T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LORCLAST VE GLUKOZAMİN İLAÇLARININ NEM İÇERİKLERİNİN FARKLI SICAKLIKLARDA GİDERİLMESİ ESNASINDAKİ KURUTMA KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ VE MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Sema SEVİM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Danışman

Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK

Temmuz, 2021

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LORCLAST VE GLUKOZAMİN İLAÇLARININ NEM İÇERİKLERİNİN FARKLI SICAKLIKLARDA GİDERİLMESİ ESNASINDAKİ KURUTMA KİNETİĞİNİN İNCELENMESİ VE MATEMATİKSEL MODELLEMESİ

Sema SEVİM tarafından hazırlanan tez çalışması 12.07.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kimya Mühendisliği Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Emek DERUN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Tülin Banu İYİM, Üye
İstanbul Üniversitesi (Cerrahpaşa) _____

Danışmanım Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Lorclast ve Glukozamin İlaçlarının Nem İçeriklerinin Farklı Sıcaklıklarda Giderilmesi Esnasındaki Kurutma Kinetiğinin İncelenmesi ve Matematiksel Modellemesi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Sema SEVİM

TEŞEKKÜR

Öncelikle, “Lorclast ve Glukozamin İlaçlarının Nem İçeriklerinin Farklı Sıcaklıklarda Giderilmesi Esnasındaki Kurutma Kinetiğinin İncelenmesi ve Matematiksel Modellemesi” adlı bitirme tezini bana veren saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK’a her aşamadaki desteği, sabrı ve tüm diğer yardımları için teşekkür ederim.

Bu çalışmadaki deneylerimi gerçekleşmem için maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek laboratuvar, cihaz ve deneylerim için gerekli tüm materyalleri kullanmam için olanak sağlayan Nobel İlaç San. ve Tic. A.Ş. bünyesindeki yöneticilerim sayın Dr. Abdullah USLU ve sayın İlksen GÜÇARSLAN’a çok teşekkür ederim.

Deneylerimi gerçekleştirirken bilgi ve yardımlarıyla destek olan, tüm süreç boyunca beni sürekli motive eden çalışma arkadaşlarım Güldeniz TUNÇ, Furkan YÜNKÜL, Funda TUFAN, Cansu EŞ, Yasemin ACAR ve Onur ÇAKIR’a çok teşekkür ederim.

Ayrıca hem yüksek lisans eğitimim süresince hem de bitirme tezimi yazarken her zaman yanımda olan ve benden hiçbir yardımı esirgemeyen sevgili arkadaşım Ar. Gör. Zehra Özden ÖZYALÇIN’a çok teşekkür ederim.

Son olarak hayatım boyunca her zaman ve her anlamda yanımda olan, bana her zaman sonsuz güvenen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sema SEVİM

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ viii
TABLO LİSTESİ x
ÖZET xi
ABSTRACT xiii
1 GİRİŞ 15
1.1 Literatür Özeti 15
1.2 Tezin Amacı 17
1.3 Orijinal Katkı 18
2 LORCLAST VE GLUKOZAMİN 19
2.1 Lorclast 19
2.1.1 Farmakodinamik Özellikleri 21
2.1.2 Emilim 22
2.1.3 Dağılım 22
2.1.4 Metabolizma 22
2.1.5 Dozaj ve Uygulama 22
2.1.6 Önlemler 22
2.2 Glukozamin 23
3 KURUTMA 28
3.1 Kurutma Yöntemleri 29
3.1.1 Doğal Hava Kurutması 29
3.1.2 Konvektif Kurutma 29
3.1.3 Temaslı Kurutma 29
3.1.4 Dielektrik Kurutma 29
3.1.5 Kızgın Buharla Kurutma 30
3.1.6 Dondurarak Kurutma 30
3.2 Fiziksel Mekanizma 30
3.2.1 Isınma Periyodu 31
3.2.2 İlk Kurutma Periyodu (Sabit Hızda Kurutma Periyodu) 31
3.2.3 İkinci Kurutma Periyodu (Düşen Hızda Kurutma Periyodu) 31
3.3 Kurutma Ekipmanları 31
3.3.1 Etüv 32
3.3.2 Konveyör Kurutucular 36
3.3.3 Vakumlu Tepsi Kurutucular 36

3.3.4 Püskürtmeli Kurutucular 37
3.3.5 Akışkan Yataklı Kurutucular 38
3.3.6 Döner Kurutucular 38
3.3.7 Sürekli Tünel Kurutucular 39
3.3.8 Kutu Kurutucular 39
3.3.9 Titreşimli Kurutucular 40
3.3.10 Kızılötesi Kurutucular 40
3.3.11 Mikrodalga Fırınlar 41
3.3.12 Dondurarak Kurutma Cihazları (Liyafizatör) 42
3.3.13 Konik Tamburlu Kurutucular 43
3.3.14 Disk Kurutucular 44
3.3.15 Tava Kurutucular 44
4 DENEYSEL ÇALIŞMALAR 45
4.1 Hammadde ve Örnek Hazırlama 45
4.2 Kurutma Kinetik Hesaplamaları 47
4.3 Efektif Nem Difüzyon Katsayısı Hesaplamaları 47
4.4 Aktivasyon Enerjisi Hesaplamaları 48
4.5 Matematiksel Modelleme ve İstatistiksel Veri Analizi 49
4.6 İmpürite Analizi 50
5 DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA 51
5.1 Etüvde Kurutulan Lorclast Kurutma Eğrileri 51
5.2 Etüvde Kurutulan Lorclast için Efektif Difüzyon Katsayısı ve Aktivasyon Enerjisi Hesaplaması 52
5.3 Etüvde Kurutulan Glukozamin Kurutma Eğrileri 54
5.4 Etüvde Kurutulan Glukozamin için Efektif Difüzyon Katsayısı ve Aktivasyon Enerjisi Hesaplaması 55
5.5 Etüvde Kurutulan Lorclast İçin Matematiksel Modelleme Sonuçları 57
5.5.1 Etüvde kurutulan Lorclast için farklı sıcaklıkta farklı matematiksel modellerde deneysel-hesaplanan kurutma hızı grafikleri 61
5.6 Etüvde Kurutulan Glukozamin İçin Matematiksel Modelleme Sonuçları 65
5.6.1 Etüvde kurutulan Glukozamin için farklı sıcaklıkta farklı matematiksel modellerde deneysel-hesaplanan kurutma hızı grafikleri 69
5.7 Lorclast İmpürite Sonuçları 73
6 SONUÇ VE ÖNERİLER 75
KAYNAKÇA 77
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR 81

SİMGE LİSTESİ

w	Ağırlık
E_a	Aktivasyon enerjisi
D_0	Arrhenius denkleminin üstel faktörü
χ^2	Azaltılmış ki-kare
℃	Celcius
D_{eff}	Difüzyon katsayısı
kJ	Kilojul
K_1	Peleg hız sabiti
K_2	Peleg kapasite sabiti
π	Pi
R^2	Regresyon katsayısı
T	Sıcaklık
R	Uluslararası gaz sabiti
W	Watt
%	Yüzde
t	Zaman

KISALTMA LİSTESİ

AR	Alerjik Rinit
CySLTs	Sisteinil lökotrienler
CySLT1R	Sisteinil Lökotrien 1 reseptörleri
DR	Kuruma Hızı (Drying Ratio)
GCS	Glukozamin Kondroitin Sülfat
GAG	Glikozaminoglikan
GFAT	Fosfat amidotransferaz
GluN-6-P	Glukozamin 6-fosfat
Exp	Deneysel (Experimental)
IR	Kızılötesi Radyasyon
IR	İnsülin Direnci
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LTC4	Lökotrien C4
LTD4	Lökotrien D4
LTE4	Lökotrien E4
LTRA	Lökotrin Reseptör Antagonisti
M	Nem İçeriği (Moisture)
MR	Nem Oranı (Moisture Ratio)
MTS	Montelukast Sodyum
NOAEL	Gözlenen Olumsuz Etki Düzeyi
NSAIDS	Antiinflamatuar ilaçlar
OA	Osteoartrit
pH	Hidrojen gücü (Power of Hydrogen)
PKA	Protein Kinaz A
PKU	Fenilketonüri
Pre	Hesaplanan (Predicted)
RMSE	Ortalama hatanın kare kökü
RH	Bağıl nem (Relavite Humidity)
T2DM	Tip 2 Diyabet Mellitus
UDP-N-Aseil-Glun	Üridin-5-difosfat-Nasetil-glukozamin
UOB	Uçucu organik bileşik

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Montelukast sodyumun kimyasal formül yapısı 21
Şekil 2.2 Glukozaminin kimyasal yapısı 23
Şekil 3.1 Kuruma hız grafiği 30
Şekil 3.2 Etüv kurutucu 32
Şekil 3.3 Konveyör kurutucu 36
Şekil 3.4 Vakumlu tepsi kurutucu 36
Şekil 3.5 Püskürtmeli kurutucu 37
Şekil 3.6 Akışkan yataklı kurutucu.....38
Şekil 3.7 Döner kurutucu.....38
Şekil 3.8 Sürekli tünel kurutucu 39
Şekil 3.9 Kutu kurutucu.....40
Şekil 3.10 Titreşimli kurutucu.....40
Şekil 3.11 Kızılötesi kurutucu 41
Şekil 3.12 Mikrodalga kurutucu 42
Şekil 3.13 Dondurucu kurutucu.....43
Şekil 3.14 Konik tamburlu kurutucu 44
Şekil 3.15 Disk kurutucu 44
Şekil 3.16 Tava kurutucu.....44
Şekil 4.1 Granül haldeki Lorclast iç fazının kurutma için hazırlanma aşamaları.....45
Şekil 4.2 Granül haldeki Glukozamin iç fazının kurutma için hazırlanma aşamaları 46
Şekil 5.1 40, 50, 60 ve 70ºC'de etüvde kurutulan Lorclast'ın zamanla değişen nem miktarı.....51
Şekil 5.2 40, 50, 60 ve 70ºC'de etüvde kurutulan Lorclast'ın nem içeriğiyle değişen kurutma hızları.....52
Şekil 5.3 Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kuruma zamanına karşı logaritmik nem miktarı.....53
Şekil 5.4 Mutlak sıcaklığın tersine (1/T) karşı logaritmik difüzivite katsayısının (ln D_{eff}) grafiği.....54
Şekil 5.5 40, 50 ve 60ºC'de etüvde kurutulan Glukozaminin zamanla değişen nem miktarı.....54
Şekil 5.6 40, 50 ve 60ºC'de etüvde kurutulan Glukozamin'in nem içeriğiyle değişen kurutma hızları.....55
Şekil 5.7 Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kuruma zamanına karşı logaritmik nem miktarı.....56
Şekil 5.8 Mutlak sıcaklığın tersine (1/T) karşı çizilen logaritmik difüzivite katsayısının (ln D_{eff}) grafiği.....56
Şekil 5.9 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Aghbashlo vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 61
Şekil 5.10 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Jena ve Das modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 62
Şekil 5.11 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Midilli vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 62
Şekil 5.12 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Page modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 63
Şekil 5.13 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Parabolik modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 63
Şekil 5.14 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Wang ve Singh modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 64

Şekil 5.15 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının İki Terimli Üstel modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 64
Şekil 5.16 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Aghbashlo vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 69
Şekil 5.17 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Alibas modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 70
Şekil 5.18 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Jena modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 70
Şekil 5.19 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Logaritmik modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 71
Şekil 5.20 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Midilli modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 71
Şekil 5.21 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Page modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 72
Şekil 5.22 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Verma modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 72
Şekil 5.23 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Weibull modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması 73
Şekil 5.24 Lorclast impürite kromatogramı genel görüntüsü 73
Şekil 5.25 Lorclast impürite kromatogramı 0-8 dakika arası yakınlaştırılmış görüntüsü 74
Şekil 5.26 Lorclast impürite kromatogramı 8-23 dakika arası yakınlaştırılmış görüntüsü 74

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Model isimleri ve denklemleri 49
Tablo 5.1 Etüv kurutucuda Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler 57
Tablo 5.2 Etüv kurutucuda Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler 65

ÖZET

Lorclast ve Glukozamin İlaçlarının Nem İçeriklerinin Farklı Sıcaklıklarda Giderilmesi Esnasındaki Kurutma Kinetiğinin İncelenmesi ve Matematiksel Modellemesi

Sema SEVİM

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Azmi Seyhun KIPÇAK

Farmasötik ürünlerin; üretim, kullanım ve raf ömrü süreleri boyunca stabil kalması, aynı zamanda taşınma, depolanma gibi aşamalarda saklanabilirliği açısından ideal bir kurutucu seçilerek kurutma işleminin yapılması büyük önem arz etmektedir. Madde içerisinde kalan suyun kimyasal aktivitesi ürünler üzerinde ileriki aşamalarda bakteri, mantar üremesine yol açacak şekilde bozunmalara sebebiyet verebilir. Bu çalışmada, endüstride kurutması uzun zaman alması sebebiyle enerji ve zaman kaybına yol açan Lorclast ve Glukozamin ilaçları granül hale getirildikten sonra etüv kullanılarak farklı sıcaklıklarda kurutularak gerçekleştirilmiştir. Deneyler, Lorclast için 40, 50, 60 ve 70°C' lerde; Glukozamin için ise 40, 50 ve 60°C' lerde yapılmıştır. Kurutma prosesine başlamadan evvel Lorclast'ın başlangıç nem miktarı 1,0524 kg su / kg kuru madde olarak ayarlanmıştır. Elde edilen veriler incelendiğinde 40°C' de 420 dakikada 0,0528 kg su / kg kuru maddeye kadar kuruyan Lorclast, 50°C'de 300 dakikada 0,0514 kg su / kg kuru maddeye kadar kurumuştur. 60°C' de ise 55 dakikada 0,0404 kg su / kg kuru maddeye ve 70°C' de 45 dakikada 0,0288 kg su / kg kuru maddeye kadar kurumuştur. Sıcaklığın 40°C' den 70°C'ye artması kurutma süresini 9,33 kat düşürmüştür. Kurutma

eğrilerinde 40 ve 60 ve 70°C' ler için artan hız, sabit hız ve azalan hız periyotlarının hepsi gözlemlenirken, 50°C için sadece yükselen hız ve azalan hız periyotları görülmüştür. Efektif nem difüzyonları ise 40, 50, 60 ve 70°C' de sırası ile 0,126, 0,185, 1,27 ve $1,68\times10^{-9}$ m^2/s olarak hesaplanmıştır. Aktivasyon enerjisi ise 86,71 kJ/mol olarak belirlenmiştir. Aynı veriler Glukozamin için incelendiğinde başlangıç nem miktarının 0,0758 kg su / kg kuru madde olduğu görülmüştür. Kurutma sürelerine bakıldığında; 40°C' de 120 dakikada 0,0029 kg su / kg kuru maddeye ulaşana kadar kurutulan Glukozamin için bu işlem 50°' de 80 dakikada 0,0026 kg su / kg kuru maddeye, 60°C' de ise 50 dakikada 0,0023 kg su / kg kuru maddeye inene kadar devam etmiştir. Burada kurutma süresindeki fark 2,4 kat olarak görülmüştür. Glukozamin için kurutma eğrileri değerlendirildiğinde kurutma eğrilerinde 50 ve 60°C için artan ve ardından azalan hız periyotları görülmüştür. 50°C için ise artan, sabit ve azalan hız periyotlarının her biri mevcuttur. Efektif nem difüzyonları hesaplandığında ise 40, 50 ve 60°C için sırasıyla şu şekilde verilmiştir: 0,546, 0,815 ve $1,322\times10^{-9}$ m^2/s. Son olarak glukozamin için aktivasyon enerjisi hesaplandığında sonuç 38,28 kJ/mol bulunmuştur. Granül haldeki ilaç iç fazları; sıcaklık, ışık gibi parametrelerden etkilenmektedir. Bu durum ürün yapısında çeşitli değişimlere sebebiyet vermekte, artan kurutma sıcaklığıyla birlikte ürünün basılabilirliği, şekil verilmesi ya da sıcaklıktan bozunarak bilinmeyen impürite oluşumlarına yol açabilmektedir. Bu sebeple ilaç kurutma işlemleri büyük hassasiyetle gerçekleştirilmiş ve ardından meydana gelmiş olabilecek bozunmalar için gerekli hesaplamaları yapılmıştır. İlaçların kurutma sonrası kinetiğini tahmin etmek için Aghlobashlo vd., Alibas, Hendersen ve Pabis, Jena ve Das, Lewis, Logaritmik, Midilli vd., Page, Parabolic, Verma, Wang ve Singh ve Weibull matematiksel modellemeleri kullanılmış ve tüm modellerden uygun sonuçlar elde edilmiştir. Tüm modelleme sonuçları incelendiğinde R^2, χ^2 ve RMSE için en düşük ve en yüksek verileri sırasıyla 0,935691 - 0,999995; 0,000002 – 0,117293 ve 0,000768 - 0,080452 arasında değişmiştir.

Anahtar Terimler: Lorclast, Glukozamin, Etüv, Kurutma kinetiği, Matematiksel modelleme

ABSTRACT

Investigation of the Drying Kinetics and Mathematical Modeling During Removal of Moisture Content of Lorclast and Glucosamine Drugs at Different Temperatures

Sema SEVIM

Department of Chemical Engineering

Master of Science Thesis

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Azmi Seyhun KIPCAK

Choosing an ideal dryer and perform the drying process has a great importance in terms of stability of pharmaceuticals during production, use and shelf life, as well as its transport and storage. The chemical activity of the water remaining in the pharmaceutical material may cause decomposition on the products, which will lead to the growth of bacteria and fungi in the next stages. In this study, Lorclast and Glucosamine drugs, which cause loss of energy and time due to the long drying time in the industry, were carried out by drying at different temperatures using an oven after being granulated. The experiments were carried out at 40, 50, 60 and 70°C for Lorclast; 40, 50 and 60°C for Glucosamine. Before starting the drying process, the initial moisture content of Lorclast was adjusted to 1,0524 kg water / kg dry matter. When the data obtained are examined, Lorclast, which dried up to 0,0528 kg water / kg dry matter in 420 minutes at 40°C, dried up to 0,0514 kg water / kg dry matter in 300 minutes at 50°C. At 60°C, it dried to 0,0404 kg water / kg dry matter in 55 minutes and to 0,0288 kg water / kg dry matter in 45 minutes at 70°C. Increasing the temperature from 40°C to 70°C decreased the drying time 9,33 times. While all the periods which are rising rate, constant rate and falling rate periods were observed for 40, 60 and 70°C in the drying curves, however only the rising rate and falling rate periods were observed for 50°C.

Effective moisture diffusions were calculated as 0,126, 0,185, 1,27 and $1,68\times10^{-9}$ m^2/s at 40, 50, 60 and 70°C, respectively. The activation energy was determined as 86,71 kJ/mol. When the same data were examined for Glucosamine, it was seen that the initial moisture content was 0,0758 kg water / kg dry matter. Considering the drying times; for Glucosamine, which is dried at 40°C until it reaches 0,0029 kg water / kg dry matter in 120 minutes, this process is reduced to 0,0026 kg water / kg dry matter in 80 minutes at 50°C and 0,0023 kg water / kg dry matter in 50 minutes at 60°C. It continued until it landed. Here, the difference in drying time was 2,4 times. When the drying curves for glucosamine were evaluated, increasing and then decreasing rate periods were observed for 50 and 60°C in the drying curves. For 50°C, each of the rising, constant and falling rate periods are available. When the effective moisture diffusions are calculated, they are given as follows for 40, 50 and 60°C, respectively: 0,546, 0,815 and $1,322\times10^{-9}$ m^2/s. Finally, when the activation energy for glucosamine was calculated, the result was found to be 38,28 kJ/mol. Drug internal phases in granular form; it is affected by parameters such as temperature and light. This situation causes various changes in the product structure, and with increasing drying temperature, the product's compressibility, shaping or decomposition from temperature may lead to unknown impurity formations. For this reason, drug drying processes were carried out with great precision and the necessary calculations were made for possible degradations. Aghlobashlo et. al, Alibas, Hendersen and Pabis, Jena and Das, Lewis, Logarithmic, Midilli et. al, Page, Parabolic, Verma, Wang and Singh and Weibull mathematical models were used to predict the post-drying kinetics of the drugs and appropriate results were obtained from all models. When all modeling results were examined, the lowest and highest data for R^2, χ^2 and RMSE varied between 0,935691 – 0,999995, 0,000004 – 0,033979 and 0,000768 – 0,080452, respectively.

Key Terms: Lorclast, Glucosamine, Oven, Drying kinetics, Mathematical modeling

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Akciğerler, solunum sisteminin birincil organıdır. İşlevi, oksijeni atmosferden kana taşımak ve vücuttan karbondioksiti dışarı atmaktır. Vücut, daha hızlı veya daha derin nefes alarak kan dolaşımındaki oksijen miktarını artırabilir ve karbondioksit miktarını azaltabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, akciğer kanseri, tüberküloz, bronşit veya zatürree gibi solunum yolu sistemi ile ilgili en sık rastlanan hastalıklardır. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) küresel olarak artmakta olan yaygın hastalıklardır. Bu durum sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağlık hizmetlerine artan bir yük getirmektedir. Bu tür hastalıklar, astımda değişken ve geri dönüşümlü olan ancak KOAH' ta ilerleyici ve büyük ölçüde geri dönüşü olmayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize edilir. Astım, çeşitli uyaranlara karşı bronşların spazmodik daralmasının neden olduğu tekrarlayan dispne atakları (nefes almada zorluk) ve hırıltılı solunum gibi semptomları olan bir solunum rahatsızlığıdır [1]. Astım atağı sırasında kas duvarı kasılır ve hava yollarının astarı şişer ve iltihaplanır. Bu durum daha küçük hava yollarını tıkayan mukus zarından salgıların artmasıyla daha da kötüleşen hava yollarının daralmasına neden olur. Kortikosteroidler, β-blokerler, antikolinerjikler, bronkodilatörler, kitle hücre stabilizatörleri, lökotrin antagonistleri, lipooksijenaz inhibitörleri astım tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Montelukast sodyum (MTS), astımın, kronik astım ataklarının durdurulması, tedavisi ve mevsimsel alerji semptomlarının yeniden yaşanmaması için kullanılan bir lökotrin reseptör antagonisti olarak sınıflandırılır (LTRA) [2]. Montelukast sodyum etken maddesini içeren Lorclast film kaplı tablet ise oral uygulama ile astım ve alerjik rinit profilaksisi ve tedavisi için kullanılan piyasadaki ticari bir üründür.

Kıkırdak; eklem ve kemik yüzeyleri için önemlidir, çünkü yükleri dağıtma, subkondral kemik üzerindeki tepe stresleri en aza indirme ve sürtünmeyi azaltma ve ağırlık taşıma yüzeyi sağlama işlevi görür. Suyu emen bir sünger gibi çalışır. Yük kıkırdak boyunca dağıldıktan sonra, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşan hücre dışı matris,

hidrofilik olarak çalışarak sıvıyı kıkırdağa geri emer ve onu başka bir yük için hazırlar [3].

Eklem kıkırdağının dejenerasyonu ile sonuçlanan bir hastalık olan osteoartrit (OA), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen bir rahatsızlıktır. Sağlıklı sinovyal sıvı, eklemde doğal bir kayganlaştırıcı görevi görmesine izin veren oldukça viskoz bir yapıdadır. OA' lı kişilerde eklem sıvısının viskozitesinin azaldığı ve dolayısıyla daha az etkili kayganlığa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum da eklem yerlerinde şiddetli ağrılara yol açmaktadır. Osteoartrit (OA), değişen derecelerde osteofit oluşumu, subkondral kemik değişimi ve sinovit ile ilişkili sinovyal eklemlerde kıkırdağının sürekli aşınması sebebiyle fokal eklem kıkırdağı kaybına yol açabilen, yaygın, yaşa bağlı, heterojen bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır. Ek olarak, OA düz radyografilerde eklem boşluğu kaybı, osteofitler, subkondral skleroz ve kemik kistleri olarak görülebilir [4].

Glukozamin ve kondroitin sülfat, kıkırdak hücrelerinin içinde ve çevresinde bulunan doğal maddelerdir. Glukozamin, vücudun kıkırdak ve diğer bağ dokularında ürettiği ve dağıttığı bir amino şekerdir ve kondroitin sülfat, kıkırdağın suyu tutmasına yardımcı olan karmaşık bir karbonhidrattır. Glukozamin ve kondroitin sülfat, ilaçlardan ziyade gıdalar olarak düzenlenen diyet takviyeleri olarak satılmaktadır. Glukozamin ve Kondroitin teknik olarak doğal, alternatif veya homeopatik bir ilaç olarak görülürler. Vücudun doğal yapısında bulunan bu takviye yapı eklemlerdeki aşınmayı durdurmayı en azından bu vizkos yapının azalmasını geciktirmeyi sağlaması amacıyla uygulanan tedavilere destek olarak kullanılmaktadır [5].

Kurutma işlemi, proses malzemelerinden ve diğer maddelerden suyun uzaklaştırılması ya da genel olarak benzen veya diğer organik sıvıların çıkarılması olarak tanımlanabilir. Genellikle buhar şeklinde hava ile uzaklaştırılır [6]. Çoğu zaman, kurutma işlemi ticari uygulamada, ürünlerin nihai ambalajlanmasından ve satışından önceki aşamadır. Kurutma işlemi malzemelerin kurutulmasını sağlamak için kullanılan ısı materyalini ve bu maddelerin taşınmasını içeren karmaşık bir işlemdir [7].

İlaç endüstrisi, nihai ürünün kalitesinden ödün verilemeyecek bir endüstridir. Farmasötik ürünlere üretim esnasında (granülasyon) eklenen su ilaçtan uzaklaştıralamazsa ortamda bir süre sonra mikroorganizmalar oluşmaya başlar ve maddelerin yapısında bazı fiziksel ve kimyasal değişimler meydana gelir. Sonuç olarak

bu durum ilaçlarda impürite oluşumuna yol açar. Mikroorganizmaların susuz ortamda varlıklarını devam ettirememeleri sebebiyle kurutma, ilacın iç faz nemine ulaşıncaya kadar devam ettirilmelidir. Ayrıca bu aşamadaki kurutma; ilacın üretim sırasındaki basılabilirliği gibi fiziksel parametreleri, ürün nihai kalitesini ve raf ömrünü de etkilemektedir. Tüm bu sebeplerden ötürü farmasötik endüstride kurutma çok önemli bir yer kaplamaktadır.

