



## **Parkinson Tedavisinde Kullanılan Levadopa ve Benserazid Etken Maddelerinin Yapay Sinir Ağları Yöntemi ile Tayini**

### **Determination of Levadopa and Benserazide Active Ingredients Used in Parkinson's Treatment by Artificial Neural Networks Method**

**A. Hakan Aktaş<sup>1\*</sup>**, **Damla Ezgi Barıkan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author \*: hakanaktas@sdu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 12.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 24.10.2022

Araştırma Makalesi/Research Article

DOI:10.21205/deufmd.2023257406

*Atıf şekli/How to cite:* AKTAŞ, A.H., BARİKAN, D.E.(2023). Parkinson Tedavisinde Kullanılan Levadopa ve Benserazid Etken Maddelerinin Yapay Sinir Ağları Yöntemi ile Tayini. DEUFMD, 25(74),329-337.

#### **Öz**

Bu çalışmada, tablet ilaç numunesinde bulunan levadopa ve benserazid etken maddelerinin aynı anda miktar tayinlerine hiçbir ayırma işlemi uygulanmaksızın ultraviyole görünür bölge spektroskopisi ile tayinleri gerçekleştirilmiş ve elde edilen veriler yapay sinir ağları (ANN) kemometrik yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda kullanılan yöntemi karşılaştırmak amacıyla kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS) uygulanmıştır. Yapılan çalışmada etken maddelerin saf haldeki spektrumları elde edilmiş takiben sentetik karışımları hazırlanmıştır. Bu karışımlardan elde edilen veriler ANN ile değerlendirilmiş ve yöntem piyasadan alınan tablet numunesine uygulanmıştır. Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel olarak da incelenmiş, ANN yönteminde önemli bir veri grubu olan karekök ortalama hata (RMS) verileri oldukça küçük bulunmuştur. Ayrıca hesaplanan geri kazanım değerleri oldukça yüksek, standart sapmaları ise yeterince küçüktür. Uygulanan kemometrik yöntem yardımıyla elde edilen sonuçlar son derece hızlı, basit ve güvenilir sonuçlardır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç, Levadopa, Benserazid, Yapay Sinir Ağları

#### **Abstract**

In this study, the determinations of levadopa and benserazide active ingredients in the tablet drug sample were carried out by ultraviolet visible region spectroscopy without applying any separation process at the same time and the obtained data were evaluated by artificial neural networks (ANN) chemometric method. At the end of the study, the least squares method (PLS) was applied to compare the method used. In the study, the pure spectra of the active ingredients were obtained and then their synthetic mixtures were prepared. The data obtained from these mixtures were evaluated with ANN and the method was applied to the tablet sample purchased from the market. The data obtained in the study were also analyzed statistically, and the root mean square (RMS) data, which is an important data group in the ANN method, was found to be quite small. In addition, the calculated recovery values are quite high and their standard deviations are small enough. The results obtained with the help of the applied chemometric method are extremely fast, simple and reliable results.

**Keywords:** Drug, Levadopa, Benserazid, Artificial Neural Network

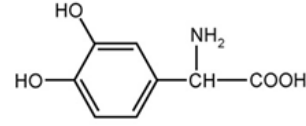
## 1. Giriş

İnsanoğlunun var olduğu günden beri hastalıklarla mücadele edilmektedir. Bu var oluş mücadelesinde oluşan her türlü hastalığın üstesinden gelebilmek için özellikle ilaç kimyası alanında çalışan bilim insanları hastalıkların tedavisinde uygun ilaçlar geliştirmeye çalışmaktadır. İlaç kimyacıları insan vücudu veya diğer sistemler üzerinde istenen bir biyolojik etkiye sahip olan bir farmasötik maddeyi tasarlamaya ve sentezlemeye çalışır. İlaç; hastalıkların teşhisi, tedavisi, korunması, cerrahi girişimlerin daha rahat yapılabilmesi ve bazı fizyolojik olayların değiştirilmesi amacıyla kullanılan kimyasal maddelerdir. Bunlar doğal olarak veya laboratuvar ortamında elde edilirler. Genellikle tedavide uygulanan ilaçların seçimi için öne sürülen en belirgin özellik, ilacın tedaviye maksimum yanıt veren kapasitede olması gerektiğidir. Bu özellik için multi disiplinler arası ortak çalışmaların öneminin olduğu açıktır. Özellikle ilaç ARGE çalışmalarında hekim, eczacı ve kimyager gibi farklı disiplinlerden bilim insanları bir arada çalışarak bu özeliği ilaç geliştirmede ön plana çıkarmaktadırlar.

