

Türkiye'nin Doğal Anorganik Hidrokolloidlerinin Adsorpsiyon özellikleri üzerinde araştırmalar*

Study on the Adsorption Properties of Natural Anorganic Hidrokolloids of Turkey

Enver İZGÜ**

Nevin ÇELEBİ***

Killer, anorganik hidrokolloidlerin alüminyum silikat türevleridir. Farmasötik teknolojide dahilen ve haricen ilaç şekillerinin hazırlanmasında yararlanılmaktadır. Dahilen süspansiyonlarda; süspansiyon oluşturucu, dayanıklılığı artırıcı, emülsiyonlarda ise emülsiyon oluşturucu olarak kullanılırlar. Bağırsak enfeksiyonlarında kullanılan ilaç şekillerinin formüllerinde yer alırlar. Diare, kusma, mide bulantısı ve karın ağrısı gibi belirtiler gösteren bağırsak enfeksiyonlarında kaolin ve kil, bakteri ve toksinleri adsorbe ederler. Asırlar boyunca kaolin bağırsakta adsorpsiyon yapabilen preparatların hazırlanmasında ve bağırsakta adsorpsiyon yapabilen preparatların hazırlanmasında ve bağırsak enfeksiyonları tedavisinde kullanılmıştır.(1,2).

Bu araştırmada, doğal kaynaklarımızın farmasötik teknolojide, intestinal adsorban preparatların hazırlanmasında değerlendirilmesi çalışılmıştır.

Çalışmalarımızda etken madde olarak kodein fosfatı seçtik. Çünkü piyasa araştırmalarımızda ve Dünya Sağlık Teşkilatı teknik raporlarında (3) bu tip preparatlarda etken madde olarak kodein tavsiye edilmektedir.

Redaksiyona verildiği tarih: 30 Ocak 1981.

* Ecz. Nevin Çelebi tarafından Farmasötik Teknoloji Kürsüsünde (Kürsü başkanı Prof. Dr. Enver İzgü) hazırlanmış olan "Türkiye'nin Doğal Anorganik Hidrokolloidlerinin Adsorpsiyon Özelliklerinin İncelenmesi" isimli Doktora Tezinin özetidir. Sınav tarihi: Haziran 1980.

** Farmasötik Teknoloji Kürsüsü Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

Kodein afyon alkaloidlerinden fenantrenik ve izokinoleik halkalarını birlikte taşıyan alkaloidlerdendir. Morfinin metil türevidir. Antitüssif etkisi diğer opium alkaloidlerine göre fazladır. Solunum yollarındaki yerel tahrişi giderir ve kuru öksürüğü yatıştırır (4, 5).

Opium alkaloidleri kalın bağırsakta spazm yapar ve itici peristaltik hareketleri inhibe ederek antidiyareik etki yaparlar (6). Kodein 10-30 mg dozda günde 3-4 kez verilmek üzere antidiyareik olarak kullanılır (7).

Kodein alışkanlık (bağımlılık) yapma yeteneği yönünden morfine göre daha düşük etkilidir ve daha az toksiktir.

Biyoyararlılık üzerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, katı adsorbanların, adsorpsiyon özelliklerinden dolayı bazı ilaçların biyoyararlılığını azalttığı saptanmıştır (8, 9, 10, 11, 12).

Araştırmamızda, bütün bu noktalardan hareketle Türkiye'de bulunan anorganik hidrokolioidlerin, kodein fosfata adsorpsiyon açısından etkileşmesini inceleyerek antidiyareik bir süspansiyonda kullanılma olasılığını araştırmaya çalıştık.

DENEYSEL KISIM MATERYAL

Anadolunun, çeşitli yörelerinden, özellikle eskiden beri halk arasında baş kili, lekeci kili, çamaşır kili olarak bilinen (13) kil örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Kil örneklerinin alındığı yerler Tablo I'de gösterilmiştir.

Araç ve Gereçler: Araştırmamızda, spektrofotometre (Pye unicam SP 8-100), pH metre (Beckman H 4), Manyetik karıştırıcı (Hedolph, type MR 2), Emülsiyon homojenizatörü (Ultra-turrax, karl kolb T 45), Havalı etüv (Ender, seri M. E., Tip E. Ü.Ç, Etüv (Heraus F T 420), Analitik terazi (Mettler H 10), üstten kefeli terazi (Mettler, P 1200), Santrifüj (Hettich, Rotafix I), Toplu değirmen (Erweka AR 400), Çalkalama aleti (ILM Labor Vebor teknik), Liyofilizator (Virtis Mod. No: 10-146 MR-BA), Civa penetrasyon Porozimetresi (American Inst Com).

Çalışmamızda aşağıdaki farmasötik kalitede maddeler kullanılmıştır.

