

# Eczanelerde İlaç Üretimi - III

Doç. Dr. Tamer BAYKARA

A.Ü. Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Tandoğan - Ankara

## Sert Jelatin Kapsüllere Doldurulacak Tozların Karıştırılmaları

Karıştırma, karışımı oluşturacak komponentlerin formülde belirtilen miktarları ile orantılı olarak biraraya gelip, üniteler oluşturma işlemidir. Bu olayda karışıma iştirak eden herbir madde, **komponent** adını almakta, her komponentin ünite içindeki partikülüne de, o komponentin elemanı denilmektedir (1,2). Katı maddelerin karıştırılmalarında varılacak hedef, esas kütleyi, yani karışımı oluşturan komponentlerin mümkün olduğunca homojen (türdeşik) olarak dağılmasını temin etmektir.

Katı maddelerin, yani tozların karışması, birbirleriyle girişim halinde bulunan üç mekanizma ile açıklanmaktadır.

- 1 — **Difüzyon** (Micromixing) : karışım içinde komponent elemanlarının birbirlerine göre rastgele dağılmaları ile karışma.
- 2 — **Konveksiyon** (Yayıma, Macromixing) : karışım içinde birbirlerine komşu olan eleman gruplarının bir yerden diğerine hareketi ile karışma.
- 3 — **Kayma Etkisi** (Shear effect) : partiküllerin karışım içinde katma düzlemleri şeklinde bir baştan diğer başa hareketleridir (3).

Tüm bu olayların içiçe yürüdüğü karışma işleminde, başlangıçta difüzyon daha sonra da konveksiyon daha etkin durumdadır. Heriki olayın da peşpeşe belli bir etkinlik kazanmasından sonra üçüncü mekanizma olan, kayma etkisi, özellikle iyi akan tozlarda etkin hale geçmektedir.

Zamanın bir fonksiyonu olan karışma işlemi, ünite oluşumuna bağlı olarak belli bir kinetikle yürüyegelmektedir. Yani karışımın belli bir oluşma hızı ve de hız sabitesi mevcuttur. Üniteler oluştuğca bu



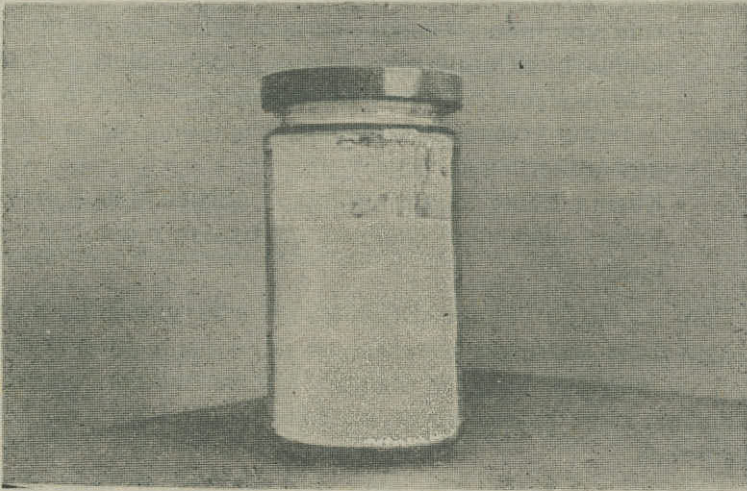
hız azalmakta, buna karşın negatif bir hız da etkin hale gelmektedir. Diğer bir deyimle, karışımda oluşan üniteler belli bir doygunluğa eriştikten sonra ayrışmaya başlamaktadır. Negatif hız sabitli bu olay da belli bir kinetikle yürümektedir. Buna ayrışma (Demixing) denilmektedir (4). Ayrışmanın başlamaması için, ideal bir ünite oluşumuna dek beklenilmeksizin karışma işleminin sonlandırılması gerekmektedir. Genelde bu olay, iyi akan toz karışımlarında daha sıklıkla görülmekte ve sırasıyla, difüzyon, konveksiyon olaylarının bitip, kayma etkisinin başlamasından sonra ortaya çıkabilmektedir.

