

59114

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

UV SPEKTROSKOPİSİ ve SUSUZ ORTAM
TİTRASYONU İLE PİROKSİKAM MİKTAR TAYİNİ ve
YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Kimyager Aysel PEHLİVAN BERKKAN

Tez Yöneticisi
Yard.Doç.Dr.Nilgün GÜNDEN GÖĞER

Ankara, 1997

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
Şekillerin Listesi	IV
Tabloların Listesi	V
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
II.1. Narkotik Olmayan Analjezik (Non Steroidal Antiinflamatuvar) İlaçlar	2
II.1.1. Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları	3
II.1.2. Kullanılışları	7
II.1.3. Sınıflandırılmaları	8
II.2. Piroksikam ile İlgili Genel Bilgiler	10
II.2.1. Kimyasal Yapı	10
II.2.2. Farmakolojik Özellikleri	10
II.2.3. Analiz Yöntemleri	11
II.2.3.1. Kromatografik Yöntemler	11
II.2.3.2. Spektroskopik Yöntemler	21
II.2.3.3. Elektroanalitik Yöntemler	26
II.2.3.4. Diğerleri	27
II.3. Kullanılan Yöntemlerle İlgili Genel Bilgiler	28
II.3.1. UV Spektroskopisi	28
II.3.2. Susuz Ortam Titrasyonları	30
II.3.2.1. Susuz Ortam Titrasyonlarında Kullanılan Çözücüler	31
II.3.2.2. Asitlerin Susuz Ortam Titrasyonları	33
II.3.2.3. Bazların Susuz Ortam Titrasyonları.....	33
II.3.2.4. Susuz Ortam Titrasyonlarında Dönüm Noktasının Saptanması	33
II.3.2.5. Susuz Ortam Titrasyonlarının Kritiği	34
II.3.2.6. Susuz Ortam Titrasyonlarının Eczacılıktaki Uygulaması	34
III. MATERYAL ve YÖNTEM	36
III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	36

III.2.	Kullanılan Kimyasallar	36
III.3.	Kullanılan Farmasötik Preparat	36
III.4.	Kullanılan Standart Maddenin Tanınması ve Safılık Kontrolü ..	36
III.5.	UV Spektroskopisi Yönteminin Piroksikam İçeren Tabletler Uygulanması	37
III.6.	Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Sentetik Karışım ve Tabletler Uygulanması	38
III.6.1.	Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlara Uygulanması.....	38
III.6.2.	Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Tabletler Uygulanması	38
IV.	BULGULAR	40
IV.1.	Standart Madde Piroksikam'ın Safılık Analizi Sonuçları	40
IV.1.1.	Ergime Derecesi	40
IV.1.2.	IR Spektrumu	40
IV.2.	Piroksikam İçeren Tabletlerde UV Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları	43
IV.3.	Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlarda Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları	44
IV.4.	Piroksikam İçeren Tabletlerde Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları	45
IV.5.	Yöntemlerin Karşılaştırılması	46
IV.5.1.	Yöntemlerin t (Student) Testi Yönünden Karşılaştırılması	47
IV.5.2.	Yöntemlerin F (FISHER) Testi Yönünden Karşılaştırılması	47
V.	TARTIŞMA ve SONUÇ	48
VI.	ÖZET	50
VII.	SUMMARY	51
VIII.	KAYNAKLAR	52

ŞEKİLLERİN LİSTESİ**Şekil No.****Sayfa No.**

- 1 KBr Diskine Basılmış Piroksikam'ın IR Spektrumu40
- 2 Piroksikam'ın 0.1 M Sodyum hidroksit Çözeltisi İçindeki
UV Spektrumu41
- 3 UV Spektroskopisi Yönteminde Kullanılan Kalibrasyon Eğrisi41
- 4 Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlara Uygulanan Susuz
Ortam Titrasyonu Yönteminde Kullanılan Titrasyon Eğrisi42

TABLolarIN LİSTESİ

<u>Tablo No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
1	Susuz Ortam Titrasyonlarında Kullanılan Bazı Çözücüler32
2	Piroksikam İçeren Tabletlerde UV Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları43
3	Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlarda Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları44
4	Piroksikam İçeren Tabletlerde Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları45
5	Piroksikam İçeren Tabletlerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması46

GİRİŞ ve AMAÇ

Piroksikam, narkotik olmayan analjezikler (non-steroidal anti-inflamatuvar) grubundan oksikam türevi bir ilaç etken maddesidir. Türk ilaç pazarında Piroksikam içeren çeşitli farmasötik formlar mevcuttur. Çalışmamızda sadece Piroksikam içeren tabletlerde etken maddenin kantitatif tayini planlanmıştır. Bu amaçla seçilen yöntemler, UV spektroskopisi ve susuz ortam titrasyonudur. Her iki yöntemin işlerliği ve tabletlere uygulanabilirliği denenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

II.1. Narkotik Olmayan Analjezik (Non Steroidal Antiinflamatuvar) İlaçlar

Narkotik olmayan analjezik ilaçlara non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler de denir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır.

Narkotik olmayan analjezikler yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif, orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi yaparlar. Baş ağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Düz kaslı organlardan kaynak alan kolik biçimindeki veya infarktüs ağrısı şeklindeki şiddetli ağrılarla kemik kırığı, yaralanma ve yanık gibi travmalara bağlı şiddetli ağrılarda ise genellikle narkotik analjezikleri tercih etmek gerekir.

Bu grup ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etki de bulunur. Bunlara antipiretik - analjezik ilaçlar adı da verilir. Antiinflamatuvar (antiflojistik veya antiromatizmal) etkileri nedeniyle iltihabın dört ana belirtisi olan ağrı, şişlik (ödem), kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. Narkotik olmayan analjezik ilaçların pek çoğu, sayılan üç tip etkinin tümünü yaparlar, yani hem analjezik, hem antipiretik ve hem de antiinflamatuvarlardır.

II.1.1. Temel Etkileri ve Etki Mekanizmaları

Analjezik Etkileri: Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, belki de bazı ilaçlar için tümüyle, periferik etkilerine bağlıdır. Bunun en göze çarpıcı kanıtı hafif anestezi edilmiş köpeğin, diğer bir köpeğin (donörün) dolaşımından gelen kanla çapraz-perfüze edilen dalağında dalak arteri içine enjekte edilen bradikinin gibi ağrı yapıcı (aljezik) maddelerin başlattığı ağrı reaksiyonunun, gene dalak arterine verilen (köpeğin SSS'ne gitmeyen) aspirin ve benzeri ilaçlarla ortadan kaldırılmasıdır. Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı bilinmektedir; narkotik olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir.

Beyinde ve omurilikte prostaglandinler sentez edilmekle beraber, onların ağrılı impulsların sinaptik aşırımına bir katkılarının olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak söz konusu ilaçlar genellikle SSS'ne geçerler ve orada da prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Ayrıca, yapıcı birbirine benzeyen bazı antiinflamatuvar ilaçlardan fazla lipofilik olanın yani SSS'ye daha fazla girenin gravimetrik gücünün daha fazla olduğu saptanmıştır; örneğin yapıcı birbirine benzeyen ve invitro sistemlerde benzer konsantrasyonlarda prostaglandin sentezini aynı derecede inhibe eden Zomepirak ve Tolmetin'den çok daha lipofilik olan Zomepirak daha güçlü analjeziktir. Ancak bu olay analjezik etkinin ve onun siklooksijenaz inhibisyonu ile ilişkisinin santral komponenti hakkında direkt değil, indirekt bir kanıttır.

Deney hayvanlarında ağrı meydana getirmek ve ilaçların analjezik etkilerini incelemek için çeşitli testler geliştirilmiştir; bunlar arasında en sık kullanılanlar sıçanın kuyruğuna radiant ısı veya basınç şeklinde standardize edilmiş "ağrılı" stimulus uygulanması, farelerin sabit bir sıcaklığa kadar ısıtılmış metal yüzey üzerinde bırakılması, kobayların kesici dişlerinin pulpasına yerleştirilen elektrodla elektriksel stimulasyon yapılması ve sıçanın ayak tabanına (pençesine) karagenin enjekte edilmesidir. Son test (pençe testi), inflamatuvar reaksiyonun incelenmesine de olanak verir. Sıçan pençesinde yapılan incelemelerde ağrı meydana gelmesinde lokal prostaglandin ve prostasiklin oluşması (periferik etki) yanında, ağrılı impulsun SSS'ne iletilmesi sonucu orada, adı geçen prostanoidlerin sentezinin artmasının ve nöronların ağrıya duyarlık eşiğinin düşürülmesinin (santral etki) rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak ağrının beyin ve omurilikte prostaglandinlerin sentezinin artırılması esasına dayanan bir santral komponentinin bulunması halen tartışmalıdır.

Yukarıda sayılan deneysel yöntemlerle sıçanlarda yapılan incelemeler, inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörleri tarafından duysal sinir uçlarının (nosiseptörlerin) sinerjistik bir şekilde stimule edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir. Dokuda oluşan ağrı mediyatörlerinin bir tipi, sinir ucunu doğrudan doğruya stimule eder. Bunlara aljezik mediyatörler denir, örnekleri histamin ve serotonin gibi otakoid aminlerle bradikinin, P maddesi ve anjiotensin gibi otakoid peptidlerdir. Ağrı mediatörlerinin ikinci tipi tek başlarına ağrı oluşturmazlar, fakat duysal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırırlar ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirirler; bu ikinci tip mediyatörlere hiperaljezik ağrı mediyatörleri denir. Hiperaljezi yapıcı mediyatörlerin en başta gelenleri, yukarıda belirtilen reaksiyonla araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinler (özellikle PGE₂) dir. Narkotik olmayan analjezikler bu maddelerin sentezini inhibe ederek yani hiperaljezik komponenti baskı altına alarak ağrı kesici etki yaparlar. Antiinflamatuvar analjeziklerin çeşitli üyelerinin, analjezik plazma konsantrasyonları ile antiinflamatuvar etki gösteren konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki bulunmuştur. Bu, analjezik etkinin antiinflamatuvar etkinin bir sonucu olduğu görüşünü doğrular. Prostasiklin ve PGE₂'nin beyin ventrikülleri içine veya omurilik etrafında subaraknoid mesafeye enjeksiyonu da hiperaljezik etki yapar.

Araşidonik asitten lipoksijenaz enzimlerinin aracılığı ile oluşan hidroperoksi ve hidroksi yağ asitlerinin ve lökotrienlerin, siklooksijenaz ürünlerinin kadar olmasa da hiperaljezik etkileri vardır; ancak narkotik olmayan analjeziklerin çoğu onların sentezine dokunmazlar.

Hiperaljezik etkenlerin duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek SAMP düzeyini yükselttikleri ve sinir ucuna Ca^{++} girişini artırdıkları saptanmış ve hiperaljezik etkinin hücreşel düzeyde bu temele dayandığı ileri sürölmüştür.

Aljezik ve hiperaljezik etkenlerin etkileşmesinin ağrı ile ilişkisi, bu maddelerin belirli konsantrasyonlardaki solüsyonlarını insan cildinde üstü açılmış veziköllerin tabanına sürmek suretiyle etrafly olarak incelenmiştir. Hiperaljezi hali tek başına ağrılı bir durum değildir; bunun somut örneğı güneş yanıklardır. Güneş yanığına uğramış cilt bölgesinde genellikle ağrı yoktur, fakat ağrı yapıcı etkenlere duyarlık çok artmıştır. Aljezik bir etken olan bradikinin'in dokuda prostaglandin sentezini stimüle edip indirekt olarak hiperaljezi de yaptığı saptanmıştır.

Söz konusu ilaçların analjezik etkilerinin siklooksijenaz inhibisyonuna bağılı olduğı teorisine aykırı gözlemler de vardır. Bunlardan biri bu gruptaki bazı ilaçların (asetaminofen ve dipiron gibi), diğşerleri kadar analjezik etki yapmaları; fakat siklooksijenaz enzimi üzerinde güçlü inhibitör etki yapmamalarıdır. Asetaminofen'le yapılan incelemeler bu ilacın bazı dokularda siklooksijenazı inhibe ettiğı halde, diğşerlerinde etmediğini göstermiştir. İlginç olarak asetaminofen ve dipiron'un sinir dokusundaki siklooksijenazı, diğşer dokulardakine göre daha güçlü inhibe ettikleri bulunmuştur. Diğşer bir gözlem, aspirin'in insanda siklooksijenazı analjezik ve antiinflamatuvar etki için gereken konsantrasyondan çok daha düşük konsantrasyonda inhibe etmesidir; ayrıca romatoid artritte aspirin ve onun metaboliti olan sodyum salisilat aynı derecede antiinflamatuvar etkinlik gösterdikleri halde, aspirin siklooksijenazın salisilata göre çok daha güçlü bir inhibitörüdür. Bu gözlemler antiinflamatuvar ve ona bağılı analjezik etkinin temelinde prostaglandin sentez inhibisyonu yanında prostaglandin dışı ilave mekanizmaların da yattığını telkin eder.

Antipiretik Etkileri: Söz konusu ilaçlar; infeksiyon hastalıklarında ya da doku zedelenmesi veya iltihabı, kanser, graft rejeksiyonu ve benzeri klinik durumlarda olduğu gibi pirojen maddelerin vücut sıcaklığında yaptığı yükselmeyi (prezis) ortadan kaldırırlar ve sıcaklığı normal düzeye döndürürler. Normal vücut sıcaklığını düşürmezler, sıcak bir ortamda çalışan bir kimsede veya güneş çarpması halinde gelişen sıcaklık yükselmesine karşı etkisizdirler.

Vücut sıcaklığı ön hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından düzenlenir. Bu merkez bir termostat görevi yaparak vücutta ısı üretimi ile ısı kaybı arasındaki dengeyi sağlar. Bakteriler ve diğer mikroorganizmalar tarafından salıverilen lipopolisakkaritlerin (bakteriyel pirojenlerin) vücutta nötrofil lökositleri ve diğer hücreleri stimule etmesi sonucu, bu hücreler, IL-1(interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktörü) gibi pirojen sitokinleri (endojen pirojenleri) salgırlar, bunlar termoregülatör merkezi stimule ederek sıcaklığı yükseltirler. Bu stimulasyona ön hipotalamusta prostaglandin sentezinin artması aracılık eder. Prostaglandinlerin üçüncü ventrikül veya hipotalamusa enjeksiyonunun veya tıbbi abortus amacıyla kadınlara uygulanmasının ateşe neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ateş yükselmesi halinde üçüncü ventrikülden alınan serebrospinal sıvı numunelerinde prostaglandin benzeri aktivitede artma bulunmuştur.

Pirojen maddeler ateş yaptığıında, yukarıda sözü edilen denge sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır; fakat "termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır." Endojen pirojenin intraserebral uygulaması da ateş yükselmesi yapabilmekte ve antipiretik ilaçların termoregülatör bölgeye ufak miktarda lokal uygulanması yükselen ateşin düşmesine neden olmaktadır. Pirojen, hipotalamustaki termoreseptörlerin duyarlılığını düşürür; antipiretik ilaçlar ise aracı prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek, düşmüş olan duyarlılığı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselmiş sıcaklığı düşürmeleri, ısı kaybını artırmalarına bağlıdır; ısı kaybı ciltte vazodilatasyon ve terleme oluşturmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına bağlıdır. İnsan veya maymunlarda atropin verilerek terleme engellenmişse antipiretik etki gene de meydana gelir; bu takdirde ısı kaybı ciltteki vazodilatasyon sayesinde olur.

Antiinflamatuvar Etkileri: Aspirin ve bu gruptaki diğer ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hücrel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok sayıda mediyatör veya modülatör endojen maddelerin salıverilmesidir.

Söz konusu ilaçların antiinflamatuvar etkileri ile ilgili olarak öne sürülen başlıca mekanizmalar:

- 1)İltihap oluşumunda prostaglandin hipotezi ve buna göre antiinflamatuvar etkinin açıklanması
- 2)Polimorfonükleer lökositlerin (nötrofil lökositlerin) çeşitli uyarılar tarafından aktivasyonunun inhibisyonu
- 3)Aktif oksijen radikallerinin bağlanması
- 4)Lizozom membranının stabilizasyonu

Akut veya kronik olsun iltihap olayının kompleks bir olay olduğu vurgulanmalıdır. Prostaglandin, prostasiklin ve diğer prostanoidler bu olayda önemli ve kısmen çelişkili gibi gözüken roller oynarlar. Ancak iltihap oluşumunda onlardan başka, bilinen ve belki de henüz bilinmeyen diğer endojen maddelerin de önemli katkısı vardır. Antiinflamatuvar ilaçların etkisini kapsamlı bir şekilde bir tek varsayım ile açıklamak mümkün değildir.

