



Araştırma Makalesi / Research Article

Kolesterolü Tedavi Edici İlaç Kombinasyonlarının Eşzamanlı Spektrofotometrik Tayini

Simultaneous Spectrophotometric Determination of Colestrololy Treatment Pharmaceutical Combinations

Güzide PEKCAN ^{1,*}, Ceyhun BAKAN ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, 32260, Isparta, Türkiye

² Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 32260, Isparta, Türkiye

<https://doi.org/10.55007/dufed.1298297>

MAKALE BİLGİSİ

Makale Tarihi

Alınış, 17 Mayıs 2023

Revize, 21 Kasım 2023

Kabul, 13 Aralık 2023

Online Yayınlama, 01 Nisan 2024

Anahtar Kelimeler

Kemometri, PLS, Ezetimib,

Atorvastatin, UV

Spektrofotometrisi

ARTICLE INFO

Article History

Received, 17 May 2023

Revised, 21 November 2023

Accepted, 13 December 2023

Available Online, 01 April 2024

Keywords

Chemometry, PLS, Ezetimibe,

Atorvastatine, UV

Spectrophotometry.

ÖZ

Bu çalışmada hiperlipidemi hastalığının tedavi edilmesinde kullanılan atorvasatin ve ezetimib etken maddelerinin eş zamanlı spektrofotometrik olarak tayini yapılmıştır. Çalışmada, kemometrik programlardan olan kısmi en küçük kareler metodu ile ultraviyole görünür alan spektroskopisi verileri göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Kemometrik yöntem olan PLS olarak kısaca belirtilen Kısmi En Küçük Kareler ile istatistiksel olarak ifade edilen geri kazanım değerleri ve bağıl standart sapma değerleri ise analitik açıdan uygundur. Gerçekleşen ve tahmin edilen değerler arasındaki ilişkide regresyon katsayısının 1'e yakın olduğu görülmektedir. Yöntemin geçerliliğini sağlamak için analitik parametreler hesaplandı. Eczaneden temin edilen ilaç örneklerine geçilmeden önce yöntemin uygunluğu test edilmiştir. Bu süreç varyans analizi ile test edilmiştir. Hesaplanan F değeri, F temel değerinden veya F teorik değerinden düşük olmalıdır. Pearson korelasyon katsayısı (yani P değeri) de 0,05'ten büyük olmalıdır. Yöntemin hesaplanan değerlerle uyumlu olduğundan emin olun. Bu çalışmada uygulanan yöntem iki bileşenli kompleks ilaç karışımlarına da uygulanabilir.

ABSTRACT

In this study, simultaneous spectrophotometric determination of atorvasatin and ezetimibe active substances used in the treatment of hyperlipidaemia was performed. In the study, the partial least squares method, which is one of the chemometric programmes, was calculated by taking into account the ultra-violet visible field spectroscopy data. The recovery values and relative Standard deviation values expressed

***Sorumlu Yazar**

E-posta Adresleri: guzideertokus@sdu.edu.tr (Güzide PEKCAN), ceyhunbakan32@gmail.com (Ceyhun

BAKAN)

statistically by Partial Least Squares (PLS), a chemometric method, are analytically appropriate. It is seen that the regression coefficient is close to 1 in the relationship between realized and predicted values. Analytical parameters were calculated to validate the method. The suitability of the method was tested before proceeding to the drug samples obtained from the pharmacy. This process was tested by analysis of variance. The calculated F value should be lower than the F baseline value or the F theoretical value. The Pearson correlation coefficient (i.e. P value) must also be greater than 0.05. Ensure that the method is consistent with the calculated values. The method applied in this study can also be applied to complex two-component drug mixtures.

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler (kalp ve vasküler) hastalıklar, günümüzde yaşamımızda ölümlerde ön sıralarda yer almaktadır. Buna ek olarak, doğrudan veya dolaylı maliyetleri nedeniyle, sağlık harcamalarında önemli bir rol oynar. Son yıllarda birçok Avrupa ülkesinde kardiyovasküler hastalık ölüm oranları önemli ölçüde daha düşüktür. Kardiyovasküler (kalp ve vasküler) hastalıklarda oran, azalmış olmasına rağmen, Avrupa'da hala erken ölümlerin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Kardiyovasküler hastalık ölümlerinin %80'inden fazlası, gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir [1]. Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalığın azalmakta olan eğilimini, toplumun değişime yönelik koruma programları ve bilinçlendirme çalışmaları etkilemiştir. Araştırmalar, sağlıksız bir yaşam tarzı ve sosyal ortamın kardiyovasküler hastalıkların temeli olduğunu göstermiştir [2].

