

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
AĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

278931

PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN ANTASİT
MADDELERE ADSORPSİYONUNUN İN VİTRO
YÖNTEMLERLE SAPTANMASI

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Egz. SEMA ÇALIŞ

ANKARA - 1984

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN ANTASİT
MADDELERE ADSORPSİYONUNUN İN VİTRO
YÖNTEMLERLE SAPTANMASI

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. SEMA ÇALIŞ

Rehber Öğretim Üyesi : Doç. Dr. Murat ŞUMNU

ANKARA - 1984

TEŞEKKÜR

Bana bu araştırma olanağını sağlayan bilgi ve fikirlerinden her zaman yararlandığım Sayın Hocam Prof.Dr. A.Atilla HINCAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında karşılaştığım güçlükleri aşmamda, tezimle ilgili sorunların çözümlenmesinde her zaman desteğini gördüğüm rehber hocam Sayın Doç.Dr. Murat ŞUMNU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Süheyla KAŞ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sema BAŞARAN'a teşekkür ederim.

Fen Fakültesinde yaptığım çalışmalarda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Prof.Dr. Yüksel SARIKAYA'ya ve Kimya Yüksek Mühendisi Hale FIRAT'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmamızda kullanılan Propranolol Hidroklorürü gönderen Doğu İlâç Firmasına teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında bana destek olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. GENEL BİLGİLER	3
I.1. Adsorpsiyon	3
I.1.1. Tanımı ve Genel Açıklamalar.....	3
I.1.2. Adsorpsiyon Tipleri.....	4
I.1.2.1. Fiziksel Adsorpsiyon (Vander Waals Adsorpsiyonu).....	4
I.1.2.2. Kimyasal Adsorpsiyon (Kemisorpsiyon).....	5
I.1.3. Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler.....	6
I.1.3.1. Çözünürlük.....	6
I.1.3.2. pH	7
I.1.3.3. Sıcaklık.....	7
I.1.3.4. Gaz Basıncı veya Çözelti Konsantrasyonu..	8
I.1.3.5. Adsorbanın Yapısal Özellikleri.....	8
I.1.3.6. Adsorban ve Adsorplanan Arasındaki İlgii..	9
I.1.4. Adsorpsiyon İzotermi.....	10
I.1.4.1. Tanımı.....	10
I.1.4.2. İzoterm Tipleri.....	11
I.1.4.2.1. Freundlich Adsorpsiyon İzotermi.....	12
I.1.4.2.2. Langmuir Adsorpsiyon İzotermi.....	14
I.1.4.2.3. BET Adsorpsiyon İzotermi.....	17
I.1.5. Çözünmüş Maddelerin Katılar Tarafından Adsorpsiyonu.....	19
I.1.5.1. Yüzey Geriliminden İleri Gelen Adsorpsiyon	19
I.1.5.2. Elektrostatik Kuvvetlerden İleri Gelen Adsorpsiyon.....	20

I.1.6. Adsorpsiyonun Teknolojik Uygulamaları.....	20
I.1.7. İlaç Adsorpsiyonuna Adsorbanların Etkisi.....	21
I.2. Çalışmada Kullanılan Adsorbanlar.....	23
I.2.1. Magnezyum Oksit.....	24
I.2.2. Magnezyum Hidroksit.....	24
I.2.3. Magnezyum Karbonat.....	24
I.2.4. Magnezyum Trisilikat.....	24
I.2.5. Dihidroksi Alüminyum Sodyum Karbonat.....	25
I.2.6. Alüminyum Hidroksit	25
I.2.7. Kaolin.....	25
I.3. Propranolol Hidroklorür.....	26
I.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri.....	26
I.3.2. Farmakolojik Özellikleri.....	26
I.3.3. Teşhis Yöntemleri.....	27
I.3.4. Miktar Tayini Yöntemleri.....	27
II. DENEYSEL	29
II.1. Araç ve Gereçler.....	29
II.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	29
II.1.2. Kullanılan Araçlar.....	30
II.2. Yöntem ve Deneyler.....	31
II.2.1. Saflık Tayinleri.....	31
II.2.1.1. Erime Derecesi.....	31
II.2.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK).....	31
II.2.1.3. Ultra Viole (UV) Analizi.....	32
II.2.1.4. Infra Red (IR) Analizi.....	33

Sayfa No.

II.2.1.5. X-Işını Difraksiyonu.....	33
II.2.2. Propranolol Hidroklorürün Miktar Tayini.....	33
II.2.3. Propranolol Hidroklorürün Stabilitesi.....	34
II.2.4. Adsorbanların Fraksiyonlandırılması.....	35
II.2.5. Kullanılan Adsorbanların Özgül Yüzey Alanları- nın Ölçülmesi.....	36
II.2.6. Adsorpsiyon Çalışmaları.....	40
II.2.6.1. Denge Çalışmaları.....	40
II.2.6.2. Adsorbanların Adsorpsiyon Kapasitelerini Ta- yin Çalışmaları.....	41
III. BULGULAR	43
III.1. Saflık Tayinleri.....	43
III.1.1. Erime Derecesi.....	43
III.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	43
III.1.3. Ultra Viola (UV) Analizi.....	45
III.1.4. Infra Red (IR) Analizi.....	45
III.1.5. X-Işınları Difraksiyonu.....	46
III.2. Propranolol Hidroklorürün Miktar Tayini.....	47
III.3. Propranolol Hidroklorür Çözeltilerinin Stabi- lite Bulguları.....	49
III.4. Adsorbanların Özgül Yüzey Alan Ölçümlerine Ait Bulgular.....	52
III.5. Adsorpsiyon Deneyleri Bulguları.....	61
III.5.1. Denge Çalışmalarına Ait Bulgular.....	61
III.5.2. Adsorbanların Adsorpsiyon Kapasitelerini Ta- yin Bulguları.....	63

	<u>Sayfa No.</u>
IV. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	80
IV.1. Etken Madde Seçimi ve Saflık Tayinleri.....	80
IV.2. Propranolol Hidroklorürün Spektroskopik Özellik- likleri ve Miktar Tayini.....	82
IV.3. Propranolol Hidroklorür Çözeltilerinin Stabili- tesi.....	83
IV.4. Adsorbanların Özgül Yüzey Alanlarının Saptanma- sı ve Adsorpsiyon Çalışmaları.....	84
Ö Z E T	90
SUMMARY	92
KAYNAKLAR	94

GİRİŞ VE AMAÇ

Modern tedavide iki veya daha fazla ilacın birarada kullanımını oldukça yaygındır. Ancak bu uygulama sonucu iki etken madde arasında veya etken madde ile formülasyonda bulunan yardımcı maddeler arasında, ilaçların etki potansiyellerinin düşmesi veya fazlalaşması şeklinde ortaya çıkan birtakım etkileşmeler görülebilir. Bu etkileşmelerin nedenlerinden birisi olarak, ilaçlar ile birlikte kullanılan adsorban nitelikteki maddeler gösterilmektedir (1).

Adsorbanlar, antasit preparatlarda etken madde, çeşitli formülasyonlarda ise yardımcı madde olarak bulunabilmektedirler. Antasit ilaçlar sistemik etkilerinin olmamasına rağmen, birlikte kullanıldığı ilaçların etkilerini azaltıcı veya çözünme ortamının pH'sını yükselterek çoğaltıcı yönde birtakım etkileşmelere neden olabilmektedirler (2-4). Tıpta kullanımı yaygın olan pekçok ilaç etken maddesinin antasit maddeler tarafından adsorplanarak bu ilaçların biyoyararlanımının değiştiği, yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (5-9).

Propranolol hidroklorür, farmakolojik olarak üstünlükleri ve iyi tolere edilmesi nedeniyle klinik uygulamaya girdiği yıllardan beri kullanımı en fazla olan ve diğer beta-blokerlere tercih edilen antihipertansif bir ilaçtır (10,11).

Bu çalışmanın amacı hipertansiyonu nedeni ile kronik olarak, beta-bloker bir ilaç olan propranolol hidroklorür kullanmak zorunda olan hastalara, antasit verildiğinde veya

kullanıldığı müstahzarlar içinde adsorban nitelikte maddeler bulunuyorsa, bunlar arasında bir etkileşme olup olmadığını tesbit olduğu kadar, formülasyon çalışmalarında yardımcı madde olarak kullanılan adsorban özellikteki maddeler ile propranolol hidroklorür arasında bir etkileşme olup olmadığını ve adsorpsiyon kapasitelerini tesbit etmektir.

Bu nedenle propranolol hidroklorürün adsorpsiyonunu araştırmak için kullanılan adsorban maddeler, hem antasit müstahzarlarda adsorban özellikte, hem de farmasötik teknolojide kullanılan yardımcı maddeler arasından seçilmiştir.

I. GENEL BİLGİLER

I.1. ADSORPSİYON

I.1.1. TANIMI VE GENEL AÇIKLAMALAR

Herhangi bir maddenin bir sıvı veya katı yüzeyinde esas fazdakine oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunmasına adsorpsiyon denir ve yüzeylerin önemli bir özelliğidir (12). Diğer bir tanıma göre adsorpsiyon, bir katının ya da bir sıvının ara yüzeyindeki konsantrasyonun değişmesidir (13).

Sıvı veya katı yüzeyinde konsantrasyonu artan maddeye adsorplanmış madde (adsorbat), adsorplayan maddeye de adsorban denir.

Adsorpsiyon ve absorpsiyon terimlerini birbiri ile karıştırmamak gerekir. Adsorpsiyonda ara yüzeyinde bir birikme olurken, absorpsiyonda absorplanan madde absorplayıcı maddenin içine doğru homojen olarak yayılır. Çok gözenekli katıların ara yüzeyini kesin olarak belirlemek mümkün olmadığı için bazı araştırmacılar gözenekli katılarca gaz, sıvı veya katı alınmasını sorpsiyon terimi ile tanımlamışlardır (14).

Adsorpsiyon olayı kısaca şu şekilde açıklanabilir. Bir maddeyi oluşturan atom, molekül veya iyonlar birbirlerine elektrostatik veya Van der Waals kuvvetleri ile bağlıdır. Maddenin içindeki atom, molekül veya iyonlar bütün yönlerde eşit olarak çekilirken yüzeydeki kuvvetler böyle bir denge halinde değildir. Bunun sonucu olarak partikülleri içeriye doğru çekmeye çalışan yüzeye dik bir çekim kuvveti ortaya çıkar. Yüzeydeki partiküllerin diğer molekülleri kendilerine doğru çekmesi ile kuvvetler arasında denge bozulur ve adsorpsiyon meydana gelir (14).

I.1.2. ADSORPSİYON TIPLERİ

Adsorplanmış moleküller ile adsorban arasındaki kuvvetin türüne göre, fiziksel ve kimyasal olmak üzere iki tip adsorpsiyon vardır.

I.1.2.1. FİZİKSEL ADSORPSİYON (VAN DER WAALS ADSORPSİYONU)

Adsorban ve adsorplanan moleküller arasındaki dipol-dipol, dipol-indüklenmiş dipol veya dispersiyon kuvvetlerinin etkileşmesinden doğan adsorpsiyona fiziksel adsorpsiyon denir (15). Bu tip adsorpsiyonda adsorplanmış moleküller adsorban yüzeyine zayıf Van der Waals kuvvetleri ile bağlanmışlardır.

Fiziksel kuvvetler yapıya özel olmadıkları için Van der Waals adsorpsiyonu bütün hallerde meydana gelebilir. Az seçimli bir adsorpsiyondur ve katının bütün yüzeyini ilgilendirir (13).

Fiziksel adsorpsiyonda ısı enerjisi düşük olup çoğu gazlarda sıvılaşma derecesine yakındır, ve adsorplanan mol başına 5-10 kcal kadardır (12).

Fiziksel adsorpsiyon hızlı ve çabuk oluşur, geri dönüşüm mümkündür. Bu tür adsorpsiyonda adsorplanmış tabaka genellikle birden fazla molekül kalınlığındadır. Ancak bazen monomoleküler de olabilir (15).

I.1.2.2. KİMYASAL ADSORPSİYON (KEMİSORPSİYON)

Bu tip adsorpsiyon kuvvetli valans bağları ile oluşur ve belirli bir aktivasyon enerjisi gerektirdiği için aktive edilmiş adsorpsiyon da denir.

Kimyasal adsorpsiyon adsorplanan moleküller ile adsorbanın yüzey molekülleri ya da atomları arasındaki gerçek bir reaksiyondan ileri gelir (13). Adsorpsiyon aktivasyon enerjisi, kimyasal bağ oluşumundaki enerji ile karşılaştırılmış ve mol başına yaklaşık 10 - 100 kcal bulunmuştur (12).

Kemisorpsiyon genellikle yüksek sıcaklıkta oluşur. Sıcaklık artışı ile Van der Waals adsorpsiyonundan kemisorpsiyona geçiş olabilir. Aktivasyon enerjisi gereksinimi az olan adsorbat-adsorban çiftleri her sıcaklıkta kimyasal adsorpsiyon oluşturabilirler.

Kimyasal adsorpsiyon yavaş yürüyen bir etkileşimdir ve geri dönüşüm mümkün değildir. Kimyasal olarak adsorplanmış bir madde yüksek sıcaklıkta ve vakum altında ısıtıldığı zaman, adsorban ile birlikte bir bileşik halinde geri alınabilir. Bu arada ısı, adsorplanmış maddenin özelliklerini de değiştirebilir. Kemisorpsiyonda adsorplanan tabaka bir molekül kalınlığındadır. Birçok adsorpsiyon olayında fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon birlikte olur. Bir çalışmada kaolin ve attapulgitin midedeki toksinleri adsorplaması incelenmiştir (16). Bu adsorbanların, toksinlerin bazik gruplarını katyon değişimi ile kimyasal, molekülün geri kalan kısmını ise fiziksel olarak adsorpladıkları bulunmuştur.

I.1.3. ADSORPSİYONU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bu bölümde adsorpsiyona etki eden faktörler olan çözünürlük, pH, sıcaklık, gazın basıncı ve çözelti konsantrasyonu, adsorbanın yapısal özellikleri, adsorban ve adsorplanan arasındaki ilgi sırasıyla açıklanacaktır.

I.1.3.1. ÇÖZÜNÜRLÜK

Çoğu kez katı, en az çözündüğü çözücüden en yüksek derecede adsorplanır. Bu Lundelius tarafından ortaya konan ampirik bir kural olup çözünürlüğün adsorpsiyon üzerine etkisi aşağıdaki şekilde açıklanmaktadır (17). Adsorpsiyonun başlaması için öncelikle çözücü ve çözünen arasındaki bağların kırılması gerekir. Çözünürlüğün fazla olduğu durumlarda bağların açılması güç olacağından adsorpsiyon hızı azalır.

Digoksin ve digitoksinin bazı antasitlere adsorpsiyonu çalışıldığında digitoksinin adsorpsiyonu digoksine kıyasla fazla bulunmuştur (18). Digoksinin molekül yapısında 12.karbon atomu üzerinde bir hidroksil grubu vardır. Bu grup, molekülün suda çözünürlüğünü arttırır. Digitoksin 12. karbon atomunda hidroksil grubu taşımadığı için suda daha az çözünür. Bu nedenle sulu çözeltilerinden adsorpsiyonu digoksine göre daha fazla olmaktadır.

Traube kuralına göre, hidrokarbon zinciri içeren bileşiklerde homolog seride karbon sayısı arttıkça molekül daha hidrofobik olur ve çözeltiden adsorpsiyon artar (19). Nogami ve ark. (20) barbitürik asit türevlerinin sulu çözeltilerinden

aktif kömüre adsorpsiyonu üzerinde çalışmışlar ve hidrofobik grubu daha büyük olan barbitürik asit türevlerinin aktif kömüre adsorpsiyonunun fazla olduğunu göstermişlerdir.

I.1.3.2. pH

Çözeltinin pH'sı ilaç moleküllerinin iyonizasyon derecesini ve çözünürlüğünü etkilediğinden adsorpsiyon olayı için önem taşır (21-24). Adsorplanmış moleküllerin iyonizasyonu engellendiği sürece adsorpsiyon artar ve moleküllerin tamamen iyonize olmadığı durumlarda ise adsorpsiyon maksimuma ulaşır.

Amfoterik maddeler iyonizasyon ve çözünürlüğün en az olduğu izoelektrik noktalarında en fazla miktarda adsorplanırlar (25). Elektrolit özellikte olmayan maddelerin adsorpsiyonuna çözeltinin pH'sı etki etmez.

Adsorpsiyon üzerine çözünürlük faktörünün etkisinin pH faktörüne kıyasla daha baskın olduğu Khalil ve ark. (26) tarafından yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hiyosin ve atropin alkaloidlerinin magnezyum trisilikata adsorpsiyonu incelendiğinde, hiyosin tamamen iyonize olmamış halde bulunmasına rağmen atropinin daha fazla adsorplandığı görülmüş ve bu durum atropinin sudaki çözünürlüğünün hiyosine kıyasla daha az olmasına bağlanmıştır.

I.1.3.3. SICAKLIK

Sıcaklığın adsorpsiyon üzerinde etkin bir faktör olduğu bilinmektedir. Nitekim fiziksel adsorpsiyon, ekzotermik bir olay olduğu için düşük sıcaklıklarda daha fazla görülür (17,25).

Ancak sıcaklık artışı ile adsorpsiyonun arttığı sistemler de vardır. Örneğin, magenta ve etilviyole gibi boyaların sıcaklık artışı ile adsorpsiyonlarının arttığı saptanmıştır (27). Kimyasal adsorpsiyonda ise sıcaklık arttıkça adsorpsiyon fazlalaşır. Adsorpsiyon ısisının düşük olduğu sistemlerde sıcaklığın adsorpsiyon üzerine fazlaca bir etkisi yoktur. Örneğin, metiloranj ve azosulfatiyozol gibi bazı anyonik boyaların proteinler tarafından adsorpsiyonu çevre sıcaklığının değişmesinden etkilenmemektedir (28).

I.1.3.4. GAZ BASINCI VEYA ÇÖZELTİ KONSANTRASYONU

Adsorbanın birim kütlesi veya hacmi tarafından adsorplanan gaz miktarı gazın kısmî basıncı ile orantılıdır. Ancak adsorban doymuş hale gelince gaz basıncının arttırılmasının etkisi olmaz (13,25).

Freundlich ve Langmuir izoterm eğrilerine göre seyreltik çözeltilerde adsorpsiyon yüzdesi konsantre olanlara göre daha fazladır (14).

I.1.3.5. ADSORBANIN YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Adsorbanın fizikokimyasal özellikleri adsorpsiyonun hızını ve kapasitesini etkiler. Burada önemli ölçütlerden birisi, adsorbanın özgül yüzey alanıdır. Adsorpsiyon miktarı adsorbanın özgül yüzey alanı ile doğru orantılı olup, yüzey alan büyüdükçe adsorpsiyon artmaktadır (25,29).

Garnet ve Peck (30) flufenazin dihidroklorür ve prometozin hidroklorürün tablet yardımcı maddesi olan mikrokristal selüloza adsorpsiyonunu in vitro olarak çalışmışlardır. Mikrokristal selülozun tanecik iriliği ufaldıkça yani özgül yüzey alan büyüdükçe flufenazin dihidroklorür ve prometazin hidroklorürün adsorpsiyonlarının arttığını gözlemişlerdir.

Türkiye'nin doğal anorganik hidrokolloidlerinin adsorpsiyon özellikleri üzerinde yapılan bir çalışmada killerin özgül yüzey alanları büyüdükçe adsorpsiyonlarının da fazlalaştığı bulunmuştur (31).

Bir adsorbanın elde edildiği kaynak ve gördüğü ön işlemler adsorpsiyon kapasitesini etkiler. Örneğin, basınç altında üzerinden su buharı geçirilmek suretiyle ısıtılmış olan kömür, bu işlemi görmemiş olan kömüre göre çok daha aktiftir ve adsorpsiyon kapasitesi de artmıştır (13,29).

I.1.3.6. ADSORBAN VE ADSORPLANAN ARASINDAKİ İLGI

Adsorban ve adsorplanan maddeler arasındaki etkileşimler oldukça kompleks olaylardır. Belirli yapıdaki adsorbanların çeşitli nedenlerden dolayı bazı bileşiklere veya maddelere daha fazla ilgileri olabilir. Örneğin, bentonit, kaolin, attapulgit gibi adsorban özellikli bazı killerin yüzeylerinde katyon değiştirici bölgeleri mevcuttur. İyon değiştirme işlemi ile adsorplama yapabilecekleri için bu killer, protonlanmış bileşiklere çok fazla ilgi gösterirler (32-35).

Bazı durumlarda aynı adsorban maddelerin yüzeylerinin farklı bölgeleri, değişik tipte maddeleri adsorplama eğiliminde

olabilir. Örneğin, kaolin için durum böyledir. Anyonik özellikli maddeler kaolin partiküllerinin katyonik bölgesine adsorplanırken, katyonikler de partikülün negatif yüklü konumlarına adsorbe olabilirler (36).

iyonize olmayan maddelerde molekül büyüdükçe, Van der Waals kuvvetleri de artacağı için yüksek molekül ağırlıklı maddeler düşük molekül ağırlıklı maddelere göre genellikle daha kolay adsorbe olurlar (14,20).

Gibbs adsorpsiyon teorisine göre, yüzey aktif maddeler çözeltinin yüzey gerilimini düşürerek yüzeyi genişlettikleri için, bu maddelerin çözeltilerden adsorpsiyonu çok daha fazla olmaktadır. Nitekim alkilpiridinyum klorür, alkiltrimetilamonyum klorür gibi iyonik yüzey aktif maddelerin silika üzerine adsorpsiyonları oldukça yüksek bulunmuştur (37).

I.1.4. ADSORPSİYON İZOTERMLERİ

I.1.4.1. TANIMI

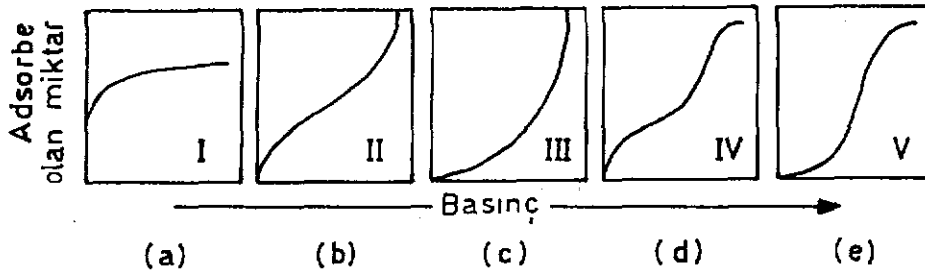
Sabit sıcaklıkta adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı ile denge basıncı veya konsantrasyonu arasındaki bağıntıya adsorpsiyon izotermi denir (38).

Sabit basınçta adsorplanan madde miktarının sıcaklığın fonksiyonu olarak gösterilmesi ile adsorpsiyon izobarı elde edilir.

Sabit adsorpsiyonda sıcaklığın fonksiyonu olarak basıncın gösterilmesi ile de adsorpsiyon izosterleri çizilir.

I.1.4.2. İZOTERM TİPLERİ

Gazların katılar tarafından adsorpsiyonu incelenmiş ve 5 genel tip izoterm ortaya atılmıştır (12,38-40). Bunlardan kimyasal adsorpsiyon sadece I. tip izotermi (Şekil 1a) verir. Oysa fiziksel adsorpsiyonda bütün izoterm tiplerine rastlanılır (Şekil 1).



Şekil 1: Adsorpsiyon İzotermeleri

II. tip izotermeler sigmoidal şekildedir ve gazlar gözenekli olmayan katılar üzerine fiziksel şekilde, tek tabakayı takiben çok tabakalı olarak adsorplandıkları zaman oluşmaktadır (Şekil 1b). İlk dönüm noktası tek tabaka oluşumunun bir göstergesidir. Artan basınç altında devam eden adsorpsiyon çok tabaka oluşumunu ortaya koyar. İkinci tip izotermeler en iyi şekilde Brunauer, Emmett ve Teller tarafından ortaya konulan ve BET denklemi olarak bilinen eşitlikle tanımlanmaktadır (Bölüm I.4.2.3. de anlatılacaktır).

III. tip izotermelere daha az rastlanır (Şekil 1c). Bunlar, birinci tabakada gazın adsorpsiyon ısısı sonraki tabakalardaki latent kondensasyon ısısından daha az ise ortaya çıkarlar. III. tip izotermelerde kılcal yoğunlaşma olur ve

doygunluk buhar basıncına ulaşılmadan önce adsorpsiyon sınır değerine erişilir.

IV. tip olarak tanımlanan izotermeler (Şekil 3d), gözenekli katılar üzerine olan adsorpsiyonun tipik örnekleridir. Birinci dönüm noktası sıfır basıncına ekstrapole edildiği zaman katı yüzeyinde monomoleküler bir tabaka oluşması için gerekli olan gaz miktarını verir. Adsorbanın gözenekleri içerisinde oluşan yoğunlaşma, çok tabaka oluşumu ve ileri derecedeki adsorpsiyon için sorumlu tutulmaktadır. Bu tip adsorpsiyon doygunluk buhar basıncı elde edilmeden önce sınır bir değere ulaşır.

V. tip izotermeler de (Şekil 1e), III. tip'e benzerler. Her ikisinde de adsorpsiyon aynı esaslara bağlı olarak oluşmaktadır.

I.1.4.2.1. FREUNDLICH ADSORPSİYON İZOTERMI

Belli miktarda adsorban tarafından adsorplanan gaz miktarı, basınç yükseldikçe hızla artar, ancak katı yüzeyinin gaz molekülleri ile doymasıyla artış yavaşlar. Adsorbanın adsorpladığı madde miktarı ile basınç veya konsantrasyon arasındaki ilişki ilk kez Freundlich tarafından geliştirilen ampirik bir denklem ile açıklanmıştır (12,13,15,38,40). Bu denklem gaz, buhar ve sıvıların homojen olmayan yüzeylerde adsorpsiyonu için kullanılır.

Freundlich eşitliği şu şekildedir:

$$y = \frac{x}{m} = kp^{1/n} \quad \text{Eşitlik - 1}$$

Burada x, m kütlesinin adsorpladığı gaz miktarı; p adsorplanan gazın kısmî basıncı; k ve n sabitelerdir, deneysel bulgular sonucu hesaplanırlar.