II.1.2. Kullanılışları

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların en önemli kullanılış yerlerinden biri artrit indikasyonlarıdır. Bu indikasyonlarda söz konusu ilaçlar, uzun süre ve genellikle, hastanın dayanabileceği en yüksek günlük doz düzeyinde kullanılırlar. Ancak antiinflamatuvar ilaçlar bu indikasyonlarda radikal değil sadece palyatif tedaviye olanak verirler. Artritlerin tedavisinde öngörülen başlıca amaçlar hastanın günlük yaşamını ve çalışmasını engelleyen, eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek ve eklemlerde zamanla meydana gelen dejeneratif bozuklukları geciktirmektir. Bu amaçla ilaç tedavisinden başka, duruma göre fizyoterapi yapılması, eklemlerin istirahate alınması için ortopedik malzemelerin uygulanması, psikoterapi, beslenmenin yeterli durumda sürdürülmesi ve gerekirse cerrahi girişim yapılması gibi önlemlere de başvurulur.

Artritler gibi belirgin bir inflamasyona bağlı durumlar dışında, genel bir analjezik olarak da kullanılırlar; bu son kullanılış şeklinde tek başlarına kullanılabildikleri gibi, bağımlılık yapma potansiyeli düşük olan kodein, kodein türevleri ve dekstropoksifen gibi narkotik analjeziklerle kombine olarak da kullanılırlar. Biri periferik analjezik etki ve diğeri santral analjezik etki oluşturan bu iki tür analjezik ilacın kombinasyonu aditif etkileşme gösterir. Bu durumda her bir ilacın tek başına gösterdiği etkiye göre daha güçlü bir analjezik etki elde edilir. Halbuki bu ilaçların her birinin (özellikle narkotik olmayan analjeziklerin) mutad dozunun artırılması ile analjezik etki artması çok azdır. Narkotik olmayan analjeziklerin ağrı kesici etki güçleri için bir tavan söz konusudur; dozun mutad doz sınırının üstüne çıkarılması analjezik etki şiddetini pek yükseltmez; örneğin aspirin dozu, 500-650 mg.lık mutad düzeyden 900 mg düzeyine çıkarılırsa analjezik etkideki artma oldukça azdır veya etki hiç olmaz.

Steroid olmayan antiinflamatuvar analjezik ilaçların kullanıldığı başlıca klinik durumlar şunlardır:

- 1) Romatoid artrit
- 2) Ankilozan (ankiloz yapıcı) spondilit
- 3) Osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı)
- 4) Psöriyatik artrit
- 5) Reiter sendromu
- 6) Romatik ateş
- 7) İskelet kas sistemi ile ilgili diğer lezyolar
- 8) Enfeksiyon hastalıklarında ateş düşürülmesi
- 9) Kardiyovasküler hastalıklar

II.1.3. Sınıflandırılmaları

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre sekiz gruba ayrılırlar :

- 1) Salisilatlar
Aspirin ve sodyum salisilat
Diflunisal
- 2) Para-amino fenol Türevleri
Asetaminofen (Parasetamol)

3)Pirazolon Türevleri

Propifenazon ve Aminopirin

Dipiron sodyum

Fenilbutazon

4)Fenilpropionik Asit Türevleri (Profenler)

İbuprofen

Naproksen

Tiaprofenik asit

Ketoprofen

Fenoprofen kalsiyum

5)Fenil Asetik Asit Türevleri

Diklofenak sodyum

Nabumeton

6)İndol Türevleri

İndometasin

Tolmetin

Ketorolak trometamin

Sulindak

7)Fenamik Asit Türevleri

Mefenamik asit

Flufenamik asit

Sodyum meklofenamat

8)Diğerleri

Piroksikam

Tenoksikam

Prokuazon

Azapropazon

Metotrimeprazin

İkinci gruptaki ilaçların diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur, bu etkiye eşlik eden bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer yedi gruptaki ilacın her birinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler birlikte gözlenir⁽¹⁾.

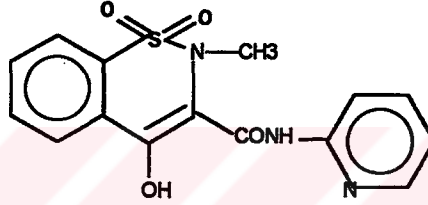
II.2. Piroksikam ile İlgili Genel Bilgiler

Özel İsmi: Felden

Piroksikam, narkotik olmayan analjezikler (non steroidal antiinflamatuvar) grubundan, oksikam türevi bir ilaç etken maddesidir.

II.2.1. Kimyasal Yapısı

Piroksikam [4- Hidroksi - 2 - metil - N - (2 - piridil) - 2H -1,2 -benzotiazin - 3 - karboksamid 1,1-dioksit] 'ın kimyasal yapısı aşağıda verilmiştir.



Açık sarımsı kahverengi, kokusuz tozdur. Ergime derecesi 198 - 200 °C arasındadır. Suda, seyreltik asitlerde ve organik çözücülerde çok az çözünür, alkol ve sulu alkali çözeltilerde çözünür. Gün ışığından korunarak saklanmalıdır⁽²⁾.

IR spektrumdaki karakteristik pikleri 1524, 1180, 1298, 1147, 1573 ve 770'dedir. Kütle spektrumundaki karakteristik pikleri 173, 117, 145, 78, 104, 94, 76, 147'dedir⁽³⁾.

II.2.2. Farmakolojik Özellikleri

Yapıca diğer narkotik olmayan analjeziklere benzemez; oksikam türevidir. Vücuttan en yavaş elimine edilen (eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 50 saat) en uzun etki süreli analjeziklerden biridir. Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve akut gut artritinde kullanılır.

Ağızdan alındığında plazmada doruk düzeye 3 - 5 saatte erişir. Günde 20 mg'lık dozla plazma düzeyi 7 - 12 günde kararlı duruma (plato düzeye) erişir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; bu nedenle oral antikoagülanlar, sülfonilüreler ve fenitoin ile etkileşme gösterir. Ağızdan günde bir kez 20 mg dozunda verilir. Bu dozu romatoid artritte günlük 4.7 g aspirin dozuna eşdeğer etkinlik gösterir. En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal bozukluklardır ve ilacı alanların yaklaşık % 20'sinde görülür. Benzer ilaçlar gibi su ve tuz tutulmasına ve buna bağlı periferik ödeme neden olabilir. Kan üre düzeyini yükseltebilir, seyrek de olsa akut böbrek yetmezliği yapabilir⁽¹⁾.

II.2.3. Analiz Yöntemleri

II.2.3.1. Kromatografik Yöntemler

TWOMEY ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam* tayini için bir HPLC yöntemi tanımlamışlardır. Çalışmada internal standart olarak isoksikam seçilmiş, asetonitril - su - asetik asit (25:70:5) çözücü sistemi mobil faz olarak kullanılmıştır. Ayırımın gerçekleştirildiği kolon 10 µm - µ Bondapak CN kolondur. UV dedektör 365 nm'ye ayarlanmıştır. İnsan ve hayvan plazmasındaki bilinen hiçbir metabolitin deneyi interfere etmediği belirtilmiştir. *Piroksikam*'ın bu çalışmadaki en düşük yakalama sınırı 0.5 µg/mL'dir⁽⁴⁾.

DALDRUP ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 570 ilaç ve bileşiğin sekiz kromatografik sistem üzerinde bağlı alıkonma zamanlarını saptamışlardır. TLC, GC ve HPLC kombinasyonundan oluşan kromatografik sistemlerde ince tabaka silikajel plaklarda, gaz kromatografisi Chromosorb W-HP üzerine % 3 OV-1 kaplı kolonlarda, HPLC ise revers faz oktadesilsilanize kolonlarda gerçekleştirilmiştir⁽⁶⁾.

DALDRUP ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 560 bileşiğin, revers faz HPLC yöntemi ile alıkonma zamanlarını saptamışlardır. Bağlı alıkonma zamanı hesabında referans bileşik olarak 5-(p-metilfenil)-5-fenilhidantoin kullanmışlardır. Çalışmada UV dedektörün dalga boyu 220 nm'dir ve bu dalga boyunda tüm bileşikler için sonuçlar iyidir. Analizler için iki farklı çözücü programı ve C-18-SIL-X-10 kolon kullanılmıştır⁽⁶⁾.

FRASER ve arkadaşları, serumdan *Piroksikam* tayini için kloroformla ekstraksiyonu takip eden bir HPLC yöntemi tanımlamışlardır. Çalışma dalga boyu 330 nm'dir. Internal standart olarak Naproksen kullanılmıştır. Bu çalışmada Piroksikam için alıkonma zamanı 6.6 dakika, Naproksen için alıkonma zamanı 11.0 dakikadır. Serumda Piroksikam'ın yakalanma sınırı 0.5 µg/L dir. Çalışmada serumdan gelen herhangi bir interferansın söz konusu olmadığı bildirilmiştir⁽⁷⁾.

RIEDEL ve arkadaşları, plazma, idrar ve dokudan *Piroksikam* tayini için bir HP-TLC yöntemi önermişlerdir. Çalışmada internal standart olarak kullanılan Piretanid ve Piroksikam insan kan ve idrarından diklorometan ile, dokudan ise kloroform ile ekstre edilmişlerdir. Piroksikam kromatogramı, kloroform - asetik asit - metanol (18.2:1.0:0.8) ile developpe edilmiş ve Silikajel 60 HP-TLC plağı üzerine alınmıştır. Kurutulan plak, eksitasyon dalga boyu 366 nm'ye ayarlanmış bir TLC scanner ile fluorometrik olarak taranmıştır. Sonuçta Piroksikam için $R_f = 0.65$ iken Piretanid için $R_f = 0.39$ olarak bulunmuştur. Piroksikam'ın plazmadan geri kazanımı % 94.8 iken, dokuda % 79.5 'dir⁽⁸⁾.

LAUFEN ve arkadaşları, insan plazmasından *Piroksikam* tayinini HPLC ve HPTLC ile gerçekleştirmişlerdir. HPLC ile tayin, kan numunesinin sıvı-sıvı ekstraksiyonunu takiben µBondapak CN kolon ve UV dedektör ile gerçekleştirilmiştir. HPTLC ise Kieselgel 60 HPTLC plakları üzerinde gerçekleştirilmiş ve tayin plakları üzerinden fluorometrik olarak yapılmıştır. Sonuçta kanda Piroksikam tayini için her iki yöntemin de eşit şekilde önerilebileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾.

CHAN ve arkadaşları, ölüm sonrası kan numunelerinde içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 40 ilacın tayinini bir HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada revers faz Hypersil ODS kullanılmış ve UV dedektör 202 nm'ye ayarlanmıştır. Gradient elüsyon, mobil fazı oluşturan asetonitril - su karışımı ile gerçekleştirilmiştir. Analjezikleri, antiinflamatuvarları, barbitüratları ve diğer hipnotik - sedatifleri ve antiepileptikleri de kapsayan bir grup ilacın bu yöntemle tayin edilebileceği bildirilmiştir. Bugüne kadar 500'ün üzerinde kan numunesi bu yöntemle analiz edilmiştir⁽¹⁰⁾.

DIXON ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam* ve Tenoksikam tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Her iki madde birbiri için internal standart olarak kullanılabilir. Asitlendirilmiş plazma numuneleri diklorometan ile ekstre edilmiştir. Mobil faz asetronitril - su - fosfat tamponu (30:30:40), kolon LiChrosorb RP 18'dir. UV dedektör 361 nm'ye ayarlanmıştır. Bir Whatman Co:Pe 11 ODS kolon, guard kolon olarak enjektör ve analitik kolon arasına yerleştirilmiştir. *Piroksikam* için alıkonma zamanı 4.5 dakika, Tenoksikam için 3.5 dakika olarak bulunmuştur. Yöntem, tek doz *Piroksikam* alımını en az 96 saat takiben, plazma *Piroksikam* seviyesi ölçümleri için oldukça duyarlıdır⁽¹¹⁾.

PEDROSO ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu atletlere verilen bir grup ilacın kromatografik tayinini gerçekleştirmişlerdir. Atletlerde doping amacıyla kullanılan maddelerin tayini güçtür. Çünkü birçok analjezik, antiinflamatuvar ve antihistaminik idrarda doping maddelerini interfere etmektedir. Çalışma, atletler tarafından çokça kullanılan çeşitli vitaminlerin, analjeziklerin, soğuk algınlığı ilaçlarının ve antibiyotiklerin hem insan idrarında hem de alkali çözeltilerdeki TC ve GC verilerini içermektedir⁽¹²⁾.

TSAI ve arkadaşları, plazma ve idrardan *Piroksikam* ve ana metaboliti 5'-hidroksipiroksikam'ın HPLC ile tayinini gerçekleştirmişlerdir. Asidik plazma veya idrar etanol ile ekstre edilmiş ve internal standart olarak Indometazin kullanılmıştır. LiChrosorb RP 18 kolonun kullanıldığı çalışmada mobil faz asetronitril - su - asetik asit (58:38:4) karışımıdır. Çalışmada UV dedektör 365 nm'ye ayarlanmıştır. Yöntemin duyarlılığı plazma ve idrarda her iki madde için 0.05 µg/mL'dir⁽¹³⁾.

FRASER, kanda *Piroksikam* tayinini HPLC ile gerçekleştirmiştir. İnternal standart olarak Naproksen kullanılan çalışmada, ilaçların kandan ekstraksiyonu kloroform ile yapılmıştır. Bileşikler revers faz RP 8 kolon üzerinde mobil faz olarak asetronitril - 0.01 M fosfat tamponu (pH 2.5) (40:60) kullanılarak ayrılmışlardır. UV dedektör 330 nm'ye ayarlanmıştır. Çalışma 0.5 - 30 mg/L aralığında doğrusaldır ve en düşük yakalama sınırı 0.5 mg/L'dir. Bağlı standart sapma aralığı % 3.6 - 6.3 'dür. Bu yöntemle sağlıklı gönüllülere ve hastalara günde 20 veya 30 mg dozda *Piroksikam* verilerek *Piroksikam*'ın farmakokinetiği de incelenmiştir⁽¹⁴⁾.

SARBU ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu bazı antiinflamatuvar ilaçları silikajel R kaplı plaklarla TLC ile ayırmışlardır. Çalışmada mobil faz kloroform - metanol - % 25'lik amonyak (80:15:5) dir. Lekeler metilklorür veya benzen içindeki 9 - isotiosyantoakridin türevlerinin %1'lik çözeltisi püskürtülerek UV lamba altında 254 ve 366 nm'de gözlenmiştir. Lekenin gözlenme sınırı 0.1 µg 'dır⁽¹⁶⁾.

SARBU, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu sekiz nonsteroidal antiinflamatuvar bileşiği TLC ile teşhis etmiştir. Plaklar, Magnezyum florogermanat, Çinko ortosilikat ve Çinkosülfür'den oluşan bir limunofor karışımı ile kaplanmıştır. Mangan'la aktive edilen Magnezyum florogermanat 254 nm'de kırmızı floresans, Çinko magnezyum germanat 254 nm'de yeşil floresans ve Kalsiyum tungstat mavi floresans vermektedir. Sonuçlar silikajel F₂₅₄ kaplı plak sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Tüm bileşiklerin lekeleri 1 µg konsantrasyonda gözlenebilmiştir⁽¹⁶⁾.

CHEN ve arkadaşları, *Piroksikam*'ı asidik serumdan dietileter ile ekstre etmişler ve HPLC ile tayin etmişlerdir. Çalışmada 0.2 M asetat tamponu - metanol (1:1) mobil faz olarak kullanılmıştır ve UV dedektör 254 nm'ye ayarlanmıştır. Deneyin doğrusal olduğu konsantrasyon aralığı 0.1 - 10 µg/mL'dir ve regresyon katsayısı 0.99'dur. Yakalama sınırı 0.05 µg/mL ve geri kazanım %99.28'dir. Bu yöntemle gönüllülere verilen *Piroksikam*'ın farmakokinetik parametreleri de tayin edilebilmiştir⁽¹⁷⁾.

