

## Akış-Enjeksiyon Analiz Tekniği ile UV Dedektör Kullanılarak İlaçlarda Asetetasin Tayini

Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU<sup>1\*</sup> , Erol ŞENER<sup>2</sup>, Muzaffer TUNCEL<sup>2</sup>, Zühre ŞENTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>2</sup> Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Geliş / Received: 07/03/2019, Kabul / Accepted: 10/07/2019

### Öz

Bu çalışmada romatizma tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar-analjezik etkili ilaçlardan Asetetasin bileşiğinin doğrudan tayininde UV-dedektörlü akış-enjeksiyon analiz (FIA) tekniği tanımlanmıştır. En uygun taşıyıcı çözünün, etanol:su (20:80, h/h) içerisinde hazırlanan 2 mM NaOH olduğu saptanmıştır. Akış hızı olarak 1,2 mL dak<sup>-1</sup> ve çalışma dalga boyu olarak 280,8 nm değerleri kullanıldığında Asetetasin için  $1,2 \times 10^{-5}$ – $5,8 \times 10^{-5}$  M (5,0–24,1 µg mL<sup>-1</sup>) derişim aralığında,  $1,6 \times 10^{-6}$  M (0,7 µg mL<sup>-1</sup>) gözlenebilirlik sınırına sahip doğrusal bir aralık elde edilmiştir. Önerilen yöntem, bu bileşiği içeren ticari kapsül ilaç şekline başarıyla uygulanmış ve sonuçlar bu çalışmada geliştirilen basit bir UV-spektrofotometrik yöntemle karşılaştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Asetetasin, akış-enjeksiyon analizi, UV dedektör, miktar tayini, kapsül

### Determination of Asetetacin in Drugs by Flow-Injection Analysis Technique Using UV Detector

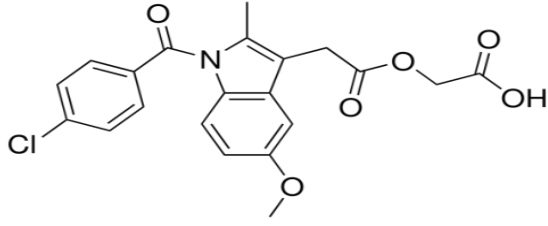
In this study, a flow-injection analysis (FIA) system with UV-detection is described for the direct determination of Acemetacin, which is antiinflammatory-analgesic drug used for the treatment of rheumatic diseases. The best suitable carrier solvent system was found to be 2 mM NaOH prepared in ethanol :water (20:80, v/v). Using a flow-rate of 1,2 mL min<sup>-1</sup> and wavelength of 280,8 nm, the linear response was obtained for Acemetacin in the range of  $1,2 \times 10^{-5}$ – $5,8 \times 10^{-5}$  M (5,0–24,1 µg mL<sup>-1</sup>) with a detection limit of  $1,6 \times 10^{-6}$  M (0,7 µg mL<sup>-1</sup>). The proposed method was successfully applied to the determination of Acemetacin in commercial capsules and results were compared by a simple UV-spectrophotometric method developed in this study.

**Keywords:** Acemetacin, flow-injection analysis, UV detection, determination, capsule.

### 1. Giriş

Asetetasin, indolasetik asit türevi olup, aynı etkileri içeren indometasin bileşiğinin karboksimetil esteridir. 1-(4-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-asetik asit

karboksimetil esteri şeklinde isimlendirilir. Şekil 1’de Asetetasin molekülünün kimyasal yapısı verilmiştir.



**Şekil 1.** Asetetasin molekülünün kimyasal yapısı

Asetetasin, nonsteroidal antiinflamatuar-analjezik etkili bir bileşiktir. Bu grup ilaçlar bağımlılık yapmadıklarından romatizmal hastalıklar gibi inflamasyon (iltihap) oluşan ve uzun süre analjezik (ağrı kesici) ilaç verilmesini gerektiren durumlarda tercihen kullanılmaktadırlar. Antiinflamatuar-analjezik ilaçların büyük kısmı, antipiretik (ateş düşürücü) etkiye de sahiptir (Brooks ve Day, 1991). Asetetasin, yukarıda sayılan üç tip etkinin tümünü gösteren yani hem analjezik, hem antiinflamatuar, hem de antipiretik etkili bir bileşiktir. Bu bileşiğin özellikle osteoartrit ve romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda, akut gut artritinde, eklemlerin, kasların ve tendonların iltihaplanmasında, lumbago ve siyatikte kullanılması önerilmektedir (Hoffman vd., 1985; Saul ve Korlipara, 1991; Dullenkopf, 1992; Duffy vd., 1998; Kayaalp, 2002). Asetetasin, ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından tam olarak ve hızla absorbe edilir ve %50-90'ı farmakolojik etkin olan indometasin bileşiğine ve diğer inaktif metabolitlerine dönüşür. Asetetasin ve metabolitleri organizmadan idrar ve safra yolu ile atılır (Jones vd., 1991).

