry Central Journal*, 5(65): 1-13.

- [547] Hong, H., Chen, H., Yang, D., Shang, M., Wang, X., Cai, S. ve Mikage, M., (2011). “Comparison of contents of five ephedrine alkaloids in three official origins of Ephedra Herb in China by high-performance liquid chromatography”, *Journal Of Natural Medicines*, 65:623-628.
- [548] Hadad, G.M. ve Mahmoud, W.M.M., (2011). “The use of a monolithic column to improve the simultaneous determination of caffeine, paracetamol, pseudoephedrine, aspirin, dextromethorphan, chlorpheniramine in pharmaceutical formulations by HPLC– A comparison with a conventional reversed-phase silica-based column”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 34: 2516–2532.
- [549] Asci, B., Dönmez, A., Bozdoğan, A. ve Sungur, S., (2010). “Experimental Design of Reversed_Phase High Performance Liquid Chromatographic Conditions for Simultaneous Determination of Ibuprofen, Pseudoephedrine Hydrochloride, Chlorpheniramine Maleate, and Nipagen”, *Journal of Analytical Chemistry*, 65(7):743-748.
- [550] Manassra, A., Khamis, M., El-Dakiky, M., Abdel-Qader, Z. ve Al-Rimawi, F., (2010). “Simultaneous HPLC analysis of pseudophedrine hydrochloride, codeine phosphate, and triprolidine hydrochloride in liquid dosage forms”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51:991–993.
- [551] Hadad, G.M., Emara, S. ve Mahmoud, W.M.M., (2009). “Development and paracetamol with dantrolene or/and cetirizine and pseudoephedrine in two pharmaceutical dosage forms”, *Talanta*, 79: 1360–1367.
- [552] Louhaichi, M.R., Jebali, S., Loueslati, M.H., Adhoum, N. ve Monser, L., (2009). “Simultaneous determination of pseudoephedrine, pheniramine, guaifenisin, pyrilamine, chlorpheniramine and dextromethorphan in cough and cold medicines by high performance liquid chromatography”, *Talanta*, 78:991–997.
- [553] Langlois, M.H., Dallet, P., Kauss, T. ve Dubost, J.P., (2009). “Simultaneous Determination of Ibuprofen and Pseudoephedrine Hydrochloride in Pharmaceutical Tablets by Reversed-Phase HPLC”, *Analytical Letters*, 42: 2951–2961.
- [554] Pellati, F. ve Benvenuti, S., (2008). “Determination of ephedrine alkaloids in Ephedra natural products using HPLC on a pentafluorophenylpropyl stationary phase”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48: 254-263.
- [555] Zhang, L., Liu, W., Zhang, R., Wang, Z., Shen, Z., Chen, X. ve Bi, K., (2008). “Pharmacokinetic study of matrine, oxymatrine and oxysophocarpine in rat plasma after oral administration of *Sophora flavescens* ait. extract by liquid chromatography tandem mass

- spectrometry”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 47: 892–898.
- [556] Bharathi, V.D., Radharani, K., Jagadeesh, B., Ramulu, G., Bhushan, I., Naidu, A., Mullangi, R., (2008). “LC–MS–MS Assay for Simultaneous Quantification of Fexofenadine and Pseudoephedrine in Human Plasma”, *Chromatographia*, 67:461-466.
- [557] Karakus, S., Kucukguzel, İ. ve Kucukguzel, S.G., (2008). “Development and validation of a rapid RP-HPLC method for the determination of cetirizine or fexofenadine with pseudoephedrine in binary pharmaceutical dosage forms”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 46: 295–302.
- [558] Hameed, R.M.A., (2018). “A core–shell structured Ni–Co@Pt/C nanocomposite-modified sensor for the voltammetric determination of pseudoephedrine HCl”, *Royal Society of Chemistry*, 42:2658-2668.
- [559] Aladaghlo, Z., Fakhari, A.Z. ve Hasheminasab, K.S., (2017). “Carrier assisted electromembrane extraction based on nonionic lipophilic surfactants for the determination of basic drugs in urine samples”, *Royal Society of Chemistry*, 9: 5659–5667.
- [560] Wahl, J., Furuishi, T., Yonemochi, E., Meinel, L. ve Holzgrabe, U., (2017). “Characterization of complexes between phenethylamine enantiomers and β -cyclodextrin derivatives by capillary electrophoresis—Determination of binding constants and complex mobilities”, *Electrophoresis*, 38:1188–1200.
- [561] Nejem, R.M., Issa, M.M., Shanab, A.A. ve Shaat, N.T., (2017). “Double divisor mean centering of ratio spectra as a developed spectrophotometric method for the analysis of five-component mixture in drug analysis”, *Journal of Saudi Chemical Society*, 21: 283-292.
- [562] Russo, G., Barbato, F. ve Grumetto, L., (2016). “A validated LC/UV method for the determination of four adulterating drugs in herbal slimming capsules”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 117: 436-445.
- [563] Souri, E., Rahimi, A., Ravari, N.S. ve Tehrani, M.B., (2015). “Development of a Rapid Derivative Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Acetaminophen, Diphenhydramine and Pseudoephedrine in Tablets”, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(2): 435-442.
- [564] Reza, H. ve Saleh, K.E., (2014). “Simultaneous determination of paracetamol, pseudoephedrine and diphenhydramine in cold medicines using net analyte signal concept”, *Journal of The Indian Chemical Society*, 91(11):2133-2141.

- [565] Hays, P.A. ve Schoenberger, T., (2014). “Uncertainty measurement for automated macro program-processed quantitative proton NMR spectra”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406: 7397–7400.
- [566] Reza, H. ve Hadiss, I., (2014). “Simultaneous determination of dextromethorphan and pseudoephedrine in cough syrup formulations using net analyte signal concept”, *Journal of The Indian Chemical Society*, 91(4), 757-764.
- [567] Deng, D., Deng, H., Zhang, L. ve Su, Y., (2014). “Determination of ephedrine and pseudoephedrine by field-amplified sample injection capillary electrophoresis”, *Journal of Chromatographic Science*, 52:357-362.
- [568] El Kommos, M.E., El-Gizawy, S.M., Atia, N.N. ve Hosny, N.M., (2014). “Thin layer chromatography–densitometric determination of some non-sedating antihistamines in combination with pseudoephedrine or acetaminophen in synthetic mixtures and in pharmaceutical formulations”, *Biomedical Chromatography*, 28: 391-400.
- [569] Issa, M.M., Nejem, R.M., Shanab, A.M.A. ve Shaat, N.T., (2013). “Resolution of five-component mixture using mean centering ratio and inverse least squares chemometrics”, *Chemistry Central Journal*, 7(152): 1-11.
- [570] Masoud, S., Mohsen, I., Niloufar, A. ve Farhad, A., (2013). “Simultaneous Determination of Paracetamol, Dextromethorphan, Phenylephrine and Chlorpheniramine Using Partial Least Squares”, *Current Pharmaceutical Analysis*, 9(2): 183-190.
- [571] Nada, S.A. ve Eglal, A.A., (2013). “TLC-Densitometric Determination of Guaifenesin, Pseudoephedrine Hydrochloride and Guaifenesin Related Substance (Guaicol)”, *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, 26: 73-77.
- [572] Li, Y., Zhang, H., Hu, J., Xue, F., Li, Y. ve Sun, C., (2012). “A GC–EI-MS-MS Method for Simultaneous Determination of Seven Adulterants in Slimming Functional Foods”, *Journal of Chromatographic Science*, 50: 928–933.
- [573] Alshana, U., Göger, N.G. ve Ertas, N., (2012). “Ultrasound-assisted emulsification microextraction for the determination of ephedrines in human urine by capillary electrophoresis with direct injection. Comparison with dispersive liquid–liquid microextraction”, *Journal of Separation Science*, 35: 2114–2121.
- [574] Płotka, J.M., Morrison, C., Adam, D., Biziuk, M., (2012). “Chiral Analysis of Chloro Intermediates of Methylamp veetamine by One-Dimensional and Multidimensional NMR and GC/MS”, *Analytical Chemistry*, 84: 5625–5632.

