Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi
Afyon Kocatepe University – Journal of Science and Engineering
https://dergipark.org.tr/tr/pub/akufemubid

Araştırma Makalesi / Research Article
e-ISSN: 2149-3367
DOI: https://doi.org/10.35414/akufemubid.1490676
AKÜ FEMÜBİD **25** (2025) 011203 (70-80)
AKU J. Sci. Eng. **25** (2025) 011203 (70-80)

# Farmasötik Formülasyonlarda ve Saf Formda Ketiapin Miktar Tayini İçin Operatör ve Çevre Dostu Analitik Tekniklerin Geliştirilmesi ve Validasyonu

***Makale Bilgisi / Article Info**
Alındı/Received: 27.05.2024
Kabul/Accepted: 04.10.2024
Yayımlandı/Published: 07.02.2025

# Development and Validation of Operator and Environmentally Friendly Analytical Techniques for Quetiapine Quantification in Pharmaceutical Formulations and Pure Form

**İbrahim DEMİR[1*], İbrahim BULDUK[2], Hüseyin ENGİNAR[1], Cemal ÇİFCİ[2]**

[1]*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen-Edebiyat. Fak. Kimya Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye*
[2] *Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fak. Kimya Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye*

© Afyon Kocatepe Üniversitesi
*© 2025 The Authors | Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC) International License*

## Öz

Ketiapin, şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan bir tür atipik antipsikotik ajandır. Bu çalışmada, ketiapinin saf ve formülasyonlarda miktar tayini için çevresel ve operatör dostu analitik yöntemler geliştirilmiştir. En iyi spektrumlar ultra saf su ile elde edildiği için, bu çözücü spektrofotometrik analiz için kullanıldı. Ketiapin standart çözeltilerinin 290 nm dalga boyunda UV ışığını maksimum düzeyde absorbe ettiği tespit edilmiş ve tespit için 290 nm dalga boyu seçilmiştir. Her iki yöntem de ICH kurallarına göre doğrulandı. Geliştirilen yöntemlerle 5-30 µg $mL^{-1}$ konsantrasyon aralığında korelasyon katsayılarının 0,999'dan büyük olduğu tespit edildi. Geliştirilen yöntemler ticari formülasyonlara uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar ortalamalar için Student (t) testi ve standart sapmalar için Fischer (F) testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Yöntemler arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Geliştirilen yöntemlerin yeşillik değerlendirmesi AGREE yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen analitik yöntemler, ticari formülasyonlarda ketiapin miktar tayini için mükemmel çevresel ve analist dostu alternatifler olarak önerilmektedir.

***Anahtar Kelimeler:*** *Ketiapin; Farmasötikler; Yeşil analitik yöntem, Validasyon*

## Abstract

Quetiapine is a kind of atypical antipsychotic agent used in the treatment of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. In this study, environmental and operator-friendly analytical methods were developed for the quantification of quetiapine in pure and formulations. Since the best spectra were obtained with ultrapure water, this solvent was used for spectrophotometric analysis. Quetiapine standard solutions were found to maximally absorb UV light at a wavelength of 290 nm and a wavelength of 290 nm was chosen for detection. Both methods were validated according to ICH guidelines. The correlation coefficients were found to be greater than 0.999 in the concentration range of 5-30 µg mL-1 with the developed methods. The developed methods were applied to commercial formulations. The results were compared using Student (t) test for means and Fischer (F) test for standard deviations. No significant difference was observed between the methods. The greenness evaluation of the developed methods was carried out using AGREE software. The developed analytical methods are recommended as excellent environmental and analyst-friendly alternatives for the quantification of quetiapine in commercial formulations.

***Keywords:*** *Quetiapine; Pharmaceutical; Green analytical method, Validation*

## 1. Giriş

Günümüzde, çevre ve operatör dostu analitik tekniklerin geliştirilmesi hayati önem kazanmıştır ve analitik yöntemlerde çevre dostu kimyasallar giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu nedenle, belirli bir analiti tanımlamak için analitik bir teknik geliştirirken, iki ana özelliğin dikkate alınması gerekir. Bunlardan ilki doğruluk, doğrusallık, seçicilik ve hassasiyet gibi doğrulama parametrelerinin metrolojik değerleridir. İkincisi, sürecin daha az enerji kullanması ve hem çevre hem de operatör için güvenli olmasıdır (minimum atık oluşumu, kimyasal geri kazanım ve reaktif güvenliği) (Armenta et al. 2008, Koel and Kaljurand 2006, Tobiszewski et al. 2010). Hem ilaç sektörü hem de araştırma merkezleri, hem kalitatif hem de kantitatif amaçlar için popüler bir analitik teknik olarak yüksek performanslı sıvı kromatografisini (HPLC) sıklıkla kullanmaktadır. Geleneksel HPLC tekniklerinin çoğu, atık madde olarak kabul edilen ve hem insanlar hem de çevre için tehlikeli olan toksik organik çözücülerin kullanımını içerir. Bu yöntemler bertaraf edilmesi gereken çok fazla atık oluşturur ve metanol ve asetonitril gibi çok sayıda tehlikeli organik çözücü kullanır. Bu durum operatörün sağlığı için risk oluşturduğu gibi ciddi çevresel sorunlara da

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author: İbrahim DEMİR* *e-posta/e-mail: ibrahimdemir75@gmail.com*

yol açmaktadır. HPLC yöntemlerinin daha çevreci hale getirilmesi çevresel etkiyi azaltır ve operatör güvenliğini artırır (Assassi et al. 2015, Yang et al. 2011, Armenta et al. 2008).

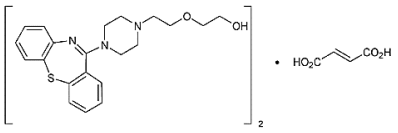
Yeşil HPLC metotları geliştirmek için çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Kolonların iç çapını küçültmek, kolonların partikül boyutunu küçültmek ve/veya kolon uzunluğunu azaltmak gibi kolonla ilgili parametreleri değiştirerek solvent tüketimini en aza indirmek, yüksek sıcaklıklarda çalışmak ve daha yeşil ve çevre dostu alternatif solventler kullanmak yeşil HPLC yöntemleri geliştirmenin ilkeleri olarak sıralanabilir (Płotka et al. 2013, Welch et al. 2010, Sandra et al. 2010).

Kolonların iç çapının azaltılması akış hızını ve dolayısıyla solzvent tüketimini azaltır. Ancak bu yaklaşım ile kolon boyutuna uyarlanmış bir HPLC aparatı kullanmak gerekmektedir (UV hücre hacmi, bekleme hacmi, bağlantı boruları vb.). Kolonların partikül boyutunun azaltılması kromatografik verimliliği artırır, bu da çözünürlük kaybı olmadan kolon uzunluğunun azaltılmasına ve dolayısıyla solvent tüketiminin azaltılmasına olanak tanır. Sonuç olarak, kromatografik analiz hızlanır, ancak aynı zamanda basınç artar. Yüksek sıcaklıklarda çalışmak, çözücü viskozitesi nedeniyle basıncı azaltır ve bu, bazı durumlarda tamamen sulu bir mobil fazın kullanılmasına izin verebilir (Yang et al. 2011). Solvent tüketiminin azaltılması ve solventlerin daha çevre dostu olanlarla değiştirilmesi yeşil kromatografik analizin iki ana uygulamasıdır. Mobil fazlarda kullanılan solventlerin toksisitesini daha az tehlikeli olanlarla değiştirerek azaltmak veya daha düşük çaplı kolonlar veya minyatür cihazlar kullanarak tüketilen miktarları ortaya çıkarmak, yaygın analizlerde uygulanabilir. Su ve etanol bazlı çevre dostu mobil fazlar, metanol ve asetonitril gibi toksik çözücülerin kullanımını azaltarak toksik atık üretimini azaltmaktadır (Dogan vd. 2020).