Asetetasin'in tayinine yönelik yapılan kaynak araştırmasında çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmaların büyük bölümü, Asetetasin'in farmakolojik etkilerinin araştırılmasına yöneliktir. Bunun yanı sıra; tayin çalışmalarının pekçoğu Asetetasin'e özgün değildir. Bu bileşiğin

ilaçlardan ya da biyolojik sıvılardan tek olarak ya da eş-zamanlı tayininde kullanılan yöntemler arasında sıvı kromatografisi (Schöllnhammer vd., 1986; Notarianni ve Collins, 1987; Escuder vd., 2002; Martínez-Algaba vd., 2004; Ibrahim vd., 2007; Özbakan vd., 2009; Aybaba vd., 2013; Walash vd., 2015; Yuan vd., 2016), elektrokimyasal teknikler (voltametri, polarografi) (Palacios vd., 1988, Reguera vd., 2002), spektroskopi (Castro vd., 2001, Özbakan vd., 2009; Walash vd., 2015) ve kapiler elektroforez (Wei vd., 2004) yer almaktadır.

Akış-enjeksiyon analiz (FIA) tekniği, otomatikleştirilmiş analiz yöntemlerinin en sık kullanılanı olup kısa sürede pekçok örneğin (özellikle ilaç etkin maddelerin) düşük maliyetli analizine olanak tanımaktadır (Tzanavaras ve Themelis, 2007). Bilgimize göre Asetetasin tayini için FIA tekniğinin kullanıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır (Zhang vd., 2004). Bu çalışmada kemilüminesans dedektörü kullanılmıştır. Bu bilgilerden yola çıkılarak; çalışmamızda, Asetetasin'in ilaç dozaj şekillerinden tayinine yönelik UV-dedektörlü FIA tekniğinin kullanılacağı, basit, ekonomik, duyarlı ve hızlı bir tayin yönteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Materyal ve Yöntem

### 2.1. Materyal

Asetetasin, Bayer Türk Kimya Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi (İstanbul)'nden sağlanmış olup ışığa duyarlı olduğundan koyu kahverengi şişelerde saklanmıştır. Bileşiğin dayanıklılığı ve çözünürlüğü göz önünde bulundurularak etanol:su (20:80, h/h) karışımı içerisinde hazırlanan 2 mM NaOH (Merck), hem taşıyıcı çözücü olarak hem de Asetetasin stok çözeltilerinin

hazırlanmasında kullanılmıştır. Ölçümü yapılacak çözeltilerin seyreltme işleminde aynı çözücü sisteminden yararlanılmıştır. Çözeltilerin hazırlanmasında iki kez saflaştırılmış su kullanılmıştır. Tüm çalışmalar laboratuvar koşullarında ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

## 2.2. Akış-enjeksiyon analiz sistemi

FIA tekniğinin kullanıldığı deneylerde Shimadzu firmasının kolonu çıkarılmış sıvı kromatografik cihazından yararlanılmıştır. FIA için Rheodyne (Cotati) enjeksiyon tablası üzerinde Shimadzu marka LC-6A model pompa kullanılmıştır. Maddeye ait sinyaller Shimadzu marka SPD-10A UV-vis dedektör ile saptanmış ve sonuçlar Shimadzu C-R7A Chromatopac integratör ile hesaplanmıştır. Standart çözeltiler ve örnekler, 22 gauge uç kalınlığına sahip 20 µL'lik şırınga ile enjekte edilmiştir.