James Parkinson tarafından bulunduğu kabul edilen Parkinson hastalığı ilk zamanlarda "titreyen felç" olarak ileri sürülmüş, daha sonraki uzun yıllar süren araştırmalar neticesinde bu hastalığın bir beyin hastalığı olduğu kabul edilmiştir. Genellikle yaşlanan beyinde oluştuğu bu sebeple genellikle 60 yaş üstü teşhis konulduğu ve bunun hastalarda denge bozuklukları, uyku sorunları ve deliryum gibi sendromları tetiklediği ifade edilmektedir [1].

Birçok hastalıkta, özel bir dokuya veya beynin özel bir bölümüne "iletim hatası" olur. Örneğin, Parkinson hastalığında, dopamin iletimi başka bir yerde normal işlerken, beynin özel bölümlerinde yetersizdir. Beyne dopamini taklit eden bir ilaç verilebilir. Ancak, böyle bir ilaç nöro-taşıyıcıdan çok bir hormon gibi etki eder çünkü hedefine ulaşmaya kadar vücudu dolaşmak zorundadır. Böyle bir ön ilacın en iyi bilinen örneği Levadopa'dır (Şekil 1). Levadopa nörotaşıyıcı dopamin için bir ön ilaçtır ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır. Bunun ana sebebi beyinde bu nörotaşıyıcının eksikliği nedeniyle oluşan bir durumdur [2]. Levadopa beyaz kristal bir yapıda olup bir amino asit asittir ve hücre membranı boyunca amino asitleri

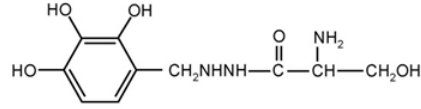
taşıyan taşıyıcı proteinler tarafından tanınır. Beyne ulaştığında, bir dekarboksilaz enzimi asit grubunu uzaklaştırır ve dopamin oluşur [3].



Şekil 1. Levadopa'nın kimyasal yapısı

Figure 1. Chemical structure of Levadopa

Benserazid, kan-beyin bariyerini geçemeyen periferik etkili bir aromatik L-amino asit dekarboksilaz veya DOPA dekarboksilaz inhibitörüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün Temel İlaçlar Listesi'nde yer almaktadır. Benserazid'in kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Benserazid'in kimyasal yapısı

Figure 2. Chemical structure of Benserazid

Çalışmamızda kullandığımız levadopa ve benserazid etken maddeleri için literatür incelendiğinde özellikle ultraviyole görünür bölge spektrofotometresi, HPLC gibi kromatografik ve yöntemler birkaç tane de elektrokimyasal metotlara rastlanılmıştır. Bunlar genel olarak etken madde tayinlerine yoğunlaşmış fakat yapay sinir ağlarının kullanıldığı yöntemle herhangi makale yayınlanmadığı gözlenmiştir. Bu sebeple bu çalışmanın literatüre önemli bir katkı sağlayacağını ümit ediyoruz. Yukarıda da ifade edildiği üzere kromatografik metotlarla özellikle HPLC gibi [5-8], spektrofotometrik [9-12] ve elektrokimyasal metotlarla [13,14] incelendikleri saptanmıştır.

Çalışmamızda uyguladığımız yapay sinir ağları metodu bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışma UV 1700 PHARMASPEC SHİMADZU spektrofotometresi kullanılarak yapılmıştır. Spektrofotometreden elde edilen veriler, yapay sinir ağları metodolojisi yöntemi ile değerlendirilmiş, sonuçlar gene güçlü bir kemometrik yöntem olan kısmi en küçük kareler kemometrik yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

## 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Spektrofotometrik çalışmada kullanılan levadopa ve benserazid maddeleri ve çözücü olarak kullanılan HCl maddesi analitik saflıkta olup bunlar Aldrich marka olup piyasadan satın alınmıştır. Bütün maddelerin hassas bir şekilde 100 mg/L'lik stok çözeltileri hazırlanmış, daha sonra bu stok çözeltiler kullanılarak diğer çözeltiler hazırlanmıştır.

