

**MEYAN KÖKÜNÜN ÖZÜTLENMESİ VE
SAFLAŞTIRILMASI İŞLEMLERİ**

Berrin Bozan

**Anadolu Üniversitesi Fen
Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü
Yönetmeliği Uyarınca Kimya
Mühendisliği Anabilim Dalında**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

Danışman : Doç. Dr. Serap Kara

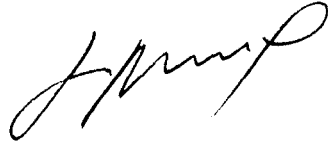
Şubat-1988

34

BERRİN BOZAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "MEYAN KÖKÜNÜN ÖZÜTLENMESİ VE SAFLAŞTIRILMASI İŞLEMLERİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

24/2.1.1988


Başkan : Prof. Dr. K. Hüsnü Cem DAŞER



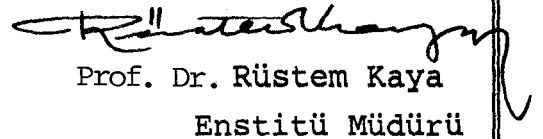
Üye : Doç. Dr. Serap Kaya



Üye : Doç. Dr. Mustafa Kaya



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 2./3./1988
gün ve 169/2 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Rüstem Kaya
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yurdumuzda yaygın olarak bulunan meyan bitkisi tıbbi, endüstriyel ve ekonomik açıdan özel önem taşır.

Bu çalışmada, bu bitkinin kök ve rizomlarının bazı ön işlemlerden sonra çeşitli yöntemlerle özütlenmesi ve sulu özütlerin kurutulması sırasında uygulanan bazı işletme parametrelerinin, kurutulmuş özüt verimlerine etkileri incelenmiş, ayrıca özütlerden saf halde ayrıştırılabilen etken maddenin (glisirrizinik asit) verimleri de tayin edilmiştir.

Kesikli ve ayrıca çözücü açısından sürekli çalışan sistemler kullanılarak, laboratuvarında su ile yapılan özütleme işlemlerinde sıcaklığın, katı-sıvı temas süresinin ve katı/sıvı oranlarının verimlere etkileri araştırılmıştır.

Çalışılan koşullarda katı özüt veriminin en fazla %28 ve en uygun sıcaklığın 90°C olduğu, glisirrizinik asit miktarlarının %9-10 arasında değiştiği, en yüksek verimlere perkolatör sistemlerinde erişildiği ve bu verimin, dizideki perkolatör sayısına bağlı olmadığı, kesikli sistemlerde katı özüt verimlerinin sıvı/katı oranlarındaki artışa paralel olarak arttığı ve verimlerde en önemli artışın ilk iki saat içinde gerçekleştiği gözlenmiş, Soxhlet sisteminde sağlanan verimlerin, çalışılan diğer sistemlerden daha farklı bir davranış gösterdiği anlaşılmıştır.

SUMMARY

Glycyrrhiza glabra L., a plant existing widely in Turkey, has a special importance from the medicinal, industrial and economical viewpoints.

In this study, effects of some process variables prevailing during the extraction of the roots and stolons of the plants by various techniques, after some preparatory work, and during evaporation and drying of the water-extracts, on dried-extract yields have been investigated. Additionally, the yields of the active material, glycyrrhizinic acid, which could have been isolated from the extracts, have also been determined.

Effects of temperature, solid-liquid contact times and solid/liquid ratios on yields are investigated for the laboratory scale extraction processes operating batchwise and semi-continuously (continuous for solvent).

Within the range of the parameters studied, the highest dried-extract yield observed was 28%; the most proper temperature was 90°C; the yields of glycyrrhizinic acid was found to range between 9-10%; the systems giving the highest yields were the percolators regardless of the number of the percolators in the series dried-extract yields were found to increase along with the increase in solvent/solid ratios for batch systems; the period where most significant increase in the yields observed was within the first two hours of operation; and the yields achieved from the Soxhlet systems was found to change in a somewhat different way compared to the other systems studied.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak yapılmıştır.

Çalışmalarım süresince danışmanlığımı üstlenerek, yapıcı eleştirileriyle tezimi yönlendiren hocam Doç. Dr. Serap Kara'ya,

Araştırmalarımda Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi (TBAM)'nin tüm olanaklarından faydalanmamı sağlayan Merkez Müdürü Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer'e,

Değerli fikirleriyle çalışmama yön veren Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Neş'e Kırimer'e, TBAM uzmanlarından Kimya Y. Müh. M. B. Narasimha'ya ve Prof. Dr. Jan Karlsen'e,

Tezin IBM AT bilgisayarda yazımında Lotus 1-2-3^R, Lotus Manuscript^R, Statgraph^R ve İstatistik Programlarının kullanılması sırasında değerli yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Yusuf Öztürk'e,

Çalışmalarım süresince büyük yardımlarını gördüğüm TBAM'deki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi hiçbir fedakarlığı esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. β -amirin halkası	5
1.2. Glisirrizin, glisirrizinik asit ve glisirrizinik asit mono amonyum tuzu	5
1.3. Meyan kökü ve meyan balı ihracat değerlerinin 1975-85 yılları arasındaki fiyat değişimi	12
2.1. Meyan kökünün özütlenmesi ve saflaştırılması işlem basamakları	20
2.2. Özütleyici cihazlar	25
2.3. Perkolatör bataryası	28
2.4. Rotosel özütleyiciler	28
2.5. Kesikli karıştırıcılı özütleyiciler	28
2.6. Katının hareketli olduğu özütleyiciler	29
2.7. Kurutucu tipleri	36
3.1. Üç aşamalı kaynamalı özütleme	44
3.2. Seri bağlı perkolatör düzeneği	45
3.3. Ham glisirrizinik asit üretim basamakları	47
3.4. Glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun üretim basamakları	47
3.5. Nişasta ve zank analizleriyle ilgili işlem basamakları	51
3.6. Glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun UV spektrumu	63
3.7. Standart glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun IR spektrumu	64
3.8. Saflaştırılarak elde edilen glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun IR spektrumu	65
3.9. İTK' de standard, meyan kökü (A) ve katı özütün (B) hidrolizi sonucu elde edilen 18- β -glisirretinik asitin kromatogramı	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.10. Glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun ve kuru özütlerin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatogramları	67
4.1. Oda sıcaklığında yapılan özütleme işlemleri ...	74
4.2. 50°C sıcaklıkta yapılan özütleme işlemleri	74
4.3. 90°C sıcaklıkta yapılan özütleme işlemleri	75
4.4. Soxhlet özütlemesi	75
4.5. Glisirrizinik asit (% a/a)-Verim (% a/a)	76
B1 18-β-glisirretinik asidin YBSK'den alınan kromatogram	78

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. <u>Glycyrrhiza</u> türleri ve Türkiye'deki yayılışları	3
1.2. 1975-85 yılları arasında meyan kökü ve meyan balı ihracat değerleri	11
1.3. İzmir Limanından 1986 yılında yapılan meyan kökü ve meyan balı ihracatının aylara göre dağılımı	13
1.4. Glisirrizin ve glisirrizinatların ithalat değerleri	14
1.5. İşleme şekline göre meyan kökünün 1987 yılı içindeki fiyatları	15
2.1. Kırma ve öğütme cihazları	22
2.2. Filtre tipleri ve uygulama alanları	30
2.3. Buharlaştırıcı tipleri	33
2.4. Kurutucu cihazlarının tipik karakteristikleri ..	37
2.5. Kristallendiricilerin sınıflandırılması ve özellikleri	39
3.1. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisinde glisirrizinik asit miktar tayininde uygulanan analiz şartları	50
3.2. Oda sıcaklığında yapılan karıştırmalı özütleme işlemleri	53
3.3. 50°C sıcaklıkta yapılan karıştırmalı özütleme işlemleri	54
3.4. 90°C sıcaklıkta yapılan karıştırmalı özütleme işlemleri	55
3.5. Üç aşamalı kaynamalı özütleme işlemlerinden elde edilen veriler	56
3.6. Sabit çözücü miktarlarında kaynamalı özütleme işlemlerinden elde edilen veriler	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.7. Soxhlet cihazında özütleme işlemi sonuçları	57
3.8. Meyan kökünün değişik sıcaklıklarda perkolatörlerde özütlenmesi	58
3.9. Oda sıcaklığında perkolatörlerde yapılan özütleme işlemleri	59
3.10. 50°C sıcaklıkta perkolatörlerde yapılan özütleme işlemleri	60
3.11. 90°C sıcaklıkta perkolatörlerde yapılan özütleme işlemleri	61
3.12. Dörtlü perkolatörde 90°C sıcaklıkta yapılan özütleme verileri	62

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Meyan Kökünün Tanıtımı	2
1.2. Meyan Kökünün Kimyasal Özellikleri ve Bileşimi	3
1.3. Meyan Kökünün Kullanım Alanları	6
1.3.1. Tıpta kullanımı	6
1.3.2. Diğer kullanım alanları	7
1.4. Meyan Kökü Ürünlerinin Zararlı Etkileri	9
1.5. Meyan Kökünün Üretimi ve Ticari Önemi	9
1.5.1. Türkiye'de meyan kökü	10
1.5.2. Dünya'da meyan kökü	13
1.6. Meyan Kökü ile ilgili Önceki Çalışmalar	15
1.6.1. Özütleme işlemleri	15
1.6.2. Saflaştırma işlemleri	16
1.6.3. Kalite kontrol ve analiz yöntemleri...	18
2. GENEL VE TEKNİK BİLGİ	19
2.1. Kırma ve Öğütme	21
2.2. Katı-Sıvı Özütlemesi	24
2.3. Süzme	27

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
2.4. Buharlaştırma	32
2.5. Kurutma	34
2.6. Kristallendirme	35
3. DENEYSEL ÇALIŞMA	40
3.1. Materyal ve Metod	40
3.1.1. Boyut küçültme ve nem tayini	40
3.1.2. Özütleme işlemleri	40
3.1.2.1. <u>Karıştırmalı özütleme</u>	41
3.1.2.2. <u>Kaynatmalı özütleme</u>	42
3.1.2.3. <u>Soxhlet cihazında özütleme</u> ..	42
3.1.2.4. <u>Perkolatörlerde özütleme</u>	43
3.1.3. Saflaştırma işlemleri	46
3.1.3.1. <u>Ham glisirrizinik asit</u> <u>üretimi</u>	46
3.1.3.2. <u>Glisirrizinik asit mono</u> <u>amonyum tuzu üretimi</u>	48
3.1.4. Özütlenen ve saflaştırılan ürünlerin incelenmesi	48
3.1.4.1. <u>Ultraviyole Spektroskopisi</u> ..	48
3.1.4.2. <u>Infrared Spektroskopisi</u>	48
3.1.4.3. <u>İnce Tabaka Kromatografisi</u> ..	48
3.1.4.4. <u>Yüksek Basıçlı Sıvı</u> <u>Kromatografisi</u>	49
3.1.5. Nişasta ve zamların miktar tayini ...	49
3.2. Deneysel Bulgular	52
3.2.1. Boyut küçültme ve nem tayini	52
3.2.2. Özütleme işlemleri	52
3.2.2.1. <u>Karıştırmalı özütleme</u>	52

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
3.2.2.2. <u>Kaynamalı Özütleme</u>	52
3.2.2.3. <u>Soxhlet cihazında Özütleme</u> ..	52
3.2.2.4. <u>Perkolatörlerde Özütleme</u>	52
3.2.3. Özütlenen ve saflaştırılan ürünlerin incelenmesi	57
3.2.3.1. <u>Ultraviyole ve Infrared</u> <u>Spektroskopileri</u>	57
3.2.3.2. <u>İnce Tabaka Kromatografisi</u> ..	57
3.2.3.3. <u>Yüksek Basıncılı Sıvı</u> <u>Kromatografisi</u>	64
3.2.3.4. <u>Nişasta ve zamların miktar</u> <u>tayini</u>	64
4. SONUÇ TARTIŞMA VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	79
EK AÇIKLAMALAR	
A. Rittinger Yasası	
B. Glisirretinik Asitin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisinde Belirlenmesi	

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeterli düzeyde bir kimya endüstrisine sahip bulunmayan kalkınma yolundaki ülkelerin, bitkilerden kolay ve ucuz bir tedavi olanağı elde etmek istemeleri, tedavi alanında kullanılan bazı sentetik maddelerde görülen yan etkiler, bitkilerden elde edilen bazı ilaç hammaddelerinin sentetik olanlara göre daha ucuza ve kolaylıkla elde edilebilmeleri ve birkaç etkiye birden sahip olmaları nedeniyle, son yıllarda tıbbi bitkiler üzerindeki çalışmalar ve bunlara duyulan ilgi çok artmıştır. Ekonomik değere sahip bitkiler içinde önemli bir yer tutan tıbbi bitkiler, artık sadece gelişmemiş ülkelerde değil, gelişmiş ülkelerde de ham drog, özüt ve saf etken madde elde edilmesinde kullanılmaktadır.

Ülkemizde halen tıbbi bitki işleyen endüstrilerin tam anlamıyla kurulmamış olması yüzünden, mamul veya yarı mamul ürünlerden çok, bitkilerden, ham drog elde edilmekte ve bunların ihracatı çok fazla önem taşımaktadır. Çok eski yıllardan beri tıpta ve gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan ve önemli ölçüde ekonomik değere sahip olan meyan kökünden de daha çok ham drog olarak yararlanılmakta, diğer bir kısmından total özüt elde edilmektedir. Ülke ihtiyacı karşılandıktan sonra, her yıl ortalama 3.000 ton meyan kökü ve 1.000 ton meyan özütü (meyan balı) ihraç edilmektedir. Meyan kökünden 1986 yılında yaklaşık 4.3 milyon dolar, meyan balından ise 2.5 milyon dolar döviz sağlanmıştır (Devlet İstatistik Enstitüsü Yıllıkları, 1975-1985; İzmir Ticaret Odası, 1987, Yazılı Görüşme).

Özütleme işlemlerini takip eden çeşitli saflaştırma işlemleri sonucunda elde edilen ve tıp ve gıda endüstrisinde çok sık kullanılan, meyan kökü etken maddelerinin ekonomik değeri çok büyüktür. Avrupa piyasasında, 1985 yılında etken maddelerinin bir kilogramı 700.000-2.100.000 TL üzerinden değerlendirilmiştir (Sezik vd., 1987). Ülkemiz, bu alandaki ihtiyacını ithal yoluyla sağlamaktadır.

Günümüzde Türkiye dahil pek çok ülkede, meyan kökü endüstriyel çapta değerlendirilmektedir. Ancak özellikle ülkemizde meyan kökünün özütlenmesi ve saflaştırılması konusunda hiç bir bilimsel araştırmaya rastlanamamıştır. Bu çalışmada, meyan kökünün özütlenmesi ve izolasyonu sonucunda en yüksek verimde ve kalitede ürünlerin elde edilebilmesi amacıyla özütlenme koşulları incelenmiş ve saf etken madde üretimi için, bu alanda kurulabilecek bir teknolojinin, laboratuvar ölçeğinde araştırılması yoluna gidilmiştir.

1.1 Meyan Kökünün Tanıtımı

Leguminosae familyasına ait olan meyan kökü (Radix Liquiritae), Glycyrrhiza türlerinin çeşitli varyetelerinin soyulmuş veya soyulmamış kök ve rizomlarıdır (Baytop, 1974).

Sapı odunsu görünümde ve silindirik olan meyan bitkisi, ağaçcık veya çalı şeklindedir. Ana sap veya dallardan çıkan yapraklar bütün bitkiyi örter. Yumuşak lifli bir yapıya sahip olan kökler, ortalama 40-60 cm derinliğe uzanır. Kökün kabuk rengi koyu veya açık kahve, iç kısmı da sarı renktedir. Meyanın endüstride yararlanılan en önemli organları kök ve rizomlarıdır.

Glycyrrhiza cinsinin dünya üzerinde 12, ülkemizde ise Çizelge 1.1'de belirtilen 6 türü bulunmaktadır (Oğuz, 1972 ve Davis, 1970).

G.echinata'da glisirrizin bulunmadığından ve kökleri tatlı olmadığından, G.glabra haricindeki diğer türler de ancak belli bölgelerde bulunduğu ve yaygın olmadığı için (Tanker ve Tanker, 1973), drog elde etmek amacıyla yalnızca Glycyrrhiza Glabra L. türü kullanılmaktadır. Ticari amaçla kullanılan ve önemi giderek artan bu türün, yurdumuzda G.glabra var. glandulifera, G.glabra var. glabra olmak üzere iki varyetesi mevcuttur (Oğuz, 1972; Davis, 1970; Ercan, 1978).

Çizelge 1.1 Glycyrrhiza türleri ve Türkiye'deki yayılışları (Baytop, 1974 ve Davis, 1970)

<u>G.glabra</u> L.	Tüm Anadolu'da
<u>G.echinata</u> L.	Tüm Anadolu'da
<u>G.aspera</u> Pall.	Maras ve Ceyhan
<u>G.iconica</u> Hub.-Mor	Konya ve çevresi
<u>G.flavescens</u> Boiss.	Mersin ve Adana
<u>G.asymmetrica</u> Hub.-Mor	Antalya ve çevresi

G.glabra ve varyeteleri, her çeşit toprakta yetişebilen, arsız, toprak ve iklim şartlarına dayanıklı bir bitki olmakla birlikte, verimli ve nemli topraklarda çok daha iyi gelişir. Yurdumuzda da genellikle nehir kıyılarında yaygındır. İklimin de meyan kökü etken maddesi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Durdyev and Shcherbatenko, 1974). Kurak ve soğuk iklimlere bir çok bitkiden daha fazla dayanıklılık göstermekle birlikte, genellikle ılık iklimleri sever (Ercan, 1978).

1.2 Meyan Kökünün Kimyasal Özellikleri ve Bileşimi

Glycyrrhiza glabra varyetelerinin kök ve rizomlarında, Radix Liquiritae için kodeks ve farmakopelerce istenen klasik tayinler, kuruma kaybının %5-7, toplam kül miktarının %4-7, asitte çözünmeyen kül miktarının %2 den az olduğunu, su ile tüketilebilen madde miktarının ise %25 den az olmadığını göstermiştir (European Pharmacopoeia, 1971; British Herbal Pharmacopoeia, 1983; Japan Pharmacopoeia, 1976; Özkal, 1977).

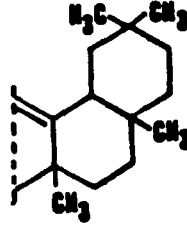
Meyan kökü, elde edildiği kaynak ve yöntemlere göre %1 ile %24 arasında değişen oranlarda glisirrinin içermektedir. Ayrıca analiz yöntemine bağlı olarak da glisirrinin miktarının önemli ölçüde farklılık gösterebileceği, bu farklılığın bazı durumlarda on kata kadar çıkabildiği

bilinmektedir. Meyanın bileşiminde glisirrizinden başka, flavonoidler ve izoflavonoidler (likoflavonol, kumatakenin, likorikon, glabrol, glabron, glizarin, likoizoflavon A ve B, likoizoflavonon, glisirol, formononetin, likiritigenin, likiritin, neolikiritin, ramnolikiritin, glizaglabrin, 7-hidroksi-2-metil izoflavon, 4',7-dihidroksiflavon, glabranin vs.), kalkonlar (izolikiritigenin, izolikiritin, neoizilikiritin, likurazit, ramnoizolikiritin, ekinatin, likokalkon A ve B, 4-hidroksikalkon , vs.), kumarinler (umbelliferon, herniarin, likkumarin, glisirin, vs.), triterpenoidler (likiritik asit, glisirretol, glabrolit, izoglabrolit, likorik asit, β -amirin, 18- β -glisirretinik asit, vs.), steroller (β -sitosterol, stigmasterol, 22,23-dihidrostitigmasterol, vs.), %2-20 nişasta, %3-14 şekerler (glukoz ve sukroz), lignin, amino asitler (prolin, serin, aspartik asit, vs.), aminler (asparagin, betain, kolin), zamklar, mum ve uçucu yağ bulunmaktadır (Leung, 1980; UNCTAD, 1982).

Farmakolojik ve galenik uygulamalarda en sık kullanılan ve en önemli bileşen olan glisirrizin, triterpenik bir saponin olan glisirrizinik asidin potasyum ve kalsiyum tuzudur (Tanker, 1973).

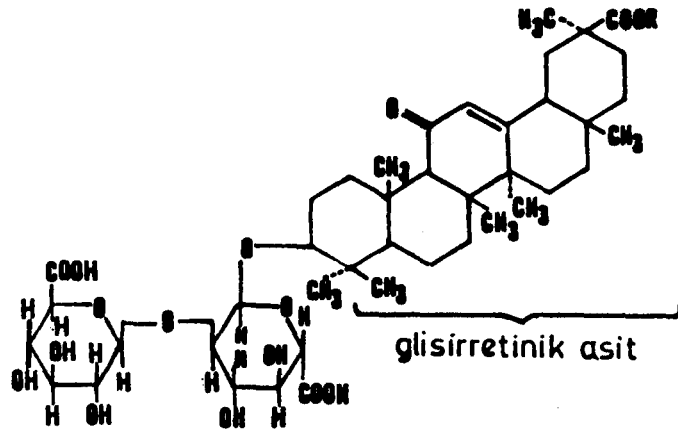
Seyreltik asitlerle ve enzimlerle hidroliz edildiklerinde şeker ve şeker olmayan (aglikon) iki kısma ayrılan, bitkisel kökenli maddelere heterozit (glikozit), sudaki çözeltileri çalkalandığında, kalıcı köpük veren heterozitlere ise saponozit (saponin) adı verilir. Saponinler aglikon (sapogenin) yapılarına göre steroidal ve triterpenik olarak iki grupta incelenir. Aglikon kısmı spirostan halkası (27 karbon) yapısında olan saponinler, ilaçlarda yardımcı madde olarak ve steroidal hormonların sentezlerinde başlangıç maddesi olarak sıkça kullanılırlar. Triterpenik saponinlerin ise aglikon kısmını triterpen türevleri oluşturur ve δ -amirin, β -amirin ve lupeol olmak üzere üç grupta incelenebilir. Pentasiklik triterpen saponinlerin aglikon

kısmı β -amirin yapısındadır (Şekil 1.1). Bu gruptaki saponinler ilaç geliştirme çalışmalarlarıyla ilişkili olarak, gelecekte tıbbi amaçlarla kullanıma olanak tanıyacak biyolojik ve farmakolojik etkinlik gösterirler (Baytop, 1980; Tanker ve Tanker, 1973; Trease and Ewans, 1978, Shibata, 1977).



Şekil 1.1 β -amirin halkası

Glisirrizinik asit, asitle hidroliz sonunda, glisirretinik asit ve 2 mol glukronik asite ayrılır (Trease and Evans, 1978; Asgeir, 1982; Shibata, 1977). Meyan kökünün amonyakla muamelesinden elde edilen ve diyetetik tatlandırıcı olarak sık kullanılan glisirrizinik asit mono amonyum tuzu Şekil 1.2 de gösterilen türevleri arasında önemli bir yer tutar.



Şekil 1.2 Glisirrizin R=K,Ca;
Glisirrizinik asit R=H
Glisirrizinik asit mono
amonyum tuzu R=NH₄

1.3 Meyan Kökünün Kullanım Alanları

1.3.1 Tıpta kullanımı

M.Ö. 2800 yıllarından itibaren gerek halk, gerekse hekimler tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde meyan kökünün kullanıldığı bilinmektedir (Baytop, 1974; Duke, 1986; Shibata, 1977). O zamanlar etken maddeleri bilinmediği için, kökleri ve sulu özütleri doğrudan kullanılırken, günümüzde meyan kökünün etken maddeleri üzerinde çalışmaların ağırlık kazanmış olması sonucu, belirli yöntemlere göre elde edilen özütler, modern ilaçların formülasyonunda kullanılmaktadır. Ancak köklerinin ve sulu özütlerinin deriştirilmesi sonucunda elde edilen meyan balının doğrudan kullanımına da hala rastlanmaktadır. Meyan kökünün, balının ve etken maddelerinin tıpta kullanım alanları aşağıda özetlenmiştir.

Meyan kökü ve balı, göğüs yumuşatıcı ve balgam söktürücüdür. Muhtemelen aldosteron benzeri etkisinden dolayı idrar söktürücü etkinliği de vardır (Martindale, 1979; Ross, 1970; Epstein et al., 1977; Baas et al., 1979). Peklik giderici, iştah açıcı ve kuvvetlendirici, kan temizleyici, terletici ve serinletici etkilerinin olduğu, astım, bronşit ve öksürük tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Segal et al., 1985).

Meyanın bileşiminde yer alan bazı maddeler kortikosteroid (estrojen, glukokortikoid ve mineralokortikoid) tipi etkiler taşımaktadır. Meyan içindeki glisirrizin, glukokortikoid benzeri bir etki göstererek kandaki kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmekte, aynı etki nedeniyle "Addison Hastalığı"nın tedavisi amacıyla da kullanılabilir (Yamamoto et al., 1970; Epstein et al., 1977; Ross, 1970; Cotteril and Cunliffe, 1973; Hayashi, et al., 1984).

Meyan kökü ve balının diyetetik tatlandırıcı olarak düşük kalorijen (kalori verici) etkisinin olduğu ve besleyici değerinin yüksek olduğu savunulmaktadır (Gross et al., 1966).

Meyan kökünden elde edilen glisirretinik asidin antiinflamatuvar, antitümoral, antibakteriyel ve ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) etkileri vardır (Amagaya et al., 1984; Semenchenko and Garashchenko, 1968; Sasaki, 1982; Kitasato, 1984; Nishikawa, 1969).

Meyan kökü, meyan balı ve meyandan elde edilen bazı etken maddelerin ülseri tedavi edici ve mideyi koruyucu etkisi vardır. Özellikle glisirretinik asitden yarı sentez yoluyla elde edilen karbenoksolon gastrik ülserde yara kapatıcı olarak kullanılmaktadır. (Chow et al., 1976; Ishii and Sugawara, 1973; Wang et al., 1972; Yue and Hsien, 1978; Okabe et al., 1979; Takagi et al., 1963; Tu, 1979; Misiewicz, 1971; Tenuri, 1968; Feldman and Gilat, 1971; Turpie, 1969; Nippon Kayaku Co., Ltd., 1971).

1.3.2 Diğer kullanım alanları

Meyan kökü özütü, tütün endüstrisinde fazla miktarda tüketilmektedir. Özellikle çiğneme tütünü, enfiye ve filtreli sigara yapımında koku ve tat vermek için kullanılmaktadır. Tütün endüstrisinde kullanılan meyan kökü miktarı, Amerika'da yıllık meyan tüketiminin yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. Avrupa ülkelerinde ise meyan kökü yalnız Hollanda ve Danimarka'da bu amaçla kullanılmaktadır (Vora, 1984; Tamaki et al., 1972; UNCTAD, 1982; Ercan, 1978).

Meyan kökü şekerden yaklaşık 50 kat daha tatlıdır. Bu nedenle başta İngiltere olmak üzere tüm Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da şekerleme endüstrisinde kullanımı oldukça yaygındır. Özellikle Hollanda ve Danimarka, aldığı meyan kökünün hemen tümünü bu alanda tüketmektedir (UNCTAD, 1982; Ercan, 1978, Cook, 1970). Leung (1980) meyan şekerlerinin içindeki meyan balı miktarının maksimum %3,279, amonyaklanmış glisirrizin miktarının da %0,151 olması gerektiğini belirtmiştir.