Yukarıdaki formülde, p kısmi basıncı yerine, c çözünen konsantrasyonunun yerleştirilmesi ile Freundlich eşitliği sıvıların katı yüzeyine adsorpsiyonu için de uygulanabilir hale gelir.

$$y = \frac{x}{m} = kc^{1/n} \quad \text{Eşitlik - 2}$$

Burada x/m adsorbanın birim kütlesi tarafından adsorplanan madde miktarı; c denge konsantrasyonu, k ve n deneysel bulgular sonucu hesaplanan sabitelerdir.

Eşitlik -2 logaritmik şekilde aşağıdaki gibidir:

$$\log \frac{x}{m} = \log k + \frac{1}{n} \log c \quad \text{Eşitlik - 3}$$

Eğer absise $\log c$, ordinata $\log x/m$ değerleri konulacak olursa bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi $1/n$, ordinattaki kesişme noktası ise $\log k$ ' dir.

Oksitetrasiklin hidroklorür, fenilbutazon ve triamsinolonun bazı antasitlere adsorpsiyonunun Freundlich adsorpsiyon izotermine uygunluk gösterdiği saptanmıştır (41-43).

I.1.4.2.2. LANGMUIR ADSORPSİYON İZOTERMI

1916 yılında Irving Langmuir gaz molekülleri veya atomlarının katının aktif konumları üzerine monomoleküler bir tabaka oluşturup adsorbe olduklarını ileri sürerek bir teori geliştirmiş ve bu teoriden hareketle Langmuir eşitliğini ortaya koymuştur. Eşitlik aşağıdaki gibi açıklanmaktadır (12,15, 29,38,40).

Q, p basıncında gaz molekülleri tarafından kaplanan yüzey alan ise, gaz molekülleri tarafından kaplanmamış serbest yüzey alan $1-Q$ ile gösterilir. Yüzeydeki moleküllerin adsorpsiyon hızı r_1 ; basınç p ve serbest yüzey alan $(1-Q)$ ile orantılıdır.

$$r_1 = k_1(1-Q)p \quad \text{Eşitlik - 4}$$

Denge halinde $r_1 = r_2$ olduğundan,

$$k_1(1-Q)p = k_2Q \quad \text{Eşitlik - 5}$$

yazılabilir. Denklem tekrar düzenlenir ise;

$$Q = \frac{k_1 p}{k_2 + k_1 p} \quad \text{Eşitlik - 6}$$

veya

$$Q = \frac{(k_1/k_2)p}{1 + (k_1/k_2)p} \quad \text{Eşitlik - 7}$$

Eşitlik - 7'de k_1/k_2 yerine b yerleştirilecek olursa;

$$Q = \frac{bp}{1 + bp} \quad \text{Eşitlik - 8}$$

Adsorbanın birim kütlesi tarafından adsorplanan gaz miktarı y , örtülen yüzey alan ile orantılıdır.

$$y = kQ = \frac{kbp}{1+bp} \quad \text{Eşitlik - 9}$$

$$y = \frac{ap}{1+bp} \quad (a = kb) \quad \text{Eşitlik - 10}$$

Eşitlik - 10 ile ifade edilen formül, Langmuir izotermini olarak bilinir. Langmuir, izotermini ortaya koyarken şu esasları kabul etmiştir (14,29,44).

1- Yüzeyin belirli bölgelerine adsorbe olan gaz molekülleri monomolekülerdir.

2- Yüzeydeki moleküllerin buharlaşma hızı, moleküllerin yüzeyde kapladığı kısım;yoğunlaşma hızı ise, adsorplanmış moleküllerce kaplanmamış olan kısmın kesri ile orantılıdır.

Eşitlik - 10 aşağıdaki şekilde de yazılabilir.

$$\frac{p}{y} = \frac{p}{(x/m)} = \frac{1}{a} + \left(\frac{b}{a}\right)p \quad \text{Eşitlik - 11}$$

p değerine karşı p/y grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edilir. Doğrunun eğimi b/a 'yı, ordinatı kestiği nokta $1/a$ 'yı verir.

Katı/gaz sistemleri için kullanılan gazın kısmi basıncı p yerine, çözünen konsantrasyonu c yerleştirilecek olursa, Langmuir izotermini katı/sıvı ara yüzeylerindeki adsorpsiyon için uygulanabilir hale gelir.

$$\frac{x}{m} = \frac{abc}{1+ac} \quad \text{Eşitlik - 12}$$

veya

$$\frac{c}{x/m} = \frac{1}{ab} + \left(\frac{1}{b}\right)c \quad \text{Eşitlik - 13}$$

Absise c , ordinata $\frac{c}{x/m}$ değerleri yerleştirilir. ise bir doğru elde edilir. Ordinattaki kesişim noktası $\frac{1}{ab}$ 'ye, eğim ise $\frac{1}{b}$ ye eşittir.

a ve b Langmuir sabiteleridir. b maksimum adsorpsiyon kapasitesi, a ise adsorpsiyon katsayısı olarak adlandırılır. Adsorban ile adsorplanmış moleküller arasındaki etkileşme kuvveti ile ilişkilidir. Her ikisi de deney sonuçlarından hesaplanır (13,14,45,46).

Hıncal ve Sheth'in (47) yaptıkları çalışmada katyonik bir boya olan metilen mavisinin, anyonik bir boya olan eritrosinin, aktif kömür ve tabletlerde yardımcı madde olarak kullanılan adsorban özelliklere sahip mikrokristal selüloz ve PVP gibi yardımcı maddelere adsorpsiyonları, spektrofotometrik ve streaming current detector (SCD) yöntemi ile araştırılmış, adsorbanların adsorpsiyon kapasiteleri Langmuir izoterminden saptanmıştır.

Langmuir denklemi genellikle ampirik bir izoterm olduğundan, gerçek sistemlerin bu teorik modelden sapma gösterme nedenleri aşağıdaki gibi açıklanmıştır (48).

Çözeltilerde adsorpsiyon; çözücü-çözünen, çözücü-adsorban ve çözünen-adsorban gibi birkaç çeşit etkileşme içerdiği

için komplekstir. Ayrıca moleküler seviyede homojen olan katı yüzeyi sınırlıdır ve ideal olan tek tabaka azdır.

Antikolinerjik (49), kortikosteroid (50), antidiyabetik (51) ilâçların ve simetidinin (52) antasitlere adsorpsiyonu incelenmiş ve Langmuir izotermine uygun bulunmuştur.

I.1.4.2.3. BET ADSORPSİYON İZOTERMI

Langmuir adsorpsiyon izotermi çok tabakalı (multimoleküler) adsorpsiyona uygulamak için, en başarılı çalışma 1938 yılında Brunauer, Emmett ve Teller tarafından yapılmıştır ve BET adsorpsiyon izotermi adını almıştır. BET adsorpsiyon teorisine göre (14);

1- Moleküller adsorbanın belirli bölgelerine adsorplanır, ve bölgeler arasında lateral bir etkileşme yoktur.

2- Birinci tabaka dışında herhangi bir tabakada, adsorplanmış halde bulunan molekülün adsorpsiyon ısı, yoğunlaşma ısısına eşittir.

Çok tabakalı adsorpsiyon düşük sıcaklıkta ve doygunluk basıncına yaklaşılan durumlarda oluşur ve II. tip adsorpsiyon izotermi (Şekil 1b) elde edilir.

BET eşitliği aşağıda görülmektedir (12,15,38-40).

$$\frac{P/P_0}{V(1-P/P_0)} = \frac{1}{V_m c} + \frac{c-1}{V_m c} \cdot \frac{P}{P_0} \quad \text{Eşitlik - 14}$$

V: P basıncında ve T sıcaklığında adsorplanmış olan gazın standart koşullara göre hesaplanmış hacmi

P_0 : T sıcaklığında adsorplanmış maddenin doygunluk buhar basıncı

V_m : Yüzey monomoleküler bir tabaka ile kaplandığında adsorplanmış gaz hacminin standart koşullardaki değeri

C :Sabit bir değer olup, birinci tabakanın adsorpsiyon ısısı E_1 'e, adsorplanmış maddenin yoğunlaşma ısısı E_2 'ye ve mutlak sıcaklık T'ye bağlıdır ve aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir.

$$c = e^{(E_1 - E_2)/RT} \quad \text{Eşitlik - 15}$$

BET eşitliğinde; absise $\frac{P}{P_0}$ ordinata da $\frac{P}{V(P_0 - P)}$ değerleri yerleştirildiği taktirde bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi, $\frac{c-1}{V_m c}$ 'yi, ordinatı kestiği nokta da $\frac{1}{V_m c}$ 'yi verir.

BET izoterminin en faydalı olduğu yer, yüzeye adsorplanan gazın miktarından, katının özgül yüzey alanının hesaplanmasıdır. Bu amaçla yapılmış çok sayıda araştırmanın birinde heterojen katalizörlerin yüzey alanları BET yöntemi ile ölçülmüştür (53). Fluorokarbon aerosollerinin aktif kömüre (54) adsorpsiyonları BET adsorpsiyon izotermine uygunluk göstermiştir.

I.1.5. ÇÖZÜNMÜŞ MADDELERİN KATILAR TARAFINDAN ADSORPSİYONU

Çözünmüş maddelerin katılar tarafından adsorpsiyonu iki farklı nedene bağlanabilir.

- 1- Yüzey geriliminden ileri gelen adsorpsiyon
- 2- Elektrostatik kuvvetlerden ileri gelen adsorpsiyon

I.1.5.1. YÜZEY GERİLİMİNDEN İLERİ GELEN ADSORPSİYON

Yüzey kuvvetleri ile adsorpsiyon arasındaki ilişki Gibbs eşitliği ile açıklanmaktadır (12,38).

$$U = \frac{-C}{RT} \frac{d\gamma}{dC} \quad \text{Eşitlik - 16}$$

U : Arayüzeyde çözünenin konsantrasyonu

C : Adsorplanan maddenin ortamdaki konsantrasyonu

T : Mutlak sıcaklık

R : Gaz sabiti

γ : Yüzey gerilim

$d\gamma/dC$: Ortamın konsantrasyonuna bağlı olarak yüzey geriliminin değişim hızı.

Gibbs eşitliğine göre, adsorplanan maddenin konsantrasyonu, adsorplanmamış madde konsantrasyonundan fazla ise, sistemin yüzey gerilimi düşer, $d\gamma/dc$ (-) ve U(+) olur. Bu şekilde gerçekleşen adsorpsiyona, pozitif adsorpsiyon denir. Negatif adsorpsiyonda; çözülmüş maddenin yüzeydeki konsantrasyonu, çözülmüş maddenin yüzeydeki konsantrasyonuna göre daha azdır. Bu tip adsorpsiyonda sistemin serbest yüzey enerjisi ve yüzey gerilimi arttığı için $d\gamma/dc$ (+), U ise (-) değer

alır. Örneğin inorganik elektrolitlerin adsorpsiyon ortamına ilavesi ile negatif adsorpsiyon gerçekleşir (40).

Gibbs eşitliği, yüzey aktif maddelerin yağ/su ara-yüzeyinde adsorplanması gibi, yüzey gerilimi değişimlerinin ölçülebildiği sıvı-sıvı ara yüzeyleri için kullanışlıdır (40). Ancak katı-sıvı ara yüzeylerinde yüzey gerilimi değişimini ölçmek mümkün olmadığından eşitlik bu tip ara yüzey adsorpsiyonlarına uygulanamaz.

I.1.5.2. ELEKTROSTATİK KUVVETLERDEN İLERİ GELEN ADSORPSİYON

Farklı kimyasal yapıdaki iki faz birbirleriyle temasta bulunursa iki faz arasında elektriksel potansiyel farkı meydana gelir. Bu fark ara yüzeyin bir tarafını pozitif, diğer tarafını negatif yükleyerek yük ayırması yapar. Eğer fazın birisi katı, diğeri bir elektrolit çözelti ise, çift tabakalı adsorpsiyon oluşabilir. Katı yüzeyinin pozitif yüklendiğini varsayarsak, elektrolit çözelti negatif yüke sahip olur ve bu yük katyonlar tarafından adsorbe edilir (13).

I.1.6. ADSORPSİYONUN TEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Sıvı-katı, katı-gaz, sıvı-sıvı ve sıvı-gaz adsorpsiyonlarının teknolojiye önemli uygulama alanları vardır.

Katıların gazları adsorplamasından gaz maskeleri yapımında, fena kokuların ortamdaki ve yiyeceklerden giderilmesinde,

gaz reaksiyonlarının katalizinde yararlanılır (40). Katı-sıvı adsorpsiyon prensipleri, çözelti rengini giderme, ıslanma ve deterjanla temizlemede kullanılır (14). Kum filtreleri, kumun suda bulunan bakteri ve yabancı cisimleri adsorplamasına dayanır.

Sıvı-gaz yüzeyinde adsorpsiyon, köpüğün oluşumu ve stabilizasyonu bakımından önemlidir. Köpük, sabunun köpürmesi, köpüklü tip söndürme aletleri, krema gibi bazı yiyecek maddelerinin hazırlanması ve birada istenen köpüğün sağlanmasında önemlidir (13).

Katı-sıvı adsorpsiyonun en önemli uygulamasından birisi adsorpsiyon kromatografisidir (15,29,38).

I.1.7. İLAÇ ABSORPSİYONUNA ADSORBANLARIN ETKİSİ

Adsorban maddeler çeşitli nedenlerden dolayı çoğu kez ilaçlar ile kombine halde kullanılmaktadırlar. Ancak, bu şekilde kullanımında adsorbanlar, adsorpsiyon özelliklerinden dolayı bazı etken maddelerin emilimlerinde sorunlar çıkarır ve ilaçların biyoyararlanımını azaltır.

Motawi ve ark. (41) antibiyotiklerin antasitlere adsorpsiyonunu incelemişler ve tetrasiklinlerin antasitler tarafından fazla miktarda adsorplandıklarını bulmuşlardır.

Miyazaki ve ark. (55) metasiklin hidroklorür ve tetrasiklin hidroklorürün çözünme hızı üzerine antasitlerin etkilerini araştırdıklarında, ilaçların magnezyum trisilikat,

aluminyum silikat gibi antasit partiküllerine adsorplanmaları sonucu çözünme hızlarının azaldıklarını görmüşlerdir. Digoksin tabletlerin de çözünme hızının bazı antasitler tarafından azaltıldığı yapılan diğer bir çalışmada gösterilmiştir (18).

Magnezyum trisilikat ve dekzametazon birlikte kullanıldığında, ilaç antasit yüzeyine adsorplandığı için biyoyararlanımı önemli ölçüde azalmaktadır (56).

Yukarıdaki örneklerin tersine, bazı durumlarda, adsorban maddeler ile birarada kullanıldığında, ilaçların çözünme hızlarında veya emilimlerinde artış olmaktadır. Noyak ve ark.(57) aspirinin çözünürlük hızı ve biyoyararlanımı üzerinde magnezyum hidroksit, aluminyum hidroksit, aluminyum glisinat ve magnezyum karbonatın etkisini araştırmışlardır. Formülasyonda tamponlayıcı ajan olarak kullanılan bu maddeler aspirin taneciklerini çevreleyen difüzyon tabakasının pH'sını yükselterek aspirinin çözünürlük hızını belirgin olarak arttırdıkları halde, ilaç absorpsiyonu üzerinde herhangi bir olumsuz etkileri bulunmamıştır.

İn vivo bir çalışmada, diazepamın biyoyararlanımına antasit etkisi araştırılmıştır. Aluminyum hidroksit, mide pH'sını yükselterek diazepamın pKa değerine yaklaştırdığı için, diazepamın absorpsiyonunda belirgin bir artış görülmüştür (58).

Kramer ve ark.(59) ise fenitoin biyoyararlanımı üzerinde kalsiyum glukonat ile magnezyum, aluminyum içeren antasitlerin hiçbir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Katı ilâç şekillerinde kullanılan dolgu maddelerinden bazıları da etken maddeler ile etkileşebilmektedirler. Para amino salisilik asit (PAS) ve rifampisin'in etkileşmesi in vivo olarak incelendiğinde, PAS'ın barsaklardan rifampisin absorpsiyonunu azalttığı düşünülmüştür (60). PAS ile birlikte kullanıldığında rifampisin'in kan düzeyi yarıya düşmüştür. Ancak araştırmaların sonunda PAS granülleri içinde mevcut olan bentonitin antibiyotiği adsorplayarak emilimini geciktirdiği anlaşılmıştır.

Moriguchi ve ark. (61) tiyamin ve riboflavin'in kapsül şeklindeki preparatlarında kullanılan bazı inert dolgu maddeleri tarafından adsorbe edilmesi nedeniyle, biyoyararlılığın azaldığını saptamıştır.

Bazen de koruyucu maddeler ilaçlara adsorbe olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada benzoik asidin sulfamerazin ve sulfadimidin partiküllerine adsorplanarak bu ilaçların çözünme hızlarını azalttığı saptanmıştır (62).

I.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ADSORBANLAR

Adsorban maddeler birçok formülasyonda yardımcı madde ve antasit ilaçlarda etken madde olarak bulunurlar. Bu bölümde çalışmamızda kullandığımız adsorbanların fizikokimyasal niteliklerine değinilecektir (63,65). Bu araştırmada piyasada en fazla satılmakta olan antasit müstahzarların bileşiminde bulunan adsorbanlar seçilmiş ve kullanılmıştır.

I.2.1. MAGNEZYUM OKSİT (MgO)

Molekül ağırlığı 40.30 olan, çok hacimli, beyaz bir tozdur. Hafif ve ağır toz olmak üzere iki fiziksel şekilde bulunur, farmakolojik yönden farklı değildir, ancak hafif toz suda daha kolay suspanse edilir.

Magnezyum oksit suda ve alkolde çözünmez, nem ve CO₂ çekicidir. Sistemik olmayan gastrik antasittir.

I.2.2. MAGNEZYUM HİDROKSİT (Mg(OH)₂)

Beyaz çok ince, hacimli ve amorf bir tozdur. Molekül ağırlığı 58.32 olup CO₂ çekici özelliği zayıftır. Suda ve alkolde çözünmez, seyreltik asitlerde çözünür, sistemik olmayan gastrik antasittir.

I.2.3. MAGNEZYUM KARBONAT (MgCO₃)

Hafif, beyaz, kokusuz bir toz olup molekül ağırlığı 84.31 dir. Kokuyu hemen absorbe eder, pratik olarak suda çözünmez, ancak suya alkali özellik verir, CO₂ içeren suda kolay çözünür, alkolde çözünmez. Sistemik olmayan bir antasittir.

I.2.4. MAGNEZYUM TRİSİLİKAT (2MgO.3SiO₂.xH₂O)

Molekül ağırlığı 260.86 dir. Beyaz, kokusuz ve tatsız bir toz olup suda ve alkolde çözünmez. Suspansiyonunun pH'sı nötral veya hafif alkalidir. Sistemik olmayan antasittir.

I.2.5. DİHİDROKSİ ALUMİNYUM SODYUM KARBONAT ($\text{NaAl}(\text{OH})_2\text{CO}_3$)

Molekül ağırlığı 144.00 olup, ince beyaz kokusuz ve tatsız bir tozdur. Suda çözünmez, seyreltik mineral asitlerde çözünür. Işıktan etkilenmez, oda sıcaklığında hafif nem çeker, 100°C 'nin üzerinde CO_2 çıkararak dehidrate olur. Kısmî sistemik bir antasittir.

I.2.6. ALUMİNYUM HİDROKSİT ($\text{Al}(\text{OH})_3$)

Molekül ağırlığı 77.99 olan, kokusuz, tatsız ve amorf bir tozdur. Suda ve alkolde çözünmez. Seyreltik mineral asitlerde çözünür. Suspansiyonlarının pH'sı nötraldir. Antasit olarak kullanılır.

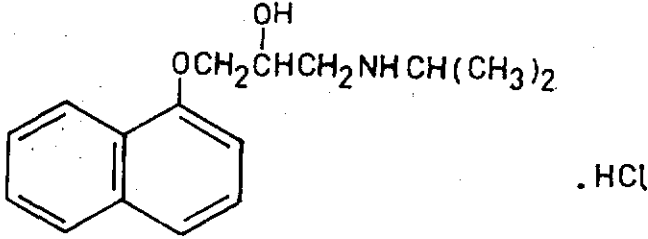
I.2.7. KAOLİN

Doğal hidrate alüminyum silikattır. Yumuşak, beyaz veya sarımsı beyaz renkte toz olup, topraksı ve kilimsi bir tadı vardır, kokusu da kili andırır. Suda çözünmez.

Kaolin, iki tabakalı kaolinit tipi killerdendir. Bu tip killerde tabakalar arasındaki uzaklık çok azdır. Su molekülleri kilin silikat tabakaları arasına girememekte ve hidrasyon yapamamaktadır, bu nedenle kaolinin adsorban özelliği zayıftır.

I.3. PROPANOLOL HİDROKLORÜR

I.3.1. FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ



Kimyasal yapısı; 1- (İzopropilamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propanol hidroklorürdür. Kapalı formülü; $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ 'dir.

Propranolol hidroklorürün molekül ağırlığı 295.81 olup, beyaz veya beyaza yakın renkte, kristalize toz halde bir maddedir. Kokusuz ve acı lezzettedir. Bir kısmı 20 kısım su ve 20 kısım alkolde çözünür. Kloroformda az çözünür, eter, benzen ve etil asetatda çözünmez. pKa değeri 9.45 olan zayıf bazik bir ilaçtır. Erime derecesi $161-165^{\circ}C$ 'dir. Propranolol hidroklorürün nem çekici özelliği yoktur. Isıdan etkilenmez, fakat ışığa karşı dayanıksızdır (63,64). Propranolol hidroklorür ve propranolol hidroklorür içeren preparatlar ağzı sıkıca kapatılmış olarak ışık geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır (66-68).

I.3.2. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Propranolol hidroklorür, 1960 ların ortasında angina pectoris tedavisi için klinik uygulamaya girmiş bugün de halâ değerini koruyan antiaritmik ve antihipertansif amaçlarla kullanılan beta-bloker bir ilaçtır (10,11).

Tedavide ilacın rasemik şekli kullanılır. En etkin olan levo izomeridir. İzomerler arasında farmakolojik aktivite ve metabolik yönden farklılık bulunmaktadır (69,70).

Propranolol hidroklorür genel olarak iyi tolere edilir; ancak, lipofilik bir ilaç olduğu için santral sinir sistemine girerek birtakım mental bozukluklara neden olabilir.

Aritmilerde oral yoldan 6 saatte bir 10 - 80 mg, hipertansiyonda günde 160-320 mg dozda ve bir diüretikle kombine halde kullanılır. Piyasada Dideral^R ve Proderal^R adı altında satılmaktadır.

I.3.3. TEŞHİS YÖNTEMLERİ

Spektrofotometre ile teşhiste propranolol hidroklorürün metanoldeki çözeltisi 290 nm'de çok belirgin bir pik olmak üzere, 306 ve 319 nm'de üç karakteristik UV absorpsiyon piki vermektedir (66-68, 71).

Propranolol hidroklorürü ince tabaka kromatografisi (72, 73) ve bazı renk reaksiyonları (73) ile de teşhis etmek mümkündür. Çalışmamızda Jack (72) yöntemi aynen uygulanmış ve Bölüm II.2.1.2. de açıklanmıştır.

I.3.4. MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

Propranolol hidroklorür, titrimetrik (68,74), Spektrofotometrik (66,67), dansitometrik (75), ve radyoizotop (76) kullanılan yöntemlerle tayin edilebilir. Kalitatif ve kantitatif

tain için gaz-sıvı kromatografisi (77,78), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (79) ve fluorometrik (80) yöntemler de kullanılmaktadır.

II. DENEYSEL

II.1. ARAÇ VE GEREÇLER

II.1.1. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Aluminyum hidroksit	Merck
Amonyak	Merck
Asetik asit, glasiyel	Merck
Bizmut subkarbonat	Merck
Borik asit	Merck
Demir (III) klorür	Merck
Dihidroksi aluminyum sodyum karbonat	Merck
P-Dimetilaminobenzaldehit karbonat	Merck
Etanol	T.C. Tekel İdaresi
Etil asetat	J.T.Baker Chem.Co.
Fosforik asit	Merck
İyot	Merck
Kaolin	Givaudan-Lavirotte
Karbon tetraklorür	Merck
Magnezyum hidroksit	Merck
Magnezyum karbonat	Tan Kimya Sanayi
Magnezyum oksit, hafif	Merck
Magnezyum trisilikat	BDH
Metanol	Atabay Kimya Sanayi
Ninhidrin	Merck
Potasyum hekzasiyanoferrat	Riedel
Potasyum iyodür	Merck
Potasyum permanganat	Merck

Propranolol hidroklorür	Doğu İlaç Firması
Silikajel G	Merck
Sodyum hidroksit	Merck
Sodyum nitroprusiyat	Merck
Sülfürik asit	Pürkimya

II.1.2. KULLANILAN ARAÇLAR

Analitik terazi	Mettler H20
BET adsorpsiyon aygıtı	Yerli*
Çalkalayıcı	Gerhard L 88-1
Elekler	Endecott Ltd.
Elek çalkalayıcı	Endecott Ltd.
Enjektör	Hamilton CR-700
Erime derecesi tayin aygıtı	Thomas Hoover
Filtre kağıdı	Whatman 42
IR Spektrofotometre	Perkin-Elmer, Model 457
Karıştırıcı, ultrasonik	Bransonic 220
pH metre	Emaf-EM 78X
Santrifüjler	Hettich EBA
	Sorvall Superspeed RC 2-B
Spektrofotometre	Bauch and Lomb, Spectronic 700
	Hitachi 220A
Su banyosu, çalkalayıcı	Gerhard L 88-1
Termostat	Braun DBP
X-Işını difraktometre	Philips

* A.Ü. Fen Fakültesi, Fizikokimya Anabilim Dalında Prof.Dr. Yüksel Sarıkaya tarafından geliştirilen aygıt kullanılmıştır.

