

R
361
119



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bazı ilaç analiz. türev spek. uyg.

Bazı ilaç analiz. türev spek. uyg.

Yüksek Lisans Tezi

Nazan Gül

Ref
KMH
113
1997

8/

T.C.
YILDIZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

75000 TL

104

**BAZI İLAÇ ANALİZLERİNDE
TÜREV SPEKTROFOTOMETRESİNİN
UYGULANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager NAZAN GÜL

**Danışman
Y.Doç.Dr. SABİHA YALÇIN**

İstanbul - 1992

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
KÜTÜPHANE DOKÜMANTASYON
DAİRE BAŞKANLIĞI

	. R 361
Kot	: 119
Alındığı Yer	: Y.T.Ü
	:
Tarih	: 22.3.96
Fatura	:
Fiyatı	: 75.000.-
Ayniyat No	: 1-1
Kayıt No	: 51952
UDC	:
Ek	:

Y. T. Ü.

KÜTÜPHANE DOK. DAİ. BAŞKANLIĞI

T.C.
YILDIZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



S, 49
Eb. 21,29

BAZI İLAÇ ANALİZLERİNDE TÜREV SPEKTROFOTOMETRESİNİN UYGULANMASI

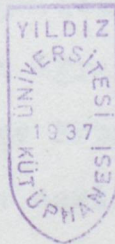
119

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager NAZAN GÜL

Danışman

Y.Doç.Dr. SABİHA YALÇIN



İstanbul - 1992

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
I. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI	5
II. GENEL BÖLÜM	6
II.1. Propifenazon Hakkında Genel Bilgi.....	6
II.1.1. Özellikleri	6
II.1.2. Tanınma Yöntemleri	7
II.1.3. Miktar Tayini Yöntemleri.....	10
II.2.Kafein Hakkında Genel Bilgi.....	13
II.2.2. Özellikleri	13
II.2.2. Tanınma Yöntemleri	16
II.2.3. Miktar Tayini Yöntemleri	17
II.3.Türev Spektrofotometresi Hakkında Genel Bilgi	20
III.DENEYSEL BÖLÜM.....	25
III.1.Araç ve Gereçler.....	25
III.2.Maddeler	25
III.3.Çözeltiler.....	25
III.4.Yöntemler.....	25
III.4.1.Standart Eğrilerin Hazırlanması.....	25
III.4.2.Kafein ve Propifenazon İçeren Tablet- lerin Analizi Koşullarının Saptanması	27
III.4.3.Standart Eğriler.....	27
III.4.4.Kafein ve Propifenazon İçeren Tab- letlerin Analiz Sonuçları.....	28
IV. KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TEŞEKKÜR

Bana bu çalışmayı yapma olanağını sağlayan ve çalışmamı büyük bir ilgi ve özenle yöneten, derin bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Sabiha Yalçın'a sonsuz minnet ve şükran duygularımı sunarım. Ayrıca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bölümümüz öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Nazan Gül

İstanbul, 1992

ÖZET

Bu çalışmada, kafein ve propifenazonun piyasada bulunan tabletlerde miktar tayini için birinci derece morötesi spektrofotometrik bir yöntem uygulandı. 25 mg kafein ve 175 mg propifenazon içeren Optalidon tabletlerin analizi yapıldı.

İşlem, ilaç maddelerini tabletten kloroform ile ekstraksiyonu, süzme, uygun seyreltme ve kafein ve propifenazon için sırasıyla 282.8 nm ve 276.2 nm dalga boylarında birinci türev absorbands değerlerinin ölçülmesine dayanmaktadır.

Bu amaçla kafeinin ve propifenazonun $250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ derişiminde kloroformdaki çözeltileri hazırlanarak morötesi absorpsiyon spektrumları alındı. Absorpsiyon bantlarının çakışması nedeniyle morötesi spektrofotometrik yöntemle bu iki maddenin birarada tayin edilemeyeceği anlaşıldı. Bunun üzerine alınan I.türev spektrumlarında 282.8 nm de kafeinin, 276.2 nm de propifenazonun türev absorbandsının sıfır olduğu görüldü. Bu dalga boylarında türev absorbands değerleri ölçülerek maddelerin miktar tayinlerine geçildi. kafein için $1-5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, propifenazon için $11-31 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ konsantrasyon aralığında ölçü eğrileri hazırlandı. Optalidon tabletteki kafeinin 276.2 nm ve propifenazonun 282.8 nm deki absorbandsları ölçülerek, bu değerlerin ölçü eğrisinin karşılıkları olan konsantrasyon değerlerinden iki maddenin nicel tayini yapıldı.

Standart sapmalar ve güven aralığı % 95 olasılık düzeyinde hesaplandı (n=5). Derivative ultraviolet spectrophotometric method was applied to the determination of caffeine and propyphenazone in commercial tablet formulation. Optalison tablets which contain 25 mg of caffeine and 175 mg of propyphenazone were analyzed.

The procedure involves extraction of the drugs from tablets with chloroform; filtration, appropriate dilution and measurement of the first derivative absorbance values at the wavelengths of 282.5 nm and 276.2 nm for caffeine and propyphenazone respectively.

For this purpose, the solutions of $250 \mu\text{g ml}^{-1}$ caffeine and propyphenazone in chloroform were prepared and ultraviolet absorbing bands were interfered these two compounds could not be determined. Simultaneously with ultraviolet spectrophotometric method the first derivative UV-spectra were run and the derivative absorbances of caffeine and propyphenazone were determined as zero at the wavelengths of 282.5 nm and 276.2 nm respectively. The determination of the compounds were performed at these wavelengths. The calibration graphs were plotted over the concentration range of $1-5 \mu\text{g ml}^{-1}$ caffeine and $11-33 \mu\text{g ml}^{-1}$ propyphenazone. Caffeine and propyphenazone contents of Optalison tablets were determined from the calibration graphs.

SUMMARY

In this study, a first derivative ultraviolet spectrophotometric method was applied to the determination of caffeine and propyphenazone in commercial tablet formulation. Optalidon tablets which contain 25 mg of caffeine and 175 mg of propyphenazone were analysed.

The procedure involves extraction of the drugs from tablets with chloroform, filtration, appropriate dilution and measurement of the first derivative absorbance values at the wavelengths of 282.8 nm and 276.2 nm for caffeine and propyphenazone respectively.

For this purpose, the solutions of $250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ caffeine and propyphenazone in chloroform were prepared and ultraviolet absorption bands were interfered these two compounds could not be determined. Simultaneously with ultraviolet spectrophotometric method. Then the first derivative UV-spectra were run and the derivative absorbances of caffeine and propyphenazone were determined as zero at the wavelengths of 282.8 nm and 276.2 nm respectively. The determination of the compounds were performed at these two wavelengths. The calibration graphs were plotted over the concentration range of $1-5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ caffeine and $11-31 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ propyphenazone. Caffeine and propyphenazone contents of Optalidon tablets were determined from the calibration graphs

by measuring the absorbance values at the wavelengths of 276.2 nm and 282.8 nm respectively.

The standart deviations and confidence limits at 95 % confidence level were calculated (n=5).

II. GENEL BÖLÜM

II.1. PROPİFENAZON HAKKINDA GENEL BİLGİ

II.1.1. Özellikleri

Bir fenazon türevi olan propifenazon, 214 g/mol ağırlığındadır.

I. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Türev spektrofotometresi, analitik kimya dalında bulanık çözeltilerin, süspansiyon ve emülsiyondaki madde analizlerinde, tek madde ya da karışımların spektrofotometrik olarak tayininde karşılaşılan problemlerin, çözümüne katkıda bulunan bir yöntemdir. Enstrümantasyon ve bilgi işlem teknolojisinin gelişmesi ile günlük uygulamalarda analizin hızlı, basit, ucuz ve doğruluğu yüksek olarak yapılması sağlanmıştır. Diğer spektroskopik yöntemlere oranla türev spektrofotometresi morötesi-görünür spektrofotometresi ile yapılan çalışmalardan daha fazla uygulama alanı bulmuştur.

Türev spektrofotometresinin ilaç karışımlarının analize uygulanmasını amaçlayan bu çalışmada kafein-propifenazon karışımının analizi için ülkemizde tüketilen kafein-propifenazon tabletlerine uygulanması düşünülmüştür.

II. GENEL BÖLÜM

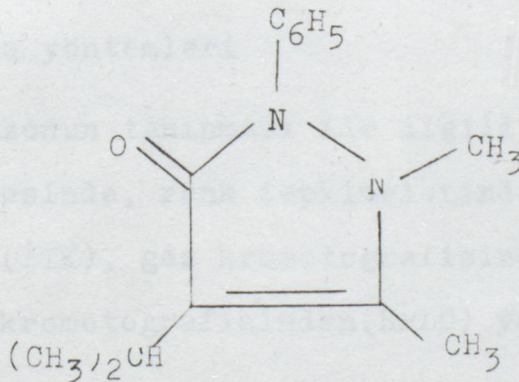
II.1.1. PROPİFENAZON HAKKINDA GENEL BİLGİ

II.1.1.1 Özellikleri

Bir fenazon türevi olan propifenazon analjezik ilaçlar grubundandır. Propifenazon ayrıca antipiretik, antifilojistik ve diüretik olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. İdrar hacmini arttıran bu drog, vücudun su ve elektrolit denge bozukluklarında kullanılır ve vücuttan su atılmasını sağlar. Merkezi sinir sistemi üzerine yaptığı depresör etki dışında diğer organlar üzerinde önemli farmakolojik etkisi yoktur (1).

Dozaj olarak uygun görülen miktar günde 0,3 gramdan 1,5 gramdır (2).

1,2-dihidro-1,5-dimetil-4-(1 metil etil)-2-fenil



Kapalı formülü	: $C_{14}H_{18}N_2O$
Molekül ağırlığı	: 230,3
Elementlerin % oranı	: %73.01 C, %7.88 H, %12.17 N, %6.95 O (3).
Görünüş, renk, koku	: Beyaz kristalize, kokusuz az ekşi tadında tozdur.
e.n.	: $101^{\circ}C - 103^{\circ}C$
Çözünürlük	: 400 kısım suda 1 kısım propifenazon serbest halde etanol, kloroform ve eterde çözünür (4).
Kızıl ötesi spektrumu	: Ana piklerin dalga sayısı 1650, 1618, 1131, 1590, 1500, 750 cm^{-1}
Morötesi spektrumu	: Sulu asitte $240\text{ nm}(A_1^1 = 400\text{ a})$, sulu bazda $245\text{ nm}(A_1^1 = 385\text{ b})$, 265 nm.
Kütle spektrumu	: Ana piklerin kütle/yük (m/e) oranla- rı=215, 230, 56, 77, 216, 96, 41 ve 39 (2).

II.1.2.Tanınma yöntemleri

Propifenazonun tanınması ile ilgili olarak yapılan literatür incelemesinde, renk tepkimelerinden ince tabaka kromatografisinden(İTK), gaz kromatografisinden (GC) ve yüksek işlevli sıvı kromatografisinden(HPLC) yararlanıldığı görülmüştür.

Erdmann, Froedde, Mandelin ve Marguis çok fazla sayıda alkoloidi derişik sülfat asidi ile verdiği renk tepkimelerinden yararlanarak teşhis etmişlerdir. Aynı zamanda renk değişimlerinin zamanla ilgisini de gözlemişlerdir (5).

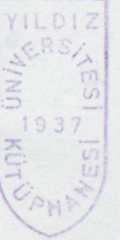
Propifenazonun tanınması için ince tabaka kromatografisinden çok yararlanılmıştır. Çok sayıda farmakolojik ilaçlarda (6), analjezik-antipiretik preparatlarda (7), dörtlü çözücü sistem içersinde (8), Çin'de bulunan bitkisel preparatların içerdği sentetik ilaçlarda (9), uyuşturucu ve ilgili bileşiklerde (10), propifenazon ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda EtOAc-MeOH-% 30 luk NH_4OH (85:10:15), sikloheksan-PhMe-Et₂NH(65:25:10), EtOAc-CHCl₃(50:50) ve Me₂CO (8), EtOH (9) gibi çözücü sistemleri silikajel plaklar (9,10), Cromosorb W-HP (10), floresans özelliği gösteren indikatörler (9) kullanılmış ve R_f , R_t değerleri bulunmuştur.