Meyan balı ve amonyaklanmış glisirrizin şeker endüstrisinden başka ayrıca kolalı içki ve sert siyah bira gibi meşrubat endüstrisinde, kakao, jelatin, puding ve et ürünlerinde kullanılmaktadır. Bu ürünlerde meyan balının kullanımı %0,25, amonyaklanmış glisirrizinin kullanımı da % 0,01 ile sınırlandırılmıştır (UNCTAD, 1982; Ercan, 1978; Leung, 1980).

Glisirrizinik asit mono amonyum tuzu (Glycamil[®]) şekerden 50-100 kat daha tatlı olması nedeniyle gıda ve ilaçlarda tat verici ve tat düzeltici olarak kullanılır. Ayrıca şurup, emülsiyon, süspansiyon tipi antibiyotik ve sülfonamid preparatlarında; diğer tatlandırıcılarla birlikte karaciğer ve diğer organ özütü preparatlarında; aminoasit, kolin ve B grubu vitamin şuruplarında; acı bir lezzete sahip Aloe, Cascara, Senne preparatları, Cinchona ve alkaloid taşıyan diğer preparatlarda; özellikle şeker hastalıkları ve diyet için hazırlanan meşrubat ve şekerlemelerde de % 0,1-0,5 oranlarında kullanılmaktadır (Sezik vd., 1987; United States Food and Drug Administration, 1985).

Glisirrizinik asit, ağartma maddesi ve soğuk saç dalgalandırma ilacı yapımında kozmetolojide de kullanılır (Taisho Pharm. Co., 1984; Tsuruhora and Ono, 1970; Sanyo-Kosusaku Pulp Co. Ltd., 1985; Marks, 1985; Fujihara et al., 1970).

Ayrıca meyan özütü, tekstil endüstrisinde kadife boyalarının yapımında ve boya endüstrisinde ayakkabı boyası üretiminde kullanılır. Petrol yangınlarını söndürmek için meyan tozundan köpük, köklerinin liflerinden de kağıt ve tahta levha yapılıdır (Kojima, 1980; Morita, 1978; Ercan, 1978; Cook, 1970).

1.4 Meyan Kökü Ürünlerinin Zararlı Etkileri

Meyan kökü özütü ve saflaştırılarak elde edilen etken maddeleri tıp alanında ve gıda endüstrisinde çok yaygın bir şekilde kullanılmakla beraber, aşırı tüketimlerine bağlı bazı yan etkiler ortaya çıkmıştır. Tedavi amacıyla kullanıldığında bu yan etkilerin % 20' ye varan sıklıkta olduğu anlaşılmıştır.

Meyan içinde bulunan glisirretinik asitten yarı sentez yoluyla elde edilen karbenoksolon ülser tedavisi için son derece etkili bir madde olmasına karşın (Horwich and Golloway, 1965), su ve tuz retansiyonu (vücutta fazla oranda su ve tuz toplanması), hipokalemi (kan potasyum düzeylerinin düşmesi) ve yüksek tansiyona yol açması gibi yan etkilerinin sık ve şiddetli biçimde görülmesi nedeniyle klinikte kullanımı sınırlı kalmıştır (Mohammed et al., 1966). Bu yan etkiler doza bağımlı olup, aldosteron antagonisti spironolakton uygulamasıyla önlenilmekte veya tedaviye son verildikten belli bir süre sonra kendiliğinden kaybolmaktadır (Doll et al., 1986; Synhaivsky, 1980; Werner et al., 1979; Pelner, 1969; Kimura et al., 1984; Kimura et al., 1985).

Karbenoksolonun görülen bu yan etkileri, aynı sıklık ve şiddette olmasa bile, meyan balı kullanımında da görülmüştür. Bu nedenle, glisirrizini azaltılmış veya tümüyle alınmış deglisirrizinize meyan preparatı (DMP) ülkemizde pazarlanmayan Caved-S[®] isimli bir ilaç olarak piyasaya çıkmıştır. Bu preparatın gastrik ülser (mide ülseri) tedavisinde olduğu kadar, duodenal ülserde (onikiparmak bağırsağı ülseri) de etkili olduğu belirtilmektedir (Epstein, et al., 1977; Pelner, 1969; Turpie et al., 1969; Feldman and Gilat, 1971; Misiewicz et al., 1971; Werner et al., 1979; Gross et al., 1966; Blachley and Knochel, 1980; Hakanson et al., 1973; Ress et al., 1979).

Belirtilen bütün bu zararlı etkiler, 0,7-6,0 g glisirrizinik asite karşılık gelen geniş bir doz aralığında ortaya çıkmaktadır (Blachley and Knochel, 1980), çok yüksek miktarlarda olsa bile bir defalık kullanışta çok önemli bir zararlı etki oluşturmamaktadır. Ancak uzun süreli kullanımlarda meyanın hipertansif ve hipokalemik etkileri birikmektedir. Meyanın yüksek oranlarda (10-100 g meyan balı) kullanılması ve bu kullanımın uzun süreli olması durumunda bu etkiler daha da yoğunlaşabilmektedir.

1.5 Meyan Kökünün Üretimi ve Ticari Önemi

1.5.1 Türkiye'de meyan kökü

Ülkemizde hemen tüm Anadolu'da ve özellikle Güney Doğu Anadolu'da kaliteli meyan kökü bulunmakla birlikte, kullanma ve faydalanma amacıyla işletme esasına dayanmayan ve dikkatsizce yapılan sökümmler nedeniyle, gün geçtikçe meyan kökünün yayılış alanı ve üretiminde azalma görülmektedir.

Köylüler tarafından toplanan meyan kökleri, her hangi bir işleme tabi tutulmadan toplayıcı tüccara satılır. Tüccarlar, bu kökleri ihracatçılara veya meyan balı ve şerbeti yapımcılarına verirler. Son yıllarda Güney ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinden toplanan meyan kökleri, merkezi İstanbul'da bulunan ve A.B.D.'ndeki bir işletmeye bağlı olarak çalışan " Mc Andrews and Forbes Company " firmasının satın alınıp, gerekli kurutma, ayıklama ve presleme işlemi yapılarak bu firma tarafından balyalar halinde ihraç edilmektedir (Ercan, 1978; İlisulu ve Kolsarıcı, 1987).

Yurdumuzda kendiliğinden üreyen meyan kökünün İzmir ve Söke'de bulunan özel sektöre ait fabrikalarda işlenmesi amaçlanmış, ancak Söke'deki fabrikanın çalışması bu bölgede ham droğun azalması nedeniyle durdurulmuştur. Siirt'de bulunan ve % 50'si özel sektöre ait olan Sistaş meyan kökü

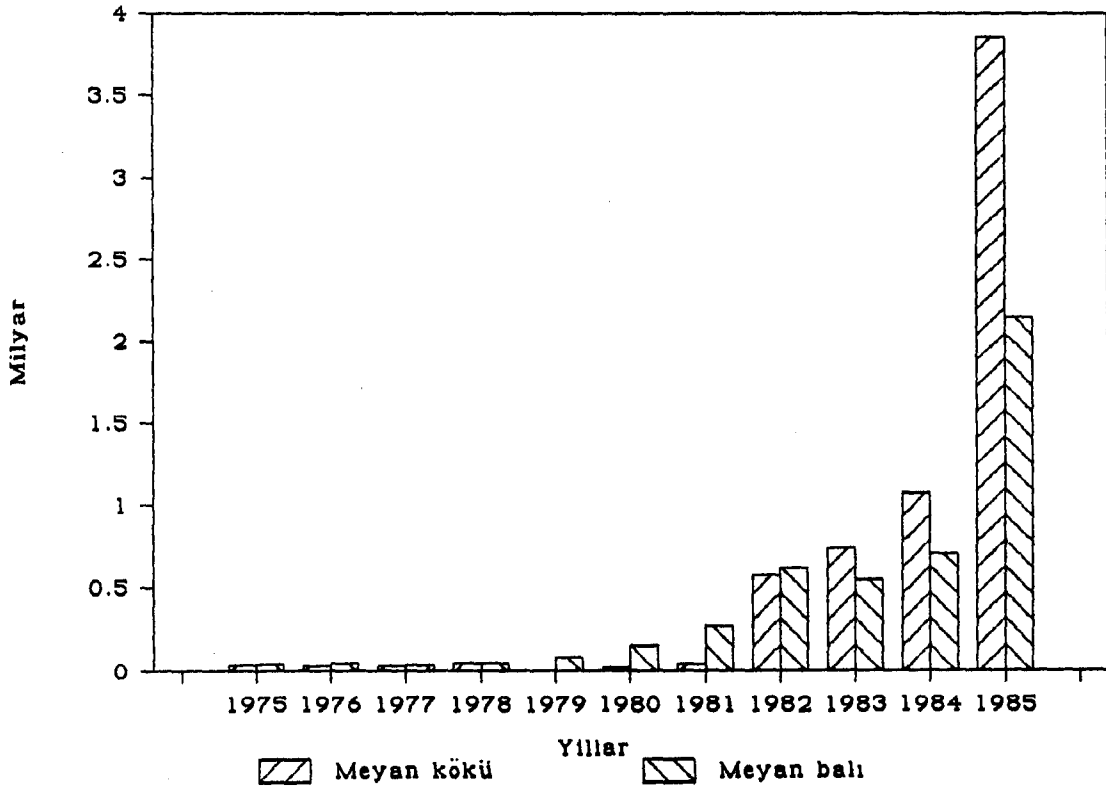
fabrikasında, Muş ve Siirt civarından toplanan ham drog işlenerek yılda 2000 ton meyan balı ve toz özüt üretilmektedir (Sistaş, 1987, Yazılı Görüşme).

Çizelge 1.2'de, 1975-1985 yılları arasında ihracatı yapılan soyulmamış meyan kökü ve meyan balının satış fiyatları ve miktarları verilmiştir. Ayrıca bu değerlerin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen Şekil 1.3'den, son yıllarda meyan kökünün önemi ve sağladığı gelir düzeyi daha açık bir şekilde görülebilmektedir (Devlet İstatistik Enstitüsü Yıllıkları, 1975-1985).

Çizelge 1.2 1975-1985 Yılları arasında meyan kökü ve meyan balı ihracat değerleri
(Devlet İstatistik Enstitüsü, 1975-85; İlisulu, 1987)

Yıllar	<u>Meyan kökü</u>		<u>Meyan balı</u>	
	Ton	10 ³ TL	Ton	10 ³
1975	2.736	39.043	1.332	42.211
1976	2.054	32.561	1.132	46.859
1977	1.912	33.929	746	39.311
1978	1.976	47.740	750	48.313
1979	—	—	840	83.369
1980	298	22.656	750	149.966
1981	543	44.769	1.128	266.492
1982	3.532	576.270	2.280	619.787
1983	3.274	742.676	801	543.029
1984	2.856	1.071.442	631	708.386
1985	7.379	3.850.643	1.513	2.141.075

Meyan kökü ve meyan balı ihracatının büyük bir kısmı deniz yoluyla İzmir limanından yapılmaktadır. İzmir Ticaret Odasından alınan bilgilere göre 1986 yılında yapılan meyan kökü ve meyan balı değerleri Çizelge 1.3'de gösterilmiştir. 1986 yılının Mayıs ve Kasım aylarında İskenderun limanından ihraç edilen toplam 2.816.120 kg meyan kökü 1.389.370.375 TL gelir getirmiştir. 1987 yılının ilk altı ayında ise toplam 1.775.480 kg meyan kökü ihracatından 2.036.470 \$ gelir sağlanmıştır (İskenderun Ticaret Odası, 1987, Yazılı görüşme; Dış Ticaret İstatistikleri, 1987). Hükümet de 1987 yılının Eylül ayında meyan kökü ihracatının desteklenmesi amacıyla, ihracatçılara ton başına 150 \$ prim ödenmesi kararı almıştır (Dayanışma Dergisi, 1987).



Şekil 1.3 Meyan kökü ve meyan balı ihracat değerlerinin 1975-85 yılları arasındaki fiyat değişimi

Ülkemizde glisirrin ve glisirrinat üreten firmaların sayısı oldukça azdır. Bu nedenle yurdumuzun ihtiyacı özellikle Batı Almanya, Fransa, İtalya ve Japonya'dan ithal yoluyla sağlanmaktadır. Çizelge 1.4'te 1985, 1986 ve 1987 yılının ilk altı ayında bu ülkelerden yapılan ithalat değerleri gösterilmiştir (UNCTAD, 1982; D.İ.E.,1987).

Çizelge 1.3 İzmir limanından 1986 yılında yapılan meyan kökü ve meyan balı ihracatının aylara göre dağılımı (İ.T.O.,1987)

	<u>MEYAN KÖKÜ</u>		<u>MEYAN BALI</u>	
	Kg	TL	Kg	TL
OCAK	88.667	42.635.665	137.000	190.945.242
ŞUBAT	444.420	197.743.666	64.500	103.968.950
MART	76.736	100.077.806	171.000	298.525.580
NİSAN	36.816	24.400.448	113.500	253.744.000
MAYIS	34.607	20.532.060	138.000	229.093.604
HAZİRAN	26.223	17.364.706	111.500	191.951.495
TEMMUZ	325.826	190.364.968	41.300	81.917.357
AĞUSTOS	86.810	56.806.056	131.160	234.942.168
EYLÜL	171.542	108.474.183	89.000	138.667.767
EKİM	74.427	41.720.186	82.000	238.317.280
KASIM	877.928	483.199.590	230.500	617.832.740
ARALIK	67.930	50.940.146	46.200	76.750.105
TOPLAM	2.311.932	1.334.259.480	1.355.660	2.656.656.288

1.5.2 Dünya'da meyan kökü

Glycyrrhiza türleri en fazla kuzey yarı kürede olmak üzere geniş bir alana yayılmıştır. Meyan kökü üreten başlıca ülkeler Rusya, İran, Irak, Türkiye, Suriye, Çin, Afganistan,

Pakistan, Hindistan, İtalya ve Cezayir'dir. Meyan balı üreten ülkeler ise ABD, Rusya, Batı Almanya, Fransa, İtalya, Türkiye, Çin, Suriye, İran, İsrail ve İngiltere'dir (UNCTAD, 1982; Ercan, 1978).

Dünya standartlarına göre soyulmuş ve soyulmamış kökler 0,5-2,0 cm çapında düzgün çubuklar halinde pazarlanır. Meyan balı ise kalıplar veya çubuklar halinde hazırlanır. Diğer bir işleme şekli de toz edilmiş özüttür.

Çizelge 1.4 Glisirrizin ve glisirrizinatların
ithalat değerleri (D.İ.E.,1985,1986,1987)

	<u>1985</u>		<u>1986</u>		<u>1987</u>	
	Kg	\$	Kg	\$	Kg	\$
Batı Almanya	0,035	4,152	—	—	—	—
Fransa	—	—	—	—	—	—
İtalya	0,010	1,505	0,120	21,262	0,050	6,981
Japonya	0,045	5,657	0,270	38,379	0,100	13,412

Dünya'da meyan kökü ve meyan balı fiyatları işleme şekline göre değişiklik gösterir. Dünya pazarlarında 1987 yılı için belirlenen işlenmiş ve işlenmemiş meyan kökü fiyatları Çizelge 1.5'de gösterilmiştir. Yapılan fiyat taramasında bütün bir yıl boyunca sözkonusu fiyatların değişmeksizin aynı kaldığı gözlenmiştir (Chemical Marketing Reporter, 1987).

Ayrıca, Avrupa pazarlarında 1984-1985 yıllarında meyan kökünün saflaştırılması sonucu elde edilen 18-β-glisirretinik asitin (Enoxsolon ^R) bir kilogramı 1.680.000-2.100.000 TL,

glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun (Glycamil [®]) bir kilogram ise 467.000-700.000 TL üzerinden değerlendirilmiştir (Sezik vd., 1987). 1987 yılında, laboratuvar ölçeğinde analiz işlemlerinde standard olarak kullanılan %99 saflıktaki 18-β-glisirretinik asitin 10 gramı 34.500-53.000 TL, %98' lik glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun 10 gramı ise 9.000 - 12.000 TL'dan satılmıştır (Aldrich, 1987; Sigma, 1987).

Çizelge 1.5 İşleme şekline göre meyan kökünün
1987 yılı içindeki fiyatları (C.M.R., 1987)

Satış şekli (Balya)	Fiyat (\$/kg)
İşlenmemiş (bütün)	0,88 - 1,10
Granüle	1,54 - 1,98
İnce toz	2,09

1.6 Meyan Kökü ile İlgili Önceki Çalışmalar

1.6.1 Özütlenme işlemleri

Meyan kökünün geleneksel değerlendirme yöntemi, kök ve gövdelerinin sıcak su ile özütlenmesidir. Ancak özütlenme işlemi daha bilimsel temellere dayandırılarak, en yüksek verimde ve kalitede ürün elde edilebilmesi için gereken özütlenme şartlarının belirlenmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmalarda 3-8 mm çapındaki parçacıklar özütleme işlemi için uygun bulunmuştur (UNCTAD, 1982; Murav'ev and Ponomarew, 1971). Meyan kökü organik çözücüler kullanılmaksızın en iyi ve ekonomik olarak su ile özütlenmiş, çalışmaların bazılarında ise %1-3,5 oranında değişen amonyaklı su çözücü olarak kullanılmıştır. Kassem (1972) ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada amonyakla PH derecesinin ayarlanması (8,5) sonucu çözeltinin stabilitesinin arttığı gözlenmiştir. Özütleme sıcaklığı olarak 50°C nin üzerindeki sıcaklıklar seçilmiş, en uygun sıcaklık olarak da 80-90°C kullanılmıştır (Murav'ev and Zyubi, 1974; Bombardelli, 1987, Sözlü Görüşme). Özütleme yöntemine bağlı olarak da katı/sıvı oranı çeşitli çalışmalarda 1/2,6, 1/3, 1/4, 1/25, 1/6,25 olmak üzere değişiklik göstermiştir (Miva, 1978; Masters, 1972; Murav'ev and Ponomarew, 1971; Narashimha, 1987, Sözlü Görüşme; Bombardelli, 1987, Sözlü Görüşme).

Yapılan bu optimizasyon çalışmalarının dışında endüstride meyan kökünün özütlenmesi, genellikle zıt akımlı özütleyicilerde su kullanılarak yapılır. Özütleme işlemine 50-90 dk devam edilir. Sulu özüt dekante edildikten sonra sıcaklığı kontrol edilebilen vakumlu buharlaştırıcılarda deriştirilir. Deriştirilen özüt finishers denilen döner kazıyıcılarla buharlaştırıcı kazanlara aktarılır. Buharlaştırma işlemine %18-20 nem kalıncaya kadar devam edilir. Burada kuru temel üzerinden verim %30 civarındadır. Nemli özüt, ürünün istenilen şekline göre, su veya hava soğutmalı sürekli kalıp makinalarına gönderilerek kalıplar ve çubuklar halinde hazırlanır. Ayrıca püskürtmeli kurutucular kullanılarak da ürün toz halinde elde edilebilir (UNCTAD, 1982; Masters, 1972; Ganchukov and Darituliani, 1971).

1.6.2 Saflaştırma işlemleri

Glycyrrhiza glabra L. bitkisi çok eskiden beri bir çok hastalığın tedavisinde kullanıldığı için, yapılan çalışmaların çoğu, farmakolojik alana yönelmiş olup, bu

amaçla bitkinin sulu özütü veya tozu kullanılmış, farmakolojik etkilere neden olan maddeler araştırılmaya ve saflaştırılmaya çalışılmıştır.

Yapılan çalışmaların çoğunda, önce ham veya saf glisirrizinik asitin elde edilmesi üzerinde durulmuş ve daha sonra da, glisirrizinik asitin türevlerinin üretimi incelenmiştir. Glisirrizinik asit üretiminin temel işlemini meyan kökü sulu özütlerinin seyreltik asitlerle muamelesi oluşturmuştur. Sulu özüte PH=1-2 civarında oluncaya kadar seyreltik HCl veya H₂SO₄ ilavesiyle, glisirrizinik asit ile birlikte kalsiyum ve potasyum tuzları çöktürülerek ayrılmış, çökelek ya doğrudan kurutulularak veya suda çözüldükten sonra 70°C 'de yoğunlaştırılarak ham glisirrizinik asit elde edilmiştir (Murav'ev et al., 1968; Nour et al., 1976; Nakamura and Haginiva, 1972).

Amonyaklanmış glisirrizinik asit elde etmek üzere, seyreltik asit ilavesiyle oluşan çökelek, NH₄OH'de çözülmüş (pH=8,5), aseton ilavesiyle çözelti tekrar çöktürülmüş ve sıcak suda çözümlü, 60°C'de vakumda kurutma işlemi yapılmıştır. Oluşan kuru bakiye amonyaklanmış glisirrizinik asit olarak belirlenmiştir (Nour et al., 1976).

Glisirrizinik asitin mono amonyum tuzu (%98 saflıkta) ise aseton ilavesiyle oluşan çökeleğin soğukta asetik asit içinde kristallendirilmesi sonucu elde edilebilmiştir (Murav'ev et al., 1968).

Farmakolojik etkilere neden olan saflaştırılmış maddelerin en önemlisi glisirretinik asitten türetilmiş olan karbenoksolondur. Bu maddeyi yarı sentez yoluyla elde edebilmek için, önce glisirretinik asitin izole edilme yolları araştırılmıştır. Bu işlemin temelini asit hidroliz oluşturmaktadır. Sulu veya kuru özüt, 100°C 'de kaynatılarak asit hidroliz edilip, kloroformla sıvı-sıvı özütlemesi sonucu, açığa çıkan glisirretinik asit kloroforma alınmış ve alkolde kristallendirmek suretiyle saf olarak elde

edilebilmiştir. Başka bir yöntemde kristallendirme işlemi, kloroformlu özüte piridin ve asetik anhidrid ilave edilerek, kloroform-metanol karışımında yapılmıştır (Anand, 1978; Bombardelli, 1987, Sözlü Görüşme).

1.6.3 Kalite kontrol ve analiz yöntemleri

Elde edilen meyan balı ve saflaştırılmış etken maddelerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde en çok spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılmıştır. Bu tür maddelerin analizleri için titrimetik ve gravimetrik yöntemler artık günümüzde pek sık kullanılmamaktadır.

Meyan kökü içindeki glisirrizinik asit miktarı, hidrolizi sonucu oluşan glisirretinik asit cinsinden 252 nm'de veya H_2SO_4 , H_2SO_4 -Etanol-Vanilin reaktifleri ile renklendirilerek 420 ve 545 nm'lerde spektroskopik ölçümlerle tayin edilmiştir (Yakubova et al., 1977; Srivastava et al., 1977).

İnce tabaka kromatografisi ile yapılan analizlerde, glisirretinik asit ve glisirrizinik asit miktarları, silikajel plaklarda, Butanol:Asetikasit:Su (7:1:12), Kloroform:Metanol (9:1) çözücü sistemlerinde 280 nm'de ve reaktif püskürtülerek renklendirildikten sonra da 530 nm'de dansitometrik olarak belirlenmiştir (Kowalewska, 1981; Sobatka et al., 1984; Vanhaelen and Vanhaelen-Fastre, 1983; Pohl and Haeterichow, 1976; Munshi, 1976; Glasl and Ihrig, 1984).

Kantitatif çalışmalar içinde, en güvenilir ve en hassas analiz yöntemi olan yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde 254nm'de Asetonitril:Su:Asetikasit, Metanol:Su:Asetikasit hareketli fazları kullanılarak, ODS-C18 kolonlarda glisirretinik ve glisirrizinik asitlerin miktarları belirlenebilmiştir (Hiraga et al., 1984; Hurst et al., 1983; Martin and Garcie Rumbao, 1980; Bell, 1979; Bell, 1980; William, 1984).

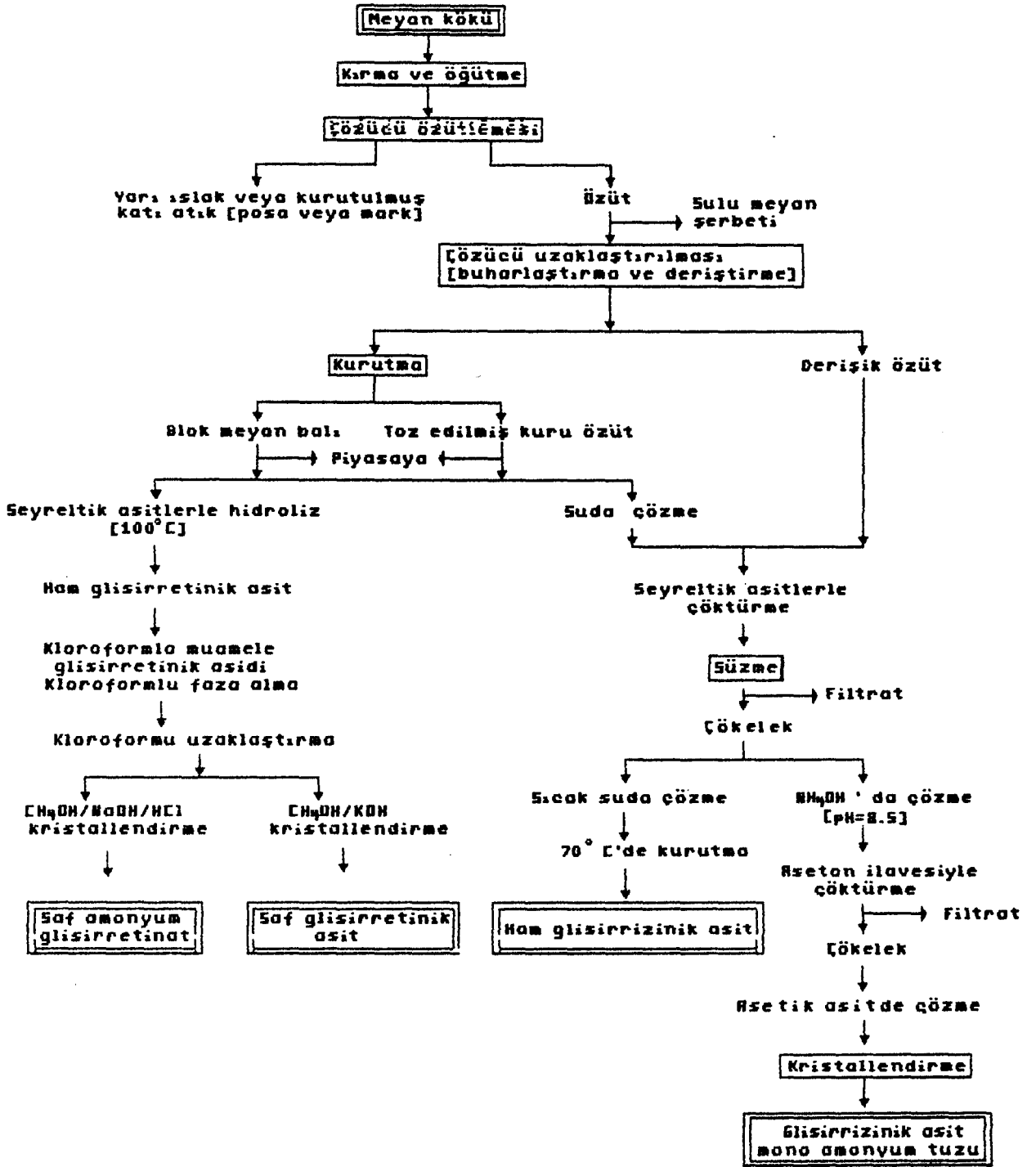
2. GENEL VE TEKNİK BİLGİ

Önceki bölümde, meyan bitkisinin, özellikle kök ve rizomlarından, çeşitli yollarla, çok değişik ürünlerin elde edilebileceği ve ürünün son şeklinin bitkinin ekonomik değerinde önemli farklılıklar yaratılabileceği vurgulanmıştır.

