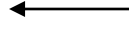
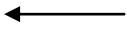


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**UV-TÜREV SPEKTROSKOPİSİ YÖNTEMİYLE
MELOKSİKAM MİKTAR TAYİNİ**

FARUK ALİM

**DANIŞMAN
PROF. DR. ZEYNEP AYDOĞMUŞ**

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI
ANALİTİK KİMYA PROGRAMI**

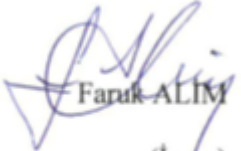
İSTANBUL-2019

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya Programında Yüksek Lisans öğrencisi Faruk ALİM tarafından Prof. Dr. Zeynep AYDOĞMUŞ’ un danışmanlığında hazırlanan UV Türev Spektroskopisi Yöntemiyle Meloksikam Miktar Tayini” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından. 09/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	
Jüri-Danışman	Jüri Başkanı
Prof. Dr. Zeynep AYDOĞMUŞ	Prof. Dr. Serap SAĞLIK ASLAN
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya Anabilim Dalı	Analitik Kimya Anabilim Dalı
	
	Jüri
	Dr. Öğr. Üyesi Ebru TÜRKÖZ ACAR
	Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
	Analitik Kimya Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Faruk ALİM
(İmza)

İTHAF

Üzerimde büyük emekleri olan babam Niyazi Alim'e ve rahmetli dedem Sabri Civil'e, ayrıca oğlum Melih Tarık Alim'e ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Zeynep Aydoğmuş'a

Bu çalışmanın yapılmasına olanak sağlayan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sıdika Ertürk Toker'e

Araştırmalarım sırasında bana her türlü desteği sağlayan Analitik Kimya Anabilim Dalındaki Değerli Hocalarıma

Desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşime ve aileme, arkadaşlarım İbrahim Daniş, Cem Kaplan, Ali Rahmi Alp ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje ID:1150; Proje Kodu:37460

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İV
İTHAF.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLOLAR LİSTESİ.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XI
ÖZET	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meloksikam.....	3
2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	3
2.1.2. Farmakolojisi	3
2.1.3. Yan etkileri.....	4
2.1.4. Analiz Yöntemleri.....	5
2.1.4.1. Spektrofotometri Yöntemi ile Analizleri	5
2.1.4.2. Diğer Yöntemler ile Analizleri.....	8
2.2. UV-Türev Spektroskopisi	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Aletler ve Gereçler	15
3.2. Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler	15
3.2.1. Kimyasal Maddeler ve Çözücüler	15
3.2.2. Spektrofotometrik Yöntemler için kullanılan Meloksikam Çözeltileri	15
3.2.2.1. Kalibrasyon eğrisi için Hazırlanan Stok Çözelti:.....	15
3.2.2.2. Uygun Çözücü Belirlemek için Hazırlanan Stok Çözeltiler:	16
3.2.2.3. Tablet Çözeltilerinin Hazırlanması	16
3.3. Meloksikamın UV-Türev spektroskopisi Yönteminin Geliştirilmesi	17
3.3.1. Uygun Çözücü ve Dalga Boyu Seçimi	17
3.3.2. Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması	17

3.4. Geliştirilen Yöntemin Validasyonu	17
3.4.1. Seçicilik.....	18
3.4.2. Doğrusallık.....	18
3.4.3. Doğruluk ve Kesinlik	18
3.4.4. Duyarlılık (Teşhis(LOD) ve Tayin(LOQ) Limiti)	18
3.4.5. Geri Kazanım Oranı	19
3.4.6. Stabilitate	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Geliştirilen Yöntemle İlgili Absorbsiyon Spektrumları.....	20
4.2. Uygun Çözücü ve Dalga Boyu Seçimi	21
4.3. Kalibrasyon Eğrileri ve Regresyon analizleri	21
4.4. Geliştirilen Yöntemin Validasyonu	24
4.4.1. Seçicilik.....	24
4.4.2. Doğrusallık.....	25
4.4.3. Doğruluk ve Kesinlik	25
4.4.4. Duyarlılık (Teşhis ve Tayini limiti)	26
4.4.5. Geri Kazanım	28
4.4.6. Stabilitate	28
4.5. Geliştirilen Yöntemin Tabletler Uygulanması	29
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	35
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	41
ÖZGEÇMİŞ	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: MEL'in çözünmesinde kullanılan çözelti sistemleri.....	16
Tablo 4-1: Uygun çözücü ve dalga boyu seçimi için bulunan veriler	21
Tablo 4-2: MEL'in 1-14 µg/mL aralığındaki kalibrasyon eğrilerine ait değerler	22
Tablo 4-3: MEL'in kalibrasyon eğrilerinin regresyon analizlerine ait değerler	23
Tablo 4-4: MEL için yapılan gün içi tekrarlanabilirlik sonuçları	25
Tablo 4-5: MEL için yapılan günler arası tekrarlanabilirlik sonuçları	26
Tablo 4-6: MEL için yapılan tabletten geri kazanım değerleri.....	28
Tablo 4-7: MEL için oda sıcaklığında ve +4 °C'de yapılan stabilite hesaplamaları	29
Tablo 4-8: 7,5 mg MEL içeren tabletlerde yapılan tayin sonuçları	30
Tablo 5-1: MEL'in tabletlerde miktar tayini yöntemleri ve tayin aralıkları.....	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: MEL'in molekül yapısı	3
Şekil 2-2: Bir Spektrofotometre cihazının şematik gösterimi (51).....	11
Şekil 2-3: Laboratuvarında Kullanılan bir Spektrofotometre cihazı.....	12
Şekil 2-4: Türev spektrofotometrisi spektrum örnekleri (53).....	13
Şekil 4-1: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 10 µg/mL derişimde alınmış spektrumu.....	20
Şekil 4-2: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 10 µg/mL derişimde alınmış 3. Türev spektrumu	20
Şekil 4-3: MEL'in kalibrasyon eğrisi	23
Şekil 4-4: MeOH/NaOH(1M) Çözücüsüne ait normal spektrum	24
Şekil 4-5: MeOH/NaOH(1M) Çözücüsüne ait spektrumun 3. Türevi.....	24
Şekil 4-6: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 1 µg/mL konsantrasyonda alınmış 3. Türev spektrumu	27
Şekil 4-7: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 14 µg/mL konsantrasyonda alınmış 3. Türev spektrumu	27
Şekil 4-8: 7,5 µg/mL tablet içeren çözeltiye ait bir türev spektrum	30

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MEL: Meloksikam

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)

MS: Kütle spektrometrisi

RP - HPLC: Ters Fazlı – Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography)

HPLC/MS/MS: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi – Tandem Kütle Spektrometrisi (High Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry)

ICH: Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference on Harmonisation)

UV: Ultraviyole

UV-Vis: Ultraviyole Görünür bölge spektrofotometri (UV – Visible)

MeOH: Metanol

M: Molarite

N: Normalite

v: hacim

g: gram

mg: miligram

µg: mikrogram

ng: nanogram

L: Litre

mL: mililitre

µL: mikrolitre

nm: nanometre

C: konsantrasyon

SD: Standart sapma

RSD: Bağıl standart sapma

%CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)

LOD : Teşhis sınırı

LOQ : Tayin sınırı



ÖZET

Alim,F. (2019). UV-Türev Spektroskopisi yöntemiyle Meloksikam Miktar Tayini. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu tez çalışmasında, Meloksikamın tabletlerde tayini için UV-türev spektrofotometri yöntemi geliştirilmiştir. Yöntemde en uygun koşulların elde edilmesi için çözücü, dalga boyu ve türev spektrofotometri taramaları yapılmıştır. Meloksikamın tayini için metanol/NaOH (50:50, v/v) çözeltisinde üçüncü türev spektrofotometri pik-sıfır yöntemi kullanılarak 341 nm’de ölçümler yapılmıştır. Maddenin doğrusal aralığı 1,0 - 14,0 µg/mL olarak bulunmuştur. Gözlenebilme ve tayin sınırları ise 0,25 ve 0,84 µg/mL olarak bulunmuştur. Yöntem valide edilmiş ve tabletlerdeki analizine başarıyla uygulanmıştır. Bu yöntem kolay, seçici, hızlı, hassas ve tekrarlanabilir olup tablet analizlerinde güvenle kullanılabilir niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Meloksikam, UV-Türev spektrofotometrisi, Tablet Analizi, Miktar Tayini

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje ID : 1150; Proje Kodu : 37460

ABSTRACT

Alim, F. (2019). Determination of Meloxicam by the Method of UV-Derivative Spectroscopy. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Analytical Chemistry. Master Thesis. Istanbul.

In this thesis, UV- derivative spectrophotometer method was developed for the determination of Meloxicam in tablets. Solvent, wavelength and derivative spectrophotometry scans were performed to obtain the most suitable conditions for the method. In methanol/NaOH (50:50, v/v) solution, the third derivative spectrophotometry was measured at 341 nm using peak-zero method for the determination of meloxicam. The linear range of the method was found to be 1-14 µg/mL. The detection and quantification limits were 0,25 and 0,84 µg/mL. The method was validated and successfully applied to the analysis of the products. This method is easy, rapid, selective, sensitive and repeatable and can be used safely in tablet analysis.

KeyWords: Meloxicam, UV-Derivative spectrophotometry, Tablet Analysis, Determination, Quantification

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University.

Project ID : 1150 ; Project Code : 37460

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, insanlara vücutlarında bazı süreçlerin sıkıntılı durumda olabileceğini söyleyen rahatsız edici bir duygudur. Sabit, zonklayıcı, sıkışma ya da farklı şekillerde açıklanabilir. Ağrı; bulantı, baş dönmesi, halsizlik veya uyuşukluk gibi diğer fiziksel semptomlara yol açabilir. Öfke, depresyon, ruh hali değişimleri veya sinirlilik gibi duygusal etkilere de neden olabilir. Belki de en önemlisi yaşam biçiminizi değiştirebilir. İşinizi, ilişkilerinizi ve bağımsızlığınızı etkileyebilir. Bu sebeple günümüzde ağrıyı kontrol etmenin en önemli yolu semptomları azaltmaktır (1). Bunun için ağrı kesici ilaçlar kullanılmaktadır. Non-streoid antienflamatuvar (NSAİ) olan meloksikam (MEL) da bu ilaçlardan bir tanesidir.

MEL analjezik ve ateş düşürücü özellikleri olan bir selektif COX-2 inhibitörü enolik asit sınıfı bir ilaçtır. MEL'in etki mekanizması prostaglandin sentetaz (siklooksijenaz) inhibisyonu ile ilişkilidir. COX-2 spesifik ürünler gibi miyokardiyal prostasiklini inhibe etmediği için hipertansiyona ve ödeme neden olmaz. Kardiyovasküler risk açısından oldukça güvenli bir alternatiftir. MEL'in, bazı klasik NSAİ ilaçlar tarafından indüklenen trombosit agregasyonu inhibisyonu sonucu oluşan kanama zamanının uzaması üzerine etkisi yoktur (2).

Yüksek güvenilirlik ve etkinliğe sahip olmasından dolayı dismenore, bel ağrısı, postoperatifanalji ve dental girişimlere bağlı ağrılarda da kullanılır. Ardışık tedaviye uygun olup, günde tek doz kullanımı ile yüksek hasta uyumu sağlar (3).

Vücutta iltihaba ve ağrıya sebep olan hormonları azaltan bir ilaçtır. Kireçlenme (Osteoartrit), eklemlerde ağrı ve şekil bozukluğu (romatoidartrit), omurlarla kaburgalar arasındaki eklemlerin sertleşmesi, hareket yeteneğinin azalması ya da kaybolmasıyla karakterize ağrılı ilerleyici romatizma (ankilozanspondilit) belirti ve bulgularının tedavisinde ve akut kas-iskelet sistemi ağrıları, akut gut artriti ağrıları, ameliyat sonrası görülen şişlik ve ağrılar ile adet dönemi ağrılarının giderilmesinde kullanır (4).