## 2.2. İlaç tablet numunesi

Ticari olarak temin edilen Madopar tablet (Roche ilaç, içeriği 25 mg benserazid + 100 mg levadopa) laboratuvarında uygun şartlarda bir agat havanda ezilmiş ve buradan bir tablet ağırlığı kadar tartılmıştır. Tartılan bu kısım deneylerde çözücü olarak kullandığımız 0,1 M HCl ile çözülene kadar bir manyetik karıştırıcıda en az yarım saat karıştırılmıştır. Karıştırma işlemini takiben Whatman No. 42 süzgeç kâğıdı yardımı ile süzme işlemi yapılmış ve çözünmeden kalan tortular çözücü ile yıkanmış ve son hacimleri 100 mL olacak şekilde tamamlanmıştır. En son işlem olarak çalışılacak derişim aralığına seyreltilmiş ve analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir.

## 2.3 Yöntem

Deneylere başlamadan önce cihaz hatalarını ortadan kaldırmak için UV/Vis spektrofotometrenin kalibrasyonu yapılmıştır. Olası bir girişimi engellemek amacı ile kör çözeltiler olarak 0,1 M HCl kullanılmıştır.

## 3. Bulgular

Bu kısımda stok ilaç aktif maddelerinden levadopa için derişimleri 4–20,0 µg/mL arasında olacak şekilde ve benserazid için ise 1,0–5,0 µg/mL arasında aktif maddeler stoklardan alınarak 25 mL'lik balon jöjelere konuldu ve kalibrasyon işlemi yapılmış olan cihazımızda absorbans taramaları gerçekleştirildi. Takip eden basamakta ise, ilaç aktif maddelerinden hazırladığımız karışımların absorbans taramaları yapılarak ilaç aktif maddeleri incelendi. Son işlem basamağında ise, bölüm 2.2'de anlatıldığı şekilde hazırlanan ticari ilaç tablet numunesinin analizleri yapıldı.

### 3.1 Kalibrasyon setinin hazırlanması

Yapay sinir ağları ve bu yöntemi karşılaştırmak için uyguladığımız kısmi en küçük kareler kalibrasyon işlemleri için çözücümüz 0,1 M HCl içerisinde benserazid için 1,0–5,0 µg/mL, levadopa için ise 4–20,0 µg/mL derişim

aralıklarında her iki etken maddeyi içerecek şekilde 15 farklı simetrik bir kalibrasyon seti hazırlandı. Simetrik kalibrasyon seti hazırlanmasının amacı iki etken maddenin birbirini üzerindeki etkilerini görmek amacıyla. Çalışılan set Tablo 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Levadopa ve benserazid için kalibrasyon seti.

**Table 1.** Calibration set for levadopa and benserazid.

Levadopa (µg/mL)	Benserazid (µg/mL)
1	4
2	8
3	12
4	16
5	20
1	10
2	10
3	10
4	10
5	10
2,5	4
2,5	8
2,5	12
2,5	16
2,5	20

### 3.2 Spektral koşulların optimizasyonu

Deneylerde kullanılan çözücüde çözülen levadopa ve benserazid aktif maddelerinin ve bunların oluşturduğu karışımın alınan spektrumu Şekil 3'de gösterilmiştir. Şekilden de kolayca görüldüğü üzere, çalışılan ilaç aktif maddeler neredeyse birbirine yakın dalga boyu aralıklarında absorbans vermektedirler. Bu karışıklıktan dolayı bu iki ilaç aktif maddesi klasik spektroskopik yöntemlerle bir arada tayinleri mümkün değildir. Bu nedenle bu iki ilaç

aktif maddesinin analizinde güçlü bir yöntem olan yapay sinir ağları ve karşılaştırma yapmak amacı ile de kısmi en küçük kareler yönteminin uygulanmasına karar verilmiştir.

### 3.3 Yapay sinir ağları kemometrik yöntemi (ANN)

Yapay sinir ağları uygulaması lisansı üniversitemizde bulunan MATLAB R2013b ile, en küçük kareler uygulaması ise lisansı elimizde olan Minitab 2016 programları ile yapılmıştır. MATLAB içindeki programda logistik fonksiyon seçilmiştir. Bunun nedeni spektroskopik verilerin programdaki diğer fonksiyonlara uymamasıdır. Uygulamada, karışım veri setinden elde edilen veriler kalibrasyon ve test veri seti olmak üzere iki matrise ayrılmış sonra tekrar kendi içerisinde giriş ve çıkış verileri olarak iki ayrı gruba bölünmüştür. Spektrofotometreden elde edilen veriler çok farklı değer aralığına sahip olduğundan, normalize edilmiştir [15].