Şekil 2.1 'de belirtildiği gibi, ham bitki yerinden toplanıp bir takım ön temizleme, kurutma, kırma ve öğütme işlemlerinden sonra, genellikle ilk aşama olarak özütleme (ekstraksiyon) işlemine tabi tutulur. Çoğunlukla suyun kullanıldığı bu özütleme işleminden elde edilen sulu özüt, püskürtmeli kurutucularda (spray dryer) toz haline getirilebileceği veya doğrudan meyan şerbeti kullanımına sunulabileceği gibi, kısmen deriştirilerek ve kurutulmuş blok veya çubuklar halinde de meyan balı adıyla piyasaya sürülebilir. Ayrıca kurutulan özüt, toz edilerek granül halinde doğrudan veya tekrar çözülüp saflaştırılarak etken madde oranı yüksek bir ürün halinde kullanılabilir. Saflaştırılarak etken madde oranı yükseltilmiş veya hidroliz ve benzeri işlemlerden geçirilerek çeşitli türevlerine dönüştürülmüş olan bu ürünler, özellikle tıbbi amaçlarla kullanılan çeşitli ilaçların önemli bir bileşenini oluşturur.

Amaca uygun son ürünün elde edilmesine kadar olan çeşitli safhalarda kullanılan fiziksel ve kimyasal üniteler serisi, önemli bir teknoloji ve titiz bir seçim gerektirir.

Meyan kökünün teknolojik değerlendirilmesinde, kök ve rizomların, piyasa talebine ve sonraki fiziksel ve kimyasal işlemlerde kullanımına uygun biçim ve boyuta getirilmesinde kullanılan kırma ve öğütme üniteleri kadar, istenen kalitede ürün verebilecek özütleyicilerin, sulu özütlerinin süzülmesi için filtrelerin, çözücü uzaklaştırılmasında kullanılan buharlaştırıcıların, kurutucuların ve diğer kimyasal, fiziksel ve kalite kontrol sistemlerinin seçim ve tasarımı özel bir önem taşır.



Şekil 2.1 Meyan kökünün özütlenmesi ve saflaştırılması işlem basamakları

Bu bölümde böyle bir teknolojik seçimin yapılabileceği, değişik işlem basamakları ve farklı ünite türleri hakkında özet bilgi verilecektir.

2.1 Kırma ve Öğütme

Endüstride katı hammaddeler çeşitli fiziksel ve kimyasal işlemler öncesinde, yüzey alanlarını ve dolayısıyla etkinliklerini artırabilmek amacıyla baskı, vurma, aşındırma ve kesme şeklinde olabilen kırma ve öğütme işlemlerine tabi tutulurlar. Yaş veya kuru hammaddelerin işlenebileceği bu ünitelerde en önemli faktör, boyut küçültmesiyle yüzey alanının artış miktarının, harcanacak güçte ve dolayısıyla maliyette de önemli artışlar meydana getirmesidir. Kırma için gerekli işle, oluşturulan yeni yüzey arasında Rittinger eşitliği (Bkz. Ek Açıklamalar A) söz konusudur (Backhurst, 1979; Perry and Chilton, 1984).

Bu konuda yeterli teorik bilgi mevcut olmadığından, cihaz seçimi genellikle önceki gözlemlere, deneyimlere ve deneme-yanılma şeklindeki uygulamalara dayanır. Kırma ve öğütme cihazlarının seçiminde beslemenin sertliği, gevrekliği, aşınma durumu, yapışkanlığı, yumuşama veya erime sıcaklığı, homojenliği, yapısı, yoğunluğu, nem içeriği, kimyasal kararlılığı (stabilitesi), fiziksel etkinliği ve saflığı gibi özelliklerinin göz önünde bulundurulması gerekir.

Genellikle boyut küçültme amacıyla çeneli, döner ve silindirik kırıcılar, çekiçli, aşındırmalı, baskılı, döner (bilyalı, çubuklu, borusal) tip öğütücüler, aşırı ince öğütücüler ve bıçaklı kesiciler kullanılabilir (Mc Cabe and Smith, 1976; Backhurst, 1979; Perry and Chilton, 1984; Mc Cabe and Smith, 1979). Çeşitli kırma ve öğütme cihazlarının bazı tipik özellikleri Çizelge 2.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1 Kırma ve Öğütme Cihazları (Perry, 1984; Backhurst, 1979; Peter and Timmerhaus, 1968).

Cihaz tipi	Çeşitleri	Besleme Boyutu	Ürün Boyutu	Kapasite (ton/sa)	Güç (hp)	Açıklamalar
Çeneli kırıcılar (Jaw crushers)	1.Blake 2.Tepeden eksenli 3.Dodge	0.2-150cm	0.3-50cm	7-600	7-200	Hareketli çene milinin durumuna göre tipleri değişik olabilen bu cihazlarda, nemli ve kuru maddeler doğrudan sıkıştırma ile kırılabilir
Döner kırıcılar (Rotary crushers)	1.Döner koni 2.Döner çene	55-50cm cm	≥ 3mm	15-1050	30-300	Her sertlikte kuru madde kırılabilir. Ancak döner çeneli kırıcılarda besleme miktarı sınırlıdır
Silindirik kırıcılar (Rolls)	1.Pürüzsüz 2.Oluklu 3.Çivili 4.Tekli, çiftli veya çoklu	1,5-8cm	µm-7,5cm	70-730	20-100	Topaklanabilen ve dayanıklı plastik maddeler haricinde her türlü nemli ve kuru madde kırılabilir
Otojenler (Auto-geneus)	Yarı otojenler	5-50cm	≥150 µm (100 mesh)	—	—	Nemli veya kuru, kırılğan veya parçalanabilir her türlü madde için sık kullanılır. Sıcak havalı döner kurutucularla birlikte kullanılabilir
Tavali Kırıcılar (Pan)	Kenardan kırıcılar (edge runner)	8 cmı	50 µm	1-60	15-100	Genellikle nemli veya kuru kil ve yumuşak mineraller için kullanılır

Çizelge 2.1 Devam

Cihaz tipi	Çeşitleri	Besleme Boyutu	Ürün Boyutu	Kapasite (ton/sa)	Güç (hp)	Açıklamalar
Döner (tumbling) değirmen	Değişik çap ve uzunlukta bilyalı, çakıllı ve bölmeli	25-50 mm	50 µm	—	—	Sıkıştırma ile parçalanabilen bir çok kuru veya nemli madde için uygundur
Dikey milli değirmen	İçi boş küresel, silindirik veya çanak şeklinde	25-50 mm	50-100 µm	—	—	Özellikle kömür ve çimento hammaddeleri için kullanışlıdır
Döner çarpmalı (rotary impact) kırıcılar	Sabit ve sallanan çekiç, çark, kafesli ayırıcılar havalı dövücüler	2-500mm	≤100 µm	40-850	100-2500	Nemli ve yapışkan, kırılgen olan maddeler, organikler için kullanışlıdır. Özellikle atıkların parçalanmasında kullanılır
Titreşimli kırıcılar	Yatay ve dikey tipler	3 mm	10-100µm	—	—	Her sertlikte maddeyi kırabilir. Ancak kağıt benzeri maddelerle dayanıklı plastikler ve vizkoz akışkanlar için uygun değildir
Akışkan enerjili kırıcılar	1.Zıt jet 2.Spiral jet 3.Colloid	150µm-12mm	10-100µm	—	—	Her türlü madde için uygundur. Ekonomi akışkanın uyguladığı jet hızına bağlıdır
Mekanik olmayanlar	1.Elektro-hidrolik 2.Isıl şok	Geniş bloklardan birkaç cm'ye	Büyük parçalardan 100µm'ye kadar	—	—	Elektrohidrolik her türlü madde için kullanılabilir. Isıl şok ise termomekanik özellikler gerektirir

2.2 Katı-Sıvı Özütlemesi

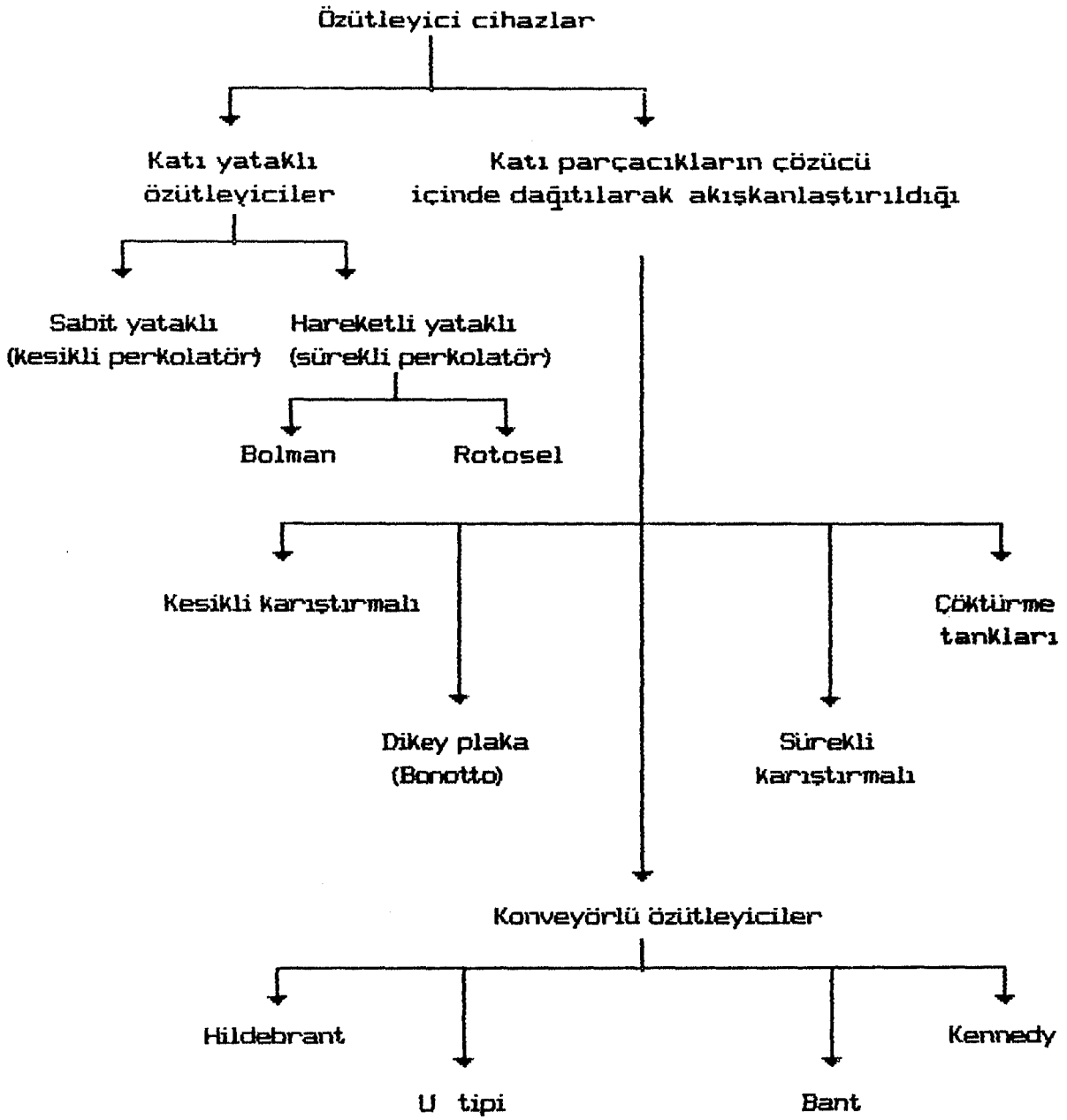
Katı madde içinde dağılmış bir bileşenin, çözücü kullanılarak, karışmış olduğu diğer bileşenlerden arındırılması işlemi katı-sıvı özütlemesi (Leaching) olarak bilinir. Bu işlem, temelde gözenekli bir katı madde içinde dağılmış olan çözünen madde moleküllerinin, çözücünün ve çözünenin bulunduğu fazlar arasındaki yayınma olayıdır (Treybal, 1981; Banchemo and Badger, 1979; Mc Cabe and Smith, 1976; Perry and Chilton, 1984).

Özütleme işleminde, katıların sıvılardaki çözünürlüğüne dayanan fiziksel aktarım veya çözücüde çözünebilen bileşenlerin çözücü ile tepkimesine dayanan kimyasal etkileşim (metallerin özütlenmesi) söz konusu olabilir (Kirk Othmer, 1978; Perry and Chilton, 1984). İstenen aktif maddenin fazlar arasındaki aktarımı, bu iki tip özütleme işleminden ilkinde fiziksel yayınma olayı, ikincisinde ise katı madde ve çözücü arasındaki kimyasal tepkime sayesinde gerçekleşir.

Özütleme sistemleri, işletim çevrimine (kesikli-sürekli), akım doğrultusuna (zıt, paralel, çapraz), kademe sayısına (tek, çok, diferansiyel) ve çözücünün katı ile temas şekline (püskürtmeli, daldırmalı veya katıların dağılımı) göre sınıflandırılabilir (Perry and Chilton, 1984).

Katı madde boyutları, seçilen çözücü, sıcaklık, temas süresi ve kullanılan özütleyici tipinin seçimi, hammaddenin fiziksel yapısına, özütleme koşullarına, üretim kapasitesine ve ekonomiyi etkileyen diğer parametrelere bağlıdır (Perry and Chilton, 1984; Yalçındağ, 1965; Başer ve Kara, 1987).

Bitkisel drogların özütlenmesinde, seçici (selektif), kolay bulunan, özütlenen maddeyi bozmayan, doyumluk derişimi yüksek, vizkozitesi, buhar basıncı, yüzey gerilimi, zehir ve yanıcılık etkisi ve maliyeti düşük, özütlenen maddeden kolay ve ekonomik olarak geri kazanılabilen çözücüler



Şekil 2.2 Özütleyici cihazlar

kullanılmalıdır. Bu amaçla, bazı droglar için sudan başka alkol, petrol eteri, hekzan, kloroform gibi organik çözücülerin de sık kullanıldığı görülmektedir (Perry and Chilton, 1984).

Özütleme işlemi için uygun olan sıcaklık seçilirken, çözücünün buhar basıncı, çözünenin yayınlılığı, çözücü ve ürünlerin niteliği göz önünde bulundurulmalı, seçilen sıcaklık özütlenen maddenin yapısının bozulmasına neden olmamalı, özütleyicilerin yapı malzemesine etki etmemeli ve korozyona sebep olmamalıdır.

Katı ve sıvı arasındaki temas süresi de özütleme verimini etkileyen en önemli tasarım faktörlerinden biridir.

Endüstride kullanılan özütleyiciler, özütlenen katının konulduğu yatağın durağanlığı veya parçacıkların çözücü içindeki hareketliliği göz önüne alınarak Şekil 2.2'de gösterildiği şekilde iki sınıfta gruplandırılabilir.

Genellikle bitkilerin ve az miktardaki farmasötik maddelerin özütlenmesi için uygun olan perkolatör tipindeki durgun katı yataklı özütleyicilerde, katı maddeler bir tanka doldurulur ve özütlenecek madde miktarı en aza düşürülünceye kadar çözücü ile yıkanır. Özütleme verimini arttırmak üzere çoğunlukla birden fazla perkolatörün Şekil 2.3'de gösterilen tarzda seri halde işletilmesi tercih edilir. Ancak bu özütleyicilerde katı hareketsiz bir yatak oluşturduğundan, katı parçacıklar arasındaki tıkanmaları ve kanallaşmaları önleyebilmek için, katı maddelerin çok ince öğütülmeden, eş büyüklükte hazırlanması gerekir (Perry and Chilton, 1984; Hill, 1977).

Büyük kapasiteli özütleme işlemlerinde kullanılan Rotosel perkolatörlerin zıt akım prensibine göre çalıştırılır (Şekil, 2.4). Cihazın merkezindeki bir döner eksen etrafına yerleştirilen katı, püskürtülen çözücüyle özütlenir. Bu tip özütleyicilerde, son zamanlarda özellikle soya fasulyesi,

haşhaş kapsülleri, çay yaprakları, kahve, meyan kökü, kırmızıbiber ve benzeri pek çok drog özütlenmektedir (Perry and Chilton, 1984; Mc Cabe and Smith, 1976; Treybal, 1981; Başer ve Kara, 1987).

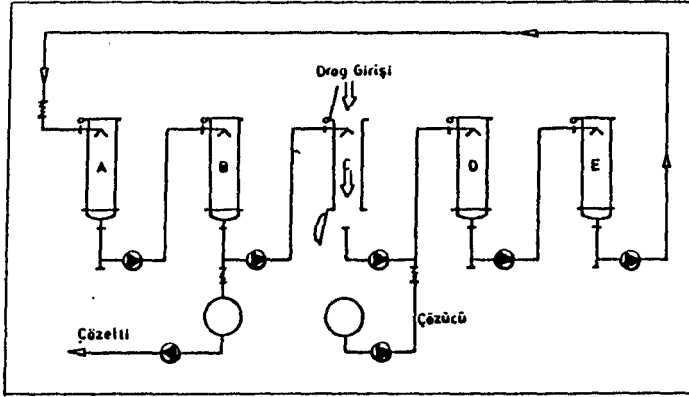
Katının hareketli olduğu özütleyici tipleri çok çeşitlidir. Bunlardan kesikli karıştırıcılı özütleyiciler, özellikle toz edilmiş bitkisel drogların, karıştırıcılı tanklarda çözücü ile doğrudan temas ettirilerek özütlenmesinde sık kullanılır (Şekil 2.5).

Katının hareketli konveyörlerle çözücü içinde yatak halinde taşıdığı özütleyici tiplerinde (Hildebrant, U, Bant, Kennedy) katı madde ve çözücü genellikle zıt akım prensibine göre temas ettirilir (Şekil 2.6).

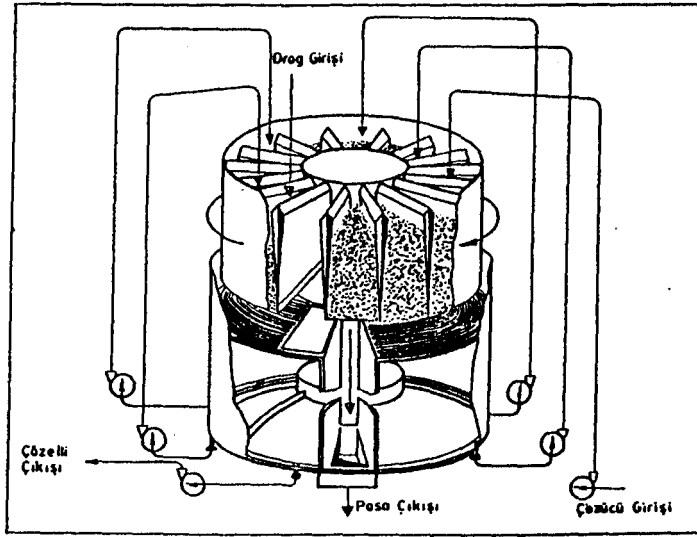
2.3 Süzme

Bir katı-sıvı karışımının, örülmüş lifler, elekler, preslenmiş keçe ve pamuk, filtre kağıtları, gözenekli levha, plaka ve borular, polimer membranlar veya katılardan oluşan granül yataklar (kum, kizelgur, perlit, kil, kömür) gibi gözenekli ortamlardan geçirilerek sıvı içinde çözünmeyen katı maddelerin sıvıdan ayrılması işlemi, süzme olarak bilinir (Perry and Chilton, 1984).

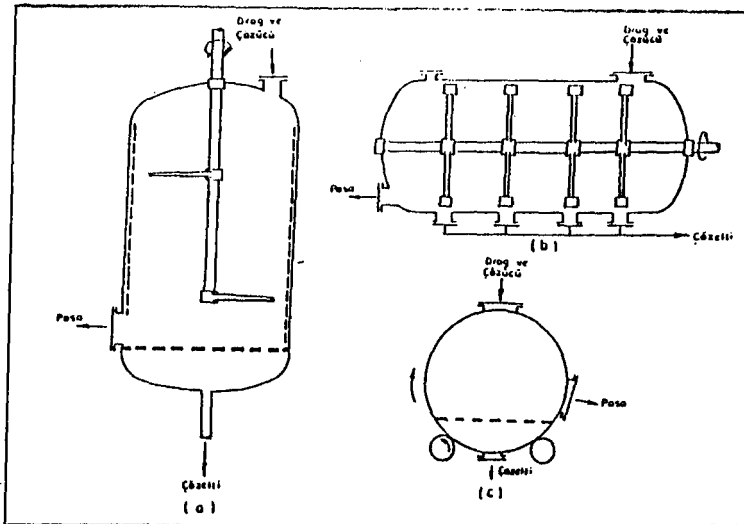
Ayrılması istenen bir karışıma uygun olan süzme sistemi tasarımının çok önemli olmasına rağmen, bu amaca yönelik genel bir yöntem henüz mevcut değildir. Filtre tasarımı önemli ölçüde ekonomik koşullara bağlıdır. Tasarım için gereken süzme mekanizmasının (ortam, derin yatak ve kek süzmesi), süzme için gerekli yürütücü kuvvetin (yerçekimi, emiş, basınç ve santrifüj) seçimi ve ekonomik avantajlar, katı parçacıkların özellikleri, akışkan özellikleri, işlenecek madde miktarı, beslemedeki katı madde derişimi, işlemin sürekliliği, istenen ayırma derecesi, katı ürünün kuruluk derecesi, işletme ve kapital maliyetleriyle değişiklik gösterir.



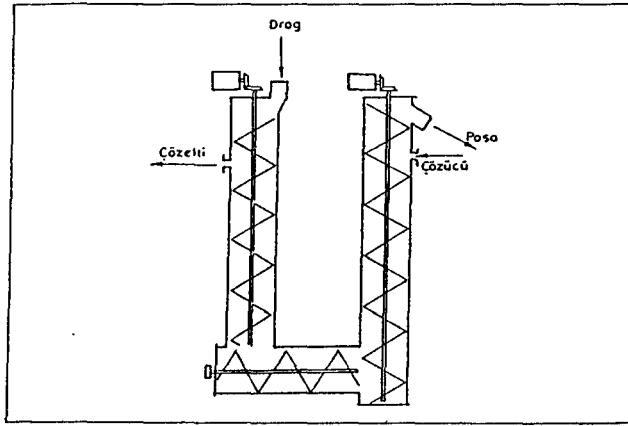
Şekil 2.3 Perkolatör bataryası



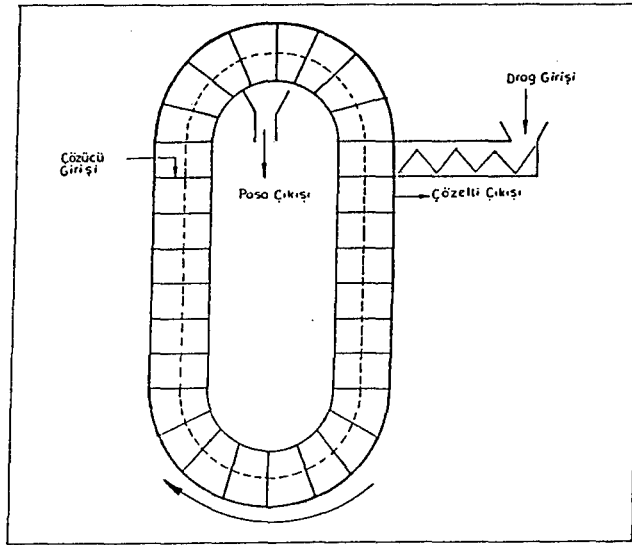
Şekil 2.4 Rotasel özütleyiciler



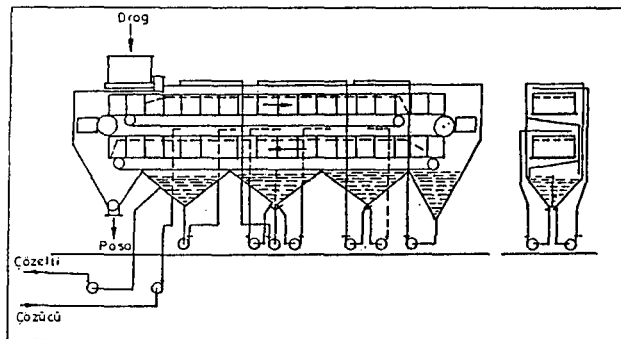
Şekil 2.5 Kesikli karıştırıcılı özütleyiciler



a)



b)



c)

Şekil 2.6 Katının hareketli olduğu özütleyiciler
a) Hildebrant, b) U, c) Bant

Çizelge 2.2 Filtre Tipleri ve Uygulama Alanları (Karakoç, 1987)

Cihaz tipi	Uygulama Alanları	Yürütücü kuvvet
	Kesikli Filtreler	
Dikdörtgen dikey levhalı veya dikey hücreli filtrepresler	Yağlama yağları katkı maddeleri, farmasötik endüstrisi, reçineler, yenebilen yağlar, lağım çamurları, metalurjik çamurlar, ince süzme işlemi	Basınç
Yaprak filtreler	Alümine ve kükürt üretimi, atık su ,şeker çözeltileri, polietilen, yenebilen yağlar	Basınç
Yatay diskli kartuş filtreler	Petrol yağları, yiyecek emdüstrisi, farmasötik endüstri, reçine ve vernik endüstrisi, içkiler	Basınç
Bölmeli yatay tepsili filtreler	Mineral işlemleri, değerli metallerin geri kazanımı	Basınç
Torba filtreler	Az katı içeren bulamaçlar	Basınç
Geçirgen doku, metal veya seramik borulu filtreler	Atık su, sodyum hidroksit, şeker şerbetleri, farmasötik endüstrisi, özütlenen atıklar	Basınç
Laboratuvar filtreleri (Nutsche erleni, Buchner krozesi, Gooch krozesi)	Laboratuvar denemeleri	Basınç Gravite Vakum

Çizelge 2.2 Devam

Cihaz tipi	Uygulama Alanları	Yürütücü kuvvet
	Yarı Kesikli Filtreler	
Tablalı ve eğilen tavalı	Katı yüklemesinin fazla olduğu durumlar ve yüksek hidrolik basınç gerektiren durumlar	Gravite veya vakum
Kısa devreli veya sonsuz kayışlı filtreler	Şeker endüstrisi, atık çamurlar, toksik ve tutuşabilen maddelerin süzülmesi	Vakum, basınç veya gravite
	Sürekli Filtreler	
Döner tambur filtreler	Düşük direnç gösteren maddeler, mısır, glikoz ve yağlar, farmasötik ve antibiyotikler, enzimler, şeker endüstrisi, şarap üretimi, meyve ve sebze suları, kireç, mum giderme, hızla yığılabilen ve iri taneli bulamaçlar, yüksek basınç ve sıcaklık gerektiren işlemler	Vakum veya basınç
Disk filtreler	Metalurji endüstrisi, kömür hazırlama, kağıt endüstrisi	Basınç veya vakum
Kayışlı filtreler	Kağıt üretimi, boyar maddeler, farmasötikler	Vakum
Artizon kademeli ince kek filtreler	Derişik süspansiyonlarda, hızlı süzüntü elde edilebilen koşullar	Basınç

Süzme cihazları genel olarak kesikli, yarı kesikli ve sürekli olarak üç grupta toplanabilir. Bu cihazlar, kullanım alanları ve süzme için gerekli yürütücü kuvvet Çizelge 2.2'de özetlenmiş olup özellikle meyan kökü özütünün süzülmesi konusunda Karakoç (1987) kaynağından yararlanılabilir.

