

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MOEKSİPRİL HİDROKLORÜR İÇEREN  
FARMASÖTİK PREPARATLARDA ETKİN MADDE  
MİKTAR TAYİNİ İÇİN  
SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEMLER**

**Tolga AVŞAR**

**ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
TEZSİZ YÜKSEK LİSANS  
DÖNEM ÖDEVİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Nevin ERK**

**2006-ANKARA**

## ÖNSÖZ

Araştırmalarımı yürüttüğüm sürece, bana bütün olanakları sağlayan başta Analitik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Feyyaz ONUR olmak üzere, tüm öğretim üye ve yardımcılarına teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince, bilimsel katkıları ve sürekli denetimi ile bana sonsuz destek veren, tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Nevin ERK'e teşekkür ederim. Spektrofotometrenin çizimi sırasında yardımlarını esirgemeyen hocam, Sayın Doç. Dr. Erdal Dinç'e teşekkürlerimi sunarım.

Ödevimin hazırlanmasında deneysel çalışmalarım sırasında bana sürekli destek olan ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Kim. Engin ÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Tüm Yüksek lisans eğitimim sırasında bana destek ve yol gösterici olan arkadaşım Uzm.Ecz. İ.Murat PALABIYIK'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezim süresince, başta sabırlarını, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşime, aileme ve Sofuoğlu ailesine sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Önsöz .....	i
İçindekiler .....	ii
Tabloların Listesi .....	v
Şekillerin Listesi .....	vi
<b>1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b>	
1. 1. Giriş ve Amaç.....	1
1. 2. Kullanılan Etken Maddelerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri.....	3
1. 2. 1. Moeksipril Hidroklorür.....	3
1. 2. 1. 1. Kimyasal Yapısı .....	3
1. 2. 1. 2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri .....	4
1. 2. 1. 3. Kullanılışı.....	4
1. 2. 1. 4. Yan etkisi .....	5
1. 2. 2. Hidroklorotiyazit .....	6
1. 2. 2. 1. Kimyasal Yapısı .....	6
1. 2. 2. 2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri .....	7
1. 2. 2. 3. Kullanılışı.....	7
1. 2. 2. 4. Yan etkisi .....	7
1. 3. Analiz Yöntemleri .....	9
1. 3. 1. Moeksipril Hidroklorür İçin Yapılmış Analiz Yöntemleri .....	9
1. 3. 2. Hidroklorotiyazit İçin Yapılmış Analiz Yöntemleri .....	10
1. 3. 2. 1. Spektrofotometri .....	10
1. 3. 2. 2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi .....	13
1. 3. 2. 3. Kapiller Elektforez.....	15
1. 3. 2. 4. Dansitometri .....	16
1. 3. 2. 5. Spektrofluorimetri .....	16

1. 4.	Kullanılan Yöntemler .....	17
1. 4. 1.	Spektrofotometri .....	17
1. 4. 1. 1.	Spektrofotometre .....	20
1. 4. 2.	Türev Spektrofotometri .....	21
1. 4. 2. 1.	Yöntemin Avantajları .....	23
1. 4. 2. 2.	Yöntemin Dezavantajı .....	23
1. 4. 3.	Spektrum Oranları Türev Spektrofotometri .....	24
<b>2. DENEYSEL KISIM</b>		
2. 1.	Kullanılan Cihazlar ve Gereçler .....	27
2. 2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	27
2. 3.	Farmasötik Preparat .....	27
2. 4.	Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması .....	27
2. 5.	Ortam Şartları ve Kullanılan Hesaplamalar .....	27
2. 6.	Moeksipril Hidroklorür İçin Analiz Yöntemleri .....	28
2. 6. 1.	Birinci Türev Spektrofotometri .....	28
2. 6. 1. 1.	Deneyin yapılışı .....	28
2. 6. 1. 2.	Geri kazanım .....	28
2. 6. 1. 3.	Farmasötik Preparatlara Uygulanışı .....	28
2. 7.	Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit Karışımı Analizi .....	29
2. 7. 1.	Türev Spektrofotometri .....	29
2. 7. 1. 1.	Deneyin Yapılışı .....	29
2. 7. 1. 2.	Geri Kazanım .....	29
2. 7. 2.	Spektrum oranları Birinci. Türev Spektroskopi İle Karışım İçindeki Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit Miktar Tayini .....	30
2. 7. 2. 1.	Deneyin Yapılışı .....	30
2. 7. 2. 2.	Geri Kazanım .....	31
<b>3. BULGULAR</b>		
3. 1.	Moeksipril hidroklorür İçin Analiz Sonuçları .....	32
3. 1. 1.	Birinci Türev Spektrofotometri İle Analiz Sonuçları .....	32

3. 2.	Moeksipril hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için Analiz Sonuçları .....	37
3.2. 1.	Birinci Türev UV Spektrofotometri .....	37
3. 2. 2.	Spektrum Oranları Birinci Türev UV Spektrofotometri ile Analiz Sonuçları...	41
<b>4.</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>47</b>
<b>5.</b>	<b>ÖZET</b> .....	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>54</b>
<b>8.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>61</b>

## TABLULARIN LİSTESİ

<b>Tablo 3.1.1.1.</b> Birinci türev spektrofotometrik yöntemde kullanılan Moeksipril Hidroklorür için kalibrasyon verileri .....	34
<b>Tablo 3.1.1.2</b> Tek başına Moeksipril Hidroklorür için geri kazanım değerleri ile elde edilen analiz sonuçları.) .....	35
<b>Tablo 3.1.1.3</b> Birinci türev spektrofotometrinin Moeksipril Hidroklorür içeren farmasötik preparatlarda uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları. ....	36
<b>Tablo 3. 2. 1. 1.</b> Birinci türev spektrofotometrik yöntemde kullanılan Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için kalibrasyon verileri .....	39
<b>Tablo 3.2.1.2</b> Birinci türev spektrofotometrik yöntemin sentetik karışımlarına uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları .....	40
<b>Tablo 3.2.2.1.</b> Spektrum oranları birinci türev spektrofotometri Moeksipril hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için kalibrasyon verileri .....	45
<b>Tablo 3.2.2.2.</b> Spektrum oranları birinci türev spektrofotometrik yöntemin sentetik karışımlarına uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları .....	46
<b>Tablo 4.1.</b> Moeksipril Hidroklorür için kullanılan birinci türev spektrofotometri Sonuçları .....	50
<b>Tablo 4.2.</b> Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit karışımı için kullanılan spektrofotometrik deney sonuçları .....	51

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. 4. 1. 1. 1. Ultraviyole – Görünür Alan Spektrofotometre.....	20
Şekil 1. 4. 2. 1. Basit bir analitiksel bant .....	22
Şekil 3.1.1.1. Moeksipril Hidroklorür ‘ün metanol içerisindeki 10.5 µg.mL <sup>-1</sup> lik çözeltilisinin UV spektrumu.....	32
Şekil 3.1.1.2. Moeksipril Hidroklorür ‘ün metanol içerisindeki 10.5 µg. mL <sup>-1</sup> ‘lik çözeltilisinin birinci türev spektrumu.....	33
Şekil 3.2.1.1. a) Moeksipril Hidroklorür ‘ün metanol içerisindeki 10.5 µg. mL <sup>-1</sup> b) Hidroklorotiazit’in 10.5 µg. mL <sup>-1</sup> ‘lik çözeltilerinin UV spektrumu.....	37
Şekil 3.2.1.2. a) Moeksipril Hidroklorür ‘ün metanol içerisindeki 10.5 µg.mL <sup>-1</sup> b) Hidroklorotiazit’in 10.5 µg.mL <sup>-1</sup> ‘lik çözeltilerinin birinci türev spektrumu .....	38
Şekil 3.2.2.1. Moeksipril Hidroklorür’ün metanol içerisindeki a)1.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; b) 3.0 µg. mL <sup>-1</sup> ;c) 4.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; d) 6.0 µg.mL <sup>-1</sup> ;e) 7.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; f) 9.0 µg.mL <sup>-1</sup> ;g)11.5 µg.mL <sup>-1</sup> ;h) 13.0 µg.mL <sup>-1</sup> ‘lik oran spektrumları ,bölücü hidroklorotiazit ‘in konsantrasyonu ise 8.5 µg. mL <sup>-1</sup> (Δλ = 6 nm) ‘dir .....	41
Şekil 3.2.2.2. Moeksipril Hidroklorür’ün metanol içerisindeki a)1.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; b) 3.0 µg. mL <sup>-1</sup> ;c) 4.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; d) 6.0 µg.mL <sup>-1</sup> ;e) 7.5 µg.mL <sup>-1</sup> ; f) 9.0 µg.mL <sup>-1</sup> ;g)11.5 µg.mL <sup>-1</sup> ;h) 13.0 µg.mL <sup>-1</sup> ‘lik ‘lik spektrum oranları	

birinci türev spektrumları, bölücü hidroklorotiazit 'in konsantrasyonu ise  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )' dir..... 42

**Şekil 3.2.2.3.** Hidroklorotiazit'in metanol içerisindeki a)  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; b)  $2.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ; c)  $3.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; d)  $5.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ; e)  $7.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; f)  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; g)  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;h)  $11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik oran spektrumları, bölücü moeksipril hidroklorür 'ün konsantrasyonu ise  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )' ..... 43

**Şekil 3.2.2.4.** Hidroklorotiazit'in metanol içerisindeki a)  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; b)  $2.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ; c)  $3.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; d)  $5.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;e)  $7.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ;f)  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; g)  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;h)  $11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik oran spektrumları birinci türev spektrumları ,bölücü moeksipril hidroklorür 'ün konsantrasyonu ise  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )..... 44



# 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

## 1. 1. Giriş ve Amaç (KAYAALP, 1998)

Hipertansiyon, kardiyovasküler sistemde sistolik ve diyastolik basıncının yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp-damar hastalığıdır. Hipertansiyon, tedavi edilmediği süre içerisinde kardiyovasküler damar sisteminde irreversibl zedelenmelere neden olarak sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, inme, arteriyel anevrizma vb. gibi önemli sağlık sorununun oluşmasında rol oynar. Hipertansiyon riski yaşa göre de farklılık göstermektedir. Bunun nedeni; yaşlı hipertansiyonlu kişilerde damar sisteminin morbidite ve mortalitesi, yaşlı olmayan hastalara göre daha farklı olmasıdır.

Temel olarak hipertansiyon, esansiyel (veya primer) hipertansiyon ve sekonder hipertansiyon olmak üzere ikiye ayrılır (KAYAALP, 1998). Esansiyel ya da diğer bir ifade şekliyle primer hipertansiyon nedeni kesinlikle belli olmayan hipertansiyon çeşidi olup, vakaların %95'ini oluşturur. Vakaların %5'inde tespit edilen hipertansiyon ise, başta bazı böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar olmak üzere patolojik bozukluklara bağlıdır. Esansiyel hipertansiyon damar sisteminin hassasiyetinin artmasına bağlı olarak uzun yıllar hiçbir belirti ve komplikasyon vermeden oluşur. Bu dönemde hastanın devamlı tansiyonu yüksektir. Daha ileri dönemlerde tansiyonun yüksek olması damar sisteminde ve kalp üzerinde önemli sağlık sorunları oluşturmaktadır.

İkinci tür hipertansiyon, yani sekonder hipertansiyon ise çeşitli oral kontraseptif tabletler, kortikosteroidler, siklosporin, MAO inhibitörleri, eritropoetin ve semptomimetik ilaçların kullanımına bağlı olarak oluşabilir.

Antihipertansif ilaçlar (KAYAALP, 1998), başlıca 8 gruba ayrılır.

1. Diüretikler
2. Adrenerjik reseptör blokerleri
3. Adrenerjik nöron blokerleri
4. Santral etkili sempatotik ilaçlar ve diğer sempatotikler
5. Kalsiyum kanal blokerleri
6. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve reseptör blokerleri
7. Direkt etkili vazodilatörler ve potasyum kanalı açıcı ilaçlar
8. Sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Bu gruplandırmadaki ilaçlardan birinci gruptaki diüretik ilaçlar en yaygın olarak kullanılan türü diüretik ilaçlardır (KAYAALP, 1998).

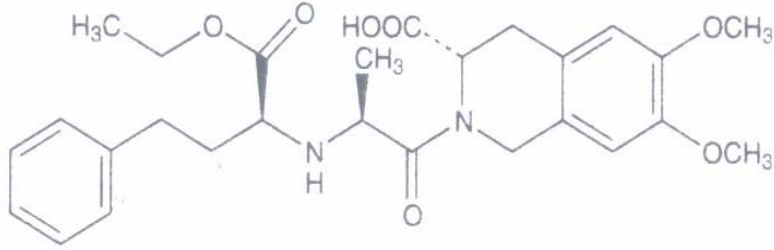
Çeşitli ilaç rehberleri incelendiğinde yukarıda adı geçen sekiz grup antihipertansif ilaçlar grubuna kayıtlı çok fazla sayıda farmasötik preparatın varlığı dikkat çekmektedir. Dönem ödevimiz kapsamında çok yeni olan antihipertansif etkili ilaç etkin madde olarak moeksipril hidroklorür için spektrofotometrik yöntem geliştirme hedeflenmiştir. Çalışmamızda moeksipril hidroklorür tek başına bulunuyorken türev UV spektrofotometri ile ve moeksipril hidroklorür ve hidroklorotiazit içeren iki etkin maddeli karışımlar için etkin maddelerin aynı anda tayinine olanak sağlayan ekonomik, hızlı birinci türev spektrofotometri ve spektrum oranları birinci türev spektrofotometri geliştirilmesi için ön çalışmaların yapılması amaçlanmıştır.

## 1. 2. Kullanılan Etkin Maddelerin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

1. 2. 1. Moeksipril HCl: (Merck Index, 1996; Rx Media Pharma, 2005 )

### 1. 2. 1. 1. Kimyasal Yapısı:

Maddenin molekül yapısı:



**.HCl**

Kapalı Formülü: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.HCl

Açık Formülü: (3S)-2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-1,2,3,4 tetrahidro -6,7- dimetoksi-3-izokinolinkarboksilik asit, monohidroklörür

Elemental Analizi: % 65.04 C, % 6.87 H, % 5.62 N, % 22.46 O

Molekül Ağırlığı: 498.57

Erime Noktası: 141-161 °C.

### **1. 2. 1. 2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri:**

(Rx Media Pharma, 2005, KAYAALP, 1998 )

Anjiyotensin II genel olarak güçlü bir vazokonstriktör etkili bir mediyatördür. Moeksipril vücutta anjiyotensin I ile yarışır. Bu yarışma sonucunda ilaç anjiyotensin I'in anjiyotensin II' ye dönüşümünü engellemiş olur. Bu engellenme sonucu kan basıncında düşme meydana gelir. Moeksipril gerek ayakta ve gerekse yatan hipertansif hastaların tansiyonunu kalp hızında, atım hacminde veya kalp debisinde bir değişme meydana getirmeksizin düşüren bir ilaçtır. Moeksipril ile yapılan tedavilerde hipotansiyon olayı çok az görülmektedir (Rx Media Pharma, 2005 )

### **1. 2. 1. 3. Kullanılışı (Rx Media Pharma, 2005)**

Oral doz:Yetişkinler, tedaviye günde 1 kez 7.5 mg ile başlanır. Diüretik ilaç kullanmakta olan hastalar günde sadece 1 kez 3.75 mg almalıdırlar, ilaç yemeklerden en az 1 saat önce alınmalıdır.