Yapılan literatür araştırmasına göre, meloksikamın HPLC yöntemiyle insan plazmasındaki farmakokinetik araştırmaları (5), mikro emülsiyon sistem araştırmaları (6), bazı ilaçlarla eş zamanlı tayini (7), HPLC ile tabletlerde tayini (8) bulunmaktadır. Bununla birlikte MEL'in farklı preparatlarda spektrofotometrik ve flourimetrik

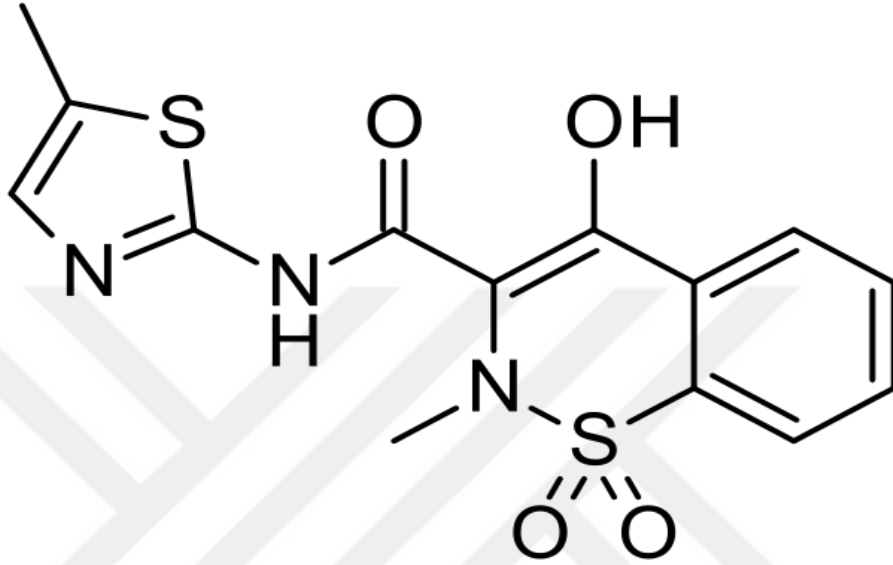
analizleri (9) ve MEL'in tek başına spektrofotometrik tayinleri(10,11,12), MEL'in tek başına 1.Türev ve 2.Türev spektroskopisi ile yapılmış tayinleri (13,14) ve MEL'in mefenamik asitle kombine halde ikinci türev spektroskopisi ile yapılmış bir tayin çalışması (15) mevcuttur. Bu çalışmamızda, üçüncü türev spektrofotometrisine dayanan ve var olan spektrofotometrik çalışmalara nazaran çok daha hassas ve spesifik bir yöntem geliştirilmesi ve valide edilmesi amaçlanmıştır. Geliştirilen yöntemle daha geniş bir çalışma aralığının oluşturulması hedeflenmiştir. Geliştirilen yöntem maddenin tabletlerinde tayinine başarı ile uygulanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meloksikam

2.1.1. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri



Şekil 2-1: MEL'in molekül yapısı

MEL'in kimyasal adı 4-hidroksi-2-metil-N(5-metil-2-tiazolil)-2-H-1,2-benzothiazin-3-karboksiamit-1,1-dioksit'tir. Kapalı formülü $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ olan MEL'in molekül ağırlığı 351.403 g/mol'dür (Şekil 2-1). MEL suda (22mg/mL), DMSO (25 mg/mL), aseton, etanol ve metanolde orta derecede çözünen sarımsı kristal toz halinde bir bileşiktir. Erime noktası 254-255 °C arasındadır (16,17).

2.1.2. Farmakolojisi

MEL vücutta iltihap ve ağrıya neden olan hormonları azaltarak çalışır. MEL eklemlerin ağrı, şişlik ve sertliğini azaltır. Bu nedenle artrit tedavisinde kullanılır. “MEL, oksikam ailesinden steroidal olmayan antienflamatuar (NSAİ) bir ilaç olup, antienflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilere sahiptir. MEL diğer steroidal olmayan antienflamatuar maddeler gibi prostaglandin sentezini (siklooksijenaz enzimini) inhibe ederek seçeneklerini engellemektedir. MEL, bütün klasik inflamasyon modellerinde güçlü antienflamatuar etkiye sahiptir. MEL'in mutlak biyoyararlanımı % 89'dur. 7.5 ve 15 mg'lık oral dozlardan sonra görülen plazma konsantrasyonları doz ile orantılıdır: 7.5

mg için plazma konsantrasyonu 0.4-1.0 mg/L 15 mg için ise 0.8-2.0 mg/L'dir. 7.5 mg'lık MEL tablet alımını takiben C_{maks} 'a ortalama 4-5 saatte ulaşır. Absorpsiyon hız ve derecesi çoklu doz uygulamalarından etkilenmez. Bu durum ilacın doğrusal farmakokinetik özellik gösterdiğini doğrulamaktadır. Çoklu dozlarla kararlı durum konsantrasyonlarına 5 günde ulaşılır. Terapötik doz aralığında MEL yaklaşık % 99.4 oranında plazma proteinlerine (özellikle albümin) bağlanır. Proteine bağlı fraksiyon ilacın konsantrasyonundan bağımsızdır. Oral dozlamadan sonra MEL'in kırmızı kan hücrelerine penetrasyonu % 10'dan daha azdır. MEL'in tamamı farmakolojik olarak inaktif olan dört ayrı bileşiğe metabolize olur. Major metaboliti 5-karboksi meloksikamdır (% 60)"(18).

MEL Prostaglandin sentezinin ilk adımı olan aşidonikasitin prostaglandin H₂'ye dönüştürülmesinden sorumlu siklooksijenazı (COX) bloke eder. MEL, özellikle düşük terapötik dozlarında COX-2'yi COX-1 üzerinde inhibe etmek için seçici olarak gösterilmiştir (18).

2.1.3. Yan etkileri

MEL kan basıncını yükseltebilir. Bu yüzden kan basıncı düzenli olarak kontrol edilmelidir (19). MEL uzun süreli, yüksek dozlu kullanımlarda ya da kalp hastalığı olan kişilerde ölümcül kalp krizi veya felç riskini arttırabilir. Göğüs ağrısı, zayıflık, nefes darlığı, konuşma bozukluğu veya görme ya da denge sorunları oluşturabilir. Bu gibi durumlarda acil tıbbi yardım almak gerekir. Gebeliğin son üç ayında MEL alınması anne karnındaki bebeğe zarar verebilir. MEL'in adet döngüsünü geciktirici etkisinden dolayı doğurganlık tedavisi alan kişilerde kullanılması önerilmez. MEL anne sütüne geçebilir ve emzirilen bebeğe zarar verebilir (20).

MEL kullanımı gastro intestinal toksisite ve kanama, baş ağrısı, döküntü ve çok karanlık veya siyah dışkı (bağırsak kanamasının bir işareti) ile sonuçlanabilir. Diğer NSAİ'ler gibi, MEL kullanımı da kalp krizi ve inme gibi kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla ilişkilidir. MEL'in, diklofenak, piroksikam, naproksen, ve belki de COX-2 selektif olmayan diğer NSAİ'lerden daha az gastrointestinal yan etkisi vardır (21).

2.1.4. Analiz Yöntemleri

2.1.4.1. Spektrofotometri Yöntemi ile Analizleri

Nemutlu ile arkadaşları (22), MEL'in tabletlerde tayini için spektrofotometri yöntemi geliştirmişlerdir. MEL'in UV analizi, 100 mM Borat tamponunda (pH:8,5) gerçekleştirilmiştir. Nicel analiz 363 nm'de yapılmıştır. Doğrulanmış metot farmasötik prepatlara uygulanmıştır. MEL'in 0.5 - 30 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu hesaplanmıştır. LOD ve LOQ değerlerini sırasıyla 0,05 ve 0,5 µg/mL olarak bulmuşlardır.

Pomykalski ve arkadaşları (23), farmasötiklerdeki MEL ve mefenamik asidin klasik türev spektrofotometri normal, birinci ve ikinci dereceden spektrofotometrisi ile kantitatif tayin için yöntemler "pik-tepe" ve "pik-sıfır" ölçümleri kullanılarak tarif edilmiştir. Çözücü sistemi olarak MEL için 0,1 M NaOH kullanılmıştır. MEL için kalibrasyon eğrileri 4,0-14,0 µg/mL ve mefenamik asit için 14,0-24,0 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak bulunmuştur.

D.Salazar-Rojas ve arkadaşları (24), yeşil analitik kimya prensipleri altında, farmasötik çözünmenin izlenmesi için bir UV kemometrik yöntemin geliştirildiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada stok çözeltiler MEL metanol (20 mL) ve 0,1 M NaOH (5 mL) karışımında çözülerek 50 ml'lik bir balonjojede metanol ile tamamlanarak hazırlanmıştır. Seyreltmeler ise fosfat tamponu ile yapılmıştır (pH 7,5). Doğrusallık için kabul kriterlerini sırasıyla MEL için 3,5 – 19,6 µg/mL ve Pridinol için 0,81 – 5,41 µg/mL, doğruluk MEL için (% 96,3) ve Pridinol için (% 100,6) olarak bulunmuştur.

Liu ve arkadaşları (25), MEL'i tablet ve kapsüllerde spektrofotometri yöntemi ile tayin etmişlerdir. MEL, dimetilformamid içerisinde çözündüğünde, absorbanası, içeriği $1,4 \times 10^{-2}$ g/L'ye benzer, $1,0 \times 10^{-3}$ g/L aralığında doğrusaldır. Nispi standart sapmalar % 1,6 ile % 2,9 arasındadır ve gerikazanımlar % 98,8 ila % 102,8 arasındadır. Tespit sınırı $1,34 \times 10^{-5}$ g/L olarak bulunmuştur. Metot, tablet ve kapsül içindeki MEL tayinine uygulanmıştır.

İnduri ve arkadaşları (26), MEL'in tablet dozaj formlarında miktar tayini ve çözünme çalışmaları için iki basit ve ucuz spektrofotometrik yöntem geliştirmiştir. MEL, Metot I ve Metot II'de sırasıyla 365 nm ve 360 nm olarak tahmin edilmiş ve çözücü sistem olarak 0,1 M NaOH kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrisi her iki yöntem için de 2,0 ile 12,0 g/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak hesaplanmıştır. Tespit ve kantitatif limitinin, metot I ve metot II için sırasıyla 0,12 g/mL ve 0,38 g/mL, 0,09 g/mL ve 0,27 g/mL olduğu bulunmuştur. MEL'in geri kazanım yüzdesi, Yöntem I ve Yöntem II için sırasıyla % 99,68 ila 100,61 ve % 99,11 ila 100,96 olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntemlerin MEL'in farmasötik formlarda ve in vitro çözünme çalışmalarının tahmininde başarıyla uygulandığı sonucuna varılmıştır.

Basu ve arkadaşları (27), MEL'in dozaj formlarından tahmini için iki basit, hızlı, hassas, görünür ve UV spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Görünür yöntem, oda sıcaklığında stabil olan ferrik amonyum sülfat ile yoğun kahverengimsi yeşil renkli bir kompleks oluşumu üzerine kurulmuştur. Renkli ürünün 396 nm'de spektrofotometrik olarak nicelendirildiği ve 5-30 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu bulunmuştur. Çözücü sistem olarak metanol kullanılmıştır. UV metodunda ise çözücü sistem olarak 0,1 N NaOH kullanılmıştır. Bu yöntem, MEL'in iyonlaşmasına dayandırılmış ve maksimum absorpsiyon, 354 nm'de bulunmuş ve 3-12 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak hesaplanmıştır.

Shlear ve arkadaşları (28), MEL'in tabletlerde tayini için UV spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde çözücü olarak metanol/HCl karışımı kullanmışlardır. 346 nm'de 0,999 korelasyon katsayısı ile 5-15 µg/mL aralığında doğrusal olduğunu hesaplamışlardır. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,13 ve 0,411 µg/mL olarak ölçmüşlerdir.

Dhandapani ve arkadaşları (29), Meloksikamın tabletlerden tayini için 3 farklı yöntem geliştirmişlerdir. İlk yöntemde UV spektrofotometrisini kullanmışlardır. Çözücü olarak 0.1 M NaOH kullanılarak 269 nm'de meloksikam için doğrusallık, korelasyon katsayısı 0,9995 olan 5 - 30 µg/mL konsantrasyon aralığında gözlenmiştir. İkinci yöntemde Görünür bölgeyi kullanmışlardır. Çözücü olarak kullanılan 0.1 M NaOH çözeltisi ve bir kromojenik madde olarak kullanılan % 5'lik ferrik klorit kullanılmıştır.

