



**AFYON ALKALOİDLERİ FABRİKASI SIVI – SIVI EKSTRAKSİYONU
SIRASINDA ATIK OLARAK ÇIKAN KODEİNİN GERİ KAZANIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gökhan ŞAHİN

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ALAGÖZ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Aralık 2019

Bu tez çalışması 18.FEN.BİL.08 numaralı proje ile BAPK tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AFYON ALKALOİDLERİ FABRİKASI SIVI – SIVI
EKSTRAKSİYONU SIRASINDA ATIK OLARAK ÇIKAN
KODEİNİN GERİ KAZANIMI

Gökhan ŞAHİN

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ALAGÖZ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Aralık 2019

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

13/12/2019


Gökhan ŞAHİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AFYON ALKALOİDLERİ FABRİKASI SIVI – SIVI EKSTRAKSİYONU SIRASINDA ATIK OLARAK ÇIKAN KODEİNİN GERİ KAZANIMI

Gökhan ŞAHİN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ALAGÖZ

Bu araştırmada, Afyon Alkaloidleri Fabrikası'nda (AAF) haşhaş bitkisinden morfin eldesi prosesinde sıvı – sıvı ekstraksiyonu sırasında atık olarak çıkmakta olan kodeinin geri kazanımı amaçlanmıştır. Ayrıca geri kazanılan kodein ve türevlerinin fabrikada hali hazırda Derive biriminde sentetik olarak üretimi yapılan kodein ve türevlerinden farklı olarak tamamen organik ürünler olarak üretilmesi hedeflenmiştir.

Kodeinin geri kazanımı sıvı-sıvı ekstraksiyon ünitesi atığının uygun koşullarda yine ekstraksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon işlemi sırasında kullanılan asidin türü, pH değeri ve ekstraksiyon tekrar sayısının kodeinin geri kazanım verimine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda elde edilen en yüksek kodein geri kazanım verimi % 96,9 olarak 0,1 M H_3PO_4 çözeltisi kullanılarak, pH değeri 1,5 iken ve en az 2 kademeli ekstraksiyon ile elde edilmiştir. Çalışma sıcaklığı olarak 40 °C seçilmiştir. Çünkü fabrikanın sıvı – sıvı ekstraksiyonu sırasında çalışma sıcaklığı 40 °C dir.

Geri kazanım çalışması sonucunda elde edilen kodein, fabrikanın Derive biriminde kullanılan üretim basamakları izlenerek nihai ürün olarak kodein fosfata dönüştürülmüştür.

Son ürün olarak elde edilen kodein fosfatın ilaç hammaddesi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için AAF Kalite Kontrol Laboratuvarında British Pharmacopoeia'ya göre analizi yaptırılmıştır. Analiz sonucunda atık geri kazanımıyla doğal olarak elde edilen kodein fosfatın ilaç hammaddesi olarak kullanılmasına engel olabilecek bir durumla karşılaşılmemiştir. Ayrıca kodein fosfatın satışı için alıcı problemi yaşanmadan rahatlıkla satılabileceği ve işletmeye düşük maliyetle yüksek kazanç getireceği öngörülmektedir.

2019, xi + 57 sayfa

Anahtar Kelimeler: Haşhaş, Kodein, Geri Kazanım, Kodein Fosfat

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

RECOVERING CODEINE AS A WASTE DURING LIQUID – LIQUID EXTRACION IN OPIUM ALKALOIDS FACTORY

Gökhan ŞAHİN

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry Engineering

Supervisor: Asst. Prof. Oğuzhan ALAGÖZ

In this research, it is aimed to the recovery of codeine, which is released during the liquid – liquid extraction which is one of the steps in the process of obtaining morphine from the poppy plant as waste at the Opium Alkaloids Factory. Moreover, it is aimed to produce recovered codeine and its derivatives as completely organic products unlike codeine and its derivatives, which are already synthetically produced in the Derivative unit in the factory.

The recovery of codeine was carried out by using extraction method again under the appropriate conditions of liquid-liquid extraction unit waste. During the extraction process, the type of acid is used, pH value and repetition number of extraction were investigated effects of the codeine on recovery efficiency. The highest recovery efficiency of codeine was obtained by using % 96,9 0,1 M H_3PO_4 solution while the pH value was 1.5 and at least 2 stage extraction at the end of the study. 40 °C was selected as the operating temperature. Because the operating temperature of the factory during the liquid – liquid extraction is 40 °C.

Codeine obtained as a result of recovery work was converted into phosphate as the final product by following the production steps used in the derive unit of the factory.

The codeine phosphate obtained as a final product was analyzed according to the British

Pharmacopoeia in AAF Quality Control Laboratory to determine whether it can be used as pharmaceutical raw material. As a result of the analysis, there was no situation that could may prevent use of codeine phosphate, which is obtained naturally by waste recovery, as a pharmaceutical raw material. In addition, it is foreseen that the codeine phosphate can be sold easily without the problem of buyers and it will bring high profit to the business with low cost.

2019, xi + 57 pages

Keywords: Poppy, Codeine, Recovering, Codeine Phosphate



TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusu, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ALAGÖZ ve Afyon Alkaloidleri Fabrikası AR – GE Servisi Müdürü İlker ESİRİNGÜ’ye, yazım süresince yardımlarını esirgemeyen Arş. Grv. Dr. Nazan YILMAZ’a ve Afyon Alkaloidleri Fabrikası Üretim Şube Müdürlüğü Mühendislerinden Asude TANYERİ’ye, deneysel çalışmalar sırasındaki desteklerinden dolayı Afyon Alkaloidleri Fabrikası AR – GE Servisi personelleri ile her konuda öneri ve eleştirileriyle yardımlarını gördüğüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca Yüksek Lisans tez aşamamda 18.FEN.BİL.08 numaralı proje ile bu çalışmayı maddi olarak destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi BAPK birimine teşekkür ederim.

Bu araştırma boyunca ve hayatımın her aşamasında maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen AİLEM’e saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gökhan ŞAHİN
Afyonkarahisar 2019

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	ii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	3
2.1 Haşhaşın Genel Özellikleri	3
2.2 Dünyada ve Türkiye’de Haşhaş Ekimi Yapılan Yerler	4
2.3 Haşhaştan Faydalanma Şekilleri	5
2.4 Afyonun Tanımı.....	6
2.5 Alkaloid Tanımı ve Sınıflandırılması	7
2.6 Başlıca Alkaloidler ve Özellikleri.....	8
2.6.1 Morfin.....	8
2.6.2 Kodein	10
2.6.3 Tebain	12
2.6.4 Noskapin.....	13
2.6.5 Papaverin	13
2.7 Ekstraksiyon.....	14
2.7.1 Çözeltilerden Yapılan Ekstraksiyonlar	15
2.7.2 Kimyasal Etkileşmeye Dayanan Ekstraksiyonlar	15
2.7.3 Sürekli Çekmeye Dayanan Katı – Sıvı Ekstraksiyonları.....	16
2.7.4 Katılardan Yapılan Ekstraksiyonlar	16
2.7.5 Soxhlet Ekstraksiyonu	16
2.7.6 Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu	17
2.7.7 Mikrodalga Ekstraksiyonu.....	18
2.7.8 Ultrasonik (Ses Dalgaları) Ekstraksiyon	19
3. MATERYAL ve METOT	21
3.1 Materyal	21

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar	21
3.1.2 Kullanılan Cihazlar	21
3.2 Metot	25
3.2.1 Atık Butanol – Toluen Çözeltilisinden Kodeinin Geri Kazanımı.....	25
3.2.1.1 Ekstraksiyon İşleminde Kullanılacak Asit Çözeltilisinin Belirlenmesi .	26
3.2.1.2 Ekstraksiyon İşleminin Uygulanacağı pH Değerinin Belirlenmesi	26
3.2.1.3 Ekstraksiyon İşleminin Kademe Sayısının Belirlenmesi	27
3.2.2 Belirlenen Optimum Şartlarda Kodeinin Geri Kazanımı	27
3.2.2.1 Atık Kodeinin Su Fazına Alınması	27
3.2.2.2 Su Fazında Bulunan Kodeinin Toluen Fazına Alınması	28
3.2.2.3 Toluendeki Kodeinin Asetik Asit Fazına Alınması ve Kirliliklerden Arındırılması.....	29
3.2.2.4 Kodein Asetatın Kodein Bromüre Dönüştürülmesi.....	30
3.2.2.5 Kodein Bromürün Kodein Baz I'e Dönüştürülmesi	31
3.2.2.6 Kodein Baz I'in Kodein Baz II'ye Dönüştürülmesi	32
3.2.2.7 Kodein Baz II'nin Son Ürün Olan Kodein Fosfat 'a Dönüştürülmesi.	32
3.2.2.8 Son Ürün Olarak Elde Edilen Kodein Fosfatın British Farmacopoeia'ya Uygunluk Parametreleri.....	33
4. BULGULAR	35
4.1 Ekstraksiyon İşlemi için En İyi Parametrelerin Belirlenmesi.....	35
4.1.2 Ekstraksiyon İşleminde Kullanılacak Asidin Belirlenmesi	35
4.1.1 Ekstraksiyon İşleminin Uygulanacağı pH'ın Belirlenmesi	35
4.1.3 Ekstraksiyon İşleminin Kademe Sayısının Belirlenmesi.....	36
4.2 Atık Butanol – Toluen Çözeltilisinden Kodeinin Geri Kazanımında Alınan Numunelerin Analiz Sonuçları	37
4.2.1 Kodeinin Su Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analiz Sonuçları.....	37
4.2.2 Su Fazına Alınan Kodeinin Toluen Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları.....	38
4.2.3 Toluen Fazında Bulunan Kodeinin Asetik Asit Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları	39
4.2.4 Kodein Asetatın Son Ürün Kodein Fosfata Dönüştürülmesi Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları.....	39
4.2.5 Son Ürün Olarak Elde Edilen Kodein Fosfata Yapılan Farmakopik Analiz Sonuçları.....	40
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45

6. KAYNAKLAR.....	48
ÖZGEÇMİŞ	52
EKLER.....	53



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

dk	Dakika
H ₃ PO ₄	Fosforik Asit
g/L	Gram/Litre
HBr	Hidrobromik Asit
HCl	Hidroklorik asit
CO ₂	Karbondioksit
kg	Kilogram
kHz	Kilo Hertz
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitre
M	Molarite
NaOH	Sodyum Hidroksit
NH ₃	Susuz Amonyak
H ₂ SO ₄	Sülfürik Asit
TL	Türk Lirası

Kısaltmalar

AAF	Afyon Alkaloidleri Fabrikası
AR – GE	Araştırma – Geliştirme
BM	Birleşmiş Milletler
BP	British Pharmacopoeia
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	Kızılötesi Absorpsiyon Spektrometre Analizi
TMO	Toprak Mahsulleri Ofisi
UV-VIS	Ultraviyole – Görünür Absorpsiyon Spektrometre Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Haşhaş Bitkisi (Gültepe 2013)	3
Şekil 2.2 Türkiye’de Haşhaş Ekimi Yapılan Yerler (TMO 2018)	5
Şekil 2.3 Afyon Sakızı (İnt.Kyn.2).....	6
Şekil 2.4 Afyon Alkaloidlerinin Ayrılmaları için Özelliklerini Gösterir pH - Çözünürlük Diyagramı (Bryant 1987)	8
Şekil 2.5 Morfinin Kimyasal Yapısı (İnt.Kyn.3)	9
Şekil 2.6 Morfinin Türevleri (Küçük 1996)	10
Şekil 2.7 Kodeinin Kimyasal Yapısı (Önen 2017).....	10
Şekil 2.8 Morfinden Kodeine Geçişte Molekül Yapısındaki Değişim A) Morfin B) Kodein (İmer 2013)	11
Şekil 2.9 Tebainin Kimyasal Yapısı (Küçük 1996)	12
Şekil 2.10 Noskapinin Kimyasal Yapısı (Demirci 2016).....	13
Şekil 2.11 Papaverinin Kimyasal Yapısı (Gezer 2015).....	14
Şekil 2.12 Soxhlet Düzeneği (Önmez 2007).....	17
Şekil 2.13 Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu Prosesi Akım Şeması (Çolak ve Yülek 2003).....	18
Şekil 2.14 Mikrodalga Ekstraksiyonu Proses Akım Şeması (Büyüktuncel 2012).....	18
Şekil 2.15 Ultrasonik Proses Akım Şeması A) Açık Sistem B) Kapalı Sistem (Büyüktuncel 2012)	19
Şekil 3.1 Shimadzu Marka Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	22
Şekil 3.2 a) UV-VIS b) IR c) Erime Noktası Tayini Cihazı d) Etüv e) pH Metre f) Muhteva Miktarı Tayini Cihazı g) HPLC.	23
Şekil 3.3 Butanol – Toluen Fazı ile 0.1 M H ₃ PO ₄ Çözeltilisinin Ekstraksiyonu Sonrası Faz Ayrımı.....	27
Şekil 3.4 Su Fazının Toluen Fazı ile Ekstraksiyonu Sonrasında Faz Ayrımı.	29
Şekil 3.5 Toluen Fazının Asetik Asit Fazı ile Ekstraksiyonu Sonrası Faz Ayrımı.	30
Şekil 3.6 Kodein Bromürün Süzme İşlemi.....	31
Şekil 3.7 Kodein Baz I’ın Süzme İşlemi.	31
Şekil 3.8 Nemli Kodein Baz II.	32
Şekil 3.9 Kuru Kodein Fosfat.....	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1 Dünya Ana Üretici Ülkeler Bazında Yasal Haşhaş Hasat Alanları (Hektar) (İnt.Kyn.1)	4
Çizelge 2.2 Haşhaş Yağının İçerisinde Bulunan Yağ Asitleri ve Oranları (İnan vd. 2016)	6
Çizelge 2.3 Morfinin Bazı Çözücülerdeki Çözünürlüğü (g/L) (Küçük 1996)	9
Çizelge 2.4 1 gram Kodeini Çözmek için Gerekli Olan Bazı Çözücü Miktarları (mL) (Uygun 2013).....	11
Çizelge 2.5 1 gram Tebaini Çözmek için Gerekli Olan Bazı Çözücü Miktarları (mL) (Gezer 2015)	12
Çizelge 3.1 Kullanılan Kimyasallar	21
Çizelge 3.2 Farmakopik Analizler Sırasında Yapılan Analizler ile Kullanılan Cihazların Marka ve Modeli.....	23
Çizelge 3.3 <i>British Pharmacopoeia</i> (BP)'ya göre Kodein Fosfatın Kabul Edilebilirlik Parametreleri (İnt.Kyn. 4).....	34
Çizelge 3.4 Kodein Fosfat İçerisinde Bulunması Muhtemel Safsızlıklar ve Safsızlıkların Limit Değerleri (İnt.Kyn.4)	34
Çizelge 4.1 Asidin Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.	35
Çizelge 4.2 pH'ın Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.	36
Çizelge 4.3 Kademe Sayısının Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.	37
Çizelge 4.4 Butanol – Toluen Fazında Bulunan Kodeinin 0.1 M H ₃ PO ₄ Çözeltisi ile Ekstraksiyonunda Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.	38
Çizelge 4.5 Ekstraksiyon Çalışmalarının Verimi.	38
Çizelge 4.6 Kodeinin Toluen Fazına Alınması Sırasında Su Fazında Kalan Kodein Miktarları (g/L).	39
Çizelge 4.7 Toluen Fazının Asetik Asit Çözeltisi ile Ekstraksiyonu Sonrasında Toluen Fazında Kalan Kodein Miktarları (g/L).	39
Çizelge 4.8 Kodein Dönüşümleri Sırasında Süzüntülerde Kalan Kodein Miktarları (g/L).	40
Çizelge 4.9 1 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.....	41
Çizelge 4.10 2 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.....	42
Çizelge 4.11 3 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.....	43
Çizelge 5.1 AAF Derive Ünitesinde Elde Edilen Kodein Fosfat ile Atık Butanol – Toluen Fazından Elde Edilen Kodein Fosfatın Maliyet Tablosu (1,00 kg için).	46

1. GİRİŞ

Ülkemiz ile Hindistan dünyada yasal ve geleneksel olarak haşhaş üreticisi olarak bilinmektedir. Haşhaş bitkisinden tohum ve kapsülünün kullanımıyla faydalanılmaktadır. Tohum kısmı gıda sektöründe kullanılırken, kapsül kısmından ise başta morfin olmak üzere içerdiği alkaloidlerin kazanımı gerçekleştirilmektedir.

Haşhaş bitkisinden 1972 yılına kadar ham (yaş) haldeyken çizilmesiyle afyon sakızı elde edilmiştir. Fakat haşhaş çiziminin yasaklanması ile çizilmemiş haşhaş kapsülünden faydalanmak için 1974 yılında alınan karar ile Afyonkarahisar ili Bolvadin ilçesinde kurulması planlanan Afyon Alkaloidleri Fabrikası (AAF)'nda ekstraksiyon işlemine tabi tutulmasına karar verilmiştir. Fabrikanın 1981 yılında kurulmasından itibaren haşhaş kapsülünden morfin üretimine başlanmıştır (Erdurmuş 1989).