Sodyum karbonat, hidroklorik asit, amonyum klorür, amonyak, glasiyal asetik asit. sodyum hidroksil, amonyum asetat, metilen mavi-

Tablo I. Örneklerin Alındığı Yörelere

Örnek No	Konumu	Renk
1	Tokat, Reşadiye, Koçpınar köyü, Kuru dere mevki	Bej
2	Kırşehir, Mucur, Karakuyu köyü	Küf yeşili
3	Eskişehir, Mihaliççık	Yeşil
4	Nevşehir, Gülşehir, Gümüşkent, Sarp deresi, killik mevki	Koyu yeşil
5	Yozgat, Kadışehri, Gümüşdeğın köyü	Koyu bej
6	Sinop, Gerze, Yumak köyü	Koyu bej
7	Bolu, Ilıca Köyü	Koyu bej
8	Denizli, Karakurt köyü, Killik mevki	Beyazımsı açık bej
9	Denizli, Buldan, Bozalan köyü, İğdeli kuyu mevki	Açık bej
10	Denizli karahayıt köyü, Akdere mevki	Küf yeşili
11	Gaziantep, Sammazeresi köyü	Kahverengi
12	Ankara, Polatlı, İçiler istasyonu	Yeşil
13	Malatya, Kil tepe	Açık bej

si, fosforik asit, pirimer sodyum fosfat, Sodyum klorür, Boraks, Kaolin (NF V. Carter Products, NC. New York), Bentonit (USP XIX), Kodein fosfat (TMO T.F. 1974).

Çalışmada kullanılan kodein fosfat, TMO'dan alınmıştır. Deneylerde kullanılmadan önce maddenin istenilen kimyasal yapıda ve saflıkta olup olmadığının kontrolü için infrared IR spektrumu alınarak standarta uygunluğu saptanmıştır.

YÖNTEM

Killer içerdikleri kirliliklerden suda çökeltme yöntemi ile arıtıldı. Sonra kurutulup, toplu değirmende toz edildi. Kurutma işlemi mi etüvde 90°C'de 4-5 günde tamamlandı. Kurutma müddetini kısaltarak daha ekonomik ve rantabl bir yöntem uygulayabilmek için araştırmalarımız sonunda liyofilizasyon işlemi tatbik ettik. Ayrıca killerin yüzey alanını en iyi şekilde saptayabilmek için de liyofilizasyon ile kurutulmuş olması kolaylık sağladı. Literatürde de görüldüğü gibi liyofilize edilen kilin yüzey alanı, liyofilize edilmeden kurutulmuş elde edilenden daha fazla olarak saptanmıştır (14). Yüzey alanının artması ile adsorpsiyon özelliğinin artması dışında liyofilize kilin suda derhal dağılmakta ve daha iyi bir süspansiyon oluşturduğuda saptandı.

Liyofilizasyon için kil süspansiyonu, özel paslanmaz çelik tepsi- lere yüksekliği 1.5 cm olacak şekilde (300 ml) dolduruldu. Liyofilizasyon aletinde -10°C de dondurularak, 0.05 torr basınç altında kurutuldu.

Alınan Örneklerin Kil olup Olmadıklarının Saptanması:

Alınan örneklerin kil olup olmadıklarının saptanması için BP 1973'ün Bentonit ve kaolin için vermiş olduğu tanıma yöntemleri uygulandı (15).

Alkalinite Testi: BP 1973'ün (15) öngördüğü şekilde % 2'lik a/h lık sulu süspansiyonlarında yapıldı.

Şişme Değerlerinin Saptanması: Liyofilize edilerek kurutulan killere, liyofilize edilmeden kurutulan (etüvde kurutulan) killerin şişme özellikleri BP 1973'e (15) göre saptandı.

üzerinde çalıştığımız kil örneklerinin adsorpsiyon özelliklerini inceleyerek tarama yapmak için katyonik bir boya olan metilen ma-

visi ile kullanıldı, başta hazırlanan çözeltinin rengi ile adsorbe olduktan sonra kalan çözeltinin rengi arasındaki fark saptandı.

Kodein Fosfatın Killer Tarafından Adsorpsiyonu: Adsorpsiyon deneylerinden önce kodein fosfatın standart doğruları çizildi. Adsorpsiyon deneyleri farklı pH ortamlarda yapıldığından bu ortamlarda da standart doğrular çizildi.

Çizilen standart doğruların "En küçük kareler yöntemi"ne göre doğru denklemleri bulunup determinasyon katsayıları, % 95 olasılıklı güven aralıkları hesaplandı (Tablo II).

Tablo II. Kodein fosfatın farklı ortamlardaki standart doğrularına ait regrasyon sabiteleri.

Ortamı	Eğim \pm güven aralığı (m) P 0.05	Kesişme \pm güven aralığı (n) P 0.05	(x) r^2
Su (a,b)	0.250 \pm 0.0586	—	0.999
pH: 1.2 (a,b)	0.253 \pm 0.000777	—	1.00
pH: 3.2	0.246 \pm 0.00359	-0.00184 \pm 0.00145	1.00
pH: 5.2 (a,b)	0.234 \pm 0.0120	—	0.993
pH: 7.2 (a,b)	0.249 \pm 0.00273	—	1.00
pH: 9.2 (a,b)	0.277 \pm 0.00427	—	0.999

(a) Ortamlarında kodein fosfatın standart doğrusu orjinden geçtiği için, eğimleri yeniden hesaplandı ve eğimlerin % 95 olasılıklı güven aralıkları bulundu.

(b) Her veri 3 deneyin ortalamasıdır.