Propifenazonun kimyasal olarak fotodegrasyon ile tanınması da gerçekleştirilmiş ve yapılan bu çalışmada % 3.7 lik H₂O ve % 1.7 lik PhNHCOCR(COMe)CHMe₂(R=OH,H)üzerinde propifenazonun ışık saçması incelenmiştir (11).

Gaz kromatografisi ile yapılan çalışmalarda çok çeşitli kolonlar kullanılmıştır. Bunlar deaktive edilmiş Carbowax (12), deaktive edilmiş siloksan, Me silikon silika kapiler boruları (13), OV-17-18 (14), SE 30 (15), OV-1 (16) kolonlarıdır. Kapiler gaz kromatografisi ile de propifenazonun tanınma çalışmaları yapılmıştır (12, 13).

II.1.3 Miktar Tayin Yöntemleri

Yüksek işlevli sıvı kromatografisi ilaç maddelerinin tanınmasında kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu çalışmalarda oktadesilsilan (16), C-18-x-10 (17), RP-8 ve RP-18 (18), Separon C-18 (19), RP Separon SG x C18 (20), Bondapak C₁₈ (21) kolonları kullanılmıştır. Düsseldorf Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada propifenazon bazı ilaç maddeleri, insektisitler ve farmakolojik droglarla birlikte ters faz sıvı kromatografisi ile ayrılmış ve alıkonma zamanları saptanmıştır (17). Bu çalışmada morötesi detektör kullanılmıştır. Propifenazonun tanınmasında çok sayıda ilaç maddesi ve uyuşturucu maddelerle (16), analjezik-antipiretik (22), toksik maddelerle (20), birlikte bu yöntem kullanılmıştır.



Propifenazonun ilaç karışımlarında nitel olarak analizi yapılmıştır. Analjezik-antipiretik karışımlarda EtOAc ile Silufol UV-254 plak üzerinde kromatografik olarak tanınmıştır. Bu yöntemde Dragendorff, Kieffer, Marguis ve arkadaşları belirteç olarak difenil karbazon-HgCl₂ çözeltisini kullanmışlardır (23).

EtOAc-MeOH-% 30 luk NH₃ (85:10:15) sikloheksan-toluen dietilamin (65:25:10), EtOAc-CHCl₃ (50:50), KOH çözeltisi içine daldırılmış plaklar ile aseton içeren dörtlü çözücü sisteminde SE 30 kolonu kullanılarak gaz kromatografisi yöntemi ile R_f değerleri ve alıkonma zamanları bulunmuştur (24).

II.1.3 Miktar Tayini Yöntemleri

Propifenazonun miktar tayini spektrofotometrik, spektrofluoremetrik, geri titrasyon, kolorimetrik, kromatografik yöntemlerle yapıldığı, literatür incelenmesi sonucu görülmüştür.

Aminofenazon gibi maddelerin miktar tayininde kullanılan kromatografi plakları üzerinde yapılan fluorodensitometri yönteminde seryum-4-oksit ile morfin-HCl çözücüleri kullanılmıştır (25).

Bazı prazolon türevleri geri titrasyon yöntemi ile tayin edilmiştir. Geri titrasyon yöntemi N-bromosüksinimit ile prazolon türevlerinin(aminofenazon, morazon, propifenazon) tayini için kullanılmıştır (26).

Farklı farmakolojik maddelerde propifenazonun kolorimetrik yöntemle tayininde, metiloranj indikatörlüğünde (1:1) oranında elektrojen Br ve propifenazon kullanılmıştır (27).

Doğrudan sıkıştırma yöntemiyle metamizol ve propifenazon tabletlerinde parçalanma zamanları araştırılmıştır (28) .

Propifenazon, parasetamol ve kafein karışımının ince tabaka kromatografisi-spektrodensitometrik olarak birlikte tayini yapılmıştır. Silikajel 60-254 plak, CHCl_3 -MeCO-AcOH

(50:40:10), sikloheksan-aseton (40-50) çözücüleri kullanılmıştır. 276 nm de kromatogramların incelenmesi ile harici standartların aktiflik değerlendirilmesi yapılmıştır (29).

Çok bileşenli supposituarların incelenmesi için basit nicel analitik yöntemler vardır. Petrol eteri- $\text{Me}_2\text{CO}(1:1)\text{CHCl}_3$ ve H_2O kullanılarak propifenazon, barbital, fenobarbital, papaverin ve atropin metobromitin spektrofotometri, iyon çifti titrasyonu, alkalimetrik çift faz titrasyonu ile analizi yapılmıştır (30). Propifenazon içeren ilaç karışımlarında Me_2CO ile toz ilaçlar ekstre edilmiş ve propifenazon 470 nm de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ile spektrofotometri ile tayin edilmiştir (31). Tablet ve supposituarlarda propifenazon HOAc ve 0.1 M HClO_4 $\text{HOAc-Ac}_2\text{O}(1:1)$ ya da $\text{HOAc Ac}_2\text{O-CHCl}_3(1:1:1)$ ile titre edilerek tayin edilmiştir. Fenilbütazon ve propifenazon içeren tabletlerde propifenazon CHCl_3 ile ve fenilbütazon ise $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}(1:1)$ çözücülerinde çözülerek, 0.1 M NaOH ile bromtimol mavisi indikatörlüğünde titre edilmiştir (32).

Propifenazon ve askorbik asit içeren tabletler çözücü olarak kloroform kullanılarak 285 nm de spektrofotometri ile tayin edilmiştir (33).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan türev spektrofotometresiyle yapılan çalışmalarda propifenazon sitrik asit Ac_2O ile verdiği tepkimede ve kırmızımsı violet belirteci kullanılarak kloroform çözeltisinde 555 nm de absorbansının

ölçülmesi ile tablet içinde analiz edilmiştir (34).

Aminofenazon, propifenazon, isopirin gibi fenazon türevlerinin H_2O , MeOH ve sikloheksan çözeltilerinde 254 nm de morötesi spektrofotometresinde tayin edilmiştir (35). Isopropifenazon ve kafein içeren analjezik ilaçların absorbans-oran yöntemi ile spektrofotometrik analizi yapılmış ve sırasıyla 240 ve 272 nm de çalışılmıştır (36).

Propifenazon içeren ikili preparatlarda, örneğin propifenazon-metamizol (232-260 nm) ve propifenazon-allobarbital (218-270 nm) karışımlarında bileşenler doğrudan spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (37). Rutin ve vitamin C bileşiklerinin bulunduğu tabletler % 60 lık HOH ve 0.55 M. NaCl de çözülerek 359 nm 225 nm ve 263.6 nm de spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (38).

Yüksek işlevli sıvı kromatografisi yöntemi ile prazolon türevlerinde iyon çifti kullanarak (39), üçlü analjezik bileşiklere (kafein, asetil salisilik asit ve propifenazon gibi), parasetamol, kafein ve propifenazonun birlikte tayini için hareketli faz olarak H_2O -MeOH kullanarak (40), tablet karışımlarında propifenazon, kafein ve kodeinin 254 nm de MeCN-fosfat tamponu hareketli fazında ters faz ile (41), kafein, etoksibenzamit ve isopropilantipirin 254 nm de salisilamit kullanılarak MeOH-% 1 lik HOAc (PH=3.4) karışımında Bondapak C_{18} kolonu kullanılarak (42) propifenazon tayini yapılmıştır.

Gaz kromatografisi ile ketoprofen ve isopropifenazonun birlikte heksadimetil silazon ile türevlendirilmesinden sonra % 3 lük OV-27 kolonu kullanılarak Cromosorb W üzerinde tayini yapılmıştır (43).

Kafein, parasetamol ve propifenazon polar faz, SE 30 kolonu üzerinde alev iyonizasyon detektörü kullanılarak ham madde ve tabletlerde propifenazon tayini yapılmıştır (44).

Propifenazon, parasetamol, kafein ve kodein dihidrojen fosfat MeOH de çözüldükten sonra morötesi spektrofotometri yöntemi ile 276 ve 264 nm de tayin edilmiştir (45).

II.2 KAFEİN HAKKINDA GENEL BİLGİ

II.2.1. Özellikleri

Kafein, merkezi sinir sistemi uyarıcıları olarak adlandırılan Ksantin sınıfının bir türevidir. Bu tip uyarıcılar bitkilerden elde edilirler. Çayın hazırlanmasında kullanılan Thea Chinensis yapraklarında % 1.5-4, kahve bitkisi olan Coffea Arabica tanelerinde % 1-2 kafein bulunur.

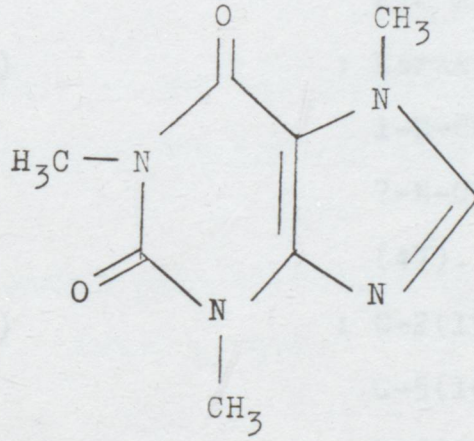
Kafein beyin, kalp ve böbrekler olmak üzere üç sistem üzerinde etkilidir. Beyin korteksini çok fazla uyarır. Beyin dolaşımını azalttığından, hipertansiyonlarda görülen

şiddetli baş ağrılarını azaltıcı etkisi vardır.

Aynı zamanda kasların çalışma güçlerini arttırır, yorulmayı önler, bronş kaslarını gevşeterek kasılmış olan bronşları açar.

Kafeinin diüretik olarak da etkisi vardır, ancak azdır (46).

1 H-Purine-2,6-dione-3,7-dihidro-1,3,7-trimetil



Kapalı formülü	: $C_8H_{10}N_4O_2$
Molekül ağırlığı	: 194.19
Elementlerin % oranı	: % 49.48 C, % 5.19 H, % 28.85 N % 16.48 O
Görünüş, renk, koku	: Parlak kristalli, acı ve kokusuz beyaz tozdur.
e.n	: 235°C - 237.5°C (47)

Çözünürlük

: 1 kısım kafein 60 kısım suda,
1 kısım sıcak suda, 130 kısım
etanolda ve 7 kısım kloroform-
da çözünür. Eterde ve asitte
biraz çözünür (2).

Yoğunluk (g/ml)

: 1.23 (47).

Kızıl ötesi spektrumu(cm^{-1})

: Temel pikler 1658, 1695, 1548
1698, 1480, 1454, 747 ve 745cm^{-1}
(47).

Morötesi spektrumu (nm)

: Etanolde 273 nm, 0.1 N HCl de
272 nm (47).

^1H -NMR (ppm)

: Karakteristik kimyasal kaymalar:
1-N- CH_3 (3.53, s), 3-N- CH_3 (3.33, s)
7-N- CH_3 (3.98, s), 8-H(7.54, s)
(47).

^{13}C -NMR(ppm)

: C-2(151.69, s), C-4(148.73, s)
C-5(107.55, s), C-6(155.35, s)
C-8(141.53, d), C-10- CH_3 (29.70, g)
C-11- CH_3 (27.87, g), C-12- CH_3
(33.54, g) (47).

kütle spektrumu

: Ana piklerin kütle/yük (m/e)
oranları: 194, 109, 82, 67,
55 (47).

II.2.2. Tanınma Yöntemleri

Kafeinin tanınması için ince tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi, yüksek işlevli sıvı kromatografisi kızıl ötesi ve morötesi spektrofotometresi, titrimetri ve polarografi yöntemleri kullanılmıştır.

Kafeinin tanınması için yapılan deneylerde entrümantal analizlerin dışında çöktürme ve renk tepkimeleri de uygulanmıştır (47).