Morfin ve kodein narkotik analjezik olarak kullanılmakta olan en önemli ve doğal bileşiklerdir. Dünyada ve ülkemizde morfin ve kodeinin üretimi için haşhaş tarımı büyük önem taşımaktadır. Morfin, güçlü ve bağımlılık yapma etkisi olan, kodein ise ağrı kesici, fakat bağımlılık yapıcı etkisi morfine göre daha az olan bir ağrı kesicidir. Buna bağlı olarak teknoloji geliştikçe morfinin bağımlılık yapma riskinden kaçınmak için elde edilen ve geliştirilmekte olan ilaçlarda kodein ve türevlerinin kullanımı artış göstermektedir.

Kodein eldesi, morfinden çıkılarak, çeşitli organik kimyasallar başlangıç maddesi olarak kullanılarak veya doğal olarak yani haşhaş bitkisinin ekstraksiyonu gibi yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Günümüzde kodein ve türevlerinin doğal olarak eldesi fazla yaygın olmayan bir üretim şekli iken, daha çok morfin kullanılarak sentezlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı kullanımı artan birçok ilacın ham maddesi olan kodeinin sentetik olarak değil, doğal yollarla eldesi ve bu ürünün türevlendirilmesidir. Bu maksatla AAF ekstraksiyon biriminde elde edilen ürünlerden birisi olan kodeini düşük morfinin üretiminde sıvı – sıvı ekstraksiyonu sırasında sistemde kalan ve zamanla sistemden deşarj edilen butanol – toluen karışımındaki kodeinin geri kazanımı yapılmıştır. Böylelikle AAF derive biriminde başlangıç maddesi olarak morfin kullanılarak sentetik olarak daha uzun

sürede ve yüksek maliyetle kodein üretimine ek olarak daha kısa sürede ve düşük maliyetle kodein ve devamında kodeinin türevleri üretilmiştir. Çalışma sonucunda AAF İşletme Müdürlüğü'ne var olan prosesin akışını bozmayacak şekilde kodein kazanımını mümkün kılan bir proses sunulmuştur.



2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 Haşhaşın Genel Özellikleri

Haşhaş, “*Papaveraceae*” familyasında bulunmaktadır ve farmakolojik özellikleri sayesinde tarımsal ve ekonomik öneme sahip tıbbi ürünlerdendir (Mastakani vd. 2018). Bu familya içerisinde yaklaşık 200 tür vardır. *Papaveraceae*; iki çenekli ve çiçeği iyi gelişmemiş süper değişken bitkilerdir (Gevenkiriş 2011). Haşhaş uzun yıllardır tıbbi önemi sayesinde kullanılan bir bitkidir. Haşhaş kapsülleri ve lateksi zengin bir farmasötik alkaloid kaynağı olan afyon türevlerini içerir. Bunlardan en önemlileri ise morfin, kodein, papaverin, noskapin vb. alkaloidlerdir (Meos vd. 2017).

Ülkemizde tarımı yapılan haşhaşın botanikteki adlandırması *Papaver Somniferum L.* şeklindedir. Bu türün ilk sınıflandırılması Linnaeus tarafından *Genera Plantarum* olarak yapılmıştır. Haşhaş bitkisi Şekil 2.1’de verilmiştir. Faydalanma alanı çeşitlilik gösteren haşhaşın diğer bitkiler bilimindeki yeri takımı *Rhoedales*, familyası *Papaveraceae* ve cinsi *Papaver Somniferum L.*’dir (Trease ve Evans 1972, Erdurmuş ve Öneş 1990).



Şekil 2.1 Haşhaş Bitkisi (Gültepe 2013).

Kültür haşhaşı tek yıllık bitkiler sınıfına girmektedir. Tohumların çimlenebilmesi için gerekli olan nem ve sıcaklıkta 7 – 12 günlük bir zamanın geçmesi gerekmektedir. Haşhaş

ekimi ülkemizde iki farklı şekilde yapılmaktadır ve bunlar kışlık (sonbaharda) ve yazlık (ilkbaharda) ekim şeklindedir. Fakat kışlık ekimde tomurcuklanma süresi 190 – 200 gün arasında iken, yazlık ekimde 50 – 60 gün arasındadır. Tohumların ekilmesi ile kapsüllerin kuruması arasındaki süre; kışlık haşhaşa yaklaşık 270 – 280 gün, yazlıklarda ise yaklaşık 110 – 120 gün arasındadır (Keçeci 2006).

2.2 Dünyada ve Türkiye’de Haşhaş Ekimi Yapılan Yerler

Dünyada uyuşturucu maddeler ile ilgili bütün işlemler (ekim, üretim, ithalat, ihracat vb.) ülkemizin de imzaladığı Birleşmiş Milletler (BM) Uyuşturucu Madde Dair 1961 TEK Sözleşmesi (Single Convention on Narcotic Drugs) ve tadiline ilişkin 1972 protokolüne göre düzenlenmektedir (TMO 2018).

BM tarafından yasal üretici olarak belirlenen ülkeler; Türkiye, Hindistan, Avustralya, Fransa, İspanya, Macaristan, Çek Cumhuriyeti ve Çin’dir (Çizelge 2.1). Ayrıca BM Türkiye ve Hindistan’ı haşhaşın geleneksel üreticisi kabul edilmektedir (İnan 2013).

Çizelge 2.1 Dünya Ana Üretici Ülkeler Bazında Yasal Haşhaş Hasat Alanları (Hektar) (İnt.Kyn.1).

Yıllar	Türkiye	Hindistan	Avustralya	Fransa	İspanya	Macaristan	Diğer	Toplam
2013	32.277	5.619	11.484	10.209	8.700	2.600	4.195	75.084
2014	26.621	5.329	7.210	9.060	8.521	5.560	5.679	67.980
2015	61.591	5.422	6.947	8.450	2.867	5.302	7.111	97.690
2016	29.922	557	7.293	6.780	5.694	3.520	7.219	60.985
2017	23.731	10.900	2.411	4.893	5.584	2.003	8.290	57.812

Çizelge 2.1’i incelediğimizde dünya yasal haşhaş ekim alanı bakımından ülkemiz % 48’lik oranla en büyük ekim alanına sahip ülke konumundadır (TMO 2018). Ülkemiz ekim alanı bakımından yüksek bir orana sahip olmasına karşın morfin üretimi bazında yaklaşık % 18’lik paya sahiptir. Bu durumun nedeni; elde edilen haşhaş kapsülünün dekar başına üretim veriminin ve morfin yüzdesinin diğer üretim yapan ülkelere oranlara düşük olması şeklinde belirlenmiştir (İnan ve Kaynak 2016).

Ülkemizde haşhaş ekimi yapılmasına izin verilen iller (Şekil 2.2); Afyonkarahisar, Amasya, Balıkesir, Burdur, Çorum, Denizli, Eskişehir, Isparta, Konya, Kütahya, Manisa, Tokat ve Uşak şeklindedir (İpek 2011).



Şekil 2.2 Türkiye’de Haşhaş Ekimi Yapılan Yerler (TMO 2018).

2.3 Haşhaştan Faydalanan Şekilleri

Haşhaşın en önemli iki ürününden birisi bünyesinde çeşitli alkaloidleri bulunduran kuru haldeki kapsülleri, bir diğeri ise yağ eldesi veya yemeklerde kullanılan tohumlarıdır. Haşhaş, bu iki ürünü sayesinde ülkemizde rekabet gücü yüksek ve yüksek gelire sahip kültür bitkilerimizden biridir (İpek 2011).

Haşhaş tohumları sarı, gri – mavi, çiğ kahve, beyaz ve pembe gibi çeşitli renklerde olabilir. Haşhaş tohumunun içerdiği % 45 – 54 yağ ve % 20 – 30 protein oranı en önemli özelliğidir. Tohumun iki farklı kullanımı bulunmaktadır. Bunlardan biri ekmeklerde ve ezilerek hamur işlerinde geleneksel gıda amaçlı kullanımıdır. Diğeri ise tohumun içeriğinde bulunan yağın tohumun sıkılması ile yağ olarak mutfakta ve gıda sanayisinde kullanımıdır (Kahraman 2011). Elde edilen haşhaş yağında bulunan yağ asitlerinin oranı Çizelge 2.2’de verilmiştir (İnan vd. 2016).

Haşhaşın devlet kontrolünde tarımı 1933 yılında başlamıştır ve 1971 yılına kadar çıkarılan kanun ve yönetmeliklerle üretilmeye devam edilmiştir. 1971 yılına gelindiğinde

ise BM tarafından haşhaş tarımı Türkiye’de yasaklanmıştır. 1974 yılında tekrar haşhaş tarımına izin verilmiş ancak haşhaş kapsülünün çizilmesi ve afyon elde edilmesi yasaklanmıştır. 1974 yılından sonra ülkemizde afyon üretimi yapılmamış ancak haşhaş kapsülü üretimine başlanmıştır. (Atalay 2004). Çizim yasağı sonrasında elde edilen haşhaş kapsüllerinin işlenmesi sonucu doğrudan morfin üretimine geçilmek üzere çalışmalara başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kapsülleri işlemek üzere 1976 yılında temeli atılan ve 1981 yılında üretime geçen Afyonkarahisar ili Bolvadin ilçesinde Afyon Alkaloidleri Fabrikası (AAF) kurulmuştur (Soyalp 1996).

Çizelge 2.2 Haşhaş Yağının İçerisinde Bulunan Yağ Asitleri ve Oranları (İnan vd. 2016).

Yağ Asitleri	Palmitik	Palmitoleik	Stearik	Oleik	Linoleik	Linolenik
%	11	0.4	1.9	15	71.3	0.4

2.4 Afyonun Tanımı

Afyon kelimesi, Almanca, İngilizce ve Fransızca da “opium” olarak, Çince “a fu yung” olarak geçmektedir. Latince de “succus papaveris” olarak geçtiği bilinmektedir. Yunanlılar haşhaşın sıvısına “mekanion” demişlerdir. Yunanca da opium kelimesi opos (özsuyu) kökünden türetilmiştir. Farsça da ise afiyumun uyku kelimesinden geldiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.3 Afyon Sakızı (İnt.Kyn.2).

Haşhaş bitkisinin yeşil halde iken özel bir bıçak yardımıyla çizilmesi sonucunda çıkan sütun havayla temas ettikten sonra katılaştığı belirlenmiştir. Haşhaş kapsülünün dış yüzeyinin kesilmesi sonucu elde edilen lateks veya sakıza “afyon sakızı” denir ve eroinin

gizli üretiminin başlangıç malzemesidir (Şekil 2.3). Afyon sakızının tadının acı ve kokusunun ise keskin ve hoş olmayan bir kokuya sahip olduğu bilinmektedir. Afyon sakızının % 10 morfin, % 5 kodein, % 6 narkotin (noskapin) oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir (Gezer 2015, Marciano vd.2018).

Afyon; halüsinasyon, zindelik ve sakinlik hissi yaşanmasına engel olan ağrıları giderme özelliğine sahiptir. Bu özelliğinin yanı sıra en çok suistimale uğrayan alkaloiddir (Chalise 2015).

2.5 Alkaloid Tanımı ve Sınıflandırılması

Almancada alkaloide, Fransızcada alcaloide ve İngilizcede ise alkaloid olarak bilinmektedir. İlk kez 1805 yılında morfinin bazı karakterinde olduğunu gösteren Saturner'den sonra Meissner tarafından “alkaloid” ismi önerilmiştir. Alkaloid kelimesi alkali benzeri (alkalimsi) anlamına gelmektedir. Kimyasal adlandırılması yapısında bulunan amin grubundan dolayı sonuna “-in” eki getirilerek yapılır (Önmez 2007).

Alkaloidlerin sınıflandırılması üç farklı şekilde yapılmaktadır. Bunlar;

- Bulundukları bitkilere göre ise biyolojik sınıflandırma
- Hayvansal organizmalardaki etkilerine göre ise fizyolojik sınıflandırma
- Molekül yapılarına göre ise kimyasal sınıflandırma

şeklinde yapılmaktadır. Kimyacılar için kullanımı en uygun sınıflandırma kimyasal sınıflandırmadır (Küçük 1996).

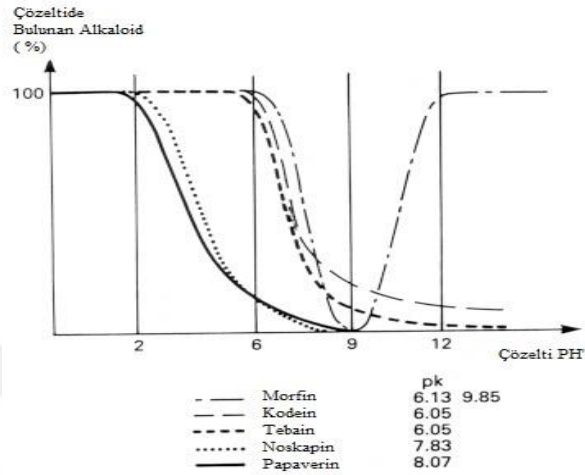
Dünyada alkaloidler genellikle üç şekilde elde edilir. Bunlar;

- a) Afyon sakızından üretilen alkaloidler
- b) Haşhaş bitkisinden üretilen alkaloidler
- c) Kimyasal reaksiyonla türevleri elde edilen alkaloidler

Bu üretimlerin öncüleri Knoll (1887), E.Merck ve Boehringer (1945)'dir. İlk iki üretimin temelini katı – sıvı ve sıvı – sıvı ekstraksiyonları oluştururken alkaloidler çöktürme işlemiyle üretilmiştir. Bu çalışmalarda; morfin ve kodeinin bazik, noskapin ve

papaverinin zayıf bazik özelliği kullanılmıştır. Ayrıca, alkaloidlerin tuz yapılarının suda iyi çözünür olması özelliğinden faydalanılmıştır (Bryant 1987).

Alkaloidlerin pH'a bağlı olarak çözünürlüğü Şekil 2.4'te verilmiştir.



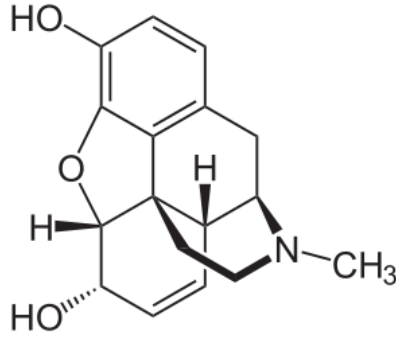
Şekil 2.4 Afyon Alkaloidlerinin Ayrılmaları için Özelliklerini Gösterir pH - Çözünürlük Diyagramı (Bryant 1987).

2.6 Başlıca Alkaloidler ve Özellikleri

2.6.1 Morfin

Morfin 1804 yılında Seguin tarafından keşfedilmiş ve afyondan eldesi 1806 yılında Alman kimyacı F.W.A. Sertürner tarafından yapılmıştır. Afyondan morfini ayırmak için amonyak içerikli bir eriyik kullanmıştır. Yapmış olduğu hayvan deneyleri sonucunda ise bulduğu maddenin uyku etkisi verdiğini bulmuş ve Yunan mitolojisinde bulunan uyku tanrısından esinlenerek “morfin” adını vermiştir (Gezer 2015).

Morfinin kapalı formülü $C_{17}H_{19}O_3N$ olup molekül ağırlığı 285,33 g/mol'dür. Erime noktası 254 °C'dir. Adlandırılması; Windholz ve arkadaşları tarafından 7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil morfinan-3,6-diol olarak yapılmıştır. Kısa adları morphium, morphia ve morphina olarak verilmektedir (Küçük 1996). Morfinin kimyasal yapısı Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Şekil 2.5 Morfinin Kimyasal Yapısı (İnt.Kyn.3).

Morfin renksiz ve kokusuzdur. Morfinin uyuşturucu etkisi olduğu bilinmekte olup; ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Ağrı kesici özelliğini beyin korteksinde bulunan ağrı merkezini uyuşturmakla yapmaktadır. Ancak çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Bunlardan bazıları bulantı, kusma şeklindedir. Artan dozlarda bağımlılık yapma riski bulunmaktadır. Solunum sistemine baskı yapmasının yanı sıra sinir sistemi depresörüdür. Mallinckrodt Inc. USA firması tarafından öldürücü dozun yaklaşık 120 – 250 mg olduğu açıklanmıştır (Arslan vd. 2008, Küçük 1996).

Morfin asitlerde ve alkalilerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. Morfinin bazı çözücülerle yapılan çözünürlük çalışması sonucu Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.3 Morfinin Bazı Çözücülerdeki Çözünürlüğü (g/L) (Küçük 1996).