Yaşlılara, yetişkinler için bildirilen dozlar uygulanır. Yaşlıların moeksiprile daha duyarlı olmaları beklenir. Bu nedenle doz klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Adolesanlar, çocuklar, bebekler ve yenidoğanlar: ilacın güvenilir ve etkin kullanımı henüz belirlenmemiştir.

Maksimum Doz Limitleri:

- Yetişkinler: 30 mg/gün.
- Yaşlılar: 30 mg/gün.
- Adolesanlar: ilacın güvenilir ve etkin kullanımı henüz belirlenmemiştir.
- Çocuklar: İlacın güvenilir ve etkin kullanımı henüz belirlenmemiştir.

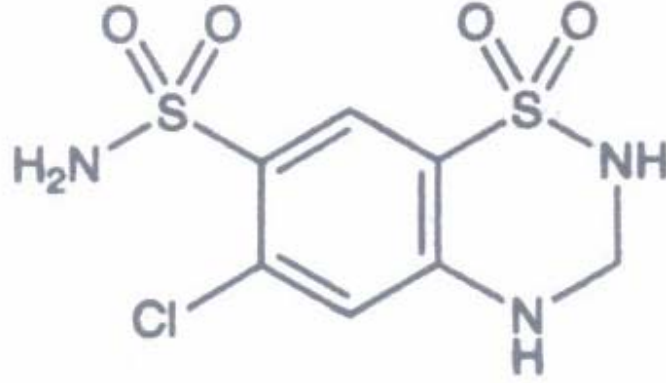
#### **1. 2. 1.4. Yan etkisi (Rx Media Pharma, 2005 )**

Alopesi (saç dökülmesi), anüri, azotemi, kolestaz, öksürük, baş dönmesi, hepatik enzim düzeylerinde yükselme, baş ağrısı, hepatik yetmezlik, hepatik nekroz, hepatit, hiperkalemi, hiponatremi, hipotansiyon, sarılık, makülopapüler döküntü, miyalji, oligüri, pamfigüs, fotosensitivite, kaşıntı (pruritus), senkop, teratojenez, ürtiker, cilt döküntüleri, fatig, kızarma (albasması), ortostatik hipotansiyon, anjiyoödem (anjiyonörotik ödem) ve pnömoni gibi yan etkiler görülebilir.

**1. 2. 2.Hidroklorotiyazit:** (Merck Index, 1996; Rx Media Pharma, 2005)

**1. 2. 2. 1. Kimyasal Yapısı:**

Maddenin molekül yapısı:



Kapalı Formül: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

Açık Formülü: 6-Kloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiyadiazin-7-sülfonamid  
1,1-dioksit

Elemental Analizi: % 28.24 C, % 2.71 H, % 11.91 Cl, % 14.11 N, % 21.49 O,  
% 21.54 S.

Molekül Ağırlığı: 297.74

Erime Noktası: 273-275°C

Hidroklorotiyazit beyaz veya beyaza yakın renkte, kokusuz veya çok az kokulu kristalize bir tozdur. Suda hafif veya çok hafif çözünür; alkolde çözünür; asetonda

çözünür; dimetilformamid, n-butilamin ve alkali hidroksit çözeltilerinde çözünür; eter, kloroform ve seyreltik mineral asitlerde çözünmez.

#### **1. 2. 2. 2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri** (Rx Media Pharma, 2005 ;KAYAALP, 1998)

Hidroklorotiyazit hipertansiyon tedavilerinin başlangıcında, gerek tek başına ve gerekse diğer ilaçlarla birlikte kullanılan diüretik etkili tiazit türevi bir ilaçtır. Ayrıca diüretik etkili hidroklorotiazit ilaçları diabetes insipidus ve hiperkalsüriye karşı da kullanılmaktadır.

Diüretik ilaçların genel olarak etki mekanizmaları, böbrek tubulus epitelyumundan sodyum iyon transportunu inhibe ederek sodyum, klor ve suyun atılımını artırmaktır.

Diüretik etkili Hidroklorotiazitleri antihipertansif etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir Rx Media Pharma, 2005. Genellikle hidroklorotiazit kalp debisini düşürerek, plazma ve ekstraselüler sıvı hacmini azaltarak (hipovolemi) tansiyonda düşme meydana getirmektedir. Ayrıca hidroklorotiazit'in tedavi etkisi verilen farmasötik dozaj şekline göre değişiklik göstermektedir. İlaç kullanıldıktan 6-12 saat arasında etkisini gösterir. Plazmada oral yolla alındıktan 2 saat sonra maksimum kan düzeyine ulaşmaktadır.

#### **1. 2. 2. 3. Kullanılışı:**

Başlıca kullanım yerleri; Diabetes insipidus, ödem, hiperkalsüri, hipertansiyon ve premenstrüel sendrom'dur(Rx Media Pharma, 2005).

#### **1. 2. 2. 4. Yan Etkileri:**

Başlıca yan etkileri, agranülositoz, anoreksi, aplastik anemi, azotemi, bulanık görme, konstipasyon (kabızlık), diyare, baş dönmesi, ekfoliyatif dermatit, gtikozüri, baş ağrısı, hemoliz, hiperkalsemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokloremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hipotansiyon, empotans, intersitisyel nefrit, sarılık, lökopeni, bulantı/kusma, pankreatit, pansitopeni,

parestezi, fotosensitivite, poliüri, Stevens-Johnson sendromu, trombositopeni, toksik epidermal nekroliz, fiziksel güçsüzlük, ksantopsi, vertigo ve ortostatik hipotansiyon 'dur (Rx Media Pharma, 2005).



### **1. 3. Analiz Yöntemleri**

#### **1. 3. 1. Moeksipril Hidroklorür İçin Yapılmış Analiz Yöntemleri**

Yaptığımız kaynak araştırmalarında çok yeni bir ilaç olan Moeksipril hidroklorürün farmasötik preparatlardan analizi için bir tane kaynak bulunmuştur.

ERTÜRK, ve ark (2003) tarafından moeksipril hidroklorür ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinleri için ikinci türev spektrofotometri ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi önerilmişlerdir. Önerdikleri çalışmalardan ilki ikinci türev spektrofotometrik yöntemdir. Bu yöntemde her iki etkin maddenin aynı anda miktar tayini için 215.0 ve 234.0 nm'deki ikinci türev absorbands değerleri kullanılmışlardır. Çalışma aralıkları moeksipril hidroklorür için 1.0-11.0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$  hidroklorotiyazit için ise 0.5-9.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca yöntemde Bağıl standart sapma (% BSS) değerlerini moeksipril hidroklorür için %1.86, ve hidroklorotiyazit için ise % 2.05 olarak hesaplamışlardır. Önerdikleri diğer yöntem ise yüksek performanslı sıvı kromatografisidir ve bu yöntemde fosfat tamponu (pH 4.0) asetonitril (50:50 h/h) karışımı hareketli faz olarak kullanılmışlardır. Yöntemde iç standart olarak lisinopril kullanılmışlar ve %BSS değerlerini moeksipril hidroklorür için %1.06, ve hidroklorotiyazit için ise % 0.72 olarak hesaplamışlardır.

### **1. 3. 2. Hidroklorotiyazit İçin Yapılmış Analiz Yöntemleri**

Yapılan kaynak araştırmasında gerek tek başına ve gerekse ikili karışım halinde bulunan hidroklorotiazit'in miktar tayini için oldukça fazla sayıda kaynak mevcuttur. Biz ödevimizde incelenmek üzere 1999 yılından günümüze kadar olan kaynakları seçerek değerlendirmemimize aldık.

#### **1. 3. 2. 1. Spektrofotometri:**

ÜSTÜNDAĞ ve DİNÇ (2003), tarafından kaptopril ve hidroklorotiyazit içeren ikili karışım preparatlarında etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri için bivariante ve multivariate kalibrasyon yöntemleri önerilmiştir.

FERRARO, ve ark (2003) tarafından amilorid hidroklorür, atenolol, hidroklorotiyazit ve timolol maleat içeren sentetik karışım ve farmasötik formüller için etkin maddelerin miktar tayinlerinde kullanılmak üzere üç tane kemometrik yöntem önerilmiştir ve önerilen bu yöntemleri amilorid hidroklorür ve hidroklorotiyazit içeren ve timolol maleat ve atenolol içeren farmasötik preparatlara ayrı ayrı uygulamayı başarmışlardır.

ERK, (2003) tarafından kandesartan sileksetil ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren farmasötik formüllerde etkin maddelerin miktar tayinleri için birinci türev spektrofotometri ve spektrum oranları birinci türev spektrofotometri kullanılmıştır.

SATANA, ve ark (2001) tarafından valsartan ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren preparatlarda etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri için birinci türev spektrofotometri ve yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemleri önerilmiştir. Birinci türev spektrofotometride hidroklorotiyazitin miktar tayini için 335 nm, Valsartan'ın miktar tayinleri için 270.6 nm'deki türev absorbans değerlerini kullanmışlar ve farmasötik preparatlarda etkin maddelerin miktar tayinlerini yapmışlardır.

KARGOSHA, ve SARRAFİ (2001) Triamteren – H tabletlerin içerisinde bulunan triamteren ve hidroklorotiyazit adlı etkin maddelerin miktar tayini için multivariat kalibrasyon metotlarından olan “Kısmi en küçük kareler regresyon” ve “Temel bileşen

regresyon” kullanmışlardır. Amaçlanan bu yöntemler için bağıl standart hata miktarlarını 0.400 ve 2.14 % olarak bulmuşlardır.

EL-GINDY ve ark (2001) tarafından benazepril hidroklorür ve hidroklorotiyazit içeren preparatlardaki etken maddelerin miktar tayinleri için ikinci türev spektrum oranları ikinci türev spektrofotometri ve kemometrik yöntemler uygulanmıştır. İkinci türev spektrofotometride 214.8 ve 227.4 nm’deki ikinci türev absorbans değerleri, 241.2 ve 273 nm’deki spektrum oranları ikinci türev absorbans değerleri kullanmışlardır.

PANDERI (1999) İkinci türev UV spektrofotometri kullanılarak benazepril hidroklorür ve hidroklorotiyazit ikili karışımlarını içeren preparatlarda etkin maddelerin miktar tayinlerini yapmıştır. Yöntem için 253.6 nm ve 282.6 nm’deki ikinci türev absorbans değerleri kullanılmıştır. Yöntemde çalışma aralıkları benazepril hidroklorür için 14.80-33.80 mg.mL<sup>-1</sup>, hidroklorotiyazit için ise 18.50-42.20 mg.mL<sup>-1</sup> olarak saptanmıştır. Yakalama limitleri benazepril hidroklorür için 2.46 ve hidroklorotiyazit için 1.57 mg. mL<sup>-1</sup>olarak bulmuştur.

ERK, (1999), Benazepril hidroklorür-hidroklorotiyazit, triamteren-hidroklorotiyazit ve silazapril-hidroklorotiyazit ikili karışımlarını içeren 3 farklı preparatlarda etkin maddelerin aynı anda hiçbir ayırım işlemi yapılmaksızın miktar tayinleri için spektrum oranları ve Vierordt’s yöntemini geliştirmiştir.

DİNÇ, ve BALEANU, (2002), Antihipertansif etkili silazapril ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren formülasyonda etkin maddelerin aynı anda miktar tayini için spektrofotometrik verilerin değerlendirilmesini dört tane kemometrik yöntemle yapmışlardır.

DİNÇ, ve ÜSTÜNDAĞ, (2002), hidroklorotiazit ve amilorid içeren farmasötik preparatlarda etkin maddelerin hiçbir ayırma işlemi gerekmeksizin aynı anda miktar tayinleri için spektrofotometrik verilerin kemometrik tayini yapmışlar ve Türkiye’de bulunan farmasötik preparatlara yöntemi uygulamışlardır.

DİNÇ, ve ark. (2004) , tarafından valsartan ve hidroklorotiyazit içeren antihipertansif etkili ilaçlardan etkin maddelerin tayini için spektrofotometrik yöntemler

önermişlerdir. Önerdikleri yöntemleri etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulamışlardır.

ERK, (2002), tarafından fosinopril ve hidroklorotiyazit karışımlarını içeren farmasötik preparatlarda etkin maddelerin aynı anda miktar tayinlerini için üç tane yeni spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen ilk yöntem diferansiyel spektrofotometri, ikinci yöntem spektrum oranları türev spektrofotometri ve diğer yöntem ise absorbans oranları yöntemidir. Yöntemler etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara başarı ile uygulanmıştır.

FERRARO, ve ark (2002), Antihipertansif etkili amilorit hidroklorür ve hidroklorotiyazit içeren preparatlarda hiçbir ayırma işlemi yapılmaksızın etkin maddelerin miktar tayinleri için spektrofotometrik dataların değerlendirilmesinde multivariate analizi kullanmışlardır.

KOWALCZUK, ve HOPKALA, (2004), tarafından kinapril ve hidroklorotiyazit içeren farmasötik preparatlarda etkin madde tayini için türev spektrofotometri kullanılmıştır. Etkin maddelerin miktar tayinleri için ikinci türev eğrilerindeki 270.8 nm ve 211.6 nm'deki türev absorbans değerlerinden yararlanmışlardır.

ERK , (2003), tarafından hidroklorotiyazit ve irbesartan içeren preparatlarda etkin madde tayini için üç tane spektrofotometri tayin yöntemi önerilmiştir. Birinci yöntem spektrum oranları spektrofotometri, ikinci yöntem ise spektrum oranları türev spektrofotometri ve absorbans oranları yöntemidir. Yöntemler etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulanmıştır.

DİNÇ, (2002) , tarafından benazepril hidroklorür ve hidroklorotiazit içeren preparatlarda etkin maddelerin aynı anda tayinleri için spektrofotometrik dataların hesaplamalarında üç yeni kemometrik teknik önerilmiştir. Önerilen yöntemler yazar tarafında bu etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulanmıştır.

DİNÇ, ve BALEANU, (2004) tarafından benazepril hidroklorür ve hidroklorotiyazit ikili karışım preparatlarında etkin maddelerin aynı anda tayinleri için spektrofotometrik dataların değerlendirilmesinde Wavelet analiz tekniği kullanmışlardır.