## 2.3. Spektrofotometrik sistem

UV-spektrofotometrik ölçümler, Shimadzu firmasının UV-2401 PC Model çift ışın yollu spektrofotometre ile kuvarz küvetler (Sigma) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## 2.4. Akış-enjeksiyon analiz tekniğinin kapsüllere uygulanması

Asetetasin'in ticari ilaç şekillerinden tayininde yerel eczanelerden temin edilen ve 90 mg Asetetasin içeren Rantudil® Retard kapsülleri kullanılmıştır. Altı adet kapsül dolu ve boş olarak tartıldıktan sonra her bir kapsüldeki ortalama dolgu maddesi hesaplanmıştır.  $3,5 \times 10^{-5}$  M Asetetasin'e eşdeğer miktarda tartılmış içerik 50-mL'lik balonjojede ilgili çözücü ile (2 mM NaOH) hacme tamamlanmıştır. Balonjojedeki içerik, 10 dakika ultrasonik su banyosunda tutulmuş ve ardından 10 dakika 5000 rpm hızda

santrifüj edilmiştir. Üstteki berrak kısım alınıp gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra çözeltiler (20 µL) cihaza enjekte edilmiş ve 280.8 nm dalga boyunda pik alanları ve yükseklikleri okunmuştur. Elde edilen veriler ilişkili kalibrasyon denklemlerinde yerine konularak kapsül içindeki Asetetasin miktarları hesaplanmıştır.

## 2.5. Akış-enjeksiyon analiz tekniğiyle sentetik kapsüllerden geri kazanım çalışması

Bir kapsül içerisindeki Asetetasin (90 mg) ve boyar maddelerin (0,1 mg sarı demir oksit, 0,2 mg kırmızı demir oksit, 0,1 mg siyah demir oksit, 0,8 mg titanyum dioksit) miktarına denk gelecek şekilde hazırlanan sentetik karışım tozundan  $3,5 \times 10^{-5}$  M Asetetasin'e eşdeğer miktarda tartılmış içeriğe Bölüm 2.4'de kapsüllere uygulanan yol izlenmiştir. Elde edilen pik alanı değerlerinden hareketle madde miktarları ve katılan standart maddeye göre yüzde geri kazanım değerleri hesaplanmıştır.

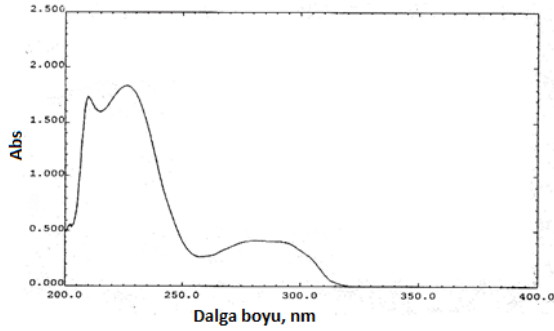
## 2.6. Spektrofotometrik yöntemin kapsüllere uygulanması

Kapsül içeriğinin ortalama ağırlığına eşdeğer miktarda tartılan içerik 50-mL'lik balonjojede 2 mM NaOH ile hacme tamamlanmış ve 10 dakika ultrasonik su banyosunda çalkalanmış, 15 dakika 5000 rpm hızda santrifüj edilmiştir. Üstteki berrak kısım alınmış, gerekli seyreltmeler yapılmış ve 280,8 nm dalga boyunda UV-spektrofotometrik yöntem için absorbans değerleri okunmuş ve spektrumları çekilmiştir. Elde edilen veriler, ilişkili kalibrasyon denklemlerinde yerine konularak kapsül içerisindeki Asetetasin miktarları hesaplanmıştır.

### 3. Bulgular

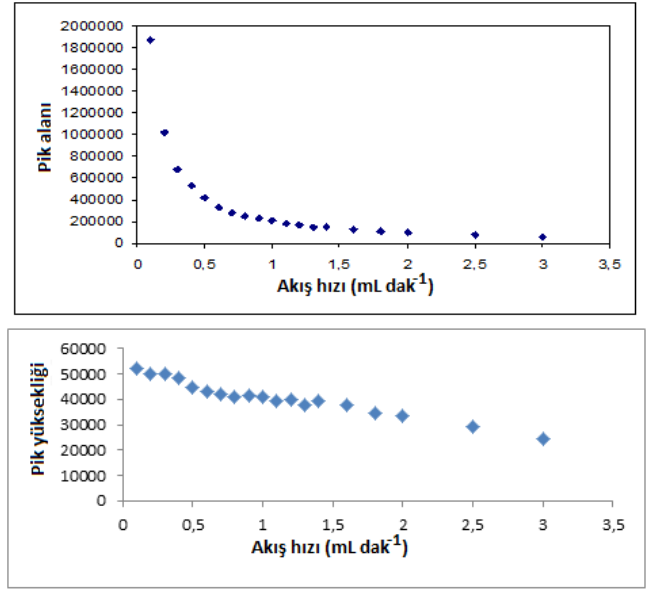
#### 3.1. Akış-enjeksiyon analiz tekniğinde aletsel değişkenlerin araştırılması