Ketiapin (QTP) şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan bir tür atipik antipsikotik ajandır (Burns 2001). İlaç formülasyonlarında QTP, hemi fumarat tuzu formunda kullanılır. Fizikokimyasal özellikleri aşağıdaki Tablo 1'de sunulmuştur (İnt.Kay.1).

Literatür taraması QTP'nin farklı çözücü ortamlarında spektrofotometrik yöntemlerle (Pucci et al. 2003, Pucci, Arulappa et al. 2009, Basavaiah et al. 2010, Basavaiah et al. 2011, Valarmathi et al. 2013, Kunte and Wagh 2009, Shashikant et al. 2009, Rajendraprasad et al. 2010, Aybaba vd. 2012, Srihari and Chakravarthi 2011, Rajendraprasad et al. 2012, Rajendraprasad et al. 2011, Lakshmi and Rambabu 2012, Vinay and Revenasiddappa 2012, Hussain et al. 2018, Reddy et al. 2014) analiz edildiğini göstermiştir. Ayrıca QTP'nin biyolojik sıvılarda ve farmasötik formülasyonlarda ince tabaka kromatografisi (Sathiya et al. 2014, Dedania et al. 2013, Khanvilkar et al. 2013) ile belirlendiği ortaya çıkmıştır. QTP' nin çeşitli matrislerde (Ingale et al. 2013, Bellomarino et al. 2009, Belal et al. 2008, Dalvi et al. 2018, Suneetha and Lakshmana Rao 2010, Rajendraprasad and Basavaiah 2017, Talusani and Sivasubramanian 2013, Ramadan et al. 2012, Nagaraju 2015 ), ilgili bileşiklerinin (Talele 2018, Raju et al. 2009, Rosa et al. 2013, Krishna et al. 2008) veya metabolitlerinin (Kumar et al. 2013) varlığında, diğer ilaçlarla kombinasyon halinde (Karaca vd. 2016, Saracino et al. 2006, Youssef et al. 2016, Sharma et al. 2010, Shen et al. 2014, Silva Gracia et al. 2017) belirlenmesi için HPLC yöntemleri yayınlanmıştır. Ultra-performans sıvı kromatografi yöntemi de yayınlanmıştır (Trivedi and Patel 2011).

**Tablo 1.** Fizikokimyasal özellikler (QTP)

| Özellik | Değer |
|---|---|
| İsim | 2-[2-(4-Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate |
| Formül | $(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2.C_4H_4O_4$ |
| Yapısı |  |
| Molekül ağırlığı | 883.09 |
| Erime noktası | 174-176 $^0$C |
| Log P | 2.81 |
| pKa/Güçlü asidik | 15.12 |
| pKa/Güçlü bazik | 7.06 |
| Çözünürlük | Su ve etanolde az çözünür<br>Metanolde eser miktarda çözünür |

Bu yöntemlerin çoğu toksik organik çözücüler ve ulaşılması zor maddeler gerektirir ve çoğu düşük hassasiyet ve seçicilik ile karakterize edilir. Örnek hazırlama adımları karmaşıktır ve uzun çalışma süreleri ve gradyan elüsyonu gerektirir. Bu nedenle, dökme toz ve oral formülasyonlarda QTP analizi için yeşil, basit ve güvenilir kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bu çalışma, basit bir ekstraksiyon prosedürü ile farmasötik ürünlerdeki QTP' nin miktar tayini için mobil faz organik çözücü olarak etanol kullanan çevre ve analist dostu bir sıvı kromatografi yöntemi ve çözücü olarak sadece ultra

saf su kullanan bir spektrofotometrik yöntem geliştirmeyi amaçlamıştır. Ayrıca, bu çalışmanın amacı QTP' nin farmasötik analizinde yeşil HPLC ve yeşil spektrofotometrik yöntemlerin kullanılmasının etkisini vurgulamak ve geleneksel yöntemlerin aynı analitik performans özelliklerine sahip daha çevre dostu yöntemlerle değiştirilebileceğini kanıtlamaktır. Önerilen yöntemlerde hiçbir şekilde toksik kimyasal kullanılmamıştır. Kalite kontrol laboratuvarlarında rutin analizler için sürekli kullanılabilecek ve çevreye zarar vermeden minimum atık üretecek şekilde tasarlanmıştır. Geliştirilen yöntemler greennes profiline göre karşılaştırılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Enstrümanlar

Kromatografik analizler Chemstation yazılımı ile donatılmış bir HPLC sisteminde (Agilent 1260, ABD) gerçekleştirilmiştir. Spektrofotometrik analizler 1.0 cm'lik kuvars küvetler ve UV-Probe yazılımı (Shimadzu UV-1800, Japonya) ile donatılmış çift ışın yollu bir spektrofotometre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. pH ölçümleri cam elektrot ile donatılmış bir pH metre (Mettler-Toledo, İsviçre) ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda kullanılan ultra saf su, bir su arıtma sistemi (Millipore Milli-Q, ABD) kullanılarak üretilmiştir.

### 2.2. Malzemeler ve reaktifler

Tüm çözücüler sıvı kromatografisi için gradient saflıktaydı. British Pharmacopoeia (BP) Referans Standardı, asetonitril (≥%99,9), metanol (≥%99,0), etanol (≥%99) ve analitik sınıf formik asit (≥%99,0) Sigma-Aldrich Chemie GmbH'den (İstanbul, Türkiye) satın alınmıştır. Bu çalışmada kullanılan QTP tabletler (Seroquel, 25 mg) yerel bir eczaneden (Afyonkarahisar, Türkiye) satın alınmıştır. Tüm çözeltilerin ve mobil fazın hazırlanmasında ultra saf su (0,055 µS cm-1) kullanılmıştır. Mobil faz, bir vakum pompası kullanılarak bir membran filtreden (0,45 µm) süzülmüş ve analizden önce sonikasyona tabi tutulmuştur.

### 2.3. Farmasötik çözeltiler

**Stok standart çözelti (500 µg mL$^{-1}$):** 25 mg referans QTP standardı doğru bir şekilde tartılmış ve 50 mL'lik bir volümetrik şişeye aktarılmış, 20 mL ultra saf su eklenmiş, çözünmeyi sağlamak için 6 dakika boyunca sonikasyon yapılmış ve hacim ultra saf su ile 50 mL'ye tamamlanmıştır.

**Standart çözeltiler:** Stok çözeltinin farklı hacimleri ultra saf su ile seri seyreltmelere tabi tutularak 5-30 µg mL$^{-1}$ konsantrasyon aralığında altı standart çözelti elde edilmiştir.

**Örnek çözelti (20 µg mL$^{-1}$):** On QTP tablet (Seroquel, 25 mg) hassas bir şekilde tartılmış ve ortalama bir tabletin kütlesi kaydedilmiş, kuru ve temiz bir havanda ezilmiş, ince bir toz haline getirilmiş ve karıştırılmıştır. QTP'nin 25 mg'ına eşdeğer tablet tozu hassas bir şekilde tartılmış ve 50 mL'lik bir volumetrik şişeye aktarılmıştır. Yaklaşık 20 mL ultra saf su eklenmiş ve tam çözünmeyi sağlamak için 30 dakika boyunca döner bir çalkalayıcıda çalkalanmıştır. Hacim ultra saf su ile tamamlanmıştır. Karışım 10 dakika boyunca sonike edilmiş ve ardından 0,45 mm membran filtreden süzülmüştür. Bu çözelti stok numune çözeltisi olarak adlandırılır. Stok numune çözeltisi ultra saf su ile seyreltilmiş ve 20 µg mL-1 konsantrasyonda bir numune çözeltisi hazırlanmıştır.