Elde edilen yeşil renkteki kromojen, 476 nm'de ve 50 - 250 µg/mL konsantrasyon aralığında ve 0,9986 korelasyon katsayısında doğrusal olarak ölçülmüştür. 3. Yöntemde ise hidrotropik metot kullanmışlardır. Suda çözünmeyen MEL'i çözmek için bir hidrotropik ajan olarak % 10 trisodyum sitrat çözeltisi kullanılmıştır. 269 nm'de 5-30 µg/mL konsantrasyon aralığında 0.9987 korelasyon katsayısı ile doğrusal olduğu hesaplanmıştır.

Ananth ve arkadaşları (30), MEL'in farmasötik preparatlarda miktar tayini için spektrofotometrik 3 farklı yöntem geliştirmişlerdir. Birinci yöntemde meloksikam için 360 nm'de normal spektrumu, ikinci yöntemde MEL'in birinci türevinin 338 nm'deki ve üçüncü yöntemde ise MEL'in ikinci türevinin 281 nm'deki spektrumlarını almışlardır. Çözücü sistemi olarak 0,1 N NaOH kullanmışlardır. Her 3 yöntem için 5-25 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu bulunmuştur. Geliştirilen yöntem geri kazanım çalışmaları ile doğrulanmıştır.

Chaudhary ve arkadaşları (31), MEL için farmasötik preparatlarda UV spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Çözücü olarak etanol kullanılmış ve 365 nm'de $R=0,997$ korelasyon katsayısında 2-18 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olarak bulunmuştur.

Khan ve arkadaşları (32), MEL ve parasetamolün yanyana analizi için UV spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Çözücü sistem olarak 0,1 M HCl/methanol karışımı kullanmışlardır. Bu yöntemle Lambert-Beer yasasına göre MEL için 1-5 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallık elde etmişlerdir.

Sawant ve arkadaşları (33), MEL ve parasetamolün yanyana analizi için UV spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu analizde çözücü sistem olarak 0,1 N NaOH kullanmışlardır. Lambert-Beer yasasına göre MEL ve parasetamol için de 5-30 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallık ölçmüşlerdir.

Gurupadaya ve arkadaşları (34), MEL'in tabletlerde ve saf halde analizi için spektroskopik yöntemler geliştirmişlerdir. Bu yöntemde çözücü olarak 0,1 N NaOH kullanmışlar ve bunu iki metota uygulamışlardır. Her iki metot için de Lambert-Beer

yasasına uygunluk görülmüştür. İlk metot için 4-20 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal iken, ikinci metot için 10-50 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallık elde etmişlerdir. Bu çalışmada LOD ve LOQ değerlerini ise 0,160-0,230 ve 0,490-0,710 µg/mL olarak elde etmişlerdir.

Redesani ve arkadaşları (35), meloksikamın tabletlerde miktar tayini için üç basit yöntem geliştirmişlerdir. Çözücü olarak 0,1 N NaOH kullanmışlardır. İlk metotta meloksikamın 269 nm’de normal spektrumu alınmıştır. İkinci yöntemde eğrinin altındaki alan 254-279 nm aralığına getirilmiş ve üçüncü yöntemde normal spektrumun 275 nm’de birinci türevi alınmıştır. İlk iki yöntemde meloksikam 5-30 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal iken üçüncü yöntemde 50-300 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu gözlemlenmiştir.

2.1.4.2. Diğer Yöntemler ile Analizleri

Vignaduzzo ve arkadaşları (36), Sentetik karışımlarında ve kombine tablet formülasyonlarında MEL ve pridinol mesilat eşzamanlı tespiti için bir ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografi (RP-HPLC) yöntemi geliştirmişlerdir. Deneysel bir tasarımla optimize edilmiş mobil faz olarak (51: 9: 40, v / v / v) metanol, isopropanol ve 50 mM potasyum fosfat tampon (pH 5.9) karışım kullanılmıştır. Dedeksiyon 225 nm’de yapılmış ve metot MEL için 33.7 - 61.8 µg/mL ve pridinol mesilat için 8.8-16.8 µg/mL numune konsantrasyonlarında doğrulanmıştır. ($R^2=0.9989$ ve 0.9987 n=15) LOD değerleri MEL için 0.22 ve Pridinol için 0.20 µg/mL iken, LOQ MEL ve pridinol için 1.7 ve 1.1 µg/mL olarak hesaplanmıştır.

Joseph-Charles ve arkadaşları (37), tablet formülasyonlarında MEL’in tayini için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve UV-vis bazlı ayırma prosedürleri geliştirmiştir. 0.05 M Tris asetik asit tamponu – tetra butil amonyum reaktif-asetonitril ile 360 nm’de ve ters fazlı C18 kolonu içeren bir HPLC yöntemi kullanılmıştır. UV yöntemi, ilacın asitli bir çözeltisinin 341 nm’de ölçülmesine dayandırılmıştır. HPLC yöntemiyle MEL’in doğrusal olduğu aralık 1,5 – 3,5 µg/mL iken UV yöntemiyle MEL’in doğrusal olduğu aralık 6,0 – 14,0 µg/mL olarak bulunmuştur. Doğrusallık, hassasiyet, kesinlik ve doğruluk açısından bir karşılaştırma yapılmıştır.

Rao ve arkadaşları (38), 1995-2004 yılları arasındaki tüm spektrofotometrik ve kromatografik teknikleri içeren 138 analitik yöntemi raporlamışlardır. UV dedeksiyonlu HPLC çalışmalarına göre rapor edilen verilerin eleştirel bir analizi gerçekleştirilmiş ve selekoksib, rokokoksib, etoricoxib, etodolak, nimesulid ve MEL'in belirlenmesinde kullanılan analitik teknikler tartışılmıştır.

Miyamoto ve arkadaşları (39), MEL ve MEL metabolitlerinin (5'-hidroksi meloksikam) 5-HMEL ve (5'-karboksi meloksikam) 5-CMEL tayini için (HPLC-UV) yöntemi geliştirmişlerdir. Dalga boyu 360 nm seçilmiş ve iç standart (IS) piroksikam kullanılmıştır. Her bir kalibrasyon eğrisi 40 ila 1000 ng/mL ($r(2) > 0,999$) aralığında doğrusal olarak hesaplanmış. MEL, 5-HMEL ve 5-CMEL'in ekstraksiyon oranları % 86.9'dan daha yüksek olarak bulunmuştur.

Zeeb ve arkadaşları (40), iyonik sıvı bazlı ultrason destekli in situsolvent oluşumu mikroekstraksiyonunu ilk kez HPLC-UV ile birleştirerek MEL'in insan plazmasında belirlenmesi için sürdürülebilir bir yaklaşım geliştirmişlerdir. Burada, bir iyon değişim reaktifi (sodyum heksaflorofosfat) içeren sulu bir numune çözeltisine bir hidrofilik (1-bütül-3-metil imidazolium tetrafloroborat) ilave edilerek hidrofobik bir (1-bütül-3-metil imidazolium heksaflorofosfat) oluşturulmuştur. Doğrusallık, 0.997'ye karşılık gelen regresyon ile 5-1,500 ng/mL aralığındaydı. Tespit sınırları (LOD; sinyal-gürültü oranı (S / N) = 3) ve miktar tayini (LOQ, S / N = 10), sırasıyla 1 ve 5 ng/mL olarak ölçülmüştür.

Zaman ve arkadaşları (41), Tizanidin HCl ve MEL için yanyana RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Her iki ilaç için korelasyon katsayısını Tizanidin HCl (0,9997) ve MEL (0,993) olarak hesaplamışlardır. 5-50 µg/mL aralığında doğrusallık ölçmüşlerdir.

Tian ve arkadaşları (42), Beagle köpek plazmasında meloksikamı belirlemek için yüksek performanslı sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (HPLC-MS/MS) yöntemi geliştirmişlerdir. MEL için doğrusal kalibrasyon eğrileri, $10.3-4.12 \times 10^3$ ng/mL ($r=0.99$) konsantrasyon aralığında elde edilmiştir.

Ahmad ve arkadaşları (43), farmasötik karışımında MEL'in eş zamanlı tespiti için RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Kalibrasyon eğrisi MEL için 3-6, 6-9 ve 15-18 mg/mL aralığında doğrusal olarak hesaplanmış ve MEL'in korelasyon katsayısı 0,996 olarak bulunmuştur.

Cox ve arkadaşları (44), Yumurta akı ve yumurta sarısındaki MEL tayini için yeni bir HPLC-UV yöntemi geliştirmişlerdir. 5-1,500 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusal bir grafik üretmiş ve LOQ değerini 5 ng/mL olarak hesaplamışlardır.

Antonoaea ve arkadaşları (45), transdermal terapötik sistemlerden (TTS) meloksikam içeriğinin belirlenmesi için yeni bir yakın kızılötesi (NIR) spektroskopik yöntemin geliştirmeyi amaçlamışlardır. HPLC referans metodu ile karşılaştırıldığında, NIR uygulanarak elde edilen değer ile yöntemin istatistiksel olarak fark göstermediği görülmüştür.

Azodi ve arkadaşları (46) yeni bir karbon salını elektrotu (CPE) kullanılarak plazmada MEL'in izlenmesi için seçici bir voltammetrik sensör kullanmışlardır. Optimize edilmiş koşullar altında, $4,33 \times 10^{-5}$ ila $2,85 \times 10^{-3}$ mg/L ve $2,85 \times 10^{-3}$ ila $7,53 \times 10^{-2}$ mg/L arasında iki doğrusal dinamik aralık elde edilmiştir. Önerilen sensör, plazma numunelerinde MEL belirlemek için uygulanılabilir bulunmuştur.

Liew ve arkadaşları (47) RP-HPLC kullanarak MEL'in insan plazmasındaki tayini için bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntem ile elde edilen plazma standartları için regresyon analizi yapılmış ($r=0.9997$) de 25-4000 ng/mL arasında doğrusal olduğu görülmüştür.

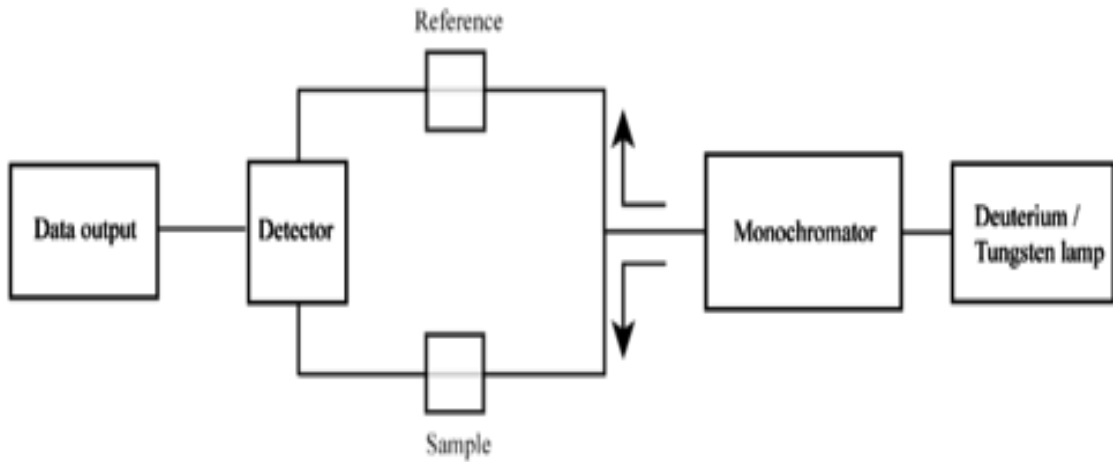
2.2. UV-Türev Spektroskopisi

Görünür bölge ve UV dalgalarının absorpsiyonu hem atom hem moleküllerdeki düşük enerji seviyelerinden yüksek enerji seviyelerine elektronların uyarılması ile ilişkilidir (48).

UV spektroskopisi, Analitik kimyada kullanılan önemli bir araçtır. Aslında, laboratuvarlarda olduğu kadar klinikte de çokça kullanılan tekniklerden biridir. Bu araç kimyasalların kalitatif analizinde ve tanınmasında kullanılır. Bununla birlikte sıklıkla çözeltideki organik ve anorganik maddelerin kantitatif tayinlerinde de kullanılır (49).