2.4 Buharlaştırma

Özütlenen çözeltilerin derişimlerinin ısı etkileri yükseltilmesi ve özütleme işleminde kullanılan çözücülerin geri kazanılması amacıyla tek veya çok etkili, basınçlı, vakumlu ve atmosferik koşullarda çalışan genellikle ceketten ısıtmalı kesikli veya borulu tip sürekli buharlaştırıcılar kullanılır. Endüstride uygulanan çok çeşitli buharlaştırıcı tipleri avantaj, dezavantaj ve uygulama alanlarıyla birlikte Çizelge 2.3'de topluca özetlenmiştir (Perry and Chilton, 1984; Mc Cabe and Smith, 1979; Banchemo and Badger, 1979; Mc Cabe and Smith, 1976).

Uygun buharlaştırıcının seçimi veya tasarımı için öncelikle yoğunlaştırılacak çözeltilerin miktarı, derişimi, kaynama noktası, kaynama noktası yükselmesi (Dühring bağıntıları), viskozite ve yoğunluk gibi bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklerinin, ayrıca yoğunlaştırılan ürün veya geri kazanılması gereken çözücünün sıcaklık ve basınç duyarlılığının ve buharlaştırma kapasitesinin bilinmesi gerekir. Bu bilgiler yardımıyla ısı işlemler için gereken ısıtıcı akışkanın (genellikle su buharı) miktarı, sıcaklığı ve ısıtma yüzeyinin alanı ($Q=UA\Delta T$) hesaplanabildiği gibi, kullanılacak yapı malzemesinin seçimi de gerçekleştirilebilir.

Aşırı ısınmanın ve ısı kayıplarının önlenmesine yönelik tedbirler de tasarımın önemli bir kısmını oluşturur. Ayrıca deriştirilecek çözeltilerin istenen ürün derişimine bağlı olarak, en uygun sıcaklık ve basınç koşullarında sistemde kalış süresinin belirlenmesi özel bir optimizasyon konusudur.

Çizelge 2.3 Buharlaştırıcı tipleri (Perry, 1984; Smith, 1983; Backhurst, 1979; Faust, 1960).

Buharlaştırıcı Tipleri	Avantajları	Dezavantajları	Uygulama Alanları
Kesikli kap (Batch Pan)	Isı aktarım katsayısı bir karıştırıcı yardımıyla artırılabilir. Özellikle vizkoz, yapışkan çözeltiler için uygundur	Isı aktarım katsayıları düşük olup, kalış süreleri uzundur	Küçük çaplı endüstriyel ve pilot tesisler ile ilaç endüstrileri
Kısa borulu dikey	Yüksek sıcaklık farkından dolayı ısı aktarım katsayısı yüksektir	Isıya hassas maddeler için kullanımı sınırlı olup, kalış süreleri uzundur	Kristallenmeyen, temiz ve korozif olmayan çözeltiler
Uzun borulu dikey 1.Yükselen film 2.Düşen film	Isıtma yüzeyi geniş, alıkonma zamanı düşüktür. Isı aktarım katsayısı yüksek, kapladığı alan az, maliyeti düşük	Boşlu hacmi büyük olup, yükselen film buharlaştırıcılarda düşük sıcaklık farklarında ısı aktarım katsayıları düşüktür	Yüksek sıcaklıklarda yükselen film, düşük sıcaklıklarda düşen film tipi, temiz, korozif olmayan, tuz oluşturmeyen çözeltiler
Yatay borulu	Boşluk hacmi çok küçük, buhar sıvı ayırma alanı ve ısı aktarım katsayısı yüksektir	Maliyeti yüksektir	Düşük kapasiteli, kristallenmeyen maddeler
Zorlanmış sirkülasyonlu	Çalışma şartaları kolaylıkla değiştirilebilir	Sirkülasyon pompasının bakım ve enerji maliyeti yüksektir	Vizkoz ve kristallenen çözeltiler
Karıştırıcılı film	Sağlanabilen türbülansla ısı aktarım hızı yükseltilebilir	Maliyeti, bakım ve işletme masrafları yüksek, kapasiteleri düşüktür	Yüksek vizkoziteli çözeltiler, ilaç, kimya ve gıda endüstr.

Buharlaştırma verimini ve ısı aktarım hızını arttırabilmek üzere ısıtma yüzeyinde kabuklaşma, kristal çökmesi ve köpürme gibi olumsuz etkilerin ortadan kaldırılması, normal kaynama noktalarında bozunabilen maddeler için, kaynama noktasını düşürmek üzere vakum uygulanması gerekir. Böylece daha uzun süreli bir işlem için gereken yüzey temizliği sağlanmış ve ısı aktarım doğrultusunda itici kuvvet olan sıcaklık farkları arttırılmış olur.

Çözücü olarak suyun kullanıldığı durumlarda bu suyun geri kazanılması genellikle düşünülmez. Ancak buhar ekonomisini arttırmak üzere buharlaştırılan bu çözücü, çok etkili sürekli buharlaştırıcılarda bir sonraki etkinin ısıtma ortamı olarak kullanılabilir.

2.5 Kurutma

Katı madde veya çözeltilerdeki çözücünün kurutulacak madde ile kurutucu ortam arasındaki nemlilik farklarından yararlanarak uzaklaştırılması işlemi kurutma süreci olarak bilinir. Kesikli veya sürekli olarak, doğrudan veya dolaylı teması sağlanan kurutma ortamı genellikle hava olabileceği gibi, başka bir gaz veya gaz karışımı da aynı amaçla kullanılabilir. Silikajel, kalsiyum klorür gibi çeşitli gözenekli katıların da nem tutucu olarak kullanıldığı durumlar mevcuttur (Perry and Chilton, 1984; Backhurst, 1979; Mc Cabe and Smith, 1976).

Kurutma işlemi, kurutulacak madde ve kurutucu ortam arasında yalnızca ısı aktarımı sağlanarak dolaylı (indirekt) yoldan gerçekleştirilebileceği gibi, bu iki ortam doğrudan temas ettirilerek kütle ve ısı da eş anlı şekilde aktarılabilir. Bu işlem için gerekli olan ısı, iletim (kondüksiyon), ulaşım (konveksiyon) ve ışıma (radyasyon) yoluyla sağlanabilir.

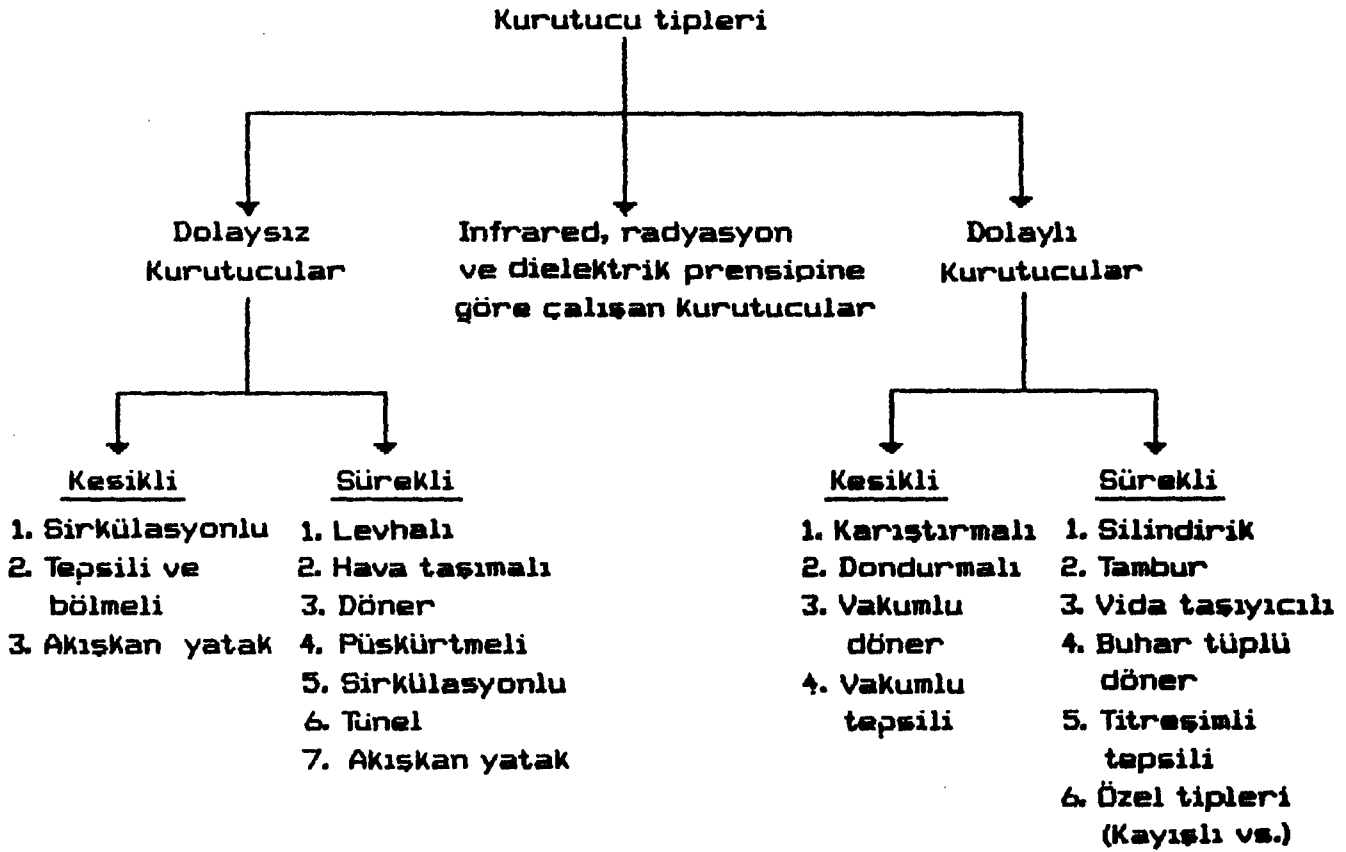
Laboratuvar ve endüstriyel ölçekte kullanılan çeşitli kurutucu tipleri Şekil 2.5'de genel olarak sınıflandırılmış olup, kurutulan katının özelliklerine bağlı olarak, bu kurutucuların tipik karakteristikleri ve çalışma koşulları Çizelge 2.4'de özetlenmiştir.

Diğer temel işlemlerde olduğu gibi, kurutma işlemlerinde de cihaz tasarımı ve seçimi işlenecek maddenin çeşitli fiziksel ve kimyasal özelliklerine, sıcaklık ve basınca duyarlılığına, işletme kapasitesine ve üretim hızına bağlıdır. Bu faktörler kurutma enerjisini sağlayan yakıt miktarını, kurutucu ortamı, kurutma şeklini, kurutulan madde ile kurutucu ortamın akış hızlarını ve işlemde kalış sürelerini belirler.

2.6 Kristallendirme

Soğutma, buharlaştırma veya üçüncü bir bileşen ilavesiyle aşırı doygunluğa eriştirilen homojen bir fazdan temelde yayınma mekanizmasıyla oluşan katı kristal parçacıkların ayrılması işlemi kristallendirme süreci olarak bilinir (Perry and Chilton, 1984; Mc Cabe and Smith, 1976; Mc Cabe and Smith, 1979; Larsan, 1978; Foust, et all., 1959; Peters and Timmerhaus, 1968; Backhurst, 1979).

Kristal oluşumu iki aşamada gerçekleşir. Öncelikle aşırı doygun çözeltiden gerektiğinde mekanik enerjiyle hızlandırılabilen kristal çekirdeğin oluşumu söz konusudur. İkinci aşama olan ve katı yüzeylerde yayınma yoluyla birikim sonucu gerçekleşen çekirdek büyümesi sonunda belirli kimyasal yapı ve şekilde kristal kafesleri oluşur. Oluşan kristallerin saflığı, büyüklüğü, boyut dağılımı, tuz oluşumu, büyüme hızı, birikinti oluşumu, sistemin kararlılığı ve oluşan katı parçacıkların sıvı fazdan ayrılması Çizelge 2.5'de genel olarak sınıflandırılan çeşitli kristallendiricilerin tasarımında ve seçiminde rol oynayan temel faktörlerdir. Sistemin ekonomisi de önemli ölçüde çalışma sıcaklıkları ile dengelenir.



Şekil 2.7 Kurutucu tipleri

**Çizelge 2.4 Kurutucu Cihazlarının Tipik Karakteristikleri
(Backhurst, 1979; Perry, 1984)**

Kurutucu tipi	Çalışma prensipleri	Buharlaştırma enerjisinin akışı (kW / m ²)	İşlenecek katı madde özellikleri	Alıkonma süreleri
		Kesikli		
Fırınlarda	Zorlanmış ulaşım vakum	0,5-6,3	Tanecikli, hamur, pasta şeklinde maddeler	Uzun
Karış tırmalı tavali	Atmosferik veya vakum	3,1-1,6	Tanecikli ve kristalimsi maddeler	Orta veya uzun
Akışkan yatak	Zorlanmış ulaşım	6,3-160	Tanecikli veya topaklanmış madde	Orta
Infrared	Işınım	16-38	Yassı tanecikler	Orta
		Sürekli		
Taşıyıcı bantlar	Ulaşım	6,3-32	Şekillendirilmiş katılar	Orta veya uzun
Döner	Dolaylı veya dolaysız ulaşım	10-60 (kW/m ³)	Toz edilmiş maddeler, kristaller topaklanmış ve büyük parçacıklı maddeler	Uzun
Film tambur	İletim	9,5-19	Sıvılar, çözeltiler	Orta
Akışkan yatak	İletişim	6,3-160	Tanecikli maddeler, kristaller	Kısa veya orta
Havali	Ulaşım	160-800	Tanecikli ve topaklanabilen	Kısa
Püskürt meli	Ulaşım	22-105	Akışkanlar, çözeltiler	Kısa
Infrared	Işınım	16-38	Yassı tanecikli	Orta

Literatürde mevcut kristallenme eğrileri yardımıyla bazı sistemler için kristal verimi önceden belirlenebilirse de, bir çok sistem için henüz yeterli kristallenme bağıntıları çalışılmamış olduğundan, kristallendirici tasarımının deneylerle ve deneme-yanılma sonucu yapılması gerekmektedir.

Çizelge 2.5 Kristallendiricilerin Sınıflandırılması Ve Özellikleri (Perry, 1984; Mc Cabe and Smith, 1983; Peter and Timmerhaus, 1968; Faust et al., 1960).

Cihazın tipi	Özellikleri
Kesikli tank	Aşırı doygunluk soğutma ile sağlanır. Oluşan kristaller soğutma yüzeyini kapladıkları için yüzey ve çözelti arasındaki ısı aktarımı düşüktür. Bu nedenle işlem süresi uzundur. Soğutma işlemi ceketten veya soğutma boruları yardımıyla sağlanır. Çeşitli kimyasal ve farmasötik endüstriler için uygundur.
Karıştır malı kesikli	Karıştırıcı ısı aktarımının artmasına ve sıcaklığın homojen dağılmasına neden olduğundan kristal büyümesi düzgündür.
Kazınan yüzeyli	Ceketten soğutma suyu ile soğutulan bu cihazlarda, soğutma yüzeyinde oluşan kristaller bir kazıyıcı ile toplanır. Yüksek sıcaklık farkları ve eş boyutlu kristaller sağlanabilir.
Vakumlu kristallen dirici	Aşırı doygunluk buharlaşma ile sağlanır. İşlem sıcaklıklarının ve ısı aktarım yüzeylerinin düşük olması nedeniyle korozyon problemleri düşüktür. Özellikle plastikler için uygun olan bu tip cihazların, kapital maliyetleri düşük olup, sistemin kontrolü de basittir.
Oslo (Kristal) 1.Buharlaş tırıcılı 2.Soğutmali 3.Vakum soğutmali	Akışkan yatak prensibine göre çalışan bu cihazlarda, kristal oluşumu adyabatik buharlaştırma ile sağlanır.
Dikey boşaltma borulu sirkülas yonlu mağma	Bu cihazlarda aşırı doygunluk ve kristal oluşumu, boşaltma borusu ile cihazın çeperleri arasındaki sirkülasyon yardımıyla gerçekleşir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMA

Bu çalışmada, Güney Doğu Anadolu yöresinden toplanmış ve açık havada kurutulmuş olan meyan kökleri (G.glabra L.) soyma işlemi yapılmadan kırılıp öğütülmüş ve öğütülen numunelerde, nem tayini yapıldıktan sonra laboratuvar ölçeğinde değişik düzeneklerde su ile özütlenmiştir.

Böylece elde edilen sulu özütler, değişik tipte ısıtma işlemleriyle yoğunlaştırılmış, derişik sulu çözeltileri ve katı özütleri elde edilmiştir. Katı ürünler bazı hallerde elle bloklar şekline dönüştürülmüş, diğer bazı hallerde ise döğme yoluyla ufaltılarak kuru temel üzerinden verimleri hesaplanmıştır. Üründeki aktif madde (glisirrizinik asit), nişasta ve zamların miktarları analitik metodlarla belirlenmiştir.

Ayrıca çalışmada elde edilen sulu özütlerden saflaştırılarak ham glisirrizinik asit ve bu asidin mono amonyum tuzu elde edilmiş, bu ürünlerin saflık dereceleri, standard referanslarla karşılaştırılarak belirlenmiştir.

3.1 Materyal ve Metod

3.1.1 Boyut küçültme ve nem tayini

Çalışmada, kuru meyan kökleri 50 kg/h kapasiteli bir çekiçli kırıcıda (Gondard), kırıcının 2 cm çaplı eleğinden geçebilecek boyuta ufaltılmıştır. Bu konuda aynı kırıcıdan çıkan meyan kökü üzerinde daha önce yapılan bir çalışmada (Karakoç, 1987), parçalanmış ham drog 1,19 mm gözenek aralıklı bir elekten geçirilip, kabaca iki kısma ayrılmış ve çift okülerli Nikon Ophtipkot Model Stereomikroskop altında yaklaşık boyut dağılımları incelenmiştir. Elek altından ve elek üstünden alınan bu parçacıklar, özütleme ve saflaştırma işlemlerinde karıştırıldıktan sonra kullanılmıştır.

Bu parçacıkların özütleme ürünlerinin verimleri kuru temele göre belirlendiğinden, özütleme işleminden önce kırılan parçacıkların nem oranları Shimadzu EB-208 MOC Model elektronik nem tayini cihazında 105°C sıcaklıkta sabit tartıma gelinceye kadar kurutularak tayin edilmiştir.

3.1.2 Özütleme işlemleri

Özütlemede çözücü olarak suyun kullanıldığı bu çalışmada, yukarıda belirtilen tarzda kırılmış, nemi belirlenmiş ve belirli miktar (genellikle 15 g) drog, karıştırmalı, kaynamalı, soxhlet, ve perkolatör tipi özütleyicilerde katı/sıvı oranları, işlem sıcaklıkları, özütleme süreleri değiştirilerek özütlenmiştir.

3.1.2.1 Karıştırmalı Özütleme

Her seferinde 15 g drog kullanılarak katı/sıvı oranının, sıcaklığın ve işlem süresinin özüt verimine¹ etkisinin incelendiği bu çalışmada özütleyici olarak 250 ml'lik bir cam beher kullanılmış, 90, 120, 150 ve 200 ml yapılan özütleme işlemlerinin süreleri, 30, 60, 90 ve 120 dk zaman aralıklarında tutularak çalışmalar oda sıcaklığında, 50 ve 90°C sıcaklıklarda kesikli olarak yürütülmüştür. Oda sıcaklığında ve 90°C'de yapılan özütleme işlemlerinde bulamaç manyetik karıştırıcı ile karıştırılmış, sıcaklığın 50°C 'de tutulabilmesi amacıyla işlem mekanik karıştırıcı eşliğinde, su banyosunda gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca 200 ml su ile 6 saat, 350 ml suyla da 2 ve 6 saat süreli olarak oda sıcaklığında özütleme işlemleri de yapılmıştır.

Yukarıda belirtilen şekilde elde edilen sulu özütler vakumun, su trompu ile sağlandığı Nutsche erleninde, filtre

1 Bu verim değerleri kurutulmuş özüt miktarlarının, nemsiz drog miktarlarına bölünmesiyle elde edilen değerlerdir.

kağıdı (Whatman, siyah bant) ortamında önceden yıkanmış, kurutulmuş ve elenmiş kum eşliğinde süzülerek markdan ayrılmıştır.

Süzülen bu özüt 165 Vakum Kontrolörlü RE-111 Rotavapor tipi vakumlu döner buharlaştırıcıda 60 °C sıcaklıkta kurutulmuş ve buharlaştırıcı balonundan kazınarak alınan katı ürünlerde verim hesaplanmış ve üründeki glisirrizinik asit miktarı belirlenmiştir.

3.1.2.2 Kaynamalı Özütleme

Karıştırma işleminin yapılmadığı bu deney dizisinde çalışmalar geri soğutuculu 250 ml'lik bir balonda iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir.

İlkinde, Şekil 3.1'de de toplu halde özetlendiği gibi, 15 g kurutulmuş droglu başlatılan işlemler, ilk aşamada 150 ml su ile kaynatılan, 3.1.2.1 bölümünde belirtildiği şekilde süzülen ve nemi belirlenen ıslak droğun iki kez daha aynı şekilde katı/sıvı oranı 1/10 değerinde tutularak özütlenmesi ve süzülmesi yoluyla yürütülmüştür.

İkincisinde ise 15 g drog yine aynı sistemde 2,4,6 saat sürelerle 350 ml su kullanılarak özütlenmiştir.

Her seferinde süzme sonucu elde edilen sulu özüt daha önce belirtilen şekilde yoğunlaştırılmış, katı ürünün verimi hesaplanmış ve bu üründe glisirrizinik asit aktif maddesinin miktarı belirlenmiştir.

3.1.2.3 Soxhlet cihazında Özütleme

250 ml'lik soxhlet cihazında yapılan özütleme işlemlerinde 15 g drog için 150 ml su kullanılmış ve işlemler 2,4,6,8,10,12,14 saat sürelerle buharlaşan ürünün yoğunlaşma hızı dakikada 12 damla olacak şekilde yürütülmüştür. Elde

edilen sulu özütler rotavaporda kurutma işleminden sonra özüt verimi hesaplanmış ve glisirrizinik asit miktar tayini yapılmıştır.

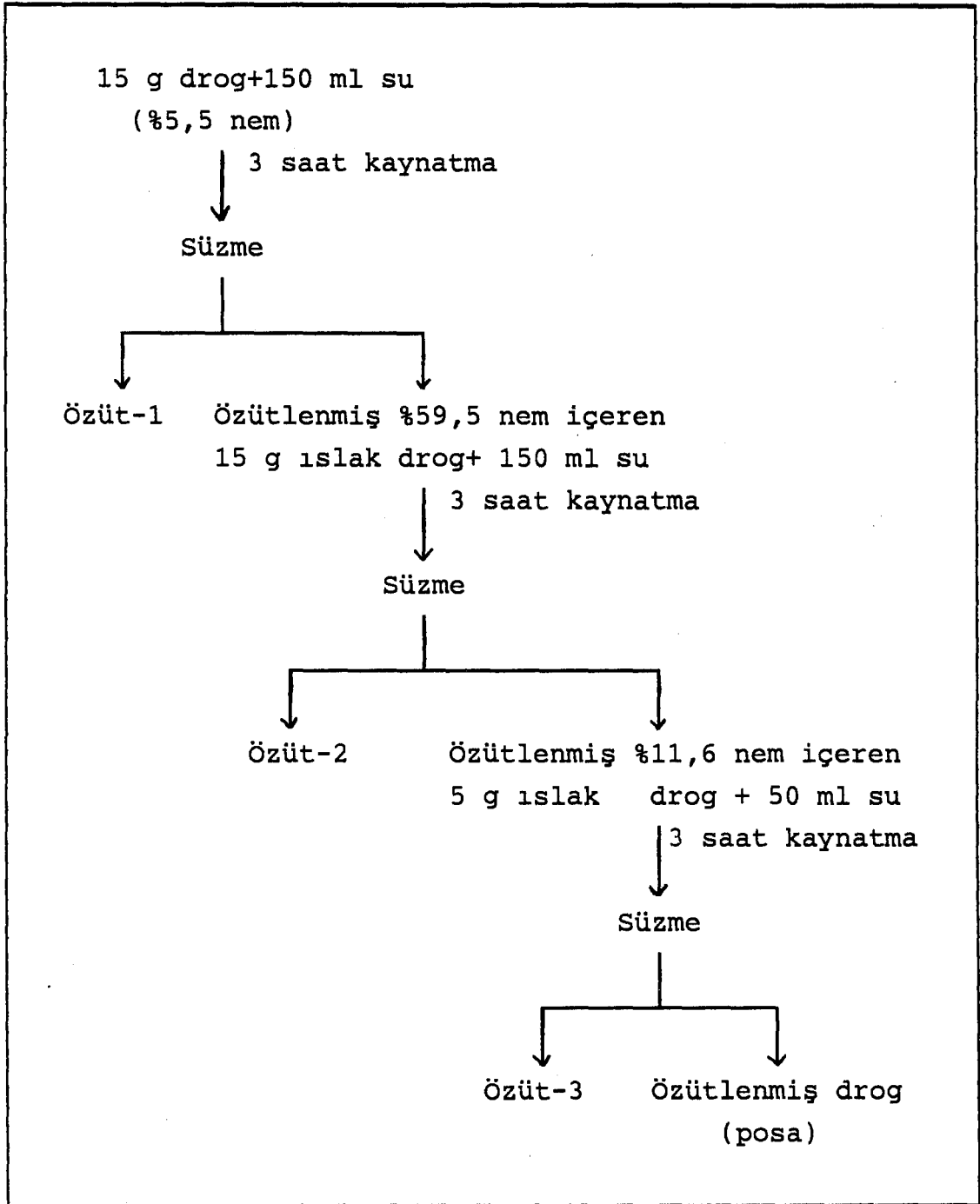
3.1.2.4 Perkolatörlerde Özütleme

Bazı araştırmacılar , meyan kökünün özütlenmesiyle ilgili sistemler arasında, özellikle perkolatör sisteminde gerçekleştirilen sürekli özütleme işleminin diğer sistemlere göre avantajları olduğunu savunmaktadırlar (Narasimha, Sözlü Görüşme, 1987; Bombardelli, Sözlü Görüşme, 1987; India Pharmacopoeia).

