



**LORNOKSİKAM'IN KAPİLER ELEKTROFOREZ YÖNTEMİYLE
FARMASÖTİK PREPARATLARINDA MİKTAR TAYİNİ**

Yüksek Lisans Tezi

Hatice ŞİTİL

Eskişehir 2025

**LORNOKSİKAM'IN KAPİLER ELEKTROFOREZ YÖNTEMİYLE
FARMASÖTİK PREPARATLARINDA MİKTAR TAYİNİ**

Hatice ŞİTİL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Analitik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Dilek Ak

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Arın GÜL DAL POÇAN)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2025

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Hatice ŞİTİL'in "LORNOKSİKAM'IN KAPİLER ELEKTROFOREZ YÖNTEMİYLE FARMASÖTİK PREPARATLARINDA MİKTAR TAYİNİ." başlıklı tezi .../.../2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Analitik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Dilek AK	
Üye	:	
Üye	:	
Üye	:	
Üye	:	

.....
Enstitü Müdürü

ÖZET

LORNOKSİKAM'IN KAPİLER ELEKTROFOREZ YÖNTEMİYLE FARMASÖTİK PREPARATLARINDA MİKTAR TAYİNİ

Hatice ŞİTİL

Analitik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Dilek AK

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Arın GÜL DAL POÇAN)

Lornoksikam, klasik oksikam grubuna dahil, analjezik etkili non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaç olup, inflamasyona bağlı gelişen hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında, lornoksikamın farmasötik preparatlardaki miktar tayini amacıyla kapiler elektroforez (KE) yöntemi geliştirilmiştir. İç standart olarak rutin kullanılmıştır. Tampon pH'sı, tampon tipi, çalışma dalga boyu ve uygulanan potansiyel araştırılmış ve lornoksikam tayini için en uygun koşullar belirlenmiştir. Bu koşullar, çalışma tamponu için sodyum tetraborat (10 mM, pH 9.24) çözeltisi, injeksiyon süresi için 1 s, uygulanan potansiyel için 25 kV ve çalışma dalga boyu için 380 nm olarak belirlenmiştir. Belirtilen koşullarda, lornoksikamın 3.56 ± 0.035 dk ($n=6$) ve iç standardın 4.01 ± 0.044 ($n=6$) dk göç zamanına sahip olduğu gözlenmiştir. Geliştirilen yöntemin $1,77 \times 10^{-5}$ - $1,06 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında doğrusal olduğu belirlenmiştir. Geliştirilen yöntem, yüksek ayırma verimliliği, kısa analiz süresi, düşük numune ve reaktif tüketimi gibi avantajları sayesinde, farmasötik kalite kontrol uygulamaları için etkili ve güvenilir bir alternatif analiz yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Lornoksikam, Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ), Kapiler elektroforez, Tablet, Miktar tayini.

ABSTRACT

DETERMINATION OF LORNOXICAM IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS METHOD

Hatice ŞİTİL

Programme in Analytical Chemistry

Graduate School of Anadolu University, July 2025

Supervisor: Prof. Dilek AK

(Co-Supervisor: Assist. Prof. Arın GÜL DAL POÇAN)

Lornoxicam, a member of the classical oxicam group, is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with analgesic effects, widely used in the treatment of mild to moderate pain associated with inflammation. In this thesis study, a capillary electrophoresis (CE) method was developed for the quantitative determination of lornoxicam in pharmaceutical preparations. Rutin was used as the internal standard. Parameters such as buffer pH, buffer type, detection wavelength, and applied voltage were investigated, and the optimal conditions for the determination of lornoxicam were established. These conditions were determined as follows: 10 mM sodium tetraborate buffer at pH 9.24, injection time of 1 s, applied voltage of 25 kV, and detection wavelength of 380 nm. Under the specified conditions, the migration times were observed to be 3.56 ± 0.035 min ($n = 6$) for lornoxicam and 4.01 ± 0.044 min ($n = 6$) for the internal standard. The developed method was found to be linear within the concentration range of $1.77 \times 10^{-5} - 1.06 \times 10^{-4}$ M. Thanks to its high separation efficiency, short analysis time, and low sample and reagent consumption, the proposed method could be considered an effective and reliable alternative analytical technique for pharmaceutical quality control applications.

Keywords: Lornoxicam, Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), Capillary electrophoresis, Pharmaceutical preparations, Quantitative determination

....../....../2025

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Hatice ŞİTİL

ÖN SÖZ /TEŞEKKÜR

Lornoksikam klasik oksikamlar grubuna dahil analjezik etkili non-steroidal antienflamatuvar bir ilaçtır. Eklem dışı inflamasyondan ileri gelen hafif-orta şiddette ağrının tedavisinde kullanılır. Yapılan literatür araştırmasında plazma, serum ve farmasötik preparatlarda sıvı kromatografisi, elektrokimyasal analiz yöntemleri ve spektrofotometrik yöntemlerle yapılmış çalışmalara rastlanmıştır. Kapiler elektroforez yöntemi görece olarak yeni bir yöntemdir ve lornoksikam tayinine yönelik yapılmış bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır. Elektriksel bir alanda moleküllerin iletken bir çözücü ortamında yüklerine veya nötral durumda ise çeşitli yüzey aktif bileşenlerin varlığında göçü temeline dayanan bir yöntemdir. Bu tez çalışmasında, lornoksikamın kapiler elektroforez yöntemi ile tayini için cihaz ve analitik parametrelerin optimizasyonu işlemlerinin gerçekleştirilmesi ve ticari olarak bulunan farmasötik preparatlarda miktar tayini için yöntemin uygulanabilirliğinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

Özgür ve laik bir Türkiye’de bilimsel araştırma olanağını bize kazandıran yüce önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK’e, çalışmam boyunca sabır ve ilgiyle bana yardımcı olan, her zaman bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Dilek AK’a, her zaman benden yardım ve desteğini eksik etmeyen sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Arın GÜL DAL POÇAN’a, her sorunumda bana yardım eden, bana çok şey öğreten sevgili hocam Dr. Kadri GÜLEÇ’e, laboratuvarında deneysel çalışmalarda her zaman yardımcı olan arkadaşım Nour S. HOURANI’e, Analitik Kimya Anabilim Dalında değerli hocalarıma, ve her zaman benim destekleyicim olan ablam Hülya DOĞAN’a ve eşim Ali ŞİTİL’a teşekkürlerimi sunarım.

.../.../2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde, verilerin analizinde Etik Kurul İzni'ne gerek yoktur

(İmza)

Hatice ŞİTİL



ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken (örneğin ChatGPT, Gemini, DALL-E vb.) üretken yapay zekâ programlarından destek aldığımı beyan ederim. Tezin hazırlığı aşamasında üretken yapay zekâ programlarından (örneğin çeviri, bilimsel makale vb.) desteği aldım. Üretken yapay zekâ programlarından aldığım bilgilerin doğruluğunu kontrol ettiğimi bildiririm.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

(İmza)

Hatice ŞİTİL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
ÖN SÖZ /TEŞEKKÜR.....	vi
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiii
1 GİRİŞ	1
2 KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1 Lornoksikam'ın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.2 Farmakolojik Özellikleri	4
2.3 Farmakokinetik Özellikleri	5
2.4 Klinik Etkinlik ve Kullanım Alanları.....	6
2.5 Lornoksikam Tayinine Yönelik Çalışmalar	7
2.5.1 Lornoksikamın Spektroskopik Yöntemlerle Tayini.....	7
2.5.2 Kromatografik Yöntemler	10
2.5.3 Elektrokimyasal Yöntemler	15
2.6 Kapiller Elektroferez.....	17
2.6.1 Kapiler Elektroferez Cihazının Donanımı.....	18
2.6.2 Kapiler Elektroferezin Çalışma Mekanizması.....	20

2.6.3 Uygulamalar ve Avantajlar	20
2.6.4 Cihaz Mekanizmasında Karşılaşılan Zorluklar ve Çözüm Önerileri	21
2.6.5 Kapiler Elektroforez ve HPLC karşılaştırılması	21
3 MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1 Kimyasallar.....	24
3.2 Cihazlar	24
3.3 Çalışma Tamponu	25
3.4 Çözeltiler	25
4 BULGULAR.....	26
6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKÇA.....	36
ÖZGEÇMİŞ	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Lornoksikam`ın açık kimyasal formülü	3
Şekil 2.2 Kapiler elektroforez sistemi	20
Şekil 4.1 Lornoksikam tayini için farklı dalga boylarında elde edilen elektroferogramlar	26
Şekil 4.2 Asidik, nötr ve bazik pH değerlerinde lornoksikam için elde edilen elektroferogramlar	27
Şekil 4.3 Lornoksikam piki üzerine potansiyel değişimin etkisi.....	29
Şekil 4.4 Lornoksikamve IS`nin optimum koşullardaki elektroferogramı.....	30
Şekil 4.5 Tablet, standart ve kör çözeltileri için elde edilen elektroferogramlar	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1 Lornoksikam tabletlerinde spektroskopik yöntemlerle yapılan analizler	9
Tablo 2.2 Lornoksikam tabletlerinde kromatografik yöntemlerle yapılan analizler.....	14
Tablo 2.3 Lornoksikam tabletlerinde elektroanalitik yöntemlerle yapılan analizler.....	17



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACN	: Asetonitril
BDD	: Bor Katkılı Elmas
C _{max}	: Maksimum Plazma Konsantrasyonu
COX-1	: Cyclooxygenase-1
COX-2	: Cyclooxygenase-2
DPV	: Diferansiyel Puls Voltammetri
ED ₅₀	: Ortalama Etkili Doz
EOA	: Elektroosmotik Akış
ESI-TOF-MS	: Elektrosprey İyonizasyonlu Time-of-Flight Kütle Spektrometrisi
FIA	: Akış Enjeksiyon Analizi
FMWCNTs/β-CD	: Fonksiyonelleştirilmiş Çok Duvarlı Karbon Nanotüp/β-Siklodekstrin
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi
g/mol	: Gram / mol
GC	: Cam Karbon
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HPLC-DAD	: Diyot Dizi Dedektörlü HPLC.
HPTLC	: Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi
ICH Q2(R1)	: Uluslararası uyumlaştırma komitesi Q2 (R1) kılavuzu
IR	: Infrared Spektroskopisi
IS	: İç Standart
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
KBrO ₃	: Potasyum bromat
KE	: Kapiler elektroforez
KE-MS	: Kapiler elektroforez-Kütle spektrometresi

L/kg	: Litre / kilogram
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi- Tandem Kütle Spektrometrisi
LOD	: Saptama sınırı
log P	: Dağılım Katsayısı
LOQ	: Tayin sınırı
mg/kg	: Miligram/Kilogram
NaOH	: Sodyum hidroksit
NBD-Cl	: 7-kloro-4-nitrobenz-2-oksa-1,3-diazol
ng/mL	: Nanogram / Mililitre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NSAİİ	: Non-Steroidaİ Anti-Inflamatuar İlaçlar
ODS 3V C18	: Organik faz kaplı silika esaslı ters faz kolon
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PGH	: Prostaİiklin (Prostaglandin H)
pH	: Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini ifade eden ölçek
pKa	: Bir asidin asitlik sabiti
PLGA	: Polilaktik-ko-glikolik asit
R	: Ayrım Gücü (Rezölüsyon)
r ²	: Korelasyon Katsayısı
RP-18	:Ters faz C18 kolonu
SK	: Sıvı kromatografisi
SWV	: Kare Dalga Voltammetri
t _{1/2}	: Yarı ömür (Half-Life)
THF	: Tetrahidrofuran
Tmax	: Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi
USP	: Amerikan Farmakopesi

UV-Vis

: Ultraviyole-Görünür Spektroskopisi



1 GİRİŞ

Ağrı, bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yaygın bir klinik semptomdur ve çeşitli akut ve kronik hastalıkların belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrı yönetimi, modern tıbbın en önemli alanlarından biri olup, etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi sürekli bir araştırma konusudur. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), ağrı yönetiminde en yaygın kullanılan ve reçetesiz temin edilebilen farmasötik ajanlar arasında öne çıkmaktadır (El-Tallawy ve ark. 2021). NSAİİ'ler, özellikle romatoid artrit, osteoartrit ve spondilartirit gibi kronik kas-iskelet otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİİ'ler, anti-inflatuar, analjezik ve antipiretik özellikleri sayesinde ağrı ve enflamasyonun hafifletilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, opioidlerin kullanımına bağlı güvenlik endişeleri, yan etkiler ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle, klinisyenler ağrı yönetiminde opioid monoterapisi yerine asetaminofen ve NSAİİ'leri içeren opioid olmayan multimodal tedavi yaklaşımlarını benimsemektedirler (Dowell ve ark. 2016). Bu yaklaşım, opioid kullanımına bağlı advers etkilerin azaltılması ve daha etkin ağrı kontrolünün sağlanması amacıyla tercih edilmektedir. NSAİİ'ler, siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe ederek prostanooidlerin ve diğer pro-inflatuar belirteçlerin üretimini azaltır. Bu mekanizma ile anti-inflatuar ve analjezik etkiler gösterirler COX-2 inhibisyonu, prostaglandin sentezinin baskılanmasına yol açarak inflamasyon ve ağrı süreçlerinin kontrol altına alınmasına katkıda bulunur (Balfour ve ark. 1996; Ricciotti ve FitzGerald, 2011).

Lornoksikam, oksikam sınıfına ait yeni bir non-steroidal anti-inflatuar ilaçtır. İlk olarak 1990'lı yılların başında geliştirilmiş ve çeşitli ülkelerde tıbbi kullanım için onaylanarak piyasaya sürülmüştür. Lornoksikam, romatoid artrit, osteoartrit ve diğer iltihaplı eklem hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Analjezik, anti-inflatuar ve antipiretik özelliklere sahip olup, hem oral hem de parenteral formülasyonları mevcuttur. Lornoksikamın diğer oksikam türevlerinden ayrılan önemli bir özelliği, nispeten kısa eliminasyon yarı ömrüne (3-5 saat) sahip olmasıdır. Bu özellik, ilacın tolerabilitesi ve yan etki profilinin iyileştirilmesi açısından avantaj sağlayabilir (Balfour ve ark. 1996).