Etüv, çok eski zamanlardan beri kullanılan geleneksel kurutma yöntemleri içerisinde yer almaktadır. Farmasötik endüstride de hem nihai ürün kalitesinin korunması hem de maliyet açısından uygun olması sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir. Kurutma sırasında, ürünlerin aynı anda eşit şekilde kurutulmasını sağlamak için sıcak hava raflar arasında dolaştırılır. Etüvde kurutma için önemli olan, ürün yapısına zarar vermeyecek ve daha az enerji harcayarak optimum sıcaklık ve kurutma koşullarının bulunmasıdır.

Kurutma işlemini minimum enerji kullanarak gerçekleştirmek için kurutma işleminin adımlarını anlamak ve optimize etmek büyük önem arz etmektedir [8]. Burada devreye matematiksel modelleme girerek sürecin tasarlanması, iyileştirilmesi ve maliyeti arttırmadan verimliliğin arttırılması gibi faydalar sağlamaktadır. Kurutma prosesinde meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişimler belirli bir oranda ve belirli bir kinetikle devam eder. Matematiksel modelleme bu değişimleri ve oranlarını nicel olarak tanımlamak için kullanılır [9]. Böylece temel reaksiyon mekanizmasının açıklanması ve etkileyen parametrelerin belirlenmesi daha kolay hale gelmiş olur [10].

1.2 Tezin Amacı

Bu tezde üretim miktarı fazla ve endüstriyel kurutma süreleri uzun olan Lorclast ve Glukozamin Kondroitin ilaçlarını etüvde farklı sıcaklıklarda kurutularak seçilen sıcaklıklarda ürünlerin matematiksel modellemesi yapılmıştır ve kurutma kinetikleri incelenmiştir. Ayrıca iki ilaç için de etkin nem difüzyonu ve aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır.

Farklı sıcaklıklarda yapılan kurutma işlemleri sonrası elde edilen numunelerin sıcaklıktan etkilenip etkilenmediğini anlamak için impüritelerinin incelenmesi, impüritelerin uygun olması durumunda endüstriyel üretimde kullanılan sıcaklığın arttırılarak sürenin düşürülmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın olumlu sonuç vermesi durumunda üretimde; zaman, enerji ve maliyet açısından avantajlı duruma gelinecektir.

1.3 Orijinal Katkı

Pazar payı yüksek ve üretim miktarı fazla olan endüstriyel ilaçların üretim aşamaları ve buradaki maliyetler çok önemlidir. Farmasötik ürünler için üretimin birçok aşamasında kurutma prosesi uygulanmaktadır. Bu sebeple kurutma koşullarını optimum düzeye getirmek gerekmektedir.

Arge çalışmaları sonucu plot düzeyden büyük ölçeğe geçirilecek ürünlerin matematiksel modellemesinin yapılması ve teknoloji transferi yapılırken dozajdaki artan miktarın kurutma süresine nasıl yansıyacağının hesaplanması gerekmektedir.

Endüstriyel kurutma sıcaklıklarının etüvde 40°C' de gerçekleştirilmektedir. Laboratuvar çalışmalarında daha kısa süren bu işlem, büyük ölçekli üretime geçirildiğinde 20 saate kadar uzayabilmektedir. Bu da ciddi anlamda zaman ve enerji kaybı anlamına gelmektedir. Bu çalışmayla birlikte ürünlerin granülasyon işlemi sonrası kurutulması farklı sıcaklıklar denenerek yapılmış ve laboratuvar ölçekli çalışmada gözlenemeyen zaman ve enerji tasarrufunun büyük ölçeğe geçirilirken ciddi farklar oluşturabileceği görülmüştür. Aynı zamanda ürünlerin yapısında sıcaklıkla birlikte bir impürite oluşup oluşmadığı kontrol edilmiştir.

2
LORCLAST VE GLUKOZAMİN

2.1 Lorclast

Vücutta iltihaplanma meydana geldiğinde bağışıklık sistemi buna tepki olarak yağlı sinyal molekülleri olan lökotrienleri oluşturur. Lökotrienlerin öncü molekülleri fosfolipit yapılı araşidonik asitlerdir. Bu molekülün aktivasyonu saman nezlesi, astım, alerjik rinit gibi alerjik semptomların tetiklenmesine yol açtığı düşünülmektedir [11].

Alerjik iltihaplanmaların oluşmasında birçok mediatörün etkisi bulunmaktadır. Bunların içinde lökotrienler kuvvetli biyolojik etkilerinin olması sebebiyle daha çok önem arz etmektedirler. Lökotrienlerin öncü molekülleri fosfolipit yapılı araşidonik asitlerdir. Alerjik kişi, polen vb. tetikleyicilerden birini soluyarak vücuduna aldığında bağışıklık sistemi yağlı sinyal molekülleri olan lökotrienleri üreterek buna tepki oluşturur. Bu molekülün aktivasyonu; mukus ve salgı oluşumunda artış, hava yolunun daralması ve tıkanıklığı sonucu nefes darlığı, solunum yolu şişliği ve iltihabı ve öksürme gibi etkilere yol açar [11].

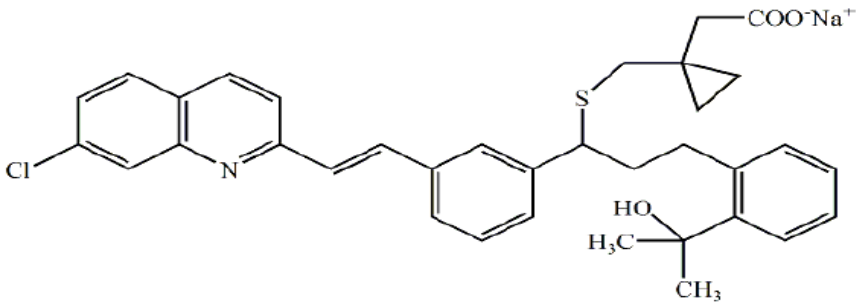
Nefes darlığı, hırıltı ve göğüste sıkışma şeklinde ortaya çıkan kronik bir inflamasyon olan astım, son yıllarda vakaların görülme sıklığının artması nedeniyle halk sağlığı konusunda endişelere yol açmaktadır. Bu patofizyolojik değişiklikler, bronşiyal düz kasta bulunan sisteinil-lökotrien 1 reseptörlerini (CysLT1R' ler) aktive eden sisteinil lökotrienler (CysLTs) C4 (LTC4), LTD4 ve LTE4 gibi inflamasyon aracıları tarafından tetiklenir [12].

Benzer semptomlara sahip alerjik rinit (AR); burun kaşıntısı, burun tıkanıklığı ve hapşırma gibi bulguları olan üst solunum yolu hastalığıdır. AR patolojisi, burun mukozasının, IgE aracılı aşırı duyarlılık yoluyla bağışıklık tepkisini indükleyen bitki polenleri, toz akarları, kirli hava ve hava değişikliği gibi alerjenlere maruz kalmasıyla başlar. Bu mast hücrelerinin, T hücrelerinin, eozinofillerin ve bazofillerin penetrasyonuna neden olarak çeşitli kemokin ve sitokinlerin salınmasına neden olur [13]. Sisteinil lökotrienler (CysLT' ler), intranazal dokularda CysLT reseptörlerinin varlığından dolayı AR hastalarında önemli bir rol oynar. CysLT' lerin reseptörlere bağlanmasıyla vasküler geçirgenlik artar, bu da uzun süreli konjesyona neden olur ve nazal kavite obstrüksiyonunu etkileyebilecek ödem ile sonuçlanır.

CyLT' ler ayrıca rinoreye neden olan bir dizi burun salgısını doza bağlı bir şekilde arttırır [14].

Benzer semptomlara sahip tüm üst solunum yolu hastalıklarının temelinde sisteinil lökotrienlerin alerjenler tarafından tetiklenmesi yatmaktadır. Bu tetiklenmeyi engellemek amacıyla Lökotrien D4 reseptörünün seçici bir bloke edicisini bulmak için uzun yıllar süren araştırmalar sonucu insan klinik deneylerine getirilen ve nihayetinde Montelukast'ın piyasaya sürülmesini sağlayan bileşik ortaya çıkartılmıştır. Montelukast sodyum etken maddesini içeren Lorclast film kaplı tablet lökotrinlerin hareketini bloke ederek lökotrien D4' ün (LTD4) bağlanmasını ve alerjik enflamasyon semptomlarının oluşmasını önlermektedir. Böylelikle akciğer eski işlevine geri döndürebilir [15].

Montelukast sodyum, 1-[[[(1R)-1-[3 (1E)-2-(7-kloro 2kinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroksi-1 metiletil)fenil]propil]tio]-metil]-siklopropaneasetik asit monosodyum tuzu, kimyasal formülüne sahip güçlü, seçici bir sisteinil lökotrien 1 (CysLT1) reseptör antagonistidir. Alerjik rinit ve astım atağı tedavisi için reçete edilir [16]. Montelukast, higroskopik, optik olarak aktif, beyaz ila kirli beyaz bir tozdur. Ampirik formülü $C_{35}H_{36}C1NO_3S$' dir ve moleküler ağırlığı 586.18 g/mol'dür. Yaklaşık olarak pKa değeri 2,7 ve 5,8 ve log P değeri 8,79 olan asidik lipofilik bir ilaçtır. Etanol ve metanolde serbestçe çözünür, asetonitrilde ise kolayca çözünmez. Montelukast'ın çözünürlüğünün 25°C' de suda 0,2 - 0,5 μg/mL arasında olduğu bilinmektedir. Asidik ortamlarda çözünürlüğü düşüktür, ancak pH' ın artmasıyla doğru orantılı olarak çözünürlüğü de artar. Montelukast, yüksek geçirgenliğe ancak düşük çözünürlüğe sahiptir, bu nedenle Biyofarmasötik Sınıflandırma' da (BCS Sınıfı) II' de yer alır [17]. Montelukast sodyumun (MTS) tuz formunda çözünürlüğü artar. MTS'nin ampirik formülü $C_{35}H_35C1NNaO_3S$' dir ve moleküler ağırlığı 608,18 g/mol' dür. MTS' nin dielektrik sabiti 13' tür [15]. Montelukast sodyumun kimyasal yapısı Şekil 2.1' de verilmiştir.



Şekil 2.1 Montelukast sodyumun kimyasal formül yapısı [15]

MTS' nin stabilitesi, çözeltinin ışığa ve çeşitli pH aralıklarına maruz kalmasına bağlıdır. Katı halde, ışığa maruz kaldıktan sonra oluşan ana bozunma ürünü, montelukast sülfoksittir. 40^{o}C ve %75 RH' de 6 ay inkübasyondan sonra tablet dozaj formu için montelukast sülfoksit ürünü oluşmaktadır. Çözelti durumunda, ışığa maruz kaldıktan sonra, çözeltideki MTS' nin fotodegradasyonu, ana ürün olarak cis-izomerinin oluşumuna yol açar. 65^{o}C' deki çözeltilerde MTS' nin termal stres testine göre ise hem asidik hem de H_2O_2 çözeltilerinde hızla bozulmaktadır [12]. Bu nedenle MTS, ışıktan ve asidik ortamdan korunabilecek kapalı bir kapta muhafaza edilmelidir.

Günümüzde MTS piyasada Lorclast ticari ismiyle farklı dozajlarda ve farklı yaş gruplarının kullanabileceği şekilde mevcuttur. Lorclast; film kaplı tabletler ve çiğnenebilir tabletler gibi farklı oral kullanım formlarına sahiptir. Bununla birlikte, montelukast sodyumun oral yoldan uygulanmasının öksürük, ateş, bronşit ve ajitasyon, saldırganlık, endişe, halüsinasyonlar, depresyon, uykusuzluk, huzursuzluk, intihar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri gibi birçok sistemik yan etkisi vardır [18].

2.1.1 Farmakodinamik Özellikleri

Lorclast, astımlılarda LTD4 nedeniyle bronkokonstriksiyonu inhibe etme yeteneği ile gösterildiği gibi, hava yolu sisteinil lökotrien reseptörlerinin inhibisyonuna neden olur. 5 mg' a kadar düşük dozlar, LTD4' ün neden olduğu bronkokonstriksiyonun önemli ölçüde tıkanmasına neden olur. Plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmalarda montelukast, antijen yüklemesine bağlı erken ve geç faz bronkokonstriksiyonu sırasıyla %75 ve %57 oranında inhibe etmektedir [1].

2.1.2 Emilim

Lorclast oral uygulamayı takiben hızla emilir. Ortalama doruk plazma konsantrasyonuna (C_{max}), yetişkinlerde aç durumda uygulamadan 3 saat sonra (T_{max}) ulaşılır. Ortalama oral biyoyararlanım %64' ür. Oral biyoyararlanım ve C_{max} standart bir öğünden etkilenmez [15].

2.1.3 Dağılım

Lorclast ilaç profili, plazma proteinlerine %99' dan fazla bağlanır. Montelukast' ın kararlı durum dağılım hacmi ortalama 8 – 11 litredir [15].

2.1.4 Metabolizma

Lorclast karaciğerde sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4, CYP2A6 ve CYP2C9 tarafından geniş ölçüde metabolize edilir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş montelukastın oral dozunu takiben, radyoaktivitenin %86' sı 5 günlük fekal koleksiyonlarda ve <%0.2' si idrarda geri kazanılmıştır. Montelukast oral biyoyararlanım tahminleri ile birleştiğinde, montelukast ve metabolitlerinin neredeyse tamamen safra yoluyla atıldığını gösterir [15].

2.1.5 Dozaj ve Uygulama

Her yaş gurubundan bireylerin kullanabileceği Lorclast dozaj formları aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

15 yaş ve üstü yetişkinler için dozaj bir adet 10 mg tablettir.

6 - 14 yaş arası pediyatrik hastalar için dozaj, bir 5 mg çiğneme tabletidir.

2 - 5 yaş arası pediyatrik hastalar için dozaj, bir 4 mg çiğneme tabletidir.

6 - 23 aylık pediyatrik hastalar için dozaj, bir paket 4 mg oral granüldür [18].

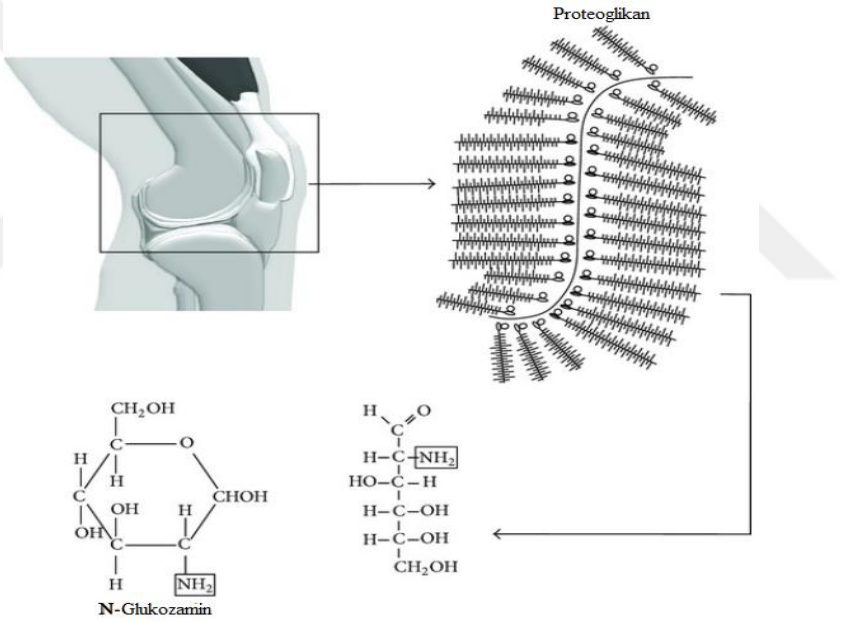
2.1.6 Önlemler

Montelukast hızlı etkili bir astım ilacı değildir ve hızlı etkili kurtarma inhalerlerinin yerini alamaz. Bu sebeple astım atağını tedavi etmek için kullanılmaz. Oral steroid alan kişilerin montelukast başlatırken bu ilacı azaltabileceği veya durdurabileceğine dair bazı raporlar bulunmaktadır. Çiğnenebilir montelukast tabletleri fenilalanin içerir. Bu, fenilketonüri (PKU) olan kişiler için önemli bir bilgidir. Bir bebeğin fenilalanin adı verilen bir amino asidi düzgün bir şekilde parçalama yeteneği olmadan doğması ve fenilalanin alımının sınırlandırılması nadir bir durumdur. Bazı kullanıcılarda karaciğer hasarına da neden olabilirdiğinden, bu ilaç alırken dikkatli olunmalıdır. Aspirin duyarlılığı olduğu bilinen hastalara, montelukast sodyum

ilacı kullanırken aspirin veya nonsteroid antiinflamatuar ajanlardan kaçınmaya devam etmeleri tavsiye edilmelidir [18].

2.2 Glukozamin

Eklem kıkırdağının hücresel bileşeni olan kondrositler, içine gömüldükleri hücre dışı matrisin sentezinden ve korunmasından sorumludur. Ekstrasellüler matriks kollajen (ağırlıklı olarak tip II kollajen) ve proteoglikanlardan ve daha küçük bir yüzdede glikoproteinden oluşur. Fibrillerde düzenlenen Tip II kollajen, eklem kıkırdağının gerilme mukavemetinden sorumludur. Proteoglikanlar, bir veya daha fazla glikozaminoglikan (GAG) yan zincirinin eklendiği merkezi bir protein çekirdeğinden oluşur. Buna karşılık, GAG' lar, başka bir glukuronat, iduronat veya galaktoz tortusu ile değişen heksozamin (glukozamin veya galaktozamin) disakkarit birimlerinden oluşur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Glukozaminin kimyasal yapısı [19]

Kıkırdaktaki en büyük ve en baskın proteoglikan agrekandır. Kondrositler, GAG' ları (kondroitin sülfat ve keratan sülfat) proteoglikanların merkezi bir protein çekirdeğine organize bir şekilde kovalent olarak bağlayarak agrekanı sentezler. Proteoglinin bu çekirdek proteini, sülfatlanmamış bir GAG olan hyaluronan ile agregatlar oluşturabilir. Bağlantı proteini olarak adlandırılan ayrı bir küresel protein bu bağlanmaya yardımcı olur. GAG'ların öncüleri, glukozdan heksozamin biyosentetik yolu aracılığıyla sentezlenen glukozamin gibi amino şekerlerdir. Kıkırdağın basınç direncinin çoğu bu GAG yan zincirlerine atfedilebilir.

Spesifik olarak, GAG' lar negatif yüklü olduğundan suyu çekerler ve sıkıştırmaya ve yük dağılımına karşı direnç kazandıran su içeriğine sahiptirler [19].

Osteoartrit (OA), marjinal osteofitlerin (eklem yüzeyinde kemik oluşturan nodüller) büyümeleri ile yumuşak, yıpranmış ve incelmiş olan eklem kıkırdağının erozyonu ile tanımlanan bir hastalıktır. En sık görülen semptomları ağrı ve fonksiyon kaybıdır. OA çoğunlukla ağırlık taşıyan eklemleri etkiler. Bu nedenle, fazla kilolu ve yaşlı kişilerde daha sık görülür [20]. Son yıllarda OA, sadece eklem kıkırdağını değil tüm eklemi etkileyen çeşitli "örtüşen ve farklı hastalıklar" için genel bir terim haline gelmiştir. OA, eklem ağrısı, aktif harekette krepitasyon (gürültülü eklemler), sabah tutukluğu, eklem aralığında daralma, eklem kenarında osteofit varlığı, subkondral kemiğin sklerozu (kalınlaşması), subkondral kistler ve kas işlev kaybı gibi semptomları içerebilir. Bunun yanı sıra osteoartritin diğer eklem yeri hastalıklarına karşın ayırt edici özelliği eklem kıkırdağının ilerleyici ve kalıcı dejenerasyonudur. Genel olarak, eklem kıkırdağı dejenerasyonu, fibrilasyon, erozyon ve aşınma çizgileri olarak belirgindir. Kıkırdak kaybı, ağırlık taşıma sırasında elde edilen etkilenen eklemlerin radyografilerinde eklem boşluğu daralması yoluyla tahmin edilebilir. Diğer radyografik anormallikler de osteoartritin değerlendirilmesinde açıklayıcı olacaktır. OA bir yaşlanma hastalığı olarak kabul edilebilirken, yaş bu konudaki tek etkili faktör değildir. Diğer predispozan faktörler arasında cinsiyet (kadınlarda daha sık görülmektedir), obezite, tekrarlayan stres, kas zayıflığı ve zayıf eklem bağları yer alır [21].

Eklem hastalıkları ve bunlar içerisinde özellikle osteoartrit, insanlar için yaşam kalitesini düşüren ileriki safhalarında topallık gibi sorunlara da yol açabilen etkilere sahiptir. Zayıflama ve fizik tedavi genellikle hafif OA' yı tedavi etmek için reçete edilir. İleri seviyelerdeki OA ise steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAIDS) ile tedavi edilir ve bu noktada tedavi genellikle cerrahi müdahale gerektirir. NSAIDS, OA için en sık reçete edilen ilaçlar olsa da, hastalığın doğal seyrini çoğunlukla değiştirmemektedir ve gastrik prostaglandin sentezini inhibe etmeleri nedeniyle önemli gastrointestinal yan etkiler oluşturmaktadırlar. Güncel cerrahi teknikler arasında yük azaltıcı osteotomi, tenotomi, hemiartroplasti ve total eklem replasmanı yer almaktadır. Ameliyatla ilişkili doğal riskler de vardır. Bu tedavi yöntemlerinden kaynaklanan tehlikeli yan etkilerin riski, OA için birçok alternatif ve destek tedavinin kullanılmasına ve geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlardan birisi olan glukozamin kondroitin sülfat (GCS), artrit tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. İn vitro çalışmaların

sonuçları, bu bileşiklerin osteoartritte eklem dejenerasyonunun ilerlemesini engelleyebileceği görülmüştür [3].

Glukozamin (2 amino-2-deoksi-a-D-glukoz) bazı deniz omurgasızlarının dış iskeletinde bulunan bir bileşik olan kitinden türetilen bir amino monosakkarittir. Bu bileşik; bağ dokusu, kıkırdak, bağlar ve diğer yapıların hücresel yapıda olmayan temel bir bileşendir [22]. Glukozamin bir kez N-asetilglukozamin olarak modifiye edildiğinde, GAG' ların hyaluronan ve keratan sülfat gibi disakkarit birimlerinin bir öncüsüdür. İzomerizasyon, glukozamini, kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın yapısal bir bileşeni olan galaktozamine dönüştürür. Vücuttaki çoğu glukozamin glukozamin-6-fosfat formundadır. Glukozamin ticari olarak 3 formda mevcuttur. Bunlar; glukozamin hidroklorür, glukozamin sülfat (sülfat tuzu) ve N-asetil-D-glukozamin olarak sıralanabilir [23].

N-asetilglukozamin alternatif bir metabolik yol olan heksozamin kullanılarak organik olarak sentezlenebilir [24]. Bu metabolik yol, glukozamin6-fosfat (GluN-6-P) üretmek için fruktoz-6-fosfat ve glutamin (bir amino grubu donörü olarak) kullanan amino şekerlerin biyosentezi için gereklidir, bu enzim glutamin: fruktoz 6- tarafından katalize edilir. Bu süreçte hız sınırlayıcı adımı temsil eden fosfat amidotransferaz' dır (GFAT) [25]. Bu "endojen" üretimin yanı sıra, eksojen olarak sağlanan glukozamin, glukoz taşıyıcıları (özellikle GLUT-2) yoluyla hücrelere verilebilir ve hücre içi olarak heksokinaz tarafından GluN-6-P'ye fosforile edilebilir ve yukarıda bahsedilen yolun hız sınırlayıcı reaksiyonundan kaçınılabilir [26]. Bir sonraki adım, Glukozamin-fosfat-N-asetiltransferaz tarafından katalize edilen GluN-6-P'nin N-asetilglukozamin 6-fosfata (N-Asetil-GluN-6-P) asetilasyonudur. Daha sonra bu bileşik, UDP-N-asetil-glukozamin pirofosforilaz enzimi tarafından üridin-5-difosfat-Nasetil-glukozamine (UDP-N-Asetil-GluN) dönüştürülür. UDPN-Asetil-GluN, GAG' lar, proteoglikanlar ve glikoproteinler için yapı taşları olarak hizmet eden amino şekerlerin biyosentezinin öncüsüdür ve β-Nacetyl-glucosamine'yi serin ve/veya treonin kalıntılarının geniş bir aralığın hidroksil gruplarına transfer eder [27]. Son olarak, UDP-N-Asetil-GluN, N-asetil-glukozamin-4-epimeraz enziminin aracılık ettiği izomerizasyon yoluyla UDP-Nasetil-galaktozamine dönüştürülebilir [28]. Bu reaksiyon dizisini, çeşitli biyolojik süreçlerle, özellikle glukotoksisite ve insülin direnci (IR) ile ilişkili glukoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenleyenlerle ilişkili olan posttranslasyonel proteik modifikasyonlar takip eder. Bu nedenle, Tip 2 Diabetes Mellitus'un (T2DM) patogenezinde rol oynayan potansiyel bir aracı olabileceğinden, heksozamin yolunun basit bir glikoz algılayıcıdan daha fazlası

olduğu öne sürülmüştür [29]. Heksozamin yolundaki ana reaksiyonların düzenlenmesindeki hız sınırlayıcı adım, amidotransferaz alt ailesinin amonyumdan bağımsız tek enzimi olan GFAT' ı içerir. Ayrıca bu metabolik yolun son ürünü (UDP-N-Asetil-GluN) tarafından allosterik bir mekanizma yoluyla güçlü bir şekilde inhibe edilir [30]. Bu nedenle aktivitesi, UDP-NAcetyl-GluN hücre içi konsantrasyonlarından etkilenir ve Protein Kinaz A'ya (PKA) bağımlı fosforilasyon tarafından yoğunlaştırılır. Ayrıca fruktoz-6-fosfata afinitesi düşüktür, bu nedenle bu substratın konsantrasyonu bu reaksiyonun başlamasında önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, sağlıklı deneklerde glukozaminin plazmatik konsantrasyonu yaklaşık 0,04 mmol/L' dir ve yaygın dozlarda glukozamin takviyesi alanlarda 0,06 mmol/L' ye kadar yükselir [31].

