

KURUTMA

■ TANVER DOĞANAY

ilaç ve ilaç şekli üretiminde en önemli temel işlemlerden biri de üretimin en son aşamalarında yer alan kurutma işlemleridir. Bunlar,

- Bitkisel kaynaklı ilaçların elde edilmesinde, ekstraksiyon işleminden önce bitkilerin kurutulmaları, elde edilen ekstraktların kurutulmaları,
- İnorganik tuzların (sodyum klorür, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat, dikalsiyum fosfat dihidrat, lityum karbonat v.b. nin) saflaştırılmaları ve kurutulmaları,
- Sentezlenen etkin madde ve yardımcı maddelerin kuru toz halinde elde edilmeleri için kurutulmaları,
- Doğal kaynaklı polimerlerin, sentezlenen polimerlerin kurutulmaları,
- İlaç şekillerinin hazırlanmasında tozların ve granüllerin kurutulmaları,
- Nanopartikül, mikrokapsül, mikrokürelerin hazırlandıktan sonra kurutulmaları,
- Tabletlerin draje kaplanması, film kaplanması sonrasında uygulanan kurutma işlemleri,
- Peptit-protein yapısındaki etkin maddelerin sentez ve saflaştırılmadan sonraki dondurarak kurutma (liyoofilizasyon) işlemleri,
- Steril enjeksiyonluk tozların hazırlanmasında uygulanan kurutma işlemleridir.

Kullanılmaya hazır etkin ve yardımcı maddelerin stabilite, taşınmaları, depolanmaları ve ilaç şekillerinin hazırlanmaları açısından kuru halde bulunmaları gerekir. Katı hal stabilite açısından kuru halleri, nemli hallerine göre çok daha stabildirler. Su miktarı azaldıkça, nem çekici (higroskopik) maddelerin, efervesan tozların, asetil salisilik asit gibi kolay hidroliz olabilen ester yapısındaki maddelerin, askorbik asit gibi kolay oksitlenebilen maddelerin stabilite artar¹. Çünkü madde kurutulduğunda, madde içinde kalan suyun kimyasal aktivitesi (maddenin su aktivitesi) "a_s" azalır. Ayrıca bu maddeler üzerinde mantar ve bakterilerin üremesinin önlenmesinde kurutma oldukça kolaylık sağlar.

Kurutma işleminde kurutulacak madde üzerine ısı enerjisi aktararak suyun (ya da organik çözücünün) buharlaşması için gerekli buharlaşma latent ısı sağlanır. Bu ısı aktarımı sonucu buharlaşan su, madde yüzeyinden kurutucu hava içine difüze olarak uzaklaşır. Böylece ısı aktarımı ile suyun maddeden buharlaşarak uzaklaşması, yani maddenin kuruması sağlanır.

Nem uzaklaştıktan sonra uzun sürede saklanması gereken maddeler, su buharını çok az geçiren veya geçirmeyen materyallerle paketlenir, ambalajlanır, gerekirse ambalaj içine silikajel gibi kurutucu (desikan) maddeler taşıyan torbalar konur. Böylece maddenin tekrar nem alması önlenir.

Kurutmada Kullanılacak Isı Kaynakları ve Isının Aktarılması

Kurutma ve distilasyon gibi farmasötik temel işlemler için ısı enerjisi gereklidir. Kurutma amacı ile ısıtmada, değişik distilasyon işlemlerinde, distilasyonla saf su üretiminde gerekli olan ısı enerjisi kaynağı, elektrik, yakıt olarak kullanılan sıvı petrol ürünleri ve petrol gazlarıdır. Küçük ölçekteki üretimlerde ısı enerjisi kaynağı olarak elektrik enerjisi kullanılır. Büyük ölçekteki üretimlerde ise, belirtilen diğer ısı kaynakları kullanılarak su buharı elde edilip su buharı vasıtasıyla ısı, kurutma aletlerine dolaylı olarak aktarılabilir. Dolaylı ısı aktarılması, kurutulacak maddenin içinde bulunduğu kabın cidarının veya kurutucunun cidarının ısıtılması ile olur.

Isı aktarılmasının bir diğer yolu da havanın veya azot gibi inert gazların ısıtıldıktan sonra kurutulacak mad-

de üzerinden geçirilmesi, yani kurutulacak maddeye doğrudan ısı aktarılmasıdır^{2,3}.

Havanın veya azot gazının ısıtılması, bunların elektrikli ısıtıcılarla ısıtılmış veya buharla ısıtılmış yüzeylerden geçirilmesi ile sağlanır. Uygulanan kurutma yöntemine göre ısı aktarılması; iletim (kondüksiyon:k), yayılım (konveksiyon:c), ışınım (radyasyon:r) ile olur¹⁻³.

İletimle Isı Aktarılması

Bir maddeye ısı uygulandığında, madde içinde hareket olmadan, uygulama yeri ile belirli uzaklıktaki bir nokta arasında belirli bir sıcaklık farkı (gradyanı) oluşuyorsa, bu ısı aktarımı, iletimle ısı aktarımıdır; aktarılan ısı miktarı da Q_k dir⁴. İletkenlik katsayısı K₁, yüzey alanı A, kalınlığı L₁ olan bir levha, sıcaklığı t₁ olan bir akışkan ile bir tarafından ısıtıldığında, öbür tarafın sıcaklığı t₂ olsun. Bu levhanın ısı aktarımına karşı gösterdiği direnç (R₁),

$$R_1 = \frac{L_1}{K_1 A} \quad (3.1)$$

olacaktır^{3,4}.

Eğer bu levhaya başka katmanlar ilave edilirse ısı aktarımına karşı oluşan toplam direnç, bunların her birinin gösterdiği direncin toplamı (R_t) olacaktır.

$$R_t = R_1 + R_2 + \dots R_n = \left(\frac{L_1}{K_1 A}\right) + \left(\frac{L_2}{K_2 A}\right) \dots \frac{L_n}{K_n A} \quad (3.2)$$

Bu levhadaki iletimle ısı aktarım hızı (Q_k/t), levhanın iki yüzü arasındaki sıcaklık farkına yani sıcaklık gradyanına (Δt = t₁ - t₂) bağlı olacaktır⁴. Isı aktarım hızı,

$$\frac{Q_k}{t} = \frac{(t_1 - t_2)}{R_1} \quad (3.3)$$

$$\text{veya} \quad = \frac{(t_1 - t_2)}{\left(\frac{L_1}{K_1 A}\right)} \quad (3.4)$$

$$\text{veya} \quad = \frac{k_1 A (t_1 - t_2)}{L_1} \quad (3.5)$$

olur.

Buhar kullanılarak, ceketli veya sarmal borulu (serpantenli) bir karıştırma kazanına iletim yoluyla ısı aktarılmasını model olarak alalım. Sıcaklığı t_b olan temiz buharla dış cidarından ısıtılan ve kalınlığı L_k , yüzey alanı A olan paslanmaz çelik kazan içindeki saflaştırılmış suyun ısıtılmasını inceleyelim (Şekil 3.1). Kazanın (kabın) cidarının iletimle ısı aktarımına karşı gösterdiği direnç (R_k),

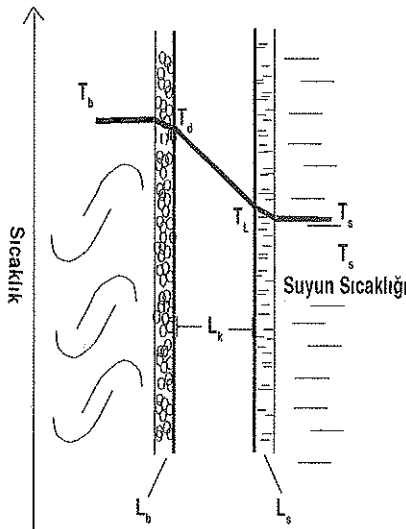
$$R_k = \frac{L_k}{K_k A} \quad (3.6)$$

olacaktır.

K_k = Kabın yapıldığı metalin termal iletkenlik katsayısı (w/m^2K)

L_k = Kabın kalınlığı (m)

Fakat bu koşullarda, kazan cidarının ısı aktarımına karşı direncine ek olarak buhar tarafındaki cidar yüzeyinde oluşan ince bir su katmanı ve ısıtılacak su tarafındaki cidar yüzeyi üzerinde oluşan ince bir sınır katmanı da direnç oluşturur.



Şekil 3.1 Buhar ceketli bir kazanda suyun ısıtılması için iletimle ısı aktarılması modeli

Buhar tarafında, buharın doğrusal akış hızı, ortalarda fazla, cidarda ise sürtünme nedeni ile daha azdır. Aynı zamanda cidar, iletimle ısı aktarım yeri olduğundan buharın soğuyup yoğunlaştığı yerdir. Bu nedenlerle buhar tarafında buharın yoğunlaşması ile oluşan L_b kalınlığında bir su filmi (katmanı) oluşur^{3,4}. Bu su filminin

ısı geçirgenlik katsayısı oldukça düşüktür. Bu katmanın ısı aktarımına karşı gösterdiği direnç (R_b),

$$R_b = \frac{L_b}{K_b A} \quad (3.7)$$

olacaktır.