Lornoksikam, dünya genelinde farklı ticari isimlerle pazarlanmakta ve kullanılmaktadır. Bu ticari isimler arasında Xefo®, Xefocam®, Lorsaid®, Flexocam®, Lornoxicam

Winthrop®, Floginax®, Loxicom®, Tenaron®, Lornoxicam Alkem®, Loxa® ve Loxiflam® bulunmaktadır (European Medicines Agency, 2007). Bu çeşitlilik, ilacın farklı pazarlarda geniş bir kullanım alanına sahip olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, lornoksikamın farmasötik analizlerde ve biyolojik örneklerde güvenilir ve hassas tayini için kapiler elektroforez yönteminin geliştirilmesi ve optimize edilmesidir. Kapiler elektroforez, yüksek çözünürlük, kısa analiz süresi ve düşük numune tüketimi gibi avantajları sayesinde farmasötik analizlerde önemli bir yer bulmaktadır. Lornoksikamın farmakolojik etkileri ve kullanım alanları göz önüne alındığında, ilacın doğru ve hassas bir şekilde analiz edilmesi büyük önem arz etmektedir. Ahmed ve Al-Badr (2011) tarafından lornoksikam tayini için spektrofotometri⁽⁴⁻⁶⁾, spektroflorimetri⁽⁷⁻⁸⁾, ince tabaka kromatografisi (İTK)^(9,10), sıvı kromatografisi (SK) ⁽¹¹⁻¹³⁾ gibi çeşitli analitik yöntemler tanımlanmıştır, ancak kapiler elektroforez kullanılarak lornoksikam tayini hakkında bir rapor bulunmamaktadır. Bu çalışmada, lornoksikamın kimyasal ve farmakolojik özelliklerini içeren kaynaklarda yer alan bilgiler detaylı bir şekilde derlenerek sunulmuş ve kapiler elektroforez yöntemi geliştirilmesi için alt yapı oluşturulmuştur. Böylece, lornoksikamın kapiler elektroforez yöntemi ile farmasötik preparatlarındaki miktar tayini için hızlı ve basit bir analitik yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu yöntem, kalite kontrol süreçlerinde ve biyolojik örnek analizlerinde kullanılabilen, hızlı ve etkili bir analiz imkânı sunabilecektir.

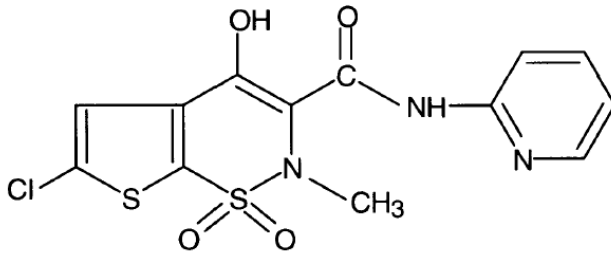
2 KAYNAK BİLGİSİ

2.1 Lornoksikamın Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Lornoksikam, oksikam sınıfına ait yeni nesil bir non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) olup, kimyasal adı 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-2-piridinil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1-dioksit olarak bilinen, oksikam sınıfına ait yeni bir non-steroidal anti-inflamatuar ilaçtır (NSAİİ). Kapalı moleküler formülü $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ olan bu bileşiğin moleküler ağırlığı 371,82 g/mol olarak belirlenmiştir. Bileşim yüzdesi açısından, karbon (C) %41,99, hidrojen (H) %2,71, klor (Cl) %9,53, azot (N) %11,30, oksijen (O) %17,21 ve kükürt (S) %17,25 içermektedir. Şekil 1.1’de lornoksikam’ın açık kimyasal formülü gösterilmiştir.

Şekil 2.1

Lornoksikamın açık kimyasal formülü (Balfour ve ark. 1996)



Fiziksel olarak, lornoksikam sarı renkli kristalize bir tozdur. pKa değeri 4,7 olan bu bileşik için oktanol/fosfat tamponu (pH 7,4) içinde log P değeri 1,8 olarak saptanmıştır. Lornoksikam, fizyolojik pH’da yüksek oranda iyonize olma ve düşük lipofilik özellikleri nedeniyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi sergiler. Bu özellik, ilacın vücut dokularında geniş bir dağılım göstermesine olanak tanır ve farmakokinetik profilini olumlu yönde etkiler. Çözünürlük açısından, lornoksikam kloroform ve 0,1 mol/L NaOH çözeltisinde hafifçe çözünürken, metanol ve asetonitril gibi organik çözücülerde çok az çözünür ve suda hemen hemen hiç çözünmez. Bu özellikler, ilacın formülasyonunda ve uygulama şekillerinde dikkate alınması gereken önemli parametrelerdir (El-Shaheny, 2015).

2.2 Farmakolojik Özellikleri

Lornoksikam, farmakolojik özellikleri ve klinik etkinliği ile NSAİİ'ler arasında önemli bir yere sahiptir. Kısa eliminasyon yarı ömrü, güçlü analjezik ve anti-inflamatuar etkileri, iyi tolere edilebilirlik profili ve çeşitli farmasötik formülasyonları ile lornoksikam, akut ve kronik ağrı yönetiminde etkili bir seçenek sunmaktadır. İlaç etkileşimleri ve yan etkiler açısından diğer NSAİİ'lerle benzerlik göstermesine rağmen, bazı avantajları nedeniyle klinik uygulamalarda tercih edilebilir (Balfour ve ark. 1996).

Lornoksikam, analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik özelliklere sahip olup, oral ve parenteral formülasyonlarda mevcuttur. Bilinen diğer oksikam türevlerinden farklı olarak, lornoksikamın eliminasyon yarı ömrü nispeten kısadır (3 ila 5 saat). Bu özellik, ilacın tolerabilitesini artırma potansiyeli taşıyarak, hastaların tedavi sürecinde daha konforlu bir deneyim yaşamasını sağlar (Balfour ve ark. 1996).

Lornoksikamın farmakolojik etkileri, siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin azaltılmasına dayanmaktadır. COX-1 ve COX-2 üzerinde dengeli bir inhibisyon profili sergileyen lornoksikam, bu sayede hem anti-inflamatuar hem de analjezik etkilerini optimize ederken, yan etki potansiyelini azaltır (Radhofer-Welte ve Rabasseda, 2000). Lornoksikamın gastrointestinal yan etkileri diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlarla (NSAİD'lerle) karşılaştırılmış ve lornoksikamın daha iyi tolere edildiği bulunmuştur (Rawal ve ark. 2010).

Lornoksikam'ın farmakodinamik etkileri, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerinin dengeli ve geçici inhibisyonu yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin baskılanmasına dayanır. Prostaglandinler, inflamasyon ve ağrı süreçlerinde kritik rol oynayan lipid bileşiklerdir. COX-1, çoğu dokuda bulunan yapısal bir enzim olup, gastrik mukozanın korunmasında önemli bir rol oynarken, COX-2, ağrı ve inflamasyonda rol oynayan indüklenebilir bir enzimdir. Lornoksikam, her iki izoenzimi de inhibe ederek anti-inflamatuar ve analjezik etkilerini ortaya koyar, ancak 5-lipoksijenaz enzimini inhibe etmez. Bu sayede, lornoksikamın inflamasyon ve ağrı üzerindeki etkisi, COX-2'nin prostaglandin sentezini engellemesiyle sağlanmaktadır (Balfour ve ark. 1996; Rawal ve ark. 2010).

Etki mekanizması açısından, NSAİİ'lerin temel etkisi, araşidonik asit yoluna müdahale ederek prostaglandin E₂ (PGE₂) ve muhtemelen prostasiklin (PGH) gibi mediatörlerin sentezini inhibe etmektir. Bu mediatörler, inflamasyon ve ağrı üretiminde bradikinin ve

histamin gibi diğer araçlarla sinerjik olarak hareket ederler. Lornoksikam, COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini engellerken, aynı zamanda lökotrien sentezinden sorumlu olan 5-lipoksijenazı inhibe etmez. Bu özellik, lornoksikamın yan etki profilini diğer NSAİİ'lerden ayıran önemli bir faktördür (Balfour ve ark., 1996).

İn vitro çalışmalar, lornoksikamın sıçan polimorfonükleer lökositlerinde PGD₂ oluşumunu inhibe ettiğini ve tenoksikamdan yaklaşık 100 kat daha fazla etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, in vivo olarak farelerde araşidonik asit kaynaklı letaliteyi önlemede, lornoksikamın indometasin ve piroksikamdan daha etkili olduğu bildirilmiştir (Balfour ve ark., 1996). Bu bulgular, lornoksikamın anti-inflamatuar etkilerinin yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Lornoksikamın kısa yarı ömrü, sık doz alımını gerektirmekte ve bu durum hasta uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sorunu aşmak için, kontrollü salım özelliklerine sahip oral formülasyonlar geliştirilmektedir. Hashmat ve ark. (2020), lornoksikamın transdermal yolla kontrollü salımını sağlayan jel yaması geliştirmiştir. Oleik asit ve propilen glikol kullanılarak, ilacın cilt üzerinden etkili bir şekilde emilimi sağlanmış ve 10 saat boyunca sıfıncı dereceden salım profili elde edilmiştir. Transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, lornoksikamın biyoyararlanımını artırma ve gastrointestinal yan etkilerini azaltma potansiyeli taşımaktadır.

2.3 Farmakokinetik Özellikleri

Lornoksikam, oral uygulamadan sonra hızla ve tamamen emilir. 4 mg'lık bir dozun ardından yaklaşık 2,5 saat içinde 270 ng/mL'lik pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Günde iki kez 2 ila 6 mg'lık dozaj aralığında lineer farmakokinetik özellikler sergiler. Lornoksikamın emilimi, gıda alımıyla gecikir ve biyoyararlanımı marjinal olarak azalır (%20). Bazı bireylerde gecikmiş ilaç eliminasyonu ile ilişkili yüksek plazma konsantrasyonları, lornoksikam metabolizmasının bireyler arası değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanan lornoksikamın görünür dağılım hacmi düşüktür (0,2 L/kg). Bu, ilacın vücut sıvıları ve dokularında sınırlı bir dağılım gösterdiğini, ancak sinovyal sıvı gibi perivasküler interstisyel boşluklara kolayca nüfuz edebildiğini gösterir. Lornoksikam, karaciğerde sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla başlıca inaktif metaboliti olan 5'-hidroksi-lornoksikama metabolize edilir. Atılımı, renal (%42) ve fekal (%51) yollarla

gerçekleşir. Terminal plazma eliminasyon yarı ömrü 3 ila 5 saat olup, bu kısa yarı ömür ilacın birikme riskini azaltır ve dozaj rejimlerinin esnekliğini artırır (Balfour ve ark. 1996).

İleri yaş veya böbrek yetmezliği olan hastalarda lornoksikamın farmakokinetiği önemli ölçüde değişmemiştir. Ancak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda inaktif metabolit birikimi meydana gelmiştir. Bu durumda, ilacın dozaj ayarlamaları ve dikkatli izleme gerekebilir. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, artmış enterohepatik sirkülasyon azalmış renal eliminasyonu telafi edebilir. (Gupta ve Raghunandan, 2018).

2.4 Klinik Etkinlik ve Kullanım Alanları

Lornoksikam, akut ağrı yönetiminde etkili bir analjezik olarak geniş çapta incelenmiştir. Özellikle postoperatif ağrı kontrolünde, opioidlerin yan etkilerinden kaçınmak veya bu etkileri azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Mowafi ve ark. (2012) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, lornoksikamın postoperatif ağrı kontrolünde parasetamol ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu ve morfin tüketimini azalttığını bildirmiştir.

Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde lornoksikamın etkinliği üzerine yapılan çalışmalar, ilacın semptomları hafifletmede ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğunu göstermektedir. Frizziero ve ark. (2002) , romatoid artritli hastalarda lornoksikamın uzun dönem etkinliği ve güvenliği değerlendirmiştir. Çalışma, farklı dozajlarda (4 mg veya 8 mg günde iki kez ve 4 mg günde üç kez) lornoksikamın 6 ila 12 ay süreyle uygulanmasını içermektedir. Sonuçlar, lornoksikamın uzun dönem tedavide iyi bir güvenlik profili ve terapötik etkinlik sunduğunu rapor etmiştir.

Son dönemde, lornoksikamın kanser ağrısı yönetiminde kullanımı da araştırılmaktadır. Saračević ve ark. (2013), lornoksikam ve tramadol kombinasyonunun antinositif etkilerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, bu kombinasyonun ağrı eşiğini artırarak analjezik etkinliği artırabileceğini göstermektedir. Lornoksikamın nöropatik ağrı üzerindeki etkileri de incelenmektedir. Hanedan ve ark. (2025), sıçanlarda oluşturulan nöropatik ağrı modelinde, farklı non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAID'lerin) etkinliğini değerlendirmiştir. Lornoksikamın, nöropatik ağrı yönetiminde potansiyel bir ajan olabileceği belirtilmiştir.

Lornoksikam üzerine yapılan güncel çalışmalar, ilacın mevcut kullanım alanlarının yanı sıra yeni potansiyel uygulamalarını da işaret etmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, kanser tedavisi ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi alanlarda lornoksikamın rolü araştırılmaktadır. Inflamasyonun nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Lornoksikamın anti-inflamatuvar özellikleri, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında potansiyel terapötik etkileri araştırılmaktadır. Rawal ve ark. (2010), lornoksikamın hayvan modellerinde nöroinflamasyonu azalttığını ve bilişsel fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir.

Lornoksikamın COX-2 inhibisyonu yoluyla tümör büyümesini ve metastazı engelleyebileceği önerilmektedir. Hanedan ve ark. (2025), lornoksikamın in vitro olarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiğini bildirmiştir. Bu bulgular, ilacın onkolojik tedavilerde adjuvan bir ajan olarak potansiyelini göstermektedir. Ancak, NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkileri göz önüne alındığında, bu alandaki uygulamalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

2.5 Lornoksikam Tayinine Yönelik Çalışmalar

Lornoksikam tayinine yönelik yapılan literatür araştırmasında farmasötik formlar, serum veya plazma, farmasötik ürün geliştirme araştırmaları diğer oksikam grubu ilaçların varlığında tayine yönelik çeşitli araştırma makaleleri bulunmakla birlikte, bu tez çalışması kapsamında lornoksikamın farmasötik tablet formunda yapılmış olan çalışmalar kapsama alınmıştır.

2.5.1 Lornoksikamın Spektroskopik Yöntemlerle Tayini

Spektroskopik teknikler, hızlı, hassas ve non-invaziv olmaları nedeniyle ilaç analizlerinde önemli bir yer tutmaktadır. Lornoksikam üzerine yapılan spektroskopik çalışmalar, ilacın kimyasal ve fiziksel özelliklerinin derinlemesine anlaşılmasına yardımcı olmuş ve farmasötik analizlerde güvenilir ve etkili yöntemlerin geliştirilmesine olanak tanımıştır. Bu çalışmalar, ilacın kalite kontrol süreçlerinin iyileştirilmesi, yeni formülasyonların geliştirilmesi ve klinik etkinliğinin artırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Spektroskopik analiz yöntemleri, lornoksikam ve diğer oksikam türevlerinin farmasötik preparatlarda tayini amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir.