Spektroskopiye maddenin ışıqla etkileşimi olarak tanımlayabiliriz. Görünür veya UV ışığın kimyasal bir bileşik tarafından emilmesi bir spektrum üretir (49).

Absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisini tamamlayıcı niteliktedir. Çünkü floresans spektroskopisi uyarılmış halden temel hale geçişleri ele alırken, absorpsiyon spektroskopisi temel halden uyarılmış hale geçişleri ölçer. Spektroskopinin temel çalışma prensibi bağlayıcı ve bağlayıcı olmayan elektron içeren moleküller, bu elektronların daha yüksek bağ karşıtı molekül orbitallere uyarmak için ışık formundaki enerjiyi emerler. Elektronlar ne kadar kolay uyarılırsa (yani HOMO ile LUMO arasındaki enerji boşluğu o kadar düşük olursa), soğurabildiği ışığın dalga boyu o kadar uzun olur. Dolayısıyla enerjisi az olur.



Şekil 2-2: Bir Spektrofotometre cihazının şematik gösterimi (51)

UV spektroskopisi Lambert-Beer yasasını kullanarak çözelti içerisindeki absorbant türlerin konsantrasyonlarını belirler. Lambert-Beer yasası, bir çözeltinin emiliminin, çözeltideki emici türlerin konsantrasyonu ve yol uzunluğu ile doğrudan orantılı olduğunu belirtir. Böylece, sabit bir yol uzunluğu için, bir çözeltideki emicinin derişimini belirlemek için UV/Vis spektroskopisi kullanılabilir. Absorbansın derişimle ne kadar hızlı değıştiğini bilmek gerekir (50).

$$\text{Lambert-Beer yasası} \rightarrow A = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon \cdot c \cdot l$$

A= Absorbans

I_0 = Örneğe gelen Işık

I = Örnekten ayrılan ışık

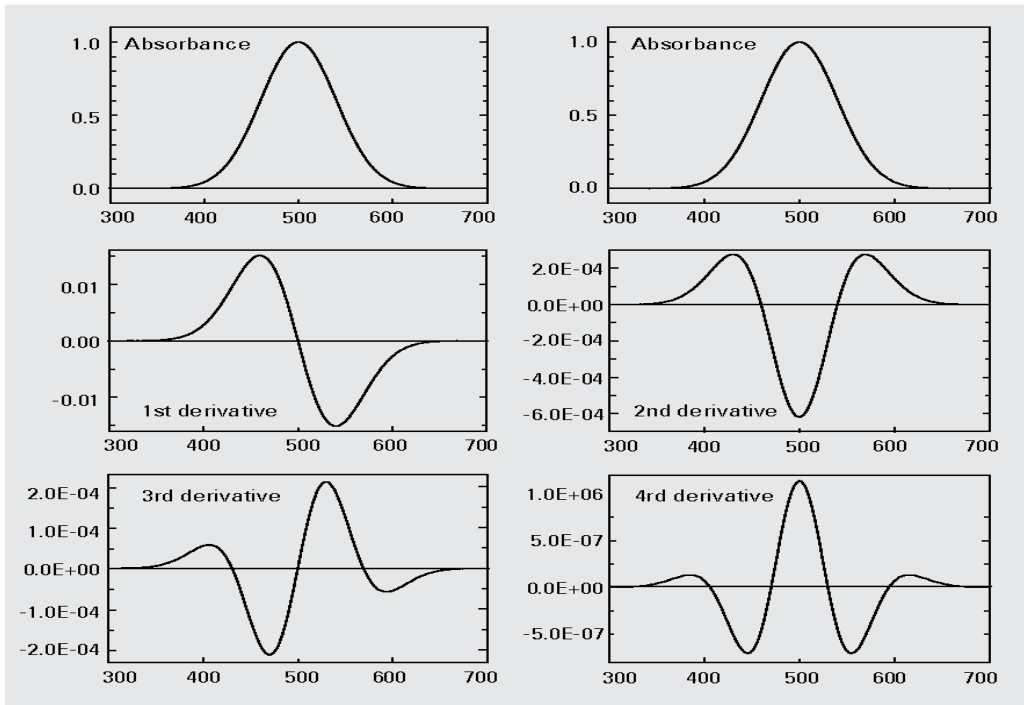
ϵ = Molar absorpsiyon katsayısı (L/mol.cm) c = Çözelti konsantrasyonu (mol/L)

l= Küvet genişliği (cm)



Şekil 2-3: Laboratuvarda Kullanılan bir Spektrofotometre cihazı

Türev spektroskopisi ise nitel ve nicel analiz için dalga boyuna göre birinci ya da daha yüksek absorbans türevlerini kullanır. Türev alma ilk olarak bir çok avantajıyla birlikte 1950'lerde gösterilmiştir. İlk zamanlarda Türev almanın manuel olarak zor olmasından dolayı çok fazla ilgi görmese de 1970'lerin sonlarında mikrobilgisayarların tanıtımı ile pratik matematiksel yöntemler kullanılarak daha hızlı, kolay ve tekrar üretilbilir türev spektrumlarını almayı kolaylaştırmıştır. Böylelikle önemli ölçüde türev teknikleri kullanımı artmıştır (52).



Şekil 2-4: Türev spektrofotometrisi spektrum örnekleri (53)

Türev spektrofotometrisinin en önemli özellikleri, klasik spektrofotometrede olduğu gibi, türev değer derişiminin bağımlılığı ve katkı maddesidir. Lambert-Beer yasası için yapılan ifadeyi dalga boyunda farklılaştırarak aşağıdaki denklem elde edilir:

$$\frac{dnA}{d\lambda n} = \frac{dn\varepsilon}{d\lambda n} \cdot c \cdot l = D^n$$

c = Çözelti konsantrasyonu (mol/L)
katsayısı (L/mol.cm)

l= Küvet genişliği

ε = Molar absorpsiyon

d=Türev

Yerleşik standart koşullarda hesaplanan dalga boyu boyunca molar absorptivitenin n-mertebeden türevi, türev spektrofotometrisi uygulayan yöntemlerde bir duyarlılık ölçüsü olabilir. X bileşenlerinin bir karışımı için, karışımın türev değeri, bunların her birinin türev değerlerinin toplamıdır (54).

$$D_{\text{karışım}} = D_1n + D_2n + \dots + D_x$$



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalında 2013-2019 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Aletler ve Gereçler

- 1) Spektrofotometre (Shimadzu UV-160 A, UV)
- 2) 1 cm'lik quartz küvetler (QS 1000) (10x10x45 mm)
- 3) Ultra saf su cihazı (Elga Purelab Option)
- 4) Ultrasonik banyo (Elma Ultrasonic LC 30H)
- 5) Teraziler (Denver Instruments)
- 6) Otomatik pipetler (Eppendorf 1000 µL ve 100 µL)
- 7) Pipet Uçları (Eppendorf 1000µL ve 100 µL)
- 8) Vorteks Karıştırıcı
- 9) Balonjojeler ve analitik çalışmada kullanılan diğer cam malzemeler

3.2. Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler

3.2.1. Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Meloksikam¹ , 7,5 mg meloksikam içeren “Melox” tablet², Metanol³, NaOH(1N), HCl(1N), Asetonitril³, Etanol³. Tüm çalışmalarda ultra saf su kullanıldı.

3.2.2. Spektrofotometrik Yöntemler için kullanılan Meloksikam Çözeltileri

3.2.2.1. Kalibrasyon eğrisi için Hazırlanan Stok Çözelti:

2,0 mg MEL tartılarak 100 mL'lik balon jodede NaOH(1N)/MeOH (%50/50 V) çözülerek stok çözelti hazırlandı (20 µg/ml). Stok çözeltisinden 8, 7, 6, 5, 4, 2, 1,0,5 ve 0.25 mL alınarak sırasıyla 16 µg/mL, 14 µg/mL, 12 µg/mL, 10 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL ve 0,5 µg/mL derişimlerde 10 mL'lik balon jojelerde hazırlandı.

1- Abdi İbrahim İlaç , İstanbul,Türkiye
 2- Eczaneler,İstanbul,Türkiye
 3- Merck,Darmstadt,Almanya

3.2.2.2. Uygun Çözücü Belirlemek için Hazırlanan Stok Çözeltiler:

1 mg MEL tartıldıktan sonra 10 mL’lik balonjojelerde farklı çözücüler ile çözülerek hacmine tamamlandı (0,1 mg/mL). Sonra hazırlanan bu çözeltiler aynı çözücüler ile seyreltilerek 10 µg/mL’lik çözeltiler elde edilmiştir. Kullanılan çözücüler Tablo 3-1’de verilmiştir.

Tablo 3-1: MEL’in çözünmesinde kullanılan çözelti sistemleri

Çözücü Adı	Analit	Konsantrasyon (µg/mL)
Metanol	MEL	10
NaOH(1M)	MEL	10
MeOH/HCl(1M) (%50/50 h)	MEL	10
Asetonitril	MEL	10
MeOH/NaOH(1N) (%50/50 h)	MEL	10
MeOH/Su (%50/50 h)	MEL	10

3.2.2.3. Tablet Çözeltilerinin Hazırlanması

MEL’in tabletlerde geri kazanım oranını belirlemek amacıyla 1 tablette 7,5 mg MEL içeren 10 adet “Melox” tablet hassas terazide tek tek tartıldı. Ardından ağırlıklar toplandı ve toplam ağırlığın ortalaması alındı (180,331 mg). Daha sonra bu 10 tablet havanda toz haline gelinceye kadar dövüldü. Bu toz halindeki karışımdan tam bir tablet ağırlığının ortalaması kadar (180,331 mg) tartıldı. 100 mL’lik balonjojede MeOH/NaOH(1M) ile çözeltisi hazırlandı. Ultrasonik banyoda 1 saat tutuldu. Daha sonra hacmine tamamlandı. Mavi bantlı süzgeç kağıdından iyice süzüldü. İlk 20 mL atıldıktan sonra süzüntüler birleştirildi (75 µg/mL). Bu stok çözeltiden 1 mL alınarak 10 mL’ye tamamlandı (7,5 µg/mL) ve vorteks karıştırıcıda iyice karıştırıldı.

3.3. Meloksikamın UV-Türev spektrokopisi Yönteminin Geliştirilmesi

3.3.1. Uygun Çözücü ve Dalga Boyu Seçimi

MEL'in en yüksek absorbens verdiği uygun dalga boyunu seçmek için yukarıda belirtilen çözücülerle 10 µg/mL'lik çözeltileri hazırlandı. MEL'in bu çözücülerle hazırlanan çözeltileri tek tek UV-Türev spektrofotometre cihazında okutuldu ve 3. türevi alındı. Bu şartlarda en yüksek absorbens değeri 1,285 olarak ölçülen MeOH-NaOH(1M) çözücü olarak seçildi. Bu değer okunduğu dalga boyu ise 341 nm olarak kaydedildi. MEL'in metanol, NaOH(1M), MeOH/HCl(1M) (50:50, v/v), asetonitril, MeOH/NaOH(1M) (50:50, v/v) ve MeOH/Su (50:50, v/v), çözeltileri içerisindeki absorbens değerleri bölüm 4.2'de verilmiştir.

3.3.2. Kalibrasyon Eğrisinin Hazırlanması

Lambert-Beer yasasının geçerli olduğu derişim aralığını belirlemek ve miktar tayini yapmak için kalibrasyon eğrisi hazırlandı. Bunun için, 2,0 mg MEL tartılarak 100 mL'lik balon jodede stok çözelti hazırlandı (20 µg/mL). Standart çalışma çözeltisi kalibrasyon eğrisinde ve validasyon çalışmalarında kullanıldı.

Stok çözeltisinden 8, 7, 6, 5,4, 2, 1,0,5 ve 0.25 mL alınarak sırasıyla 16µg/mL, 14 µg/mL, 12 µg/mL, 10 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL ve 0,5 µg/mL konsantrasyonlarında 10 mL'lik balon jojelerde hazırlandı, 15 saniye vorteks yardımıyla karıştırıldı. Daha sonra 3. Türev spektrumları alındı. 341 nm'deki absorbens değerleri kaydedildi.

Her bir konsantrasyon için 6 kez çalışılarak elde edilen absorbens değerlerinin ortalaması alındı ve 1,0-14,0 µg/mL derişim aralığında doğrusal bir ilişki olduğu gözlemlendi. Bulunan sonuçlar Bölüm 4.2.'de verilmiştir.