II.2. YÖNTEM VE DENEYLER

Deneyler dört bölüm altında toplanmıştır. Birinci bölümü propranolol hidroklorürün saflık tayinleri oluşturmaktadır. İkinci bölümde miktar tayini ve stabilite çalışmaları yapılmıştır. Üçüncü bölüm, adsorbanların BET adsorpsiyon izotermlerinden Tek Nokta Yöntemi ile özgül yüzey alanlarının ölçülmesi ile ilgilidir. Dördüncü bölüm ise propranolol hidroklorürün adsorbanlara adsorpsiyonunu ve adsorpsiyon izotermlerini içermektedir.

II.2.1. SAFLIK TAYİNLERİ

Propranolol hidroklorürün saflığını incelemek için yapılan tayinler aşağıda verilmiştir.

II.2.1.1. ERİME DERECESESİ

Propranolol hidroklorürün erime derecesi, erime derecesi tayin aygıtında ölçülmüştür.

II.2.1.2. İNCE TABAKA KROMATOGRAFİSİ (İTK)

Propranolol hidroklorürün İTK ile teşhisinde Jack ve ark. (72) tarafından çalışılan yöntem kullanılmıştır.

10 x 20 cm boyutlarında cam plâklar 0.20 mm kalınlığında Silikajel G ile kaplanmış ve 110°C'de 60 dakika aktive edilmiştir. Plâklar etüvde saklanmış ve aktive edildikleri gün kullanılmıştır. Diğerleri de kullanılacakları gün aynı şekilde

aktive edilmiştir. Plâkların alt ucundan 2 cm yukarısına propranolol hidroklorürün metanol içersindeki 50 mg/ml konsantrasyondaki çözeltisinden 5 μ l (250 μ g) Hamilton enjektör kullanılarak uygulanmış ve etil asetat-metanol-amonyak (40:5:5) çözücü sisteminde 17 cm sürüklenmiştir. Plâk, tanktan çıkarıldıktan sonra, 60°C'lik etüvde 10 dakika kurutulmuş ve madde UV lambası altında 254 nm'de veya konsantre sülfürik asit reaktifi ile oluşan açık kahverengi renkten teşhis edilmiştir. Ayrıca propranolol hidroklorürün parçalanma ürünlerinin teşhisi için reaktif araştırması yapılmıştır. Bu amaçla 1×10^{-4} M konsantrasyondaki propranolol hidroklorür çözeltisi 90 gün oda sıcaklığında ve ışıktan korunmadan tutulmuş ve 90. gün sonunda silikajel G ile kaplanmış plaklara 5,10,15,20 μ l çözelti uygulanarak yukarda anlatıldığı şekilde çalışılmıştır. Plâklar develope edildikten sonra potasyum permanganat, p-dimetil amino benzaldehit, sodyum nitroprusiyat -asetaldehit, sodyum prusiyat -potasyum hekza siyanoferrat, demir (III) klorür, ninhidrin, iyot-karbontetraklorür, Dragendorf ve sülfürik asit reaktifleri (81) püskürtülerek parçalanma ürünü teşhisinde kullanılacak olan en hassas reaktif saptanmıştır.

II.2.1.3. ULTRA VIOLE (UV) ANALİZİ

Propranolol hidroklorürün 1×10^{-4} M konsantrasyonda, suda hazırlanan çözeltisi 200-350 nm arasında taranmış ve λ max = 289 nm'de bulunmuştur. Standard eğri de aynı dalga boyunda hazırlanmıştır.

II.2.1.4. INFRA RED (IR) ANALİZİ

Propranolol hidroklorürün IR spektrumu, %1 (a/a) potasyum bromür dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerin 4000-200 cm^{-1} dalga sayısı arasında taranması ile çizilmiştir.

II.2.1.5. X-IŞINI DİFRAKSİYONU

Toz haldeki propranolol hidroklorür, taşıyıcı plâklara ince bir tabaka halinde yayılmış ve plâklar alete yerleştirilip 5° - 35° tarama açısı arasında spektrumları incelenmiştir.

II.2.2. PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN MİKTAR TAYİNİ

Propranolol hidroklorürün miktar tayininde spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır.

Literatürde propranolol hidroklorürün stabilitesi üzerinde ışığın etkin bir faktör olduğu bildirildiğinden (63,64) 1×10^{-4} M konsantrasyonda propranolol hidroklorür çözeltisi hazırlanmış, bir kısmı alüminyum varak ile kaplı halde ışıktan korunarak, çalıştığımız sıcaklık olan 37°C 'de 2 gün, diğer kısmı da ışıktan korunmadan aynı sıcaklıkta aynı süre tutulmuştur. Parçalanma olup olmadığı Bölüm II.2.1.2.'de anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi ile, 20 μl (0.06 μg) çözelti tatbiki yapılarak incelenmiştir.

Standard eğri çizimi için propranolol hidroklorürün distile su içinde 1×10^{-3} M konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle hazırlanan 5×10^{-5} , 1×10^{-5} , 2.5×10^{-5} , 5×10^{-5} ,

7.5×10^{-5} ve 1×10^{-4} M konsantrasyonlardaki çözeltilerin 289 nm dalga boyunda absorpsiyonları okunmuştur. Her konsantrasyon için 10 ölçüm yapılmış ve ortalaması kullanılmıştır.

Dağılımı en iyi temsil eden doğru en küçük kareler yöntemi ile çizilmiştir. Regresyon denkleminde intersept ve doğrunun eğimi bulunduğundan sonra korelasyon ve determinasyon katsayıları hesaplanarak bulunan denklemin verileri ne ölçüde yansıttığı araştırılmıştır.

Saf propranolol hidroklorür ile hazırlanan bu standard eğri, propranolol hidroklorür miktar tayininde kullanılmıştır. Sonuçların hesaplanması için kalibrasyon doğrusu denkleminden yararlanılmış, 289 nm'de okunan absorpsiyonlar absorptivite değerine bölünerek konsantrasyon bulunmuş, gerektiğinde seyreltme faktörü ile çarpılmıştır.

Kullanılan adsorbanların spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkilerinin olup olmadığını incelemek için 1 g adsorban (magnezyum trisilikat için 0.1 g) üzerine 20 ml su konulup 200-350 nm dalga boyları arasında spektrumları alınmış ve propranolol hidroklorürün sudaki spektrumu ile karşılaştırılmıştır.

II.2.3. PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN STABİLİTESİ

Propranolol hidroklorürün stabilitesi üzerinde ışığın etkin bir faktör olduğu bilindiği için (63,64) ilk aşamada ışığın etkisi araştırılmıştır. 1×10^{-4} M konsantrasyonda hazırlanan çözeltiler ışıktan korunmadan 90 gün süre ile oda

sıcaklığında bekletilmişlerdir. Işıktan korunmayan çözeltilerin parçalanması ile oluşan parçalanma ürünleri Bölüm II.2.1.2 de anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi ile tesbit edilmiştir.

Ayrıca propranolol hidroklorürün oda sıcaklığında ve farklı pH'lardaki çözeltilerinin stabilitesi de spektrofotometrik olarak araştırılmıştır. Bu amaçla geniş bir pH aralığında tamponlama yapabildiği için Britton-Robinson tamponunda pH 3-7 ve 9'da hazırlanan 1×10^{-4} M konsantrasyondaki propranolol hidroklorür çözeltileri 20 gün oda sıcaklığında bekletilirken 5,10,15 ve 20 'nci gündeki optik yoğunlukları ölçülmüştür.

Bulunan değerler kinetik açıdan incelenmiş, bakiye ilaç konsantrasyonu zamanın fonksiyonu olarak grafiğe geçirilmiş ve doğruların eğiminden her pH için parçalanma hız sabiteleri hesaplanmıştır. Her pH için bulunan parçalanma hız sabiteleri, pH ya karşı grafiğe geçirilerek maddenin en dayanıklı olduğu pH saptanmıştır.

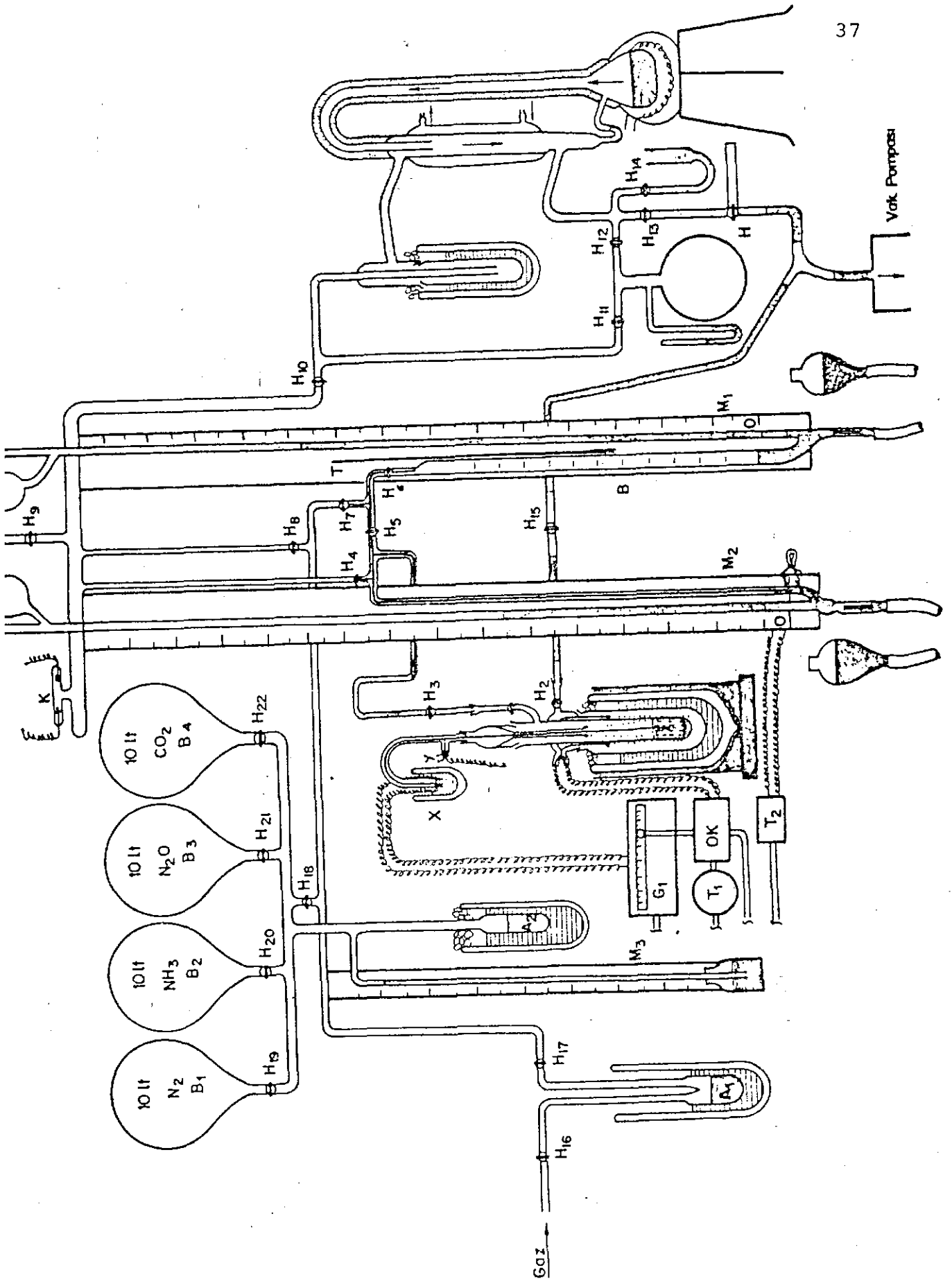
II.2.4. ADSORBANLARIN FRAKSİYONLANDIRILMASI

Tanecik iriliği adsorpsiyonu etkileyen önemli bir ölçüt olduğu için adsorban tozlar herhangi bir öğütme işlemi yapılmadan elek analizi ile fraksiyonlandırılmışlardır. Bu amaçla elek çalkalayıcıya elekler, büyükten küçüğe doğru, 710, 500, 355, 250, 180, 125, 90, 63 μ m ve toplama kabı olmak üzere dizilmiştir. Çalkalama hızı 60 vuruş/dakika da sabit

tutulmuş ve her seferinde 200 g adsorban madde 60 dakika süre ile fraksiyonlandırılmıştır. Adsorpsiyon çalışmalarında tozların en fazla olarak buldukları 63-180 μm 'luk fraksiyon kullanılmıştır. Fraksiyonlandırma işleminden sonra adsorbanlar etüvde 120°C de 24 saat süre ile ısıtılarak gazlarından kurtarılmış ve çalışmalar boyunca havadan nem çekmelerini önlemek için ağızları sıkıca kapatılmış kaplarda desikatörler içinde magnezyum oksit üzerinde saklanmışlardır.

II.2.5. KULLANILAN ADSORBANLARIN ÖZGÜL YÜZEY ALANLARININ ÖLÇÜLMESİ

Adsorpsiyon deneylerinde kullanılacak olan adsorbanların özgül yüzey alanlarının ölçülmesinde BET yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla Şekil 2'de şematize edilen aygıttan yararlanılmıştır (82). Yaklaşık 1 gram adsorban madde hassas olarak tartıldıktan sonra adsorpsiyon hücresine konulmuş ve yüksek vakum elde edilebilen hacimsel adsorpsiyon aygıtına bağlanarak 10^{-4} mm Hg vakumda bir saat süre ile 100°C 'nin altında ısıtılarak yüzeyde adsorplanan su ve gazların desorbe olması sağlanmıştır. Bu işlemden sonra adsorpsiyon hücresi içindeki aktif maddenin kütlesi saptanarak, hücre Dewar kabı içinde bulunan sıvı azota konulmuş ve adsorpsiyon için 10 lt lik ana balondan alınan azot gazının belli sıcaklık ve hacimdeki basıncı M_1 manometresinden okunmuştur. Bu gazın tümü veya bir kısmı adsorpsiyon hücresine gönderilmiş ve geri kalan gazın basıncı bir önceki sıcaklık ve hacimde yine M_1 manometresinden okunmuştur. İlk ve son okunan basınçlar yardımı ile



Şekil : 2. BET Adsorpsiyon Aygıtı (82).

adsorplanması için gözenekli katı üzerine gönderilen gazın miktarı belirlenmiştir. Ölü hacim de göz önüne alınarak yürütülen adsorpsiyon işlemine bağlı denge basıncı $P/P_0 = 1$ oluncaya kadar devam edilmiştir. Bu andan sonra adsorpsiyonda yapılan işlemler tersine yürütülerek desorpsiyon işlemi yapılmıştır. Desorpsiyon sırasında sistemden alınan gazın B büretinde sabit hacimdeki basıncı M_1 manometresinden okunarak 10 lt lik ana balona gönderilmiş ve bu işleme ard arda devam edilerek desorpsiyon tamamlanmıştır. Desorpsiyona bağlı denge basıncı en düşük değere düşünceye kadar devam edilmiştir.

Özgül yüzey alanlar, BET adsorpsiyon izotermlerinden Tek Nokta Yöntemi (82-84) ile hesaplanmıştır. Brunauer tarafından ileri sürülen bu yöntem özgül yüzey alan hesaplanmasında kullanılan en basit ve en eski yöntemdir.

$$\frac{P/P_0}{n(1-P/P_0)} = \frac{1}{n_m c} + \frac{c-1}{n_m c} \cdot \frac{P}{P_0}$$
 şeklinde ifade edilen BET eşitliğinde c sıcaklığa bağlı bir sabite olup $c = e^{(E_1 - E_2)/RT}$ dir.

Burada E_1 ; adsorpsiyon ısısı, E_2 de yoğunlaşma ısısıdır. $E_1 > E_2$ ise $c > 1$ olur ve $\frac{1}{c} \cong 0$ alınabilir. Bu yaklaştırma ile yapılan hata deney hatalarından daha küçük kalmaktadır. Buna göre BET denkleminde doğrunun ordinatı kesme noktası ve eğim için sırasıyla $\frac{1}{n_m c} \cong 0$ ve $\frac{c-1}{n_m c} \cong 0$ eşitlikleri yazılabilir, ve BET denklemi de

$$n_m = n \left(1 - \frac{P}{P_0}\right)$$

Eşitlik - 17

şekline indirgenir. Bu koşullarda BET denkleminin düşük basınçlardaki grafiği merkezden geçen bir doğru verir ve $0.05 < P/P_0 < 0.35$ aralığında elde edilen bir tek adsorpsiyon ölçümünden özgül yüzey alan hesaplanabilir.

P (Adsorbe edilen gazın kısmi basıncı), P_0 (Adsorbe edilen gazın doyguluk buhar basıncı) ve n (Birim adsorbanın adsorpladığı gazın mol cinsinden miktarı) değerleri, izotermal koşullarda yapılan ölçümlerle elde edildiği için Eşitlik 17'den bir gram adsorplayıcı üzerinde bir tabaka oluşması için gerekli moleküllerin sayısı olan n_m hesaplanabilir. Özgül yüzey alanlar;

$$A = n_m \times N_A \times S \quad \text{Eşitlik - 18}$$

eşitliğinden bulunmuştur. Bu eşitlikte;

A = Özgül yüzey alan

N_A = Avagadro sayısı

S = İki boyutlu en sık istiflenmede bir molekülün kapladığı alandır.

Azot için S değeri ($16,2 \times 10^{-20} \text{ m}^2$) de bilindiği için formül daha da basitleştirilerek

$$A = V_m \times 4.35 \quad \text{Eşitlik - 19}$$

şeklinde yazılabilir ve bu eşitlikten özgül yüzey alan hesaplanmıştır.

II.2.6. ADSORPSİYON ÇALIŞMALARI

Adsorpsiyon çalışmaları iki aşamada yapılır. Birincisi adsorbanın madde ile doygun hale geldiği denge süresinin saptanması, ikincisi izoterm çizmek için yapılan çalışmadır.

II.2.6.1. DENGE ÇALIŞMALARI

Adsorbanın daha fazla madde adsorplamadığı, yani dengeye geldiği süreyi saptamak için konsantrasyonu bilinen çözelti ile belli miktarda adsorban madde bir arada bırakılmıştır. Bu amaçla birer gram (magnezyum trisilikat için 0.1 gram) adsorban madde tartılmış, vida kapaklı tüplerin herbirine, 1×10^{-4} M konsantrasyondaki propranolol hidroklorür çözeltisinden 20 şer ml aktarılmış, hazırlanan sistem, 37 ± 0.1 °C termostatlı su banyosunda dakikada 50 vuruş olacak şekilde çalkalanmış ve 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 180 nci dakikalarda örnekler alınmıştır.

Adsorban madde ile propranolol hidroklorürün bir arada bulunduğu bu örnekler, önce 5000 rpm de (magnezyum trisilikat ve magnezyum karbonat için 15.000 rpm'lik santrifüj kullanılmıştır) santrifüje edilmiş, üstteki berrak kısım Whatman filtre kağıdından süzülerek adsorbanından kurtarıldıktan sonra çözeltinin optik yoğunluğu, propranolol hidroklorür içermeden, 1 gram adsorban üzerine 20 ml su ilave edilerek hazırlanan ve aynı şekilde berraklaştırılan köre karşı, 289 nm dalga boyunda ölçülmüş, standard eğri yardımı ile propranolol hidroklorür konsantrasyonu saptanmıştır. Üst üste alınan dört ölçümde çözeltide kalan propranolol hidroklorür miktarı aynı

olarak bulunduğunda adsorbanın madde ile doygun hale geldiğine karar verilmiş ve bu süre dengeye gelme süresi olarak kabul edilmiştir.

Denge çalışmaları yapılırken her süre için 3 ayrı ölçüm yapılmış ve ortalaması kullanılmıştır.

II.2.6.2. ADSORBANLARIN ADSORPSİYON KAPASİTELERİNİ TAYİN ÇALIŞMALARI

Propranolol hidroklorürün değişik adsorban maddelerle adsorpsiyon izotermlerini hazırlamak için, vida kapaklı tüpler içine birer gram adsorban madde tartılarak konulur. Ancak magnezyum trisilikat için, 1 gram ile çalışıldığında, çözeltilde kalan propranolol hidroklorürün optik yoğunluğu spektrofotometrede okunabilir değerlerin altına düştüğünden 1 gram yerine 0.1 g kullanılması uygun görülmüştür.

1×10^{-3} M konsantrasyondaki stok çözeltiden hareketle uygun seyreltmeler yapılarak 5×10^{-5} M - 5×10^{-4} M arasında 10 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden içersinde birer gram adsorban madde bulunan vida kapaklı tüplere 20'şer ml aktarılmış ve tüplerin ağızları sıkıca kapatıldıktan sonra hazırlanan sistem $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ lik termostatlı su banyosuna yerleştirilmiştir. 1 saat süre ile dakikada 50 vuruş olacak şekilde çalkalanmıştır. Bu süre sonunda adsorban madde ile propranolol hidroklorürün birarada bulunduğu süspansiyonlar 5000 rpm'de (magnezyum trisilikat ve magnezyum karbonat için 15000 rpm) santrifüjlenmiş üstte kalan berrak kısım

Whatman filtre kağıdından süzülerek, adsorban madde ayrılmış ve Bölüm II.2.2.'de anlatıldığı üzere hazırlanan köre karşı 289 nm'de okunarak çözeltide kalan propranolol hidroklorür miktarı saptanmıştır.

Freundlich izotermlerinde adsorpsiyon derecelerini belirlemek için doğruların eğiminden yararlanılmıştır.

Her adsorpsiyon deneyinden sonra deney sırasında parçalanma olup olmadığı Bölüm II.2.1.2.'de anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi ile kontrol edilmiştir. Adsorpsiyon çalışmalarında çözelti seyreltiğinden muhtemel parçalanmayı görebilmek için plaklara 20 μ l çözelti uygulanmıştır.

Adsorban tarafından adsorplanan propranolol hidroklorür miktarları, çözeltilerin adsorban ile karıştırılmadan önce belirlenen başlangıç konsantrasyonları ile (C_0) 1 saat sonunda saptanan denge konsantrasyonları (C) arasındaki farktan bulunmuştur.

Deneyler sonunda elde edilen veriler Langmuir ve Freundlich denklemlerine uygulanmıştır. Langmuir izotermi için denge konsantrasyonuna (C) karşı, $\frac{C}{x/m}$; Freundlich izotermi için $\log C$ ye karşı $\log \frac{x}{m}$ grafiklere geçirilmiştir. İzoterm tipi en küçük kareler yöntemine göre, doğrusal noktalardan elde edilen r^2 değerlerinin kıyaslanması ile saptanmıştır.

III. BULGULAR

III.1. SAFLIK TAYINLERI

Bu bölümde, propranolol hidroklorürün teşhisi ve saflığının incelenmesi için yapılan tayinlerin sonuçları verilecektir.

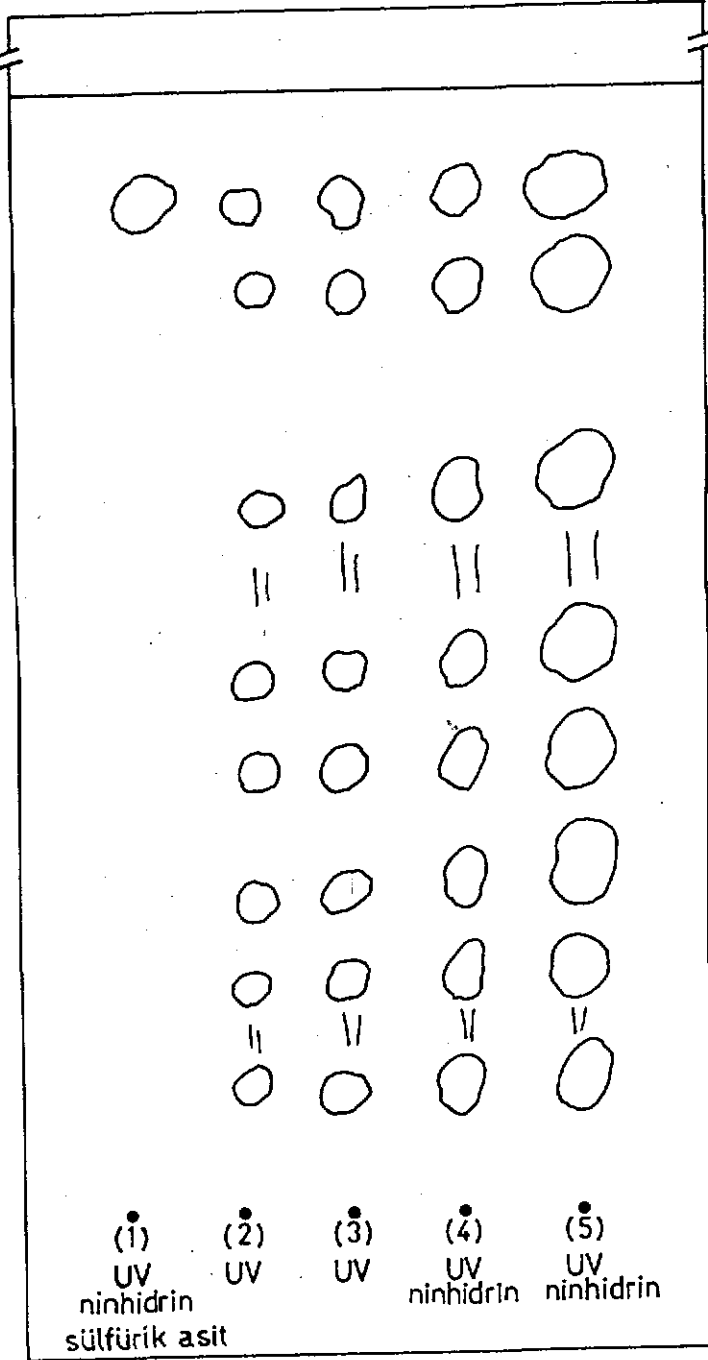
III.1.1. ERİME DERECESE

Erime derecesi tayin aygıtında, propranolol hidroklorürün erime derecesi $163^{\circ} - 163.5^{\circ}\text{C}$ bulunmuştur. Bu değer literatür verileri (65-69,73,85) ile uyum içindedir.