Kazanın içindeki su bölümünde ise cidar yüzeyinde daha fazla ısınarak oluşan L_s kalınlığındaki sıvı sınır katmanının ısı aktarımına karşı gösterdiği direnç (R_s) de,

$$R_s = \frac{L_s}{K_s A} \quad (3.8)$$

olacaktır.

Bu durumda A yüzey alanına sahip sistemde ısı aktarımına karşı gösterilen toplam termal direnç,

$$R_t = R_b + R_k + R_s \quad (3.9)$$

$$R_t = \frac{L_b}{(K_b A)} + \frac{L_k}{(K_k A)} + \frac{L_s}{(K_s A)} \quad (3.10)$$

veya

$$R_t = \frac{1}{A} \left[\left(\frac{L_b}{K_b} \right) + \left(\frac{L_k}{K_k} \right) + \left(\frac{L_s}{K_s} \right) \right] \quad (3.11)$$

Isıtıcı (buhar) ile ısınan (su) arasındaki toplam sıcaklık farkını (gradyanını) " Δt_t ", Şekil 3.1'den izleyip yazalım.

Buharın sıcaklığı " t_b ", kazanın dış çeperinin sıcaklığı " t_d ", kazanın iç çeperinin sıcaklığı " t_i ", suyun sıcaklığı " t_s " olduğuna göre, toplam sıcaklık farkı,

$$\Delta t_t = (t_b - t_d) + (t_d - t_i) + (t_i - t_s) \quad (3.12)$$

$$= t_b - t_s \quad (3.13)$$

olacaktır.

Isıtıcı (buhar) ile ısınan (su) arasındaki toplam sıcaklık farkı (gradyanı)

$$\Delta t_t = t_b - t_s \quad (3.14)$$

dir.

Sonuç ısı aktarım hızı da,

$$\frac{Q_k}{t} = \frac{(t_b - t_s)}{\left[\frac{L_b}{(K_b A)} + \frac{L_k}{(K_k A)} + \frac{L_s}{(K_s A)} \right]} \quad (3.15)$$

olmaktadır^{3,4}.

Yüzey alanı A olan sistemde ısı aktarılmasına karşı olan toplam termal direnç, Eşitlik 3.11 de verilmişti. Bu eşitlikten yararlanılarak birim alana düşen toplam termal direnç ise,

$$AR_t = \frac{L_b}{K_b} + \frac{L_k}{K_k} + \frac{L_s}{K_s} \quad (3.16)$$

olarak bulunabilir (alan azaldıkça direnç artar).

Birim alanda, ısı iletimine karşı direncin tersi ($1/AR_t$), sistemin birim alanının toplam ısı iletkenliğidir. Birim alana düşen toplam (overall) ısı iletkenliği, toplam ısı aktarım katsayısını verir. Isı aktarım katsayısının birimi de (w/m^2K) dir. Toplam ısı aktarım katsayısını U ile gösterelim.

$$U = \frac{1}{AR_t} \quad (3.17)$$

veya

$$\frac{1}{U} = AR_t \quad (3.18)$$

olduğundan eşitlik 3.16 ve 3.18 den yararlanılarak

$$\frac{1}{U} = \frac{L_b}{K_b} + \frac{L_k}{K_k} + \frac{L_s}{K_s} \quad (3.19)$$

bulunur. Eşitlik 3.10 ve 3.13 gözönüne alındığında, ısı aktarım hızının (Q_k/t),

$$\frac{Q_k}{t} = UA\Delta t_t \quad (3.20)$$

veya

$$\frac{Q_k}{t} = UA(t_b - t_s) \quad (3.21)$$

olduğu bulunur.

Buhar tarafındaki ve su tarafındaki filmlerin kalınlıkları (L_b, L_s), ısıtılma koşullarına göre değiştiğinden ve sabit kalmadığından bu nedenle de genellikle bilinemediğinden aşağıdaki eşitliklerden yararlanılarak bulunabilir⁴.

$$\frac{1}{h_b} = \frac{L_b}{K_b} \quad (3.22)$$

ve

$$\frac{1}{h_s} = \frac{L_s}{K_s} \quad (3.23)$$

Burada, h_b buhar tarafında cidar üzerinde oluşan su filminin, h_s de su tarafında cidar üzerinde oluşan su filminin ısı aktarım katsayılarıdır.

Bu durumda, Eşitlik 3.22 ve 3.23 göz önüne alınarak 3.19 denklemi,

$$\frac{1}{U} = \frac{1}{h_b} + \frac{L_k}{K_k} + \frac{1}{h_s} \quad (3.24)$$

olur.

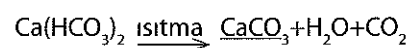
Eğer su buharı hava içeriyorsa, en dışta hava kabarcıklarından oluşmuş, kalınlığı L_h , ısı iletim katsayısı K_h olan bir katman daha oluşturacaktır. Bu değerler de,

$$L_h \approx 0.1 \text{ mm}, K_h = 0.03 \text{ w/(m} \cdot \text{°K) dir.}$$

Bu da ısı aktarımına karşı ayrı bir direnç oluşmasına neden olabilecektir⁴.

Ayrıca kazan içindeki suda çözünmüş halde bulunabilen hava, suyun ısıtılması ile küçük kabarcıklar halinde açığa çıkıp cidar yüzeyinde bir katman oluşturabilirler. Bu katman da, iletimle ısı aktarılmasına karşı bir direnç oluşturur. Kazanın hızlı karıştırılması ve/veya vakumla bu katman uzaklaştırılabilir⁴.

Paslanmaz çelik kap içinde ısıtılan su, saf su değil de sert su ise, aşağıdaki reaksiyon nedeniyle kazanın cidarında gittikçe kalınlaşan bir kazan taşı katmanı oluşur.



Kazan taşı katmanı, iletimle ısı aktarımına karşı gittikçe artan bir direnç ($R_t = L_t / K_t A$) oluşturacak ve ısı aktarım hızı gittikçe azalacaktır.

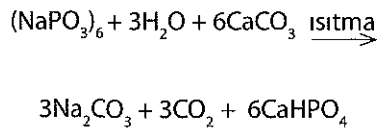
Kap cidarının direnci (R_k) haricindeki katmanların dirençleri ($R_b + R_s$) ihmal edilip, ısı aktarılmasına karşı sadece kap cidarının ve kazan taşının dirençleri göz önüne alınırsa, ısı aktarım hızı,

$$\frac{Q_k}{t} = \frac{(t_1 - t_2)}{\left(\frac{L_k}{K_k A} + \frac{L_t}{K_t A}\right)} \quad (3.25)$$

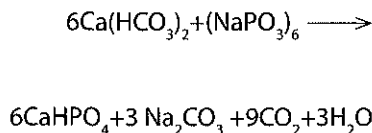
olacaktır.

Özellikle, elektrikli ısıtıcıların yüzeyinde katman halinde biriken kalsiyum karbonat (CaCO_3) ısı aktarımını kısıtlamakta, elektrikli ısıtıcıların aşırı ısınmasına ve bozulmasına neden olmaktadır. Kazan taşını önlemek için, ısıtılan sert suyun deiyonize edilmesi veya yumuşatılması gerekir. Herşeye rağmen sert su kullanılması durumunda, kazan taşının önlenmesi amacıyla, kazan içine yeterli miktarda sodyum heksametafosfat $[(\text{NaPO}_3)_6]$ konarak oluşan kalsiyum karbonatın cidarda katman oluşturması önlenir. Bunun yerine, kolay temizlenebilen tortu halinde kalsiyum hidrojen fosfatın (CaHPO_4) çökmesi sağlanabilir.

Çamaşır ve bulaşık makinelerine, kazan taşını önlemek için konan maddeler, aynı mekanizma ile görev yapmaktadır. Isı aktarım hızının azalmasını önlemek için kazan taşı oluşumunun engellenmesi gerekir. Bu olayın reaksiyon denklemi aşağıdaki şekilde gösterilebilir:



Olay, diğer bir denklemle henüz CaCO_3 oluşmadan da gösterilebilir:



Tablo 3.1 de bazı maddelerin termal iletkenlik katsayıları görülmektedir.

Tablo 3.1 Bazı materyallerin termal iletkenlik katsayıları (K)

Termal İletkenlik Katsayısı (K) w/(m°K)	Termal İletkenlik Katsayısı (K) w/(m°K)		
Bakır	379	Cam yün	0.06
Aluminyum	242	Su	0.60
Çelik	3	Hava	0.03
Paslanmaz çelik	17	Taş, beton	2.3
Kurşun	35	Kazan taşı	0.09
Borosilikat cam	1	Gazbeton	0.07

Yayımla Isı Aktarılması

Bir akışkan ısıtılınca genişler, yoğunluğu azalır ve yükselir, soğuk kısımla karışarak ısı yayılır. Kalorifer radyatörleri ile ısıtılan havanın yükselip yukardaki soğuk hava ile karışması, iletimle kap içine aktarılan ısı ile ısınan sıvının yükselip soğuk kısımla karışması, bu tür ısı aktarımına verilebilecek örneklerdir. Isının yayımla aktarılma hızları (Q_c), fanlar (havada) veya mekanik karıştırıcılar (sıvıda) kullanılarak zorlama ile artırılabilir.