3.4. Geliştirilen Yöntemin Validasyonu

İlaç uygulamaları için Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (ICH, *International Conference Harmonization Q2(R1)* kılavuza göre validasyon yapıldı. (55).

3.4.1. Seçicilik

Analitik yöntemdeki analitin diğer bileşenlerden ayırabildiğinin ölçüsüdür. Bu yüzden etken maddenin içinde bulunduğu diğer bileşenlerinden ayrılabilirdiğinin gösterilmesi gerekir. Etken maddenin pik saflığı testi için boş çözeltiler kullanılarak analizlerdeki pikin tamamen analite ait olduğunun gösterilmesidir. Sonuçlar Bölüm 4.3.1’de verilmiştir.

3.4.2. Doğrusallık

Doğrusallık, yöntemin Kabul edilebilir doğrusallık, tekrarlanabilirlik ve duyarlılıkla sonuçlar verdiği derişim aralığıdır. Numune çözeltisindeki analitin değışen konsantrasyonlarındaki sonuçların doğrusal olması araştırılır. MEL’in 1-14 µg/mL aralığındaki değışen konsantrasyonları ile elde edilen verilerden oluşan eğrinin regresyon analizi yapıldı. Bölüm 3.3.2’ de anlatıldığı gibi çalışıldı. Sonuçlar bölüm 4.3.2’ de verilmiştir.

3.4.3. Doğruluk ve Kesinlik

Bir analitik yöntemin doğruluğı analiz sonuçlarının teorik değere yakınlığıdır. Doğruluk eklenen ve bilinen madde miktarının geri kazanım yüzdesi olarak ifade edilebilir. Doğruluk, analitin bilinen konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin analizi ile belirlenir.

Kesinlik ise, belirlenen koşullar altında aynı örneklerin analiz sonuçlarının birbirine yakınlığının ifadesidir. Analizin 2 farklı konsantrasyonunda düşük ve yüksek konsantrasyonda 2 örnek analiz edilerek bağıl standart sapma hesaplanır.

İki farklı konsantrasyonda (2 ve 12 µg/mL) MEL çözeltileri alındı ve Bölüm 3.3.2 de anlatılan yöntem uygulandı. Analizler aynı gün ve 6 farklı günde yapıldı (n=6). Bulunan sonuçlar Bölüm 4.3.4’ de verilmiştir.

3.4.4. Duyarlılık (Teşhis(LOD) ve Tayin(LOQ) Limiti)

Teşhis limiti tayin edilebilen en düşük düzeydir. Tayin alt sınırı ise en düşük analiz edilebilen miktardır.

MEL için LOD ve LOQ değerleri kalibrasyon eğrisinin eğimi ve y eksenini kestiği nokta üzerinden bulunan gerçek absorbans değerleri bulunmuştur. Ardından standart sapma değeri ve LOD, LOQ değerleri aşağıdaki denklemler yardımıyla hesaplanmıştır. Sonuçlar 4.4.4’de verilmiştir.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(Y - Y_i)^2}{n - 2}}$$

σ : Cevabın standart sapması

Y: Ölçülen absorbans

Y_i : Deneysel absorbans

n: ölçüm sayısı

$$LOD = 3 \times \frac{\sigma}{m}$$

m: Kalibrasyon eğrisinin eğimi.

$$LOQ = 10 \times \frac{\sigma}{m}$$

m: Kalibrasyon eğrisinin eğimi.

3.4.5. Geri Kazanım Oranı

Bir analizde geri kazanım tabletten ve standarttan alınarak hazırlanan numunlerden elde edilen analitin dedektör cevabının, analitin çözücüdeki gerçek konsantrasyonundan elde edilen dedektör cevabına oranıdır.

MEL’in geri kazanım oranını belirlemek amacıyla MEL’in tablet çözeltisi ve standart çözelti yardımıyla 2 µg/mL (1 µg/ml standart+1 µg/ml tablet çöz.), 10 µg/mL (5 µg/mL standart + 5 µg/mL tablet çöz.) 2 ayrı konsantrasyondaki çözelti ile çalışıldı ve bu oran kalibrasyon eğrisine ait doğru denklemlerinden hesaplandı. Bulunan sonuçlar bölüm 4.4.5’de bildirilmiştir.

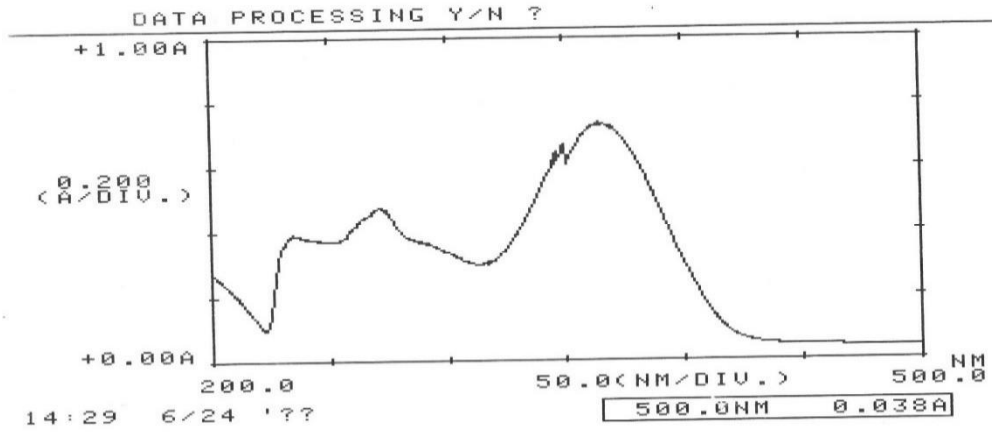
3.4.6. Stabilité

MEL’in stabilité tayini için +4 °C ‘de ve oda sıcaklığında 1,2,4,6 ve 24 saat bekletilerek çalışmalar yapılmıştır.Sonuçlar bölüm 4.4.6’da verilmiştir.

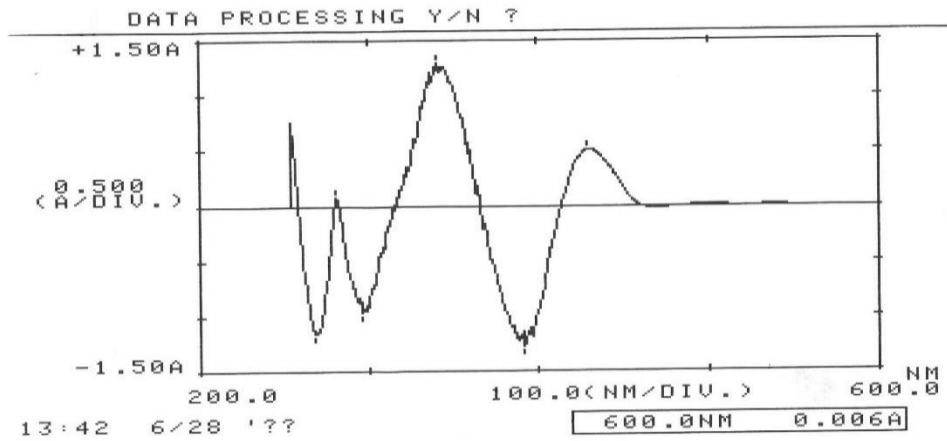
4. BULGULAR

4.1. Geliştirilen Yöntemle İlgili Absorbsiyon Spektrumları

MEL, MeOH/NaOH(1M) (50:50, v/v) karışımında çözünüp UV-Türev spektrofotometre yönteminde 3. Türevi alındığında maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyu 341 nm'dir. Bu çözeltiye ait normal ve 3. Türev absorpsiyon spektrumları aşağıda verilmiştir.



Şekil 4-1: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 10 µg/mL derişimde alınmış spektrumu



Şekil 4-2: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 10 µg/mL derişimde alınmış 3. Türev spektrumu

4.2. Uygun Çözücü ve Dalga Boyu Seçimi

MEL'in en yüksek absorbansı verdiği uygun dalga boyunu seçmek için yukarıda belirtilen çözücülerle 10 µg/mL'lik çözeltileri hazırlandı. MEL'in bu çözücülerle hazırlanana çözeltileri tek tek UV-Türev spektrofotometre cihazında okutuldu ve 3. Türev'i alındı. Bulunan sonuçlar Tablo 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Uygun çözücü ve dalga boyu seçimi için bulunan veriler

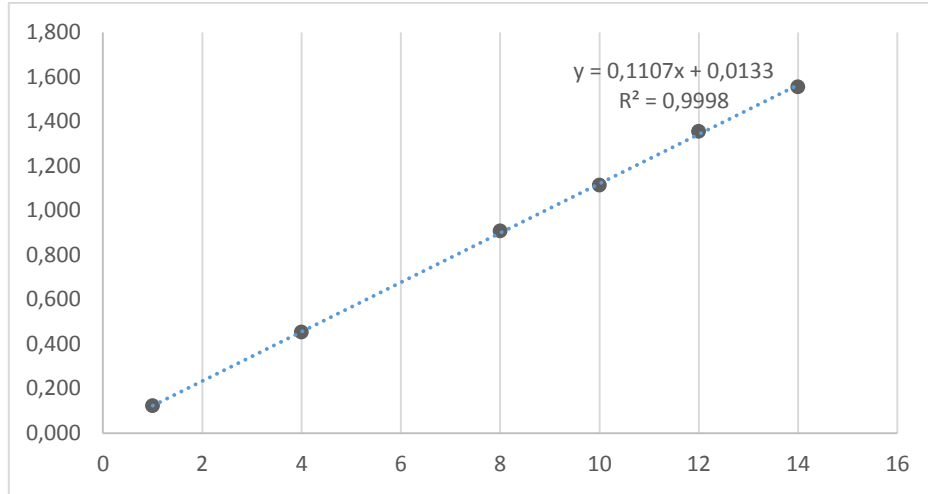
Çözücü Adı	Analit	Derişim µg/mL	Normal λ	ABS	3.Türev λ	ABS
Metanol	MEL	10	366	0,358	345	0,685
NaOH(1M)	MEL	10	360	0,690	341	0,991
MeOH/HCl (1M) (%50/50 h)	MEL	10	343	0,408	323	0,742
Asetonitril	MEL	10	365	0,298	348	0,603
MeOH/NaOH (1M) (%50/50 h)	MEL	10	360	0,822	341	1,285
MeOH/Su (%50/50 h)	MEL	10	363	0,254	341	0,570

4.3. Kalibrasyon Eğrileri ve Regresyon analizleri

Daha önce bölüm 3.3.2. de anlatıldığı gibi maddenin konsantrasyon aralığı belirlendi. 6 ayrı konsantrasyonda her biri için 6 kez çalışılarak madde konsantrasyonu ile absorbans arasında grafik çizilerek kalibrasyon eğrisi hazırlandı. MEL çözeltileri 1-14 µg/mL aralığında 6 farklı konsantrasyonda 6'şar örnek hazırlandı ve ortalama pik yüksekliğine karşı grafiğe geçirildi. Elde edilen verilerden çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 4-3'de verilmiştir. Kalibrasyon eğrisi konsantrasyon değerleri ve Regresyon analizlerine ait değerler Tablo 4-2 ve Tablo 4-3'de verilmiştir.