- [575] Shaw, B.J., Semin, D.J., Rider, M.E ve Beebe, M.R., (2012). "Applicability of total reflection X-ray fluorescence (TXRF) as a screening platform for pharmaceutical inorganic impurity analysis", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 63:151-159.
- [576] Ahmar, H., ve Fakhari, A.R., (2012). "Electro-oxidation and adsorptive stripping voltammetric determination of ephedrine and pseudoephedrine at carboxylated multi-walled carbon nanotube-modified electrode", *The Royal Society of Chemistry*, 4:812–818.
- [577] Zayed, M.A. ve El-Rasheedy, E.A., (2012). "Spectrophotometric studies of reactions between pseudo-ephedrine with different inorganic and organic reagents and its micro-determination in pure and in pharmaceutical preparations", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 88:156-161.
- [578] Hajian, R. ve Karamian, A., (2012). "The Use of Net Analyte Signal Aspect in Univariate Calibration for Simultaneous Determination of Guaifenesin, Pseudoephedrine and Chlorpheniramine in Cough Syrup Formulations", *Current Pharmaceutical Analysis*, 8:93-100.
- [579] Mirmahdieh, S., Khayamian, T. ve Saraji, M., (2012). "Analysis of dextromethorphan and pseudoephedrine in human plasma and urine samples using hollow fiber-based liquid–liquid–liquid microextraction and corona discharge ion mobility spectrometry", *Microchimica Acta*, 176: 471-478.
- [580] Walash, M.I., El-Enany, N.M. ve Saad, S., (2011). "Spectrophotometric determination of certain CNS stimulants in dosage forms and spiked human urine via derivatization with 2,4-Dinitrofluorobenzene", *Chemistry Central Journal*, 5(65):1-13.
- [581] Riahi, S., Hadiloo, F., Milani, S.M.R., Davarkhah, N., Ganjali, M.R., Norouzi, P., Seyfi, P., (2011). "A new technique for spectrophotometric determination of Pseudoephedrine and Guaifenesin in syrup and synthetic mixture", *Drug Testing and Analysis*, 3: 319–324.
- [582] Liu, Y.M., Peng, L.F., Mei, L., Liu, L.J., (2011). "Determination of diastereoisomeric alkaloids in urine by capillary electrophoresis with electrochemiluminescence detection", *Chinese Chemical Letters*, 22:197–200.
- [583] Arabzadeh, N., Abdouss, M., (2010). "Synthesis and Characterization of Molecularly Imprinted Polymers for Selective Solid Phase Extraction of Pseudoephedrine", *Colloid Journal*, 72(4):446-455.
- [584] Michael, M., Cheang, S.K., Samiuela, L., James, R.H., (2010). "Simultaneous Determination of Eight Sympathomimetic Amines in Urine by Gas Chromatography/Mass Spectrometry", *Journal of Aoac International*, 93:116-122.

- [585] Liu, Y., Tian, W., Jia, Y., Yue, H., (2009). "Simultaneous determination of methylephedrine and pseudoephedrine in human urine by CE with electrochemiluminescence detection and its application to pharmacokinetics", *Biomedical Chromatography*, 23: 1138–1144.
- [586] Amber R., S., Muhammad I., B., Saima Q., M., Muhammad Y., K., Arfana, M., (2009). "A Capillary Zone Electrophoretic Method for Simultaneous Determination of Seven Drugs in Pharmaceuticals and in Human Urine", *Journal of AOAC International*, 92(5):1382-1389.
- [587] Collins, M., Cawley, A.T., Heagney, A.C., Kissane, L., Robertson, J., Salouros, H., (2009). " $\delta^{13}\text{C}$, $\delta^{15}\text{N}$ and $\delta^2\text{H}$ isotope ratio mass spectrometry of ephedrine and pseudoephedrine: application to methylamphetamine profiling", *Rapid Communications In Mass Spectrometry*, 23:2003–2010.
- [588] Abbasi, K., Bhangar, M.I. ve Khuhawar, M.Y., (2009). "Ethyl Chloroformate as Derivatizing Reagent for Gas Chromatographic Determination of Norephedrine, Ephedrine and Pseudoephedrine in Pharmaceutical Preparation", *Asian Journal Of Chemistry*, 21(2):1145-1154.
- [589] Li, F., Ding, Z. ve Cao, Q., (2008). "Separation and determination of ephedrine and pseudoephedrine in Ephedrae Herba by CZE modified with a Cu (II)–L-lysine complex", *Electrophoresis*, 29: 658–664.
- [590] Doktor TV, Eksipiyon, <http://www.dokortv.com/> tip-sozlugu/E/ eksipiyon-ilac-katki-maddesi, 11 Mayıs 2019.
- [591] Pahade, A.R., Gandhi, S.V. ve Tapale, S.R., (2017). "Chemometric-assisted UV Spectrophotometric and RPHPLC Methods for the Simultaneous Determination of Caffeine and Sodium Benzoate in Synthetic Mixture", *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 11 (3) :309-315.
- [592] Zamani, Mazdeh, F., Moradi, Z., Moghaddam, G., Moradi-Khatoonabadi, Z., Esmaeili Aftabdari, F., Badaei, P. ve Hajimahmoodi, M., (2016). "Determination of Synthetic Food Colors, Caffeine, Sodium Benzoate and Potassium Sorbate in Sports Drinks", *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15 (1): 183-188.
- [593] Ali, M.B., Attia, M., Bellili, N. ve Fattouch, S., (2016) "Development and Validation of a RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Betamethasone and Sodium Benzoate in Oral Liquid Pharmaceutical Formulation", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 402-408.
- [594] Amirpour, M., Arman, A., Yolmeh, A. ve Akbari Azam, M., (2015). "Sodium benzoate and potassium sorbate preservatives in food stuffs in Iran" *Food additives & contaminants: part b*, 8(2):142-148