İşinimla Isı Aktarılması

Her ısıtılmış madde veya yüzey, ışınımla ısı yayar, güneş enerjisi dünyaya ışınımla ulaşır. Kızıl ötesi ışınlar (IR) ışınımla ısı yayarlar. Isıya dayanıklı özel materyaller, elektrikli ısıtıcılarla, 400 - 1400 °K arasında ısıtılırsa 8 - 1 mikrometre dalga boyları arasında IR ışınları yayarlar. İstenen güçte elde edilen IR ışınları, bir yansıtıcı yardımı ile ısıtılacak ya da kurutulacak madde üzerine, ışınımla Q/t aktarım hızı ile gönderilebilir⁵. IR fırınları yağ granüllerin ve nemli tozların kurutulmasında kullanılabilir. Işınımla ısı aktarımı, terazili nem miktar tayini aletlerinde olduğu gibi IR lambaları ile veya elektrikli ısıtıcılarla ya da bu ısıtıcılarla ısıtılmış IR yayan metal levhalarla yapılabilir.

Isı Aktarımı ve Kurutma

Kurutma için aktarılan ısı miktarı Q ; iletimle (Q_k : conduction), hava yolu ile yayımla (Q_c : convection) ve ışınımla (Q_r : radiation) ile olur, veya bunların ikisinin ya da üçünün toplamı ile olur.

$$Q = Q_c + Q_k + Q_r \quad (3.26)$$

Yayımla ısı aktarılmasında, ısıtıcı havanın hızı ve sıcaklığı artırıldığında, Q_c artar. Düşük basınç altında, özellikle liyofilizasyon işleminde, liyofilize edilmekte olan ürüne, iletim yoluyla ve/veya yukarıdan ışınlama ile ısı aktarımı yapılır.

$$Q = Q_k + Q_r \quad (3.27)$$

Kurutma işlemi ile kurutucu havanın sıcaklığı, nemi ve havanın buhar taşıma yeteneği arasındaki ilişkiyi, ısı aktarımı ile kütle aktarımı arasındaki ilişkiyi daha iyi kavramak için mutlak nemin ve bağıl nemin anlamlarının ve kurutma işlemlerindeki işlevlerinin bilinmesi gerekir.

Mutlak Nem: Herhangi bir sıcaklıkta birim miktarda havanın içerdiği nem miktarıdır (H_h). Yani havadaki nem derişimidir, birimi de *kg su/kg kuru hava*'dır.

Bağıl Nem (bN: % nem): Belirli bir sıcaklıkta, havanın içerdiği nemin buhar basıncının (P_h), aynı sıcaklıkta, su buharı ile doymuş havanın neminin buhar basıncına (P_d) oranıdır, yüzde nem olarak gösterilir.

$$bN = \% \text{ nem} = 100 * \frac{P_h}{P_d} \quad (3.28)$$

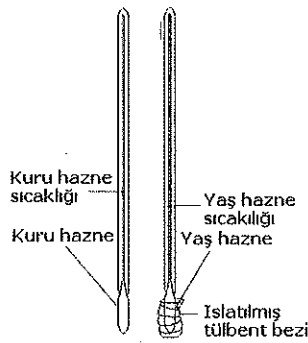
Belirli bir sıcaklıkta, havanın içerdiği nem miktarı ile bu nemin buhar basıncı doğru orantılı olduğundan, bu tanım, *belirli bir sıcaklıkta havanın nem içeriğinin (H_h), aynı sıcaklıkta, su buharı ile doymuş havanın (H_d) nem içeriğine oranı* olarak da yapılabilir:

$$bN = \% \text{ nem} = 100 * \frac{H_h}{H_d} \quad (3.29)$$

Havanın Nem Miktarlarını Tayin Yöntemleri:

Maddenin nem içeriği ile bulunduğu ortamdaki havanın nem içeriği arasındaki ilişkilerinin araştırılmasında ve maddenin nem çekme özelliklerinin incelenmesinde önemli olduğundan, havanın nem içeriğinin tayin yöntemlerinin iyi bilinmesi gerekir.

- 1) **Mekanik Higrometreler:** Saç, kıl gibi biyolojik maddeler, polimer yapısında bazı sentetik lifler ve bazı bitkisel lifler havanın içerdiği neme göre az veya çok nem alıp hidrate olurlar. Bunun sonucunda saç, kıl veya lifin boyu uzar, nem azalınca kısalır. Piyasadaki ibreli mekanik higrometrelerin çalışma prensibi budur^{5,6}.
- 2) **Elektrikli Higrometreler:** Lityum klorür gibi havanın bağıl nemi ile denge oluşacak şekilde nem çeken (higroskopik) bazı maddelerin, filtre kağıdı gibi gözenekli bir yüzeye tespit edilip, bunların elektriksel dirençlerinin ölçülmesinden yararlanılarak ticari higrometreler yapılabilir⁷.
- 3) **Gravimetrik Yöntem:** Fosfor pentaoksit gibi çok hızlı nem çekici bazı maddeler üzerinden, bilinen miktarda hava geçirilir. Nem çekici madde tekrar tartılarak soğurduğu nem miktarı bulunur; havanın mutlak nemi hesaplanır.
- 4) **Çiy Noktası (Dew Point) Yöntemi:** Ayna gibi parlak (nikelajlı, kromajlı) bir yüzeyin belirli bir hızla soğutulması sonucu yüzeye temasta olan hava filmi de soğur. Yüzeye temasta olan havanın sıcaklığının azalması sonucu bağıl nemi gittikçe artar ve doymuşluğa ulaştığı sıcaklık derecesinde çiy oluşur. Bu sıcaklık derecesinde bağıl nemi bu şekilde belirlenen havanın mutlak nemi, nem grafiğinden yararlanılarak bulunur.
- 5) **Kuru hazne - Yaş (Islak) hazne (Dry bulb-Wet bulb) Yöntemi:** Bilimsel olarak nem miktarı tayini için en uygun yöntem, Yaş hazne - kuru hazne yöntemi (Şekil 3.2). İki eşdeğer termometrenin birinin haznesine iki üç kat sargı bezi sarılıp, ıslatıldıktan sonra, her iki termometrenin üzerine hafif bir esinti yapacak şekilde hava gönderilince termometre I (kuru hazne), havanın sıcaklığını gösterir; termometre II (yaş hazne) de ise, ıslak hazne üzerindeki buharlaşma sonucu oluşan soğuma nedeniyle sıcaklık düşüşü gözlenir. Belirli kuru hazne sıcaklıklarında, kuru hazne - yaş hazne sıcaklık farkları alınarak hazırlanan özel tablolardan yararlanılarak o sıcaklıktaki havanın bağıl nemi hesaplanabilir¹⁻⁶. Bu iki termometre arasındaki sıcaklık farkı ne kadar fazla olursa bağıl nem o kadar düşük olacaktır.



Şekil 3.2 Kuru hazne - yağ hazne yöntemi ile havanın nem içeriğinin tayini.

Bunun nasıl gerçekleştiği, nem grafiği başlığı altında açıklanmıştır. Yağ hazne sıcaklığı ile kuru hazne sıcaklığı arasındaki ilişkiden ve nem grafiğinden yararlanılarak havanın bağıl nemi ve mutlak nemi kolaylıkla bulunabilir.

Kurutma işleminde rol oynayan en önemli etken, kurutulacak maddenin üzerinden geçen havanın (veya gazın) nem (buhar) taşıma yeteneğidir. Havanın buhar taşıma yeteneği kurutma hızını ve kurutma süresini belirler. Hava ısıtılınca, onun buhar taşıma yeteneği artar¹. Havanın buhar derişiminin ve buhar taşıma yeteneğinin (kapasitesinin) saptanmasında nem grafiğinden yararlanılır.

Nem Grafiği: Nem grafiği, sabit basınçta, havanın sıcaklığı ve nemi arasındaki ilişkiyi göstermektedir (Şekil 3.3). Grafiğin dikey ekseninde havanın mutlak nemi (*kg su/kg kuru hava*), yatay ekseninde ise havanın sıcaklığı (kuru hazne sıcaklığı) yer almaktadır. Soldaki % 100 doygunluk eğrisi (DOB eğrisi) doygunluk sınırını yani % 100 bağıl nemi göstermektedir; ona paralel eğriler de bağıl nem eğrileridir (% 90, % 80 v.b.). Paralel yatay çizgiler ise mutlak neme aittir. Kuru hazne sıcaklığından çıkan dik çizgilerin DOB eğrisini (% 100 bağıl nem eğrisini) kestiği noktalar yağ hazne sıcaklığını göstermektedir. Bu noktalardan geçen ve doymuşluk entalpi cetvelinden çıkan dik çizgiler, neme ve kuru hazne sıcaklığına göre değişen yağ hazne sıcaklığını göstermektedir.