Tablo 4-2: MEL'in 1-14 µg/mL aralığındaki kalibrasyon eğrilerine ait değerler

Abs	1 µg/mL	4 µg/mL	8 µg/mL	10 µg/mL	12 µg/mL	14 µg/mL
A₁	0,109	0,459	0,857	1,141	1,363	1,585
A₂	0,112	0,456	0,850	1,116	1,358	1,560
A₃	0,122	0,452	0,896	1,104	1,352	1,540
A₄	0,131	0,450	0,942	1,110	1,360	1,552
A₅	0,129	0,454	0,950	1,102	1,352	1,549
A₆	0,133	0,452	0,948	1,106	1,340	1,544
A_{ort}	0,123	0,454	0,907	1,113	1,354	1,555
SD	0,044	0,117	0,373	0,119	0,066	0,070
%CV	4,437	2,942	4,624	1,201	0,542	0,506



Şekil 4-3: MEL'in kalibrasyon eğrisi

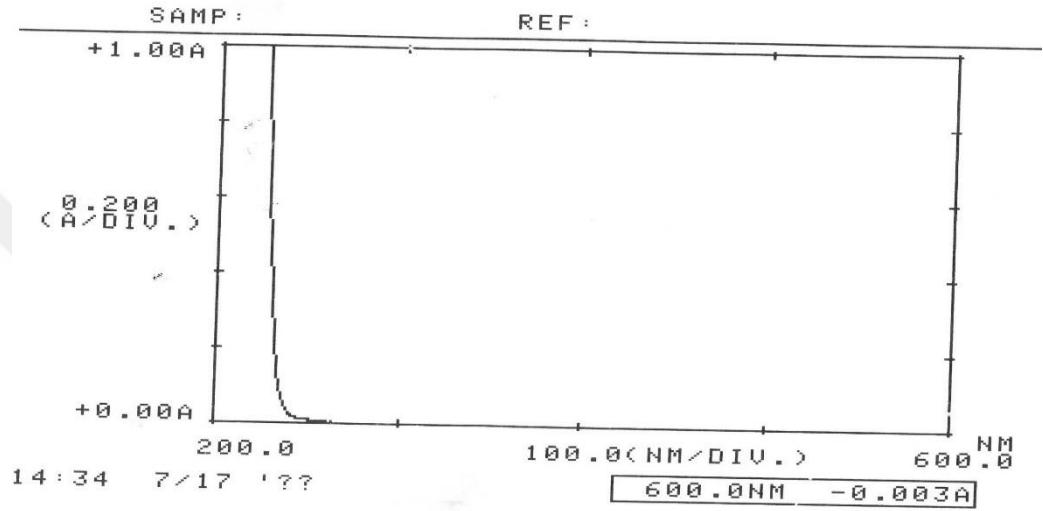
Tablo 4-3: MEL'in kalibrasyon eğrilerinin regresyon analizlerine ait değerler

	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A _{ort}
R²	0,9985	0,9985	0,9996	0,9985	0,9979	0,9981	0,9998
m							
Eğim	0,1136	0,1118	0,1099	0,1103	0,1098	0,1090	0,1107
b							
Kesme noktası	- 0,0087	- 0,0042	+ 0,0133	+ 0,0232	+ 0,0262	+ 0,0300	+ 0,0133

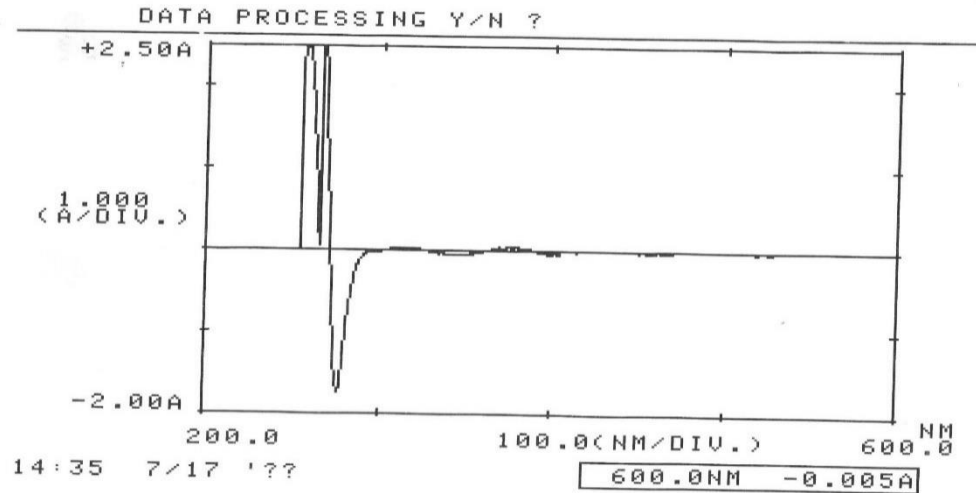
4.4. Geliştirilen Yöntemin Validasyonu

4.4.1. Seçicilik

Seçicilik tayinini saptamak amacıyla yapılan analizler sonucunda MEL pikinin absorbansına çözücü kaynaklı herhangi bir girişim olmadığı görülmüştür. MEL içeren ve MEL içermeyen örnekler için spektrumlar Şekil 4-4 ve 4-5’de verilmiştir.



Şekil 4-4: MeOH/NaOH(1M) Çözücüsüne ait normal spektrum



Şekil 4-5: MeOH/NaOH(1M) Çözücüsüne ait spektrumun 3. Türevi

4.4.2. Doğrusallık

1,0-14,0 µg/mL konsantrasyon aralığında 6 farklı derişimdeki standart çözeltiler Bölüm 3.3.2’de anlatıldığı gibi çalışılarak bu aralıkta doğrusal olduğu saptandı. Doğrusallık grafikleri ve parametreleri Bölüm 4.3’de verilmiştir.

4.4.3. Doğruluk ve Kesinlik

Kesinlik hesaplamaları Bölüm 3.4.3’e göre yapıldı. Düşük ve yüksek konsantrasyonlarda seçilen çözeltilerin gün içi ve günler arası kesinlik değerleri Tablo 4-4, 4-5’de verilmiştir. Bulunan değerlere göre yöntemin kesinliği uygun bulunmuştur.

Tablo 4-4: MEL için yapılan gün içi tekrarlanabilirlik sonuçları

Numune µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL	Numune µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL
2	1,930	12	12,19
2	1,99	12	12,14
2	1,91	12	12,09
2	1,97	12	12,16
2	1,92	12	12,09
2	1,98	12	11,98
Ortalama	1,95	Ortalama	12,11
% Geri Kazanım	97,50	% Geri Kazanım	100,93
SD	0,033	SD	0,074
% CV	1,693	% CV	0,612

Tablo 4-5: MEL için yapılan günler arası tekrarlanabilirlik sonuçları

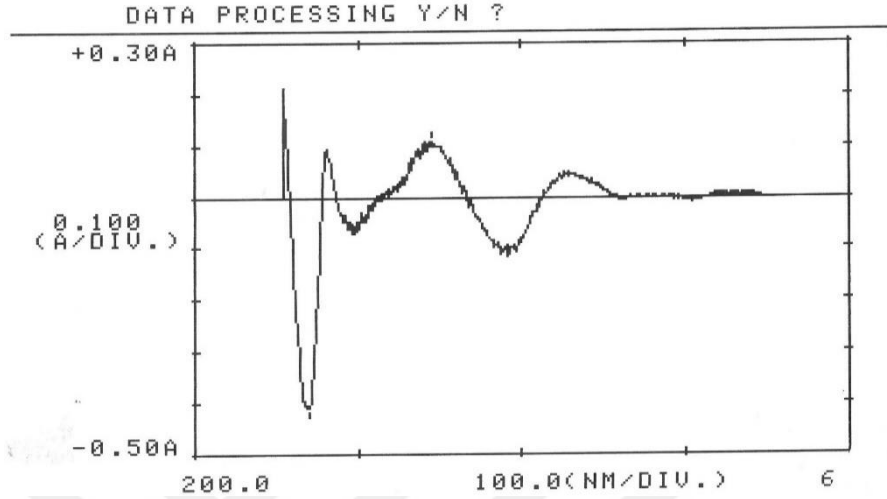
Numune µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL	Numune µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL
2	1,98	12	12,09
2	2,00	12	11,93
2	1,94	12	11,94
2	1,98	12	11,91
2	1,89	12	11,93
2	1,92	12	11,89
Ortalama	1,95	Ortalama	11,95
% Geri Kazanım	97,65	% Geri Kazanım	99,59
SD	0,041	SD	0,071
% CV	2,124	% CV	0,600

4.4.4. Duyarlılık (Teşhis ve Tayini limiti)

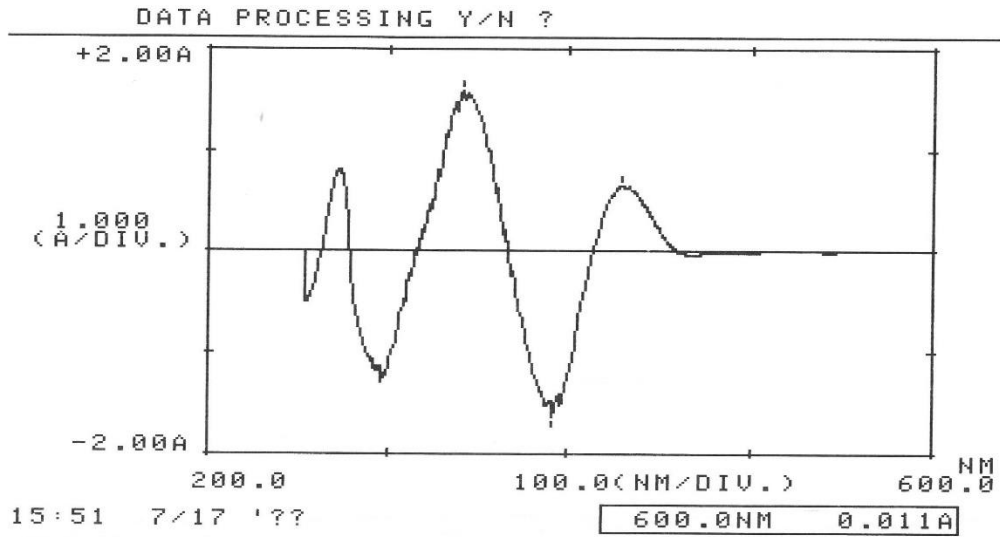
Bölüm 3.4.4’de verilen denklemlere göre hesaplanan LOD ve LOQ değerleri MEL için sırasıyla 0,25 ve 0,84 µg/mL olarak bulunmuştur

$y = 0,1107x + 0,0133$ doğru denklemi kullanılarak x yani konsantrasyon değerleri tek tek yerine yazılmış ve bu denkleme göre olması gereken Absorbans değerleri hesaplanmıştır. Denkleme göre hesaplanan bu absorbans değerleri vasıtasıyla σ değeri bulunmuştur. Ardından LOD ve LOQ denklemleri yardımıyla LOD ve LOQ

değerleri hesaplanmıştır. En düşük konsantrasyon 1 $\mu\text{g/mL}$ 'deki spektrumu ve 14 $\mu\text{g/mL}$ 'deki da Şekil 4-6 ve Şekil 4-7'de verilmiştir.



Şekil 4-6: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 1 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda alınmış 3. Türev spektrumu



Şekil 4-7: MEL'in MeOH/NaOH(1M) çözücüsü içerisinde 14 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda alınmış 3. Türev spektrumu

4.4.5. Geri Kazanım

Bölüm 3.4.5’de anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Bulunan sonuçlar aşağıdaki Tablo 4-6’da verilmiştir.