- [595] Mazdeh, F.Z., Afrabdari, F.E., Moradi-Khatoonabadi, Z., Shaneshin, M., Torabi, P., Ardekani, M.R.S., Hajimahmoodi, M., (2014) "Sodium benzoate and potassium sorbate preservatives in Iranian doogh", *Food additives & contaminants: part b*, 7(2):115-119.
- [596] Yamini, Y., Saleh, A. ve Rezaee, M., (2012). "Ultrasound-assisted emulsification microextraction of various preservatives from cosmetics, beverages, and water samples", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35(18): 2623-2642.
- [597] Khan, J.A., Salar M., Iqbal, Z., Khan, A., Nasir, F., Khan, I.U., Khan, M.I., Khan, A. ve Zakir, S., (2012). "Evaluation of commonly used preservatives in various analgesic suspensions through HPLC and microbial assay", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35(13): 1853-1870.
- [598] Elkady, E.F. ve Abbas, S.S., (2011). "Development and validation of a reversed-phase column liquid chromatographic method for the determination of five cephalosporins in pharmaceutical preparations", *Journal of Aoac International*, 94(5): 1440-1446.
- [599] Hewala, I., El-Fatratry, H. ve Emam, E. (2011). "Development and application of a validated stability-indicating high-performance liquid chromatographic method using photodiode array detection for simultaneous determination of granisetron, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate and their main degradation products in oral pharmaceutical preparations", *Journal of Aoac International*, 94: 1447-1460.
- [600] Abdollahpour, A., Forouhi, M. ve Shamsipur, M., (2010). "High performance liquid chromatographic determination of sodium benzoate, methylparaben and propylparaben as preservative components in nystatin suspensions", *Journal of The Iranian Chemical Society*, 7: 516-520.
- [601] Louhaichi, M.R., Jebali, S. ve Loueslati, M.H., (2009). "Simultaneous determination of pseudoephedrine, pheniramine, guaifenesin, pyrilamine, chlorpheniramine and dextromethorphan in cough and cold medicines by high performance liquid chromatography" *Talanta*, 78: 991-997.
- [602] Vidovic, S., Stojanovic, B. ve Veljkovic, J., (2008). "Simultaneous determination of some water-soluble vitamins and preservatives in multivitamin syrup by validated stability-indicating high-performance liquid chromatography method", *Journal of Chromatography A*, 1202: 155-162.
- [603] Kulikov, A.U. ve Verushkin, A.G., (2008). "Simultaneous determination of paracetamol, caffeine, guaifenesin and preservatives in syrups by micellar LC", *Chromatographia*, 67(5-6): 347-355.
- [604] Hadad, G.M., El-Gindy, A. ve Mahmoud, W.M.M., (2008). "New

validated liquid chromatographic and chemometrics-assisted UV spectroscopic methods for the determination of two multicomponent cough mixtures in syrup”, *Journal of AOAC International*, 91(1): 39-51.

- [605] Ali, M.S., Ghori, M., Rafiuddin, S. ve Khatri, A.R., (2007). “A new hydrophilic interaction liquid chromatographic (HILIC) procedure for the simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride (PSH), diphenhydramine hydrochloride (DPH) and dextromethorphan hydrobromide (DXH) in cough-cold formulations”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43: 158-167.
- [606] Grosa, G., Del Grosso, E. ve Russo, R., (2006). “Simultaneous, stability indicating, HPLC-DAD determination of guaifenesin and methyl and propyl-parabens in cough syrup”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 798-803.
- [607] El-Gindy, A., Emara, S. ve Mesbah, M.K., (2006). “New validated methods for the simultaneous determination of two multicomponent mixtures containing guaifenesin in syrup by HPLC and chemometrics-assisted UV-spectroscopy”, *Analytical Letters*, 39: 2699-2723.
- [608] Koundourellis, J.E., Malliou, E.T. ve Broussali, T.A., (2000). “High performance liquid chromatographic determination of ambroxol in the presence of different preservatives in pharmaceutical formulations”, *Journal of Pharmaceutical And Biomedical Analysis*, 23 (2-3): 469-475.
- [609] Liu, X., Jiang, S.X., Chen, L.R., Xu, Y.Q. ve Ma, P., (1997). “Determination of inorganic ions in oil field waters by single-column ion chromatography”, *Journal of Chromatography A*, 789(1-2): 569-573.
- [610] Stavchansky, S., Demirbas, S., Reyderman, L. ve Chai, C.K., (1995). “Simultaneous determination of dextrophan and guaifenesin in human plasma by liquid-chromatography with fluorescence detection”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13: 919-925.
- [611] Papadoyannis, I., Samanidou, V. ve Zotou, A., (1995). “Highly selective simultaneous determination of 8 inorganic anions in drinking-water by single-column high-pressure anion chromatography”, *Journal of Liquid Chromatography*, 18(7): 1383-1403.
- [612] Wilson, T.D., Jump, W.G., Neumann, W.C. ve San Martin, T., (1993). “Validation of improved methods for high-performance liquid-chromatographic determination of phenylpropanolamine, dextromethorphan, guaifenesin and sodium benzoate in a cough-cold formulation”, *Journal of Chromatography*, 641(2): 241-248.
- [613] Kitada, Y., Sasaki, M., Yamazoe, Y., Maeda, Y., Yamamoto, M. ve Nakazawa H., (1988). “Determination of water-soluble vitamins, sodium benzoate and caffeine in beverage by HPLC”, *Bunseki Kagaku*, 37(11): 561-565.

- [614] Atwell, S.H., Bell, R.G. ve Vyas, R., (1992). "HPLC method for the simultaneous determination of acetaminophen, codeine phosphate, sodium benzoate, and methylparaben in acetaminophen and codeine phosphate oral suspension", *Pharmacoepial Forum*, 18: 3735-3745.
- [615] Schieffer, G.W., Smith, W.O., Lubey, G.S. ve Newby, D.G., (1984). "Determination of the structure of a synthetic impurity in guaifenesin-modification of a high-performance liquid-chromatographic method for phenylephrine hydrochloride, phenylpropanolamine hydrochloride, guaifenesin, and sodium benzoate in dosage forms", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(12): 1856-1858.
- [616] Tyler, T., (1984). "Liquid-chromatographic determination of sodium saccharin, caffeine, aspartame, and sodium benzoate in cola beverages", *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 67(4): 745-747.
- [617] Fisher, J.F., (1983). "High-performance liquid-chromatographic determination of sodium benzoate when used as a tracer to detect pulpwash adulteration of orange juice", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 31: 66-68.
- [618] Alizadeh, N., Saburi, N. ve Hosseini, S.E., (2012). "Rapid determination of benzoate in soft drinks by solid-state benzoate ion selective sensor based on conducting polypyrrole film", *Food Control*, 28: 315-320.
- [619] Zhang, H., Qi, L., Qiao, J. ve Mao, L., (2011). "Determination of sodium benzoate by chiral ligand exchange CE based on its inhibitory activity in D-amino acid oxidase mediated oxidation of D-serine", *Analytica Chimica Acta*, 691: 103-109.
- [620] Liu, H., Tang, Q. ve Markovich, R.J., (2011). "A general static-headspace gas chromatographic method for determination of residual benzene in oral liquid pharmaceutical products", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 54: 417-421.
- [621] Zhu, Z.K., Chen, J.G., Wei, D.Y. ve Jin, X.Z., (2011). "Application of soluble membrane filter in simultaneous determination of trace levels of cadmium, copper, lead and zinc in food additives by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry", *Application of Chemical Engineering*, 236-238: 2236-2241.
- [622] Pino, J.A., Queris, O., (2010). "Analysis of volatile compounds of pineapple wine using solid-phase microextraction techniques", *Food Chemistry*, 122: 1241-1246.
- [623] Louhaichi, M.R., Jebali, S. ve Loueslati, M.H., (2009). "Simultaneous determination of dextromethorphan hydrobromide, pyrilamine maleate and sodium benzoate in a cough cold syrup by LC", *Chromatographia*, 69: 421-427.