FIA tekniğinin optimizasyon çalışmalarına aletsel değişkenlerden biri olan dalga boyunun araştırılması ile başlanmış ve  $5,8 \times 10^{-5}$  M Asetetasin'in 200-400 nm dalgaboyu aralığında UV spektrumu kaydedilmiştir. Şekil 2'den de görüldüğü gibi 209,8, 226,6, 280,8 nm'de en yüksek absorbans değerleri elde edilmiştir. Bu dalga boylarından ilk ikisi birçok organik maddenin girişim yapacağı dalga boyudur. Bu nedenle en iyi çalışma dalga boyu olarak 280,8 nm kabul edilmiş ve FIA tekniğinde ilk değişken olarak 280,8 nm değerinin kullanılmasına karar verilmiştir.



Şekil 2.  $5,8 \times 10^{-5}$  M Asetetasin çözeltisinin 200-400 nm dalga-boyu aralığında UV spektrumu.

FIA koşullarını saptamak amacıyla bir diğer aletsel değişken olan pompa akış hızına bağlı bir çalışma yapılmıştır.  $3,5 \times 10^{-5}$  M Asetetasin çözeltisi için 0,1-3,0 mL dak<sup>-1</sup> akış hızı aralığında pik alanı ve pik yükseklikleri grafiğe geçirilmiş ve bulgular Şekil 3'de sunulmuştur.



Şekil 3.  $3,5 \times 10^{-5}$  M Asetetasin çözeltisinin 0,1-3,0 mL dak<sup>-1</sup> akış hızı aralığında pik alanı ve pik yüksekliği grafiği

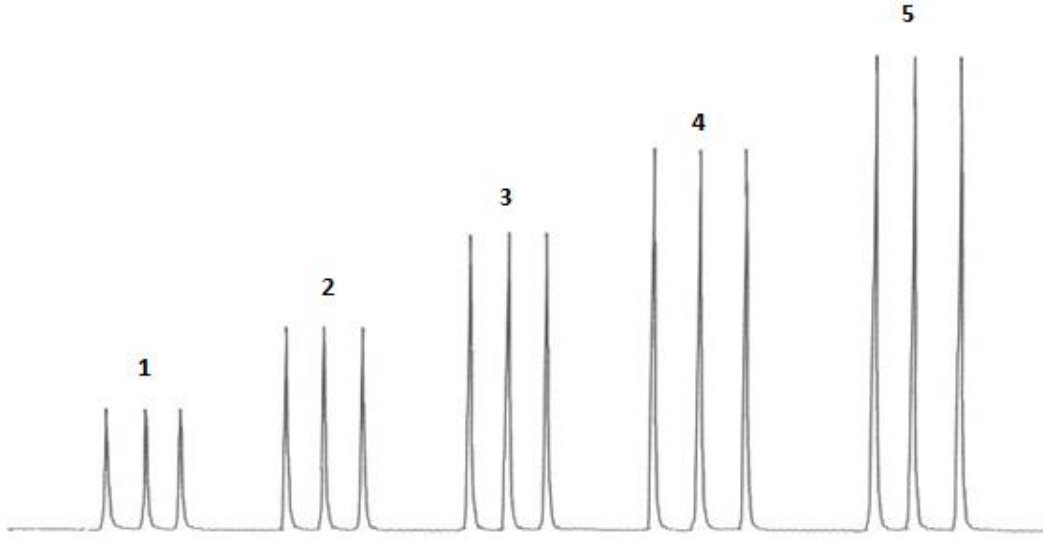
Şekilden de görüldüğü üzere akış hızının 1,0 mL dak<sup>-1</sup> üstündeki değerlerinde pik alanı değerleri bir platoya ulaşmışken pik yüksekliğindeki değişim yavaş olmaktadır. Bu nedenle her iki sinyal için en iyi pompa akış hızı olarak 1,2 mL dak<sup>-1</sup> değeri seçilmiştir. Bu değerde ölçümler için yeterli bir analitik sinyal de elde edilmiştir.