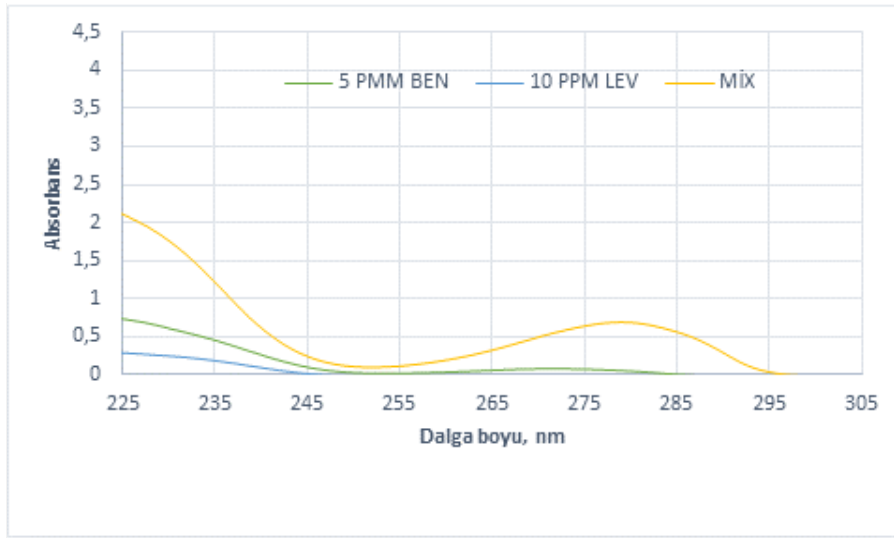
$$X_N = 0,1 + \frac{0,8(X - X_{min})}{(X_{max} - X_{min})} \quad (1)$$

(1) formülündeki  $X_N$  değeri kurulan yapay sinir ağları metodolojisinde veri çıkışında alınan sayısal değerlerin normalize edilmiş halleridir. Burada  $X$  değişken orijinal değerleri,  $X_{max}$  ve  $X_{min}$  ise değişkenleri göstermektedir.

Çalışmanın bu kısmında yapay sinir ağlarında yukarıda Tablo 1'de görülen değerlerin yapılan ölçümlerinden elde edilen verilere normalizasyon işlemi yapılmıştır. Yine bu aşamada karışımların ölçüm değerleri normalize edilmiştir. Elde ettiğimiz veri topluluğundan 301 veri alınmış ve yapay sinir ağları metodolojisi oluşturulmuştur. Bu verilerin 270 tanesini metodun eğitime bölgesine, kalan 31 tanesini de test bölgesine yerleştirilerek yapay sinir ağı çalıştırılmış ve ilaç aktif maddeleri arasında en iyi korelasyonu veren yapay sinir ağı seçilmiştir. Elde edilen yapay sinir ağlarının doğruluğunu gösteren en iyi parametre RMS (karekök ortalama hata) olduğundan bu değerler aşağıda verilen (2) formülü ile hesaplanmıştır.

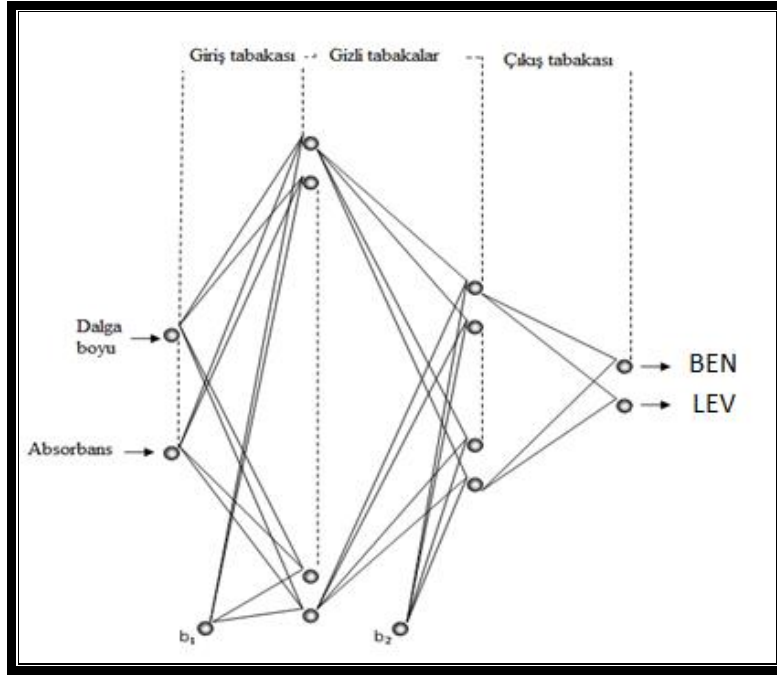
$$RMS = \sqrt{0,5 N^{-1} \sum_{i=1}^N (X'_1 - X_1)^2} \quad (2)$$