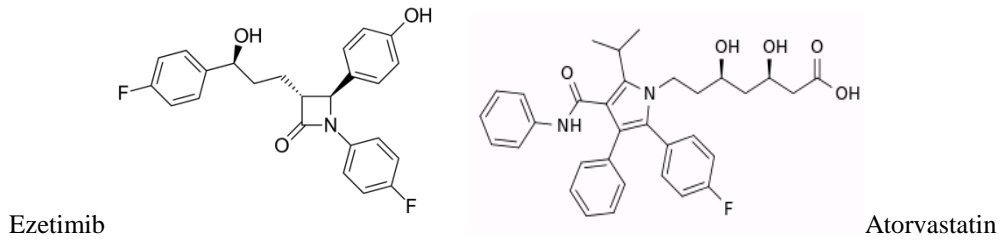
Kolesterol iki türe ayrılır: Sağlığımız, vücutta önemli olan ve yüksek seviyelere sahip olması gereken yüksek yoğunluklu lipoprotein olan kolesterolün (HDL) varlığına bağlıdır. HDL, vücudumuzdaki fazla kolesterolün karaciğere ulaşmasına yardımcı olur ve burada sindirim sistemi üzerinden işlenir ve atılır. HDL, kan dolaşımını yavaşlattığı ve vücuttan vasküler tıkanmaya neden olan kolesterolü ortadan kaldırdığı için "iyi kolesterol" olarak bilinir. Diğer yandan düşük yoğunluklu lipoprotein olan kolesterol (LDL) karaciğerde üretilen ve kan dolaşımı yoluyla taşınan bir proteindir. Antioksidan ve amino asitleri diğer hücrelere aktaran LDL [3] insan vücudunda aşırı miktarda tespit edildiğinde vücut üzerinde zararlı bir etkisi olur. Sonuç olarak, tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir. Durumu tedavi etmek için ezetimibe ve atorvastatin gibi ilaçlar kullanılır. Bu çalışmada, kolesterol ilaçlarının spektrofotometrik verilerin değerlendirilmesi ile kemometrik tayinleri yapılmıştır. Kemometrik olarak kullanılan yöntem, Kısmi En Küçük Kareler Yöntemi (PLS), birçok tam spektrum avantajına sahip çok değişkenli kalibrasyon yöntemidir ve çok bileşenli karışımların spektrofotometrik analizine başarıyla uygulanmıştır. Kemometri ile uygulanan yöntem hassasiyet ve duyarlılık kazandırılmış ve her hangi bir ön ayırma yapmaksızın her iki etken ilaç maddesi birbiri yanında analiz edilebilmiştir.

Literatürde atorvasatin ve ezetimib etken maddenin farklı analitik yöntemlerle analizleri mevcuttur. Ezetimib etken maddesinin atorvasatin etken maddesinden farklı ilaç grupları ile ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografi yöntemi ile [4, 5, 6, 7], sıvı kromatografi-kütle/kütle spektrometri ile (LC-MS/MS) [8], voltametrik yöntemle [9], spektrofotometrik yöntemle [10]; atorvastatin etken maddesinin yüksek performans ince tabaka metodu ile [11], spektrofotometrik metotla [12,13] analizleri yapılmıştır.

Bu çalışmada hiperlipidemi hastalığının tedavi edilmesinde kullanılan atorvasatin ve ezetimib etken maddelerinin miktar tayinini spektrofotometrik verilerden yararlanarak yeni bir istatistik yöntem olan kemometri ile hesaplama hedeflenmiştir. Çalışmamızda yer alan kemometri metodu ile doğru bir deneysel tasarım üzerinden gidilerek deneme-yanılma metoduyla kaybedilen zaman ve iş kaybının önüne geçmek amaçlanmıştır, böylelikle hiçbir ön ayırma yapılmaksızın etken maddeler birbiri yanında analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar analitik açıdan da değerlendirilmiştir. Yöntemden elde edilen veriler, verilerin daha anlamlı ve kaliteli ifade edilebilmesi için analitik açıdan istatistik (RSD, LOD, LOQ, PRESS, SEC, RMSEC) olarak değerlendirilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, kolesterol değerini düşürmek için kullanılan ilaçların (Şekil 1) analizi UV/VIS spektrofotometrik ve kemometrik açıdan değerlendirilmiştir. Sonuçları değerlendirmek için kemometrik analiz yapılmıştır. Analizde UV analizi için UV 1700 Pharmaspec Shimadzu (Shimadzu, Kyoto, Japan) cihazı kullanılmıştır. İlk basamakta maddelerin tekli spektrumları alınmış ve daha sonra belli oranlarda hazırlanan tablet numunesinde uygun hazırlanan sentetik karışım incelenmiştir. Son olarak, ticari olarak satın alınan ilaç tabletlerinin (Liptruzet) ölçümleri alınmıştır. Kemometrik hesaplamalarda, Minitab 17 programı [14] (İnova Danışmanlık) programı kullanılmıştır.