Bir kafein içeren çözeltiye tannik asit katıldığında aşırısında çözünen bir çökelti oluşur.

Aynı zamanda iyot çözeltisi ve HCl katıldığında, kafein ile bir çökelti oluşur.

Bir kafein örneğine HCl, $KClO_3$ ve daha sonra NH_3 katılırsa, mor renk oluşur, ancak alkali çözeltinin katılımı ile renk kaybolur.

Altın klorür ve cıva klorür, kafein çözeltisi ile ayrı ayrı muamele edildiğinde bir çökelti oluşur.

11.2.3 Miktar Tayini Yöntemleri

Kafeinin tayin edildiği yöntemlerden birtanesi yüksek basınçlı sıvı kromatografisidir. Kafein, etoksibenzomit ve isopropilantipirin ile birlikte PH 3.4 te MeOH-% 1 lik HOAc (40:60) Bondapak C₁₈ kolonu kullanılarak 254 nm dalga boyunda tayini yapılmıştır (48). Asetominofen, asetil salisilik asit, kafein ve d-propoksifen hidroklorür PH 4.1 de 0.01 M NaOAc-MeOH (85:15) hareketli fazında C₈ ters faz kolonu kullanılarak (49), kanda propifenazon, kafein ve parasetamolün morötesi absorpsiyon spektrofotometresi ile 266 nm de n-hepton-metil klorür-isopropanol-MeOH(85, 5:7:4:3.5), Si-60 kolonu kullanılarak (50), kafein içeren analjezik ilaçlarda ters faz likit kromatografisi kullanılarak (51), etenzamit, fenazon ve kafeinin birlikte tayini (52), farmasötik, analjezik ve antipiretik tabletlerde (53), kanda, serumda, plazma gibi biyolojik sıvılarda, kafein ve paraksantin 214 nm de morötesi detektör kullanılarak tayini (54), kafein ve sodyum benzoat enjeksiyonları içinde ikisinin birlikte tayini (55), vitaminlerin(B₁, B₂, B₂ fosfat, B₆, nikotinamit, kafeinin, vitamin C nin tayininde kullanılmıştır. Ayrıca propifenazon, kafein ve kodein içeren karışım tabletlerinde 254 nm de ters faz HPLC yöntemi ile MeCN-fosfat tamponu hareketli fazında Separon C₁₈ kolonu kullanılarak (56), yiyeceklerde teobrom, teofilin ve kafeinin birlikte (57), iyon ayırıcı çifti ve HPLC kullanılarak farmasötiklerin analizinde (58) kullanılmıştır.

Miktar tayini yöntemlerinden birtanesi de ince tabaka kromatografisidir. Asetil salisilik asit tabletinde aspirin fenasetin ve kafein (59), analjezik karışımlarda (60), kan serumunda teofilin ve kafeinin (61), narkotik maddelerin (kokain, kodein, kafein, morfin gibi) 200-700 nm de CHCl_3 aseton-MeOH-AcOH- H_2O çözücü sisteminde silikajel plak kullanılarak (62), Valetol tablette parasetamol, kafein ve propifenazonun tayini (63) yapılmıştır. Ayrıca içeceklerde, ilaçlarda ve kola tohumlarında kafein tayini yapılmıştır. (47).

Kapiler gaz kromatografisi yöntemiyle oral yolla verilen kas gevşetici-analjezik tabletlerde asetaminofen, meprobamat ve kafeinin birlikte tayini (64), farmasötiklerde parasetamol, kafein ve propifenazonun birlikte tayini (65), kan plazması ve göğüs sütünde kafeinin tayini (66), fenilpropanolamin hidroklorür, kafein, klorfeniramin maleat, fenileplerin hidroklorür ve pirilamin maleatın kapsül içinde birlikte tayini (67), idrarda silika kapiler kolon kullanılarak (68) tayini yapılmıştır.

Aspirin, fenasetin ve kafein karışımlarında iç standart kullanılarak ^1H -NMR yöntemi uygulanmıştır (69). Ayrıca ^1H -NMR spektrofotometresi kullanılarak aspirin, kafein, fenasetinin farmasötiklerde tayini (70), ^{13}C -NMR spektrofotometri ile aspirin, etenzamit ve kafein karışımlarının tayini (71) yapılmıştır.

Türev spektrofotometresi ile kafein sodyum benzoatın 272-288 nm de birlikte tayini (72), yine farmasötiklerde parasetamol ve kafeinin 200-310 nm dalga boyu arasında 1. türev morötesi spektrofotometrik yöntem ile (73), absor-bans oranları yöntemi ile isopropil fenazon-kafein, anal-jezik ilaçlarda 240 ve 272 nm de birlikte tayini (74) edil-mişlerdir.

Farmasötiklerde ve ham ilaçlarda kafein tayini kolori-metrik olarak da yapılmıştır (75).

Sodyum dodesil sülfat kullanılarak EKC (Misellar Elekt-rokinetik Kromotografi) yöntemi ile propfenazon ve benzeri 14 ilaç maddesi ayrılabilmiş ve tayin edilmiştir (76).

Foto-neflometrik yöntem kullanılarak çayda kafein ta-yini yapılmıştır (47).

Yüksek dozda kafein alanlarda (1 gr) uykusuzluk, huzur-suzluk, iritabilite hali ilk görülen belirtilerdir. Gözler-de şimşek çakması, kulak çınlaması, adale tonusunun artması, taşikardi, idrar fazlalığı sık sık görülen yan etkileridir. kafeinle ölüme pek rastlanmaz, Ancak 10 gramdan sonra görü-lür (77).

II.3. Türev spektrofotometresi hakkında genel bilgi

Nitel ve nicel analizler için, özellikle çok miktarda madde içeren kompleks karışımların analizinde daha hızlı ve basit olarak yapılmasını sağlayan yöntemlerden birtanesi türev spektrofotometresidir.

Türev spektrofotometresinin çalışma prensibi de diğer analitik spektrofotometrelerde olduğu gibi morötesi görünür bölgedeki bir spektrum madde üzerine gönderilen ışığın birinci ve daha yüksek türevlerinin grafiğe geçirilmesi ile elde edilir. Normal spektrumda çok küçük olan pikler bile türev spektrumunda büyük pikler haline gelir. Bir spektrumun belli bir noktasındaki eğimin hesabı için gerekli koordinat sistemini λ ve A değişkenleri oluşturduğuna göre; $A=f(\lambda)$ fonksiyonunun her bir noktasındaki türevi hesaplanabilir ($dA/d\lambda$). Eğer bu türev değerleri dalga boyuna karşı grafiğe geçirilecek olursa "türev spektrumu" oluşur ve 1 den n e kadar derecede olabilir.

$$\left(\frac{dA}{d\lambda}, \frac{d^2A}{d\lambda^2}, \dots, \frac{d^nA}{d\lambda^n} \right)$$

Türev spektrofotometresi, türev spektrumlarının kullanılması esasına dayanan bir analiz yöntemidir.

Türev eğrilerinin hazırlanmasında matematiksel işlemler gerekmektedir. Bir orijinal spektrumun her bir noktasındaki türevinin hesapla bulunması ve sonra bunların grafiğe

geçirilerek yeni türev eğrilerinin hazırlanması oldukça güç bir işlemdir. Bu nedenle hesapların yapılması için bilgisayarlardan yararlanılır.

Bu tekniğin kuramsal temelleri 35 yıl kadar önce, HAMMOND ve PRICE ve ayrıca MORRISON tarafından 1953 de, sonra da 1955 de GIESE ve FRENCH tarafından ortaya konmuş ise de uygulamaya yaygın olarak girişi 1920 lerde ilk defa RUTHERFORD tarafından kütle spektrumlarının yorumlanmasında kullanılmıştır. O'HAVER ve GREEN'in 1975 de kuramsal inceleme yanında etkinliğini ve yararlarını ortaya koyması sonucunda morötesi görünür alanda MCWILLIAM 1967 de uygulamıştır.

Günümüzde kompütürlerin yaygın olarak kullanılması bu yöntemin kolaylıkla analizlere uygulanmasına olanak sağlamaktadır ve geliştirilen spektrofotometreler de bu şekilde donatılmışlardır.

Spektrofotometrik yöntemler son yıllarda yayınlanan araştırmaların çoğunda yaygınlık kazanmıştır.

Güvenilir bir yöntem olan türev spektrofotometresinin bazı üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

- 1) Birden fazla maddenin karışım halinde bulunduğu ortamlarda ekstraksiyon ve kromatografi gibi herhangi bir ayırma işlemine başvurmaksızın tek tek miktarları tayin edilir.

2) Türev çalışması orjinal spektrumun eğimleri hakkında bilgi verir ve omuz noktaları ile dönüm noktalarının daha belirgin hale gelmesine olanak sağlar. Böylece bir bileşik daha kolay ve kesin olarak tanınabilir.

3) Orjinal spektrumda elde edilen eğriler bir çok pikin üst üste gelmesi ile oluşur. Türev alma ile bu absorpsiyon eğrileri daha ayrıntılı şekle girer ve böylece birbirine benzer ve yakın olan pikleri ortaya çıkararak tek tek görülmesi sağlanır.

4) Spektrofotometride bulanık çözeltiler ile çalışırken çökme hızı, tanecik büyüklüğü gibi faktörlere bağlı olarak büyük oranda hata yapılabilir. Türev eğrilerinin hazırlanması ile bulanıklığın oluşturduğu bu olumsuz etki ortadan kaldırılabilir ve bulanık ortamlarda çalışılabilir.

5) Tepkime ortamında ortaya çıkan gürültü piklerinin yok edilmesi sağlanır.

Eser miktardaki madde analizlerinde, saflık kontrollerinde, kalite kontrollerinde, çakışan spektrumların çözülmesinde, absorpsiyon eğrilerindeki girişimlerin giderilmesinde, bulanık çözelti, süspansiyon ve emülsiyon analizlerinde, tek madde ya da karışım analizlerinde, tepkime kinetiği ve makromolekül yüzeylerindeki absorpsiyon çalışmalarında ve kimyasal çevrenin ve çözücünün katalizör ve

kromofor gruplar üzerindeki etkilerinin incelenmesinde türev spektrofotometrelerinden yararlanılır (78).

Türev spektrofotometresi gıda endüstrisinde meyva sularında polienlerin ölçülmesinde, sütlerde protein (79), sıvı yemeklik yağlarda doymamış yağ asitlerinin bileşimi ve miktarı tayininde ve bazı besinlerdeki sorbik asit ve benzoik asit tayininde (80) kullanılmıştır.

Kan ve idrarda porfirin analizi, serumda protein analizi (81), protein saflık kontrolü, fermentasyon ortamlarında anilin tayini, kanda hemoglobın (82), metalbumin (79) ve fenilalanin tayini (83) hemoglobın yanında karboksihemoglobın tayini (84) gibi klinik kimya dalında da çok kullanılmaktadır.

Türev spektrofotometresinin kullanıldığı bir diğer alan ise ilaç analizleridir. Bu çalışmalara örnek olarak tranilsprominsülfat ve triflüoperazindihidroklörür içeren tabletler (85), sefalosporin karışımlarının analizi (86), çok bileşenli preparatlarda efedrin hidroklörür tayini (87) ve ilaçlarda renk maddelerinin analizi verilebilir.

Türev spektrofotometresi ayrıca amonyak, azot monoksit azot dioksit (88), ozon, tolueen, ksilen, benzaldehit gibi gazların ve uçucu bileşiklerin tayininde, viskozitesi yüksek sıvıların, jellerin ve katıların analizinde, sularda

III. DENEYSEL BÖLÜM

fenol ve anilin (89, 90), petrol fraksiyonlarında alkil naftalenlerin tayininde (91), kopolimerlerin özellikle azopolikarbonatların tayininde, azo bileşiğinin termal bozunmasıyla ilgili çalışmalarda, kolon eluatların tayininde kullanılmıştır.