- [624] Popovic, G., Cakar, M. ve Agbaba, D., (2007). "Simultaneous determination of loratadine and preservatives in syrups by thin-layer chromatography", *Acta Chromatographica*, 19: 161-169.
- [625] Huang, X.R., Cai, Y.M. ve Tai, Y., (2005). "Ratio spectrophotometry and its application to assay of compound pharmacy preparations", *Spectroscopy And Spectral Analysis*, 25: 620-623.
- [626] Kompany-Zareh, M. ve Mirzaei, S., (2004). "Spectrophotometric resolution of ternary mixtures of pseudoephedrine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide, and sodium benzoate in syrups using wavelength selection by net analyte signals calculated with hybrid linear analysis", *Analytica Chimica Acta*, 526: 83-94.
- [627] Sun, G.X., Wang, Y. ve Sun, Y.Q., (2003). "The quantitative determinations of glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, morphine, and sodium benzoate in compound liquorice tablets by hplc", *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 26: 43-51.
- [628] Saad, B., Bee-Leng, Y. ve Saleh, M.I., (2001). "Polyvinyl chloride-based membranes for flow injection analysis of quinine in beverages", *Journal of Aoc International*, 84: 1151-1157.
- [629] Pezza, L., Santini, A.Q. ve Pezza, H.R., (2001). "Benzoate ion determination in beverages by using a potentiometric sensor immobilized in a graphite matrix", *Analytica Chimica Acta*, 433: 281-288.
- [630] Lima, J.L.F.C., Montenegro, M.C., Sales, M.G.F., (1996). "Benzoate ion-selective electrode with improved selectivity and reproducibility for benzoate determination in medicinal syrups" *Microchimica Acta*, 124: 35-41.
- [631] Dol, I., Altesor, C. ve Knochel, M., (1996). "Application of an optical compensation method to the simultaneous determination of butamirate citrate and sodium benzoate by derivative spectrophotometry in the ultraviolet", *Quimica Analitica*, 15: 148-153.
- [632] Khan, S.H., Murawski, M.P. ve Sherma, J., (1994). "Quantitative high-performance thin-layer chromatographic determination of organic-acid preservatives in beverages", *Journal of Liquid Chromatography*, 17: 855-865.
- [633] Vikipedi Özgür Ansiklopedi, Metil Paraben, <https://tr.wikipedia.org/wiki/Metilparaben>, 11 Mayıs 2019.
- [634] Baranowska, I., Wojciechowska, I., Solarz, N. ve Krutysza, E., (2014). "Determination of preservatives in cosmetics, cleaning agents and pharmaceuticals using fast liquid chromatography" *Journal of chromatographic science*, 52: 88-94.

- [635] Aydın, F., (2014) Parabenlerin Kullanım Alanları Zararları ve Tayin Yöntemleri, Lisans Bitirme Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi.
- [636] Martins, F. C.O.L, Sentanin, M.A. ve De Souza, D., (2019).” Analytical methods in food additives determination: Compounds with functional applications”, *Food Chemistry*, 272:732-750.
- [637] Zor, S.D. ve Donmez, O.A., (2018). “A Facile HPLC-PDA Method for Simultaneous Determination of Paracetamol, Methyl Paraben, Sunset Yellow and Carmosine in Oral Suspensions”, *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 5(2):763-774.
- [638] Louhaichi, M.R., Jebali, S., Kallel, M., Adhoum, N., Benhamida, N. ve Monser, L., (2014). ‘Development and validation of a stability-indicating HPLC method for the determination of pizotifen, methylparaben, and propylparaben in syrup’. *Journal of Liquid Chromatography& Related Technologies*, 37: 988-1003.
- [639] Yang, J.L., Li, Y.X., Gong, W.L., Wang, C.Q., Liu, B.C ve Sun, C.J., (2014). “Simultaneous determination of six parabens in foods by matrix liquid phase dispersion extraction combined with high performance liquid chromatography”. *Food Analytical Methods*, 7:1693-1702.
- [640] Zabrzewska, B., Chyln, A. ve Bogdan, A., (2014). “Development studies on determination of preservatives decomposition products”, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71:563-573.
- [641] Kim, I.H., Ryu, D.H., Kim, Y.S., (2014). ‘Determination of p-anisic acid and methylparaben by using high performance liquid chromatography’. *Journal of the Society of Cosmetics Scientists of Korea*, 40:359-364.
- [642] Jakimska, A., Huerta, B., Barganska, Z., Kot-Wasik, A., Rodriguez-Mozaz, S. ve Barcelo, D., (2013). “Development of a liquid chromatography-tandem massspectrometry procedure for determination of endocrine disrupting compounds in fish from Mediterranean rivers”, *Journal Of Chromatography A*, 1306: 44-58.
- [643] Antakli, S., Kabani, R. ve Shawa, D., (2013). “Determination of preservative parabens in oral and injection formulations by HPLC”, *Asian Journal of Chemistry*, 25: 1123-1128.
- [644] Chen, Z.F., Ying, G.G., Lai, H.J., Chen, F., Su, H.C., Liu, Y.S., Peng, F.Q. ve Zhao, J.L., (2012). “Determination of biocides in different environmental matrices by use of ultra- high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry”, *Analytical And Bioanalytical Chemistry*, 404 (10): 3175-3188.
- [645] Tzanavaras, P.D., Karakosta, T.D., Rigas, P.G., Themelis, D.G. ve Zotou, A., (2012). “Isocratic liquid chromatographic determination of three

paraben preservatives in hygiene wipes using a reversed phase core-shell narrow-bore column”, *Central European Journal Of Chemistry*, 10 (5): 1459-1463.

- [646] Ramaswamy, B.R., Kim, J.W., Isobe, T., Chang, K.H., Amano, A., Miller, T.W., Siringan, F.P. ve Tanabe, S., (2011). “Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure”, *Journal Of Hazardous Materials*, 192 (3): 1739-1745.
- [647] Hewala, I., El-Fataty, H., Emam, E. ve Mabrouk, M., (2011). “Development and application of a validated stability-indicating high-performance liquid chromatographic method using photodiode array detection for simultaneous determination of granisetron, methylparaben, propylparaben, sodium benzoate, and their main degradation products in oral pharmaceutical preparations”, *Journal Of Aoac International*, 94: 1447-1460.
- [648] Mincea, M., Serban, S., Rusu, I., Talpos, I. ve Ostafe, V., (2010). “Development and application of ultra performance liquid chromatography method to the quantification of the biotransformation of methyl paraben in *Eisenia foetida*”, *Chinese Journal Of Chemistry*, 28 (2): 320-324.
- [649] Shabir, G.A., (2010). “A New Validated HPLC Method for the Simultaneous determination of 2-phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben and propylparaben in a pharmaceutical gel”, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72: 421-425.
- [650] Abdollahpour, A., Forouhi, M., Shamsipur, M. ve Yamini, Y., (2010). “High performance liquid chromatographic determination of sodium benzoate, methylparaben and propylparaben as preservative components in nystatin suspensions”, *Journal Of The Iranian Chemical Society*, 7:516-520.
- [651] Jimenez, J.F.G., Valencia, M.C. ve Capitan-Vallvey, L.F., (2010). “Parabens determination with a hybrid FIA/HPLC system with ultra-short monolithic column”. *Journal Of Analytical Chemistry*, 65:188-194.
- [652] Mincea, M.M., Lupa, I.R., Cinghita, D.F., Radovan, C.V., Talpos, I. ve Ostafe, V., (2009). “Determination of methylparaben from cosmetic products by ultra performance liquid chromatography”, *Journal Of The Serbian Chemical Society*, 74 (6): 669-676.
- [653] Vidovic, S., Stojanovic, B., Veljkovic, J., Prazic-Arsic, L., Roglic, G. ve Manojlovic, D., (2008). “Simultaneous determination of some water-soluble vitamins and preservatives in multivitamin syrup by validated stability-indicating high-performance liquid chromatography method”, *Journal of Chromatography A*, 1202:155-162.