DİNÇ, ve ark. (2004) , antihipertansif etkili hidroklorotiyazit ve spiranolakton içeren farmasötik preparatlarda etkin madde tayini için spektrofotometrik dataların değerlendirilmelerini Continuous Wavelet transformasyon tekniği ile yapılmasını önermişlerdir. Önerdikleri yöntemleri adı geçen etken maddeleri içeren farmasötik preparatlara başarı ile uygulamışlardır.

DİNÇ, ve ÜSTÜNDAĞ, (2003) , antihipertansif etkili olan ve spiranolakton ve hidroklorotiazit içeren iki etkin maddeli preparatlarda etkin maddelerin miktar tayinleri için spektrofotometrik dataların değerlendirilmesinde kemometrik yöntemleri kullanmışlardır.

DİNÇ, ve BALEANU, (2005), benazepril hidroklorür ve hidroklorotiazit içeren antihipertansif ilaçlarda etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri için spektrofotometrik dataların değerlendirilmesinde bivariate ve multivariate regresyon teknikleri kullanmışlar ve yöntemi konusu geçen etken maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulamışlardır.

### **1. 3. 2. 2. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi**

KARTAL, ve ERK, (1999) Amilorid hidroklorür ve hidroklorotiyazit karışımlarını içeren preparatlarda etkin maddelerin miktar tayinleri için spektrum oranları türev spektrofotometri ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemlerini önermişlerdir. Spektrum oranları türev spektrofotometride 285.7 nm ve 302.5 nm'deki değerleri kullanmışlardır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi yönteminde ise fosforik asit: asetonitril (84:16 h/h) tampon sistemi kullanmışlardır.

BANOĞLU, ve ark (2000) tarafından yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve spektroskopik yöntemler kullanılarak benazepril ve hidroklorotiyazit içeren preparatlarda çözünme hızı tayin testleri önerilmiştir. Yüksek performanslı sıvı kromatografide hareketli faz olarak fosfat tamponu: asetonitril (65:35 h/h) kullanmışlardır.

ÖZKAN, (2001), Losartan ve hidroklorotiazit içeren antihipertansif ilaçlarda etkin maddelerin aynı anda tayinleri için yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemini kullanmıştır. Yöntemde hareketli faz olarak 0.01 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  : asetonitril ( 65:35 h/h) iç standart olarakta furosemit 'i kullanmıştır. Yöntem farmasötik ürünlere başarı ile uygulanmıştır.

EL-GINDY, ve ark (2001) tarafından benazepril hidroklorür ve hidroklorotiyazit içeren antihipertansif ilaçlar için etkin madde miktar tayinlerinde kullanılmak üzere yüksek basınçlı sıvı kromatografi önerilmiş ve farmasötik preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinlerini gerçekleştirmişlerdir.

BELAL, ve ark (2001) ,antihipertansif etkili preparat olan ve ramipril ve hidroklorotiyazit içeren preparatlarda etken madde miktar tayini için yüksek performanslı sıvı kromatografi önerilmiş ve etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulanmıştır. Yöntemde iç standart olarak klobazam kullanmışlardır. Ayrıca yöntemde kullanılan kolon ise Supelcosil LC-8 kolonudur. Yöntemde bulunan % geri kazanım değerleri ramipril için %100.45 ve hidroklorotiyazit için ise % 99.55'dır.

CARLUCCI, ve ark (2000) tarafından Losartan ve hidroklorotiyazit içeren farmasötik preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinleri için yüksek performanslı sıvı kromatografi önerilmiştir.Yöntemde çalışma aralıkları Losartan için  $3.0-70 \text{ mg.mL}^{-1}$  ve hidroklorotiyazit için ise  $0.5-2.0 \text{ mg.mL}^{-1}$  olarak tespit etmişlerdir.

PANDERI, ve PARISSI-POULOU, (1999) benazepril hidroklorür ve hidroklorotiyazit içeren ikili preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinleri için sıvı kromatografik yöntem önermişlerdir. Yöntemde hareketli faz olarak fosfat tampon (pH. 4.8) asetonitril (55:45 h/h) ortamını kullanmışlardır. Benazepril hidroklorür için çalışma aralığı  $5-20 \text{ mg.mL}^{-1}$  ve hidroklorotiyazit için çalışma aralığını  $6.2-25 \text{ mg.mL}^{-1}$  olarak bulmuşlardır.

SHAH, ve ark (2001) tarafından Losartan ve hidroklorotiyazit içeren preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinleri için yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve birinci

türev UV spektrofotometrik yöntemler önermişlerdir. Önerdikleri yöntemleri başarı ile etkin maddeleri içeren farmasötik preparatlara uygulamışlardır.

HERTZOG, ve ark (2002) , Losartan potasyum ve hidroklorotiyazit içeren ikili preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayinleri için yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanmışlardır.

DİNÇ, ve ÜSTÜNDAĞ, (2005) , losartan ve hidroklorotiazit ikili karışımlarını içeren preparatlarda etkin maddelerin aynı anda tayinleri için yüksek performanslı sıvı kromatografik dataların değerlendirilmesi için kemometrik kalibrasyon tekniklerini önermişlerdir.

### **1.3. 2. 3. Kapiller Elektforez**

HILLAERT, ve ark (2001) tarafından anjiotensin inhibitörü olan hidroklorotiyazitin yanında enalapril, lisinopril, aminopril, fosinopril, ramipril ve silazapril ikili karışımlarını içeren çeşitli preparatlarda etkin maddelerin aynı anda tayinlerini silika kapiller kullanarak gerçekleştirmişlerdir.

WANG, ve ark (2003) hidroklorotiyazit içeren Chinese herb medicines ve idrarlarda etkin maddelerin miktar tayini kapiller zone elektforezi kullanarak yapmışlardır.

HILLAERT, ve VAN DEN BOSSCHE, (2003) tarafından hidroklorotiyazit'in çeşitli anjiotensin II antagonistleri yanında miktar tayinleri için kapiller elektforez yöntemini kullanmışlardır.

#### **1. 3. 2. 4. Dansitometri:**

EL-GINDY, ve ark (2001) Lisinopril ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren farmasötik preparatlardaki etkin maddelerin miktar tayini için dansitometrik ve spektrofotometrik yöntem önermişlerdir.

#### **1. 3. 2. 5. Spektrofluorimetri:**

BEBAWY, ve ark (2005) tarafından telmisartan ve hidroklorotiyazit ikili karışımını içeren farmasötik preparat ve insan plazmasında etkin maddelerin miktar tayinleri için spektrofluorimetrik dansitometrik, birinci türev spektrofotometrik ve spektrum oranları türev spektrofotometrik yöntem önerilmiştir.



#### 1. 4. Kullanılan Yöntemler:

1. 4. 1. Spektrofotometri ( GÜNDÜZ, 1998, YILDIZ, ve GENÇ, 1993, KILIÇ, ve ark.1997)

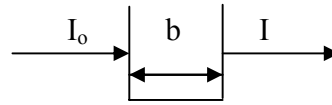
Işın veya elektromagnetik dalga uzayda çok büyük hızla hareket eden bir enerji şeklidir. Diğer enerji şekillerinde olduğu gibi bu enerjinin de çeşitli şekilleri mevcuttur. Bunlardan en çok bilinen enerji şekilleri, ışık, ısı, radyo dalgaları ve x-ışınlarıdır. Bu enerji şekillerinden göz ile görülebilen sadece ışıktır.

Bir ışığın sahip olduğu başlıca özellikleri:

- 1) Dalga karakteri
- 2) Tanecik karakteri
- 3) Absorblanması' dır.

Spektrofotometri'nin temelini, maddeler ile ışıkların etkileşme sonucunda, maddeler tarafından absorblanan ışığın dalga boyu ve şiddeti maddelerin nitel ve nicel analizine imkan tanınması oluşturmaktadır.

Monokromatik ve  $I_0$  şiddetindeki bir ışık demeti, kalınlığı  $b$  cm olan bir tüpte bulunan çözeltideki herhangi bir molekül tarafından absorblandığında şiddeti azalır ve tüpü  $I$  şiddetinde terk eder.



Işığın şiddetindeki değişime numune kabının çeperinde yansımalar, absorpsiyon ve saçılmalar neden olur. Ayrıca moleküllerin o dalga boyundaki ışımayı absorplaması sonucu ortaya çıkan azalma Lambert- Beer Kanunu ile verilir. Bu kanuna göre, örnek kabına giren ve örnek kabını terk eden ışık şiddetlerinin logaritmaları farkı, ışıkla

etkileşen moleküllerin konsantrasyonları ve ışığın numune içinde aldığı yol ile orantılıdır (GÜNDÜZ, 1998):

$$\text{Log} \frac{I_0}{I} = k \cdot b \cdot C = A \quad (\text{Lambert- Beer Eşitliği})$$

$I_0$  = Numune üzerine gönderilen ışığın şiddeti

$I$  = Numuneyi terkeden ışığın şiddeti

$C$  = Çözeltinin konsantrasyonu (mol/l veya g/l)

$b$  = Işığın numune içinde aldığı yol (cm)

$A$  = Absorbans

$k$  = Absorpsiyon katsayısı, verilen dalga boyunda, belirli bir atom, iyon veya molekül için sabit bir değerdir ve genellikle maksimum absorpsiyonun olduğu dalga boyları için hesaplanır.

Bilinen değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerin absorbansları Lambert-Beer eşitliğinden faydalanılarak (ki bu genellikle maksimum absorpsiyonun olduğu dalga boylarındaki absorbanslardır) ölçülüp, konsantrasyonlarına karşılık grafiğe geçirilmesi sonucu çalışma grafikleri çizilebilir. Bilinmeyen konsantrasyondaki maddenin, aynı şartlar altında absorbansı okunarak kalibrasyon denklemlerinden bilinmeyen madde konsantrasyonları hesaplanabilir.

Lambert-Beer kanununun geçerli olabilmesi için (GÜNDÜZ, 1998) ;

1) Kullanılacak ışığın sadece monokromatik yani tek dalga boyunda olması, absorpsiyon olayının ve örneğin homojen olması, ayrıca birden fazla bileşenin ışığı absorplaması halinde her bir bileşenin, diğerlerinin absorpsiyonu etkilememesi gerekir.

2) Analiz sırasında incelenen örnekte disosyasyon, asosiyasyon, polimerleşme kompleks oluşumu gibi maddenin özelliklerini değiştiren olaylar olmamalıdır.

3) Kırılma, yansıma ve difüzyon gibi parazit olaylar meydana gelmemelidir.

Ayrıca Lambert-Beer eşitliği konsantrasyonu 1-0,01 M'den küçük olan çözeltiler için geçerlidir (YILDIZ, ve GENÇ, 1993). Çalışılan bileşiğin konsantrasyonu <0,01 M olduğu halde ortamdaki yabancı bileşik ve özellikle iyonların konsantrasyonu yüksek olduğunda da bağıntıdan sapma görülür. Numune üzerine gönderilen ışığın tek dalga boylu ışık olmaması ve numune üzerine ayrıca kaçak ışık gelmesi konumunda da çeşitli sapmalar meydana gelir. Numuneye iki ayrı dalga boyunda  $I_0$  ve  $I_0'$  şiddetlerindeki ışık gönderildiğinde ve numunenin bu ışınları absorpladığı durumda matematiksel olarak;

$$A = \log \frac{I_0 + I_0'}{I + I'} = \log \frac{I_0 + I_0'}{I_0 10^{bc} + I_0' 10^{bc}}$$

eşitliği ile ifade edilebilir (YILDIZ, ve GENÇ, 1993). Bu matematiksel ifade incelenirse üç durum söz konusudur.

- i) Numune tarafından her iki dalga boyundaki ışıkta aynı miktarda absorpluyorsa yani  $\epsilon = \epsilon'$  ise eşitlik tek dalga boyundakine indirgenir ve bu nedenle doğrusallıktan sapma görülmez.
- ii) Numune tarafından her iki dalga boyundaki ışıkta  $\epsilon > \epsilon'$  ise ölçülen A tek dalga boyu için ölçülmesi gereken değerden çok daha küçük olur ve doğrusal ilişkiden negatif bir değer ortaya çıkar.
- iii) Numune tarafından her iki dalga boyundaki ışıkta  $\epsilon < \epsilon'$  olması durumunda ise sapma pozitifdir (YILDIZ, ve GENÇ, 1993).

### 1. 4. 1. 1. Spektrofotometre:

Başlıca şu kısımlardan meydana gelmiştir:

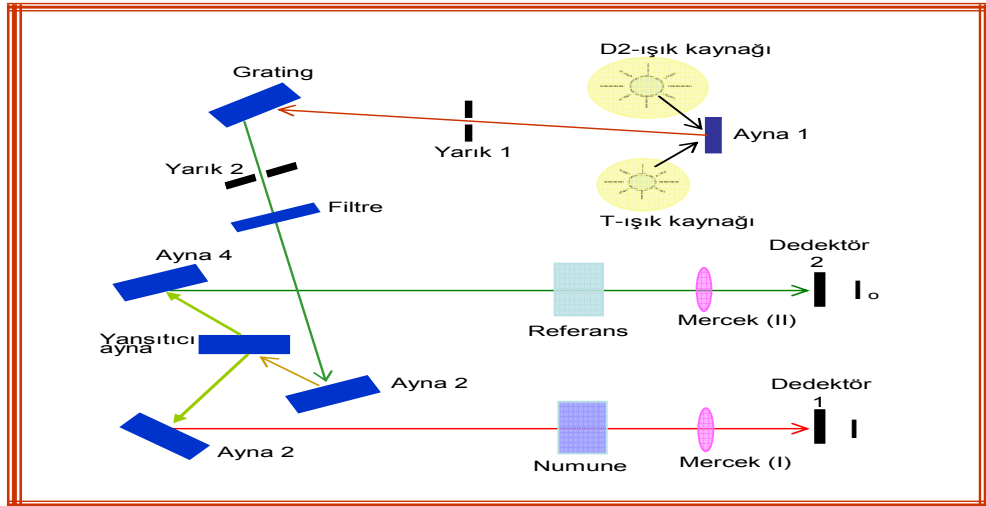
1) Işık Kaynağı: UV ve görünür bölgede çalışmalarda genellikle sürekli ışık kaynakları kullanılır ( D<sub>2</sub>, W, H<sub>2</sub> ve Xe gibi )

2) Monokromatör: Monokromatör ışık kaynağından gelen ışıkları monokromatik hale getiren düzeneklerdir ve bu amaçla prizmalar veya optik ağ adını alan parçalar kullanılır.

3) Numune veya Çözücü kısmı: Çalışılan bölgelere bağlı olarak eğer 200-400 nm arasında çalışılıyorsa kuartz küvetler, 400-800 nm arasında çalışılıyorsa cam ve kuartz küvetler numune tutucu olarak kullanılmaktadır.

4) Dedektörler: Işık kaynağından gelen ışığın şiddetinin ölçülmesi amacıyla kullanılmaktadır.