Analitik Yöntemi :

Kolonyolu Yöntemi

Çözelti Alınan Yeri :

Çözelti Alınan Yeri

III.1. Maddeler

Kafein, Propifenazon ve Optalidon analitik safda (Merck) olarak alınmıştır. (Merck kimyasal firması).
Kloroform (Merck Chemicals Ltd.) analitik safda alınmıştır.

III.2. Reaktifler

Standart reaktifler (Merck) olarak alınmıştır. (Merck kimyasal firması).
Kloroform (Merck Chemicals Ltd.) analitik safda alınmıştır.

III.3. Yöntemler

III.3.1. Kafein, Propifenazon ve Optalidon tayini
Kafein, Propifenazon ve Optalidon tayini kolonyolu yöntemiyle yapılmıştır. (Merck kimyasal firması).

III. DENEYSEL BÖLÜM

III.1.Araç ve Gereçler

- Spektrofotometre : Philips 8740 Marka Morötesi Görünür
Spektrofotometre
Küvet : 10x10x45 mm kuvarz (Hellma, 100-05)
Analitik Terazî : August Souter GmbH D-7470 (0.1 mg a
kadar duyarlı)
Çalkalama Aleti : Nüve SL 350 çalkalayıcı

III.2.Maddeler

Kafein, Propifenazon ve Optalidon tablet Sandoz ilaç Sanayi A.Ş firmasından alınmıştır. Çözücü olarak kullanılan kloroform (Merck Chemicals Ltd.) analitik saflıktadır.

III.3.Çözeltiler

Standart Çözeltiler: Kafein ve propifenazonun kloroformdaki $250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ derişimindeki çözeltileri hazırlandı.

III.4.Yöntemler

III.4.1.Standart Eğrilerin Hazırlanması

a) Kafeinin Ölçü Eğrisi

Standart propifenazon çözeltisinden ($250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)

2.1 er ml 5 ayrı 25 ml lik balonjojeye kondu. Bunların üzerine sırasıyla 0.1; 0.2; 0.3; 0.4 ve 0.5 ml standart kafein çözeltisinden ($250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) katıldı. Karışımlar kloroform ile hacmine tamamlandı ve iyice karıştırıldıktan sonra 220-340 nm aralığında $2 \text{ nm}.\text{min}^{-1}$ tarama hızı ile 1.derece türev spektrumu alındı. Daha sonra 282.8 nm deki 1.türev absorbands değerleri ($^1D_{282.8}$) saptandı. Bu değerlere karşı gelen kafein derişimleri ile $^1D_{282.8}$ değerleri arasında bir grafik çizilerek ölçü eğrisi oluşturuldu. Ölçü eğrilerine ait doğru denklemleri Casio marka fx-360Op model hesap makinası ile en küçük kareler yöntemine göre hesaplandı.

b) Propifenazonun Ölçü Eğrisi

Standart kafein çözeltisinden ($250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 25 ml lik balonjojelere 0.3 er ml kondu. Bunların üzerine sırasıyla 1.1; 1.6; 2.1; 2.6 ve 3.1 ml standart propifenazon çözeltisi ($250 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) katıldı ve çözelti kloroform ile hacmine tamamlandıktan sonra 220-340 nm aralığındaki 1. derece türev spektrumu alındı. Daha sonra 276.2 nm deki 1.derece türev absorbands değerleri ($^1D_{276.2}$) saptandı. Bu değerlere karşı gelen propifenazon derişimleri ile $^1D_{276.2}$ arasında bir grafik çizilerek ölçü eğrisi oluşturuldu. Ölçü eğrilerine ait doğru denklemleri Casio marka fx-360Op model hesap makinası ile en küçük kareler yöntemine göre hesaplandı.

III.4.2. Kafein ve propifenazon içeren tabletlerin analizi koşullarının saptanması

Kafein ve propifenazonun kloroformdaki sırasıyla $5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ derişimdeki çözeltilerinin absorpsiyon ve 1., 2., 3. ve 4. derece türev spektrumları sırasıyla Şekil 1, 2, 3, 4 ve 5 de görölmektedir.

Şekil 1 de göröldüğü gibi kafein ve propifenazonun absorpsiyon spektrumundaki pikleri üst üste çakışmaktadır. Bu yüzden bu iki maddenin birarada tayini absorpsiyon spektrofotometresi ile mümkün değildir. Şekil 2 de üst üste çizilmiş olan 1.derece türev spektrumlarında 276.2 nm de kafeinin türev absorbansı sıfır, 282.8 nm de ise propifenazonun türev absorbansı sıfırdır. Bu bakımdan karışımın 1.derece türev spektrumunda bu dalga boyundaki türev absorbans değerleri ölçölerek kafein ve propifenazon derişimleri diğerinin etkisi olmaksızın tayin edilebilmesi için 282.8 nm; 276.2 nm dalga boyları bu karışımın analizi için uygun dalga boyu olarak saptandı.

III.4.3. Standart Eğriler

Kafein ve propifenazonun ölçü eğrilerinin hazırlanması için alınan 1.derece türev spektrumları Şekil 6 ve 7 de ve bu spektrumlardan okunan 282.8 nm ve 276.2 nm deki 1D

değerleri Tablo 1 ve 2 de verilmiştir. Bu değerler yardımıyla çizilen standart eğrileri ve standart eğrilerine ait regresyon denklemleri sırasıyla şekil 8 ve 9 da görülmektedir.

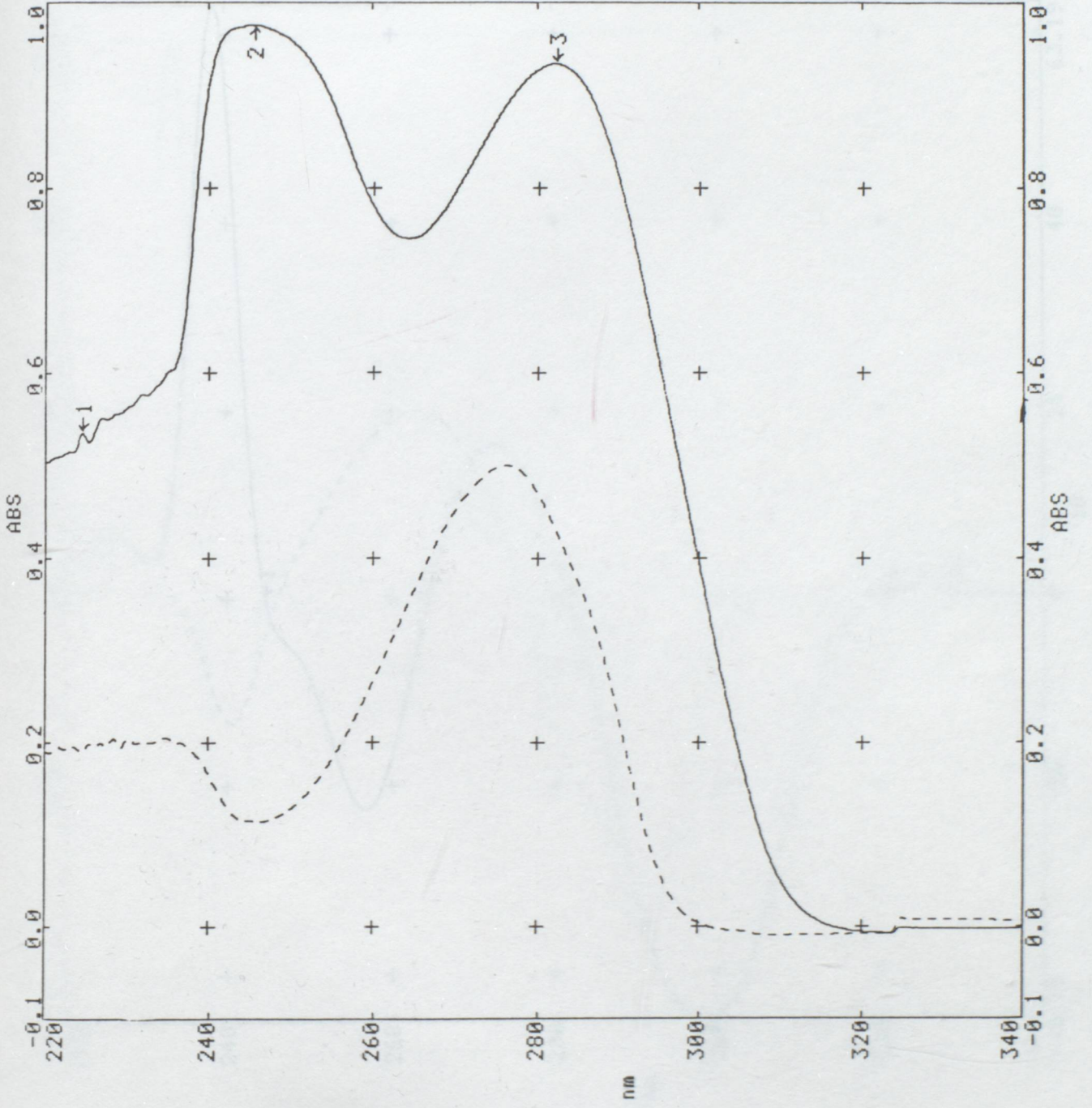
III.4.4. Kafein ve Propifenazon İçeren Tabletlerin Analiz Sonuçları

30 adet tablet ayrı ayrı tartılıp ortalama tablet ağırlığı bulundu. Tabletler birarada toz edildi ve bu karışımdan 25 mg kafeine eşdeğer örnek tartılıp 100 ml lik balonjojeye kondu. Balon jojenin yarısına kadar kloroform katılıp ilaç maddelerinin çözünmesini sağlamak için çalkalayıcıya kondu. 30' burada tutulduktan sonra balonjojeye kloroform ile hacmine tamamlandı. Çözelti iyice karıştırıldıktan sonra mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntünün ilk 10-15 ml si atıldı. Sonraki süzüntüden 0.3 ml alınarak 25 ml lik balonjojeye aktarıldı ve kloroform ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltinin 1.derece türev spektrumu alındı. Bu spektrumda kafein için 282.8 nm deki, propifenazon için ise 276.2 nm deki ¹D değerleri okundu. Bu değerlerin ölçü eğrilerindeki karşılıkları bulunarak tabletteki madde miktarları tayin edildi.