Bu nedenle perkolatörlerin bu avantajlarını ortaya koyabilmek amacıyla da deneylerin önemli bir kısmı Şekil 3.2'de de şematik olarak gösterilen, 3,5 cm çapında ve 40 cm yükseklikteki perkolatörlerden oluşan seri bağlı bir düzenekte gerçekleştirilmiştir. Bu sürekli akım sisteminde katı/sıvı oranının, sıcaklığın, serideki perkolatör sayısının ve çözücü akış hızının (sistemde kalış süresinin) özütleme verimine etkileri incelenmiştir.

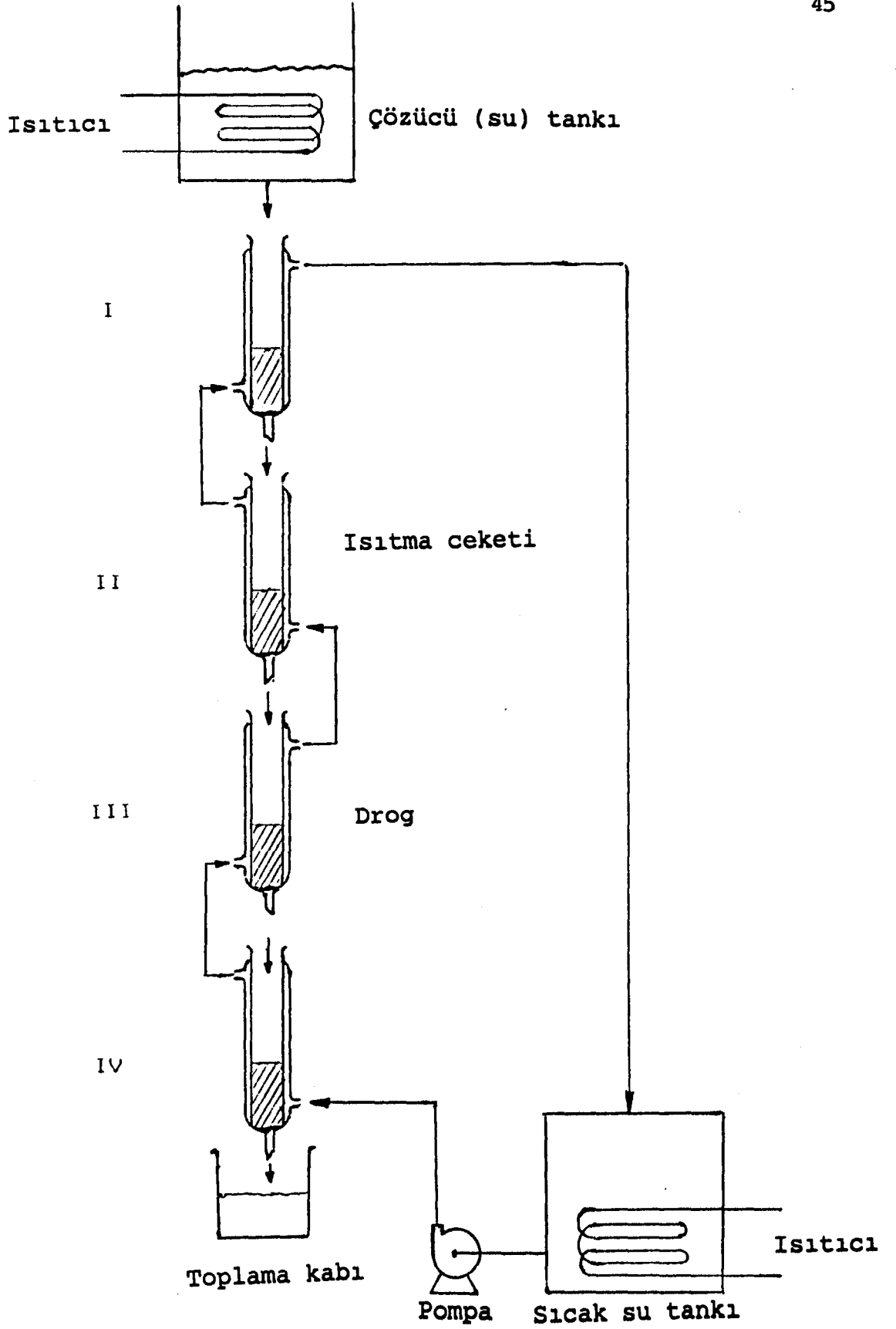
Ceketten ısıtılabilen perkolatör sistemine, serideki perkolatör sayısına eşit miktarlarda bölünmek suretiyle her seferinde toplam 60 g drog konmuş ve su ile yapılan özütleme işlemleri, yerçekimi doğrultusunda ortalama 6,5 ml/dk hızla akacak şekilde düzenlenmiştir.

Sıcaklığın bir etken olarak incelendiği çalışmalarda, çözücü sıcaklığını istenen çalışma sıcaklığına (oda sıcaklığı, 50°C ve 90°C) getirebilmek amacıyla sıcaklık kontrollü bir su tankında ısıtılıp, sisteme gravite etkisiyle üstten beslenmiş, çalışma süresince sistem sıcaklığının sabit tutulabilmesi amacıyla da ayrı bir tankta yaklaşık 70°C sıcaklığa ısıtılan su, çözücünün akış doğrultusunun ters yönünde pompa yardımıyla ısıtıcı ceketten geçirilmiştir.



Şekil 3.1 Üç aşamalı kaynamalı özütleme

Bu sürekli işlemlerde toplam akış 4 saat süre ile sabit hızda sürdürülmüş, bu 4 saat'lik süre içinde saatte bir alınan sıvı özütlerde katı madde için verim tayinleri yapılmıştır.



Şekil 3.2 Seri bağlı perkolatör düzeneği

Çalışmada, özütlenen katı, aynı zamanda gerekli süzme ortamını da sağladığından, ayrıca bir süzme işlemine gerek duyulmamış, ancak her bir özütleyiciye drog konmadan önce perkolatörlerin dip kısmı pamukla desteklenmiştir.

Verim tayinleri, perkolatör dizisindeki en son (en alttaki) perkolatörden toplanan örnekler temel alınarak yapılmıştır.

Ceketten ısıtmanın yapılmadığı ayrı bir deney dizisinde de 200 g drog 90°C'de, 8,5 ml/dk akım hızındaki su ile özütlenmiş, toplam katı-sıvı temas süresinin 300 dk olduğu işlemde, her 15 dakikada bir alınan özütler su banyosunda kurutularak verimleri tayin edilmiştir.

3.1.3 Saflaştırma işlemleri

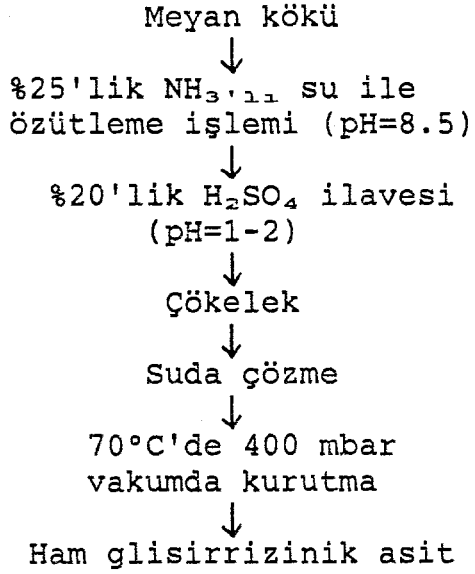
Bu çalışmada ayrıca elde edilen özütlerden saflaştırma işlemleri yapılarak, ham glisirrizinik asit ve glisirrizinik asit mono amonyum tuzu üretimi yoluna gidilmiştir.

3.1.3.1 Ham glisirrizinik asit üretimi

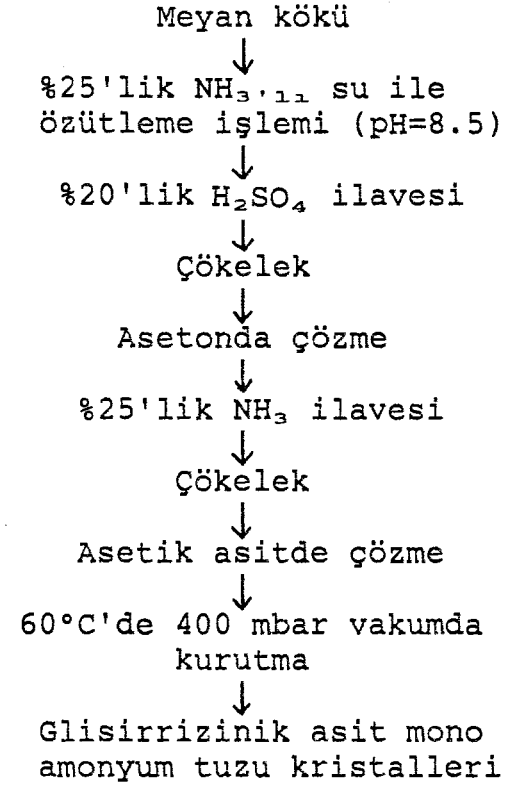
Ham glisirrizinik asit elde etmek amacıyla meyan kökü amonyaklı su ile özütlenmiş ve özüt %20'lik H₂SO₄ ilave edilerek ham glisirrizinik asit çöktürülmüş (Şekil 3.3), çökelek suda çözülüp 70°C de kurutulmuştur (Nakamura and Haginawa, 1972).

3.1.3.2 Glisirrizinik asit mono amonyum tuzu üretimi

Şekil 3.4'de şematik olarak gösterilen bu çalışmada, amonyaklı su ile özütlenen meyan kökü, %20'lik H₂SO₄ ilavesiyle çöktürülmüştür. Çökelek asetonda çözülmüş, amonyakla tekrar çöktürüldükten sonra (pH=8,5) oluşan çökelek, asetik asitde çözülerek üç gün soğukta kristallenmeye bırakılmış ve glisirrizinik asit mono amonyum tuzu kristalleri santrifüjle ayrılarak 60°C'de 400 mbar vakumda kurutulmuştur.



Şekil 3.3 Ham glisirrizinik asit
üretim basamakları



Şekil 3.4 Glisirrizinik asit mono
amonyum tuzunun üretim
basamakları

3.1.4 Özütlenen ve saflaştırılan ürünlerin incelenmesi

Özütlenen maddede glisirrizinik asit miktarının ve saflaştırılmış ürünlerin saflık derecelerinin belirlenebilmesi için spektroskopik ve kromatografik yöntemler kullanılmıştır. Çalışmada Koch-Light (İngiltere) Laboratuvarlarında üretilen %99 saflıktaki glisirrizinik asit mono amonyum tuzu standart olarak kullanılmış, analiz işlemlerinde Ultraviyole, Infrared spektroskopileri, İnce Tabaka Kromatografisi ve Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi yöntemleri uygulanmıştır.

3.1.4.1 Ultraviyole (UV) spektroskopisi

Elde edilen glisirrizinik asit mono amonyum tuzu suda çözülerek 190-400nm dalga boyları arasında spektrumu alınmış ve standart glisirrizinik asit mono amonyum tuzu ile karşılaştırılmıştır. Bu işlem için Shimadzu UV Visible Recording Spectrophotometer UV-240 ve grafik printer PR-1 kullanılmıştır.

3.1.4.2 Infrared (IR) Spektroskopisi

Saflaştırılan glisirrizinik asitin 400-4000 1/cm dalga boyları arasında IR spektrumu alınarak standart referans ile karşılaştırılmış ve saflığı kontrol edilmiştir. İşlemler Shimadzu Infrared Spectrophotometer IR-435 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.4.3 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Meyan kökü (A) ve kuru özütü (B) %6'lık H_2SO_4 ile bir saat geri soğutucuda hidroliz edilmiş, açığa çıkan glisirretinik asit kloroformla özütlendikten sonra, kloroformlu faz uçurulmuş kalan bakiye kloroform:metanol (1:1) sisteminde çözülmüş ve Indena (İtalya) firmasından sağlanan standart 18- β -glisirretinik asit ile karşılaştırılarak kalitatif olarak hidroliz sonucu oluşan glisirretinik asit belirlenmiştir.

Silikajel G(Merck) ve GF_{254} (Merck) 'in 1:1 oranındaki karışımı ile 0,25 mm kalınlıkta kaplanan 20x15 cm boyutundaki cam plaklar oda sıcaklığında kurutulmuş, yürütme işlemi, içine süzgeç kağıdı döşenmiş cam kromatografi tanklarında, tanklar çözücü sistemi ile doyurulduktan sonra yapılmıştır. $CHCl_3:CH_3OH$ (95:5) ve $C_2H_5COOCH_3:CH_3OH:H_2O$ (100:17:13) çözücü sistemleri kullanılarak yürütülen maddeler UV ışığı altında kısa ve uzun dalga boylarında incelenmiş, anisaldehit-sülfürik asit reaktifi² püskürtülerek lekeler renklendirilmiştir.

3.1.4.4 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK)

Özütleme yapılmasından sonra elde edilen kuru özütler içindeki glisirrizinik asit miktar tayini saflaştırılmış ürünlerin saflık dereceleri YBSK'da yapılmıştır.

Ayrıca kuru özütler %20'lik H_2SO_4 ile geri soğutucu altında hidroliz edilerek 18- β -glisirretinik asit belirlenmiştir (Bkz. Ek Açıklamalar B).

Glisirrizinik asit miktar tayini için YBSK'de uygulanan analiz şartları Çizelge 3.1 de gösterilmiştir.

3.1.5 Nişasta ve zamların miktar tayini

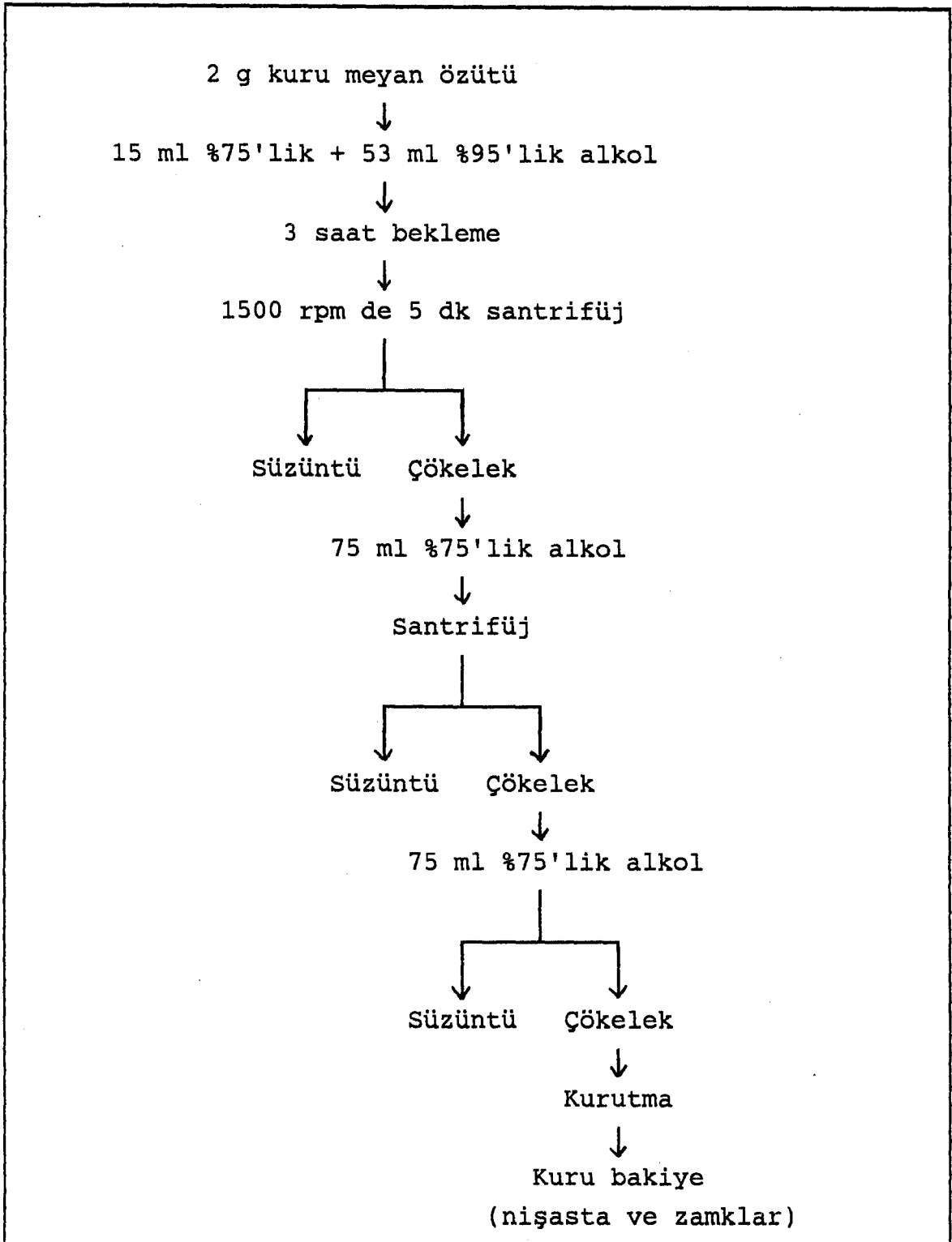
Meyan kökü sulu özütünün en önemli aktif maddesi glisirrizinik asit miktarının bilinmesi oldukça önem taşımaktadır. Ayrıca meyan kökü ürünlerinin pazarlanmasında, bazen nişasta miktarı nitelik belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden elde edilen özütler üzerinde nişasta ve zank tayini için Houseman (1922) tarafından geliştirilen yöntem kullanılmıştır.

2 Reaktifi: 0.5 ml anisaldehit , 10 ml gl. Asetik asit, 85 ml Metanol, 5 ml derişik sülfürik asit ilave edilerek hazırlanmıştır.

Şekil 3.5'da gösterildiği gibi, bu yöntemde 2 g kuru meyan özütüne 15 ml %75'lik alkol ve 53 ml %95'lik alkol ilave edilmiş, nişasta ve zamların çökmesi sağlanmıştır. 3 saat bekletildikten sonra çökelek iki kez santrifüj edilmiş ve darası bilinen bir tüpte sabit tartıma gelinceye kadar kurutulup, kuru temel üzerinden nişasta ve zank yüzdesi belirlenmiştir.

Çizelge 3.1 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisinde glisirrizinik asit miktar tayininde uygulanan analiz şartları

Kullanılan cihaz	Shimadzu LC5A, UV detektör, CR4A integratör
Kolon	μ Bondapak C18, 10 μ m partikül boyutu, 15 cmx 4 mm iç çaplı
Taşıyıcı faz	H ₂ O:CH ₃ COOH:CH ₃ CN (61:1:38)
Akım hızı	2 ml/dk
Kullanılan standart	% 99'luk glisirrizinik asit mono amonyum tuzu
Ürün derişimi	1,3 10 ⁻⁴ - 2,58 10 ⁻³ g/ml
Standart derişimi	10 ⁻⁴ - 10 ⁻³ g/ml
Enjeksiyon miktarı	10 μ l



Şekil 3.5 Nişasta ve zamk analizleriyle ilgili işlem basamakları

3.2 Deneysel Bulgular

3.2.1 Boyut küçültme ve nem tayini

Kırıcıda parçalanmış meyan kökü 1,19 mm gözenek aralıklı bir elekten geçirilip iki kısma ayrılmış, elek altında kalan kısımdaki parçacıkların ortalama boyutunun 0,087 olduğu bulunmuştur. Elek üstünde kalan parçacıkların ise 0,2-1,98 cm boyutlar arasında sınırlanan uzun lifler şeklinde olduğu saptanmıştır.

Yapılan nem tayinleri sonucunda da meyan kökünün neminin %5-6 arasında değiştiği bulunmuştur.

3.2.2 Özütleme işlemleri

3.2.2.1 Karıştırmalı özütleme

Bölüm 3.1.2.1'de belirtilen özütleme şartlarında 15g drog su ile özütlenmiş, elde edilen ürünlerin verimleri kuru temel üzerinden hesaplanmış ve glisirrizinik asit miktar tayinleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Çizelge 3.2, Çizelge 3.3 ve Çizelge 3.4'de gösterilmiştir.

3.2.2.2 Kaynamalı özütleme

Kaynamalı özütleme işlemleriyle elde edilen sonuçlar Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6'da verilmiştir.

3.2.2.3 Soxhlet cihazında özütleme

Soxhlet cihazında 2,4,6,8,10,12 ve 14 saat süren özütleme işlemlerinden elde edilen veriler Çizelge 3.7'de belirtilmiştir.

3.2.2.4 Perkolatörlerde özütleme

Perkolatörlerde özütleme sistemlerinde, ısıtma işlemi ceketten yapılarak sabit akım hızında (6,5 ml/dk), oda sıcaklığında, 50°C'de ve 90°C'de elde edilen veriler Çizelge 3.8'de derlenmiştir. Ayrıca toplam 4 saat süren özütleme

Çizelge 3.2 Oda sıcaklığında yapılan karıştırmalı
özütleme işlemleri

Kullanılan su (ml)	Nem (%)	Zaman (dk)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütteki glisirrizinik asit miktarı (% a/a)
90	5,50	30	1,33	9,41	10,59
90	5,83	60	1,60	11,32	9,50
90	5,50	90	1,82	12,83	10,06
90	5,05	120	1,83	12,90	8,82
120	5,50	30	1,92	13,54	9,30
120	5,50	60	1,94	13,68	7,59
120	5,50	90	1,96	14,05	9,82
120	5,83	120	2,03	14,39	—
150	5,83	30	1,95	13,84	9,33
150	5,83	60	2,09	14,79	10,26
150	5,05	90	2,41	16,92	10,26
150	5,83	120	2,51	18,33	9,87
200	5,50	30	2,32	16,36	9,79
200	5,50	60	2,37	16,72	9,54
200	5,50	90	2,60	18,34	12,82
200	5,50	120	3,04	21,44	—
200	5,17	360	2,48	17,43	—
350	5,17	120	2,61	18,35	11,57
350	5,17	360	2,916	20,49	—

Çizelge 3.3 50°C sıcaklıkta yapılan karıştırmalı
özütleme işlemleri

Kullanılan su (ml)	Nem (%)	Zaman (dk)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütdeki glisirrizinik asit miktarı (% a/a)
90	5,05	30	1,61	11,30	8,05
90	5,05	60	1,45	9,48	—
90	5,05	90	1,02	7,16	—
90	5,05	120	1,62	11,37	—
120	5,05	30	1,35	9,48	10,53
120	5,05	60	1,49	10,46	10,40
120	5,05	90	1,86	13,06	—
120	5,05	120	1,87	13,27	10,97
150	5,05	30	1,67	11,72	—
150	5,05	60	1,70	11,94	11,74
150	5,05	90	1,62	11,37	—
150	5,05	120	2,06	14,46	—
200	5,05	30	1,66	11,65	8,18
200	5,05	60	1,61	11,30	14,28
200	5,05	90	1,67	11,72	8,15
200	5,05	120	1,78	12,50	—

Çizelge 3.4 90°C sıcaklıkta yapılan karıştırmalı
özütleme işlemleri

Kullanılan su (ml)	Nem (%)	Zaman (dk)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütteki glisirrizinik asit miktarı (% a/a)
90	5,50	30	1,02	7,19	10,80
90	5,50	60	1,20	8,42	10,08
90	5,50	90	1,34	9,45	—
90	5,50	120	1,98	13,90	9,50
120	5,50	30	1,05	7,37	8,35
120	5,50	60	1,89	13,33	10,60
120	5,50	90	1,51	10,60	9,07
120	5,50	120	1,61	11,30	10,75
150	5,05	30	1,37	9,62	8,04
150	5,05	60	1,45	10,18	—
150	5,05	90	1,57	11,02	11,21
150	5,05	120	2,47	17,34	8,67
200	5,05	30	1,82	12,78	9,75
200	5,05	60	2,43	17,06	9,28
200	5,05	90	2,51	17,62	8,04
200	5,05	120	2,88	20,22	9,52

işlemlerinde, saatte bir alınan özütlerde miktar ve verimler, oda sıcaklığında (Çizelge 3.9), 50°C'de (Çizelge 3.10) ve 90°C'de (Çizelge 3.11) tayin edilmiştir.

Çizelge 3.5 Üç aşamalı kaynamalı özütleme işlemlerinden elde edilen veriler

	Nem (%)	Zaman (sa)	Kuru madde (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütde glisirrizinik asit (% a/a)
Özüt-1	5,5	3	2,31	16,35	8,36
Özüt-2	59,3	3	0,60	9,83	8,69
Özüt-3	11,6	3	0,08	1,81	—

Çizelge 3.6 Sabit çözücü miktarlarında kaynamalı özütleme işlemlerinden elde edilen veriler

Kullanılan su (ml)	Nem (%)	Zaman (sa)	Kuru madde (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütde glisirrizinik asit (% a/a)
350	5,98	2	2,81	19,91	7,55
350	5,98	4	2,7	19,18	7,03
350	5,98	6	2,76	19,57	—

Perkolatör sisteminde özütleme süresinin tespiti amacıyla her 15 dakikada bir örnek alınarak yapılan toplam 300 dakikalık bir seri çalışmada elde edilen veriler Çizelge 3.12'de topluca gösterilmiş, bulunan kumulatif verim değerleri özütleme süresine karşı Şekil 4.3 'de grafiğe geçirilmiştir.

Çizelge 3.7 Soxhlet cihazında özütleme işlemi sonuçları

Nem (%)	Zaman (sa)	Kuru madde (g)	Verim (% a/a)	Kuru özütde glisirrizinik asit (% a/a)
5,83	2	0,71	5,02	9,98
5,83	4	1,55	10,97	9,51
5,83	6	2,55	18,00	8,59
5,83	8	3,08	21,80	10,10
5,50	10	3,40	24,55	11,39
5,50	12	3,84	27,80	10,27
5,50	14	3,98	28,07	10,59

3.2.3 Özütlenen ve saflaştırılan ürünlerin incelenmesi

3.2.3.1 Ultraviyole (UV) ve Infrared (IR) spektroskopileri

Saflaştırılma işlemleri sonucunda elde edilen ve standart glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun sulu çözeltilerinin UV spektrumları Şekil 3.6'da verilmiştir. Standart ve saflaştırılarak elde edilen glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun IR spektrumları da Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de gösterilmiştir.