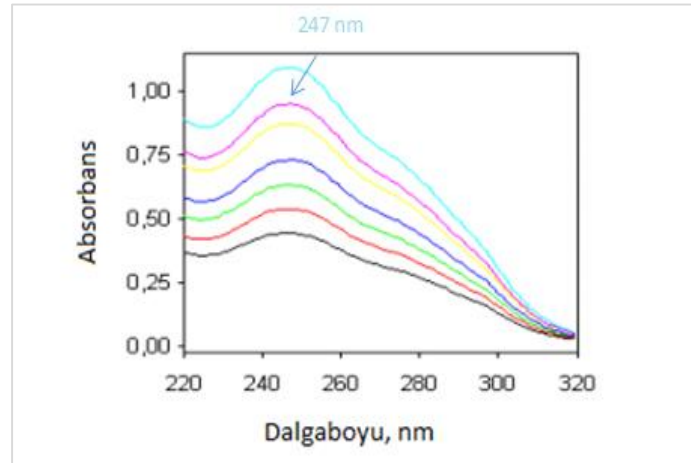
Şekil 1. İlaç etken maddelerin kimyasal yapıları

Spektrofotometrik çalışmalar için, ezetimib ve atorvastatin stok çözeltileri metanol çözücüsü ile 250 ml'sinde 25 mg ilaç etken maddesi çözülerek hazırlanmıştır. UV spektrofotometre cihazı ilk

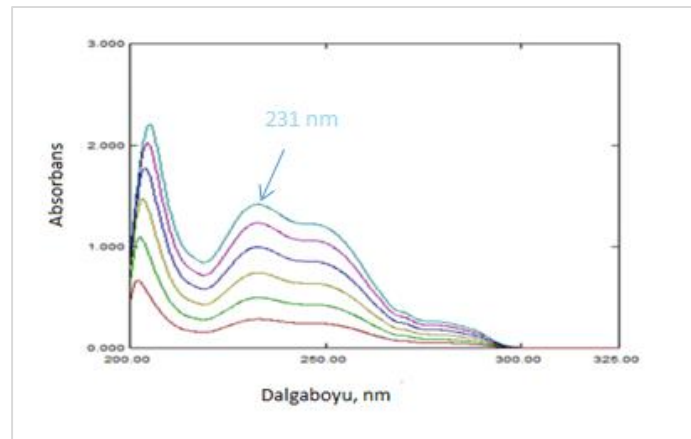
adımında kalibre edilmiştir (sıfırlanmıştır). İlaç etken maddelerinin tekli ve uygun oranlarda hazırlanan sentetik karışımlarının spektrum okumaları yapılmıştır. Ticari tablet numunesi (Liptruzet) son adımda hazırlanmıştır. Ticari tablet numunesi hazırlanırken, paket içerisinde bulunan tabletlerin hepsi agat havanda kırılarak homojenlik sağlanmıştır. Kullanım için bir tablet ağırlığında tartım yapılmış ve çözeltisi hazırlanmıştır.

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

Atorvastatin ve ezetimib etken maddelerinin 5-25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aralığında maksimum spektrumlarını verdikleri dalga boyu belirlenmiştir (Şekil 2 ve Şekil 3). Atorvastatin ve ezetimib için maksimum dalga boyları sırasıyla, 247 nm ve 231 nm'dir. Absorbans ve konsantrasyon arasındaki ilişki incelendiğinde atorvastatin ve ezetimib için korelasyon katsayısı (R^2) değerleri atorvastatin için 0,9998, ezetimib için 0,9994 olarak bulunmuştur. Absorbans ve konsantrasyon arasındaki lineer ilişki [15], 1'e yakın bir regresyon katsayısı ile doğrulanmıştır [16].