#### 3.2. Akış-enjeksiyon analiz tekniğinin analitik performans özelliklerinin araştırılması

Yönteme ilişkin en iyi koşulların belirlenmesinden sonra çalışmanın bu bölümünde ilgili bileşiğin ilaç analizlerinde analitik uygulanabilirlik koşulları araştırılmıştır.

Asetetasin'in optimum koşullar kullanılarak  $1,2 \times 10^{-5}$ – $5,8 \times 10^{-5}$  M ( $5,0$ – $24,1$  µg mL<sup>-1</sup>) derişim aralığında üç farklı kalibrasyon seti hazırlanmış ve her bir set ardışık üç gün cihaza enjekte edilmiştir. Yukarıda verilen derişim aralığında elde edilen akış

sinyallerine bir örnek Şekil 4'de, kalibrasyon performans sonuçları ise Tablo 1'de grafiklerinden elde edilen analitik sunulmuştur.



**Şekil 4.** Asetetasin çözeltilerinin akış sinyalleri. Asetetasin derişimi: (1)  $1,2 \times 10^{-5}$  M, (2)  $2,3 \times 10^{-5}$  M, (3)  $3,5 \times 10^{-5}$  M, (4)  $4,6 \times 10^{-5}$  M, (5)  $5,8 \times 10^{-5}$  M.

**Tablo 1.** Asetetasin bileşiminin  $1,2 \times 10^{-5}$ – $5,8 \times 10^{-5}$  M derişim aralığında akış-enjeksiyon analiz tekniği ile elde edilen kalibrasyon grafiklerinin analitik performans verileri

	Gün-içi			Günler-arası
	1. gün (n = 3)	2. gün (n = 3)	3. gün (n = 3)	(Tüm günler) (n = 9)
Eğim	$4,34 \times 10^9$	$4,18 \times 10^9$	$4,17 \times 10^9$	$4,23 \times 10^9$
Kesişim	$9,93 \times 10^3$	$1,24 \times 10^4$	$1,49 \times 10^4$	$1,24 \times 10^4$
Korelasyon katsayısı, r	0,9996	0,9976	0,9996	0,9995
Regresyon denkleminin SS değeri	$2,44 \times 10^3$	$6,41 \times 10^3$	$2,48 \times 10^3$	$2,84 \times 10^3$
Eğimin SS değeri	$6,32 \times 10^7$	$1,66 \times 10^8$	$6,41 \times 10^7$	$7036 \times 10^7$
GA (p=0.05)	$\pm 2,01 \times 10^8$	$\pm 5,28 \times 10^8$	$\pm 2,04 \times 10^8$	$\pm 2,34 \times 10^6$

SS, standart sapma; GA, güven aralığı

Yöntemin gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve en düşük tayin sınırı (LOQ) değerleri; LOD =  $3,3 SS/m$ ; LOQ =  $10 SS/m$  eşitliğine göre hesaplanmıştır (Swartz ve Krull, 1997). Eşitliklerde yer alan SS, doğrusallık aralığındaki en düşük derişime karşılık gelen pik akış sinyalinin (3 değer ortalaması olarak) standart sapmasını,  $m$  ise ilgili kalibrasyon eşitliğinin eğim değerini ifade etmektedir. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla  $1,6 \times 10^{-6}$  M ( $0,7 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) ve  $4,8 \times 10^{-6}$  M ( $2,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) olarak saptanmıştır.

Asetetasin için geliştirilen FIA tekniğinin gün-içi ve günler-arası kesinlik düzeyini saptamak amacıyla  $3,5 \times 10^{-5}$  M derişimdeki çözeltiler, en iyi deney koşullarında hazırlanmıştır. Gün-içi kesinlik çalışmaları 3 farklı günde yapılmış ve her gün kendi içinde 8 enjeksiyon sonucuna göre değerlendirilmiştir. Günler-arası kesinlik bulguları ise 3 ardışık günde toplam 24 enjeksiyon değerine göre saptanmıştır. Gün-içi ve günler-arası tekrarlanabilirlik analiz sonuçları, Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Akış-enjeksiyon analiz tekniğinin gün-içi ve günler-arası kesinlik analiz sonuçları. Asetetasin derişimi,  $3,5 \times 10^{-5}$  M.