(x) Determinasyon katsayısı

Killerin Kodein Fosfatı Adsorbe Edebilme Yeteneklerinin Ölçülmesi: Kodein fosfatın en düşük konsantrasyonu ml'sinde 2.5 mg ve en yüksek konsantrasyonu ml'sinde 5.5 mg kodein baz içeren 7 farklı konsantrasyonlardan çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden 10'ar ml alarak santrifüj tüplerine kondu, üzerlerine 0.2 g 110°C'de kurutulmuş kil yavaş yavaş ilave edildi. Oda sıcaklığında çalkalama aletinde 3 saat çalkalandı. Dengeye ulaşmak üzere adsorpsiyon olayı için yapılan ön denemelerle 3 saat yeterli görüldü. Daha sonra santrifüje (3000 devirçdak da) edildi. Tüplere üstteki berrak kısım alınarak uygun seyreltmeler yapıp 284 nm de adsorpsiyondan sonra kodein fosfatın absorbans değerleri ölçülerek konsantrasyon tayin edildi (16, 17).

[H⁺] Konsantrasyonunun etkisi ilaçların mide, bağırsak kanaldan emilmesinde önemli bir faktördür. Bundan ötürü, kodein fos-

fatin değişik pH ortamlarında killer tarafından adsorpsiyonunu inceledik.

Farklı pH'daki tamponlar (pH: 1.2-3.2-5.2-7.2-9.2) içinde kodein fosfat çözeltileri hazırlandı. Deneyler, adsorpsiyon deneyleri sonunda saptanan en yüksek adsorpsiyon özelliği olan 2 nolu kil ile en az adsorpsiyon özelliği gösteren 3 nolu kil ve Bentonit USP ile farklı pH ortamlarında yapıldı.

Killerin Adsorpsiyon Kapasitelerinin Hesaplanması: Adsorpsiyon deney sonuçları, Langmuir adsorpsiyon izotermine göre çizilerek "En küçük kareler" yöntemine göre adsorpsiyon kapasiteleri hesaplandı (18, 19, 16).

Langmuir denklemi:

$$\frac{x}{m} = \frac{abc}{1 + ac} \quad (I)$$

$\frac{x}{m}$: Kil tarafından gram başına adsorbe edilen kodein fosfatın mg miktarı

c: Denge konsantrasyonu

a, b: Langmuir sabiteleri

(1) Denklemın doğrusal şekli ise;

$$\frac{c}{x/m} = \frac{1}{ab} + \left(\frac{1}{b}\right)$$

c/x/m'e karşı apsiste c denge konsantrasyonu grafiğe geçirilirse bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğim ve intercept (kesişme değerlerinden a ve b sabiteleri hesaplanır.

b sabitesi $\left(\frac{x}{m}\right)$ maksimuma eşit olup, maddenin adsorban

madde üzerinde tek tabaka halinde adsorpsiyon kapasitesini verir, a sabitesi ise adsorpsiyonda denge konsantrasyonuna ulaşma hızı ile ilişkilidir. Adsorpsiyon katsayısı olarak bilinir. Adsorbe olmuş moleküllerle bağlı moleküller arasındaki etkileşmenin kuvveti ile ilişkilidir.

Langmuir adsorpsiyon doğrularının denklemleri en küçük kareler yöntemine göre hesaplandı, doğruların % 95 olasılıklı güven aralıkları bulundu.

Killerin Yüzey Alanının ölçülmesi: Killerin yüzey alanı civa penetrasyon porozimetresi kullanılarak tayin edildi. (*)

Bu aletin çalışma prensibi, civanın yüksek yüzey gerilimi nedeniyle katı yüzeylerini ıslatmaması prensibine dayanır (20). Killerin gözeneklerinin silindir şeklinde oldukları kabul edilerek birim ağırlığının yüzey alanı aşağıdaki denklemden bulunur (21).

$$S_g = \frac{2\varepsilon_0}{\bar{a}\rho_p} \quad (3)$$

S_g : Yüzey alanı (cm²/g.)

ε_0 : Porozite.

ρ_p : Görünür yoğunluk (g/cc).

\bar{a} : Ortalama yarıçap, (μ m).

BULGULAR

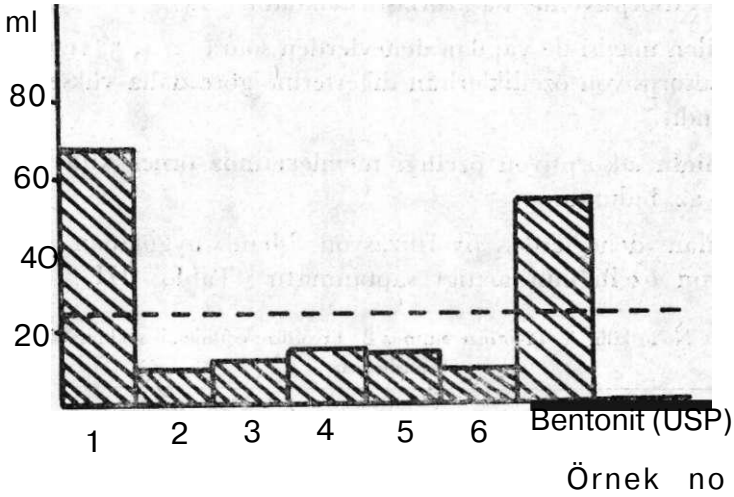
Tanıma testlerinde, memleketimizin çeşitli yörelerinden alınan örneklerin bir kısmı, BP 1973 ün bentonit bir kısmında kaolin için vermiş olduğu tanıma reaksiyonunu göstermişlerdir. Alkalelik testlerinde, 13 örnekten 5 nolu kil ile 11 nolu kilin BP 1973'ün alkalelik lik testi için vermiş olduğu sınırın altında kaldıkları saptandı.