### 2.4. Yöntemlerin geliştirilmesi

İlk olarak, (5-30 µg-mL-1, n = 6) konsantrasyon aralığındaki standart çözeltiler, tespit dalga boyunu belirlemek için bir UV spektrofotometresinde 200-400 nm dalga boyu aralığında taranmıştır. HPLC yöntemi geliştirilirken, kromatografik koşullar iyi bir pik şekli, en düşük kuyruk faktörü, kısa bir alıkonma süresi ve yüksek bir teorik plaka sayısı gibi iyi pik parametreleri elde etmek için optimize edilmiştir. Başlangıçta çeşitli tampon sistemlerinden oluşan mobil fazlar denenmiş ancak pik parametrelerinin zayıf olduğu görülmüştür. Farklı tiplerde ve farklı boyutlarda kolonlar denenmiş ancak pik parametrelerinin zayıf olduğu görülmüştür. Extend C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) kolon kullanılarak iyi pik parametreleri elde edilmiştir. Mobil faz olarak su/metanol, su/asetonitril ve su/etanol karışımları farklı oranlarda test edilmiştir. Mobil faz olarak etanol ve ultra saf su (20/80, v/v) kullanılmış ve bu da uzun bir analiz süresine yol açmıştır. Analiz süresini kısaltmak için mobil fazın su bileşeni formik asit ile asitlendirilmiştir (pH:2.0). Bu koşullar altında, hem analit piki ile etkileşime girebilecek safsızlıkları hem de belirtilen koşullar altında kolonda daha uzun süre kalabilecek ilaç matrisi bileşenlerinin varlığını tespit etmek için numune çözeltisi enjekte edilmiştir. Ayrıca, numune çözeltileri 6 dakikalık analiz süresiyle sisteme sırayla enjekte edilmiş ve bir analizden diğerine herhangi bir safsızlığın taşınmadığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle analiz süresi 6 dakika olarak ayarlanmıştır. Ayrıca, yüksek kolon sıcaklığının avantajı nedeniyle kolon sıcaklığı 30 °C olarak seçilmiştir. QTP' nin spektral modelleri, spektrofotometrik analiz için farklı çözücüler (ultra saf su, etanol, metanol ve izopropil alkol) kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Spektrofotometrik analiz için çözücü olarak ultra saf su kullanıldığında, QTP'nin en iyi spektrumları elde edildi. QTP standart ve numune çözeltilerinin absorbans değerleri 290 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

**2.5. Analitik yöntemlerin validasyonu**

QTP' nin miktar tayini için geliştirilen analitik metotlar ICH Q2 (R1) kılavuzuna göre valide edilmiştir (Validation of analytical procedures 2005, Validation of Chromatographic Methods; 1994). Kromatografik yöntemin seçiciliğini değerlendirmek için kromatografik sisteme standart, numune ve mobil faz çözeltileri enjekte edilmiştir. QTP numune çözeltisinin kromatogramları standart çözeltinin kromatogramları ile karşılaştırılmış, girişim yapan piklerin varlığı incelenmiştir. Spektrofotometrik yöntemin seçiciliğini değerlendirmek için standart ve numune çözeltisi spektrofotometrede 200-400 nm dalga boyu aralığında taranmıştır. QTP numune çözeltisinin spektrumları standart çözeltinin spektrumları ile karşılaştırılmış, girişim yapan bantların varlığı incelenmiştir.

Kromatografik yöntemin sistem uygunluğunu değerlendirmek için, standart çözelti (20 µg $mL^{-1}$) kromatografik sisteme kısa zaman aralıklarıyla altı kez enjekte edilmiştir. Elde edilen kromatogramlardan alıkonma süreleri, pik alanları, kuyruk faktörleri ve teorik plaka sayıları kaydedilmiştir. Pik alanları ve alıkonma süreleri için bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Spektrofotometrik yöntemin sistem uygunluğunu değerlendirmek için standart çözeltinin (20 µg $mL^{-1}$, n=6) absorbans değerleri 290 nm dalga boyunda spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Absorbans değerlerinin bağıl standart sapma değeri hesaplanmıştır.

Kromatografik yöntemin doğrusallığı, 5 ila 30 µg $mL^{-1}$ konsantrasyon aralığındaki altı standart çözeltinin HPLC sistemine üç farklı günde üç kez enjekte edilmesiyle belirlenmiştir. Her bir konsantrasyon için elde edilen pik alanları kaydedilmiştir. Pik alanları konsantrasyonlara grafiğe geçirilerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Spektrofotometrik yöntemin doğrusallığı, 5 ila 30 µg $mL^{-1}$ konsantrasyon aralığındaki altı standart çözeltinin absorbans değerlerinin spektrofotometrede üç farklı günde üç kez ölçülmesiyle belirlenmiştir. Her bir konsantrasyon için elde edilen absorbans değerleri kaydedilmiştir. Absorbans değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Her iki analitik yöntemden elde edilen veriler kullanılarak en küçük kareler yöntemi ile regresyon analizi yapılmıştır. Yöntemin doğrusallığı mutlak ortalama geri kazanım, RSD ve kalibrasyon eğrisinin $R^2$ değeri ile belirlenmiştir.

Yöntemlerin hassasiyeti, tespit limitleri (LOD) ve miktar belirleme limitleri (LOQ) hesaplanarak değerlendirilmiştir. Tespit ve miktar belirleme limitleri (LOD) = 3,3 x $\sigma / S$ ve (LOQ) = 10 x $\sigma / S$ denklemleri kullanılarak kalibrasyon eğrisinin kesiştiği noktanın standart sapması ve eğiminden belirlenmiştir. Bu denklemlerde σ kalibrasyon eğrisinin y eksenini kestiği noktanın standart sapması ve S kalibrasyon eğrisinin eğimidir.

Analitik yöntemlerin doğruluğu "standart ekleme yöntemi" kullanılarak değerlendirilmiştir. Eklenen analitin % geri kazanım değerleri belirlenmiştir. Sırasıyla 15, 20 ve 25 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonları elde etmek için önceden analiz edilmiş bir numune çözeltisine (10 µg $mL^{-1}$) analitin %75-%100-%125 standart oranı eklenmiştir. Elde edilen çözeltiler, geliştirilen yöntemler kullanılarak yeniden kantitatif olarak analiz edilmiştir. Analitin % geri kazanım miktarları hesaplanmıştır (n = 6).

Analitik yöntemlerin hassasiyeti gün içi ve günler arası hassasiyet olarak değerlendirilmiştir. Gün içi kesinlik, her iki yöntemde de aynı gün 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonundaki standart çözeltinin kantitatif analizi ile belirlenmiştir (n = 3). Günler arası kesinlik, her iki yöntemde de birbirini izleyen üç günde 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonundaki standart çözeltinin kantitatif analizi ile belirlenmiştir (n = 9). Kromatografik yöntem için pik alanları ve alıkonma süreleri kaydedilmiş ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Spektrofotometrik yöntemde ise absorbans değerleri ölçülmüş ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır.

Kromatografik yöntemin sağlamlığı, yöntem koşullarında küçük, kasıtlı değişiklikler yapılarak değerlendirilmiştir. Mobil fazın akış hızında (±0,1 mL $min^{-1}$), mobil fazdaki organik modifiye edici içeriğinde (±%2) ve tespit dalga boyunda (±2 nm) küçük değişiklikler yapılmış ve bu değişikliklerin sistem uygunluk parametreleri üzerindeki etkisi gözlemlenmiştir. Her modifikasyondan sonra, sistem uygunluk parametrelerini belirlemek için kromatografik sisteme bir standart çözelti (20 µg $mL^{-1}$) enjekte edilmiş ve sonuçlar orijinal kromatografik koşullar altındakilerle karşılaştırılmıştır. Bu etkiler standart çözeltinin üç kopya analizinde incelenmiştir. Spektrofotometrik yöntemin sağlamlığını değerlendirmek için organik çözücüde (etanol ve izopropil alkol) ve tespit dalga boyunda (288 ve 292 nm) küçük değişiklikler yapılmıştır. Sonuçlar aşağıdakilerle karşılaştırılmıştır.