Nemutlu ve ark. (2005), lornoksikamın tablet ve enjeksiyon formülasyonlarında kantitatif analizini gerçekleştirmek amacıyla sıfır ve birinci türev UV spektrofotometrik

yöntemler geliştirmiştir. Her iki yöntemde de çözeltiler 0.05 N NaOH içinde hazırlanmış, sıfır türev yöntemiyle 376 nm'de, birinci türev yöntemiyle ise 281 ve 302 nm dalga boylarında ölçümler yapılmıştır. Geliştirilen yöntemlerin doğrusal çalışma aralıkları sıfır türev için 0.5–35 mg/mL, birinci türev için 0.2–75 mg/mL olarak belirlenmiştir. Her iki yöntem, seçicilik, doğruluk, hassasiyet, tekrarlanabilirlik, sağlamlık ve dayanıklılık gibi validasyon kriterlerine göre başarıyla değerlendirilmiş; farmasötik preparatlarda lornoksikamın hızlı ve güvenilir bir şekilde tayini için uygun alternatifler olarak sunulmuştur.

Taha ve ark. (2006), lornoksikamın farmasötik preparatlardaki miktar tayini için basit, hızlı ve duyarlı bir spektrofotometrik yöntem geliştirmiştir. Çalışmada, 7-kloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol (NBD-Cl) reaktifi ile alkali ortamda gerçekleştirilen türevlendirme reaksiyonu esas alınmıştır. Bu türevlendirme sonucunda floresan özellik kazanan ürünün ölçümleri, 470 nm eksitasyon ve 535 nm emisyon dalga boylarında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonrası oluşan sarı renkli çökelti, spesifik bir türevin oluştuğunu göstermiştir. Yöntem, 0.001–0.01 mg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal sonuçlar vermiş, geri kazanım değerleri yüksek bulunmuş ve tablet formülasyonlarında başarıyla uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda yöntem, duyarlılığı, özgüllüğü ve kolay uygulanabilirliği sayesinde farmasötik kalite kontrol analizleri için uygun bir alternatif olarak önerilmiştir.

Abdel-Wadood (2008) tarafından geliştirilen çalışmada, oksikam türevi non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardan tenoksikam, piroksikam ve lornoksikamın spektrofotometrik olarak tayini için özgün ve duyarlı bir yöntem sunulmuştur. Bu yöntem, asidik ortamda potasyum bromat ($KBrO_3$) kullanılarak gerçekleştirilen oksidatif hidroliz sonucunda, bu bileşiklerin 2-aminopiridin türevine dönüşümüne dayanır. Oluşan 2-aminopiridin bileşiğı, 305 nm'de uyarılan ve 365 nm'de emisyon veren karakteristik bir floresans sinyali üretir. Lornoksikam için doğrusal çalışma aralığı 0.060–0.400 μ g/mL olarak belirlenmiş ve yöntemin saptama sınırı (LOD) 17.17 ng/mL, tayin sınırı (LOQ) ise 57.21 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Hazırlanan standart çözeltiler, uygun metanol-su karışımı ile seyreltilmiş ve ışık hassasiyetine karşı alüminyum folyo ile korunarak 4 °C'de saklanmıştır. Yöntem, lornoksikam içeren film kaplı tablet ve liyofilize flakon formülasyonlarına başarıyla uygulanmış, %96.82–99.76 oranında geri kazanım değerleri elde edilmiştir. Ayrıca, ilaçla zenginleştirilmiş idrar örneklerinde de geçerli sonuçlar verdiği ve biyolojik örneklerdeki girişimlerin etkili bir şekilde

uzaklaştırılabildiği gösterilmiştir. USP kriterlerine göre valide edilen bu yöntem; hassasiyeti, seçiciliği, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı ile farmasötik kalite kontrol laboratuvarlarında ve klinik analizlerde kullanılmaya uygun bir alternatif olarak önerilmektedir.

Tablo 2.1

Lornoksikam tableterinde Spektroskopik Yöntemlerle yapılan analizler

Analitik Yöntem	Matriks	Numune Hazırlama Yöntemi	Kalibrasyon Aralığı	Kaynakça (Yıl)
Sıfır ve Birinci türev UV Spektrofotometri	Tablet, ampul	Tablet/ampul çözünme, 0.05 N NaOH ortamında ölçüm	0.5 - 35 mg/mL (Zero), 0.2 - 75 mg/mL (First)	Nemutlu ve ark. (2005)
Spektroflorimetri (KBrO ₃)	Tablet	Asidik hidroliz +oksidatif KBrO ₃	0.000015–0.0005 mg/ml	Abdel-Wadood (2008)
Spektroflorimetri (NBD-Cl)	Tablet	Reaksiyon+çökelti	0.001-0.01mg/ml	Taha ve ark. (2006)

2.5.2 Lornoksikamın Spektroskopik Yöntemlerle Karakterizasyonu

Zhang ve ark. (2013), lornoksikamın iki farklı polimorfik formunu (Form I ve Form II) hazırlamış ve bu formları çeşitli tekniklerle karakterize etmiştir. Çalışmada, FTIR spektroskopisi kullanılarak amorf ve kristal formlar arasındaki karakteristik bant kaymaları ve yoğunluk farklılıkları analiz edilmiştir. Özellikle, N-H ve C=O gerilme titreşimlerinde gözlenen değişiklikler, farklı kristal formların tanımlanmasında kullanılmıştır. Bu tür çalışmalar, lornoksikamın katı hal özelliklerinin anlaşılması ve farmasötik formülasyonların geliştirilmesi açısından önemlidir.

Raman spektroskopisi, moleküllerin titreşimsel enerji seviyelerindeki değişimleri inceleyen bir tekniktir. Lornoksikamın Raman spektroskopisi ile analizi, ilacın kimyasal yapısının ve farmasötik preparatlardaki saflığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Guncel bir çalışmada, Almotairi ve ark. (2022), lornoksikam içeren tabletlerin Raman spektroskopisi ile doğrudan analizini gerçekleştirmişlerdir. Çalışma, Raman spektroskopisi kullanılarak lornoksikamın farklı katı dozaj formülasyonları karakterize edilmiştir. İlaç ve yardımcı maddelerin karakteristik Raman bantları tanımlanmış ve bu bantların konsantrasyon değişimlerine göre artış veya azalış gösterdiği belirlenmiştir.

Bu sonuçlar, Raman spektroskopisinin lornoksikamın kantitatif analizinde güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, Raman görüntüleme teknikleri kullanılarak lornoksikamın tablet içerisindeki dağılımının homojenliği incelenmiştir. Bu tür analizler, farmasötik üretim süreçlerinin optimizasyonunda ve ürün kalitesinin artırılmasında değerli bilgiler sağlamaktadır. NMR spektroskopisi, organik moleküllerin kimyasal yapılarının detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır. Lornoksikamın NMR spektroskopik analizleri, ilacın yapısal doğrulanması ve olası safsızlıkların tanımlanması için kullanılmaktadır. Rawal ve ark. (2010), lornoksikamın proton (^1H) ve karbon (^{13}C) NMR spektrumlarını detaylı bir şekilde analiz etmiş ve tüm proton ve karbon atomlarına ait kimyasal kaymaları belirlemiştir. Bu çalışma, lornoksikamın sentezi sırasında oluşabilecek yan ürünlerin ve safsızlıkların tespitinde önemli bir referans sağlamaktadır. Ayrıca, NMR spektroskopisi kullanılarak lornoksikamın farklı çözücülerdeki çözünürlük ve konformasyonel değişimleri incelenmiştir.

Lornoksikamın biyoyararlanımını artırmak amacıyla geliştirilen nanopartikül taşıyıcı sistemler, floresans spektroskopisi ile karakterize edilmektedir. Bu yöntem, ilacın nanopartiküllere yüklenme verimliliğinin ve in vitro salım profillerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Güncel bir çalışmada, lornoksikamın biyoyararlanımını artırmak ve gastrointestinal yan etkilerini azaltmak amacıyla Kumar ve ark. (2023), polilaktik-koglikolik asit (PLGA) nanopartiküllerinin transdermal ilaç taşıma sistemlerinde kullanım potansiyelini incelemiş ve bu sistemlerin kontrollü salım sağlayarak ilacın terapötik etkisini artırabileceğini belirtmiştir. Çalışmada, PLGA'nın biyobozunur yapısı, biyoyumluluğu ve ilaç salım kinetiklerine etkisi ayrıntılı şekilde değerlendirilmiş; bu yapıların özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) için uygun taşıyıcılar olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda, lornoksikamın hedefe yönelik taşıma sistemleriyle formüle edilmesi, hem etkinlik hem de güvenlik profili açısından önemli bir gelişme potansiyeli taşımaktadır. Bu çalışma, lornoksikamın hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinin geliştirilmesinde önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir.

2.5.3 Kromatografik Yöntemler

Lornoksikam üzerine kromatografik yöntemlerle yapılan güncel çalışmalar, ilacın farmasötik analizlerinde yüksek hassasiyet ve güvenilirlik sağlayan yöntemlerin geliştirilmesine ve uygulanmasına önemli katkılar sunmuştur. Aşağıda detaylı bilgileri

sunulan kromatografik teknikler, lornoksikamın miktar tayini, stabilite değerlendirmesi ve safsızlık analizi için etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bu alışmalar, lornoksikamın farmasötik kalite kontrol süreçlerinin iyileştirilmesine, klinik uygulamalarının optimize edilmesine ve hasta güvenliğinin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), lornoksikamın farmasötik preparatlardaki miktar tayini ve biyolojik örneklerdeki düzeylerinin izlenmesi için en yaygın kullanılan kromatografik tekniktir. HPLC'nin yüksek hassasiyet, seçicilik ve tekrarlanabilirlik özellikleri, lornoksikam analizlerinde tercih edilmesini sağlamaktadır. Lornoksikamın analizinde kullanılan kromatografik yöntemlerin validasyonu, elde edilen sonuçların güvenilirliği ve uluslararası kalite standartlarına uygunluğunun sağlanması açısından kritik öneme sahiptir. Çeşitli alışmalarda, ICH Q2(R1) kılavuzlarına uygun olarak metot validasyonu gerçekleştirilmiş ve parametreler detaylı bir şekilde rapor edilmiştir. Güncel çalışmalarda, ters faz HPLC yöntemleri kullanılarak lornoksikamın farmasötik formölasyonlardaki miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

Joseph-Charles ve Bertucat (2000), lornoksikam ve diğer oksikam türevlerinin farmasötik formlarda eşzamanlı tayini için izokratik koşullarda bir RP-HPLC yöntemi geliştirmiştir. Analizler, Lichrosphere RP-18 kolon (125 × 4 mm, 5 µm) üzerinde gerçekleştirilmiş ve mobil faz olarak Tris-asetik asit tamponu, tetrabutylamonyum reaktifi, tetrahidrofuran (THF) ve asetonitril (ACN) karışımı (705:15:70:210, h/h) kullanılmıştır. İç standart olarak izoksikam kullanılmış ve dedeksiyon 360 nm'de yapılmıştır. Lornoksikam için doğrusal aralık 0.005–0.011 mg/mL olup, korelasyon katsayısı 0.9998 olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntem yüksek ayırma gücü, kısa analiz süresi ve iyi tekrarlanabilirlik özellikleri göstermiştir. Düşük tayin sınırları ve yüksek geri kazanım değerleri sayesinde yöntem, kalite kontrol ve stabilite testlerinde güvenilir bir alternatif sunmaktadır.

Patil ve ark. (2009), lornoksikamın tablet formölasyonlarında tayini ve stabilite değerlendirmesi amacıyla geçerli, seçici ve duyarlı bir stabilite göstergeli RP-HPLC yöntemi geliştirmiştir. Analizler, Zorbax SB C18 kolon (75 mm × 4.6 mm, 3.5 µm) kullanılarak izokratik koşullarda gerçekleştirilmiş; mobil faz olarak %0.05 triflorasetik asit içeren su ve asetonitril karışımı (70:30, h/h) tercih edilmiştir. Lornoksikamın dedeksiyonu 290 nm'de yapılmış ve kalibrasyon eğrisi 0.01–0.2 mg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal bulunmuştur. Yöntem; asidik, bazik, oksidatif, fotolitik ve termal

stres koşulları altında bozunma ürünlerinden ana bileşiği başarıyla ayırt edebilmiş ve bu yönüyle stabilite indikatör özelliğini kanıtlamıştır. Validasyon parametreleri ICH yönergelerine uygun olarak değerlendirilmiş; doğruluk, tekrarlanabilirlik ve özgüllük açısından yüksek güvenilirlik sergilemiştir. Bu çalışma, lornoksikamın kalite kontrol ve raf ömrü analizleri için uygun kromatografik yaklaşım sunmaktadır.

Jain ve ark. (2013), tablet formülasyonlarında parasetamol ve lornoksikamın eş zamanlı tayini ve lornoksikamın bozunma ürünlerinin karakterizasyonu amacıyla, ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmiştir. Analizler, Inertsil ODS 3V C18 kolonu (250 × 4.6 mm, 5 µm) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak 0.02504 M tampon çözelti:metanol (45:55, h/h) kullanılmış, akış hızı 1.5 mL/dk, saptama dalga boyu ise 290 nm olarak belirlenmiştir. Parasetamol ve lornoksikamın alıkonma süreleri sırasıyla 2.45 dakika ve 9.40 dakika olarak gözlenmiştir. Geliştirilen yöntem, bu iki bileşiğin tabletlerdeki eş zamanlı miktar tayini için uygun bulunmuştur. Yöntem, ICH (Uluslararası Uyum Konseyi) kılavuzlarına göre valide edilmiş olup; doğrusallık, doğruluk, tekrarlanabilirlik (kesinlik), sağlamlık ve zorlanmış bozunma çalışmaları kapsamında değerlendirilmiştir. Doğrusallık aralıkları, parasetamol için 249.09 – 747.29 µg/mL ($r^2 = 0.9999$) ve lornoksikam için 4.0125 – 12.0375 µg/mL ($r^2 = 0.9999$) olarak bildirilmektedir. Tabletlerden elde edilen geri kazanım oranları %98–102 arasında bulunmuş, bu da yöntemin yüksek doğruluğunu göstermiştir. Zorlanmış bozunma çalışmaları kapsamında, lornoksikamın çözelti halinde alkali hidrolitik ve oksidatif strese karşı duyarlı (dayanıksız) olduğu, asidik hidroliz, fotolitik ve termal stres koşullarına (hem katı hem çözelti formunda) karşı stabil olduğu belirlenmiştir. Oluşan bozunma ürünleri, elektrosprey iyonizasyon time-of-flight kütle spektrometrisi (ESI-TOF-MS), Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ve İnfrared (IR) Spektroskopisi kullanılarak tanımlanmıştır. Elde edilen bulgulara dayanarak muhtemel bir bozunma yolu önerilmiştir. Lornoksikam için saptama sınırı (LOD) 0.193 µg/mL, tayin sınırı (LOQ) ise 0.638 µg/mL; parasetamol için saptama sınırı (LOD) = 2.768 µg/mL ve tayin sınırı (LOQ) = 9.137 µg/mL olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, geliştirilen RP-HPLC yöntemi; hassas, doğru, tekrarlanabilir ve stabilite gösterici özellikte olup, parasetamol ve lornoksikamın birlikte bulunduğu farmasötik preparatların rutin kalite kontrol analizlerinde güvenle kullanılabilir..