3.2.3.2 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Bölüm 3.1.4.3'de belirtildiği şekilde kuru özütün hidrolizi sonucunda ayrılan 18-β-glisirretinik asitin ve standartının İTK kromatografileri Şekil 3.9'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8 Meyan kökünün değişik sıcaklıklarda perkolatörlerde özütlenmesi

Serideki perkolatör sayısı	Kullanılan drog miktarı (g)	Sıcaklık (°C)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kuru mddede glisirrizinik asit (% a/a)
1	1 X 60	Oda S.	13,45	23,65	10,45
1	1 X 60	50 °C	12,42	22,2	9,98
1	1 X 60	90 °C	14,4	26,18	10,41
2	2 X 30	Oda S.	12,05	21,18	9,69
2	2 X 30	50 °C	13,71	24,08	11,56
2	2 X 30	90 °C	15,20	26,70	9,62
3	3 X 20	Oda S.	11,75	20,57	14,72
3	3 X 20	50 °C	14,55	25,57	9,89
3	3 X 20	90 °C	14,50	25,48	13,92
4	4 X 15	Oda S.	11,89	20,92	9,48
4	4 X 15	50 °C	13,36	23,5	8,96
4	4 X 15	90 °C	15,34	26,95	10,28

Çizelge 3.9 Oda sıcaklığında perkolatörlerde yapılan
özütleme işlemleri

Serideki perkolatör sayısı	Kullanılan drog (g)	Zaman (sa)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kumulatif verim (% a/a)
1	1 X 60	1	8,03	14,15	14,15
1	1 X 60	2	3,055	5,37	19,52
1	1 X 60	3	2,35	2,37	21,89
1	1 X 60	4	1	1,75	23,64
2	2 X 20	1	6,58	11,56	11,56
2	2 X 20	2	4,307	7,57	19,13
2	2 X 20	3	0,72	1,26	20,19
2	2 X 20	4	0,44	0,78	21,17
3	3 X 20	1	7,12	12,51	12,51
3	3 X 20	2	2,82	4,95	17,46
3	3 X 20	3	0,737	1,29	18,75
3	3 X 20	4	0,468	0,82	19,57
4	1 X 60	1	8,085	14,21	14,21
4	1 X 60	2	3,42	6,01	20,22
4	1 X 60	3	0,5	0,88	21,10
4	1 X 60	4	0,37	0,65	21,75

Çizelge 3.10 50°C sıcaklıkta perkolatörlerde yapılan
özütleme işlemleri

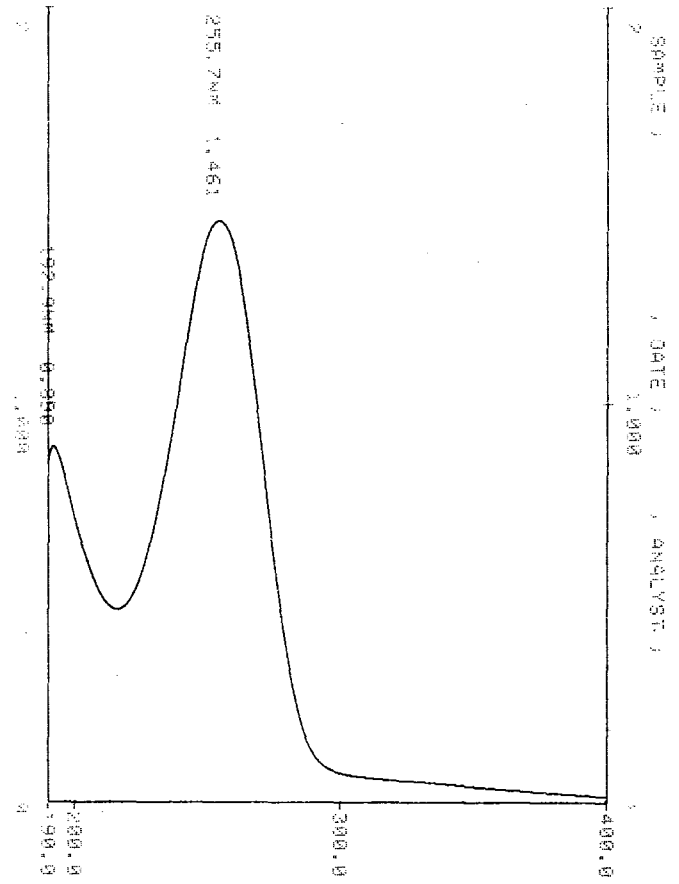
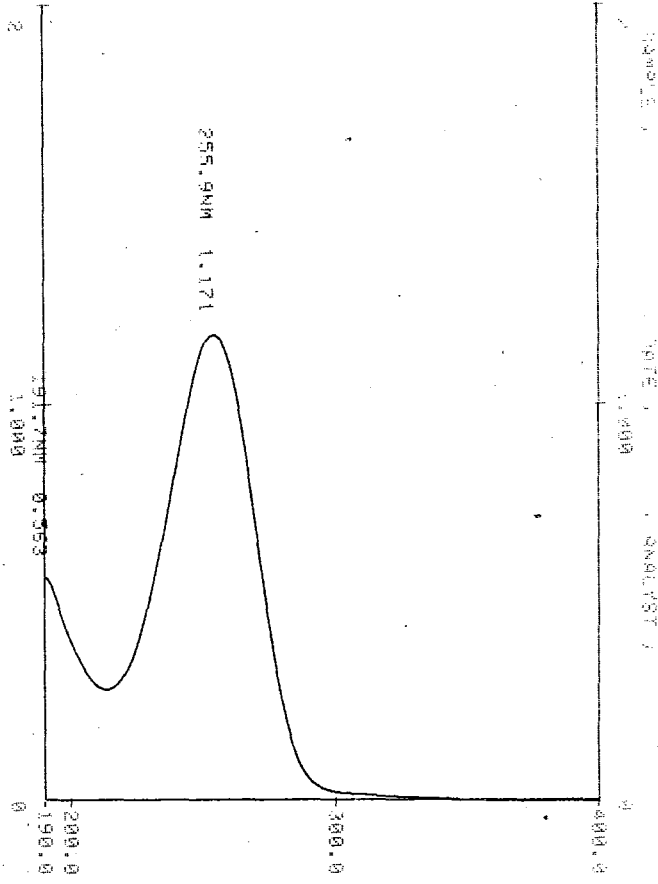
Serideki perkolatör sayısı	Kullanılan drog (g)	Zaman (sa)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kumulatif verim (% a/a)
1	1 X 60	1	9,425	16,56	16,56
1	1 X 60	2	1,910	3,35	19,91
1	1 X 60	3	0,675	1,186	21,096
1	1 X 60	4	0,640	1,125	22,221
2	2 X 20	1	8,85	15,55	15,55
2	2 X 20	2	3,58	6,29	21,84
2	2 X 20	3	0,90	1,58	23,42
2	2 X 20	4	0,375	0,66	24,08
3	3 X 20	1	6,96	12,23	12,23
3	3 X 20	2	5,512	9,687	21,917
3	3 X 20	3	1,025	1,801	23,718
3	3 X 20	4	1,026	1,856	25,574
4	1 X 60	1	6,168	10,84	10,840
4	1 X 60	2	4,508	7,923	18,763
4	1 X 60	3	1,702	2,991	21,754
4	1 X 60	4	0,987	1,735	23,489

Çizelge 3.11 90°C sıcaklıkta perkolatörlerde yapılan özütleme işlemleri

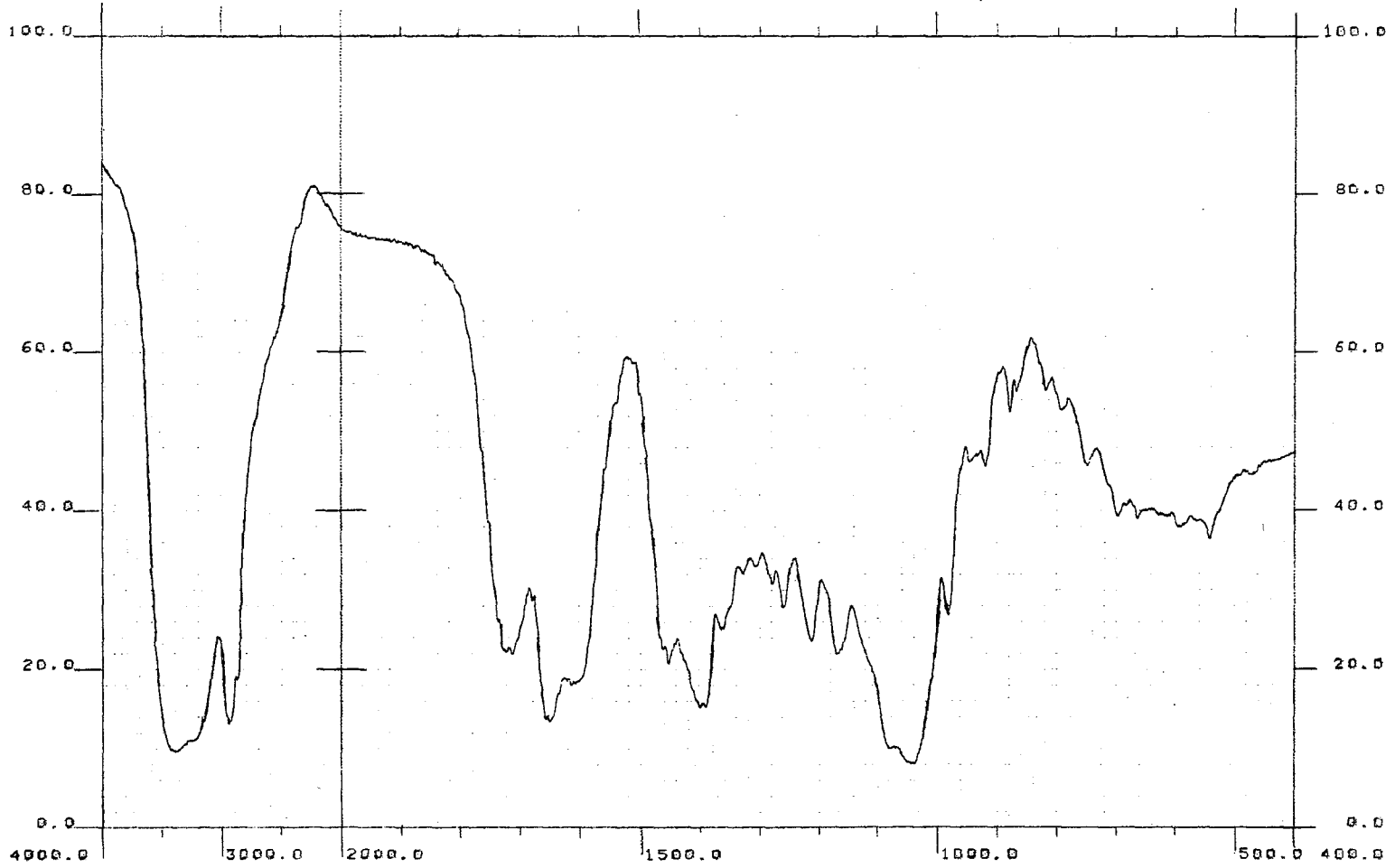
Serideki perkolatör sayısı	Kullanılan drog (g)	Zaman (sa)	Kuru madde miktarı (g)	Verim (% a/a)	Kumulatif verim (% a/a)
1	1 X 60	1	9,03	15,87	15,87
1	1 X 60	2	3,437	6,04	21,91
1	1 X 60	3	1,554	2,73	24,64
1	1 X 60	4	0,872	1,53	26,17
2	2 X 20	1	9,70	17,05	17,05
2	2 X 20	2	2,625	4,61	21,66
2	2 X 20	3	1,375	2,416	24,076
2	2 X 20	4	1,500	2,63	26,706
3	3 X 20	1	10,72	18,84	18,84
3	3 X 20	2	2,40	4,218	23,058
3	3 X 20	3	0,78	1,371	24,429
3	3 X 20	4	0,60	1,054	25,483
4	1 X 60	1	11,984	21,06	21,06
4	1 X 60	2	2,32	4,10	25,16
4	1 X 60	3	0,423	0,74	25,90
4	1 X 60	4	0,600	1,05	26,95

Çizelge 3.12 Dörtlü perkolatörde 90°C sıcaklıkta
yapılan özütleme verileri (Toplam sulu
özüt : 2700 ml, Akım hızı : 8,5 ml/dk)

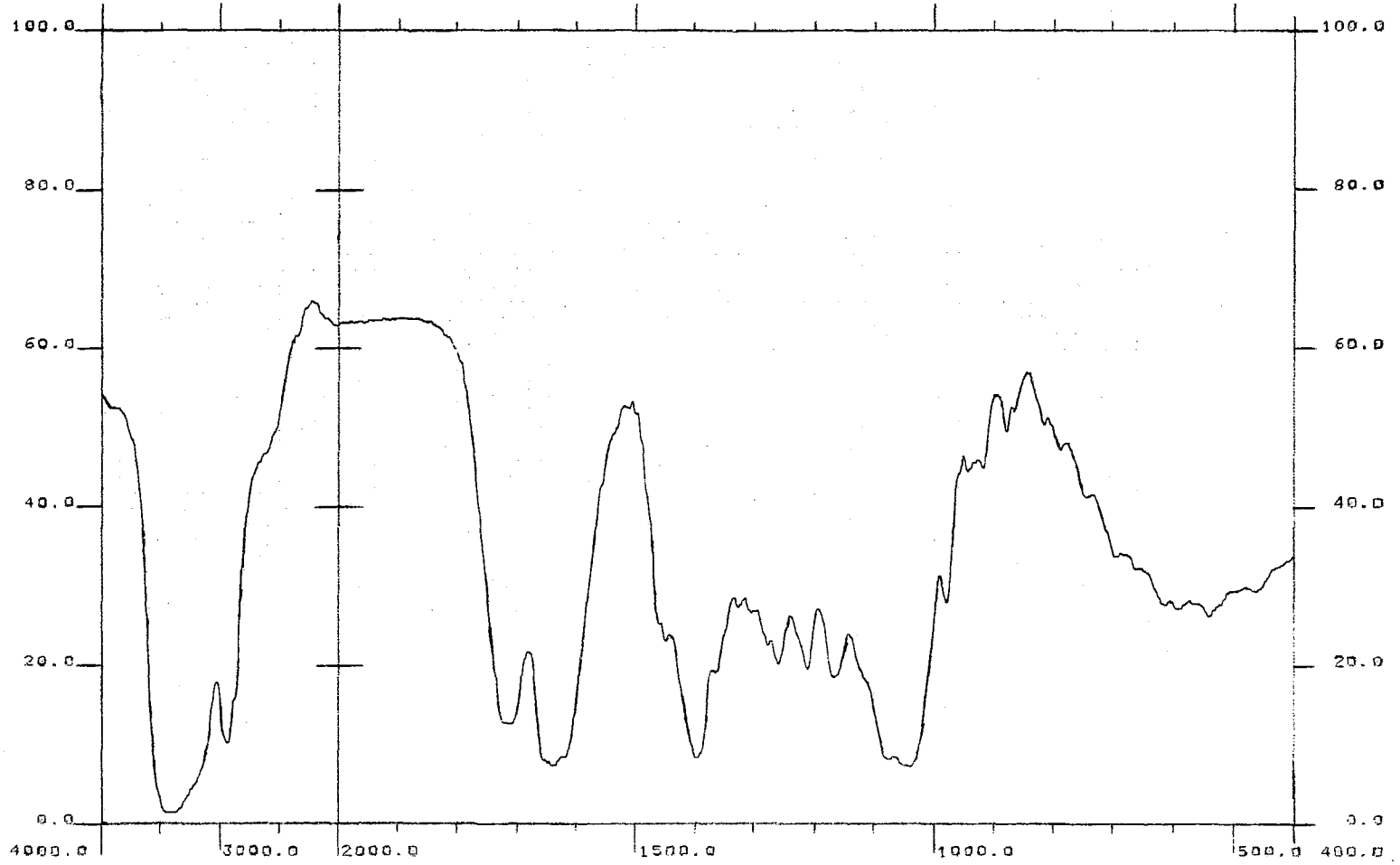
t (dk)	10ml çözeltideki kuru madde (g)	127,5ml'deki kuru madde (g)	Verim (% a/a)	Kumulatif verim (% a/a)
15	2,068	26,37	13,95	13,95
30	0,517	6,59	3,45	17,43
45	0,315	4,02	2,12	19,55
60	0,233	2,97	1,57	21,12
75	0,155	1,97	1,04	22,16
90	0,095	1,21	0,64	22,8
105	0,068	0,87	0,46	23,26
120	0,055	0,70	0,37	23,63
135	0,049	0,62	0,33	23,96
150	0,045	0,57	0,30	24,26
165	0,042	0,53	0,28	24,54
180	0,032	0,41	0,22	24,76
195	0,028	0,36	0,18	24,96
210	0,023	0,29	0,16	25,10
225	0,019	0,24	0,13	25,23
240	0,015	0,12	0,06	25,29
255	0,0094	0,12	0,06	25,35
270	0,0095	0,14	0,07	25,42
285	0,011	0,16	0,08	25,50



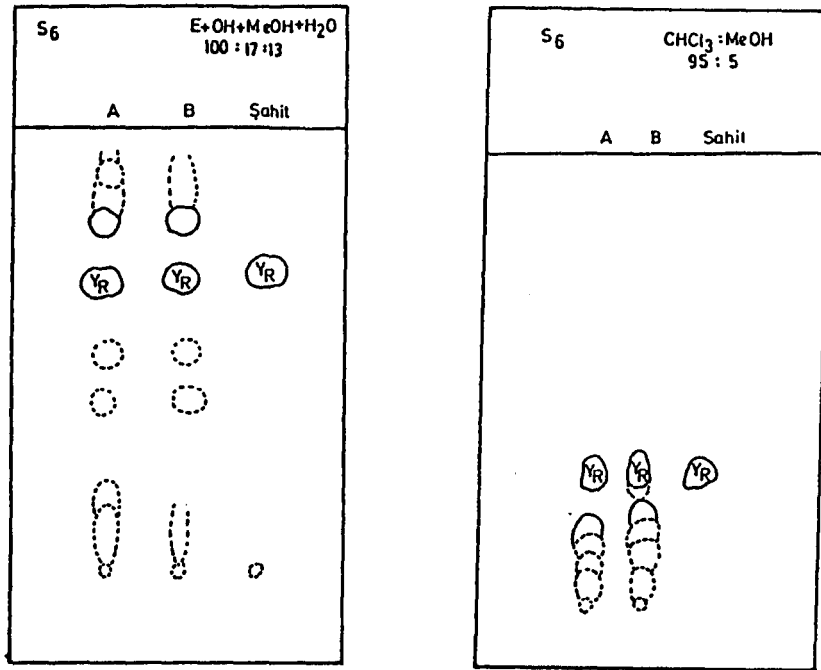
Şekil 3.6 Glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun
 UV spektrumu a) Standart b) Saflaştırılmış ürün



Şekil 3.7 Standart glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun IR spektrumu



Şekil 3.8 Saflaştırılarak elde edilen glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun IR spektrumu



Şekil 3.9 ITK' de standart, meyan kökü (A) ve katı özütün (B) hidrolizi sonucu elde edilen 18-B-glisirretinik asitin kromatogramı

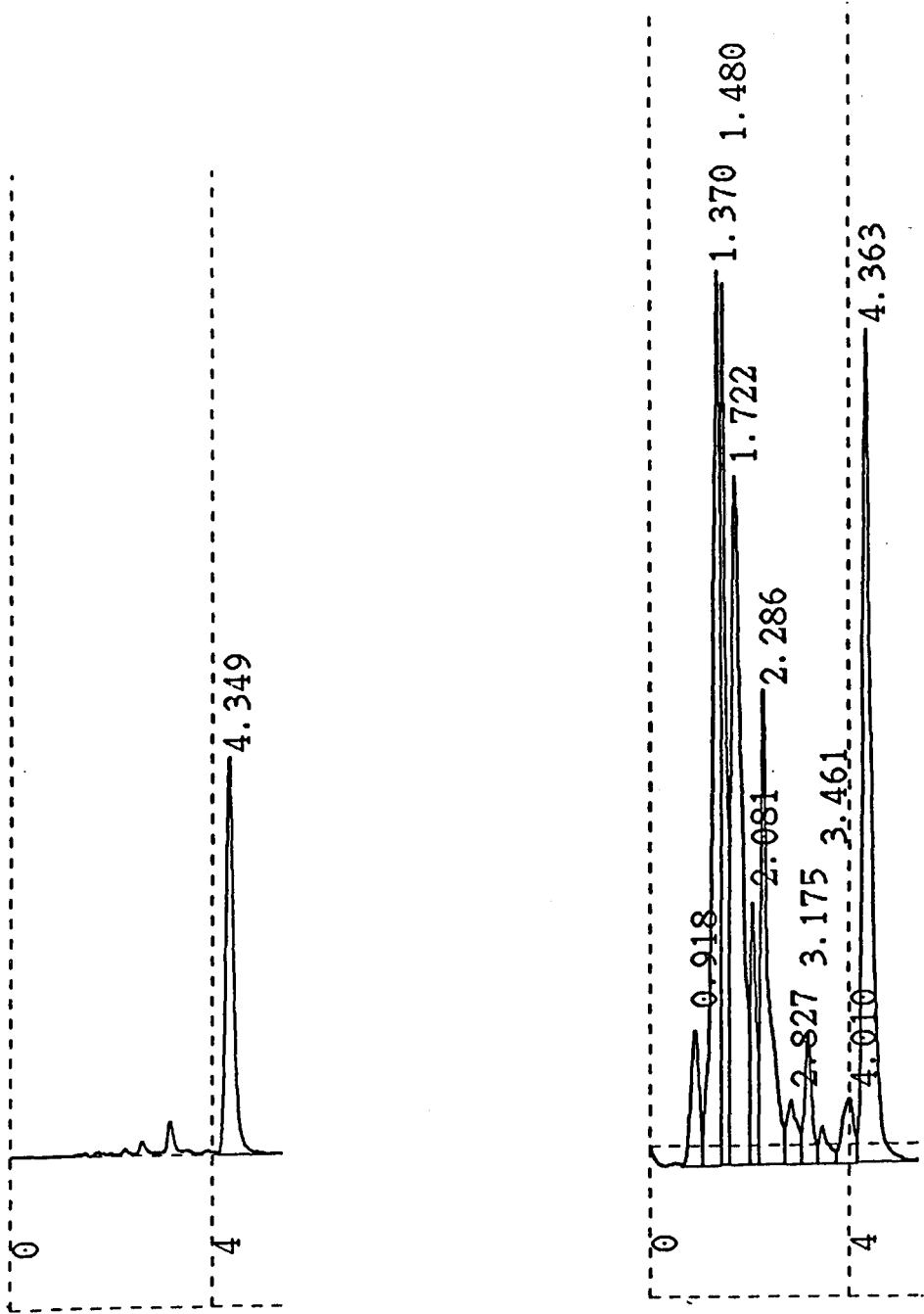
3.2.3.3 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK)

Çizelge 3.5'de belirtilen analiz şartlarında kuru özütteki glisirrizinik asit kromatogramları Şekil 3.10'da gösterilmiştir.

Bölüm 3.1.3.1 ve 3.1.3.2'de anlatıldığı şekilde ayrıştırılan ve saflaştırılan ürünlerde ham glisirrizinik asitin %34, glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun da %97,44'lük bir saflıkta elde edilebildikleri belirlenmiştir.

3.2.3.4 Nişasta ve zamkların miktar tayini

Houseman yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda, kuru özütlerde %25-30 arasında nişasta ve zank olduğu bulunmuştur.



a) Standart

b) Kuru özüt

Şekil 3.10 Glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun ve
ve kuru özütlerin Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatogramları

4. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Önceki bölümlerde belirtildiği şekilde, toplanıp kırılan, nemi tayin edildikten sonra ham drog, değişik koşullarda çeşitli özütleme işlemlerine tabi tutulmuş, elde edilen özütler uygun tarzda buharlaştırılıp kurutulduktan sonra katı özüt verimleri ve bu katı özütlerdeki glisirrizinik asit etken maddesinin verimleri hesaplanmıştır.

Bölüm 3.2'de çizelgeler halinde verilmiş olan bulgular, katı/sıvı oranlarının, sıcaklığın, katı-sıvı temas sürelerinin ve özütlemeye kullanılan cihaz tiplerinin, kurutulmuş özüt ve özütteki etken madde verimlerine etkilerini yansıtmaktadır. Çalışmanın toplu bir değerlendirmesini yapabilmek amacıyla bu bulgular Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3'de grafiğe geçirilmiştir.

Oda sıcaklığında kesikli sistemlerde ve perkolatörlerde yapılan deneysel bulguları yansıtan Şekil 4.1'den de görülebileceği gibi, bitkiden elde edilen katı özüt verimleri, ilk 30 dakikalık temas süresi içinde hızlı bir artış göstermektedir, ancak bu süre içinde en fazla %17 verim değerine ulaşılabilmektedir. Çalışmaların yapıldığı geniş zaman aralığında elde edilen tüm verim değerlerinin üst sınırı perkolatör sisteminden alınan verilerle belirlenmekte, aynı bir temas süresi için kesikli sistemlerden elde edilen veriler, aynı bir drog miktarının özütlenmesinde kullanılan çözücü miktarındaki azalmaya paralel olarak verimlerin de önemli oranda azaldığını açıkça göstermektedir. Katı-sıvı temas süreleri artırıldıkça verim değerleri asimtotik olarak perkolatör sisteminde ortalama %22, en düşük sıvı/katı oranlarının kullanıldığı kesikli sistemlerde ise ortalama %13 değerine yaklaşmaktadır.

Diğer çalışma koşullarında elde edilen veriler, bu iki sınır değer arasında değişim göstermektedir. Bekleneceği gibi, aynı bir drog miktarı ve çözücünün sabit bir akım hızı

için belirli bir süre içinde toplanan sıvı özütlerden elde edilen katı özüt verimlerinin verideki perkolatör sayısından bağımsız olduğu açıktır. Ayrıca en yüksek sıvı/katı oranında (200ml/15g) özütlemenin kesikli olarak yapıldığı koşullarda bulunan verim değerlerinin perkolatör verimleriyle karşılaştırılabileceği rahatlıkla söylenebilir. Kullanılan sıvı/katı oranı açısından perkolatör sistemini ve bu sisteme en yakın verim değerini sağlayan kesikli sistemi karşılaştırmak üzere Şekil 4.1'de 120 dakikalık bir temas süresine karşılık gelen en üst iki nokta ele alındığında her ikisinde de sıvı/katı oranının yaklaşık 13 olduğu anlaşılmıştır. Böylece ilk bakışta çözücü olarak suyun kullanıldığı bu özütleme işlemlerinde, suyun buharlaştırılmasının güçlüğüne ve buharlaştırma için geçen uzun süreye rağmen, kesikli sistemlerde su/drog oranı yeterince artırılarak verimlerin yükseltilebileceği düşünülebilirse de bu tür sistemlerin karıştırma işlemini ve eşliğinde ekstra bir enerjiyi gerektirmesi, karıştırıcının imal edileceği malzemedен kaynaklanabilecek safsızlıkların söz konusu olabilmesi ve ayrı bir süzme başamağını gerektirmesi açısından bazı dezavantajları vardır. Bu nedenle yapımındaki basitlik, gerektiğinde kolayca ısıtma yapılabilmesi ve süzmenin de özütleme işlemi sırasında eş anlı olarak gerçekleşmesi açısından perkolatör sistemi özütleme amacıyla kullanımda daha fazla tercih edilebilir. Ayrıca perkolatör sisteminden alınan sıvı özütlerin kesikli sistemlerde üretilen sıvı özütlerin süzülmesinden sonra elde edilen çözeltilere kıyasla daha berrak bir görünümde olduğu da gözlenmiştir. Ancak çalışmalarda perkolatör sistemine beslenen çözücü hızının ayarlanması ve sabit değerlerde tutulması sırasında bir takım güçlüklerle karşılaşmıştır.

Sıcaklık haricinde yukarıda belirtilen koşullara benzer koşullarda 50°C sıcaklıkta yapılan çalışmaların toplu sonucu Şekil 4.2'de derlenmiştir. Bu sıcaklıkta da verimlerin üst sınırı perkolatör sisteminden alınan verimlerle belirlenmekte, ancak oda sıcaklığındaki verimlerden farklı

olarak yeterli temas süresi sağlandığı takdirde verimler ortalama %24 değerine ulaşabilmektedir. Aynı sıcaklıkta kesikli sistemlerde kullanılan katı/sıvı oranının oda sıcaklığında gözlenen verim farklılıklarını göstermediği ve hemen tüm kesikli sistem verilerinin asimtotik olarak %14 değerine yaklaştığı anlaşılmaktadır.