5) Kaydedici



Ultraviyole-Görünür Alan Spektrofotometre

Şekil 1. 4. 1. 1. 1. Ultraviyole – Görünür Alan Spektrofotometre

**1. 4. 2. Türev Spektrofotometri** (ONUR, ve YÜCESOY, 1983, LEVILLAIN, , FOMPEYDIE, (1986)

Bir fonksiyonu gösteren eğrinin her hangi bir noktasındaki teğetin eğimi matematiksel olarak türev olarak tanımlanmaktadır.

Bir spektrum, absorbans (A) ve dalga boyu ( $\lambda$ ) değerlerine bağlı olup matematiksel olarak  $A = f(x)$  fonksiyonu olarak tanımlanır. O halde  $A = f(x)$  fonksiyonun her bir noktasındaki teğetin eğimi yani türev ifadesi

$$\frac{dy}{dx} \text{ dir.}$$

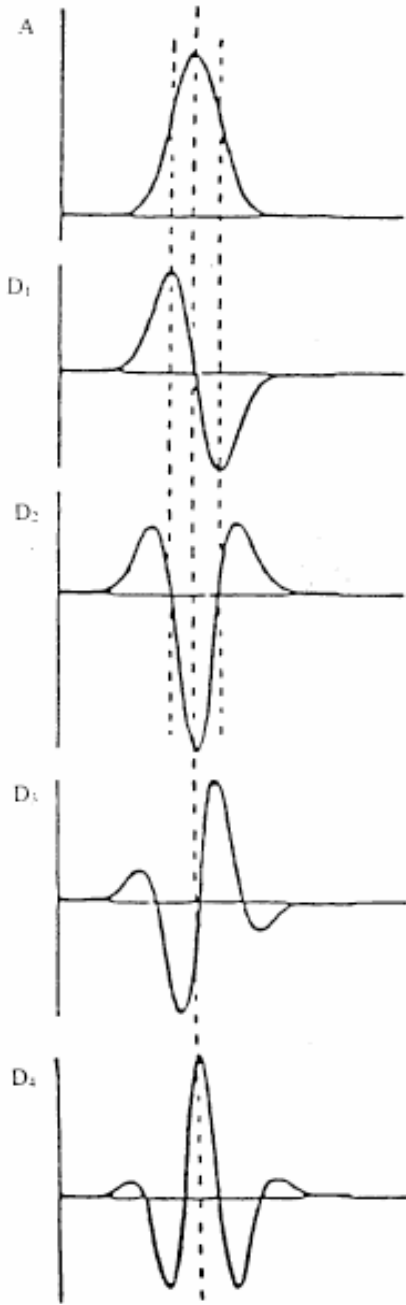
Türev spektrofotometride absorpsiyon değerleri söz konusu olduğunda ifade

$$\frac{dA}{d\lambda} \text{ şeklinde olur.}$$

Eğer spektrumun her bir noktasındaki teğet eğimleri yani türev değerleri hesaplanıp, dalga boyunun fonksiyonu olarak grafiğe geçirilecek olursa “türev absorpsiyon spektrumu” elde edilir.

"Türev absorpsiyon spektrumları 1.,2., 3., n. derecelerde olabilir ve bu spektrumlar sırasıyla;

$$\left( \frac{dA}{d\lambda}, \frac{d^2A}{d\lambda^2}, \dots, \frac{d^n A}{d\lambda^n} \right) \text{ olarak ifade edilir.}$$



**Şekil 1. 4. 2. 1.** A. basit bir analitiksel bant

$D_1$  . Analitiksel bantın 1. dereceden türevi

$D_2$  . Analitiksel bantın 2. dereceden türevi

$D_3$  . Analitiksel bantın 3. dereceden türevi

$D_4$  . Analitiksel bantın 4. dereceden türevi

(ONUR, ve YÜCESOY, 1983)

Şekilde basit bir analitiksel bandın 1., 2., 3. ve 4. türev spektrumları verilmiştir. Şekil incelendiğinde görüldüğü gibi analitiksel bandın birinci türevi alındığında bandın yükselen bölgesinde pozitif, inen bölgesinde ise negatif pikler oluşturmaktadır.

Analitiksel bandaki bir pike karşılık n. türev spektrumunda n+1 adet pik oluşmakta, türevin derecesi arttıkça, pikler keskinleşmekte ve genişlikleri azalmaktadır. ( ONUR, ve YÜCESOY, 1983)

#### **1. 4. 2. 1. Yöntemin Avantajları ( ONUR, ve YÜCESOY, 1983) :**

- 1) Türev spektrofotometri teğetlerin eğimi olduğuna göre yöntem analitiksel bantların eğimleri hakkında bilgi verir ve dönüm noktalarının tespit edilebilir hale gelmesini sağlar.
- 2) Genellikle orijinal spektrumlar üst üste binen, çakışan bantlardan oluşmuşlardır. Bu spektrumların türevi alınarak bantların belli oranda birbirlerinden ayrılması sağlanır.
- 3) Bu yöntemle her hangi bir ayırma işlemine yapılmaksızın karışım içinde bulunan etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri yapılabilir.
- 4) Etkin maddelerin miktar tayini preparat içerisinde bulunan diğer matris bileşenlerin varlığında da yapılabilir
- 5) Bilindiği gibi spektrofotometride bulanık çözeltilerin normal spektrumları büyük oranda hataya sebep olur. Ancak bulanıklığın oluşturduğu bu olumsuz etkisi türev spektrumları alınarak tamamen ortadan kaldırılabilir.

#### **1. 4. 2. 2. Yöntemin Dezavantajı:**

Yöntemin dezavantajı türev dereceleri artırıldıkça Sinyal/Gürültü (S/G) oranları bozulmakta ve bu değişim bu piklerin sayısının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca ekonomik açıdan pahalı spektrofotometrelere gereksinim duyulmasıdır.

### 1. 4. 3. Spektrum Oranları Türev Spektrofotometri

(BLANCO, ve ark., 1987, BERZAS NEVADO ve ark. 1992, SALINAS, ark., 1990 ve DİNÇ, 1996)

İlk kez 1987 yılında BLANCO, ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem (BLANCO, ve ark., 1987) 1992 yılında ise BERZAS NEVADO ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek kullanılmıştır (BERZAS NEVADO ve ark. 1992). Yöntemi açıklayabilmek için M ve N gibi iki etkin maddeden oluşan bir ikili karışım numunesini ele alalım (SALINAS, ark., 1990). Her iki etkin maddenin de kullanılan dalga boyu aralığında karışımlarının absorpsiyonu, spektrumlarındaki her bir etkin maddenin absorpsiyon değerlerinin toplamına eşittir (Toplanabilirlik kuralı). Bu ifade matematiksel olarak (SALINAS, ark., 1990):

$$A_{m\lambda_i} = \epsilon_{M\lambda_i} \cdot C_M + \epsilon_{N\lambda_i} \cdot C_N \quad (\text{I}) \text{ şeklinde ifade edilmiştir.}$$

$A_{m\lambda_i}$  = Karışımın i dalga boyundaki absorpsiyonu

$\epsilon_{M\lambda_i}$  ve  $\epsilon_{N\lambda_i}$  = M ve N' nin molar absorpsiyon katsayıları

$C_M$  ve  $C_N$  = M ve N' nin molar konsantrasyonlarıdır.

- (I) Matematiksel eşitliği M'nin standart çözeltisinin absorpsiyon spektrumuna ( $C_M^0$ )'a bölünecek olursa aşağıdaki eşitlik yazılabilir (SALINAS, ark., 1990):

$$\frac{A_{m\lambda_i}}{\epsilon_{M\lambda_i} C_M^0} = \frac{C_M}{C_M^0} + \frac{\epsilon_{N\lambda_i} \cdot C_N}{\epsilon_{M\lambda_i} C_M^0} \quad (\text{II})$$



Bu eşitlik basitleşirse;

$$\frac{A_{m\lambda_i}}{\varepsilon_{M\lambda_i}} = C_M + C_N \cdot \frac{\varepsilon_{N\lambda_i}}{\varepsilon_{M\lambda_i}} \quad (III)$$

$A_{m\lambda_i} / \varepsilon_{M\lambda_i}$  ,  $\varepsilon_{N\lambda_i} / \varepsilon_{M\lambda_i}$  'e karşı grafiğe geçirilirdiği takdirde doğru denklemi elde edilir. Bu  $y= mx+ n$  şeklindeki doğru denklemindeki  $m$  eğim ifadesi  $C_N$  ve denklemdaki  $n$  kesim noktası ise  $C_M$  ile ifade edilmiş olur.

(III) nolu ifadeden görüldüğü gibi her bir dalga boyundaki  $\varepsilon_{N\lambda_i} / \varepsilon_{M\lambda_i}$  oranını hesaplamak için  $N$  ve  $M$ 'nin ekimolar standart çözeltilerinin absorpsiyon spektrumlarının çizdirilip her bir dalga boyu için absorbans oranlarının tek tek hesaplanması gerekmektedir. Bunun yerine  $M$ 'nin varlığında  $N$ 'nin tayin edilmesi için (II) eşitliğinin türevi alınırsa;

$$\frac{d}{d\lambda} \left( \frac{A_{m\lambda_i}}{\varepsilon_{M\lambda_i} C_M^0} \right) = \left( \frac{C_N}{C_M^0} \right) \frac{d}{d\lambda} \left( \frac{\varepsilon_{N\lambda_i}}{\varepsilon_{M\lambda_i}} \right)$$

matematiksel ifadesi elde edilir. İfade incelendiğinde türev oran spektrumu yalnızca  $C_N$  ve  $C_M^0$  değerlerine bağlı,  $C_M$ 'in karışımdaki konsantrasyonuna bağlı değildir kanısına varılabilir.  $C_M^0$  sabit olarak alındığına göre karışım içindeki  $C_N$  değeri hesaplanabilir.

Yöntemin analitik amaçlı uygulanması için;  $N+M$  'den oluşmuş bir karışımda  $N$  tayin edilmek isteniyorsa, analiz edilecek saf numunenin ( $N$ ) değişik bilinen konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanarak spektrofotometre yardımıyla spektrumları alınır ve bilgisayar hafızasına kayıt edilir. Daha sonra  $C_M^0$  konsantrasyonunda saf olarak  $M$ 'nin standart çözeltisi hazırlanır ve hazırlanan  $C_M^0$

konsantrasyonundaki çözeltilinin absorpsiyon spektrumu çizdirilerek bilgisayarın hafızasına kayıt edilir. Önceden kayıt edilen N'nin spektrumları tek tek  $C_M^0$ 'nin spektrumuna bölünür (oran spektrum). Ve böylece oran spektrumu elde edilmiş olur. Elde edilen oran spektrumlarının türev spektrumları çizdirilerek belirlenen dalga boyunda oran türev absorbans değerleri okunur. Okunan oran türev absorbans değerleri  $C_N^0$ 'e karşı grafiğe geçirilerek çalışma grafiği hazırlanır. Sonra işlem M + N karışımına uygulanıp daha önce N için hazırlanan çalışma grafiği yardımıyla karışımda N'nin miktarı tayin edilir. Karışımdaki M'nin miktarının taini içinde bu defa  $C_N^0$  'da hazırlanan konsantrasyondaki N çözeltisi bölücü olarak kullanılmaktadır. Diğer işlemler yukarıda anlatıldığı gibidir.

Eğer bölücü standardın konsantrasyonu artırılıp azaltılırsa, elde edilecek türev absorbans değeri de buna bağlı olarak artar ya da azalır. Fakat maksimum ve minimum dalga boyları değişmez.

## 2. DENEYSEL KISIM

### 2. 1. Kullanılan Cihazlar ve Gereçler

- Spektrofotometre: Shimadzu UV 1601
- Duyarlı Terazi : Shimadzu, Libror AEG-220
- Manyetik Karıştırıcı : Electro-Mag Type MS, Rühra-Man, Heidolph.

### 2. 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Moeksipril Hidroklorür (Adeka İlaçları A.Ş.)
- Hidroklorotiyazit (Adeka İlaçları A.Ş.)
- Metanol (Merck)

### 2. 3. Farmasötik Preparat

Modern İlaç Rehberi'nde sadece Moeksipril Hidroklorür içeren bir adet preparat bulunmaktadır.

#### I. UNIVASC® Film Tablet (Adeka)

Moeksipril Hidroklorür 7.5 mg/tablet

### 2. 4. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Çalışmalarda kullanılan standart çözeltiler taze hazırlanmıştır.

- Moeksipril Hidroklorür 'ün metanol içerisindeki 15.0 mg.100 mL<sup>-1</sup>
- Hidroklorotiyazit 'ün metanol içerisindeki 15.0 mg.100 mL<sup>-1</sup>

### 2.5. Ortam Şartları ve Kullanılan Hesaplamalar

Çözeltilerin konsantrasyonları absorbans değerlerinin 0.200 ile 1.00 arasında ve analitik açıdan doğrusal aralığın saptandığı aralıkta olacak şekilde seyreltmeleri yapılarak hazırlanmıştır.

Çalışma grafiklerinin çizilmesinde kullanılmak üzere en az 8 değişik konsantrasyonda saf maddelerin metanol içerisinde çözeltileri hazırlanmış ve doğru denklemi hesaplamalarında 'en küçük kareler yöntemi'' kullanılmıştır.

## **2. 6. Moeksipril Hidroklorür İçin Analiz Yöntemleri**

### **2. 6. 1. Birinci türev spektrofotometri**

#### **2. 6. 1. 1. Deneyin yapılışı**

Hazırlanan stok çözeltilerden hareketle değişik analitik açıdan doğrusallığın olduğu konsantrasyonlarda Moeksipril Hidroklorür içeren metanollü çözeltilerin 230.0-305.0 nm'ler arasındaki spektrumları alınır. Alınan bu UV spektrumlar bilgisayarın hafızasına kayıt edilir (Şekil 3.1.1.1). Daha sonra her bir UV spektrum kullanılarak birinci türev eğrileri çizdirilir (Şekil 3.1.1.2) ve 241.5 ve 270.3 nm'deki birinci türev absorbans değerleri okunur. Elde edilen bu türev absorbans değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek analitik çalışmalarda kullanılmak üzere en küçük kareler yöntemi kullanılarak doğru denklemleri elde edilir. Kalibrasyon verileri Tablo 3.1.1.1 de gösterilmiştir.

#### **2. 6. 1. 2. Geri Kazanım**

Çalışma aralığında alınan miktarlarda Moeksipril Hidroklorür içeren çözeltiler kullanılarak geri kazanım tablosu hazırlanmıştır. Moeksipril Hidroklorür için elde edilen sonuçlar (Tablo 3.1.1.2)'de gösterilmiştir.