Mutlak nemi ve sıcaklığı belirli olan (mesela M noktasının gösterdiği) hava akımına bırakılan Şekil 3.2'deki kuru hazneli – yağ hazneli termometre sisteminin durumunu inceleyelim. Havanın sıcaklığını kuru hazneli

termometre gösterecektir (73°C). Yağ (ıslak) hazneli termometre ise hazne üstündeki ıslak bezin sabit hızda kuruma sürecinde olması nedeni ile yağ hazne sıcaklığını gösterecektir (35°C). Bu termometrenin gösterdiği yağ hazne sıcaklığı, M noktasından geçen entalpi doğrusunun DOB eğrisini kestiği noktadan absise inilen dikmenin gösterdiği sıcaklığa eşdeğerdir (35°C).

Şimdi, aynı hava akımı ile kurutulan maddeyi göz önüne alalım. Sabit hızda kuruma sürecindeki maddenin yüzey sıcaklığı olan yağ hazne sıcaklığı, yukarıda belirtildiği şekilde bulunur; bu sıcaklık da 35°C'dir.

Bu grafikte, normal atmosfer basıncında, belirli sıcaklıklarda, havanın bağıl nemi, nemle doygunluğu, çiy noktası ve yağ hazne sıcaklığı, kolaylıkla hesaplanabilir.

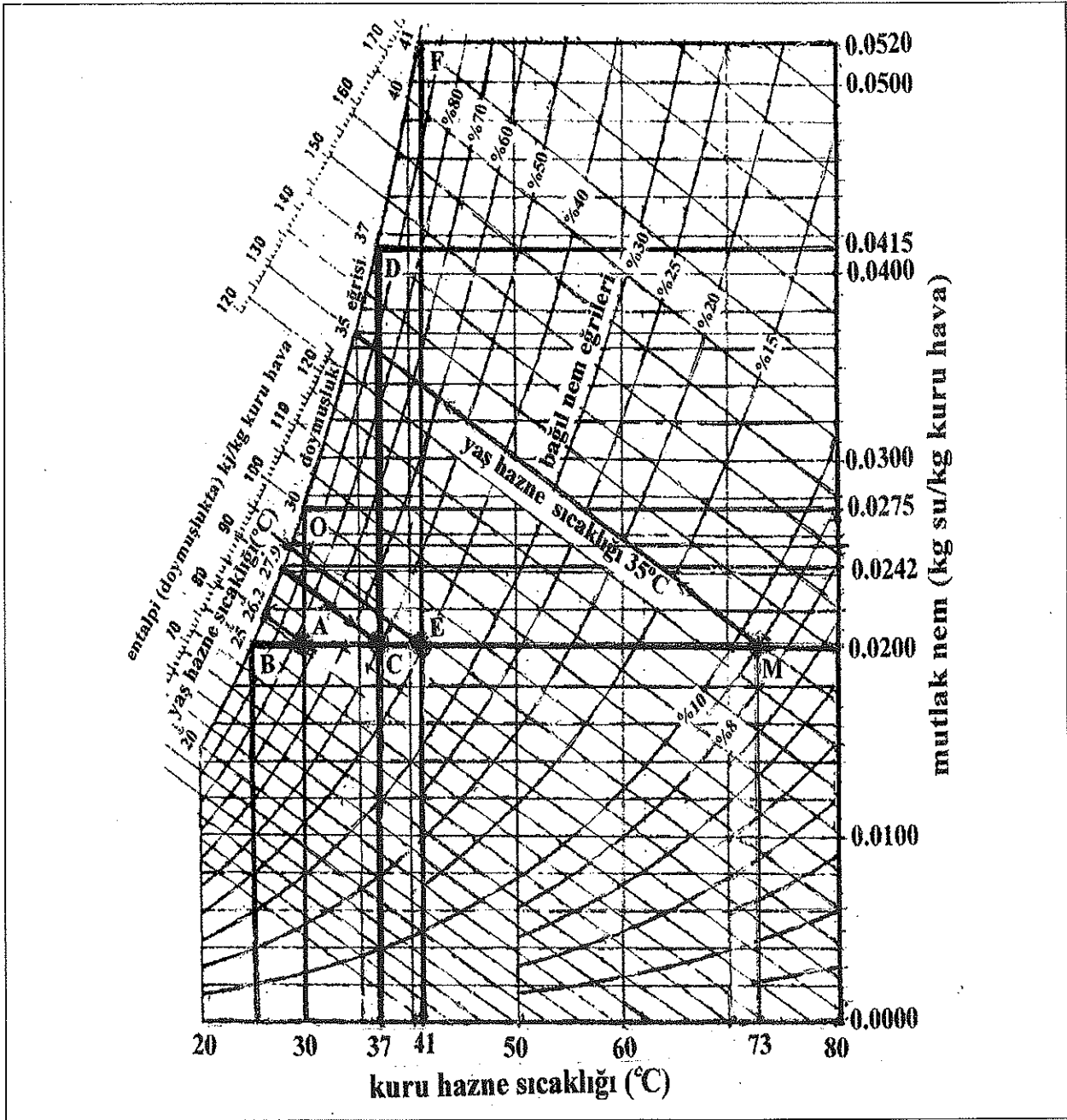
Havanın nem içeriği, kuru hazne sıcaklığı - yağ hazne sıcaklığı arasındaki ilişkiden yararlanılarak havanın buhar taşıma yeteneğinin sıcaklıkla değişme mekanizması kolaylıkla açıklanabilir. Kuruma sürecinin büyük bölümü sabit hızda kuruma sürecinde olan maddelerin yüzey sıcaklığı (yağ hazne sıcaklığı) kolaylıkla belirlenip stabilite açısından değerlendirilebilir.

Yağ hazne - kuru hazne sıcaklıkları arasındaki ilişkiden ve bunların yer aldığı nem grafiğinden yararlanılarak aşağıdaki hesaplamalar yapılabilir:

- Belirli bir sıcaklıkta (kuru hazne sıcaklığı) bağıl nemi bilinen havanın mutlak nemi, mutlak nemi bilindiğinde bağıl nemi hesaplanabilir.

Örneğin: Mutlak nemi $0.020 \text{ kg su/ kg kuru hava}$ olan havanın 30°C' deki (A noktası) bağıl nemini hesaplayalım: 30°C' deki havanın su buharı ile doygunluğu için gerekli olan *nem içeriği* $0.027 \text{ kg su/kg kuru hava}$ 'dir. *Bağıl nem ise* $0.020 / 0.027 = \% 74$ 'dür ve % 70 - % 80 *bağıl nem eğrileri* arasında yer aldığı da grafikte görülmektedir.

- Havanın sıcaklığının belirli bir noktaya yükseltilmesi ile azalan bağıl nemi hesaplanabilir. Hava ısıtıldıkça havanın su tutma yeteneği arttığından bağıl nem düşer. Bundan yararlanılarak kurutucu havanın sıcaklığının kurutma üzerine etkisi kolaylıkla açıklanabilir. Buna bir örnek verelim:



Şekil 3.3. Nem grafiği

Mutlak nemi yukarıda belirtilen havayı bu kez ısıtmaya başlayalım, 37°C'ye kadar ulaştığımızdaki durumu (C noktası) inceleyelim. Isıtılınca havanın nem tutma yeteneği arttığından, doymunluk eğrisini kestiği D noktasına karşılık gelen nem okunduğunda bunun 0.0415 kg su/kg hava olduğu görülmektedir. O halde bağıl nem, $0.0200/0.0415 = \%48.2$ olmuştur. C noktasından geçen bağıl nem eğrisi de bunu göstermektedir. Doymunluk eğrisine paralel olan bağıl nem eğrileri bu şekilde hesaplanıp grafiğe yerleştirilmektedir.

Grafikten yararlanarak mutlak nemi 0.020 kg su/kg hava olan havanın 30°C' deki bağıl nemi %74, 37°C' deki %48.2; 41°C' deki %38.5 olduğu kolaylıkla bulunabilir.

- Havanın sıcaklığının belirli bir noktaya düşürülmesi ile artan bağıl nemi hesaplanabilir. Örneğin, yukarıda belirtilen koşullardaki havanın sıcaklığını düşürmeye başlayalım. Sıcaklık 25°C'ye indiğinde bağıl nem %100 olur; havanın su taşıma yeteneği kalmaz. Bu nokta aynı zamanda çiy noktasıdır ve % 100 doymunluk eğrisinin (DOB) üzerinde yer alır.

Sıcaklık daha da düşürülürse buharın bir kısmı yoğunlaşır sıvı hale geçerek ortamdan ayrılır; havanın içindeki su buharı derişimi azaldığından mutlak nem düşer.

- Havanın sıcaklığının, çiy noktasının altında belirli bir sıcaklığa düşürülmesi ile yoğunlaşan su miktarı hesaplanabilir.

Bu sıcaklıktaki havanın mutlak nemi ve yükseltildiği sıcaklığa göre hangi bağıl nemlere sahip olacağı bulunabilir. Bağıl nemi belli bir değerin altında olması gereken üretim yerlerinin iklimlendirilmesinde (klimatizasyonunda) bu bağıntılardan ve nem grafiğinden yararlanılabilir.