	1. gün (n=8)		2. gün (n=8)		3. gün (n=8)		Günler-arası (n=24)	
	Pik alanı	Pik yüksekliği	Pik alanı	Pik yüksekliği	Pik alanı	Pik yüksekliği	Pik alanı	Pik yüksekliği
$\bar{x}$	164122	38298	166722	38846	167679	39374	166174	38840
SS	1348	434	989	259	1756	372	2036	567
BSS, %	0,8	1,1	0,6	0,7	1,0	0,9	1,2	1,5
GA ( $p=0.05$ )	$\bar{x} \pm 1127$	$\bar{x} \pm 362$	$\bar{x} \pm 827$	$\bar{x} \pm 216$	$\bar{x} \pm 1468$	$\bar{x} \pm 311$	$\bar{x} \pm 860$	$\bar{x} \pm 240$

$\bar{x}$ , aritmetik ortalama; SS, standart sapma; BSS, bağıl standart sapma; GA, Güven aralığı

### 3.3. Akış-enjeksiyon analiz tekniğinin ticari ilaç şekillerinde uygulaması

Geliştirilen yöntemin gerçek örneklerdeki performans özelliklerini doğrulamak için, uygulanabilirliği Asetetasin'in Türkiye eczanelerinde satılan Rantudil® Retard kapsül ilaç şeklinde denenmiştir. Bölüm

2.4'de anlatılan yolla hazırlanmış kapsül çözeltilerinin analitik sinyal değerleri ve kalibrasyon eğrisi yardımıyla kapsüllerin içerdiği Asetetasin miktarları hesaplanmıştır. Analiz sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3'de verilmiştir.

Kapsüller içinde bulunan dolgu maddelerinin girişim etkisini araştırmak için Bölüm 2.5'de

anlatılan yolla hazırlanan sentetik kapsül örneklerine FIA tekniği optimum koşullarda uygulanmıştır. Tablo 3'de ortalama geri kazanım ve bağıl standart sapma (BSS, %) değerleri sunulmuştur.

**Tablo 3.** Asetetasin içeren kapsül analiz sonuçları.

Yöntem	Etiket (mg/kapsül)	Bulunan <sup>a</sup> (mg/kapsül)	Bulunan <sup>a</sup> (%)±BSS (%)	Geri Kazanım <sup>a</sup> (%)±BSS (%)
FIA	90	96	107±1,8	98,7±0.5
UV-spektrofotometrik	90	91	101±2,0	

<sup>a</sup> 6 deneyin ortalaması

Asetetasin için geliştirilen ve kapsüllere uygulanan FIA tekniği, bu tez kapsamında geliştirilen basit bir UV-spektrofotometrik yöntemle karşılaştırılmıştır. 280,8 nm de UV spektrofotometresi ile alınan ölçümler sonucunda elde edilen absorpsiyon değerleri ve kalibrasyon eğrisi yardımıyla kapsüllerin içerdiği Asetetasin miktarları hesaplanmıştır. Analiz sonuçları ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 3'de verilmiştir.

#### 4. Sonuç ve Tartışma

Bu araştırmada; başta romatizma olmak üzere pekçok hastalıkta görülen ağrı ve hareket kısıtlılığına karşı kullanılan Asetetasin bileşiğinin tayinine yönelik, UV-dedektörlü FIA tekniğinin basit, hızlı, çok sayıda örnekleme sıklığına sahip ve son derece ucuz olma özelliğinden yararlanılarak yeni ve alternatif bir yöntem geliştirilmiştir.

Araştırmada FIA sinyalleri, UV dedeksiyon sistemi ile algılanacağı için çalışma dalga boyunu belirlemek önemlidir. Bu amaçla taşıyıcı elektrolit olarak kullanılan etanol:su (20:80, h/h) karışımı içerisinde hazırlanan 2 mM NaOH içerisinde bileşiğin UV spektrumları alınarak optimum dalga boyu

olarak 280,8 nm değeri saptanmıştır. Yönteme ilişkin bir başka aletsel değişken olan akış hızı değeri de 1,2 mL dak<sup>-1</sup> olarak belirlenmiştir.

Saptanan analitik ve aletsel koşullarda gerçekleştirilen UV-dedektörlü FIA tekniğinin LOD değeri ( $1,6 \times 10^{-6}$  M), kemilüminesans dedektörlü FIA tekniği (Zhang vd., 2004) ile karşılaştırıldığında; kemilüminesans dedektörünün (LOD= $6,9 \times 10^{-8}$  M) daha duyarlı analitik yanıt verdiği görülmektedir. Buna karşın kemilüminesans ölçüm teknolojisi, analiz öncesi işlemlere (türevlendirme gibi) gerek duyması nedeniyle zaman ve maliyet açısından rutin analizlerinde tercih edilmemektedir.