Çözelti	Su	Sıcak Su	Etil Alkol	Kaynar Etil Alkol	Kloroform	Eter	Amil Alkol	Metanol	Benzen
g/L	0.2	0.91	4.76	10.2	0.82	0.16	8.72	10	0.11

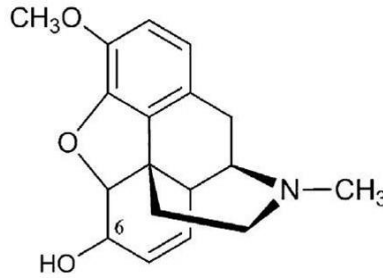
Morfin başka alkaloid türevlerine dönüşmeden veya dönüştürülmeden de çeşitli türevleri bulunmaktadır. Bunlardan bazıları apomorfin, dihidromorfin ve normorfin şeklindedir (Şekil 2.6) (Küçük 1996).



Şekil 2.6 Morfinin Türevleri (Küçük 1996).

2.6.2 Kodein

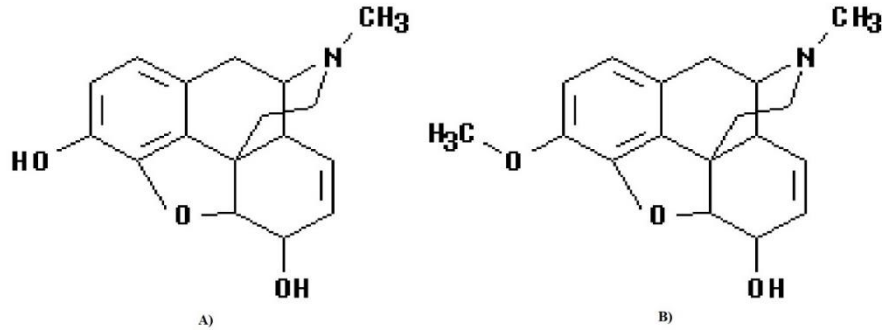
Fransızcada codeine, Yunancada kodeia, kodeinum, kodeina, metilmorfin, morfin 3-metil eter, Morfin monometil eter isimlerine ve 7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-ol / (5,6 α)-7,8-Didehidro-4,5-epoksi-3-metoksi-17 metilmorfinan-6-ol yapısal ismine sahiptir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Kodeinin Kimyasal Yapısı (Önen 2017).

Molekülün kapalı formülü $C_{18}H_{21}NO_3$ şeklinde gösterilebilir. 1832 yılında Fransız kimyager Pierre – Jean Robiquet tarafından bulunmuştur (İmer 2013, Gezer 2015). Beyaz – renksiz kristaller ya da toz halde bulunur (Arslan vd. 2008). Molekül ağırlığı 297.37 g/mol'dür (Çakır 2007). Erime noktası 154 °C'dir (Önmez 2007).

Kodein % 3 oranıyla haşhaş kapsülünde bulunan alkaloidler içerisinde morfinden (% 8 – 15) sonra en baskın alkaloiddir. Kodein haşhaş kapsülünden doğal olarak ya da sıklıkla morfinin metillenmesi ile sentetik olarak da elde edilmektedir (Şekil 2.8) (Aşçıoğlu vd. 2013). Morfinin metillenmesi sonucu elde kodeinin analjezik (ağrı kesici) etkisi ve bağımlılık yapıcı etkinliği önemli ölçüde azaltmakta fakat antitussif (öksürük dindirici) etkisi az miktarda azalmaktadır (Çakır 2007).



Şekil 2.8 Morfinden Kodeine Geçişte Molekül Yapısındaki Değişim A) Morfin B) Kodein (İmer 2013).

Kodein antitussif, analjezik ve antidiyareik (ishal önleyici) özellikleri sebebiyle tıpta yaygın olarak tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bağımlılık yapma özelliği morfine göre az olan kodein aspirin, parasetamol ve ibuprofen gibi diğer ağrı kesici maddelere katılarak daha kuvvetli bir etki için kullanımı da mümkündür (Önen 2017). Analjezik olarak tek başına kodeinin kullanımının etkili olması için 30 – 60 mg dozunda kullanılması gerekmektedir. Kodeinin öksürük dindirici olarak kullanımı kodein fosfattan hazırlanan şuruplarla olmaktadır. Kullanan kişinin merkezi sinir sistemine etki ederek öksürük refleksini ortadan kaldırmaktadır (Uygun 2013).

1 gram kodeini çözmek için gerekli olan bazı çözücü hacimleri Çizelge 2.4’te verilmiştir. Kodein tabloda verilen kimyasallara ek olarak metanol ve derişik asitte çözünür bir maddedir.

Çizelge 2.4 1 gram Kodeini Çözmek için Gerekli Olan Bazı Çözücü Miktarları (mL) (Uygun 2013).

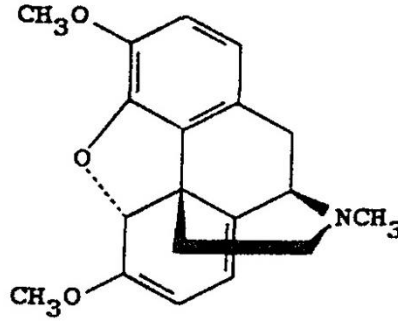
Çözeltili	Su	Etil Alkol	Benzen	Eter	Kloroform
mL	120	2	13	18	0.5

Baz kodeinin suda çözünmemesi nedeniyle parental veya oral olarak kullanmakta olan preparatların hazırlanmasında suda kolaylıkla çözünebilen kodein fosfat veya kodein sülfat tuzları kullanılır (Aşçıoğlu vd. 2013).

2.6.3 Tebain

1835 yılında Thiboumery tarafından bulunmuştur. Tebain ismini eskiden afyon ihracatıyla bilinen Mısır şehri Teb'den almıştır. Önceleri morfinin bir türevi olarak zannedilmesi nedeniyle “Paramorfin” denilmiştir (Gezer 2015, Arslan vd. 2008).

Tebainin kapalı formülü $C_{19}H_{21}O_3N$ olup molekül ağırlığı 311,37 g/mol'dür. Erime noktası 193 °C'dir (Önmez 2007). 6,7,8,14-Tetradehidro-4,5 α -epoksi-3,6dimetoksi-17-metil morfinan yapısal ismine sahiptir (Şekil 2.9) (Küçük 1996).



Şekil 2.9 Tebainin Kimyasal Yapısı (Küçük 1996).

Haşhaş kapsülünde tebain % 0.1 – 2 arasındaki oranlarda bulunmaktadır. Tebain büyük öneme sahip birçok alkaloidin biyosentezi için öncü olarak kullanılmaktadır. Kodeinon türevi olup ve kodeinin sentezi için kullanılır (İnal 2015). Toksik etkiye sahip olmasından dolayı tıbbi kullanımı olmayıp yarı sentetik türevlerinin analjezik, antitussif ve sedatif (sakinleştirici) özelliklere sahip olmaları nedeniyle kullanım alanları geniştir (Pamir 2010). Kodeine olan talebin artması nedeniyle kodein üretiminin hammaddesi olarak kullanımı artmaya başlamıştır (Gezer 2015).

1 gram tebaini çözmek için gerekli olan bazı çözücü hacimleri Çizelge 2.5'te verilmiştir.

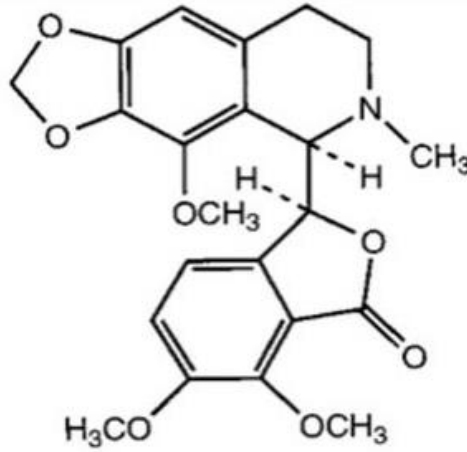
Çizelge 2.5 1 gram Tebaini Çözmek için Gerekli Olan Bazı Çözücü Miktarları (mL) (Gezer 2015).

Çözücü	Su	Sıcak Etıl Alkol	Kloroform	Eter	Benzen
mL	1460	15	13	200	25

2.6.4 Noskapin

Fransız eczacı Pierre-Jean Robiquet tarafından haşhaştan kodein ile beraber 1817 yılında keşfedilmiştir. Noskapin eskiden narkotin, anarkotin veya gnoskapin isimleriyle de adlandırılmıştır (Ergüven 2009).

Kapalı formülü $C_{22}H_{23}NO_7$ olup molekül ağırlığı 413,421 g/mol ve erime noktası 176 °C'dir. Adlandırılması ise (3S)-6,7-dimetoksi-3-[(5R)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoksi-6-metil-1,3-dioksolo (4,5-g) izokonolin-5-il]-1 (3H) izobenzofuranon şeklindedir (Demirci 2016). Noskapinin kimyasal yapısı Şekil 2.10'da verilmiştir.



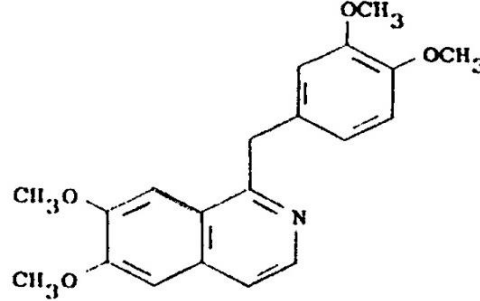
Şekil 2.10 Noskapinin Kimyasal Yapısı (Demirci 2016).

Morfin gibi bağımlılık yapmaz. Analjezik, toksik ve uyuşturucu özellikleri yoktur. Antitussif etkisinden dolayı tuz veya baz hallerinde kullanılır (Arslan vd. 2008). Noskapinin antitussif özelliğinden farklı olarak bazı kanser tiplerinin (mürin lenfoma, mesane kanseri, servikal kanser vb.) etkisi üzerine çalışmalar yapılmış ve çalışma sonucunda noskapinin etkili olduğu belirlenmiştir (Ergüven 2009).

2.6.5 Papaverin

1848 yılında Merck tarafından bulunmuştur. Fransızcada papaverine diye bilinmektedir (Gezer 2015). 6,7-dimetoksi-1 veratril izokinolin bilimsel olarak adlandırılmasıdır (Şekil 2.11) (Önmez 2007). Kapalı formülü $C_{20}H_{21}O_4N$ şeklindedir. Molekül ağırlığı 339.38

g/mol ve erime noktası 147 °C'dir (Küçük 1996). Haşhaş kapsülünde % 0.5 – 1 oranında papaverin bulunmaktadır (Gezer 2015).



Şekil 2.11 Papaverinin Kimyasal Yapısı (Gezer 2015).

Papaverinin uyuşturucu özelliği bulunmamaktadır (Özgen 2007). Medikal amaçlı kullanılabilir ve sentetik olarak da üretimi yapılabilmektedir (Önmez 2007). İdrar söktürücü ilaçlarla kullanımında damar genişletici ve tansiyon düşürücü etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Gezer 2015). Morfin ve kodeinden farklı olarak merkezi sinir sistemine değil, çevresindeki çizgisiz kaslara etki etmektedir. Düz kasların gevşemesine yardımcı olur ve kas spazmını çözer (Arslan vd. 2008).

2.7 Ekstraksiyon

Çözeltilerden veya katı karışımlarından bir maddeyi ayırmak veya çözünen istenmeyen safsızlıkları karışımlardan uzaklaştırmak olarak tanımlanır. Kimyada saflaştırma yöntemi olarak bilinmesine rağmen, aslında ayırma yöntemidir (Gezer 2015).

Ekstraksiyon dağılma temeline dayanmaktadır. Karışmayan A ve B fazları, çözünen maddenin her iki fazdaki konsantrasyonu C_A ve C_B olduğunda $K = C_A / C_B$ 'dir. K sabiti dağılma katsayısıdır. Organik maddelerle genellikle organik çözücülerde daha çok çözünmesi nedeniyle organik maddeleri sulu fazdan çekmek için organik çözücüler kullanılmaktadır. Ekstraksiyondaki amaç organik maddeyi ayırmanın yanında daha az çözücü harcamaktır (Önmez 2007).

Ekstraksiyon işlemi dört farklı şekilde yapılabilmektedir (Gezer 2015):

- Çözeltilerden Yapılanlar
- Kimyasal Etkileşime Dayanan
- Sürekli Çekmeye Dayanan Katı – Sıvı
- Katılardan Yapılan Ekstraksiyonlar

Bu ekstraksiyon çeşitlerinin yanı sıra son yıllarda gelişen teknolojiye bağlı olarak yeni ekstraksiyon yöntemleri de mevcuttur. Bunlardan bazıları şunlardır:

- Soxhlet Ekstraksiyonu
- Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu
- Mikrodalga Ekstraksiyonu
- Ultrasonik (Ses Dalgaları) Ekstraksiyonu

2.7.1 Çözeltilerden Yapılan Ekstraksiyonlar

Birbiri içerisinde çözünmeyen iki sıvının karıştırılarak bir sıvı içerisinde bulunan maddelerin diğer sıvıya geçirilmesi ile yapılan ekstraksiyon işlemidir. Organik maddeler çoğunlukla sudaki çözünürlüklerine oranla organik çözücülerde daha fazla çözünürler. Bu durumdan faydalanan organik maddeleri sulu çözeltilerin içerisinde organik çözücülerle çekmek mümkündür (Yalçın 2004).

2.7.2 Kimyasal Etkileşmeye Dayanan Ekstraksiyonlar

Bu ekstraksiyon türünde ayrılacak madde ile ekstraksiyon yapılacak çözelti arasında bir kimyasal reaksiyon gerçekleşmektedir. Bu işlem genellikle karışımları bileşenlerine ayırmak veya organik maddeleri safsızlıklardan arındırmak için uygulanmaktadır. Ekstraksiyon işleminin temeli, asit ve bazdan meydana gelen tuzun organik faz içerisinde çözünmemesine ve suda çözünmesine dayandırılmıştır (Gezer 2015).

2.7.3 Sürekli Çekmeye Dayanan Katı – Sıvı Ekstraksiyonları

Organik maddelerin suda organik çözücülerden daha çok çözündüklerinde veya katı fazda bulunduklarında organik çözücülerde az miktarda çözündüklerinde sürekli ekstraksiyon işlemi uygulanmaktadır. Böylelikle daha az çözücü kullanımıyla çözünürlük organik çözücülerin aleyhine olmasına rağmen fazla miktarlarda madde kazanımı mümkün olabilmektedir. Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, iki çözücünün birbiriyle karışmaması gerekmektedir (Yalçın 2004).

2.7.4 Katılardan Yapılan Ekstraksiyonlar

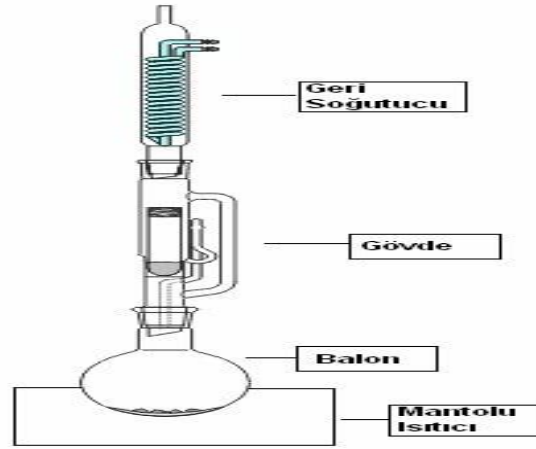
Ham halde bulunan katının uygun çözücü yardımıyla belirli şartlarda işleme tabi tutulmasıyla yapılan ayırma işlemidir. Bu ekstraksiyonda, bir çözücü yardımıyla etken madde veya maddelerin çekilerek ayrılması kastedilmektedir. Katıların içerisinde bulunan etken maddeler hücre içerisinde bulunur. Etken maddenin çözücü içine atılmasıyla çözücü difüzyon ile hücre içerisine girer ve etken maddeyi çözer, hücrenin gerilmesi sonucunda hücre çeperinin bütünlüğü bozulmasıyla ekstraksiyon işlemi yapılır (Gezer 2015).

2.7.5 Soxhlet Ekstraksiyonu

Soxhlet ekstraktörü; 1879'da Fransız von Soxhlet tarafından katı bir maddenin yağını ekstrakte etmek için icat edilmiştir (Gezer 2015). Soxhlet metodu, bir katı maddenin sıcak çözücü yardımıyla ekstraksiyonunda kullanılmaktadır (Gültepe 2013). Soxhlet düzeneği balon, gövde ve geri soğutucu parçalarından oluşmaktadır (Şekil 2.12) (Önmez 2007).

Ekstraksiyon sırasında buharlaşan çözücü yoğunlaştırıcıdan geçerek katı maddenin üzerine gelir ve maddenin içinde bulunan yağ çözmeye başlar. Çözücü miktarı gövdede sifon yüksekliğine geldiğinde sifon kendi kendine çözeltiyi ve ekstrakte edilen yağ balona aktarır. Bu sifon döngüsü katı madde içerisinde bulunan tüm yağ ekstrakte edilene kadar kendiliğinden tekrar eder. Bu işlemin devam etmemesi durumunda yağ

ekstraksiyonun tamamlandığını düşünerek işlemleri sonlandırırız (Gültepe 2013).