Burada  $N$  test verileri toplamını ve  $X'_1$  ise bulunması gereken değeri göstermektedir. Şekil 4'de de görüldüğü gibi, çalışılan yapay sinir ağları metodolojisi absorpsiyon değerleri, dalga boyları giriş verileri olarak ilaç aktif maddelerinin derişimleri de çıkış değerleri olarak kullanılmıştır.



Şekil 3. 0,1 M HCl içinde benserazid (5 ppm) ve levodopa (10 ppm) ile bu iki bileşiğe karşılık gelen karışımın absorpsiyon spektrumları

Figure 3. Absorption spectra of benserazid (5 ppm) and levodopa (10 ppm) in 0.1 M HCl and the corresponding mixture of these two compounds



Şekil 4. Çalışmada oluşturulan yapay sinir ağı yönteminin şematik gösterimi

Figure 4. Schematic representation of the artificial neural network method created in the study

### 3.4 Metodun validasyonu

Uygulanan yöntem hazırlanmış karışımların derişimlerin tahmin edilmesinde başarılı bir şekilde yapıldı. Tekrarlanabilir, hassas ve doğru sonuçlar elde edildi. Elde edilen sonuçlar tablolar halinde. Tablo 3 ve Tablo 4 ve Tablo 5’de geri kazanma, ortalamalar ve standart sapmalar gün içi ve günler arası olarak verildi.

Deneyisel çalışmada elde edilen veri topluluğu çeşitli yapay sinir ağı oluşturmak için (1) formülü kullanılarak normalize edilmesinin nedeni, oluşturulan çeşitli yapay sinir ağlarından en doğru ve tekrarlanabilir sonuçlara erişmektir. Tablo 2’ de de çalışılan yapay sinir ağı ve RMS değerleri verildi.

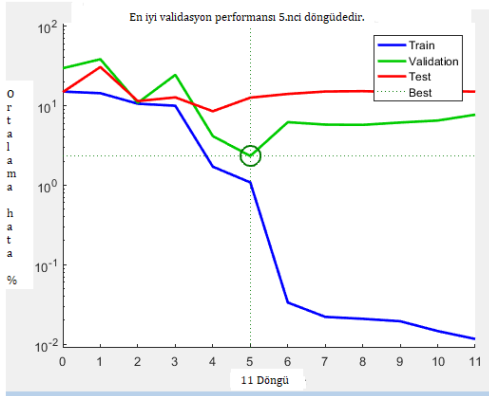
Programda uygulanan train ve test işlemlerinden hemen sonra hesaplanan RMS değerleri kullanılarak oluşturulan network’ ün gizli elemanları ve gizli tabakalarının sayısı hesaplandı. Tablo 2’ de verilen RMS değerleri değerlendirilerek NN 301-9-2-2 modeli 9 nöronlu gizli tabakası 2 nöronlu 2 çıkış tabakası ile en iyi değerleri verdiği gözlemlendi ve bu model

benserazid ve levodopa’nın derişimlerini tahmin etmek için kullanıldı.

Şekil 5’de önerilen model olan NN 301-9-2-2 ‘den benserazid ve levodopa’nın tahmin edilen derişim değerleri için elde edilen program çıktısı, şekil 6’da ise hedeflenen veri setlerinin gene program çıktılarının grafiksel gösterimi görülmektedir. Şekil 6’dan da açıkça görüldüğü gibi  $R^2$  değerleri sırasıyla 0,9907; 0,9902 ve 0,9853 olup yüksek korelasyon göstermektedirler. Bilindiği üzere  $R^2$  değerlerinin bire yakın olması tahmin sonuçların çalışılan modelden hesaplanan gerçek değerlerle uyum içinde olduğunun önemli bir göstergesidir.