- [654] Atemnkeng, M.A., Marchand, E. ve Plaizier-Vercammen, J., (2007). "Assay of artemether, methylparaben and propylparaben in a formulated paediatric antimalarial dry suspension". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43:727-732.
- [655] Kokoletsi, M.X., Kafkala, S. ve Tsiaganis, M., (2005). "A novel gradient HPLC method for simultaneous determination of ranitidine, methylparaben and propylparaben in oral liquid pharmaceutical formulation", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38:763-767.
- [656] Dvorak, J., Hajkova, R., Matysova, L., Novakova, L., Koupparis, M.A. ve Solich, P., (2004). "Simultaneous HPLC determination of ketoprofen and its degradation products in the presence of preservatives in pharmaceuticals", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36:625-629.
- [657] Orlovic, D., Radulovic, D. ve Vujic, Z., (2004). "Determination of S-carboxymethyl-L-cysteine, methylparaben and their degradation products in syrup preparations", *Chromatographia*, 60:329-333.
- [658] Shabir, G.A., (2004). "Determination of combined p-hydroxy benzoic acid preservatives in a liquid pharmaceutical formulation by HPLC". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34: 207-213.
- [659] Kreuz, D.M.; Howard, A.L. ve Ip, D., (1999). "Determination of indinavir, potassium sorbate, methylparaben, and propylparaben in aqueous pediatric suspensions". *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 19: 725-735.
- [660] Ali, M.S., Chaudhary, R.S. ve Takieddin, M.A., (1999). "Simultaneous determination of metronidazole benzoate, methylparaben, and propylparaben by high-performance liquid chromatography". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 25:1143-1147.
- [661] El-Gindy, A., Korany, M.A. ve Bedair, M.F., (1998). "First derivative spectrophotometric and high performance liquid chromatographic determination of cinchocaine hydrochloride in presence of its acid degradation product", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17: 1357-1370.
- [662] Kang, S.H. ve Kim, H., (1997). "Simultaneous determination of methylparaben, propylparaben and thimerosal by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15: 1359-1364.
- [663] Blanco, M, Coello, J., Iturriaga, H., Maspoch, S. ve AlaouiIsmaili, S., (1997). "UV-spectrophotometric determination of ketoprofen and paraben in a gel preparation by partial least-squares calibration", *Fresenius Journal Of Analytical Chemistry*, 357 (7): 967-972.

- [664] Zhu, K.X., Gong, S.G., Dai, Y.H., Tuo, S.X., Liu, Z.H., Qian, L.Y., Peng, J. ve Zhou, F.Q., (2015). "Determination of preservatives in water-based adhesives by gas chromatography-mass spectrometry", *Analytical Letters*, 48:1396-1410.
- [665] Wang, L., Li, Y.F., Li, G.P ve Ye, B.X., (2015). "A new strategy for enhancing electrochemical sensing from MWCNTs modified electrode with Langmuir-Blodgett film and used indetermination of methylparaben", *Sensors and Actuators B- chemical*, 211: 332-338.
- [666] Albero, B., Sanchez-Brunete, C., Miguel, E. ve Tadeo, J.L., (2015). "Rapid determination of emerging contaminants in water and herbal infusions by in situ derivatization and gas chromatography-tandem mass spectrometry", *Analytical Methods*, 7: 3006-3014.
- [667] Hou, F., Deng, X.Y., Jiang, X.Y. ve Yu, J.G., (2014). "Determination of Parabens in beverage samples by dispersive liquid-liquid microextraction based on solidification of floating organic droplet", *Journal of Chromatographic Science*, 52: 1332-1338.
- [668] Wei, H.M., Yang, J.J., Zhang, H.Q ve Shi, Y.H., (2014). "Dispersive liquid-liquid microextraction for simultaneous determination of six parabens in aqueous cosmetics", *Chemical Research in Chinese Universities*, 30:368-373.
- [669] Naik, K.M. ve Nandibewoor, S.T., (2014). "Electroanalytical method for the determination of methyl paraben". *Sensors and actuators a-physical*, 212:127-132.
- [670] Ye, N.S., Shi, P.Z., Li, J. ve Wang, Q., (2013). "Application of graphene as solid phase extraction absorbent for the determination of parabens in cosmetic products by capillary electrophoresis". *Analytical Letters*, 46: 1991-2000.
- [671] Huang, J.Q., Hu, C.C. ve Chiu, T.C., (2013). "Determination of seven preservatives in cosmetic products by micellar electrokinetic chromatography", *International Journal Of Cosmetic Science*, 35 (4): 346-353.
- [672] Jain, R., Mudiam, M.K.R., Chauhan, A., Ch, R., Murthy, R.C. ve Khan, H.A., (2013). "Simultaneous derivatisation and preconcentration of parabens in food and other matrices by isobutyl chloroformate and dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatographic analysis", *Food Chemistry*, 141 (1): 436-443.
- [673] Cheng, Y.C., Wang, C.C., Chen, Y.L. ve Wu, S.M., (2012). "Large volume sample stacking with EOF and sweeping in CE for determination of common preservatives in cosmetic products by chemometric experimental design", *Electrophoresis*, 33 (9-10): 1443-1448.

- [674] Ramirez, N., Marce, R.M. ve Borull, F., (2011). "Determination of parabens in house dust by pressurised hot water extraction followed by stir bar sorptive extraction and thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry", *Journal Of Chromatography A*, 1218 (37): 6226-6231.
- [675] Gonzalez-Marino, I., Quintana, J.B., Rodriguez, I., Schrader, S. ve Moeder, M., (2011). "Fully automated determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in wastewater by microextraction by packed sorbents and gas chromatography-mass spectrometry", *Analytica Chimica Acta*, 684 (1-2): 59-66.
- [676] Prichodko, A., Mockunaite, M., Smitiene, V. ve Vickackaite, V., (2011). "Hollow fibre liquid phase microextraction of derivatized parabens", *Chemija*, 22 (3): 155-161.
- [677] Bottoli, C.B.G., Gutierrez-Ponce, M.D.S., Aguiar, V.S. ve De Aquino, W.M., (2011). "Determination of parabens in sweeteners by capillary electrochromatography", *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 47 (4): 779-785.
- [678] Yang, P., Ren, H.X., Qiu, H.D., Liu, X. ve Jiang, S.X., (2011). "Determination of four trace preservatives in street food by ionic liquid-based dispersive liquid-liquid micro-extraction", *Chemical Papers*, 65 (6): 747-753.
- [679] Shanmugam, G., Ramaswamy, B.R., Radhakrishnan, V. ve Tao, H., (2010). "GC-MS method for the determination of paraben preservatives in the human breast cancerous tissue", *Microchemical Journal*, 96 (2): 391-396.
- [680] Farajzadeh, M.A., Djozan, D. ve Bakhtiyari, R.F., (2010). "Use of a capillary tube for collecting an extraction solvent lighter than water after dispersive liquid-liquid microextraction and its application in the determination of parabens in different samples by gas chromatography-Flame ionization detection", *Talanta*, 81 (4-5): 1360-1367.
- [681] Yang, T.J., Tsai, F.J., Chen, C.Y., Yang, T.C.C. ve Lee, M.R., (2010). "Determination of additives in cosmetics by supercritical fluid extraction on-line headspace solid-phase microextraction combined with gas chromatography-mass spectrometry", *Analytica Chimica Acta*, 668 (2): 188-194.
- [682] Chu, Q.C., Wang, J.Y., Zhang, D.L. ve Ye, J.N., (2010). "Sensitive determination of parabens in soy sauces by capillary zone electrophoresis with amperometric detection", *European Food Research And Technology*, 231 (6): 891-897.
- [683] Wang, Y., Cao, Y.H., Fang, C. ve Gong, Q.Q., (2010). "Electrochemical sensor for parabens based on molecular imprinting polymers with dual-templates", *Analytica Chimica Acta*, 673 (2): 145-150.