Şekil 2. Atorvastatin maddesinin dalga boyu-absorpsiyon spektrumu



Şekil 3. Ezetimib maddesinin dalga boyu-absorpsiyon spektrumu

Atorvastatin ve ezetimib için şekil 2 ve 3 incelendiğinde absorpsiyon spektrumları göz önüne alındığında derişim ve absorbans arasındaki doğrusal oran gözlenmektedir.

Atorvastatin ve Ezetimib'den 4-25 $\mu\text{g mL}^{-1}$ aralığında (Tablo 1) 15 tane sentetik karışım çözeltisi hazırlanmıştır.

Tablo 1. Ezetimib ve Atorvastatin içeren kalibrasyon seti

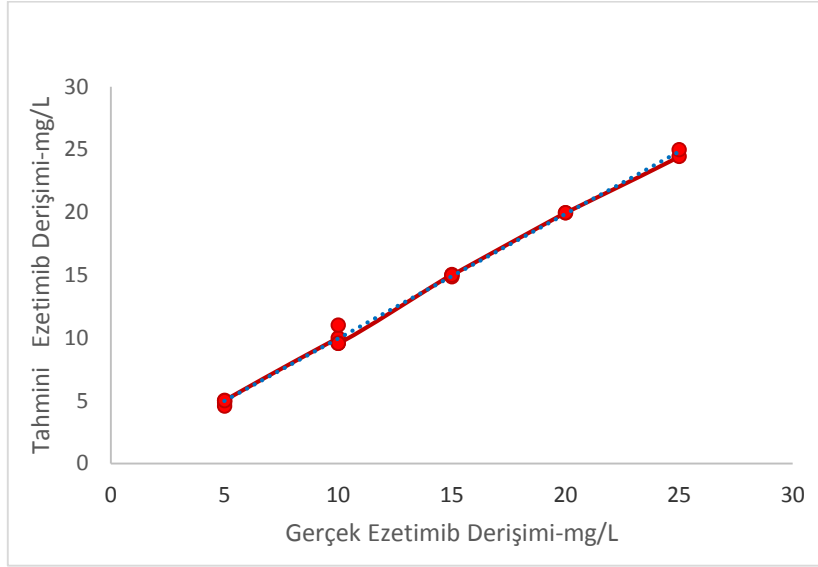
No	Ezetimib $\mu\text{g/mL}$	Atorvastatin $\mu\text{g/mL}$	No	Ezetimib $\mu\text{g/mL}$	Atorvastatin $\mu\text{g/mL}$
1	5	5	9	25	10
2	10	5	10	15	15
3	15	5	11	20	15
4	20	5	12	25	15
5	25	5	13	25	20
6	10	10	14	25	20
7	15	10	15	25	25
8	20	10			

Bu çalışmada yer verilen kemometrik yöntemler arasında kısmi en küçük kareler (PLS) yöntemi [17] yer almaktadır. Absorbans ve konsantrasyon arasındaki ilişkiden oluşturulan bir matris yardımıyla stokiyometrik bir model oluşturularak stokiyometrik hesaplamalar yapılır [18]. PLS yönteminde kalibrasyonu oluşturmak için incelenen PLS algoritmasına göre dikleştirilmiş PLS algoritması ve dikleştirilmemiş PLS algoritması kullanılmaktadır (Tablo 2). Klasik yöntemlerle elde edilen veriler daha güvenilirdir.

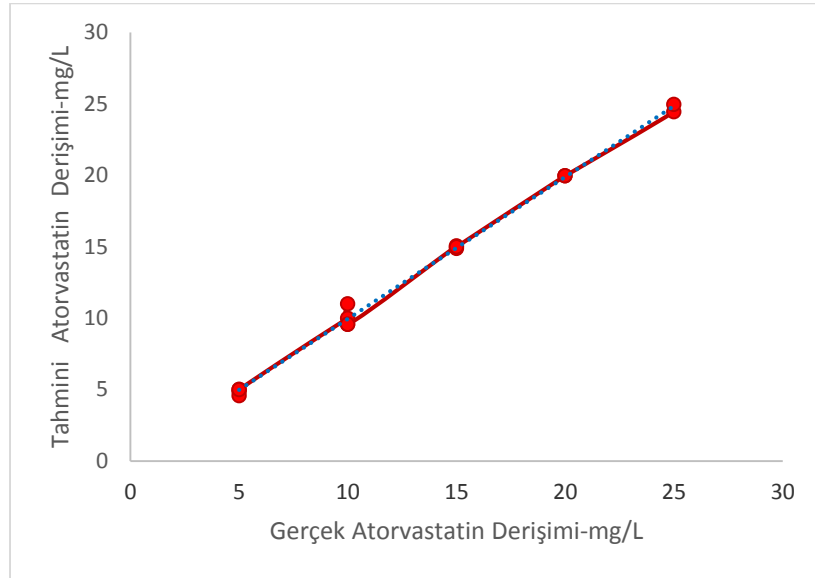
Tablo 2. Ezetimib ve Atorvastatin ilaç maddelerini ihtiva eden karışımındaki kısmi en küçük kareler ile elde edilen sonuçları