RICHARDSON ve arkadaşları, revers faz HPLC yöntemi ile *Piroksikam* ve metaboliti 5' hidroksipiroksikamın insan plazma ve idrarından tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada µ Bondapak CN kolon kullanılmış, UV dedektör 365 nm'ye ayarlanmıştır. Mobil faz, asetonitril - su (25:75) içindeki 50mM sodyum hidrojenfosfat'tan oluşmaktadır (pH 3.2). İnternal standart olarak kullanılan İsoksikam'ı da içeren plazma ve idrar dietileter ile ekstre edilmiştir⁽¹⁸⁾.

SANE ve arkadaşları, Tamoksifen sitrat, *Piroksikam* ve *İsoksikam*'ın farmasötik preparatlardan tayini için bir revers faz HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışma bir CN kolon ile metanol - asetik asit (99:1) içindeki %1'lik amonyum asetat'dan oluşan mobil fazla yapılmıştır. UV dedektör 254 nm'ye ayarlanmıştır. Geri kazanım % 97, yakalama sınırı 0.3 ng/mL'dir⁽¹⁹⁾.

STEVENS ve arkadaşları, adli toksikolojide önemi olan 40'ın üzerinde analjezik ve nonsteroidal antiinflatuvar ilacın HPLC yöntemi ile alıkonma zamanlarını tayin etmişlerdir. Çalışmalarda ODS silika kolon ve isopropanol, formik asit ve fosfat tamponundan hazırlanan üç isokratik sistem kullanılmıştır. Parasetamol tayini için internal standart olarak N-propionil-p-aminofenol kullanılmıştır. UV dedektör 240 nm'ye ayarlanmıştır. Tam kandan *Piroksikam* tayini de bu yöntemle gerçekleştirilmiştir⁽²⁰⁾.

LIN ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam*'ı HPLC ile tayin etmişlerdir. Asidik plazma (pH 4) dietileter ile ekstre edilmiş ve 1-(2-piridilazo)-2-naftol internal standart olarak kullanılmıştır. Yöntemin hassasiyet sınırı 0.05 µg/mL'dir. Doğrusallık 0.2 - 10 µg/mL aralığındadır ve bu aralıkta regresyon katsayısı 0.9997'dir. Ortalama geri kazanım % 99.5'dir⁽²¹⁾.

SHARP, kanda bazı asidik ve nötral ilaçların teşhisi için hızlı ve rezolüsyonu yüksek bir gaz kromatografisi yöntemi önermiştir. Yöntem, etil asetat ile tek bir ekstraksiyon içerir ve bu yöntemle, alev iyonizasyon dedektörle içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 60'ın üzerinde toksikolojik önemi olan ilaç gözlemlenmiştir. Çalışmada taşıyıcı gaz Helyum'dur⁽²²⁾.

DIAZ ve arkadaşları, plazma *Piroksikam* seviyesi tayini için bir revers faz HPLC yöntemi kullanmışlar ve üç ayırma tekniği uygulamışlardır. Birinci teknik proteinlerin çöktürülmesine dayanmaktadır. İkinci teknik mikrokolon üzerinde revers faz C18 adsorpsiyonuna dayanmakta, üçüncü teknik ise dietileter ile ekstraksiyona dayanmaktadır. Dietileter ile ekstraksiyon 0.01 ppm yakalama sınırı ile en iyi sonucu vermektedir. Ayrıca ilacın köpeklere oral ve intramüsküler yolla verilmesini takiben bir farmakokinetik çalışma da bu yöntemle yapılmıştır⁽²³⁾.

BOUDINOT ve arkadaşları, 20 mg dozda *Piroksikam* verilmesini takiben insan plazmasından *Piroksikam* tayini için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada Econosphere ODS kolon, 0.04 M fosfat tamponu (pH 8.0) - metanol (60:40) mobil faz sistemi kullanılmış ve UV dedektör 360 nm'ye ayarlanmıştır. Geri kazanım % 91, yakalama sınırı 2 ng/mL'dir⁽²⁴⁾.

EL GEZAWI ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu bazı piridin türevlerinin HPLC ile analizini β -siklodekstrin bağlı silika kolon kullanarak gerçekleştirmişlerdir. İlaçların siklodekstrin afinitelerinin azlığına rağmen metanol ve pH 7.0 fosfat tamponu mobil faz olarak kullanıldığında iyi bir ayırım sağlanabilmiştir. Bu yöntemle feniramin maleat, prilamin maleat ve fenilpropanolamin, dozaj formlarından tayin edilebilmişlerdir. Ekstraksiyonlar ve kromatografi hızlı ve basittir⁽²⁵⁾.

SCHULZ ve arkadaşları, basit bir katı faz ekstraksiyonunu takiben plazmadan bazı nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların tayini için hızlı ve duyarlı bir revers faz HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. UV dedektör 220 nm - 365 nm aralığına ayarlanmıştır. Yöntemin doğruluğu ve kesinliği kontrol edilmiştir⁽²⁶⁾.

TSAI ve arkadaşları, merhem ve plazmadan *Piroksikam* tayini için yeni bir iyon çifti HPLC yöntemi önermişlerdir. Bir revers faz sistemine dayalı olan yöntemde 5 μ m Nova-Pak C18 kolon ve 0.01 M tetrabütilyamonyum fosfat (pH'sı fosforik asit ile 7.5'a ayarlanmış) içeren asetonitril - su (42:58) mobil faz çözücü sistemi kullanılmıştır. UV dedektör 355 nm'ye ayarlanmıştır ve mobil fazın akış hızı 0.8 mL/dak'dır. Yöntemin hassasiyeti merhem ve plazmada 2 ng/mL'dir. Çalışmada indometazin internal standart olarak kullanılmıştır⁽²⁷⁾.

LAPICQUE ve arkadaşları, plazma numunelerinde 16 nonsteroidal antiinflatuvar ilaç taraması için bir izokratik HPLC yöntemi önermişlerdir. UV dedektör 254 ve 370 nm'lere ayarlanmış ve her iki dalga boyundaki absorbans oranları kullanılarak elde edilen pikler kontrol edilmiştir. Bu yöntemle ilaçların teşhisinin, interferans söz konusu olmadığı için başarılı olduğu bildirilmiştir. Asitlendirildikten sonra dietileter ile ekstre edilen etken maddeler birbirlerinden bir ODS revers faz kolon üzerinde ve asetonitril - % 3 asetik asit - tetrahidrofuran (36:63.1:0.9) mobil fazı kullanılarak ayrılmıştır. Sonuçların geri kazanım, doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından iyi olduğu belirtilmiştir⁽²⁸⁾.

STREETE ve arkadaşları, diflunisal, indometazin, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, mefenamik asit ve *piroksikam* gibi nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların plazma ve serumdan ayrılması için bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Çalışmada asetonnitrille proteinlerin çöktürölmesine dayanan bilinen ekstraksiyon yöntemi uygulanmıştır. Tüm ayrımlarda 25 cm Hipersil ODS (5 µ partikül büyüklüğünde) analitik kolon kullanılmıştır. Piroksikam tayini için asetonnitril - asetat tamponundan (pH 4.2) (50:50) oluşan mobil faz sistemi kullanılmıştır. Çalışma, adı geçen ilaçların overdozları için uygulanmıştır ve tekrarlanabilirliği iyidir. Yöntemin aynı ilaçların normal terapötik dozları için de uygulanabilirliği belirtilmiştir⁽²⁹⁾.

USP XXII, Piroksikam tayini için bir HPLC yöntemi önermiştir. Bir ODS kolonun kullanıldığı çalışmada, Piroksikam 0.01 N metanolik hidroklorik asit'te çözülmüş ve fosfat tamponu - metanol (55:45) karışımı mobil faz olarak kullanılmıştır. Çalışmada UV dedektör 254 nm'ye ayarlanmıştır⁽³⁰⁾.

KAZEMIFARD ve arkadaşları, antiinflatuvar etken maddeler diflunisal, indometazin, naproksen, *piroksikam* ve sulindak'ın plazmadan kantitatif tayini için elektrokimyasal dedektörlü bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Biyolojik sıvıdan etken maddenin izolasyonu Sep-pak RP 18 kartuj kullanılarak yapılmıştır. Plazma komponentlerinin ayrılması için revers faz C₁₈ kolon ve metanol - su - fosfat tamponundan oluşan mobil faz kullanılmıştır. Amperometrik dedeksiyon için çalışma elektrotunun potansiyeli +0.9 V'a ayarlanmıştır. Deneyin yakalama sınırı 10 - 20 ng/mL'dir. Yöntemin plazma örnekleri için iyi sonuçlar verdiği (r = 0.999) ve klinik farmakokinetik çalışmalara başarıyla uygulanabileceği belirtilmiştir⁽³¹⁾.

SCHUETZ ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu toksikolojik önemi olan 500 etken maddenin TLC ile R_f değerlerini saptamışlardır. Çalışmada metanol ve etil asetat - metanol - % 25 amonyum hidroksit çözücü sistemleri kullanılmıştır. Referans maddeler olarak kodein, flurazepam, papaverin veya haloperidol, morfin ve kinin kullanılmıştır⁽³²⁾.

PETERKOVA ve arkadaşları, antiromatoid ajan *Piroksikam*'ın plazmadan tayini için bir TLC - densitometrik yöntem önermişlerdir. Asidik numuneler kloroformla ekstre edilmiş ve ayırım Kisegel 60 F-254 silikajel plaklar üzerinde kloroform - etanol - benzen - % 25'lik amonyak (15:15:0.5) çözücü sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Kuru plaklar 330 nm'deki floresans refleks densitometre ile değerlendirilmiştir. Yakalama sınırı 1 - 2 mg/leke (0.020 µg/mL plazma) ve varyasyon katsayısı % 4.2'dir⁽³³⁾.

LILLSUNDE ve arkadaşları, idrardan etken madde analizi için katı faz ekstraksiyonu takip eden bir kombine TLC ve GC/MS yöntemi tanımlamışlardır. İdrardan etken maddelerin izolasyonu için ChemElut ekstraksiyon tüpleri kullanılmıştır. Maddeler TLC ile taranmış ve GC/MS ile sonuçlar doğrulanmıştır. Yöntemin suistimal edilen etken maddelerin analizinde uygun olduğu ve bu yöntemle 300 civarında etken madde ve metabolitin analiz edildiği bildirilmiştir⁽³⁴⁾.

WANWIMOLRUK ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam* tayini için hızlı, basit ve seçici bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Numune, doğrudan plazma proteinlerini çöktürerek hazırlanmaktadır. İnternal standart olarak İsoksikam'ın kullanıldığı çalışma, revers faz 5 µm CN (Spherisorb) mikrobore kolonda gerçekleştirilmiştir. 10 mM disodyum hidrojenfosfat içeren asetonitril - su karışımı (6:94) (pH:2) mobil faz olarak kullanılmıştır. UV dedektör 363 nm'ye ayarlanmıştır. Piroksikam için en düşük hassasiyet sınırı 0.05 µg/mL ve doğrusallık aralığı 0.05 - 10 µg/mL'dir. Yöntemin biyoyararlanım çalışmalarına uygulanabilirliği 30 mg'lık tek bir oral doz verilen 18 sağlıklı gönüllüde çalışılarak gösterilmiştir⁽³⁵⁾.

SAEED ve arkadaşları, *Piroksikam*'ın plazmadan tayini için, Piroksikam'ın katı faz ekstraksiyonu ile ayrılmasını takip eden bir direkt HPLC yöntemi önermişlerdir. Bir kolon çevirme sistemi kullanılarak, supercoxil LC 18 DB analitik kolonu üzerinde kantitatif transfer ve ayırım gerçekleştirilmiştir. Mobil faz asetonitril - su ve 0.1 M sodyum dihidrojenfosfat (pH 3.5) dan oluşmaktadır. UV dedektör 331 nm'ye ayarlanmıştır. Geri kazanım %100, hassasiyet sınırı 2 µg/mL'dir. Yöntemin farmakokinetik çalışmalarda da uygulanabilir olduğu belirtilmiştir⁽³⁶⁾.

BOGUSZ ve arkadaşları, genel toksikolojik tarama amacıyla bir HPLC gradient elüsyon sistemi geliştirmişlerdir. Kütüphane yazılım programı ile birlikte diod array dedektör kullanımı, alıkonma parametrelerinin, UV spektrumlarının ve tayin edilen maddelerin pik kalite parametrelerinin hafızaya alınmasına imkan sağlamıştır. Gelişkin bir kütüphane, bileşiklerin otomatik tanınması için kullanılmıştır. 1-nitroalkan skala içinde 225 maddenin retensiyon indeksleri ölçülmüştür⁽³⁷⁾.

JIANG ve arkadaşları serum *Piroksikam* düzeylerinin HPLC ile tayini için literatürde belirtilen tayin edilebilir en düşük konsantrasyonun yaklaşık 50 ng/mL serum olduğunu, bu değerin farmakokinetik çalışmalar için yeterli olabileceğini ancak etken maddenin transdermal dağılımı için yeterli olmadığını tartışmışlardır. Bunun için 5 ng/mL ye kadar düşen serum piroksikam seviyelerini 0.75 ng yakalama sınırı ile tespit eden yeni bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada İsooksikam internal standart olarak kullanılmış, UV dedektör 360 nm'ye ayarlanmıştır. Doğrusallığın sağlandığı konsantrasyon aralığı 10 -5000 ng/mL, ($r = 0.9999$), geri kazanım % 96.0-102.4'dür. Piroksikam'ın yanı sıra indometazin, ibuprofen, naproksen, fenilbutazon ve asetilsalisilik asit gibi diğer antiinflatuvar ilaçları alan kişilerin vücut sıvılarında Piroksikam tayini sırasında herhangi bir interferansa rastlanmamıştır⁽³⁸⁾.

TURCANT ve arkadaşları, akut zehirlenme vakalarında plazma numunelerinde bilinmeyen etken maddelerin teşhisi için bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Diod array dedektöre bağlı bir HPLC sistemi ile elde edilen UV verileri ile bu tür teşhislerin gerçekleştirilebileceğini belirtmişlerdir. Gradient elüsyonla ve mikrobore hypersil ODS kolonla elde edilen alıkonma süreleri ve pik spektrumları 350 bileşik için kütüphane verileriyle kıyaslanmıştır. Bu yöntemle bir saat içinde güvenilir biçimde teşhis yapılabileceği belirtilmiştir⁽³⁹⁾.

TROCONIZ ve arkadaşları, kan, plazma ve bazı tampon çözeltilerde *Piroksikam* ve Tenoksikam tayini için hızlı ve duyarlı bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Her üç sıvıda da Piroksikam ve Tenoksikam birbirleri için internal standart olarak kullanılmış ve UV dedektör 265 nm'ye ayarlanmıştır. Çalışmada Nükleosil C18 kolon ve asetonitril - su - asetik asit (58:38:4) karışımından oluşan mobil faz kullanılmıştır. Yöntemin duyarlık sınırı 0.2 µg/mL'dir⁽⁴⁰⁾.

CERRETANI ve arkadaşları, çeşitli biyolojik sıvılarda Piroksikam tayini için hızlı bir HPLC yöntemi önermişlerdir. Çalışmada Novapak C 18 kolon kullanılmış, UV dedektör 313 nm'ye ayarlanmıştır. Mobil faz %1'lik asetik asitli tetrahidrofuran - su (45:55) dan oluşmaktadır. Kalibrasyon eğrisinin regresyon katsayısı 0.992 ve tüm biyolojik sıvılar için yakalama sınırı 100 ng/mL'dir. Yöntemin farelerde yapılan farmakokinetik çalışmalara da uygulanabildiği belirtilmiştir⁽⁴¹⁾.

BOGUSZ ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu toksikolojik önemi olan 383 etken maddenin revers faz HPLC ile alıkonma zamanlarını saptamışlar ve UV spektrumlarını almışlardır. Tablolanan bu verilerin revers faz sistemi olan her laboratuvarında teşhiste kullanılabileceği belirtilmiştir⁽⁴²⁾.

ROMANO ve arkadaşları, idrar ve kan numunelerinde içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 443 etken madde ve metabolitinin R_f değerlerini dört plaklı bir TLC sistemiyle tayin etmişlerdir. Bu basit, ucuz ve hızlı analiz yönteminin yüksek doz ilaç kullanımı veya zehirlenmelerde etken madde teşhisi için önemli olduğu belirtilmiştir⁽⁴³⁾.