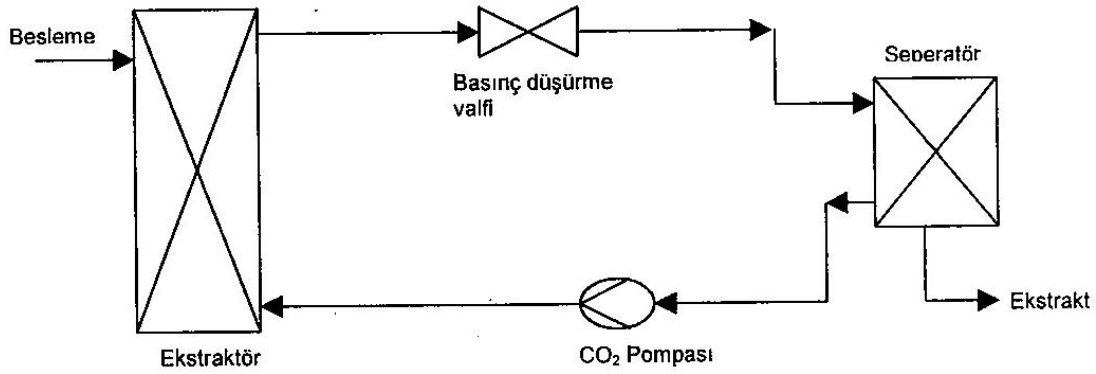
Şekil 2.12 Soxhlet Düzeneği (Önmez 2007).

2.7.6 Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu

Süperkritik akışkan, kendi kritik sıcaklığından fazla ısıtılan ve kendi kritik basıncı üzerinde basınç uygulanan bir madde, karışım veya element olarak ifade edilmektedir (Büyüktuncel 2012).

Süperkritik akışkan ekstraksiyonu prosesi, bir maddenin süperkritik şartlar altında bir akışkan içinde çözünmesi ve devamında basıncın azaltılmasıyla ürünün akışkandan ayrılması şeklinde bilinmektedir. Basıncın azalmasına bağlı olarak çözünen maddenin veya elementin süperkritik fazdaki çözünürlüğü de azalmakta ve ayrılma gerçekleşmektedir. Süperkritik akışkan ekstraksiyonu için genel proses akım şeması Şekil 2.13'te verilmiştir.

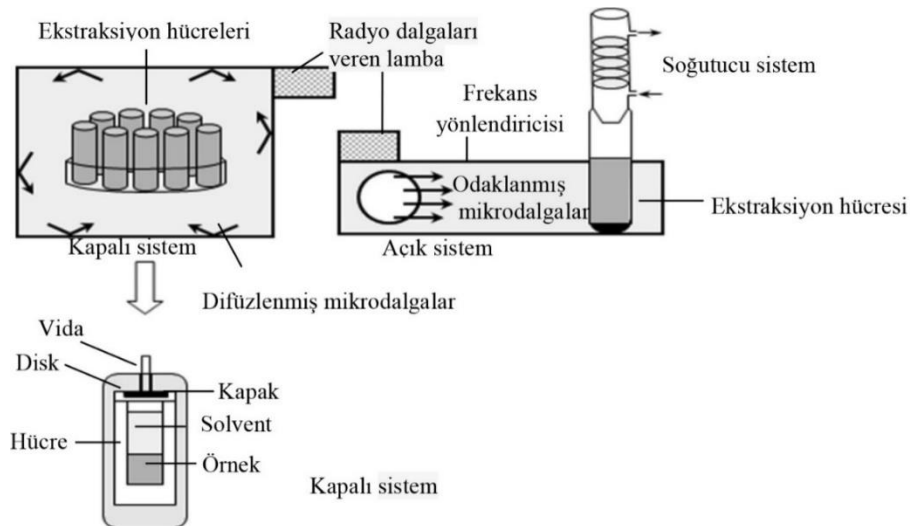
Süperkritik karbon dioksitin (CO_2) yüksek basınç pompasından ekstraktöre beslemesi yapılır. CO_2 içeren ekstrakt basınç düşürücü valften geçirilerek separatöre beslenir. Basıncı düşürülen ekstrakt separatörden dışarı atılır. Ekstraktan ayrılan CO_2 'in ekstraktöre yeniden besleme yapılmak üzere separatörden çıkması sağlanır (Çolak ve Yülek 2003). Süperkritik CO_2 ekstraksiyonu endüstride kahveden kafein eldesi, narenciye yağı eldesi, gıdalardan zararlı maddelerin uzaklaştırılması gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Yaman ve Kuleaşan 2016).



Şekil 2.13 Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu Prosesi Akım Şeması (Çolak ve Yülek 2003).

2.7.7 Mikrodalga Ekstraksiyonu

Mikrodalgalar 300 – 30000 MHz frekans aralığındaki elektromanyetik dalgalardır. Isıtmanın temel prensibi, iyonların iletimi ve dipol rotasyonu vasıtasıyla mikrodalganın üzerine direkt etki etmesine dayanmaktadır. İyonik iletim, bir manyetik alan içerisinde iyonların elektroforetik uzaklaşmasını belirtirken, dipol rotasyonu ise uygulanan manyetik alan etkisiyle dipollerin yeniden düzenlenmesini ifade etmektedir. Çözeltinin içerisinde meydana gelen iyon akımına karşı direnci ısınmayla sonuçlanır ve çözelti ısınır (Yaman ve Kuleaşan 2016). Mikrodalga prosesine ait genel proses akım şeması Şekil 2.14'te verilmektedir.



Şekil 2.14 Mikrodalga Ekstraksiyonu Proses Akım Şeması (Büyüktuncel 2012).

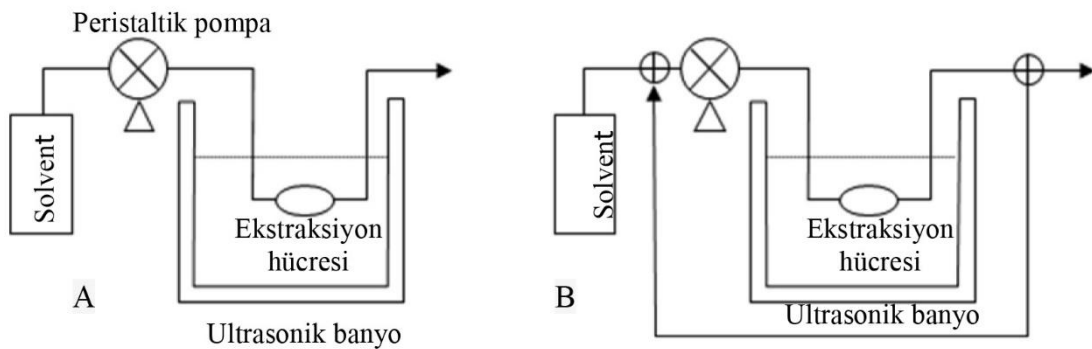
İşlem süresinin kısaltılması ve daha az miktarda çözücü kullanılan ekstraksiyon türüdür.

Bu teknikte sıcaklık artışıyla birlikte belirli aralıklarla soğutma yapılır. Mikrodalga enerjisini geçiren çözücüler kullanıldığında çözücüye verilen enerjinin tamamı numune tarafından absorblanır. Hücrenin içerisinde bulunan suyun bu enerjiyi absorblamasıyla ısınan hücrenin duvarının çatlaması ile hücre içeriği çözücü içerisinde çözünür. Geleneksel yöntemlerden farklı olarak sıcaklık aktarımı iletimle olmaz ve buna bağlı olarak numunenin hepsi aynı anda ısınır (Gültepe 2013).

2.7.8 Ultrasonik (Ses Dalgaları) Ekstraksiyon

Örneğe 20 kHz'ten fazla frekanslarla akustik titreşimler uygulanır. Bu titreşimler sıvının içerisinde geçtiği zaman kavitasyon (boşluk oluşturma) oluşturur. Ultrasonik enerjinin oluşturduğu kavitasyon olarak bilinen bu etki sıvı ortamda fazla sayıda ufak kabarcıklar üretir ve katıların mekanik sarılmasına bağlı olarak partiküllerin kopması sağlanır. Ultrasonik ekstraksiyon sırasında ses dalgaları (ultrasonik) hücre duvarına etki ederek bileşenlerin ayrılmasına imkân verdiği belirlenmiştir (Gezer 2015).

Ultrasonik ekstraksiyon taze çözücünün sürekli olarak örneğe gönderildiği artan analit transferi olan bir açık sistem veya ekstraktın seyrelmesini engelleyen çözücünün yeniden sisteme verildiği bir kapalı sistem olarak iki farklı şekilde kullanılabilir (Şekil 2.15) (Büyüktuncel 2012).



Şekil 2.15 Ultrasonik Proses Akım Şeması A) Açık Sistem B) Kapalı Sistem (Büyüktuncel 2012).

Ultrason teknolojisinde açığa çıkarılan enerji hızlı bir şekilde gıdanın bütününe yayılırken kütle transferi de aynı anda hızlı şekilde meydana gelir. Molekülerde meydana gelen titreşim sonucunda üniform ısı enerjisi açığa çıkar (Yaman ve Kuleaşan 2016).

Ses dalgaları ekstraksiyonu, hem katı hem de sıvı örneklerin hazırlanmasında kullanılır. Karı örneklerin ekstraksiyonu, digesyonu ve bulamaç oluşumunu destekler. Sıvı örneklerde ise, sıvı – sıvı ekstraksiyonu, homezinasyonu veya emülsiyon haline getirmeyi destekler (Büyüktuncel 2012).



3. MATERYAL ve METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar

Bu araştırmada, Merck'in analitik ürünleri kullanılmıştır ve kullanılan analitik ürünlerin formül ve yüzdeleri Çizelge 3.1'de verilmiştir. Ekstraksiyon yapılan ana çözelti olan butanol – toluen çözeltisi AAF içerisinde bulunan sıvı – sıvı ekstraksiyonu biriminden temin edilmiştir. Ekstraksiyon öncesinde, sırasında, sonrasında ve ara basamaklardaki kodein çözünürlüğünü takip etmek için Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) cihazında analizi yapılmak üzere hazırlanan çözeltilerin hazırlanmasında distile su kullanılmıştır.

Çizelge 3.1 Kullanılan Kimyasallar.

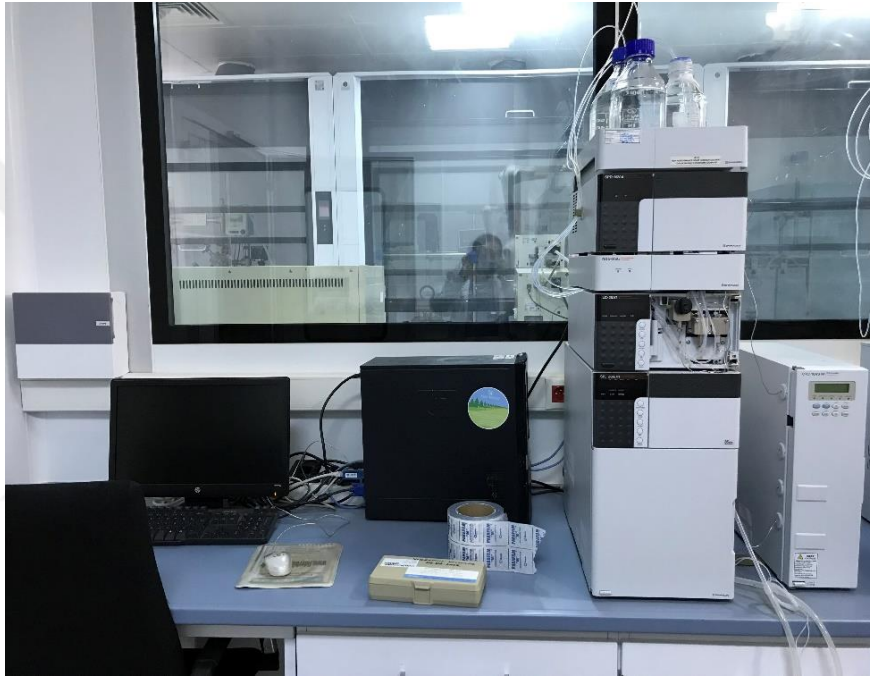
Kimyasalın Adı	Formülü	Yüzdesi (%)
Toluen	C ₇ H ₈	≥ 99.9
Sodyum Hidroksit	NaOH	≥ 97.0
Kloroform	CHCl ₃	≥ 99.8
Asetik Asit	CH ₃ COOH	100.0
Hidrobromik Asit	HBr	≥ 47.0 – 49.0
Amonyum Hidroksit	NH ₄ OH	25.0
Orto-Fosforik Asit	H ₃ PO ₄	≥ 85.0
Etanol	C ₂ H ₅ OH	≥ 92.6 – 95.2

3.1.2 Kullanılan Cihazlar

3.1.2.1 Ekstraksiyon İşlemleri Sırasında Kullanılan Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

Ekstraksiyon öncesinde, sırasında, son ürün olarak kodein fosfat elde etme işlemlerinin süzme işlemleri sonrasında likörlerinde kalan kodein miktarlarını belirlemek için AAF

Araştırma Geliştirme (AR – GE) Laboratuvarında bulunan *SHIMADZU* markasının *CBM-20Alite* modeli olan HPLC’de *AAFKAPSUL2016* metodu kullanılmıştır (Resim 3.1). *AAFKAPSUL2016* metodunda mobil faz A olarak 1 L suda 1 mL tetra fenil anilinin (TFA) çözünmesiyle hazırlanan çözelti ve mobil faz B olarak ise 1 L asetonitrilde 1 mL TFA’ın çözünmesiyle hazırlanmış olan çözelti kullanılmaktadır. Metodun toplam uzunluğu 21 dakikadır. Cihazda kullanılan kolon ise Phenomenez C₁₈ 100 x 4.6 mm Kinetex 2.6 µ kullanılmıştır.



Şekil 3.1 Shimadzu Marka Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC).

3.1.2.2 Son Ürün Olarak Elde Edilen Kodein Fosfatın Farmakopik Analizi Sırasında Kullanılan Cihazlar

Çalışma sonucunda elde edilen kodein fosfatın British (European) Farmakopiye (BP / EP) uygunluk analizi AAF Kalite Kontrol Laboratuvarına yaptırılmıştır. British Farmakopiye göre kodein fosfatın farmakopik analizi sırasında aşağıdaki cihazlar kullanılmıştır (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2 Farmakopik Analizler Sırasında Yapılan Analizler ile Kullanılan Cihazların Marka ve Modeli.

Analizler	Cihazların Markası	Cihazların Modeli
Ultraviyole – Görünür Absorpsiyon Spektrometre Analizi (UV – VIS) (Şekil 3.2 - a)	<i>Perkin Elmer</i>	<i>Lambda 35</i>
Kızıl Ötesi Absorpsiyon Spektrometre Analizi (IR) (Şekil 3.2 - b)	<i>Spektrum BX</i>	<i>LR64912C</i>
Erime Noktası Analizi (Şekil 3.2 - c)	<i>Buchi</i>	<i>M-565</i>
Renk Değişimi Analizi		
Nem Analizi (Şekil 3.2 - d)	<i>Binder</i>	<i>FD Serisi</i>
pH Analizi (Şekil 3.2 - e)	<i>Mettler Toledo</i>	<i>Seven Excellence</i>
Muhteva Miktarı Analizi (Şekil 3.2 - f)	<i>Krüß Optronic</i>	<i>Zeuss</i>
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi HPLC (Şekil 3.2 - g)	<i>Agilent Technologies</i>	<i>1260 Infinity</i>



(a)



(b)

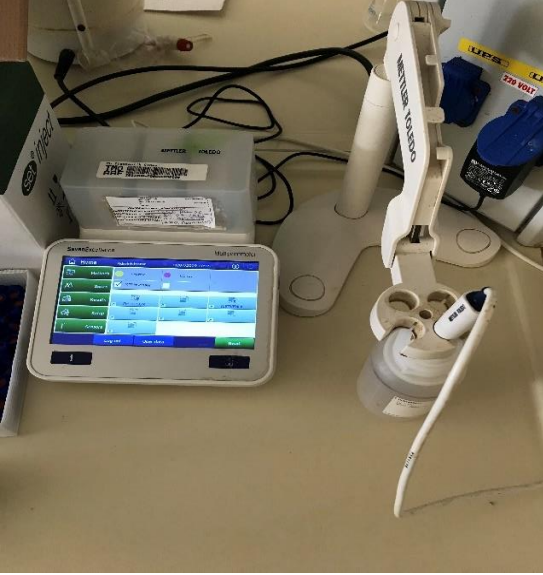
Şekil 3.2 a) UV-VIS b) IR c) Erime Noktası Tayini Cihazı d) Etüv e) pH Metre f) Muhteva Miktarı Tayini Cihazı g) HPLC.



