

KARIŞTIRMA

■ ZELİHAGÜL DEĞİM

Farmasötik ürünlerin hazırlanması sırasında karıştırma işlemi, ilaç dozunun uygun şekilde ayarlanması, tablet ve kapsül üretim teknolojisi gibi durumlar gözönüne alındığında oldukça önemlidir.

Tozların ya da çözücülerin birbirleriyle mümkün olduğu kadar iyice ve tam olana kadar birbirinin içinde dağıtılması işlemine *karıştırma* denir. Hazırlanan homojen sisteme *karıőtım* denir.

Karıştırma işleminin amacı:

1. Birbirleriyle karıőtılabilen iki veya daha fazla sayıda sıvı ya da toz maddelerin karıştırılması,
2. Bir sıvı içinde çözünmeyen katı partiküllerin(süspansiyon gibi) karıştırılması,
3. Emülsiyon, süspansiyon, sıvı, merhem gibi bir taşıyıcı içinde partiküllerin dağıtılmasıdır.

Karıőtımın hazırlanmasında dışarıdan bir enerji (karıştırma) gerektirmeyen, birbiriyle kolayca karıőtan sıvılar, gazlar ve buharlar difüzyon yoluyla anında karıőtırlar, bu olaya *pozitif karıştırma* denir.

Sıvı içinde çözünmeyen ve karıştırma işlemi durduğunda sıvının dibine çöken katı partiküllerin sıvı içinde karıştırılması işlemi ise, *negatif karıştırma* olarak tanımlanır¹⁻⁸.

Sıvıların Karıştırılması

Sıvıların Karışım Mekanizmaları

Sıvıların karışma mekanizmaları temel olarak dört grup altında incelenebilir. Genellikle karıştırma işleminde, bu mekanizmalardan birkaçı aynı anda rol oynar⁹.

- 1- *Yığın (kütle) halinde geçiş (Bulk transport):* Karıştırılacak olan materyalin sistem içinde bir bölgeden diğer bölgeye taşınması işlemidir.
- 2- *Türbülans Karışım:* Sıvının herhangi bir noktasında, sıvının akış hızı ve karışım rastgeledir. Dolayısıyla sıvının hızı sıvının değişik bölgelerinde farklıdır. Bu nedenle geçici ve değişken hız farkı sonucunda sistemde türbülans oluşur ve karışma işleminin gelişigüzel olmasını sağlar. Bu mekanizma karıştırma işleminde oldukça etkilidir. Sıvının yoğunluğu da karışma hızı açısından türbülans akışta önemlidir.
- 3- *Laminar Akış:* Bu karışma mekanizması çok viskoz sıvılarda görülür. Benzer olmayan iki sıvı tabakasının birbiri üzerinden kayarak karışması sonucu oluşur. Bu tabakalar birden fazla da olabilir.
- 4- *Moleküler Difüzyon:* Temel olarak karışacak olan sıvı moleküllerinin birbirinin içinde rastgele hareket etmesiyle karışma oluşur⁹.

Süspansiyonlar ve birbirleriyle karışabilen sıvıların karıştırılması:

Düşük viskoziteli sıvıların karıştırılması daha kolaydır. Ancak bu sıvılara toz maddelerin ilavesi, yani süspansiyonların meydana getirilmesi için yapılması gereken karıştırma işlemi daha zordur. Çünkü karıştırma kesildiği an toz partikülleri aşağı doğru inmeye başlar. Viskoz bir sıvı kullanıldığında ise, çökme daha yavaş olmakla beraber, karıştırma işlemi daha zor olur^{1,10-13}.