O halde bu araştırmada uygulanan çalışma koşullarının sınırları içinde kesikli sistemlerde gerçekleştirilen özütleme işlemlerinden 50°C sıcaklıkta alınan tüm veriler oda sıcaklığında benzer sistemlerde elde edilen verilerin alt sınırında kalmaktadır. Bu nedenle kesikli sistemlerle çalışma tercih edildiği zaman yeterince yüksek sıvı/katı oranı kullanılarak oda sıcaklığında çalışılmasının daha avantajlı olabileceği görülmektedir. Sıcaklığın perkolatör sistemine etkisi bu durumda biraz daha bariz olup verimi artıracak yöndedir.

Benzer çalışmalar 90°C sıcaklıkta da yapılmış ve bulunan veriler Şekil 4.3'de görüldüğü gibi grafiğe geçirilmiştir. Perkolatör sisteminin verim açısından yine en yüksek performansı gösterdiği hatta ortalama asimtotik verimim %26'ya çıktığı, serideki perkolatör sayısının sonuçlarda etkin olmadığı, sağlanan tüm katı-sıvı temas süreleri için kesikli sistemlerde en iyi koşullarda elde edilen verimlerin dahi perkolatör verimlerinin oldukça altında değerler aldığı gözlenmiştir.

Kesikli sistemlerde 200 ml su kullanılarak ve karıştırılarak elde edilen katı özüt verimlerinin , her hangi bir karıştırma işlemi yapılmaksızın yalnızca 15 g droğu 350 ml su ile kaynatmak suretiyle elde edilen katı özüt verimlerine asimtotik olarak yaklaştığı, böylece bu sıcaklıkta kesikli sistemlerde yeterli temas süresi sağlansa dahi verimim %22'yi pek fazla aşamayacağı söylenebilir. Bu üst sınırın kesikli sistemlerde oda sıcaklığındaki koşullarda elde edilen verim değerlerinin bile altında oluşu ilginçtir. Bu durum a) bazı kimyasal faktörlerin sıcaklıkla olumsuz

yönde etkilenmesi, b) homojen bir sıcaklık dağılımının sağlanamaması, c) polimetrik yapıda olan markın bünyesindeki liflerin sıcaklık etkisiyle şişmesi (swelling) ve böylece deneyler sırasında da gözleendiği gibi sıcaklık arttıkça liflerin absorblama kabiliyetinin artması ve çözelti kayıplarının fazlalaşması, d) perkolatör sisteminde drog her an üstten beslenen taze çözücü ile temas ettiğinden çözeltilerin doyunluğunun söz konusu olamayacağı ve bu arada süzme ile ilgili kek yıkama işleminin kendiliğinden gerçekleştiği, ancak kesikli sistemlerde genellikle ikinci bir kek yıkama işlemi yapılmadığından (Çizelge 3.5 de yapılan çalışma dışında) çalışma süresi sonunda çözeltilerin doyunluğa erişmiş olması nedeniyle kütle aktarım sürecinin durması, e) sıcaklık etkisiyle bir kısım çözücünün özütleme sırasında buharlaşmayla kaybolabilmesine ve dolayısıyla etkin sıvı/katı oranının gerçek besleme oranından daha düşük olabilmesiyle bağdaştırılabilir.

Diğer verilerle bir karşılaştırma yapabilmesi amacıyla soxhlet cihazı kullanılarak elde edilen veriler de Şekil 4.3'de grafiğe geçirilmiş bu verilerin 14 saatlik (840 dk) bir süre içinde değişimi Şekil 4.4'de ayrıca gösterilmiştir. Her iki şekilden de görüldüğü gibi diğer cihazlarla yapılan çalışma sonuçlarından farklı olarak soxhlet cihazından elde edilen özütlerin verimleri ilk 6 saat içinde zamanla daha yavaş bir şekilde artış göstermekte ve bu süre içinde henüz sabit bir verim değerine erişme gözlenmemektedir. Ancak 6 saatten daha uzun süreli çalışmalarda verim monoton bir şekilde zamanla artış göstermekte ve 14 saat sonunda perkolatör sistemlerinden elde edilen en yüksek verimlere ulaşılabilen ve hatta aşılabilmektedir.

Her deneyde katı özüt verimleri tayin edildikten sonra bu katı özütde glisirrizinik asit verimleri de yüksek basınçlı sıvı kromatografi cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar bu verimin genellikle %10-11 arasında

değiştiğini ancak nedeni açıklanamamış olan bazı durumlarda bu değerler %7'lere kadar düştüğü veya %13'lere çıktığı gözlenmiştir (Şekil 4.5).

Çalışmada ayrıca doğrudan sulu özütlerden başlanarak ham glisirrizinik asit ve bu asitin saflaştırılmış mono amonyum tuzu elde edilmiş, bu ürünlerin saflığı daha önce de bahsedildiği gibi Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisinde (YBSK) kantitatif olarak, Ultraviyole ve Infrared spektroskopilerinde de kalitatif olarak belirlenmiştir. Alınan sonuçlardan glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun oldukça saf (%97,44) olarak elde edilebildiği bu verimin işlem sırasında özellikle kristellendirme aşamasında daha da artabileceği gözlenmiştir.

Yapılan deneylerin hepsi deiyonize saf su kullanılarak gerçekleştirildiği halde bazı durumlarda da soxhlet cihazında amonyaklı su (pH=8,5) ile özütleme işlemleri yapılmış, ancak kuru özüt veriminde, sadece su kullanılarak yapılan özütleme verimine kıyasla bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

Bazı deneysel çalışmalarda farklı şekilde elde edilen sulu özütlerdeki (sarı meyan) glisirrizinik asit veriminin oldukça yüksek oranda olduğu (%25-30) anlaşılmıştır. İleride bu çalışmaların daha ayrıntılı şekilde incelenmesi düşünülmektedir.

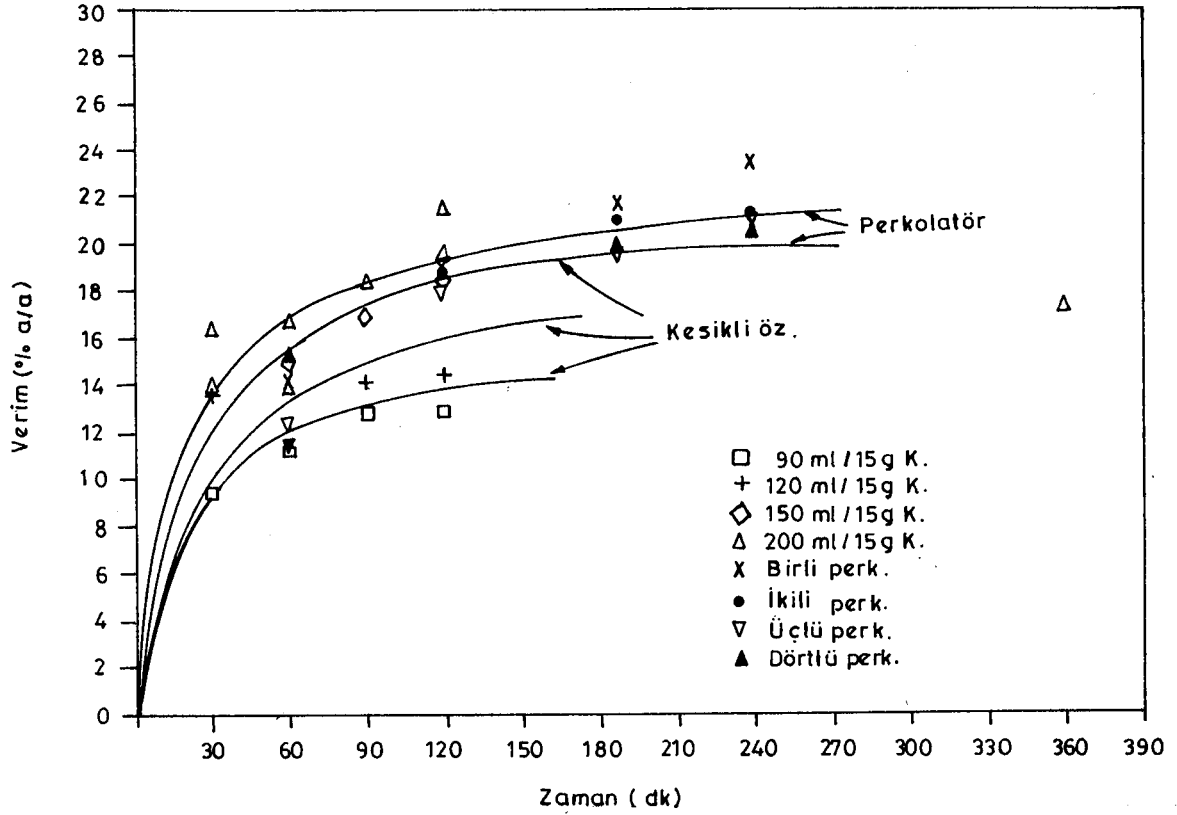
Bu deneysel çalışmada elde edilen çok sayıda veri, böyle bir araştırmanın bilimsel ve mühendislik yönlerini kalitatif ve kantitatif olarak genel şekliyle incelemek için yeterli görünmekteyse de konu ile ilgili bir çok nokta henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Deneylerde elde edilen sonuçların daha iyi yorumlanabilmesi için, ileride bu çalışmaya ek olarak, özütlenecek katı parçacıkların boyut analizlerinin yapılması; ortamın pH'ının incelenmesi; sulu özütün sonraki işlemler için bekletilme süresi ve bu bekleme sırasında ürünün kararlılığını artırıcı bazı maddelerin (NH₃ gibi) etkilerinin

incelenmesi; sulu özütün deriştirilmesi ve kurutulması sırasında uygulanan farklı işlemlerin verim üzerindeki etkilerinin incelenmesi gerekmektedir.

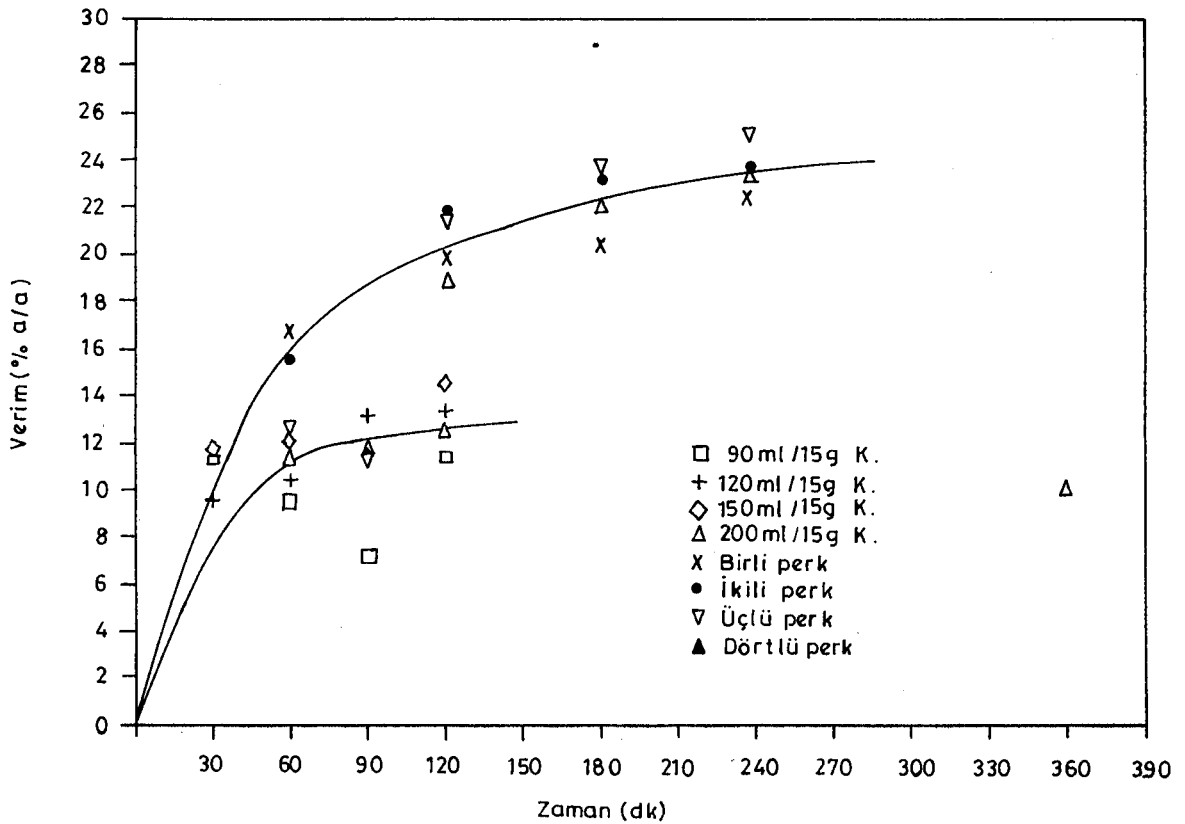
İleride araştırılması planlanan bu hususlardan başka mevcut verileri kullanarak konunun kütle ve ısı aktarımı açısından modellenmesi; optimizasyonu ve ekonomik analizinin yapılması; oda sıcaklığında daha yüksek sıvı/katı oranlarında çalışılarak kesikli sistemlerde elde edilen verim değerlerinin, perkolatör verimlerini aşip aşamayacağıının belirlenmesi, 50°C sıcaklıkta yapılan çalışmaların sonuçlarının, oda sıcaklığında ve 90°C de yapılan çalışma sonuçlarından beklenen davranışa özellikle kesikli sistemler için sağlanamamasının gözlenmiş olması nedeniyle 25 ve 90°C sıcaklıklar arasında daha dar sıcaklık aralıklarında sıcaklık etkisinin incelenmesi gerektiği önerilebilir.

Bu çalışmanın gerçek amacı araştırma sonuçlarının endüstriyel ölçekte uygulanması olduğu için, takibeden dönemde glisirrizinik asit mono amonyum tuzunun ve glisirretinik asitin endüstriyel ölçekte üretilmesine yönelik çalışma parametrelerinin (pH, kullanılan çözücü miktarları, sıcaklık, işlem süreleri, süzme, ayırma, kurutma, kristallendirme) belirlenmesi gerekmektedir.

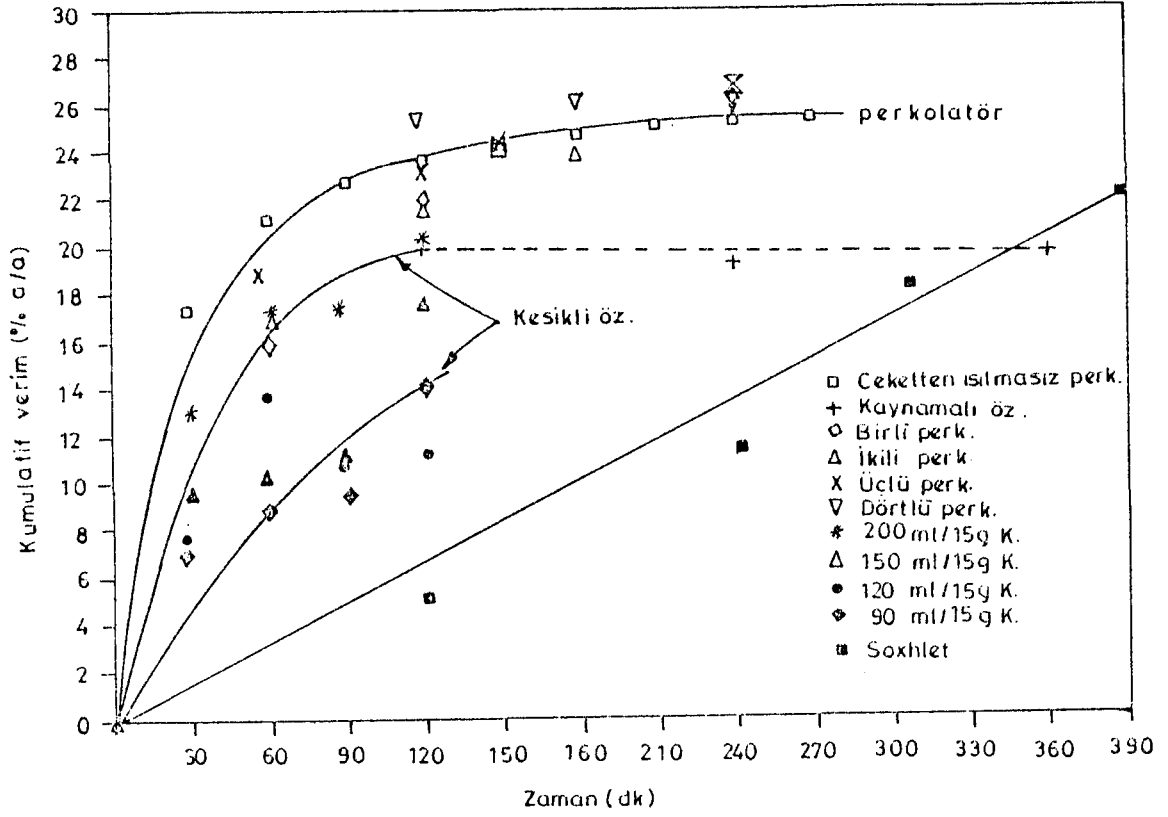
Ayrıca çalışma süresi içinde başlatılmış olduğu halde henüz kantitatif bir sonuca ulaştırılamamış olan glisirretinik asit miktarının belirlenebilmesi de meyan kökünün değerlendirilebilmesi açısından özel önem taşımaktadır.



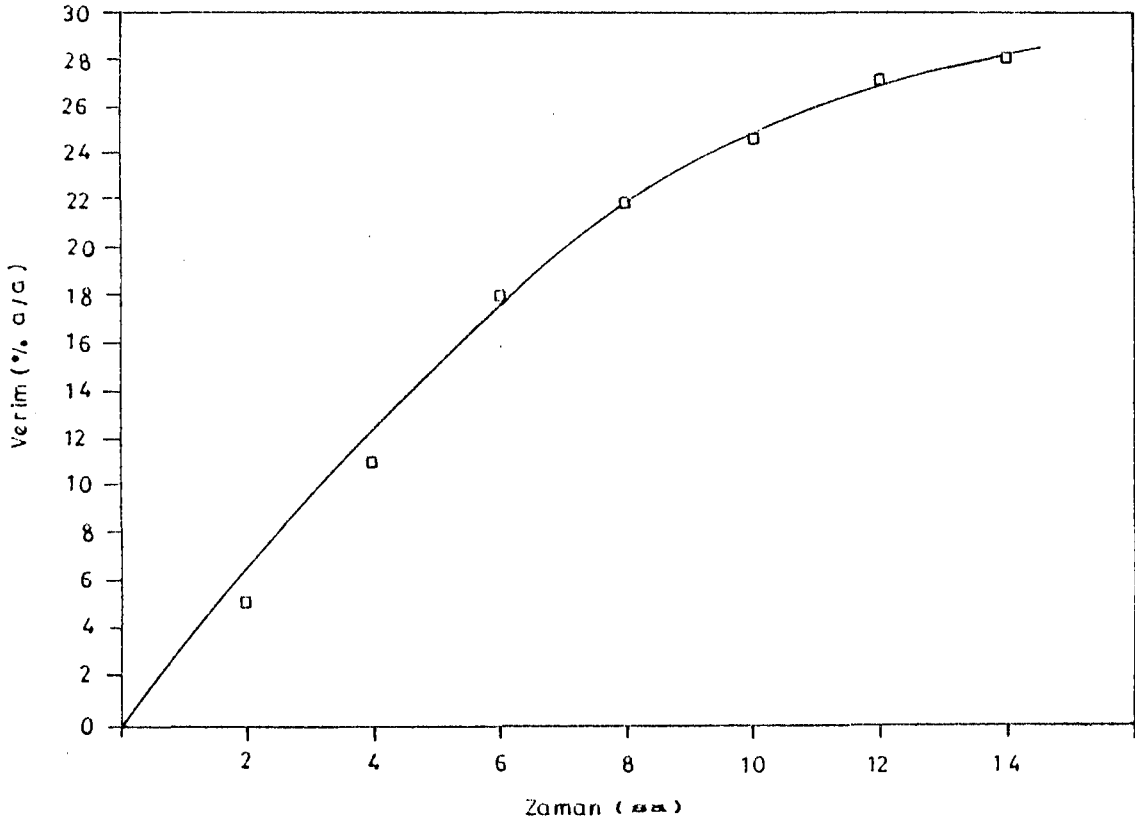
Şekil 4.1 Oda sıcaklığında yapılan özütleme işlemleri



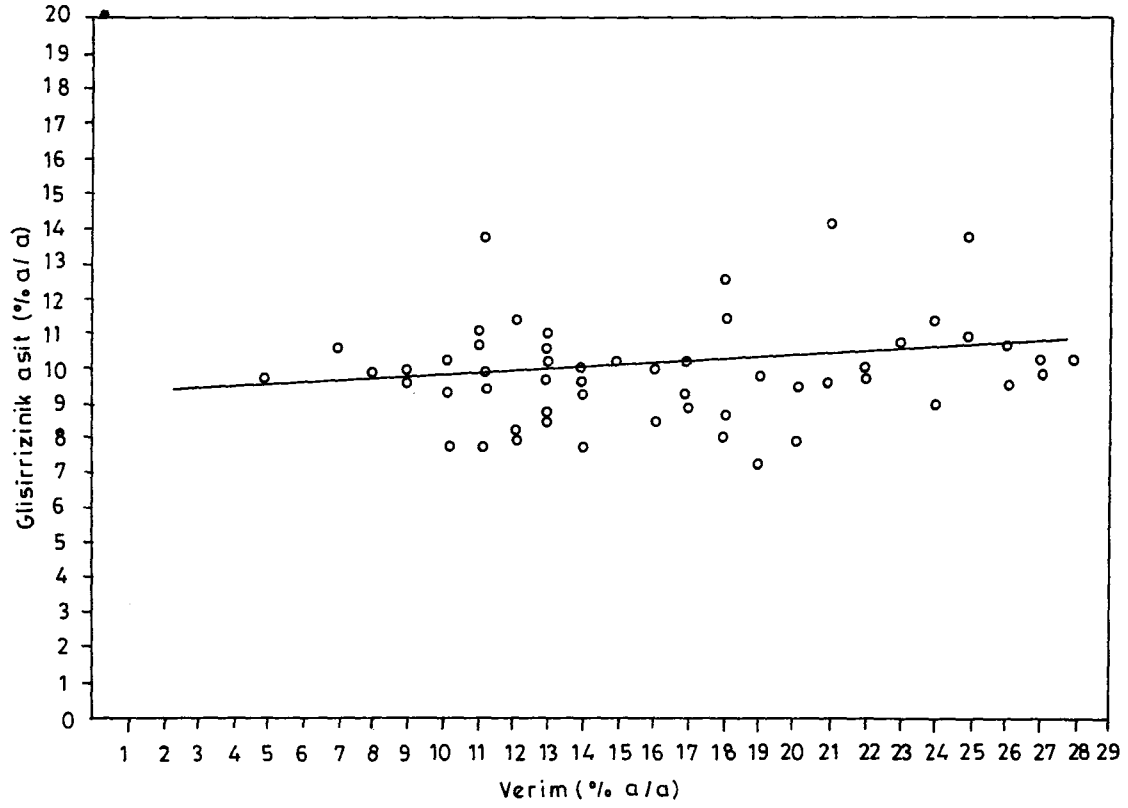
Şekil 4.2 50°C sıcaklıkta yapılan özütleme işlemleri



Şekil 4.3 90°C sıcaklıkta yapılan özütlenme işlemleri



Şekil 4.4 Soxhlet özütlemesi



Şekil 4.5 Glisirrizinik asit (% a/a)-Verim (% a/a)

EK AÇIKLAMALAR A**RİTTİNGER YASASI**

Kırma işleminde son ürünün boyutu ve gerekli iş arasındaki ilişkiyi belirleyen Rittinger yasası aşağıdaki eşitlikle ifade edilmektedir (Backhurst, 1979).

$$W = 100 \times W_1 \sum 1 \left(\frac{1}{\sqrt{P}} - \frac{1}{\sqrt{F}} \right) \quad (A1)$$

W : Giren iş (kWsa/ton)

W₁ : İş indeksi

P : Ürün boyutu (μ)

F : Besleme boyutu (μ)

Çeşitli maddelere ait iş indeksleri, değişik kitaplarda listeler halinde bulunabilir.

ÖRNEK A1: İş indeksi 20 olan bir maddenin 10 mm'den 1 mm'ye, 1 mm'den 100 μ'a 100 μ'dan 10 μ'a öğütülebilmesi için gerekli işin hesaplanması

10 mm - 1 mm

$$\begin{aligned} W &= 10 \times 20 \left(\frac{1}{\sqrt{1000}} - \frac{1}{\sqrt{10000}} \right) \\ &= 4.32 \text{ kWsa/ton} \end{aligned}$$

1 mm - 100 μ

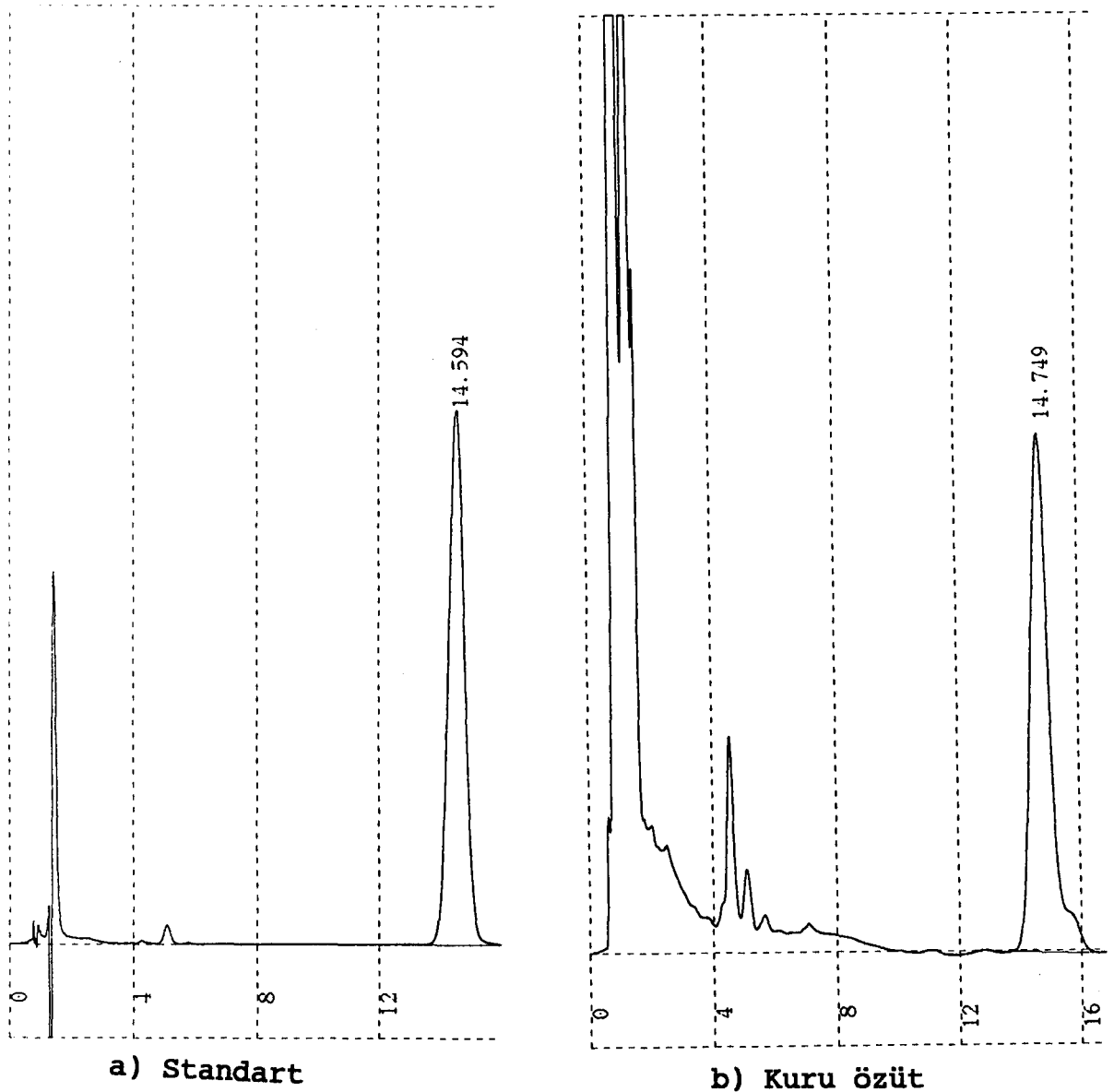
$$\begin{aligned} W &= 10 \times 20 \left(\frac{1}{\sqrt{100}} - \frac{1}{\sqrt{1000}} \right) \\ &= 13.7 \text{ kWsa/ton} \end{aligned}$$

100 μ - 10 μ

$$\begin{aligned} W &= 10 \times 20 \left(\frac{1}{\sqrt{10}} - \frac{1}{\sqrt{100}} \right) \\ &= 43.2 \text{ kWsa/ton} \end{aligned}$$

EK AÇIKLAMALAR B**GLİSİRRETİNİK ASİTİN YBSK'DE BELİRLENMESİ**

Özütleme işleminden sonra elde edilen kuru özütlerdeki glisirretinik asitin miktarının belirlenebilmesi için yapılan analiz işleminde, Bölüm 3.1.4.4'de belirtildiği şekilde hazırlanan örneklerin analizleri, Metanol:Su:Asetik asit (76:20:4) taşıyıcı fazı kullanılarak yapılmış, alınan kromatogramlar Şekil B1'de gösterilmiştir.