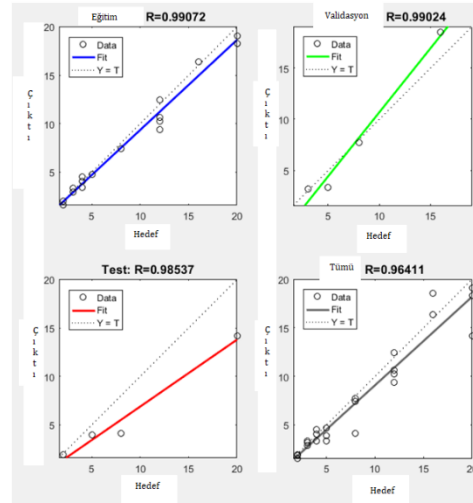
Tablo 3’de de görüldüğü gibi önerilen NN 301-9-2-2 modeli için ortalamaların üzerinde geri kazanımlar elde edilmiştir. Bu da önerilen modelin doğru ve hassas bir şekilde çalıştığının bize bir göstergesidir.

Tablo 4 ve Tablo 5’de ise etken maddelerin gün içi ve günler arası doğruluk ve kesinlik değerleri verilmiştir. Bulunan sonuçların tatminkâr olduğu ifade edilebilir.



Şekil 5. NN 301-9-2-2 modelinden bulunan program çıktısı

Figure 5. Program output found from model NN 301-9-2-2



Şekil 6. Training, validasyon ve test verilerinin R değerlerini gösteren program grafikleri

Figure 6. Program graphs showing the R values of training, validation and test data

Tablo 2. Oluşturulan yapay sinir ağları ve RMS değerleri.

Table 2. Created artificial neural networks and RMS values.

Model	RMS değerleri		
	Eğitim	Validasyon	Test
NN 301-2-2-2	0,19	0,47	0,63
NN 301-3-2-2	0,17	0,42	0,48
NN 301-4-2-2	0,11	0,94	0,48
NN 301-5-2-2	0,19	0,87	0,30
NN 301-6-2-2	0,47	0,39	0,41
NN 301-7-2-2	0,86	0,81	0,43
NN 301-8-2-2	0,28	0,20	0,73
<b>NN 301-9-2-2</b>	<b>0,10</b>	<b>0,23</b>	<b>0,12</b>
NN 301-10-2-2	0,57	0,71	0,85

**Tablo 3.** Çalışılan karışımların geri kazanım değerleri.**Table 3.** Recovery values of the studied mixtures.

Karışım (µg/mL)		Bulunan (µg/mL)		Geri kazanım (%)	
Benserazid	Levodopa	Benserazid	Levodopa	Benserazid	Levodopa
2,0	12,0	2,01	12,01	100,50	100,08
2,0	16,0	2,01	16,00	100,50	100,00
2,0	20,0	1,99	19,99	99,50	99,95
3,0	8,0	3,00	7,99	100,00	99,87
3,0	12,0	3,01	11,98	100,33	99,83
3,0	20,0	3,02	19,98	100,67	99,90
4,0	8,0	4,02	8,01	100,50	100,12
4,0	12,0	4,00	12,00	100,00	100,00
4,0	20,0	3,99	19,99	99,75	99,95
5,0	8,0	5,00	8,00	100,00	100,00
5,0	12,0	5,01	12,02	100,20	100,17
5,0	20,0	4,99	19,99	99,80	99,95
<b>Ort.</b>				100,14	99,98
<b>SD.</b>				0,36	0,09

**Tablo 4.** ANN yönteminin uygulanmasıyla Benserazid ve Levodopa etken madde miktar analizleri için kesinlik ve doğruluk sonuçları. Gün içi (n=6).**Table 4.** Precision and accuracy results for Benserazid and Levodopa active ingredient quantification analysis by application of the ANN method. Intraday (n=6).

Konulan (µg/mL)		Benserazid					
Benserazid	Levodopa	Bulunan	SS	%BSS	%BH	%GK	
2	8	1,99	0,55	0,01	-0,18	99,81	
3	12	3,03	2,11	0,02	1,15	101,15	
4	16	3,98	1,04	0,01	-0,32	99,67	
					$\bar{x}$	100,21	
					SS	0,81	
					BSS	0,01	
					LOD	2,69	
					LOQ	8,15	
Levodopa							
		Bulunan	SS	%BSS	%BH	%GK	
		8,01	0,25	0,01	0,05	100,05	
		11,98	0,21	0,01	-0,16	99,83	
		16,01	0,18	0,01	0,08	100,08	
					$\bar{x}$	99,99	
					SS	0,13	
					BSS	0,01	
					LOD	0,44	
					LOQ	1,36	

**Tablo 5.** ANN yönteminin uygulanmasıyla Benserazid ve Levadopa etken madde miktar analizleri için kesinlik ve doğruluk sonuçları. Günler arası (n=6).