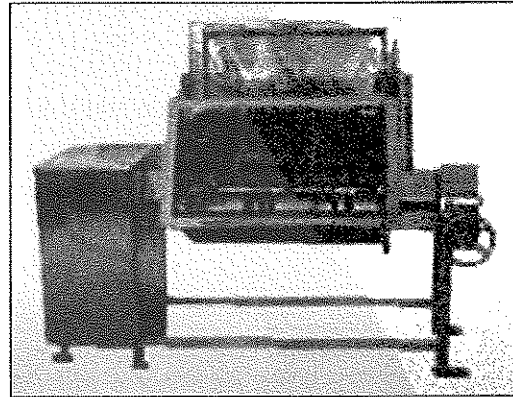
Sıvıların karıştırılmasında kullanılan aletler:

Seri Karıştırma: Miktarı belli olan sıvıların karıştırılmasında uygun olan karıştırıcıları içerir⁹:

- 1- *Pervaneli Karıştırıcılar (Propeller Mixer):* Bunların karıştırıcı bıçakları karıştırma kabının kenarına tutturulurlar. Pervane sıvının hem dikey olarak, hem de merkezden karışmasını sağlar. Pervaneli karıştırıcılar genellikle düşük hızlarda, örneğin 50 devir/dakika ve daha aşağı hızlarda kullanılırlar. Bu hızlarda kullanılması, daha viskoz sıvılar veya yarıkatıların

karıştırılmasına olanak sağlar. Bu karıştırıcıların diğer bir türü ise, *türbin karıştırıcılar*'dır. Eğer daha viskoz sıvılar karıştırılıyorsa, pervane karıştırıcılar yerine türbin karıştırıcılar tercih edilir. Pervaneli karıştırıcılarla karşılaştırıldığında 1000 kez daha viskoz sıvılar türbin karıştırıcıda karıştırılabilir. Sıvının türbindeki deliklerden girip fişkırması için zorlanır. Bu tip karıştırıcılar emülsiyonların hazırlanmasında kullanılır.

- 2- *Hava Jetleri:* Kazanın altından hava, bir vasıtayla sıvı içine gönderilerek karıştırma işlemi sağlanır. Bu karıştırma sıvının her tarafında bir dolaşım (sirkülasyon) sağlar ve karıştırma işlemi yapılmış olur.
- 3- *Sıvı Jetleri:* Sıvıların tank içine jetler (emzikler) vasıtasıyla pompalanması şeklinde karıştırma işlemi yapılır.
- 4- *Palet Karıştırıcılar:* Büyük kütlelerin karıştırılmasında kullanılır. Şekil 2.1'de büyük kütlelerin karıştırılmasında kullanılan bir karıştırıcı görülmektedir.



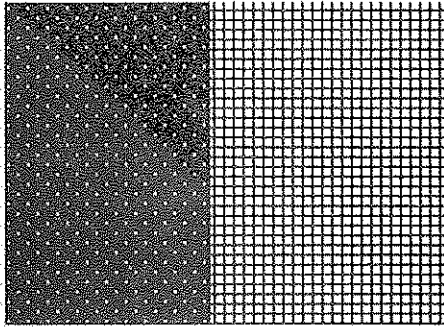
Şekil 2.1 Büyük kütlelerin karışımının yapıldığı bir karıştırıcı (Massmixer-Samsmachines)¹⁴

Sürekli karıştırma: Sürekli olarak karıştırılan materyalin tazelenmesi ile yapılan karıştırma işlemidir. Büyük hacimlerin karıştırılmasında kullanılır.⁹

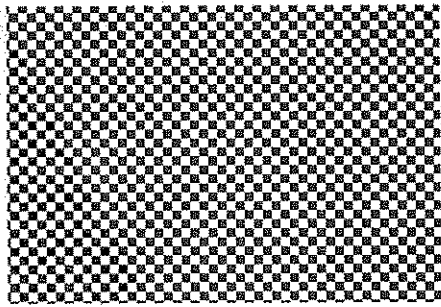
Tozların Karıştırılması

Karıştırılma İşleminin Temelleri

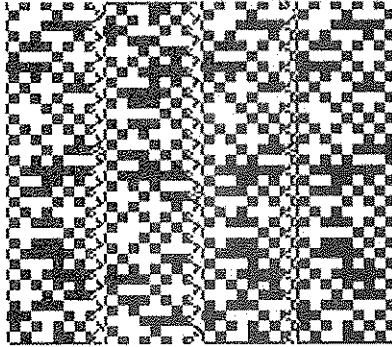
İdeal bir karışım nasıl olur? Bu bir örnekle açıklanırsa: Eşit miktarda, aynı büyüklük ve dansitede partiküllerden oluşan iki ayrı toz kümesinin olduğu farzedildiğinde, bu iki ayrı toz kümesi karışım haline gelmeden önce Şekil 2.2'de görüldüğü gibi şematize edilmektedir.