STANLEY ve arkadaşları, bazı nonsteroidal etken maddelerin analizi için Particle-beam Mass Spektrometrisiyle (PB-MS) kombine bir normal faz HPLC yöntemi önermişlerdir. Bu yöntemle içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 41 nonsteroidal etken madde teşhis edilmiş ve oldukça karakteristik spektrumlar elde edilmiştir. Asidik nonsteroidal etken maddelerin katı faz ekstraksiyonu için Bond Elut Certify II kartuj kullanılmıştır. Bu yöntemle at idrarındaki Fluniksin teşhisinin de gerçekleştirildiği, çalışmada belirtilmiştir⁽⁴⁴⁾.

AVGERINOS ve arkadaşları, plazma ve idrardan Piroksikam ve onun ana metaboliti 5' hidroksipiroksikam tayini için ekstraksiyon gerektirmeyen bir HPLC yöntemi tanımlamışlardır. Internal standart olarak Naproksen'in kullanıldığı çalışma, 40 °C'de C 18 Spherisorb kolon üzerinde gerçekleştirilmiştir. Asetonitril - 0.1 M sodyum asetat (33:67) (pH 3.3) çözücü sistemi mobil faz olarak kullanılmış ve UV dedektör 330 nm'ye ayarlanmıştır. Alıkonma süreleri Piroksikam için 2.6 dak., Naproksen için 3.2 dak., 5' hidroksipiroksikam için 2.2 dak.'dır. Yakalama sınırı 0.05 µg/mL olarak belirtilmiştir⁽⁴⁵⁾.

MAYA ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam* tayini için hızlı, basit ve duyarlı bir isokratik HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışmada LiChrosorb 60 RP-Select B revers faz kolon, UV-Vis dedektör ve mobil faz olarak metanol - su - asetik asit karışımı kullanılmıştır. Yöntem seçicidir ve miktar tayini sınırı 20 ng/mL'dir. Günde 100 numune analizine imkan veren otomatik enjektör kullanımı yöntemi daha da kolay hale getirmektedir⁽⁴⁶⁾.

II.2.3.2. Spektroskopik Yöntemler

PAN, tabletlerden *Piroksikam* miktar tayinini UV spektrofotometrisi yöntemi ile gerçekleştirmiştir. Çalışmada çözücü olarak anhidr etanol kullanılmış ve tayin 258 nm dalga boyunda yapılmıştır. Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 0.004 - 0.020 mg/mL'dir. Tabletlerle eklenen *Piroksikam* geri kazanımı % 99.70 'dir. Tabletlerdeki katkı maddelerinin analiz sırasında herhangi bir interferansa neden olduğu gözlenmemiştir⁽⁴⁷⁾.

HU ve arkadaşları, drajelerdeki *Piroksikam* tayinini UV spektrofotometrik yöntemle gerçekleştirmişlerdir. Yöntem, kaplanmış şekerin uzaklaştırılması ve kalan kısmın metanol - potasyum hidroksit - su karışımında çözülüp süzildükten sonra 358 nm'de absorbans ölçümüne dayanmaktadır. Çalışma 0 - 20 µg/mL aralığında doğrusaldır ve geri kazanım yaklaşık %100'dür. Yöntemin basit, hızlı ve tekrarlanabilir olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁸⁾.

DU ve arkadaşları, *Piroksikam*'ı tabletlerden kloroform ile ekstre etmişler ve süzdükten sonra renklendirme ajanı olarak demir (III) klorür kullanarak 528 nm'de kolorimetrik tayinini gerçekleştirmişlerdir. Kalibrasyon eğrisi 0.032 - 0.192 mg/mL aralığında doğrusaldır ve geri kazanım % 99 'dur. Yöntem basit ve hızlıdır⁽⁴⁹⁾.

**UV Spektroskopisi ve Susuz Ortam
Titrasyonu ile Piroksikam Miktar
Tayini ve Yöntemlerin
Karşılaştırılması**

Aysel PEHLİVAN BERKKAN

Yard.Doç.Dr. Nilgün GÜNDEN GÖĞER

Analitik Kimya A.B.D.

1997

Yüksek Lisans

Ö Z E T

Piroksikam içeren tabletlerdeki etken madde miktarı UV spektrofotometrisi ve susuz ortam titrasyonu yöntemleriyle tayin edilmiştir. UV spektroskopisi yönteminde çözücü olarak 0.1 M NaOH kullanılmış ve kantitatif tayin maksimum absorpsiyon dalga boyu 348.6 nm.de gerçekleştirilmiştir. Susuz ortam titrasyonu yönteminde ise asetonitril çözücü olarak seçilmiş ve titrant olarak 0.0203 M tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır. Çalışmada dönüm noktası potansiyometrik olarak saptanmıştır.

Her iki yöntem sonuçları doğruluk, tekrarlanabilirlik ve hassasiyet açısından istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

**Quantitative Determination of Piroxicam
by UV Spectroscopy and Non-aqueous
Medium Titration Methods and
Comparison of Methods**

Aysel PEHLİVAN BERKKAN

Assos.Prof.Dr. Nilgün GÜNDEN GÖĞER

Department of Analytical Chemistry

1997

Master Degree

S U M M A R Y

Quantity of active substance in Piroxicam containing tablets has been determined with UV spectroscopic and non-aqueous medium methods. 0.1 M sodium hydroxide was used as a solvent in UV spectroscopy and quantitative determination was performed at maximum absorption wavelength which is 348.6 nm. Acetonitrile was chosen as a solvent in non-aqueous medium method and then 0.0203 M tetrabutyle amonium hydroxide solution was used as a titrant. Later on, end point was determined potentiometrically.

Finally, results of both methods were compared statistically with respect to accuracy, and precision.

SASTRY ve arkadaşları, Diklofenak sodyum ve *Piroksikam*'ın spektrofotometrik tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sırayla asidik ve bazik koşullarda Ce^{+4} varlığında 3 metil - 2 benzotiazolinon hidrazon ile renk reaksiyonları oluşturulmasına dayanmaktadır. 600 nm maksimum absorpsiyon dalga boyunda Diklofenak sodyum ve 3 metil - 2 benzotiazolinon hidrazon'un oluşturduğu kompleks için Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 0.5 - 5 $\mu g/mL$ 'dir. Piroksikam ve 3 metil-2 benzotiazolinon hidrazon'un oluşturduğu kompleks için 460 nm'de Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 1.25 - 12.5 $\mu g/mL$ 'dir. Her iki ilaç için de geri kazanımlar % 98 - 99 arasındadır. Çalışmada farmasötik formlardan gelen herhangi bir interferans gözlenmemiştir⁽⁶⁰⁾.

KRACMAR ve arkadaşları, 15 ilacın UV ve visible bölgedeki absorpsiyonları ile moleküler yapıları arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. E, K, B ve R absorpsiyon bantlarındaki kaymalara substitüsyonun ve çözücülerin etkileri incelenmiştir. 15 ilaç için su, metanol, etanol, kloroform, hidroklorik asit - su, hidroklorik asit - metanol, potasyum hidroksit - su ve sodyum hidroksit - metanol içindeki absorpsiyon verileri elde edilmiş, moleküler yapı ve UV absorpsiyon ilişkisi tartışılmıştır. Bu çalışmada yer alan etken maddeler molsidomin, levamisol, kuilofleks, *piroksam*, metakualon, ketanserin tartarat, endralazin metansülfonat, todralazin, mazindol, indometazin, karbokromen, eskulin, rutin, *piroksikam* ve tenoksikam'dır⁽⁶¹⁾.

SASTRY ve arkadaşları, saf haldeki ve farmasötikler içindeki *Piroksikam*'ın tayini için haematoksilin ve kloramin T arasındaki reaksiyona dayalı bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Bu şartlarda, pH 7 fosfat tamponunun içinde oluşan haematein, piroksikam ile reaksiyona girerek renkli bir kompleks vermektedir. Oluşan kompleksin 5 - 40 $\mu g/mL$ konsantrasyon aralığında 555 nm maksimum dalga boyunda doğrusallık sağladığı belirtilmiştir⁽⁶²⁾.

FATTAH ve arkadaşları, saf halde ve farmasötik dozaj formları içindeki *Piroksikam*'ın tayini için basit ve hızlı bir kantitatif Proton Manyetik Rezonans (PMR) Spektroskopisi yöntemi geliştirmişlerdir. *Piroksikam*'ın PMR spektrumunda diğer pikler arasında 3.00 ppm'de keskin bir singlet kantitatif ölçümler için seçilmiştir. Yöntem internal standart olarak kullanılan maleik asidin 6.3 ppm'de verdiği keskin singletin integrali ile *Piroksikam* singletinin integralinin karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Önerilen yöntemin saf etken madde, tablet ve kapsüllere uygulandığında kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Ek olarak PMR spektrumları etken maddenin tanıma ve saflık analizinde de kullanılmaktadır⁽⁶³⁾.

KRACMAR ve arkadaşları, içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu 15 etken maddenin UV ve visible bölgedeki absorpsiyonları ile substitüentlerin ve çözücülerin E, K, B ve R bantlarındaki kaymalara etkisini incelemişler ve bu yöntemi bu etken maddelerin kantitatif tayini için kullanmışlardır. Çalışmada *Piroksikam* için, metanol, etanol, su ve 0.01 M HCl çözücü olarak kullanılmıştır⁽⁶⁴⁾.

CARLUCCI ve arkadaşları, saf haldeki ve farmasötiklerdeki *Piroksikam* içindeki 2-aminopiridin tayinini ikinci türev UV spektrometrisi yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Yöntemin basit ve hızlı olduğu, kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir⁽⁶⁵⁾.

DHAKE ve arkadaşları, plazmadan *Piroksikam* tayini için bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem 0.5 - 8.0 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusaldır ve yakalama sınırı 0.5 µg/mL'dir⁽⁶⁶⁾.

AGRAWAL ve arkadaşları, farmasötik formlardaki *Piroksikam* tayini için asidik ortamda demirklorür ile muamele sonrası oluşan açık menekşe renkli bileşiğin absorbansının 720 nm'de ölçümüne dayalı bir spektrofotometrik yöntem önermişlerdir. Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 1 -10 µg/mL'dir. Geri kazanım % 95 -105 ve standart sapma 0.01 - 0.04'tür⁽⁶⁷⁾.

PARASRAMPURIA ve arkadaşları, kapsüllerden *Piroksikam* tayini için Piroksikam ve 4-aminoantipirin arasındaki reaksiyona dayalı bir kolorimetrik tayin yöntemi geliştirmişlerdir. Çalışma dalga boyu 490 nm'dir. Yöntemin bağıl standart sapması % 0.8'dir. Sonuçların HPLC sonuçlarına göre de iyi olduğu belirtilmiştir⁽⁶⁸⁾.

EMMANUEL ve arkadaşları, farmasötik formlardaki *Piroksikam* tayini için bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem oda sıcaklığında ve alkali ortamda fosfomolibdik asit ile muamele sonrası oluşan renkli bileşiğin 715 nm'de absorbansının ölçümüne dayanır. Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 10 -30 µg/mL'dir. Geri kazanım % 98.3 - 101.5'dir⁽⁶⁹⁾.

RAO ve arkadaşları, farmasötik formlardaki *Piroksikam* tayinini Folin - Ciocalteu reaktifi ile reaksiyon sonucu oluşan renkli bileşiğin absorbansını 768 nm'de ölçerek gerçekleştirmişlerdir. Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 5 - 30 µg/mL'dir. Yöntemin kesinliği ve tekrarlanabilirliği sırasıyla % 99.4 - 101.9 ve % 98.5 - 100.2'dir⁽⁶⁰⁾.

KUMAR ve arkadaşları, farmasötik formlardan *Piroksikam* tayini için nötr ortamda Co(II) ve Cu(II) iyonlarıyla şelat oluşumuna dayanan bir spektrofotometrik yöntem önermişlerdir. Kloroformla ekstraksiyon sonrası uygulanan yöntem Co(II) ve Cu(II) için sırasıyla 495 ve 373 nm lerdeki absorpsiyonun ölçümüne dayanmaktadır. Beer yasasının geçerli olduğu aralık sırasıyla 50 - 300 µg/mL ve 2 - 25 µg/mL dir. Geri kazanım % 99.62 - 100.51'dir⁽⁶¹⁾.

YANG ve arkadaşları *Piroksikam* tayini için UV spektrofotometrik ve susuz ortam titrasyonu olmak üzere iki yöntem önermişlerdir. UV spektrofotometrik yöntem, 3 M hidroklorik asit çözeltisi içinde 334 nm.de ölçüme dayanmaktadır. $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ değeri 869.3 'tür. Titrant olarak asetik asit ve asetik anhidrit karışımının kullanıldığı susuz ortam titrasyonunda ise dönüm noktası osilopolarografik titrasyon ile saptanmıştır. Her iki yöntemin de hızlı, kesin ve hassas olduğu belirtilmiştir⁽⁶²⁾.

REINOSO ve arkadaşları, fare gastrointestinal sisteminde karın zarı ve mukozadan birlikte salınan ve bu nedenle de klasik UV spektroskopisi ile tayini güç olan *Piroksikam* ve Ranitidin tayini için bir türev spektroskopisi yöntemi önermişlerdir. Birinci türev spektrumunda Piroksikam 354 nm'de, Ranitidin ise 337 nm'de tayin edilebilmişlerdir (pH 7.4). Çalışmada en iyi sonucun Krebs çözeltisi içinde alındığı belirtilmiştir⁽⁶³⁾.

HACKMANN ve arkadaşları, farmasötik preparatlardan *Piroksikam* tayini için demir klorür ile reaksiyona dayalı bir spektrofotometrik yöntemi tartışmışlardır. Kompleks oluşumuna neden olan reaktif oranlarını tayin etmenin, oluşan kompleksin çözelti içinde dissosiyeye olması nedeniyle güç olduğu belirtilen çalışmada Piroksikam ve demir(III) klorür arasındaki reaksiyonda reaktif oranının tayini için bir spektrofotometrik yöntem kullanıldığı belirtilmiştir. Sonuçlar kompleks oluşumunun 2:1 mol Piroksikam : demir(III) klorür oranı ile sağlandığını göstermiştir⁽⁶⁴⁾.

RAO ve arkadaşları, *Piroksikam*'ın kapsül ve tabletlerden tayini için iki spektrofotometrik yöntem önermişlerdir. Diferans spektrofotometrik yöntemde (ΔA yöntemi) etken maddenin aynı konsantrasyondaki alkali çözeltisi kör olarak kullanılarak, asidik etken madde çözeltisinin absorbansı 326 nm'de okunmuştur. Ortogonal polinomial fonksiyon yönteminde ise etken maddenin asidik çözeltisinin absorbansı absorpsiyon eğrisi üzerindeki 6 noktada 318 -348 nm arasında 6 nm aralıklarla okunmuştur. Her iki yöntemde de 4 - 22 $\mu\text{g/mL}$ aralığında doğrusallık sağlandığı bildirilmiştir⁽⁶⁵⁾.

EMARA ve arkadaşları, *Piroksikam* tayini için etken maddenin 2,2 difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile reaksiyonuna dayalı bir indirekt spektrofotometrik yöntem önermişlerdir. DPPH reaktifi koyu mor renklidir ve bu renk etken madde ile reaksiyona girdikçe kaybolmaktadır. Mor renkteki bu kayıp ölçülerek etken madde miktar tayini gerçekleştirilmiştir. Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığı 2 - 20 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. 2 aminopridin gibi etken maddenin degradasyon ürünlerinin ve farmasötiklerde mevcut diğer katkı maddelerinin bu yöntemde herhangi bir interferansı gözlenmemiştir⁽⁶⁶⁾.

II.2.3.3. Elektroanalitik Yöntemler

PRETE ve arkadaşları, yeni bir modifiye elektrod geliştirerek diferansiyel impulsyon voltametri ile *Piroksikam* tayinini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada yakalama sınırı 5×10^{-6} M'dir. Modifiye elektrot, polietilen gibi bir polimerle % 20 - 45 karbonun 150 °C'de 12 dakika karıştırılması ve 170 °C'de 200 kg/cm³ basınçta preslenerek 1.0 - 1.5 mm kalınlığında bir plaka haline getirilmesiyle hazırlanmıştır. Kesilen dik cam tüpün ucuna eklenmiş ve Hg veya grafit kullanılarak kablonun elektrik iletkenliği sağlanmıştır. Piroksikam için bu modifiye elektrotla elde edilen sonuç, klasik karbon elektrod sonucu ile kıyaslanmıştır. Diazepam gibi güç yükseltgenen ilaçların tayini de bu yöntemle yapılmıştır⁽⁶⁷⁾.