Glukozamin, bağırsak emilimini ve hücre içi taşınmasını destekleyen bir pKa' ya sahip suda çözünür küçük bir moleküldür ve moleküler ağırlığı 179 g/mol’ dur. Emilim taşıyıcı aracılıyken, Nasetilglukozamin emilimi difüzyon yoluyla gerçekleşir [19].

Kondroitin sülfat, glukuronik asit ve sülfatlanmış N-asetilgalaktozamin'in değişen disakkarit alt birimlerinden oluşan bir GAG' dir. Yer değiştirme, sırasıyla kondroitin-4-sülfat ve kondroitin 6-sülfat oluşturmak üzere N-asetilgalaktozamine bağlı sülfat tortusunun C4 veya C6 konumunda meydana gelebilir. Kondroitin sülfat, kıkırdağın normal bir bileşenidir; olgunlaşmamış kıkırdakta kondroitin-4-sülfat baskındır ve kondroitin-6-sülfatın kondroitin-4-sülfata oranı yaşla birlikte artar. Eksojen olarak uygulanan kondroitin sülfatın sağlık ve hastalıkta kıkırdak metabolizmasını etkileyebileceği açıktır [19].

Kondroitin sülfat bozulmamış olarak emilmeyebilir ancak daha çok disakkarit metabolitleri gibi. Kondroitin sülfatın moleküler ağırlığı, düşük moleküler ağırlıklı kondroitin sülfat için daha yüksek gastrointestinal geçirgenlik ile, oral uygulamadan sonra emilimini doğrudan etkiler. Kondroitin sülfatın formu ve kaynağı da farmakokinetik profilini etkiler; insanlarda, sığır kaynaklı kondroitin sülfat, moleküler kütle, sülfatlaşma derecesi ve iduronat ve glukuronatın nispi miktarlarındaki farklılıklar nedeniyle köpek balığı kıkırdağından elde edilen kondroitin sülfattan üstündür [5].

Gözlenen Olumsuz Etki Düzeyi (NOAEL) yoktur, yani olumsuz etkilerin yaşanabileceği belirli bir dozaj yoktur - toksik olması için yüksek miktarda takviye gerekir. Glukozamin Sülfat için standart dozajlar 1500 mg/gün ve Kondroitin Sülfat 1200 mg/gün' dür. Bununla birlikte, erken başlangıçlı osteoartrit yaşayan sporcuların alt grubu, araştırma ve tedavi için “alternatif bir senaryo” sağlar [32].

Genel olarak, Glukozamin ve Kondroitin, bilinen önemli bir yan etki olmaksızın nispeten güvenli kabul edilmiştir. Herhangi bir sağlıklı gıda veya takviye mağazasında kolayca bulunabilirler ve zaten osteoartritten muzdarip yaşlı yetişkinlere yönelik olarak geniş çapta pazarlanmaktadırlar. Geçmişten günümüze araştırmalar, öncelikle, ağrıyı nasıl azalttığına/yaşam kalitesini iyileştirdiğine (semptomatik) veya osteoartritin dejeneratif sürecini nasıl geciktirdiğine/tersine çevirdiğine (yapısal etkiler) odaklanmıştır [32].

3
KURUTMA

Kurutma, ısı ve kütle transferini bir arada içeren karmaşık bir prosestir. Bu işlem, genellikle ürünleri piyasaya sürmeden önce son bir üretim adımı olarak gerçekleştirilir. Kurutma işlemi sonunda, numunelerdeki su dışarı atılmış olur. Bu tür işlemlerin asıl amacı, ilgili ürünler için bozulmadan daha uzun raf ömrü sağlanması, hacim ve kütlenin azaltılması, sağlıklı depolama süresinin oluşması, ve nakliye sürecinin optimize edilmesi olarak özetlenebilir [7].

Kurutma; gıda, tarım, ahşap, kağıt, petrokimya endüstrileri gibi birçok farklı alanda kullanılır. Kurutma, aynı zamanda, kanalizasyon sistemlerinde büyük oranda patojenik korumanın sağlanması için kullanıldığından, kamu hizmetleri sektörü için çok önemli bir süreçtir [7]. Bunlara ek olarak özellikle ilaç endüstrisinde kullanılan ürünlerin kurutulması çok önemlidir. Bu işlem, ilaçların korunmasında kullanılır ve bu şekilde farmasötik ürünler uzun süre stabil kalmasını sağlar [6]. Ürünlerin bozulmasına neden olan mikroorganizmalar kurutma işlemi sonucu çoğalamaz. Ek olarak, katılardaki enzimler su eksikliği nedeniyle çalışmaz ve bunun sonucunda kimyasal değişikliklerin yol açtığı bozulmalar olmaz. Mikroorganizmalar su içeriği %10' un altına düştüğünde aktif değildir [6]. Bunun yanı sıra ilaç endüstrisinde bu işlem granül haldeki karışımın bağıl nemine ulaşana kadar devam ettirilir. Aksi takdirde farmasötik ürünlerde oluşabilecek impüriteler insanlar üzerinde çok ciddi sorunlara yol açabilir. Biyoaktivitenin daha yüksek tutulmasını sağlamak için kurutma da mümkün olan en düşük sıcaklıkta yapılır [33].

Kurutma yöntemleri birkaç sınıfta incelenebilir. Temel olarak kurutma işlemleri iki farklı şekilde gerçekleşebilir. Malzemenin kurutucuya yerleştirildiği ve belirli bir süre içinde gerçekleştiği kesikli işlemler ve maddenin sürekli olarak kurutucuya girdiği ve kurumaya devam ettiği sürekli işlemler. Bu sınıflandırmanın yanı sıra, kurutma işlemleri kullanılan fiziksel koşullara göre de sınıflandırılabilir [6].

3.1 Kurutma Yöntemleri

3.1.1 Doğal Hava Kurutması

Doğal hava ile kurutmada, fanlardan geçen ısıtılmamış hava numuneyle temas eder ve bu sebeptan dolayı doğal bir işlem gerçekleşmiş olur. Bu yöntemin temel avantajı, özellikle meyve ve sebzelerin yüksek tüketim değerinin korunmasına yardımcı olması ve tarım sektöründe, önemli olan malzeme üzerinde doğrudan etkinin olmamasıdır. Bununla birlikte, bu yöntemin büyük bir dezavantajı, kurutma süresinin çok uzun olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, çoğu endüstriyel sektörde maaliyet artırıcı etkisinden dolayı tercih edilmemektedir [7].

3.1.2 Konvektif Kurutma

Bu kurutma tipinin özelliklerini araştırırken, öncelikle, konveksiyonun havadan, katı, yarı katı, sıvı veya gaz bir maddeye ısı enerjisi transferi işleminin durduğu anlaşılmalıdır. Konvektif kurutma sistemleri buharlaşma seviyesinin artacağı atmosferik koşulların oluşturulması amaçlanır. Böylece, konvektif kurutucular, hava sıcaklığında düşüş meydana getirerek ortamdaki nem düzeyini düşürmeyi hedefler [7].

3.1.3 Temaslı Kurutma

Bu kurutma yönteminde, ısıtma ajanı kurutucunun içine konulan malzeme ile temas etmemektedir. Nem transferi, vakum koşullarında meydana getirilir. Temaslı kurutma sisteminin temel birleşenleri: ıslak bir malzeme, ısının değişim yaşayacağı yüzey, ısının üretildiği ana kaynak, vakum ve karıştırma ünitesidir. Isı üretme kaynağı olarak genellikle buhar, elektrik, doğal gaz, yağ, vs. kullanılır. Temas kurutuculardа en sık kullanılan gazlar, kurutma makinesinin içinde aşırı yoğunlaşmayı önlemek amacıyla kullanılan inert gazlardır [7].

3.1.4 Dielektrik Kurutma

Bu kurutma türü, katı, yarı katı veya sıvı malzemelerin kurutulması için radyo frekanslarını ve mikrodalga fırınların ısı kapasitelerini kullanır. Dielektrik kurutucuların temel avantajı, geleneksel kurutmaya göre gelişmiş ısı transfer oranları sağlamasıdır. Bununla birlikte, diğer sistemlere kıyasla, dielektrik kurutma sistemleri, kullanımları için daha fazla yatırım yapılmasını gerektirir ve bu nedenle bu, pratikte kullanımlarını büyük ölçüde sınırlar [7].

3.1.5 Kızgın Buharla Kurutma

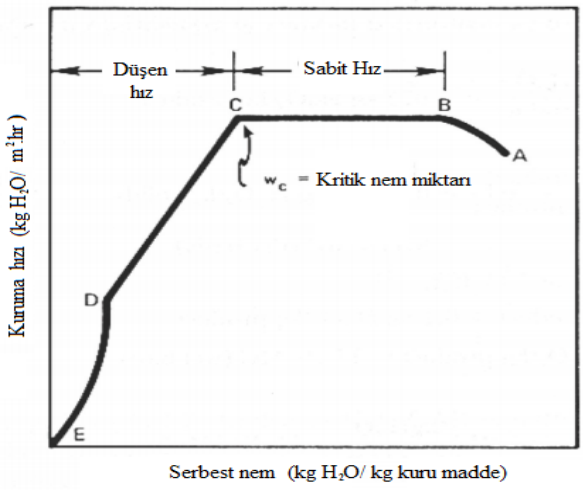
Bu kurutma yöntemi, kurutucunun maksimum kontrolle ilgili malzemelerden nemi uzaklaştırmak için uygulanan bir işlemdir. Bu yöntem en sık ıslak malzemeleri kurutmak için kullanılır [7].

3.1.6 Dondurarak Kurutma

Dondurularak kurutma, buzun veya diğer dondurulmuş çözücülerin süblimleşme yoluyla bir malzemeden uzaklaştırılması ve bağlı su moleküllerinin, desorpsiyon işlemi yoluyla çıkarılmasıdır. Dondurularak kurutma, önemli miktarda enerji gerektirir. Kurutma işlemi sırasında, üründe mevcut olan buzun süblimleşmesi gerektiğinden işlem karmaşık hale getirilir [35].

3.2 Fiziksel Mekanizma

Kurutma, ancak ıslak malzeme ortamdaki denge değerinden daha fazla nem içerdiğinde gerçekleşir. Kurutma sırasında kütle ve ısı transferi meydana gelir. Bu işlemlerin tanımı, toplam işlem oranını belirleyen işlemin tanımlanmasına dayanır (en yavaş işlem). Kurutma işleminde, sınırlayıcı aşama kütle transferidir. Bu nedenle kütle transferi itici kuvveti (konsantrasyon gradyanına eşittir) kurutmanın tanımlanması için kullanılabilir [34]. Sabit kurutma koşulları altında kurutma geleneksel olarak üç tipik aşamaya sahip olarak tarif edilebilir. Bu aşamalar; ısınma / soğuma periyodu , sabit hızda kurutma periyodu ve düşen hızda kurutma periyodudur [35]. Bu kuruma hızları Şekil 3.1' de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Kuruma hız grafiği [34]

Burada A- B arası ısınma periyodu olurken, B- C arası sabit hızla kuruma periyodunu ve C- E arası da düşen hızla kuruma periyodunu göstermektedir.

3.2.1 Isınma Periyodu

Malzeme ilk sıcaklıktan ıslak hazne sıcaklığına ısıtılmaya başlar. Nem yüzeyden buharlaşmaya başlar. Kütle ve ısı transferi itici kuvvetleri sıfır değildir. Su konsantrasyonu azalır. Suyun yüzeyden kuruması malzemenin ısınmasını yavaşlatır, çünkü havadan gelen ısı buharlaşma tarafından tüketilir. Isınma süresi diğer periyotlara nispeten daha kısa olmalıdır [34].

3.2.2 İlk Kurutma Periyodu (Sabit Hızda Kurutma Periyodu)

Malzemenin sıcaklığı, ıslak termometre (hazne) sıcaklığına eşit olduğunda ve sabit kaldığında, ilave edilen ısı, serbest suyun buharlaştırılmasıyla tüketilir. Sabit hız periyodu süresince kurutulan ürünün yüzeyindeki buhar basıncı, kurutulan sıcaklıktaki suyun buhar basıncına eşittir [34].

3.2.3 İkinci Kurutma Periyodu (Düşen Hızda Kurutma Periyodu)

Kritik neme ulaştığında malzemenin yüzeyi kurur ve kurutma hızı düşmeye başlar. Malzemenin sıcaklığı artar ve bu sebeple ısı transferi ve kütle transferinin azalmasına neden olur. Kuruma süresi arttıkça malzeme sıcaklığı neredeyse hava sıcaklığına eşittir ve nem içeriği denge nem içeriğine eşit durumdadır. Kütle ve ısı transferi bu noktada durur ve normal koşullar altında malzemeyi daha fazla kurutmak mümkün olmaz. Teorik olarak, denge durumuna ulaşmak sonsuz uzunlukta zaman alır. [34].

3.3 Kurutma Ekipmanları

İlaç endüstrisinde uzun yıllardan beri, ilk aşamalarından itibaren çeşitli kademelerde ve nihai ürünlerin uzun süre etkili şekilde korunması için kurutma işlemi kullanılmıştır. Kurutma işlemi için kullanılan pek çok özel ekipman vardır. Bu ekipmanlar farklı amaçlar için kullanılabilir. Bazıları özel çalışmalarda kullanılan ve kısa süreli kurutmayı da içeren kesikli kurutuculardır. Diğerleri, sanayide sıklıkla tercih edilen, fazla miktardaki kurutmalarda kullanıldığı sürekli kurutuculardır [35].

Farklı kurutucu tipleri farklı yatırım maaliyetleri ve çeşitli kurutma özellikleri içerir. Bu nedenle, her tür kurutucunun nihai etkinliğinin, ilgili şirketlerin nihai seçimini etkileyen uygulamalarının özel koşulları ile önceden tanımlandığı belirtilebilir [7].

3.3.1 Etüv

Etüvler, malzemeleri kurutmak için hızlı ve ekonomik bir yol sağlayan yüksek teknoloji ürünü bir ekipmanlardır. Kurutma fırınları değişken ve kontrollü sıcaklık seçeneğine sahiptir. Bu, buharlaşmayı kolaylaştırır ve malzemelerin zorlamalı konvansiyonla hızlı kurumasına yardımcı olur. Etüvlerde tepsilerden geçen havanın yaklaşık %10 ile %20' si temiz havadır ve bu tip kurutucular genel olarak hava sirkülasyonu için devridaim havası kullanıldığı anlamına gelir. Çoğu tepsi kurutucu, nemli buharın atılmasını sağlayan hava ile ısıtılır. Etüvlerde içerdeki sıcak hava geri dönüştürülmekte ve böylece ısıtma maliyetlerinden tasarruf sağlanmaktadır. Buna ek olarak farmasötik fırın işletme maliyetini azaltmak için yalıtkanlar kullanılarak, iletim yoluyla ısı kaybı önlenmiş olur. Bu türdeki kurutucular yüksek sıcaklıklarda çalışmaları nedeniyle etkili sıcaklık kontrol ekipmanlarıyla donatılmışlardır [7]. Örnek bir etüv kurutucu Şekil 3.2' de verilmiştir.



Şekil 3.2 Etüv kurutucu [36]

Etüvde; gıda ürünleri, granüller veya tozla yapıdaki çok çeşitli yapıdaki ürünler kurutulabilir. Bu sebeple hem laboratuvar hem de endüstriyel üretimde kullanılabilirler. Farmasötik etüvler, farklı türlerde kapasite, boyut, tasarım ve özellikler içerebilir. Etüvlerin içerdiği temel parçalar aşağıda anlatılmıştır [6]:

- Isı kaynağı

Fırının içeriğini kurutmak için bir ısı kaynağına ihtiyacınız vardır. Etüvün tasarımına göre, ısı kaynakları; buhar, kızılötesi veya elektrik olarak değişkenlik gösterebilir. Isı derecesi, ısıtma elemanlarının tipine bağlıdır. Yani buharlı fırınlarda bu ayar 50 – 240°C arasındayken, kızılötesi ısıtma olanlarda 50 – 340°C arasına kadar çıkabilir [33].

- Otomatik kontrol sistemleri

Malzemeleri bir etüvde kurutmak, istenen sonucu elde etmek için hassas bir şekilde kontrol edilmesi gereken bir işlemdir. Bu sebeple etüvler bilgisayar kontrol sistemleriyle donatılmıştır. Bu sayede ısıtma sıcaklığı hassas bir şekilde kontrol edilebilir. Optimum kurutma prosesi sağlanmak isteniyorsa fırın sıcaklığını ayarlamak amacıyla kontrol panelini kullanılır. Buradaki esas amaç, etüvün üst ve alt bölümü arasındaki sıcaklık farkını minimuma düşürmektir. Kontrol ünitesinden diğer fonksiyonların yanı sıra sıcaklık, zaman ayarlayıcı ve kontrol üfleyici gibi birçok parametreyi kontrol edilebilmektedir [33].

- İlaç fırın tepsileri

Kurutma için tüm malzemeleri yerleştirildiği yer burasıdır. Bir etüv, yapı ve tasarımına göre bir veya daha fazla sayıda tepsi içerebilir [33].

- Eksenel akış üfleyici

Sıcak havayı fırın haznesine iten eksenel akışlı üfleyicidir. Bu sıcak hava fırın tepsilerinden geçerken soğuk havanın yerini alır. Bu, fırınların kurutma etkisine neden olan sürekli bir işlemdir. Bir eksenel akış üfleyici, 3 kanatlı bir santrifüj fan ya da ihtiyaca göre diğer benzeri yapılarda olabilir [33].

- Giriş ve çıkış

Sıcak hava, fırın haznesine giriş yoluyla girer ve çıkıştan tarafından çıkar. Bu proses malzemedeki nemi devamlı olarak dışarı atar [33].

- Elektrikli motor/sürüş mekanizmaları

Isınan havayı kabin içerisinde dolaştırmak için fanı harekete geçirerek döndüren bu parçadır. Standart veya özel farmasötik fırını tercih edilmesine bağlı olarak, bir veya daha fazla motor mekanizmasına sahip olabilir [33].

- Güvenlik aksesuarları

Otomatik kapanma etüvleri aşırı ve kontrolsüz ısınmalara karşı korur. Bu, fırındaki numunenin aşırı ısıdan etkilenmemesini sağlayacaktır [33].

- Yalıtım mekanizması

Bir yalıtkan, fırın odasından dış ortama ileterek ısı kaybını önler. Bu durum kabin içindeki yüksek sıcaklığa rağmen etüvün dış yüzeyindeki soğukluğun bir sebebi şeklinde değerlendirilebilir [33].

- Kilitlenebilir kapı

Hijyen sağlamak ve kontaminasyonu engellemek amacıyla kolay temizlenebilmesi amacıyla ilaç endüstrisinde kullanılan etüvlerin paslanmaz çelikten yapılmış olması

özellikle önem arz etmektedir. Kilitlenebilir kapı, dışarıyla bağlantıyı kesen bir parça olması sebebiyle bir etüvün en önemli parçalarından biridir. Endüstriyel etüvdelerde ileri teknolojiye sahip olan yeni tasarımlar mevcutken kullanımları oldukça kolay ve çalışma prensibi basittir. Bu durum şu şekilde özetlenebilir:

1. Numune, kurutulması için ayarlanmış bir sıcaklıkta ısıtılan fırın bölmesine yerleştirilir.

2. Kontrol panelinden malzeme özelliklerine göre tüm parametreler girilir.

3. Fırın açıkken, ısı kaynağı ısıtma odasının içindeki havayı ısıtmaya başlayacaktır.

4. Aynı zamanda hava üfleyici devreye girer (dönmeye başlar). Fırın odasına hava üflemeye başlar.

5. Üfleyici, sıcak havayı fırın haznesine yönlendirirken soğuk havanın yerini alır. Bu, soğuk havayı ısıtma odasına yönlendirir. Bu işlem kabinin içi tamamıyla ısınana kadar sürer.

6. Etüv içerisindeki hava, numuneleri taşıyan fırın tepsilerinin üst ve altından hareket akışına devam ederek homojen bir kuruma sağlar. Fırın içinde sıcaklığın eşit dağılmasını sağlar.

7. İşlemin doğasına bağlı olarak fırının giriş ve çıkış bölümleri ayarlanabilir. Sonuç olarak, UOB' leri ve dumanları dışarı atarken nemi tutabilir veya serbest bırakabilir. İşlem devam ederken fırın otomatik olarak uygun bağıl nemi korur [33].

Etüv kurutucular; kurutma koşullarının, kontrollü ve temiz bir şekilde yaratılmasına son derece elverişli olmaları sebebiyle yaygın olarak tercih edilmektedirler. İnkübasyon başlangıcından güvenli ve başarılı sonuca kadar gerçekleşmesi için, ilgili atmosferik koşulların sürekli olarak izlenmesi ve düzenlenmesi büyük önem taşır. Endüstriyel kurutma fırınlarının çoklu fonksiyonları ve üstün kontrolleri, onları, dahili ısı emisyon seviyelerinin ve sıcaklıkların önceden belirlenmesi ve ayarlanması gereken herhangi bir kimyasal bileşiğin inkübasyonu için eksiksiz bir çözüm haline getirir. Bunlar, herhangi bir kurutma işleminin verimliliğini belirleyecek olan temel hususlardır [7].

Etüvün genel avantajlarından bahsetmek gerekirse:

- Otomatik kapanma, alarmlar, aşırı sıcaklık koruması vb. gibi gelişmiş güvenlik mekanizması
- Kullanımı kolay bir arayüz

- Yüksek düzeyde kurutma doğruluğu, hassasiyeti ve tutarlılığı
- Veri kaydı özelliği/süreç parametre kaydedicisi
- Hassas sıcaklık izleme özelliği
- Geniş bir ısıtma sıcaklığı aralığı
- Verimli ısıtma mekanizması
- Enerji verimli elektrik motoru
- Programlanabilir kontrol sistemine sahip otomatik sistem
- Sıcaklık düzenleme prensibi
- Fırını temizleme ve bakım kolaylığı
- Kolay, tek tip ve etkili bir kuruma
- Doğruluk ve kesinlik, tekrarlanabilir bir süreç
- Düşük bakım maliyetleri
- Güvenilir ve dayanıklı
- Modüler tasarım, bu nedenle montajı ve sökülmesi kolaydır
- Temizlemeyi kolaylaştıran paslanmaz çelikten yapılmış yapı
- Eşit sıcak hava dağılımı sayesinde üstün performans şeklinde sıralanabilir [33].

Bununla yakından ilgili olarak, farmasötik fırınların seçiminde bir diğer önemli etken, etüv kullanırken hangi özelliklere dikkat edilmesiyle ilgilir. Burada da tepsi kapasitesi, çalışma sıcaklığı aralığı, üfleyicilerin tasarımı ve tipi, elektrikli ısıtıcı derecesi, raf ve tepsi sayısı ve son olarak genişlik, uzunluk ve yüksekliğe göre tepsilerin boyutu gibi parametreler etüv seçerken dikkat edilmesi gereken konuların başında gelmektedir [6].

Tüm ilaç kurutma etüvleri için belirli kalite gereksinimleri ve standartları vardır. Bu, tüm ekipmanın tutarlılığını, optimum performansını, güvenliğini ve güvenilirliğini sağlamak içindir [6].

Etüvler, çok çeşitli uygulamalar için uygundur. Farmasötik endüstrilerde, sıcak hava sirkülasyonlu fırınların temel bir rol oynadığı alanlar; numune testi, solvent veya su uzaklaştırma, buharlaştırma, sterilizasyon, tavlama ve kürleme (ilaç ekipmanı üretirken) şeklinde sıralanabilir. Bunlar, farmasötik fırınların en yaygın uygulamalarından bazılarıdır. Kısacası, etüv kullanımı basit olmasına karşın birçok avantajı bulunması sebebiyle sıklıkla tercih edilen ve kullanımı üzerinde hala yenilikler yapılan önemli bir ekipman olarak endüstrideki yerini korumaktadır [7].

3.3.2 Konveyör Kurutucular

Konveyör kurutucular (Şekil 3.3), kurutulmuş numuneleri kurutma cihazının içinde taşımak için kullanılan özel bir delikli kayış ünitesiyle çalışır. Konveyör tarafından ısıtılan sıcak hava, taşıma bandının üst, alt ve iç kısımlarında dolaşır. Çoğu zaman, ünite özel bölgelere ayrılır ve ısıtılan hava, bu bölgeleri sırasıyla farklı şekillerde ele alır. Farklı bölgelerde farklı sıcaklıklarda da uygulanabilir. Daha sonra, hava yeniden ısıtılır ve yeniden sirküle edilirken, havanın içindeki nemin bir kısmı atmosfere verilir [35].



Şekil 3.3 Konveyör kurutucu [37]

3.3.3 Vakumlu Tepsi Kurutucular

Vakumlu tepsi kurutucular, dolaylı olarak ısıtılan kurutuculardır ve tepsi kurutuculara benzerler (Şekil 3.4) [7]. Vakumlu tepsi kurutucular, malzemelerin çalkalanmadan etkili bir şekilde kurumasını sağlar. Bu tür kurutma makineleri, havaya ve ısıya duyarlı ürünler için en uygun kurutma cihazıdır. Kurutma işlemi düşük sıcaklık değerlerinde ve vakum koşullarında uygulanabilir. Bu tür solventlerin yoğunlaştırılması ve atılması kolaydır. Pahalı olduğu için toksik ve değerli çözücüler için kullanılır [6].