Şekil 2.2 İki ayrı karışmamış toz kümesi



Şekil 2.3 İdeal olarak karışmış toz kümesi



Şekil 2.4 Rastgele (random) olarak karışmış toz kümesi

Şekil 2.3'de ideal olarak karışmış toz kümesi görülmektedir. Bu karışımda, herbir ayrı toz karışımın partikülü diğer toz karışımın partikülü ile temas halindedir. Ancak böyle bir karışımın pratikte elde edilmesi imkansızdır. Şekil 2.4'de ise, rastgele (random) bir karışım görülmektedir. Bu karışım, pratikte elde edilebilecek tektür bir karışımdır¹⁻⁸. Karışımın elde edilmesinde partiküllerin şekli ve sayısı önemli rol oynar¹⁻⁴.

Tablet ve kapsül üretiminde kullanılacak olan toz karışımını tektür şekilde karıştırmak çok önemlidir. Etkin madde bu toz kütlesi içinde öyle dağılmalıdır ki, basılacak olan her bir tablette veya hazırlanacak her bir

kapsülde eşit miktarda olmalıdır. Sonuç olarak iki farklı toz kütlesinin en iyi karışım şekli rastgele karışımdır. Rastgele karışımda az partikül sayısına sahip toz kütlesinin partikülleri, tüm toz kütlesinin her tarafında aynı oranda bulunmaz. Dolayısıyla, toz karışımdan alınan örnekler arasında partikül sayısı bakımından bir sapma olur. Böylece rastgele bir karışım şeklinde hazırlanmış bir toz karışımını alıp incelediğimizde, alınan örnekler arasında bir standart sapma değerinin hesaplanması gerekir. Bu da Eşitlik 2.1 ile hesaplanabilir.

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{ort})^2}{(N-1)}} \quad (2.1)$$

x_i = Miktarı az olan toz kümelerinin ayrı ayrı partikül sayıları

x_{ort} = Miktarı az olan toz kümelerinin ayrı ayrı partikül sayılarının ortalaması

N = Karışımdan alınan örnek adedi

S = Standart sapma

Rastgele karışım şeklinde hazırlanmış bir toz karışımının bir standart sapma değeri vardır. Bu standart sapma değeri, rastgele karışım şeklinde hazırlanmamış diğer toz kümesinin standart sapma değerinden her zaman küçüktür¹.

Karıştırma İndisi

Karıştırma işleminin ne ölçüde rastgele bir karışım olduğunu anlamak için *karıştırma indisi* (M) denen bir değer kullanılır. Bu değer denklemler Eşitlik 2.2'de gösterilmiştir^{1,8}:

$$M = \frac{S_r}{S} \quad (2.2)$$

S_r = Rastgele karıştırılmış bir karışımın standart sapması değeri

S = Kısmen karışmış bir karışımın standart sapma değeri

$S_r \leq S$ olacağından, M değeri $0 < M \leq 1$ arasında olacaktır.

İdeal karışımlarda standart sapma değeri küçüktür. Rastgele bir karışımı meydana getirmek, karışımı oluşturan her bir toz kümesinin miktarına, hacmine ve yüzde oranına bağlı olduğu kadar partiküllerin şekillerine

de bağlıdır. Ancak pratikte incelenen tozların şekilleri çok karmaşık olduğundan, tozların karışabilirliği ile şekil faktörü arasında kantitatif bir bağıntı kurmak çok zordur. Bununla beraber yüzey şekil faktörünü belirleyen değer için Eşitlik 2.3'deki bağıntıdan yararlanılmaktadır:

$$d_s = \frac{S}{\sum_{i=1}^n nd_i^2} \quad (2.3)$$

d_s = Yüzey şekil faktörü

S = Tozun toplam yüzey alanı

n = Partiküllerin sayısı

d_i = Partiküllerin izdüşüm çapı

Bu bağıntıdan hareketle, küreye yakın biçimdeki partiküllerin birbiriyle daha kolay bir şekilde karışabileceği ve buna karşın düz ve şekilsiz partiküllerin oluşturduğu toz kümelerinin daha zor karışabileceği söylenebilir. Yoğunlukları farklı olan iki toz karışımında, partikül ağırlıklarının farklı olmasından dolayı, bir süre sonra, bir yerden bir yere taşınma işlemi veya benzeri hareketler sonucunda partiküller arasında ayrışma olur. Yoğunlukları hafif olanlar üstte, daha ağır olanlar ise, altta toplanırlar. Bu yüzden partiküllerin aynı boyutlara getirilmesi önemlidir^{8,9}.

Tozların Karıştırılma Mekanizmaları

Tozların karıştırılma mekanizmaları başlıca üç grup altında toplanabilir:

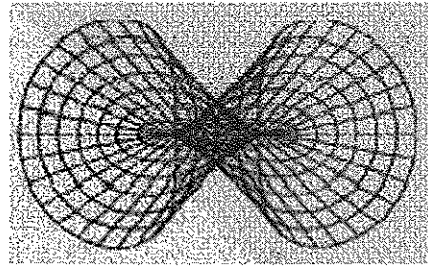
- 1) *Konvektif karıştırılma mekanizması:* Karıştırılacak olan materyalin büyük bir kısmının belirli bir bölgeden diğer bir alana hareket etmesidir.
- 2) *Kayarak karıştırılma mekanizması:* Bu durumda toz kütleleri arasında bir kayma yüzeyi oluşur. Toz kümeleri bu yüzeyler üzerinde kayarak karışırlar. Bu kayma farklı yüzeyler arasında ve yüzeylere paralel ise, farklı tabakaların kalınlıkları küçülür. Dolayısıyla, bu çeşit karışma segregasyon denilen ayrışma olasılığını azaltır.

- 3) *Difüzyon karıştırılma mekanizması:* Bu karışım partiküllerin rastgele karışımları sonucu oluşur. Difüzyon karışımında partiküller birbirleri üzerinden kayarlar. Bu yüzden bu karışım herbir partikülün tek tek karışımı seklindedir.

Sonuç olarak, toz kütlelerin karışımlarında her zaman birden fazla mekanizma etkilidir. Tozların karışabilirliği tozların akıcılığına bağlıdır. Toz kütlesi ne kadar akıcı ise, karışabilirliği o kadar fazladır. Ayrıca karışma sırasında partiküllerin kazanacağı elektrik yükü de karışmada etkilidir. Toz kütlesi elektriksel olarak ne kadar az yüklenirse, o kadar iyi karışacaktır. Toz kütlelerinin yüklenmesini önlemek için az miktarda yüzey etkin madde ilavesi gibi önlemler almak gerekir. Pratikte toz kütlelerinin iyi karışmasını sağlamak için uzun süre karıştırmak gerekir. İşlem esnasında karışımın kütlelerinden belirli aralıklarla örnek alarak kontrol edilmelidir⁸.

Toz Karıştırıcılar

- 1) *El Aletleri:* Küçük miktarların eczane ortamında karıştırılması için en çok havan ve spatülden yararlanılır. Havanlarda karıştırma işlemi geometrik seyreltme esasına göre yapılır. Suda çözünen maddelerin karıştırılma işlemleri ise erlen ve beher gibi cam bir kaptadır. Bu aletlerle yapılan çalışma prensipleri öğütme bölümünde (Bkz. bölüm 1) anlatılmıştır¹⁻⁴. Ayrıca laboratuvarlarda formülasyon geliştirmede kullanılan çeşitli karıştırıcılar vardır. Bunlardan en çok kullanılan ve küçük çaplı üretimde işe yarayan turbula karıştırıcılar vardır⁵. Bu karıştırıcıların karıştırma mekanizmasının şeması ve karıştırıcının şekli, Şekil 2.5 ve 2.6'da görülmektedir⁵:



Şekil 2.5 Turbula karıştırıcıda karıştırma mekanizmasının şematize edilmiş hali⁵

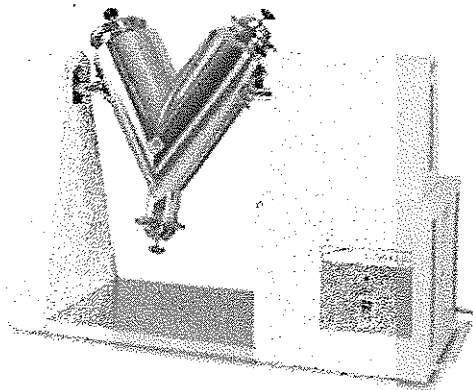


Şekil 2.6 Turbula karıştırıcı (turbula shaker, Glenmills)¹⁰

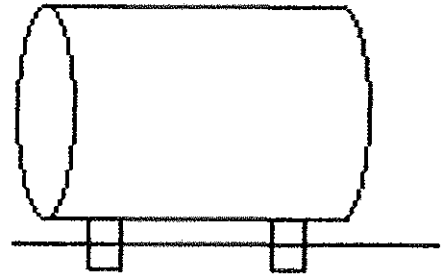
2) Endüstride kullanılan toz karıştırıcılar:

a- *Tozların altüst edilerek karıştırılması:* Bu aletlerde difüzyon karıştırma mekanizması etkilidir. Tozlar bir yerden diğer yere taşınarak altüst edilirler^{1,12}.

Bu tür aletler genellikle tablet basımdan önce granül kütlesi ile kaydırıcı kütlenin karışımının sağlanması için kullanılır. Bunlar yatay bir eksene yerleştirilmiş V, silindirik veya küp şeklindeki karıştırıcı kaplardan oluşurlar. Aşağıda bu aletlerin şekilleri (Şekil 2.7 ve 2.8'de) görülmektedir:

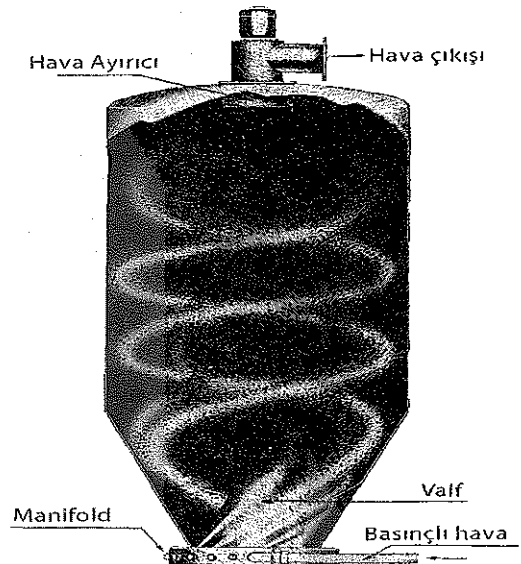


Şekil 2.7 V tipi karıştırıcı (Jisico)¹⁵



Şekil 2.8 Silindirik karıştırıcı

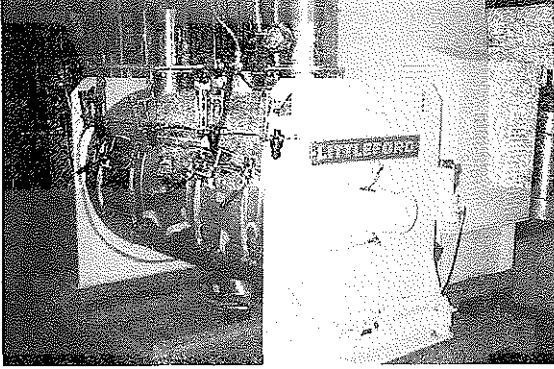
Müller karıştırıcılar: Tozların karıştırmasında kullanılan diğer bir karıştırıcı türüdür. Karıştırma, kırma mekanizmasıyla olur. Dikey pozisyonda oldukları için fazla yer tutmama açısından avantaj sağlarlar. Bu aletin diğer geliştirilmiş bir şekli, *hava akımı* ile karıştıran karıştırıcılardır (Şekil 2.9) (Air mixer)¹. Bu aletlerde karıştırma hava akımı ile olur.