Karunakaran ve ark. (2014), lornoksikamın tablet formülasyonlarındaki stabilitesini değerlendirmek amacıyla geçerli ve duyarlı bir RP-HPLC yöntemi geliştirmiştir. Yöntem, izokratik koşullarda C18 kolon (250 mm × 4.6 mm, 5 µm) kullanılarak uygulanmış, mobil faz olarak %1 asik asit ve metanol karışımı (35:65, h/h) tercih edilmiştir. Dedeksiyon 381 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiş olup, yöntem 0.004–0.012 mg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal sonuçlar vermiştir. Lornoksikam, asidik, bazik, oksidatif, fotolitik ve termal koşullar altında stres testlerine tabi tutulmuş ve yöntemin stabilite indikatör karakteri başarıyla ortaya konmuştur. Validasyon çalışmaları ICH yönergelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiş; yöntem doğruluk, kesinlik, özgüllük ve dayanıklılık açısından başarılı bulunmuştur. Bu yönüyle yöntem, lornoksikam içeren farmasötik ürünlerin kalite kontrolü ve stabilite değerlendirmesi için güvenilir bir analitik araç olarak önerilmektedir.

Talluri ve ark. (2015), parasetamol ve lornoksikam içeren kombinasyon tabletlerinin eşzamanlı tayini için validasyonu yapılmış iki analitik yöntem geliştirmiştir: ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve UV-görünür bölge spektrofotometri (UV-Vis). RP-HPLC yöntemi, Kromasil C18 kolon (250 mm × 4.6 mm, 5 µm) kullanılarak izokratik koşullarda uygulanmıştır. Mobil faz olarak, pH 3.5'e o-fosforik asitle ayarlanmış 0.02 M potasyum dihidrojen fosfat tamponu ile asetronitril karışımı (55:45, h/h) tercih edilmiş, akış hızı 1.0 mL/dk olarak ayarlanmıştır. Lornoksikam için doğrusal kalibrasyon aralığı 0.001–0.020 mg/mL olarak belirlenmiş, saptama 290 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. UV-Vis yöntemi ise aynı kombinasyon ürününde çoklu absorpsiyon düzeltme teknikleri kullanılarak uygulanmış ve her iki yöntem de doğruluk, hassasiyet ve tekrarlanabilirlik açısından ICH yönergelerine uygun şekilde valide edilmiştir. Çalışma, iki yöntem arasında yüksek korelasyon göstermiş olup, her iki yaklaşımın da kalite kontrol amaçlı kullanım için uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Abdellatif ve ark. (2020), ghee (safılaştırılmış süt yağı) olarak bilinen bufalo sütü yağ fazında lornoksikam kalıntılarının izlenmesine yönelik izokratik koşullarda çalışan bir HPLC-UV yöntemi geliştirmiştir. Analizler, Brownlee RP-C18 kolon (250 × 4.6 mm, 5 µm) kullanılarak gerçekleştirilmiş; mobil faz olarak metanol ve 15 mM sodyum asetat tamponu karışımı (55:45, h/h) tercih edilmiştir. Saptama 378 nm dalga boyunda yapılmış olup, kalibrasyon aralığı 0.00001–0.1 mg/mL olarak belirlenmiştir. Numune

hazırlığında, yağlı matrislerde ilaç kalıntılarının tespiti için sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği uygulanmıştır. Yöntem, düşük tespit sınırı, yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermiş; veteriner ilaç kalıntılarının izlenmesinde etkin bir araç olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma, HPLC-UV sistemlerinin sadece farmasötik formlarda değil, aynı zamanda kompleks biyolojik ve gıda matrislerinde de güvenilir analiz sağlayabileceğini göstermektedir.

HPLC yöntemi kullanılarak lornoksikamın stres koşulları altında degradasyonun incelendiği bir diğer çalışmada, zorlanmış bozunma koşulları altında (asidik, bazik, oksidatif, termal ve fotolitik stres) lornoksikamın stabilitesi incelenmiş ve bozunma ürünlerini başarıyla ayrılmıştır (Zhang ve ark., 2012). Geliştirilen HPLC yöntemi ile, lornoksikamın ve oluşan bozunma ürünlerinin birbirinden etkili bir şekilde ayrılmasını sağlamıştır. Bu tür çalışmalar, ilaç stabilitesinin değerlendirilmesi ve uygun depolama koşullarının belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

El-Yazbi ve ark. (2022), lornoksikam ve parasetamolün beş bozunma safsızlığı ve toksik safsızlıklarıyla birlikte eşzamanlı kantitatif belirlenmesi için seçici bir HPLC-DAD yöntemi geliştirmiştir. Gradient elüsyon modu kullanılarak, analitler etkili bir şekilde ayrılmış ve düşük konsantrasyonlarda bile tespit edilmiştir. Yöntem, doğrusal aralık, saptama ve tayin sınırları, sağlamlık, doğruluk, kesinlik ve özgünlük gibi parametreler açısından valide edilmiştir. Bu tür analizler, farmasötik üretim süreçlerinin kontrolünde ve ürünlerin güvenliğinin sağlanmasında hayati öneme sahiptir.

Tablo 2.2

Lornoksikam tabletlerinde kromatografik yöntemlerle yapılan analizler

Kromatografik Yöntem	Matriks	Kolon	Hareketli faz	Doğrusal Aralık	Kaynakça (Yıl)
RP-HPLC	Farmasötik form	Lichrosphere RP-18, 125 × 4 mm, 5 µm	Tris-asetik asit tamponu + tetrabutylamonyum reaktifi + THF + ACN (705:15:70:210, h/h)	0.005 – 0.011 mg/mL	Joseph-Charles ve Bertucat (2000)
RP-HPLC	Tablet	Zorbax SB C18 75 mm × 4.6 mm, 3.5 µm	%0.05 triflorasetik asit (sulu):asetonitril (70:30, h/h)	0.01–0.2 mg/ml	Patil ve ark. (2009)
RP-HPLC (C18)	Tablet	C18 250 mm × 4.6 mm, 5 µm	Asetonitril ve 0.01 M potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄) tamponu (pH 3.0) karışımı, %45:55 (h/h)	0.004 – 0.020 mg/mL	Jain ve ark. (2013)
RP-HPLC	Tablet	C18 (250 mm	Asik asit (1%) ve	0.004 –	Karunakaran

(stability)		× 4.6 mm iç çap, 5 µm partikül boyutu)	metanol karışımı (35:65, h/h)	0.012 mg/mL	ve ark. (2014)
RP-HPLC & UV-Vis	Tablet	Kromasil C18, 250 mm × 4.6 mm, 5 µm partikül boyutu	0.02 M potasyum dihidrojen fosfat tamponu (pH 3.5, ortofosforik asitle ayarlanmış) : asetonitril = 55:45 (h/h)	0.001 – 0.020 mg/mL	Talluri ve ark. (2015)
HPLC-UV (izokratik)	Buffola sütü (yağ fazı – ghee)	Brownlee RP- C18 (250 × 4.6 mm, 5 µm)	Metanol : 15 mM sodyum asetat (55:45, h/h)	0.00001 – 0.1 mg/mL	Abdellatif ve ark. (2020)
RP-HPLC	Tablet	µBondapak C18 kolon (250 mm × 4.6 mm, 10 µm partikül boyutu)	Asetonitril : 0.05 M sodyum asetat tamponu (pH 5.0, ortofosforik asitle ayarlanmış) Oran: 40:60 (h/h) Akış hızı: 2.0 mL/dk	0.002 – 0.012 mg/mL	El-Yazbi ve ark. (2022)

2.5.3 Elektrokimyasal Yöntemler

Bozal ve Uslu (2010) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada, lornoksikamın elektrokimyasal oksidasyon mekanizması cam karbon (GC) ve bor katkılı elmas (BDD) elektrotlar üzerinde araştırılmış; diferansiyel puls voltammetri (DPV) ve kare dalga voltammetri (SWV) teknikleri kullanılarak hem farmasötik formlarda hem de insan serumunda tayini gerçekleştirilmiştir. Çalışmada elde edilen voltametrik sinyaller, lornoksikamın tek bir irreversibl oksidasyon piki verdiğini ortaya koymuştur. Deneysel parametreler (pH, tarama hızı, tampon tipi) optimize edilerek yöntem performansı değerlendirilmiş ve kalibrasyon eğrileri, GC elektrot için $4.0 \times 10^{-7} - 2.0 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, BDD elektrot için ise $6.0 \times 10^{-7} - 1.0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ aralığında doğrusal bulunmuştur. Bu çalışma, elektrot materyalinin seçiminin analitik duyarlılığı ve tayin sınırını doğrudan etkilediğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Khaled ve ark. (2015) ise, lornoksikam ve diğer oksikam türevlerinin tayini için fonksiyonelize edilmiş çok duvarlı karbon nanotüp/β-siklodekstrin (FMWCNTs/β-CD) nanokompozitleri içeren tek kullanımlık baskılı potansiyometrik sensör geliştirmiştir. Çalışmada geliştirilen sensör, hem toplu analiz hem de akış enjeksiyon analiz (FIA) koşullarında değerlendirilmiş ve $10^{-6} - 10^{-2}$ mol L⁻¹ konsantrasyon aralığında Nernst eğimine uygun (~60 mV/decade) doğrusal yanıtlar vermiştir. Ayrıca geliştirilen sensörlerin farmasötik preparatlarda ve biyolojik örneklerde (plazma ve idrar) başarıyla uygulanabildiği gösterilmiştir. Karbon nanotüp katkılı sensörlerin yüksek iletkenlik,

kısa yanıt süresi ve uzun raf ömrü gibi özellikleri sayesinde potansiyometrik analizde önemli bir alternatif sunduğu belirtilmiştir.

Matvieiev ve ark. (2022), bor katkılı elmas elektrot (BDD) içeren yeni bir ekran baskılı sensör geliştirerek, bu sensörü lornoksikamın voltametrik tayini için başarıyla uygulamıştır. Çalışmada geliştirilen sensör, hem tek kullanımlık hem de düşük maliyetli oluşuyla dikkat çekmekte olup, BDD'nin geniş potansiyel aralığı, düşük zemin akımı ve kimyasal dayanıklılık gibi üstün elektrokimyasal özelliklerini taşımaktadır. Analizler, Britton–Robinson tamponu (pH 3) kullanılarak diferansiyel puls voltametri (DPV) ile gerçekleştirilmiştir. Yöntem, farmasötik tablet örneklerinde doğrudan ölçüm yapılmasına olanak tanımış ve 9×10^{-8} mol L⁻¹ (yaklaşık 0.00002 mg/mL) düzeyine kadar düşük saptama sınırı elde edilmiştir. Geliştirilen sensör, kısa analiz süresi, yüksek hassasiyet ve geniş potansiyel aralığı gibi avantajları sayesinde lornoksikamın güvenilir ve hassas tayininde etkili bir alternatif sunmuştur.

Tablo 2.3*Lornoksikam tabletlerinde elektroanalitik yöntemlerle yapılan analizler*

Analitik Yöntem	Matriks	Numune Hazırlama Yöntemi	Kalibrasyon Aralığı	Kaynakça (Yıl)
DPV & SWV (GC ve BDD elektrot)	Tablet, spiked serum	Protein çöktürme (serum), tablet çözünme; GC/BDD elektrotlarında voltammetrik analiz	GC Elektrot ($4 \times 10^{-7} - 2 \times 10^{-5}$ M): 0.00015 – 0.00744 mg/mL BDD Elektrot ($6 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-4}$ M): 0.00022 – 0.03718 mg/mL	Bozal ve Uslu (2010)
Potansiyometrik sensör	Tablet, serum	Doğrudan ölçüm	0.0003718 mg/mL- 3.718 mg/mL ($1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-2}$ mol/L)	Khaled ve ark. (2015)
Potansiyometrik (BDD)	Tablet	Doğrudan ölçüm	0.00002 – 0.0025 mg/mL	Matvieiev ve ark. (2022)

2.6 Kapiller Elektroferez

Kapiler elektroferez (KE), analitlerin elektrik alan altında kapiler bir tüp içerisinde hareket ettirilerek ayrılmasını sağlayan yüksek çözünürlüklü bir ayırma tekniğidir. KE, moleküllerin elektroforetik hareketliliklerine göre ayrılmasına dayanmaktadır ve farmasötik analizlerde geniş bir uygulama alanı bulmuştur (Abdul Keyon ve ark. 2024). Bu teknik, yüksek verimlilik, kısa analiz süreleri, düşük numune ve reaktif tüketimi gibi avantajları nedeniyle geleneksel kromatografik yöntemlere alternatif olarak kabul edilmektedir.

KE'nin temel prensibi, moleküllerin yük, boyut ve şekillerine bağlı olarak farklı hızlarda göç etmelerine dayanır. Kapiler tüpün iç yüzeyinde oluşan elektroosmotik akış (EOA), nötr ve yüklü moleküllerin kapiler boyunca hareketini sağlar. Bu sayede, pozitif ve negatif yüklü iyonlar aynı yönde hareket ederek ayrılır (Tsuda, 1987).

Kapiler elektroferez, farmasötik ürünlerin analizinde kullanılan alternatif bir tekniktir ve kromatografik yöntemlerle kombine edilerek daha kapsamlı analizler yapılabilir. CE, yüksek ayırma gücü ve düşük numune ve reaktif tüketimi gibi avantajlara sahiptir.