**Table 5.** Precision and accuracy results for Benserazid and Levadopa active ingredient quantification analysis by application of the ANN method. Between days (n=6).

Konulan ( $\mu\text{g/mL}$ )		Benserazid					
BEN	LEV	Bulunan	SS	%BSS	%BH	%GK	
2	8	2,02	0,37	0,01	0,97	100,97	
3	12	2,30	0,12	0,01	-0,26	99,73	
4	16	3,99	0,30	0,01	-0,13	99,86	
						$\bar{x}$	100,19
						SS	0,68
						BSS	0,01
						LOD	2,24
						LOQ	6,81
Levadopa							
		Bulunan	SS	%BSS	%BH	%GK	
		7,97	0,25	0,01	-0,27	99,72	
		11,97	0,21	0,01	-0,25	99,75	
		15,97	0,18	0,01	-0,17	99,82	
						$\bar{x}$	99,76
						SS	0,05
						BSS	0,01
						LOD	0,16
						LOQ	0,50

GK: % Geri kazanım; BSS : % Bağıl standart sapma ; SS: Standart sapma ; BH: % Bağıl hata;  $\bar{x}$  .Ortalama

### 3.5 Ticari tablet numunesine yapay sinir ağları yönteminin uygulanması

Bölüm 2.2'de açıklandığı gibi tablet numunesi hazırlandı ve 6 tekrarlı sonuçlar hesaplanarak Tablo 6'da verildi. Bu değerleri elde etmek için yapay sinir ağları yöntemi ile elde ettiğimiz önerilen model olan **NN 301-9-2-2'**den yararlanıldı. Aynı tabloda Yapay sinir ağları yöntemini karşılaştırmak için yapılan kısmi en küçük kareler kalibrasyon (PLS) sonuçları da verildi. Sonuçlar irdelendiğinde yapay sinir ağları yönteminin benserazid ve levadopa ilaç aktif maddelerinin tayininde kısmi en küçük kareler yöntemine kıyasla daha hassas sonuçlar verdiği gözlemlendi. Bu da uygulanan yöntemin doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiğinin bir göstergesi olarak ifade edilebilir.

**Table 6.** Tablet numunesindeki ilaç aktif maddelerinin ANN ve PLS yardımıyla analiz sonuçları.

**Table 6.** Analysis results of the active pharmaceutical ingredients in the tablet sample with the help of ANN and PLS.

Yöntem	Benserazid	Levadopa
ANN	25,01 $\pm$ 0,01	99,99 $\pm$ 0,02
PLS	24,78 $\pm$ 0,06	99,82 $\pm$ 0,04

### 4. Tartışma ve Sonuç

Yapılan bu çalışmada aynı anda miktar tayinleri spektroskopik yöntemlerle yapılamayan ilaç aktif maddelerine yapay sinir ağları yönteminin uygulaması yapıldı. Uygulanan yöntem ile hassas, doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edildi. Çalışılan yöntem ile herhangi bir ön ayırma işlemi uygulamaksızın ticari ilaç tabletlerinde sonuç alınabileceği ve sonuçların



karşılaştırılabileceği belirlendi. Sonuç olarak Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlardaki levodopa ve benserazid aktif maddelerinin önerilen bu yöntemle başarılı bir şekilde uygulama alanı bulacağı ifade edilebilir.

### 5. Discussion and Conclusion

In this study, the artificial neural network method was applied to the active pharmaceutical ingredients, which could not be simultaneously quantified by spectroscopic methods. Precise, accurate and reproducible results were obtained with the applied method. It was determined that with the method studied, results could be obtained in commercial drug tablets without applying any pre-separation process and the results could be compared. As a result, it can be stated that the active substances of levodopa and benserazid in the drugs used in the treatment of Parkinson's will find successful application with this proposed method.

### 6. Etik kurul onayı ve çıkar çatışması beyanı

Hazırlanan makalede etik kurul izni alınmasına gerek yoktur.