Farmasötik açıdan killerin yararlılığının saptanması için su temasında hidratasyon sonucu şişme yeteneklerinin de belirlenmesi gerekmektedir. Liyofilize edilmiş killerin şişme özelliklerinin liyofilize edilmeden kurutulan killerden daha fazla olduğu saptandı (Şekil: 1, 2).

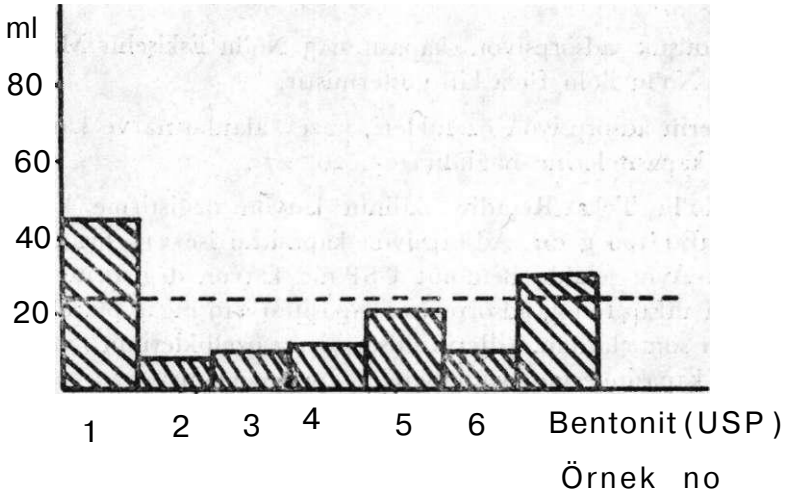
Killerin tabakalı yapıda olduklarından, liyofilizasyon işlemiyle yüzeyleri genişlemektedir. Bundan dolayı su molekülleri killerin silikat tabakaları arasına daha rahat girerek hidratasyon yapmaktadır. Şişme özelliği yüksek olan killerin silikat tabakaları arasındaki uzaklık, su moleküllerinin girmesiyle 2 misline kadar büyür (22).

Bu sonuçtan, 1 No'lu kilin şişebilen montmorillonit tipi üç tabakalı, diğer killerin ise iki tabakalı kaolinit tipi killerden olduğu sap-

tanmıştır. Kaolinit tipi killerde, tabakalar arasındaki uzaklık çok az olduğundan, su molekülleri kilin silikat tabakaları arasına girememekte ve hidrasyon yapamamaktadır (23).



Şek. 1. Liyofilize edilmiş killerin BP 1973'e göre şişme değerleri.



Şek. 2. Liyofilize edilmeyen killerin BP 1973'e göre şişme değerleri.

Metilen mavisi ile yapılan adsorpsiyon deneyleri sonunda, düşük metilen mavisi miktarlarında killerin adsorpsiyonu kantitatif olarak artmaktadır. Metilen mavisi konsantrasyonu fazlaştıkça metilen mavisi çözeltide polimerizasyona uğramakta ve kil tabakaları arasında adsorpsiyonu da zorlaştırmaktadır (24).

Metilen mavisi ile yapılan deneylerden sonra, 2, 4, 5, ve 6 No'lu killerin adsorpsiyon özelliklerinin diğerlerine göre daha yüksek olduğu saptandı.

Kaolinin adsorpsiyon özelliği memleketimiz örnek killerine göre daha az bulundu.

Yapılan deneylerde, liyofilizasyon işlemi uygulanan killerde adsorpsiyon özelliğinin arttığı saptanmıştır (Tablo: III).

Tablo III. 2 No'lu kilin A) Liyofilize edilmiş B) Liyofilize edilmemiş şeklinin adsorpsiyon kapasiteleri.

	Adsorpsiyon kapasit. mg/g.
Liyofilize kil	347
Liyofilize edilmeyen kil	340

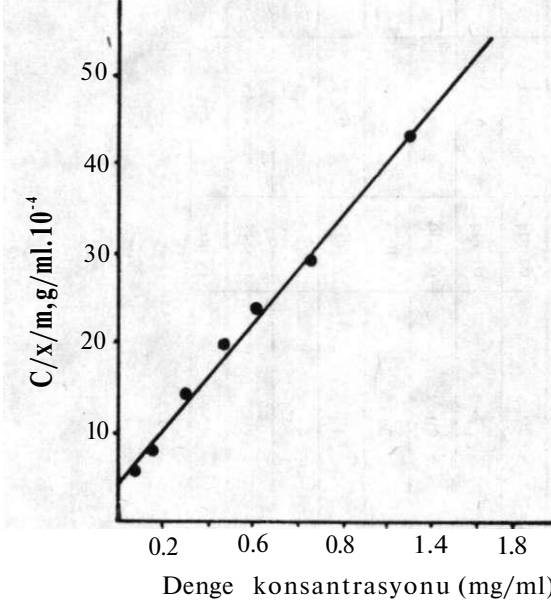
Tablo IV'de görüldüğü üzere, deneyde kullanılan killer arasında en iyi adsorpsiyon özelliğinin 2 No'lu Kırşehir-Mucur kili göstermiştir (Şekil 3).