Kapiler elektroforez ile son zamanlarda yapılan farmasötik analizlerin bir derlemesi Suntornsuk (2007) tarafından bildirilmiştir. Kapiler zon elektroforez tekniğinin yanı sıra diğer KE tekniklerinin farmasötik analizdeki yaygın kullanımını içeren bu derlemede özellikle non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ'ler) analizinde KE için yüksek çözünürlük, duyarlılık, hızlı ve güvenilir sonuçlar eldesi vb üstünlükleri belirtilmektedir. Bu yöntemler, ilacın saf formunun yanı sıra tablet ve enjeksiyon gibi farklı dozaj formlarında da uygulanabilmektedir. KE, farmasötiklerin olası bozunma ürünleri ve safsızlıkları ile birlikte tayinini mümkün kılarak kalite kontrol süreçlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. KE'nin avantajları arasında yüksek ayırma verimliliği, düşük numune ve reaktif tüketimi, kısa analiz süreleri ve çevre dostu olması sayılabilir. Ayrıca, yöntem geliştirme aşamasında parametrelerin kolaylıkla optimize edilebilmesi ve otomasyona uygun olması da önemli avantajlarından (Kukusamude ve ark. 2014).

2.6.1 Kapiler Elektroforez Cihazının Donanımı

Kapiler elektroforez (KE), analitik kimya ve biyokimya alanlarında moleküllerin ayrıştırılması ve analizi için kullanılan yüksek çözünürlüklü ve hassas bir teknik olup, ince çaplı kapilerler içerisinde elektrik alan uygulanmasıyla gerçekleştirilir. KE cihazının donanımı ve ayırma mekanizması, analitik performansın ve metodun etkinliğinin temelini oluşturur (Baker, 1995). KE cihazının temel bileşenleri ve çalışma prensiplerini içeren bilgiler aşağıda sunulmaktadır.

Yüksek Voltaj Güç Kaynağı: KE'nin çalışması için gerekli olan elektrik alanını sağlayan yüksek voltaj güç kaynağı, genellikle 0 ile ± 30 kV arasında ayarlanabilir bir voltaj aralığı sunar. Güç kaynağının stabilitesi ve doğruluğu, elektroforetik ayırmanın tekrarlanabilirliği ve hassasiyeti için kritik öneme sahiptir. Modern KE cihazları, hızlı voltaj geçişlerine izin veren ve yüksek doğrulukla voltaj kontrolü sağlayan gelişmiş elektronik devrelere sahiptir.

Kapiler: KE'de kullanılan kapilerler, iç çapı genellikle 25 ile 100 mikrometre arasında olan ve uzunluğu 20 cm ile 100 cm arasında değişen ince silika tüplerdir. Kapilerlerin iç yüzeyi, silanol gruplarının varlığı nedeniyle negatif yüklüdür ve bu, elektroosmotik akışın (EOF) oluşumuna katkıda bulunur. Kapilerlerin yüzey özellikleri, analitlerin ayrımı ve elektroosmotik akışın kontrolü açısından önemlidir. Kapilerlerin iç yüzeyleri, gerektiğinde dinamik veya kovalent kaplamalarla modifiye edilerek, örn. proteinlerin ve peptitlerin analizinde adsorpsiyonun azaltılması sağlanır.

Numune Enjeksiyon Sistemi: KE'de numune enjeksiyonu, kapiler giriş ucundan gerçekleştirilir ve iki ana yöntemle yapılır: hidrodinamik enjeksiyon ve elektrokinetik enjeksiyon. Hidrodinamik enjeksiyonda, numune kapilere basınç farkı veya vakum uygulanarak alınırken, elektrokinetik enjeksiyonda elektrik alan yardımıyla numunenin kapiler içine elektroforetik etki ile girişi sağlanır. Enjeksiyon süresi ve koşulları, analiz edilen numune hacmini ve sonuçların tekrarlanabilirliğini doğrudan etkiler.

Tampon Çözelti Rezervuarları: Kapilerin her iki ucunda bulunan tampon çözelti rezervuarları, elektrik devresinin tamamlanmasını ve kapiler içerisinde uygun iyonik ortamın sağlanmasını temin eder. Tampon çözeltinin bileşimi, pH'sı ve iyonik gücü, elektroforetik hareketliliği ve elektroosmotik akışı belirler. Bu nedenle, tampon çözelti içeriğinin seçimi ve hazırlanması KE analizlerinin kritik bir parçasıdır.

Saptama Sistemi: KE'de saptama genellikle kapiler çıkış ucunda veya kapilerin ortasında gerçekleştirilir. En yaygın kullanılan dedektörler UV-Vis absorpsiyon ve floresans dedektörlerin kullanıldığı saptama sistemleridir. Kapilerin küçük hacmi ve kısa optik yol uzunluğu nedeniyle, dedektör hassasiyeti duyarlığın yüksek olmasını gerektiren analiz koşullarında sınırlayıcı bir parametre olabilir.

Kapilerin dedektör önüne konumlandırılması sırasında, dedeksiyon bölgesinde kapiler dış yüzeyi bir pencere oluşturmak için polimer kaplamadan arındırılır veya dedeksiyon sinyalini artırmak için özel optik sistemler kullanılır. Kapiler elektroforez-kütle spektrometresi (KE-MS) gibi hibrid sistemler, yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayan saptama seçenekleri sunar.

Sıcaklık Kontrol Sistemi: Kapiler içindeki sıcaklık, elektroforetik hareketlilik ve elektroosmotik akış üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Sıcaklık değişimleri, viskoziteyi ve dolayısıyla elektroosmotik akışı etkileyerek analizlerin tekrarlanabilirliğini azaltabilir. KE cihazlarında, kapilerin etrafını saran termostatlı bir ortam veya hava akışı ile sıcaklığın kontrol edilmesi sağlanır. Hassas sıcaklık kontrolü, özellikle uzun analiz süreleri veya sıcaklığa duyarlı analitler için kritiktir.

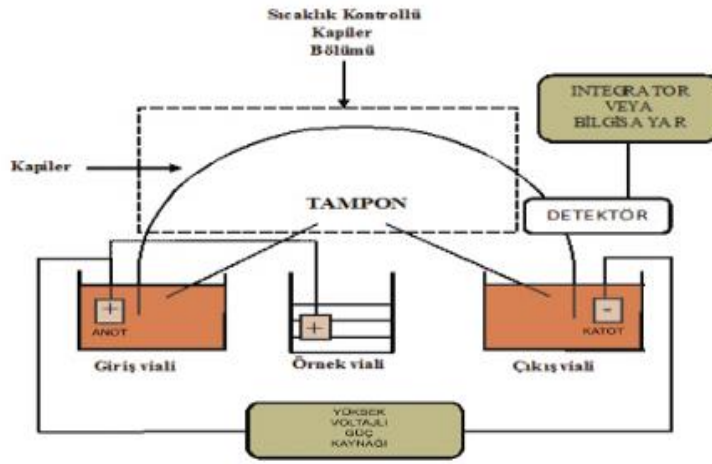
Kontrol ve Veri İşleme Yazılımı: KE cihazının çalışmasını kontrol eden ve analiz verilerini işleyen bilgisayar yazılımı, kullanıcıya metot geliştirme, veri analizi ve sonuçların raporlanması konusunda kolaylık sağlar. Modern yazılımlar, kullanıcı dostu arayüzler, otomatik pik entegrasyonu, kalibrasyon ve nicel analiz araçları sunar.

2.6.2 Kapiler Elektforezin Çalışma Mekanizması

KE'de analitlerin ayrılması, elektroforetik hareketlilik ve elektroosmotik akışın birleşik etkisiyle gerçekleşir. Elektroforetik hareketlilik, iyonların elektrik alan altında yüklerine ve boyutlarına bağlı olarak hareket etmesidir. Pozitif yüklü katyonlar katoda, negatif yüklü anyonlar anoda doğru hareket eder. Elektroosmotik akış (EOF) ise kapiler duvarındaki sabit negatif yüklerin hidratlanmış katyonlarla etkileşimi sonucu oluşan ve genel olarak anottan katoda doğru yönelen bir akıştır (Baker, 1995).

Şekil 2.2

Kapiler elektforez sistemi (Baker, 1995)



Analitlerin net hareketi, elektroforetik hareketlilikleri ve EOF'un toplam etkisiyle belirlenir. Bu nedenle, tampon pH'sı, iyonik güç, kapilerin yüzey özellikleri ve uygulanan potansiyel gibi faktörler, analizin optimizasyonunda kritik öneme sahiptir. EOF'un kontrol edilmesi, özellikle nötr moleküllerin ayrılması ve ayrımın iyileştirilmesi için stratejik bir yaklaşımdır (Baker, 1995).

2.6.3 Uygulamalar ve Avantajlar

KE, yüksek ayırma gücü, düşük numune hacmi ve reaktif tüketimi, kısa analiz süreleri ve çevre dostu olması nedeniyle geniş bir uygulama alanına sahiptir. İlaç analizleri, protein ve peptit ayrımları, nükleik asitlerin analizi, gıda ve çevre örneklerinin incelenmesi gibi alanlarda başarılı bir şekilde kullanılır (Baker, 1995).

KE'nin avantajları arasında şunlar sayılabilir:

- Yüksek Ayırma Gücü: İnce kapilerler ve yüksek elektrik alanlar sayesinde, KE'de teorik tabaka sayısı 100.000'in üzerine çıkabilir.

- Düşük Numune Hacmi: nL seviyesindeki numune hacimleriyle çalışılması, değerli veya sınırlı miktardaki örneklerin analizine olanak tanır.
- Hızlı Analiz Süreleri: Yüksek voltajlar ve kısa kapiler uzunlukları sayesinde analizler genellikle dakikalar içinde tamamlanır.
- Çevre Dostu: Düşük miktarda organik çözücü kullanılması veya hiç kullanılmaması, KE'yi yeşil kimya prensiplerine uygun hale getirir.

2.6.4 Cihaz Mekanizmasında Karşılaşılan Zorluklar ve Çözüm Önerileri

KE cihazlarının donanımı ve mekanizması üzerine yapılan çalışmalarda, bazı teknik zorluklar ve sınırlamalar da belirlenmiştir:

Kapiler Blokaaj ve Tıkanma: Numune matrisindeki partiküller veya kapiler duvarına adsorbe olan moleküller, kapiler tıkanmalarına neden olabilir. Bu durum, analizlerin kesintiye uğramasına ve sonuçların güvenilirliğinin azalmasına yol açar. Çözüm olarak, numune hazırlama adımlarının optimize edilmesi ve kapiler yüzey modifikasyonlarının kullanılması önerilmektedir (Macka ve ark. 2004).

Elektrolit ve Tampon Sistemlerinin Seçimi: Analitlerin ayırma etkinliği, kullanılan tampon çözeltisinin pH'sına, iyonik gücüne ve bileşimine bağlıdır. Uygun tampon sisteminin seçimi ve optimize edilmesi, analitlerin ayrılmasını ve pik şekillerini iyileştirir. Bu konuda yapılan çalışmalar, yeni tampon sistemlerinin ve katkı maddelerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır. (Krebs ve ark. 2023)

Isı Birikimi ve Sıcaklık Kontrolü: Yüksek voltaj uygulaması sırasında oluşan Joule ısısı, kapiler içindeki sıcaklığın artmasına ve termal gradyanların oluşmasına neden olur. Bu durum, elektroforetik hareketliliklerin değişmesine ve pik genişlemelerine yol açar. Gelişmiş soğutma sistemleri ve kapilerin termal iletkenliğinin artırılması üzerine çalışmalar devam etmektedir (Evenhuis ve ark. 2006).

2.6.5 Kapiler Elektroferez ve HPLC karşılaştırılması

KE'nin Üstünlükleri:

- Yüksek Ayırma Gücü: Teorik tabaka sayısının yüksek olması, bileşiklerin etkin bir şekilde ayrılmasını sağlar.
- Hızlı Analizler: Kısa analiz süreleri, yüksek örnekleme hızına ihtiyaç duyulan uygulamalar için idealdir.
- Düşük Numune ve Reaktif Tüketimi: Ekonomik ve çevre dostu bir yöntemdir.

- Esneklik: Farklı modların (örneğin, micellar elektrokinetik kromatografi) kullanılmasıyla çeşitli analitlerin ayrımı mümkündür.

KE'nin Sınırlamaları:

- Dedeksiyon Hassasiyeti: Kısa optik yol uzunluğu nedeniyle UV dedeksiyonunda hassasiyet sınırlıdır.
- Yüksek Yüklü Moleküllerin Analizi: Nötr ve zayıf yüklü moleküllerin ayrımı zordur.
- Kapiler Blokajları: Kapillerlerin ince olması nedeniyle tıkanma riski vardır.

HPLC'nin Üstünlükleri:

- Geniş Uygulama Alanı: Polar ve apolar geniş bir analit yelpazesinin analizine uygundur.
- Yüksek Hassasiyet: Gelişmiş dedeksiyon sistemleriyle düşük konsantrasyonların tespiti mümkündür.
- Metot Geliştirme Kolaylığı: Farklı kolon ve mobil faz seçenekleri ile metotlar kolayca optimize edilebilir.

HPLC'nin Sınırlamaları:

- Yüksek Maliyet: Cihaz ve sarf malzemeleri maliyetlidir.
- Daha Uzun Analiz Süreleri: Özellikle karmaşık numunelerde analiz süreleri uzayabilir.
- Organik Çözücü Kullanımı: Çevresel açıdan daha az sürdürülebilirdir ve solvent giderimi gerektirir.

KE ve HPLC yöntemleri, analitik kimyada vazgeçilmez araçlardır ve her biri kendi avantajları ve sınırlamalarıyla belirli uygulamalar için daha uygun olabilir. KE, yüksek ayırma gücü, hızlı analiz süresi ve düşük numune tüketimi ile ön plana çıkar ve özellikle iyonik ve polar moleküllerin analizinde etkilidir. Kromatografi ise geniş uygulama alanı, yüksek hassasiyet ve metot geliştirme esnekliği ile tercih edilir.

Uygulamanın doğası, analitlerin özellikleri, gerekli hassasiyet ve mevcut laboratuvar olanakları göz önünde bulundurularak uygun yöntem seçilmelidir. Bazı durumlarda, KE ve kromatografi yöntemleri birbirini tamamlayıcı olarak kullanılabilir ve böylece daha kapsamlı ve güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Analitik bilimlerin gelişimiyle birlikte, her iki yöntemin de teknolojik ilerlemelerle daha da etkin hale geleceği ve yeni uygulama alanlarına kapı açacağı öngörülmektedir.