**2.6. Analitik yöntemlerin greennes profillerinin değerlendirilmesi**

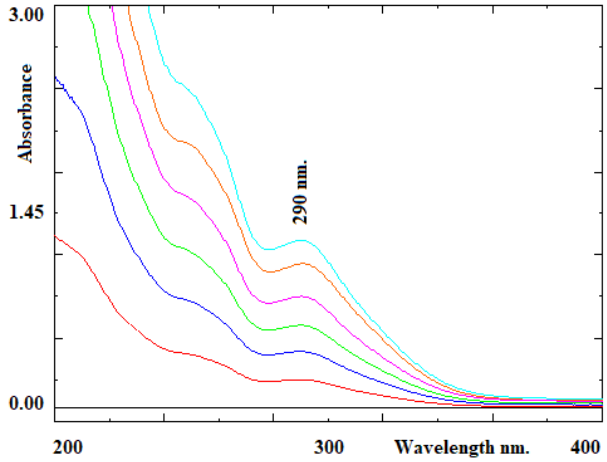
Analitik prosedürlerin yeşilliği, metrik bir sistem olan AGREE sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu sistem, yeşillik değerlendirmesinin 12 temel ilkesini içerir, kullanıcı dostu bir yazılıma sahiptir ve uygulaması kolaydır, sürecin güçlü/zayıf yönlerini gösteren renkli bir piktogram çıktısı ile yorumlanması kolaydır. AGREE' nin toplam puanı, kıyaslama puanlarının ağırlıklı ortalamasıdır

ve grafiğin ortasında gösterilmektedir. AGREE' nin toplam puanı 0.0 (en düşük puan) ile 1.0 (mükemmel puan) arasında değişmektedir. Grafik, toplam puanı ve kıyaslama puanlarını görsel olarak sunmaktadır (Płotka-Wasylka 2018, Pena-Pereira et al. 2020).

## 3. Bulgular

### 3.1. Yöntemlerin geliştirilmesi

(5-30 µg-mL$^{-1}$, n = 6) konsantrasyon aralığındaki standart çözeltiler UV spektrofotometresinde 200-400 nm dalga boyu aralığında taranmıştır. Standart çözeltilerin üst üste bindirilmiş spektrumu Şekil 1'de verilmiştir. QTP'nin maksimum absorpsiyon dalga boyu 290 nm olarak belirlenmiştir.




**Şekil 1.** 5-30 µg mL$^{-1}$ konsantrasyon aralığında QTP standart çözeltilerinin üst üste bindirilmiş spektrumu.

Geliştirilen analitik yöntemlerin koşulları aşağıda verilmiştir.

Kromatografik yöntem;

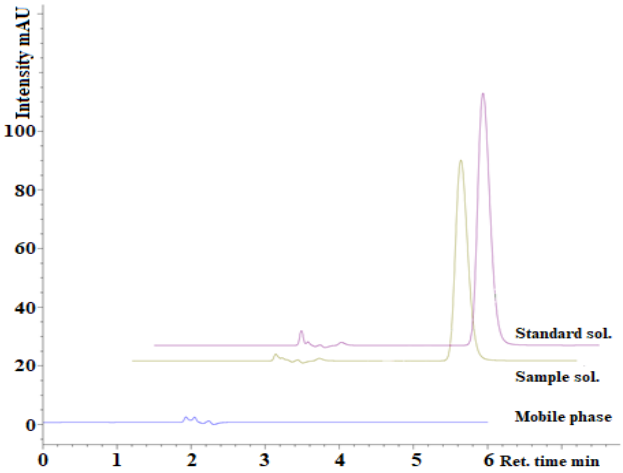
Ayırma için bir Extend C18 kolon (250 x 4,6 mm, 5 µm) kullanılmış ve sıcaklık 30 °C'de sabit tutulmuştur. Mobil faz olarak Formik asit çözeltisi (ultra saf suda %0.1) ve etanol (65/35, v/v) kombinasyonu kullanılmıştır. İzokratik elüsyon 1.0 mL min$^{-1}$ akış hızında gerçekleştirilmiş ve tespit için 290 nm seçilmiştir.

Spektrofotometrik yöntem;

QTP'nin en iyi spektrumları ultra saf su ile elde edildi ve spektrofotometrik analiz için bu çözücü kullanıldı. QTP standart çözeltilerinin UV ışığını maksimum düzeyde absorbe ettiği dalga boyunu belirlemek için standart çözeltiler 200-400 nm dalga boyu aralığında taranmıştır. Tespit için 290 nm dalga boyu seçilmiştir.

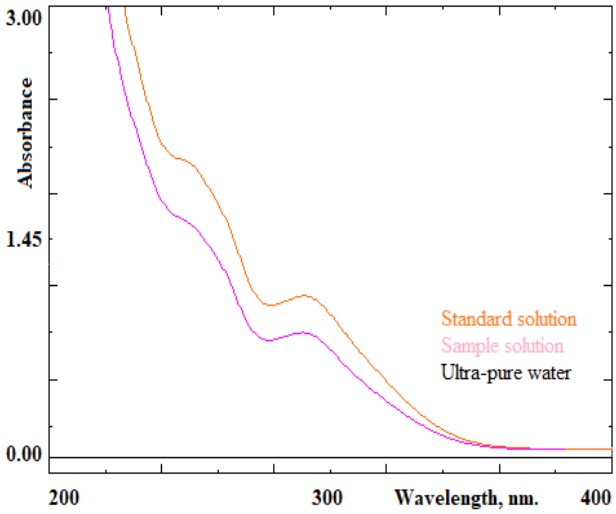
### 3.2. Analitik yöntemlerin validasyonu

İlaç formülasyonlarında QTP'nin miktar tayini için geliştirilen analitik yöntemler, "seçicilik, sistem uygunluğu, doğrusallık, kesinlik, hassasiyet, sağlamlık ve özgüllük" parametreleri açısından ICH Q2 (R1) kılavuzlarına göre doğrulanmıştır. Kromatografik yöntemin seçiciliğini değerlendirmek için kromatografik sisteme standart, numune ve mobil faz çözeltileri enjekte edilmiştir. Üç kromatogram karşılaştırılmış ve analit piki etrafında girişim yapan pik(ler)in varlığı incelenmiştir. Numune ve mobil faz çözeltisinin kromatogramları standart çözeltinin kromatogramı ile karşılaştırıldığında, QTP alıkonma süresi ile etkileşen herhangi bir pik gözlenmemiştir. Kromatografik yöntemle üretilen standart, numune ve mobil faz çözeltilerinin kromatogramları Şekil 2'de sunulmuştur.




**Şekil 2:** Standart, numune ve mobil faz çözeltisinin kromatogramı

Spektrofotometrik yöntemin seçiciliğini değerlendirmek için standart, numune ve çözücü olarak kullanılan ultra saf suyun spektrumları alınmıştır. Üç spektrum karşılaştırılmış ve analit spektrumu etrafında girişim yapan spektral bant(lar)ın varlığı incelenmiştir. Örnek çözelti ve çözücü spektrumunda QTP bantları ile etkileşen herhangi bir bant gözlenmemiştir. Spektrofotometrik yöntemle üretilen standart, numune ve mobil faz çözeltilerinin spektrumları Şekil 3'te sunulmuştur.