III.1.2. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ

Çalışmada kullanılacak propranolol hidroklorürün saflığını incelemek ve parçalanma ürünlerini teşhis edebilmek için Jack ve ark. (72) tarafından geliştirilen ve Bölüm II.2.1.2'de açıklanan yöntem kullanıldığında elde edilen sonuçlar kromatogram - 1'de görülmektedir.

Propranolol hidroklorürün parçalanma ürünleri, propranolol hidroklorür için literatürde verilmiş olan reaktiflerle hassas bir şekilde tesbit edilememiştir. Bu nedenle, reaktif araştırması yapılmış, Bölüm II.2.1.2'de açıklanan, propranolol hidroklorür ve parçalanma ürünleri ile reaksiyon vermesi olası 10 reaktif denenmiş ve en iyi sonuç UV ile alınmıştır. Gün ışığı altında ve oda sıcaklığında 90 gün bekletilmiş 1×10^{-4} M çözelti, plâklara $5 \mu\text{l}$ uygulandığında parçalanma ürünlerini tespit etmek mümkün olmuştur.



Adsorban: Silikajel, G (0.20 mm)

Aktivasyon: 110°C de 1 saat

Çözücü : Etil asetat-metanol-
amonyak (40:5:5)

Reaktif: a) Ultra viole

b) Konsantre sülfürik asit

c) Ninhidrinin etanolde
%0.2 a/h çözeltisi

Süre : 60 dakika

Tatbikleri: (1) 50 mg/ml konsan-
trasyonda propranolol
hidroklorür çözelti-
sinden 5 µl.

(2)-(5) = Oda sıcak-
lığı ve gün ışığı al-
tında 90 gün bekletil-
miş 1×10^{-4} M propranolol
hidroklorür çözeltisİN-
den 5, 10, 15, 20 µl.

Kromatogram 1: Propranolol hidroklorür çözeltisi ve oda sıcaklığında, gün ışığı altında bekletilmiş propranolol hidroklorür çözeltilerinin 90. gün sonundaki kromatogramları.

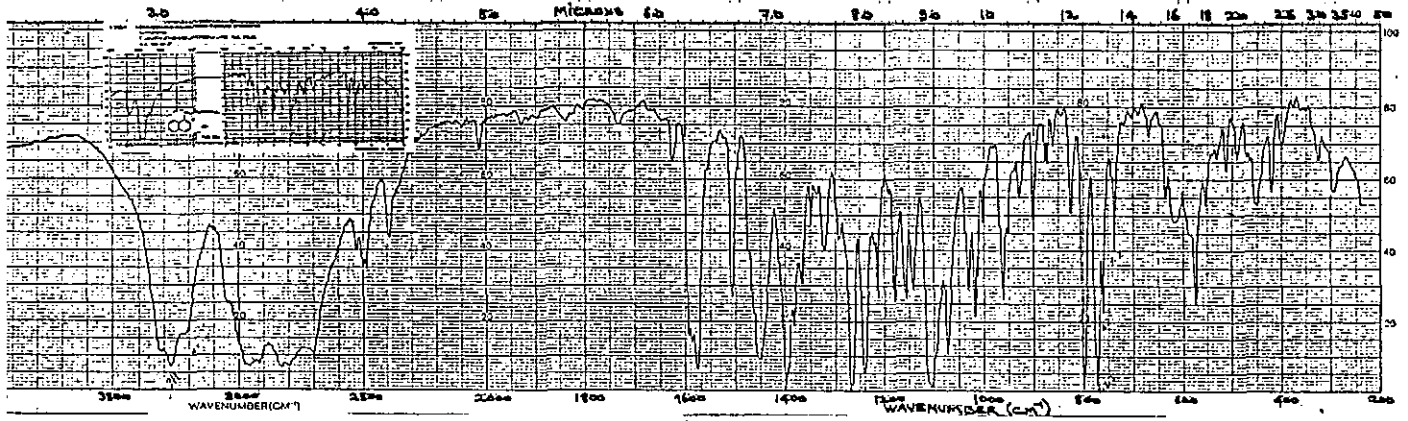
Propranolol hidroklorür konsantre sülfürik asit reaktifi açık kahverengi renk vermiştir. Propranolol hidroklorür çözeltisi 90 gün ışık altında bekletildiğinde parçalanma ürünlerini bu reaktif ile tespit etmek mümkün olmamıştır. Ninhidrinin etanolde %0.2 a/h hazırlanmış çözeltisi ile gün ışığı altında ve oda sıcaklığında 90 gün bekletilmiş çözeltiler plâk-lara 15, 20 µl uygulandığında parçalanma ürünleri tespit edilebilmiştir.

III.1.3. ULTRA VİOLE (UV) ANALİZİ

UV analizi ile saflık tayini Bölüm III.2'de açıklanacaktır.

III.1.4. INFRA RED (IR) ANALİZİ

Propranolol hidroklorürün potasyum bromür tabletlerinde alınan IR spektrumu Şekil 3'de görülmektedir. Spektrumda maddeyi karakterize eden bantlar şunlardır. 740,760 cm^{-1} (1,2 disübstitüe benzen), 770 cm^{-1} (1,2,3 trisübstitüe benzen), 1105 cm^{-1} (C-O-C alifatik gerilim), 1250 cm^{-1} (Ar-O-C aromatik gerilim), 1520, 1580 cm^{-1} (C = C gerilim), 2820, 2980 cm^{-1} (alifatik C-H), 3220 cm^{-1} (N-H gerilim) ve 3280 cm^{-1} (O-H gerilim). Elde edilen spektrum literatür verileri ile uyum içindedir. Karşılaştırma için IR spektrumunun üst köşesine literatürden alınan spektrum (86) konmuştur.

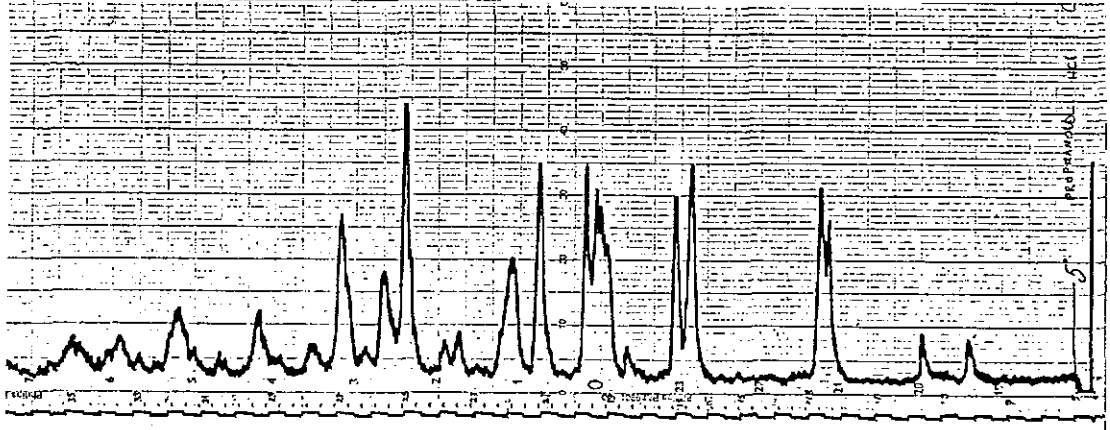


Şekil 3: Propranolol hidroklorürün IR spektrumu

Küçük şekilde literatürden alınan spektrum verilmiştir Kaynak:86

III.1.5. X-IŞINLARI DİFRAKSİYONU

Bölüm 'III.2.1.5'de anlatıldığı gibi 5° - 35° 'lik açı arasında çalışılmış ve elde edilen X-ışınları spektrumu Şekil 4 de verilmiştir. Bulgular literatür verileri (87,88) ile uyum içindedir.

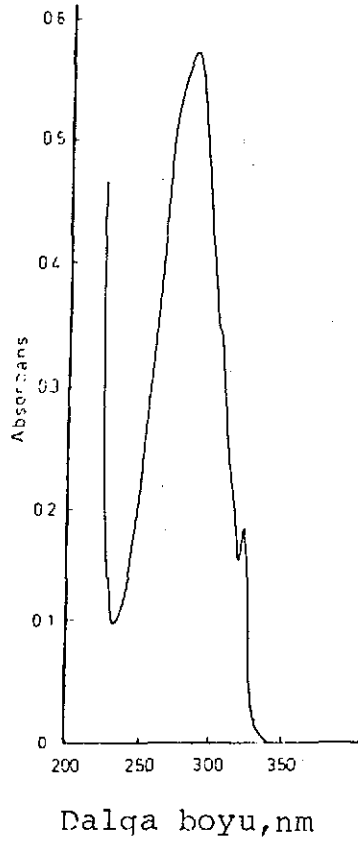


Şekil 4: Propranolol hidroklorürün X-ışınları difraksiyon spektrumu.

(Tarama hızı 2,5 cm/dak Gonyometre hızı 2° /dak Cu K α Ni filtre).

III.2. PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN MİKTAR TAYİNİ

1×10^{-4} M konsantrasyonda propranolol hidroklorür çözeltisinin 200-350 nm dalga boyları arasındaki UV spektrumu Şekil 5 de verilmiştir. λ max = 289 nm bulunmuş ve ayrıca 306 ve 319 nm'de daha ufak absorpsiyon maksimumları verdiği saptanmıştır. Bu bulgular literatür verileri (66,67,73) ile uyum içindedir.



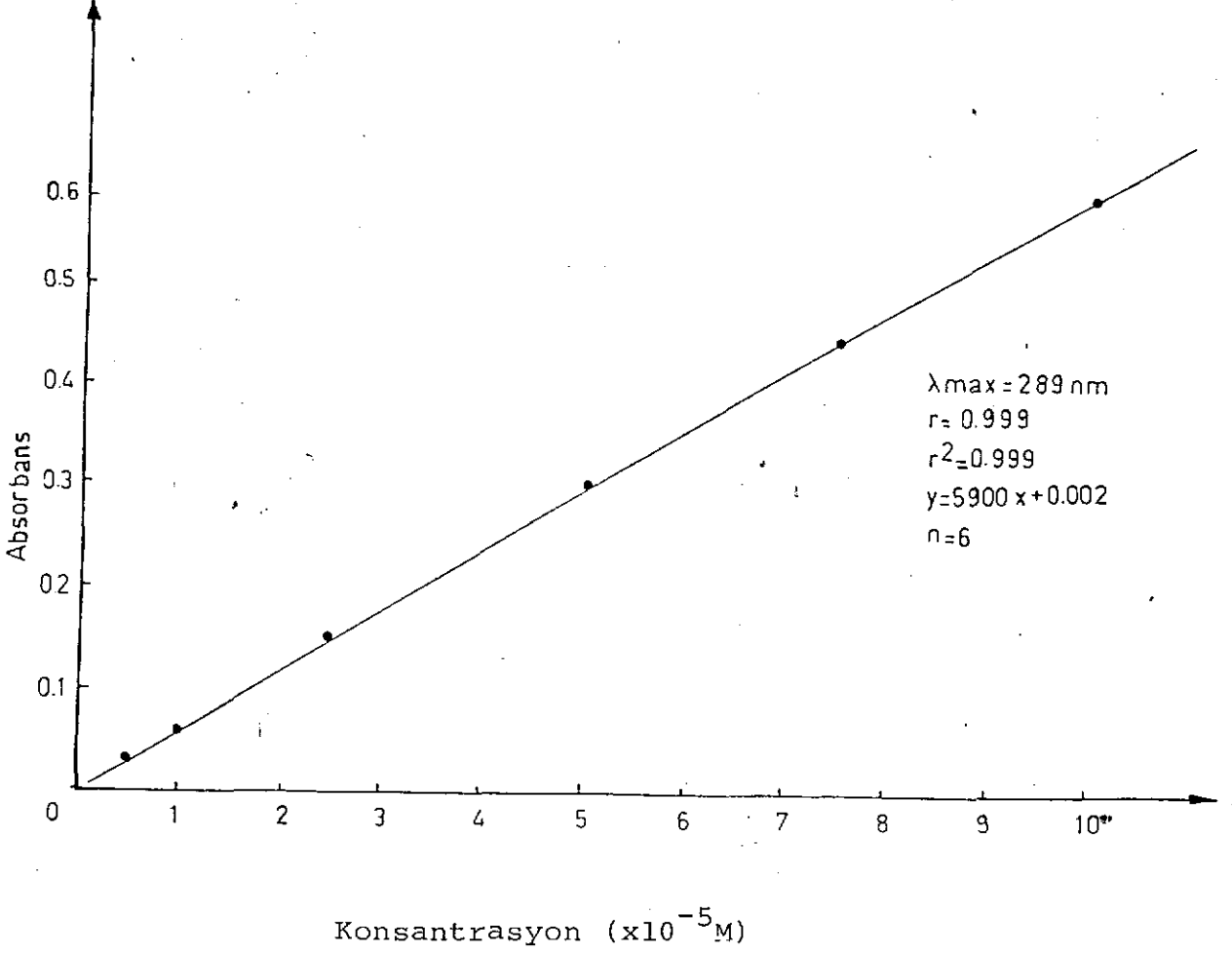
Şekil 5: 1×10^{-4} M konsantrasyonda propranolol hidroklorür çözeltisinin UV spektrumu. (Tarama hızı 60 nm/dak, kaydetme hızı 1 inch/dak.)

Çalışmamızda kullanmayı planladığımız adsorbanların spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkisi olup olmadığını saptamak için lg adsorban (magnezyum trisilikat 0.1 gram) üzerine 20 ml su ilave edilmiş ve 200-350 nm dalga boyları arasında spektrumları alınmıştır. Adsorban çözeltileri 289 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümleri etkileyebilecek absorpsiyon göstermemişlerdir.

Propranolol hidroklorür suda 289 nm'de absorpsiyon maksimumu gösterdiği ve bu dalga boyunda, kullanılan adsorban maddeler belirgin absorpsiyon göstermedikleri için miktar tayinlerinde bu dalga boyu kullanılmıştır.

Yöntem Bölüm II.2.2. de anlatıldığı şekilde çalışıldığında $1-10 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonlar arasında doğrusal bağıntı elde edilmiştir (Şekil 6).

Çalışmamızda kullanacağımız adsorbanların büyük çoğunluğu alkali maddeler olduğundan pH'nın spektrofotometrik miktar tayini üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla Britton-Robinson tamponu kullanılarak pH 3-7 ve 9 da 1×10^{-4} M konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmış ve elde edilen absorpsiyon değerleri suda hazırlanan aynı konsantrasyondaki çözeltinin absorpsiyonu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, pH'nın ölçümler üzerinde belirgin etkisi olmadığını kanıtlamıştır ($P > 0.05$).



Şekil 6: Propranolol hidroklorürün standard eğrisi

III.3. PROPANOLOL HİDROKLORÜR ÇÖZELTİLERİNİN STABİLİTE BULGULARI

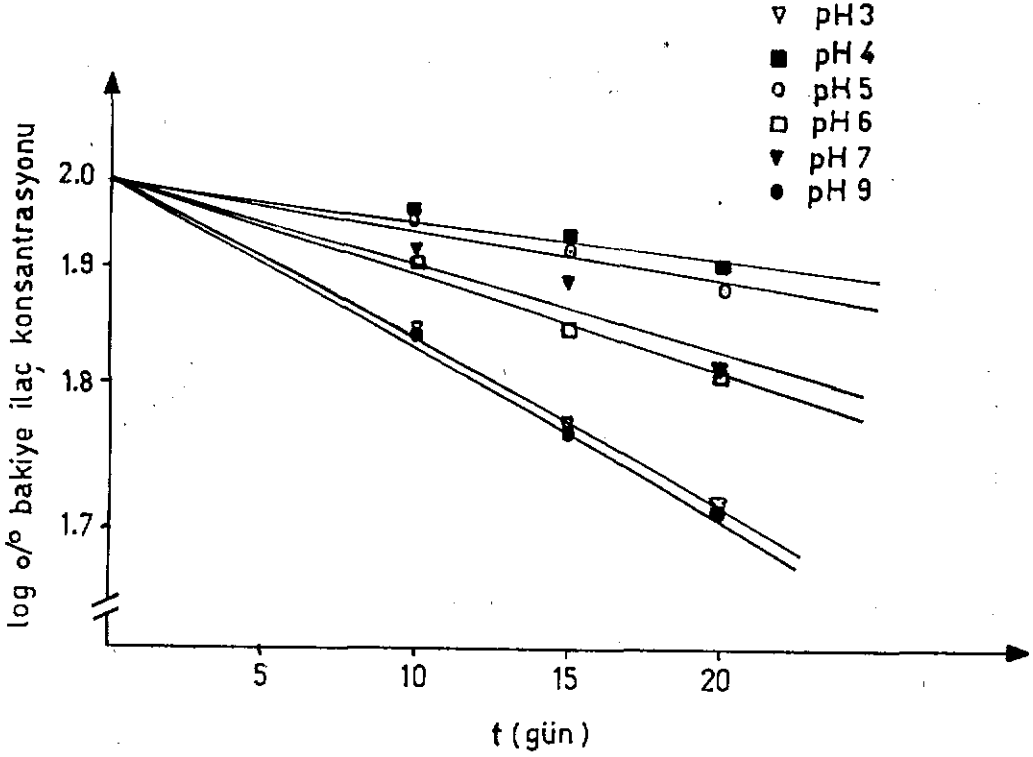
Literatürde, propranolol hidroklorürün stabilitesi üzerinde ışığın etkili olduğu bildirildiğinden (63,64) $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ konsantrasyondaki çözeltilerin yarısı gün ışığından korunarak 37°C de diğer yarısı ise gün ışığı altında aynı sıcaklıkta 2 gün tutulmuş ve bu süre sonunda Bölüm II.2.1.2'de açıklanan

ince tabaka kromatografisi yöntemi ile incelenmiştir. Adsorpsiyon çalışmalarınının 48 katı olan bu süre içinde ışıktan korunmamış çözeltilerin kromatogramlarında propranolol hidroklorürün parçalandığını gösteren leke bulunmaması, maddenin bu süre içinde ve 37°C sıcaklıkta ışığa karşı dayanıklı olduğunu kanıtlamıştır. Bu nedenle adsorpsiyon çalışmalarında ışıktan koruyucu önlem alınmamıştır. Ayrıca, propranolol hidroklorürün Britton-Robinson tamponunda, pH 3-7 ve 9'da hazırlanan ve laboratuvar koşullarında 20 gün bekletilen 1×10^{-4} M çözeltilerinde parçalanma spektrofotometrik olarak Bölüm II.2.2'de anlatılan yöntemle Bölüm II.2.3'de anlatıldığı üzere incelenmiştir. Veriler kinetik reaksiyon hız modellerine uygulandığında parçalanmanın birinci derece kinetiğe uyduğu bulunmuştur. (Tablo 1 ve Şekil 7). Elde edilen grafiklerin eğiminden birinci derece parçalanma hız sabiteleri hesaplanmıştır.

Tablo 1: Propranolol hidroklorürün Britton-Robinson tamponunda hazırlanan farklı pH'lardaki çözeltilerinde laboratuvar koşullarında parçalanma yüzdeleri

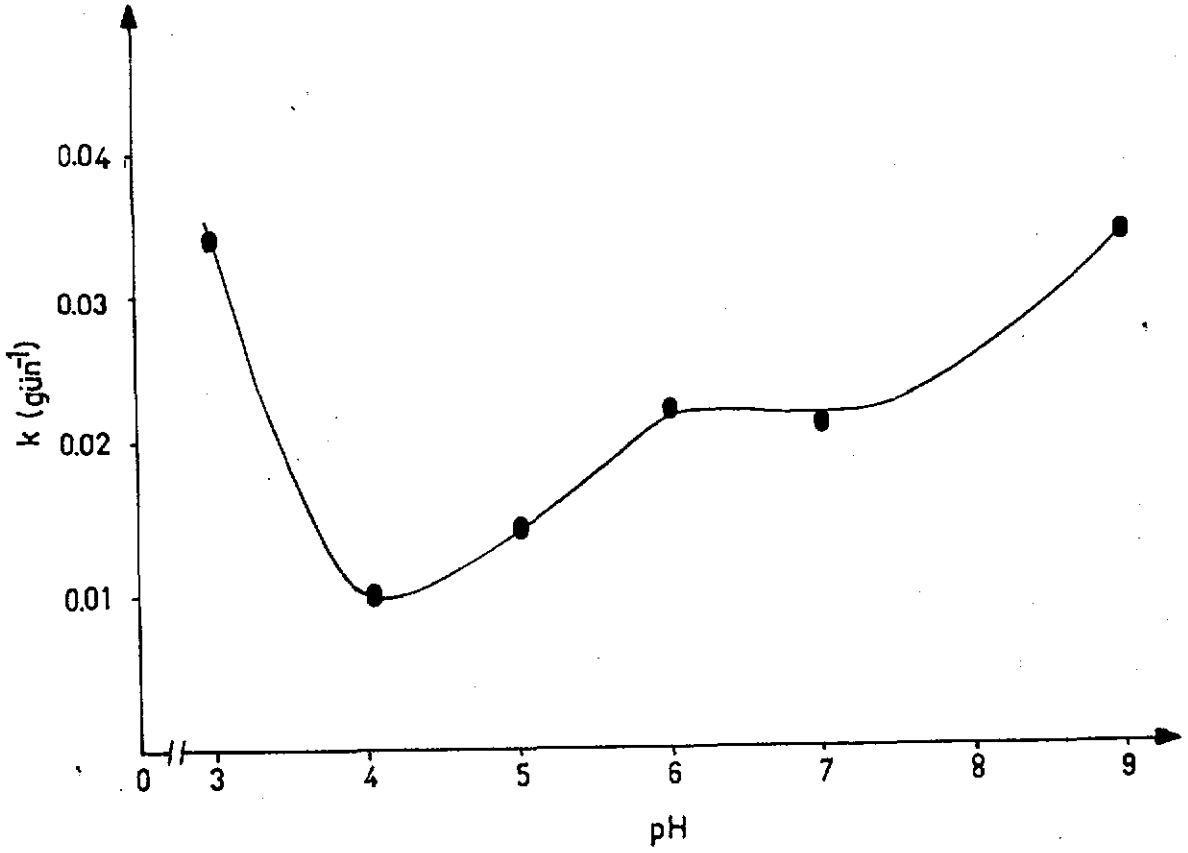
pH	Parçalanma Yüzdeleri				Parçalanma hız sabiti (K), gün ⁻¹	Determinasyon katsayısı
	5.gün	10.gün	15.gün	20. gün		
3	7.5	28.1	40	47.6	0.0345	0.977
4	2.10	4.10	11.2	18.1	0.0101	0.909
5	1.43	6.32	14.6	23.2	0.0138	0.926
6	2.84	16.9	26.6	33.4	0.0222	0.972
7	4.53	14.0	22.4	34.2	0.0210	0.962
9	8.40	29.2	41	47.7	0.0345	0.980

Sonuçlar üç deneyin ortalamasıdır.



Şekil 7: Farklı pH'larda ve laboratuvar koşullarında bekletilen propranolol hidroklorür çözeltileri için birinci derece parçalanma hız grafikleri

Bundan sonra propranolol hidroklorürün en dayanıklı olduğu pH'yı saptamak için hesaplanan parçalanma hız sabiteleri pH'nın fonksiyonu olarak grafiklenmiş propranolol hidroklorürün en fazla pH 4 ile 5 arasında dayanıklı olduğu bulunmuştur. Ancak parçalanmanın daha hızlı olduğu alkali pH'larda dahi parçalanma hızı çok yavaş yürüdüğü (1 saatlik adsorpsiyon süresinde yaklaşık % 0.03), adsorpsiyon deneylerinde kullanılan adsorbanlar suni mide sıvısının pH'sını belirgin derecede yükselttiği ve kullanılan adsorbanların büyük çoğunluğu asit pH'larda belirgin derecede çözündüğü için, adsorpsiyon çalışmaları suda yapılmıştır.



Şekil 8: Laboratuvar koşullarında tutulan 1×10^{-4} M propranolol hidroklorür çözeltilerinde, propranolol hidroklorürün parçalanma hızı üzerinde pH'nın etkisi

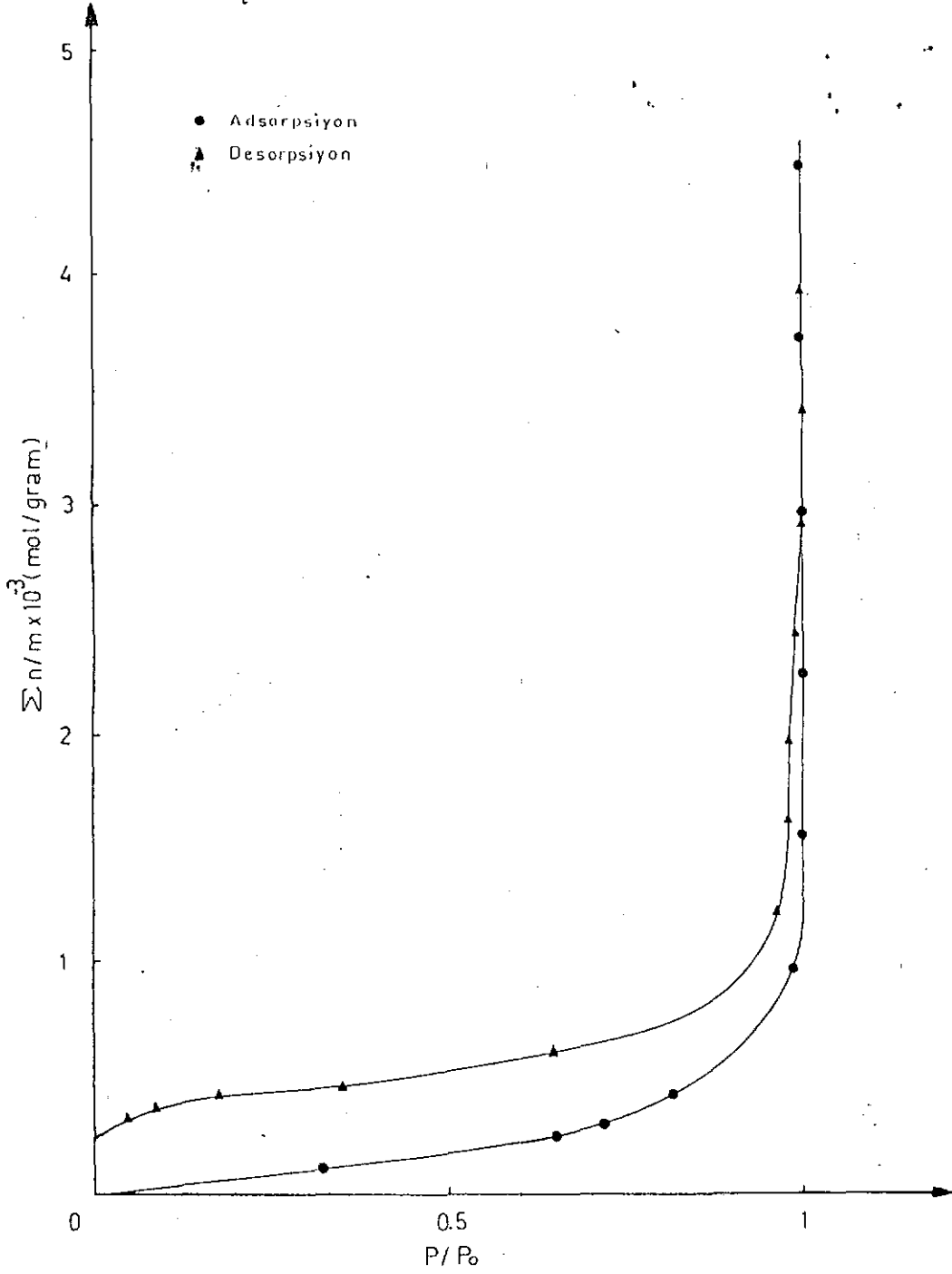
III.4. ADSORBANLARIN ÖZGÜL YÜZEY ALAN ÖLÇÜMLERİNE AİT BULGULAR

Çalışmalarda kullanılan adsorbanların özgül yüzey alanları Bölüm II.2.5'de anlatıldığı üzere BET adsorpsiyon izotermlerinden "Tek Nokta Yöntemi" ile hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de ve izotermleri Şekil 9-15 de verilmiştir.