Şekil 3.4 Vakumlu tepsi kurutucu [38]

3.3.4 Püskürtmeli Kurutucular

Püskürtmeli kurutucularda, sıvı ürünleri tozlara dönüştürmek için sıcak gazlar kullanılır. Endüstriyel tipte bir püskürtmeli kurutucu Şekil 3.5' te görülmektedir. Bu tip kurutucular çoğunlukla ilaç ve gıda endüstrisinde kullanılır. Püskürtmeli kurutucular, sıvıyı beslemek ve önceden tanımlanmış büyüklükteki damlalara dağıtmak amacıyla atomizörler veya özel püskürtme nozulları kullanır.



Şekil 3.5 Püskürtmeli kurutucu [40]

Parçacık büyüklüğü dağılımı operatör tarafından belirlenir ve kurutma işleminde takip edilen hedeflere bağlıdır. Farklı tipte püskürtmeli kurutucular, tek etkili ve çok etkili kurutma makinelerini içerebilir. Tek etkili kurutuculardа, ısıtılmış hava üstten beslenen sıvının aynı yönlü akımı içinde taşınır.

Parçacık büyüklüğü dağılımı operatör tarafından belirlenir ve kurutma işleminde takip edilen hedeflere bağlıdır. Farklı tipte püskürtmeli kurutucular, tek etkili ve çok etkili kurutma makinelerini içerebilir. Tek etkili kurutuculardа, ısıtılmış hava üstten beslenen sıvının aynı yönlü akımı içinde taşınır. Sonuç olarak, elde edilen toz malzemeler daha çok yüksek bir toz içeriği ile karakterize edilir. Aksine, çok etkili püskürtmeli kurutucular, tek etkili kurutuculardakine benzer şekilde üst kısımda uygulandığı birinci kademe ve kurutmanın alt kısımda yapıldığı, ikinci kademe olarak çift kurutma içerir. Bu sayede, ince parçacıklar elde edilir ve bunlarda bulunan yan ürünlerin seviyesi önemli ölçüde azalır [33].

3.3.5 Akışkan Yataklı Kurutucular

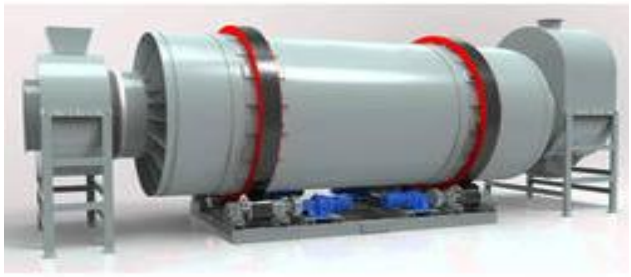
Akışkan yataklı kurutucuların diğer kurutma makinelerine göre esas özelliği, yüzen malzemenin kullanımı sayesinde ısının geçtiği mesafenin azalmasıdır. Bu buharın difüzyon mesafesinin azalmasını sağlar. Bu sayede ısı enerjisi kayıpları en aza indirilir ve malzemenin kuruma hızı önemli ölçüde artar. Bu cihaz kullanılarak yapılan kurutmalarda sıcaklık daha homojen olarak numune yüzeyine etki eder ve kısa sürede kuruma sağlar. Ayrıca, düşük sıcaklıklarda etkin kuruma sağlaması sebebiyle malzemenin fizikokimyasal özelliklerine zarar vermeden kurutma işlemini gerçekleştirir. Bu gibi nedenlerden ötürü birçok sektörde tercih sebebi olmaktadır [33]. Endüstriyel üretimde kullanılan bir akışkan yataklı kurutucu örneği Şekil 3.6' da kullanılmıştır.



Şekil 3.6 Akışkan yataklı kurutucu [40]

3.3.6 Döner Kurutucular

Döner kurutucular (Şekil 3.7), ısıtılmış gazın taşındığı özel döner silindirler kullanır. Yerleşik filtreler, ısıtılmış gaz beslemesini üst kısımdan silindirin alt kısmına düşürmek amacıyla kullanılır. Silindirin içine yerleştirilen malzeme, silindirin eğim açısındaki değişikliklere ve silindirin içine yerleştirilen kanatların dönmesini sağlayan bıçaklara



Şekil 3.7 Döner kurutucu [41]

bağlı olarak döner kurutucu boyunca taşınır. Birçok döner kurutucu, içinde çeşitli tamburların bulunduğu karmaşık yapılar kullanır. Tamburların sağladığı dönüş sayesinde malzeme döner ve ısıtılmış gazla temas eder. Nem, bir kısmı harici egzoz sisteminden ortam havasına taşınan sirküle edilen havaya taşınır [7].

3.3.7 Sürekli Tünel Kurutucular

Sürekli tünel kurutucular, Şekil 3.8' de de görülebileceği üzere çoğunlukla seri halde çalıştırılan tepsi bölümlerine sahip kurutuculardır. Katılar, her tepsinin yüzeyinden geçen sıcak gazlarla tünelden sürekli hareket eden tepsilere yerleştirilir [6].



Şekil 3.8 Sürekli tünel kurutucu [42]

Kurutma tünelinde hava valflerden (kanatlar) geçer ve temiz hava ile karışım oranı istenen sıcaklığa iletilir. Konveyör fanları ile art arda belli bir hızda hareket eden ısıtılmış hava gönderilir. Havanın giriş yönü, verimliliği arttırmak için genellikle ürün yönünün tersidir (karşı akım). Sıcak havanın giriş yönü ve ürün yönünün aynı olan (eş akımlı) ve ilk kurutma aşaması aynı yönde ve ikinci aşama ters yönde olan (kombinasyon) tipleri de vardır. Kurutucu tipi kuruyan malzemelere göre seçilir [44].

3.3.8 Kutu Kurutucular

Kutu kurutucular (Şekil 3.9), kurutulacak malzemelerin makinenin içine üstten yerleştirileceği ve altından çıkacağı şekilde imal edilmiştir. Buna karşın sıcak ve kuru hava makinenin tabanından taşınır ve daha sonra üstten çıkar. Bu prensip genellikle karşı akışlı kurutma prensibi olarak adlandırılır. Uygulanması sayesinde kuru havanın malzeme ile en iyi şekilde teması sağlanır. Genellikle, bir seferde kutu kurutma sistemlerinde birkaç ürün kullanılır, yani ürünün yüklenmesi, boşaltılması ve kurutulması için ayrı kutular kullanılır. Birkaç kurutma kutusunun kullanılması durumunda, ürün önceden tanımlanmış zaman aralıklarında hepsinden kademeli olarak geçer ve bu da kurutma işlemi ve sonuçları üzerinde en yüksek kontrolün elde

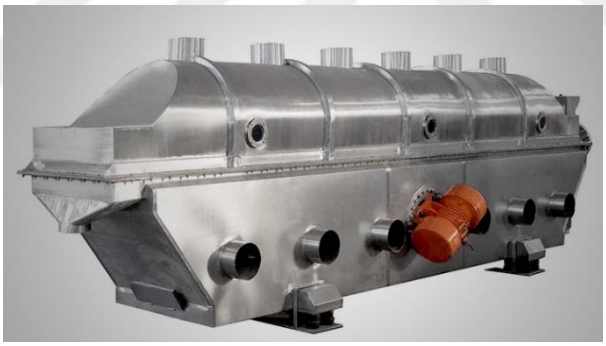
edilmesini sağlar. Devridaim halindeki hava, hızının etkin bir şekilde kontrol edilebildiği için motorlu damperlerden geçer [7].



Şekil 3.9 Kutu kurutucu [44**]**

3.3.9 Titreşimli Kurutucular

Titreşimli kurutucular, ıslak malzemelerin en etkili akışkanlaşmasını sağlamak amacıyla hava dağıtımını ve titreşimi birleştiren kurutma makineleridir. Tipik bir titreşimli kurutucu örneği Şekil 3.10' da görülmektedir. Bu tip kurutucular genellikle mekanik bir titreşimli konveyör ve kızıl ötesi ısıtıcılar içerir. Kurutma makinesinin içine yerleştirilen



Şekil 3.10 Titreşimli kurutucu [45]

malzeme ısıtıcıların altından geçer ve defalarca döndürülmesi amacıyla vibre edilir. Böylece, malzemenin her bir parçası kızıl ötesi aydınlatmanın yeterli bir bölümünü alır ve malzemenin başarılı bir şekilde kurutulması için istenen iç sıcaklığa etkili bir şekilde ulaşır. Bundan sonra, ısıtılmış malzeme kendi kalıntı sıcaklığının etkisi altında kurutma işlemine devam ettiği bir kutuya aktarılır [7].

3.3.10 Kızılötesi Kurutucular

Kızılötesi (IR) kurutma, etkili bir dehidrasyon yöntemidir. IR radyasyon enerjisi, çevreleyen havayı ısıtıcı havanın ürün yüzeyine ısıtmadan aktarılır. Radyasyon

malzemeye nüfuz eder. Kurutma sırasında, kurutulmuş malzemenin emiciliği azalır ve içindeki su içeriği de yansıtma ve geçirgenlik artışını azaltır [46].



Şekil 3.11 Kızılötesi kurutucu

Kızılötesi radyasyonla kurutma özelliği, radyasyon dalga boyuna, radyasyon yoğunluğuna, kurutulan malzemenin yüzeyi ile kızılötesi enerji yayıcı maddeler arasındaki mesafeye ve son olarak hava hızına bağlıdır. Genel olarak, kurutma kinetiği malzeme sıcaklığı arttıkça artar ve böylece kurutma ortamının bağıl nemi düşer. Bununla birlikte, kurutma sıcaklığı, ısıya dayanıklı fitokimyasalların termal bozulmasına yol açabileceğinden çok yüksek olmamalıdır. Susuz kalan numunelerin boyutunu azaltmak da kuruma süresini kısaltır [46].

Şekil 3.11' de laboratuvar türü örneği verilen kızılötesi kurutucular, benzer kurutma koşullarında geleneksel kurutmaya göre birçok avantaj sunar. Kızılötesi radyasyon nemli malzemeleri ısıtmak veya kurutmak için kullanıldığında, radyasyon materyalin içine nüfuz eder ve radyasyon enerjisi ısıya dönüşür. Yüksek ısı transfer katsayıları, kısa işlem süresi, düşük enerji maliyeti, IR'nin karakteristik özellikleridir [47].

3.3.11 Mikrodalga Fırınlar

Mikrodalga fırınlar (Şekil 3.12), su molekülleri tarafından enerjinin hızlı bir şekilde emilmesi prensibiyle çalışır. Bu suyun hızlı bir şekilde buharlaşmasına neden olur ve daha az enerji kullanan ve daha iyi kurutulmuş gıda kalitesi veren yiyecekler için yüksek kuruma hızlarına neden olur. Mikrodalga fırın kurutma işlemleri, dielektrik malzemelerde hacimsel ısıtma nedeniyle daha hızlı kuruma süresine sahiptir. Bu kurutma yöntemi, dalgaların ısıya dönüştüğü, ıslak (nemli) malzemeye nüfuz eden

mikrodalga fırınlara dayanmaktadır. Nem buhara dönüşür ve kurutucudan fan aracılığıyla taşınır [47].

Mikrodalga fırın kurutma, vakumla kurutma avantajlarını ve mikrodalga fırın kurutma hızını birleştirir. Vakum, ısıya duyarlı besleyici maddelere ve vitaminlere verilen zararı azaltan daha düşük bir kaynama sıcaklığı uygular. Mikrodalga fırın vakumlu dehidrasyon çalışmaları ile ilgili son araştırmalar, kalite parametrelerindeki değişiklikleri de en aza indiren hızlı ve enerji açısından verimli bir teknik olduğunu göstermiştir [47].

Malzeme mikrodalga fırının enerjisini emdiğinde, çekirdek sıcaklığının daha yüksek ve nemin dışarı çıkmasına neden olan, bir sıcaklık gradyanı oluşturulur [47]. Gıda maddelerinin mikrodalga fırını ile ısıtılması çoğunlukla iyonik ve dipolar mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Malzemede nem veya su olduğunda, suyun dipolar yapısı nedeniyle dielektrik ısıtmaya neden olur. Su molekülleri üzerinde salınan bir elektrik alanı serbest bırakılır ve daha sonra polarize dipolar moleküller elektrik alanı yönünde hizalanmaya çalışır. Elektrik alanın yüksek frekansı nedeniyle, bu hizalama saniyede milyon kere gerçekleştirilir ve ürün moleküllerinin iç sürtünmesine yol açar. Bunun sonucunda volümetrik ısınma malzemede meydana gelir. Mikrodalga fırın ısıtması, gıdadaki iyonların salınımlı göçüne ve yüksek frekanslı bir elektrik alanı varlığında ısı üretmesine neden olabilir. Isı dağılımını ve mikrodalga fırını ısıtmasını etkileyen birçok faktör vardır. Penetrasyon derinliği ve dielektrik özellikler en önemlileridir [48].



Şekil 3.12 Mikrodalga kurutucu [49]

3.3.12 Dondurarak Kurutma Cihazları (Liyafizatör)

Sulu çözeltiyi kurutmak için kullanılan yöntemlerden biri de dondurarak kurutmadır. Liyofilizasyon veya kriyodisikasyon olarak da bilinen dondurucu kurutma, ürünü

dondurmayı, basıncı düşürmeyi, ardından buzu süblimleştirmeyi içeren bir dehidrasyon işlemidir. Bu, geleneksel yöntemle ısı kullanarak suyu buharlaştıran dehidrasyonun aksinedir. Bu tip kurutucular donma ve kurutma odası, kondenser ve vakum pompası içerir (Şekil 3.13). Ek olarak, cihaz soğutma ve ısıtma için ısıtıcılar ve kompresör içerebilir [43].



Şekil 3.13 Dondurucu kurutucu [50]

Kaptaki solüsyon donma-kurutma odasında çok hızlı donar. Donma işlemi ne kadar hızlı olursa, buz kristalleri o kadar küçük olur, buz ve donmuş katı sistem içerisinde eşit olarak dağılır [43].

Dondurularak kurutma iki adımda gerçekleştirilir. Birincil kurutma aşamasında, basınç düşürülür ve buzu süblimasyon yapmak için malzemeye ısı verilir. Bu aşamada, basınç kısmi vakum uygulamasıyla kontrol edilir. Vakum süblimasyonu hızlandırır. Ayrıca, bir soğuk kondenser odası veya kondenser plakaları, su buharının yeniden sıvılaştırılması ve katılaşması için bir yüzey sağlar. İkincil kurutma aşaması, donmamış su moleküllerini çıkarmayı amaçlar. Bu aşamada, sıcaklık birincil kurutma fazından daha yüksektir. Genel olarak, bu aşamada, basınç da azalır [43].

3.3.13 Konik Tamburlu Kurutucular

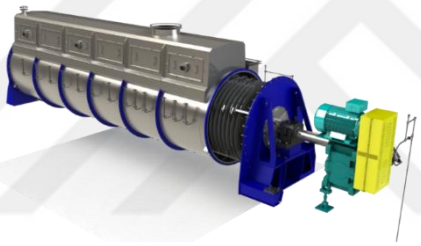
Konik tip tamburlu kurutucular, Şekil 3.14'te de görülebileceği gibi kurutma işlemi sırasında etkili bir tam aralık rotasyonu sağlayan yatay bir eksene monte edilir. Bu da, kurutucunun içine yerleştirilen malzemenin ısıtılmış yüzeyle etkin bir şekilde karıştırılmasını ve temas etmesini sağlar. Kurutma işlemi sona erdiğinde, konik tamburlu kurutucu dikey pozisyona getirilir ve malzeme tabana rağmen boşaltılır [7].



Şekil 3.14 Konik tamburlu kurutucu [51]

3.3.14 Disk Kurutucular

Diskli kurutucuların yapısı, pervaneli özel bir kabuktan oluşur. Bu yapı Şekil 3.15' te görülmektedir. Diskler pervanelerle birleştirilir ve ısıtma sıvısı bunların içinden geçer. Bu nedenle, oluştururlan ısı transfer alanı büyüktür ve bu da yüksek düzeyde kurutma verimi sağlar, fakat bu yapısı sebebiyle temizlenmesi zor ve bakım maliyeti yüksektir [35].



Şekil 3.15 Disk kurutucu [52]

3.3.15 Tava Kurutucular

Bulamaç içindeki viskoz sıvıları kurutmak için kullanılan dikey silindirik kurutuculardır (Şekil 3.16). Bu tür kurutucular, maksimum ısı yüzey alanını sağlayan karıştırıcıya sahip bir kap içerir. Karıştırıcı kısmı, kurutmayı daha efektif elde edebilmek adına uygulanan torkun optimum koşullarda olacak şekilde ayarlandığı farklı yükseklik seviyelerine yerleştirilerek gerçekleştirilebilir [43].



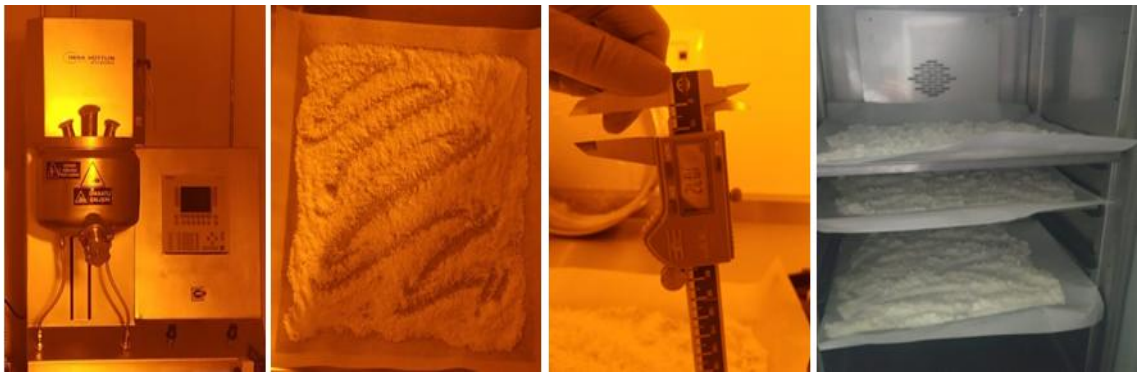
Şekil 3.16 Tava kurutucu [53]

4
DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1 Hammadde ve Örnek Hazırlama

Granül haldeki Lorclast ve Glukozamin iç fazı Nobel İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Düzce lokasyonundaki üretim fabrikasından temin edilmiş ve yaş halde bulunan ürünlerde nemli beklemelerinden kaynaklı bir impürite oluşmaması adına alındıktan hemen sonra kurutma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde her bir kurutma sıcaklığı için yaklaşık olarak 1 kg yaş granül numuneler ayrılmış ve her yerinde eşit miktarda (ortalama kalınlığı 10,72 mm) yaş granül olacak şekilde ince tabaka halinde peletlere serilmiştir (Şekil 4.1). Lorclast'ın başlangıçtaki nem içeriği, Karl Fisher (795 KFT Titrino, İsviçre) nem tayin cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Burdan elde edilen sonuca göre nem içeriği yaş bazda %51,28 olarak hesaplanmış, buna karşılık nem miktarının 1,0524 kg su/kg kuru madde olduğu bulunmuştur. Lorclast ilacının etken maddesi olan Montelukast sodyum ışıkta bozunduğu için tüm bu çalışmalar özel ışık altında gerçekleştirilmiştir. Numuneler etüv kullanılarak 40, 50, 60 ve 70ºC'lerde kurutulmuştur.



Şekil 4.1 Granül haldeki Lorclast iç fazının kurutma için hazırlanma aşamaları

Glukozamin Kondroitin'de de benzer şekilde farklı kurutma sıcaklıkları için yaklaşık 1 kg yaş granüller ayrılmış ve her yerinde ortlama 10,23 mm yaş granül olacak şekilde ince tabaka halinde peletlere serilmiştir (Şekil 4.2). Karl Fisher (795 KFT Titrino, İsviçre) nem tayin cihazı kullanılarak elde edilen sonuçlara göre Glukozamin başlangıçtaki nem içeriği yaş bazda %7,05 olarak hesaplanırken, nem miktarının 0,0758

kg su/kg kuru madde olduğu görülmüştür. Numuneler etüv kullanılarak 40, 50 ve 60ºC' lerde kurutulmuştur.



Şekil 4.2 Granül haldeki Glukozamin iç fazının kurutma için hazırlanma aşamaları

Kurutma deneyleri aynı tipte dört adet etüv (Nuve EN400, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır. Kurutma prosesi cihazlar 40, 50, 60, 70ºC olarak ayarlanıp, cihazlar istenilen sıcaklığa geldikten sonra hazırlanmış olan peletler her bir cihazın içine yerleştirilmesiyle başlatılmıştır. Lorclast'ın başlangıç nem miktarı çok daha fazla olduğu için 40-50ºC' lerde saatte bir numune alınırak ve 60-70ºC' ler için ise 10 dakikada bir numune alınarak kurutma gerçekleştirilmiş ve nem miktarı kuru haldeki iç faz başlangıç nemi olan %1,82' nin altına düşene kadar devam etmiştir. Ardından elde edilen sonuçlara göre gerekli hesaplamalar yapılmıştır.

Nem içeriğinin düşük olması sebebiyle Glukozamin'de numune alma süreleri daha kısa tutulmuştur. 40-50ºC' ler için 5 dakikada bir numune alınırak ve 60ºC için ise 3 dakikada bir numune alınarak nemi kontrol edilmiş ve iç fazın bağıl nemi olan %0,28' e ulaşınca kurutma işlemi tamamlanmıştır.

Etüvden alınan numuneler polietilen torbalara koyulmuş 0,001 g kesinliğe sahip Sartorius (CP2245, Nist, Almanya) dijital terazisi ile ağırlığı ölçülmüştür. Yaklaşık 1 g tartılarak Karl Fischer (795 KFT Titrino, İsviçre) nem tayin cihazına eklenmiştir. Burdaki analiz sonucuna göre her bir numune için nem miktarları belirlenmiştir.

Kurutma işlemi sona erince kuru granül hale gelen Lorclast ve Glukozamin örnekleri soğutulmuş ve sonra düşük yoğunluklu polietilen torbalarda paketlenmiştir. Ardından Lorclast iç fazını ışıktan da korumak için ekstra korumalı siyah torbalara koyulup

ağızları sıkıca kapatılmıştır. Nem kapmamaları için poşetlerin içine silika jel eklenmiştir. Kurutma sırasında her bir ölçüme göre M (g), DR ve MR hesaplanmıştır.

4.2 Kurutma Kinetik Hesaplamaları

Kurutma prosesi ilerledikçe, numunenin nem içeriği farklı oranlarda azalır. İlk olarak yükselen hız periyodu görülmesi, ardından sabit hız periyoduyla devam etmesi ve nihayetinde azalan hız periyodunun gözlenmesiyle kurutma işleminin sona ermesi beklenir.

Nem içeriği (M), nem oranı (MR) ve kurutma oranları (DR), Denklem (4.1), (4.2) ve (4.3) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$M = \frac{m_w}{m_d} \tag{4.1}$$

$$MR = \frac{M_t - M_e}{M_0 - M_e} \tag{4.2}$$

$$DR = \frac{M_{t+dt} - M_t}{dt} \tag{4.3}$$

Burada M nem içeriği (kg su/kg kuru madde), m_w su içeriği (kg), m_d kuru madde miktarı (kg). MR nem oranı (boyutsuz), M_t, M_0 ve M_e ise sırasıyla herhangi bir kurutma zamanındaki nem içeriği, başlangıçtaki nem içeriği ve dengedeki nem içeriği (kg su/kg kuru madde). DR kuruma miktarı (kg su/ kg kuru madde x dak), M_{t+dt}, t+dt zamanındaki nem içeriği (kg su/kg kuru madde), t kurutma zamanıdır (dak) [54].

4.3 Efektif Nem Difüzyon Katsayısı Hesaplamaları

Farmasötik maddelerinin kurutulması, iç difüzyonun bir fonksiyonudur ve genellikle azalan hız periyodunda meydana gelir. Kurutma prosesini azalan hız periyodunda tanımlamak için Fick'in ikinci yasası kullanarak çeşitli matematiksel modeller türetilmiştir. Fick' in ikinci yayılma kanunu denklem (4.7) şeklinde formüle edilmiştir.

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \nabla[D_{eff}(\nabla M)] \tag{4.7}$$

D_{eff} etkili nem yayılma katsayısı (m^2/s), t kurutma zamanını (s) ve M herhangi bir t anındaki bütün lokasyonlardaki (x, y, z) nem miktarını gösterir. Fick' in ikinci yasasının analitik çözümü, ince tabaka, küresel ve kübik koordinatlarda bazı varsayımlar yapılarak düzenlenmiş ve her biri için farklı denklemler oluşturulmuştur. Kurutulacak

maddenin şeklinin durumuna uygun analitik çözüm seçilerek hesaplama yapılmaktadır. Granül haldeki farmasötik ürünler ince tabaka halinde serilerek kurutulması ve hesaplamanın buna göre yapılmasının daha uygun olduğu görülmektedir. Fick' in ikinci yasasının analitik çözümü, bazı varsayımlar yapılarak düzenlenmiştir. Bunlar:

1. Kütle transferi (nem göçü) sadece difüzyonla yapılır.
2. Difüzyon katsayısı sabittir ve büzülme ihmal edilebilir düzeydedir.
3. Dehidrasyon sırasında sıcaklık sabittir şeklinde sıralabilir.