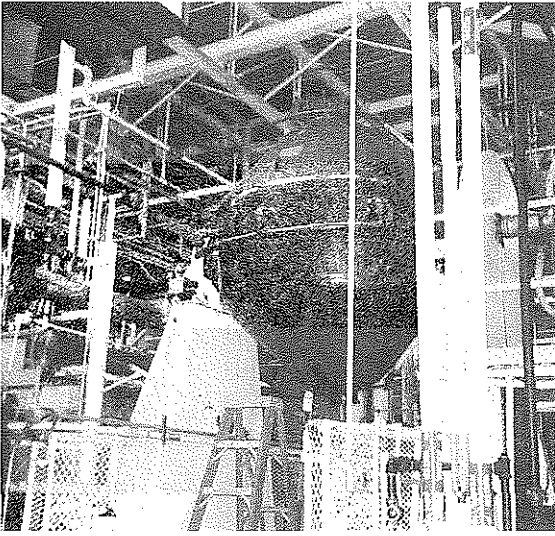
Şekil 2.9 Hava akımı ile karıştıran karıştırıcılar

b) *Tozları deşerek karıştıranlar:* Bunlar konvektif karıştırma yaparlar. Bu tip karıştırıcılarda hazne içine konan toz, haznenin şekline bağlı olarak iki kısma ayrılır ve aletin her dönme hareketinde birbirleri üzerine atılarak karışması sağlanır¹.

Tozları karıştıran şaft sarmal şeklindedir. Alette bir-biçak veya palet toz kütlesi içinde hareket eder. En çok bilineni Ribbon (şerit) (Şekil 2.10) ve tambur (Şekil 2.11) karıştırıcıdır¹².



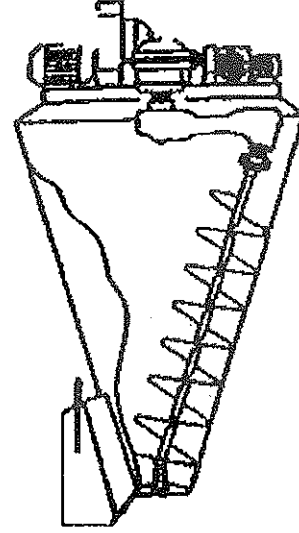
Şekil 2.10 Ribbon (Şerit) karıştırıcı (Littleford)¹⁶



Şekil 2.11 Alt üst ederek karıştıran (Tumbling) karıştırıcılar (Littleford)¹⁶

Bu tür karıştırıcılarda küresel bir yuva içinde bir şaft aracılığıyla dönen bir çark vardır. Bunun dönmesine bağlı olarak tozlar karışır ve aynı zamanda ufalanarak küçülür. Ancak bu aletlerin temizlenme güçlüğü vardır¹.

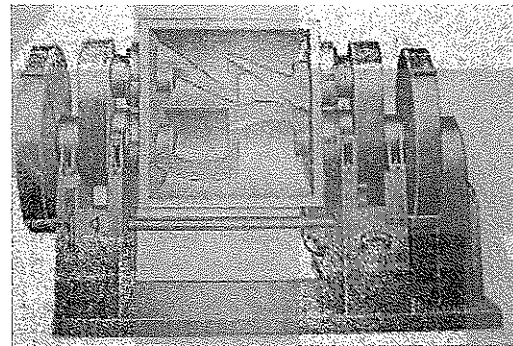
Tozlarıdeşerek karıştıranlar grubundaki diğer bir karıştırıcı Nautamixer isimli karıştırıcıdır (Şekil 2.12). Karıştırıcı kazanı koniktir. Kombine bir karıştırıcıdır. Her üç karıştırma mekanizmasıyla karıştırma sağlar.