VIRE ve arkadaşları çeşitli farmasötik formlardaki *Piroksikam*'ı diferansiyel puls polarografisi ile tayin etmişlerdir. Yöntem Piroksikam'ın 37 µg/L yakalama sınırında tayinine imkan vermektedir. Bu yöntemle Piroksikam, ketoprofen, tolmetin, oksametasin ve prokuzon gibi diğer nonsteroidal antiinflatuvarlar varlığında da ayrılabilmiştir. Farmasötik formülasyondaki katkı maddeleri interferansa neden olmamış ve idrarda da Piroksikam tayini gerçekleştirilebilmiştir⁽⁶⁸⁾.

VIRE ve arkadaşları, *Piroksikam*'ın elektrokimyasal özelliklerini pH 1 -12 arasında doğru akım diferansiyel puls ve siklik voltametri teknikleriyle incelemişlerdir. Piroksikam'ın kantitatif tayini asidik veya nötral ortamda gerçekleştirilmiştir. Konsantrasyon aralığı 10^{-4} M - 10^{-7} M'dir. Yakalama sınırı pH 6'da 10^{-8} M'dir. Elektrokimyasal yükseltgenme karbon pastası, camı karbon ve grafit spre elektrotlarla gerçekleştirilmiştir⁽⁶⁹⁾.

KAUFFMANN ve arkadaşları, farklı tipteki modifiye elektrotları kullanarak içlerinde *Piroksikam*'ın da bulunduğu çeşitli farmasötiklerin voltametik tayinini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada karbon pasta ve camı karbon elektrotlar incelenmiş ve sonuçlar, koloidal grafit veya uygun bir polimer üzerine karbon siyahı yayılmış yeni tip modifiye elektrot sonuçlarıyla kıyaslanmıştır. Elektrot cevapları substratın yapısından etkilenmektedir. Elektrotların performansları çalışma sırasında elde edilen voltametik eğrilere göre değerlendirilmiştir⁽⁷⁰⁾.

ABO EL - MAALI ve arkadaşları, *Piroksikam* ve Tenoksikam'ın kare dalga ve kare dalga absorptif sıyırma voltametrik tayinini gerçekleştirmişlerdir. *Piroksikam* ve Tenoksikam'ın civa elektrotlar üzerine kuvvetle absorbe olduğu gözlenmiştir. Kare dalga voltametrik ölçümlerden önce, statik civa damla elektrotun bu bileşikler akümüle etmesinden yararlanarak nanomol duyarlılığında sonuçlar elde edilmiştir. Absorptif sıyırma cevabı, akümülyasyon zamanı ve potansiyele, analit konsantrasyonu ve elektrolitin yapısına göre değerlendirilmiştir. Çalışmalar her iki etken madde için pH 4.0 ve 2.0'de yapılmıştır, bu pH'larda sırasıyla 2 ve 4 elektron transferi söz konusudur. Bu yöntemle yakalama sınırları *Piroksikam* için 7×10^{-10} M ve Tenoksikam için 1×10^{-10} M'dir. Kare dalga voltametresi yönteminin idrar örneklerine uygulanabilirliği de gösterilmiştir⁽⁷¹⁾.

ABO EL-MAALI ve arkadaşları, *Piroksikam* ve ona yapı ve aktivite olarak benzeyen Tenoksikam'ın karbon pasta elektrot üzerindeki oksidasyon davranışlarını incelemişlerdir. Bu bileşiklerin voltametrik davranışları ve karbon pasta elektrot (CPE) üzerinde toplanma dereceleri açısından bağıl olarak benzer oldukları bildirilmiştir. Özellikle idrar gibi kompleks ortamlarda laurik asitle modifiye edilmiş CPE'un daha duyarlı ve seçici olduğu gözlenmiştir. Ürik asit ve askorbik asit gibi interferansa neden olabilecek bileşiklerin eliminasyonu için ortam değişimi yöntemi de uygulanmıştır. Her iki etken madde için de yakalama sınırı 1×10^{-9} M dir. Yöntemin biyolojik sıvılardan tayin için de uygun olduğu bildirilmiştir⁽⁷²⁾.

II.2.3.4. Diğerleri

SCHNEKENBURGER ve arkadaşları, tioller, imidler, purinler, laktamlar ve sülfonamidler gibi çok zayıf asidik özellikteki farmasötiklerin titrimetrik yöntemle tayinini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada çözücü olarak dimetilsülfoksit (bazı bileşikler için dimetilformamid, piridin veya bütülin) kullanılmış, titrasyonlar propanol içindeki 0.1 N potasyum hidroksit ile gerçekleştirilmiştir. Metamil sarısı, Azoviyole, Kinaldin kırmızısı, Timolftalein, Fenolviyole veya Timolftalein-Tropaeolin O (4:1) gibi indikatörlerin kullanılabileceğinin bildirildiği çalışmanın, farmakope yöntemlerine eşdeğer sonuçlar verdiği ancak daha kolay ve ucuz olduğu belirtilmiştir⁽⁷³⁾.

BECHET ve arkadaşları, Kapiller Zon Elektroforez yönteminin bazı nonsteroidal antiinflamatuvar etken maddelerin ayrılması ve kantitatif tayininde kullanımı tartışmışlardır. Migrasyon süresi, pik simetrisi, etkinlik ve rezolüsyon üzerine çeşitli parametrelerin etkileri incelenmiş ve bu parametrelerin ayırım tamponundaki anyonik ve katyonik bileşenlerin yapı ve konsantrasyonlarını da kapsadığı belirtilmiştir. Trietanolamin ile pH'sı 9.1'e ayarlanmış 75 mM glisinden oluşan bir tamponun nonsteroidal antiinflamatuvarların Kapiller Zon Elektroforez ile analizi için çok etkin ve stabil bir elektroforetik sistem oluşturduğu gözlenmiştir. 25 µg/mL konsantrasyonda migrasyon süreleri ve pik alanlarının gün içi tekrarlanabilirlikleri için bağlı standart sapma değerleri % 0.1 ve 0.5'dir⁽⁷⁴⁾.

II.3. Kullanılan Yöntemlerle İlgili Genel Bilgiler

II.3.1. UV Spektroskopisi

Bilindiği gibi elektromanyetik spektrumun 10-200 nm dalga boyları arası vakum ultraviyole olarak, 200-380 nm dalga boyları arası ise yakın veya kuvarz ultraviyole olarak adlandırılmaktadır.

Bir molekülün total enerjisi, elektronik, vibrasyonel ve rotasyonel enerjileri toplamıdır. Elektronik enerji en büyük, rotasyonel enerji en küçük kuantlı enerjidir. Bu durumu,

$$E_{\text{total}} = E_{\text{elektronik}} + E_{\text{vibrasyonel}} + E_{\text{rotasyonel}}$$

$$E_e > E_v > E_r \quad \text{şeklinde ifade edebiliriz.}$$

Normal durumda molekülün E_1 enerjisi, UV ışığı absorpsiyonundan sonra E_2 değerine yükselir ve aradaki enerji farkı ($E_2 - E_1 = \Delta E$) absorplanan enerjiyi verir, elektronik geçişe neden olan bu enerji farkı ile ışığın hızı (C), dalga boyu (λ), frekansı (ν) arasında şu bağıntı vardır:

$$E = h \nu = \frac{h C}{\lambda}$$

Görüldüğü gibi enerji farkı ile absorplanan ışığın dalga boyu arasında ters bir orantı vardır, enerji farkı ne kadar küçülürse, dalga boyu o kadar büyüktür. Absorplanan enerji, molekülün iyonizasyonuna neden olabildiği gibi bir süre sonunda ($\sim 10^{-8}$ s.) ısı ya da ışık olarak da geri verilebilir. Enerjinin ışık olarak açığa çıkması floresans veya fosforesans ile sonuçlanır.

Molekül tarafından absorplanan ultraviyole ışınlar, o molekülün elektronik enerji seviyelerini etkiler ve moleküler orbitaldeki elektronların daha yüksek enerjili orbitallere sıçramasına neden olur.

UV-VIS bölgedeki radyasyonların moleküller tarafından absorplanması ile elektronik enerji seviyelerindeki pek çok geçişlerin yanı sıra pek çok vibrasyonel enerji seviyelerinde de geçişler olur ve her geçişe karşı farklı bir dalga boyu absorplanır. Bu dalga boylarının yan yana dizilmesiyle ortaya çıkan molekülün absorpsiyon spektrumu bir bant spektrumudur.

Absorpsiyonun şiddeti ise elektronların uyarılmış duruma geçebilme olasılıklarına ve ayrıca bu uyarılmış durumun polarlığına bağlıdır, elektronik geçişin (transisyonun) dipol momentinde neden olduğu değişme (uyarılmış durumun polarlığı) ne kadar büyük ise absorpsiyon şiddeti o kadar büyük olur.

Absorplanan ışığın miktarı absorbans olarak ifade edilir. Absorbans maddenin cinsine, ışığın dalga boyuna, ışığın çözelti içinde aldığı yolun uzunluğuna ve çözelti derişimine bağlıdır. Bu durum Lambert-Beer Kanunu olarak aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\text{Absorbans} = \log \frac{I_0}{I_t} = \epsilon \cdot l \cdot C$$

I_0 = Çözeltiye giren ışığın şiddeti

I_t = Çözeltiden çıkan ışığın şiddeti

ϵ = Çözünen maddeye ve ışığın dalga boyuna bağlı absorptivite katsayısı

l = Işığın çözelti içinde aldığı yol

C = Çözelti derişimi

Bu şekilde K_a ve K_b değerleri 10^{-11} mertebesine kadar olan asit ve bazlar susuz ortamda titre edilebilirler.

2) Su içinde kuvvetli asit olarak davranan perklorik asit, sülfürik asit (birinci asitlik), hidroklorik asit, nitrik asit, aslında farklı asitlik kuvvetleri olan asitlerdir ama suda (suyun proton bağlama yeteneğinin nispeten yüksek olması nedeniyle) hepsi protonlarını kolayca ve tamamen verirler. Su, bu asitler için hepsini asitlik açısından aynı seviyeye getiren bir seviyelendirme çözücüsüdür. Bu asitler proton alma yeteneği sudan çok daha az olan, proton alarak asetoniyum iyonuna döneceği belirtilen susuz asetik asitte çözülürse perklorik asidin tamamen ayrıştığı, bunu sülfürik asidin (birinci asitlik), hidroklorik asidin ve nitrik asidin izlediği görülür. Susuz asetik asit bu asitler için bir farklandırma çözücüsüdür.

Su içinde kuvvetleri aynı olan asitler veya bazlar sudan başka, uygun asitlik veya bazlığa sahip çözücü içinde farkedilerek titre edilebilirler. Örneğin suyun seviyelendirme etkisi sonunda perklorik asit ve hidroklorik asidin her ikisi de sulu ortamda kuvvetli asittirler, bu iki asidin karışımının titrasyon eğrisi sadece tek bir bükülme gösterir. Susuz asetik asit gibi farkedilme etkisine sahip bir çözücü kullanılarak titrasyon eğrisinde iki bükülme elde edilir. Uygun indikatörlerle her iki asit de ayrı ayrı tayin edilebilir.

3) Susuz ortamın bir diğer önemli üstünlüğü de suda çözünmeyen pek çok organik bileşiğin susuz ortam çözücülerinde çözünmelidir. Bu nokta özellikle farmasötik analizlerde önem kazanır.

II.3.2.1. Susuz Ortam Titrasyonlarında Kullanılan Çözücüler

Susuz ortam titrasyonlarında çok kullanılan çözücüler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu çözücülerde aranan başlıca özellikler şunlardır:

1) Çözme yeteneğinin fazla olması: Susuz ortam çözücüler, reaktifleri ve eğer mümkünse oluşacak ürünleri çözebilirler. Oluşan ürünlerin ortamda çözülmemesi, tayin edilen maddenin çökelek yüzeyinde adsorblanması ve birlikte çökme problemleri nedeniyle titrasyonlardaki ana hata kaynaklarını oluşturmaktadır.

2)Dielektrik sabitinin yüksek olması: Ekvivalent noktanın potansiyometrik olarak saptanması söz konusu olduğu zaman, pH okumalarında sulu ortamda pek görülmeyen bir durum ortaya çıkar, kararlı okumalar yapılamaz. Ortamın dielektrik sabitinin yüksek olması bu sakıncayı bir ölçüde giderir.

3)Asitliği veya bazikliği arttırıcı özellikte olması: Zayıf asidik karakterdeki maddelerin tayininde kullanılacak çözücü (zayıf asidik maddenin daha kuvvetli asit olarak davranabilmesinin sağlanması amacıyla) mümkünse bazik veya nötral olmalıdır. Bazik karakterli maddeler için önerilen çözücülerde bu durumun tam tersi özellikler istenir.

4)Saf olması: Bu çözücülere çok zayıf asidik veya bazik karakterli kirlilikler bile karışmamalıdır. Gerekiyorsa paralel boş numune titrasyonu da yapılmalıdır.

5)Çalışma koşullarında kolay kullanılabilmesi: Rahatsız edici kokulu ve viskozitesi yüksek çözücüler uygulamada bir dizi probleme neden olurlar ve çözücü olarak kullanılmaları tercih edilmez.

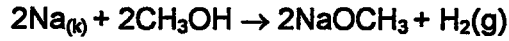
Tablo.1. Susuz Ortam Titrasyonlarında Kullanılan Bazı Çözücüler

	Çözücü ve Formülü	Dielektrik Sabiti (25 °C)
<i>Asitler ve Bazlar için Kullanılanlar</i>	Aseton, CH_3COCH_3	20.7
	Asetonitril, CH_3CN	36
	Metanol, CH_3OH	33
	Metil izobütil keton, $\text{CH}_3\text{COC}_4\text{H}_9$	13
	2-Propanol, $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$	18.3
	Sülfolan, $\text{C}_2\text{H}_4\text{SOC}_2\text{H}_4$	44
<i>Asitler için Kullanılanlar</i>	ter-Bütil alkol, $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	10.9
	Dimetilformamid, $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	37
	Dimetilsülfoksit, CH_3SOCH_3	49
	Etilendiamin, $\text{H}_2\text{NC}_2\text{H}_4\text{NH}_2$	12.5
	Piridin, $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	12.3
<i>Bazlar için Kullanılanlar</i>	Asetik asit, CH_3COOH	6.1
	Asetanhidrit, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	20.7
	1.4-Dioksan, $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$	2.2
	Nitrometan, CH_3NO_2	36

Susuz ortam titrasyonlarında kullanılan nötral çözücüler asidik ve bazik maddelerin tayininde kullanılabilirler. Asetonitril, aseton, 2-propanol bu tür çözücülere örnektir. Fenoller gibi zayıf organik asitler, aminler gibi zayıf organik bazlar bu çözücülerde titre edilebilirler. Asitlik veya bazlık sabitleri arasındaki oran 10^3 civarında olan farklı asitler veya bazlar karışımlarında susuz ortam titrasyonları ile ayrı ayrı titre edilebilirler.

II.3.2.2. Asitlerin Susuz Ortam Titrasyonları

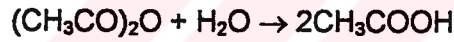
Zayıf asitlerin titrasyonunda kullanılan önemli titrantlar sodyum, potasyum veya lityumun metoksitleri ve tetra alkil amonyum hidroksitlerdir. Bu titratlardan, örneğin, sodyum metoksit belli miktardaki metalik sodyumun metil alkolle dikkatlice reaksiyona sokulmasıyla elde edilir.



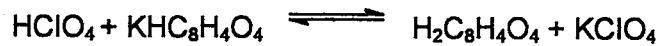
Çözelti primer standart olarak benzoik asit kullanılarak ayarlanır.

II.3.2.3. Bazların Susuz Ortam Titrasyonları

Zayıf bazların titrasyonunda kullanılan en önemli titrant glasiyel (buzlu) asetik asitte çözünmüş perklorik asittir. Konsantre perklorik asit % 28 su içerdiğinden,asetik asit anhidriti ilavesiyle ortamın suyu giderilir.



Hazırlanan çözelti potasyum hidrojenftalat (KHP) primer standart olarak kullanılarak ayarlanır. Bu reaksiyonda KHP baz olarak reaksiyon vermektedir.