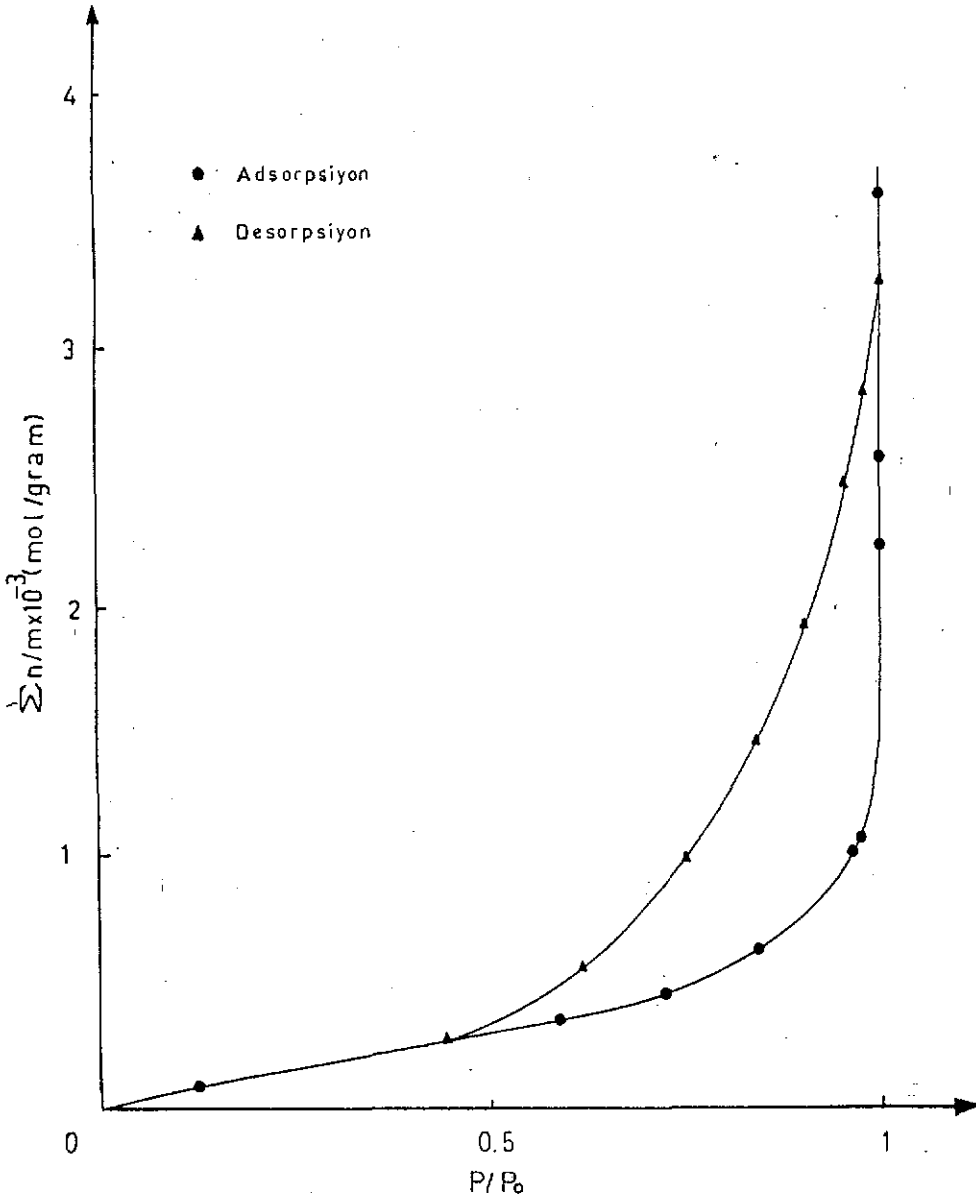
Tablo 2: Adsorpsiyon deneylerinde kullanılan adsorbanların
özgül yüzey alanları

Adsorban	Özgül yüzey alan (m ² /g)
Magnezyum hidroksit	30.81
Magnezyum karbonat	41.70
Aluminyum hidroksit	42.95
Kaolin	51.97
Dihidroksi aluminyum	
sodyum karbonat	69.14
Magnezyum oksit	70.93
Magnezyum trisilikat	451.77

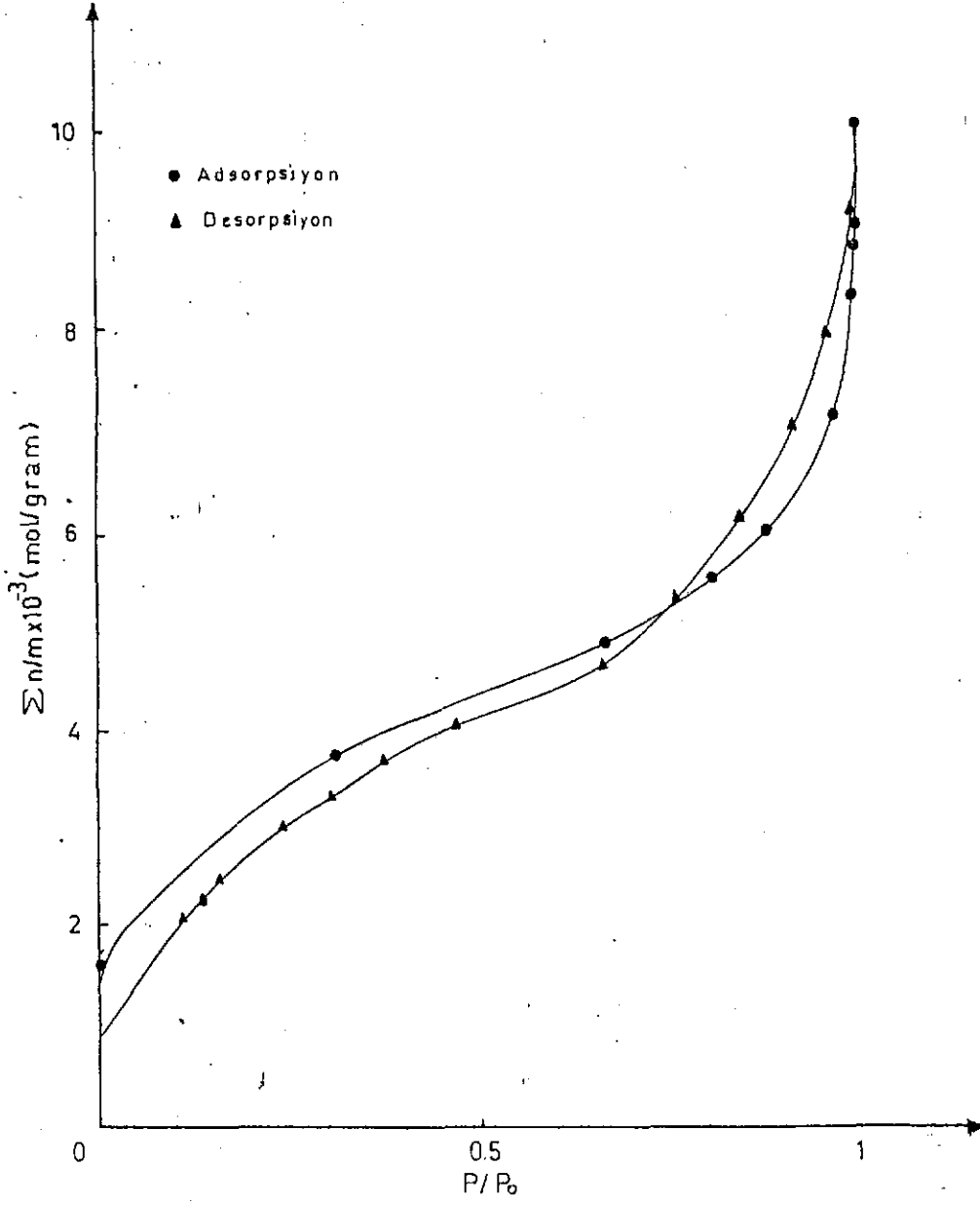
Magnezyum trisilikat haricinde tüm adsorbanların özgül yüzey alanları yaklaşık 30 ile 70 m²/g arasında değişmiştir. Oysa, magnezyum trisilikatın özgül yüzey alanı 451.77 m²/g bulunmuştur. 1×10^{-4} M konsantrasyonda propranolol hidroklorür içeren çözeltilere bu maddeden 1 g ilave edilince, optik yoğunluk okunabilir değerlerin altına düştüğünden adsorpsiyon çalışmalarında 0.1 g kullanılmıştır. Diğer adsorbanlar ise kullanım dozunu yansıtması açısından 1 g alınmıştır.



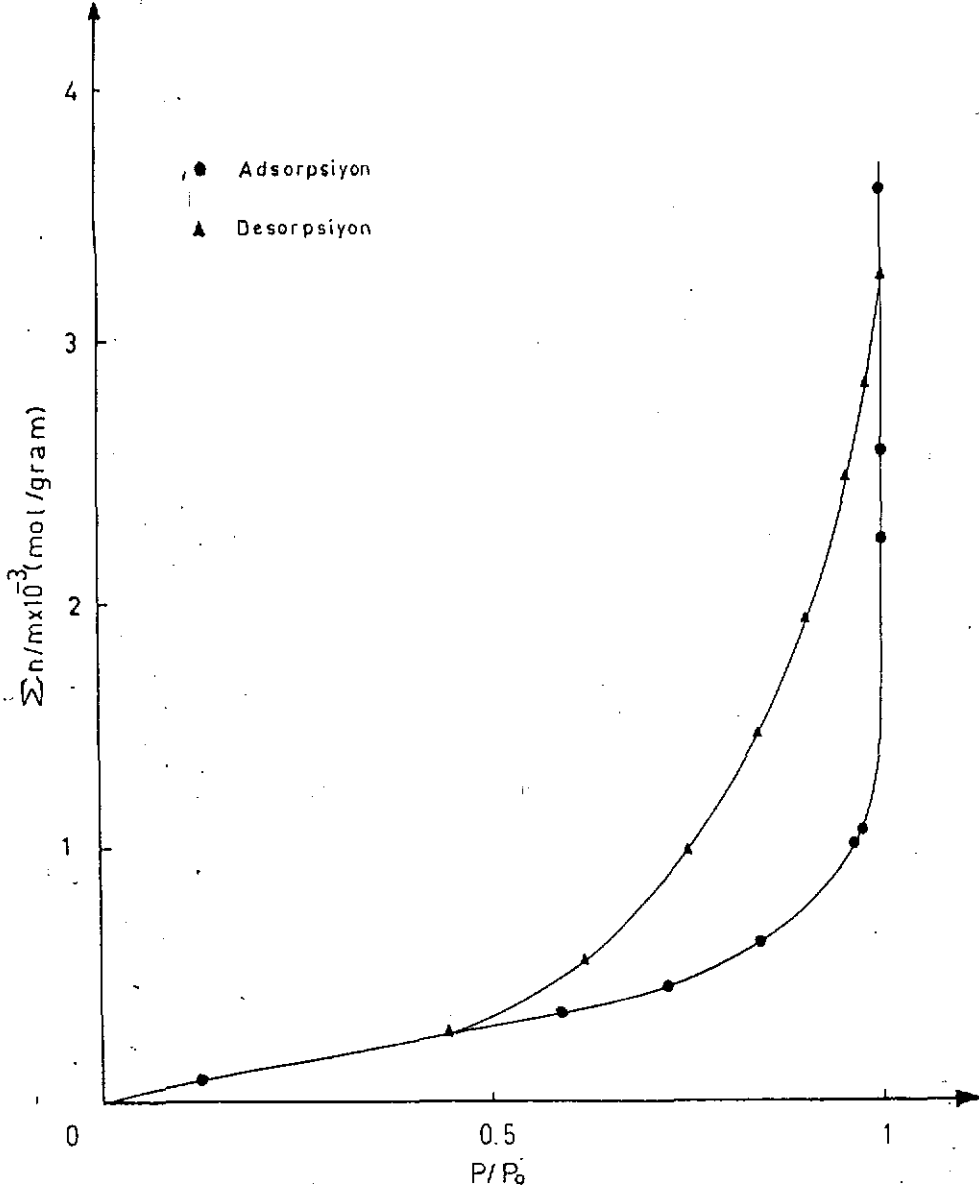
Şekil 9: Aluminyum hidroksitin azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).



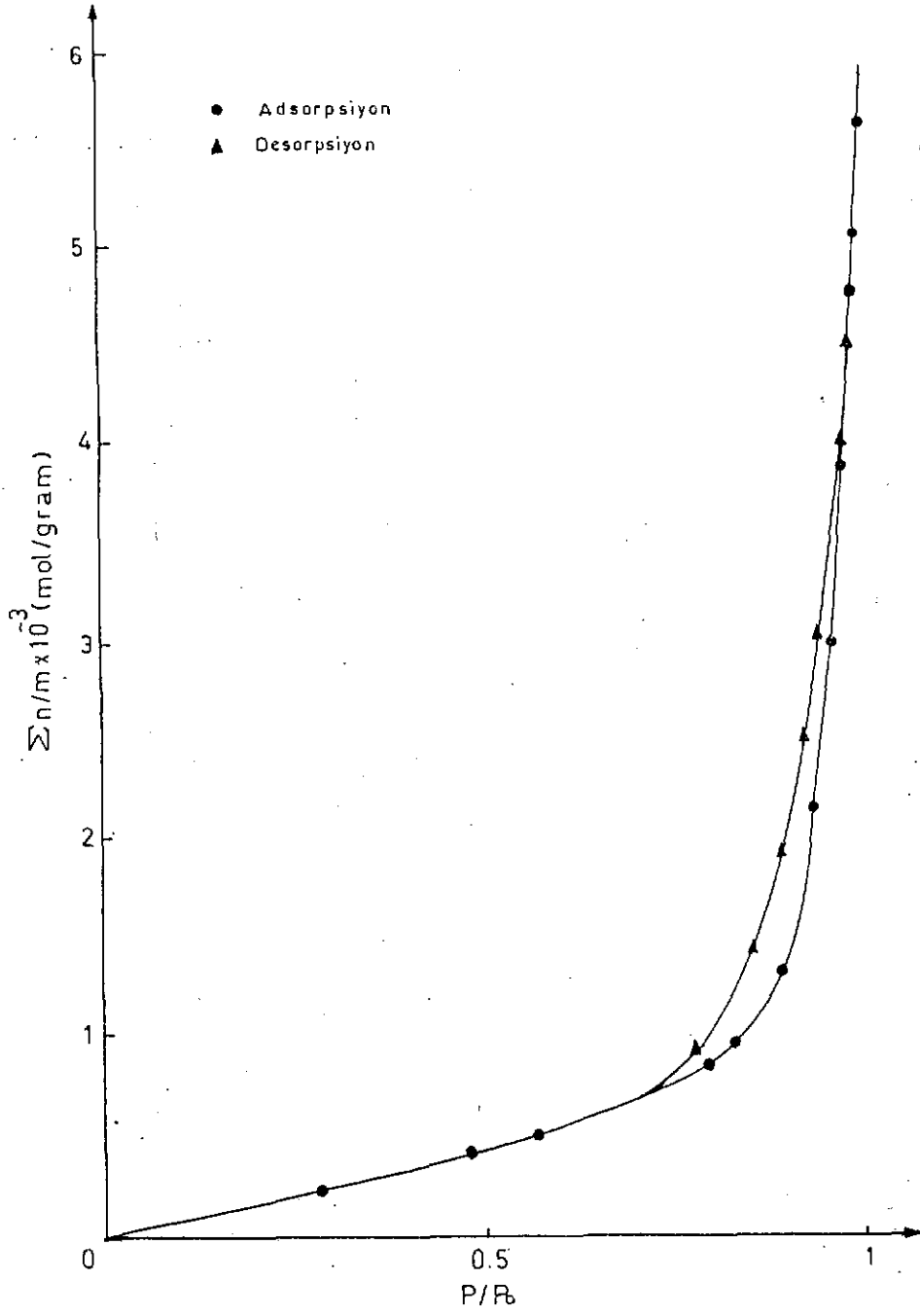
Şekil 10: Dihidroksi alüminyum azot sodyum karbonatın adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).



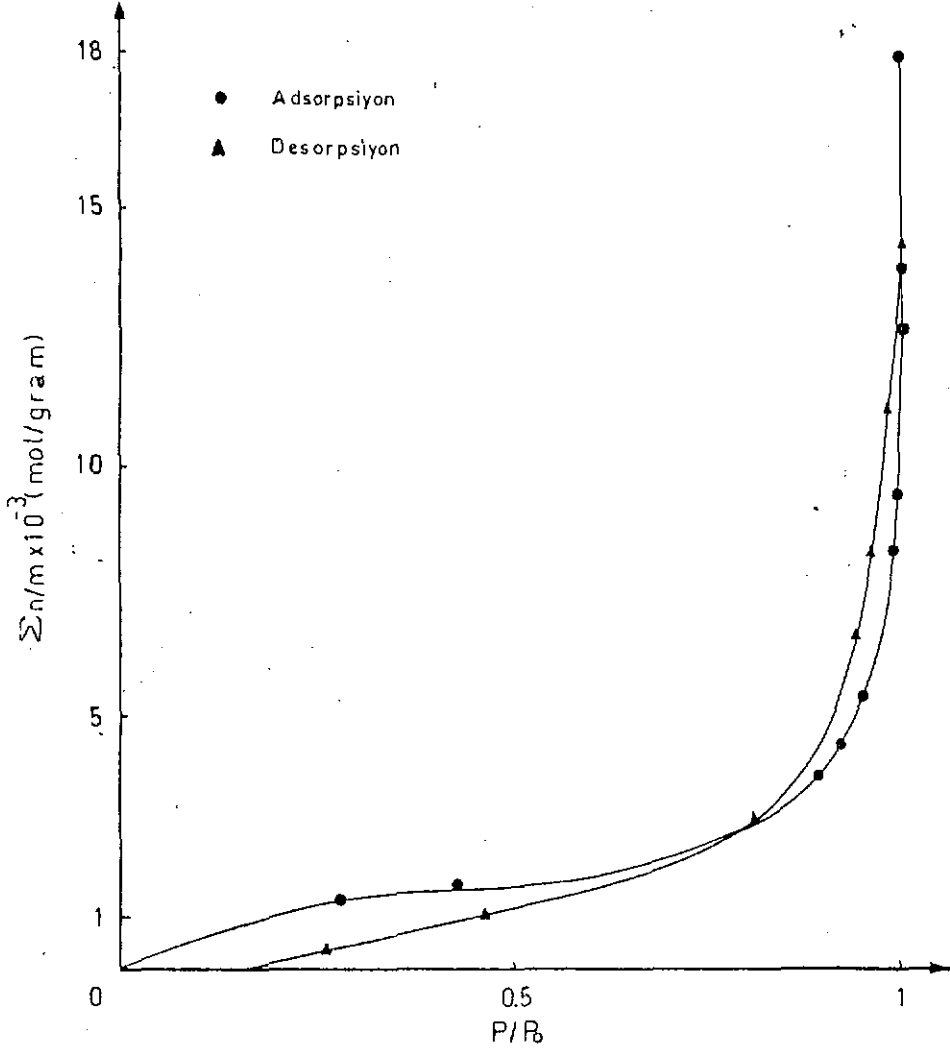
Şekil 11: Magnezyum trisilikatın azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).



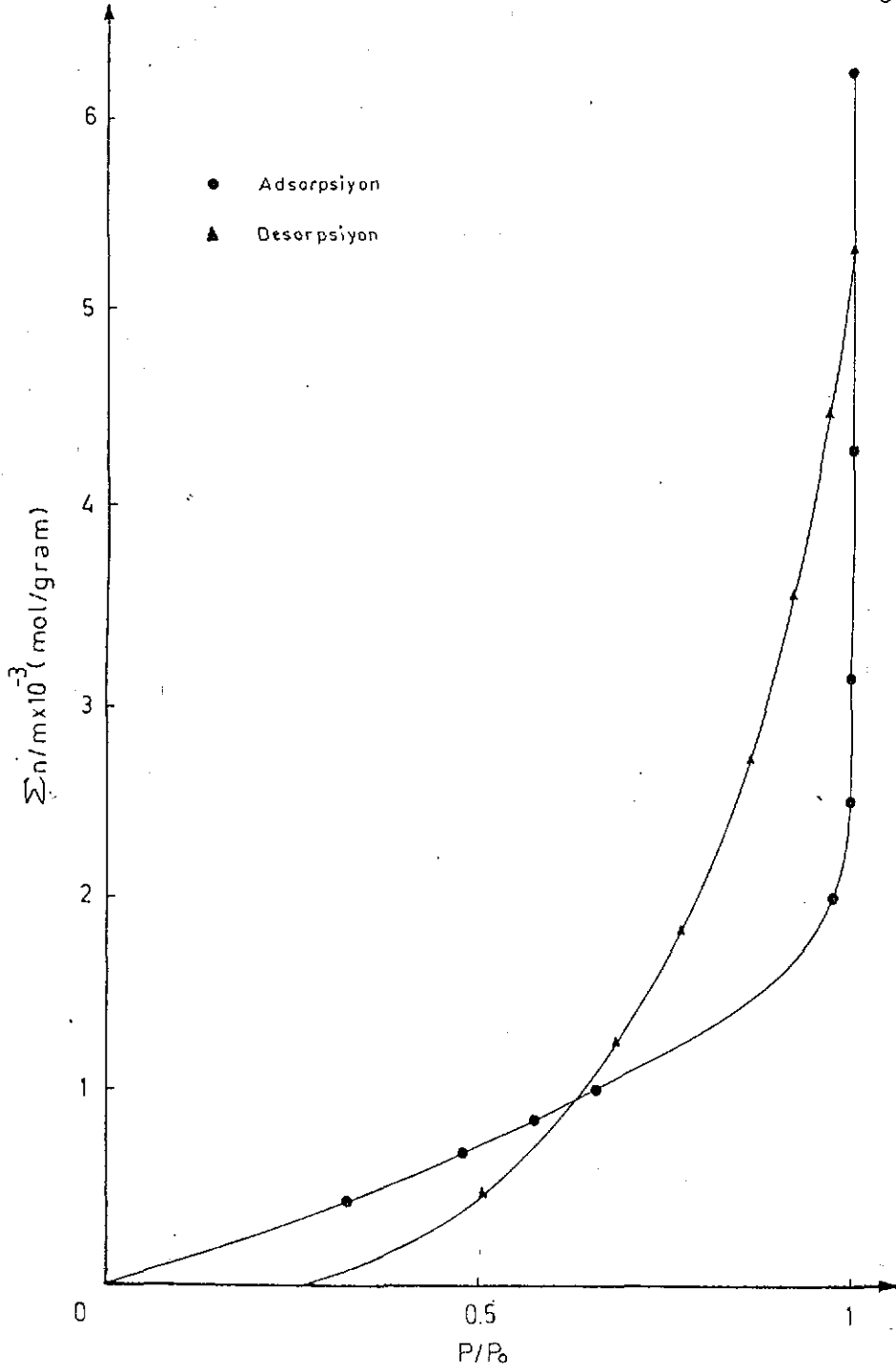
Şekil 12: Magnezyum hidroksitin azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).



Şekil 13: Magnezyum karbonatın azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).



Şekil 14: Mağmezyum oksitin azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).