Fick' in ikinci yasasında yapılan varsayımlarla denklem (4.7) ince tabaka halinde kurutma parametrelerine çözülerek denklem (4.8) elde edilir.

$$MR = \frac{8}{\pi^2}\exp(-\pi^2 \times \frac{D_{eff} \times t}{4 \times L^2}) \tag{4.8}$$

D_{eff} etkili nem yayılma katsayısı (m^2/s), t kurutma zamanını (s) ve MR nem içeriği (boyutsuz) ve L ürünün kalınlığının yarısı (m) ifade eder. Üstel ifadeyi düzenlemek için her iki tarafın da logaritması (ln) alınır. Oluşan yeni denklem formu denklem (4.9)' da gösterilmiştir.

$$\ln(\mathrm{MR}) = \ln\left(\frac{8}{\pi^2}\right) - \left(\frac{\pi^2 \times \mathrm{D_{eff}} \times \mathrm{t}}{4\mathrm{L}^2}\right) \tag{4.9}$$

Farklı sıcaklıklardaki ln MR' a karşı zaman grafiğinin eğimi, etkili nem yayılma katsayısı olan D_{eff}' i verir. Bu hesabın matematiksel ifadesi denklem (4.10) ve (4.11)' de gösterilmiştir. [56].

$$\mathrm{Eğim} = \left(\pi^2 \times \frac{\mathrm{D_{eff}} \times \mathrm{t}}{4\mathrm{L}^2}\right) \tag{4.10}$$

$$\mathrm{D_{eff}} = \left(\frac{\mathrm{eğim} \times 4\mathrm{L}^2}{\pi^2}\right) \tag{4.11}$$

4.4 Aktivasyon Enerjisi Hesaplamaları

Aktivasyon enerjisi, denklem (4.12)' de gösterildiği gibi bir Arrhenius tipi denklem kullanılarak hesaplanır.

$$\mathrm{D_{eff}} = \mathrm{D_0}\exp\left(-\frac{\mathrm{E_A}}{\mathrm{R} \times \mathrm{T}}\right) \tag{4.12}$$

D_0 (m^2/s), Arrhenius denkleminin üstel faktörüdür; E_A (kJ/mol), aktivasyon enerjisi; R, (8.3143 J/mol.K) evrensel gaz sabiti ve T (Kelvin) havanın mutlak sıcaklığıdır. Bu

çalışmada etüv kurutucu kullanılmıştır bu sebeple sıcaklık parametresine bağlı denklem kullanılarak hesaplama yapılmıştır [56].

4.5 Matematiksel Modelleme ve İstatistiksel Veri Analizi

Etüv için en uygun kurutma modelini bulmak amacıyla deneyler sonucu elde edilen nem oranları ve zaman Statistica 8.0 (StatSoft, Tulsa, ABD) isimli bir bilgisayar programı kullanılarak Tablo 4.1' de bulunan matematiksel modellere yerleştirilmiştir. Modellerin parametreleri, Lavenberg-Marquardt algoritmasına dayanan doğrusal olmayan bir regresyon prosedürü kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1 Model isimleri ve denklemleri [38, 54, 55]

Model İsmi	Model Denklemi
Aghbaslo vd.	$MR = \exp(-k_1 t/(1 + k_2 t))$
Alibas	$MR = a\,.\exp((-kt^n) + bt) + g$
Henderson ve Pabis	$MR = a\,.\exp(-kt)$
Jena ve Das	$MR = a\,.\exp(-kt + b\sqrt{t}) + c$
Lewis	$MR = \exp(-kt)$
Logaritmik	$MR = a\,.\exp(-kt) + c$
Midilli vd.	$MR = a\,.\exp(-kt^n) + bt$
Page	$MR = \exp(-kt^n)$
Parabolik	$MR = a + bt + cr^2$
Peleg	$MR = a + t/(k_1 + k_2 t)$
Iki Terimli Üstel	$MR = a\,.\exp(bt) + c.\exp(dt)$
Verma	$MR = a\,.\exp(-kt) + (1 - a).\exp(-gt)$
Wang ve Singh	$MR = \exp(-(t/b)^a)$
Weibull	$MR = a - b.\exp(-(kt)^n)$

*a, b, c, g, katsayı ve n, her bir denkleme özgü kurutma üssü; k, k_1, k_2, her bir denkleme özgü kurutma katsayısı; t, zaman

Hesaplanan değerleri bulmak için yukarıda belirtilen matematiksel modeller kullanılmıştır. Sonuçların uygunluğu; belirleme katsayısı R^2, kök ortalama kare hatası (RMSE) ve azaltılmış ki-kare (χ^2) kullanılarak karşılaştırıldı [64]. En yüksek R^2, en düşük χ^2 ve RMSE değerleri en iyi tahmin sonucu olarak kabul edilmiştir. R^2, χ^2 ve RMSE denklemleri sırasıyla: (4.4), (4.5) ve (4.6) denklemlerde verilmiştir.

$$R^2 \equiv 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N}(MR_{exp,i} - MR_{pre,i})^2}{\sum_{i=1}^{N}(MR_{exp,i} - (\frac{1}{n})MR_{exp,i})^2} \quad (4.4)$$

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N}(MR_{exp,i} - MR_{pre,i})^2}{N - z} \quad (4.5)$$

$$RMSE = \left(\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(MR_{pre,i} - MR_{exp,i})^2\right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.6)$$

MR_{exp} ve MR_{pre} sırasıyla nem oranının deneysel ve hesaplanan değerlerini simgeler. N toplam deney sayısını ve z modeldeki sabit parametre sayısını göstermektedir [56].

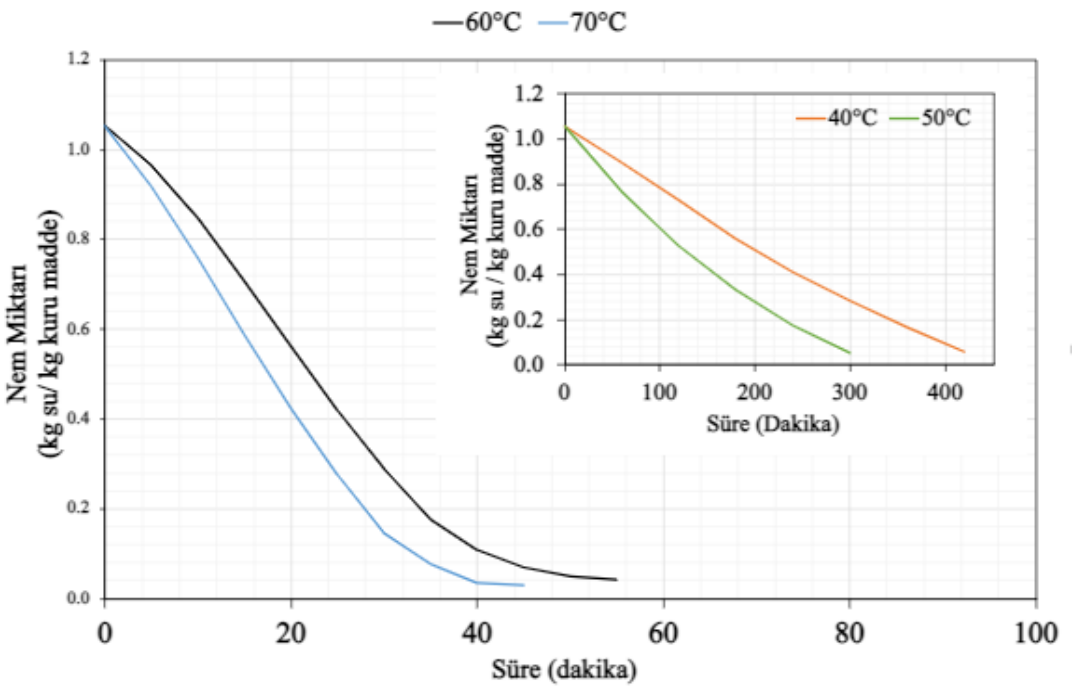
4.6 İmpürite Analizi

Etüvde farklı sıcaklıklarda kurutulan Lorclast için HPLC (Shimadzu LC-2030C Plus, Almanya) cihazı ve Empower (CDS, Waters, ABD) bilgisayar programı kullanılarak her bir sıcaklıkta kurutulan numuneler kullanılarak impüritesine bakılmıştır. Bu analiz için cihaza standart, test konsantrasyonunda hammadde, seyreltme çözeltisi, plasebo ve 40, 50, 60, 70ºC' lerde kurutulan numune çözeltilerinin her birinden ikişer tane hazırlanmış ve cihaza okutulmuştur. Yapılan analiz sonucu numuneler tek tek incelenmiş ardından referans sıcaklığında kurutulan 40ºC ile çakıştırılmış ve sıcaklık artışıyla impürite oluşumunda değişim olup olmadığı kontrol edilmiştir.

5
DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1 Etüvde Kurutulan Lorclast Kurutma Eğrileri

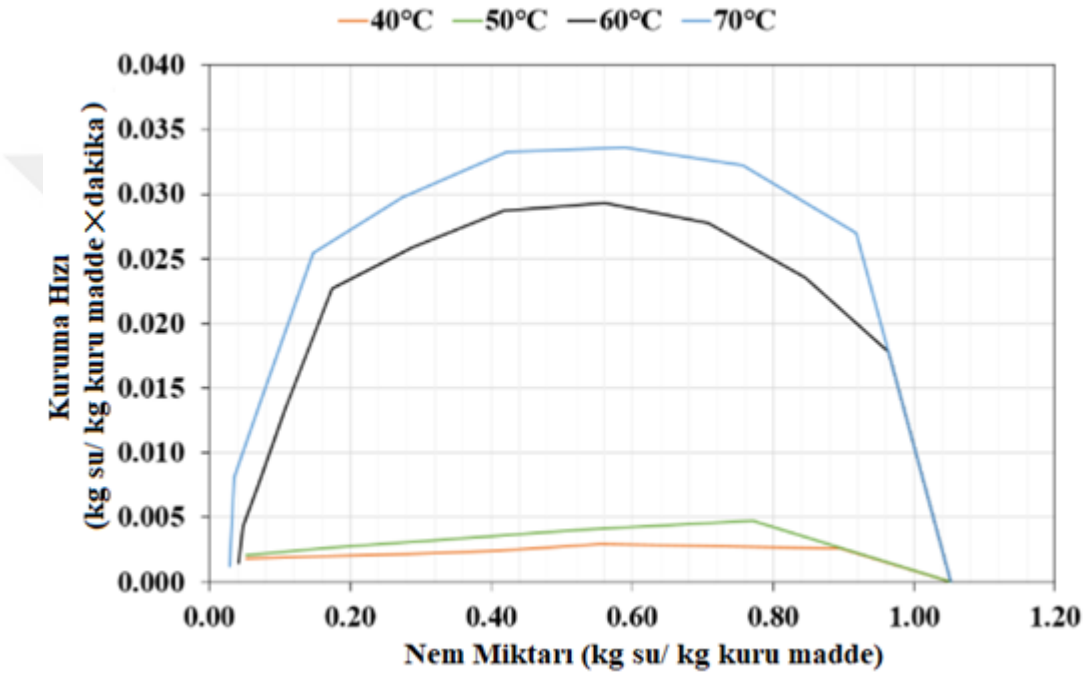
Elde edilen bulgulardan yola çıkarak Lorclast için etüvde kurutma 40, 50, 60 ve 70ºC'lerde 420, 300, 55 ve 45 dakikada kurutma tamamlanmıştır ve her bir sıcaklık için sırası ile kurutulmuş haldeki kalan nem miktarları 0,0528; 0,0514; 0,0404 ve 0,0288 kg H_2O/kg kuru madde olarak hesaplanmıştır. Her sıcaklık için grafikler incelediğinde sıcaklık artışıyla birlikte kurutma süresinin de azaldığı gözlemlenmiştir. Bu, yüksek sıcaklıkta ısıya ve kütle transferine bağlı olarak su kaybının oldukça fazla olduğu anlamına gelir. Bu durumda kurutma süresi ve sıcaklığın ters orantılı olduğu söylenebilir. Örneğin Şekil 5.1' de görüldüğü üzere sıcaklığın 40°C'den 70°C' ye artması kurutma süresini kısaltarak hedeflenen nem içeriğine ulaşmak için harcanan zaman diğer sıcaklıklara göre 9,33 kat daha kısa sürmüştür.



Şekil 5.1 40, 50, 60 ve 70ºC' de etüvde kurutulan Lorclast' ın zamanla değişen nem miktarı

Sürecin başlangıcında tüm sıcaklık seviyelerinde artan hızlı kuruma periyodu gözlenmiştir. Kuruma başlangıcında ilk kuruma oranları sıfır iken ilk kuruma evresi

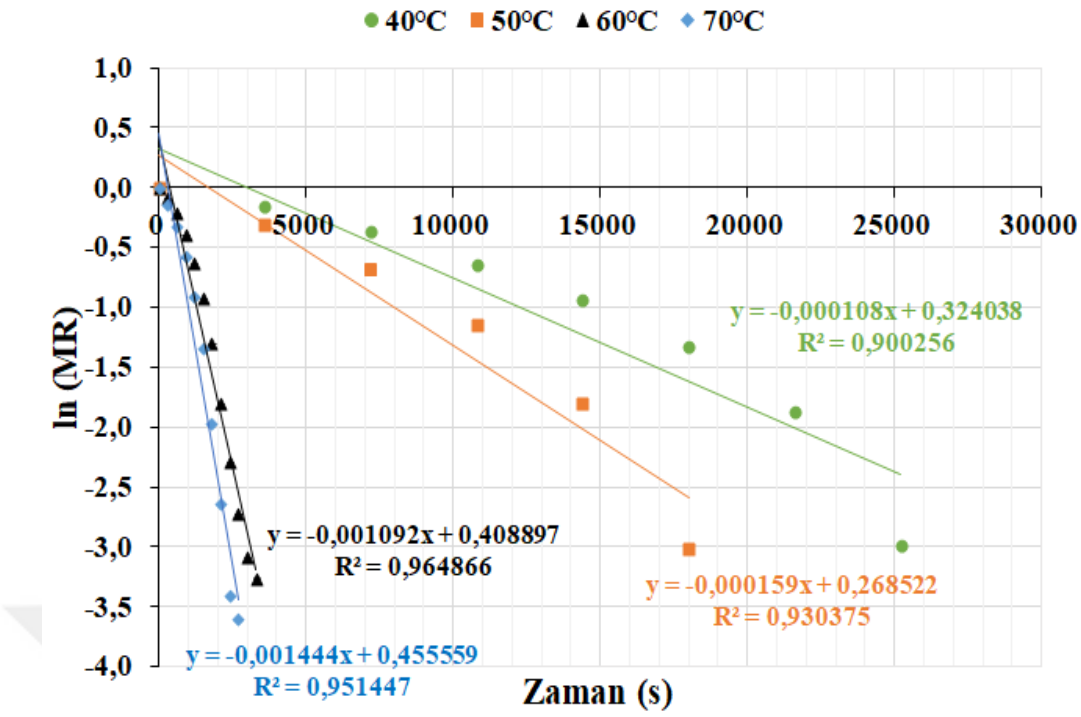
sonunda bu oran 40, Şekil 5.2' deki grafik incelendiğinde 50, 60 ve 70ºC' ler için sırasıyla 0,0029, 0,0047, 0,0293 ve 0,0336 kg H_2O/kg kuru madde×dakikaya ulaşmıştır. Ardından 40, 60 ve 70ºC' lerde sabit kuruma evresi başlamış ve 0,0024; 0,0227 ve 0,0254 kg H_2O/kg kuru madde×dakikaya kadar devam etmiştir. 50ºC için sabit hızla kuruma evresi gözlenmemiştir. Ardından tüm sıcaklıklar için kuruma hızı eğrisinin büyük bir kısmının gerçekleştiği azalan hızda kuruma periyodunda başlamıştır. Bu süreçte kuruma hızları 40, 50, 60 ve 70 ºC için sırasıyla 0,0018; 0,0021; 0,0015 ve 0,0012 kg su/ kg kuru madde×dakika' ya kadar düşmüştür.



Şekil 5.2 40, 50, 60 ve 70ºC'de etüvde kurutulan Lorclast'ın nem içeriğiyle değişen kurutma hızları

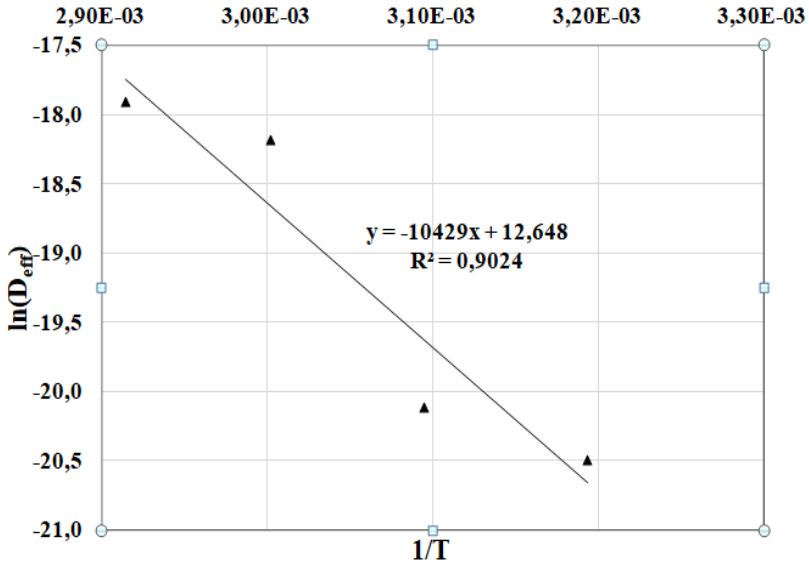
5.2 Etüvde Kurutulan Lorclast için Efektif Difüzyon Katsayısı ve Aktivasyon Enerjisi Hesaplaması

Efektif difüzyon katsayısını (D_{eff}) bulmak için Fick'in ikinci difüzyon yasasını kullanarak kurutma sürelerine (saniye cinsinden) karşı nem miktarının logaritmasının grafiği Şekil 5.3' te gösterildiği gibi çizilmiştir. D_{eff}, eğrinin eğiminin denklem (4.11)' de yerine koyulması ile hesaplanmıştır. Lorclast için 40, 50, 60 ve 70ºC' lerde D_{eff} sırasıyla 1,26, 1,85, 12,71 ve $16{,}81\times10^{-9}$ olarak bulunmuştur. Hesaplanan değerlere bakıldığında sıcaklık artışıyla D_{eff} değerlerinin arttığı görülmektedir.



Şekil 5.3 Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kuruma zamanına karşı logaritmik nem miktarı

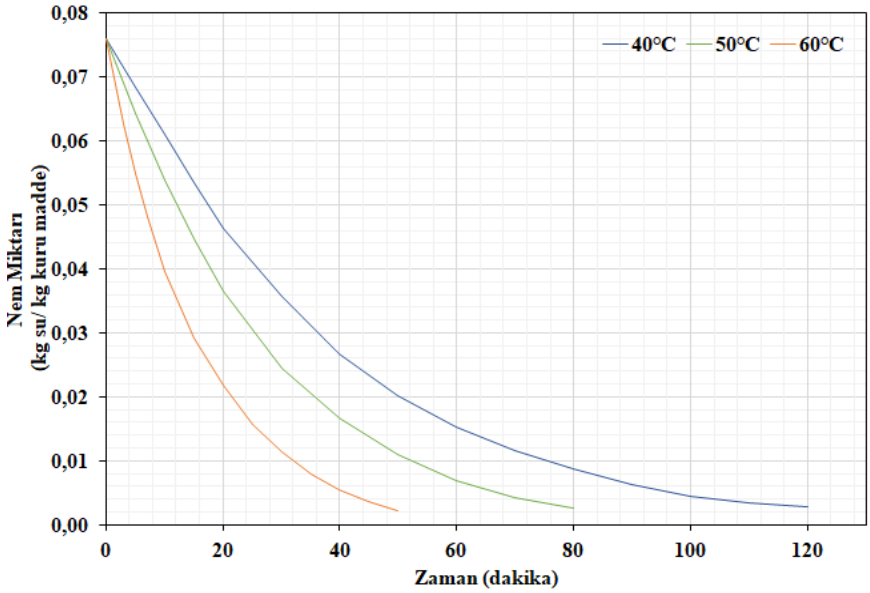
Sıcaklığın difüzivite üzerine etkisi Arrhenius denklemi ile açıklanmıştır. Aktivasyon enerjisini hesaplamak için, elde edilen difüzyon katsayılarının logaritmaları, mutlak sıcaklığın tersine (1/T) karşı çizilmiştir (Şekil 5.4). Bir numunenin aktivasyon enerjisi, numunenin içinden nem yayılmasını tetiklemek için sağlanması gereken minimum enerji miktarını göstermektedir. Lorclast numunesinin aktivasyon enerjisini hesaplamak için ilk olarak logaritmik D_{eff}' in doğrusallaştırılmış haline karşı sıcaklığın tersinin grafiğinin çizilip eğiminin bulunmuştur. Eğim bu grafikten 10429 olarak elde edilmiş ve aktivasyon enerjisine ulaşmak için denklem (4.12) kulanılmış; buna göre eğim, R (8,314 J/mol.K) ile çarpılmıştır. Sonuç olarak, Lorclast' ın etüvde kurutulması için aktivasyon enerjisi olarak 86,71 kJ/mol elde edilmiştir.



Şekil 5.4 Mutlak sıcaklığın tersine (1/T) karşı logaritmik difüzivite katsayısının (ln D_{eff}) grafiği

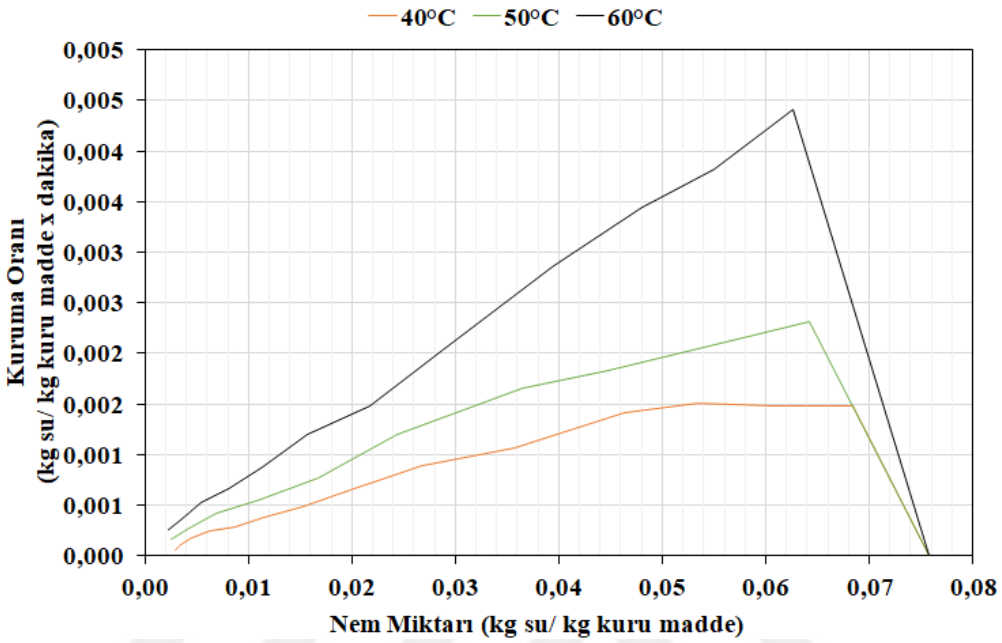
5.3 Etüvde Kurutulan Glukozamin Kurutma Eğrileri

Glukozaminin etüvde kurutma prosesi 40, 50 ve 60ºC için sırasıyla 120, 80 ve 50 dakikada tamamlanmıştır ve her üç sıcaklık için sırası ile kurutulmuş haldeki kalan nem oranları 0,0029; 0,0026; 0,0023 kg H_2O/kg kuru madde olarak hesaplanmıştır. Şekil 5.5' te görünen üç eğri incelediğinde sıcaklık artışıyla nem içeriği ve kurutma süresinin azaldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 5.5 40, 50 ve 60ºC'de etüvde kurutulan Glukozaminin zamanla değişen nem miktarı

Şekil 5.6' daki grafik incelendiğinde 40, 50, 60ºC' deki kurutma sırasıyla 0,9023; 0,8470; 0,8257 kg H_2O/kg kuru madde nem miktarına ulaşana kadar artan-hız periyodundadır. Ardından 40ºC için nem miktarı 0,7051 kg H_2O/kg kuru maddeye gelene kadar sabit hızla kuruma periyodu gözlenmiştir.

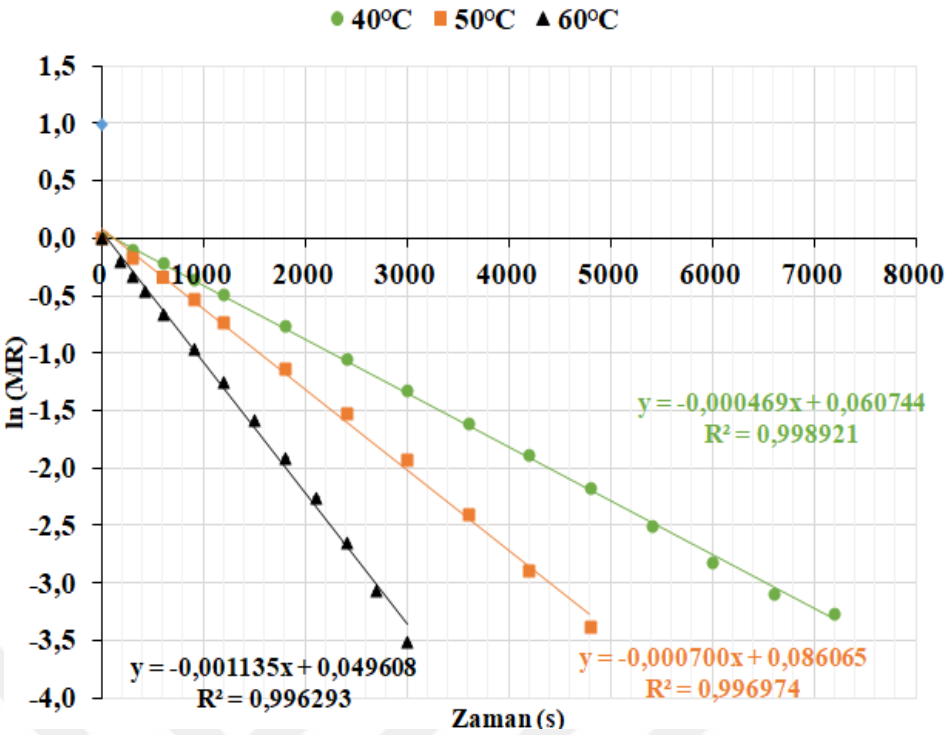


Şekil 5.6 40, 50 ve 60ºC' de etüvde kurutulan Glukozamin'in nem içeriğiyle değişen kurutma hızları

Bunun yanı sıra 50 ve 60ºC' lerde sabit hız periyodu görülmemiştir. Sonrasında tüm sıcaklıklar için kurutma prosesinin çoğunluğunun gerçekleştiği azalan hızla kuruma periyodu başlamıştır. Bu periyot 40, 50, 60ºC için sırasıyla 0,0383, 0,0340 ve 0,0298 kg H_2O/kg kuru madde nem oranına kadar devam etmiştir.