II.3.2.4. Susuz Ortam Titrasyonlarında Dönüm Noktasının Saptanması

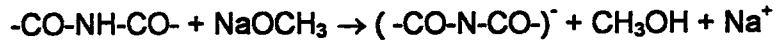
Susuz ortam titrasyonlarında dönüm noktasının saptanması sulu ortam titrasyonlarından çok farklı değildir, benzer mekanizma ile çalışan nötralizasyon indikatörleri kullanılır. Zayıf asit titrasyonlarında kullanılacak asidik indikatörlerin K_{ind} sabitleri zayıf asidin K_a sabitinden daha küçük olmalıdır. $K_a \geq 10^{-9}$ olan asitler için Timol mavisi, $K_a \geq 10^{-11}$ için Azoviole, $K_a < 10^{-11}$ için 2-nitroanilin indikatör olarak kullanılabilir. İndikatör seçiminde kullanılan çözücü de önemlidir. Timol mavisi dimetil formamit, 2-nitroanilin etilendiamin ortamında uygun sonuçlar verir. Dönüm noktaları potansiyometrik olarak da saptanabilir. Kararlı okumalar yapabilmek için özel referans elektrotlar kullanılır.

II.3.2.5. Susuz Ortam Titrasyonlarının Kritiği

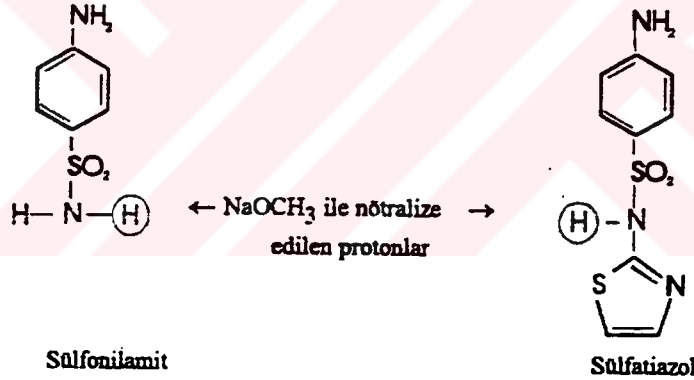
Susuz ortam titrasyonlarında da doğruluk ve duyarlık birçok sistemlerde denenmiş ve sulu ortam titrasyonlarından az olmadığı saptanmıştır. Çözücü olarak kullanılan asetik asit ve diğer organik çözücülerin suya kıyasla genleşme katsayıları daha büyük olduğundan, bu titrasyonlar sıcaklık değişimlerine karşı oldukça duyarlıdır.

II.3.2.6. Susuz Ortam Titrasyonlarının Eczacılıktaki Uygulaması

Karboksilik asitler, fenoller, imitler (-CO-NH-CO-) alifatik nitro bileşikler, sülfö ilaçları gibi pek çok madde susuz ortamda asit olarak titre edilebilirler. İmitler için reaksiyon şu şekilde verilebilir:

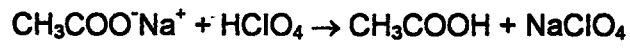
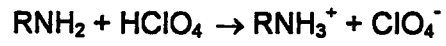


Sülfö ilaçlarından sülfonilamid ve sülfatiazol'de titre edilen protonlar aşağıda gösterilmiştir:



Sülfö ilaçları için verilen örnek sulu ortamdaki Na₂CO₃-NaHCO₃ karışımı titrasyonuna benzetilebilir. Çok zayıf asidik özellik gösteren sülfatiazol, dimetilformamit içinde timol mavisi indikatörü varlığında sodyum metoksitle titre edilebilir. Sülfonilamid daha da zayıf asidik olduğundan bu şartlarda reaksiyon vermez, bütülinin içinde azoviyole indikatörlüğünde titre edilebilir. Bu durumda peş peşe yapılan iki titrasyondan ilkinde azoviyoleyı indikatör olarak kullanarak sülfonilamid ve sülfatiazol, ikincisinde timol mavisi indikatör olarak kullanılarak sadece sülfatiazol tayin edilir.

Alifatik aminler, pek çok aromatik amin ve zayıf asitlerin tuzları susuz ortamda baz olarak titre edilebilirler.



Zayıf bazların K_b değerleri oranı 10^3 ise karışımdaki her bir bazın miktarı tayin edilebilir⁽⁷⁶⁾.



MATERYAL ve YÖNTEM

III.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

UV Spektrofotometrisi: SHIMADZU UV-160 A

İon Analyzer (Jenway 3040)

Digital İonmeter (Jenway 3040)

Kombine pH Elektrod (İngold)

Mikrobüret

Hassas Terazî: Ohaus

III.2. Kullanılan Kimyasallar

Piroksikam (R.S.M.H.E.)

Sodyum Hidroksit (Merck)

Tetrabütil amonyum hidroksit (Merck)

Asetonitril (Merck)

Benzoik asit (Merck)

III.3. Kullanılan Farmasötik Preparat

Oksikam tablet (20 mg Piroksikam/tablet)

Kullanılan ilaçlar, G.Ü. Mediko Sosyal Merkezi Eczanesinden sağlanmıştır.

III.4. Kullanılan Standart Maddenin Tanınması ve Saflık Kontrolü

Saflık kontrolü amacıyla kullanılan Piroksikam standartının IR spektrumu alınmış ve ergime noktası tayini yapılmıştır.

III.5. UV Spektroskopisi Yönteminin Piroksikam İçeren Tabletlere Uygulanması

20 tablet hassas olarak tartıldı ve homojenize edildi. 10.0 mg Piroksikam'a eşdeğer miktar tartıldı. Üzerine 20.0 mL 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve bu çözelti yine 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi ile 100.0 mL'ye seyreltildi ve süzüldü. Süzüntüden alınan 4.0 mL çözelti, 50.0 mL'ye seyreltilerek bu çözeltinin 348.6 nm'deki absorbans değeri okundu. Aynı dalga boyunda çizilen kalibrasyon eğrisi yardımıyla tabletlerin içerdiği Piroksikam miktarı hesaplandı.

UV Spektroskopisi Yönteminde Kullanılan Referans Çözeltinin Hazırlanması

Tam olarak tartılmış 103.2 mg Piroksikam 20.0 mL 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi içinde çözülerek 100.0 mL'ye tamamlandı.

UV Spektroskopisi Yönteminde Kalibrasyon Eğrisi İçin Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Referans çözeltiden 0.2 - 0.4 - 0.6 - 0.8 -1.0'er mL alınıp 50.0 mL'ye 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi ile tamamlandı. Böylece elde edilen 4.128 - 8.256 - 12.384 - 16.512 - 20.640 µg/mL Piroksikam içeren çözeltilerin 348.6 nm'deki absorbans değerleri okunarak çalışmada kullanılan kalibrasyon eğrisi çizildi.

III.6. Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Sentetik Karışım ve Tabletler Uygulanması

III.6.1. Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlara Uygulanması

4.0 mg Piroksikam hassas olarak tartıldı ve 15.0 mL asetonitril eklenerek çözüldü. Bu çözelti, tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi ile 25 °C'de azot atmosferi altında titre edildi. Dönüm noktası potansiyometrik olarak saptandı. Piroksikam miktarı aşağıdaki formülden hesaplandı ve tartılan miktardan hareketle % verime geçildi.

$$M_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} \times V_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} = \frac{\text{Piroksikam miktarı (mg)}}{\text{Piroksikam'ın M.A}}$$

Piroksikam'ın M.A.= 331.35 g/mol

Çalışmada kullanılan tetrabütil amonyum hidroksit'in molaritesi = 0.0203 M

III.6.2. Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminin Piroksikam İçeren Tabletler Uygulanması

20 tablet hassas olarak tartıldı ve homojenize edildi. Yaklaşık 4.0 mg Piroksikam'a eşdeğer miktar tablet tozu tartıldı ve 15.0 mL asetonitril eklenerek çözüldü. Bu çözelti, tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi ile 25 °C'de azot atmosferi altında titre edildi. Dönüm noktası potansiyometrik olarak saptandı. Piroksikam miktarı aşağıdaki formülden hesaplandı ve tartılan tablet tozu miktarından hareketle % verime geçildi.

$$M_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} \times V_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} = \frac{\text{Piroksikam miktarı (mg)}}{\text{Piroksikam'ın M.A}}$$

Piroksikam'ın M.A.= 331.35 g/mol

Çalışmada kullanılan tetrabütil amonyum hidroksit'in molaritesi = 0.0203 M

Titrant Olarak Kullanılan Tetrabütil amonyum hidroksit Çözeltisinin Hazırlanması ve Standardize Edilmesi

0.02 M tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi, 0.1 M tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisinden hareketle asetonitril kullanılarak hazırlandı ve benzoik asite karşı potansiyometrik olarak standardize edildi. Titrant çözeltinin kesin molaritesi aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$M_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} \times V_{\text{tetrabütil amonyum hidroksit}} = \frac{\text{Tartılan Benzoik asit miktarı (mg)}}{\text{Benzoik asit'in M.A.}}$$

Standardize çalışması sonucu tetrabütil amonyum hidroksit'in kesin molaritesi 0.0203 M olarak belirlendi.



IV

BULGULAR

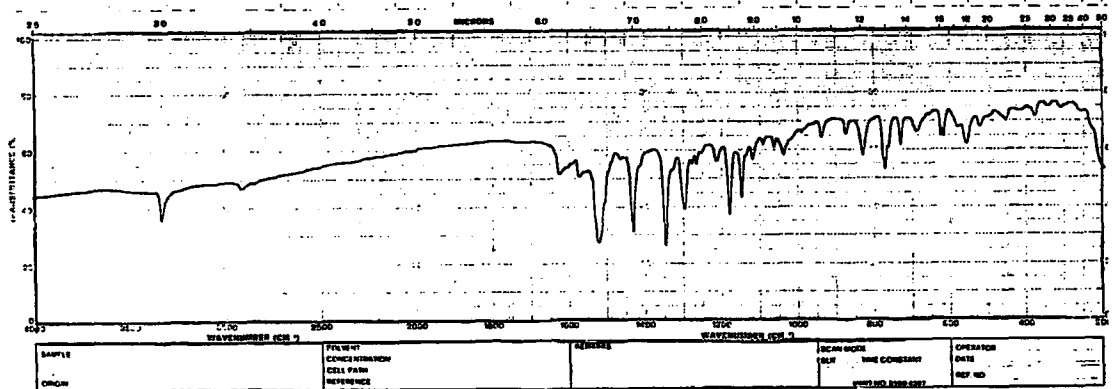
IV.1. Standart Madde Piroksikam'ın Saflık Analizi Sonuçları

IV.1.1. Ergime Derecesi

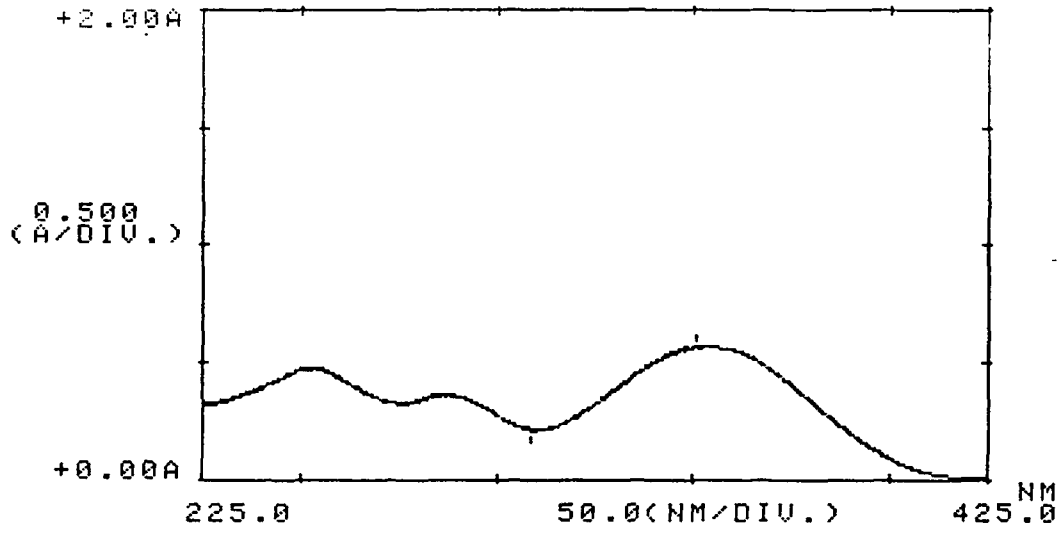
Yapılan tayin sonucu Piroksikam'ın ergime derecesinin 198 -200 °C olduğu gözlenmiştir.

IV.1.2. IR Spektrumu

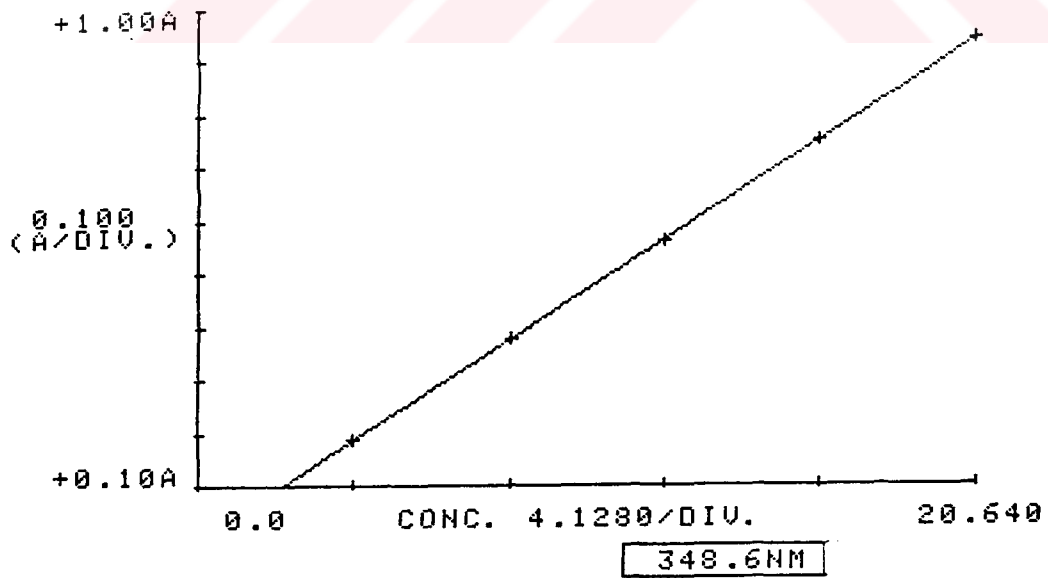
KBr diskine basılmış Piroksikam'ın 4000 cm^{-1} - 2000 cm^{-1} arasındaki IR spektrumu alınmış ve Şekil 1'deki karakteristik pikler gözlenmiştir.