(c)



(d)

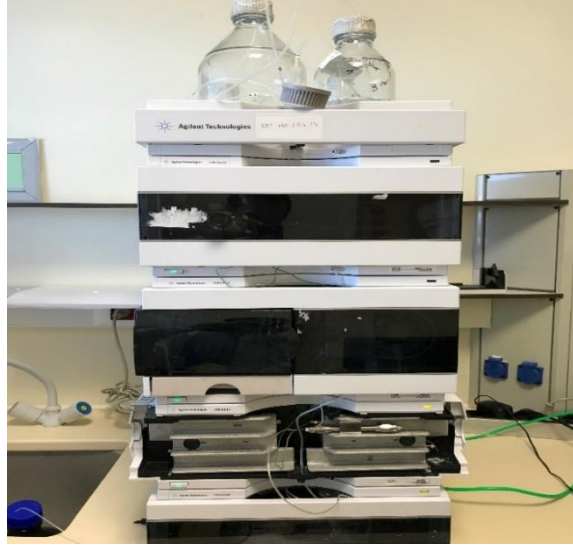


(e)



(f)

Şekil 3.2(Devam) a) UV-VIS b) IR c) Erime Noktası Tayini Cihazı d) Etüv e) pH Metre f) Muhteva Miktarı Tayini Cihazı g) HPLC.



(g)

Şekil 3.2(Devam) a) UV-VIS b) IR c) Erime Noktası Tayini Cihazı d) Etüv e) pH Metre f) Muhteva Miktarı Tayini Cihazı g) HPLC.

3.2 Metot

Bu çalışmada, laboratuvar ortamında manyetik karıştırma ile beher içerisinde ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır. Faz ayrımını yapmak içinde ayırma hunisi kullanılmıştır. Bunun nedeni ise AAF Ekstraksiyon biriminde sıvı – sıvı ekstraksiyonu ekstraktörlerle yapıldığı için çalışmanın sisteme entegre edilmek istenmesi sırasında engel ile karşılaşmamaktır.

3.2.1 Atık Butanol – Toluen Çözeltisinden Kodeinin Geri Kazanımı

Geri kazanımda kullanılacak asidin belirlenmesi ve sonrasında çalışmanın yapılacağı pH'ın belirlenmesi için 2,5 L atık butanol – tolue ile 600 mL 0,1 M'lık asit çözeltileri kullanılarak ekstraksiyon ve devamında ayırma hunisi yardımıyla fazların ayrılması işlemleri yapılmıştır (Tek kademe ekstraksiyon). Asit çözeltisinin ve pH'ın belirlenmesi sonrasında ekstraksiyon işleminin yapılacağı kademe sayısının belirlenmesi için tek kademe ekstraksiyon işlemi yukarıda belirtildiği gibi yapılırken, çift kademe ekstraksiyon işlemi için 2,5 L atık butanol – tolue ile toplamda 600 mL asit çözeltisi 300 mL – 300 mL olarak ikiye ayrılarak ekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Her ekstraksiyon işlemi sonrasında 300 mL'lik çözeltiler birleştirilir. Daha sonra yeni 2,5 L butanol – tolue

çözeltilisi için birleştirilen asit çözeltisi yeniden ikiye ayrılarak ekstraksiyona devam edilir. Ekstraksiyon işlemlerinde toplamda 11 adet 2,5 L atık butanol – tolüen çözeltisi kullanılmıştır ve yapılan her 11 ekstraksiyon çalışmasına 1’den başlayarak çalışma numarası verilmiştir. Yapılan ekstraksiyon işlemlerinin yüzde (%) verim hesabı Denklem 3.1’de verilmiştir:

$$\% Verim = \frac{\text{Ekstraksiyon Sonrası Toplam Su Fazına Alınan Kodein Miktarı}}{\text{Ekstraksiyon Öncesi Alınması Gereken Kodein Miktarı}} \times 100 \quad (3.1)$$

Elde edilen kodeinin türevlerine dönüşümündeki % verim hesabı Denklem 3.2’de verilmiştir.

$$\% Verim = \frac{\text{Elde Edilen Kodein Türevinin Miktarı}}{\text{Elde Edilmesi Gereken Kodein Türevinin Miktarı}} \times 100 \quad (3.2)$$

11 adet ekstraksiyon işlemi tamamlandığında başlangıçta 600 mL olan fosforik asit çözeltisi miktarı 850 – 1000 mL’ye ulaşmıştır. Bunun sebebi ise atık butanol – tolüen çözeltisi içerisinde bulunan suyun fosforik asit çözeltisine geçmesidir. Örnek deneysel çalışma raporu EK 1’de ve deneysel çalışmanın akış diyagramı EK 2’de verilmiştir.

3.2.1.1 Ekstraksiyon İşleminde Kullanılacak Asit Çözeltisinin Belirlenmesi

Atık butanol – tolüen çözeltisinden kodeinin ekstraksiyon işlemi ile su fazına alınması sırasında kullanılacak asit çözeltisinin belirlenmesi için 600 mL 0.1 M sülfürik asit (H_2SO_4), 0.1 M fosforik asit (H_3PO_4) ve 0.1 M hidroklorik asit (HCl) çözeltileriyle ekstraksiyon yapılmıştır. En yüksek verim H_3PO_4 ’te elde edilmiştir.

3.2.1.2 Ekstraksiyon İşleminin Uygulanacağı pH Değerinin Belirlenmesi

Ekstraksiyon sırasında kullanılacak asit çözeltisi olarak belirlenen 0.1 M H_3PO_4 çözeltisi ile yapılacak ekstraksiyon işleminde en yüksek verimin elde edilebileceği pH değerini belirlemek için pH 1.5, 3.0 ve 5.0’da ekstraksiyon işlemleri yapılmıştır. En iyi verimin elde edildiği pH 1.5 ekstraksiyon işlemlerinde kullanılacaktır.

3.2.1.3 Ekstraksiyon İşleminin Kademe Sayısının Belirlenmesi

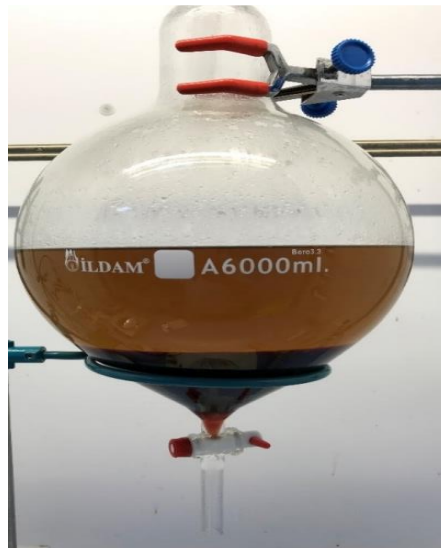
Ekstraksiyon işleminden en yüksek verimin elde edebilmesi için ekstraksiyon işlemi tek ve çift kademe yapılmıştır. En iyi verim çift kademe elde edilmiştir. Kademe işleminin ayrıntısı 3.2.1’de verilmiştir.

3.2.2 Belirlenen Optimum Şartlarda Kodeinin Geri Kazanımı

Atık butanol – toluen çözeltisinden kodeinin ekstraksiyon işlemi için belirlenen optimum koşullar şu şekildedir; 0.1 M H_3PO_4 çözeltisi ile pH 1.5’te çift kademe ekstraksiyon işlemidir.

3.2.2.1 Atık Kodeinin Su Fazına Alınması

2.5 L atık butanol – toluen fazı ile toplamda 600 mL olan 0.1 M H_3PO_4 çözeltisi 300 – 300 mL olarak iki eşit parçaya ayrılarak toplamda 1/4 oranında karıştırılmıştır. Bu çözelti 40 °C’ye ısıtıldıktan sonra 20 dakika karıştırma işlemi yapılmıştır. Isıtma işlemine başlamadan önce karışımın pH’ı % 85’lik orto-fosforik asit ile 1.5 ± 0.1 olacak şekilde ayarlanmıştır. Isıtma ve karıştırmanın tamamlanmasıyla karışım ayırma hunisine alınarak yaklaşık 5 dk bekletildikten sonra su fazı, butanol – toluen fazından ayrılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Butanol – Toluene Fazı ile 0.1 M H_3PO_4 Çözeltisinin Ekstraksiyonu Sonrası Faz Ayrımı.

Ayrılan organik faza aynı işlem tekrar uygulanmıştır.

Her iki ekstraksiyondan alınan su fazları birleştirilerek karıştırılmıştır ve pH'ı 1.5 ± 0.1 değilse % 85'lik orto-fosforik asit ile ayarlanmıştır. pH'ı ayarlanan su fazı eşit hacimde ikiye ayrılmıştır.

Yeni 2.5 L butanol – tolüen çözeltisi ile önce ayrılan su fazının yarısı için daha sonra diğer yarısı için yukarıdaki işlemler yapılmıştır.

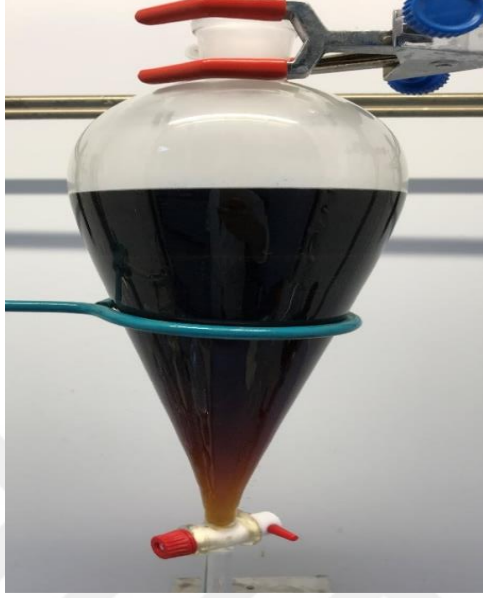
Toplam su fazında bulunan kodein konsantrasyonu ≈ 150 g/L'ye ulaşana kadar ekstraksiyon ve ayırma işlemlerine devam edilmiştir. Toplam kodein konsantrasyonunun 150 g/L'ye ulaşmasının beklenmesinin nedeni AAF Derive ünitesinde kodeinin morfinden sentezlenmesi işlemi sırasında kullanılan miktar olmasıdır.

Ekstraksiyon işlemleri sırasında başlangıçta kullanılan butanol – tolüen fazında bulunan, ekstraksiyon sonrasında su fazına geçen ve butanol – tolüen fazında kalan kodein miktarını belirlemek için AAF AR – GE Laboratuvarında bulunan HPLC cihazında 1. , 6. ve 11. ekstraksiyon öncesinde ve sonrasında numuneler alınarak analiz yapılmıştır. Analiz sonucunda en son toplam kodein miktarının su fazında istenilen düzeye ulaşması durumunda ekstraksiyon işlemi sonlandırılmıştır. Toplam su fazı pH'ı $\approx 1.5 \pm 0.1$ değilse gerekli % 85'lik orto-fosforik asit ilavesi yapılarak pH ayarlanması yapılmıştır.

3.2.2.2 Su Fazında Bulunan Kodeinin Tolüen Fazına Alınması

Ekstraksiyon işlemi sonucunda elde edilen pH'ı $\approx 1.5 \pm 0.1$ olan su fazı, yani fosforik asit içerisinde çözülmüş kodein çözeltisinin pH'ı % 35'lik sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisiyle 12.2 ± 0.2 olacak şekilde ayarlanmıştır. Su fazındaki kodeinin tolüen fazına alınması sırasında 1000 mL tolüen çözeltisi 500 – 250 – 250 mL'lik kısımlara ayrılarak ekstraksiyon işlemleri yapılmıştır. 1000 mL tolüen kullanılmasının nedeni, su fazı ile 1/1 oranında tolüen kullanılmak istenmesidir. Bu oran derive biriminin kodein üretim prosedüründe uygulanan orandır. NaOH çözeltisinin karışım içerisinde kristaller oluşturmasını engellemek için ekstraksiyon sıcaklığı olarak yaklaşık 60 °C belirlenmiştir.

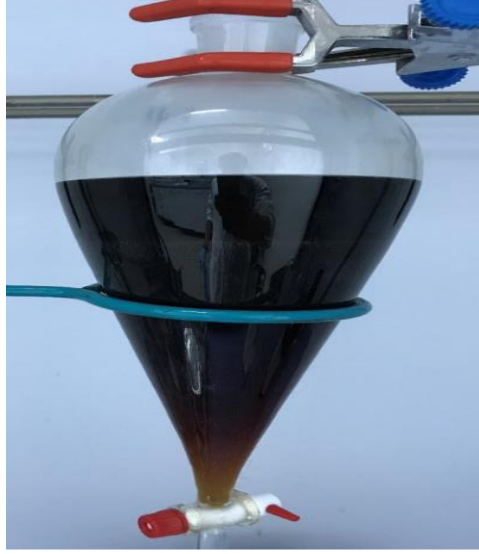
Her bir ekstraksiyon sonrası toluen fazları ayırma hunisi kullanılarak su fazından ayrılmıştır. 2. ve 3. ekstraksiyon sonrasında su fazından numune alınarak kalan kodein miktarını takip etmek için analiz edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Su Fazının Toluen Fazı ile Ekstraksiyonu Sonrasında Faz Ayrımı.

3.2.2.3 Toluendeki Kodeinin Asetik Asit Fazına Alınması ve Kirliliklerden Arındırılması

Susuz asetik asit ile % 11,5'lik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Bu yüzde değeri AAF derive biriminin kodein üretim prosedürüne uygun olması için seçilmiştir. Hazırlanan 350 mL çözelti toluen fazının hacimce yaklaşık 1/3'ü kadar olup, 3 eşit hacme ayrılmıştır ve içerisinde kodein bulunan toluen fazı ile 60 °C'de 3 kez ekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Toluen fazında kodein kalma ihtimaline karşı yaklaşık 50 mL saf suyla da ekstraksiyon işlemi yapıp ve her bir ekstraksiyon sonrası asit fazları ayırma hunisi kullanılarak alınmıştır (Şekil 3.5). 3. asetik asit çözeltisi ile ve 50 mL saf su ile yapılan ekstraksiyon işlemi sonrasında toluen fazında kalan kodein miktarını belirlemek için numune alınarak analiz edilmiştir.



Şekil 3.5 Toluen Fazının Asetik Asit Fazı ile Ekstraksiyonu Sonrası Faz Ayrımı.

Elde edilen kodein asetat çözeltisi içerisinde istenmeyen safsızlıkların bulunma ihtimaline karşı toplam kodein asetat fazının hacimce 1/6'sı kadar kloroform kullanılarak ekstraksiyon ve ayırma hunisi yardımıyla kloroform fazının kodein asetatından ayrılması işlemi yapılmıştır. Çözelti içerisinde bulunabilecek kloroformun tamamen uzaklaştırılması için kodein asetat çözeltisine yaklaşık 1 saat süreyle 85 °C'de ısıtma işlemi yapılmıştır. Sıcaklığın istenilen değere ulaşması sonucunda çözeltiye yaklaşık 1,5 gram aktif karbon ilave edilerek ve 5 dakika süreyle karıştırmaya devam edilmiştir. Karıştırma sonrasında çözeltiye, fimasel ve adi süzgeç kâğıdıyla hazırlanan süzme düzeneğinden süzme işlemi yapılmıştır.

3.2.2.4 Kodein Asetatın Kodein Bromüre Dönüştürülmesi

Safsızlıklarından arındırılan kodein asetat çözeltisine pH'ı 1,50 değerine ulaşana kadar hidrobromik asit (HBr) ilavesi yapılmıştır. Kodein bromür sıcaklığın 65 °C'ye gelmesiyle çökmeye başlamıştır ve 10 °C'ye düşene kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Sıcaklık 20 °C'ye düşmesinden sonra buz banyosunda sıcaklığın 10 °C'ye düşmesi sağlanmıştır ve adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapılmıştır (Şekil 3.6). Süzme işlemi sonrasında süzüntüden numune alınarak analiz edilmiş ve kodein bromüre dönüşmemiş olan kodein miktarı belirlenmiştir.



Şekil 3.6 Kodein Bromürün Süzme İşlemi.

3.2.2.5 Kodein Bromürün Kodein Baz I'e Dönüştürülmesi

Nemli kodein bromür behere alınarak üzerine toplam hacim 800 mL olana kadar saf su ilave edilerek tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Çözeltiye pH değeri 12,50'e ulaşana kadar damla damla % 35'lik NaOH çözeltisi ilave edilerek yaklaşık 2 saat süreyle karıştırma işlemi yapılmıştır. Daha sonra adi süzgeç kâğıdı yardımıyla süzme işlemi yapılmıştır (Şekil 3.7). Süzme işlemi sonrasında süzüntüden numune alınarak analiz edilerek kodein baz I'e dönüşmemiş olan kodein miktarı belirlenmiştir.



Şekil 3.7 Kodein Baz I'in Süzme İşlemi.