**Şekil 3:** Standart, numune ve ultra saf su spektrumu

Kromatografik yöntemin sistem uygunluğunu değerlendirmek için, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonlu bir standart çözelti sisteme altı kez enjekte edilmiş ve sistem uygunluğunun birincil parametreleri elde edilmiştir. QTP mükemmel pik simetrisine sahipti ve pik alanları ve alıkonma süreleri sürekli olarak düşük değişkenlik gösterdi. Spektrofotometrik yöntemin sistem uygunluğunu değerlendirmek için, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonundaki standart çözeltinin absorbans değerleri spektrofotometrede kısa aralıklarla altı kez ölçülmüştür. QTP absorbans değerleri sürekli olarak düşük değişkenlik göstermiştir. Bu çalışmadaki kalibrasyon eğrisinin korelasyon katsayısı kromatografik yöntem için 0,9999 ve spektrofotometrik yöntem için 0,9994'tür. Bu da yöntemlerin ticari formülasyon matrislerine sahip numuneler için uygun olduğunu göstermektedir. Belirlenen değerler Tablo 2'de listelenmiştir. Bu nedenle, geliştirilen yöntemlerin ticari formülasyonlarda QTP'nin miktar tayini için uygun olduğu söylenebilir.

**Tablo 2.** Sistem uygunluk testlerinin sonuçları

| Numune | Sıvı kromatografi tekniği | | | | UV spektrofotometri tekniği |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pik Alanı | Alıkonma süresi | Pik kuyruklama | Teorik plaka sayısı | Absorbance |
| **1** | 807.08 | 4.440 | 1.242 | 4266 | 0.936 |
| **2** | 812.72 | 4.441 | 1.258 | 4257 | 0.923 |
| **3** | 806.85 | 4.436 | 1.245 | 4274 | 0.924 |
| **4** | 807.61 | 4.436 | 1.248 | 4283 | 0.935 |
| **5** | 809.84 | 4.435 | 1.248 | 4256 | 0.925 |
| **6** | 813.04 | 4.434 | 1.268 | 4287 | 0.938 |
| **Ortalama değer** | **809.52** | **4.437** | **1.252** | **4271** | **0.930** |
| **S. D.** | **2.809** | **0.003** | **0.010** | **13.065** | **0.007** |
| **R. S. D.** | **0.347** | **0.064** | **0.776** | **0.306** | **0.737** |

Stok standart çözeltisi (500 µg mL-1) ultra saf su ile seyreltilerek, standart çözeltiler (5, 10, 15, 20, 25 ve 30 µg $mL^{-1}$) üç kopya halinde hazırlanmıştır. Kromatografik yöntem için standart çözeltiler sisteme enjekte edilmiştir. Analitin pik alanları ve alıkonma süreleri kaydedilmiştir. Her konsantrasyon seviyesi için ortalama pik alanları hesaplanmıştır. Standart çözeltinin konsantrasyonuna karşı pik alanı değerleri ile bir kalibrasyon grafiği çizildi. Spektrofotometrik yöntem için, standart çözeltilerin absorbans değerleri boş çözeltiye karşı ölçülmüştür. Her bir konsantrasyon seviyesi için ortalama absorbans değeri hesaplanmıştır. Standart çözeltinin konsantrasyon değerine karşı absorbans değerleri ile bir kalibrasyon grafiği çizilmiştir. Analitik yöntemlerin doğrusallık verileri regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Regresyon denklemi, eğim ve kesişim, en küçük kareler yöntemine dayalı doğrusal regresyon analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Doğrusallık çalışmalarının sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. 5-30 µg $mL^{-1}$ konsantrasyon aralığında, kalibrasyon eğrisi iyi bir doğrusal ilişki göstermiştir.

Gün içi kesinlik, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonlu standart çözeltinin aynı gün içinde üç enjeksiyonundan elde edilen QTP piklerinin alanları ve alıkonma süreleri kromatografik yöntemle kaydedilerek belirlenmiştir. Spektrofotometrik yöntemde, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonlu standart çözeltinin absorbans değerleri aynı gün içinde üç kez ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Günler arası kesinlik, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonlu standart çözeltinin her gün üç enjeksiyonundan elde edilen QTP piklerinin alanları ve alıkonma süreleri kromatografik yöntemle üç ardışık günde kaydedilerek belirlenmiştir. Spektrofotometrik yöntemde, 20 µg $mL^{-1}$ konsantrasyonlu standart çözeltinin üç absorbans değeri ölçülmüş ve üç ardışık gün boyunca her gün kaydedilmiştir.

**Tablo 3.** Analitik yöntemlerin regresyon verileri

| Parametre | Sıvı kromatografi tekniği | UV spektrofotometri tekniği |
|---|---|---|
| Doğrusallık aralığı, µg $mL^{-1}$ | 5–30 | 5–30 |
| Regresyon denklemi (y=mx+n) | | |
| Eğim (m) | 41.094 | 0.043 |
| Kesişme (n) | -9.953 | 0.078 |
| Belirleme katsayısı ($r^2$) | 0.9999 | 0.9994 |
| LOD, µg $mL^{-1}$ | 0.60 | 0.70 |
| LOQ, µg $mL^{-1}$ | 1.80 | 2.00 |
| Geri kazanım % [*n* = 3] | 99.15–101.24 | 98.83–100.65 |

Pik alanları, alıkonma süreleri ve absorbans değerlerinin bağıl standart sapması hesaplanmıştır. Gün içi kesinlik ve günler arası kesinlik sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Analitik yöntemlerin pik alanları, alıkonma süreleri ve absorbanslarının bağıl standart sapma değerlerinin %1.00'in altında olduğu görülmektedir. Verilerimiz, yöntemlerin validasyon gerekliliklerini yerine getirdiğini göstermektedir.

**Tablo 4.** Analitik yöntemlerin kesinlik sonuçları

| Kesinlik | | Sıvı kromatografi tekniği | | | UV spektrofotometri tekniği | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Alıkonma zamanı min. | Pik alanı | Muhteva % | Absorbans | Muhteva % |
| Gün İçi | Ortalama değer | 4.44 | 809.15 | 99.97 | 0.927 | 100.11 |
| | S. D. | 0.003 | 3.393 | 0.71 | 0.007 | 0.610 |
| | R. S. D. | 0.058 | 0.419 | 0.71 | 0.808 | 0.908 |
| Günler arası | Ortalama değer | 4.45 | 810.16 | 100,12 | 0.933 | 100.24 |
| | S. D. | 0.004 | 3.456 | 0,840 | 0.009 | 0.760 |
| | R. S. D. | 0.090 | 0.427 | 0,839 | 0.964 | 0.758 |

**Tablo 5.** Analitik yöntemlerin doğruluk sonuçları

| Teknik | Standart ekleme seviyesi % | Standart ekleme miktarı µg mL$^{-1}$ | Ortalama geri kazanım % | S. D. | R. S. D. |
|---|---|---|---|---|---|
| Sıvı kromatografi tekniği | 75 | 15 | 99.55 | 0.274 | 0.275 |
| | 100 | 20 | 99.78 | 0.183 | 0.183 |
| | 125 | 25 | 99.92 | 0.125 | 0.125 |
| UV spektrofotometri tekniği | 75 | 15 | 99.37 | 0.467 | 0.470 |
| | 100 | 20 | 99.63 | 0.264 | 0.265 |
| | 125 | 25 | 99.76 | 0.236 | 0.237 |

Analitik yöntemlerin doğruluğu, numune çözeltisine üç farklı miktarda QTP standardı eklenerek belirlenmiştir. Standart, numune çözeltisine (20 µg mL$^{-1}$) QTP içeriğinin %75, %100 ve %125'i oranında eklenmiştir. Elde edilen çözeltiler analitik yöntemlerle analiz edilmiştir. Eklenen standart miktarının % geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Her konsantrasyon için üç tekrarlı test gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım yüzdeleri kromatografik yöntem için %99,00 ile %99,84 arasında ve spektrofotometrik yöntem için %98,53 ile %99,88 arasında değişmiştir. Maksimum bağıl standart sapma değerleri kromatografik yöntem için 0,330 ve spektrofotometrik yöntem için 0,445'tir. Geri kazanım çalışmalarının sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur.