Öte yandan; UV-dedektörlü FIA tekniği ile  $1,2 \times 10^{-5}$ – $5,8 \times 10^{-5}$  M ( $5,0$ – $24,1$  µg mL<sup>-1</sup>) derişim aralığında doğrusallık elde edilmiştir. Bu doğrusal aralık, kaynakçada yer alan diğer yöntemlerle elde edilen değerlerle kıyaslanabilir özelliktedir (Escuder vd., 2002; Reguera vd., 2002; Martínez-Algaba vd., 2004; Özbakan vd., 2009; Yuan vd., 2016).

FIA tekniğinin doğrusallık kontrolüne yönelik elde edilen başarılı bulgular, geliştirilen yöntemin Asetetasin miktar tayini için kullanılabileceğini göstermektedir.

FIA tekniğinin kesinliğine yönelik yapılan validasyon çalışmasının bulguları değerlendirildiğinde; gün-içi ve günler-arası yapılan ölçümlerde tekrarlanabilirlik açısından çok tutarlı sonuca ulaşıldığı gözlenmektedir.

Geliştirilen yöntemin kesinlik araştırmasında çok iyi sonuçların elde edilmesi, Asetetasin içeren ticari ilaç şekillerinde bileşiğin miktar tayini çalışmalarının yapılabileceğini göstermektedir. Bu nedenle FIA tekniği bileşiğin piyasa preparatı olan kapsül şekline uygulanmıştır. Farmakopeler genellikle kabuledilebilir etken madde sınırları %90-110 aralığında önermektedirler. Geliştirilen yöntemle bulunan sonuç (%107), önerilen aralığın içine girdiği gibi oldukça iyi bir tekrarlanabilirlik elde edilmiştir (%2'den küçük).

Geri kazanım çalışmasına yönelik elde edilen bulgular, ilaç katkı maddelerinin geliştirilen FIA tekniğini etkilemediğinin kanıtıdır.

Asetetasin için geliştirilen ve kapsüllere uygulanan FIA tekniği, bu tez kapsamında geliştirilen basit bir UV-spektrofotometrik yöntemle karşılaştırıldığında, her iki yöntemin kapsül analiz bulguları çok iyi tekrarlanabilir sonuçlar vermiştir.

Yöntemin temel sorunu, plazma ya da idrar gibi karmaşık biyolojik matriste seçiciliğinin düşük olmasıdır. Bu ortamlarda tekniğin uygulanmasından önce ön ayırma işlemine gereksinim vardır.

Sonuç olarak; Asetetasin tayini için geliştirilen UV-dedektörlü FIA tekniği, bu bileşiğin tayininde sıklıkla tercih edilen yüksek performanslı sıvı kromatografisinde kullanılan maliyeti yüksek çözücülere ve cihazlara, uzun zaman alan ayırma işlemlerine gereksinim duymadan farklı ilaç şekillerinin hızlı, doğru ve güvenilir rutin analizine olanak sağlayacaktır.

## Açıklama

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Gülşah Saydan KANBEROĞLU tarafından hazırlanan "Antiinflamatuvar-analjezik ilaçlardan asetetasinin akış enjeksiyon analiz yöntemi ile miktar tayini" isimli yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

## 5. Kaynaklar

Aybaba, C., Palabiyik, I.M., Caglayan, M.G., Onur, F., 2013. "Multivariate optimization of separation conditions for simultaneous determination of acetaminophen and chlorzoxazone in a pharmaceutical preparation by HPLC using response surface methodology", *Journal of AOAC International*, 96(4), 723-729.

Brooks, P.M., Day, R.O., 1991. "Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities", *The New England Journal of Medicine*, 324, 1716-1725.

De Castro, B., Gameiro, P., Lima, J.L.F.C., Matos, C., Reis, S., 2001. "A fast and reliable spectroscopic method for the determination of membrane-water partition coefficients of organic compounds", *Lipids*, 36(1), 89-96.

Duffy, C.P., Elliott, C.J., O'Connor, R.A., Heenan, M.M., Coyle, S., Cleary, I.M., Kavanagh, K., Verhaegen, S., O'Loughlin, C.M., Nicamhlaoibh, R., Clynes, M. 1998. "Enhancement of chemotherapeutic drug toxicity to human tumour cells in vitro by a subset of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)", *European Journal of Cancer*, 34(8), 1250-1259.