Şekil 2.12 Nautamixer isimli karıştırıcının yandan kesiti¹

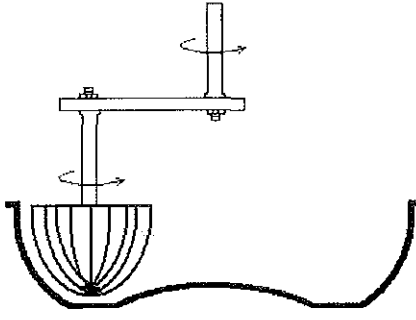
c) Yarı katı preparatların karıştırılmasında kullanılan karıştırıcılar:

- 1- *Sigma karıştırıcılar*: Bunlar sıvılarla tozların karıştırılmasında daha çok kullanılmasına rağmen, tozların karıştırılmasında da kullanılmaktadırlar. Bu aletlerde karıştırma bıçağı merhemlerin karıştırılmasında da kullanılır. Ancak sürtünmeye bağlı olarak meydana gelen ısı, aletin dezavantajı olarak görülür (Şekil 2.13)¹¹.



Şekil 2.13 Sigma(S tipi) tipi karıştırıcılar¹¹

- 2- *Gezegensel (Planetary) tipinde olan karıştırıcılar*: Bu aletlerde karıştırıcı palet sabit bir merkeze bağlıdır. Motor paleti istenilen hızda döndürür (Şekil 2.14)^{11,12}.



Şekil 2.14 Planetary (Gezegensel) tipi karıştırıcılar

Karıştırmada meydana gelen sorunlar

- 1) *Topaklanma (agregasyon)*: Karıştırma esnasında küçük taneciklerin yüzey enerjileri çok artar. Bu tanecikler yüzey enerjilerini düşürmek için birbirleriyle birleşmek isterler. Yüzeylerinin etkileşmelerine bağlı olarak aralarında yüksek kohezyon kuvveti vardır. Aralarında yüksek kohezyon kuvveti olan toz kütlelerini karıştırmak zordur. Bu sebepten tozlar topaklanırlar. Bu da tozun akışını ve karışımını zorlaştırır⁸.
- 2) *Ayrışma (segregasyon)*: Aynı büyüklükte ve yoğunlukta olmayan partiküller ayrışma eğilimindedirler. Bu tür toz kütleleriyle tektür bir karışım elde etmek zordur. Ayrışmada, partiküllerin yoğunluklarından başka, tanelerin büyüklük farkları, elektrikle yüklenmesi ve şekilleri de etkilidir. Ayrışma sonucunda, büyük partiküller bir bölgede, küçük partiküller başka bir bölgede toplanacaktır. Tozların çok uzun süre karıştırılması ayrışma nedenlerinden biridir. Diğer bir nedeni, tablet basımı esnasında meydana gelen titreşim gibi hareketlilik durumunda meydana gelen ayrışmadır. Yine partiküllerin aynı büyüklük ve şekilde olmamaları da ayrışma nedenlerindedir^{8,9,13}.
- 3) Tozların karıştırılmaları sırasında görülen diğer bir sorun da, karıştırma esnasında *küçük partiküllerin büyük partiküllerin üzerine adsorbe* olmalarıdır. Bu olay rastgele karışımın tersi bir olaydır ve *sıralı*

karışım olarak adlandırılır. Bu olay segregasyonun önlenmesi açısından, pratik olarak önemlidir. Ancak fazla sayıda küçük partikül olması yine segregasyona neden olur. Yine bu karışıma başka bir toz kütlelerinin ilavesi yarışmalı olarak yeni toz kütlelerinin de adsorbsiyonuna neden olur ve daha önceden adsorblanan toz kütlelerinin açığa çıkmasına neden olur. Bazen büyük partiküller, küçük partiküllere nazaran daha fazla toz adsorblarlar. Bu durum granüllere etkin maddelerin adsorbe olmasında önemlidir. Çünkü etkin madde bakımından zengin karışım bölgeleri oluşur^{8,9}.