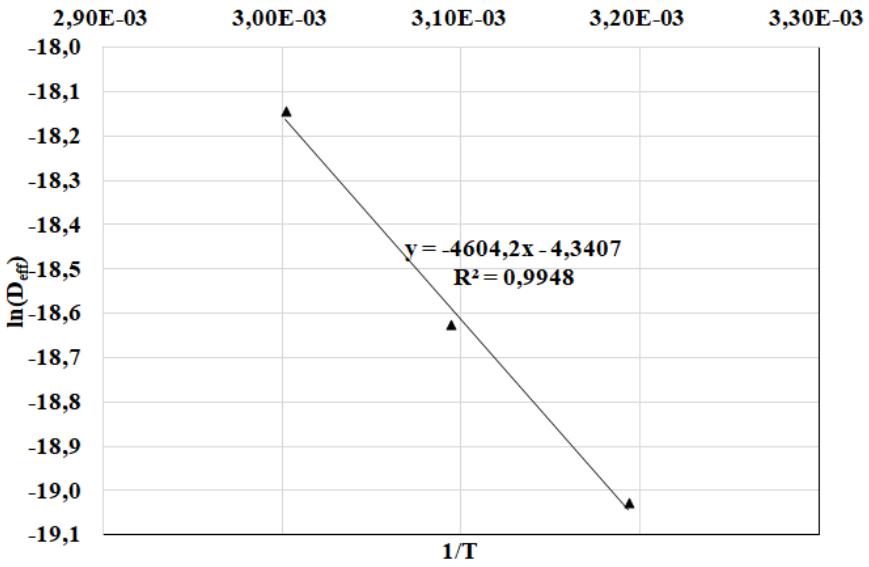
5.4 Etüvde Kurutulan Glukozamin için Efektif Difüzyon Katsayısı ve Aktivasyon Enerjisi Hesaplaması

Glukozamin için de efektif nem difüzivitesi (D_{eff}) hesaplamak için nem oranının logaritması alınarak zamana (saniye) karşı grafiği çizilir (Şekil 5.7). Grafikten elde edilen eğrinin eğiminin denklem (4.11)' de yerine konmasıyla hesaplanan difüzivite katsayısıları 50, 60 ve 70ºC'ler için sırasıyla 0,546, 0,815 ve $1{,}322\times10^{-9}$ m^2/s'dir. Burada da difüzyon katsayısının sıcaklık arttıkça arttığı görülmektedir.



Şekil 5.7 Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kuruma zamanına karşı logaritmik nem miktarı

Şekil 5.8' de gösterildiği üzere logaritmik D_{eff}' in doğrusallaştırılmış haline karşı sıcaklığın tersinin grafiğinden elde edilen eğim 4604,2 olarak bulunmuştur. Ardından bulunan eğim değeri R (8,314 J/mol.K) ile çarpılarak aktivasyon enerjisi 38,28 kj/mol olarak hesaplanmıştır.



Şekil 5.8 Mutlak sıcaklığın tersine (1/T) karşı çizilen logaritmik difüzivite katsayısının (ln D_{eff}) grafiği

5.5 Etüvde Kurutulan Lorclast İçin Matematiksel Modelleme Sonuçları

Etüv kurutucuda 40, 50, 60 ve 70ºC için elde edilen kurutma değerlerine göre matematiksel modelleme yapılmış ve kurutma verilerinin tahmin edilmesinde en uygun modeller belirlenmiştir. Uygulanan matematiksel modeller arasında 40ºC için Aghbashlo vd., 60ºC için Page, 50 ve 70ºC için ise Midilli vd. modeli en yakın sonuçları yakalamıştır. 40, 50, 60 ve 70ºC için sırasıyla en iyi değerler şu şekilde sıralanabilir: R^2; 0,999447, 0,999995, 0,998614, 0,998419; χ^2; 0,000074, 0,000002, 0,000176, 0,000310 ve RMSE; 0,007433, 0,000768, 0,012122, 0,013649. Matematiksel modelleme parametrelerinin tümü Tablo 5.1' te sunulmuştur.

Tablo 5.1 Etüv kurutucuda Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler

Model	**Parametre**	**Sıcaklık ℃**			
		40℃	**50℃**	**60℃**	**70℃**
Aghbashlo vd.	$\mathbf{k_1}$	0,002535	0,004504	0,021623	0,028284
	$\mathbf{k_2}$	-0,001465	-0,001721	-0,015702	-0,018444
	$\mathbf{R^2}$	0,999447	0,999494	0,995166	0,998425
	$\boldsymbol{\chi^2}$	0,000074	0,000518	0,000679	0,000232
	RMSE	0,007433	0,018591	0,023782	0,013623
Alibas	**a**	0,046740	0,135520	-183,4280	-150,8360
	k	52,82541	60,26045	-0,001000	-0,001000
	n	2,575270	2,899150	0,895000	0,887000
	b	-0,002230	-0,002840	0,049000	0,056000
	g	0,953260	0,864480	184,4940	151,8850
	$\mathbf{R^2}$	0,995084	0,992435	0,972726	0,978499
	$\boldsymbol{\chi^2}$	0,001311	0,004869	0,004168	0,005066
	RMSE	0,022170	0,028487	0,049311	0,050329

Tablo 5.1 Etüv kurutucuda Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

Model	Parametre	Sıcaklık (℃)			
		40℃	**50**℃	**60**℃	**70**℃
Hendersen ve Pabis	**a**	1,066084	1,036075	1,114806	1,092476
	k	0,004469	0,006828	0,044766	0,055459
	$\mathbf{R^2}$	0,962284	0,978209	0,952462	0,956823
	χ^2	0,005028	0,003507	0,005816	0,006358
	RMSE	0,061410	0,048350	0,069616	0,071320
Jena ve Das	**a**	2,108668	1,138822	0,984157	0,288959
	k	0,006816	0,009967	0,073518	0,089517
	b	0,039600	0,041467	0,168405	0,174224
	c	-0,755778	-0,133222	-0,006159	1,227208
	$\mathbf{R^2}$	0,985780	0,992146	0,986040	0,986607
	χ^2	0,002844	0,002528	0,002450	0,002630
	RMSE	0,037707	0,029027	0,040414	0,039721
Lewis	**k**	0,004170	0,006590	0,040332	0,051035
	$\mathbf{R^2}$	0,954059	0,975697	0,935691	0,945435
	χ^2	0,005250	0,003129	0,007061	0,007142
	RMSE	0,067777	0,051062	0,080452	0,080176
Logaritmik	**a**	2,350950	1,507612	1,523840	1,489696
	k	0,001260	0,003354	0,022669	0,028269
	c	-1,340500	-0,505257	-0,463554	-0,447102
	$\mathbf{R^2}$	0,999300	0,999918	0,984162	0,988738
	χ^2	0,000112	0,000018	0,001978	0,001895
	RMSE	0,008365	0,002970	0,038519	0,036424

Tablo 5.1 Etüv kurutucuda Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

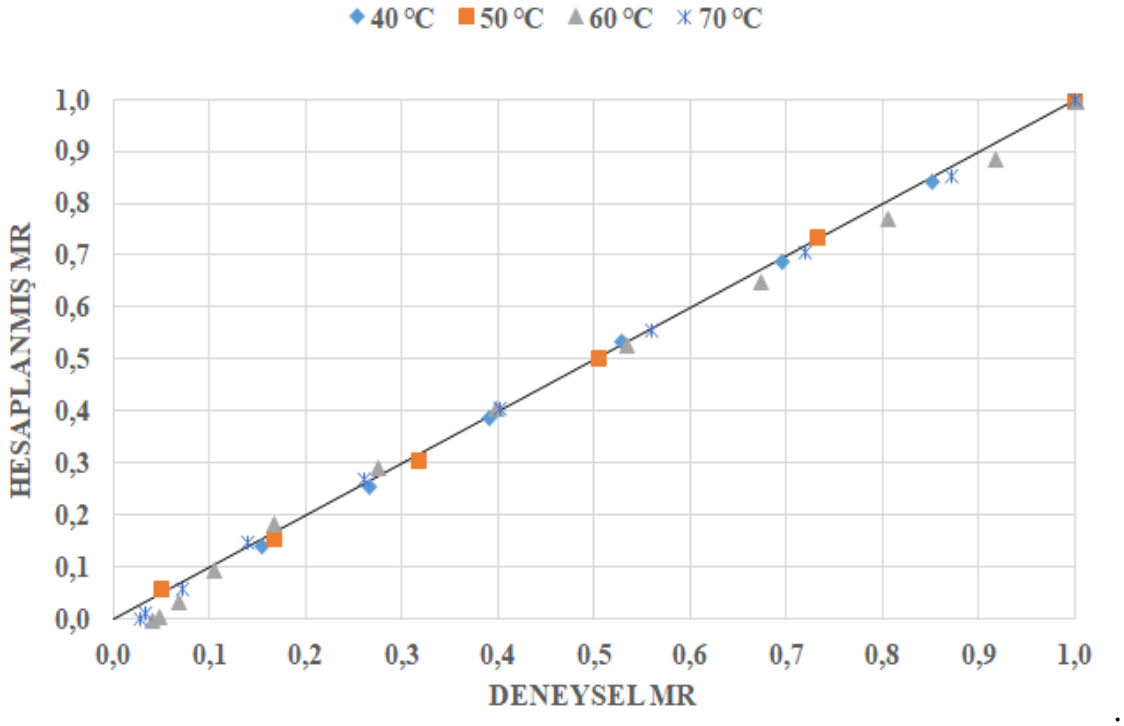
Model	Parametre	Sıcaklık (℃)			
		40℃	**50**℃	**60**℃	**70**℃
Midilli vd.	**a**	1,000003	0,999876	0,982772	0,986034
	k	0,000885	0,003150	0,003164	0,007362
	n	1,206634	1,081949	1,771088	1,607095
	b	-0,000528	-0,000577	0,000087	-0,000577
	R^2	0,999904	0,999995	0,998893	0,998419
	χ^2	0,000019	0,000002	0,000175	0,000310
	RMSE	0,003088	0,000768	0,010802	0,013649
Page	**k**	0,000314	0,001119	0,003994	0,007359
	n	1,467866	1,348023	1,703894	1,628937
	R^2	0,994074	0,995806	0,998614	0,997622
	χ^2	0,000790	0,000675	0,000176	0,000350
	RMSE	0,024343	0,021213	0,012122	0,016738
Peleg	**a**	1,011000	1,003000	1,057100	1,040400
	k_1	-335,0690	-191,1890	-28,44520	-23,17550
	k_2	-0,236000	-0,404000	-0,398100	-0,411800
	R^2	0,999219	0,999772	0,981989	0,986787
	χ^2	0,000125	0,000049	0,002148	0,002224
	RMSE	0,008835	0,004950	0,040137	0,039454
Parabolik	**a**	1,009993	0,999091	1,064337	1,044633
	b	-0,002914	-0,004753	-0,033176	-0,040024
	c	0,000001	0,000005	0,000252	0,000371
	R^2	0,999440	0,999979	0,988993	0,992935
	χ^2	0,000089	0,000004	0,001551	0,001189
	RMSE	0,007478	0,001491	0,034107	0,028850

Tablo 5.1 Etüv kurutucuda Lorclast'ın farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

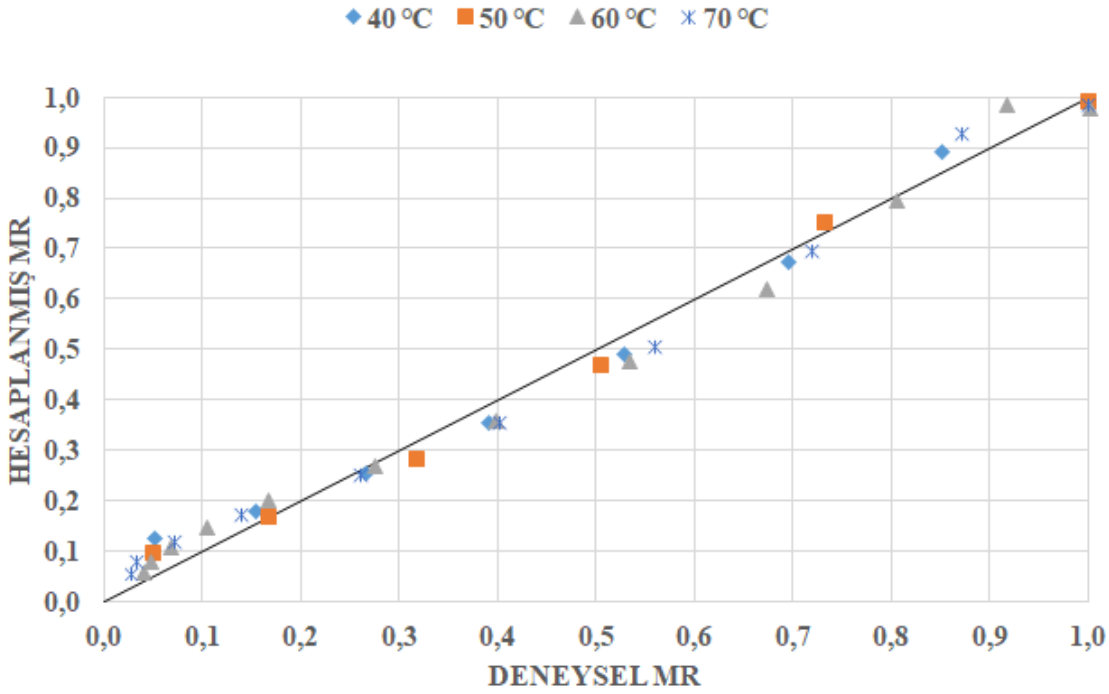
Model	Parametre	Sıcaklık (℃)			
		40℃	**50**℃	**60**℃	**70**℃
Verma	**a**	-2,43851	-2,17120	6,396538	-5,31202
	k	0,000200	0,001300	0,011587	0,011620
	g	0,000970	0,002460	0,008332	0,015680
	$\mathbf{R^2}$	0,999133	0,999942	0,980490	0,987122
	χ^2	0,000139	0,000012	0,002474	0,002167
	RMSE	0,009309	0,002488	0,043074	0,038951
Wang ve Singh	**a**	-0,002825	-0,004764	-0,028715	-0,036283
	b	0,000001	0,000005	0,000187	0,000305
	$\mathbf{R^2}$	0,999264	0,999977	0,983601	0,990199
	χ^2	0,000098	0,000004	0,002017	0,001443
	RMSE	0,008576	0,001547	0,040995	0,033979
Weibull	**b**	0,000200	0,001300	0,011587	0,011620
	a	0,000970	0,002460	0,008332	0,015680
	$\mathbf{R^2}$	0,994623	0,995806	0,998614	0,997622
	χ^2	0,000717	0,000675	0,000176	0,000350
	RMSE	0,023187	0,021213	0,012122	0,016738
İki terimli üstel	**a**	-30,53490	2,920250	-8,113870	-28,52780
	b	-0,000600	-0,002540	-0,097180	-0,016200
	c	31,54530	-1,918280	9,096960	29,57070
	d	-0,000700	-0,001260	-0,085140	-0,017000
	$\mathbf{R^2}$	0,999332	0,999948	0,994605	0,989474
	χ^2	0,000134	0,000017	0,000888	0,002067
	RMSE	0,008171	0,002357	0,024337	0,035214

5.5.1 Etüvde kurutulan Lorclast için farklı sıcaklıkta farklı matematiksel modellerde deneysel-hesaplanan kurutma hızı grafikleri

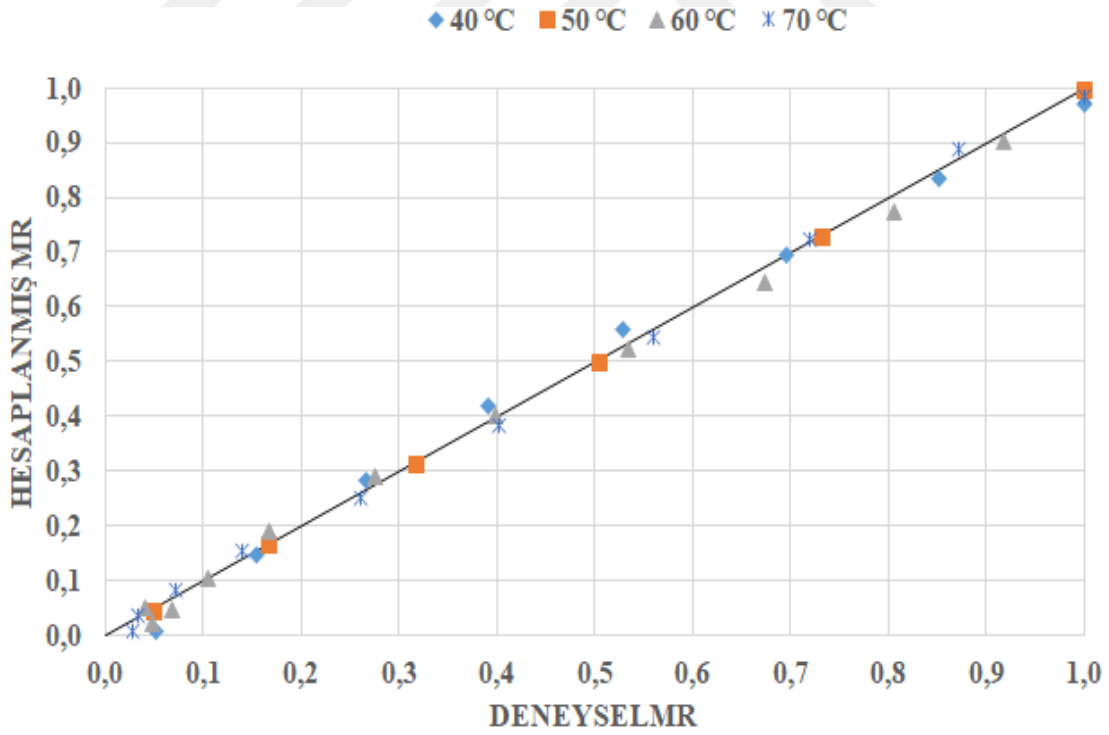
Seçilen modelleri doğrulamak için, kurutma hızı ve deneysel kurutma hızı grafikleri, tüm kurutma sıcaklıkları için (40, 50, 60 ve 70ºC), Şekil 5.9, Şekil 5.9, Şekil 5.10, Şekil 5.11, Şekil 5.12, Şekil 5.13, Şekil 5.14 ve Şekil 5.15' te en uygun modeller kullanılarak gösterilmektedir. 0,995 ve daha yüksek R^2 değerlerine sahip modellere yer verilmiştir. Hesaplanan nem oranlarının, deneysel nem oranlarıyla her bir sıcaklık için nasıl bir uyum içerisinde olduğu verilen şekillerden de açıkca görülmektedir.



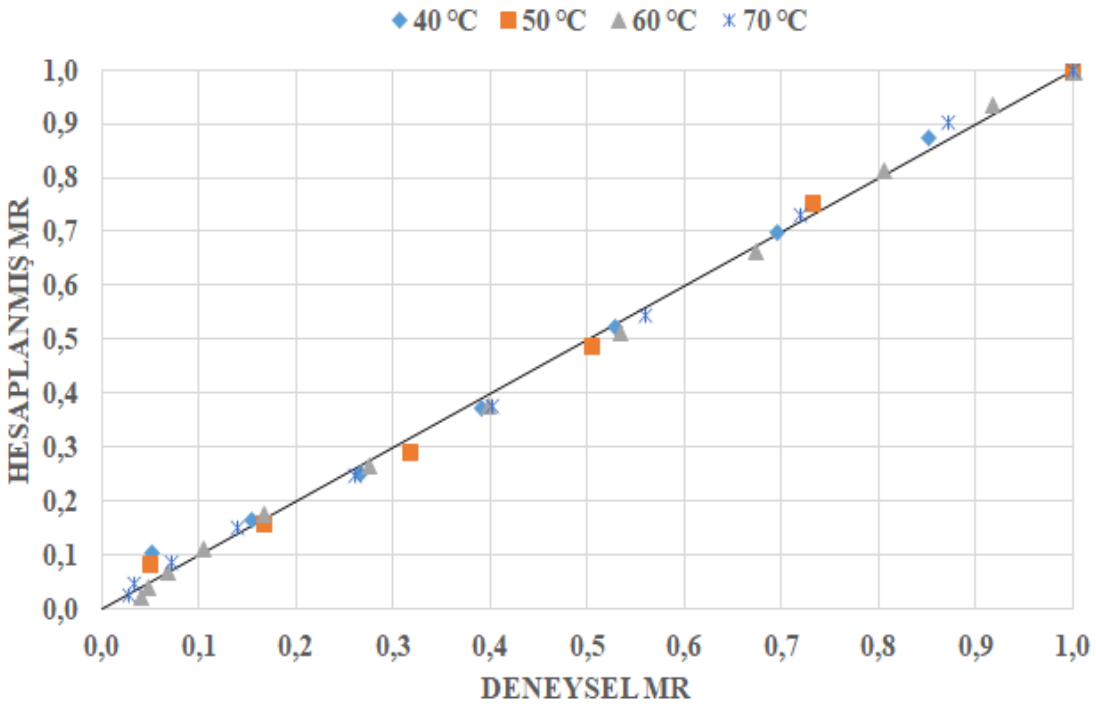
Şekil 5.9 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast' ın kuruma hızlarının Aghbashlo vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



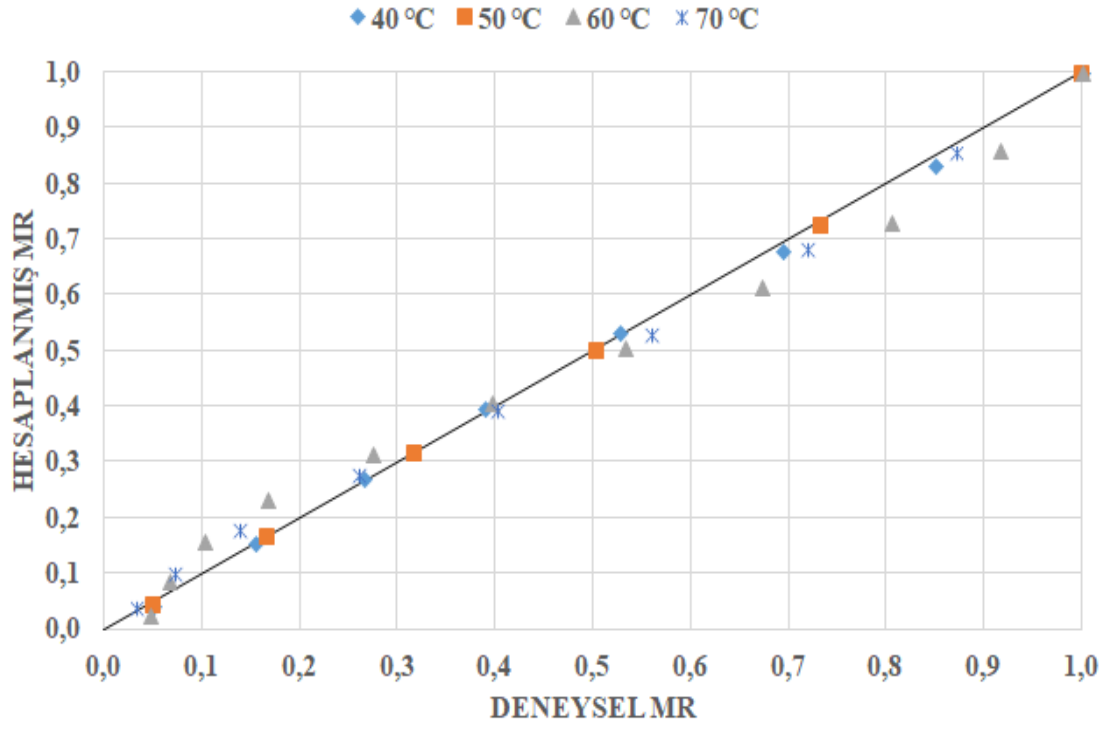
Şekil 5.10 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Jena ve Das modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



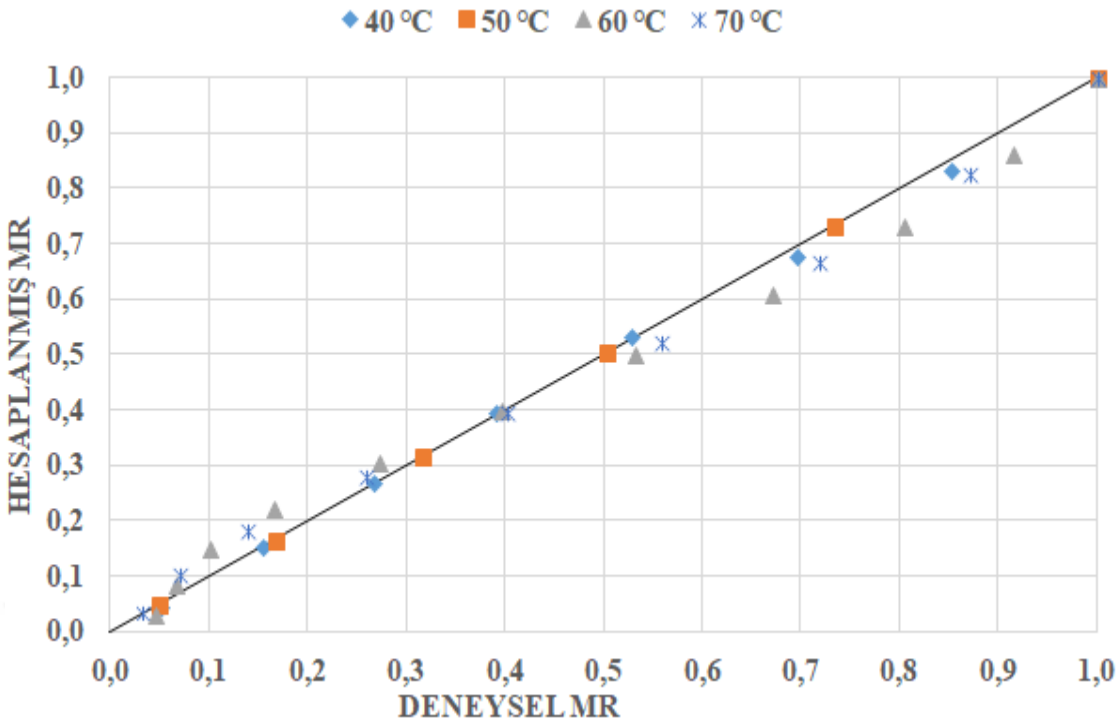
Şekil 5.11 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Midilli vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