Şekil 1. KBr Diskine Basılmış Piroksikam'ın IR Spektrumu

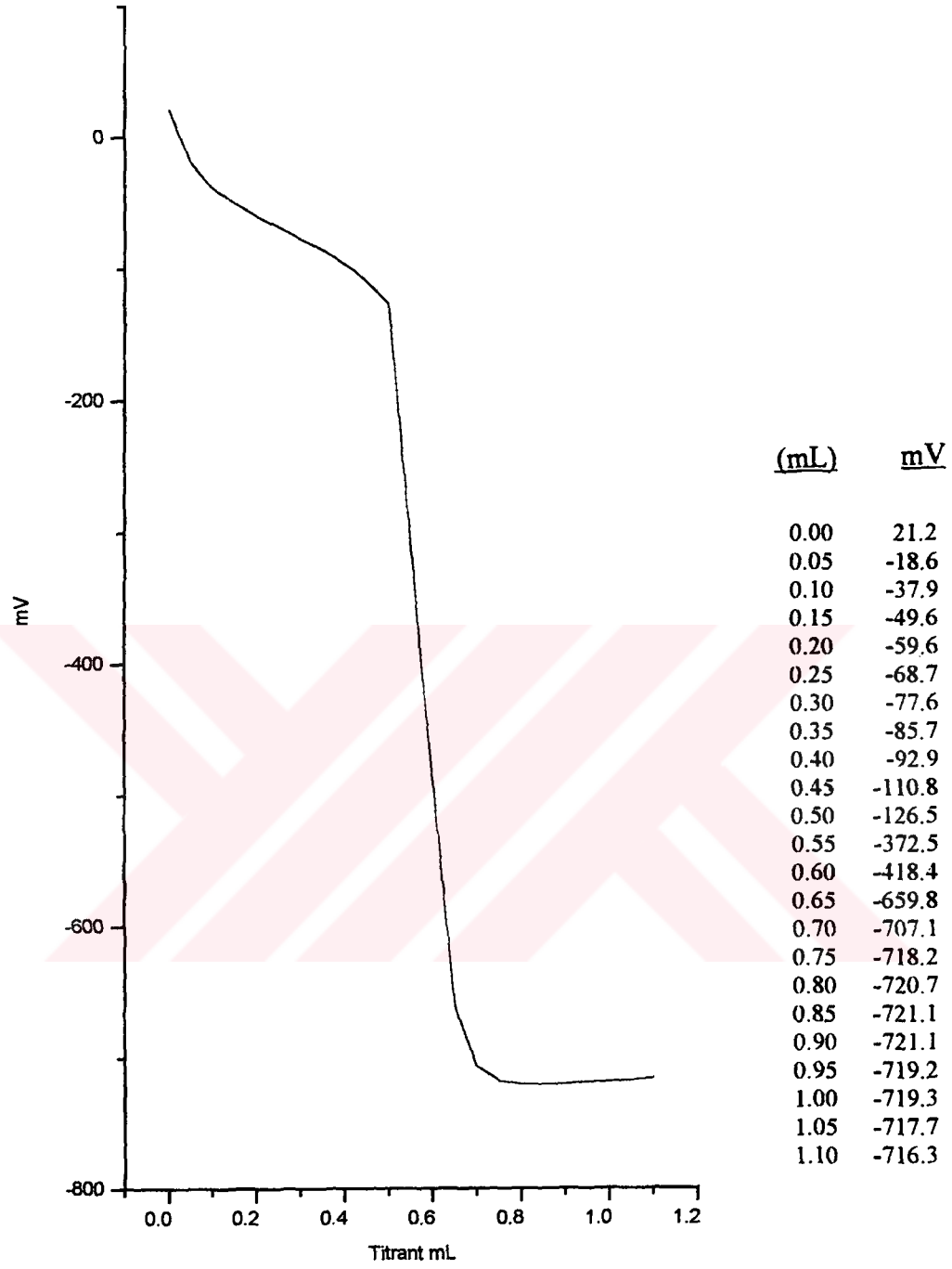


Şekil 2. Piroksikam'ın 0.1 M Sodyum hidroksit Çözeltisi İçindeki UV Spektrumu



Şekil 3. UV Spektroskopisi Yönteminde Kullanılan Kalibrasyon Eğrisi

$$(y = 0.0458 x - 0.0031 \quad r = 0.9999)$$



Şekil 4. Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlara Uygulanan Susuz Ortam Titrasyonu Yönteminde Kullanılan Titrasyon Eğrisi

IV.2. Piroksikam İçeren Tabletlerde UV Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Piroksikam içeren tabletlerde UV spektroskopisi yöntemi ile yapılan miktar tayininde Bölüm III.5'te anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo.2'de gösterilmiştir.

Tablo.2. Piroksikam İçeren Tabletlerde UV Spektroskopisi Yöntemi Sonuçları

Numune No.	Bulunan Piroksikam mg/tablet	Belirtilen Miktar 20 mg/tablet
1	19.96	$\bar{X} = 20.26$ $s = 0.18$ $t \cdot s / \sqrt{n} = 0.22$ Güven Aralığı = 20.40 - 20.48 $p = 0.05$
2	20.38	
3	20.26	
4	20.28	
5	20.40	

n = Numune sayısı

$\bar{X}$ = Ortalama

s = Standart sapma

$t = 2.78$

$t = 3.23 > 2.78$ (fark anlamlı)

Standart Piroksikam'ın 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi içindeki UV spektrumu Şekil 2'de, kalibrasyon eğrisi ve doğru denklemi Şekil 3'de gösterilmiştir.

IV.3. Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlarda Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları

Piroksikam içeren sentetik karışımlarda susuz ortam titrasyonu ile yapılan tayinlerde Bölüm III.6.1'de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo.3. Piroksikam İçeren Sentetik Karışımlarda Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları

Numune No.	% Verim	
1	99.39	$\bar{X} = 100.38$ $s = 0.73$ $t \cdot s / \sqrt{n} = 0.91$ Güven Aralığı= 99.47-101.29 $p = 0.05$
2	99.95	
3	100.79	
4	101.27	
5	100.49	

$$t = 1.15 < 2.78 \text{ (fark anlamsız)}$$

Piroksikam içeren sentetik karışımlara uygulanan susuz ortam titrasyonu yönteminde kullanılan titrasyon eğrisi Şekil 4'te gösterilmiştir.

IV.4. Piroksikam İçeren Tabletlerde Susuz Ortam Yöntemi Sonuçları

Piroksikam içeren tabletlerde susuz ortam titrasyonu ile yapılan miktar tayinlerinde Bölüm III.6.2'de anlatılan yol izlenmiştir. Sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Piroksikam İçeren Tabletlerde Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi Sonuçları

<i>Numune No.</i>	<i>Bulunan Piroksikam mg/tablet</i>	<i>Belirtilen Miktar 20 mg/tablet</i>
1	19.66	$\bar{X} = 19.92$ $s = 0.60$ $t \cdot s / \sqrt{n} = 0.74$ Güven Aralığı = 19.18 - 20.66 $p = 0.05$
2	20.72	
3	20.37	
4	19.56	
5	19.30	

$t = 0.30 < 2.78$ (fark anlamsız)

IV.5. Yöntemlerin Karşılaştırılması

Piroksikam içeren tabletlerde Piroksikam miktar tayini için kullanılan UV spektroskopisi yöntemi ve susuz ortam titrasyonu yöntemi sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo. 5. Piroksikam İçeren Tabletlerde Çalışılan Yöntem Sonuçlarının Karşılaştırılması

<i>Piroksikam Tablet</i>	<i>UV Spektroskopisi Yöntemi</i>	<i>Susuz Ortam Titrasyonu Yöntemi</i>
n	5	5
$\bar{X}$	20.26	19.92
s	0.18	0.60
$t.s / \sqrt{n}$	0.22	0.74
Güven Aralığı p = 0.05	20.40-20.48	19.18-20.66

IV.5.1. Yöntemlerin t (Student) Testi Yönünden Karşılaştırılması⁽⁷⁷⁾

9 serbestlik derecesi ve % 95 olasılık düzeyine göre ($p=0.05$) $t = 2.31$

UV spektroskopisi ve susuz ortam titrasyonu, $t = 1.22 < 2.31$ (fark anlamsız)

IV.5.2. Yöntemlerin F (FISHER) Testi Yönünden Karşılaştırılması

4 serbestlik derecesi için $F = 6.39$ ($p = 0.05$)

UV spektroskopisi ve susuz ortam titrasyonu titrasyonu, $F = 11.11 > 6.39$
(fark anlamlı)



TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada Piroksikam içeren tabletlerdeki etken madde miktar tayini için basit, hızlı ve duyarlı yöntemler araştırılması planlanmıştır.

Piroksikam için uygun olan çözücüler arasından ucuzluğu, bulunma ve hazırlama kolaylığı nedeniyle 0.1 M Sodyum hidroksit seçilerek bu çözelti içindeki saf standart Piroksikam'ın 12.384 µg/mL derişimdeki çözeltisinin UV spektrumu alınmıştır. 348.6 nm maksimum absorpsiyon dalga boyunda kantitatif tayinin gerçekleştirilebilirliği araştırılmış ve uygun konsantrasyon aralığında (4.128-20.640 µg/mL) kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Tabletlerdeki Piroksikam tayini, 0.1 M sodyum hidroksit çözeltisi içinde belirli derişimde çözölen tablet tozunun 348.6 nm'deki absorbands değeriinden hareketle gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, tabletlerdeki katkı maddelerinin herhangi bir interferansa neden olmadığını göstermektedir.

Ayrıca zayıf asidik özellikteki saf Piroksikam'dan oluşturulan sentetik karışımların tetrabütil amonyum hidroksit ile titrasyonu susuz ortamda yapılmış, dönüm noktası potansiyometrik olarak saptanmıştır. Çalışmada titrant olarak kullanılan tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi, benzoik asit ile standardize edilmiştir. Titrasyon sırasında azot atmosferinde çalışılarak oksidan maddelerin ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Ortam sıcaklığı 25°C'de sabit tutularak reaksiyon denge sabitinin değışmesi ve hacim değışiminden kaynaklanabilecek hatalar önlenmiştir. Yöntem, sentetik karışımlar üzerindeki işlerliğinden hareketle tabletlerdeki Piroksikam miktar tayinine de uygulanmıştır. Susuz ortam titrasyonlarında Piroksikam için çözücü olarak asetonitril seçilmiştir.

Titrimetrik yöntemlerin saf standart madde gerektirmeden kantitatif tayine olanak vermeleri, standart madde bulunmadığında bu yöntemler lehine bir tercih nedeni olabilir. Çalışmamızda bu şekilde kullanılabilecek olan titrimetrik yöntemin bir kez de saf standart üzerinde çalışılarak işlerliği kontrol edilmiş ve % verim (%100,38) hesaplanmıştır. Uygulanan spektroskopik yöntem ise, saf standart madde kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmesi ve bu eğri temel alınarak kantitatif tayinin gerçekleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu nedenle böylesi bir uygulamada aynı saf standart kullanılarak hazırlanan sentetik karışımlarda çalışma yapılması anlamlı bulunmamıştır.

Sentetik karışımlarla yapılan susuz ortam titrasyonu sonuçlarına uygulanan t testi bulgularına göre, deneysel ortalama ile gerçek değer arasında anlamlı bir fark yoktur.

Tabletlerde her iki yöntem için de t testi uygulamaları, ancak gerçek değer olarak tabletler için belirtilen miktar alınarak yapılabilmektedir. Ortalamaların belirtilen miktarlarla kıyaslanması açısından tabletlerde susuz ortam titrasyonu t testi sonuçlarına göre ortalama ile gerçek değer arasında anlamlı bir fark yokken, UV spektroskopisi yönteminde anlamlı bir fark vardır.

Çalışmamızda ayrıca tabletler için elde edilen her iki yöntem bulguları student t testi yönünden birbirleriyle kıyaslanmış ve % 95 olasılık düzeyine göre ortalamalar arasındaki farkın anlamsız olduğu bulunmuştur. Bulgular Fisher testi yönünden kıyaslandığında ise her iki yöntemin prezisyonları arasındaki farkın UV spektroskopisi yöntemi lehine anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kolay bulunabilen ve ucuz bir çözücüyle gerçekleştirilen UV spektroskopisi yönteminin tabletlerde Piroksikam tayininde uygun olduğu görülse de, yöntemleri ortalamalar ve standart sapmalar açısından kıyaslayan istatistiksel sonuçlara göre susuz ortam titrasyonu yönteminin öncelikle önerilebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca sentetik karışımlarla çalışma olanağı, susuz ortam titrasyonu yöntem sonuçlarını kontrol etme şansını vermektedir.

VI

Ö Z E T

Piroksikam içeren tabletlerdeki etken madde miktarı UV spektrofotometrisi ve susuz ortam titrasyonu yöntemleriyle tayin edilmiştir. UV spektroskopisi yönteminde çözücü olarak 0.1 M NaOH kullanılmış ve kantitatif tayin maksimum absorpsiyon dalga boyu 348.6 nm.de gerçekleştirilmiştir. Susuz ortam titrasyonu yönteminde ise asetonitril çözücü olarak seçilmiş ve titrant olarak 0.0203 M tetrabütil amonyum hidroksit çözeltisi kullanılmıştır. Çalışmada dönüm noktası potansiyometrik olarak saptanmıştır.

Her iki yöntem sonuçları doğruluk, tekrarlanabilirlik ve hassasiyet açısından istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

VII

S U M M A R Y

Quantity of active substance in Piroxicam containing tablets has been determined with UV spectroscopic and non-aqueous medium methods. 0.1 M sodium hydroxide was used as a solvent in UV spectroscopy and quantitative determination was performed at maximum absorption wavelength which is 348.6 nm. Acetonitrile was chosen as a solvent in non-aqueous medium method and then 0.0203 M tetrabutyl ammonium hydroxide solution was used as a titrant. Later on, end point was determined potentiometrically.

Finally, results of both methods were compared statistically with respect to accuracy, and precision.

VIII

KAYNAKLAR

- 1) KAYAALP, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 6. Baskı, Feryal Matbaası, 1992.
- 2) MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia, 29th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989.
- 3) GREENFIELD, E.S. et al.: Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd ed., The Pharmaceutical Press, London, 1993.
- 4) TWOMEY, T.M., BERTOLUCCI, S., HOBBS, D.C.: Analysis of Piroxicam in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 183(1), 104 -8 (1980).
- 5) DALDRUP, T., SUSANTO, F., MICHALKE, P.: Combination of TLC, GLC (OV 1 and OV 17) and HPLC (RP 18) for a Rapid Detection of Drugs, Intoxicants and Related Compounds, *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, 308(5), 413 -27 (1981). Ref.C.A.:96: 29498m, 1982.

- 6)DALDRUP,T., MICHALKE,P., BOEHME,W.: A Screening Test for Pharmaceuticals, Drugs and Insecticides with Reversed Phase Liquid Chromatography - Retention Data of 560 Compounds, *Chromatogr. Newsl.*, 10(1), 1 -7 (1982). Ref.C.A.: 98: 84433c, 1983.
- 7)FRASER, A.D., WOODBURY,J. F.L.: Liquid Chromatographic Determination of Piroxicam in Serum, *Ther. Drug Monit.* 5(2), 239 -42 (1983). Ref.C.A.: 99: 81936d, 1983.
- 8)RIEDEL,K.D., LAUFEN,H.: High-Performance Thin-Layer Chromatographic Assay for the Routine Determination of Piroxicam in Plasma, Urine and Tissue, *J. Chromatogr.*, 276(1), 243 -8 (1983).
- 9)LAUFEN,H., RIEDEL,K.D, RAEDER,K., SCHWEDASS,A.: Simultaneous Assay of Piroxicam in Plazma Samples Using HPTLC and HPLC, *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, 318(3 -4), 257 -8 (1984). Ref.C.A.: 101: 122462b, 1984.
- 10)CHAN,E.M., CHAN,S.C.: Screening for Acidic and Neutral Drugs by High - Performance Liquid Chromatography in Post-Mortem Blood, *Anal. Toxicol.*, 8(4), 173 -6 (1984).
- 11)DIXON,J.S., LOWE,J.R., GALLOWAY,D.B.: Rapid Method for the Determination of Either Piroxicam or Tenoxicam in Plazma Using High-Performance Liquid Chromatography, *J.Chromatogr.*, 310(2), 455 -9 (1984). Ref.C.A.: 102: 72z, 1985.
- 12)PEDROSO,R.C., MORAES,E.,C.,F.: Chromatographic Identification of Drugs Usually Administered to Athletes, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo*, 21(1), 91 -102 (1985). Ref.C.A.: 104:29925g, 1986.
- 13)TSAI,Y.H., HSU,L.R., NAITO,S.: Simultaneous Determination of Piroxicam and Its Main Metabolite in Plasma and Urine by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Pharm.*, 24(1), 101 -8 (1985). Ref.C.A.: 103 47754j, 1985.

- 14)FRASER,A.,D.: Liquid Chromatographic Determination of Piroxicam, *Methodol. Anal. Toxicol.*, 3, 155 -8 (1985). Ref.C.A.: 104: 122467u,1986.

- 15)SARBU,C., MARUTOIU,C., VLASSA,M.: Direct Fluorescence Detection of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents Separated by TLC with 9-isothiocyanaacridine Derivatives, *Chromatographia*, 21(10), 599 -600 (1986). Ref.C.A.: 106: 60650d,1987.

- 16)SARBU,C.: Detection of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents on Thin Layer Chromatographic Plates Coated with Fluorescent Mixtures, *J. Chromatogr.*, 367(1), 286 -8 (1986).

- 17)CHEN,X., XI,N., GE,S., SUN,S.: HPLC Determination of Piroxicam in Human Serum and Its Pharmacokinetic Parameters, *Yaoxue Xubao*, 21(9), 692 -7 (1986).

- 18)RICHARDSON,C.J., ROSS,S.G., BLOCKA,K.L., VERBECK,R.K.: High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Piroxicam and Its Major Metabolite 5'-hydroxipiroxicam in Human Plasma and Urine, *J. Chromatogr.*, 382, 382 -8 (1986).