Tablo 4-6: MEL için yapılan tabletten geri kazanım değerleri

Tablet çözeltilisinden alınan Derişim (µg/ml)	Standart çözeltiliden alınan Derişim (µg/ml)	Bulunan Toplam Derişim (µg/ml)	%Geri Kazanım	SD	%CV
1	1	1,966	98,32	0,047	2,430
5	5	9,843	98,43	0,050	0,510

4.4.6. Stabilite

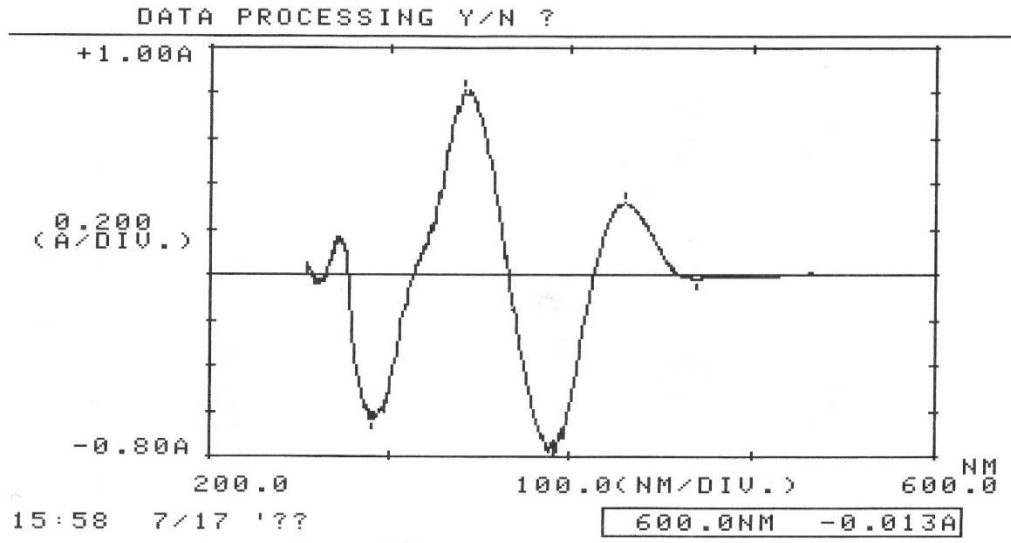
MEL’in sulu çözeltilisinin stabilite tayini için +4 °C ‘de ve oda sıcaklığında 1, 2, 4, 6 ve 24 saat bekletilerek yapılan çalışmalar sonucunda bu değer aralığında kararlı olduğu saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-7: MEL için oda sıcaklığında ve +4 °C’de yapılan stabilite hesaplamaları

	Oda sıcaklığı		+4 °C	
Süre	Alınan Konsantrasyon µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL	Alınan Konsantrasyon µg/mL	Bulunan Konsantrasyon µg/mL
1 saat	10	10,14	10	10,18
2 saat	10	10,14	10	9,96
4 saat	10	10,09	10	9,91
6 saat	10	10,05	10	9,87
24 saat	10	10,01	10	9,74
SD		0,055	SD	0,165
% CV		0,553	% CV	1,661

4.5. Geliştirilen Yöntemin Tabletlere Uygulanması

Bölüm 3.2.2.3.’de anlatıldığı gibi çalışılarak hazırlanan çözeltilerin spektrofotometrik analizi yapıldı. 7,5 µg/mL tablet çözeltilisinin analizi sonucu elde edilen spektrum (Şekil 4-8) ve diğer elde edilen değerler (Tablo 4-8) verilmiştir.



Şekil 4-8: 7,5 µg/mL tablet içeren çözeltiye ait bir türev spektrum

Tablo 4-8: 7,5 mg MEL içeren tabletlerde yapılan tayin sonuçları

Alınan Derişim (µg/mL)	Bulunan Derişim (µg/mL)	Geri Kazanım
7,5	7,25	96,68
7,5	7,20	96,07
7,5	7,31	97,52
7,5	7,34	97,88
7,5	7,40	98,72
7,5	7,36	98,12
Ortalama	7,31	97,50
SD	0,140	
% RSD	1,928	

5. TARTIŞMA

MEL analjezik ve ateş düşürücü özellikleri olan bir selektif COX-2 inhibitörü olan non-streoid antienflamatuvar bir ilaçtır. MEL'in etki mekanizması prostaglandin sentetaz (siklooksijenaz) inhibisyonu ile ilişkilidir (2). Yüksek güvenilirlik ve etkinliğe sahip olmasından dolayı dismenore, bel ağrısı, postoperatifanalji ve dental girişimlere bağlı ağrılarda kullanılır. Ardışık tedaviye uygun olup, günde tek doz kullanımı ile yüksek hasta uyumu sağlar (3).

MEL, vücutta iltihap ve ağrıya neden olan hormonları azaltarak çalışır. MEL, eklemlerin ağrı, şişlik ve sertliğini azaltır. Bu nedenle artrit tedavisinde de kullanılır. MEL içeren tabletlerin analizi kalite kontrol açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmada MEL için üçüncü türev spektrofotometri yöntemi kullanılarak tabletlerde tayini için kolay, hızlı, seçici ve kararlı bir yöntem geliştirilmiştir.

MEL için uygun dalga boyu 341 nm olarak alınmıştır. Çözücü sistemi olarak ise metanol ve 1M'lık NaOH alınarak hacimce 50:50 karışım kullanılmıştır.

Kalibrasyon eğrisi 1,0 µg/mL ile 14,0 µg/mL konsantrasyonları aralığında bulunmuştur (Tablo 4-1). Kalibrasyon eğrisi denklemi $y = 0,1107x + 0,0133$ ve korelasyon katsayısı ($R^2=0,9998$) olarak bulundu. Bu durum doğrusallığın yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir. Hesaplanan LOD ve LOQ değerleri ise 0,25 ve 0,84 µg/mL dir. Kalibrasyon eğrisi değerleri %CV değeri açısından 5'in altında ve SD ise 1'nin altındadır (Tablo 4-1, 4-2).

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik açısından uygun bulunmuştur (Tablo 4-3 ve 4-4).

Reaksiyon çözeltileri oda sıcaklığında ve +4 °C'de 24 saate kadar bekletildiğinde absorbanslarında büyük bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 4-6).

Yöntem tabletlere de uygulanmış ve geri kazanım oranları ortalaması % 97 seviyelerinde hesaplanmıştır (Tablo 4-7). Ayrıca standart ekleme metoduyla da geri kazanım hesaplanmış ve % 99 seviyelerinde hesaplanmıştır (Tablo 4-5).

Literatürde MEL'in tabletlerden tek başına spektrofotometrik ve Türev-spektrofotometrik tayinleri incelendiğinde bu çalışmada geliştirilen yöntemin daha

hassas olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda metanol ve etanol gibi çözücüler kullanılmıştır. Bu çalışmada %50 metanol kullanılması yeşil kimya açısından bir avantaj sağlamaktadır.

MEL'in tabletlerde miktar tayini için geliştirdiğimiz bu yöntem literatürde kayıtlı diğer bazı yöntemlerle çalışma aralığı açısından kıyaslandığında daha hassas olduğu görülmektedir (Tablo 5-1).

Tablo 5-1: MEL'in tabletlerde miktar tayini yöntemleri ve tayin aralıkları

Yöntem	Çözücü	λ (nm)	Ölçüm aralığı $\mu\text{g/mL}$	Lit. No:
3.Türev Spektrofotometrisi	Metanol/ NaOH(1M) (50,50 v/v)	341	1,0 – 14,0	Geliştirdiğimiz yöntem
2.Türev Spektrofotometrisi	0,1 M NaOH	315,6	4,0 – 14,0	23
UV-vis	Fosfat tamponu (pH=7,5)	200- 500	3,5 – 19,6	24
UV	0,1 M NaOH	365	2,0 – 12,0	26
UV-Vis UV	Metanol-Ferrik Amonyum sülfat 0,1 N NaOH	396 354	5,0 – 30,0 3,0 – 12,0	27
UV	Metanol/ 0,1 M HCl (1:1)	346	5,0 – 15,0	28
UV	Etanol	365	2,0 – 18,0	31
RP-HPLC	Metanol, isopropanol,50 mM K ₃ PO ₄ tamponu (pH 5.9) (51:9:40, v/v/v)	225	33,7 – 61,8	36
RP-HPLC	Metanol Ortofosforik asit pH (3,0)	228	5,0 – 50,0	41

Pomykalski ve arkadaşları (23), UV-Türev spektroskopisi yöntemiyle meloksikam ve mefenamik asitin tabletlerde yan yana analizi için geliştirdikleri yöntemde meloksikam için 4-14 $\mu\text{g/mL}$ aralığında doğrusal olduğunu hesaplamışlardır. Bizim geliştirdiğimiz yöntem çalışma aralığı açısından Pomykalski ve arkadaşlarının çalışmasına üstünlük sağlamaktadır.

Basu ve arkadaşları (27), meloksikamın dozaj formlarında tayini için Görünür bölge ve UV yöntemi olmak üzere 2 yöntem geliştirmişlerdir. UV spektroskopisi yönteminde MEL 3-12 $\mu\text{g/mL}$ aralığında doğrusal olarak bulunmuştur. Bizim geliştirdiğimiz yöntemin çalışma aralığı (1-14 $\mu\text{g/mL}$) daha geniştir.

İnduri ve arkadaşları (26), meloksikamın tabletlerde miktar tayini için geliştirdikleri UV yöntemiyle kalibrasyon eğrisini 2-12 $\mu\text{g/mL}$ aralığında doğrusal olarak hesaplamışlardır. LOD 0,12 $\mu\text{g/mL}$ LOQ ise 0,38 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulmuşlardır. Yine bizim geliştirdiğimiz yöntem çalışma aralığı açısından İnduri ve arkadaşlarının çalışmasına üstünlük sağlamaktadır.

Shlear ve arkadaşları (28), geliştirdikleri spektroskopik yöntemle Meloksikamın tabletlerde tayin etmişlerdir. LOD ve LOQ değerlerini sırasıyla 0,13 ve 0,411 $\mu\text{g / ml}$ olarak hesaplamışlar ve 5-15 $\mu\text{g / ml}$ aralığında doğrusal olduğunu göstermişlerdir. Bizim geliştirdiğimiz yöntemin bu çalışmaya nazaran daha hassas olduğu görülmektedir.

D.Salazar-Rojas ve arkadaşları (24), MEL ve Pridinol için geliştirdikleri spektrofotometrik yöntemle doğrusallık kabul kriterlerini sırasıyla MEL için 3,5 – 19,6 $\mu\text{g/mL}$ ve Pridinol için 0,81 – 5,41 $\mu\text{g/mL}$, doğruluk MEL için (% 96,3) ve Pridinol için (% 100,6) olarak bulunmuştur.

Vignaduzzo ve arkadaşları (36), MEL ve pridinol mesilat eşzamanlı tespiti için bir RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Mobil faz olarak (51: 9: 40, v/v/v) metanol, isopropanol ve 50 mM potasyum fosfat tampon (pH 5.9) karışım kullanılmıştır. Dedeksiyon 225 nm'de yapılmış ve metot MEL için 33.7 - 61.8 $\mu\text{g/mL}$ numune konsantrasyonlarında doğrulanmıştır. ($R^2=0.9989$ ve 0.9987 $n=15$). Bizim geliştirdiğimiz yöntemin daha hassas olduğu görülmektedir.

Zaman ve arkadaşları (41), Tizanidin HCl ve MEL için yanyana RP-HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Her iki ilaç için korelasyon katsayısını Tizanidin HCl (0,9997) ve MEL (0,993) olarak hesaplamışlardır. 5-50 µg/mL aralığında doğrusallık ölçmüşlerdir. Geliştirdiğimiz yöntemin bu çalışmaya nazaran daha hassas olduğu söylenebilir.

Chaudhary ve arkadaşları (31), MEL için farmasötik preparatlarda tayini için geliştirdikleri UV spektrofotometrik yöntemde 365 nm'de $R=0,997$ korelasyon katsayısında 2-18 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusallık hesaplamışlardır. Yine bizim geliştirdiğimiz yöntemin bu çalışmaya kıyasla daha hassas olduğu görülmektedir.