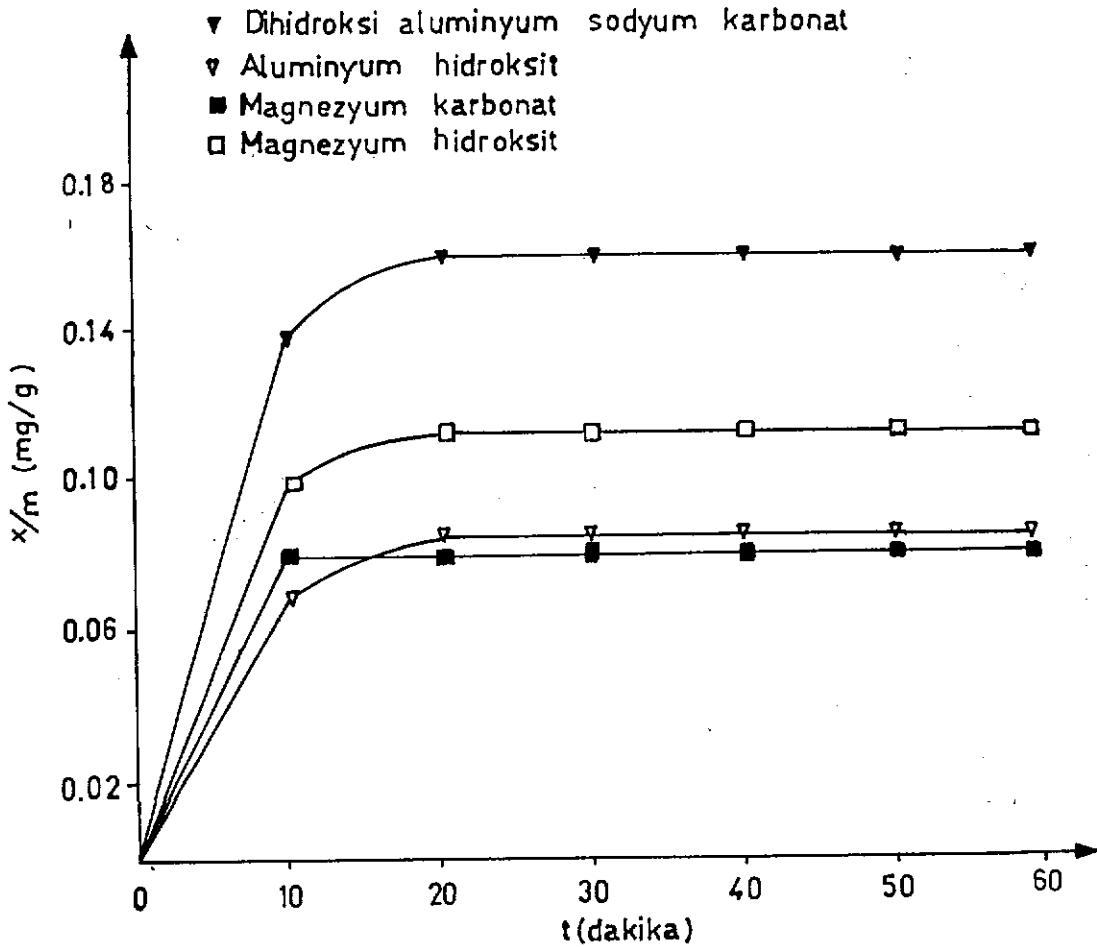


Şekil 15: Kaolinin azot adsorpsiyon ve desorpsiyon izotermeleri (-196°C).

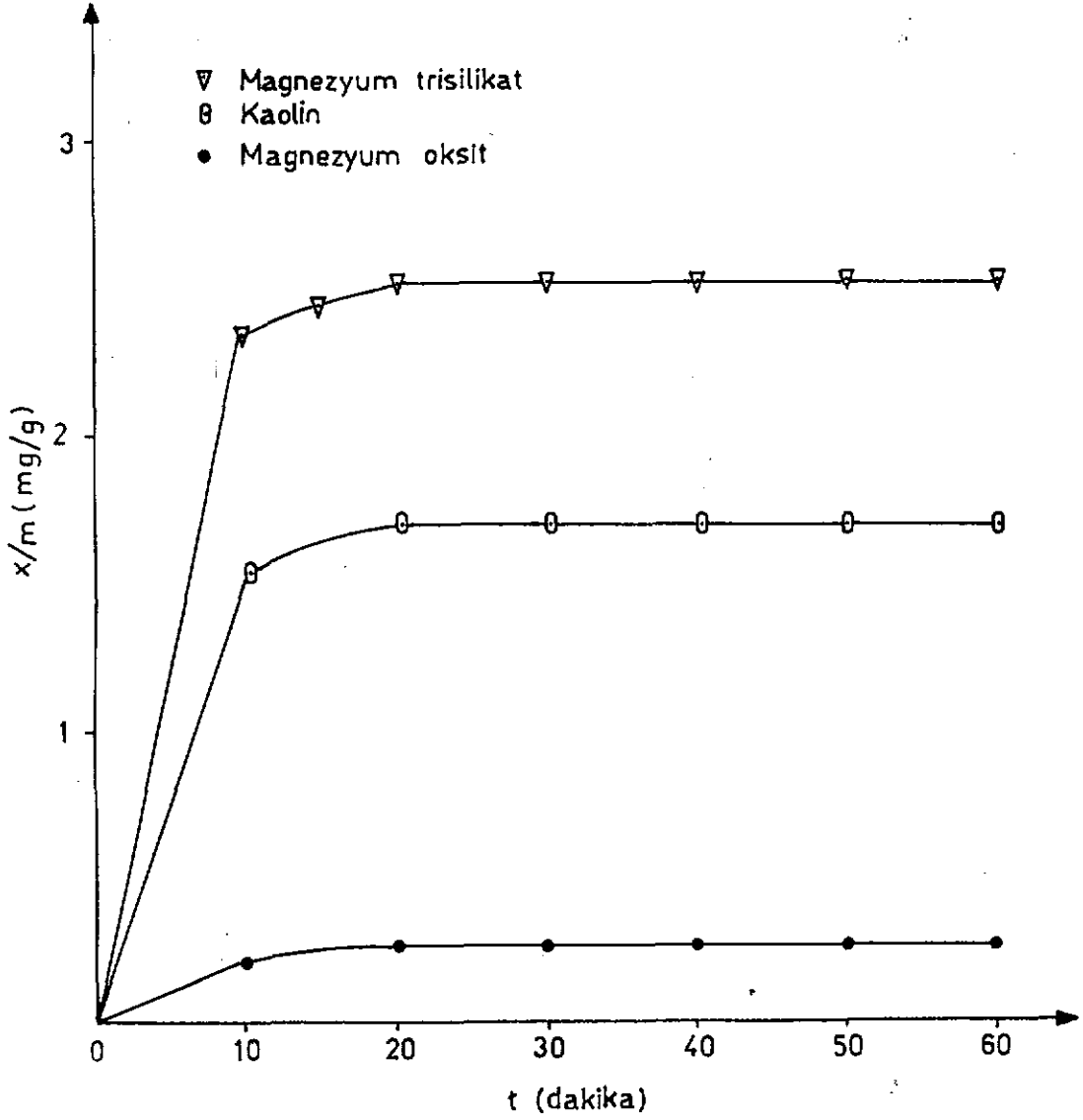
III.5. ADSORPSİYON DENEYLERİ BULGULARI

III.5.1. DENGE ÇALIŞMALARINA AİT BULGULAR

Adsorpsiyon çalışmalarında, adsorbanların propranolol hidroklorür ile doygun hale geldiği denge süresini saptamak için Bölüm II.2.5.1. de anlatıldığı şekilde çalışılmıştır. Adsorplanan madde miktarı zamanın fonksiyonu olarak grafiğe geçirilmiştir.



Şekil 16: Magnezyum hidroksit, magnezyum karbonat, alüminyum hidroksit ve dihidroksi alüminyum sodyum karbonatın denge grafikleri ($37 \pm 0.1^\circ\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika)



Şekil 17: Magnezyum oksit, kaolin, magnezyum trisilikatın denge grafikleri ($37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika)

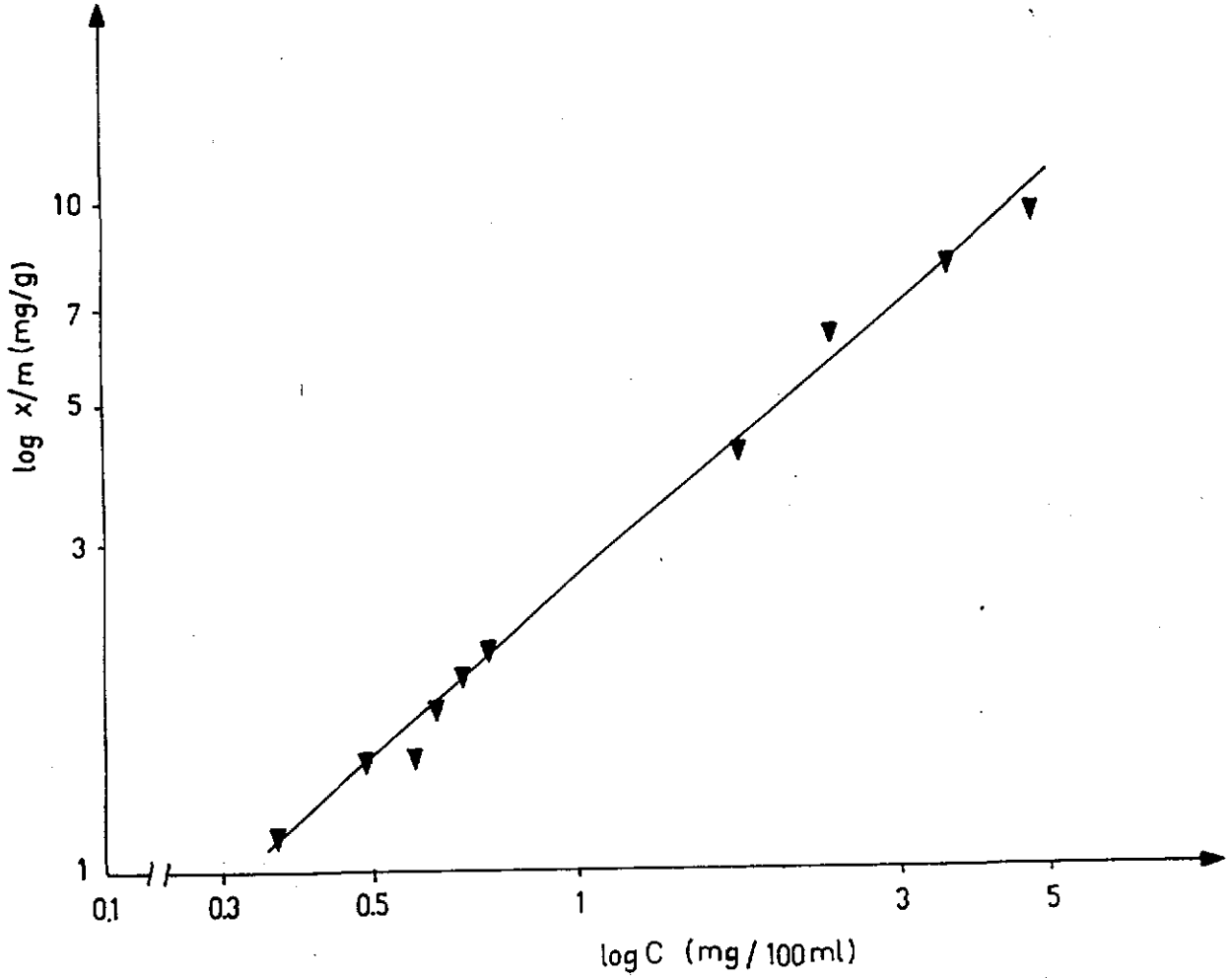
Şekil 16 ve Şekil 17 de görüldüğü gibi çalışmalarda kullanılan bütün adsorbanlar 20 nci dakika civarında dengeye gelmektedir. Ancak bir emniyet payı olması açısından ve bu süre içinde propranolol hidroklorürünün stabil olduğu bilindiğinden, adsorpsiyon kapasitesi tayin çalışmaları yapılırken propranolol hidroklorürün adsorban içeren çözeltileri $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 50 vuruş/dakika'da 1 saat süre ile çalkalanmışlardır.

III.5.2. ADSORBANLARIN ADSORPSİYON KAPASİTELERİNİ TAYİN BULGULARI

Propranolol hidroklorürün, antasitler tarafından adsorplanma derecesini (kapasitesini) belirleyebilmek için 10 farklı konsantrasyonda ve 7 çeşit adsorban ile Bölüm II.2.5.2. de anlatıldığı şekilde adsorbanların adsorpsiyon kapasitelerini tayin çalışmaları yapılmıştır. Adsorpsiyon kapasitelerini tayin bulguları Tablo 3-9 da ve adsorpsiyon izotermleri Şekil 18-25 de görülmektedir.

Tablo 3: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 0.1 g magnezyum trisilikat üzerinde adsorpsiyonunun tayinine ait bulgular

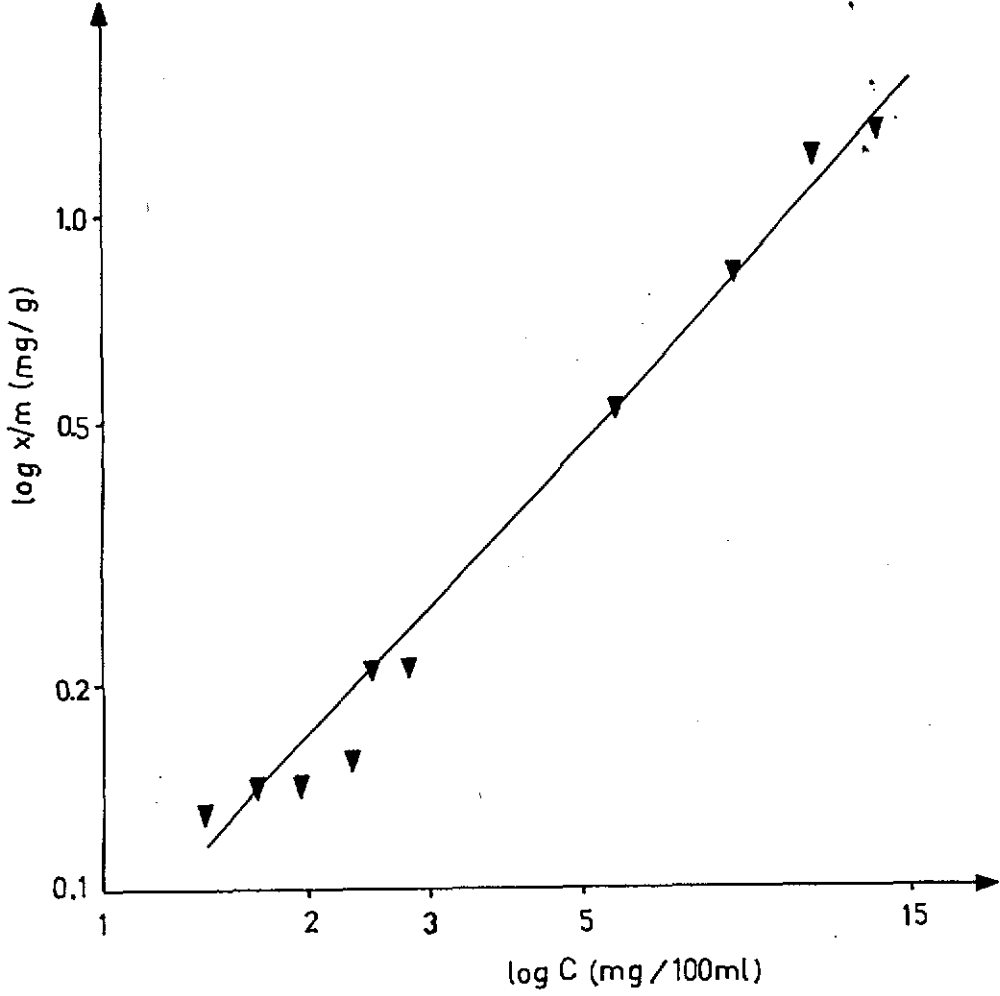
İlk Konsantrasyon (C ₀)		Denge Kons. (C)	Adsorplanan madde miktarı (x/m) mg/g	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml		
5×10^{-5}	1.47	0.36	1.11	0.32
6×10^{-5}	1.90	0.49	1.41	0.35
7×10^{-5}	2.04	0.58	1.46	0.40
8×10^{-5}	2.32	0.62	1.70	0.36
9×10^{-5}	2.60	0.68	1.92	0.35
1×10^{-4}	2.86	0.74	2.12	0.35
2×10^{-4}	5.92	1.76	4.16	0.42
3×10^{-4}	8.79	2.38	6.41	0.37
4×10^{-4}	11.50	3.52	7.98	0.44
5×10^{-4}	14.70	4.71	9.99	0.47



Şekil 18: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propanolol hidroklorürün 0.1 g magnezyum trisilikat üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika).

Tablo 4: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg dihidroksi alüminyum sodyum karbonat üzerinde adsorpsiyonun tayinine ait bulgular

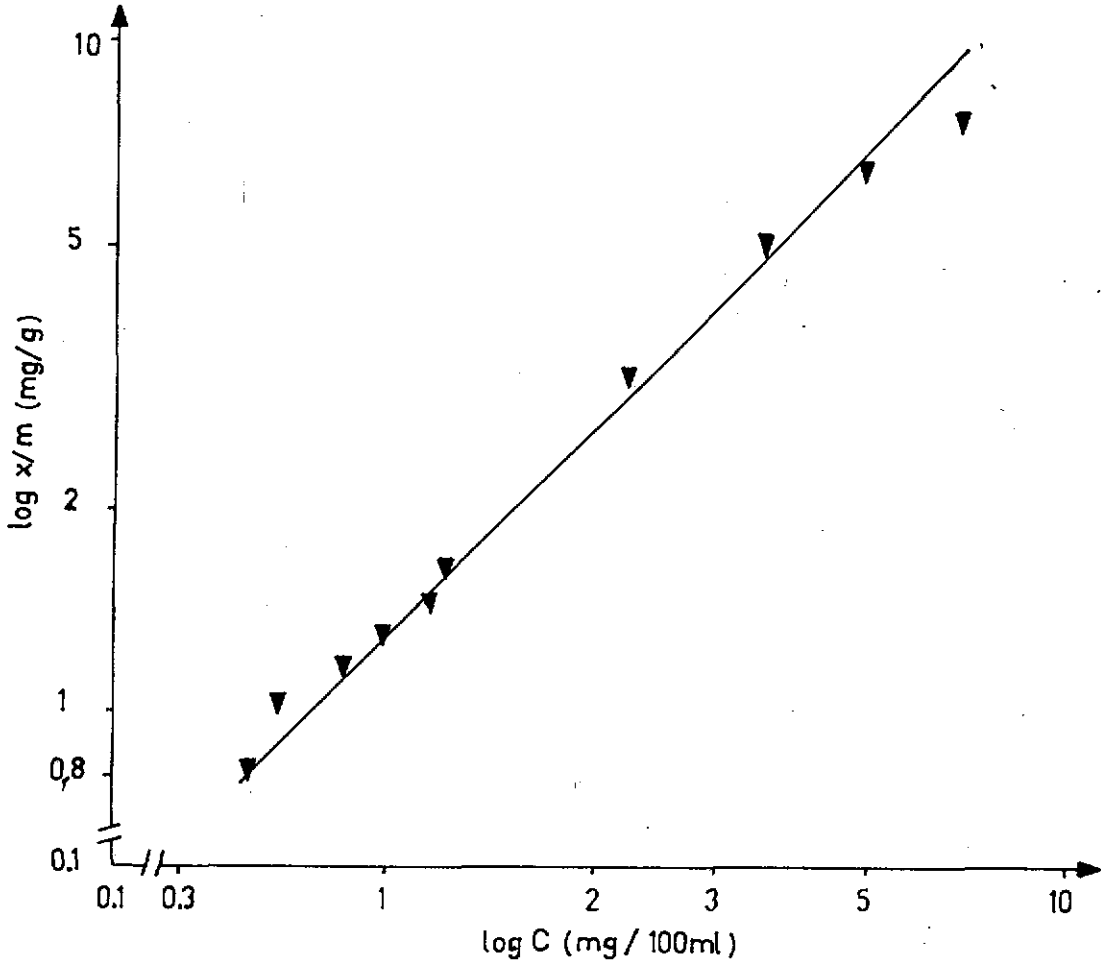
İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons.	Adsorplanan	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	(C) mg/100 ml	madde miktarı (x/m) mg/g	
5×10^{-5}	1.54	1.41	0.13	10.85
6×10^{-5}	1.83	1.69	0.14	12.07
7×10^{-5}	2.12	1.98	0.14	14.14
8×10^{-5}	2.42	2.31	0.11	21.0
9×10^{-5}	2.72	2.51	0.21	11.95
1×10^{-4}	3.03	2.82	0.21	13.42
2×10^{-4}	6.14	5.62	0.52	10.80
3×10^{-4}	9.11	8.28	0.83	9.97
4×10^{-5}	12.1	10.9	1.23	8.84
5×10^{-4}	15.0	13.7	1.30	10.5



Şekil 19: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg dihidroksi alüminyum sodyum karbonat üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika)

Tablo 5: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg
kaolin üzerinde adsorpsiyonunun tayinine ait bulgular

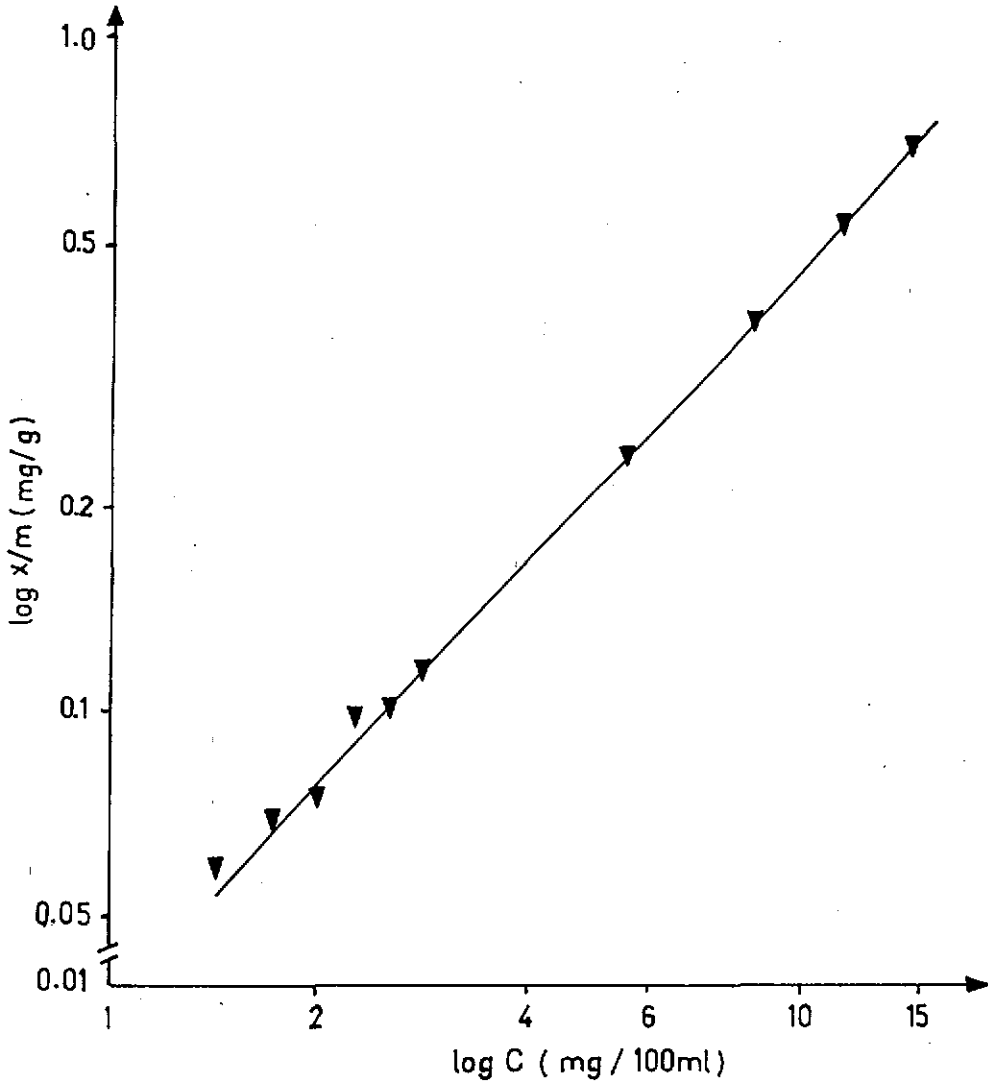
İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons. (C)	Adsorplanan madde miktarı (x/m) mg/g	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml		
5×10^{-5}	1.45	0.64	0.81	0.79
6×10^{-5}	1.73	0.70	1.03	0.67
7×10^{-5}	2.05	0.87	1.18	0.74
8×10^{-5}	2.33	1.04	1.29	0.80
9×10^{-5}	2.63	1.16	1.47	0.79
1×10^{-4}	2.87	1.24	1.63	0.76
2×10^{-4}	5.67	2.23	3.44	0.65
3×10^{-4}	8.57	3.47	5.1	0.68
4×10^{-4}	11.40	5.15	6.25	0.82
5×10^{-4}	14.40	6.81	7.59	0.90



Şekil 20: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg kaolin üzerinde, adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermleri ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika).