Yöntemlerin sağlamlığını değerlendirmek için her iki analitik yöntemin optimal değerlerinden küçük sapmalar yapılmış ve bu modifikasyonların sistem uygunluk parametreleri üzerindeki etkisi gözlemlenmiştir. Kromatografik yöntemde, sistem uygunluk parametrelerini belirlemek için her modifikasyondan sonra kromatografik sisteme standart bir çözelti (20 µg mL$^{-1}$) enjekte edilmiş ve sonuçlar orijinal kromatografik koşullar altındaki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Kromatografik yöntem için HPLC sistemine bir referans çözelti (20 µg mL-1) enjekte edilmiştir. Spektrofotometrik yöntemde, farklı çözücülerin ve tespit dalga boylarının etkisi incelenmiş ve orijinal spektrofotometrik koşullar altındaki sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu etkiler standart çözeltinin üç tekrarlı analizi ile incelenmiştir. Yöntem parametreleri için optimum değerlerden küçük sapmaların sonuçlar üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre, en büyük bağıl standart sapma değeri %0,75 olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6**. Analitik yöntemler için sağlamlık testlerinin sonuçları (n=3)

| Metod | Sistem koşulları | Değerler | Ortalama geri kazanım % | R. S. D. |
|---|---|---|---|---|
| Sıvı kromatografi tekniği | Standart koşullar | | 100.04 | 0.49 |
| | Yüksek akış hızı (mobil faz) | 1.10 mL min$^{-1}$ | 99.63 | 0.56 |
| | Düşük akış hızı (mobil faz) | 0.90 mL min$^{-1}$ | 99.48 | 0.60 |
| | Yüksek tespit dalga boyu | 292 nm. | 99.66 | 0.42 |
| | Düşük tespit dalga boyu | 288 nm. | 99.71 | 0.52 |
| | Yüksek etanol içeriği (mobil faz) | 37% | 99.68 | 0.45 |
| | Düşük etanol içeriği (mobil faz) | 33% | 99.55 | 0.48 |
| UV spektrofotometri tekniği | Standart koşullar | | 99.86 | 0.66 |
| | Yüksek tespit dalga boyu | 292 nm. | 99.49 | 0.64 |
| | Düşük tespit dalga boyu | 288 nm. | 99.30 | 0.75 |
| | Çözücü | Etanol | 99.41 | 0.70 |
| | Çözücü | İzopropil alkol | 99.13 | 0.68 |

### 3.3. Analitik yöntemlerin farmasötik formülasyonlara uygulanması

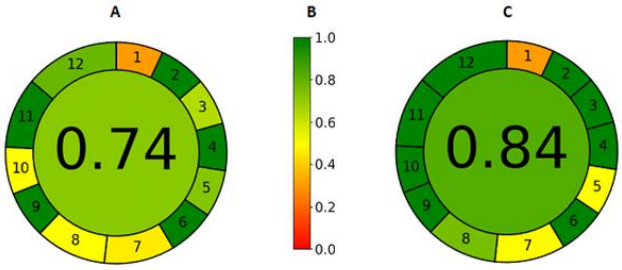
6 tablet (Seroquel, 25 mg) geliştirilen analitik yöntemlerle kantitatif olarak analiz edilmiştir. Her iki analitik yöntemle elde edilen sonuçlar ve 6 tekrar üzerinden hesaplanan ortalama, standart sapma ve bağıl standart sapma değerleri Tablo 7'de verilmiştir. Her iki analitik yöntemle elde edilen sonuçların ortalamalar açısından karşılaştırılması Student (t) testi, standart sapmalar açısından karşılaştırılması ise Fischer (F) testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tablodaki sonuçlar incelendiğinde, doğruluk ve kesinlik açısından iki analitik yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. 6 deneme için hesaplanan t ve F değerleri, ilgili tablolarda bildirilen değerlerden daha düşüktür.

**Tablo 7.** QTP tabletlerin analiz sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi (Seroquel, 25 mg)

| Numune | Sıvı kromatografi tekniği | | UV spektrofotometri tekniği | |
|---|---|---|---|---|
| | tablet içinde mg | Muhteva % | tablet içinde mg | Muhteva % |
| 1 | 24.772 | 99.32 | 25.257 | 101.00 |
| 2 | 24.621 | 98.71 | 24.935 | 99.71 |
| 3 | 25.023 | 100.32 | 25.127 | 100.48 |
| 4 | 24.992 | 100.20 | 24.983 | 99.90 |
| 5 | 24.937 | 99.98 | 25.003 | 99.98 |
| 6 | 25.311 | 101.48 | 24.744 | 98.94 |
| Ortalama değer | 24.94 | 100.00 | 25.01 | 100.00 |
| S. D. | 0.24 | 0.94 | 0.17 | 0.70 |
| R. S. D. | 0.94 | 0.94 | 0.70 | 0.70 |
| $t_{value}$ / $t_{table}$ | 3.12/6.39 | | | |
| $F_{value}$ / $F_{table}$ | 0.13/2.78 | | | |

### 3.4. Analitik yöntemlerin yeşillik değerlendirmesi

Analitik yöntemlerin yeşillik değerlendirme piktogramları Şekil 4'te sunulmuştur. Kromatografik yöntemin skoru 0,74 iken spektrofotometrik yöntemin skoru 0,84'tür. Kromatografik yöntemin AGREE piktogramında, GAC ilkeleri 1, 7, 8 ve 10'a karşılık gelen puanlar oldukça düşükken, ilke 2, 4, 6, 9 ve 11 için performans mükemmeldir (Şekil 4A). Spektrofotometrik yöntemin AGREE piktogramında, GAC prensipleri 1, 5 ve 7 için puanlar oldukça düşükken, prensip 2, 3, 4, 9, 10, 11 ve 12 için performans mükemmeldir (Şekil 4C). Her iki analitik yöntemin de yeşil olduğu söylenebilir, ancak spektrofotometrik yöntem kromatografik yönteme göre daha yeşildir. Referans için karşılık gelen renk skalası Şekil 4B'de sunulmuştur.




**Şekil 4. A:** Kromatografik yöntemin AGREE piktogramı, **B:** Referans için renk skalası, **C:** Spektrofotometrik yöntemin AGREE piktogramı.

### 4. Sonuçlar ve Tartışma

Literatürde bildirilen tüm yöntemlerde HPLC analizinin mobil fazında organik modifiye edici olarak asetonitril veya metanol kullanılmış ve analiz süreleri oldukça uzun olmuştur. Bu da aşırı atık oluşumuna yol açmaktadır. Bu çalışmada, QTP'nin farmasötik ürünlerdeki miktar tayini için doğrulama sürecinin tüm gereksinimlerini karşılayan çevre ve operatör dostu kimyasallar kullanılarak yeşil kromatografik ve spektrofotometrik yöntemler geliştirilmiştir.

Geliştirilen analitik yöntemlerin numune hazırlama aşamasında toksik kimyasalların kullanımından kaçınılmıştır. Geliştirilen yöntemlerin AGREE metriği kullanılarak greennes profili çıkarılmıştır. Analitik yöntemlerin çevre dostu olması numune hazırlama aşamasından tespit aşamasına kadar değerlendirilmiştir. Numune hazırlama ve mobil fazda çevre ve operatör dostu kimyasalların kullanımı alternatif bir bakış açısı sağlamıştır. Sonuçlar, farmasötik ürünlerde QTP'nin miktar tayini için geliştirilen yöntemlerin kromatografik kalite kaybı olmadan gerçekleştirildiğini göstermiştir. Bu tür yeşil analiz yöntemleri, laboratuvarlarında daha çevre dostu analiz yöntemleri geliştirmek isteyen analistleri teşvik edecektir.