3.2.2.6 Kodein Baz I'in Kodein Baz II'ye Dönüştürülmesi

Nemli kodein baz I behere alınarak toplam hacmi 800 mL'ye ulaşana kadar saf su ilavesi yapılmıştır. Saf su ilavesi sonrasında karışım yaklaşık 50 °C'ye ısıtılmıştır. pH değeri 5,20'ye ulaşana kadar damla damla susuz asetik asit ilave edilerek kodein baz I'in tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Çözeltiye 1,5 gram aktif karbon ilavesi yapılarak 5 dakika ısıtma ve karıştırma yapılmıştır. Fimasel ve adi süzgeç kâğıdı yardımıyla çözelti süzülerek dönüşümler sırasında meydana gelebilecek safsızlıklar uzaklaştırılmıştır. Daha sonra çözeltinin pH'ı 9,50 olana kadar damla damla NH_3 ilave edilmiştir ve kodein baz I'in kodein baz II'ye dönüşümü sağlanmıştır. NH_3 ilavesi sonrasında sıcaklık 10 °C'ye düşene kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Sıcaklığın 20 °C'ye düşmesi sonrasında karıştırma işlemine buz banyosunda devam edilerek sıcaklık 10 °C'ye ulaşıldıktan sonra adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapılmıştır (Şekil 3.8). Süzme işlemi sonrasında süzüntüden numune alınarak analiz edilerek kodein baz II'ye dönüşmemiş olan kodein miktarı belirlenmiştir.



Şekil 3.8 Nemli Kodein Baz II.

3.2.2.7 Kodein Baz II'nin Son Ürün Olan Kodein Fosfat 'a Dönüştürülmesi

Nemli kodein baz II etüvde 40 °C'de 3 saat süreyle kurutulmuş ve sonrasında kodein baz II öğütülmüştür. Öğütülen bazın nem değeri belirlenmiş ve kodein fosfat dönüşümü için

gerekli olan % 85,7'lik orto-fosforik asit (H_3PO_4) miktarı hesaplanmıştır.

Kodein baz II % 90'lık etil alkol çözeltisinde çözülerek 45 °C'ye ısıtılarak çözeltiye yaklaşık 2,0 gr aktif karbon ilavesi yapılarak 5 dakika karıştırma işlemine devam edilmiştir. Fimasel ve adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapılmıştır. Çözeltiye hesaplama sonucunda tartılarak alınan % 85,7'lik orto-fosforik asit damla damla ilave edilmiştir. Karışımın sıcaklığı 20 °C'ye düşene kadar oda sıcaklığında karıştırma işlemine devam edilmiş ve devamında buz banyosunda sıcaklık 10 °C'ye ulaşana kadar karıştırılmıştır. Sıcaklığın istenilen düzeye gelmesi sonrasında adi süzgeç kâğıdıyla kodein fosfat süzölmüştür. Süzme işlemi sonrasında kodein fosfat bileşimine % 90'lık 10 °C sıcaklıktaki 50 mL etil alkol çözeltisiyle son kez yıkama işlemi uygulanmıştır. Nemli kodein fosfat etüvde 40 °C'de 3 saat süreyle kurutularak kuru kodein fosfat elde edilmiştir (Şekil 3.9). Süzme işlemi sonrasında süzöntüden numune alınarak analiz edilmiş ve kodein fosfata dönüşmemiş olan kodein miktarı belirlenmiştir.



Şekil 3.9 Kuru Kodein Fosfat.

3.2.2.8 Son Ürün Olarak Elde Edilen Kodein Fosfatın British Farmacopoeia'ya Uygunluk Parametreleri

British Farmacopoeia'ya göre kodein fosfatın uygunluğu için gerekli olan analizler ve analizlerin uygunluk parametreleri Çizelge 3.3 'te verilmiştir (İnt.Kyn.4).

Çizelge 3.3 *British Pharmacopoeia* (BP)'ya göre Kodein Fosfatın Kabul Edilebilirlik Parametreleri (İnt.Kyn. 4).

Analizler	Uygunluk Parametresi
UV – VIS	250 – 350 nm (max. 284 nm)
IR	
Erime Noktası	155 – 159 °C
Renk Değişimi	Önce Mavi Daha Sonra Kırmızı
% Nem	% 1.5 – 3.0
pH	4.0 – 5.0
% Muhteva	98.5 – 101.0
Safsızlıklar	max. % 1.5

Çizelge 3.3'te belirtilen safsızlıkların limit değerleri Çizelge 3.4'te verilmiştir.

Çizelge 3.4 Kodein Fosfat İçerisinde Bulunması Muhtemel Safsızlıklar ve Safsızlıkların Limit Değerleri (İnt.Kyn.4).

Safsızlıklar	Safsızlıkların Kodları	Limit Değerleri (max. %)
Metil Kodein	A	1.0
Morfin	B	0.15
Kodein Dimer	C	0.2
(3-O-(Kodein-2-il)Morfin)	D	0.2
4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil- 7,8-didehidromorfinan-6α, 10- diol	E	0.2
4,5α-epoksi-3-metoksi-17-metil- 7,8-didehidromorfinan-6α, 14- diol	F	0.15
Tebain	G	0.15
Norkodein	H	0.25
Kodeinon	I	0.15
Tespit Edilemeyen Safsızlıklar		0.10

4. BULGULAR

4.1 Ekstraksiyon İşlemi için En İyi Parametrelerin Belirlenmesi

4.1.2 Ekstraksiyon İşleminde Kullanılacak Asidin Belirlenmesi

Çalışmanın bu kısmında ekstraksiyon işleminde kullanılacak olan asidin belirlenmesi amacıyla 0.1 M H_2SO_4 , 0.1 M H_3PO_4 ve 0.1 M HCl çözeltileriyle yapılan ekstraksiyonların, başlangıcında atık butanol – toluen fazında bulunan kodein miktarı (A), ekstraksiyon sonrasında su fazına alınan kodein miktarı (B) ve butanol – toluen fazında kalan kodein miktarı (C) analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Numuneler 1. ve 6. ekstraksiyonların öncesi ve sonrasında alınmıştır.

Çizelge 4.1 Asidin Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.

0.1 M Asit Çözeltisi	Ekstraksiyon Sayısı	A (g/L)	B (g/L)	C (g/L)	% Verim
H_2SO_4	1	1.109	3.121	0.109	56.3
	6	1.083	16.042	0.137	55.0
H_3PO_4	1	2.237	16.482	0.417	81.4
	6	4.425	70.079	0.746	82.5
HCl	1	3.818	12.583	1.100	71.2
	6	1.222	39.525	1.728	67.8

* Ekstraksiyonlar tek kademede yapılmıştır.

Analiz sonuçlarını incelediğimizde % 82.5 ile en yüksek verime sahip olan 0.1 M H_3PO_4 çözeltisi butanol – toluen çözeltisi ile ekstraksiyon işleminde kullanılacak asit olarak belirlenmiştir.

4.1.1 Ekstraksiyon İşleminin Uygulanacağı pH’ın Belirlenmesi

Ekstraksiyon işlemlerinde kullanılmak üzere belirlenen 0.1 M H_3PO_4 çözeltisi ile en yüksek verimin elde edileceği pH değerini bulmak için pH 1.5, 3.0 ve 5.0’da ekstraksiyon işlemleri yapılmıştır. Yapılan ekstraksiyonların başlangıcında A sonrasında ise B ve C

numuneleri analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 pH’ın Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.

pH	Ekstraksiyon Sayısı	A (g/L)	B (g/L)	C (g/L)	Verim (%)
1.50	1	4.248	14.676	0.175	93.96
	6	4.248	59.691	0.338	
3.00	1	2.041	0.505	1.94	6.75
	6	2.411	4.585	2.206	
5.00	1	4.469	19.528	0.713	60,33
	6	4.349	83.495	2.785	

* Ekstraksiyonlar tek kademede yapılmıştır.

Çizelge 4.2’de verilmiş olan ekstraksiyon verimleri incelendiğinde pH 5.0’da su fazına alınan kodein miktarının en fazla olduğu görülmektedir, fakat butanol – toluen fazından alınamayan kodein miktarları da buna bağlı olarak artış göstermektedir. Bu durumda yüzde verimin düşüş göstermesine neden olmaktadır. Bu yüzden pH 1.50’de yapılan ekstraksiyon işlemlerinin en yüksek verimle gerçekleşmiş olması nedeniyle ekstraksiyon işlemlerinin yapılacağı pH değeri 1.50 olarak belirlenmiştir.

4.1.3 Ekstraksiyon İşleminin Kademe Sayısının Belirlenmesi

0,1 M H₃PO₄ çözeltisiyle pH 1.50’de yapılacak olan ekstraksiyon işleminin kademe sayısının tek mi çift mi olacağı konusunda yapılan ekstraksiyonların başlangıcında A sonrasında ise B ve C numuneleri analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Yapılan çalışmaların yüzdesel verimlerini kıyasladığımızda % 95.1 ile en yüksek verime sahip olan çift kademe ekstraksiyon işlemi yapılmasına karar verilmiştir.

Çizelge 4.3 Kademe Sayısının Belirlenmesi Sırasında Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.

Ekstraksiyon Sayısı	A (g/L)	Kademe Sayısı	B (g/L)	C (g/L)	Verim (%)
1	2.237	Tek	16.482	0.417	82.5
6	4.425	Tek	70.079	0.746	
1	4.248	Çift (1.1)	28.651	0.175	95.1
1		Çift (1.2)	0.701	0.150	
6	4.248	Çift (6.1)	61.291	0.338	
6		Çift (6.2)	58.091	0.283	

4.2 Atık Butanol – Toluen Çözeltilisinden Kodeinin Geri Kazanımında Alınan Numunelerin Analiz Sonuçları

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda belirlenen en uygun parametrelere bağlı olarak sıvı – sıvı ekstraksiyon atığı olan butanol – toluen fazından elde edilen kodein son ürün olarak BP'ye göre kodein fosfata dönüştürülmüştür. Yapılan 11 adet ekstraksiyon çalışması sonucunda elde edilen kodein fosfatlardan 3 tanesinin BP'ye uygun olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmaların analiz sonuçları kodeinin;

- Su fazına alınması (Fosforik asit fazı)
- Toluen fazına alınması
- Asetik asit ile kodein asetata dönüştürülmesi
- Kodein bromüre dönüştürülmesi
- Kodein baz I'e dönüştürülmesi
- Kodein baz II'ye dönüştürülmesi
- Kodein fosfata dönüştürülmesi

şeklinde aşağıda verilmiştir.

4.2.1 Kodeinin Su Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analiz Sonuçları

Yapılan ekstraksiyonların başlangıcında A, ekstraksiyon sonrasında B ve C numuneleri analiz edilmiştir. Bu çalışma sırasında amaç organik fazda bulunan kodeinin su fazına yani asit fazına alınması işlemidir. BP'ye uygun olarak kodein fosfata dönüştürülen 3 adet

ekstraksiyondaki atık butanol – toluen fazındaki kodeinin su fazına alınması sırasında elde edilen analiz sonuçları Çizelge 4.4’te verilmiştir.

Çizelge 4.4 Butanol – Toluene Fazında Bulunan Kodeinin 0.1 M H₃PO₄ Çözeltisi ile Ekstraksiyonunda Alınan Numunelerin HPLC Analiz Sonuçları.

	1			2			3		
Ekstraksiyon	A	B*	C	A	B*	C	A	B*	C
Sayısı	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)	(g/L)
1	4.248	14.676	0.150	4.339	17.5	0.160	4.388	17.075	0.102
6	4.248	59.691	0.283	4.485	94.842	0.408	4.338	81.635	0.406
11	4.085	112.669	0.500	4.194	133.627	0.484	4.108	132.836	0.462

* B= Ekstraksiyon çift kademe olarak yapıldığı için ortalama değer olarak verilmiştir.

Ekstraksiyon çalışmalarının su fazına alınan kodein miktarlarına göre ortalama verimi % 97.4 olarak hesaplanmıştır. Her bir ekstraksiyon çalışması için verim değerleri Çizelge 4.5’te verilmiştir.

Çizelge 4.5 Ekstraksiyon Çalışmalarının Verimi.

	1	2	3	Ortalama
% Verim	97.7	95.2	99.4	97.4

4.2.2 Su Fazına Alınan Kodeinin Toluene Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları

Bölüm 3.2.2.2’de verilen ekstraksiyon işlemleri sırasında 2. ve 3. ekstraksiyonlardan sonra su fazından toluene fazına alınamayan kodein miktarlarını belirlemek için alınan numuneler analiz edilmiştir. Çizelge 4.6’da ekstraksiyon işlemleri öncesinde su fazlarında bulunan ve su fazlarının toluene ile ekstraksiyonu sonrasında su fazından alınamayan kodein miktarları verilmiştir.

Ekstraksiyon işlemleri sonucunda su fazında bulunan kodeinin sırasıyla % 73, % 98.6 ve % 92.8’lik kısmı toluene fazına alınmıştır.

Çizelge 4.6 Kodeinin Toluen Fazına Alınması Sırasında Su Fazında Kalan Kodein Miktarları (g/L).

Ekstraksiyon Sayısı	Su Fazındaki Başlangıç Kodein Miktarları	2	3
1	112.669	0.295	0.272
2	133.627	0.053	0.014
3	132.836	0.082	0.072

4.2.3 Toluen Fazında Bulunan Kodeinin Asetik Asit Fazına Alınması Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları

Bölüm 3.2.2.3'te verilen ekstraksiyon işlemleri sırasında 3. ekstraksiyonundan ve 4. ekstraksiyon olan distile su ile ekstraksiyonundan sonra toluen fazından su fazına alınamayan kodein miktarlarının belirlenmesi için toluen fazlarından alınan numuneler analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 4.7 Toluen Fazının Asetik Asit Çözeltilisi ile Ekstraksiyonu Sonrasında Toluen Fazında Kalan Kodein Miktarları (g/L).

Ekstraksiyon Sayısı	Toluen Fazındaki Başlangıç Kodein Miktarları	3	4
1	107.304	0.363	0.118
2	113.569	0.085	0.051
3	116.824	0.110	0.099

Ekstraksiyon işlemleri sonucunda toluen fazında bulunan kodeinin sırasıyla % 88.2, % 94.9 ve % 90.1'lik kısmı asetik asit fazına alınmıştır.

4.2.4 Kodein Asetatın Son Ürün Kodein Fosfata Dönüştürülmesi Sırasında Alınan Numunelerin Analizlerin Sonuçları

Kodein asetat halinden bulunan kodeinin kodein bromüre dönüştürülmesi sırasında kodein bromüre dönüşmeyen kodeinin miktarının belirlenmesi için kodein bromür süzuntüsünden alınan numuneler analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.8'de verilmiştir.

Kodein bromür halinde bulunan kodeinin kodein baz I dönüştürülmesi sırasında kodein baz I dönüşmeyen kodeinin miktarının belirlenmesi için kodein baz I süzöntüsünden alınan numune analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Kodein baz I halinden bulunan kodeinin kodein baz II’ye dönüştürülmesi sırasında kodein baz II’ye dönüşmeyen kodeinin miktarının belirlenmesi için kodein baz II süzöntüsünden alınan numuneler analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Kodein baz II halinden bulunan kodeinin kodein fosfata dönüştürülmesi sırasında kodein fosfata dönüşmeyen kodeinin miktarının belirlenmesi için kodein fosfat süzöntüsünden alınan numuneler analiz edilmiştir. Analiz sonuçları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8 Kodein Dönüşümleri Sırasında Süzöntülerde Kalan Kodein Miktarları (g/L).

Numune	1	2	3
Kodein Bromür Süzöntüsü	8.264	7.306	10.042
Kodein Baz I Süzöntüsü	9.105	7.661	7.111
Kodein Baz II Süzöntüsü	7.749	8.879	8.378
Kodein Fosfat Süzöntüsü	3.957	7.613	4.551

Kodeine bu dönüşümlerin yapılmasının nedeni; kodeinin satışının yaygın olarak kodein baz II ve kodein fosfat şeklinde yapılmasıdır. Çalışmamızda yapılan bu dönüşümler AAF Derive biriminin reçetesine göre BP’ye uygun olarak yapılmıştır. AAF Derive biriminde yapılan bu dönüşümler sırasında sıvıda dönüşmeden kalan kodeinin geri kazanımının yapılması için bir sonraki üretime ilgili basamaklardan yeniden dâhil edilmektedir.

4.2.5 Son Ürün Olarak Elde Edilen Kodein Fosfata Yapılan Farmakopik Analiz Sonuçları

Elde edilen son ürün olan kodein fosfatın ilaç hammaddesi olarak satışının ve kullanımının olabilmesi için *British Pharmacopoeia*’ya uygun olması gerekmektedir. Bunun için son ürünün BP’ye uygunluğunun kontrolü AAF Kalite Kontrol Laboratuvarında yaptırılmıştır. Yapılan analizlere göre hazırlanmış olan Analiz Sertifikaları yapılan üretim numaralarına göre sırasıyla Çizelge 4.9, 4.10 ve 4.11’de verilmiştir.

Çizelge 4.9 1 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.