Escuder-Gilabert, L., Martin-Biosca, Y., Sagrado, S., Villanueva-Camanas, R.M., Medina-Hernandez, M.J., 2002. "Quality control of pharmaceuticals containing non-steroidal anti-inflammatory drugs by micellar liquid chromatography", *Chromatographia*, 55, 283-288.



- Hoffmann, O., Klaushofer, K., Koller, K. 1985. "Prostaglandin-related bone resorption in cultured neonatal Mouse calvaria: Evaluation of biopotency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Prostaglandins*, 30 (5), 857-866.
- Ibrahim, H., Boyer, A., Bouajila, J., Couderc, F., Nepveu, F., 2007. "Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pharmaceuticals and human serum by dual-mode gradient HPLC and fluorescence detection", *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 857(1), 59-66.
- Jones, R.W., Collins, A.J., Notarianni, L.J., Sedman, E., 1991. "The comparative pharmacokinetics of acetaminophen in young subjects and elderly patients", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31, 543-545.
- Kayaalp, O. 2002 "Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji" 10. Baskı. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şti., Ankara, 960-994.
- Krull, I.S., Swartz, M., 1999. "Analytical method development and validation for the academic researcher", *Analytical Letters*, 32 (6), 1067-1080.
- Martínez-Algaba, C., Escuder-Gilabert, L., Sagrado, S., Villanueva-Camañas, R.M., Medina-Hernández, M.J., 2004. "Comparison between sodium dodecylsulfate and cetyltrimethylammonium bromide as mobile phases in the micellar liquid chromatography determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pharmaceuticals", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36(2), 393-399.
- Notarianni, L.J., Collins, A. 1987. "Method for the determination of acetaminophen a non-steroidal anti-inflammatory drug in plasma by high performance liquid chromatography", *J of Chromatography*. 413, 305-308.
- Özbakan, H., Murat Palabiyik, I., Gökhan Çağlayan, M., Onur, F., 2009. "Spectrophotometric and liquid chromatographic determination of acetaminophen in pharmaceutical formulations", *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(3), 163-176.
- Palacios, J.L., Arcos, J., Batanero, P.S. 1988. "Electrochemical behaviour of acetaminophen", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 6, 963-968.
- Paraskevas D.T., Demetrius G.T., 1991. "Review of recent applications of flow injection spectrophotometry to pharmaceutical analysis", *Analytica Chimica Acta* 588, 1-9.
- Reguera, C., Ortiz, M.C., Arcos, M. J. 2002. "Differential pulse voltammetric simultaneous determination of four anti-inflammatory drugs by using soft modelling", *Electroanalysis*. 14(24), 699-1706.
- Saul, P.A., Korlipara, K. 1991. "Acetaminophen and indometacin in the treatment of rheumatoid-arthritis a double-blind comparative study in general practice", *Current Medical Research and Opinion*, 12, 332-341.
- Schöllnhommer, G., Dell, H.D., Doering, K., Kamp, R. 1985. "Quantitative determination of acetaminophen and its metabolite indometacin in blood and plasma by column liquid chromatography", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 375, 331-338.
- Walash, M.I., Belal, F., Tolba, M.M., Halawa, M.I., 2015. "Micellar liquid chromatography and derivative spectrophotometry for the simultaneous determination of acetaminophen and chlorzoxazone in their tablets and human plasma", *Separation Science and Technology*, 50(9), 1403-1412.

Wei, W., Yu, X., Ju, H., 2004. "Simultaneous determination of several analgic drugs based on their interactions with  $\beta$ -cyclodextrin by capillary zone electrophoresis", *Journal of Chromatographic Science*, 42(3), 155-160.

Yuan, Y., Sun, N., Yan, H., Han, D., Row, K.H., 2016. "Determination of indometacin and acetaminophen in human urine via reduced graphene oxide - based pipette tip solid-phase extraction coupled to HPLC", *Microchimica Acta*, 183(2), 799-804.

Zhang, Z.-J., Zhuang, Y.-F., Ju, H.-X., 2004. "Flow injection chemiluminescent detection of acetaminophen in  $\text{KMnO}_4$  -  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  system", *Yaoxue Xuebao*, 39(11), 925-928.