- [684] Saraji, M. ve Mirmahdieh, S., (2009). "Single-drop microextraction followed by in-syringe derivatization and GC-MS detection for the determination of parabens in water and cosmetic products", *Journal Of Separation Science*, 32 (7): 988-995.
- [685] Radovan, C., Cinghita, D., Manea, F., Mincea, M., Cofan, C. ve Ostafe, V., (2008). "Electrochemical sensing and assessment of parabens in hydro-alcoholic solutions and water using a boron-doped diamond electrode", *Sensors*, 8 (7): 4330-4349.
- [686] Hadad, G.M., El-Gindy, A. ve Mahmoud, W.M.M., (2008). "New validated liquid chromatographic and chemometrics-assisted UV spectroscopic methods for the determination of two multicomponent cough mixtures in syrup", *Journal of Aoac International*, 91 (1): 39-51.
- [687] El-Gindy, A., Emara, S. ve Shaaban, H., (2007). "Development and validation of chemometrics-assisted spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the simultaneous determination of two multicomponent mixtures containing bronchodilator drugs", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43 (3): 973-982.
- [688] Canosa, P., Rodriguez, I., Rubi, E., Bollain, M.H. ve Cela, R., (2006). "Optimisation of a solid-phase microextraction method for the determination of parabens in water samples at the low ng per litre level", *Journal Of Chromatography A*, 1124 (1-2): 3-10.
- [689] Basan, H., Dincer, Z. ve Goger, N.G., (2005). "Derivative UV spectrophotometric method for the simultaneous determination of ambroxol and preservatives in syrups", *Chemia Analityczna*, 50 (2): 465-473.
- [690] Lokhnauth, J.K. ve Snow, N.H., (2005). "Determination of parabens in pharmaceutical formulations by solid-phase microextraction-ion mobility spectrometry", *Analytical Chemistry*, 77 (18): 5938-5946.
- [691] Myint, A., Zhang, Q.L.O., Liu, L.J. ve Cui, H., (2004). "Flow injection-chemiluminescence determination of paraben preservative in food safety", *Analytica Chimica Acta*, 517 (1-2): 119-124.
- [692] Shibata, H. ve Tsuda, T., (2002). "Determination of paraben found on skin surface of human finger", *Bunsekı Kagaku*, 51 (6): 397-401.
- [693] Goicoechea, H.C. ve Olivieri, A.C., (2002). "Chemometric assisted simultaneous spectrophotometric determination of four-component nasal solutions with a reduced number of calibration samples", *Analytica Chimica Acta*, 453 (2): 289-300.
- [694] Collado, M.S., Mantovani, V.E., Goicoechea, H.C. ve Olivieri, A.C., (2000). "Simultaneous spectrophotometric - multivariate calibration determination of several components of ophthalmic solutions:

phenylephrine, chloramphenicol, antipyrine, methylparaben and thimerosal”, *Talanta*, 5 (2): 909-920.

- [695] Cruces-Blanco, C., Carretero, A.S., Peinado, S.F. ve Gutierrez, A.F., (2000). “Spectrofluorimetric determination of methyl paraben in pharmaceutical preparations by means of its dansyl chloride derivative”, *Microchimica Acta*, 134 (1-2): 107-111.
- [696] Lin, H.J. ve Choong, Y.M., (1999). “A simple method for the simultaneous determination of various preservatives in liquid foods”, *Journal Of Food And Drug Analysis*, 7 (4): 291-304.
- [697] El-Bayoumi, A., Tawakkol, M.S. ve Diab, J.M., (1997). “In situ spectrodensitometric determination of methyl and propyl parabens, benzoic and sorbic acids in bulk powder, foods, and pharmaceutical formulations”, *Spectroscopy Letters*, 30 (2): 355-366.
- [698] Sanchez, F.G., Diaz, A.N. ve Feria, L.S., (1994). “Alpha-Cyclodextrin As A Restricted Access Mobile Phase For Reversed-Phase Liquid Chromatography With Fluorimetric Detection Of Phenolic Compounds”, *Analytical Letters*, 27(11): 2171-2180.
- [699] Sherma, J. ve Zorn, S., (1982). “Determination of paraben preservatives in liquid products-by quantitative pre-adsorbent tlc with direct sample application”, *American Laboratory*, 14 (7): 26-&.
- [700] Garcia, E., (2017), *Sunset Yellow FCF Sources, Health Risks*, <https://www.naturalpedia.com/sunset-yellow-fcf-sources-health-risks.html>, 13 Mayıs 2019.
- [701] Alp, H., Başkan, D., Yaşar, A., Yaylı, N., Ocak, U. ve Ocak, M., (2018). “Simultaneous determination of Sunset Yellow FCF, Allura Red AC, Quinoline Yellow WS, and Tartrazine in Food Samples by RP-HPLC”, *Hindawi Journal of Chemistry*, 6486250, 6.
- [702] Zor, S.D., Donmez, O.A., Asci, B., ve Küçükkaraca, D.Y., (2016). “Simultaneous Determination of Potassium Sorbate, Sodium Benzoate, Quinoline Yellow and Sunset Yellow in Lemonades and Lemon Sauces by HPLC Using Experimental Design”, *Journal of Chromatographic Science*, 54 (6):952–957,
- [703] Zhang, Y., Gan, T. ve Wan, C., (2013). “Morphology-controlled electrochemical sensing amaranth at nanomolar levels using alumina”, *Analytica Chimica Acta*, 764: 53-58.
- [704] Kirschbaum, J., Krause, C. ve Bruckner, H., (2006). “Liquid chromatographic quantification of synthetic colorants in fish roe and caviar”, *European Food Research and Technology*, 222: 572-579.
- [705] Del Giovine, L. ve Bocca, A.P., (2003). “Determination of synthetic dyes

in ice-cream by capillary electrophoresis”, *Food Control*,14,131-135.

- [706] Alves, S.P., Brum, D.M., Branco De Andrade, E.C. ve Netto, A.P.P., (2008). “Determination of synthetic dyes in selected foodstuffs by high performance liquid chromatography with UV-DAD detection”. *Food Chemistry*,107:489-496.
- [707] Ma, M., Luo, X., Chen, B, Su, S. ve Yao S., (2006). “Simultaneous determination of water-soluble and fat-soluble synthetic colorants in foodstuff by high-performance liquid chromatography–diode array detection–electrospray mass spectrometry”. *Journal of Chromatography A*, 1103(1): 170–176.
- [708] Vidotti, E.C., Cancino, J.C., Oliveira, C.C. ve Rollemberg, M.C.E., (2005). “Simultaneous determination of food dyes by first derivative spectrophotometry with sorption onto polyurethane foam”, *Analytical Sciences*, 21: 149-153.
- [709] Medeiros, R.A., Lourencao, B.C. ve Rocha-Filho, R.C., (2012). “Simultaneous voltammetric determination of synthetic colorants in food using a cathodically pretreated boron-doped diamond electrode”, *Talanta*, 97: 291-297.
- [710] Casoni, D., Boldan, A. ve Cobzac, S.C., (2012). “TLC-densitometric determination of synthetic food colorants from pharmaceutical powders” *Studia Universitatis Babeş-Bolyai Chemia*, 57: 83-92.
- [711] Li, J.H., Du, G.R., Kang, J., Cai, W.S. ve Shao, X.G., (2011). “Determination of sunset yellow in carbonated drinks by anion exchange resin in combination with near infrared diffuse reflectance spectroscopy”, *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 39: 898-901.
- [712] Miao, X., Wang W. ve Xiong B., (2011). “A separation-free method for simultaneous determination of sucrose and sunset yellow in different abundance by integrating RBI and TL detectors”, *Analytical Methods*, 3: 514-518
- [713] Zhuo, J., Wang, J. ve Chen, X.X., (2011). “Apparatus and approach for rapid determination of synthetic edible pigment in food”, *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 39: 283-287.
- [714] Mitic, S.S., Micic, R.J. ve Simonovic, R.M. (2009). “Analytical application of food dye sunset yellow for the rapid kinetic determination of traces of copper (II) by spectrophotometry”, *Food Chemistry*, 117: 461-465.
- [715] Fraige, K., Assuncao, N.A. ve Pinto, R.D.S., (2009). “Analytical assessment of a home made capillary electrophoresis equipment with linear charge coupled device for visible light absorption detection in the determination of food dyes”, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 32: 1862-1878.