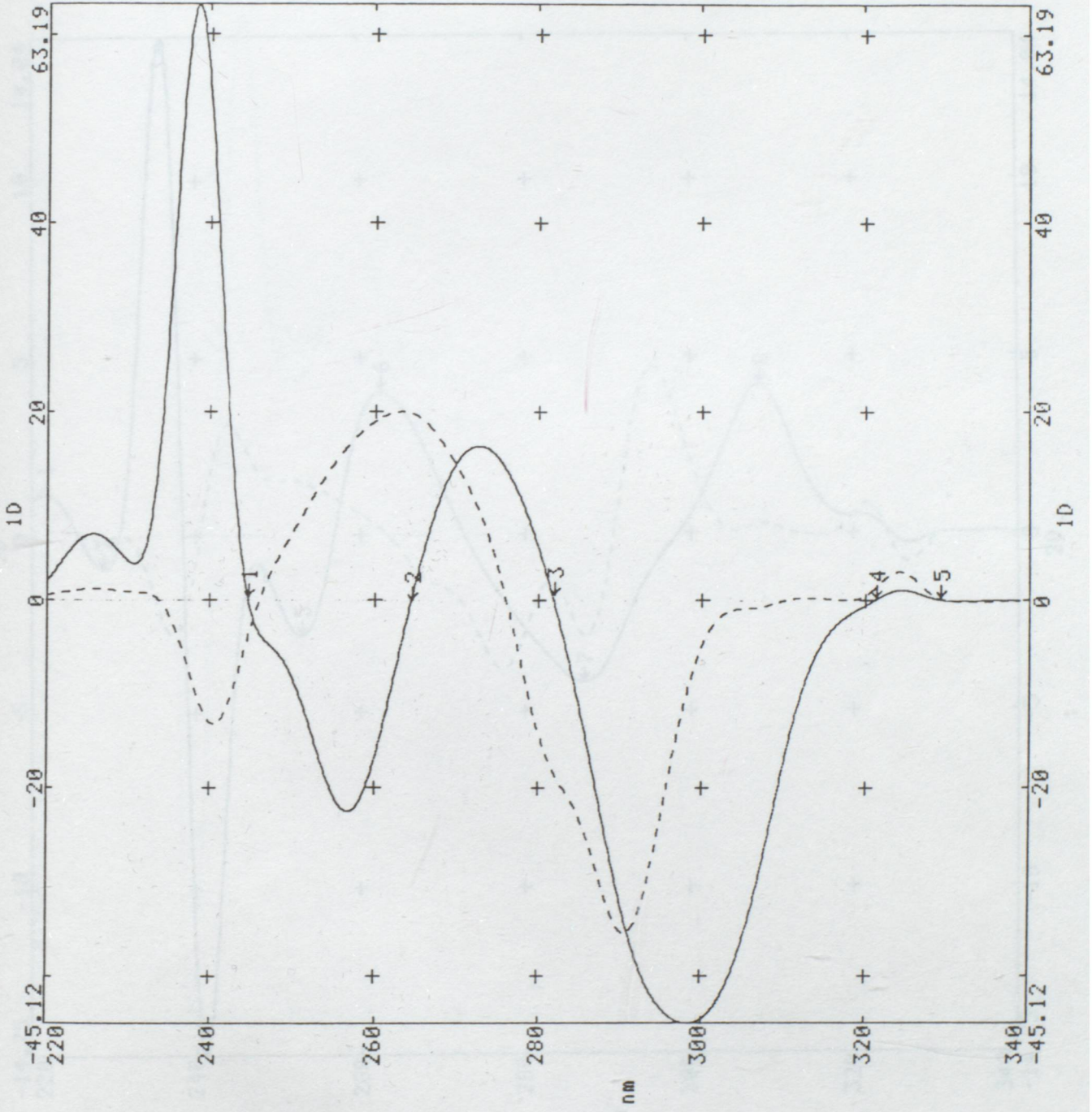
Optalidon isimli ilaç preparatının analizine ait bir tabletteki kafein ve propifenazonun mg ve % olarak miktarları, ayrıca bunların ortalama değerleri ($\bar{x}$), standart

sapmaları (s), bağıl standart sapmaları ($\frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$) ve güven aralıkları ($\bar{x} \pm t \cdot s / \sqrt{n}$) Tablo 3 de gösterilmiştir.

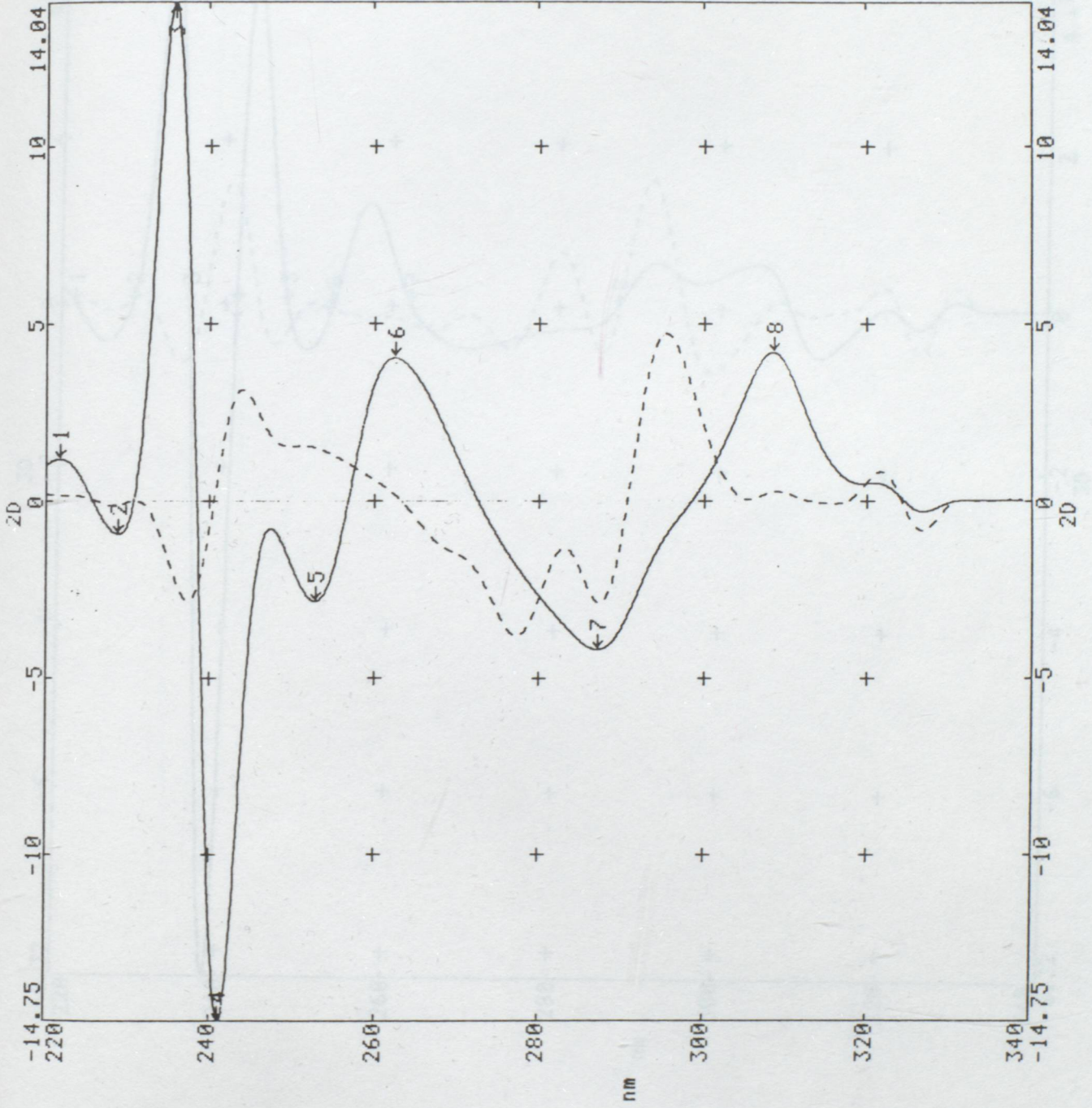
Şekil 1. Kafein (—) ve propilendisopropil klorofenilat (---) çözeltilerinin (3 ppm) ve (1 ppm) absorpsiyon spektrumları



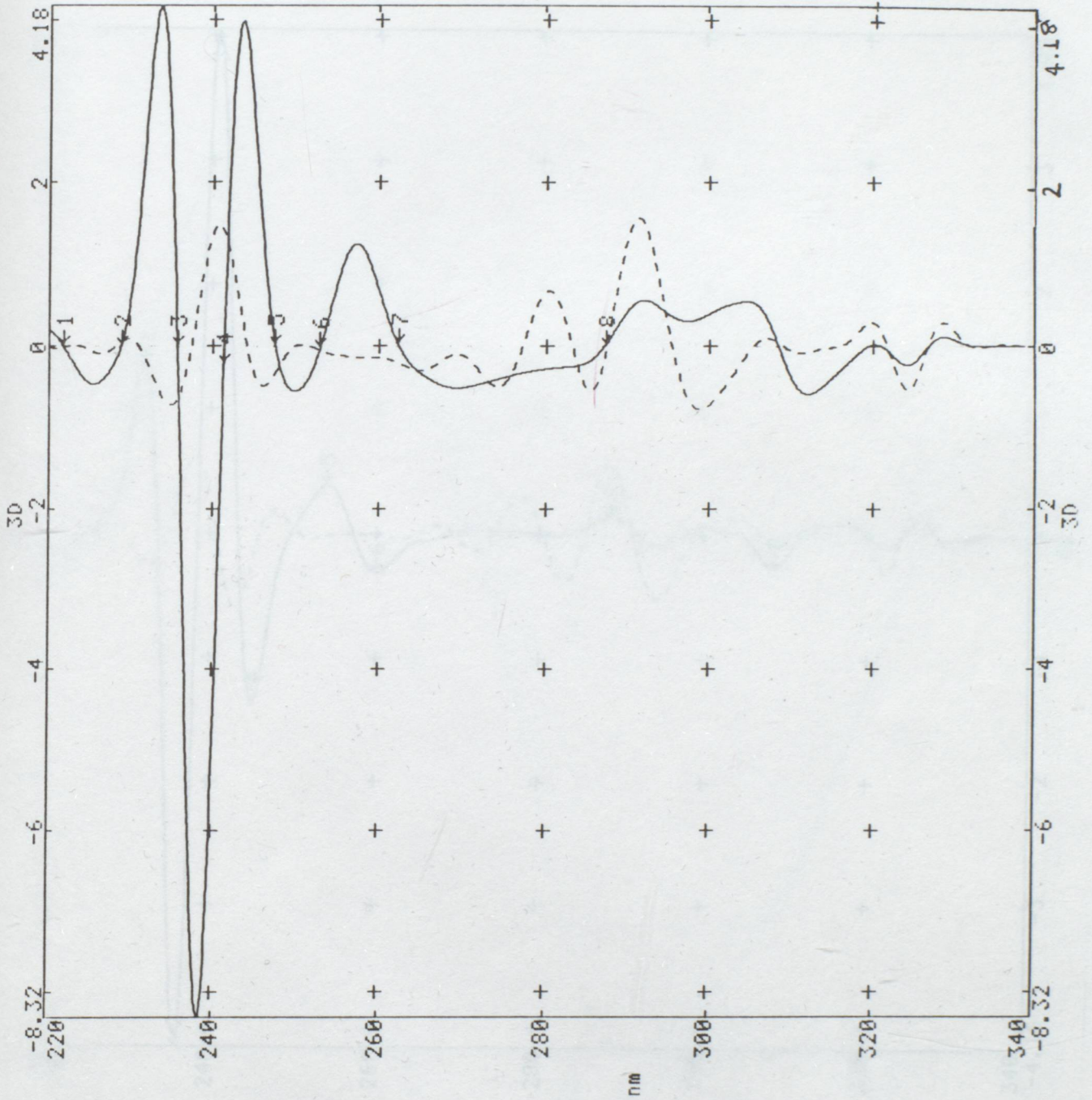
Şekil 1. Kafein (---) ve propifenazonun (—) kloroformdaki
çözeltilerinin ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) absorpsiyon
spektrumları