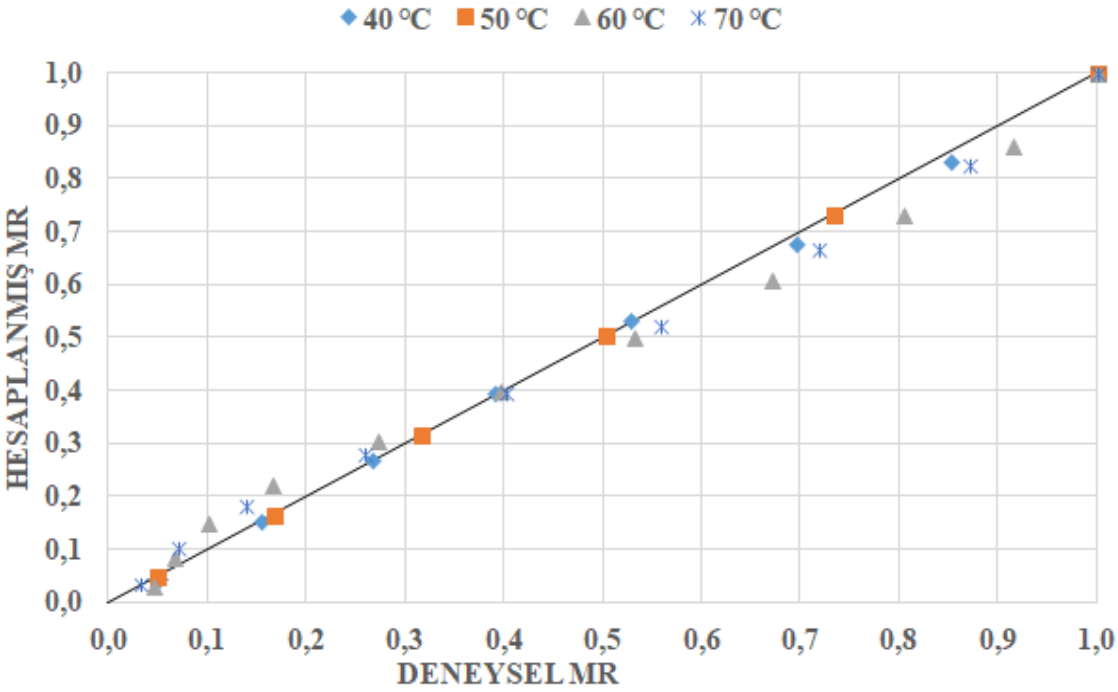
Şekil 5.12 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Page modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



Şekil 5.13 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Parabolik modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



Şekil 5.14 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının Wang ve Singh modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



Şekil 5.15 Etüv kurutucuda kurutulan Lorclast'ın kuruma hızlarının iki terimli üstel modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması

5.6 Etüvde Kurutulan Glukozamin İçin Matematiksel Modelleme Sonuçları

Etüvde kurutulan Glukozamin için elde edilen istatistiksel veriler Tablo 5.2' de verilmiştir. Analizi yapılan tüm matematiksel modeller arasında, 40ºC için Verma en uygun model olarak belirlenmişken, Alibas modelinin 50 ve 60ºC'lerdeki kurutmalarda en yüksek regresyonlara sahipken aynı zamanda en düşük χ^2 ve RMSE değerlerine de sahip olduğu görülmüştür bu da kurutma deneyleri için en yakın tahminleri yapan model olduğunu gösterir. 40, 50 ve 60ºC' ler için R^2 değerleri sırasıyla; 0,999943, 0,999939, 0,999924, χ^2 değerleri sırasıyla; 0,000008, 0,000012, 0,000012 ve RMSE değerleri sırasıyla; 0,002459, 0,002517, 0,002746 olarak bulunmuştur.

Tablo 5.2 Etüv kurutucuda Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler

Modeller	**Parametre**	**Sıcaklık (°C)**		
		40 °C	**50 °C**	**60 °C**
Aghbashlo vd.	$\mathbf{k_1}$	0,023525	0,034173	0,063600
	$\mathbf{k_2}$	-0,001787	-0,002491	-0,000438
	$\mathbf{R^2}$	0,999387	0,999818	0,999693
	χ^2	0,000075	0,000023	0,000036
	RMSE	0,008066	0,004358	0,005501
Alibas	**a**	0,951676	0,941587	0,916687
	k	0,017641	0,029472	0,070553
	n	1,120096	1,085367	0,991129
	b	-0,000303	-0,000699	-0,001754
	g	0,049125	0,057895	0,084433
	$\mathbf{R^2}$	0,999939	0,999939	0,999924
	χ^2	0,000010	0,000012	0,000012
	RMSE	0,002548	0,002517	0,002746

Tablo 5.2 Etüv kurutucuda Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

Modeller	Parametre	Sıcaklık (°C)		
		40 °C	50 °C	60 °C
Hendersen ve Pabis	a	1,028224	1,019261	0,999200
	k	0,026692	0,038112	0,064104
	R^2	0,998726	0,998701	0,999676
	χ^2	0,000156	0,000213	0,000046
	RMSE	0,011632	0,011652	0,005652
Jena ve Das	a	0,294176	0,291338	0,248090
	k	0,030006	0,042504	0,064023
	b	0,025503	0,026465	-0,000388
	c	1,221544	1,230844	1,393434
	R^2	0,999912	0,999734	0,999676
	χ^2	0,000013	0,000044	0,000046
	RMSE	0,003068	0,005268	0,005651
Lewis	k	0,025838	0,037253	0,064167
	R^2	0,997598	0,998129	0,999675
	χ^2	0,000273	0,000215	0,000035
	RMSE	0,015971	0,013981	0,005661
Logaritmik	a	1,045535	1,045155	1,006170
	k	0,024984	0,034898	0,062230
	c	-0,025427	-0,035846	-0,010767
	R^2	0,999268	0,999665	0.999783
	χ^2	0,000097	0,000048	0,000028
	RMSE	0,008813	0,005914	0,004628

Tablo 5.2 Etüv kurutucuda Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

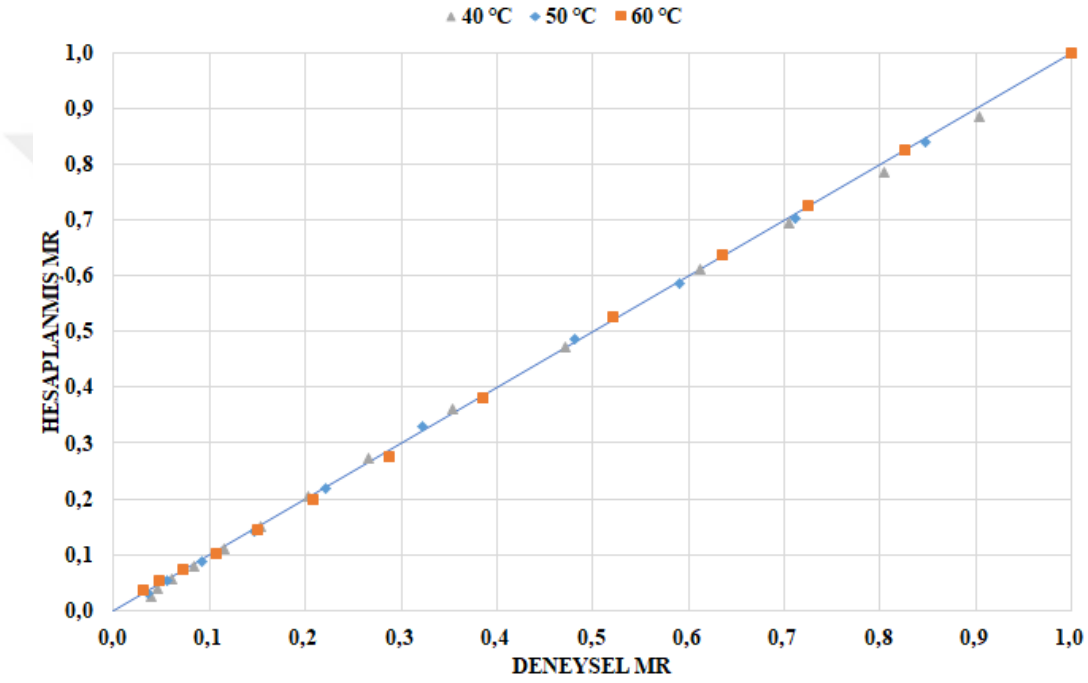
Modeller	Parametre	Sıcaklık (°C)		
		40 °C	50 °C	60 °C
Midilli vd.	a	1,001764	1,000166	1,001980
	k	0,017894	0,029468	0,068512
	n	1,102041	1,066884	0,966356
	b	0,000053	-0,000105	-0,000408
	R^2	0,999930	0,999932	0,999907
	χ^2	0,000010	0,000011	0,000013
	RMSE	0,002697	0,002662	0,003001
Page	k	0,018210	0,028434	0,064073
	n	1,093969	1,081566	1,000521
	R^2	0,999896	0,999892	0,999675
	χ^2	0,000013	0,000014	0,000038
	RMSE	0,003315	0,003361	0,005660
Parabolik	a	0,970919	0,966366	0,936524
	b	-0,018329	-0,026460	-0,041946
	c	0,000090	0,000190	0,000492
	R^2	0,994886	0,994780	0,989878
	χ^2	0,000679	0,000750	0,001298
	RMSE	0,023303	0,023357	0,031602

Tablo 5.2 Etüv kurutucuda Glukozamin'in farklı sıcaklıklarda kurutulması sonucu elde edilen matematiksel model sabitleri ve istatistiksel parametreler (devamı)

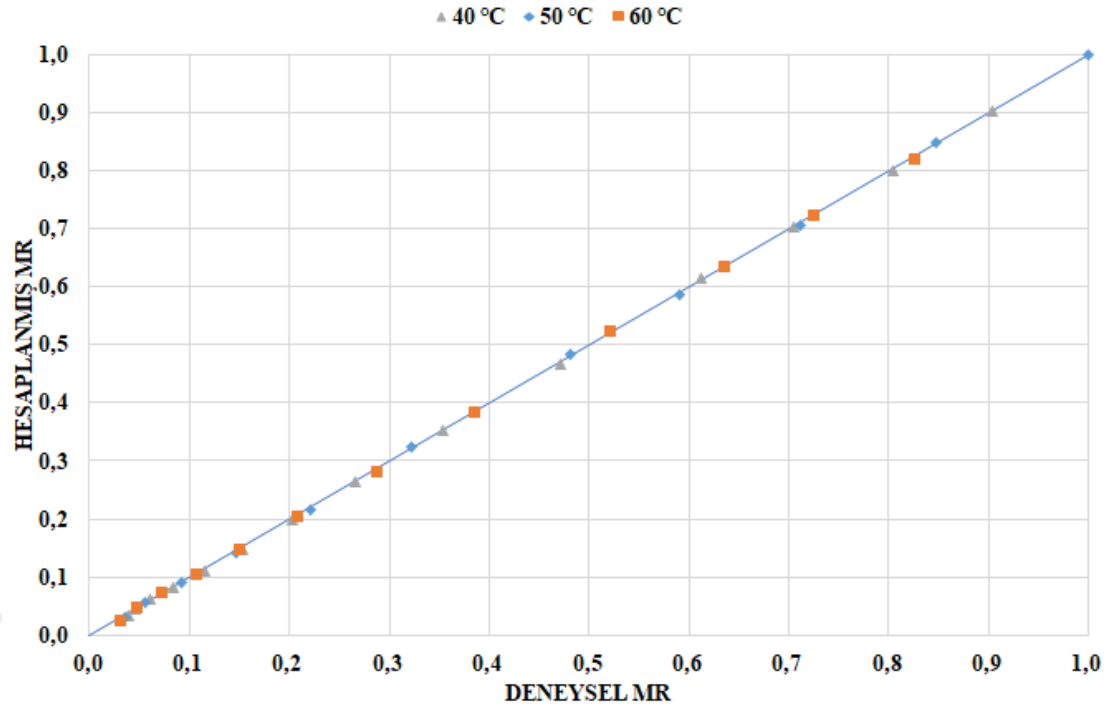
Modeller	Parametre	Sıcaklık (°C)		
		40 °C	50 °C	60 °C
Peleg	a	0,400000	0,000001	0,338000
	k_1	-76555,70	-1242230	-399,7730
	k_2	15313,00	2484480	135,3060
	R^2	0,178591	0,183692	0,165540
	χ^2	0,109018	0,117293	0,107032
	RMSE	0,295321	0,292068	0,286935
Verma	a	1,107929	1,676091	2,829990
	k	0,028555	0,046532	0,069326
	g	0,124510	0,067585	0,072380
	R^2	0,999943	0,999894	0,999687
	χ^2	0,000008	0,000015	0,000040
	RMSE	0,002459	0,003336	0,005561
Wang ve Singh	a	-0,019335	-0,028232	-0,047289
	b	0,000097	0,000208	0,000581
	R^2	0,993322	0,992584	0,981801
	χ^2	0,000818	0,000947	0,002122
	RMSE	0,026628	0,027837	0,042374
Weibull	a	38,92693	26,88760	15,58484
	b	1,093970	1,081570	1,000520
	R^2	0,999896	0,999892	0,999675
	χ^2	0,000013	0,000014	0,000038
	RMSE	0,003315	0,003361	0,005660

5.6.1 Etüvde kurutulan Glukozamin için farklı sıcaklıkta farklı matematiksel modellerde deneysel-hesaplanan kurutma hızı grafikleri

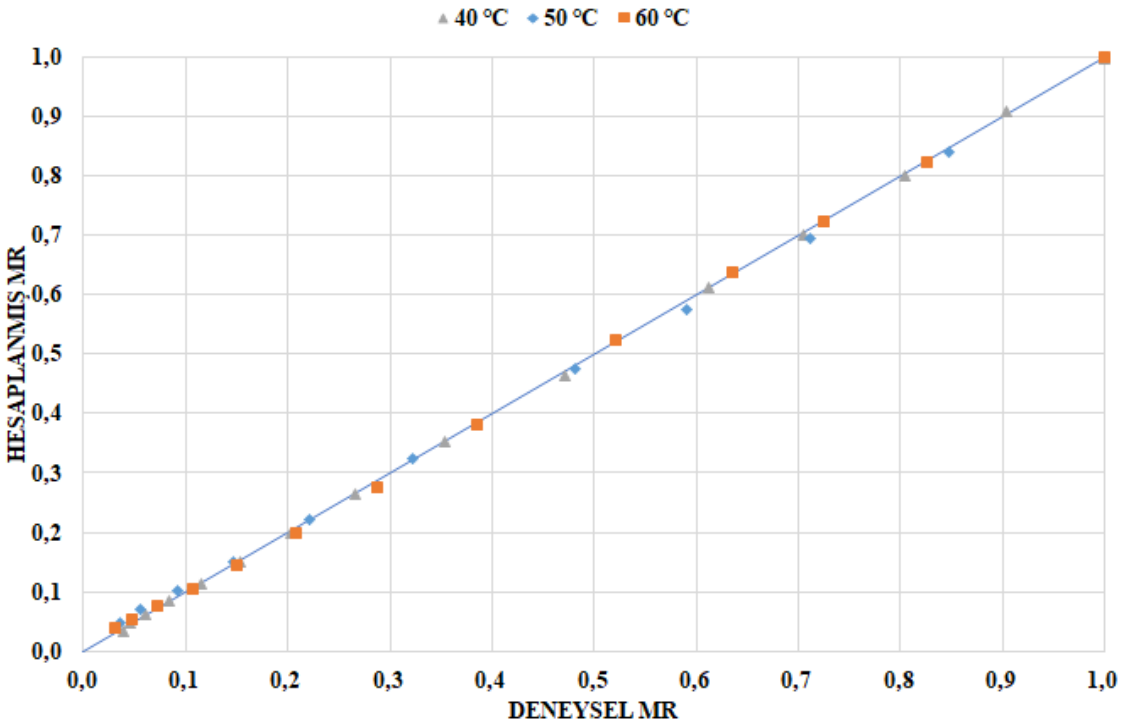
Denenen matematiksel modellerde 40, 50 ve 60ºC' deki sıcaklıklar için deneysel kurutma verilerin teorik verilerle nasıl bir uyum içerisinde olduğu Şekil 5.16, Şekil 5.17 Şekil 5.18, Şekil 5.19, Şekil 5.20, Şekil 5.21, Şekil 5.22 ve Şekil 5.23' te çizilen grafiklerle gösterilmiştir. Şekiller, 0,995 ve daha yüksek R^2 değerlerine sahip olan en uygun modeller için verilmiştir. Görüldüğü üzere teorik ve deneysel nem miktarları tüm sıcaklıklar için genel bir uyum içerisindedir.



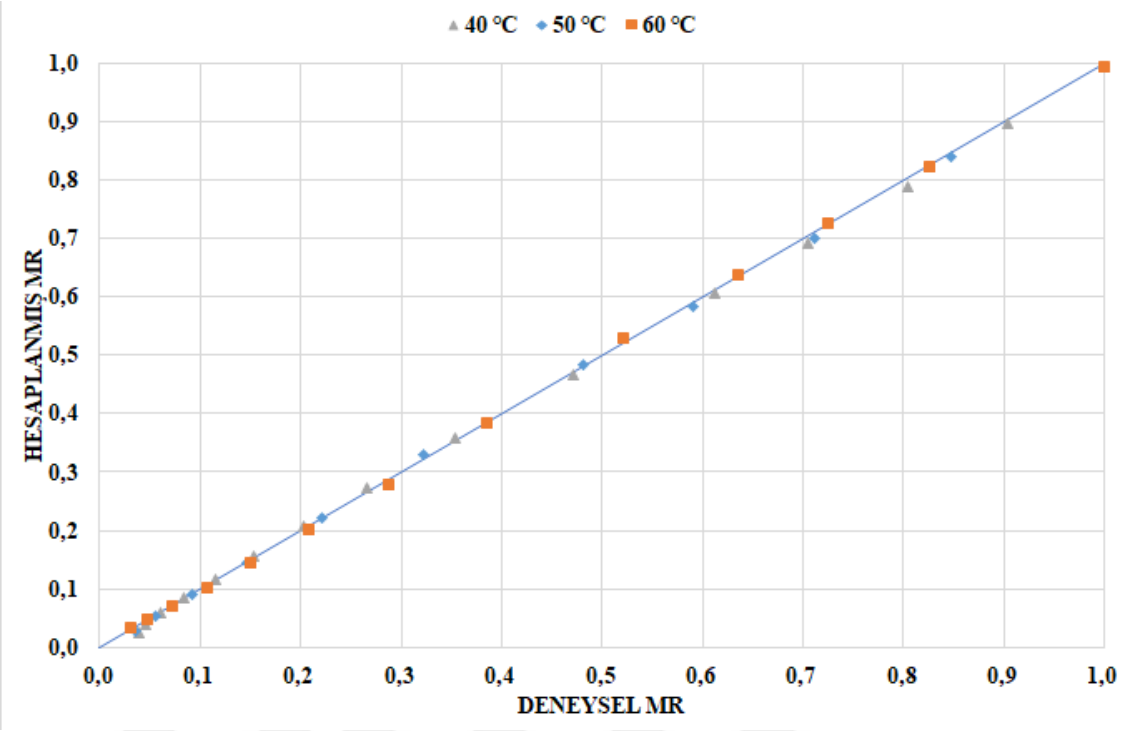
Şekil 5.16 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Aghbashlo vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



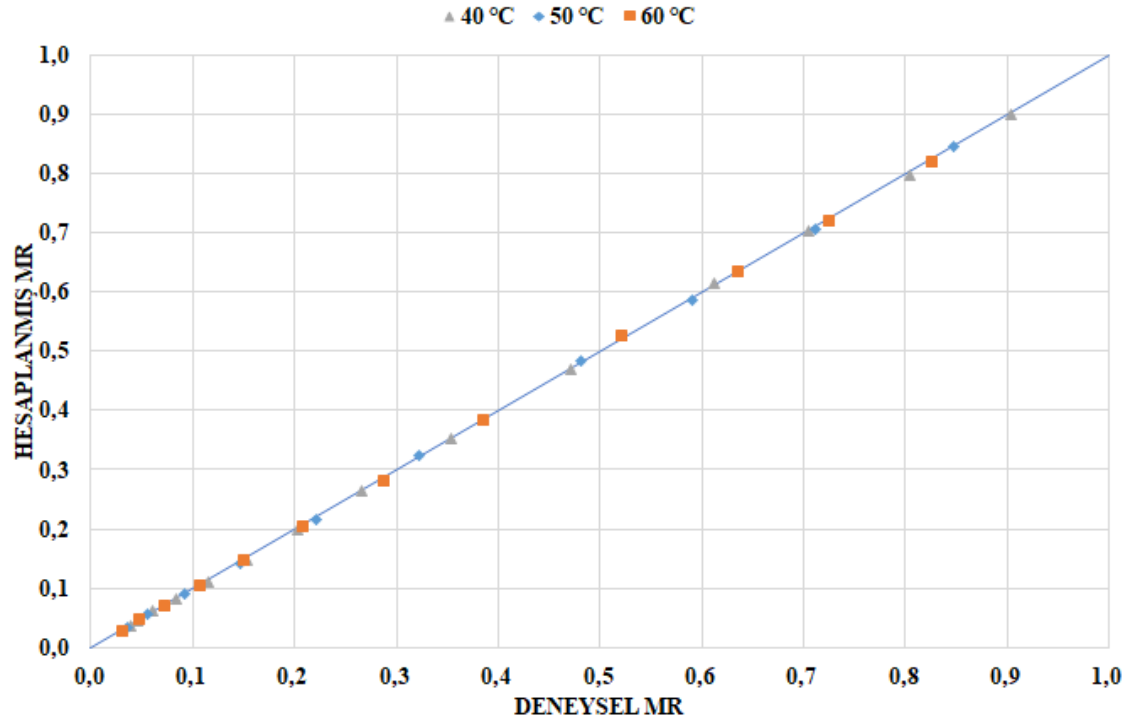
Şekil 5.17 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Alibas modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



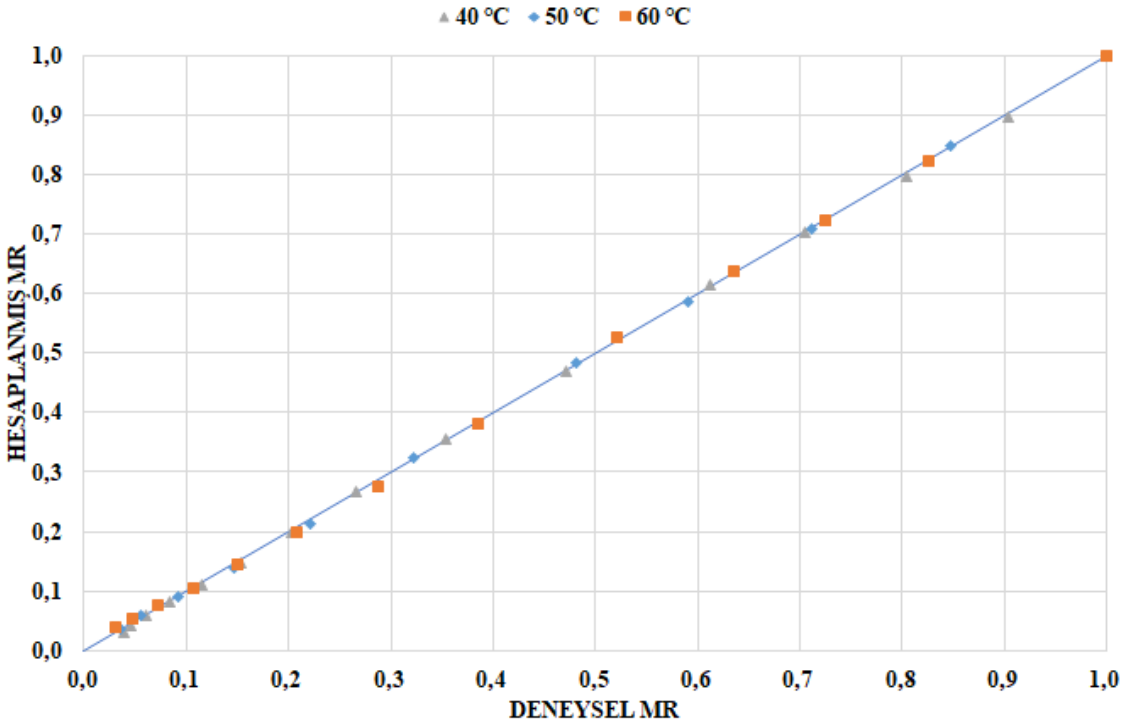
Şekil 5.18 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Jena ve Das modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