3 MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kimyasallar

Lornoksikam (Abdi İbrahim İlaç San Tic A.Ş., referans standart), rutin (iç standart, IS, Sigma, Almanya), sodium tetraborat (Sigma Almanya), sodyum hidroksit (Merck, Almanya), metanol (Riedel de Haen, Almanya), disodyum hidrojen fosfat (Sigma-Aldrich, Almanya), asetik asit (Merck, Darmstadt, Almanya) ve hidroklorik asit (Merck, Darmstadt, Almanya), deneysel çalışmalar sırasında kullanılan kimyasallardır ve analitik saflıktadır. Çözeltilerin hazırlanması sırasında ultrasaf su (Milli-Q, Millipore, ABD) kullanılmıştır. Farmasötik tabletlerde analiz için 8 mg lornoksikam içerdiği bilinen XEFO RAPID® tablet (Acino, Türkiye) içerisindeki etken madde tayini için yerel bir eczaneden sağlanmıştır.

3.2 Cihazlar

Deneysel çalışmalarda kullanılan kapiler elektroforez cihazı diyot dizisi dedektör donanımlı Agilent Technologies CE7100 (ABD) firmasının ürünüdür. Çözelti pH değerlerinin ölçülmesi için Mettler Toledo Seven Compact S220 (İsviçre) pHmetre kullanılmıştır. Çözeltiler Nuvemix NM110 (Türkiye) vorteks karıştırıcı ile karıştırılmış, çözelti içinde çözünmüş gazların uzaklaştırılması için Bandelin Electronic RK510 H (Almanya) model ultrasonik banyo kullanılmıştır. Hassas tartım işlemleri Mettler Toledo XP205 (İsviçre) model hassas terazi ile gerçekleştirilmiştir.

Deneysel çalışmalarda kullanılan kapilerin (Agilent Technologies, ABD), iç yüzeyi ergitilmiş silika, toplam uzunluğu 48.5 cm, efektif uzunluğu 40 cm ve iç çapı 75 µm'dir. İlk kez kullanılan kapiler kolon sırasıyla 30 dk 1.0 M NaOH, 10 dk 0.1 M NaOH, 10 dk ultrasaf su ve 10 dk çalışma tamponu ile yıkanarak şartlandırılmıştır. Her analiz sonrası kolon 3 dk 0.1 M NaOH, 2 dk distile su ve 2 dk çalışma tamponu ile yıkanmıştır. Gün sonunda ise 10 dk 0.1 M NaOH, 5 dk distile su ve 2 dk hava ile kapiler temizlenmiştir.

Numune enjeksiyonu hidrodinamik olarak 1.0 saniye süreyle 50 mbar basınç uygulayarak gerçekleştirilmiştir.

Diyot dizisi dedektörde saptama dalga boyu, çeşitli dalga boyu değerlerinde pik varlığı ve uygunluğu değerlendirildikten sonra 380 nm dalga boyuna ayarlanmıştır.

3.3 Çalışma Tamponu

Yöntemin optimizasyonu sırasında pH 2.0–10.0 aralığında farklı tamponlar test edilmiştir. pH 2.0, pH 2.95, pH 6.92 ve pH 7.0 için fosfat tamponları pH 8.5 ve pH 9.24 için borat tamponu, kullanılmıştır. Tampon çözeltilerin her biri 50 mM stok çözelti derişiminde hazırlanmış, istenilen pH değerine hidroklorik asit veya sodyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek ayarlandıktan sonra gerekli hacme tamamlanmıştır. Çalışma tamponu pH değerinin belirlenmesi için kullanılacak olan tüm tampon çözeltileri, kullanımdan önce 0.45 µm membran filtreden süzölmüştür. Optimize koşullarda çalışma tamponu olarak seçilen pH 9.24 10 mM borat tamponu çözeltisi 100 mM sodyum tetraborat çözeltisinden (3,98g Sodyum Tetraborat Dekahidrat/100ml suda) 1/10 oranında seyreltilerek hazırlanmıştır.

3.4 Çözeltiler

Lornoksikam stok standart çözeltisi (1.18×10^{-3} M), 10 mg dolayında hassas ve tam tartılarak 25 mL hacimde balon jojeye alınmış, bir miktar metanol ve 400 µL 0.1 M NaOH eklenerek çözünmesi sağlanmış ve 25 mL hacme metanol ile tamamlanarak hazırlanmıştır. Daha sonraki seyreltmeler metanol kullanılarak yapılmıştır. Rutin, iç standart (IS) olarak seçilmiştir ve stok çözeltisi (1.47×10^{-3} M) 1,35 mg miktarda hassas tartılarak ve 1,5 mL metanolde çözünmesi sağlanarak hazırlanmıştır. IS, tüm deneysel çalışmalarda $7,35 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonda kullanılmıştır.

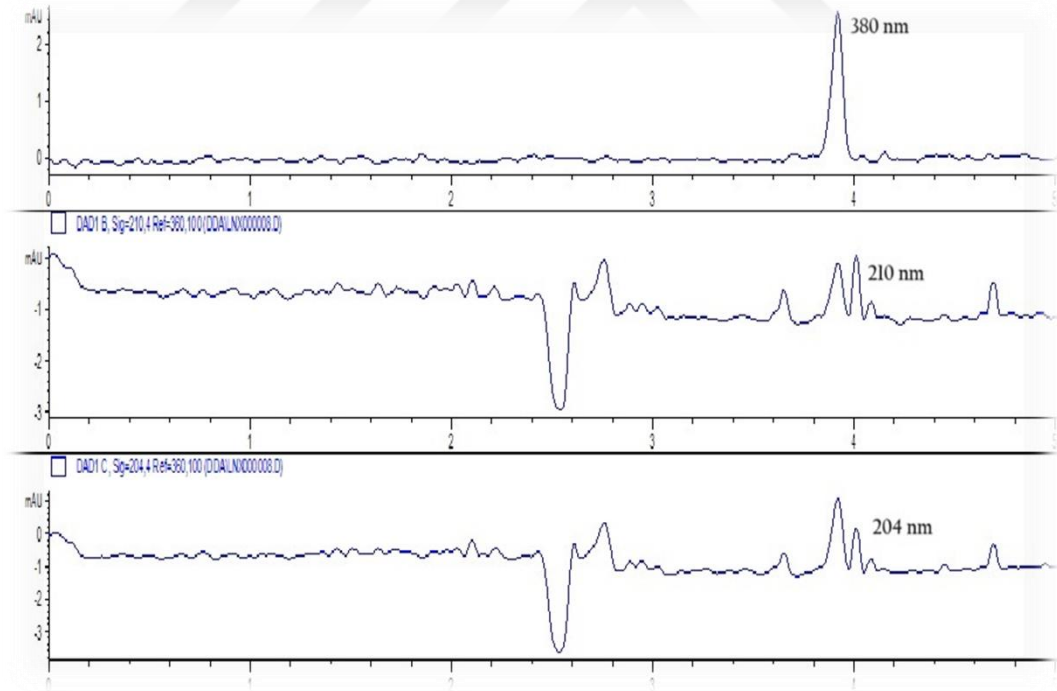
Farmasötik tablet analizleri için, 8 mg lornoksikam içerdığı bilinen XEFO RAPID® tabletlerinden 10 tablet tartılarak ortalama tablet ağırlığı 0.207 g olarak belirlenmiştir. Tablet numunesi çözeltisi, bir tablet ortalama ağırlığına karşılık gelen miktarda tam tartılarak 25 mL hacimde balon jojeye alınmış ve bir miktar metanol ve 400 µL 0.1 M NaOH ilavesiyle çözdüröldükten sonra metanol ile 25 mL hacme tamamlanmıştır. Çözeltinin homojenliği için 10 dk ultrasonik banyoda tutulmuş ve ardından 6000 rpm hızında 5 dk santrifüjlenmiştir. Elde edilen süpernatant, kalibrasyon eğrisinin orta derişim düzeyine gelecek şekilde, metanol ile 1/10 oranında seyreltilerek ve iç standart eklenerek tablet numune çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti optimize edilmiş KE koşulları altında doğrudan analiz edilmiştir.

4 BULGULAR

Kapiler elektroforez yöntemiyle lornoksikamın tayini amacıyla yapılan çalışmaların başlangıcında 1.18×10^{-4} M standart lornoksikam çözeltisi hazırlanarak ve çalışma tamponu olarak pH değeri 9.24 olan 10 mM borat tamponu kullanılarak 204 nm, 210 nm ve 380 nm dalga boylarında elektroferogramlar kaydedilmiştir. 204 ve 210 nm dalga boyları, kapiler elektroforez yöntemi kullanılarak tayin edilen oksikam grubu diğer ilaçların söz konusu dalga boyu değerlerinde pik vermesi nedeniyle seçilmiştir. 380 nm dalga boyu ise rapor edilen çalışmalardan yararlanılarak belirlenmiştir (Singh ve ark., 2011). Söz edilen dalga boyları kullanılarak lornoksikamın 1s süreyle 50 mBar basınçta hidrokinamik injeksiyon ile kapiler içine alınması sağlanmıştır. Büyük pik alanı veren ve keskin görümlü piklerin elde edilmesi hedeflenmiştir. Bu inceleme sırasında Şekil 4.1’de görülen elektroferogramlar elde edilmiştir.

Şekil 4.1

Lornoksikam tayini için farklı dalga boylarında elde edilen elektroferogramlar

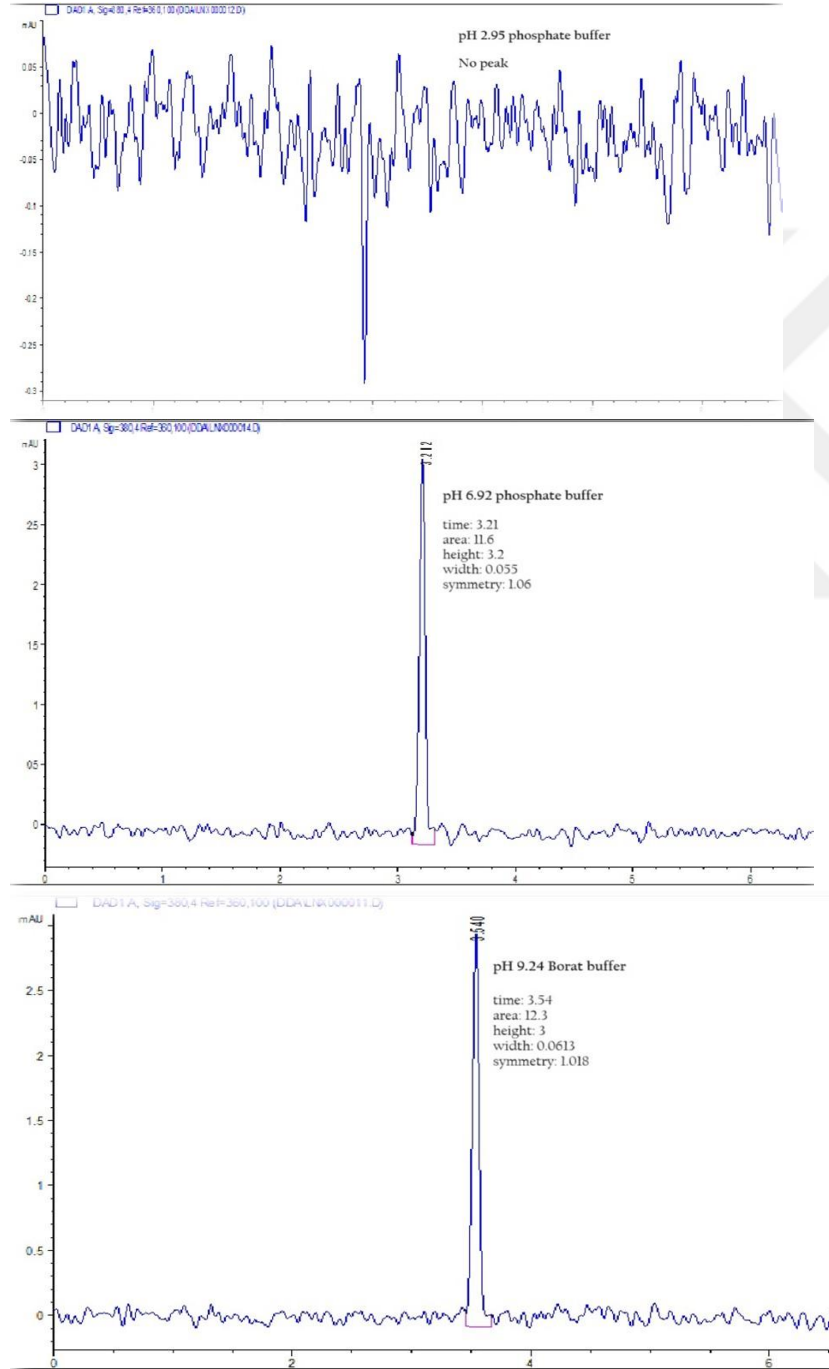


Şekil 4.1’de görüldüğü gibi 380 nm dalga boyunda 4 dk dolayında lornoksikam piki elde edilmiştir. Çalışmanın devamında bu dalga boyu değerinin kullanılmasına karar verilmiştir.

Sonraki aşamada çalışma tampon pH değerinin belirlenmesi için pH 2.0–10.0 aralığında farklı tamponlar test edilmiştir. pH 2.0, pH 2.95, ve pH 6.92 için fosfat tamponları pH 8.5 ve pH 9.24 için borat tamponu kullanılmıştır. Elde edilen elektroferogramlar Şekil 4.2’de sunulmaktadır.