- [716] Dossi, N., Piccin, E. ve Bontempelli, G., (2007). "Rapid analysis of azo-dyes in food by microchip electrophoresis with electrochemical detection", *Electrophoresis*, 28: 4240-4246
- [717] Ryvolova, M., Taborsky, P., Vrabel, P. ve Krasensky, P., (2007). "Sensitive determination of erythrosine and other red food colorants using capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection", *Journal of Chromatography A*, 1141: 206-211.
- [718] Dinc, E., Baleanu, D. ve Ustundag, O., (2005). "Chemometric calibration based on the wavelet transform for the quantitative resolution of two-colorant mixtures", *Revue Roumaine De Chimie*, 50: 283-290.
- [719] Huang, H.Y., Chuang, C.I. ve Chiu, C.W., (2005). "Determination of food colorants by microemulsion electrokinetic chromatography", *Electrophoresis*, 26: 867-877.
- [720] Ozgur, M.U., (2004). "A Rapid spectrophotometric method to resolve a binary mixture of food colorants (riboflavine and sunset yellow)", *Turkish Journal Of Chemistry*, 28: 325-333.
- [721] Del Giovine, L. ve Bocca, A.P., (2003). "Determination of synthetic dyes in ice-cream by capillary electrophoresis", *Food Control*, 14, 131-135.
- [722] Karl, H. ve Koch, R., (2003). "Simple photometric method for the determination of the food colours e 110 and e 124 in salmon substitute products", *Archiv Fur Lebensmittelhygiene*, 54: 8-12.
- [723] Fuh, M.R ve Chia, KJ., (2002). "Determination of sulphonated azo dyes in food by ion-pair liquid chromatography with photodiode array and electrospray mass detection", *Talanta*, 56: 663-671.
- [724] Ozgur, M.U., Alpdogan, G. ve Koyuncu I., (2002). "Zero-crossing derivative spectrophotometric determination of mixtures of sunset yellow and erythrosine in pure form and in tablets", *Analytical Letters*, 35: 721-732.
- [725] Perez-Urquiza, M. ve Beltran, J.L., (2000). "Determination of dyes in foodstuffs by capillary zone electrophoresis", *Journal of Chromatography A*, 898: 271-275.
- [726] Bozdogan, A., Ozgur, M.U. ve Koyuncu, I., (2000). "Simultaneous determination of sunset yellow and ponceau 4R in gelatin powder by derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate spectrophotometric calibration", *Analytical Letters*, 33: 2975-2982.
- [727] Nsengiyumva, C., Debeer J. ve Vandewauw, W., (1997). "An experimental design approach to selecting the optimum liquid chromatographic conditions for the determination of vitamins B-1, B-2-phosphate, B-3, B-6 and C in effervescent tablets containing saccharin and sunset yellow FCF",

Chromatographia, 44: 634-644.

- [728] Nevado, J.J.B., Flores, J.R. ve Llerena, M.J.V., (1997). "Square wave adsorptive voltammetric determination of sunset yellow", *Talanta*, 44: 467-474.
- [729] Lau, O.W., Poon, M.M.K., Mok, S.C., (1995). "Spectrophotometric determination of single synthetic food colour in soft drinks using ion-pair formation and extraction", *International Journal of Food Science and Technology*, 30: 793-798.
- [730] Capitan-Vallvey, L.F., Fernandez, M.D. ve De Orbe, I., (1995). "Simultaneous determination of sunset yellow FCF and sudan I by solid-phase spectrophotometry", *Analyst*, 120: 2421-2424.
- [731] Thompson, C.O ve Trenerry, V.C., (1995). "Determination of synthetic colors in confectionery and cordials by micellar electrokinetic capillary chromatography", *Journal of Chromatography A*, 704: 195-201.
- [732] Barros, A.A. ve Rodrigues, J.A.M., (1991). "Polarographic identification and determination of synthetic coloring matter in corks", *Electroanalysis*, 3: 243-245.
- [733] Ertokus, G.P. ve Aktas, A.H., (2012). "Simultaneous determination of allura red, tartrazine, sunset yellow and caramel in commercial product by potentiometry using chemometry", *Revista De Chimie*, 63: 772-776.
- [734] Gomez, M., Arancibia, V. ve Rojas, C., (2012). "Adsorptive stripping voltammetric determination of tartrazine and sunset yellow in gelatins and soft drink powder in the presence of cetylpyridinium bromide", *International Journal of Electrochemical Science*, 7: 7493-7502.
- [735] Vargas, A.M.M., Martins, A.C. ve Almeida, V.C., (2012). "Ternary adsorption of acid dyes onto activated carbon from flamboyant pods (*delonix regia*): analysis by derivative spectrophotometry and response surface methodology", *Chemical Engineering Journal*, 195: 173-179.
- [736] Unsal, Y.E., Soylak, M. ve Tuzen, M., (2012). "Column Solid-phase extraction of sunset yellow and spectrophotometric determination of its use in powdered beverage and confectionery products", *International Journal of Food Science and Technology*, 47: 1253-1258.
- [737] Razmara, R.S., Daneshfar, A. ve Sahrai, R., (2011). "Determination of methylene blue and sunset yellow in wastewater and food samples using salting-out assisted liquid-liquid extraction", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 17: 533-536.
- [738] Saad, A., Nazira, S. ve Rasha, A., (2011). "Determination of tartrazine and sunset yellow in foodstuffs by derivative spectrophotometric method", *Asian Journal of Chemistry*, 23: 1825-1828.

- [739] Dos Santos, M.E., Demiate, I.M. ve Nagata, N., (2010). "Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in food by spectrophotometry UV-VIS and multivariate calibration methodology", *Ciencia E Tecnologia De Alimentos*, 30: 903-909.
- [740] Coelho, T. M., Vidotti, E.C. ve Rollemberg, M.C., (2010). "Photoacoustic spectroscopy as a tool for determination of food dyes: comparison with first derivative spectrophotometry", *Talanta*, 81: 202-207.
- [741] Llamas, N.E., Garrido, M., Nezio, M.S.D. ve Band, B.S.F., (2009). "Second order advantage in the determination of amaranth, sunset yellow FCF and tartrazine by UV-VIS and multivariate curve resolution-alternating least squares", *Analytica Chimica Acta*, 655: 38-42.
- [742] Soponar, F., Mot, A.C. ve Sarbu, C., (2008). "Quantitative determination of some food dyes using digital processing of images obtained by thin-layer chromatography". *Journal of Chromatography A*, 1188: 295-300.
- [743] Silva, M.L.S., Garcia, M.B.Q., Lima, J.L.F.C. ve Barrado, E., (2007). "Voltammetric determination of food colorants using a polyallylamine modified tubular electrode in a multicommutated flow system", *Talanta*, 72: 282-288.
- [744] Aktas, A.H. ve Pekcan, G., (2006). "Simultaneous spectrophotometric determination of tartrazine, sunset yellow and allura red in commercial products by artificial neural network calibration", *Asian Journal of Chemistry*, 18: 2025-2031.
- [745] Vidotti, E.C. ve Rollemberg, M.C.E., (2006). "Derivative spectrophotometry: a simple strategy for simultaneous determination of food dyes", *Quimica Nova*, 29: 230-233.
- [746] Doka, O., Bicanic, D. ve Ajtony, Z., (2005). "Determination of sunset yellow in multi-vitamin tablets by photoacoustic spectroscopy and a comparison with alternative methods", *Food Additives and Contaminants*, 22: 503-507.
- [747] Marsili, N.R., Lista, A. ve Band, B.S.F., (2005). "Evaluation of complex spectral-ph three-way arrays by modified bilinear least-squares: determination of four different dyes in interfering systems" *Analyst*, 130: 1291-1298.
- [748] Ishikawa, F., Oishi, M. ve Kimura, K., (2004). "Determination of synthetic food dyes in food by capillary electrophoresis", *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*, 45: 150-155.
- [749] Dinc, E., Baydan, E. ve Kanbur, M., (2002). "Spectrophotometric multicomponent determination of sunset yellow, tartrazine and allura red in soft drink powder by double divisor-ratio spectra derivative, inverse least-squares and principal component regression methods", *Talanta*, 58: 579-