No	Eklenen	Ezetimib		Eklenen	Atorvastatin	
		Hesaplanan	% Geri Kazanım		Hesaplanan	% Geri Kazanım
1	5	4,85	97	5	5,01	100,2
2	10	9,98	99,8	5	4,85	97,00
3	15	14,56	97,07	5	4,56	91,20
4	20	19,98	99,9	5	4,99	99,80
5	25	24,85	99,4	10	9,98	99,80
6	10	9,45	94,5	10	9,56	95,60
7	15	14,96	99,73	10	11	110
8	20	19,87	99,35	10	9,55	95,50
9	25	24,58	98,32	15	15,05	100,33
10	15	14,99	99,93	15	14,87	99,13
11	20	19,87	99,35	15	14,99	99,93
12	25	24,45	97,80	20	19,97	99,85
13	25	24,63	98,52	20	19,96	99,80
14	25	24,51	98,04	25	24,45	97,80
15	25	24,87	99,48	25	24,97	99,88
		Ortalama=98,55				Ortalama=99,06
		BSS=0,015				BSS=0,04

İlaç numunelerindeki hatalar, eklenen konsantrasyonlara dayalı olarak bulunan konsantrasyonları hesaplarken çapraz doğrulama uygulanarak önlenebildiği gözlenmiştir. [19,20]. Bu hesaplamalarda korelasyon katsayıları ezetimib ve atorvastatin için 0,9973 olarak elde edilmiştir (Şekil 4 ve 5). Bu değer, oldukça bire yakındır.



Şekil 4. Eklenen ve Hesaplanan Ezetimib verileri arasındaki ilişki grafiği



Şekil 5. Eklenen ve Hesaplanan Atorvastatin verileri arasındaki ilişki grafiği

Kısmi En Küçük Kareler-PLS Yönteminin F Testi değerleri hesaplanmıştır. Ezetimib ve atorvastatin için F kritik değerleri 4,19 dur. Ezetimib için F değeri 0,0098 ve atorvastatin için

0,0010'dur. Bu değerlerin her ikisi de F kritik değerinden küçüktür. Bu değerler ölçüsünde yöntemin uygunluğuna karar verilmiştir.

Kısmi En Küçük Kareler Yönteminin Geçerliliği için Atorvasatin ve Ezetimib etken maddelerini içeren karışımlarda maddelerin miktar tayini için validasyon ifadeleri hesaplanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hesaplanan Validasyon Değerleri

PARAMETRE	EZETİMİB	ATORVASTATİN
SEC	0,080	0,075
PRESS	0,097	0,129
RMSEC	0,080	0,092
LOD	0,490	1,635
LOQ	0,630	2,099

Kısmi en küçük kareler yönteminin ticari farmasötik tabletlere uygulanmaya uygunluğu ve hesaplanan verilerin analitik kontrolü belirlendikten sonra, bu çalışmada kullanılan kemometrik yöntem son aşamada ticari farmasötik tabletlere (Tablo 4) uygulanmıştır.

Tablo 4. İlaç numunesindeki sonuçlar

NO	Ezetimib (gram)	Atorvastatin (gram)
	PLS	PLS
1	0,0092	0,0095
2	0,0082	0,0087
3	0,0095	0,0095
4	0,013	0,0086
5	0,0088	0,0094
Ortalama	0,0097	0,0091
Bağıl Standart Sapma	0,0019	0,00045

4. SONUÇLAR

Atorvasatin ve ezetimib etken maddelerini içeren karışımdaki bu maddelerin miktarları, kimyasal ölçüm programlarından biri olan kısmi en küçük kareler yöntemi kullanılarak UV spektroskopisinden elde edilen veriler değerlendirilerek belirlendi. Her iki maddeyi de içeren bir karışım hazırlandı. Bu karışımları içeren ticari tabletlere geçmeden önce her iki yöntem de test edilmiş ve verilerin güvenilirliği kontrol edilmiştir.