- 19)SANE,R.T., SONAWANE,K.K., KUBAL,M.L., NAYAK,V.G.: Reverse Phase High Performance Liquid Chromatographic Determination of Tamoxifen citrate, Piroxicam and Isoxicam in Pharmaceutical Preparations, *Indian Drugs*, 24(3), 154 -60 (1986). Ref.C.A.: 106: 219702w, 1987.

- 20)STEVENS,H.M., GILL,R.: High-Performance Liquid Chromatography Systems for the Analysis of Analgesic and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Forensic Toxicology, *J. Chromatogr.*, 370(1), 39 -47 (1986).

- 21)LIN,L., WU,R., DONG,S., AN,D.: HPLC Determination of Piroxicam in Plazma, *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 19(2), 97 - 9 (1988). Ref.C.A.: 109: 104038d,1988.

- 22) SHARP, M.E.: A Rapid Screening Procedure for Acidic and Neutral Drugs in Blood by High Resolution Gas Chromatography, *J. Anal. Toxicol.*, 11(1), 8 - 11 (1987).
- 23) DIAZ, M.A., COMELLAS, R.L., GASSIOT, M.M.: Determination of Plasma Piroxicam Levels by HPLC, *Afinidad*, 45(415), 212 -16 (1988). Ref.C.A.: 109: 85648j, 1988.
- 24) BOUDINOT, F.D., IBRAHIM, S.S.: High-Performance Liquid Chromatographic Assay for Piroxicam in Human Plasma, *J. Chromatography*, 430(2), 424-8 (1988).
- 25) EL GEZAWI, S., OMAR, N., EL RABBAT, N., PERRIN, J.H.: Analysis of Some Dosage Forms Containing Pyridine Derivatives Using a Cyclodextrin Bonded Stationary Phase in HPLC, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 6(4), 393 -8 (1988), Ref.C.A.: 109: 135073r, 1988.
- 26) SCHULZ, M., SCHMOLDT, A.: Determination of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, *PZ Wiss.*, 2(1), 41 -4 (1989). Ref.C.A.: 111: 146197b, 1989.
- 27) TSAI, Y.H., HUANG, Y.B.: Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Piroxicam in Ointments and Plasma, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15(9), 1441 -53 (1989). Ref.C.A.: 111: 140642w, 1989.
- 28) LAPICQUE, F., NETTER, P., BANNWARTH, B., TRECHOT, P., GILLET, P., LAMBERT, H., ROYER, R.J. : Identification and Simultaneous Determination of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Using High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 496(2), 301 -20(1989).
- 29) STREETE, P.J., Rapid High-Performance Liquid Chromatographic Methods for the Determination of Overdose Concentrations of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Plasma or Serum, *J. Chromatogr.*, 495, 179-89 (1989).

- 30)The United States Pharmacopeia, XXII, Mac Printing Company, Easton, 1990.
- 31)KAZEMIFARD,A.G., MOORE,D.E.: Liquid Chromatography with Amperometric Detection for the Determination of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Plasma, *J. Chromatogr.*, 533, 125 -32 (1990). Ref.C.A.: 114:551915, 1991.
- 32)SCHUETZ,H., PIELMYER,A., WEILER,G.: Thin-Layer Chromatographic Screening of 500 Toxicologically Relevant Substances by Corrected R_f Values in Two Systems, *Aerztl. Lab.*, 36(5),113-23 (1990). Ref.C.A.: 113: 110560s, 1990.
- 33)PETERKOVA,M., MATOUSOVA,O., REJHOLEC,V.: Densitometric Determination of Piroxicam in Plazma, *Cesk. Farm.* 1991, 40(1), 40 -1, (1991)Ref.C.A.: 114: 239806b, 1991.
- 34)LILLSUNDE,P., KORTE,T.: Comprehensive Drug Screening in Urine Using Solid-Phase Extraction and Combined TLC and GC/MS Identification, *J. Anal. Toxicol.*, 15(2), 71 -81 (1991). Ref.C.A.: 114: 220616t, 1991.
- 35)WANWIMOLRUK,S., WANWIMOLRUK,S.Z., ZOEST,A.R.: A Simple and Sensitive HPLC Assay for Piroxicam in Plasma and Its Application to Bioavailability Study, *J. Liq. Chromatogr.*, 14(12), 2373 -81 (1991).
- 36)SAEED,K., BECHER,M.: On-Line Solid-Phase Extraction of Piroxicam Prior to Its Determination by High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 567(1), 185 -93 (1991).
- 37)BOGUSZ,M., WU,M.: Standardized HPLC/DAD System, Based on Retention Indexes and Spectral Library, Applicable for Systematic Toxicological Screening, *J. Anal. Toxicol.*, 15(4), 188 -97 (1991). Ref.C.A.: 115: 107963m, 1991.

- 38)JIANG,X., GE,S., WANG,X., XI,N.: A HPLC Method for Determining Piroxicam in Body Fluids, *Zhongguo Yaoli Xuebao*, 12(4), 381 -4 (1991). Ref.C.A.: 115: 84726v,1991.
- 39)TURCANT,A., PREMEL,C.A., CAILLUX,A., ALLAIN,P.: Toxicological Screening of Drugs by Microbore High-Performance Liquid Chromatography with Photodiode-Array Dedection and Ultraviolet Spectral Library Searches, *Clin. Chem.*, 37(7), 1210 -5 (1991). Ref.C.A.: 115: 149643n,1991.
- 40)TROCONIZ,J.I.F., LOPEZ-BUSTAMANTE,L.G., FOS, D.: High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Piroxicam and Tenoxicam in Plasma, Blood and Buffer Solution: Application to Pharmaceutical Studies in Small Laboratory Animals, *Arzneim.-Forsch.*, 43(6), 679 -81 (1993). Ref.C:A.: 119: 108303r, 1993.
- 41)CERRATANI,D., MICHELI, L., FIASCHI A. I., GIORGI,G.: Rapid and Sensitive Determination of Piroxicam in Rat Plasma, Muscle and Skin by High-Performance Liquid Chromatography, *Biomed. Appl.*, 614(1), 103 -8 (1993).
- 42)BOGUSZ,M., ERKENS,M.: Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatographic Database of Retention Indices and UV Spectra of Toxicologically Relevant Substances and Its Interlaboratory Use, *J. Chromatogr.*, 674(1-2), 97 -126 (1994).
- 43)ROMANO,G., CARUSO,G., MUSUMARRA,G., PAVON,D., CRUCTANI,G.: Qualitative Organic Analysis. Part 3. Identification of Drugs and Their Metabolites by PCA of Standardized TLC Data, *J. Planar Chromatogr.*, 7(3), 233 - 41 (1994). Ref.C.A.: 121: 244897f, 1994.
- 44)STANLEY,S.M.R., OWENS,N.A., RODGERS,J.P.: Detection of Fluxin in Equine Urine Using High-Performance Liquid Chromatography with Particle Beam and Atmospheric Pressure Ionization Mass Spectrometry After Solid-Phase Extraction, *J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.*, 667(1), 95 -103 (1995).

- 45) AVGERINOS, A., AXARLIS, S., DRAGATRIS, J., KARIDAS, T., MALAMATARIS, S.: Extractionless High-Performance Liquid Chromatographic Method for The Simultaneous Determination of Piroxicam and 5'-Hydroxypiroxicam in Human Plasma and Urine, *J. Chromatogr. B.*, 673, 142 -146 (1995).
- 46) MAYA, M.T., PAIS, J.D., MORAIS, J.A.: A Rapid Method for the Determination of Piroxicam in Plasma by High - Performance Liquid Chromatography, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 13(3), 319 -22 (1995). Ref.C.A.: 122: 255376g, 1995.
- 47) PAN, G.: Ultraviolet Spectrophotometric Determination of Piroxicam and Its Tablets, *Yiyao Gongye*, 16(6), 248 -50 (1985). Ref.C.A.: 103: 147237m, 1985.
- 48) HU, X., ZHOU, X.: UV Spectrophotometric Determination of Piroxicam, *Yaowu Fenxi Zazhi*, 6(1), 30 -31 (1986). Ref.C.A.: 104: 174769p, 1986.
- 49) DU, M., LI, S., CHEN, X.: Colorimetric Determination of Piroxicam Tablets, *Yaoxue Tongbao*, 21(6), 345 -7 (1986). Ref.C.A.: 105: 232535t, 1986.
- 50) SASTRY, C.S., RAO, A.R., PRASAD, T.N.V.: Spectrophotometric Analysis of Diclofenac sodium and Piroxicam and Their Pharmaceutical Preparations, *Anal. Lett.*, 20(2), 349 -59 (1987). Ref.C.A.: 106: 219699a, 1987.
- 51) KRACMAR, J., KRACMAROVA, J.: Ultraviolet Spectrophotometry in Drug Control, *Cesk. Farm.*, 38(4), 145 -55 (1989). Ref.C.A.: 111: 102818a, 1989.
- 52) SASTRY, C.S., TIPIRNENI, A.S., SURRANNARAYANA, M.V., PRASAD, T.N.: Haematoxylin: A New Reagent for the Determination of Piroxicam in Pharmaceutical Preparations, *East. Pharm.*, 31(367), 131 -2 (1988). Ref.C.A.: 109: 216101a, 1988.

- 53)FATTAH,S.A.A., EL-KHATEB,S.Z., RAZEG,S.A.A., STAWAKKOL,M.S.: Application of Magnetic Resonance Spectrometry in the Analysis of Piroxicam and Its Pharmaceutical Formulations, *Spectrosc.Lett.*, 21(5), 421 -7 (1988).
- 54)KRACMAR,J., KRACMAROVA,J., MORAVCOVA.B., HELINGEROVA,H.: UV Spectrophotometry in Drug Analysis Part 43, *Pharmazie*, 44(3), 199 -203 (1989).
- 55)CARLUCCI,G., COLANZI,A., MAZZEO,P., QUAGLIA,M.G.: Determination of 2-aminopyridine in Piroxicam by Derivative UV-Spectrophotometry, *Int. J. Pharm.*, 53(3), 257 -9 (1989). Ref.C.A.: 111: 160402w, 1989.
- 56)DHAKE,A.S., SINGH,N.N., NIMBKAR,A.Y., TIPNIS,H.P.: Spectrophotometric Determination of Proxicam in Plazma, *Indian Drugs*, 26(4), 190 -1 (1989). Ref.C.A.: 111: 107a, 1989.
- 57)AGRAWAL,Y., K., RAO,V.U.: A New Analytical Method for Piroxicam, *Indian J. Pharm Sci.*, 51(5), 203-5 (989). Ref.C.A.: 113: 84947b, 1990.
- 58)PARASRAMPURIA,J., GUPTA,V.D.: Colorimetric Determination of Piroxicam in Capsules, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16(4), 629 -36 (1990). Ref.C.A.: 112: 165097f, 1990.
- 59)EMMANUEL,J., QUENIM,U.S.: A Simple and Rapid Spectrocolorimetric Method for the Analysis of Piroxicam in Pharmaceutical Dosage Forms, *East Pharm.*, 33(385), 185 -6 (1990). Ref.C.A. :113: 65403e, 1990.
- 60)RAO,G.R., MURTY,S.S.N, RAJU,I.R.K., RAO,P.J.: Spectrophotometric, Determination of Piroxicam in Dosage Forms, *J. Inst. Chem.* , 62(1), 19.21 (1990). Ref.C.A.:113:84966g, 1990.

- 61) KUMAR, Y., TALWAR, S.K., RATHORE, Y.K.S., SETHI, P.D., JAIN, C.L.: Spectrophotometric Estimation of Piroxicam in Pharmaceutical Formulations Through Cobalt (II) and Copper (II) Chelation, *Indian Drugs*, 28(3), 139 -41 (1990). Ref.C.A.: 114: 150291g, 1991.
- 62) YANG, Q., WEI, H., YU, R.: Determination of Piroxicam, *Zhongguo Yaoke Daxue Xubao*, 21(4), 234 -5 (1990). Ref.C.A.: 114: 109061u, 1991.
- 63) REINOSA, M.I., GRACIELA, M., C., LUFRANO, P.: Determination of Piroxicam and Ranitidine in Gastrointestinal Absorption Studies. Derivative Spectroscopy, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. Sao Paulo*, 27(2), 113 -26 (1991). Ref.C.A.: 119: 40144g, 1993.
- 64) HACKMANN, E.R.M., GIANOTTO, E.A.S., SANTORO, M.I.R.M.: Determination of Piroxicam in Pharmaceutical Preparations by Reaction with Ferric chloride, *Rev. Bras. Farm.*, 72(4), 79 -80 (1992). Ref.C.A.: 119: 146714h, 1993.
- 65) RAO, B.E., RAGHUVeer, S., SRIVASTAV, C.M.R., VATSA, D.K.: Spectrophotometric Determination of Piroxicam in Capsules and Tablets, *Indian Drugs*, 30(4), 194 -7 (1993). Ref.C.A.: 119: 80404y, 1993.
- 66) EMARA, K.M., OMAR, F.A.: Spectrophotometric Determination of Piroxicam Using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, *Alexandria j. Pharm. Sci.*, 8(1), 24 -8 (1994). Ref.C.A.: 121: 213164k, 1994.
- 67) PRETE, M.P., KAUFFMANN, J.M., VIRE, J.C., PATRIARCHE, G.J.: New Type of Modified Elektrode Based on Carbon and Polymer, *Anal. Letter*, 17(B12), 1391 -403 (1984). Ref. C.A.: 101: 21648n, 1984.
- 68) VIRE, J.C., KAUFFMANN, J. M., BRAUN, J., PATRIARCHE, G.J.: Analytical Study of Piroxicam, *J. Pharm. Belg.*, 40(3), 133 -8 (1985). Ref.C.A.: 103: 147238n, 1985.

- 69)VIRE,J.C., KAUFFMANN,J.M., BRAUN,J., PATRIARCHE,G.J: Electrochemical Characteristics of a New Type of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug: Piroxicam, *Analisis*, 13(3), 134 -40 (1985).
- 70)KAUFFMANN,J.M., PRETE,M.P., VIRE,J.C., PATRIARCHE,G.J: Voltammetry of Pharmaceuticals Using Different Types of Modified Electrodes, *Fresenius' Z. Anal. Chem.*, 321(2), 172 -6 (1985). Ref.C.A.: 103: 59364v, 1985.
- 71)ABO EL-MAALI,N., VIRE,J.C., PATRIARCHE,G.J., GHANDOUR,M.A., CHRISTIAN,G.D.: Square Wave and Square Wave Adsorptive Stripping Voltammetric Comparison of the Anti-Inflammatory Drugs Proxicam and Tenoxicam, *Anal Sci.*, 6(2), 245-50 (1990).
- 72)ABO EL-MAALI,N., HASSAN,R M.: Electrooxidation and Determination of The Anti-Inflammatory Drugs Piroxicam and Tenoxicam at The Carbon Paste Electrode, *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 24(2), 155 -63 (1990). Ref.C.A.: 114: 16995m, 1991.
- 73)SCHNEKENBURGER,J., QUADE-HENKEL,M.: Titration of Very Weak Acids. II., *Dtsch. Apoth. - Ztg.*, 124(23), 1167 -70 (1984). Ref.C.A.: 101: 177587b, 1984.
- 74)BECHET, I., FILLET,M., HUBERT,P., CROMMEN,J.: Quantitative Analysis of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs by Capillary Zone Electrophoresis, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 13(4-5), 497 -503 (1995). Ref.C.A.: 122: 274239f, 1995.
- 75)ŞENER,B., ORBEY,M.T., TEMİZER,A.: Modern Analiz Yöntemleri, Seldem Ofset, Ankara, 1986.
- 76)ORBEY,M.T., Analitik Kimya, Form Ofset, Ankara, 1993.

- 77)SUNGUR,S.: Farmasötik Analizlerde Sonuçların İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi, *Journal of Turkish Pharmacist Association*, 53(3), 187-97, 1994.



ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Lalahan/Ankara'da doğdum. İlköğrenimimi Lalahan İlkokulu'nda, Ortaöğrenimimi Hasanoğlan Ortaokulu'nda ve Ankara Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1993 yılında Orta Doğu Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldum. 1994 - 1996 yılları arasında T.C. Ziraat Bankası'nda bilgisayar işletmeni olarak çalıştım. 1996 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım. Halen bu görevime devam etmekteyim.