- [750] Valencia, M.C., Uroz, F. ve Tafersiti, Y., (2000). "A flow-through sensor for the determination of the dye sunset yellow and its subsidiary sudan 1 in foods", *Quimica Analitica*, 19: 129-134.
- [751] Capitan-Vallvey, L.F., Fernandez, M.D. ve De Orbe, I., (1998). "Simultaneous determination of the colorants tartrazine, ponceau 4R and sunset yellow FCF in foodstuffs by solid phase spectrophotometry using partial least squares multivariate calibration", *Talanta*, 47: 861-868.
- [752] Lopez-De-Alba, P.L., Lopez-Martinez, L. ve Wrobel-Kaczmarczyk, K., (1996). "A new spectrophotometric methods for binary mixtures resolution", *Boletin De La Sociedad Chilena De Quimica*, 41: 111-119.
- [753] Nevado, J.J., Flores, J.R. ve Llerena, M.J., (1993). "Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow by derivative spectrophotometry and ratio spectra derivative", *Talanta*, 40: 1391-1396.
- [754] Gan, T., Sun, J. ve Cao, S., (2012). "One-step electrochemical approach for the preparation of graphene wrapped-phosphotungstic acid hybrid and its application for simultaneous determination of sunset yellow and tartrazine", *Electrochimica Acta*, 74: 151-157.
- [755] Diacu, E., Ungureanu, E. ve Jurcovan, M.M., (2012). "Voltammetric studies for detection and degradation assessment of some synthetic food dyestuffs II. sunset yellow- E-110", *Revista De Chimie*, 63: 580-583.
- [756] Ghoreishi, S.M., Behpour, M. ve Golestaneh, M., (2012). "Simultaneous determination of sunset yellow and tartrazine in soft drinks using gold nanoparticles carbon paste electrode", *Food Chemistry*, 132: 637-641.
- [757] Maria, T. ve Muste, S., (2004). "Preliminary research regarding the determination of some synthetic food colorants in food products", *Bulletin of the University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine*, 60: 295-299.
- [758] Ozgur, M.U. ve Koyuncu, I., (2002). "The simultaneous determination of quinoline yellow (E-104) and sunset yellow (E-110) in syrups and tablets by second derivative spectrophotometry", *Turkish Journal of Chemistry*, 26: 501-508.
- [759] Sayar, S. ve Ozdemir, Y., (1998). "First-derivative spectrophotometric determination of ponceau 4R, sunset yellow and tartrazine in confectionery products", *Food Chemistry*, 61: 367-372.
- [760] Lopez-De-Alba, P.L., Michelini-Rodriguez, L.I. ve Amador-Hernandez, J., (1997). "Extraction of sunset yellow and tartrazine by ion-pair formation with adogen-464 and their simultaneous determination by bivariate calibration and derivative spectrophotometry", *Analyst*, 122: 1575-1579.

- [761] Ni, Y.N. ve Gong, X.F., (1997). "Simultaneous spectrophotometric determination of mixtures of food colorants", *Analytica Chimica Acta*, 354: 163-171.
- [762] Capitan-Vallvey, L.F., Iglesias, N.N. ve Paya, I.D., (1997). "Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in cosmetic products by first-derivative spectrophotometry", *Mikrochimica Acta*, 126: 153-157.
- [763] Capitan-Vallvey, L.F., Fernandez, M.D. ve De Orbe, I., (1997). "Simultaneous determination of the colorants sunset yellow FCF and quinoline yellow by solid-phase spectrophotometry using partial least squares multivariate calibration", *Analyst*, 122: 351-354.
- [764] Rizova, V. ve Stafilov, T., (1995). "XAD-2 HPTLC method of identification and determination of some synthetic food colorings", *Analytical Letters*, 28: 1305-1316.
- [765] Nevado, J.J.B., Flores, J.R. ve Llerena, M.J.V., (1994). "Simultaneous determination of quinoline yellow and sunset yellow by derivative spectrophotometry and ratio spectra derivative", *Analytical Letters*, 27: 1009-1029.
- [766] Nevado, J.J.B., Flores, J.R. ve Llerena, M.J.V., (1993). "Resolution of ternary mixture of tartrazine, quinoline yellow and sunset yellow by derivative spectrophotometry and ratio spectra derivative", *Bulletin Des Societes Chimiques Belges*, 102: 527-538.
- [767] Dominguez, F.B., Diego, F.G. ve Mendez, J.H., (1990). "Determination of sunset yellow and tartrazine by differential pulse polarography", *Talanta*, 37: 655-658.
- [768] Dinç, Zor, S., (2018). "Simultaneous determination of two active pharmaceuticals along with synthetic additives in syrup formulations using RP-HPLC-PDA method", *Latin American Journal of Pharmacy*, 37(11):2274-2283.
- [769] Martens, H. ve Naes, T. (1984). "Multivariate Calibration II: Chemometric methods", *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 3(10):266-271.
- [770] Wold, S., Martens, H. ve Wold, H., (1983). "The multivariate calibration problem in chemistry solved by the PLS method", *Matrix pencils*, 286-293.
- [771] Brereton, R.G., (1997). "Multilevel Multifactor design for Multivariate calibration", *Analyst*, 122:1521-1529.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ecem ŞEN
Doğum Tarihi ve Yeri : 02.07.1991, İSTANBUL
Yabancı Dili : İngilizce – Almanca
E-posta : ecem.sen.ytu@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Analitik Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2019
Lisans	Kimya	Yıldız Teknik Üniversitesi	2015
Lise	Fen Bilimleri	Küçükçekmece A.Lisesi	2009

İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2018	Canapa Kağıt Teknolojileri	Laboratuvar Uzmanı
2016	Bimed Teknik Aletler	Arge Laboratuvar Uzmanı

YAYINLARI

Makale

1. Donmez, O.A., Zor, S.D., Asci, B., Sen, E., (2019). "Simultaneous HPLC-DAD determination of Pseudoephedrine HCl, sodium benzoate, sunset yellow and methyl paraben in syrup preparation by use of partial least squares and principal component regression", *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 12 Aug 2019.

Bildiri

1. Zor, S.D., Asci, B., Sen, E., Donmez, O.A., Bozdogan, A. "Simultaneous determination of sodium benzoate, sunset yellow, methyl paraben and pseudoephedrine HCl in syrups by using HPLC-DAD coupled with partial least squares multivariate calibration", *EurasianBioChem*, 26-27 April 2018, Ankara.