

BİR FARMASÖTİK PREPARATTA PSÖDOEFEDRİN SÜLFAT VE LORATADİN'İN KEMOMETRİK TEKNİKLER KULLANILARAK AYNI ANDA SPEKTROFOTOMETRİK MİKTAR TAYİNLERİ

SIMULTANEOUS SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF
PSEUDOEPHEDRINE SULPHATE AND LORATADINE IN A PHARMACEUTICAL
PREPARATION USING CHEMOMETRIC TECHNIQUES

İsmail Murat PALABIYIK, Feyyaz ONUR*

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı

06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Bu çalışmada psödoefedrin sülfat – loratadin karışımında her iki etken maddenin aynı anda iki kemometrik teknik, temel bileşen regresyonu (TBR) ve kısmi en küçük kareler (KIEK), kullanılarak spektrofotometrik olarak miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir. Yöntemlerde bu etken maddelerin 0.1 M HCl içerisinde hazırlanmış sentetik karışımlarındaki konsantrasyonlara göre belirlenmiş veri matrisleri hazırlanmıştır. Absorbans veri matrisleri, hazırlanan sentetik karışımların 0. derece (orijinal) absorpsiyon spektrumlarında temel bileşen regresyonu tekniği ile $\Delta\lambda = 2$ nm olarak 250 – 284 nm arasında 18 dalga boyunda ve kısmi en küçük kareler tekniği ile $\Delta\lambda = 2$ nm olarak 254 – 288 nm arasında 18 dalga boyunda absorbanslar ölçülerek hazırlanmıştır. Daha sonra bu konsantrasyon ve absorbans veri matrisleri yardımıyla kalibrasyon hazırlanmış ve buna göre de ikili karışımlarında psödoefedrin sülfat ve loratadin'in konsantrasyonları hesaplanmıştır. Yöntemlerin uygulanmasında önceden herhangi bir ayırma işlemine gerek yoktur. Çalışma aralığı uygulanan her iki yöntemde de psödoefedrin sülfat için 200.0 – 1200.0 $\mu\text{g/mL}$ ve loratadin için 4.0 – 40.0 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Geliştirilen bu iki yöntem valide edildikten sonra psödoefedrin sülfat – loratadin karışımını içeren bir tablet formülasyonuna başarı ile uygulanmış uygulanmış ve sonuçlar birbirleri ile karşılaştırılmışlardır.

Anahtar Kelimeler: Psödoefedrin sülfat, Loratadin, Kemometrik teknik, Farmasötik preparat

ABSTRACT

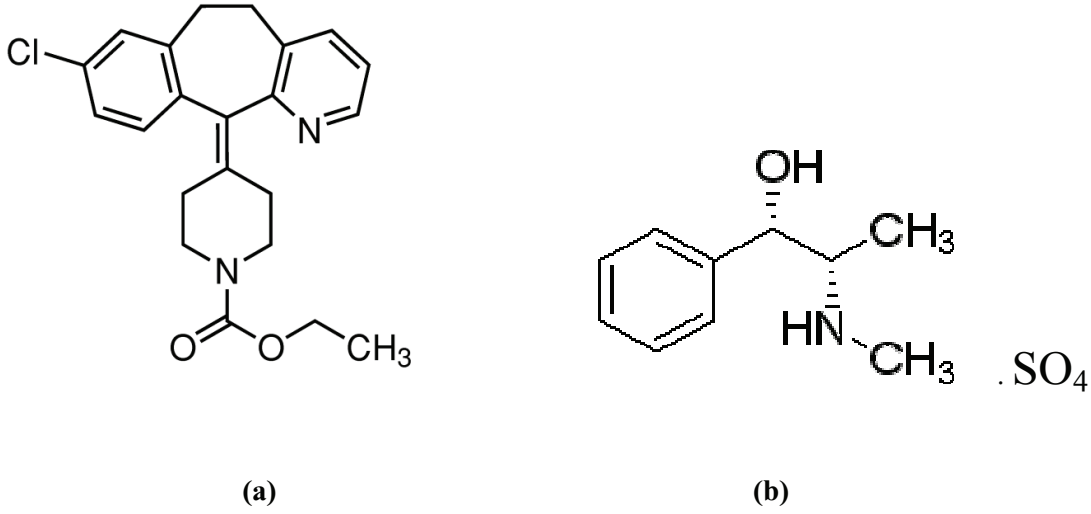
In this study, two chemometric methods, principal component regression (PCR) and partial least squares (PLS), are realized for the simultaneous determination of pseudoephedrine sulphate and loratadine in their combination. In the methods, the concentration data matrix was prepared by using the synthetic mixtures containing these drugs in 0.1 M HCl. The absorbance data matrix corresponding to the concentration data matrix was obtained by the measurements of absorbances at 18 wavelengths in the range 250 – 284 nm as $\Delta\lambda = 2$ nm in principal component regression technique and at 18 wavelengths in the range 254 – 288 nm as $\Delta\lambda = 2$ nm in partial least squares technique in their zero order (original) spectra. Then, calibration was obtained by using the absorbance data matrix and concentration data matrix for the prediction of concentrations of pseudoephedrine sulphate and loratadine in their binary mixture. The procedures do not require any separation steps. Working range were found as 200.0 – 1200.0 $\mu\text{g/mL}$ for pseudoephedrine sulphate and 4.0 – 40.0 $\mu\text{g/mL}$ for loratadine in both methods. These developed two methods were successfully applied to a pharmaceutical formulation, tablet, after their validations, the results were compared each other.