Atık oluşumunu azaltmak ve çevre kirliliğini önlemek için çevre dostu analitik yöntemler geliştirmek insanlığın geleceği için daha da önemli hale gelmiştir. Bu amaçla, dökme ve farmasötik ürünlerdeki QTP'nin kantitatif tayini için etanol bazlı mobil faz kullanan yeşil bir RP-HPLC yöntemi ve çözücü olarak ultra saf su kullanan spektrofotometrik bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen analitik yöntemler ICH kriterleri kullanılarak doğrulanmıştır ve doğru, hassas, spesifik ve düşük tespit limitlerine sahiptir. Geliştirilen yöntemlerin tüm aşamalarında ultra saf su ve etanol gibi toksik olmayan, güvenli ve ekonomik organik çözücüler kullanılmıştır. Her iki yöntem de AGREE'ye göre çevre dostudur. Ayrıca geliştirilen yöntemlerin AGREE profil puanı yayınlanmış

yöntemlerden daha yüksektir. Dolayısıyla geliştirilen analitik yöntemler, farmasötik ürünlerdeki QTP'nin kantitatif analizinde analistlerin ve çevrenin güvenliği için halihazırda kullanılan yöntemlere çevre dostu ve ekonomik bir alternatif olabilir.

**Etik Standartlar Bildirgesi**
Yazarlar tüm etik standartlara uyduklarını beyan ederler.

**Yazarlık Katkı Beyanı**
Yazar 1: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma – orijinal taslak
Yazar 2: Kaynaklar, Araştırma, Deneyleme, Biçimsel analiz, Doğrulama, Metodoloji, Görselleştirme, Yazma – orijinal taslak,
Yazar 3: Araştırma, Fikir Sahibi, Yazma
Yazar 4: Araştırma, Biçimsel analiz, Yazma

**Çıkar Çatışması Beyanı**
Yazarların bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir çıkar çatışması yoktur.

**Verilerin Kullanılabilirliği**
Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dahil edilmiştir.

## 5. Kaynaklar


Armenta, S., Garrigues, S., Guardia, de la M. (2008). Greening analytical chemistry, *TrAC: Trends Anal. Chem.* **27**, 497–511. http://dx.doi.org/10.1016/j.trac.2008.05.003

Arulappa R.X., Sundarapandian M., Singh R., Venkataraman S. (2009). Spectrophotometric Method for Estimation of Quetiapine Fumarate in Bulk and Dosage Form, *Asian Journal of Research in Chemistry*, **2,** 452-453.

Assassi AL, Roy CE, Perovitch P, Auzerie J, Hamon T, Gaudin K. (2015). Green analytical method development for statin analysis. *J Chromatogr A*. Feb **6**;1380:104-11. http://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.12.066

Aybaba, C., Caglayan, M., Palabiyik, I., Onur, F. (2012). Spectrophotometric methods for determination of quetiapine hemifumarate in pharmaceutical preparations using bromcresol purple and bromcresol green, *Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences,* **9,** 301-310.

Basavaiah, K., Rajendraprasad, N., Ramesh, P., Vinay, K. (2010). Sensitive ultraviolet spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals, *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences,* **34,** 146-154. http://doi.org/10.56808/3027-7922.2177

Basavaiah, K.V., Revanasiddappa, O.H., Ramesh, J.-T.P., Rajendraprasad, N. (2011). Titrimetric and sensitive spectrophotometric methods for the assay of quetiapine fumarate in pharmaceutical formulations, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ,* **17**, 99- 106. http://doi.org/10.2298/CICEQ100407059V

Belal, F., Elbrashy, A., Eid, M., Nasr, J.J. (2008). Stability-Indicating HPLC method for the determination of quetiapine: application to tablets and human plasma, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **31 (9),** 1283–1298. https://doi.org/10.1080/10826070802019681

Bellomarino, S.A., Brown, A.J., Conlan, X.A., Barnett, N.W. (2009). Preliminary evaluation of monolithic column high-performance liquid chromatography with tris (2, 2′-bipyridyl) ruthenium (II) chemiluminescence detection for the determination of quetiapine in human body fluids, *Talanta* **77 (5),** 1873–1876. http://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.10.023

Burns, M.J. (2001). The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents, *J. Toxicol. Clin. Toxicol*. **39 (1)**, 1–14. http://doi.org/10.1081/CLT-100102873

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Reviewer Guidance: Validation of Chromatographic Methods; **1994.**

Dalvi, S.D., Nanda, R.K., Chitlange, S.S. (2018). Design of experiment in the bio-analytical determination of quetiapine fumarate in human plasma by a rp-hplc method, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **9 (7),** 2875–2882.

Dedania, Z.R., Sheth, N.R., Dedania, R.R. (2013). Stability indicating high-performance thin-layer chromatographic determination of quetiapine fumarate, *Int. J. Pharm. Sci. Res*. **4 (6),** 2406–2414. http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2406-14

Dogan, A., Can, C., Nursabah E., Akduman, B. (2020). Application of green methodology to pharmaceutical analysis using eco-friendly ethanol-water mobile phases, *Microchemical Journal*, Volume **157**, 104895. https://doi.org10.1016/j.trac.2008.05.003.

Hussain, S., Mustafa, S.y.g.f., Salim, S. (2018). Oxidation of quetiapine by potassium dichromate in acid medium: A kinetic study, *International Journal of Pharmaceutical Research*, **10**, 172-177. https://doi.org/10.31838/ijpr/2018.10.03.068

Ingale, P.L. , Dalvi, S.D., Gudi, S.V., Patil, L.D., Jadav, D.D., Kadam, Y.A. (2013). Development of analytical method for determination of quetiapine fumarate in bulk and tablet dosage form, *Der. Pharma. Chemica*, **5,** 26–30.

Karaca, S.A., Yilmaz, I.T., Şener, E., Uğur, D. (2016). Development and validation of a new HPLC method for the determination of quetiapine and its metabolites 7-hydroxy quetiapine and quetiapine sulfoxide in rat plasma, *Turk. J. Pharm. Sci.* **13 (1)**, 17–27. http://doi.org/10.5505/tjps.2016.46855

Khanvilkar, V.V., Parmar, D., Dalvi, V.J., Tambe, A., Kadam, V.J. (2013). High performance thin layer

chromatographic method for estimation of quetiapine fumarate from human plasma, *Indo Am. J. Pharm. Res*. **3,** 7532–7540.

Koel, M., Kaljurand, M. (2006). Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry, *Pure Appl. Chem.* **78** 1993–2002. https://doi.org10.1351/pac200678111993.

Krishna, S.R., Rao, B.M., & Rao, N.S. (2008). A validated stability indicating hplc method for the determination of related substances in quetiapine fumarate. *Rasayan J. Chem*. **1(3)**, 466–474.

Kumar, N., Sangeetha, D., Goyal, R., Reddy, P.S. (2013). A validated stability-indicating RPLC method for the estimation of process-related impurities and degradation products of quetiapine fumarate in solid oral dosage form, *Acta Chromatogr.* **25 (2)**, 393–409 http://doi.org/10.1556/AChrom.25.2013.2.13

Kunte, S., Wagh, R. (2009). Estimation of quetiapine in bulk drug and tablet dosage form, *International journal of chemical science,* **7**, 951-960.

Lakshmi, P.B.S., Rambabu, C. (2012). Use of ion association reactions for the spectrophotometric determination of quetiapine, *Asian Journal of Chemistry*, **24**, 3521-3523.