Neme duyarlı etkin maddelerin ilaç şekillerinin ve efervesan tabletlerin üretim yerlerindeki havanın bağıl neminin %25'in altında olması istenir. Böyle bir koşulun sağlanması için oda sıcaklığı olan 25°C' de %25 bağıl nemi oluşturacak mutlak nem miktarı nem grafiğinden yararlanılarak bulunur. Bu, nem grafiğinde görüldüğü gibi 0.005 kg su/kg kuru hava'dır. Bu nemi içeren havanın, kaç dereceye kadar soğutulursa bağıl nemin % 100 olacağı nem grafiği izlenerek bulunabilir; bunun da 3.7°C olduğu görülür. Binanın hava girişindeki klimatizasyon bölümünde hava sıcaklığı 3.7°C'ye kadar düşürülerek doymuşluk sınırı aşılar, fazla suyun yoğunlaştırılarak uzaklaştırılması sağlanır. Bu durumda havanın mutlak nemi % 0.005 kg su/kg kuru hava ve 6°C'deki bağıl nemi de % 100 olmuştur. Sıcaklığı 3.7°C olan hava 25°C'ye kadar ısıtıldığında havanın bağıl nemi %25'e iner. Bu hava, havalandırma boruları ile üretim yerlerine ulaştırılır.

Bağıl nemin ölçülmesinde kullanılan yaş hazne - kuru hazne yönteminin gerçekleşme mekanizması, kurumanın temel mekanizmasının açıklanmasında yardımcı olur.

Nem grafiğinin sol tarafında bulunan *doymuşluk entalpi eşeli*'nden dik çizilen çizgilerin, yaş hazne sıcaklığı doğruları olduğu belirtilmiştir. Örneğin, A noktasından geçen bu doğrunun, *doymuşluk eğrisi*'ni kestiği yerden *kuru hazne sıcaklık eksenine* inilen dikme, yaş

hazne sıcaklığı'nı gösterir. Örnekte, kuru hazne sıcaklığı 30°C olan ve içinde 0.020 kg su/kg hava derişiminde su (mutlak nem) içeren havanın bağıl neminin % 74 olduğu ve yaş hazne sıcaklığının 26.2°C olduğu nem grafiğinde görülebilir. Diğer örnekte mutlak nemi aynı olan fakat 37 °C' ye yükseltilecek havanın bağıl neminin % 48.2 olduğu belirtilmiştir. Bunun yaş hazne sıcaklığı ise, grafikte görüldüğü gibi 27.9°C' dir. Kuru hazne sıcaklığı ise havanın doğrudan termometre ile ölçülen sıcaklığıdır.

Kurumanın Temel Mekanizması

Kurutma işleminde, kurutulacak madde üzerine ısı enerjisi aktararak suyun (ya da organik çözücünün) buharlaşması için gerekli latent buharlaşma ısı sağlanır. Bu ısı aktarımı sonucu buharlaşan su, madde yüzeyinden kurutucu hava içine difüzlenerak uzaklaşır. Böylece ısı aktarımı suyun maddeden buharlaşarak uzaklaşması şeklinde bir kütle aktarımına neden olur. Kurutulacak maddenin içerdiği nem, maddenin yüzeyi üzerinde bir film katmanı olarak kabul edilirse, bu filmin buharlaşma hızı ile ısı aktarım hızı (q) arasında ilişki,

$$\frac{dW}{dt} = \frac{q_s}{\lambda} \quad (3.30)$$

denklemleri ile açıklanabilir.

$$dW/dt = \text{Buharlaşma hızı (kg/s)}$$

$$q = Q/t = \text{Isı aktarım hızı (J/s=w)}$$

$$\lambda = \text{Suyun latent buharlaşma ısısı (J/kg)}$$

Kurutucu havanın sıcaklığı ile maddenin sıcaklığı arasındaki fark ne kadar fazla olursa ısı aktarım hızı (q) da o kadar fazla olur. Maddenin nem içeriği (H_m) ile havanın (gazın) nem içeriği (H_n) arasındaki fark arttıkça kütle aktarım hızı da artar. Bu durumda kütle aktarım hızı ile nem arasındaki ilişki;

$$\frac{dW}{dt} = kA(H_m - H_n) \quad (3.31)$$

$$k = \text{Kütle aktarım katsayısı (kg/m}^2\text{s)}$$

$$A = \text{Kurutulacak maddenin yüzey alanı (m}^2\text{)}$$

H_m = Kurutulacak maddenin yüzeyindeki su filminin oluşturduğu mutlak nem (kg su/kg kuru hava)

H_h = Kurutucu havanın mutlak nemi (kg su/kg kuru hava)

Kütle aktarım hızı ile havanın kütleli hızı (debisi, G) arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlik ile verilebilir:

$$k = k_1 G^{0.8} \quad (3.32)$$

G = W/t: Kurutucu havanın kütleli hızı (debisi, kg/(m²s))

k_1 = Orantı sabiti

Kurutucu havanın verdiği ısının bir kısmı ile yukarıdaki denklemlerle gösterilen buharlaşma olurken, diğer kısmı, ürünün sıcaklığını artırmada kullanılır. Maddenin yüzeyindeki bu sıcaklık artışı bir noktaya kadar yani yaş hazne sıcaklığına ulaşınca kadar devam eder. Bunun için kurumanın başlangıcında geçen bu süreye ayarlanma süreci denir. Ürünün sıcaklığı sabit sıcaklığa - yani yaş hazne sıcaklığına - ulaştıncaya kadar devam eder. Bunun için kurumanın başlangıcında geçen bu süreye ayarlanma süreci denir. Ürünün sıcaklığı sabit sıcaklığa - yani yaş hazne sıcaklığına - ulaştıncaya kadar devam eder. Bunun için kurumanın başlangıcında geçen bu süreye ayarlanma süreci denir. Ürünün sıcaklığı sabit sıcaklığa - yani yaş hazne sıcaklığına - ulaştıncaya kadar devam eder. Bunun için kurumanın başlangıcında geçen bu süreye ayarlanma süreci denir.

$$\frac{dW}{dt} = \frac{q}{\lambda} = kA(H_m - H_h) \quad (3.33)$$

Sabit kuruma hızı aşamasından sonra kuruma hızı azalmaya ürün sıcaklığı artmaya başlar. Bununla ilgili açıklama, kurumanın aşamaları başlığı altında verilmiştir.

Konu ile ilgili olan geleneksel Anglo-Amerikan ölçü birimlerinin SI karşılıkları aşağıdadır:

$$dW/dt = 1 \text{ BTU/h} = 0.2931 \text{ J/s}$$

$$\lambda = 1 \text{ BTU/pound} = 2326 \text{ J/kg}$$

$$\text{Enerji} = 1 \text{ BTU} = 1055 \text{ J} = 293.1 \text{ w.h}$$

$$\text{Enerji} = 1 \text{ cal} = 4.184 \text{ j}$$

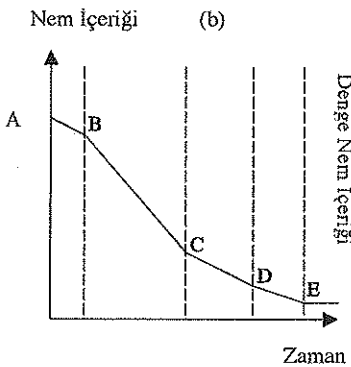
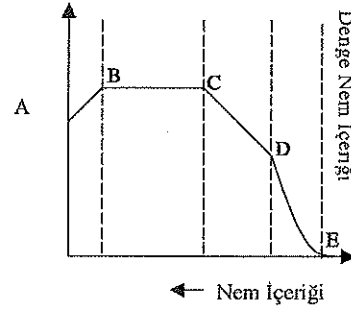
$$\text{Sıcaklık} = (F^\circ - 32) / 1.8 = C^\circ$$

$$\text{BTU} = \text{British Thermal Unit}$$

Kurumanın Aşamaları

Kurutma işlemi boyunca dört önemli kuruma süreci vardır¹.

Ayarlanma süreci: Kurutulacak olan nemli maddenin üzerinden sıcaklığı ve nem içeriği belirli olan hava akımı geçirildiğinde ısıtıcı havanın kurutulacak maddeye verdiği ısı enerjisinin bir kısmı madde yüzeyinin sıcaklığını yükseltirken, diğer kısmı latent buharlaşma ısısı olarak kullanılır. B noktasına kadar olan bu AB süreci ne ayarlanma süreci denir, kuruma hızı düşüktür (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Kurumanın aşamaları

Sabit hız süreci: B noktasından sonra başlayan BC hız sürecine *sabit hız süreci* denir. Bu süreçte, kurutucu havadan maddeye ısı enerjisinin aktarılma hızı, buharlaşma hızına eşit olur. Kuruma hızını, maddenin yüzeyindeki su içeriği (H_m) ile kurutucu havanın su içeriği (H_h) arasındaki fark belirler.

$$\frac{dW}{dt} = \frac{q}{\lambda} = kA(H_m - H_h) \quad (3.33)$$

Olay, değişik bir yorumla, kuruma hızını, $H_m - H_h$ ile orantılı olan, kurutulacak maddenin üzerindeki havanın buhar basıncı (P_m) ile kurutucu havanın içindeki kısmi (parsiyal) buhar basıncı (P_h) arasındaki fark ($P_m - P_h$) belirler şeklinde de açıklanabilir.