Keywords: *Pseudoephedrine sulphate, Loratadine, Chemometric technique, Pharmaceutical preparation*

*Correspondence: onur@pharmacy.ankara.edu.tr

1. GİRİŞ

Psödoefedrin sülfat (**PSE**), (1S,2S)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol (Şekil 1) özellikle nazal mukoza, sinüsler ve eustachian tübü gibi üst solunum yollarının bir dekonjestanıdır. Soğuk algınlığı ve saman nezlesi ile ilgili allerjik durumlarda semptomatik etkili bir ilaçtır. Loratadin (**LOR**),4-(8-Chloro-5,6-dihydro-1H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-ylidene-1-piperidinecarboxylic acid ethyl ester (Şekil 1), histamin – H1 reseptörleri üzerinden etkisinin gösteren ve sedatif olmayan özelliklerinden dolayı allerjik rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan trisiklik yapıya sahip bir antihistaminiktir. **PSE**'nin **LOR** ile birlikte Türkiye ilaç piyasasında da yer alan formülasyonu nazal konjesyon, hapşırma, rinore, kaşınma ve göz yaşarması dahil allerjik rinit ve soğuk algınlığında görülen belirtilerin tedavisinde kullanılır.



Şekil 1. (a) loratadin ve (b) psödoefedrin sülfat'ın molekül formülleri

Literatür araştırmalarına bakıldığında **PSE** ve **LOR** bir aradayken her iki etken maddenin de aynı anda tayini için ikinci türev spektrofotometri ve yapay sinir ağları (1), türev spektrofotometri ve spektrum oranları türev spektrofotometri (2-4), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (4-6), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi – kütle spektrometresi (7), yüksek basınçlı ince tabaka kromatografisi (8) tekniklerinin geliştirildiği görülmüştür. Literatürler incelendiğinde **PSE** ve **LOR** bir aradayken aynı anda miktar tayinleri için herhangi bir kemometrik yöntemin kullanılmadığı saptanmıştır.

1972 de ismi konulan kemometri, kimyasal verilerin analizlenmesi yardımıyla optimum ölçüm işlemleri ve yöntemlerinin seçimi ve tasarlanması, ve maksimum kimyasal bilgi edinilmesi için matematik ve istatistik yöntemlerin kullanıldığı bir alan olarak tarif edilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle analitik kimyada çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemometrinin en çok kullanıldığı analiz yöntemlerinin başında spektroskopi gelmektedir. Spektroskopik yöntemler ise günümüzde pek çok amaçla analizciler tarafından kullanılmaktadır. Özellikle UV-Görünür alan spektroskopi çok fazla kullanım alanına sahip olup üzerinde çalışılan numune için hem kalitatif hem de kantitatif açıdan bilgiler elde etmemizi sağlar. Faktör analizi olarak da adlandırılan Temel Bileşen Regresyonu (TBR) ve kısmi en küçük kareler (KIEK) kemometrik tekniklerinde herhangi bir ön ayırma işlemine gerek duyulmaması, spektrumun tamamının analiz için kullanılabilmesi, çok sayıda dalga boyunda veriler alınarak bu verilerin analizde kullanılabilmesinden dolayı gürültü piklerinin etkisinin en aza indirilebilmesi, standartlar içerisinde girişim yapan maddelerin ya da safsızlıkların varlığında bile bu tekniğin modellendirilebilmesi gibi avantajlarından dolayı günümüzde karışım analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (9-12).