Tablo 6: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg
alüminyum hidroksit üzerinde adsorpsiyonun tayinine
ait bulgular

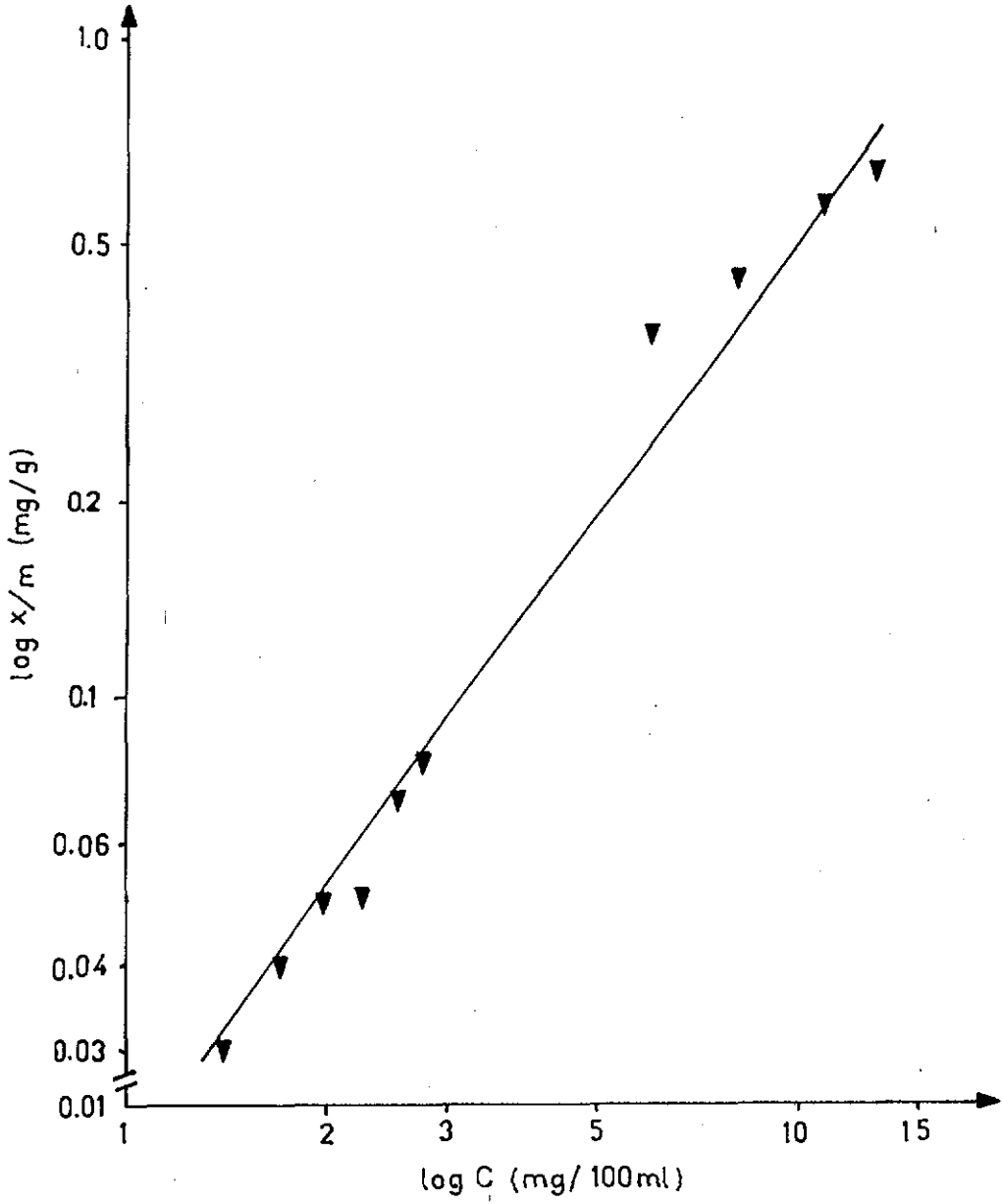
İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons. (C)	Adsorbe olan madde miktarı (x/m) mg/g	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml		
5×10^{-5}	1.48	1.42	0.06	23.7
6×10^{-5}	1.79	1.72	0.07	24.6
7×10^{-5}	2.08	2.00	0.08	25.0
8×10^{-5}	2.36	2.26	0.10	22.6
9×10^{-5}	2.65	2.55	0.10	25.5
1×10^{-4}	2.94	2.82	0.12	23.5
2×10^{-4}	5.82	5.57	0.25	22.3
3×10^{-4}	8.91	8.52	0.39	21.84
4×10^{-4}	12.05	11.5	0.55	20.9
5×10^{-4}	15.0	14.3	0.70	20.4



Şekil 21: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg alüminyum hidroksit üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika)

Tablo 7: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 1 g magnezyum hidroksit üzerinde adsorpsiyonunun tayinine ait bulgular

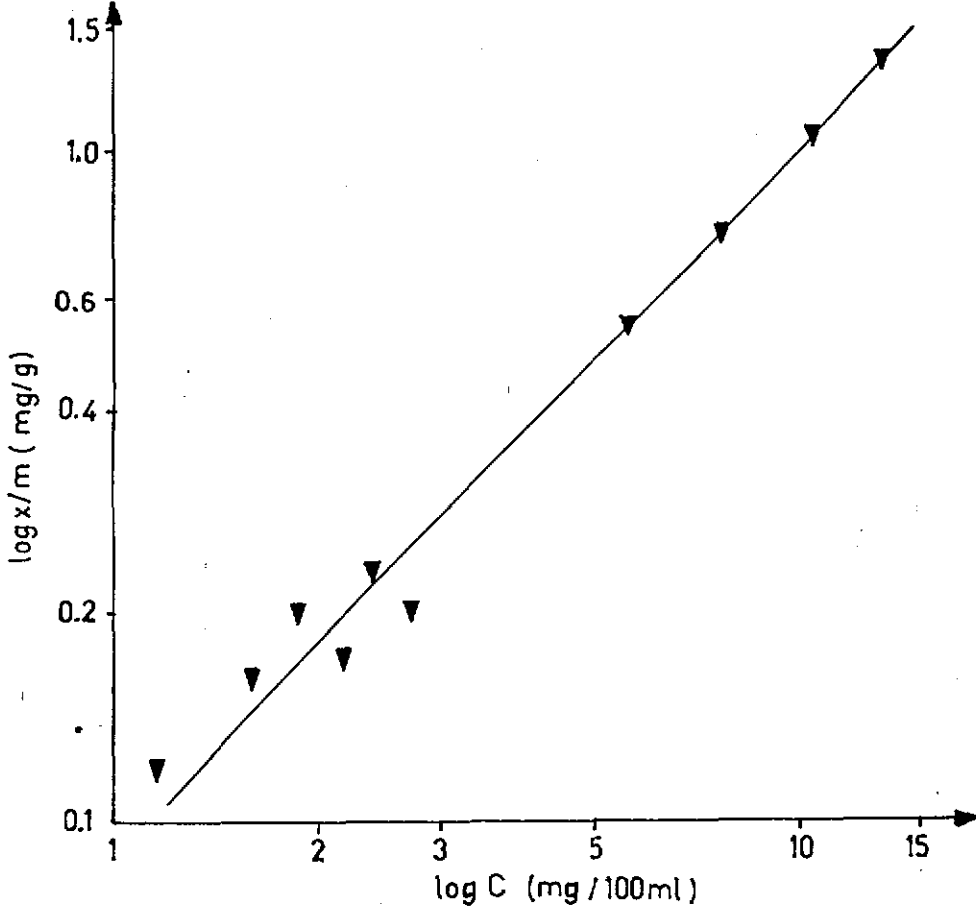
İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons. (C)	Adsorplanan madde miktarı (x/m) mg/g	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml		
5×10^{-5}	1.45	1.42	0.03	47.3
6×10^{-5}	1.74	1.70	0.04	42.5
7×10^{-5}	2.04	1.99	0.05	39.8
8×10^{-5}	2.30	2.25	0.05	45.0
9×10^{-5}	2.62	2.55	0.07	36.4
1×10^{-4}	2.88	2.80	0.08	35.0
2×10^{-4}	5.70	5.33	0.37	14.4
3×10^{-4}	8.50	8.05	0.45	17.9
4×10^{-4}	11.39	10.83	0.56	19.3
5×10^{-4}	14.27	13.63	0.64	21.3



Şekil 22: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün lg magnezyum hidroksit üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1,50 vuruş/dakika)

Tablo 8: Çözeltiilerinden propranolol hidroklorürün lg magnezyum karbonat üzerinde adsorpsiyonun tayinine ait bulgular

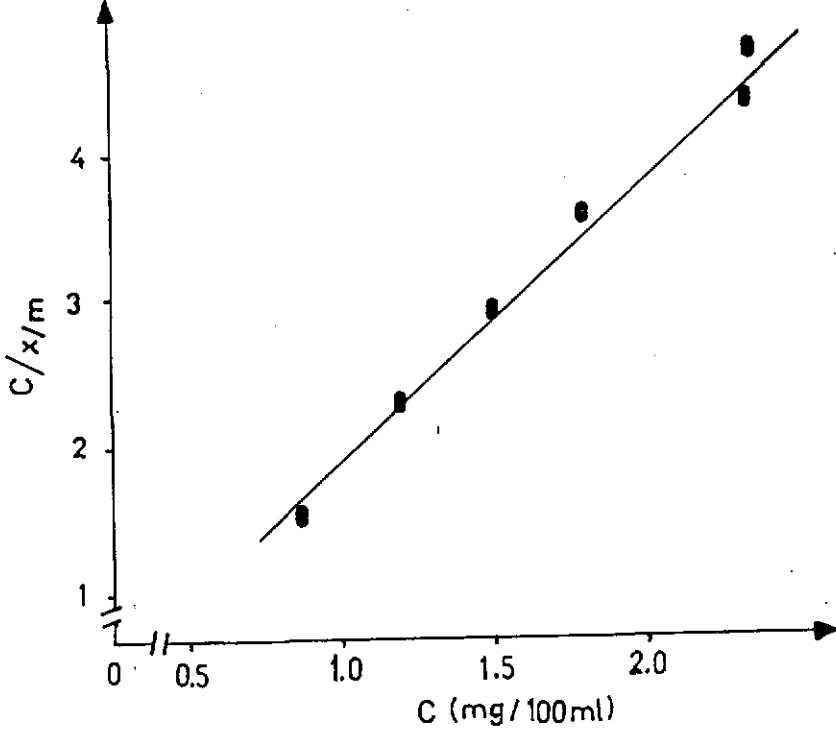
İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons. (C)	Adsorbe olan madde miktarı (x/m) mg/g	$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml		
5×10^{-5}	1.47	1.34	0.13	10.30
6×10^{-5}	1.76	1.60	0.16	10.06
7×10^{-5}	2.03	1.83	0.20	9.15
8×10^{-5}	2.32	2.15	0.17	12.6
9×10^{-5}	2.60	2.38	0.22	10.8
1×10^{-4}	2.92	2.72	0.20	13.60
2×10^{-4}	6.14	5.60	0.54	10.37
3×10^{-4}	8.67	7.93	0.74	10.71
4×10^{-5}	11.62	10.55	1.07	9.86
5×10^{-5}	14.37	13.03	1.34	9.72



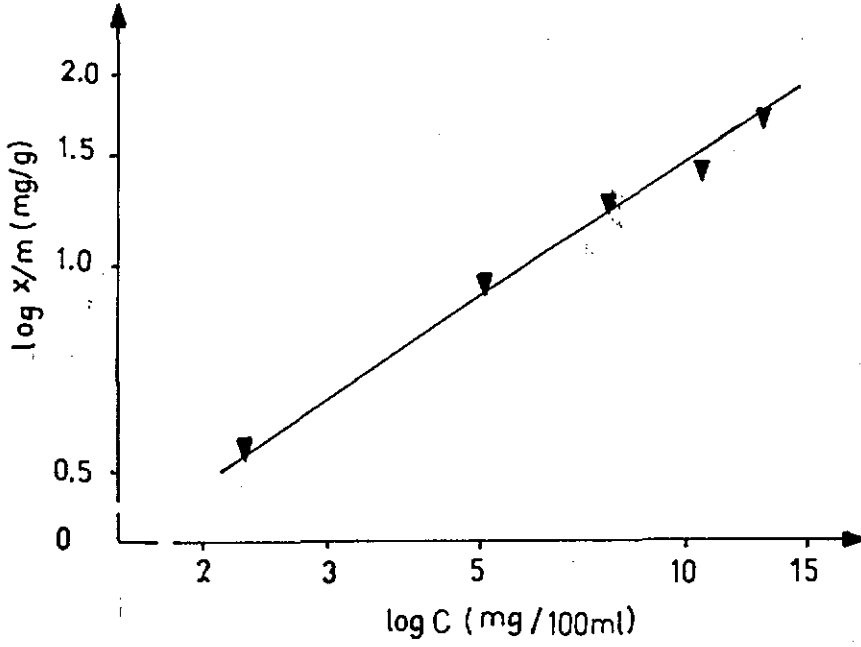
Şekil 23: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 1 g magnezyum karbonat üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika).

Tablo 9: Çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 1 g magnezyum oksit üzerinde adsorpsiyonunun tayinine ait bulgular

İlk Konsantrasyon (C_0)		Denge Kons. (C)	Adsorplanan madde miktarı		$\frac{C}{x/m}$
M	mg/100 ml	mg/100 ml	(x/m)	mg/g	
5×10^{-5}	1.46	0.88	0.58		1.52
6×10^{-5}	1.76	1.22	0.54		2.26
7×10^{-5}	2.05	1.52	0.53		2.87
8×10^{-5}	2.34	1.82	0.52		3.50
9×10^{-5}	2.63	2.10	0.53		3.96
1×10^{-4}	2.90	2.36	0.54		4.37
2×10^{-4}	6.09	5.13	0.96		5.34
3×10^{-4}	8.94	7.70	1.24		6.21
4×10^{-4}	11.89	10.48	1.41		7.43
5×10^{-4}	14.79	13.11	1.68		7.80



Şekil 24: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 1 g magnezyum oksit üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Langmuir adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard L 88-1, 50 vuruş/dakika).



Şekil 25: Değişik konsantrasyonlardaki çözeltilerinden propranolol hidroklorürün 1 g magnezyum oksit üzerinde adsorpsiyonu sonucunda elde edilen Freundlich adsorpsiyon izotermi ($t = 37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$, Gerhard 88-1, 50 vuruş/dakika)

Tablo 10: Propranolol hidroklorürün antasitler tarafından adsorpsiyonuna ait bulguların değerlendirilmesi

Adsorban	Determinasyon Katsayıları (r^2)		$y = mx + n$ *	Adsorpsiyon derecesi n	pH	
	Langmuir	Freundlich			İlk **	Son ***
Aluminyum hidroksit	0.698	0.997	$y=1.10x-1.42$	1.10	7.88	8.35
Dihidroksi aluminyum sodyum karbonat	0.263	0.976	$y = 1.14x-1.15$	1.14	9.65	9.68
Magnezyum trisilikat	0.740	0.993	$y = 0.89x+ 0.42$	0.89 ****	9.62	9.45
Magnezyum hidroksit	0.619	0.965	$y = 1.55x-1.81$	1.55	9.88	9.80
Magnezyum karbonat	0.163	0.979	$y = 0.99x-1.03$	0.99	9.82	9.90
Kaolin	0.200	0.985	$y = 0.97x +0.13$	0.97	5.05	4.90
Magnezyum oksit	0.996	0.751	$y = 1.94x - 0.12$	0.52	10.06	10.02

* Doğru denklemi, adsorpsiyonun uyduğu izoterme göre verilmiştir.

** Başlangıçta ölçülen pH

*** Adsorpsiyon sonunda ölçülen pH

**** Magnezyum trisilikat 0.1 g, diğer adsorbanlar 1g kullanılmıştır.

Tablo 11: Regresyon Analizi Sonuçları

Adsorban	Eğimin Standart hatası	Eğimin %95 olasılıklı güvenirlik sınırı	İnterseptin Standart hatası	İnterseptin %95 olasılıklı güvenirlik sınırı
Aluminyum hidroksit	0.0188	1.05 - 1.14	0.0127	-1.45 - -1.39
Dihidroksi aluminyum sodyum karbonat	0.0739	0.787 - 1.15	0.0492	-1.19 - -0.972
Magnezyum trisilikat	0.0223	0.836 - 0.939	0.00832	0.403 - 0.441
Magnezyum hidroksit	0.0929	1.33 - 1.764	0.0613	-1.95 - -1.66
Magnezyum karbonat	0.0461	0.887 - 1.09	0.0300	-1.10 - -0.964
Kaolin	0.0436	0.867 - 1.07	0.0179	0.0889 - 0.172
Magnezyum oksit	0.0504	0.343 - 0.576	0.312	1.68 - 3.12

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, propranolol hidroklorürün adsorban nitelikte maddeler ile kullanılabilirliğini incelemek için in vitro adsorpsiyon kapasitesi tayin çalışmaları yapılmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasını etken madde seçimi ve standardizasyonu, ikinci aşamayı propranolol hidroklorürün miktar tayini, üçüncü aşamayı propranolol hidroklorürün stabilitesi, dördüncü aşamayı ise adsorbanların özgül yüzey alanlarının saptanması ile adsorpsiyon kapasitesi tayin çalışmaları oluşturmuştur. Bu nedenle tartışma da dört bölüm halinde yapılacaktır.

IV.1. ETKEN MADDE SEÇİMİ VE SAFLIK TAYİNLERİ

Tedavide iki veya daha fazla ilacın birarada kullanımını oldukça yaygındır. Birlikte kullanım sonucu iki etken madde arasında veya etken madde ile aynı formülasyonda bulunan yardımcı maddeler arasında ilacın etki potansiyelinin düşmesi veya fazlalaşması şeklinde etkileşmeler görülebilir. Nitekim antikolinergik ilaçların (49) olduğu kadar diğer ilaçların da değişik adsorbanlar tarafından adsorbe edildiğine ait birçok örneğe literatürde rastlanmaktadır (1-9).

Propranolol hidroklorür farmakolojik olarak üstünlükleri ve iyi tolere edilmesi nedeniyle, piyasaya ilk çıktığı yıllardan beri kullanımını en fazla olan ve diğer beta-blokerlere tercih edilen antihipertansif bir ilaçtır. Bugüne değin

bir yandan propranolol hidroklorür kullanmak zorunda olan hastalara antasit verildiğinde veya kullandığı ilaçlar içinde adsorban nitelikte maddeler bulunuyor ise propranolol hidroklorür ile bunlar arasında; diğer yandan bu madde ile yapılan formülasyon çalışmalarında birlikte olabileceği yardımcı maddelerle bir etkileşme olup olmadığını açıkça gösteren bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle etken madde olarak propranolol hidroklorür seçilmiş ve piyasa müstahzarları da gözönünde tutularak magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, magnezyum hidroksit, kaolin, aluminyum hidroksit, dihidroksi aluminyum sodyum karbonat, magnezyum karbonat gibi adsorbanlar ile propranolol hidroklorür arasında bir etkileşme olup olmadığı in vitro yöntemlerle incelenmiştir.

Temin edilen propranolol hidroklorür, saflığı erime derecesi, ince tabaka kromatografisi, UV, IR ve X-ışını difraksiyon spektroskopisi yöntemleri ile incelendikten (Kromatogram 1, Şekil 3-5) ve literatür verileri ile karşılaştırıldıktan sonra doğrudan doğruya kullanılmıştır.

Literatürde, propranolol hidroklorürün safsızlıklarını ve parçalanma ürünlerini teşhis edebilmek için bir yöntemle rastlanamamıştır. Çalışmamızda bu amaçla ince tabaka kromatografisi kullanılmıştır. Jack ve ark. (72) tarafından propranolol hidroklorürü idrarda teşhis edebilmek için geliştirilen yöntemin amacımıza uygun olduğu tesbit edilmiştir. Propranolol hidroklorürün tesbiti için literatürde verilmiş reaktifler ile (72,73) bu maddenin parçalanma ürünlerini

hassas bir şekilde saptamak mümkün olmadığından reaktif araştırılması yapılmış, propranolol hidroklorür ve parçalanma ürünleri ile reaksiyon vermesi olası 10 reaktif denenmiş, en iyi sonuç UV ve ninhidrinin etanolde % 0.2 a/h çözeltisi ile alınmıştır.

Piyasa preparatlarında kullanılış şeklini yansıtması açısından adsorbanlar da saflandırılmaksızın kullanılmıştır.

IV.2. PROPRANOLOL HİDROKLORÜRÜN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ VE MİKTAR TAYİNİ

1×10^{-4} M konsantrasyonda propranolol hidroklorür çözeltisinin 200-350 nm dalga boyları arasında alınan UV spektrumu 289 nm'de absorpsiyon maksimumu vermiştir. Ayrıca 306 ve 319 nm de daha ufak absorpsiyon maksimumları saptanmıştır. Bu bulguların da literatür verileri (66-68,73) ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

Diğer absorpsiyon piklerine göre daha kuvvetli bir absorbans verdiği için miktar tayini çalışmaları 289 nm'de yapılmış ve 1×10^{-5} M ile 10×10^{-5} M konsantrasyonlar arasında doğrusal bağıntı elde edilmiştir (Şekil 6). Dağılımı en iyi temsil eden doğru en küçük kareler yöntemi ile çizilmiş, korelasyon ve determinasyon katsayıları hesaplanarak yöntemin hassas ve tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir.

Bundan sonra çalışmada kullanılması planlanan adsorbanların tayin yöntemi üzerinde etkisi olup olmadığı incelenmiş ve 289 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümleri etki-

leyebilecek bir absorpsiyon göstermedikleri saptanmıştır. Ayrıca pH'nın spektrofotometrik miktar tayini üzerindeki etkisi araştırılmış (Bölüm II.2.2) ve pH'nın ölçümler üzerinde belirgin etkisinin olmadığı kanıtlanmıştır ($P > 0.05$).

IV.3. PROPRANOLOL HİDROKLORÜR ÇÖZELTİLERİNİN STABİLİTESİ

Literatürde propranolol hidroklorür çözeltilerinin stabilitesi üzerinde fazlaca bilgi yoktur, sadece ışığın parçalanmayı arttırıcı bir faktör olduğu belirtilmiştir (63,64). Bu nedenle sadece adsorpsiyon çalışmaları sırasında propranolol hidroklorürün dayanıklı olup olmadığını göstermek için stabilite çalışması yapılmıştır. 1×10^{-4} M konsantrasyondaki çözeltilerin yarısı gün ışığından korunarak, diğer yarısı gün ışığı altında 37°C 'de tutulmuş ve adsorpsiyon çalışmalarınının 48 katı olan bu sürede (2 gün) parçalanma olup olmadığı Bölüm II.2.1.2'de anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi ile incelenmiş ve parçalanmayı gösteren bir leke bulunamadığından 37°C sıcaklıkta ve bu süre içinde propranolol hidroklorürün adsorpsiyon deneylerini etkileyebilecek bir parçalanmaya uğramadığı anlaşılmıştır.

Ayrıca, pH 3-7 ve 9'da Britton-Robinson tamponunda hazırlanan 1×10^{-4} M çözeltilerinde parçalanma 20 gün süre ile spektrofotometrik olarak incelenmiş, veriler kinetik reaksiyon hız modellerine uygulandığında parçalanmaların 1. derece kinetiğe uyduğu bulunmuştur. Elde edilen parçalanma hız sabiteleri pH'nın fonksiyonu olarak grafiklendiğinden propranolol hidroklorürün en fazla pH 4 ile 5 arasında dayanıklı

olduğu saptanmıştır. Parçalanmanın diğer pH'lara oranla daha hızlı yürüdüğü pH 9'da 1 saatlik adsorpsiyon süresince hiçbir önlem alınmamış çözeltilerde dahi parçalanmanın %0.03 civarında olduğu bulunduğu adsorpsiyon çalışmaları sırasında ışıktan koruyucu bir önlem alınmamıştır. Asit pH'larda adsorban maddelerin büyük çoğunluğu belirgin bir çözünme gösterdiği ve bu maddelerin büyük kısmı da alkali nitelikte olduğundan, suni mide sıvısının pH'sını alkali pH'lara yükselttiğinden, çalışmada adsorpsiyon ortamı olarak su kullanılmıştır.

IV.4. ADSORBANLARIN ÖZGÜL YÜZEY ALANLARININ SAPTANMASI VE ADSORPSİYON ÇALIŞMALARI

Tanecik iriliği adsorpsiyon hız ve derecesi üzerinde etkili bir faktör olduğundan (25,29) çalışmaya başlamadan önce adsorban tozlar, Bölüm II.2.4'de anlatıldığı üzere ele nerek fraksiyonlandırılmış ve pratiği de yansıtması açısından elde edilen en büyük fraksiyon adsorpsiyon deneylerinde kullanılmıştır.

Bundan sonra bu fraksiyonun özgül yüzey alanları BET adsorpsiyon izotermlerinden Tek Nokta Yöntemi (82-84) ile saptanmıştır. Magnezyum trisilikat haricinde diğer adsorbanların özgül yüzey alanları 30-70 m²/g olarak bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 9-15). Buna karşılık, magnezyum trisilikatın özgül yüzey alanı 451.77 m²/g olduğundan ve lg madde kullanıldığında optik yoğunluk okunabilir değerlerin altına düştüğünden, adsorpsiyon çalışmalarında diğer adsorbanlar lg kullanılırken, magnezyum trisilikat 0.1 gram kullanılmıştır.

Adsorpsiyon kapasitesini tayin çalışmalarını yapabilmek için, adsorplanan madde miktarı zamanın fonksiyonu olarak grafiklenerek denge süresi saptanmıştır (Şekil 16,17). Tüm adsorbanların yaklaşık 20 nci dakika civarında dengeye geldiği bulunmuştur. Ancak maddenin çalışılan ortamlarda stabil olduğu görüldüğünden süspansiyonlar $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 50 vuruş/dakika (Gerhard L 88-1) apareyde 1 saat süre ile çalkalanmıştır. Bundan sonra adsorpsiyon kapasitelerini belirleyebilmek için 10 farklı konsantrasyonda ve 7 farklı adsorban ile Bölüm II.2.5.2. de anlatıldığı şekilde çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar Langmuir ve Freundlich eşitliklerine uygulanıp regresyon analizi yapılarak hangi adsorpsiyon izotermine uydukları araştırılmıştır. Ayrıca en küçük kareler yöntemi kullanılarak, elde edilen doğruların eğimlerinden, adsorbanların adsorpsiyon kapasiteleri dereceleri hesaplanmıştır. Magnezyum oksit Langmuir izotermine uyduğundan (5×10^{-5} - 1×10^{-4} M konsantrasyonlarda) $\frac{C}{x/m}$, C'ye karşı, magnezyum trisilikat, magnezyum hidroksit, magnezyum karbonat, dihidroksi aluminyum sodyum karbonat, kaolin ve aluminyum hidroksit Freundlich izotermine uyduğundan (Tablo 3-8), $\log \frac{x}{m}$, $\log C$ 'ye karşı grafiklenmiştir.

Doğruların eğimi, adsorpsiyon derecelerinin karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Çalışmalarda kullanılan adsorban maddelerin özgül yüzey alanları magnezyum trisilikat > magnezyum oksit > dihidroksi aluminyum sodyum karbonat > kaolin > aluminyum hidroksit > magnezyum karbonat > magnezyum hidroksit şeklinde bulunmuştur.