Bu istenmeyen olgu çoğu kez, karışıma iştirak eden komponentlerin;

- Dansiteleri arasındaki farkların aşırı olduğu durumlara,
- Partikül iriliği ve dağılımlarının arasındaki farklara,
- Seçilen karıştırıcının çalışma prensibi ve geometrisine,
- Karıştırma süresine,
- Karışıma iştirak eden komponentlerin akma özelliklerine, bağlı olarak meydana gelmektedir 5).

İyi bir toz karıştırıcısı, bir turunda komponent elemanlarının üç farklı yönde hareket etmesini temin etmelidir.

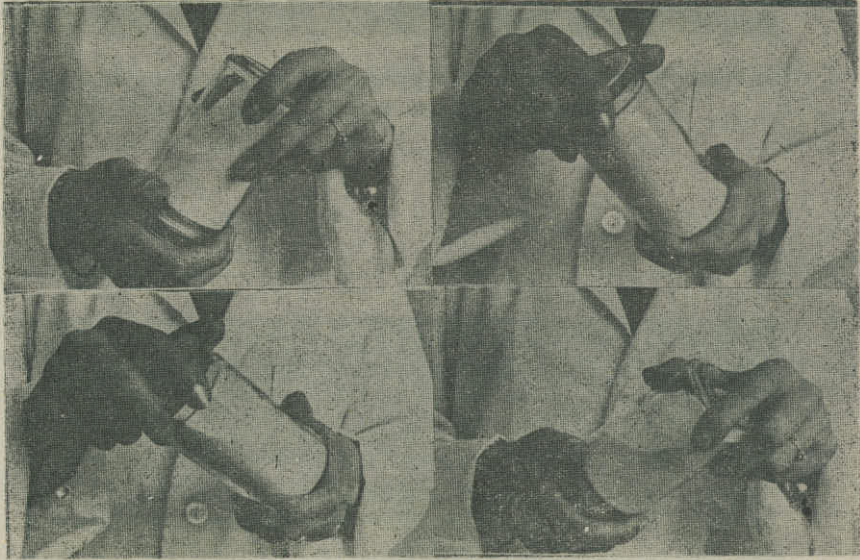
Eczane ölçeğinde tozların karıştırılması için silindir şeklinde bir kabin cam, paslanmaz çelik veya uygun plastik) karıştırıcı olarak kullanılması yeterlidir. Kabin hacmi karışacak komponentlerin toplam hacmine uygun hacimde olmalıdır. Genelde tozun hacmi, silindirik kabin % 60-70 ini dolduracak boyutta olmalıdır Şekil-1).



Şekil - 1. Karıştırılacak toz maddelerle hacminin % 60-70 ine kadar doldurulmuş silindir biçiminde bir cam kap.

Tüm tozlar, statik halde gösterdikleri hacimlerini, karıştırma süreci içinde yani, hareket halinde büyütürler. Bu olaya yatak genişlemesi (bed expansion) denilmektedir (6). Eğer karışım, silindirik kabın, yani karışımı yapacağımız kabın % 70 ini statik halde işgal ediyorsa, bu hacim döndürme sırasında % 75 e çıkacaktır. Bu nedenle toleransın, bu ilke göz önünde bulundurularak verilmesi yerinde olur.

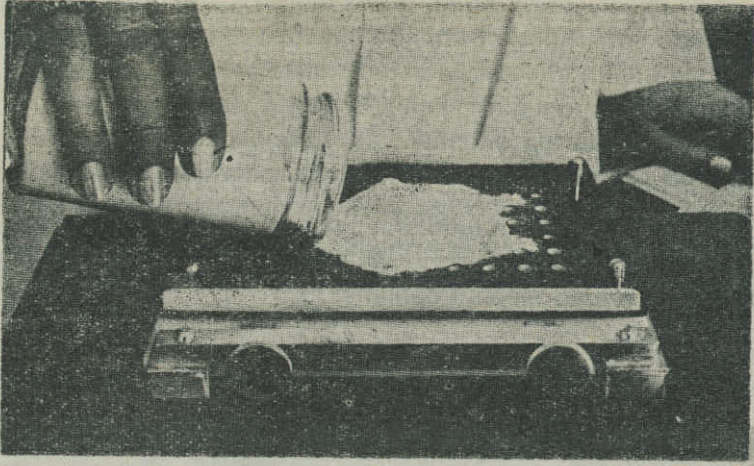
Toblar kaba doldurulduktan sonra, iki elimiz arasında sonsuz işareti çizecek şekilde döndürülmelidir (Şekil - 2). Bu tür karıştırma sistemine, **Turbula** sistemi denilmektedir (7).