Bu çalışmanın amacı **PSE** ve **LOR**'in hem karışımlarında hem de bu etken maddeleri içeren bir farmasötik preparatın içerisinde aynı anda tayinleri için temel bileşen regresyonu ve kısmi en küçük kareler teknikleri kullanılarak spektrofotometrik olarak miktar tayinlerini gerçekleştirmektir.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışma kapsamında kullanılacak **PSE** ve **LOR** GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. tarafından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan HCl çözeltisi analitik saflıktadır.

2.2. Kullanılan Cihazlar

Spektrofotometrik ölçümler için Shimadzu UVPC programı yüklü bir bilgisayar ile birleştirilmiş 2 nm sabit slit aralığına sahip bir çift ışın yollu Shimadzu 1601 PC spektrofotometre cihazı kullanılmıştır.

2.3. Kullanılan Bilgisayar Programları

Kemometrik tekniklerin geliştirilmesi için Multivariate Analysis Add-in for MS Excel v1.3 programı kullanılmıştır (13).

2.4. Standart Çözeltiler

Yöntemlerde 0.1 M HCl içerisinde hazırlanmış 2000 µg/mL **PSE** ve 250 µg/mL **LOR** çözeltileri stok çözelti olarak kullanılmıştır.

2.5. Geliştirilen Yöntemlerin Farmasötik Preparata Uygulanışı

20 adet tablet hassas bir biçimde tartılıp bir havan içerisinde iyice toz edilmiştir. 1 adet tablete karşılık gelen miktarda toz tartılıp 100 mL'lik balonjoje içerisine alınmış, gerekli hacme 0.1 M HCl çözeltisi ile tamamlanmıştır. Balonjoje içeriği bir magnet yardımıyla elektronik karıştırıcı ile 30 dakika boyunca karıştırılmış ve daha sonra çözelti Whatman No:42 süzgeç kağıdından süzülerek bir başka 100 mL'lik balonjojeye alınmıştır. Bu süzüntüden alınan 12.5 mL, 25 mL'lik bir balonjoje içerisinde 0.1 M HCl çözeltisi ile tamamlanmıştır. Geliştirilen bütün kemometrik teknikler bu çözeltilere uygulanmıştır.

2.6. Ticari Farmasötik Preparat

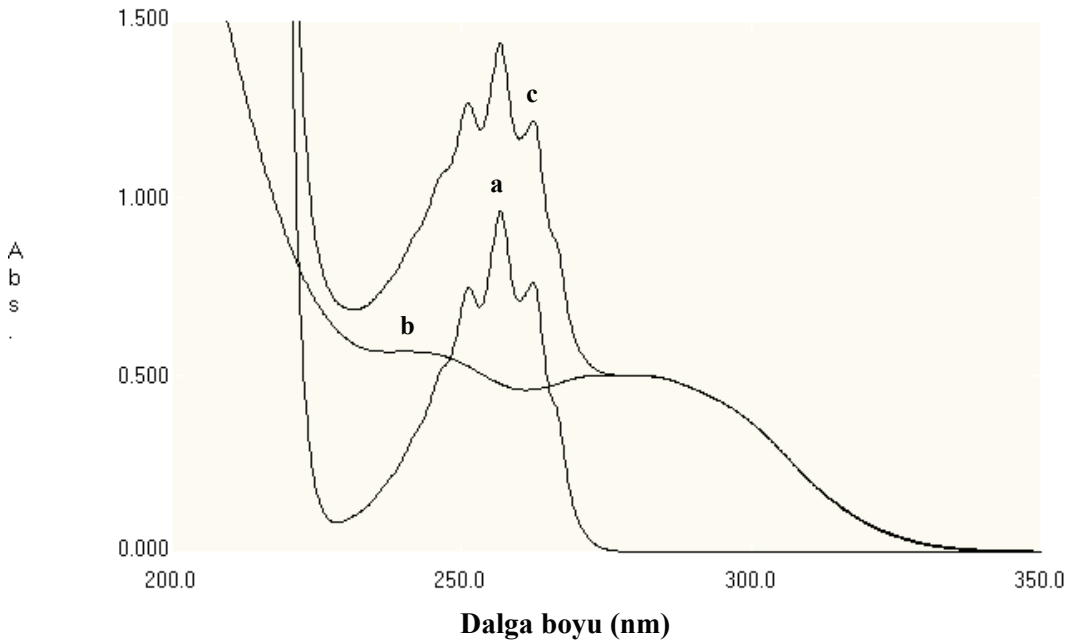
CLARINASE 10 REPETABS[®] (5 mg loratadin ve 120 mg psödoefedrin sülfat / tablet) Schering – Plough (batch no : 01043)

3. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

3.1. Yöntem Geliştirme

Çalışmada **PSE** ve **LOR** den oluşan ikili karışım içerisindeki her bir etken maddenin aynı anda miktar tayinini gerçekleştirebilmek için öncelikle bu etken maddelerin 0.1 M HCl içerisinde farklı konsantrasyonlardaki 2 li kombinasyonlarını

içeren 9 adet karışım çözeltisinden oluşan bir kalibrasyon seti hazırlanmıştır (Tablo 1). Bu etken maddelerin gerek tek başlarına, gerekse 2 li karışımının 0.1 M HCl içerisinde hazırlanan çözeltilerinin spektrumları de Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. 0.1 M HCl içerisinde a) 1000 µg/mL **PSE**, b) 20 µg/mL **LOR** ve c) 1000 µg/mL **PSE** + 20 µg/mL **LOR** karışımının UV spektrumları

Daha sonra hazırlanan bu kalibrasyon setindeki her bir karışım için spektrumları alınmış, ve bu spektrumlarda 200 – 350 nm arasında $\Delta\lambda = 1$ nm olacak şekilde absorbans değerleri okunmuştur. Okunan bu absorbans değerleri TBR ve KIEK tekniğinde kullanılmak üzere Multivariate Analysis Add-in for Excel v1.3 yazılım programı yüklü bir Microsoft Excell programına daha önceden hazırlanan kalibrasyon setindeki konsantrasyonlar ile birlikte bir matris meydana getirmek üzere yerleştirilmiştir.

Tablo 1. PSE ve LOR karışımı için TBR ve KIEK yöntemlerinde kullanılan deneme veya kalibrasyon seti

Karışım No	PSE ($\mu\text{g/mL}$)	LOR ($\mu\text{g/mL}$)
1	40.00	1100.00
2	40.00	200.00
3	5.00	1100.00
4	5.00	200.00
5	20.00	1100.00
6	20.00	200.00
7	40.00	500.00
8	5.00	500.00
9	20.00	500.00

Bu TBR ve KIEK yöntemlerinin bu 2 etken maddenin analizinde verimli bir şekilde uygulanabilmesi için uygun dalga boyu aralığı ve sayısı araştırıldığında, TBR yöntemi için 250 – 284 nm arasında $\Delta\lambda = 2$ nm olacak şekilde 18 dalga boyunda, KIEK yöntemi için 254 – 288 nm arasında $\Delta\lambda = 2$ nm olacak şekilde 18 dalga boyunda absorbans değerleriyle çalışmanın uygun olduğu bulunmuştur.

Uygun dalga boyu aralığı seçiminden en iyi sonucu alabilmek için daha önce de bahsedilen yazılım programı içerisinde bulunan veri ön işleme yöntemlerinden standardizasyon ve ortalama merkezli işlemler (mean centering) denenmiş ve verilerin standardize edilmesi işleminin uygulanması uygun görülmüştür. Standardizasyon işleminde; ortalama merkezli işlemde elde edilen veriler standart sapmaya bölünmektedir.

TBR yönteminin temelini oluşturan işlemlerden biri de uygun faktör sayısı veya temel bileşen sayısının seçilmesidir. Bunun için, yine çapraz validasyon işlemi uygulanmış ve bu işlem sonucunda TBR yöntemi için 3, KIEK yöntemi için 4 adet temel bileşenin bu etken maddelerin karışımları içerisinde analizi için uygun olduğu görülmüştür.