En düşük adsorpsiyon kapasitesi 3 No'lu Eskişehir Mihalicçık kili ile 7 No'lu Bolu Ilıca kili göstermiştir.

Killerin adsorpsiyon özellikleri, yüzey alanlarına ve katyon değiştirme kapasitelerine bağlıdır (25, 26, 27).

1 No'lu Tokat-Reşadiye kilinin katyon değiştirme kapasitesi 114.51 mEq/100 g dır. Adsorpsiyon kapasitesi ise 318 mg/g olarak saptandı. Aynı şekilde Bentonit USP'nin katyon değiştirme kapasitesi 78.91 mEq/100 g, adsorpsiyon kapasitesi 349 mg/g olarak hesaplandı. Bu sonuçlardan, killerin adsorpsiyon özelliklerinin katyon değiştirme kapasitelerine bağlı olduğu görülmektedir.

Killerin adsorpsiyon kapasiteleri langmuir adsorpsiyon eşitliğinden hesaplandı. Langmuir eşitliğindeki a terimi, denge konsantrasyonuna ulaşma hızı ile ilişkilidir, a değerinin büyük olması adsorpsiyonun düşük konsantrasyonlarda tamamlandığını gösterir. Adsorpsi-



Şek. 3. Kodein fosfatın 2 No'lu kil tarafından adsorpsiyonuna ait langmuir izotermi.

yon hız sabitesi olarak kabul edilebilir. Bu terim Langmuir adsorpsiyon doğrusunun intercept (kesişme) değeri ile ilişkilidir. 3 ve 4 nolu killerin intercept (kesişme) değerlerinin % 95 olasılıkla sıfırdan anlamlı bir farklılığı olmadığı görülmüştür (Tablo IV) yani pratik olarak intercept değeri çok küçük olmaktadır.

b terimi, adsorpsiyon kapasitesi olarak bilinir. Langmuir izoterm doğrusunun eğimi ile ilişkilidir. Eğimi küçük olan doğrunun adsorpsiyon kapasitesi de büyük olur (28).

Adsorpsiyonun farklı pH ortamlarında incelenmesi sonucu adsorpsiyon kapasitesinin alkali pH da arttığı asit pH da ise azaldığı saptandı. En yüksek adsorpsiyon kapasitesi gösteren 2 No'lu kilin adsorpsiyon kapasitesinin pH 1.2 de 273 mg/g gösterirken pH 9.2 de 372 mg/g'a yükseldiği bulundu (Tablo V, Şekil: 4).

En az adsorpsiyon kapasitesi gösteren 3 nolu kilin bile pH alka-liye kaydıkcça adsorpsiyon kapasitesinin arttığı saptanmıştır (Tablo: V,

Tablo IV. Kodein fosfatın killer tarafından adsorpsiyonunda adsorpsiyon izotermelerinin regresyon ve langmuir sabiteleri.

Örnek No	y (a) = mx + n ^(b)	m'nin güvenilirlik aralığı P 0.05	n'nin güvenilirlik aralığı P 0.05	r'(x)	Langmuir Sabitesi	
					a (ml/mg)	b(mg/g ^(c))
I	y = 315 X + 318	± 286	± 20	0.994	9.91	318
2	y = 288 X + 44.2	± 25	± 17.3	0.994	6.53	347
3	y = 751 X + 21.6	± 93	± 29.2	0.989	34.8	133
4	y = 520 X + 194	± 223	± 545	0.876	2.68	192
5	y = 329 x + 54.2	± 426	± 43.6	0.987	6.07	304
6	y = 402 X + 74	± 46.1	± 74.7	0.990	5.43	249
7	y = 703 X + 23.2	% 236	± 763	0.921	2.35	142
B (-)	y = 287 X + 23.2	± 35	± 173	0.992	12.4	349

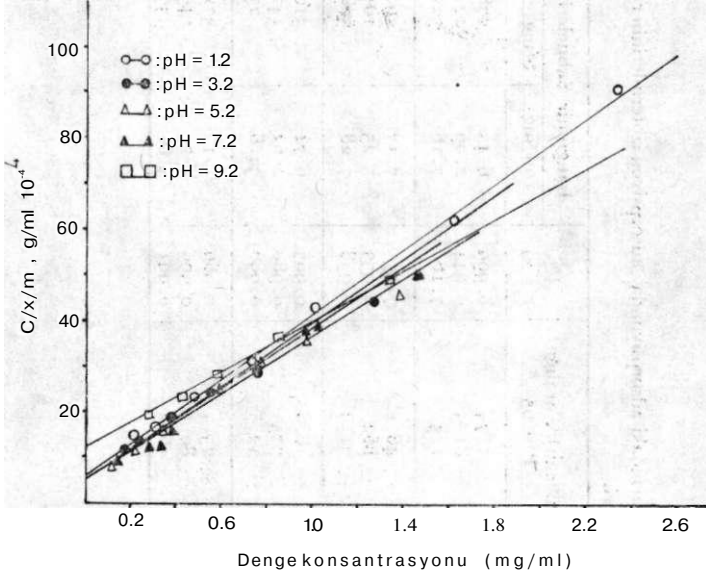
(a): Doğru denklemi $C/x/m = \frac{1}{ab} \left(\frac{1}{b} \right) C'$ 'dir.