#### **2. 6. 1. 3. Farmasötik Preparatlara Uygulanışı**

Moeksipril Hidroklorür'ü tek başına içeren UNIVASC® tabletine yöntem şöyle uygulanmıştır. Yöntem uygulanmadan önce 10 adet tablet duyarlı teraziler kullanılarak tartılır ve havanda iyice ince toz haline getirilir. Elde edilen bu ince toz numuneden bir tablete eşdeğer miktarda hassas olarak tartılarak alınır. 50 ml'lik balonjoje'de metanol ile 50 ml'ye tamamlandıktan sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla 20 dakika karıştırılarak karışımın çözünmesi sağlanır. Süre sonunda numune çözeltisi Whatman No:42 süzgeç kağıdından süzülür. Elde edilen süzüntüden uygulanacak deney için gerekli kısım alınır seyreltme işlemi yapılarak ve yöntem uygulanır. Elde edilen veriler Tablo 3.1.1.3' de gösterilmiştir

## **2. 7. Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit Karışımı Analizi**

### **2. 7. 1. Birinci Türev Spektrofotometri**

#### **2. 7. 1. 1. Deneyin Yapılışı**

Metanol içerisinde hazırlanan stok çözeltilerden hareketle değişik konsantrasyonlarda ayrı ayrı Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren çözeltiler hazırlanır ve bu çözeltilerin 210.0-305.0 nm arasındaki UV spektrumları çizdirilerek bilgisayarın hafızasına kayıt edilir. Kayıt edilen her bir çözelti spektrumunun ayrı ayrı birinci türev eğrileri çizdirilir. Çizdirilen birinci türev eğrileri üst üste çizdirilerek eğer Moeksipril Hidroklorür tayini yapılması isteniyorsa, birinci türev eğrisinde hidroklorotiyazit'in "0" türev absorbans değerine, fakat Moeksipril Hidroklorür'ün bir türev absorbans değerine sahip olduğu dalga boyları tespit edilir. Yine aynı şekilde Hidroklorotiyazit tayini için ise, birinci türev eğrisinde Moeksipril Hidroklorür'ün "0" türev absorbans değerine sahip olduğu fakat Hidroklorotiazit'in bir türev absorbans değerine sahip olduğu dalga boyları tespit edilir. Her iki maddenin de aynı anda tayini için tespit edilen dalga boylarındaki türev absorbans değerleri okunur. Okunan bu türev absorbans değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon grafikleri elde edilir. Elde edilen birinci türev absorbans ve bilinen konsantrasyon değerleri kullanılarak en küçük kareler yöntemiyle doğru denklemleri elde edilir (Tablo 3. 2. 1. 1.)

#### **2. 7. 1. 2. Geri Kazanım**

Bilinen miktarlarda Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren ikili karışımlar laboratuvar şartlarında sentetik olarak hazırlanır. Moeksipril Hidroklorür sabit miktarda olduğunda hidroklorotiyazid miktarları (Moeksipril hidroklorür/hidroklorotiazit oranları) 1.0 ile 0.37 oranında değişirken, hidroklorotiyazid sabit miktarda olduğunda Moeksipril Hidroklorür miktarları (hidroklorotiyazit/ moeksipril hidroklorür oranları) ise 0.2 ile 1.0 oranında değişerek sentetik karışımlar hazırlanmıştır. Sentetik olarak hazırlanan bu karışımlara yöntem uygulandığında Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için elde edilen sonuçlar (Tablo 3.2.1.2)'de gösterilmiştir.

## **2. 7. 2. Spektrum Oranları Birinci Türev Spektroskopisi İle Karışım İçindeki Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit Miktar Tayini**

### **2. 7. 2. 1. Deneyin Yapılışı**

Metanol içerisinde hazırlanan stok çözeltilerden hareketle değişik konsantrasyonlarda Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren çözeltileri hazırlanır.

İkili karışım içerisinde bulunan Moeksipril Hidroklorür'ün miktarı spektrum oranları birinci türev spektrofotometrik yöntemiyle tayin edilmek isteniyorsa, Hidroklorotiyazit'in bölücü olarak kullanılmasıyla spektrum oran spektrumları elde edilir ( Şekil 3.2.2.1). Bilgisayara kayıt edilen bu spektrumların daha sonra birinci türev eğrileri çizdirilir ( Şekil 3.2.2.2) ( $\Delta\lambda = 6$  nm). Çizdirilen spektrum oranları birinci türev eğrilerinde, Moeksipril Hidroklorür'ün miktar tayini için 238.1 ve 242.4 nm'lerdeki spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri kayıt edilir. Elde edilen spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilmesiyle çalışma grafikleri çizilir. Spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri ve konsantrasyonlar en küçük kareler yöntemi kullanılarak doğru denklemleri elde edilir (Tablo 3.2.2.1).

İkili karışım içerisinde bulunan Hidroklorotiyazit'in miktarı spektrum oranları birinci türev spektrofotometrik yöntemiyle tayin edilmek isteniyorsa, Moeksipril Hidroklorür'ün bölücü olarak kullanılmasıyla elde edilen spektrum oran spektrumlarının (Şekil 3.2.2.3.) bilgisayara kayıtları yapılır. Daha sonra bilgisayara kayıt edilen bu spektrum oranlarının birinci türev eğrileri çizdirilir ( Şekil 3.2.2.4) ( $\Delta\lambda = 6$  nm). Çizdirilen spektrum oranları birinci türev eğrilerinde, Hidroklorotiyazit'in miktar tayini için 274.5 ve 249.4 nm'lerdeki spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri kayıt edilir. Elde edilen spektrum oranları birinci türev absorbans

değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilmesiyle analitik amaçla kullanılmak üzere çalışma grafikleri elde edilir (Tablo 3.2.2.1).

#### **2. 7. 2. 2. Geri Kazanım**

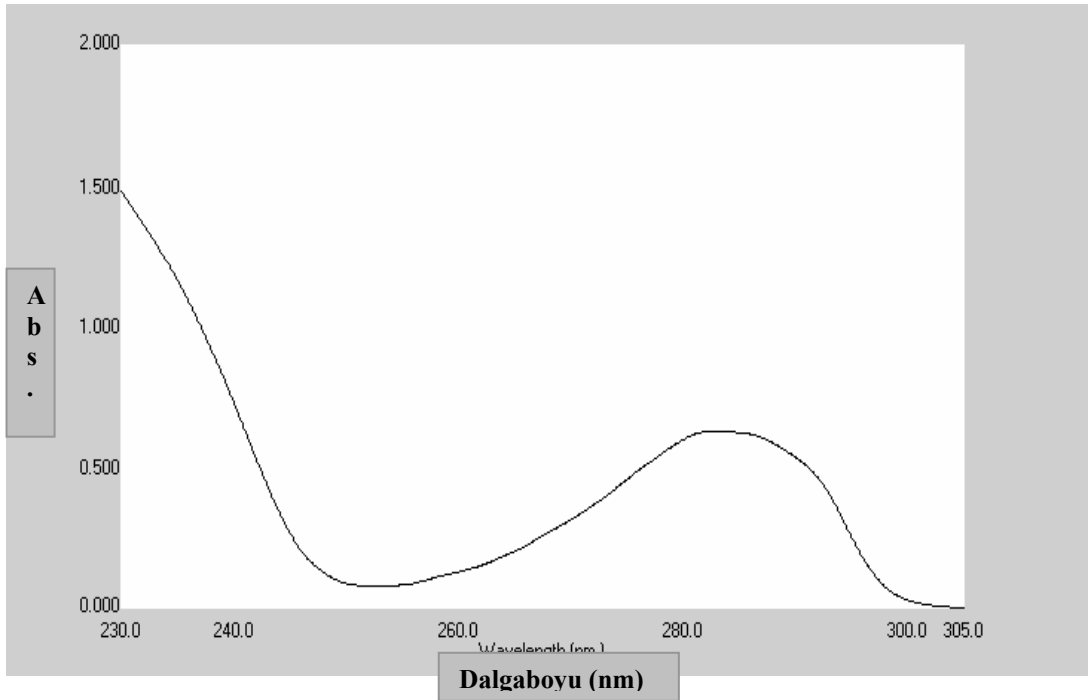
Stok çözeltilerden hareketle laboratuvar şartlarında bilinen miktarlarda değişik oranlarda Moeksipril Hidroklorür ve hidroklorotiyazid konularak hazırlanan (Bu karışımlarda. Moeksipril Hidroklorür sabit miktarda olduğunda hidroklorotiyazid miktarları 1.0 ile 0.37 oranında değişirken, hidroklorotiyazid sabit miktarda olduğunda Moeksipril Hidroklorür miktarları ise 0.2 ile 1.0 oranında değişerek sentetik karışımlar hazırlanmıştır.) sentetik ikili karışımlara yöntem uygulandığında Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazid için elde edilen sonuçlar % geri kazanım verileri Tablo 3.2.2.2.'de gösterilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3. 1. Moeksipril Hidroklorür İçin Analiz Sonuçları

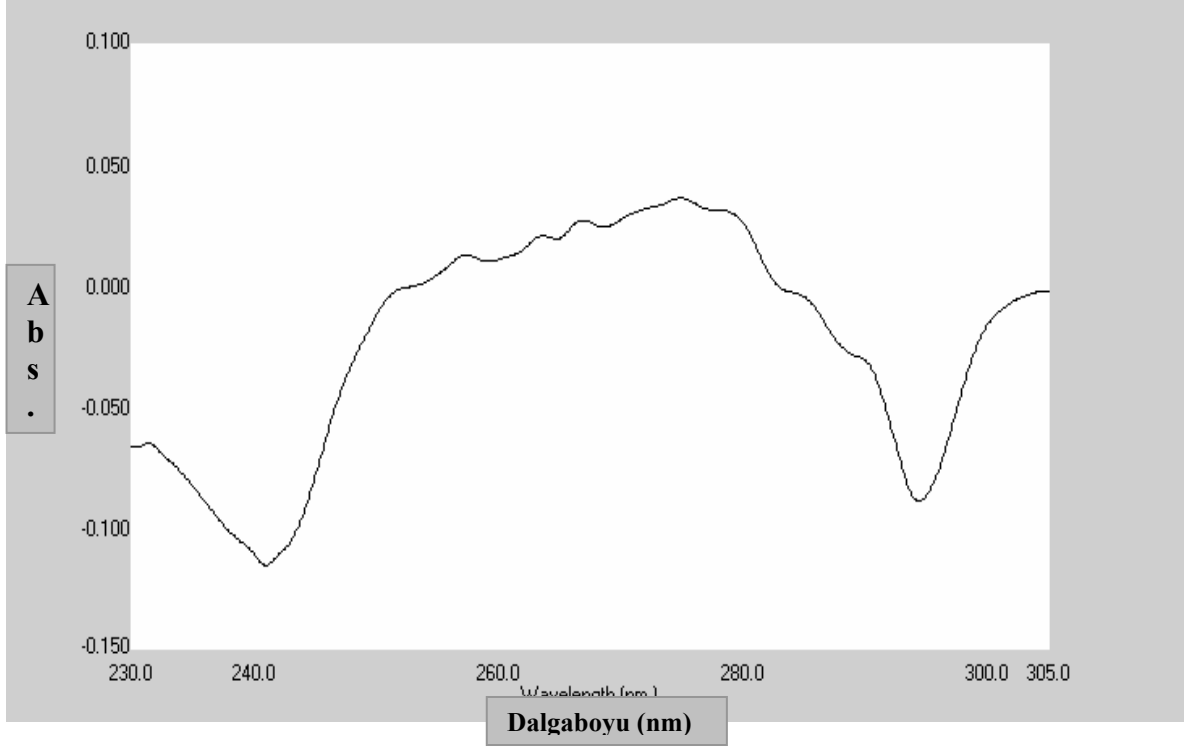
##### 3. 1. 1. Birinci Türev Spektrofotometri İle Analiz Sonuçları

Moeksipril Hidroklorür tayini için elde edilen UV spektrumları Şekil 3.1.1.1 ve Birinci türev spektrumları 3.1.1.2.'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.1.1.** Moeksipril Hidroklorür 'n metanol içerisindeki 10.5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  lik zeltisinin UV spektrumu





**Şekil 3.1.1.2.** Moeksipril Hidroklörür 'ün metanol içerisindeki  $10.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik çözeltilisinin birinci türev spektrumu

**Tablo 3.1.1.1.** Birinci türev spektrofotometrik yöntemde kullanılan Moeksipril Hidroklorür için kalibrasyon verileri

<b>Moeksipril Hidroklorür'ün Dalga Boyu</b>	<b>Kalibrasyon Eşitliği</b>	<b>r</b>	<b>Konsantrasyon aralığı (<math>\mu\text{g.mL}^{-1}</math>)</b>
241.5 nm	$Y = -1.3159 C_{M_0} + 0.0003$	0.9980	1.5 – 13.0
270.3 nm	$y = 0.3175 C_{M_0} + 0.0006$	0.9941	1.5 – 13.0

$C_{M_0}$  = Moeksipril Hidroklorür'ün  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak konsantrasyonu

y = Birinci türev absorbans değeri

r = Korelasyon katsayısı

**Tablo 3.1.1.2** Tek başına Moeksipril Hidroklorür için geri kazanım değerleri ile elde edilen analiz sonuçları.)

	<b>% Geri Kazanım (ortalama)</b>	<b>% Bağıl Standart Sapma</b>
241.5 nm	99.7	1.11
270.3 nm	99.9	0.90

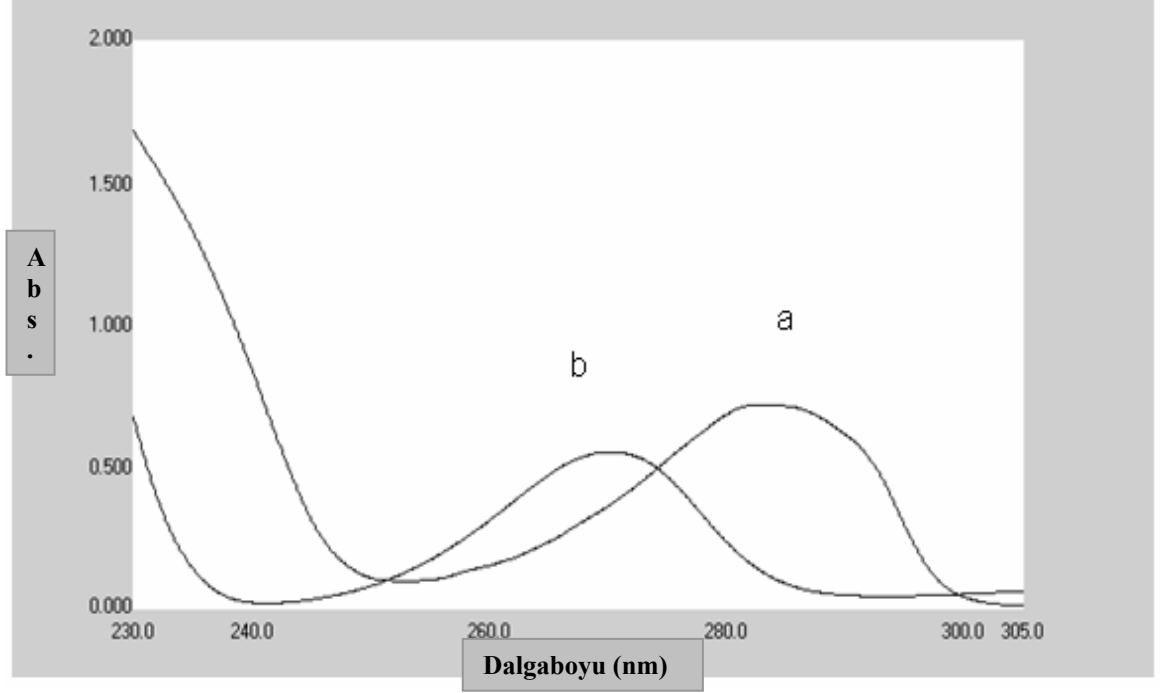
**Tablo 3.1.1.3.** Birinci türev spektrofotometrinin Moeksipril Hidroklorür içeren farmasötik preparatlarda uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları. (Preparatın (UNIVASC®) üzerinde yazılı olan miktar: Moeksipril Hidroklorür : 7.5 mg/tablet)