TESTLER	BP (EP) 9.4 ÖZELLİKLERİ	SONUÇLAR
Görünüm	Beyaz ya da küçük renksiz kristal toz	OLUMLU
Çözünürlük	Suda çözünür, % 96'lık etanolde az veya çok az çözünür	OLUMLU
A. UV	284 nm spesifik absorpsiyon maksimum	36.254
Absorpsiyonu	38 (kuru maddede)	
B. IR	BP (EP)'de kodeinin referans spektrumu ile karşılaştırma	OLUMLU
Absorpsiyonu		
C. Erime Noktası	155 – 159 °C	156.8
D. Renk Değişimi	10 mg kodein fosfata 1 mL H ₂ SO ₄ ve 0.05 mL FeCl ₂ çözeltisi eklenerek su banyosunda ısıtılır. Mavi renk gözlenir. 0.05 mL HNO ₃ eklenir. Renk kırmızıya dönüşür.	OLUMLU
E. Kurutma Kaybı	105 °C'deki etüvde 1.000 g ürünün kaybı % 1.5 – 3.0 arasında olmalı	% 2.14
F. Fosfatlar	S çözeltisi fosfatlar ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
G. Alkaloidler	S çözeltisi alkaloidler ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
pH	S çözeltisi için 4.0 – 5.0	4.093
Spesifik Optik Rotasyon	-98 ile -102 arasında olmalı (kuru madde)	-101.52°
İlişkili Maddeler	Safsızlık A > % 1.0	% 0.166
	Safsızlık B ve E'nin toplamı > % 0.4	% 0.036
	Safsızlık C > % 0.2	% 0.011
	Safsızlık D > % 0.2	% 0.000
	Belirtilmemiş	
	Safsızlıklar (Her biri için) > % 0.1	% 0.068
	A hariç Safsızlıkların Toplamı > % 1.0	% 0.391
Sülfatlar	maksimum % 0.1	OLUMLU
Muhteva	% 98.5 – 101.0 (kuru madde)	% 100.388

Çizelge 4.10 2 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.

TESTLER	BP (EP) 9.4 ÖZELLİKLERİ	SONUÇLAR
Görünüm	Beyaz ya da küçük renksiz kristal toz	OLUMLU
Çözünürlük	Suda çözünür, % 96'lık etanolde az veya çok az çözünür	OLUMLU
A. UV Absorpsiyonu	284 nm spesifik absorbans maksimum 38 (kuru maddede)	36.437
B. IR Absorpsiyonu	BP (EP)'de kodeinin referans spektrumu ile karşılaştırma	OLUMLU
C. Erime Noktası	155 – 159 °C	157
D. Renk Değişimi	10 mg kodein fosfata 1 mL H ₂ SO ₄ ve 0.05 mL FeCl ₂ çözeltisi eklenerek su banyosunda ısıtılır. Mavi renk gözlenir. 0.05 mL HNO ₃ eklenir. Renk kırmızıya dönüşür.	OLUMLU
E. Kurutma Kaybı	105 °C'deki etüvde 1,000 g ürünün kaybı % 1.5 – 3.0 arasında olmalı	% 2.19
F. Fosfatlar	S çözeltisi fosfatlar ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
G. Alkaloidler	S çözeltisi alkaloidler ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
pH	S çözeltisi için 4.0 – 5.0	4.432
Spesifik Optik Rotasyon	-98 ile -102 arasında olmalı (kuru madde)	-98.95°
İlişkili Maddeler	Safsızlık A > % 1.0	% 0.192
	Safsızlık B ve E'nin toplamı > % 0.4	% 0.041
	Safsızlık C > % 0.2	% 0.000
	Safsızlık D > % 0.2	% 0.000
	Belirtilmemiş	
	Safsızlıklar (Her biri için) > % 0.1	% 0.059
	A hariç Safsızlıkların Toplamı > % 1.0	% 0.220
Sülfatlar	maksimum % 0.1	OLUMLU
Muhteva	% 98.5 – 101,0 (kuru madde)	% 99.368

Çizelge 4.11 3 nolu Kodein Fosfatın Analiz Sertifikası.

TESTLER	BP (EP) 9.4 ÖZELLİKLERİ	SONUÇLAR
Görünüm	Beyaz ya da küçük renksiz kristal toz	OLUMLU
Çözünürlük	Suda çözünür, % 96'lık etanolde az veya çok az çözünür	OLUMLU
A. UV Absorpsiyonu	284 nm spesifik absorbans maksimum 38 (kuru maddede)	36.893
B. IR Absorpsiyonu	BP (EP)'de kodeinin referans spektrumu ile karşılaştırma	OLUMLU
C. Erime Noktası	155 – 159 °C	157.1
D. Renk Değişimi	10 mg kodein fosfata 1 mL H ₂ SO ₄ ve 0.05 mL FeCl ₂ çözeltisi eklenerek su banyosunda ısıtılır. Mavi renk gözlenir. 0.05 mL HNO ₃ eklenir. Renk kırmızıya dönüşür.	OLUMLU
E. Kurutma Kaybı	105 °C'deki etüvde 1,000 g ürünün kaybı % 1.5 – 3.0 arasında olmalı	% 2.31
F. Fosfatlar	S çözeltisi fosfatlar ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
G. Alkaloidler	S çözeltisi alkaloidler ile reaksiyon vermeli	OLUMLU
pH	S çözeltisi için 4.0 – 5.0	4.338
Spesifik Optik Rotasyon	-98 ile -102 arasında olmalı (kuru madde)	-98.11°
İlişkili Maddeler	Safsızlık A > % 1.0	% 0.081
	Safsızlık B ve E'nin toplamı > % 0.4	% 0.014
	Safsızlık C > % 0.2	% 0.005
	Safsızlık D > % 0.2	% 0.008
	Belirtilmemiş	
	Safsızlıklar (Her biri için) > % 0.1	% 0.012
	A hariç Safsızlıkların Toplamı > % 1.0	% 0.182
Sülfatlar	maksimum % 0.1	OLUMLU
Muhteva	% 98.5 – 101.0 (kuru madde)	% 99.049

Yapılan analizler elde edilen kodein fosfatların % muhteva, pH, % nem ve % safsızlıklar bakımından BP'ye uygun olduğunu göstermektedir. Bu kodein fosfatların sırasıyla % muhtevaları 100.388, 99.368 ve 99.049, pH değerleri 4.093, 4.432 ve 4.338, % nem değerleri 2.14, 2.19 ve 2.31 ve % toplam safsızlıkları ise 0.557, 0.412 ve 0.263 olarak belirlenmiştir. Bu değerler kodeinin varlığını ve kodein fosfatını uygunluğunu belirlemek için yapılırken diğer analizler ise kodeinin varlığını doğrulamak için yapılmıştır.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gerçekleştirilen bu çalışmada kodein, sentetik veya yarı sentetik olarak elde edilmesinden farklı olarak doğrudan haşhaş kapsülünden organik olarak elde edilmiştir. Literatürde bu çalışmada elde edilen kodein Concentrated Poppy Straw - Codeine (CPS – C) olarak adlandırılmaktadır (CPS – C, Haşhaş Bitkisinden Elde Edilen Konsantre Kodein).

Çalışmada öncelikle kullanılan asit çözeltisini belirlemek için 0,1 M'lık H_2SO_4 , H_3PO_4 ve HCl çözeltileri ile ekstraksiyonlar yapılmıştır. Ekstraksiyonlar sonucunda en yüksek verim 0,1 M H_3PO_4 çözeltisinden % 82,5 olarak elde edilmiştir.

0,1 M H_3PO_4 çözeltisi ile yapılan ekstraksiyondan en yüksek verimin elde edileceği pH'ı belirlemek için 1.5, 3.0 ve 5.0 pH değerlerinde ekstraksiyonlar yapılmıştır. Ekstraksiyonlar sonucunda pH 1.5'te en yüksek verim % 94 olarak elde edilmiştir.

0,1 M H_3PO_4 çözeltisi ile pH 1.5'te yapılan ekstraksiyon işleminde kademe sayısının verime etkisini incelemek için tek ve çift kademe olarak ekstraksiyon işlemi yapılmıştır. Ekstraksiyonlar sonucunda tek kademeli ekstraksiyon verimi % 82.5 olurken çift kademeli ekstraksiyon verimi % 95.1 olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda en uygun parametreler, 0,1 M H_3PO_4 çözeltisi, pH değeri 1.5 ve çift kademeli ekstraksiyon olarak belirlenmiştir. Bu parametreler kullanılarak yapılan çalışmalarda 8 adet kodein fosfat eldesi gerçekleştirilmiştir. Bu ürünlerin ilaç hammaddesi olarak satışının ve kullanımına uygun olduğunun belirlenmesi için BP'ye göre analizleri AAF Kalite Kontrol Laboratuvarında yaptırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda gerçekleştirilen 8 adet çalışmanın 3 tanesinden elde edilen ürünün BP'ye uygun olduğu belirlenmiştir. BP'ye uygun olmayan kodein fosfatların; % muhteva, % nem ve pH parametreleri uygun olmadığı görülmüştür.

Çalışma sonucunda ve AAF Derive ünitesinde elde edilen kodein fosfatın neden farklı ürünler olduğu, üretim maliyetleri, üretim süreleri ve ürünlerin pazarlama durumlarının karşılaştırması yapılmıştır. Derive ünitesinde elde edilen kodein fosfat yarı sentetik bir

ürün iken, çalışmada elde edilen kodein fosfat tamamen organik kodein fosfattır. Aynı zamanda üretim yöntemlerinin her ikisinin maliyetlerinin kıyaslaması Çizelge 5.1’de yapılmıştır.

Çizelge 5.1 AAF Derive Ünitesinde Elde Edilen Kodein Fosfat ile Atık Butanol – Toluen Fazından Elde Edilen Kodein Fosfatın Maliyet Tablosu (1,00 kg için).

	Derive – Kodein Fosfat		Atık Butanol – Toluenden Elde Edilen Kodein Fosfat	
	KG	TL	KG	TL
Morfin	0.774	1,255.61		
Kodein Pür	0.264	502.76		
Kodein Baz	0.011	22.46		
Kodein Fosfat	0.015	24.98		
Aktif Kömür	0.007	0.17		
Sülfürik Asit	0.312	0.08		
Asetik Asit	0.963	3.61	0.901	5.350
Toluene	1.492	8.19	8.019	47.479
Etanol	1.737	11.58	3.419	27.686
Amonyak	0.161	0.22	0.581	1.277
Metanol	0.425	2.38		
Sodyum Hidroksit	1.230	2.61	3.100	15.026
Potasyum Hidroksit	0.199	1.00		
Hidrojen Bromür	0.638	8.30	0.810	8.747
Kristal Teorid	0.005	0.12		
Kloroform	0.137	0.57	1.801	7.589
TMFA Klorür *	0.496	13.63		
Fosforik Asit	0.372	1.46	3.672	23.481
İlk Madde Malzeme		1,859.68		136.635
Toplamı				
Direk İşçilik		27.44		34.073
Direk Genel Üretim		18.05		16.432
Gideri				
Toplam Giderler		1,904.14		187.14

* TMFA Klorür: Trimetil Fenil Amonyum Klorür

Çizelge 5.1’de verilen toplam giderlerin kıyaslandığında, yapılan çalışma ile elde edilen 1,00 kg kodein fosfatın maliyeti derive ünitesinde elde edilen 1,00 kg kodein fosfatın maliyetinin 1/10’undan daha azdır. Ayrıca derive ünitesinde kullanılan solventler

destilasyon işlemine tabi tutulmakta ve yaklaşık % 80'lik kısmı geri kazanılarak daha sonraki üretimlerde kullanılmaktadır. Yarı sentetik sentez için Çizelge 5.1'de verilen maliyet geri kazanım dahil edilerek hesaplanmıştır. Ancak çalışmamızda elde ettiğimiz ürün maliyetinde bu düşülmemiştir. Bu çalışmada da kullanılan solventlerinde yaklaşık % 80'lik kısmının geri kazanımının yapıldığını varsayıldığında maliyet 123,00 TL'ye düşmektedir.

Çalışmada kullanılan kimyasallar AAF Derive ünitesinin kodein fosfat eldesi sırasında kullanılan kimyasallardan daha azdır. Ayrıca derive ünitesinde kodein fosfatın üretim süresi yaklaşık 10 ila 14 iş günüdür. Bu üretimin en önemli, zaman alan kısmı olan metilasyon işlemi ise 2 ila 3 iş günü sürmektedir. Bu çalışmadaki kodein fosfatın üretim süresi yaklaşık 5 ila 6 iş günü arasındadır. Bu üretim süresindeki kısalma ile yıl içerisinde daha az iş gücüyle daha fazla kodein ve türevleri üretilebilir. Aynı zamanda morfinin sentezlenmesi işlemi sırasındaki en uzun ve en fazla emek gerektiren kısmı olan metilasyon yani morfinin metillenmesi işlemi bu çalışmadaki proseste yer almamaktadır.

Çalışma sonucunda elde edilen ürünün tamamen organik bir ürün olması sebebiyle bazı ülkelerin tek elinde bulunan organik ürün pazarında kendisine kolaylıkla yer bulabileceği düşünülürken, yarı sentetik ürünlere olan talep ise her geçen gün daha da azalmaktadır. Diğer ülkelerle rekabet ortamı oluşturabilmek için bu ürünü üretimi ve pazarlaması ülke ekonomisi açısından önem teşkil etmektedir.

Bu çalışma gibi kodein ve türevlerini üretmek için AAF Ekstraksiyon ünitesinin varolan prosesin akışını bozmayacak şekilde bir ara basamak ilave edilebilir. Bu ara basamak ile hem sistemden yavaş yavaş deşarj edilen kodeinin düşük maliyetle geri kazanımı yapılırken, hem de sistemde kullanılan butanol – toluen çözeltisinde zamanla artmaya başlayan kodein miktarını azaltarak sistemin daha rahat ve temiz çalışması sağlanabilir. Kodeinin bu şekilde geri kazanımını yapmak işletmeye ekstra kazanç sağlayacaktır.

Bu çalışmanın sonucunda işletmeye detaylı bir çalışma raporu ile var olan sıvı – sıvı ekstraksiyonu prosesindeki akışa engel olmadan ve yeni ekipmanlar alınmadan nasıl kodein kazanımı yapılabileceğini gösteren bir akış şeması sunulmuştur (EK 3).

6. KAYNAKLAR

- Arslan Y, Katar D, Kayaçetin F, Subaşı İ, 2008, Afyon (Opium) Alkaloidleri ve Önemi, Tarla Bitkileri Merkez Araştırma Enstitüsü Dergisi, 17, Article number 118468.
- Aşıcıoğlu F, Özcan M, Saygılı S, Iraz M, Okudan M, İlhan L, 2013, Kodein ve Kodein İçeren Tıbbi Müstahzarlar Hakkında Uzman Görüşü, Adli Tıp Kurumu, 189-198.
- Atalay Ç, 2004, Bazı Haşhaş (*Papaver Somniferum L.*) Çeşitlerinin Tohum ve Yağ Özelliklerinin Belirlenmesi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 39s ,Konya.
- Bryant R J, 1987, The manufacture of medicinal alkaloids from the opium poppy a review of a traditional biotechnology, Fifth SCI Process Development Symposium, Birmingham, The Fine Chemicals Group of the SCI.
- Büyüktuncel E, 2012, Gelişmiş Ekstraksiyon Teknikleri I, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 32, 209-242.
- Chalise U, 2015, The Poppy Plant: Phytochemistry & Pharmacology, Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 5, 58-65.
- Çakır K, 2007, Kapiler Elektforez Yöntemiyle Farmasötik Tabletlerde Parasetamol, Kafein ve Kodein Miktar Tayini, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 100s, Ankara.
- Çolak N, Yülek Y, 2003, Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu, Gıda Dergisi, 28, 313-320.
- Demirci Y, 2016, Morfin ve Noskapin İçeriği Yüksek Haşhaş (*Papaver Somniferum L.*) Genotiplerinde RNA Kütüphanelerinden Transkripsiyon Faktörlerinin Tespiti ve İfade Analizi, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Temel Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 60s, Ankara.
- Erdurmuş A, 1989, Haşhaş (*Papaver Somniferum L.*) Hatlarında Fenolojik ve Morfolojik Karakterlerin Morfin ve Tohum Verimleriyle İlişkileri, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 58s, Ankara.
- Erdurmuş A, Öneş Y, 1990, Haşhaş, TMO Alkasan Yayınları, 24s, Ankara.