$$\frac{W}{t} = \frac{q}{\lambda} = k_2 A (P_m - P_h) \quad (3.34)$$

Maddenin yüzeyindeki suyun buharlaşması esnasında harcanan latent buharlaşma ısı nedeniyle, maddenin yüzey sıcaklığı, kurutucu havanın sıcaklığından düşük olur. Kuruma yüzeyi ile kurutucu havanın sıcaklığı arasında fark oluşunca, havadan kuruma yüzeyine enerji aktarımı olur. Bu enerji aktarımı, yüzeydeki buharlaşmayı artırır. Havadan aktarılan bu ısı enerjisinin tamamı buharlaşma latent enerjisi olarak kullanılınca, kuruma yüzeyi üzerindeki buhar basıncı sabitleşir, kurumakta olan maddenin yüzey sıcaklığı da sabitleşir. Sabitleşen bu yüzey sıcaklığına yaş hazne sıcaklığı (T_y) denir. Bu durumda, buharlaşma için harcanan ısı enerjisinin aktarılma hızı, buharlaşma hızına eşit olur. Kuruma, yaş hazne sıcaklığındaki maddenin nem içeriği ile kurutucu havanın nem içeriği farkının ($H_m - H_h$) belirleyeceği sabit hızla devam eder, kuruma hızının en yüksek olduğu süreçtir. Bu süreçte buharlaşma hızına eşit bir difüzyon hızı ile partikül içindeki sıvı yüzeye difüzlenerak madde yüzeyinin sıvı filmi devamlı yenilenir.

Sabit hız sürecinde, yaş hazne sıcaklığı (T_y) ve kuru hazne sıcaklığı (T_h) göz önüne alındığında, kuruma hızı ya da buharlaşma hızı (W/t) aşığıdaki denklem ile de verilebilir^{2,3}.

$$\frac{W}{t} = \frac{h(T_h - T_y)A}{\lambda} \quad (3.35)$$

λ = Latent buharlaşma (kuruma) ısısı (J/kg)

T_h = Kurutucu havanın sıcaklığı (kuru hazne sıcaklığı)

T_y = Maddenin yüzey sıcaklığı (Yaş hazne sıcaklığı)

h = Isı aktarma katsayısı

A = Kuruma yüzey alanı (m^2)

Bu süreçte, kurutucu havadan maddeye aktarılan ısı enerjisinin tamamı, maddenin içeriği nemin latent buharlaşma ısısı olarak kullanıldığı için maddenin yüzey sıcaklığı (Yaş hazne sıcaklığı) sabit kalır. Kuruma, kurutucu havanın sıcaklığı ile yaş hazne sıcaklığı arasındaki farkın ($T_h - T_y$) belirleyeceği sabit hızla, birinci kritik nem içeriği noktasına (C noktası) kadar devam eder.

Kuruma hızının ilk düşüş süreci: Kuruma sabit hızda devam ederken nem içeriği azalınca partikülün iç kısmındaki nem dış yüzeye difüzlenerak devamlı bir sıvı filmi oluşturamaz. Çünkü kurumadan dolayı maddenin nem içeriği azalmıştır. Kuruyan dış yüzeyde yer yer kuru noktalar oluşmaya başlar. Böylece kritik nem içeriği denen bu C noktasından itibaren kuruma hızı düşmeye maddenin yüzey sıcaklığı artmaya başlar. CD boyunca kuruma hızının devamlı azaldığı bu sürece *doymamış yüzey kuruma süreci* veya *kuruma hızının birinci düşme süreci* denir.

Kuruma hızının ikinci düşüş süreci: D noktasından itibaren oluşan kuru noktalar çoğalmaya ve genişlemeye başlar ve en dışta kuru bir katman oluşur. Gerek ısı geçirgenliği az olan kuru katmanın oluşması, gerek yüzeye taşınacak sıvı katmanın difüzyon hızının azalması ile kuruma hızı D noktasından itibaren devamlı bir düşüş gösterir. Bu D noktasına *ikinci kritik nem içeriği noktası* denir¹.

DE boyunca, buharlaşma hızı, iç katmanlardan yüzeye difüzlenerak nemin difüzyon hızına bağlıdır. Buharlaşma (kuruma) hızı azaldıkça kurutucu havadan alınan ısı enerjisinin çok az bir miktarı buharlaşma latent ısısı olarak kullanıldığından partiküllerin yüzey sıcaklıkları daha da artar. E noktasına ulaşıldığında buharlaşma durmuştur. Çünkü kurutucu havanın içindeki nemin buhar basıncı ile maddenin içindeki nemin buhar basıncı eşit olunca kuruma sona erer. Bu durumda, buharlaşma olmadığından verilen ısı buharlaşma latent ısısı olarak kullanılmaz; bu ısı, ürün sıcaklığını artırır ve kuruyan maddenin sıcaklığı kurutucu havanın sıcaklığına (kuru hazne sıcaklığına) yaklaşır. Maddenin nem içeriğini daha da düşürmek için kurutucu havanın

sıcaklığını artırmak gerekir. Şekil 3.4b kuruma hızının, nem içeriğine göre değişimini, Şekil 3.4a ise kuruma hızının kuruma süresine göre değişimini göstermektedir.

Katı Maddelerin Nem İçerikleri

Katı farmasötik maddeler tarafından tutulmuş olan su, katı maddelerin işlem görmesinde, katı ilaç şekillerinin üretilmesinde, ambalajlanmasında, saklanmasıyla oldukça önemli rol oynar. Katılarda bulunan su, serbest su ve bağlı su olarak sınıflandırılabilir. Serbest su bir kirlilik olarak kabul edilirken, kristal suyu veya hidrat suyu da denilen bağlı su kristal yapının bir parçası olmaktadır⁷.

Serbest su: Serbest su, katı maddenin özelliğine göre katının yüzeyine gevşek veya sıkı olarak tutunmuştur. Bu tür neme higroskopisite suyu veya fiziksel su da denir.

Su polar bir molekül olduğundan, kristal kafesin yüzeyindeki iyonlar ve moleküller tarafından dipol-iyon veya dipol-dipol etkileşmesi ile çekilip tutulurlar. Katı maddenin spesifik yüzey alanı arttıkça soğurulan nem de artar. Katı tanecikleri tarafından tutulan su buharı miktarının, temasta olduğu ortamın bağıl nemine bağlı olduğu belirtilmişti. Tutulan su buharı ile bağıl nem arasındaki ilişki, soğurma (nem tutma) izotermi (eş sıcaklık) eğrisi olarak gösterilebilir.

Bazı katı polimerler ise, yüzey soğurmasına ek olarak gözenekleri içinde de su tutarlar. Bu şekilde tutulmuş serbest suya imbibisyon suyu da denir. Bu amorf jel yapısındaki polimerlere örnek olarak agar, selüloz, jelatin, nişasta, hidroksi etil selüloz gösterilebilir. Bunlar toz halinde görünmelerine rağmen yüksek oranda imbibisyon suyu içerirler⁷.

Bağlı su: Bağlı su, kristal hidratlardaki kristal suyudur. Kristal hidrat, kristal örgüde stokiometrik oranda su taşıyan kristal maddelerdir. Bunların içerdiği su kristalizasyon suyu, hidrasyon suyu veya hidrat suyu olarak adlandırılır; maddenin molekül ağırlığı ile orantılı olduğundan stokiometrik su veya kimyasal su da denir. Hidrasyon suyunun bağlanma kuvvetleri maddenin

kimyasal yapısına göre büyük ölçüde değişmektedir. Bazı hidratlar yalnız düşük sıcaklıkta stabil kaldığı halde, bazıları yüksek sıcaklıklarda bile kristal suyunu kaybetmemektedir. Bazı hidratlar, kristal kafes içinde, kristal suyundan ayrı da serbest su içerebilirler. Katı maddeler suyu genellikle ortamla temasta olan yüzeyleriyle tutarlar.

Kuruma Açısından Katı Maddelerin Özellikleri

Granül halindeki veya kristal halindeki maddeler gözeneklerde, açık gözeneklerde, kanalcıklarda, oyuklarda ve yapışmış partiküllerin aralarındaki gözeneklerde tutarlar. Örneğin, parasetamol, teofilin v.b. gibi etkin maddeler, çinko oksit, magnezyum oksit gibi inorganik maddeler bu nedenle daha kolay kururlar. Kurutucu hava ile temastaki yüzeyden nemin kuruma yüzeyine difüze olabilmesindeki engel sadece kılcallık etkisi ve yer çekiminin etkisi ile suyun partiküllerin alt tarafında toplanma eğilimidir. Kristal suyu dışında, serbest suyun tamamen buharlaşması sabit hız sürecinde olur. Bu nedenle, kuruma hızı oldukça yüksektir. Kuruma hızının düşüş süreci oldukça kısa olup denge nem içeriği yok denecek kadar azdır¹.

Kristal suyu içeren maddelerin kristal kafes içinde yer alan bağlı suları, bunların bağlanma kuvvetleri ile ilişkili olarak serbest su içerenlere göre genellikle daha yüksek sıcaklıklarda buharlaşabilir.