3.2. Geliştirilen Yöntemlerin Validasyonu

Uygun dalga boyu aralığı ve sayısı, uygun veri ön işleme yöntemi ve temel bileşen sayısı seçildikten sonra absorbans ve konsantrasyonlardan oluşan kalibrasyon seti kullanılarak, yine bu 2 etken maddenin farklı konsantrasyonlarından oluşan bir validasyon setindeki konsantrasyonlar hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir. Doğrusal çalışma aralığı her iki yöntemde de PSE için 200.0 – 1200.0 $\mu\text{g/mL}$ ve LOR için 4.0 – 40.0 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Tayin alt sınırı değeri doğrusal çalışma aralığının en alt sınırı olan PSE için 200.0 $\mu\text{g/mL}$ ve LOR için 4 $\mu\text{g/mL}$ olarak, teşhis sınırı (veya yakalama sınırı) değerleri ise PSE için 60.0 $\mu\text{g/mL}$ ve LOR için 2 $\mu\text{g/mL}$ belirlenmiştir. Tablo dan da görülebileceği gibi % geri kazanım değerleri % 100 civarındadır. Hesaplanan bağıl standart sapma değerlerinin % 2 civarında olması ise yöntemlerimizin kesin olduğunu belirtmektedir.

Yöntemin uygulanması ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak da değerlendirilmiş ve tahmin hatalarının karelerinin toplamı (THKT), kalibrasyonun standart hatası (KSH), tahminin standart hatası (TSH), konulan ile bulunan değerler grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun korelasyon katsayısı (r), eğim ve kesim değerleri hesaplanmış ve Tablo 3’de gösterilmiştir.

3.3. Geliştirilen Yöntemlerin Farmasötik Preparata Uygulanışı

Geliştirilen bu yöntemin içerisinde **PSE** ve **LOR** bulunan CLARINASE 10 REPETABS[®] (batch no: 01043) tablet preparatına uygulamasının yapılması için de çalışmalar yapılmıştır. Amacımız etken maddelerin miktarını tayin etmek olduğu için öncelikle bu preparattaki yardımcı maddelerin yöntemi etkileyip etkilemediğinin saptanması gerekir. Bunun için seçilen 10 adet tablet preparatı içeriği havanda toz edilmiştir. Sonra bir kapsüle karşılık gelen miktar tartılmış ve 100 mL’lik balon joje içerisine alınıp üzerine 20 mL 0.1 M HCl ilave edilmiştir. Balonjojelerin içerisindeki bu karışımların içerisine **LOR**’in standart çözeltisinden sırasıyla 1.60, 3.20 ve 4.80 mL ve **PSE**’nin standart çözeltisinden sırasıyla 2.00, 6.00 ve 8.00 mL olarak ilave edilip balonjojelerin hacmi 0.1 M HCl ile 100 mL’ ye tamamlanmış ve her bir standart ekleme işlemi 3 kez tekrar edilmiştir. 30 dakika boyunca manyetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra süspansiyon, Whatman No:42 kağıdından süzülerek, süzüntü etken maddelerinin miktarı çalışma aralıklarının içerisine gelecek şekilde gerekli oranda aynı çözücü ile

Tablo 2. PSE ve LOR'in standart karışımları için TBR ve KIEK yöntemleri ile elde edilen geri kazanım sonuçları

Konulan ($\mu\text{g/mL}$)		TBR				KIEK			
		Bulunan ($\mu\text{g/mL}$)		% Geri Kazanımlar		Bulunan ($\mu\text{g/mL}$)		% Geri Kazanımlar	
LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE
5.00	500.00	4.96	495.64	99.31	99.12	4.99	495.66	99.89	99.13
15.00	500.00	14.88	501.70	99.21	100.34	14.89	499.15	99.26	99.83
20.00	500.00	20.04	496.38	100.20	99.27	20.05	499.69	100.26	99.93
25.00	500.00	25.21	503.32	100.87	100.66	25.09	500.78	100.38	100.15
30.00	500.00	30.12	499.19	100.39	99.83	30.11	498.64	100.37	99.72
35.00	500.00	34.99	497.06	99.98	99.41	35.03	498.48	100.11	99.69
40.00	500.00	40.00	500.00	100.00	100.00	39.99	499.99	99.99	99.99
20.00	200.00	19.79	202.74	98.97	101.37	19.96	202.84	99.80	101.42
20.00	400.00	19.88	398.01	99.40	99.50	19.85	398.60	99.28	99.65
20.00	500.00	19.96	501.52	99.82	100.30	19.86	503.30	99.33	100.66
20.00	700.00	19.99	705.64	99.97	100.80	19.96	700.35	99.80	100.05
20.00	900.00	19.87	893.63	99.35	99.29	19.82	895.91	99.14	99.54
20.00	1100.00	19.98	1102.96	99.92	100.26	20.05	1100.69	100.29	100.06
20.00	1200.00	19.98	1200.15	99.90	100.01	20.01	1202.54	100.09	100.21
			\bar{x}	99.81	100.02		\bar{x}	99.86	100.00
			SS	0.51	0.66		SS	0.44	0.54
			BSS	% 0.51	% 0.66		BSS	%0.44	%0.54
			GA	0.30	0.38		GA	0.25	0.31