(b): Bütün değerler, 10^5 ile çarpılmıştır.

(x): Determinasyon katsayısı,

(c): Killerin adsorpsiyon kapasitesi

(+): Bentonit (USP).



Şek. 4. 2 no'lu kil tarafından kodein fosfatın farklı pH'lardaki adsorpsiyon izotermleri.

Şekil: 5). Bentonit USP nin en yüksek adsorpsiyon kapasitesi pH 9.2 de bulunmuştur (Tablo V, Şekil 6).

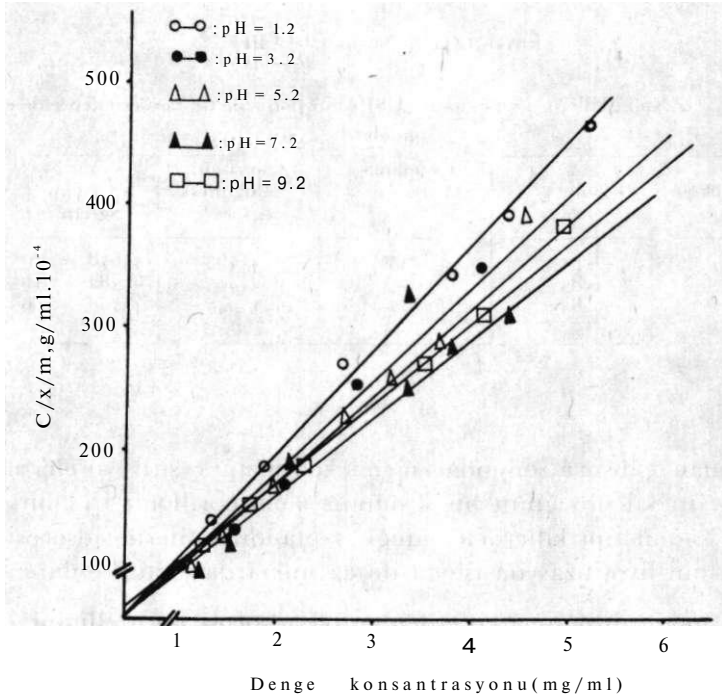
Adsorpsiyon, çözeltinin pH'sının alkali tarafta olmasına bağlı olarak, killerin oktahedral levha üzerindeki yük değişikliğinden dolayı artmaktadır. Oktahedral levhanın yükü ortamın pH'sını etkilemektedir. Böylece pH daki bir değişiklik alkaloid tuzlarının iyonizasyonunda etkiler. Alkali ortamda alkaloidler noniyonize olurlar. Yüksüz baz, iyonize moleküllerden daha kolay adsorbe olur. Bundan dolayı alkali çözeltilerde daha fazla iyonize olmamış baz oluşmakta ve adsorpsiyonda artmaktadır.

Asit ortamda ise alkaloidin iyonize olma derecesi yükselmekte ve buna bağlı olarak adsorpsiyonu azalmaktadır (29).

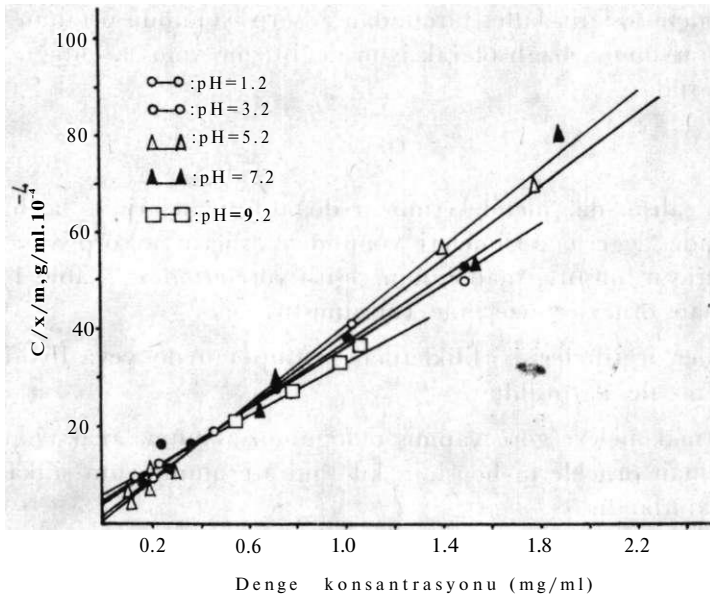
Killerin adsorpsiyon özellikleri yüzey alanlarına bağlı olduğundan deneylerimizde yüzey alanları civa penetrasyon porozimetresi kullanılarak ölçüldü. Killerin porozite değerleri, ortalama yarıçapları ve görünür yoğunlukları da bulundu (Tablo VI).