Özgül yüzey alan, adsorpsiyon miktarını etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Adsorpsiyon miktarı adsorbanın özgül yüzey alanı ile doğru orantılı olup yüzey alan büyüdükçe adsorpsiyon artmaktadır (25,29,30). Ancak deneysel çalışmaların sonunda adsorbanların özgül yüzey alan bulguları ile adsorpsiyon kapasitesine ait bulgular arasında tam bir korelasyon bulunamamıştır. Özgül yüzey alan ölçümleri azot adsorpsiyonu ile yapılmıştır. Gaz molekülleri çok ufak olduğu için adsorban partiküllerinin gözeneklerinden içeriye girerek, iç yüzey alanlarına kadar sokulabilmişlerdir. Oysa propranolol hidroklorür molekülleri azota oranla daha büyük olduğu ve çözeltilerde adsorpsiyon çözücü-çözünen, çözücü-adsorban ve çözünen-adsorban gibi birkaç çeşit etkileşme içerdiği için durum daha komplekstir(48). Nitekim adsorban ve adsorbat moleküllerinin yapısal özellikleri ve adsorban-adsorbat arasındaki ilgi, çözeltiden adsorpsiyon üzerinde çok etkili olabilmektedir(41,42).

Adsorbanların özgül yüzey alanlarını ölçüm çalışmaları yapılırken gözenek büyüklüğü ve dağılımı hakkında fikir edinebilmek için azot gazı ile (-196°C) desorpsiyon izotermeleri de hazırlanmıştır. Ancak desorpsiyon izotermeleri eğrilerinden gözenek boyut dağılımı hakkında bilgi edinmek mümkün olmamıştır.

Freundlich izotermine uyan maddelerde en fazla adsorpsiyonu magnezyum trisilikat göstermiştir. Adsorpsiyon deneylerinde diğer bütün maddeler 1 g kullanılırken bu madde 0.1 g kullanılmasına rağmen adsorpsiyon kapasitesi 0.89 olarak bulunmuştur. Bunu magnezyum hidroksit, dihidroksi alüminyum sodyum karbonat, alüminyum hidroksit takip etmiştir. Kaolin ve magnezyum karbonatın adsorpsiyon kapasiteleri düşük bulunmuştur (Tablo 10).

Magnezyum trisilikatın özgül yüzey alanının diğer tüm adsorbanlara kıyasla yaklaşık 8-10 kere büyük olması ve negatif yüklü silikat anyonu ile pozitif yüklü propranolol molekülü arasındaki etkileşme, adsorpsiyon derecesinin büyük olmasını açıklayabilir. Propranolol hidroklorürün pKa değeri 9.45 dir. Adsorpsiyon çalışmaları sırasında magnezyum trisilikat ve propranolol hidroklorür karışımının da pH'sı 9.45 bulunmuştur. Bu pH'da propranolol hidroklorür %50 iyonize halde olacağı için silikat anyonu ile elektrostatik bir etkileşmeye girebilecektir.

Magnezyum hidroksit, magnezyum karbonat, alüminyum hidroksit ve dihidroksi alüminyum sodyum karbonat arasındaki etkileşme adsorbanların özgül yüzey alanları ile ilişkili bulunmamıştır. Bu durum propranolol hidroklorürün elektron alabilen hidroksil grubundaki hidrojen atomu ile antasit yüzeyindeki negatif oksijen arasında hidrojen bağı oluşumu ile açıklanabilir. Adsorban yüzeyi ile adsorban molekülü arasındaki elektriksel yüklerin şiddeti bir adsorbandan diğerine farklılık gösterir.

Killerin şişme özellikleri içerdikleri katyonların tipine ve miktarına bağlıdır (89). Kaolin iki tabakalı killerdendir. Bu tip killerde tabakalar arasındaki uzaklık çok azdır, ve dolayısıyla su molekülleri kilin silikat tabakaları arasına giremez ve hidratasyon yapamaz, bu da genel bir yaklaşımla kaolinin propranolol hidroklorürü az adsorbe etmesine ve kaolinin adsorpsiyon özelliğinin diğerlerine kıyasla daha az olmasına neden olmaktadır.

Propranolol hidroklorürün magnezyum okside adsorpsiyonu düşük konsantrasyonlarda (5×10^{-5} - 1×10^{-4} M) Langmuir izotermine uygunluk gösterirken, (1×10^{-4} M - 5×10^{-4} M) konsantrasyonları arasındaki adsorpsiyon hem Freundlich izotermine hem de Langmuir izotermine uygun bulunmuştur.

Langmuir eşitliğindeki a terimi denge konsantrasyonuna ulaşma hızı ile ilişkilidir. Magnezyum oksit için bulunan bu değer küçük olması adsorpsiyonun düşük konsantrasyonlarda tamamlanmadığını gösterir, b terimi ise $\frac{x}{m}$ ile orantılıdır. Adsorpsiyon kapasitesi olarak adlandırılır, izotermin eğimi ile ilişkilidir. Magnezyum oksidin izoterminde eğimin 0.52 bulunması adsorpsiyon kapasitesinin de büyük olduğunu göstermektedir (Tablo 10).

Magnezyum oksidin yüksek adsorpsiyon kapasitesi propranol hidroklorürün elektron alabilen hidroksil grubundaki hidrojen atomu ile antasit yüzeyindeki negatif yüklü oksijen arasında hidrojen bağı oluşumu ile açıklanabilir (41,42).

Ayrıca magnezyum oksit ile yapılan adsorpsiyon çalışmalarında karışımın pH'sı 10 civarında bulunmuştur. Propranolol hidroklorürün pKa değeri 9.45 olduğu için bu pH'da maddenin iyonizasyonu ve dolayısıyla çözünürlüğü azdır. Bu maddenin çözünürlüğü azaldıkça adsorplanırlığı çoğalır. Propranolol hidroklorürün çözünürlüğündeki bu azalma magnezyum oksidin adsorpsiyon kapasitesinin fazla olmasında rol oynamış olabilir.

Bu bulgu ve açıklamaların sonucuna göre propranolol hidroklorür kullanmakta olan hastaların magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit, ve dihidroksi alüminyum sodyum karbonat içermeyen antasit müstahzarları kullanmaları gerekir.

Diğerlerine kıyasla adsorpsiyon kapasitesi düşük olan kaolin farmasötik preparatların formülasyonlarında yardımcı madde olarak preparat ağırlığının en fazla %10'u civarında bulunduğundan bu düşük konsantrasyonda belirgin bir etkileşme oluşturacağı şüphelidir. Bu nedenle aksi gösterilinceye kadar propranolol hidroklorür preparatlarında yardımcı madde olarak kaolin kullanılmasının büyük bir sakıncası olmadığı söylenebilir. Kaolin taşıyan antasit preparatlarda adsorpsiyon kapasitesi diğer adsorbanlara kıyasla düşük bulunmasına rağmen bu etkileşme biyoyararlanım üzerinde belirgin bir etki yapabilir.

Ancak bütün bu varsayımlar in vitro adsorpsiyon çalışmalarının sonuçlarına bağlı olduğundan kesin değildir. Bulguların in vivo adsorpsiyon çalışmaları ile desteklenmeleri gerekir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, beta-bloker bir ilaç olan propranolol hidroklorür kullanan hastalara antasit verildiğinde veya içinde propranolol bulunan müstahzarların formülasyonlarında yardımcı madde olarak adsorban özellikli maddeler kullanıldığında bunlar arasında bir etkileşme olup olmadığını in vitro yöntemlerle araştırılmasıdır.

Çalışmada kullanılan propranolol hidroklorürün stabilitesi ince tabaka kromatografisi ile araştırılmış, ayrıca değişik pH lardaki (pH 3-7 ve 9) çözeltileri kinetik açıdan değerlendirilerek parçalanma hız sabiteleri hesaplanmıştır. Propranolol hidroklorür çözeltilerinin pH 4 ile 5 aralığında dayanıklı olduğu bulunmuştur.

Magnezyum trisilikat, magnezyum oksit, magnezyum hidrokisit, alüminyum hidrokisit, dihidrokisi alüminyum sodyum karbonat, magnezyum karbonat ve kaolinin özgül yüzey alanları azot adsorpsiyon izotermelerinden tek nokta yöntemi ile hesaplanmış ve en geniş yüzey alanına sahip maddenin magnezyum trisilikat olduğu bulunmuştur.

Propranolol hidroklorürün bu adsorban maddelere adsorpsiyonu in vitro olarak incelenmiş, adsorpsiyon izotermeleri çizilmiş ve doğruların eğimlerinden adsorbanların adsorpsiyon kapasiteleri hesaplanmıştır. Magnezyum trisilikat, magnezyum hidrokisit ve dihidrokisi alüminyum sodyum karbonatın adsorpsiyon kapasiteleri en yüksek, kaolin ve magnezyum karbonatın adsorpsiyon kapasiteleri ise en düşük bulunmuştur.

Adsorpsiyon çalışmalarının bulguları propranolol hidroklorür ile sözü geen adsorban maddelerin birlikte kullanımının beta-blokerin biyoyararlanımını olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir, ancak bulguların in vivo adsorpsiyon alışmaları ile de doğrulanmaları gerekir.

SUMMARY

The purpose of this study is to investigate by in vitro methods whether an interaction takes place between propranolol hydrochloride and adsorbents when antacids are taken concomitantly with the beta-blocker or when excipients having adsorbent properties are present in formulations of the drug products containing propranolol hydrochloride.

The stability of propranolol hydrochloride is studied by thin layer chromatography and the degradation rate constants are calculated by evaluating its solutions at different pH values (pH 3-7 and 9) from a kinetic point of view. It is found that propranolol hydrochloride solutions are stable between pH 4 and 5.

Specific surface areas of magnesium trisilicate, magnesium oxide, magnesium hydroxide, dihydroxy aluminum sodium carbonate, magnesium carbonate and kaolin are calculated from nitrogen isotherms using single point method and it is found that magnesium trisilicate has the largest specific surface area.

The adsorption of propranolol hydrochloride to these adsorbents is investigated in vitro, the adsorption isotherms are drawn and the adsorption capacities of the adsorbents are calculated from the slopes. It is found that magnesium trisilicate, magnesium hydroxide and dihydroxy aluminum

sodium carbonate possess the highest adsorptive capacities while kaolin and magnesium carbonate possess the lowest.

The results of the adsorption studies indicate that the concomitant use of propranolol hydrochloride and the above mentioned adsorbents could affect the bioavailability of the beta-blocker adversely. However these findings should also be confirmed by in vivo adsorption studies.

K A Y N A K L A R

1. Udeala, O.K., Aly, S.A.S., The Adsorption of Chloroquine Phosphate and Base by Some Pharmaceutical Clays, 3rd International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris 31 May, 1-2 June, 5,28(1983).
2. McElnay, T.C., Mukhtar, H.A., D'Arcy, P.F., In vitro Experiments on Chloroquine and Pyrimethamine Absorption in the Presence of Antacid Constituents or Kaolin, J .Trop. Med. Hyg., 85, 153(1982). Ref.: CA: 98,119168(1983).
3. Horioka, M., Aoyama, T., Karasawa, H., Pharmacological Activity of Propantheline Bromide Mixed with Antacids in Guinea-pigs and Human, Chem. Pharm. Bull., 25,175 (1977).
4. Arnold, L.A., Spurbeck, G.H., Shelver, W.H., Henderson, W.A., Effect of an Antacid on Gastrointestinal Absorption of Theophylline, Am.J.Hosp. Pharm., 36,1059(1979).
5. Khalil, S.A., Daabis, N.A., Naggar, V.F., Wafik, M., Effect of Magnesium Trisilicate and Citric Acid on the Bioavailability of Tetracycline in Man, Pharmazie, 32, H.8/9(1977).
6. Dobbs, J.H., Skoutakis, V.A., Acchiardo, S., Effects of Aluminum Hydroxide on the Absorption of Propranolol, Therp. Res., 21, 887(1977).

7. Feldman, S., Hedrick, W., Antacid Effects on the Gastrointestinal Absorption of Riboflavin, *J.Pharm. Sci.*, 72, 121(1983).
8. Akers, M.J., Lach, J.L., Fischer, L.J., Alternations in Absorption of Dicumarol by Various Excipient Materials, *J.Pharm. Sci.*, 62, 391(1973).
9. Coste, J.F., De Bari, V.A., Keil, L.B., Needle, M.A., In Vitro Interactions of Oral Hematinics and Antacid Suspensions, *Curr. Therp. Res.*, 22, 205(1977).
10. Goodman, L.S., Gilman, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6. baskı, The Macmillan Company, New York (1980).
11. Kayaalp O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbî Farmakoloji, Cilt II, Nüve Basımevi, Ankara (1982).
12. Glasstone, S., Lewis, D., Elements of Physical Chemistry, 2. Baskı, D.Van Nostrand Company, New York(1960).
13. Berkem, A.R., Baykut, S., Fizikokimya, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul (1980).
14. Rawlins, E.A., Bentley's Textbook of Pharmaceutics, 8. Baskı, Baillière Tindall, Londra (1977).
15. Wallwork, S.C., Grant, D.J.W., Physical Chemistry, 3. Baskı, Longman Group Ltd., Londra (1977).
16. Barr, M., Arnista, E.S., The Adsorption of Diphteria Toxin by Activated Attapulgites, Halloysite and Kaolin, *J.Amer. Pharm. Assoc.*, 45, 493(1957).
17. Florence, A.T., Attwood, D., Physicochemical Principles of Pharmacy, The Macmillan Press, Londra (1981).

18. Khalil, S.A.H., The Uptake of Digoxin and Digitoxin by Some Antacids, *J.Pharm. Pharmac.*, 26, 961(1974).
19. Landt, E., Knop, W,Z. *Phys. Chem.*, A 162,331 (1932).
20. Nogami,H., Nagai, T., Uchida, H., Physicochemical Approach to Biopharmaceutical Phenomena. IV. Adsorption of Barbituric Acid Derivatives by Carbon Black from Aqueous Solution, *Chem. Pharm. Bull.*, 17,168(1969).
21. Camazano, M.S., Sanchez, M.J., Vicente, M.T., Adsorption of Chlorpheniramine Maleate by Montmorillonite, *Ind.J. Pharm.*, 6, 243(1980).
22. Nogami, H., Nagai, T., Nambu, N., Adsorption of Phenothiazines from Aqueous Solution, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 1643(1970).
23. Nogami, H., Nagai, T., Fukuoka, E.,Uchida, H., Physicochemical Approach to Biopharmaceutical Phenomena. I. Adsorption of Tryptophan from Aqueous Solution, *Ibid.*, 16, 2248(1968).
24. Oguma, T., Nagai, T., Nogami, H., Adsorption of Local Anesthetics from Aqueous Solution. Analysis of Factors Affecting the Nerve Blocking, *Ibid.*, 19,124(1971).
25. Shotton, E., Ridgway, K., *Physical Pharmaceutics*, Clarendon Press, Oxford (1974).
26. Khalil, S.A.H., El-Masry, S., Adsorption of Atropine and Hyoscine on Magnezyum Trisilicate, *J.Pharm. Pharmac.*, 26,243(1974).

27. Giles, C.H., Easton, J.A., McKay, R.B., Mechanism of Adsorption of Cationic Dyes by Alumina, and a Note on Heat Changes in Solution Adsorption, J.Chem. Soc., 4495 (1964).
28. Irving M., Klotz, M., Urquhart, M., The Binding of Organic Ions by Proteins. Effect of Temperature, J.Amer. Chem. Soc., 71,847(1949).
29. Brown, G.I., Introduction to Physical Chemistry, Longman Group Ltd., 2.Baskı, Essex (1972).
30. Franz, R.M., Peck, G.E., In vitro Adsorption-Desorption of Fluphenazine Dihydrochloride and Promethazine Hydrochloride by Microcrystalline Cellulose, J.Pharm.Sci., 77, 1193(1982).
31. İzgü, E., Çelebi, N., Türkiye'nin Doğal Anorganik Hidro-kolloidlerinin Adsorpsiyon Özellikleri Üzerinde Araştırmalar, Ank.Üni.Ecz.Fak.Mec., 11(136)1981.
32. Armstrong, N.A., Clarke, C.D., The Adsorption of Crystal Violet by Kaolin, J.Pharm. Pharmac., 23 Suppl. 95(1971).
33. Bodenheimer, W., Heller, L., Sorption of Methylene Blue by Montmorillonite Saturated with Different Cations, Isr.J.Chem., 6,307(1968).
34. Hang Thi Pham., Brindley, G.W., Methylene Blue Adsorption by Clay Minerals. Determination of Surface Areas and Cation Exchange Capacities, Clays and Clay Minerals,18, 203(1970).

35. Porubcan, L.S., Serna, C.J., White, J.L., Hem, S.L., Mechanism of Adsorption of Clindamycin and Tetracycline by Montmorillonite, *J.Pharm.Sci.*, 67,1081 (1978).
36. Armstrong, N.A., Clarke, C.D., Influence of Solution Electrolyte Content and Dielectric Constant on Drug Adsorption by Kaolin, *Ibid.*, 62,379 (1973).
37. Rupprecht, H.H., Influence of Solvents on Adsorption of Ionic Surfactants on Highly Dispersed Silicas, *Ibid.*, 61, 701 (1972).
38. Burlage, H.M., Lee, C.D., Rising, L.W., Physical and Technical Pharmacy, McGraw-Hill Book Company, New York (1963).
39. Gregg, S.J., Sing, K.S., Adsorption, Surface Area and Porosity, 2. Baskı, Academic Press Inc., Londra (1982).
40. Martin, A., Swarbick, J., Cammarata, A., Physical Pharmacy, 3. Baskı, Lea and Febiger, Philadelphia (1983).
41. Khalil, S.A., Daabis, N.A., Naggar, V.F., Motawi, M.M., The In Vitro Adsorption of Some Antibiotics on Antacids, *Pharmazie*, 31,105 (1976).
42. Naggar, V.F., Khalil, S.A., Daabis, N.A., The In Vitro Adsorption of Some Antirheumatics on Antacids, *Ibid.*, 31, 461 (1976).
43. Singh, G.P., Prakash, A., Gode, K.D., Studies on the Adsorption of Triamcinolone on Antacids, *Ind. Drugs*, 20, 14 (1982) Ref:CA: 98,95592 (1983).

44. Moore, W.J., Physical Chemistry, Longman Group Ltd., 5. Baskı, Londra (1972).
45. Hajratwala, B.R., Potential Errors in Determining Freundlich and Langmuir Constants from Adsorption Isotherms, J.Pharm. Sci., 71,125(1982).
46. Sorby, D.L., Plein, E.M., Adsorption of Phenothiazine Derivatives by Solid Adsorbents, Ibid., 55, 785(1966).
47. Hincal, A.A., Sheth, B.B., Evaluation of Adsorption from Dispersion Charge Profile, Ibid., 68,472(1979).
48. Hiemenz, P.C., Principles of Colloid and Surface Chemistry, Marcel Dekker Company, New York (1977).
49. Seymour, M.B., Gross, M.R., In Vitro Adsorption of Some Anticholinergic Drugs by Various Antacids, J.Pharm. Sci., 54,289(1965).
50. Naggar, V.F., Gouda, M.W., Khalil, S.A., In Vitro Adsorption of Some Corticosteroids on Antacids, Pharmazie, 32, 778(1977).
51. Naggar, V.F., Khalil, S.A., In Vitro Antidiabetics-Antacid Interaction, Pharmazie, 35,412(1980).
52. Ganjian, F., Cutie, A.J., Jochsberger, T., In Vitro Adsorption Studies of Cimetidine, J.Pharm. Sci., 69, 352(1980).
53. Sarıkaya, Y., Heterojen Katalizörlerde Yüzey Alanı Tayini ve Porozimetri, Doğa Bilim Dergisi, 5,203(1981).

54. Chang, K., Chiou, W.L., Fluorocarbon Aerosol Propellants IX: Adsorption on Activated Charcoal, *J.Pharm. Sci.*, 65, 56(1976).
55. Miyazaki, S., Inoue, H., Nadai, T., Effect of Antacids on the Dissolution Behaviour of Tetracycline and Methacycline, *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 2523(1977).
56. Naggar, V.F., Khalil, S.A., Gouda, M.W., Effect of Concomitant Administration of Magnesium Trisilicate on Gastrointestinal Absorption of Dexamethasone in Humans, *J.Pharm. Sci.*, 67,1029(1978).
57. Nayak, K.R., Smyth, R.D., Polk, A., Effect of Antacids on Aspirin Dissolution and Bioavailability, *J.Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 5,597(1977).
58. Nair, S.G., Gamble, J.A.S., Dundee, J.W., Howard, P.J., The Influence of Three Antacids on the Absorption and Clinical Action of Oral Diazepam, *Br.J.Anaesth.* 48,1175 (1976).
59. Kramer, P.A., Chapron, D.J., Mariano, S.L., Effect of Calcium and Antacids on Phenytoin Bioavailability, *Arch. Neurol.*, 36, 436(1979).
60. Boman, G., Lundgren, P., Stjernström, G., Mechanism of the Inhibitory Effect of PAS Granules on the Absorption of Rifampisin: Adsorption of Rifampisin by an Excipient, Bentonite, *Europ. J.Clin. Pharmacol.*, 8,293(1975).

61. Moriguchi, I., Kaneniwa, N., Adsorption of Solute from the Solutions. III. Repression of Adsorption of Cyanocobalamin on Talc by Polyvinylpyrrolidone, Chem. Pharm. Bull., 17, 961(1969).
62. Khalil, S.A., Nasipuri, R.N., Adsorption of Benzoic Acid on Sulphadimidine: Suppressive Effect of Some Hydrophilic Polymers, J.Pharm. Pharmac., 25,138(1972).
63. The Merck Index, 9. Baski, Merck and Co., Inc., New Jersey (1976).
64. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27. Baski, The Pharmaceutical Press, Londra (1977).
65. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Baski, Mack Publishing Company, Pennsylvania, (1980).
66. British Pharmacopoeia 1968 (B.P. 1968), University of Printing House, Cambridge (1968).
67. The United States Pharmacopoeia (U.S.P.XX), 20. Baski- The National Formulary (N.F.XV), 15. Baski, Mack Printing Company, Easton (1980).
68. The International Pharmacopoeia, Vol II, 3. Baski, World Health Organization, Cenevre (1981).
69. Howe, R., Shanks, G.R., Optical Isomers of Propranolol, Nature, 210, 1336 (1966).
70. Yost, Y., Holtzman, J.L., Resolution of (±) Propranolol, J.Pharm. Sci., 68, 1181(1979).

71. Kracmar, J., Kracmarova, J., UV spektrophotometrie in der Arzneimittelkontrolle, Pharmazie, 29,7(1974).
72. Jack, D.B., Dean, S., Kendall., Detection of Some Antihypertensive Drugs and Their Metabolites in Urine by Thin Layer Chromatography, J. Chromatogr., 187,277 (1980).
73. Clarke, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, Londra (1977).
74. Piotrowska, A., Chloramine and Bromate in Direct and Indirect Determination of Propranolol with Potentiometric and Visual Estimation of the Titration End Point, Acta Pol. Pharm. 30; 493(1973). Ref: CA: 81,82445(1974).
75. Hadzija, B.W., Mattocks, A.M., Quantitative TLC Determination of Propranolol in Human Plasma, J.Pharm. Sci., 67,1307(1978).
76. Kowashima, K., Levy, A., Spector, S., Stereospecific Radioimmunoassay for Propranolol Isomers, J.Pharmacol. Exp. Ther., 196, 517(1976).
77. Di Salle, E., Baker, K.M., Bareggi, S.R., A Sensitive Gas Chromatographic Method for the Determination of Propranolol in Human Plasma, J. Chromatogr., 84,347(1973).
78. Degen, P.H., Riess, W., Simplified Method for the Determination of Oxprenolol and Other Beta Reseptor Blocking Agents in Biological Fluids by Gas-Liquid Chromatography, J. Chromatogr., 121, 72(1976).

79. Nation, R.L., G.W., Peng., Chiou, W.L., High-Pressure Liquid Chromatographic Method for the Simultaneous Quantitative Analysis of Propranolol and 4-Hydroxypropranolol in Plasma, *J.Chromatogr.*, 145,429(1978).
80. Garceau, Y., Davis, I., Hasegawa, J., Fluorometric TLC Determination of Free and Conjugated Propranolol, Naphthoxylactic Acid, and p-Hydroxypropranolol in Human Plasma and Urine, *J. Pharm. Sci.*, 67,826(1978).
81. Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography, E.Merck, Darmstad (1976).
82. Sarıkaya, Y., Aybar, S., The Adsorption of NH_3 , N_2O and CO_2 gases on the 5A Molecular Sieve, *Communications, Fac. Sci. Uni. Ank.*, 24B, 5(1978).
83. Lieberman, A.H., Lachman, L., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume II*, Marcel Dekker Inc., New York (1981).
84. Sarıkaya, Y., Effect of Outgassing Temperature on the Surface Area of Sepiolite, *Communications, Fac. Sci. Uni. Ank.*, 27B, 4(1981).
85. Auterhoff, H., Stanke, R., Zur Analytik Einiger Beta-Rezeptorenblocker, *Deutsche Apotheker-Zeitung*, 116, 1596 (1976).
86. Pouchert, C.J., *The Aldrich Library Infrared of Spectra*, Aldrich Chemical Co., Inc., U.S.A., (1970).

87. Ammon, H.L., Howe, D.B., Erhard, W.D., The Crystal Structures of Dichloroisoproterenol, Propranolol and Propranolol Hydrochloride, Acta Cryst., B33,21(1977).
88. Barrans, Y., Cotrait, M., Conformations Cristallines d'Adrenolytiques β -Bloquant: Propranolol et Alprenolol, Acta Cryst., B29,1264(1973).
89. Barr, M., In Pharmaceutical Systems Clays as Dispersion Stabilizers, J.Am.Pharm. Assoc., NS, 4,180(1964).

ÖZGEÇMİŞ

1957 yılında Denizli'de doğdum. İlk öğrenimimi Denizli de, orta ve lise öğrenimlerimi İzmir Amerikan Kız Koleji ve TED Ankara Kolejinde tamamladım. 1975 yılında A.Ü. Eczacılık Fakültesine girdim, 1981'de mezun oldum. Aynı yıl H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım halen de bu görevi sürdürmekteyim.