Uygun Karıştırıcının Seçilmesi

Tozların, yarı katı ilaç şekillerinin ya da süspansiyon, v.b. ilaç şekillerinin karıştırılması hangi aletlerle yapılırsa yapılsın, karıştırma aleti ve karıştırma zamanı iyi valide edilmediği takdirde, istenilen tektür karışım elde edilemez. İstenilen tektür karışımın elde edildiğinin anlaşılması için karıştırılan toz örneğinden zaman zaman örnek alınarak, gerekli istatistiksel hesapların yapılması gerekir. Örnekler usulüne uygun alınmalı ve karışımı temsil etmelidir. Eğer karışım istenen homojenite (tekdüzelik) sağlanmamışsa, alet ve karıştırma yöntemi tekrar gözden geçirilmelidir. Karışımı yapılacak maddenin yoğunluk, viskozite ve karışabilirliği gibi fiziksel özellikleri gözönüne alınmalıdır. Ayrıca karıştırma aletinin, karıştırma hız ve süresinin yararlılığı da değerlendirilmelidir⁹.

Soru

- 1- Toplam 400 mg ağırlığında bir kapsül yapmak üzere tetrasiklin ile sitrik asit karıştırılıyor. Kapsüller 250 mg tetrasiklin içerecektir. Her iki madde de kohesif değildir. Monodispers ve homojen bir karışım elde ediliyor. 400 mg'lık bu karışım iki ayrı zaman süresinde karıştırılıyor ve bulunan sonuçlar aşağıda verilmiştir¹³:

Bu karışımın her iki zaman için standart sapma ve yüzde bağıl sapmasını hesaplayın.

Zaman(dak.)	Her 400 mg toz karışımındaki tetrasiklin miktarı (mg)									
	5	224	200	316	156	356	216	332	172	308
10	240	220	256	248	308	252	248	216	252	260

Yanıt:**Standart Sapma**

I. Karışım : 71

II. Karışım : 25

Bağıl Sapma

%28.5

%10.0

Kaynaklar

- O'Connor RE, Ripple EG, Schwartz J.B, "Powders", Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (Ed: AR Gennaro), Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1990, s. 1627-1632.
- Geçgil Ş, Farmasötik Teknolojiye Başlangıç, Cihan Matbaacılık, İstanbul, 1991, s. 167-170.
- İzgü E, Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1983, s. 221-230.
- Felmeister A, "Powders", Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th ed., (Ed: JE Hoover), Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1970, s. 1642-1645.
- Sommier N, Porion P, Evesque P, Leclerc B, Tcoreloff P, "Magnetic resonance imaging investigation of the mixing-segregation process in a pharmaceutical blender", Int.J.Pharm., 222, 243-258, 2001.
- Soebagyo SS, Stewart PJ, "Factors influencing the homogeneity and drug redistribution of disintegrant-diazepam-carrier ternary mixtures", Int.J.Pharm., 25, 225-236, 1985.
- Soebagyo SS, Stewart PJ, "The effect of cohesive and non-cohesive ternary components on the homogeneity and stability of a prednisolone interactive mixture", Int.J.Pharm., 66, 263-271, 1990.
- Travers DN, "Mixing", Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, New York, 1988, s. 5650-563.
- Rippie EG, "Mixing", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed., (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, s. 3-19.
- www.glenmills.com/product_showcase/powder-turbula
- Swarbrick J, Boylan, JC., "Solid dosage-form processing", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol.3., (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Marcel and Dekker, New York and Basel, 1992, s. 265-275.
- O'Connor RE, Schwartz JB, "Powders", Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., (Ed: AR Gennaro), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 2000, s. 681-699.
- Carstensen, JT, Pharmaceutical Principles of Solid dosage Forms, Technomic Publishing Co.Inc., Lancaster and Basel, 1993, s. 15-31.
- www.samsmachines.com
- www.jisico.co.kr
- www.perryvidex.com