Tablo V. Kodein fosfatın killer tarafından adsorpsiyonunda farklı pH'ortamlarındaki adsorpsiyonda, adsorpsiyon izotermelerinin regresyon ve langmiur sabiteleri.

pH	Ör. No	y(a) = mx + n ^(b)	m'nin güvenilirlik aralığı P 0.05	n'nin güvenilirlik aralığı P 0.05	r ¹ (x)	Langmuir Sabiteleri	
						a (ml/mg)	b(mg/g) ^(c)
1.2	2	y = 359 X + 55.7	± 1.44	± 1.73	0.999	6.45	278
	3	y = 825 X + 39.5	± 23.1	± 81.5	0.944	2.09	121
	B	y = 311 X + 43.4	± 1.62	± 1.3	7.16	7.16	322
3.2	2	y = 344 X + 48.5	± 561	± 46.1	7.17	7.17	290
	3	y = 988 X + 188	± 304	± 862	0.953	-5.25	101
	B	y = 332 X + 456	± 42.1	± 31.9	0.998	7.28	302
7.2	2	y = 32y X + 53.9	± 22	± 16.6	0.997	6.74	310
	3	y = 788 X + 137	± 128	± 375	0.980	2.62	141
	B	y = 388 X + 20.5	± 12.5	± 12	0.990	34.6	256
9.2	2	y = 269 X + 123	± 25.9	± 25.4	0.989	2.18	372
	3	y = 699 X + 305	± 24.4	± 80.1	0.999	2.29	143
	B	y = 287 X + 57.9	± 24.3	± 16.9	0.991	4.81	359



Şek. 5. 3 No'lu kil tarafından kodein fosfatın farklı pH'lardaki adsorpsiyon izotermleri.



Şek. 6. Kodein fosfatın Bentonit (USP) tarafından farklı pH'lardaki adsorpsiyon izotermleri.

Tablo VI 1, 2 No'lu killerin ve Bentonit (USP) nin porozimetre verilerinden elde edilen sonuçlar

Örnek No	Poroite Değeri	Ortalama Yarıçapı a (m)	Görünür Yoğunluk (g/cc)	Yüzey Alanı Sg(cm ² /g)
1	1.52	2.35	2.765	4.678 X 10 ³
2	1.83		2.495	8.382 X 10 ³
Bentonit (USP)	0.843	3.42	1.047	4.708 X 10 ³

SONUÇ

Yapılan çalışma sonunda, memleketimizin çeşitli yörelerinden aldığımız 13 kil örneğinin bir kısmının montmorillonit tipi bir kısmında kaolin tipi killerden olduğu saptandı. Killerin adsorpsiyon özelliklerinin liyofilizasyon işlemi ile az miktarda-arttığı bulundu.

Üzerinde çalıştığımız killerden en iyi adsorpsiyon özelliğini 2No'lu Kırşehir-Mucur kili göstermiştir. Bu kilin bilhassa, Farmasötik teknolojide antidiyareik süspansiyonlarda adsorban madde olarak kullanılabileceği saptandı.

Kodein fosfatın killer tarafından adsorpsiyonunun ortamın [H⁺] konsantrasyonuna bağlı olarak iyon değiştirme yoluyla olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Bu çalışmada, memleketimizin doğal kaynaklarının farmasötik teknolojide değerlendirilmeleri yönünden killerin adsorpsiyon özellikleri araştırılmıştır. Anadolunun çeşitli yörelerinden (Tablo I) bizzat alınan örnekler üzerinde çalışılmıştır.

Killer içerdikleri kirliliklerden arıtılıp etüvde veya liyofilizasyon işlemi ile kurutuldu.

Farmakopelere göre yapmış olduğumuz tanınma reaksiyonu sonucu alınan örneklerin hepsinin kil (hidrate alüminyum silikat) olduğu kanıtlandı.

BP 1973'e göre liyofilize edilmiş ve liyofilize edilmeyen killerin şişme yetenekleri saptandı. 1 Nolu Tokat-Reşadiye kilinin liyofilizasyon işlemi ile şişme özelliğinin arttığı görüldü. 1No-lu kilin üç

tabakalı (Montmorillonit), diğer yörelerden alınanların da iki tabakalı (Kaolinit) tipi killer oldukları saptandı.

Killerin adsorpsiyon özellikleri önce katyonik bir boya olan metilen mavisi ile incelendi. 2, 4, 5, ve 6 No'lu killerin adsorpsiyon Özelliklerinin üzerinde çalışılmaya değer olduğu ve kaolinden üstün olduğu görüldü.

Adsorpsiyon deneyleri için kimyasal ve etken madde olarak kodein fosfat seçildi.

Killerin adsorpsiyon kapasiteleri langmuir adsorpsiyon izoterminde hesaplandı. Liyofilize edilmiş killerde adsorpsiyon kapasitelerinin liyofilize olmayan killere göre daha yüksek olduğu saptandı. En iyi adsorpsiyon özelliği gösteren kilin 2No'lu Kırşehir-Mucur kili olduğu ve Bentonit (U.S.P.) değerinde adsorpsiyon kapasitesini gösterdiği bulundu.

Kodein fosfatın killer üzerindeki adsorpsiyonunun ortamın $[H^+]$ iyonu konsantrasyonuna bağlı olup, alkali ortamda killerin adsorpsiyon kapasiteleri yükselmektedir. En yüksek adsorpsiyon kapasitesinin pH 9,2 de olduğu bulundu.

Killerin yüzey alanlarına bağlı olarak adsorpsiyonlarının arttığı saptandı.