Nagaraju, P. (2015). Development and validation of RP-HPLC method for estimation of quetiapine fumarate in pharmaceutical formulations, *Pharm. Method*. **6(2),** 105–108 http://doi.org/10.5530/phm.2015.6.15

Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., & Tobiszewski, M. (2020). AGREE—Analytical GREEnness metric approach and software. *Anal. Chem.,* **92**, 10076–10082. http://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887

Płotka, J., Tobiszewski, M., Sulej, A.M., Kupska, M. Gorecki, T., Namiesnik, J. (2013). Green chromatography, *J. Chromatogr. A* **1307**, 1–20. http://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.07.099

Płotka-Wasylka, J. A. (2018). A new tool for the evaluation of the analytical procedure: Green analytical procedure index, *Talanta,* **181**, 204–209. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.013

Pucci V., Mandrioli R., Ferranti A., Furlanetto S., Raggi M.A. (2003). Quality control of commercial tablets containing the novel antipsychotic quetiapine, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, **32** 1037-1044. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00206-1

Rajendraprasad, N., Basavaiah, K. (2017). U.R.A. Kumar, Isocratic ultra-performance liquid chromatographic assay of quetiapine fumarate in pharmaceuticals, *Thai J. Pharm. Sci.* **41 (1),** 6–11.

Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, B.K. (2011) Extractive spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals and human urine using calmagite as an ion-pair reagent, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ*, **17,** 259- 267. http://doi.org/10.2298/CICEQ101124010R

Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, K.B. (2010). Sensitive and selective extraction-free spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals using two sulphonthalein dyes, *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research,* **4**, 24-31.

Rajendraprasad, N., Basavaiah, K., Vinay, K.B. (2012). Extractive spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals and spiked human urine, *Croatica Chemica Acta*, **85,** 9-17. https://doi.org/10.5562/cca1770

Raju, I.S. Raghuram, P., Sriramulu, J. (2009). Development and validation of a new analytical method for the determination of related components in quetiapine hemifumarate, *Chromatographia* **70(3–4)**, 545–550. http://doi.org/10.1365/s10337-009-1183-z

Ramadan, N.K., Mohamed, A.O., Fouad, R.M., Moustafa, A.A. (2012). Different stability-indicating methods for the determination of quetiapine fumarate. analytical chemistry, *Ind. J.* **12 (7)**, 264–276.

Reddy, K.D., Kumar, B.V., Sayanna, K. (2014). Venkateshwalu G., Spectrophotometric determination of drugs based on oxidation by acidic KMnO4, *World Journal of Pharmacy and pharmaceutical sciences*, **3**, 812-824. http://doi.org/10.9790/5736-0660814

Rosa, P.C.P., Pires, I.F.R., Markman, B.E.O., Perazzo, F.F. (2013). Development and validation of RP-HPLC method for the determination of related compounds in quetiapine hemifumarate raw material and tablets, *J. Appl. Pharm. Sci.* **3 (8),** 6–15.

Sandra, P., Vanhoenacker, G., David, F., Sandra, K., Pereira, A. (2010). Green chromatography (part 1): introduction and liquid chromatography, *LCGC Eur.* **23**, 242–259.

Saracino, M.A., Mercolini, L., Flotta, G., Albers, L.J., Merli, R., Raggi, M.A. (2006). Simultaneous determination of fluvoxamine isomers and quetiapine in human plasma by means of high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B* **843 (2),** 227–233. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.06.001

Sathiya, R., Krishnaraj, K., Muralidharan, S., Muruganantham, N. (2014). A simple and validated HPTLC method of evaluation for quetiapine fumarate in oral solid dosage form, *Eurasian J. Anal. Chem*. **5 (3),** 246–253.

Sharma, D., Srinivas, K.S., Gupta, P., Dwivedi, D.P., Dureja, H., Nagpal, M., Goyal, S. (2010). Simultaneous estimation of risperidone, olanzapine, quetiapine and their degradation products by HPLC, *Acta Pharm. Sci.* **52 (3)**, 345–352.

Shashikant, B., Narkhede, S.P., Nikam, D., Sachde, C. (2009). Development and validation of UVSpectrophotometric method for determination of Quetiapine fumarate in two different dose tablets, *International Journal of ChemTech Research*, **1**, 898-904.

Shen, G., Guo, L., Liu, L., Zhang, W., Liu, X. (2014). Simultaneous determination of clozapine, quetiapine and risperidone in human serum with on line solid-phase extraction-high performance liquid chromatography, *Chin. J. Anal. Chem.* **(12)**, 1823–1827.

Silva Gracia, M., Köppl, A., Unholzer, S., Haen, E. (2017). Development and validation of an HPLC-UV method for the simultaneous determination of the antipsychotics clozapine, olanzapine, and quetiapine, several beta-blockers and their metabolites, Biomed. Chromatogr. **31 (10)** 1–11. http://doi.org/10.1002/bmc.3968

Srihari, G., Chakravarthi, I. (2011). Simple spectrophotometric method for determination of Quetiapine fumarate in tablets, *International Journal of chemical science,* **9,** 949-952.

Suneetha, D., Lakshmana Rao, A. (2010). A validated rp-HPLC method for the estimation of quetiapine in bulk and pharmaceutical formulations, *J. Chem.* **7 (1)**, 61–66. http://doi.org/10.1155/2010/105963

Talele, S.G. (2018). Stability-indicating high-performance liquid chromatography (HPLC) method development and validation for the determination of quetiapine fumarate in bulk and dosage form by HPLC, *Int. J. Green Pharm.* **12 (01),** 188–193.

Talusani, P., Sivasubramanian, L. (2013). Stability indicating RP-HPLC method for the estimation of quetiapine fumarate in bulk and tablet dosage form, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **5 (4)**, 269–272. http://doi.org/10.22377/ijgp.v12i01.1618

Tobiszewski, M., Mechlinska, A. Namiesnik, J. (2010). Green analytical chemistry – theory and practice, *Chem. Soc. Rev.* **39** 2869–2878. https://doi.org10.1039/B926439F

Trivedi, R.K., Patel, M.C. (2011). Development and validation of a stability indicating RPUPLC method for determination of quetiapine in pharmaceutical dosage form, *Sci. Pharm.* **79 (1)**, 97–112. http://doi.org/10.3797/scipharm.1009-12

Valarmathi R., Dhharshini, C.D., Senthamarai, R., Banu, S.F. (2013). Analytical method development of Quetiapine Fumerate in bulk and its Tablet Formulation by simple UV Spectrophotometry, *International Journal of Drug Development and Research***, 5**, 366-372. http://doi.org/10.21608/ejchem.2020.37638.2774

Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1)-ICH harmonized tripartite guideline. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; **2005.**

Vinay, K., Revenasiddappa, H. (2012). Spectrophotometric determination of quetiapine fumarate in pharmaceuticals and human urine by two charge-transfer complexation reactions, *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly/CICEQ*, **18**, 263-272. http://doi.org/10.2298/CICEQ111006003V

Welch, C.J., Wu, N., Biba, M., Hartman, R., Brkovic, T., Gong, X., Helmy, R., Schafer, W., Cuff, J. Pirzada, Z., Zhou, L. (2010). Greening analytical chromatography, TrAC: Trends Anal. Chem. **29**, 667–680. http://doi.org/10.1016/j.trac.2010.03.008

Yang, Y., Strickland, Z., Kapalavavi, B. Marple, R., Gamsky, C. (2011). Industrial application of green chromatography—I. Separation and analysis of niacinamide in skincare creams using pure water as the mobile phase, Talanta **84**, 169–174. http://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.12.044

Youssef, R.M., Abdine, H.H., Barary, M.A., Wagih, M.M. (2016). Selective RP-HPLC method for determination of quetiapine in presence of coadministered drugs: application for long-term stability study of quetiapine in whole blood, *Acta Chromatogr.* **28 (3),** 263–279. http://doi.org/10.1556/1326.2016.28.2.2

**İnternet Kaynakları**

1-https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002790