Şekil 4.2

Asidik, nötr ve bazik pH değerlerinde lonoksikam için elde edilen elektroferogramlar



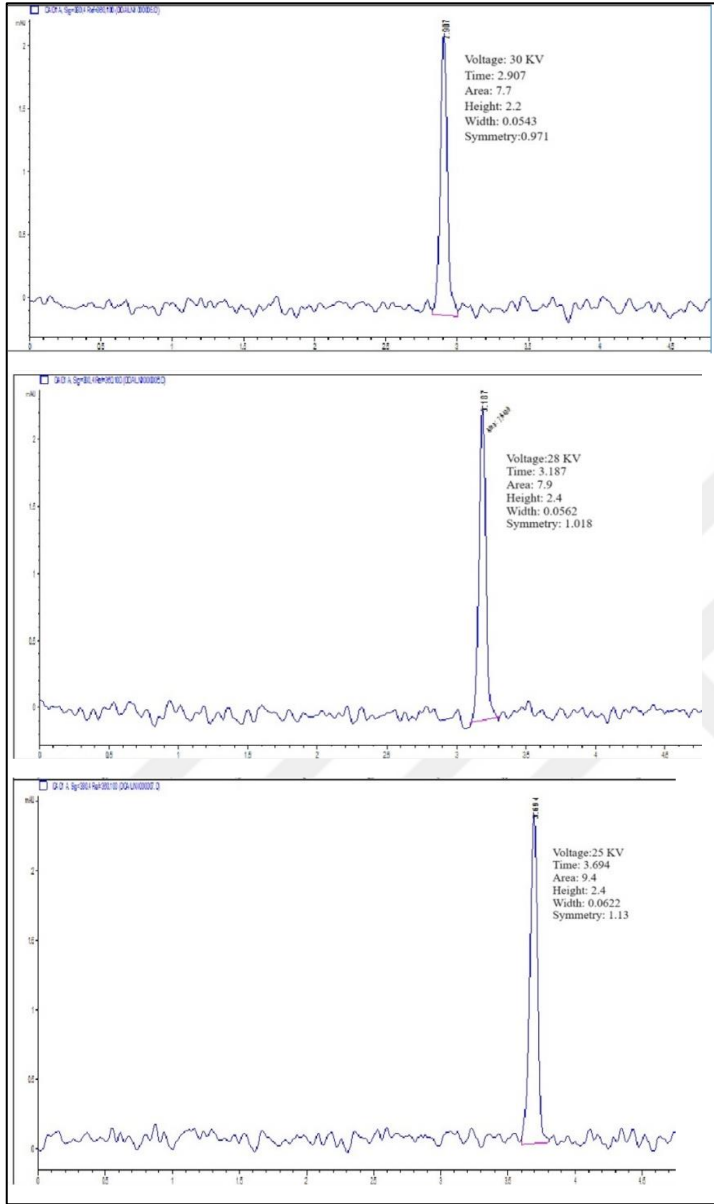
Asidik pH değerinde lornoksikam için pik elde edilememiştir. Nötr ve bazik pH değerlerinde birbirine yakın pik şekli ve g zamanına sahip pikler elde edilmesine karşın elektroosmotik akış stabilitesi bakımından pH 9.24 borat tamponu tercih edilmiştir.

Lornoksikam analizi için alıkonma süresini optimize etmek ve kısa bir analiz süresi elde etmek için 25 kV, 28 kV ve 30 kV'da farklı voltaj değerleri uygulanmıştır. şekil 4.3'de, aynı numune konsantrasyonu için voltajın pik morfolojisi ve alıkonma süresi üzerindeki etkisi görülmektedir. Yüksek voltajın Joule ısınmasına neden olması ve ısıya duyarlı analitler için degradasyona neden olması olasılığından dolayı, uygulanacak potansiyel için 25 kV değeri seçilmiştir.



Şekil 4.3

Lornoksikam piki üzerine potansiyel değişimin etkisi



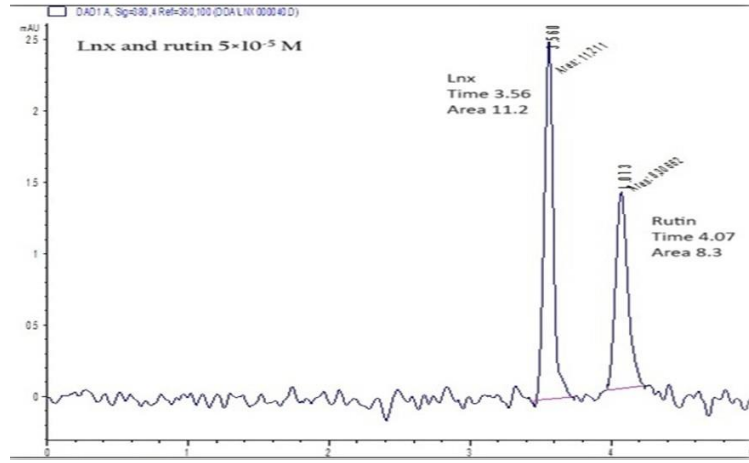
Şekil 4.3 de görüldüğü gibi artan potansiyel değerleri lornoksikamın elektroforetik hareketliliği artırarak göç zamanının azalmasına neden olmaktadır.

Optimizasyon çalışmalarının sırasında çalışma tamponuna organik çözücü ilavesi ve sıcaklık parametrelerinin test edilmesinin gerekli olmadığı düşünülmüştür. Lornoksikam tayini için saptama dalga boyu olarak 380 nm, çalışma tampon için pH değeri 9.24 olan borat tamponu ve kapiler boyunca uygulanacak potansiyel değeri için 25 kV, optimum elektroforetik parametreler olarak belirlenmiştir.

Kapiler elektroforezde elektroosmotik akış bir çok deneysel parametreden etkilendiği için tayinin kesinlik ve doğruluğunu artırmak için bir iç standart (IS) kullanılması yaygın bir uygulamadır. Optimum olarak belirlenen deneysel koşullarda lornoksikam tayininde rutin bileşiğinin IS olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Rutin bileşiği için uygun rezolüsyon ($R = 2.77$) sağlayan bir pik elde edilmiştir ve IS olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Optimum koşullarda lornoksikam ve IS'ye ait elektroferogramlar Şekil 4.4'de sunulmaktadır.

Şekil 4.4

Lornoksikam ve IS'nin optimum koşullardaki elektroferogramı



Lornoksikam ve IS için göç zamanları sırasıyla $3,56 \pm 0,035$ ve $4,01 \pm 0,044$ (ortalama $\pm$ SD, $n = 6$) olarak elde edilmiştir. Keskin pik profilleri, kısa analiz süresi, analit ile iç standart pikleri arasındaki rezolüsyon ($R = 2,77$) ve lornoksikam için pik göç zamanı tekrar edilebilirliği (% Bağıl Standart Sapma = % 0.98) değerleri ile, geliştirilen kapiler elektroforez yönteminin sistem uygunluk kriterlerinin sağlandığı koşullarda farmasötik ürün analizi için uygun olabileceği gösterilmiştir.

Yukarıda söz edilen optimum kapiler elektroforetik ve analitik koşullarda geliştirilen yöntemin doğrusallığını belirlemek için, altı noktalı kalibrasyon grafiği ile $1,77 \times 10^{-5}$ - $1,06 \times 10^{-4}$ M derişim aralığında lornoksikam pik yanıtları değerlendirilmiştir. Belirtilen derişim aralığında, her bir lornoksikam derişimine karşılık gelen pik alanları, lornoksikam ile IS derişimlerine karşılık gelen normalize edilmiş pik alanı oranlarına (rPN) [yani, (lornoksikamın pik alanı/lornoksikamın göç zamanı)/(IS'nin pik alanı/IS'nin göç zamanı)] dayalı olarak kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Yapılan

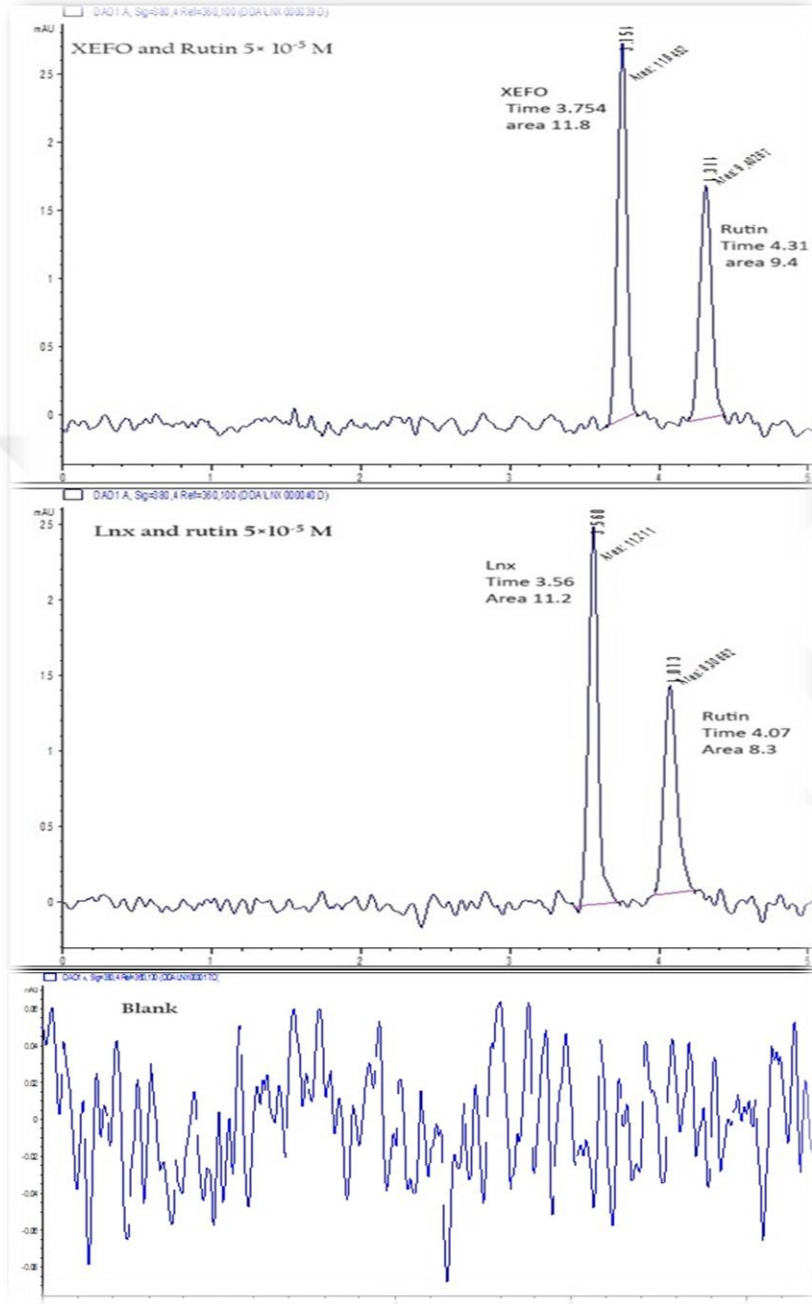
doğrusallık çalışmasında, $rPN = 24293 C(M) - 0,2092$ denklemini veren ve iyi bir korelasyon gösteren ($R^2 = 0,9967$) doğrusallık elde edilmiştir.

Farmasötik tabletler (XEFO RAPID®) 8 mg lornoksikam içermektedir. Tablet numune çözeltisi (0,207 g ortalama tablet ağırlığı) 25 mL metanol içinde çözülerek ve 400 µL 0,1 M NaOH eklenerek hazırlanmıştır. Çözelti 10 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiş ve 6000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatanın, kalibrasyon eğrisinin orta derişim düzeyine gelecek şekilde, metanol ile 1/10 oranında seyreltilerek ve IS eklenerek çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti, optimize edilmiş KE koşulları altında doğrudan analiz edilmiştir. Analitik prosedür boyunca, iyi ayrılan ($R = 2,77$) iki keskin pik gözlenmiştir. Şekil 4.5'de lornoksikam içeren farmasötik tabletlerde elde edilen elektroferogram, standart lornoksikam elektroferogramı ve kör çözelti elektroferogramı ile karşılaştırmalı olarak sunulmaktadır. Tabletteki lornoksikam içeriği, tablet çözeltisi için ölçülen alan değerinin karşılık gelen rPN değeri hesaplanarak ve doğrusallık çalışmasında elde edilen kalibrasyon grafiği eşitliğinde çözülerek hesaplanmıştır. XEFO RAPID® tablette lornoksikam içeriği %101,53 (n=3) bulunmuştur.

Şekil 4.5'de alttaki kör çözelti elektroferogramında görüldüğü gibi, lornoksikam ve IS için girişime neden olabilecek herhangi bir pik gözlenmemiştir. Bu sonuç, yöntemin spesifiklik olduğunu ve tablet matrisinden kaynaklanan girişimlerin bulunmadığını göstermektedir.

Şekil 4.5

Tablet, standart ve kör çözeltileri için elde edilen elektroferogramlar



6 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, farmasötik tabletlerde lornoksikam miktarını belirlemek için ilk kez basit ve hızlı bir kapiler elektroforez (KE) yöntemi geliştirilmiştir. Lornoksikamın farmasötik preparatlar içerisindeki miktar tayini amacıyla geliştirilen KE yöntemi, analitik performans kriterleri, çevresel etki, maliyet ve uygulanabilirlik açısından değerlendirilmiştir. Yöntem geliştirme çalışmaları sonucunda, çalışma tamponu olarak borat tamponu (10 Mm, pH 9.24), 380 nm saptama dalga boyu ve 25 kV uygulanan potansiyel ile optimum koşullar belirlenmiştir. Bu koşullar altında lornoksikam ve iç standart için sırasıyla 3.56 ± 0.035 dakika ve 4.01 ± 0.044 dakika (ortalama $\pm$ SD, n= 6) olarak göç zamanları elde edilmiştir. Yöntemin sistem uygunluk parametrelerine göre yapılan değerlendirmesinde rezolüsyon değeri 2.77 ve göç zamanı tekrar edilebilirliği %RSD: 0.98 olarak bulunmuş, bu da yöntemin yüksek ayırım gücü ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Lornoksikamın tabletlerinde miktar tayinine yönelik analizi için kullanılan analitik yöntemleri içeren literatürler incelendiğinde spektroskopik yöntemler (Abdel-Wadood, 2008; Taha ve ark., 2006), kromatografik yöntemler (Joseph-Charles ve Bertucat, 2000; Patil ve ark., 2009; Jain ve ark., 2013; Karunakaran ve ark., 2014; Talluri ve ark., 2015; Abdellatif ve ark., 2020; El-Yazbi ve ark., 2022) ve elektroanalitik yöntemler (Bozal ve Uslu, 2010; Khaled ve ark., 2015; Matvieiev ve ark., 2022) bulunmaktadır. Literatür incelemelerinde, lornoksikamın KE yöntemiyle miktar tayinine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması ve bu tez çalışmasında sunulan sonuçların ilk olması bilimsel özgünlük ve literatüre katkı değerini artırmıştır.