Kırşehir-Mucur kilinin adsorpsiyon kapasitesi açısından Bentonit ayarında ve onun yerini tutacak değerinde olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study, the adsorption properties of some naturally existing clays in Turkey has been investigated from the pharmaceutical technology point of view. The samples were obtained personally from various parts of Turkey (Table I).

The clays were cleaned by washing and dried in an oven or by lyophilization.

Samples were identified by the test procedures given in the pharmacopeae and found that all samples showed the clay properties i. e. consists of hidrated aluminium silicate.

The swelling properties of the lyophilized or non lyophilized samples were determined according to B. P. 1973 It was found that

the clay obtained from Tokat-Reşadiye (Clay No 1) showed an increased swelling property after lyophilization. This results indicated that clay No 1 has a three layer structure (Montmorillonit) and the other clays consists of two layers (kaolinit).

The adsorption properties of the clays were initially tested using a cathionic dye, methylene blue. It was seen that the clays No 2, 4, 5 and 6 showed important adsorption properties which are also superior to kollin.

Kodein phosphate was chosen as an active chemical for the further investigations on the adsorption properties. The adsorption capacities of the clays were determined from langmuir adsorption isotherms. In all cases the adsorption capacity of the clays were higher with the lyophilized samples than the ones which were not lyophilized. The best adsorption property was observed with the clay No 2 i. e Kırşehir-Mucur clay and its adsorption capacity was found to be similar to Bentonite (U.S.P.).

The adsorption of codein phosphate on the clays were dependent on the amount of $[H^+]$ ion in the media' and the adsorption capacity increasee in alkali media. The maximum adsorption capacity was achieved at pH 9.2.

It was also observed that the adsorption capacity increased with and increase in the spesific surface area of the clay, as expected.

It was concluded that the adsorption capacity of Kırşehir-Mucur clay is as good as Bentonite (USP) and can be used in its place.

TEŞEKKÜR

Civa penetrasyon porozimetresi ile yüzey alanlarının ölçülmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Timur Doğu (ODTÜ) ya teşekkürlerimizi sunarız.

LİTERATÜR

- 1- Smith, W. Camb, M. D., *Lancet.*, 1, 438 (1937).
- 2- Walker, R. R., Camb, M. D., *Lancet.*, 2, 273 (1921).
- 3- The Selection of Essential drugs, (Sec. report), WHO, Technical Report Series, 641, (1979).
- 4- Kayaalp, O., "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji II", Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara (1979).

- 5- **Martindale**, The Extra Pharmacopoeia 26 th. Ed. The Pharmaceutical Press, London (1973).
- 6- **Houtman, R.**, *J. Pharm. Sci.* 57, 1975 (1968).
- 7- **Goth, A.**, "Medical Pharmacology" 7 th. Ed. the C.V. Mosby Company Saint Louis (1974).
- 8- **Nogami, H., Nagai, T., Uchida, H.**, *Chem. Pharm. Bull.*, 17, 176 (1969).
- 9- **Hall, G. J. L., et al.** *Med. J. Aust.*, 2, 95 (1969).
- 10- **Tsuchiya, T., Levy, G.**, *J. Pharm. Sci.*, 61, 624 (1972).
- 11- **Khalil, S. A., Iwaugwu, M.**, *J. Pharma. Sci.*, 67, 287 (1978).
- 12- **Hincal, Ü.**, *Eczacılık Bülteni.*, 21, 20 (1979).
- 13- **Çopur, M.**, MTA Enstitüsü Yayınları 4914 (1972).
- 14- **Hofmann, U., et al.**, *Giesserei*, 54 97 (1967).
- 15- British Pharmacopoeia (B.P. 1973), University House, Cambridge 37 (1973).
- 16- **Evcim, N., Barr, M.**, *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 46, 570 (1975).
- 17- **Armstrong, N. A., Johns, A.**, *J. Hosp. Pharm.*, 32, 185 (1974).
- 18- **Ridout, C. W.**, *Pharm. Acta Helv.*, 43, 42 (1968).
- 19- **Sorby, D. L., Plein, E. M., Benmaman, J. D.**, *J. Pharm. Sci.*, 55, 785 (1966).
- 20- **Smith, J. M.**, "Chemical Engineering Kinetics", McGraw Hill NewYork (1970).
- 21- **Doğu, T.**, "Gözenekli kireçtaşı ve kükürt dioksit arasındaki heterojen reaksiyon" doçentlik tezi (1979).
- 22- **İzgülü, E.**, "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I" Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara (1979).
- 23- **Hendricks, B. S.**, *J. Phys. Chem.*, 45, 65 (1941).
- 24- **Hofmann, U.**, *Chemia*, 23, 475 (1966).
- 25- **Porubcan, L. S., et al.**, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1081 (1978).
- 26- **Bodenheimer, W., Heller, L.**, *Isr. J. Chem.*, 6, 307 (1968).
- 27- **Hofmann, U., Kottenhahn, H., Marcos, S.**, *Angew. Chem.* 5, 247 (1966).
- 28- **Martin, A., Swabrick, J., Cammarata, A.**, "Physical Pharmacy" 2nd Ed. Lea and Febiger Phil. (1979).
- 29- **Ridout, C. W.**, *Pharm. Acta Helv.*, 43, 177 (1968).