\bar{x} : Ortalama
 SS: Standart sapma
 BSS : Bağıl standart sapma
 GA : Güven aralığı (p:0.05)

Tablo 3. PSE ve LOR'in standart karışımları için TBR ve KIEK yöntemleri ile elde edilen istatistiksel sonuçlar

	TBR	KIEK
	TSH	
PSE	3.28	0.09
LOR	0.10	2.11
	KSH	
PSE	3.42	0.10
LOR	0.11	2.28
	THKT	
PSE	150.29	0.11
LOR	0.15	66.52
	Eğim	
PSE	1.0001	0.9999
LOR	1.0042	1.0036
	Kesim	
PSE	-0.1777	0.0480
LOR	-0.1153	-0.0986
	r	
PSE	0.9998	0.9999
LOR	0.9999	0.9999

TSH : Tahminin Standart Hatası

KSH : Kalibrasyonun standart hatası

THKT : Tahmin Hatalarının Karelerinin Toplamı

seyreltildikten sonra elde edilen çözeltiye yöntem uygulanmıştır. Standart eklemeler sonucunda (Tablo 4) her iki etken madde içinde elde edilen geri kazanım değerlerinin iyi olmasından dolayı preparat içerisindeki yardımcı maddelerin etkisinin olmadığı anlaşıldıktan sonra yöntemlerin bu farmasötik preparatın analizi için uygulanabilmesi için 2.5'de anlatıldığı şekilde çözeltiler hazırlanmış ve uygulamadan sonra elde edilen sonuçlar Tablo 5' de gösterilmiştir. Sonuçların kendi aralarında student *t* testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve bulgular Tablo 5'de gösterilmiştir.

4. SONUÇ

Bu çalışmada; PSE'in LOR ile ikili karışımını içeren farmasötik preparatlarda bu etken maddelerin aynı anda tayini için TBR ve KIEK yöntemleri geliştirilmiştir. Elde edilen düşük bağlı standart sapma sonuçları ve yüksek % geri kazanım değerleri sırasıyla geliştirilen yöntemlerin iyi derecede kesinliğe ve doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. Bir spektrofotometri cihazı kullanılarak geliştirilen bu kemometrik yöntemler karışım analizlerinde herhangi bir ön ayırma işlemine ihtiyaç duyulmaması ve daha düşük bütçeli çalışmalara olanak tanınması gibi avantajlara sahipken, bu yöntemlerin geliştirilebilmesi için özel bilgisayar programlarına ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Çalışma kapsamında geliştirilen bu yöntemlerin PSE ve LOR'un ikili karışımını içeren CLARINASE 10 REPETABS® tablet preparatına uygulaması da başarıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak yöntemler bazında karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiş ve sonuçlar her iki yöntemde bu farmasötik preparatın analizi için başarıyla uygulanabileceğini göstermiştir.

Tablo 4. CLARINASE 10 REPETABS® tablet (batch no: 01043) preparatına standart eklemeler sonucunda TBR ve KIEK yöntemleri kullanılarak tayin toplam etken madde miktarları

Konulan (µg/mL)		TBR				KIEK			
		Bulunan (µg/mL)		% Geri Kazanımlar		Bulunan (µg/mL)		% Geri Kazanımlar	
LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE	LOR	PSE
27.00	620.00	26.67	622.52	98.78	100.41	26.76	628.33	99.11	101.34
27.00	620.00	26.77	631.07	99.14	101.79	26.68	631.37	98.81	101.83
27.00	620.00	26.82	628.76	99.33	101.41	26.89	638.76	99.59	103.03
29.00	660.00	29.48	659.16	101.65	99.87	29.53	667.78	101.83	101.18
29.00	660.00	29.54	673.78	101.86	102.09	29.41	672.72	101.41	101.93
29.00	660.00	29.56	664.62	101.93	100.70	29.39	664.53	101.34	100.69
31.00	680.00	30.41	678.23	98.10	99.74	30.55	679.98	98.55	99.99
31.00	680.00	30.27	679.15	97.60	99.88	30.39	682.11	98.03	100.31
31.00	680.00	30.38	676.65	98.00	99.51	30.42	681.19	98.13	100.18
			\bar{x}	99.60	100.02		\bar{x}	99.64	101.16
			SS	1.64	0.96		SS	1.49	0.99
			BSS	% 1.75	% 0.95		BSS	%1.50	%0.98
			GA	1.34	0.73		GA	1.15	0.76