Hazırlanan makalede herhangi bir kişi/kurum ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Teşekkür

Yapılan bu yüksek lisans çalışmasını deneysel olarak sürdürmemize izin veren Süleyman Demirel Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölüm Başkanlığına en içten dileklerimizle teşekkür ederiz.

### Kaynakça

- [1] Cheng, F. K. 2017. The use of acupuncture in patients with Parkinson's disease. *Geriatric Nursing*, 38(4), 302-314. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2016.11.010
- [2] Graham, P., 2013. An Introduction to Medicinal Chemistry. Çeviri Editörü Gürsoy, V.A., Bilim Yayınları, Ankara.
- [3] Bhatnagar, P., Vyas, D., Sinha, S.K., Gajbhiye, A. 2017. HPLC Method for Estimation of Drug Release of Entacapone, Levodopa and Cardidopa Tablets. *International Journal of Pharmaceutical and Research*. 8(4), 1734-1743. DOI: 10.13040/ IJPSR.0975-8232.8(4). 1734-43
- [4] <https://en.wikipedia.org/wiki/Benserazide>
- [5] Grange, S., Holford, N. H., Guentert, T. W., 2001. A pharmacokinetic model to predict the PK interaction of L-dopa and benserazide in rats. *Pharmaceutical research*, 18,(8),1174-1184. DOI: 10.1023/a:1010935228654
- [6] Grossi, G., Bargossi, A., Lippi, A., Battistoni, R., 1987. A fully automated catecholamines analyzer based on cartridge extraction and HPLC separation. *Chromatographia*, 24(1), 842-846. DOI: 10.1016/s0021-9673(01)83578-0
- [7] Wollmer, E., Klein, S., 2017. Development and Validation of a Robust and Efficient HPLC Method for the Simultaneous Quantification of Levodopa, Carbidopa, Benserazid and Entacapone in Complex Matrices. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 20, 258-269. DOI: 10.18433/J3K923
- [8] Ahmad, M.Z., Hamid K.A., Effendi T.J.B. 2012. "A validated high-performance liquid chromatographic method for the determination of levodopa in rat plasma & its application in pharmacokinetic studies". *IEEE Symposium on Business, Engineering and Industrial Applications*, 134-139. DOI: 10.1109/ISBEIA.2012.6422854
- [9] Ertokuş, P. G., Mermertas, Z., Akkaya, A. M., 2018. Application of chemometric methods to quantitative analysis of drugs used in parkinson's disease. *SF Journal Of Pharmaceutical and Analytical Chemistry*, 1, 2, 1-8. ISSN: 2643-8178
- [10] Patil, V. P., Devdhe, S. J., Kawde, R. V., Kulkarni, V. S., Nagmoti, V. J., Patil, R. D., Kale, S. H., 2012. Novel spectrophotometric determination of levodopa with ninhydrin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 2, 711-713. ISSN: 0975-1491
- [11] Szyrwiol, L., Pap, J. S., Malinka, W., Szewczuk, Z., Kotynia, A., Brasun, J., 2013. Interactions of anti-Parkinson drug benserazid with Zn (II), Cu (II), Fe (II) ions. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 76, 36-43. DOI:10.1016/ j.jpba. 2012.11.032
- [12] Uslu B, Özkan SA, 2002. Determination of binary mixtures of levodopa and benserazid in pharmaceuticals by ratio-spectra derivative spectrophotometry. *Analytical Letters*, 35(2): 303-314. DOI: 10.1081/AL-120002531
- [13] Zapata-Urzua C, Perez-Ortiz M, Bravo M, Olivieri AC, Alvarez-Lueje A, 2010. Simultaneous voltametric determination of levodopa, carbidopa and benserazid in pharmaceuticals using multivariate calibration. *Talanta*, 82: 962- 968. DOI: 10.1016/j.talanta.2010.05.071
- [14] Savan Kuyumcu E, Erdoğan G, 2017. Simultaneous determination of levodopa and benserazid using poly(3-methylthiophene) and a multi-walled carbon nanotube sensor. *Journal of Solid-State Electrochemistry*, 21(8): 2209-2217. DOI: 10.1007/s1008-0173549-8
- [15] Aktaş A.H, Yaşar S, 2004. Potentiometric titration of some hydroxylated benzoic acids and cinnamic acids by artificial neural network calibration, *Acta Chimica Slovenica*, 51, 273-282.