Kısmi En Küçük Kareler (PLS) yöntemi kullanılarak hesaplanan değerlere baktığımızda, geri kazanım değerlerinin oldukça yüksek, bağıl standart sapma değerlerinin ise oldukça düşük olduğunu görüyoruz. Gerçekleşen ve tahmin edilen değerler arasındaki ilişki için regresyon katsayısının 1'e yakın olduğunu gördük. Yöntemin geçerliliğini kontrol etmek için hesaplanan Press, Sec, RMsec, lod

ve loq değerlerini incelediğimizde lod değerinin loq değerinden küçük olduğunu gördük. Diğer hesaplama parametreleri sifıra yakın olmalıdır. Hesaplanan verilerimizde sifıra yakın değerler gözlemlendi. Reçetesiz tabletlere geçmeden önce de uygun kullanım kontrol edildi. Bu süreçte ANOVA testi yapıldı. Hesaplanan F değerinin F kriterinden veya teorik F değerinden küçük olması gerekmektedir. Pearsonkorelasyon katsayısı veya P değeri de 0,05'ten büyük olmalıdır. Hesaplanan değerlerin kullanıldığı yöntemin uygun olduğuna karar verilmiştir. Bu çalışmada kullanılan yöntem karmaşık ikili ilaç karışımlarına önerilir.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğü'nce desteklenmiştir (Proje Numarası: FYL-2019-7351).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

ETİK BEYANI

Bu çalışmada, yazarlar “Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi” kapsamındaki tüm kurallara uyduklarını, ilgili yönergenin “Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler” olarak belirtilen başlığı altındaki eylemlerden hiçbirini gerçekleştirmediklerini taahhüt ederler.

YAZARLARIN KATKILARI

Güzide PEKCAN: Kavramsallaştırma, gözetim ve liderlik sorumluluğu (Araştırma faaliyetinin planlanması ve yürütülmesi için gözetim ve liderlik sorumluluğu), yazma-orijinal taslak hazırlama, Yazma-gözden geçirme ve düzenleme, veri toplama, verinin düzenlenmesi (Çeşitli kaynaklardan toplanan verilerin organizasyonu ve bütünleştirilmesi), görselleştirme (Veri sunumu), yazılım, doğrulama (sonuçların/deneylerin ve diğer araştırma çıktılarının genel tekrarının/tekrarlanabilirliğinin doğrulanması), analiz araçlarını sağlama, proje yönetimi, finansman edinimi (mali desteğin alınması). Ceyhun BAKAN: Görselleştirme (veri sunumu), analiz (verileri analiz etmek için istatistiksel, matematiksel, hesaplamalı ya da diğer tekniklerin kullanılması), inceleme (bir inceleme sürecini yürütme, deneyleri yapmak ya da veri/kanıt toplamak), metodoloji (metodolojinin geliştirilmesi ya da tasarımı).