Numune	Moeksipril Hidroklorür ( mg/tablet)	
	241.5 nm	270.3 nm
1	7.00	6.90
2	7.13	6.90
3	7.38	6.85
4	7.38	6.90
t5	7.25	6.90
n= 5		
$\bar{X}$ :	7.23	6.89
% BSS:	2.27	0.32
p = 0.05 için güven sınırı: 7.23 ± 0.44		6.89 ± 0.06

### 3. 2. Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için Analiz Sonuçları

#### 3. 2. 1. Birinci Türev Spektrofotometri:

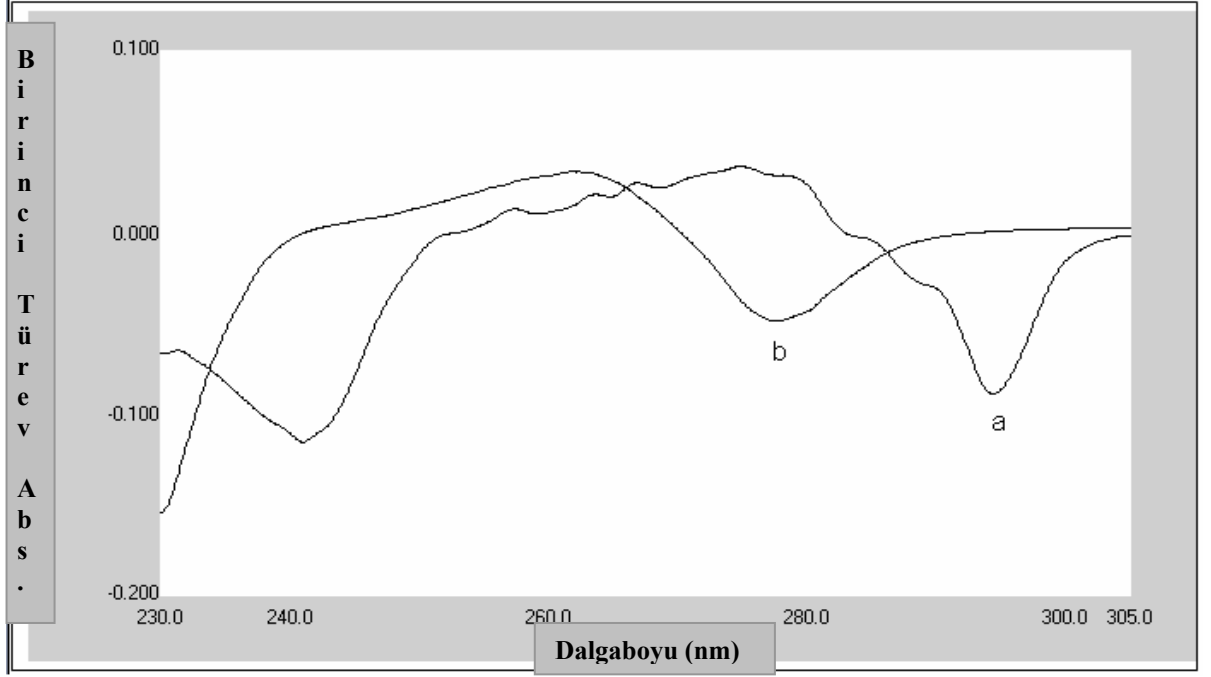
Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit 'in UV spektrumları Şekil 3.2.1.1 ve 1. türev spektrumları 3.2.1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2.1.1. a) Moeksipril Hidroklorür 'ün metanol içerisindeki  $10.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$

b) Hidroklorotiyazit'in metanol içerisindeki  $10.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$

'lik çözeltilerinin UV spektrumu



**Şekil 3.2.1.2. a)** Moeksipril Hidroklorür 'ün metanol içerisindeki  $10.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$   
**b)** Hidroklorotiazit'in metanol içerisindeki  $10.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$   
lik çözeltilerinin birinci türev spektrumu

**Tablo 3. 2. 1. 1.** Birinci türev spektrofotometrik yöntemde kullanılan Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için kalibrasyon verileri (n=8)

Dalga Boyları	Kalibrasyon Eşitliği	r	Konsantrasyon aralığı ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )
<u>Moeksipril</u>			
<u>Hidroklorür için:</u>			
241.5 nm	$y = -1.3159 C_{\text{Mo}} + 0.0003$	0.9980	1.5 – 13.0
270.3 nm	$y = 0.3175 C_{\text{Mo}} + 0.0006$	0.9941	1.5 – 13.0
<u>Hidroklorotiazit için :</u>			
252.7 nm	$y = 2.3810 C_{\text{Hid}} + 0.0003$	0.9884	0.5 – 11.0
282.8 nm	$y = -3.5397 C_{\text{Hid}} + 0.0015$	0.9987	0.5 – 11.0

$C_{\text{Mo}}$  = Moeksipril Hidroklorür'ün  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak konsantrasyonu

$C_{\text{Hid}}$  = Hidroklorotiyazit 'in  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak konsantrasyonu

y = Birinci türev absorbans değeri

r = Korelasyon katsayısı

**Tablo 3.2.1.2** Birinci türev spektrofotometrik yöntemin sentetik karışımlarına uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları (Moeksipril Hidroklorür için 241.5 ve Hidroklorotiazit için 282.8 nm'deki türev absorbans değerleri kullanılmıştır.)

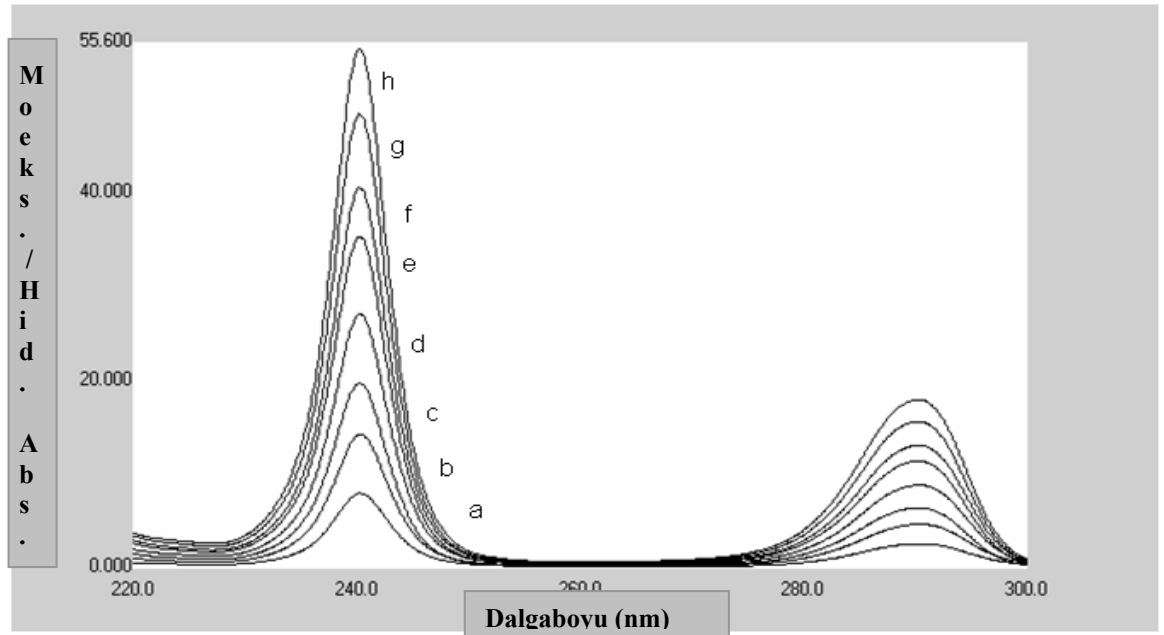
	<b>% Geri Kazanım (ortalama)</b>	<b>% Bağıl Standart Sapma</b>
Moeksipril Hidroklorür	97.9	1.59
Hidroklorotiazit	101.2	1.07



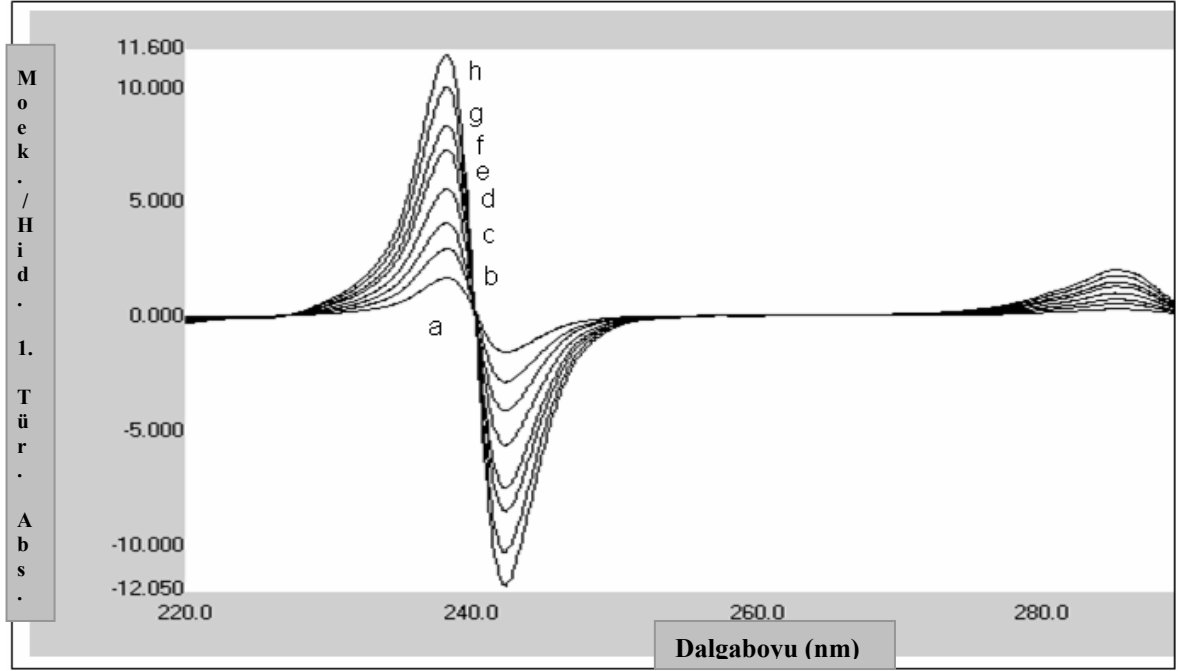
### 3. 2. 2. Spektrum Oranları Birinci Türev Spektrofometri İle Analiz

#### Sonuçları

Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiazit içeren karışımlarda Moeksipril Hidroklorür tayini için Hidroklorotiazit 'in bölücü olarak kullanılmasıyla elde edilen oran spektrumları Şekil 3.2.2.1.'de gösterilmiştir. Spektrum oranları birinci türev eğrileri ise Şekil 3.2.2.2'de gösterilmiştir.

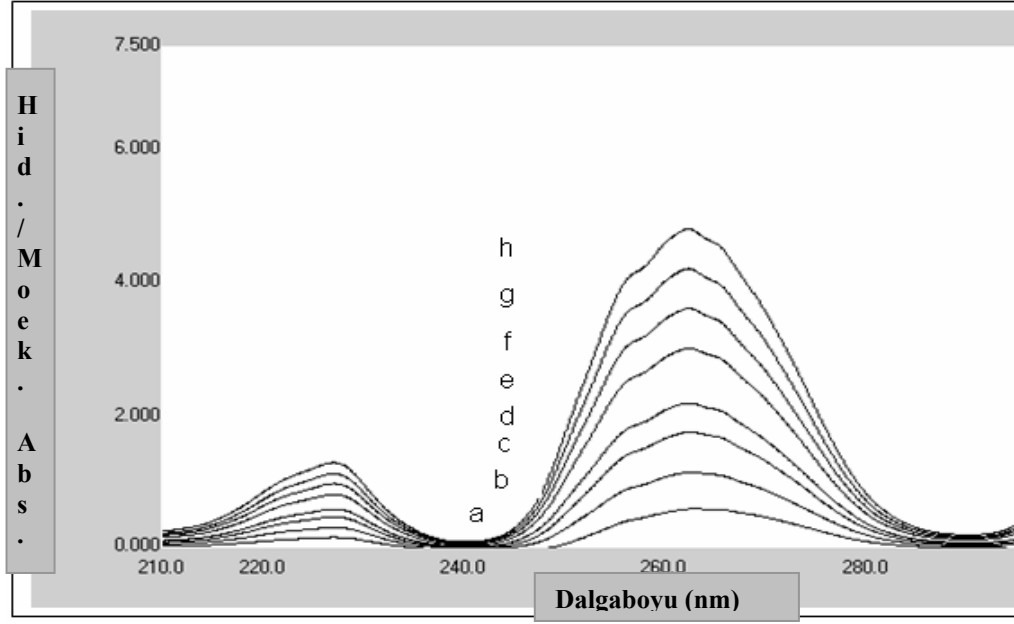


Şekil 3.2.2.1. Moeksipril Hidroklorür'ün metanol içerisindeki a)1.5 µg.mL<sup>-1</sup>;  
b) 3.0 µg. mL<sup>-1</sup>;c) 4.5 µg.mL<sup>-1</sup>; d) 6.0 µg.mL<sup>-1</sup> ;e) 7.5 µg.mL<sup>-1</sup>;  
f) 9.0 µg.mL<sup>-1</sup>;g)11.5 µg.mL<sup>-1</sup>;h) 13.0 µg.mL<sup>-1</sup> 'lik oran spektrumları  
bölücü hidroklorotiazit 'in konsantrasyonu ise 8.5 µg. mL<sup>-1</sup>  
( $\Delta\lambda = 6$  nm)