Spektroskopik yöntemleri içeren çalışmalar ile KE yöntemi karşılaştırıldığında, KE ile elde edilen 0.00658 – 0.0394 mg/mL kalibrasyon aralığı ile, UV türev spektrofotometrisi yöntemlerinden (0.5 – 35 mg/mL ve 0.2 – 75 mg/mL) çok daha duyarlıdır (Nemutlu ve ark., 2005). KE yönteminde, düşük miktarda borat kimyasalı içeren sulu tampon ile çalışılır ve organik çözücü kullanımı minimumdur. Buna karşılık, Abdel-Wadood (2008) tarafından bildirilen spektrofotometrik yöntemde, kullanılan $KBrO_3$ gibi oksidanlar ya da reaktifler, çevreye ve kullanıcıya karşı daha risklidir. Bu yönüyle KE, yeşil kimya ilkelerine daha uygundur. KE yönteminde numune hazırlığı oldukça pratik olup tablet çözündürme, santrifüjleme ve süpernatantın analizi

adımlarından oluşur. Spektroflorimetrik yöntemde ise asidik hidroliz, türevleme reaksiyonları ve çöktürme adımları gibi daha karmaşık işlemler yer almaktadır. Bu durum, KE yönteminin uygulama kolaylığı ve hız açısından avantajlı olduğunu göstermektedir. KE, elektrokinetik ayırma mekanizması sayesinde yüksek çözünürlükte ayırma yeteneğine sahiptir. Bu durum, özellikle karmaşık formülasyonlarda veya olası girişim yapan maddelerin varlığında, spektroskopik yöntemlere kıyasla daha güvenilir sonuçlar alınmasını sağlar.

Lornoksikamın tabletlerinde miktar tayinine yönelik kromatografik yöntemler KE ile karşılaştırıldığında kromatografik yöntemler daha düşük tayin sınırı sunmaktadır: Abdellatif ve ark., 2020: 0.00001 – 0.1 mg/mL , Talluri ve ark., 2015: 0.001 – 0.020 mg/mL, El-Yazbi ve ark., 2022: 0.002 – 0.012 mg/mL. Bu yöntemler, KE'den daha duyarlı olsa da, analiz koşulları ve hareketli faz kullanımı açısından bazı dezavantajlara sahiptir. Tris-asetik asit + THF + ACN (Joseph-Charles ve Bertucat, 2000) gibi çok bileşenli ve çevresel açıdan zararlı çözücüler kullanılmıştır; bu açıdan KE yöntemi, çevre dostu (yeşil analitik kimya) yaklaşımıyla düşük atık üretimi ve güvenli laboratuvar koşulları sunar. KE yöntemi ile analiz süresi yaklaşık 3.5 dakikadır, bu süre HPLC ile karşılaştırıldığında oldukça kısadır, zira HPLC yöntemlerinde analiz süreleri genellikle 5–10 dakika arasında değişmekte ve organik çözücü değişimlerine bağlı olarak eşit sürede kolon dengelemesi gerektirmektedir. Ayrıca KE, elektrokinetik ayırma ilkesiyle çalıştığı için özellikle iyonik türlerde yüksek seçicilik sunar. HPLC ise hidrofobik etkileşimlere dayalı ayırma sağladığından, yapısal benzer bileşenleri ayırmada daha sınırlı olabilir.

Elektroanalitik yöntemler incelendiğinde en yüksek duyarlılık (0.00002 mg/mL) Matvieiev ve ark. (2022) tarafından bildirilen potansiyometrik yöntem için bildirilmiştir. Potansiyometrik sensörler ile doğrudan ölçüm yapılabilir ve numune hazırlama bakımından en hızlı ve basit yöntemlerden biridir. KE yöntemi, potansiyometrik yöntemlere göre daha az kimyasal adım içerir; ancak bu yöntemler kadar pratik değildir. Voltametrik yöntem kullanılarak yapılan tablet analizinde ise, doğrusallık daha geniş lornoksikam derişim aralığını kapsamakla birlikte, çalışma elektrodu için ön koşullandırma basamakları içerir (Bozal ve Uslu, 2010). Elektroanalitik yöntemler genel olarak KE yönteminden daha duyarlı görünse de, literatür incelendiğinde, lornoksikamın tablet içeriğinde KE yöntemiyle tayini ilk

olduğundan, bu çalışmanın sonuçları bilimsel özgünlük ve katkı değerini artırmıştır. KE yönteminin ilaç analizlerindeki yerini güçlendirmeye ve literatürdeki boşluğu doldurmaya katkı sağlama hedefine ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geliştirilen KE yöntemi, yüksek çözünürlük, kısa analiz süresi, iç standart varlığında tekrar edilebilir kantitatif ölçüm kabiliyeti ve çevreci yaklaşımı ile literatürdeki pek çok yöntemden daha dengeli ve uygulanabilir bir çözüm sunmaktadır. Özellikle kalite kontrol laboratuvarlarında, maliyet etkinliği ve sürdürülebilirliği ön planda olan analizlerde tercih edilebilecek niteliktedir.



KAYNAKÇA

- Abdel-Wadood, H. M. (2004). Square-wave adsorptive stripping voltammetric determination of the anti-inflammatory drug lornoxicam. *Analytical Sciences*, 18(2), 183–186. DOI: WOS:000266380600002.
- Abdul Keyon, A. S., Ng, N. T., Breadmore, M. C. (2024). Advancements in multiple-step on-line preconcentration techniques for enhanced sensitivity in capillary electrophoresis. *Journal of Separation Science*, 47(18), e202400519.
- Ahmed, M. O., & Al-Badr, A. A. (2011). Lornoxicam. In A. W. Klausner (Ed.), *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology* (Vol. 36, pp. 205–239). Academic Press.
- Almotairi, N., Mahrous, G. M., Al-Suwayeh, S., & Kazi, M. (2022). Design and optimization of lornoxicam dispersible tablets using Quality by Design (QbD) approach. *Pharmaceuticals*, 15(12), 1463.
- Baker, D. R. (1995). *Capillary electrophoresis*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Balfour, J. A., Fitton, A., & Barradell, B. L. (1996). Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs*, 51(4), 639–657.
- Bozal, B. ve Uslu, B. (2009). Applications of carbon based electrodes for voltammetric determination of lornoxicam in pharmaceutical dosage form and human serum. *Journal of Analytical and Bioanalytical Techniques*, 4(5), 1–7. DOI: WOS:000280524700006.
- Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*, 315(15), 1624–1645.
- El-Shaheny, R. N. (2015). Stability-indicating micellar LC methods with time-programmed UV detection for determination of three oxicams in pharmaceuticals with direct injection of gel and suppositories. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 38(2), 163–171.
- El-Tallawy, S. N., Nalamasu, R., Salem, G. I., LeQuang, J. A. K., Pergolizzi, J. V., & Christo, P. J. (2021). Management of musculoskeletal pain: An update with emphasis on chronic musculoskeletal pain. *Pain and Therapy*, 10(1), 181–209.
- El-Yazbi, A. F., Guirguis, K. M., Bedair, M. M., & Belal, T. S. (2022). Simultaneous quantitation of paracetamol and lornoxicam in the presence of five related substances and toxic impurities by a selective HPLC-DAD method. *Journal of AOAC International*, 105(4), 972–978.
- European Medicines Agency (EMA). (2007). *Assessment report for Xefo*. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xefo-epar-scientific-discussion_en.pdf
- Evenhuis, C. J., Guijt, R. M., Macka, M., Marriott, P. J., & Haddad, P. R. (2006). Temperature profiles and heat dissipation in capillary electrophoresis. *Analytical Chemistry*, 78(8), 2684–2693.
- Frizziero, L., Focherini, M. C., Valentini, M., Reta, M., & Rocchi, P. (2002). Long term study on the efficacy and safety of lornoxicam in rheumatoid arthritis. *Minerva Medica*, 93(4), 315–320.
- Gupta, A., & Raghunandan, H. V. (2018). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lornoxicam: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(2), 457–464.
- Hanedan, B., Hanedan M., Tire, Y., Çankaya, B, Tuncer Uzun, S. (2025) Evaluation Of the Effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) According to Their Cyclooxygenase Selectivity in Neuropathic Pain Model in Rats (Experimental Study). *Journal of Clinical Research and Reports*, 19(5) DOI:10.31579/2690-1919/492
- Hashmat, D., Shoaib, M. H., Ali, F. R., & Siddiqui, F. (2020). Lornoxicam controlled release transdermal gel patch: Design, characterization and optimization using co-solvents as penetration enhancers. *PLOS ONE*, 15(2), e0228908.
- Jain, P.S., Patel, M.A., Chaudhari, A.J., Surana, S.J. (2013). RP-HPLC assay method development for paracetamol and lornoxicam in combination and characterization of oxidative degradation

- products of lornoxicam. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 19(4), 471-484.
- Joseph-Charles, J. ve Bertucat, M. (2000). Simultaneous high performance liquid chromatographic analysis of non-steroidal anti-inflammatory oxicams in pharmaceutical preparations. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 23(19), 2995–3005.
- Karunakaran, K., Navaneethan, G., & Pitchaimuthu, E. K. (2014). A validated stability-indicating RP-HPLC method for paracetamol and lornoxicam: Application to pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 162, 36–44. DOI: <https://www-webofscience-com.offcampus.anadolu.edu.tr/wos/woscc/full-record/WOS:000333579800011>.
- Krebs, F., Zagst, H., Stein, M., Ratih, R., Minkner, R., Olabi, M., Hartung, S., Scheller, C., Lapizco-Encinas, B. H., Sanger-van de Griend, C., & Watzig, H. (2023). Strategies for capillary electrophoresis: Method development and validation for pharmaceutical and biological applications—Updated and completely revised edition. *Electrophoresis*. <https://doi.org/10.1002/elps.202300158>
- Khaled, E., Kamel, M. S., Hassan, H. N., Abd El-Alim, S. H., & Aboul-Enein, H. Y. (2015). Novel screen printed potentiometric sensors for the determination of oxicams. *RSC Advances* 5(17) 12755-12762.
- Khan, M. A., & Howden, C. W. (2018). The role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal disorders. *Gastroenterology & Hepatology*, 14(3), 169–175.
- Kukusamude, C., Srijaranai, S., Quirino, J.P. (2014). Stacking and separation of neutral and cationic analytes in interface-free two-dimensional heart-cutting capillary electrophoresis. *Analytical Chemistry*, 86(6), 3159-3166.
- Kumar, L., Kukreti, G., Rana, R., Chaurasia, H., Sharma, A., Sharma, N., & Komal. (2023). Poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) nanoparticles and transdermal drug delivery: An overview. *Current Pharmaceutical Design*. 29 (37) DOI: 10.2174/0113816128275385231027054743
- Matvieiev, O., Selesovska, R., Vojs, M., Marton, M., Michniak, P., Hrdlicka, V., Hatala, M., Janikova, L., Chylkova, J., & Skopalova, J. (2022) Novel Screen-Printed Sensor with Chemically Deposited Boron-Doped Diamond Electrode: Preparation, Characterization, and Application. *Biosensors* 12(4) / 10.3390/bios12040241
- Macka, M., Haddad, P. R., & Havel, J. (2004). Suppression of protein adsorption in capillary electrophoresis by surface modification. *Electrophoresis*, 25(21–22), 3523–3534. <https://doi.org/10.1002/elps.200406117>
- Mowafi, H. A., Abou Elmakarim, E., Ismail, S., Al-Mahdy, M., El-Safla, A. E., & Elsaid, A. S. (2012). Intravenous lornoxicam is more effective than paracetamol as a supplemental analgesic after lower abdominal surgery: A randomized controlled trial. *World Journal of Surgery*, 36(9), 2039–2044.
- Nemutlu, E., Demircan, S. ve Kır, S. (2005). Determination of lornoxicam in pharmaceutical preparations by zero and first order derivative UV spectrophotometric methods. *Pharmazie*, 60(6), 421–425.
- Hanedan, B., Hanedan, M., Tire, Y., ankaya, B. & Uzun, S. T. (2025). Evaluation of the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) according to their cyclooxygenase selectivity in neuropathic pain model in rats (experimental study). *Journal of Clinical Research and Reports*, 19(5), 1–9. <https://doi.org/10.31579/2690-1919/492>
- Patil, K. R., Rane, V. P., Sangshetti, J. N., & Shinde, D. B. (2013). Stability-indicating RP-HPLC method for analysis of lornoxicam in the dosage form. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(18), 2565–2575.
- Radhofer-Welte, S., & Rabasseda, X. (2000). Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today*, 36, 55–76.
- Rawal, N., Kroner, K., Simin-Geertsen, M., Hejl, C., & Likar, R. (2010). Safety of lornoxicam in the treatment of postoperative pain: A post-marketing study of analgesic regimens containing lornoxicam compared with standard analgesic treatment in 3752 day-case surgery patients. *Clinical Drug Investigation*, 30(10), 687–697.

- Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000.
- Saračević, A., & Bečić, F. (2013). The synergistic antinociceptive effect of lornoxicam in combination with tramadol. *Journal of Health Sciences*, 3(3), 238–242.
- Singh, B., Saini, G., Sharma D.N.N, Roy, S.D., Gautam, N. (2011) Estimation of lornoxicam in tablet dosage form by UV spectrophotometric method. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(1), 102-106
- Suntornsuk, L. (2007). Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis: A survey on recent applications. *Journal of Chromatographic Science*, 45, 559–577.
- Taha, E. A., Salama, N. N., & Fattah, L. E. A. (2006). Spectrofluorimetric and spectrophotometric stability-indicating methods for determination of some oxicams using 7-chloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl). *Chem. Pharm. Bull.* 54(5) 653-658.
- Talluri, M. V. N. K., Bairwa, M. K., Dugga, H. H. T., & Srinivas, R. (2012). Development and validation of RP-HPLC and ultraviolet spectrophotometric methods of analysis for simultaneous determination of paracetamol and lornoxicam in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35:1, 129-140.
- Tsuda, T. (1987). Modification of electroosmotic flow with cetyltrimethylammonium bromide in capillary zone electrophoresis. *HRC - Journal of High Resolution Chromatography*, 10, 622–624.
- Zhang, J., Li, L., Gao, Y., Fan, W. (2012) Development and validation of a stability indicating HPLC method for the analysis of lornoxicam in powder for injection *Pak. J. Pharm. Sci.*, 25 (2), 371-375.
- Zhang, J., Tan, X., Gao, J., Fan, W., Gao, Y., & Qian, S. (2013). Characterization of two polymorphs of lornoxicam. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65(1), 44–52.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı :Hatice Şıtl

Eğitim Durumu

İlkokul : Evrenpaşa ilköğretim Okulu, Elazığ , 2006

Ortaokul : Evrenpaşa İlköğretim Okulu ,Elazığ ,2009

Lise : Çubukbey Anadolu Lisesi , Elazığ, 2013

Üniversite : Erciyes üniversitesi Eczacılık Fakültesi , Kayseri .2019

Yüksek Lisans :Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya ABD,
Eskişehir ,2024

Yabancı Dil :İngilizce