Şekil B1 18-β-glisirritenik asitin YBSK'den alınan kromatogram

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aldrich, 1987, Catalog Handbook of Fine Chemicals.
- Amagaya, S., Sugishita, E., Ogihara, Y., Ogawa, S., Okada, K., and Aizawa, T., 1984, Comparative studies of the anti-inflammatory activities of the stereoisomers of glycyrrhetic acid, (Fac. Pharm. Sci., Nagoya City Univ., Nagoya, Japan 467). J. Pharmacobia; Dyn. 1984, 7(12), 923-8 (Eng). CA 102: 105897a (1985).
- Anand, N., 1978, An Integrated approach to research and medicinal plants, United Nations Industrial Development Organization Technical Consultation on Production of Drug from Medicinal Plants in Developing Countries, Lucknow, India, 13-20 March 1978.
- Asgeir, S., 1982, Analýse av Saponiner fra Lakrisiat (Glycyrrhiza glabra L.), Farmasotisk, Institutt, Avd. A Universitetet I, OSLO.
- Baas, E.U., Holtermuller, K.H., Sinterhoug, K., and Water, U., 1979, The behavior of gastrin, renin, aldosterone and electrolyte, following administration of deglycyrrhizinized succus liquiritiae and carbenoxolone in healthy subjects, (I. Med. Klin. Poliklin., Johannes-Gutenberg-Univ, Mainz, Ger.).Z., CA. 90: 668815u (1979).
- Backhurst, J.R., 1979, Process Plant Design, 400.p., London.
- Banchero, J.T., Badger, W.L., 1979, Kimya Mühendisliğine Giriş I-II, (Çev. Çataltaş, İ.), İstanbul Üniversitesi Kimya Fakültesi, İstanbul.
- Başer K.H.C., ve Kara, M., 1987, Bitkisel Droglardan İlaç Hammaddelerinin Endüstriyel Üretimi, 139.s., VI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, 16-19 Mayıs 1986, Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Baytop, T., 1974, Farmakognozi-II Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 159.s., İstanbul.
- Baytop, T., 1980, Farmakognozi-I Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 90.s., İstanbul.
- Bell, A.D., 1979, Separation of major components in Licorice using high-performance liquid chromatography, (Corp. Anal. Serv. Lab. Mallinckrodt, Inc.) St Louis, MO 63147 USA). J. Chromatogr. 1979, 175 (2), 350-5 (Eng). CA. 91: 136411w (1979).
- Bell, J.H., 1980, Determination of glycyrrhizinic acid in licorice extracts and chewing tobacco, (Lorillard Res. Cents., Greenboro, NC27405 USA). 182(21), 68-71 (Eng).
- Blachley, J.D., and Knockel, J.P., 1980, Tobacco chewer's hypocolomia : Licorice revisited, The New England Journal of Medicine, 302, 784 p.
- British Herbal Pharmacopoeia, 1983, 104 p., Megeron Press, Ltd., Bournomouth, U.K.
- Chemical Marketing Reporter, 1987, Jan. 5, 231 (1) : 44.
- Chow, S.Y., Liu, K.C. and Chen, S.M., 1976, Protective effects of glycyrrhetic acid derivatives on the exogenous gastric ulcer in rats, (Dep. Med. Res., Veterans Gen. Hosp., Taiper, Taiwan). Chung-Hu. 1 Hsueh Tsachih (Taipei) 1976, 23 (4), 217-23 (Ch).
- Cook, M.K., 1970, Ammoniated glycyrrhizin-useful natural sweetener and flavor potentator, (Westbury, N.Y.). Flavor Ind. 1970. 1(12), 831-2 (Eng). CA 74: 75298j (1071).
- Cotteril, J.A., and Cunliffe, W.J., 1973, Self medication with licorice in a patient with Addison's disease, Lancet 1, 284-295 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Davis, P.H., 1970, Flora of Turkey, Vol.3, 263.p, Edingburgh.
- Dayanışma Dergisi, 1987, Üretici tüketici iş dünyasında rehber ekonomik ve siyasi aylık dergi, Sayı 1, 11.s.
- Devlet İstatistik Enstitüsü Dış Ticaret İstatistikleri, Yıl 1975-1987, Ankara.
- Doll, R., Langman, M.J.S, and Shawdon, H.H, 1986, Treatment of gastric ulcer with carbenoxolone : Antagonistic effect of spirenolacton, Gut 9, 42-45.
- Duke, J.A., 1986, CRC Handbook of Medicinal Herbs, 215-216 p., CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Durdyev, D.D. and Shcherbatenko, T.P., 1974, Effect of low temperatures on the content of glycyrrhizinic acid and extractives in licorice root,, (Pyatigorsk. Farm. Inst., Pyatigorsk, USSR). Aktual, Vopr. Farm.1974, 2, 65-7 (Russ), CA. 84: 132597u.
- Epstein, M.T., Espiner, E.A., Donald, R.A., and Hughes, H, 1977, Effect of eating licorice on the renin antiotensin-aldosterone axis in normal subjects, Br. Med. J., 488-490 p.
- Ercan, A.S., 1978, Meyan Kökü ve Mamulleri İhracatının Geliştirilmesi Hakkında Rapor, İGEME, No.52.
- European Pharmacopoeia, 1971, 277 p, Maissonneun.
- Foust, A.S., Wesrel, L.A., Clump, C.W., Maus, L., and Andersen, L.B., 1959, Principal of Unit Operations, John Wiley and Sons.
- Feldman, H., and Gilat, T., 1971, A trial of deglycyrrhizinated liquorice in the treatment of duodenel ulcer, Gut.12 : 444-451.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Fujihara, T., Ishido, T., and Nakamichi, T., Solid cosmetics for skin, 1970, Pora Kasei Kogyo Co., Ltd.) Japan. 70 21,397 (Cl. 31 130), 20 Jul 1970, Appl. 14 Mar 1966, 3 pp. CA. 74: 146264p (1971).
- Ganchukov, V.I., and Darituliani, V.V., 1971, Size and structure of dry particles of licorice extracts obtained in a jet sprayer dryer, (Kazan.-Farm. Zh. 1971, 5(7), 40-3 (Russ). CA 75: 101222c (1971).
- Glasl, H., and Ihring, M., 1984, Quantitative determination of triterpene saponins in drugs, (Inst. Pharm. Biol. Phytochem., Univ. Muenster, D-4400, Muenster, Fed. Rep. Ger.). Pharm. Ztg. 1984, 129(43), 2619-22 (Ger)., CA 102 : 32376t (1985).
- Hakanson, R., Liedberg, G., Oscarson, J., Rehfeld, J.F., and Stadil, F., 1973, Effect of deglycyrrhizinized licorice on gastric acid secretion, histidine decarboxylase activity, and serum gastrin level in rat, (Kir., Univ., Lund, Zund, Sweed.). Experientia 1973, 29(5), 570-1 (Eng). CA 79: 112043d (1973).
- Hayashi, T., Nakai, T., Uchida, K., Morimoto, S., and Takeda, R., 1984, The characteristics of renal mineralocorticoid receptors in glycyrrhizinic acid or deoxycorticosterone induced hypertensive rats, (Sch.Med., Kanazawa Univ., Kanazawa, Japan 920). Clin. Exp. Hypertens., Part A 1984, A6(9), 1625-40 (Eng). CA 102: 40221d (1985).
- Hill, C.G.J., 1977, An Introducties to Chemical Engineering Kinetics & Reactor Design, John Wiley & Sons, Newyork.
- Hiraga, Y., Endo, H., Takahashi, K., and Shoji, S., 1984, High performance liquid chromatographic analysis of licorice extracts, Journal of Chromatography, 292 (1984) 451-453 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Houseman, P.A., 1922, J. Ass. Offc., Anal. Chem., 191 p.
- Horwich, L., and Galloway, R., 1965, Treatment of gastric ulceration with carbenoxolone sodium, Clinical and radiological evaluation, Br., Med. J., 2, 1274-1277 p.
- Hurst, W.J., Mc Kim, J.M., Martin, R.A., 1983, High performance liquid chromatographic determination of glycyrrhizin in licorice products, (Heisley Foods Tech. Cont., Heisley, PA 17033 (USA)). J. Agric. Food. Chem. 1983, 9(12), 387-9 (Eng).
- İlisulu, K. ve Kolsarıcı, Ö., 1987, Meyan kökü (Glycyrrhiza glabra L.) bitkisinin ülkemizdeki durumu, üretim alanları ve kültüre alınma olanakları, VI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiri Kitabı, 16-19 Mayıs, Ankara, 171.s.
- India Pharmacopoeia, 1966, Government of India Press, 1982, 2 th Ed.
- Ishii, Y., and Sugawara, N., 1973, Pharmacological studies of FM 100, an antiulcer fraction of licorice root, (Nippon Koyaku Res. Lab., Tokyo, Japan.). Oyo Yakuri, 1973, 7(6), 871-80 (Japan). CA 80 : 66677j (1974).
- Japon Pharmacopoeia, 1976, 9 th Ed., Ministry of Health and Welfare, 1023 p.
- Kassem, A.A., and Abd El-Bary, A., 1972, Stability of fluid extract of licorice, (Fac. Pharm., Cairo Univ. 1972 (Pub. 1973). 11(1), 219-32 (Eng). CA 81: 68430t (1974).
- Karakoç, N., 1987, Süzme mekanizmalarının incelenmesi ve meyan kökü ekstraksiyonuna uygulanması, Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Kimura, M., Kimura, I., Takahashi, K., Murio, M., Yoshizaki, M., Kanaoko, M., and Kitagawa, I., 1984, Blocking effects of peoniflirin or its related compounds with glycyrrhizin on neoromuscular junctions in frog and mouse, Japan. J. Pharmacol, 36, 275-282 p.
- Kimura, M., Kimura, I., and Nojima, H., 1985, Depolarizing neoromuscular blocking action induced by electropharmacological coupling in the combined effect of paeoniflorin and glycyrrhizin, Japan. J. Pharmacol. 37, 395-399 p.
- Kirk Othmer, 1978, Concise Encyclopedia of Chemical Tecnology, John Wiley Sons, Newyork.
- Kitasato, M., 1984, Basic studies the antitumor effect og BCG and glycyrrhizin, (Cancer Res, Cent. Japan). BCG Men'eki Ryoho Kenkyukai Kaishi 1984, 8, 31-5 (Japan). CA 103: 32021u (1985).
- Kojima, K., 1980, Natural sweeteners, (Azabu Univ., Japan). Shokuno Kagaku 1980, 56, 40-3 (Japan). CA 95: r 22970e (1981).
- Kowalewska, K., 1981, Mothod for determination of glycyrrhizinic acid in extractum glycyrrhizae and its preparation, (Inst. Przem. Zielarskiego, 61-707 Poznan, Pol.). Herba Pol. 1981, 27(1), 31-7 (Pol). CA 95: 146412u (1981).
- Larsan, A.M., 1978, Guidelines for Selecting a Crystallizer, Chemical Eng. 84(4), 90 p.
- Leung, A.Y., 1980, Encyclopedia of Common Natural Ingredients, John Wiley & Sons, New York.
- Marks, A., 1985, Natural active substances in cosmetics, (Cosmatochem A.-G., CH-6330 Cham/Zug, Switz). Seifen, Oele, Fette, Wachse 1985, 111(1), 19-22 (Ger). CA 102: 209128s (1985).

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Martin, J., and Garcia, R.M.C., 1980, New method for the determination of the levels of glycyrrhizinic acid in extracts of licorice root, An. R. Acad. Farm. 1980, 46(2), 183-201 (Span). CA 94: 53030g (1981).
- Martindale, 1979, The Exstra Pharmacopoeia, Pharmaceutical Press, 27 th Ed., London.
- Masters, K., 1972, Continuous extractor for licorice, (Niro Atomizer Ltd., Copenhagen, Den.). Process Biochem. 1972, 7(3), 18-19 (Eng). CA 77: 18139b (1972).
- Mac Cabe, J., and Smith, J.M., 1976, Unit Operation of Chemical Engineering, Mc Graw Hill.
- Mc Cabe, J., and Smith, J.M., 1979, Ünit Operasyonları, Cilt I-II-III, (Çev. Gülbaran, E.), İstanbul Teknik Üniversitesi.
- Misiewicz, J.J., Russel, R.I., Baron, J.H., Cox, A.G., Grayson, M.J., Jones, J.H., Lennaid-Jonos, J.E., and Colin-Jones, D.G., 1971, Br. Med., 1.3 : 501-503 p.
- Miva, K., 1978, Extraction and purification of plant components, (Toyo Ink Mfg. Co., Ltd.) Jpn. Kokai Tokkyo Koha 78, 105, 500 (Cl. C0763/100), 13 Sep 1978, Appl. 77/ 20, 22b, 28 Feb 1977; 6pp. CA 90: p3392j (1979).
- Morita, E., 1978, Taste improvement of licorice sweetener with Stevia glycoside A₃, (Morita Kagaku Kogyo Co. Ltd.) Japan. Kokai 78 59, 074 (Cl. A23L 1/22), 27 May 1978, Appl. 76/129, 840, 04 Aug 1973; 7pp. CA 84: 145372v (1978).
- Mohammed, S.D., Chapman, R.S., and Croks, J., 1966, Hypocalemia, glaccid quadriparesis and myoglobinuria with carbenoxolone, Br. Med. 3.1, 1581-1582 p.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Munshi, G.K., 1976, Detections of glycyrrhizinic acid by TLC, (Cont. Drugs Lab., Calcutta, India). Indian J. Pharm., 1976, 38 (4), 105-6 (Eng). CA 85: 149174x (1976).
- Murav'ev, I.A., Pnomarev, V.D., and Gruzinova, N.A., 1968, Glycyrrhizam [mono ammonium salts of glycyrrhizinic acid] production technology, (USSR). Actual. Vop. Farm. 1968 (Pub. 1970), 115-19 (Russ). CA 76: 49859v (1972).
- Murav'ev, I.A., and Ponomarev, V.D., 1971, Application of mathematical planning methods to experimental investigation of crude drog material extraction, (Pharm. Ins., Pyatigorsk, USSR). Pharmazie 1971, 26(7), 405-8 (Ger). CA 75 : 121328v (1971).
- Murav'ev, I.A., and Zyubi, T.P., 1974, Study of the effect of several factors on extraction of roots and rhizomes of Uralian Licorice, (Pyatigorsk. Farm. Inst., Pyatigorsk, USSR). Aktual. Vopr. Farm. 1974, 2, 241-3 (Russ). CA 84: 95563g (1976)
- Nakamura, A., and Haginawa, J., 1972, Water soluble glycyrrhizinic acid from licorice, Japon Kokoi 74/26, 412 (Cl. 30 A31, 16 D7), 08 Mar 1974, Appl. 72,68.529.08 Jul 1972, 2p. CA 81: 76696z (1974)
- Nippon Kayaku Co., Ltd., 1971, Fr. M. 8362, Peptide ulcer-treating compositions containing alkaloids and licorice extracts, (Cl. A. Glk), 15 Feb 1971, Appl. 135, 857, 12 Jan 1968, 11p. CA 79: 23581k (1973).
- Nishikawa, N., 1969, Effect of ACTH and glycyrrhizin on neonatal jaundice, (Sch. Med., Univ. Okayama, Okayama, Japan). Okayama-Igakkai Zasshi 1969, 81 (1-2), 91-200 (Japan). CA 72: 107569g.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Nour, M.G., El-Taie, N.H., and Shabana, M., 1976, Evaluation of commercial ammoniated glycyrrhizin, (Misr Co. Pharm, Cairo Egypt.). Egypt. J. Pharm. Sci. 1976 (Pub. 1978). 17(3), 283-9 (Eng). CA 90: 127443 (1979).
- Oğuz, G., 1972, Türkiye'nin Glycyrrhiza L. türleri ile ilgili morfolojik ve toksonomik bir araştırma, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Okabe, S., Kunimi, H., Nosaka, A., Ishii, Y., Fujii, Y., and Nakamura, K., 1979, Effects of FM 100, FM 100-DeG and glycyrrhizin on gastric secretion and experimental gastric ulcers in rats, (Dep. Appl. Pharmacol., Kyoto Coll. Pharm., Kyoto, Japan). Oyo Yakuri, 1979, 18 (3), 469-74 (Japan). CA 92: 157697e (1980).
- Özkal, N., 1977, Glycyrrhiza glabra L. bitkisinin Türkiye'de Yetiştirilmekte olan varyetelerinin farmakognozik karşılaştırılması, Ankara Üniversitesi, Ecz. Fak. Doktora Tezi, Ankara.
- Pelner, L., 1969, Licorice and hypertension, J. Am. Med. Assoc. 208, 1909 p.
- Perry, R.H., and Chilton, C.H., 1984, Chemical Engineers Handbook, 6 th Ed.
- Peter, M., and Timmerhous, K.D., 1968, Plant Design and Economics for Chemical Engineers, Mc Graw Hill.
- Pohl, P., and Haedrichow, W, 1976, A new method for quantitative determination of glycyrrhizinic acid in Radix Liquiritiae, (Inst. Pharm. Biol., Univ., Kiel., Kiel, Ger.). Dtsch. Apoth.-Ztg. 1976, 116 (18), 625-7 (Ger). CA 85: 37296g (1976)

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Rees, W.D.W., Rhodes, J., Wright, J.E., Stamford, I.F., and Bennett, A., 1979, Effect of deglycyrrhizinated liquorice on gastric mucosal damage by aspirin, (Dep. Gastroenterol., Univ. Hosp. Wales, Cardiff. Wales). Scand. J. Gastroenterol. 1979. 14(5), 605. 7 (Eng). CA 92: 584t (1980).
- Ross, E.J., 1970, Licorice and Addison's disease, Br. Med. J. 2, 733 p.
- Sanyo-Kosusaku Pulp Co. Ltd., 1985, Deodorants containing licorice extracts and mineral powders, Jpn. Koka, Tokkyo Koho JP 60, 103, 960 (85, 103, 960) (Cl. A61 L9/9), 08 Jun 1985, Appl. 831210, 924, 11 Nov. 1983, 3 p. CA 103: p165941r (1985).
- Sasaki, S., 1982, Antitumor agents from medicinal plants, Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp. 58, 188, 820 [83, 188, 820] (Cl. A61 K35/78), 04 Nov 1983, App. 82/ 71, 268, 30 Apr 1982; 4p. CA 100: 26026w (1984).
- Segal, R., Pisanty, S., Wormser, R., Azaz, E., and Sela, M.N., 1985, Anticarcinogenic activity of licorice and glycyrrhizine-I : Inhibition of in vitro plaque formation by streptococcus mutans, J. Pharm. Sci. 74, 79-81 p.
- Semenchenko, V.F., and Garaschenko, G.I., 1968, Antiinflammatory activity of saponins from bristly licorice, Actual. Vop. Farm. 1968 (Pub. 1970), 166-8 (Russ). CA 78: 108076n (1972).
- Sezik, E., Yeşilada, E., Akdemir, Z., Berkman, Z., Demirezer, Ö ve Zor, M., 1987, Türkiye'de yetişen triterpenik saponozit taşıyan bitkilerin değerlendirilmesi, VI. Bitkisel ilaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiri Kitabı, 93.s, 16-19 Mayıs Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Shibata, S., 1977, Saponins with biological and pharmacological activity in new Natural Product and Plant Drugs with Pharmacological and Biological or Therapeutic Activity, Ed., Wagner, H., Wolff, P., 177 p., Springer, Newyork.
- Sidney William, Ed., 1984, Assosiation official Analytical Chemist of the Official Methods of Analysis, 14.Ed., 370.p, Virginia, USA.
- Sigma, 1987, Fine Chemical Catalog.
- Sobatka, W.J., Adamczyk., H., and Smulkowska, H., 1984, Densitometric determination of glycyrrhizinic acid in dried licorice extract, (Zakl. Lekow Galenowych, Inst. Lekow, 00-725 Warsaw, Pol.). Farm. Pol. 1984, 40(9), 527-9 (Pol). CA 103: 3762f (1985).
- Srivastava, V.K., Mukerjee, S.K., andr Mahheshwari, M.L., 1977, Estimation of glycyrrhizinic acid in glycyrrhiza root, (Div. Agric. Chem., Indian Drugs 1977, 14(4), 80-2 (Eng). CA 86: 177375c (1977).
- Synhaiivsky, A., 1980, Licorice, snuff, and hypokalemia, New Eng. J. Med. 303, 463 p.
- Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 1984, Hair lotions containing hirokitiol and β -glycyrrhetinic, Jpn. Kokai Tokkyo. Koho 3p 59, 210, 010 [84, 210, 010] (Cl. A61K7/06), 28 Nov 1984, Appl. 83183, 529, 13 May 1983, 2p. CA 102: 84259b (1985).
- Takagi, E., Ishii, Y., Kitamura, M., and Fukuoka, M., 1963, Antiulcer licorice extract, (Nippon Kayaku Co., Ltd.). Japan. 71 13, 035 (Cl. A61k), 0, 3 Apr. 1971 Appl. 20 Mar 1963, 3p. CA 75: 91300k (1971).

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Tamaki, E., Morishita, I., Nishido, K., Kato, K., and Matsumoto, T., 1972, Licorice-like products as tobacco aromatics, (Japan Monopoly Corp.). Ger. Offen. 2, 146,580 (Cl.A 246), 31 May 1972, Japan, Appl. 70 100, 154, 16 Nov 1970, 12 p. CA 77: 85879g (1972).
- Treybal, R.E., 1981, Mass Transfer Operations, 3.Ed., 717p.
- Tsuruhora, F., and Ono, T., 1970, Cold permanent wave solution for hair, Japan. 70 28, 219 (Cl.31C3), 21 Sep. 1970, Appl.26 Jul. 1965, 3 p. CA 74: 146257p (1971).
- Trease G.E., and Evans, W.C., 1978, Pharmacognosy, 11.Ed., 487-490 p., London.
- Tu, H., 1979, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 7976, 815, Pharmaceuticals for peptic ulcer, (Cl. A61K 35178), 19 Jun 1979, Appl. 77/140, 786, 25 Nov. 1977, 3 p. CA 92: 28567p (1980).
- Turpie, A.G.G., Runcie, J., and Thamson, J.J., 1969, Clinical trial of deglycyrrhizined liquorice in gastric ulcer, Gut.10, 299-302 p.
- UNCTAD, 1982, International Trade Centre, UNCTAD/Gatt Markets for Selected Medicinal Plants Anal. Their Derivatives, Geneva.
- United States Food and Drug Administration, 1985, GRAS status of licorice (Glycyrrhiza), ammoniated glycyrrhizin, and monoammonium glycyrrhizinate, (Rockville, MD 20857 USA). Fed. Regist.22 May 1985, 50 (99), 210 43-5 (Eng). CA 103: 5116x (1985).
- Vanhaelen, M., and Vanhaelen-Fastre, R., 1983, Quantitative determination of biologically achive constituents in medicinal plant crude extracts by thin layer chromatograpy - densitometry, (Pharm. Inst., Free Univ. Brussels, 13-1050 Brussels, Belg.). J.Chromatogr. 1983, 281, 263-71 (Eng). CA 100: 56911y (1984).

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Vora, P.S., 1984, Characteristics and applications of licorice products in tobacco, (Mac Andrews and Forbes Co., Camdon, NJ USA). Tab. Int. 186(9), 13-14, 16, 18-20 (Eng). CA 101: 69318g (1984).
- Wang, Y., Su, C., Ko, W., Hsu, S., and Tsai, C., 1972, Antiulcer biopharmaceuticals produced in Taiwan (Pep. Pharmacol., Taipei Med. Coll., Taipei, Taiwan). Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih 1972, 71(4), 256-9 (Ch). CA 77: 96972g (1972).
- Werner, S., Brismar, K., and Olsson, S., 1979, Hyperprolactinemia and liquorice, Lancet, 319 p.
- Yalçındağ, O.N., 1965, Eczacılıkta ekstraksiyon metodları ve bunlarla hazırlanan farmasötik preparatlar, İstanbul.
- Yakubova, M.R., Gengina, G.L., and Shakirov, T.T., 1977, UV spectroscopic determination of glycyrrhizinic acid in Glycyrrhiza glabra, (Inst. Khim. Rastit. Veshchestv Tashkent, (USSR). Khim. Prir. Soedin. 1977, (6), 802-6 (Russ). CA 88: 110580p (1978).
- Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kotani, S., and Kumagai, A., 1970, Effects of glycyrrhizine and cortisone on cholesterol metabolism in rat, Endocrinol., Japan. 17, 339-348 p.
- Yue, D., and Hsien, H., 1978, Preparation for treatment of stomach ulcers, Ger. Offen. 2, 753, 140 (Cl. A61K35/78), 01 Jun 1978, Brit, Appl. 76/49, 885, 30 Nov 1976, 6p. CA 89: 65270u (1978).