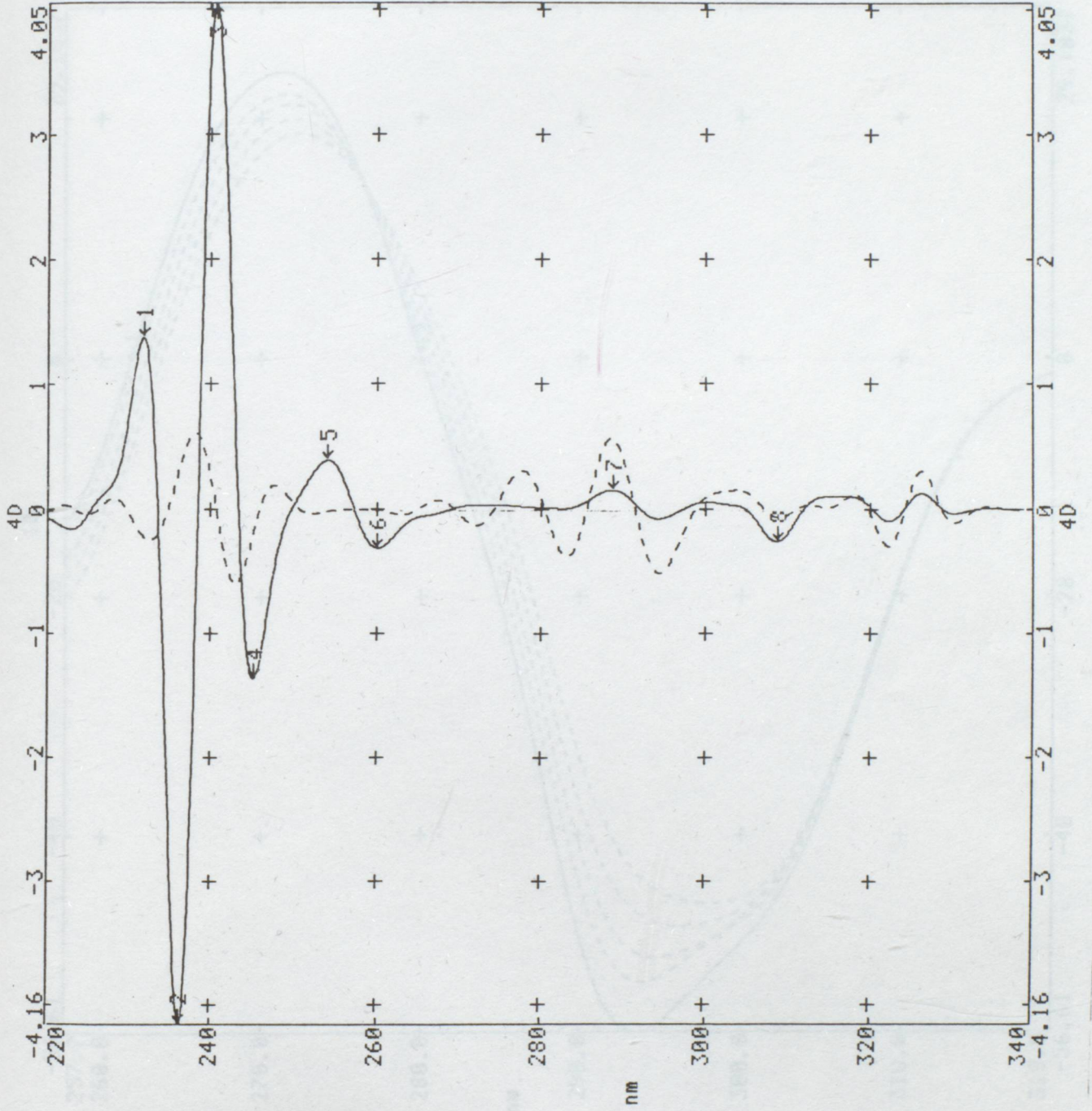
Şekil 2. Kafein (---) ve propiphenazonun (—) kloroformdaki
çözeltilerinin ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 1.derece
türev spektrumları



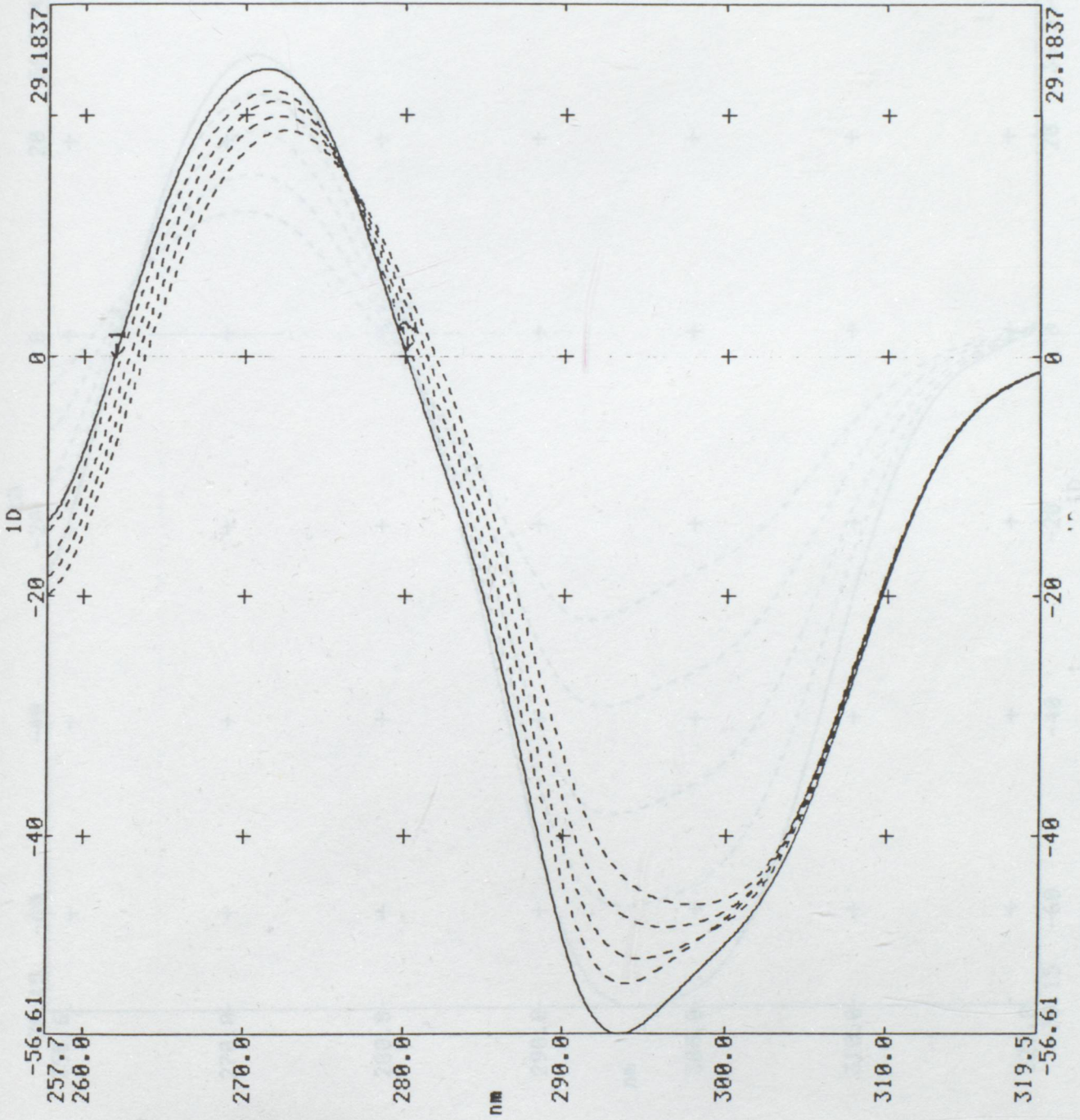
Şekil 3. Kafein (---) ve propifenazonun (—) kloroformdaki
çözeltilerinin ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 2.derece
türev spektrumları



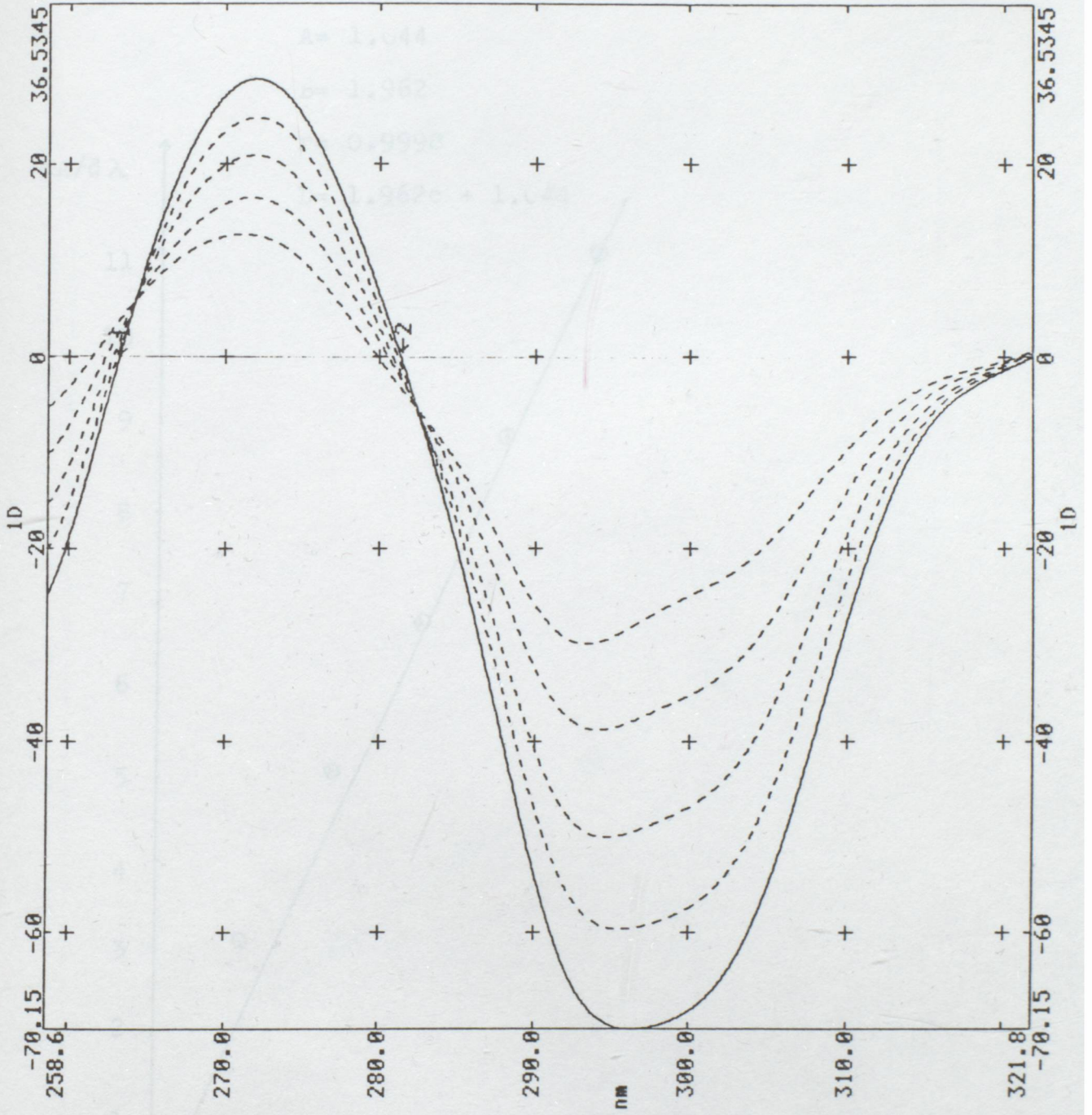
Şekil 4. Kafein (---) ve propifenazonun (—) kloroformdaki
çözeltilerinin ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 3. derece
türev spektrumları



Şekil 5. Kafein (---) ve propifenazonun (—) kloroformdaki
çözeltilerinin ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ve $11 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 4. derece
türev spektrumları



Şekil 6. Kafeinin standart eğrisinin hazırlanması için alınan 1.derece türev spektrumları (Propifenazon 21 µg.ml⁻¹; Kafein: 1,2,3,4,5 µg.ml⁻¹)



Şekil 7. Propifenazonun standart eğrisinin hazırlanması için alınan 1.derece türev spektrumları (Kafein $3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$; Propifenazon: 11,16,21,26,31 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)