- Ergüven M, 2009, İmatibin İndometazin, Lityum, Selisiklib ve Noskapin ile Kombinasyonun T98G İnsan Glioblastoma Hücrelerine Etkisinin İn Vitro İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 146s, İstanbul.
- Eskilsson C S, Bjorklund E, 2000, Analytical-scale Microwave-assisted Extraction, J. Chromatogry A., 902, 227-250.
- Gevenkiriş A, 2011, Determinatin of Morphine and Total Phenolic Content in Poppy Seed of Turkish Origin, Middle East Technical University, The Graduate School of Natural and Applied Sciences, Yüksek Lisans Tezi, 51s, Ankara.
- Gezer B, 2015, Haşhaş Kapsülünden Morfinin Ekstraksiyonu İçin Çevre Dostu Pratik Bir Yöntem Geliştirilmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 192s, Isparta.
- Gültepe A, 2013, *Papaver Somniferum L.* Çiçeklerinin Esansiyel Yağ İçeriği, Antimikrobiyal ve Antifungal Özelliklerinin Belirlenmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 73s, Afyonkarahisar.
- İnan Ş, 2013, Haşhaşta (*Papaver Somniferum L.*) Bazı Tarımsal Özellikler ile Yağ ve Morfin Miktarının Belirlenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 49s, Aydın.
- İnan Ş, Kaynak M A, 2016, Haşhaşta (*Papaver Somniferum L.*) Bazı Tarımsal Özellikler ile Yağ ve Morfin Miktarının Belirlenmesi, Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 13, 121-125.
- İnan Ş, Kaynak M A, Küçüktaban F, 2016, Haşhaşta (*Papaver Somniferum L.*) Bazı Fizyolojik ve Morfolojik Özellikler ile Yağ ve Morfin Miktarının Belirlenmesi, Tarla Bitkileri Araştırma Enstitüsü Dergisi, 25, 296-300.
- İpek G, 2011, Seçilmiş Yüksek Morfinli Haşhaş (*Papaver Somnifeum L.*) Hatlarının Bazı Bitkisel ve Tarımsal Özellikleri Üzerine Araştırmalar, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 104s, Ankara.

- Kahraman M, 2011, Türkiye'de Haşhaşa Uygulanan Politikalar ve Haşhaşın Türkiye İçin Önemi, Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarım Ekonomisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 55s, Tekirdağ.
- Keçeci A, 2006, Haşhaş (*Papaver Somniferum L.*) Yağ Endüstrisi Yan Ürünüden Sıvı Yakıt Üretiminin İncelenmesi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Temel İşlemler ve Termodinamik Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 115s, Eskişehir.
- Küçük Y N, 1996, Türkiye'nin Çeşitli Yörelerinde Yetiştirilen Haşhaş Bitkilerinden Alkaloidlerin Ekstraksiyonu ve Ekstraktların Susuz Ortamlarda Özelliklerinin İncelenmesi Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 141s, Ankara.
- Marciano M A, Panicker S X, Liddil G D, Lindgren D, Sweder K S, 2018, Development of a Method to Extract Opium Poppy (*Papaver Somniferum L.*) DNA from Heroin. Scientific Reports, 8, 1-15.
- Mastakani F D, Pagheh G, Monfraed S R, Shams-Bakhsh M, 2018, Identification and Expression Analysis of a microRNA Cluster Derived from Pre-Ribosomal RNA in *Papaver Somniferum L.* and *Papaver Bracteatum L.* PLoS ONE, 13.
- Meos A, Saks L, Raal A, 2017, Content of Alkaloids in Ornamental *Papaver Somniferum L.* Cultivars Growing in Estonia, Proceedings of the Estonia Academy of Sciences, 66, 34-39.
- Önen Z, 2017, Saf Kodein ve Kodein Tuzlarının Farelerde Metallotiyonin Sentezi Üzerine Olan Etkileri, Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, 48s, Tokat.
- Önmez H, 2007, *Papaver Somniferum* Bitkisinden Elde Edilen Alkaloidlerin Ekstraksiyonunda Kullanılan Çözücü ve Metodların Karşılaştırılması, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 86s, Konya.
- Özgen Y, Arslan N, Bayraktar N, 2007, Türkiye Açısından Önemli Bitki Haşhaşın Önemi ve Tarımı, Türk Ziraat Yüksek Mühendisleri Birliği, 364, 4-8.

- Pamir Ö, 2010, Azot Atomunda Tetrazol Halkası İçeren Bazı Tebain Türevi Yarısentetik Opioitlerin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 124s, Ankara.
- Soyalp C, 1996, Morfin Oranı Yüksek Haşhaş (*Papaver Somniferium L.*) Hatlarının Kapsül ve Tohum Verimleri Üzerine Bir Araştırma, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tarla Bitkileri Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 79s, Ankara.
- TMO 2018, 2017 Yılı Haşhaş Sektör Raporu, Toprak Mahsulleri Ofisi, 24s, Ankara.
- Trease G E, Evans W C, 1972, Textbook of Pharmacognosy, The University Press, 612-614, Aberdeen.
- Uygun S Ö, 2013, İlaç Numunelerinde Kodein ve Asetaminofenin Kemometrik Yöntemlerle Tayinleri, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 54s, Isparta.
- Yalçın P D, 2004, Farmasötik Kimya Pratikleri 1-2, Ankara Üniversitesi Basımevi, 183s, Ankara.
- Yaman T, Kuleaşan Ş, 2016, Uçucu Yağ Elde Etmede Gelişmiş Ekstraksiyon Yöntemleri, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, Özel Sayı 1, 76-83.

İnternet Kaynakları

- 1) https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics_Drugs_Technical_Publication_2018.pdf, 08.03.2019
- 2) <http://4.bp.blogspot.com/-6xeaE5iSja4/UwcfigWcjiI/AAAAAAAAADdE/JfRRv89xbwo/s1600/opiumpoppycapsule.jpg>, 19.01.2019
- 3) <https://www.turkcebilgi.com/morfin>, 20.01.2019
- 4) <https://www.pharmapoeia.com/bp-2018/monographs/codeine-phosphate.html?date=2018-07-01&text=codeine+>, 18.10.2018

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Gökhan ŞAHİN
Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş – 17.07.1992
Yabancı Dili : İngilizce / 2018 – YÖKDİL Sonbahar – 65
İletişim (Telefon/e-posta) : 0530 227 85 84 – sahin_310@hotmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Kahramanmaraş Anadolu Tekstil Meslek Lisesi,
Kimya Teknolojisi Bölümü, (2006 – 2010)
Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği
Bölümü (2013 – 2017)
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri
Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı
(2017 – 2019)

Çalıştığı Kurum / Kurumlar ve Yıl :

Toprak Mahsulleri Ofisi Afyon Alkaloidleri
Fabrikası (2012 – Devam Ediyor)

EKLER

EK 1. *British Pharmacopoeia*'ya Uygun Kodein Fosfat'ın Elde Edilme Sırasında Uygulanan Deneysel Çalışmanın Basamakları.

- 1.1. ekstraksiyon için 2,5 L atık butanol – tolueen fazı üzerine 300 mL 0,1 M H_3PO_4 çözeltisinden ilave edildi. Çözeltinin pH'ı % 85,7'lik orto – fosforik asit ilavesi yapılarak pH 1,55'e ayarlandı.
2. Çözelti 40 °C'ye gelene kadar ısıtma ve karıştırma yapıldı (≈ 20 dk).
3. Çözelti ayırma hunisine alınarak faz oluşumu beklendi (≈ 5 dk). 1.1. su fazı faz ayırımının görülmesi sonrasında alındı.
4. 1.1. ekstraksiyon sonrası kalan butanol – tolueen fazına 0,1 M H_3PO_4 çözeltisinden 300 mL ilave edildi ve sıcaklık 40 °C'ye gelene kadar ısıtma ve karıştırma yapıldı (≈ 20 dk).
5. Ayırma hunisine alınarak faz oluşumu beklendi (≈ 5 dk) ve 1.2. su fazı alındı.
6. 1.1. ve 1.2. su fazları birleştirildi ve 1. su fazı elde edildi (pH 1,55).
7. 1. su fazı iki eşit hacme ayrıldı.
8. İkiye ayrılmış olan su fazının birisi ile farklı 2,5 L atık butanol – tolueen fazı ekstrakte edildi ve 2.1. su fazı alındı.
9. 1. su fazından kalan su fazı ile 2.1. ekstraksiyon sonrası kalan butanol – tolueen fazı ile ekstrakte edildi ve su fazı alındı.
10. 2. su fazı eşit hacimde ikiye ayrıldı.
11. Toplamda 11 farklı butanol – tolueen fazının ekstraksiyonu su fazlarının yukarıda yapıldığı gibi önce eşit hacimde ayrılması ile ekstrakte edildi ve devamında yeniden birleştirilerek tek su fazı elde edildi.
12. Toplam su fazı miktarı ≈ 1000 mL ve pH'ı 1,54'tür.
13. Su fazı 60 °C'ye gelene kadar ısıtma ve karıştırma yapıldı.
14. Isınan su fazına % 35'lik NaOH çözeltisinden damla damla eklenerek pH 12,28'e ayarlandı.
15. Sonra sırasıyla 500, 250 ve 250 mL tolueen eklenerek ekstraksiyon yapıldı (60 °C).
16. Ayırma hunisinden toplam 1050 mL tolueen fazı alındı.

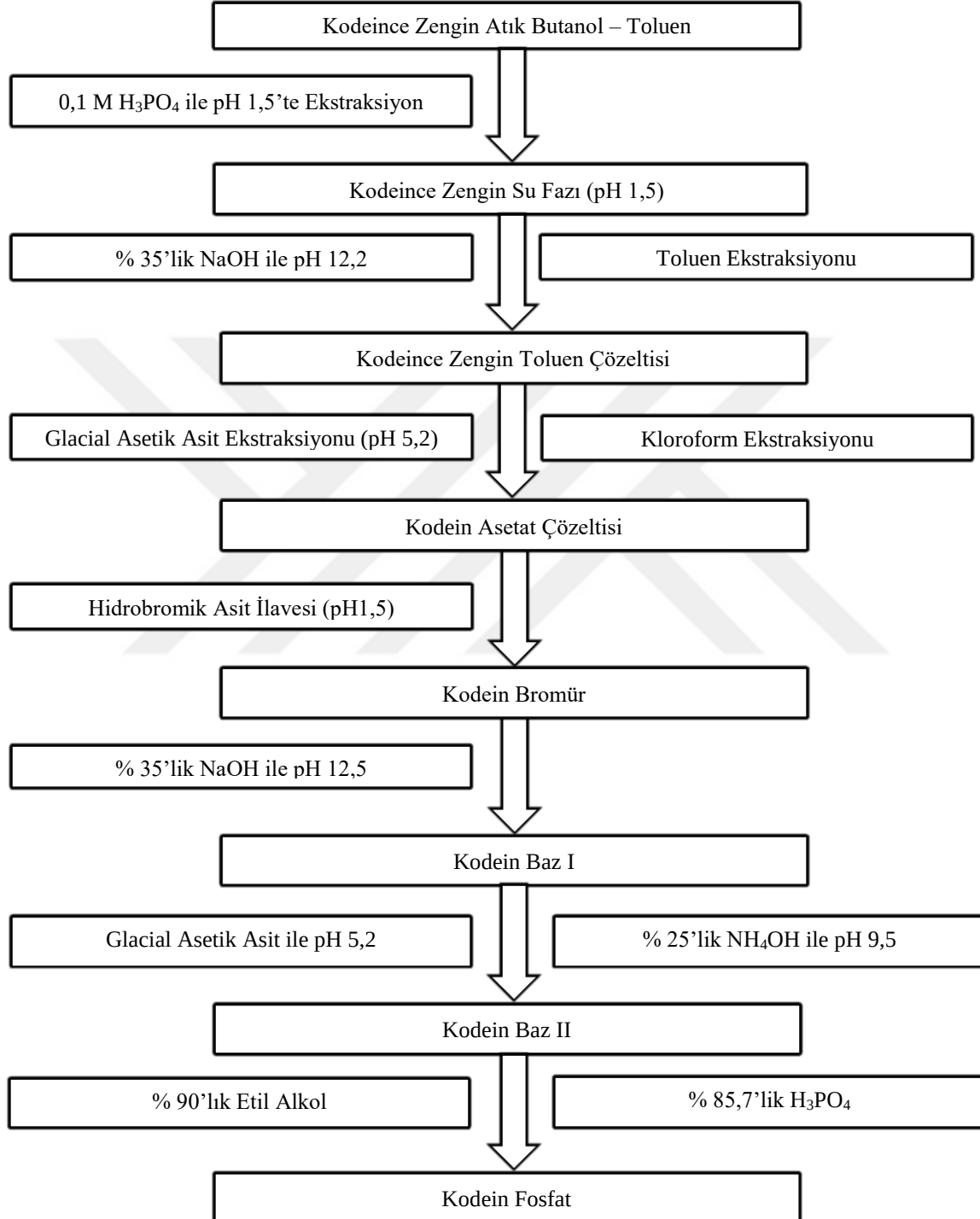
EK 1. (Devam) British Pharmacopoeia'ya Uygun Kodein Fosfat'ın Elde Edilme Sırasında Uygulanan Deneysel Çalışmanın Basamakları.

17. 1050 mL'lik toluen fazı sırasıyla 175, 100 ve 75 mL 40 mL susuz asetik asit + 310 mL saf su çözeltisi ilave edilerek, 40 °C' ye kadar ısıtma ve karıştırma yapıldı (≈5 dk).
18. Ayırma hunisine alınarak su fazları alındı. Kalan toluen fazına son olarak 25 mL saf su ile yıkama yapılarak ayırma hunisi ile su fazı alındı. Toplam 600 mL su fazı alındı.
19. Su fazı 40 °C'ye ısıtıldıktan sonra kodein asetatin hacimce 1/6'sı kadar kloroform ile 45 °C'ye ısıtma ve karıştırma yapıldı (≈ 5 dk). Su fazı ayırma hunisi yardımıyla alındı.
20. Su fazından kloroformun tamamen uzaklaştırılması için 1 saat 85 °C sıcaklıkta karıştırma işlemi yapıldı.
21. Kodein asetata pH 1,50 olana kadar Hidrobromik asit ilave edildi. Karışımın sıcaklığı 20 °C'ye düşene kadar karıştırma işlemine devam edildi. Adi süzgeç kâğıdıyla vakum altında süzme işlemi yapıldı ve nemli kodein bromür elde edildi.
22. Nemli kodein bromür üzerine saf su ilave edilerek, hacim 800 mL'ye tamamlandı ve kodein bromürün tamamen çözünmesi sağlandı (≈30 dk) (85 °C).
23. Çözelti içerisine damla damla % 35'lik NaOH çözeltisi ilave edilerek pH 12,50'e getirildi ve 1 saat süreyle karıştırma işlemine devam edildi. Adi süzgeç kâğıdıyla vakum altında süzme işlemi yapıldı ve nemli kodein baz I elde edildi.
24. Kodein baz I üzerine saf su ilave edilerek hacim 800 mL'ye tamamlandı. 50 °C'ye ısıtma ve karıştırma işlemi yapıldı. Çözelti üzerine damla damla susuz asetik asit ilave edilerek pH 5,20'ye ayarlanarak tam çözünme sağlandı.
25. Çözelti içerisine 1,5 gr aktif karbon ilave edilerek 5 dk karıştırma işlemi yapıldı. Sonrasında fimasel ve adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapıldı. Süzüntüye damla damla NH₃ ilavesi ile pH 9,50'ye ayarlanarak kodein baz II çöktürüldü. Vakum altında süzme işlemi yapılarak nemli kodein baz II elde edildi.
26. Nemli kodein baz II 3 saat süreyle 45 °C'lik etüvde kurutuldu. Kurutulan kodein baz II'nin % nemine baktırıldı ve kodein fosfat eldesi için gerekli % 85,7'lik orto – fosforik asit miktarı hesaplandı.

EK 1. (Devam) *British Pharmacopoeia*'ya Uygun Kodein Fosfatın Elde Edilme Sırasında Uygulanan Deneysel Çalışmanın Basamakları.

27. Kuru kodein baz II'ye % 90'lık etil alkol çözeltisinden yaklaşık 400 mL ilave edildi ve 45 °C'ye kadar ısıtma işlemi yapılarak tamamen çözünme olabilmesi sağlandı. Çözeltiye 2,0 gr aktif karbon ilavesi yapılarak 5 dk karıştırma işlemi yapıldı. Fimasel ile adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapıldı ve 50 mL % 90'lık etil alkol çözeltisi ile yıkama işlemi yapıldı.
28. Alkol süzüntüsü 40 °C'ye kadar ısıtıldı ve sonrasında damla damla hesaplanan % 85,7'lik orto – fosforik asit ilavesi yapıldı. 3 saat süreyle ve sıcaklık 20 °C'ye düşene kadar su banyosunda karıştırma işlemine devam edildi. 20 °C sıcaklık sonrasında ise karışım buz banyosuna alınarak karıştırma işlemine 10 °C sıcaklık görülene kadar devam edildi.
29. Vakum altında adi süzgeç kâğıdıyla süzme işlemi yapıldı ve nemli kodein fosfat elde edildi. Etüvde 40 °C'de 3 saat süreyle Kodein Fosfat kurutuldu.
30. Kuru kodein fosfatın *British Pharmacopoeia*'ya uygun analizlerinin yapılması için AAF Kalite Kontrol Laboratuvarına numune verildi ve analiz sonuçlarına göre BP'ye uygun kodein fosfat elde edilip edilmediğine karar verildi.

EK 2. *British Farmacopoeia*'ya Uygun Kodein Fosfatın Elde Edilme Sırasında Uygulanan Deneysel Çalışmanın Akış Diyagramı.



EK 3. AAF Sıvı – Sıvı Ünitesinde Varolan Prosesin Akışını Bozmadan Kodein Eldesinin Yapılabilmesi için Oluşturulan Yeni Akış Şeması.