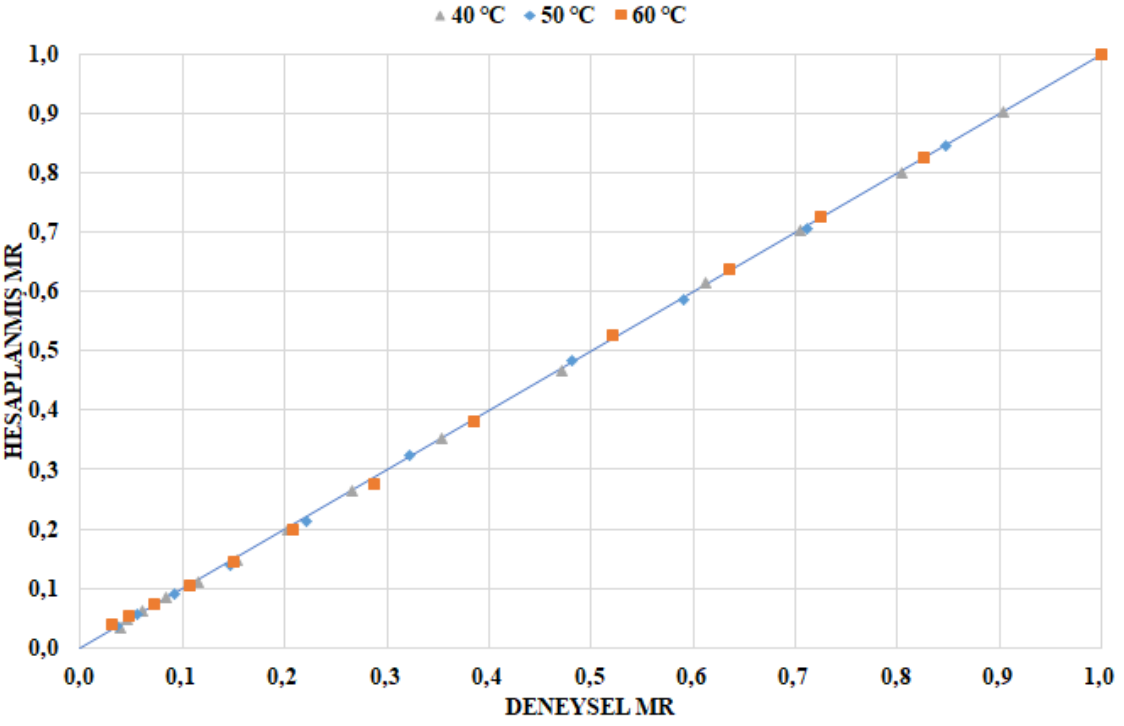
Şekil 5.19 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Logaritmik modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



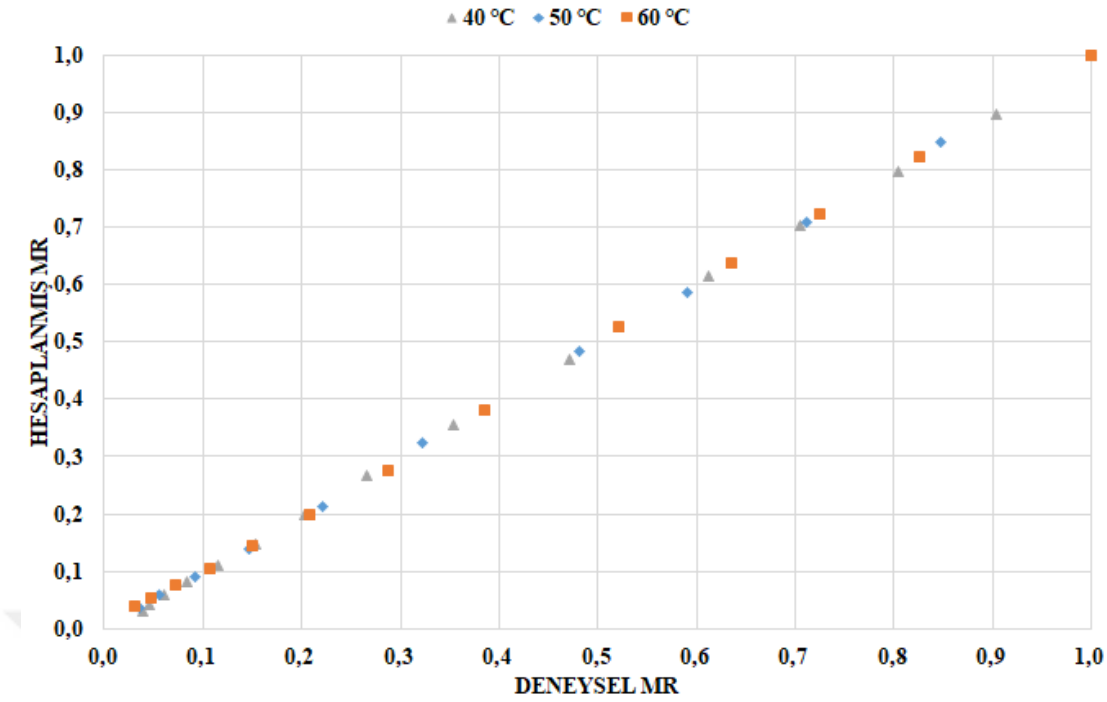
Şekil 5.20 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Midilli vd. modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



Şekil 5.21 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Page modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



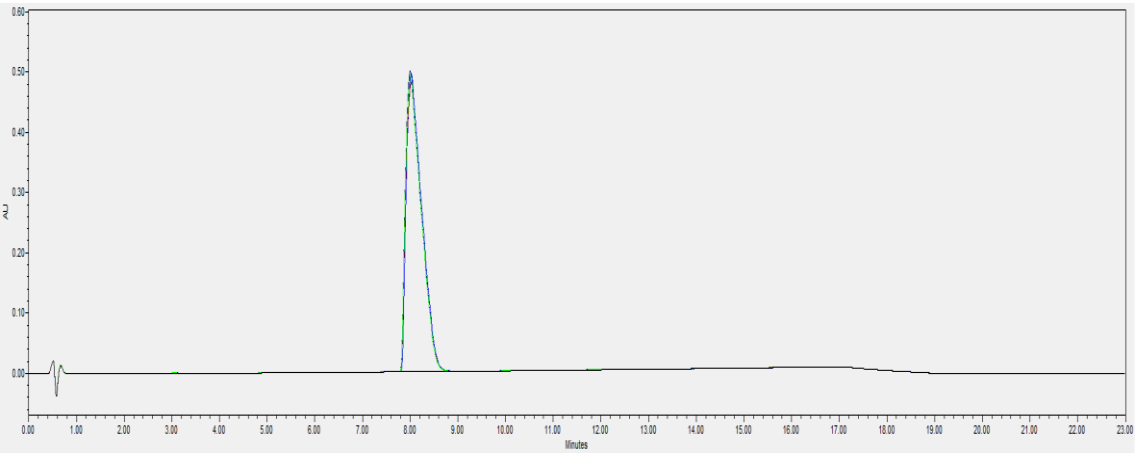
Şekil 5.22 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Verma modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması



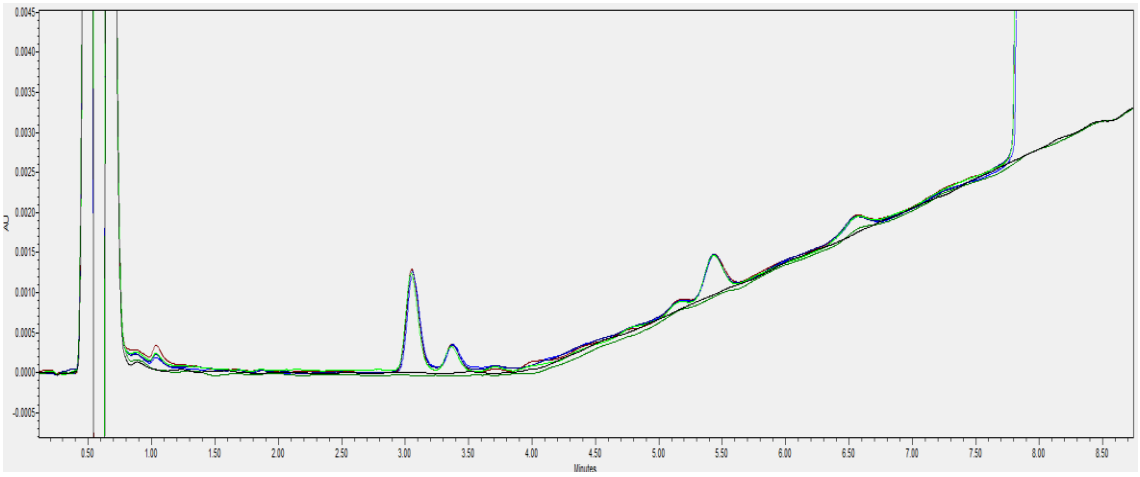
Şekil 5.23 Etüv kurutucuda kurutulan Glukozamin'in kuruma hızlarının Weibull modeli için deneysel ve teorik verilerinin karşılaştırması

5.7 Lorclast İmpürite Sonuçları

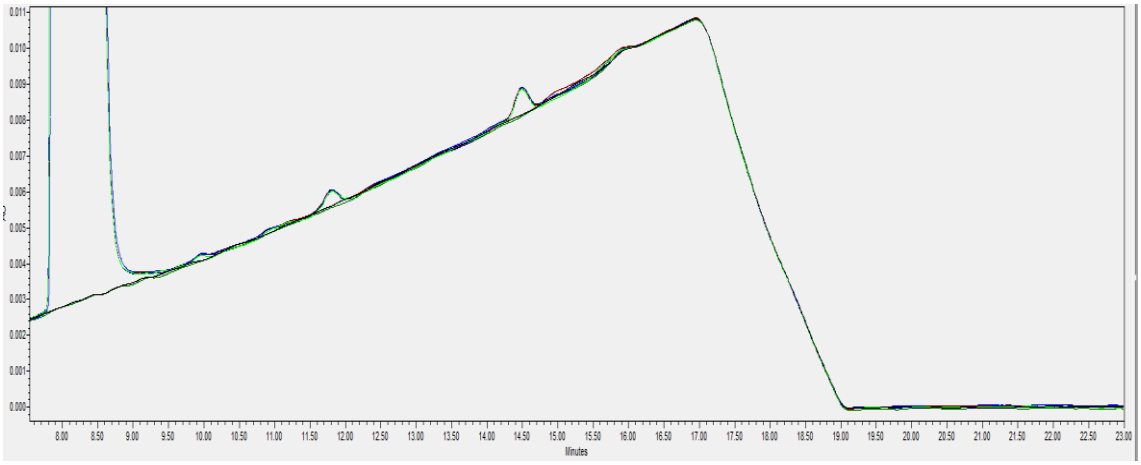
Kurutmada uygulana sıcaklık artışının (40, 50, 60, 70ºC) herhangi bir safsızlık oluşumuna yol açıp açmadığı kontrol edilmiştir. HPLC (Shimadzu LC-2030C Plus, Almanya) cihazına okutulan numuneler uygun proses metoduyla analiz edilmiş ve üretimdeki kurutma sıcaklığı olan 40ºC sonuçlarıyla kıyaslanmıştır. Kromatogramın genel görüntüsü ve yakınlaştırılmış açılardan görselleri Şekil 5.24, Şekil 5.25 ve Şekil 5.26' da verilmiştir.



Şekil 5.24 Lorclast impürite kromatogramı genel görüntüsü



Şekil 5.25 Lorclast impürite kromatogramı 0-8 dakika arası yakınlaştırılmış görüntüsü



Şekil 5.26 Lorclast impürite kromatogramı 8-23 dakika arası yakınlaştırılmış görüntüsü

Kromatogramlar detaylı incelendiğinde seyreltme çözeltisi ve plasebodan bir pik gelmediği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra 40, 50, 60 ve 70ºC' in de üst üste çakıştığı, etken ve haricindeki diğer pik (bilinen ve bilinmeyen impüriteler) alanlarının aynı olduğu ve sıcaklık artışının herhangi yeni bir impüritede oluşumuna yol açmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

6
SONUÇ VE ÖNERİLER

Kurutma, bazı formülasyon işlemlerinde, tablet veya kapsül şeklinde üretilecek olan granüllerin hazırlanmasında temel bir işlemdir. İlaç endüstrisinde katı formda bulunan farmasötik ürünlere granülasyon esnasında ilave edilen suyun üretim öncesi hammadde içinde bulunan bağıl nem düzeyine kadar kurutulması; ilacın üretim, şekil verme, ambalajlanma ve saklanması gibi aşamalarda stabil kalması açısından çok önemlidir.

Sonradan eklenen serbest su, farmasötik ürünün fizikokimyasal özelliklerine göre katı maddenin yüzeyine sıkı ya da gevşek olarak tutunmuş vaziyettedir. Katı formdaki ürünün yüzey alanındaki artış absorblanan suyun da daha fazla olmasına sebebiyet verir. Özellikle granül halindeki maddelerde su, kanalcıklara, gözeneklere, oyuklar ve birbirine yapışmış haldeki partiküllerin aralarına tutunabilir.

Ürünün herhangi bir şekilde bozulması (örn. Mikrobiyal enfeksiyon, oksidasyon, termal ayrışma, metal partiküller veya tam kurutulamamış organik çözücüler ile kontaminasyon) her ne pahasına olursa olsun önlenmelidir. Bu sebeple ilaç üretimi için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) ilaç üretim sürecinin kurutma aşamasının önemini daha fazla öne çıkmış durumdadır.

Bu çalışmayla birlikte endüstride kuruması çok uzun zamanlar alan ve bu sebeple enerji, zaman ve maliyet kaybına sebebiyet veren iki adet ticari ürün olan Lorclast ve Glukozamin Kondraitin etüv kullanılarak farklı sıcaklıklarda (40, 50, 60 ve 70°C) kurutulmuştur. İki ilacın da kurutma kinetiği incelenmiş ve kurutma eğrilernin matematiksel modellemesi yapılmıştır. İki ilaç için de sıcaklık değeri arttıkça kuruma süresinin azaldığı ve bu sayede kurutma hızının arttığı görülmüştür. Bununla birlikte, bütün metotlarda kurutma işleminin ilk aşamasında kurutma hızının daha fazla olduğu fakat ilaçların iç fazları içindeki su miktarı azaldıkça kurutma hızının da giderek düştüğü gözlenmiştir.

Lorclast ve Glukozamin Kondroitin için tüm kurutma verilerinden elde edilen sonuçlar Fick' in ikinci yasasına göre türetilen denkemlerde yerine yerleştirilerek etkin nem difüzyon sayısı ve aktivasyon enerjisi hesaplanmıştır. Etkin nem difüzyon sayısının tüm metotlarda uygulanan sıcaklık derecesine paralel olarak artış gösterdiği gözlenmiştir.

Aktivasyon enerjileri incelendiğinde ise etkin nem difüzyon sayısına bağlı olarak hesaplanan değerlerin yine bu sonuçlarla doğru orantılı olacak şekilde etkin nem difüzyonu arttıkça aktivasyon enerjilerinin de arttığı görülmüştür.

Kurutma sonuçlarına her iki ilaç ve farklı sıcaklıklar için en yüksek regresyon değeri ve aynı zamanda en düşük χ^2 ve RMSE değerlerine de sahip olan modellemeler belirlenmiştir. Buna göre Lorclast için uygulanan matematiksel modellemeler arasında 40ºC' de Aghbashlo vd., 60ºC' de Page, 50 ve 70ºC' lerde ise Midilli vd. modeli en uygun değerleri sağlamıştır. Glukozamin için yapılan modellemeler incelendiğinde 40ºC için Verma en doğru tahminleri yapan model olarak seçilmişken, 50 ve 60ºC için Alibas modelinin kurutma verilerinin en sağlıklı sonuçlara götürdüğü gözlenmiştir. Böylece deneysel olarak elde edilen verilerin, uygulanan modellerle de tahmin edilebileceği veri grafikleriyle kanıtlanmıştır.

Bunların yanı sıra kurutma sıcaklıklığı arttığında Lorclast için impürite oluşumu gözlenmezken kuru granüllere tablet baskı denemesi yapıldığında üretimde güncel olarak kullanılan proses şartlarında basılabilirliğinin değiştiği, tabletin dağılmaya yatkın bir hal aldığı gözlemlenmiştir. Bu da sıcaklık artışının impürite artığına yol açmamakla birlikte ürünün nihai kalitesini etkilediği anlamına gelmektedir. Kullanılan üretim metodunda kuru granülün elendiği elek boyutu, tablet baskı sertliği gibi parametrelerde değişimler yapılarak üretimin tekrar denenmesi veyahut 40℃' de ürün kalitesini etkilemeden etkin kurutma yapan ve endüstriyel kurutmaya uygun akışkan yataklı kurutucu ya da vakum etüv gibi başka cihazlarla da kurutma denemesi yapılması önerilebilir. Farklı cihazlarda kurutma özellikleri değişeceği için hem kuruma süresini azaltıp hem de granülün fiziksel yapısını bozmadan kurutma gerçekleştirilmesi sağlanabilir.

KAYNAKÇA

[1] B. P. Inamdar, K. J. Kathawala, A.Y. Parikh, T. R. Shah, ve J. N. Shah, "Formulation development and characterization of chitosan nanoparticles of montelukast sodium for site specific drug delivery in management of asthma" International journal of drug formulation and research, cn. 4, ss. 88-101, 2013.

[2] N. Kumar, "Formulation, development and evaluation of montelukast sodium chewable tablets", Yüksek lisans tezi, The Tamilnadu Dr.Mgr Medical University, 2012.

[3] C. B. James, T. L. Uhl, "A Review of Articular Cartilage Pathology and the Use of Glucosamine Sulfate", Journal of Athletic Training, cn. 36(4), ss. 413-419, 2001.

[4] L. S. Lohmander, P. M. Englund, L. L. Dahl, E. M. Roos, "The Long-term Consequence of Anterior Cruciate Ligament and Meniscus Injuries Osteoarthritis", Am J Sports Med, cn. 35(10), ss. 1756–1769, 2007.

[5] C. E. Sparrow, "Glucosamine and chondroitin supplementation in athletes to prevent the early onset of osteoarthritis following knee injury", Yüksek lisans tezi, University of Minnesota Duluth, 2014.

[6] C. J. Geankoplis, "Transport Processes & Separation Process Principles", New Jersey: Pearson, 1993.

[7] J. Azizov, "Design of a Chamber Dryer for Sugar Cubes Drying" Yüksek lisans tezi, Czech Technical University in Prague, 2015.

[8] K. T. Lee, M. Farid ve S. K. Nguang, "The mathematical modelling of the rehydration characteristics of fruits", Journal of Food Engineering, cn. 72, ss. 16-23, 2006.

[9] U. E. Inyang, I. O. Oboh ve B. R. Etuk, "Kinetic Models for Drying Techniques-Food Materials", Advances in Chemical Engineering and Science, cn. 8, ss. 27-48, 2018.

[10] M. Krokida ve D. Marinos-Kouris, "Rehydration kinetics of dehydrated products", Journal of Food Engineering, cn. 57(1), ss. 1-7, 2003.

[11] F. Özer ve Ş. Yosunkaya, "Astım ve lökotienler." Genel Tıp Dergisi, cn. 15(2), ss. 91-99, 2005.

[12] M. M. Al Omari, R. M. Zoubi, E. I. Hasan, T. Z. Khader ve A. A. Badwan, "Effect of light and heat on the stability of montelukast in solution and in its solid state", J Pharmaceutical Biomed, cn. 45(3), ss. 465-471, 2007.

[13] R. Pawankar, S. Mori, C. Ozu ve S. Kimura, "Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis", Asia Pacific Allergy, cn. 1(3), ss. 157-167, 2011.

[14] Y. G. Min, "The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis", Allergy asthma & immunology research, cn. 2(2), ss. 65-76, 2010.

[15] T. Jullaphant, "Formulation Development and in vitro Evaluation of Montelukast Nasal Sprays", Yüksek lisans tezi, Prince of Songkla University, 2017.

[16] Peters-Golden, M., Gleason, M. and Togias, A. (2006). Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. Clinical & Experimental Allergy 36(6): 689-703.

[17] A. Okumu, M. DiMaso ve R. Löbenberg, "Dynamic dissolution testing to establish in vitro/in vivo correlations for montelukast sodium, a poorly soluble drug", Pharm. Res., cn. 25(12), ss. 2778-2785, 2008.

[18] M. S. Benninger ve H. Waters, "Montelukast: pharmacology, safety, tolerability and efficacy", Clin Med Insights Ther, cn:1, ss. 1253-1261, 2009.

[19] H. Cheng, J. A. Leff, R. Amin, B. J. Gertz, M. Smet, N. Noonan, D. J. Rogers, W. Malbecq, D. Meisner ve G. Somers, "Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast sodium (MK-0476) in healthy males and females", Pharmaceutical Research, cn.13(1), sn. 445–448, 1996.

[20] J. Salazar, L. Bello, M. Chávez, R. Añez, J. Rojas ve V. Bermúdez, "Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism" Hindawi publishing corporation arthritis, cn. 43(2), ss. 1-13, 2014.

[21] B. Condrad, "The effects of glucosamine and chondroitin on the viscosity of synovial fluid in patients with osteoarthritis", Yüksek lisans tezi, University of Florida, 2001.

[22] T. E. McAlindon, M. P. LaValley, J. P. Gulin ve D. T. Felson, "Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis", Jama, cn. 283(11), ss. 1469-75, 2000.

[23] K. A. Johnson, D. A. Hulse, R. C. Hart, D. Kochevar ve Q. Chu, "Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis", Osteoarthritis Cartilage, cn. 9(1), ss. 14-21, 2001.

[24] J. A. Buckwalter ve R. C. Schenck, "Argument against use of food additives for osteoarthritis of the hip." Clin Orthop Relat Res, cn. 381, ss.88-90, 2000.

[25] J. Y. Reginster, R. Deroisy, L. C. Rovati, R. L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere, G. Giacovelli, Y. Henrotin, J. E. Dacre ve C. Gossett, "Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebocontrolled clinical trial" Lancet, cn. 357(9252), ss. 251-256, 2001.

[26] K. D. Brandt, G. N. Smith ve L. S. Simon, "Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence?", Arthritis Rheum cn. 43(6), ss. 1192-203, 2000.

[27] N. Cristescu, B. Conrad ve R. Tran-Son-Tay, "A closed form solution for falling cylinder viscometers", International Journal of Engineering, cn. 40, ss. 605-620, 2002.

[28] M. Wobig, A. Dickhut, R. Maier ve G. Vetter, "Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee" Clin Ther, cn. 20(3), ss. 410-23, 1998.

[29] P. Bourgeois, G. Chales, J. Dehais, B. Delcambre, J. L. Kuntz ve S. Rozenberg, " Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo" Osteoarthritis Cartilage, cn. 6, ss. 25-30, 1998.

[30] B. Mazieres, B. Combe, A. Phan Van, J. Tondut ve M. Grynfeltt, "Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study", J Rheumatol, cn. 28(19), ss. 173- 81, 2001.

[31] T. E. Towheed, T. P. Anastassiades, B. Shea, J. Houpt, V. Welch ve M. C. Hochberg, "Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review)", Cochrane Database Syst Rev, cn. 1, 2001

[32] D. J. Hunter ve M-P Hellio Le Graverand-Gastineau, "How Close Are We to Having Structure-Modifying Drugs Available?", Rheumatic Disease Clinics of North America, cn. 34, ss. 789-802, 2008.

[33] A. S. Mujumdar ve X. D. Chen, "Drying Technologies in Food Processing", Blackwell Publishing, 2009.

[34] O. Holeček ve M. Kohout, 2011 http://uchi.vscht.cz/uploads/pedagogika/labchi-en/lab.chi.s.eng.pdf, 01.05.2021.

[35] I. Doymaz, A. S. Kipcak ve S. Piskin, "Characteristics of Thin-layer Infrared Drying of Green Bean", Czech Journal Food Science, 83-90(33), 2015.

[36] https://www.oksilab.com/urun/etuv-inkubator-bakteriyolojik-5c-70-c, 01.06.2021.

[38] http://www.riddhipharma.com/Products/70293/Vacuum_Tray_Dryers, 01.06.2021.

[39] https://www.indiamart.com/proddetail/spray-dryer-2492517262.html, 01.06.2021.

[40] https://www.indiamart.com/proddetail/fluid-bed-dryer-1163086.html, 01.06.2021.

[41] https://www.indiamart.com/proddetail/rotary-dryer-1220757879.html, 01.06.2021.

[42] https://www.virtualmarket.fruitlogistica.de/en/Continuous-Air-Drying-Tunnel-Mod-Eco-Dryer,p1034413, 01.06.2021.

[43] T.Doğanay, "Kurutma", Modern Farmasötik Teknoloji, TEB Eczacılık Akademisi, 2009.

[44] https://www.morningagclips.com/farm-bureau-works-to-protect-grain-bin-workers/ 01.06.2021.

[45] http://www.bestdryermachine.com/products/vibratory-fluid-bed-dryer.html, 01.06.2021.

[46] G. Grdzelishvili ve P. Hoffman, "Infrared Drying of Food Products", , Penicka, M. , "Infrared drying of food products",. International Congress of 659. Chemical and Process Engineering, cn. 20, sn. 1-12, 2012.

[47] V. Orsat, V. Changrue ve G.V. Raghavan, "Microwave Drying of Fruits and Vegetables", 2006.

[48] Chandrasekaran, S., Ramanathan, S., & Basak, T. (2013). Microwave Food Processing.

[49] https://www.target.com/p/sunbeam-0-7-cu-ft-digital-microwaveoven-oven-black/-/A 12737266, 01.06.2021.

[50] https://harvestright.com/product/home-freeze-dryer/, 01.06.2021.

[51] https://www.pfaudler.com/en/products/conical-dryer-blenders, 01.06.2021.

[52] http://www.fjelltg.no/products/fjellturbodiscdryer/, 01.06.2021.

[53] https://www.heinkel.com/product/vacuum-pan-dryer/, 01.06.2021.

[54] A. S. Kipcak, “Microwave drying kinetics of mussels (Mytilus edulis)”, Research on Chemical Intermediates cn. 43(3), ss. 1429-1445, 2015.

[55] S. Maldonado, E. Arnau ve M. Bertuzzi, “Effect of temperature and pretreatment on water diffusion during rehydration of dehydrated mangoes”, Journal of Food Engineering cn 96, ss. 333-341, 2010.

[56] S. Debnath, M. M. Kumar, T. S. Chandra ve K. Prasad, “Evaluation of Physical Properties and Hydration Kinetics of Red Lentil (Lens culinaris) at Different Processed Levels and Soaking Temperatures”, Journal of Saudi Society of Agricultural Sciences cn.17, 2018.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. S. Sevim, A. Uslu ve A. S. Kıpçak "Lorclast'ın etüv ile farklı sıcaklıklarda kurutulması esnasındaki karakteristiğinin incelenmesi", 14. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongesi, UKMK, 2021, ss. 47.