Geliştirilen ve valide edilen bu yöntem ile MEL'in tabletlerde analizi doğru, kararlı, hassas, seçici ve kolay bir şekilde yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. www.hopkinsmedicine.Org/Pain/Blaustein_Pain_Center
2. Meloksikam, Vikipedi, <https://tr.wikipedia.org/wiki/Meloksikam>
3. Meloksikam, Vikipedi, <https://tr.wikipedia.org/wiki/Meloksikam>
4. www.ilacweb.com
5. Jw Bae, Mj Kim, Cg Jang, Sy Lee - Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study *Journal Of Chromatography B*, 2007 – Elsevier
6. Y Yuan, S Li, F Mo, D Zhong - Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006 – Elsevier
7. Hy Ji, Hw Lee, Yh Kim, Dwjeong, Hs Lee - Simultaneous determination of piroxicam, meloxicam and tenoxicam in human plasma by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2005 – Elsevier
8. Joseph-Charles, M Bertucat - Determination of Meloxicam in Tablet Formulations by Ultraviolet Spectrophotometry and High-Performance Liquid Chromatography - 1999 - *Taylor & Francis Pages 2051-2059* | Published online: 27 Feb 2008
9. Em Hassan - Spectrophotometric and fluorimetric methods for the determination of meloxicam in dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2002 – Elsevier
10. Basu, Mandal - Spectrophotometric Methods for the Estimation of Meloxicam in Dosage Forms. *Asian Journal Of Chemistry Volume: 21 Issue: 7 Pages: 5184-5188 Published: Aug-Sep 2009*
11. Shlear H. Hasan, Nabeel S. Othman And Kafia M. Surchi - Development and Validation of a Spectrophotometric Method for Determination of Meloxicam in Bulk and in Tablet Formulations. *International Journal Of Pharma Sciences and Research (Ijpsr) Vol. 6 No.7 Jul 2015*
12. B. Dhandapani, S. Eswara Murali, N. Susrutha, Rama Swetha, S K. Sonia Rani, T. Sarath Babu, G.V. Seetharamanjaneyulu and R.V. Celestin Baboo -

Spectrophotometric Estimation Of Meloxicam in Bulk And Its Pharmaceutical Formulations. *International Journal Of Pharma Sciences and Research (Ijpsr)* Vol.1(4), 2010, 217-221

13. Ananth V, Ulaganathan C, Venkatamahesh R, Sachin Kumar Singh - Development and validation of spectrophotometric methods for quantitative estimation of Meloxicam in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Der Pharma Chemica* 3(2):352-357 · January 2011
14. Vivekkumar K. Redasani, Priyanka S. Patel, Chetan F. Chhajed, Sanjay S. Surana - Quantitative Determination of Meloxicam in bulk and in tablet by UV Spectrophotometry. *International Journal Of Pharmaceutics and Drug Analysis* Vol: 2; Issue: 3 Date Published: 27-Mar-2014
15. A Pomykalski, H Hopkała- Comparison of Classic and Derivative Uv Spectrophotometric Methods For Quantification of Meloxicam and Mefenamic Acid In Pharmaceutical Preparations. *Acta Poloniaepharmaceutica*, 2011 *Europepmc.Org*
16. Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/Compound/Meloxicam#Section
17. www.Scbt.Com/Scbt/Product/Meloxicam-71125-38-7
18. www.Ilacabak.Com/Melcam-15-Mg-10-Tablet-1935
19. Meloxicam, wikipedia, <https://en.wikipedia.org/wiki/Meloxicam>
20. www.webmd.Com/Drugs/2/Drug-911/Meloxicam-Oral/Details
21. www.drugs.Com/Meloxicam.Html
22. E Nemutlu, S Kir – Validated determination of Meloxicam in Tablets by using Uv Spectrophotometry. *Hacettepe University journal of The faculty*, 2004 - *Citepeer*
23. A Pomykalski, H Hopkała- Comparison of Classic and Derivative Uv Spectrophotometric Methods For Quantification of Meloxicam and Mefenamic Acid In Pharmaceutical Preparations. *Acta Poloniaepharmaceutica*, 2011 *Europepmc.Org*
24. Salazar-Rojas, Intilangelo, Vignaduzzo - Development and validation Of A Green method for dissolution monitoring Of Pharmaceutical combinations meloxicam and pridinol. *Journal Of Pharmaceutical and biomedical analysis* Volume: 170 Pages: 228-233 Doi: 10.1016/J.Jpba.2019.03.038 Published: Jun 5 2019

25. You, Ww; Liu, Y; Wang, Zb Determination of Meloxicam by ultraviolet spectrophotometry. *Chinese journal of Analytical chemistry Volume: 27 Issue: 7 Pages: 841-844 published: Jul 1999*
26. Induri, M ; Mantripragada, Br ; Yejella, Rp ; Kunda, Pr ; Nannapaneni, Dt ; Boddu, R Dissolution Studies and Quantification of Meloxicam In Tablet Dosage Form By Spectrophotometry. *Pakistan Journal of Pharmaceutical sciences volume: 25 Issue: 1 Pages: 283-287 Published: Jan 2012*
27. Basu, S. K. ; Mandal, Sanchita - Spectrophotometric Methods for the Estimation of Meloxicam in Dosage Forms. *Asian Journal Of Chemistry Volume: 21 Issue: 7 Pages: 5184-5188 Published: Aug-Sep 2009*
28. Shlear H. Hasan, Nabeel S. Othman And Kafia M. Surchi - Development and Validation of a Spectrophotometric Method for Determination of Meloxicam in Bulk and in Tablet Formulations. *International Journal of Pharma Sciences And Research Vol. 6 No.7 Jul 2015*
29. B. Dhandapani, S. Eswara Murali, N. Susrutha, Rama Swetha, S K. Sonia Rani, T. Sarath Babu, G.V. Seetharamanjaneyulu, and R.V. Celestin Baboo - Spectrophotometric Estimation Of Meloxicam in Bulk And Its Pharmaceutical Formulations. *International Journal Of Pharma Sciences And Research Vol.1(4), 2010, 217-221*
30. Ananth V, Ulaganathan C, Venkatamahesh R, Sachin Kumar Singh - Development and validation of spectrophotometric methods for quantitative estimation of Meloxicam in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Der Pharma Chemica 3(2):352-357 · January 2011*
31. Meenu Chaudhary, Kiran Bhardwaj, Govinda Verma, Praveen Kumar - Validated Analytical Method Development For The Determination Of Meloxicam By Uv Spectroscopy in Api And Pharmaceutical Dosage Form *Asian Journal of Pharmaceutical Education And Research Vol -7, Issue-2, April-June 2018*
32. Khan.F., Lohiya R.T., Umekar M.J. - Development of UV Spectrophotometric method for the simultaneous estimation of Meloxicam and Paracetamol in tablet by simultaneous Equation, Absorbance ratio and Absorbance Correction method *International Journal Of Chemtech Research Coden (USA): Ijcrpg Issn: 0974-4290 Vol.2, No.3, Pp 1586-1591, July-Sept 2010*

33. Ramesh Sawant, Rupali Joshi, Deepali Kawade and Varsha Sarode - Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous estimation of Paracetamol and Meloxicam in pure and tablet dosage form *Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre*, 2010, 2 (2): 471-478
34. Gurupadayya, Trinath, Shilpa - Determination of Meloxicam by ultraviolet spectrophotometry. *Indian Journal Of Chemical Technology Vol. 20 March 2013 pp 111-115*
35. Vivekkumar K. Redasani, Priyanka S. Patel, Chetan F. Chhajed, Sanjay S. Surana - Quantitative Determination of Meloxicam in bulk and in tablet by UV Spectrophotometry. *International Journal Of Pharmaceutics and Drug Analysis Vol: 2; Issue: 3 Date Published: 27-Mar-2014*
36. Vignaduzzo, Se ; Castellano, Pm ; Kaufman, Ts - Method Development and validation for the simultaneous determination of meloxicam and pridinolmesylate Using RP-HPLC and its Application in Drug formulations *journal Of Pharmaceutical and biomedical analysis volume: 46 Issue: 2 Pages: 219-225 Published: Jan 22 2008*
37. Joseph-Charles, J ; Bertucat, M Determination Of Meloxicam in Tablet Formulations By Ultraviolet Spectrophotometry And High Performance Liquid Chromatography *Analytical Letters Volume:32 Issue:10 Pages: 2051-2059 Published: 1999*
38. Rao, Rn; Meena, S ; Rao, Ar An Overview Of Therecent Developments In Analytical Methodologies For Determination Of Cox-2 Inhibitors In Bulkdrugs, Pharmaceutical Sand Biological Matrices. *Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis Volume: 39 Issue: 3-4 Pages: 349-363 Published: Sep 15 2005*
39. Miyamoto, Aoyama, Matsumoto - The Measurement Of Meloxicam and Meloxicam Metabolites In Rat Plasma Using A High-Performance Liquid Chromatography Ultraviolet Spectrophotometry Method *Chemical & Pharmaceutical Bullet In Volume: 65 Issue: 2 Pages: 121-126 Published: Feb 2017*
40. Zeeb, M; Farahani, H; Mirza, B; - Quantification of Meloxicam in Human Plasma Using Ionic Liquid-Based Ultrasound-Assisted In Situ Solvent Formation Microextraction Followed by High-Performance Liquid

Chromatography *Journal of Chromatographic Science* Volume: 56 Issue: 5
Pages: 443-451 Doi: 10.1093/Chromsci/Bmy012 Published: May 2018

41. Zaman, Muhammad ; Hanif, Muhammad; Amjad, Muhammad Wahab; Murtaza, Hassan ; Raja, Maria Abdul Ghafoor ; Kashif, Muhammad - Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of tizanidine HCl and meloxicam in bilayer mucoadhesive buccal films. *Acta Poloniae Pharmaceutica* Volume: 75 Issue: 4 Pages: 851-859 Published: Aug 2018
42. Tian, Yz ; Wu, X ; Zhang, Mj ; Zhao, Ls ; Xiong, Zl ; Qin, F –
Quantitative determination of meloxicam in dog plasma by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography* Volume: 32 Issue: 7
Article Number: E4228 Published: Jul 2018
43. Ahmad, S ; Deepika, S ; Amol, P ; Kapil, W ; Usman, Mrm - Novel RP-HPLC Method Development and Validation of Meloxicam Suppository.
Indian Journal Of Pharmaceutical Education And Research Volume: 51 Issue: 4
Pages: 644-649 Oct 2017
44. Cox, S ; Bailey, J ; White, M ; Gordon, K ; Souza, M Pharmacokinetics and Egg Residues of Meloxicam After Multiple Day Oral Dosing in Domestic Chickens. *Journal Of Chromatographic Science* Volume: 55 Issue: 6 Pages: 610-616 Published: Jul 2017
45. Antonoaea, P ; Sylvester, B ; Tomuta, I ; Ciurba, A ; Redai, E ; Todoran, N ; Muntean, DI Direct quantification of meloxicam from transdermal therapeutic systems by NIR spectroscopy. *Farmacia* Volume: 65 Issue: 2 Pages: 230-236
Published: Mar-Apr 2017
46. Azodi-Deilami, S ; Asadi, E ; Abdouss, M ; Ahmadi, F ; Najafabadi, Ah ; Farzaneh, S - Determination of meloxicam in plasma samples using a highly selective and sensitive voltammetric sensor based on carbon paste electrodes modified by molecularly imprinted polymer nanoparticle–multiwall carbon nanotubes. *Analytical Methods* Volume: 7 Issue: 4 Pages: 1280-1292 Published: 2015
47. Liew, Kb ; Loh, Gok ; Tan, Ytf ; Peh, Kk (- Improved protein deproteinization method for the determination of meloxicam in human plasma and application in

pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography Volume: 28 Issue: 12*
Pages: 1782-178 Published: Dec 2014

48. Ultraviolet – Visible Spectroscopy (UV) – RSC Advancing The Chemical Sciences Copyright © 2009 Royal Society of Chemistry www.rsc.org
49. [Medium.Com/@Ankur1857/Principle-Of-Ultra-Violet-Uv-Spectrophotometer-E6a1c435d258](https://medium.com/@Ankur1857/Principle-Of-Ultra-Violet-Uv-Spectrophotometer-E6a1c435d258)
50. Uv Spectroscopy, Wikipedia En. Wikipedia.org
51. en.wikipedia.org/wiki/Ultraviolet%E2%80%93visible_spectroscopy
52. WhoI.Edu/Cms/Files/Derivative_Spectroscopy_59633940_175744.Pdf
53. www.semanticscholar.org/paper/Uses-of-Derivative-Spectroscopy-Application-Note-Owen/22aefdbb83dfbb33b49c887a98ef402f3ddcc9d5
54. Stanislaw Kus, Zygmunt Marczenko and Norbert Obarski - Derivative UV-VIS Spectrophotometry in Analytical Chemistry *Review Department of Analytical Chemistry, Technical University of Warsaw, 00-664 warszawa, Poland-1996*
55. ICH guidelines



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ORIJINALLIK RAPORU

%13

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%9

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

%4

2

www.ilacabak.com

İnternet Kaynağı

%1

3

tr.wikipedia.org

İnternet Kaynağı

%1

4

Submitted to Marmara University

Öğrenci Ödevi

%1

5

www.omicsonline.org

İnternet Kaynağı

%1

6

Submitted to TechKnowledge Turkey

Öğrenci Ödevi

%1

Windows'u E
Windows'u etkinl
ayarlarına gidin.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Faruk	Soyadı	ALİM
Doğ.Yeri	Bakırköy	Doğ.Tar.	25.10.1989
Uyruğu	T.C	TC Kim No	35446475952
Email	Farukalim@hotmail.com	Tel	5428272861

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2012
Lise	Bağcılar Lisesi (Y.D.A.)	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı	2015 - Halen
2.	Öğretmen	Birikim Eğitim Kurumları	2013 - 2015
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Tenis, Futbol, Bilim ve Uzay