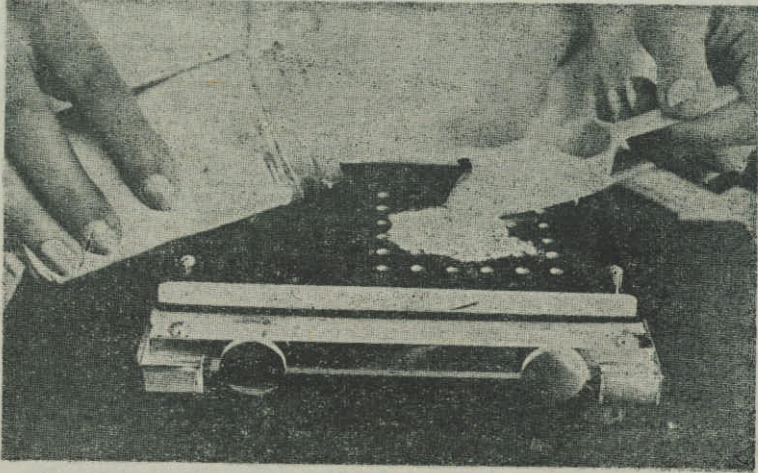
Şekil - 2. Turbula sistemi ile tozların silindirik kap içinde elde karıştırılması.

Genelde seçilecek süre, 5-10 dakika arasında sınırlandırılmalıdır. Karıştırma işlemi tamamlandıktan sonra kabın içindeki karışım, tabakasal ayrışmaya (segregasyon) meydan vermeyecek bir biçimde, oyuklarına kapsül hazneleri yerleştirilmiş sert jelatin kapsül doldurma aletinin üzerine boşaltılmalıdır. Boşaltma işleminin bir kürek veya uygun bir spatülle yapılması, karışmış toz kümesinin tabakasal ayrışmasına meydan vermemesi için önemlidir (Şekil - 3, 4).





Şekil - 3. Toz karışımının ayrışmaya (segregasyon) sebep olmayacak şekilde kapsül doldurma aleti üzerine boşaltılması.



Şekil - 4. Toz karışımının ayrışmaya (segregasyon) sebep olacak şekilde kapsül doldurma aleti üzerine boşaltılması.

## KAYNAKLAR

- 1 — Baykara, T., İşlem Geçerliliği parametrelerinin değerlendirilmesi, (Konferans), FAKO İlaç Fabrikası, İstanbul, 1987.
- 2 — Lantz, R.J. and Schwartz, J.B., Mixing, Liebermann, H.A. and Lachman, L. (Eds), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2, Marcel Dekker, Basel, 1982, P. 1-52.
- 3 — Yüksel, N., Çok komponentli karıştırma işlemleri, (Seminer), A.Ü. Eczacılık Fakültesi, 1987.
- 4 — Staniforth, J.N., Advances in powder mixing and segregation in relation to pharmaceutical processing, Int. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr., 3 (Suppl.), 1-12 (1982).
- 5 — Baykara, T., Katı İlaç Şekilleri-II., 1986/1987 öğrt. Yılı, A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Doktora Dersi.
- 6 — Sommer, K., Mischgüte und Messgenauigkeit, Acta. Pharm. Technol., 21, 237-245 (1975).
- 7 — Carstensen, J.T., Theory of Pharmaceutical Systems, Vol. II., Academic Press, New York, 1973, P. 171.