Kuruma özellikleri açısından bir diğer grup da, jelatin, suda çözünen selüloz eterleri, arap zıncığı, kitre zıncığı gibi su ile etkileşip jelleşebilen polimer yapısındaki amorf maddeler ve alüminyum hidroksit gibi jelleşen inorganik amorf maddelerdir. Su ile kolay etkileşebilen bu maddeler oldukça yavaş kururlar¹.

Amorf jel yapısındaki maddelerde, nemin bir kısmı molekül içi boşluklarda molekülle etkileşerek tutulduklarından bunların kuruma hızı düşük, denge nem içeriği oldukça fazladır. Kurumanın çok az bir bölümü sabit hız sürecinde ve birinci hız düşüş sürecinde olurken kurumanın büyük bölümü ikinci hız düşüş sürecinde gerçekleşir¹. Bu suyun tamamen uzaklaştırılması, yüksek sıcaklıkta, yüksek hızda hava akımı ile veya düşük

basıncı altında yapılan kurutma işlemleri ile sağlanabilir.

Denge nem içeriği (DNI) ve Denge bağıl nem (DBN): Belirli bir sıcaklıkta ve basınçta, maddenin taşıdığı nemin su buharı basıncı, havanın su buharı basıncına eşitse, maddenin içerdiği neme denge nem içeriği (DNI), bu durumdaki havanın bağıl nemine -o madde için- denge bağıl nem (DBN) denir. Bu koşulda, belirli sıcaklıktaki havadan maddeye veya maddeden havaya nem alış verişini olmaz.

Maddenin denge nem içeriği, ortamın bağıl nemine bağlı olarak değişir. Ortamın bağıl nemi arttıkça ve azaldıkça ortamdaki nem alır veya verir; ortamın bağıl nemi ile denge halindedir. Mutlak nemin sabit olması koşulu ile sıcaklık arttıkça bağıl nem azalacağından madde nem kaybeder, sıcaklık azalınca nem alır ve bir süre sonra ortamın bağıl nemine bağlı olarak tekrar denge kurulur. Bu denge kurulma süreci ve nem içeriği, maddenin nem tutma mekanizmasına ve nem ile etkileşme derecesine bağlıdır.

Kristal hidratlar, belirli nem sınırları içinde havada dayanıklıdır. Belirli bir sıcaklıkta kristal suyu ile çevrenin buhar basıncı arasında bir denge oluşur. Böylece neme bağlı olarak bir tuz hidratı değişmeden kalabilir veya su çeker ya da dışarı su vererek anhidrat hale gelebilir (çiçeklenme). Örneğin, sodyum bromürün iki katı hali vardır; biri anhidrat, diğeri dihidrat hali. Ortamın bağıl nemine göre sodyum bromürün dihidrat şekli ile anhidrat şekli arasında bir denge kurulabilir⁷. Sodyum bromürün doymuş çözeltisinin 25°C'deki bağıl buhar basıncı 0.57'dir. Havanın bağıl nemi %57'den fazla olduğu zaman sodyum bromür kristali su çeker ve hidrat suyundan fazla su içerir.

Sodyum bromür dihidratın bağıl buhar basıncı 25°C'de 0.36'dır. Bundan dolayı bağıl nem %36'dan az olursa suyunu kaybeder ki, bu olaya çiçeklenme denir. Sodyum bromür dihidrat, 25°C'deki bağıl nemi %36-%57 arasında olan ortamda dayanıklıdır. Bağıl nem %57'den fazla olursa serbest su şeklinde nem alır.

Boraksın ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) 20°C'deki doymuş çözeltisinin bağıl buhar basıncı 0.99'dur; dışarıdan su almaz. Boraksın dekahidrat haliyle pentahidrat hali arasında denge oluştuğunda, bu haldeki boraksın bağıl buhar

basıncı 0,39'dur. Bundan dolayı boraks, bağıl nemi %39'dan az olan açık havada bırakılırsa suyunu kaybederek çiçeklenir, pentahidrat haline dönüşür. Pentahidrat hali, bağıl nem %39 - %25 arasında olduğu zaman dayanıklıdır. Bağıl nem %25'den az olursa pentahidrat hali çiçeklenerek anhidrat toz haline dönüşür.

Kristal halindeki bazı etkin maddeler, çevrenin bağıl nemi az olduğu zaman kristal sularını kaybederek çiçeklenirler ve tozumsu bir görünüm alırlar. Bunlara örnek olarak atropin sülfat, skopolamin HBr, terpinhidrat, kodein fosfat, kodein sülfat, çinko sülfat, çinko fenol sülfonat, şaplar, sitrik asit monohidrat, demir sülfat hepta hidrat, kinin bisülfat verilebilir. Eğer kristal suyunu kaybederek çiçeklenmiş ilaç, hidrat ağırlığı gözönüne alınarak tartılırsa ilaç fazla tartılmış olur; doz aşılır. Kinin bisülfat, kuru havada bırakılırsa kristal suyunu kaybeder, çiçeklenir. Eğer yapısındaki bütün su kaybolursa ağırlığının %23'ünü kaybeder. Farmakopelerde hepta hidrat olarak verilmiş kinin bisülfat tartılarak ilaç şekli hazırlanırsa %30'a yakın doz hatası yapılmış, fazla ilaç verilmiş olur.

Bazı katı maddeler ise, nem etkisi ile daha fazla kristal suyu taşıyan kristal şekline de dönüşebilir. Bu durum göz önüne alınmazsa ilaç gerekenden az dozda verilmiş olur.

Bazı maddelerde de, kristallerin gözenekleri ve kanalları arasında tutulmuş olan su, kristaller ufalandığı zaman açığa çıkarak maddenin ıslanmasına da neden olabilir.

İmbibisyon suyu şeklinde serbest su içeren agar, selüloz, jelatin, nişasta, hidroksietil selüloz gibi maddeler nem geçirmeyen kaplarda saklanmazsa iklimsel neme bağlı olarak değişik oranlarda su içerirler. Örneğin, hidroksietil selüloz %10 bağıl nemde %1 su içerdiği halde, %65 bağıl nemde %17.5 su içerir. Patates nişastası %20 bağıl nemde %10 su içerdiği halde, %70 bağıl nemde %21 su içerir.

Nem çekici (higroskopik) maddeler tarafından tutulmuş olan nem, tozların birbirine yapışıp sert bir kütle oluşmasına neden olabilir. Bu maddelerin soğurduğu su maddeyi çözecek kadar çok olabilir. Böyle fazla miktarda nem çeken maddelere delikasan maddeler denir.

Bunlara örnek olarak kolin klorür, lityum klorür, kalsiyum klorür verilebilir.

Bazı katı esterlerde veya amidlerde yüzeysel nem nedeniyle bu katıların yüzeyindeki moleküller hidroliz olabilir; suda güç çözünen bozunma ürünleri oluşabilir, çözünme hızı düşük olur⁷. Örneğin, aspirin nem varlığında hidroliz olarak daha güç çözünen salisilik aside dönüşür.

Ortam neminden etkilenmemesi için maddeler, su buharı geçirmeyen kaplar içinde saklanmalı, gerektiğinde silikajel gibi nem çekici (desikan) madde içeren torbacıklarla nemden korunmalı, nem içerikleri tayin edilmelidir⁷.

Belirli sıcaklıkta, değişik bağıl neme sahip ortamlarda, maddelerin DNI değerlerini saptamak için kullanılacak en uygun yöntem şöyle açıklanabilir: Suda iyi çözünen sodyum klorür ve benzeri tuzlar, sülfirik asit, polialkoller gibi bazı maddelerin çözeltileri, buldukları kapalı ortamda, belirli sıcaklıklarda, derişimlerine göre çözeltinin üstündeki havadan nem çekerler veya havaya nem verirler; denge bağıl nem (DBN) oluşur. Örneğin, belirli bir sıcaklıkta, değişik derişimdeki sülfirik asit çözeltileri desikatörlere konursa, çözeltilerin üzerindeki havada, çözeltilerin derişimine bağılı olarak çözeltilerle dengede olan belirli bağıl nem değerleri oluşacaktır. Desikatöre derişik sülfirik asit çözeltisi (%100) konursa, havanın neminin tamamı sülfirik asit tarafından çekileceğinden havanın mutlak nemi sıfır, bağıl nemi %0 olacaktır. Desikatöre saf su konduğunda ise bağıl nem %100 olacaktır. Oda sıcaklığında, bu değerler arasında oluşturulacak bağıl nem ortamları ise, kaynaklarda belirtilen derişimlerde hazırlanan sülfirik çözeltileri kullanılarak elde edilebilir.

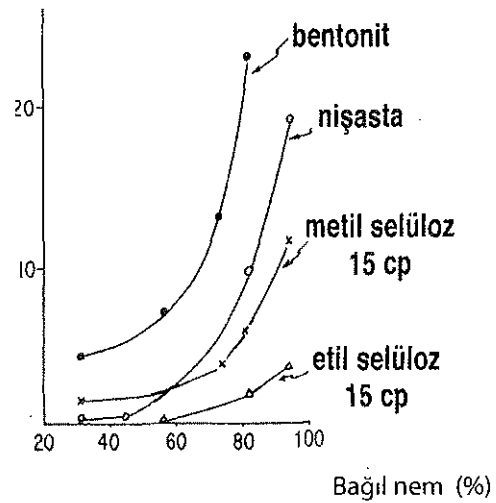
Ayrıca kaynaklarda belirtilen bazı tuzların belirli derişimlerdeki çözeltileri, belirli bağıl nem ortamlarının sağlanmasında kullanılmaktadır.