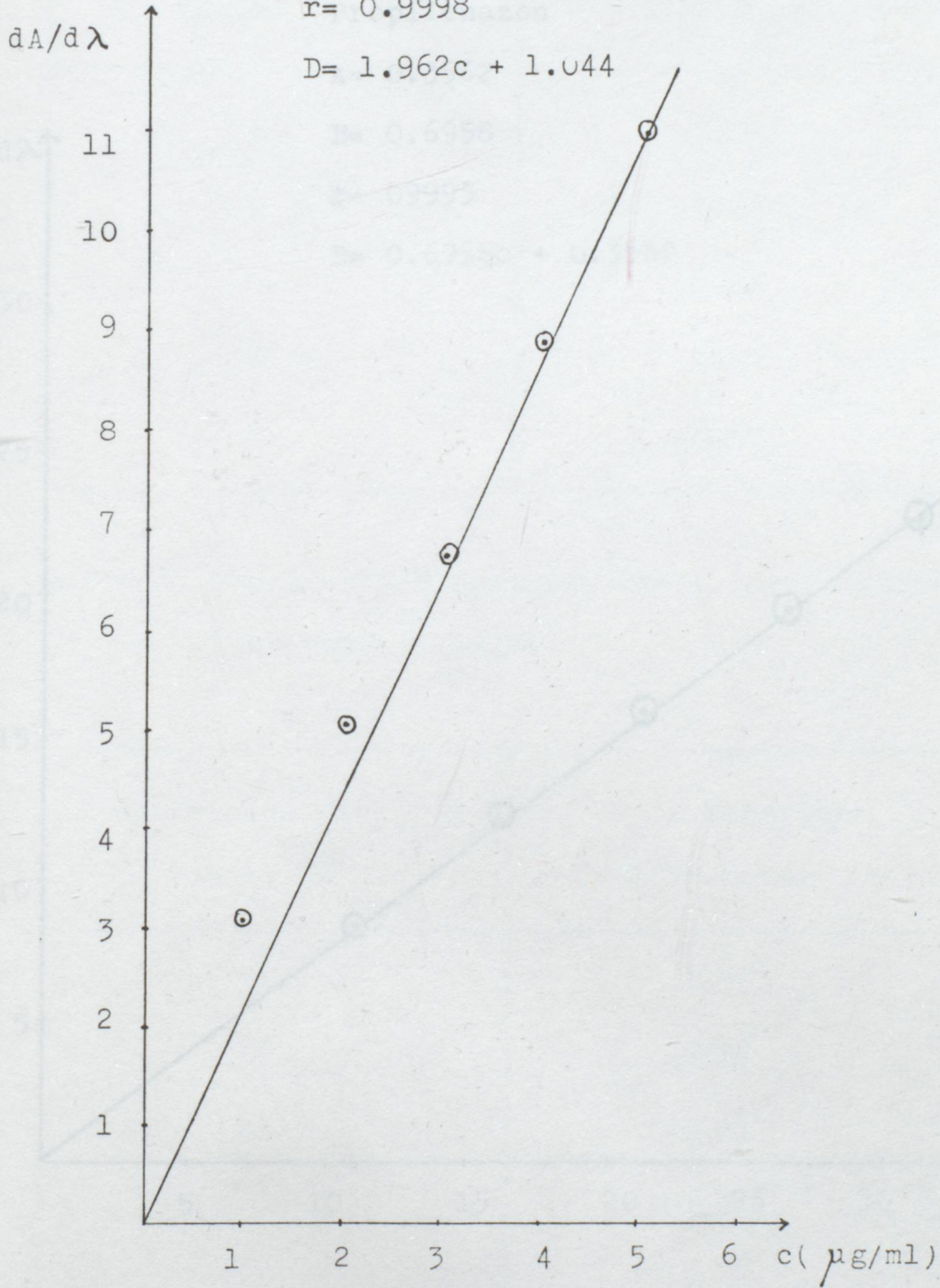
Kafein

$$A = 1.044$$

$$D = 1.962$$

$$r = 0.9998$$

$$D = 1.962c + 1.044$$



Şekil 8. Kafeine ait standart eğri

Tablo 1. Kafein Derişimi ile 1. Derece Türev Absorbansası İlişkisi

Kafein Derişimi ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	λ D Değerleri (282.8 nm)
--	-------------------------------------

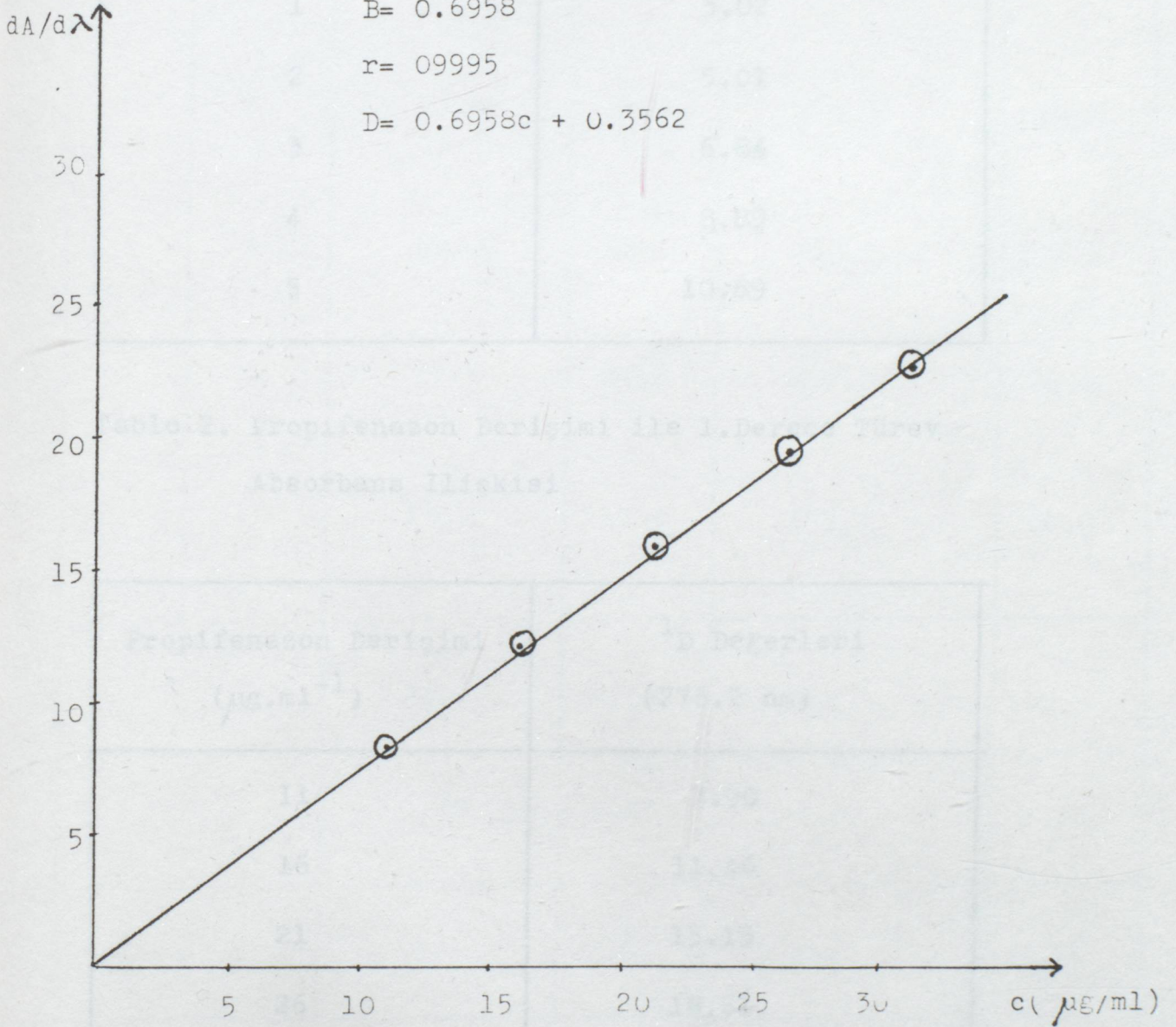
Propifenazon

$$A = 0.3562$$

$$B = 0.6958$$

$$r = 0.9995$$

$$D = 0.6958c + 0.3562$$



Tablo 1. Kafein Derişimi ile 1.Derece Türev Absorbans İlişkisi

Kafein Derişimi ($\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)	^1D Değerleri (282.8 nm)
1	3.02
2	5.01
3	6.84
4	8.89
5	10.89

Tablo 2. Propifenazon Derişimi ile 1.Derece Türev Absorbans İlişkisi

Propifenazon Derişimi ($\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)	^1D Değerleri (276.2 nm)
11	7.90
16	11.46
21	15.15
26	18.61
31	21.72

Tablo 3. Optalidon Tabletlerin (25 mg Kafein + 175 mg

Propifenazon) Analiz Sonuçları

İstatistik Değerler		Kafein mg/Tablet	% Verim	Propifenazon mg/Tablet	% Verim
n	1	25.4	101.6	168.0	97.37
	2	23.8	95.2	174.3	99.6
	3	25.0	100	177.9	101.6
	4	23.7	94.8	177.9	101.6
	5	24.1	96.4	175.4	100.0
$\bar{x}$		24.4	97.6	174.7	100.0
s		0.76	3.03	4.06	1.75
$\frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$		3.1	3.1	2.3	1.75
$\bar{x} \pm t.s/\sqrt{n}$		24.4 $\pm$ 0.87	97.6 $\pm$ 3.48	174.7 $\pm$ 4.66	100 $\pm$ 2

1V. KAYNAKLAR

1. Gültekin Sunam, Genel Farmakoloji, Modern Röprodüksiyon, Ofset Basım Evi, İstanbul, 129-363 (1982).
2. Clarke, E.G.C; Clarke's Isolation and Identification Of Drugs, The Pharmaceutical Press, 939, London (1975)
3. Budavari S.; Editor Maryodele J.O'Neil, Merck İndeks Merck Co., Inc. RAHWAY, N,J, U.S.A, 7887 (1989).
4. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28,276(1982).
5. Dingjan, H.A.; Dreyer-Van Der Glas; S.M, Tjan, G.T., Pharm. Weekbl., 115(14), 445-67 (1980)-Ref., C.A, 394, 245534 a(1980).
6. Evtushenko, N.S.; Popkov, V.A.; Fatova, E.Vu.; Nechaeva Yu. A.; Reshetnyak, V.Yu.; Azizov, I.K., Farmatsiya, 39(4), 36-9(1990),-Ref., C.A.,113, 158759 r (1990).
7. Tomankova, H.; Vasatova, M., Pharmazie, 44(3), 197-8 (1989), - Ref., C.A., 111, 12592 t (1989).
8. Musumarra, G.; Scarlata, G.; Cirma, G.; Romana, G.; Palazzo, S.; Clementi, S.; Giulietti, G., J.Chromatogr., 350(1), 151-68 (1985), -Ref., C.A., 104, 95558 r(1986).
9. Yven, S.-Lau-Cam, C.A., J.Chromatogr., 329(1), 107-12 (1985),-Ref.,C.A., 103, 92929 f (1985).
10. Daldrup, T.; Susanto, F.; Michallce, F. Fresenius 2.Anal Chem., 308(5), 413-27(1981),-Ref., C.A., 96,29498 m (1982).
11. Reisch, J.; Ekiz, N.; Güneri, T., Pharmazie, 41(4), 287-8 (1986),- Ref.,C.A.,106, 18499 m(1987).
12. Schepers, P.; Wijsbeek, J.; Franke, J.P.; De Zeeuw, R.A., J.Forensic Sci., 27(1), 49-60 (1982),-Ref.,C.A., 96, 156792 c (1982).

13. Lora T.C.; Ram s, M.A.; Chacon, J.M.R., J.Chromatogr., 374(1), 73-85 (1986), -Ref., C.A., 104, 81418 h(1986).
14. Pont, S.K.; Thomas, K.M.; Gupta, P.N; Maitin, B.K.; Jain, C.L., Indian Dregs 27(4), 244-7(1990), -Ref., C.A., 112 125343 b (1990).
15. Marković, S.; Kusec, 2., Pharmacie, 45(12), 935-6 (1991), - Ref., C.A., 114, 1292709(1991).
16. Surborg, K.H., Dtsch. Apoth-2tg. 121(27), 1414-16(1981), Ref., C.A., 95, 103353 h(1981).
17. Daldrup, T.; Michalke, P.; Boehme, W., Chromatogr. Newsl., 10(1), 1-7(1982), -Ref., C.A., 98, 84433 c(1983).
18. G.geller, J.C.; Haas, R.; Troendl, J.M.; Erni, F., J.Chromatogr., 294, 247.59 (1984), - Ref., C.A., 101, 177617 m(1984).
19. Huettner, A.; Eigendorf, H.G., Pharmazie, 41(1), 59(1986) Ref., C.A., 104, 193316 e (1986).
20. Eigendorf, H.G., Pharmazie, 43(4), 287-8(1988), -Ref., C.A., 109, 68274 s (1988).
21. Su, Der Jung; Yeh, Ming kung; wang, Da Peng; Chen, Kung Chine, Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih, 41(3), 209-14 (1989). -Ref., C.A., 111, 180853 x(1989).
22. Boehme, W., Medizintechnik, 100(2), 51-4 (1980), -Ref., C.A., 93, 155893 n(1980).
23. Kretschmann, R.; Vogel, E., Pharm.Prax, 39(4), 172-5 (1984), -Ref., C.A., 102, 12489 d (1985).
24. Musumarra, G.; Scarlata G.; Romano, G.; Cappella, G.; Clementi, S.; Giuliotti, G.; J.Anal. Toxical., 11(4), 154-63(1987), -Ref., 107 126383 y(1987).