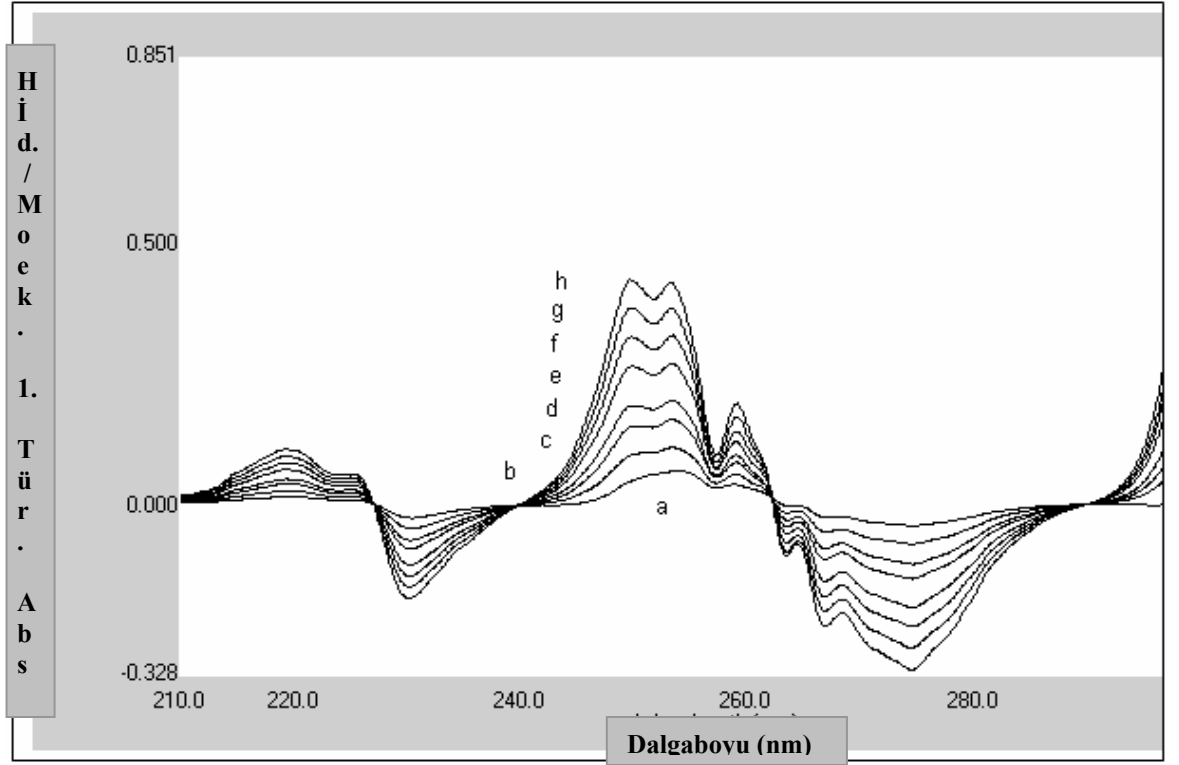


**Şekil 3.2.2.2.** Moeksipril Hidroklorür'ün metanol içerisindeki a)  $1.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; b)  $3.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; c)  $4.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; d)  $6.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; e)  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; f)  $9.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; g)  $11.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; h)  $13.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik 'lik spektrum oranları birinci türev spektrumları, bölücü hidroklorotiazit 'in konsantrasyonu ise  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )

Hidroklorotiyazit tayini için Moeksipril Hidroklorür'ün bölücü olarak kullanılmasıyla elde edilen oran spektrumlarından yararlanılarak çizdirilen oran spektrumları ve spektrum oranları 1.türev spektrumları Şekil 3.2.2.3 ve 3.2.2.4'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.2.2.3.** Hidroklorotiazit'in metanol içerisindeki a)  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ;  
b)  $2.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ; c)  $3.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; d)  $5.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ; e)  $7.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ;  
f)  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; g)  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;h)  $11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik oran spektrumları,  
bölücü moeksipril hidroklorür 'ün konsantrasyonu ise  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$   
( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )



**Şekil 3.2.2.4.** Hidroklorotiazit'in metanol içerisindeki a)  $0.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; b)  $2.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  c)  $3.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; d)  $5.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;e)  $7.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ;f)  $8.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ; g)  $9.8 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ;h)  $11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  'lik oran spektrumları birinci türev spektrumları ,bölücü moeksipril hidroklorür 'ün konsantrasyonu ise  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  '( $\Delta\lambda=6\text{nm}$ )

**Tablo 3.2.2.1.** Spektrum oranları birinci türev spektrofotometride Moeksipril  
Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için kalibrasyon verileri (n = 8)

Dalga Boyları	Kalibrasyon Eşitliği	r	Konsantrasyon aralığı ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )
<u>Moeksipril</u>			
<u>Hidroklorür için:</u>			
238.1 nm	$y = 93.36 C_{\text{Mo}} + 0.0604$	0.9975	1.5- 13.0
242.4 nm	$y = -98.028 C_{\text{Mo}} + 0.0415$	0.9975	1.5 – 13.0
<u>Hidroklorotiazit için :</u>			
249.4 nm	$y = 36.429 C_{\text{Hid}} - 0.0234$	0.9947	0.5 – 11.0
274.5 nm	$y = -26.714 C_{\text{Hid}} + 0.008$	0.9954	0.5 – 11.0

$C_{\text{Mo}}$  = Moeksipril hidroklorür'ün  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak konsantrasyonu

$C_{\text{Hid}}$  = Hidroklorotiyazit 'in  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak konsantrasyonu

y = Spektrum oranı birinci türev absorbans değeri

r = Korelasyon katsayısı

**Tablo 3.2.2.2.** Spektrum oranları birinci türev spektrofotometrik yöntemin sentetik karışımlarına uygulanması ile elde edilen analiz sonuçları (Moeksipril Hidroklorür için 242.4 ve hidroklorotiazit için 274.5 nm'deki spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri kullanılmıştır.)

	<b>% Geri Kazanım (ortalama)</b>	<b>% Bağıl Standart Sapma</b>
Moeksipril Hidroklorür	99.9	1.60
Hidroklorotiyazit	99.8	1.34

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan kaynak araştırması çalışmalarında antihipertansif ilaçlar grubundan olan Moeksipril hidroklorür'ün tek başına bulunduğu preparatlarda etkin madde tayini için birinci türev spektrofotometrik yöntemle rastlanmamıştır. Bu nedenle moeksipril hidroklorür içeren preparatlarda etkin madde tayini için hızlı, basit, ekonomik ve rutin kullanıma uygun yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır. Yöntem için Moeksipril hidroklorür'ün 230.0-305.0 nm'ler arasındaki UV spektrumu çizdirilmiştir (Şekil 3.1.1.1.). Çizdirilen spektrum oldukça geniş bir pik içeren bir spektrumdur bu spektrumun birinci türev eğrileri çizdirilerek daha keskin pikler elde edilmiştir ve bu şartlar altında çalışmanın çok daha iyi olacağı tespit edilmiştir ve değişik konsantrasyon aralığında Moeksipril hidroklorür standart çözeltileri hazırlanarak her bir çözeltinin birinci türev spektrumları elde edilmiştir. Bu türev spektrumlarındaki 241.5 ve 270.3 nm'lerdeki türev absorbans değerlerinden hareketle, kalibrasyon grafikleri elde edilmiştir. Analitik çalışma için yöntemin çalışma aralığı 1.5 -13.0 µg.mL<sup>-1</sup>olarak tespit edilmiştir. Ayrıca saptanan dalga boylarında elde edilen korelasyon katsayısının 1'e çok yakın olması geliştirdiğimiz yöntemin kullanılarak iyi sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir.

Yöntemden yararlanılarak tek başına Moeksipril hidroklorür içeren UNIVASC® tabletlerde etkin madde miktar tayini yapılmıştır. Yapılan miktar tayinlerinde bulunan bağıl standart sapma değerleri yöntemin doğruluğunu ve duyarlılığını göstermektedir (Tablo 4.1.).

Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren ikili karışımlar içinde birinci türev spektrofotometri önerilmiştir. Yöntemde her iki etkin maddenin de aynı anda miktar tayinine olanak sağlayan yöntem geliştirilmiştir. Moeksipril hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren ikili karışımlar içerisinde Moeksipril hidroklorür miktarını tayin edebilmek için, hidroklorotiazit 'in birinci türev spektrumunda "0" türev absorbans değerini sahip olduğu fakat moeksipril hidroklorür'ün belli bir absorbans değerine sahip olduğu dalga boyları kullanılmıştır. Hidroklorotiyazit miktar tayini için de, Moeksipril Hidroklorür'ün birinci türev spektrumunda "0" türev absorbans

değerini sahip olduğu fakat hidroklorotiazit'in belli bir absorbands değerine sahip olduğu dalga boyları kullanılmıştır. Bu dalga boyları Moeksipril Hidroklorür için 241.5 nm ve Hidroklorotiyazit için 282.8 nm olarak tespit edilmiştir. Seçilen bu dalga boylarındaki birinci türev absorbands değerleri konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirilerek doğru denklemleri elde edilmiştir. (Tablo 4.2.) Tablodan da görülebileceği gibi elde edilen korelasyon katsayı değerlerinin de 1'e çok yakın olması doğruluk açısından yöntemin sonuçlarının değerlendirilebileceğini göstermektedir. Ayrıca yöntem için % geri kazanım deneyleri yapılmıştır. Analiz sonucunda geri kazanım değerleri (Tablo 4.2.) da listelenmiştir. % geri kazanım değerleri incelendiğinde Moeksipril hidroklorür için ortalama % 97.9 ve Hidroklorotiyazit için ortalama % 101.2 olarak bulunmuştur. Yöntemdeki çalışma aralıkları Moeksipril hidroklorür için 1.5- 13.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  ve Hidroklorotiyazit için 0.5 -11.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Önerilen yöntemin kesinliğinin saptanması için BSS % değerleri hesaplanmış Moeksipril hidroklorür için BSS %1.07 ve Hidroklorotiyazit için % 1.59 olarak bulunmuştur. ERTÜRK ve ark. (2003) tarafından moeksipril hidroklorür ve hidroklorotiazit karışımı için geliştirilen yöntemde 215.0 ve 234.0 nm'lerdeki ikinci türev absorbands değerlerini kullanmışlardır. Bizim önerdiğimiz yöntem ise birinci türev spektrofotometri olup tespit ettiğimiz dalga boyları ise 241.5 ve 282.8 nm'lerdir. ERTÜRK ve ark. (2003) önerdikleri yöntemde çalışma aralıkları moeksipril hidroklorür için 1.0-11.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  hidroklorotiyazit için ise 0.5-9.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak tespit etmişlerdir. Tarafımızdan önerilen yöntemde çalışma aralıkları moeksipril hidroklorür için 1.5-13.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  hidroklorotiyazit için ise 0.5-11.0  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak verilmektedir.

Geliştirdiğimiz yöntem Moeksipril hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren iki etkin maddeli farmasötik preparata uygulanmak istenmiş; ancak preparata ulaşamamıştır. Daha ileri zamanlarda preparata ulaşıp etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri yapılacaktır.

Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit için geliştirilen ikinci bir yöntem ise spektrum oranları birinci türev spektrofotometrik yöntemdir. Yöntemde Moeksipril hidroklorür tayini için çeşitli standart çözeltilerden hareketle 8.5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonundaki Hidroklorotiyazit çözelti bölücü, Hidroklorotiyazit tayini için



ise  $7.5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  konsantrasyonundaki Moeksipril hidroklorür bölücü konsantrasyon olarak kullanılmıştır. Elde edilen oran spektrumlarının birinci türev spektrumları çizdirilmiştir. Moeksipril hidroklorür tayini için 238.1 ve 242.4 nm ve Hidroklorotiyazit tayini için ise 249.4 ve 274.5 nm'deki oran spektrumları birinci türev absorbans değerlerinden yararlanılarak çalışma grafikleri çizdirilmiştir. Çizdirilen çalışma grafiklerinden elde edilen doğru denklemleri tabloda gösterilmiştir. Tablo 4.3 'deki değerler incelendiğinde korelasyon katsayısının değerinin 1'e yakın olması etkin maddelerin tayinleri için yöntemin çok uygun olduğu tespit edilmiştir.

Geliştirilen yöntem için % geri kazanım deneyleri laboratuvar ortamında hazırlanan sentetik ikili karışımlarla yapılmıştır. Sentetik karışımların değerlendirilmelerinde Moeksipril hidroklorür için 242.4 ve Hidroklorotiyazit için ise 274.5 nm 'deki spektrum oranları birinci türev absorbans değerleri kullanılmıştır. Elde edilen % geri kazanım değerleri Moeksipril Hidroklorür için % 99.9 ve Hidroklorotiyazit için ise % 99.8 'dır. Yöntemin çalışma aralığı Moeksipril hidroklorür için  $1.5-13.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  ve Hidroklorotiyazit için  $0.5 - 11.0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  olarak tespit edilmiştir.

Yöntemin hesaplanan % BSS değerleri Tablo 4.3. incelendiğinde görüldüğü gibi BSS değerleri 15' den küçük olup geliştirilen yöntemin kesinliğinin çok yüksek olduğunu göstermektedir.

Geliştirilen tüm yöntemler hızlı, basit, ucuz ve fazla zaman kaybına gerek duyulmaksızın tüm araştırma ve geliştirme laboratuvarlarında kullanılabilir yöntemlerdir.

**Tablo 4.1.**Moeksipril hidroklorür için kullanılan birinci türev spektrofotometri sonuçları

Çalışılan Dalgaboyları (nm)	241.5	270.3
Kalibrasyon Eşitliği	$y = -1.3159 C_{M_0} + 0.0003$	$y = 0.3175 C_{M_0} + 0.0006$
Yöntemdeki Bağıl Standart Sapma(BSS,%)	1.06	0.85
Çalışma aralığı ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	1.5 -13.0	1.5 -13.0
Korelasyon Katsayısı	0.9980	0.9941
Farmasötik preparata uygulandığında bulunan ortalama miktarlar(n=5)	7.23	6.89

**Tablo 4.2.**Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit karışımı için kullanılan spektrofotometrik deney sonuçları

	1. Türev Spektrofotometri		Spektrum Oranları 1. Türev Spektrofotometri	
	Moek.	Hid.	Moek.	Hid.
Çalışılan dalga boyları (nm)	241.5	282.8	242.4	274.5
Kalibrasyon Eşitliği	$y = -1.3159 C_{Mo} + 0.0003$	$y = -3.5797 C_{Hid} + 0.0015$	$y = -98.028 C_{Mo} + 0.0415$	$y = -26.714 C_{Hid} + 0.008$
Yöntemdeki Bağıl Standart Sapma %(BSS)	1.07	1.59	1.34	1.60
Yöntemdeki % Geri Kazanım	97.9	101.2	99.8	99.9
Çalışma Aralığı ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	1.5-13.0	0.5- 11.0	1.5-13.0	0.5- 11.0
Korelasyon Katsayısı	0.9980	0.9987	0.9975	0.9954

## 5. ÖZET

### **Moeksipril Hidroklorür içeren farmasötik preparatlarda etkin madde miktar tayini için spektrofotometrik yöntemler.**

Bu dönem ödevi kapsamında antihipertansif etkili bir ilaç olan Moeksipril Hidroklorür içeren preparatlar için spektrofotometrik analiz yöntemleri önerilmiştir. Proje içerisinde Moeksipril Hidroklorür' ü tek başına içeren preparatlar için etkin maddenin miktar tayini için birinci türev spektrofotometri geliştirilmiştir. Moeksipril Hidroklorür' ü tek başına içeren preparatlara uygulanmıştır.