KAYNAKLAR

- [1] V. Narla, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal, E. D. Michos, “The JUPITER and AURORA clinical trials for rosuvastatin in special primary prevention populations: perspectives, outcomes, and consequences,” *Vasc. Health Risk Manag.* vol. 5, pp.1033-1042, 2009.
- [2] İ. Arıkan, S. Metintaş, C. Kalyoncu, Z. Yıldız, “The Cardiovascular Disease Risk Factors Knowledge Level (CARRF-KL) Scale: a validity and reliability study,” *Arch. Turk. Soc. Cardiol.*, vol. 37, pp. 35-40, 2009.
- [3] S. Civek, M. Akman, “Dünya ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi,” *The Journal of Turkish Family Physician*, c.13, sayı 1, ss. 21-28, 2008.
- [4] N. Jain, R. Jain, H. Swami, D. K. Jain, “RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Simvastatin and Ezetimibe in Bulk Drug and its Combined Dosage Form,” *Asian J. Research Chem.* vol.1, no.1, pp. 29-31, 2008.
- [5] M. Rahman, G. Parveen, N.K. Nyola, S. Khan, S.Talegaonkar, M. Shahar yar, R.K. Khar, “Simultaneous Estimation of Simvastatin and Ezetimibe in Pharmaceutical Tablet Dosage Forms by RP-HPLC: A Review,” *International Journal of Pharma Research and Development*, vol. 2, no. 9, pp. 56-62, 2010.
- [6] B. P. Kumar, S. Vidyadhara, T.E.G.K. Murthy, B.V. Rao, V. Nikhila, “A Novel Reverse Phase Liquid Chromatographic Method Development and Validation for the Simultaneous Estimation of Atorvastatin, Ezetimibe and Fenofibrate in Bulk and Tablet Dosage Form,” *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 7, no.10, pp. 4145-4151, 2016.
- [7] R. Cistla, V.S.S.K. Tata, Y.V. Kashyap, D. Chandrasekar, P.V. Diwan, “Development and validation of a reversed-phase HPLC method for the determination of ezetimibe in pharmaceutical dosage forms,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 39, pp. 517–522, 2005.
- [8] P. Kancherla, V. Velpuri, P. Alegete, S.S. Albaseer, M. Khagga, P. Das, “LC-MS/MS characterization of the forced degradation products of ezetimibe: Development and validation of a stability-indicating UPLC method,” *Journal of Taibah University For Science*, Vol. 10, no.1, pp.148-160, 2016.
- [9] S. Chitravathi, S. Reddy, B.E.K. Swamy, “Electrochemical determination of ezetimibe by MgO nanoflakes-modified carbon paste electrode,” *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Vol. 764, pp.1–6, 2016.
- [10] N. Jain, R. Jain, H. Swami, S. Padey, D.K. Jain, “Spectrophotometric method for simultaneous estimation of simvastatin and ezetimibe in bulk drug and its combined dosage form,” *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 1, no.1, pp. 170-175, 2009.
- [11] U.P. Patil, S.V. Gandhi, M.R. Sengar, V.S. Rajmane, “A validated densitometric method for analysis of telmisartan and atorvastatin calcium in fixed dose combination,” *J. Chil. Chem. Soc.*, pp. 94-96, 2010.
- [12] S.S. Sonawane, A.A. Shirkhedkar, R.A. Fursule, S.J. Surana, “Simultaneous spectrophotometric estimation of atorvastatin calcium and amlodipine in tablets,” *Indian J. Pharm. Sci.* vol.69, no.5, pp. 683, 2007.

- [13] A. Shravya, R.S. Chandan, B.M. Grurupadayya, M. Sireesha, “Spectrophotometric determination of atorvastatin and amlodipin using 2,4-DNP in bulk in pharmaceutical dosage form,” vol.24, no.1, pp. 1046-1056, 2010.
- [14] A. Güven, “Hiperkolesterolemi oluşturulmuş tavşanlarda kefirin total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve lipit peroksidasyonu üzerine etkisi,” *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, c. 2, sayı 11, ss. 127-131, 2005.
- [15] A Minitab 17 Statistical Programme. Erişim Tarihi: 16.05.2023. [Online]. <http://www.inovadanismanlik.com.tr>
- [16] D. Sharma, R. Singh, V. Garg “Development and validation of stability indicating UV spectro-photometric method for the estimation of benzydamine hydrochloride in bulk and in pharmaceutical dosage form: a novel analytical technique for conducting in-vitro quality control tests,” *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, vol. 9, no.2, pp. 678-686, 2017.
- [17] J. Miao, B. Forget, K. Smith, “Predicting Correlation Coefficients for Monte Carlo Eigen value Simulations With Multitype Branching Process,” *Annals of Nuclear Energy*, vol.11, pp. 207-321, 2018.
- [18] E. Dinç, “Kemometrik İşlem ve Yöntemlerin Analitik Kimyadaki Tipik Uygulamaları,” *Uygulamalı Kemometri Yaz Okulu Notları*, ss.13-17.
- [19] A. Porfire, D. Muntean, M. Achim, L. Vlase, I. Tomuta, “Simultaneous Quantification of Simvastatin and Excipients in Liposomes Using Near Spectroscopy and Chemometry,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 107, pp. 40-49, 2015.
- [20] I. Tarhan, A. A. I. H. Kara, “Quantitative Determination of Free Fatty Acids in Extra Virgin Olive Oils by Multivariate Methods and Fourier Transform Infrared Spectroscopy Considering Different Absorption Modes,” *International Journal of Food Properties*, vol.20, no.S1, pp. 790-797, 2017.