\bar{x} : Ortalama

SS: Standart sapma

BSS : Bağlı standart sapma

GA : Güven aralığı (p:0.05)

Tablo 5. Geliştirilen TBR ve KIEK yöntemlerinin PSE – LOR karışımını içeren CLARINASE 10 REPETABS® tablet preparatına uygulanması ile elde edilen sonuçlar

Yöntemler	PSE (120 mg/tablet)		LOR (5 mg/tablet)	
	Ortalama	± Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
TBR	120.04	± 0.70	4.97	± 0.06
KIEK	119.63	± 1.53	4.96	± 0.07
<i>t</i> değeri*	0.02		0.01	

* p:0.05 seviyesi için tablo *t* değeri : 2.26

KAYNAKLAR

1. **Culzoni, M. J., and Goicoechea, H. C.** “Determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceuticals based on non-linear second-order spectrophotometric data generated by a pH-gradient flow injection technique and artificial neural Networks” *Anal. Bioanal.Chem.* **389**(7-8), 2217-2225 (2007).
2. **Onur, F., Yucesoy, C., Dermis, S., Kartal, M., and Kokdil, G.** “Simultaneous determination of pseudoephedrine sulfate, dexbrompheniramine maleate and loratadine in pharmaceutical preparations using derivative spectrophotometry and ratio spectra derivative spectrophotometry” *Talanta* **51**(2), 269-279 (2000).
3. **Le, M. T., and Nguyen, M. H. T.** “Simultaneous determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in manufactured tablets by derivative ultraviolet spectrography” *Tap Chi Duoc Hoc* (**2**), 28-30 (2003).
4. **Mabrouk, M. M., El-Fatary, H. M., Hammad, S., and Wahbi, A. A. M.** “Simultaneous determination of loratadine and pseudoephedrine sulfate in pharmaceutical formulation by RP-LC and derivative spectrophotometry” *J. Pharm. Biomed. Anal.* **33**(4), 597-604 (2003).
5. **Yang, C., and Su, S.** “HPLC simultaneous determination of acetaminophen, pseudoephedrine sulfate and loratadine in compound sustained- release tablets” *Yaowu Fenxi Zazhi* **26**(11), 1652-1655 (2006).
6. **Abu-Lathou, A., Hamdan, I. I., and Tahraoui, A.** “A new HPLC approach for the determination of hydrophilic and hydrophobic components: The case of pseudoephedrine sulfate and loratadine in tablets” *Drug Dev. Ind. Pharm.* **31**(6), 577-588 (2005).
7. **Sun, J., Wang, G., Wang, W., Zhao, S., Gu, Y., Zhang, J., Huang, M., Shao, F., Li, H., Zhang, Q., and Xie, Haitang.** “Simultaneous determination of loratadine and

- pseudoephedrine sulfate in human plasma by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry for pharmacokinetic studies” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **39**(1-2), 217-224 (2005).
8. **Sane, R. T., Francis, M., Khedkar, S., Pawar, S., and Moghe, A.** “Simultaneous HPTLC determination of pseudoephedrine sulfate and loratadine from their combined dosage form” *Indian Drugs* **38**(8), 436-438 (2001).
 9. **Smith, B.C.** *Quantitative Spectroscopy : Theory and Practice*, Academia Press, An imprint of Elsevier Science, California, USA (2002).
 10. **Otto, M.** *Chemometrics : Statistics ad Computer Application in Analytical Chemistry*, WILEY-VCH, Germany (1999).
 11. **Haaland, D.M., and Thomas, E.V.** “Partial least squares methods for spectral analysis 1. Relation to other quantitative calibration methods and the extraction of qualitative information” *Analytical Chemistry*, **60**, 1193 – 1202 (1988).
 12. **Beebe, K.R., and Kowalski, B.R.** “An introduction to multivariate calibration and analysis” *Analytical Chemistry*, **59**, 1007 A – 1017 A (1987).
 13. **Brereton R.G.** *Chemometrics, Data Analysis for The Laboratory and Chemical Plant* John Wiley & Sons, New York (2002).

Received: 25.08.2008

Accepted: 25.09.2008