Ayrıca Moeksipril Hidroklorür ve Hidroklorotiyazit içeren iki etkin maddeli sentetik karışımlarda etkin maddelerin aynı anda karışımları içinde birinci türev ve spektrum oranları birinci türev UV spektrofotometrik yöntemler geliştirilmiştir.

Bu yöntemler kolay, basit, ekonomik ve hızlı oluşu, ön analiz işlemi gerektirmemesi, tekrarlanabilen sonuçlar vermesi nedeniyle etkin maddelerin rutin analizlerine uygun olduğu gösterilmiştir.

Moeksipril hidroklorür ve Hidroklorotiyazit ikili karışım preparatını bulamadığımız için geliştirilen yöntemler farmasötik formulasyona uygulanamamıştır. Daha ileriki zaman içerisinde farmasötik preparata ulaşılp etkin maddelerin aynı anda miktar tayinleri yapılacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Moeksipril Hidroklorür; Hidroklorotiyazit; Birinci türev spektrofotometri; Spektrum oranları birinci türev spektrofotometri.

## 6. SUMMARY

### **Determination of Moexril hydrochloride in pharmaceutical dosage forms by using spectrophotometric methods.**

Within this term project, ways of analysis are offered for the preparation including Moexril Hydrochloride which is an antihypertensive affecting medicine. In the project, "First derivative Spectrophotometry technique has been developed for the amount determination of the active material for the preparation that include only Moexril Hydrochloride itself and this is applied to the preparation that include only Moexril Hydrochloride it self.

Additionally, first derivative spectrum ratios and first derivative spectrophotometric techniques are developed for the synthetic mixtures that include two active materials which are Moexril Hydrochloride and Hydrochlorothiazide.

These techniques as being simple, easy and fast, without requiring pre-analysis procedures and giving reproducible results, are shown to be suitable for the routine analysis.

This techniques could not be applied to the pharmaceutical formulation because we could not find Moexril Hydrochloride and Hydrochlorothiazide mixture preparation.

**Keywords:** Moexril Hydrochloride; Hydrochlorothiazide; first derivative spectrophotometry; first derivative spectrum ratios spectrophotometry

## 7. KAYNAKLAR

- BANOGLU, E, OZKAN, Y., ATAY, O. (2000). Dissolution tests of benazepril-HCl and hydrochlorothiazide in commercial tablets: comparison of spectroscopic and high performance liquid chromatography methods. *Farmaco.* **55(6-7):** 477
- BEBAWY, L. I., ABBAS, S. S., FATTAH, L. A., REFAAT, H. H. (2005). Application of first-derivative, ratio derivative spectrophotometry, TLC-densitometry and spectrofluorimetry for the simultaneous determination of telmisartan and hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage forms and plasma. *Farmaco.*, **60(10):** 859
- BELAL, F., AL-ZAAGI, I. A., GADKARIEM, E. A., ABOUNASSIF, M. A. (2001). A stability-indicating LC method for the simultaneous determination of ramipril and hydrochlorothiazide in dosage forms. *J. Pharm Biomed Anal.*, **24(3):** 335
- BERZAS NEVADO, J. J., GUIBERTEAN, C., SALINAS, F. (1992). Spektrophotometric resolution of ternary mixtures of salicylaldehyde, 3-hydroxybenzaldehyde and 4-hydroxybenzaldehyde by the derivative ratio spectrum –zero crossing method. *Talanta*, **39:547**
- BLANCO, M., GENE, J., HURRIAGA, H., MASPOCH, S., RIBA, J. (1987). Diodearray detectors in flow injection analysis mixture resolution by multi-wavelength analysis. *Talanta*, **34:987**
- CARLUCCI, G., PALUMBO, G., MAZZEO, P., QUAGLIA, M. G. (2000). Simultaneous determination of losartan and hydrochlorothiazide in tablets by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.*, **1;23(1):**185
- DINC, E. (1996) , Atropin sülfat içeren karışımlarda bileşenlerin

spektrofotometrik yöntemlerle miktar tayineri ve bu yöntemlerin farmasötik preparatlara uygulanması, Doktora tezi, Ankara

DINC,E., (2002) , Spectral analysis of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations by three chemometric techniques, *Anal. Lett.*, **35**, 1021

DINC,E. ve ÜSTÜNDAĞ,Ö (2002),Chemometric resolution of a mixture containing hydrochlorothiazide and amiloride by absorption and derivative spectrophotometry. *J.Pharm. and Biomed. Anal.*, **29**, 371

DINC, E., USLU,B., ve OZKAN,S.A.( 2004) Spectral Resolution of a Binary Mixture Containing Valsartan and Hydrochlorothiazide in Tablets by Ratio Spectra Derivative and Inverse Least Square Techniques”*Analytical Letters*, **37**, 693

DINC, E., BALEANU, D., USTUNDAG, O., ABOUL-ENEIN, H. Y.(2004) Continuous wavelet transformation applied to the simultaneous quantitative analysis of two-component mixtures. *Pharmazie.*, **59(8)**: 618

DINC, E., BALEANU, D.,(2004), Application of the wavelet method for the simultaneous quantitative determination of benazepril and hydrochlorothiazide in their mixtures, *Journal of AOAC International* **87(4)**: 834

DINC, E., BALEANU, D.,(2002), Spectrophotometric quantitative determination of cilazapril and hydrochlorothiazide in tablets by chemometric methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **30(3)**: 715

- DINC, E. ,BALEANU, D. and USTUNDAĞ, O. (2003), An approach to quantitative two-component analysis of a mixture containing hydrochlorothiazide and spironolactone in tablets by one-dimensional continuous daubechies and biorthogonal wavelet analysis of UV-spectra, *Spectroscopy Letters*, **36**:341
- DINC, E. USTUNDAĞ, Ö. (2003) , Spectrophotometric quantitative resolution of hydrochlorothiazide and spironolactone in tablets by chemometric analysis methods, *IL Farmaco*, **58**, 1151
- DINC, E. veUSTUNDAG, O.( 2005) , Application of multivariate techniques to HPLC data for the quantitative analysis of binary mixture of hydrochlorothiazide and losartan in tablets, *Chromatographia* , **61(5-6)** , 237
- DINC, E. ve BALEANU, D. (2005), Bivariate and multivariate spectral resolution of a mixture of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide in tablets by using linear regression lines, *Revista de Chimie*, **56(9)**:937
- EL-GINDY, A., ASHOUR, A., ABDEL-FATTAH, L., SHABANA, M. M.(2001). Application of LC and HPTLC-densitometry for the simultaneous determination of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide. *J Pharm Biomed Anal.*, **25(2)**: 171
- EL-GINDY, A., ASHOUR, A., ABDEL-FATTAH, L., SHABANA, M. M.(2001). Spectrophotometric determination of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide in binary mixture using second derivative, second derivative of the ratio spectra and chemometric methods. *J Pharm Biomed Anal.*, **25(2)**: 299



- EL-GINDY, A., ASHOUR, A., ABDEL-FATTAH, L., SHABANA, M.  
M.(2001), Spectrophotometric and HPTLC-densitometric determination of lisinopril and hydrochlorothiazide in binary mixtures. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **25**, 923
- ERK, N. (1999), Determination of active ingredients in the pharmaceutical formulations containing hydrochlorothiazide and its binary mixtures with benazepril hydrochloride, triamterene and cilazapril by ratio spectra derivative spectrophotometry and Vierordt's method. *J Pharm Biomed Anal.* **20(1-2):155**
- ERK, N. (2002). , Simultaneous determination of fosinopril and hydrochlorothiazide in pharmaceutical formulations by spectrophotometric methods, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **27:901**
- ERK, N. (2003), Application of first derivative UV- spectrophotometry and ratio derivative spectrophotometry for the simultaneous determination of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide. *Pharmazie.*, **58(11):796**
- ERK, N. (2003), Three new spectrophotometric methods applied to the simultaneous determination of hydrochlorothiazide and irbesartan. *Pharmazie.*, **58(8): 543**
- ERTURK, S., CETIN, S. M., ATMACA, S. (2003). Simultaneous determination of moexipril hydrochloride and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33(3): 505**
- FERRARO, M. C., CASTELLANO, P.M., KAUFMAN, T. S. (2003). Chemometric determination of amiloride hydrochloride, atenolol, hydrochlorothiazide and timolol maleate in synthetic mixtures and pharmaceutical formulations. *Pharmazie.*, **58(11): 796**

- FERRARO, M.C., CASTELLANO, P.M., KAUFMAN, T.S. (2002),  
Simultaneous determination of amiloride hydrochloride and  
hydrochlorothiazide in synthetic samples and pharmaceutical formulations by  
multivariate analysis of spectrophotometric data, *J.Pharm.Biomed. Anal.*,  
**30**,1121
- GÜNDÜZ, T. (1988) *Enstrümental Analiz kitabı* Gazi Büro Kitabevi. Ankara.
- HERTZOG, D. L., MC CAFFERTY, J. F., FANG, X., TYRRELL, R. J., REED,  
R. A.(2002). Development and validation of a stability-indicating HPLC  
method for the simultaneous determination of losartan potassium,  
hydrochlorothiazide, and their degradation products.  
*J. Pharm. Biomed. Anal.*, **30(3)**: 747
- HILLAERT, S., DE GRAUWE, K., VAN DEN BOSSCHE, W.( 2001).  
Simultaneous determination of hydrochlorothiazide and several inhibitors of  
angiotensin-converting enzyme by capillary electrophoresis. *Chromatogr A.*,  
**924(1-2)**: 439
- HILLAERT, S., VAN DEN BOSSCHE, W. (2003). Simultaneous determination  
of hydrochlorothiazide and several angiotensin-II receptor antagonists by  
capillary electrophoresis. *J. Pharm Biomed Anal.*, **31(2)**: 329
- KARGOSHA, K., SARRAFI, A. H. (2001). Spectrophotometric simultaneous  
determination of triamterene and hydrochlorothiazide in triamterene-H  
tablets by multivariate calibration methods. *J.Pharm Biomed Anal.*,  
**26(2)**: 273
- KARTAL, M., ERK, N.(1999). Simultaneous determination of  
hydrochlorothiazide and amiloride hydrochloride by ratio spectra derivative  
spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. *J.Pharm  
Biomed Anal.*, **19(3-4)**:477

- KAYAALP, S.O.(1998). *Rasyonel ve Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*  
421, Hacettepe Taş Kitapçılık ,Ankara
- KOWALCZUK, D., HOPKALA, H. (2004). Application of derivative spectrophotometry for simultaneous determination of quinapril and hydrochlorothiazide in the combination tablets. *J.AOAC Int.*, **87(4)**: 847.
- LEVILLAIN, P., FOMPEYDIE, D. (1986). Spectrophotometric Derivee, Analysis.,**14**:1
- THE MERCK INDEX (1996), An Encyclopedia of Chemicals, Drugs&Biologicals Twelfth Edition, Pul, Merck Resarch Lab. USA
- ONUR, F., YUCESoy, C. (1983). Türev Spektrofotometrisi, *Fabad J Pharm. Sci*,**13**: 462
- OZKAN, S.A. (2001) , Simultaneous determination of losartan potassium and hydrochlorothiazide from tablets and Human Serum by RP-HPLC, *J. Liq. Chromatogr. & Rel. Technol.* , **24** : 2337
- PANDERI, I. E. (1999). Simultaneous determination of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide in tablets by second-order derivative spectrophotometry. *J. Pharm Biomed Anal.*, **21(2)**: 257.
- PANDERI, I. E., PARISS I,-POULOU, M. (1999). Simultaneous determination of benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide by micro-bore liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal.*, **21(5)**: 1017.
- RX MEDIA PHARMA, 2005 Bilgisayar paket program CD' si
- SALINAS, F., BERZAS NEVADO, J. J., ESPINOSA MANSILLA, A. (1990).A

new spectrophotometric method for quantitative multicomponent analysis resolution of mixtures of salicylic and salicylic acids. *Talanta*, **37**: 347

SATANA, E., ALTINAY, S., GÖGER, N. G., ÖZKAN, S. A., SENTURK, Z. (2001).

Simultaneous determination of valsartan and hydrochlorothiazide in tablets by first-derivative ultraviolet spectrophotometry and LC. *Pharm Biomed Anal.*, **25(5-6)**: 1009.

SHAH, S. A., RATHOD, I. S., SUHAGIA, B. N., SAVALE, S. S., PATEL, J. B. (2001). Simultaneous determination of losartan and hydrochlorothiazide in combined dosage forms by first- derivative spectroscopy and high-performance thin-layer chromatography. *AOAC Int.*, **84(6)**: 1715.

SKOOG, D. A., HOLLER, F. J., NIEMAN, T. A., (1997). *Principles of Instrumental Analysis Fifty Edition*. Çevirenler KILIÇ, E., KÖSEOĞLU, F., YILMAZ, H. (2003) *Enstrümental Analiz İlkeleri*, Bilim Yayıncılık, Ankara

USTUNDAĞ, O., DİNÇ, E. (2003). Simultaneous resolution of a binary mixture of Captopril and hydrochlorothiazide in tablets by bivariate and multivariate spectral Calibrations. *.Pharmazie.*, **58(9)**:623

WANG, Q., DING, F., LI, H., HE, P., FANG, Y. (2003). Determination of hydrochlorothiazide and rutin in Chinese herb medicines and human urine by capillary zone electrophoresis with amperometric detection. *J.Pharm Biomed. Anal.*, **30(5)**: 1507

YILDIZ, A., GENÇ, O. (1993). Ultraviyole ve görünür bölge moleküler absorpsiyon spektroskopisi. *Enstrümental Analiz*, Hacettepe Taş Kitapçılık, 43, Ankara

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler:

Adı : Tolga

Soyadı : Avşar

Doğum yeri ve tarihi : Seydişehir 04/01/1979

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Evli

Askerlik durumu : Tecilli

İletişim adresi ve telefonu : Anıt Meydanı 9/A Sultandağı /

Afyonkarahisar. 02726562422

### II- Eğitimi :

2002 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

1997 Erzurum Fen Lisesi

Yabancı dil: İngilizce

### III- Ünvanları :

Eczacı

### IV- Mesleki Deneyimi :

Serbest eczacı