25. Amann, G.; Ruebitz, G.; Frei, R.W.; Santi, W., Anal.Chim. Acta, 116(1), 119-25(1980), - Ref.C.A., 93, 540774 (1980).
26. Amer, M.M.; El-Zeany, B.A.; Taha, A.M.; El-Sawy, O.A., Analyst, 107 (1279), 1272-8(1982), -Ref., C.A., 98, 8222 t (1983).
27. Nikolic, K.; Velasevic, K., Acta Pharm.Jugosl., 35(1), 41-5(1985), Ref., C.A., 103, 27409x (1985).
28. Öztuna, A., Sci.Pharm, 54(2), 111-13(1986), -Ref., C.A., 105, 158938 h (1986).
29. Tomankova, M.; Vasatuva, M., Cesk, Form; 37(7), 291-4 (1988), - Ref., C.A., 109, 237140 c (1988).
30. Jauch, C.; Vogel, E., Pharm. Prax, 39(5), 218-20(1984), - Ref.; C.A., 102 51020 p (1985).
31. Weiss, H.; Jrott, C. Pharmazie, 43(1), 51-2 (1988), - Ref., C.A., 108, 2267312(1988).
32. Ivanova, S.; Vulchinova, D.; Ekova, M.; Tencheva, R.; Poryazov, A. Zikolov, P., Izv. - Durzh. Ins. Kontrol Lek. Sredstva, 18, 87, 92 (1985), - Ref., C.A., 103, 220899 k (1985).
33. Racher, D.; Lambor, N.; Balicheva, R., Probl.Farm., 14, 22-9(1986), - Ref., C.A., 107, 64982 g(1987).
34. Nevrekar, V. Indian Drugs, 20(11) 458-9(1983), -Ref., C.A., 99, 164101 d (1983).
35. Marciniec, B., Acta Pol.Pharm., 41(2), 185-93 (1984), - Ref., C.A., 102, 137911 s (1985).
36. Atay, Gümüş, F., FABAD Farm. Bilimler Derg., 13(4), 500-8 (1988), -Ref., C.A., 110, 121555 h (1989).

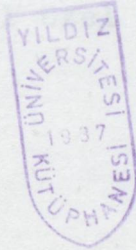
37. Marciniec, B.; Wojciechowska, B., Acta Pol.Pharm., 46(3)
57(1989), -Ref., C.A., 112, 84319 c (1990)
38. Hu, K., Wang, S., Zhanggua Yiyao Gongye Zazhi, 21(2)
61-2 (1990). - Ref., C.A., 113, 158766 r (1990).
39. Hoogewijs, G., Matterne, J., Massart, D.L, Anal, Lett,
13(B8), 691-704 (1980), - Ref., C.A., 93, 245593 u (1980).
40. Mamola, M.G. Vio L., Maurich, V., J. Pharm. Biomed. Anal
3(2), 157-64 (1985) - Ref., C.A., 103, 42740 s (1985).
41. Hurttner, A., Ergendorf, H.G., Pharmazie 41(1), 59 (1986),
Ref., C.A., 104, 193316 e (1986).
42. Duric, M., Jovanovic, M., Duric Z., Acta Pharm. Hung.
58(4), 153-71 (1988), - Ref., C.A., 109, 176211 c (1988).
43. Pant, S.K., Thomas, K.M., Pushliar, N., Martin, B.K.
Jain C.L., Indian Drugs, 27 (4), 244-7 (1990), - Ref.
C.A. 112, 125343 b (1990).
44. Smeyers, - Verbeke, J., Detaevernier, M.R., Massart, D.L.
Anal. Chim. Acta 191, 181-92 (1986), - Ref., C.A., 107,
64975 g (1987).
45. Peterkova, M., Matousova, O., - Kakac B., Cesk. Form.,
30(8), 270-3 (1981). - Ref., C.A., 96, 91727 p (1982).
46. Dökmeci, i. Farmakoloji
47. Florey, Analytical Profiles Of Drug Substances, 15, 71
(1986).
48. Su, Der Yung, Yeh, M.K. Wang Der Pang, Chen, K.C.,
Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih, 41(3), 14 (1989), - Ref.
C.A., 111, 180853 x (1989).
49. Abuirjere, M.A. - Abdel-Hamid, M.E., Ibrahim El Sebai
A. Anal Lett., 22(2), 365-75 (1989), - Ref., C.A., 111
28655 b (1989).

50. Auramova, Yu., *I. Pharm. Biomed. Anal* 7 (10), 1221-4 (1989),
Ref., C.A., 112, 131793 g (1990).
51. Kraikrit yakul, PyT Ratanaphan, A., Warasan Songkhla
Wakkharin, 10(4), 397-403 (1988), - Ref., C.A. 113
29375 p (1990).
52. Harkala, V. T. Heimonen, I., *Acta Pharm. Fenn*, 99(1), 1-5
(1990), - Ref., C.A., 114, 49692 p (1991).
53. Boehme, N., *Medizintechnik*, 100(2), 5104 (1980), - Ref.
C.A., 93 155893 n (1980).
54. Do Quy Diem, Le Bich Dao, *Rev., Pharm.*, 125-9 (1986). -
Ref., C.A., 108, 101446 d (1988).
55. Akimoto., N., *Gijutsu Joho-Shizuoka, ken Eisei kankyo*
Senta, 5(1), 4-6 (1987), - Ref., C.A., 107, 161771 v (1987).
56. Takahashi, M., Nakayama, K. Vshara, S., Kamata K., Hagi-
wara, T., Akiyama, K., *kenkyu Nenpo-Tokyo-Toritsu Eisei*
Kenkyusho, 36, 83-6, (1985), - Ref., C.A., 104, 193317 f
(1986),
57. Fukuhara, K., Matsuki, Y., Nanbara, T. *Shokuhin Eiseigaku*
Zasshi, 26(2), 208-12 (1985), - Ref., C.A., 103, 195033 p
(1985).
58. Doadrio Villarejo, A., Doadro, A., Lastres, J.L. Cador-
niga, R., *An.R.Acad.Farm.*, 50(3), 353-63 (1984), - Ref.,
C.A., 102, 137928 c (1985).
59. Zhan, W., Wu, L., *Liv., A., Sepv*, 8(3), 193(4) (1990)
Ref., C.A., 113 178367 q (1990).
60. El Sadek M. El Shanawany, A.; Aboul Khier, A. Ruecker, G.
Analyst, 115 (q), 1181-4 (1990), Ref., C.A., 113, 138631 q
(1990).

61. Kawamoto, H.; Yamane, T., Rinsho Byori 33 (2), 217-21 (1985), 217-21 (1985), -Ref., C.A. 103 153155 z (1985).
62. Pradeau, D.; Trat, S.S.; Delvardre, P.I.; Prognon P., Ann. falsif. Export-Chim. Toxicol., 81(868), 229-41 (1988), -Ref., C.A., 110, 34902 a (1989).
63. Tomankova, H.; Vasatova, M., Cesk. Farm 37(7), 291-4 (1988), Ref., C.A., 109, 237140 c (1988).
64. Huang, W.H.; Lee A.R.; Sung, K.S., Chung-Hua Yao Hgneh Tsa Chih 41(4), 325-30 (1989), Ref. C.A., 112, 42720 W (1990).
65. Marković S.; Kusec, Z., Pharmazie 45(12), 935-6 (1990), -Ref., C.A., 114., 129270 q (1991).
66. Stavchansky, S.; Combs, A.; Delgado, M. Anal Lett, 19(5-6), 639-48 (1986). -Ref., C.A., 105, 35026 h (1986).
67. De Fabrizio, F., J Pharm. Sci. 69(7), 854-5 (1980), -Ref., C.A., 93, 225705 d (1980).
68. Dugal, R.; Masse, R.; Sanchez, G. Bertrand, Michel J.J. Anal Toxicol, 4(1), 1-12 (1980).
69. Eberhart, S.T.; Hatzis, A.; Rothchild, R., J. Pharm Biomed Anal., 4(2), 147-54 (1986), -Ref., C.A., 85276 d (1986).
70. Al-Badr, A.A.; Ibrahim S.E., Zentralbl. Pharm. Pharmakother Laboratoriumsdiagn., 120(12), 1251-4 (1981) -Ref, C.A., 96, 91737 s (1982).
71. Karawya, M.S.; Diab, A.M.; Swelem, N.Z., Anal Lett., 17(B1), 77-88 (1984), - Ref. C.A., 100, 197848 v (1984).
72. Botev, B.; Spasova, M., Brobl, Form. 14, 16, 22 (1986), Ref. C.A., 107 46414 u (1987).
73. Chiang, H.C.; Imanari M., J. Chin. Chem. Soc. 28(1), 43-5 (1981), Ref., C.A., 95, 12867 n (1981).

74. Onur, F.; Acar, N., FABAD Farm Bilimler Derg., 14(1), 1-8, (1989), - Ref., C.A., 111, 12603 x (1989).
75. El Sadek, M.; El Shanawany, A.; Aboul Khier, A.; Ruecker, G., J. Pharm. Biomed. Anal., 9(1), 87-9 (1991), - Ref., C.A., 114, 192733 h (1991).
76. Nishi, H.; Fukuyama, T.; Matsuo, M.; Terabe, S, J. Chromatogr., 498(2), 313-23 (1990), - Ref., C.A., 112, 84330 z (1990).
77. Akçasu A., Farmakoloji ve Tedavi
78. Coburn S.P. ve Mohuran J.D., Anal. Biochem., 129(2), 310-17 (1983).
79. Bertrand A., Cox C., Foucart P. ve Buret J., Clin. Chim. Acta., 123(1-2), 121-6, 1982.
80. Sorbhişid L.A.J. ve Lopez-Roca M., Saences Des Aliments, 4, 37-44 (1984).
81. Demchenko P.; Sandrovskii A.K. ve Korobkov M.E., 89, 142780 r (1979).
82. Sanderink G.J.C. ve Van Rijn H.J.M., Clin. Chim. Acta., 146(1), 65-73, (1985).
83. Kullmann K.; Endres W.; Kirzinger S. ve Schmidt H.C., J.Clin.Chem.Clin.Biochem., 20(4), 181-3, (1982).
84. Parks J. ve Worth H.G., Clin.Chem., 31(2), 279-81 (1985).
85. Moises K.; Carmen A. ve Isabel D.I., Analyst, 114, 1303-1303-1305 (1989).
86. Basiko M., J. Pharm. Sci., 77, 1042-1056 (1988).
87. Davidson A.G. ve Elskikh H., Analyst, 107 (1277), 879-884 (1982).
88. Matthews T.G.; Hawthorne A.R. ve Gammage R.B., Report 1982 ORNL / TM 8007, Order No. DE 82010335.

89. Talsky G.; Mayring L. ve Kreuzer H.; Angew. Chem., 90, 840-854 (1978).
90. Shibata S.; Furukawa M. ve Nakashima R.; Anal. Chim. Acta, 81, 206-210, (1976).
91. Siya Ram.; R.B. Gupta.; H.C. Chandola ve Pradeep Kumar., Analyst, 111, 291-296 (1986).



İstanbul, Şubat 1992

ÖZGEÇMİŞ

1967 İstanbul doğumluyum. İlk ve Orta öğrenimimi burada tamamladım. 1985 de Y.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne girdim. Buradan 1989 yılında mezun oldum. Yine aynı yıl Y.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Anorganik Kimya Anabilim dalında master öğrenimine başladım. Birbuçuk yıl özel bir dershanede öğretmenlik yaptım.

İstanbul, şubat 1992