DNI değerleri saptanacak olan maddeler, birer petri ya da porselen kapsül içinde, önce kurutma dolabında sabit tartıma kadar kurutulurlar, bir desikatörde

%0 nem ortamında soğutulduktan sonra tartılırlar ve belirli nem ortamlarına sahip desikatörlere alınarak en az 24-48 saat bekletilip dengeye geldikten sonra tekrar tartılarak nem içerikleri hesaplanır. Bazı tablet yardımcı maddelerinin ortamın bağıl nemine göre taşıdıkları nem, Şekil 3.5 de görülmektedir.

Burada, suda çözünen bir selüloz eteri olan metil selülozun (MC), suda çözünmeyen etil selüloza (EC) göre çok daha fazla nem tuttuğu görülmektedir¹.

Nem içeriği (%)



Şekil 3.5 Bazı tablet yardımcı maddelerinin denge nem içerikleri¹

Su etkinliği (a_s): Belirli sıcaklıktaki maddenin yüzeyindeki su buharı basıncının, aynı sıcaklıktaki saf suyun buhar basıncına oranıdır. Bu a_s değeri bağıl nem veya eşdeğer bağıl nem de olduğu gibi yüzde olarak (örneğin %40) değil, 0.4 gibi ondalık kesirli sayılarla ifade edilir. Su etkinliği değeri (a_s), termodinamik kimyasal potansiyeli ile ilgili olduğundan maddenin katı hal stabilitesi için önemlidir¹.

$$U = U' + RT \ln a_s \quad (3.36)$$

$$\ln a_s = \frac{(U - U')}{(RT)} \quad (3.37)$$

U = Maddenin içerdiği suyun kimyasal potansiyeli

U' = Saf suyun kimyasal potansiyeli

R = Gaz sabiti

T = Mutlak sıcaklık derecesi

Su içeriği ne kadar az ise su etkinliği de o kadar az olacaktır katı hal stabiliteleride artar. Sakkaroz, gliserin, sorbitol, polisakkaritler gibi su ile etkileşen maddeler ilave edildiğinde maddenin su aktivitesi azalır¹.

Nem içeriği: Maddenin taşıdığı suyun ağırlığının kuru haldeki maddenin ağırlığına oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir^{1,8,9}. Örneğin, maddenin nemli halinin ağırlığı 10 g, madde tamamen kuru halde iken ağırlığı ise 8 g olsun.

$$\begin{aligned} \text{Nem içeriği} &= [(10 - 8)/8] \times 100 \\ &= (2/8) \times 100 = \%25 \text{ dir.} \end{aligned}$$

Kurutma ile kayıp: Maddenin taşıdığı suyun ağırlığının, nemli maddenin ağırlığına oranıdır ve yüzde olarak ifade edilir. Maddenin taşıdığı nem, farmakopelerde, genellikle nem içeriği olarak değil, kurutma ile kayıp olarak verilmektedir. Yukarıdaki örnekte kurutma ile kayıp:

$$\begin{aligned} \text{Kurutma ile kayıp} &= [(10-8)/10] \times 100 \\ &= (2/10) \times 100 = \%20 \text{ olur.} \end{aligned}$$

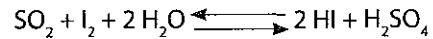
Nem içeriği (ve kurutma ile kayıp) tayini yöntemleri

Maddelerin nem içeriği tayininde, maddenin özelliğine göre kullanılacak bir çok yöntem vardır. Bunların en çok uygulananları aşağıda belirtilmiştir.

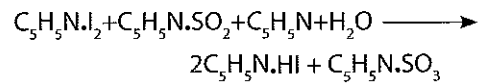
- 1) *Desikatörde belirli bir süre içinde nem çekici (desikan) maddelerle bir arada tutma:* Desikatör içinde fosfor penta oksit, susuz kalsiyum klorür gibi kuvvetli nem çekici (desikan) maddeler yanında sabit ağırlığa kadar (en az 48 saat) bir arada tutulmalıdır^{9,10}.
- 2) *Kurutma dolabında kurutma:* Madde genellikle 105°C 'de sabit ağırlığa gelinceye kadar kurutulup içinde nem çekici madde bulunan desikatöre alındıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğuması beklenir ve tartılır^{9,10}.

- 3) *Termogravimetrik analiz yöntemi:* Termal analiz yöntemlerinden biri olan Termogravimetrik analiz (TGA) yönteminde, belirli miktardaki madde, belirli hızda ısıtılırken alette maddenin ağırlığı devamlı kaydedilir. Elde edilen grafikten hangi sıcaklıklarda ne kadar su kaybettiği saptanır. TGA yöntemi ile maddelerin içerdiği suyun ne kadarının serbest su, ne kadarının kristal suyu olduğu, bunların hangi sıcaklıklarda buharlaştıkları saptanabilir.
- 4) *Karl Fischer Yöntemi:* Nem geçirmeyen kapta susuz metanol veya susuz metil sellosolv (etilen glikol mono metil eter) içinde çözülen ya da dağılan madde, Karl Fischer çözeltisi (KFÇ) ile titre edilerek nem içeriği bulunur.

Temel reaksiyon denklemi;



Suyun tamamının kullanılması için reaksiyonun denge halinden çıkarılıp sağa döndürülmesi amacı ile KFÇ çözeltisi, piridin gibi kompleks yapıcı bir ajan içerir. Piridin, HI ile kompleks yaparak reaksiyonun tamamen sağa kaymasını sağlar^{10,11}.



Ancak kötü kokusu ve toksik olması nedeni ile günümüzde piridin yerine imidazol taşıyan KFÇ kullanılmaktadır. KFÇ ile maddelerin su içeriklerinin tayini için maddenin iyot ile veya metanolla reaksiyon vermemesi gerekir. Metanolla etkileşebilen maddeler için metanol yerine metil sellosolv kullanılmalıdır¹¹.

KF yöntemi ile su miktarı tayininden önce, KFÇ su eşdeğerinin kalibrasyonu gereklidir. KFÇ'nin su eşdeğeri (e), 1 mL KFÇ'nin titre ettiği su miktarıdır ki bu da 3-6 mg su/ mL KFÇ'dir. Bu kalibrasyon, standart sulu metanol ile veya belirli miktarda tartılmış su ile ya da disodyum tartarat dihidrat gibi belirli oranda (%15.66) su taşıyan primer (birincil) standart maddelerle yapılır. Dönüm

noktası, gözle (*kanarya sarısı rengine gelinceye kadar*), veya elektrometrik bir yöntem olan *dead stop yöntemi* ile saptanır. Madde titrasyon ortamında çözünüyorsa, maddenin nemi ile - eğer varsa - hidrat suyunun toplamı, su içeriği olarak bulunur.

10 mL metanol (veya metilselösolv), aletin özel büreti vasıtası ile KF titrasyon kabına konur, aletin özel manyetik karıştırıcısı ile karıştırılıp KF çözeltisi ile bitim noktasına kadar titre edilerek metanol içinde bulunabilecek su için harcanan ilk KF hacmi (a) bulunur.

Etkin madde tartılarak (m) KF titrasyon kabına aktarılır, sıvı içinde dağılması veya çözünmesi sağlanır. KF ile titrasyona devam edilir (b), maddenin içerdiği suyu titre eden KF miktarı (c = b - a) bulunup kaydedilir.

Hesaplama, nemli madde üzerinden (tıpkı kurutma ile kayıpta olduğu gibi) yapılır,

1 mL KF e mg suyu titre ederse,
c mL KF c . e mg suyu titre eder,
ve m mg maddede c . e mg su bulunur.

100 mg maddede bulunan su:

$$\%nem = \frac{100ce}{m} \quad (3.38)$$

Bu yöntemle ilgili bir örnek verelim.

a = 0.3 mL, m = 400 mg,

b = 15.1 mL (harcanan toplam KF)

c = b - a = 15.1 - 0.3 = 14.8 mL (maddenin taşıdığı suyu titre eden KF hacmi)

e = 5.5 mg su / mL KF (KF'nin su eşdeğeri)

Nemli madde üzerinden nem içeriği:

$$\%nem = 100 \times 14.8 \times 5.5 / 400 \\ = \% 20.35$$

Kuru mad. mikt. = 400 - (400x0.2035) = 318.6 mg
Bundan yararlanarak kuru madde üzerinden nem içeriği hesaplanır.

Kuru madde üzerinden su içeriği:

$$\%nem = (100 \times 14.8 \times 5.5) / 318.6 \\ = \% 25.55$$

Yukarda belirtilenlerden başka, maddelerin su içeriklerinin tayininde, *azeotropik distilasyon*, *penfield*, *gaz kromatografisi*, *kolorimetrik analiz* (CoCl₂, CoBr₂ gibi su ile renk veren maddelerle), *UV*, *IR kütle spektrometrisi* ve *NMR yöntemleri* de kullanılabilir⁹.

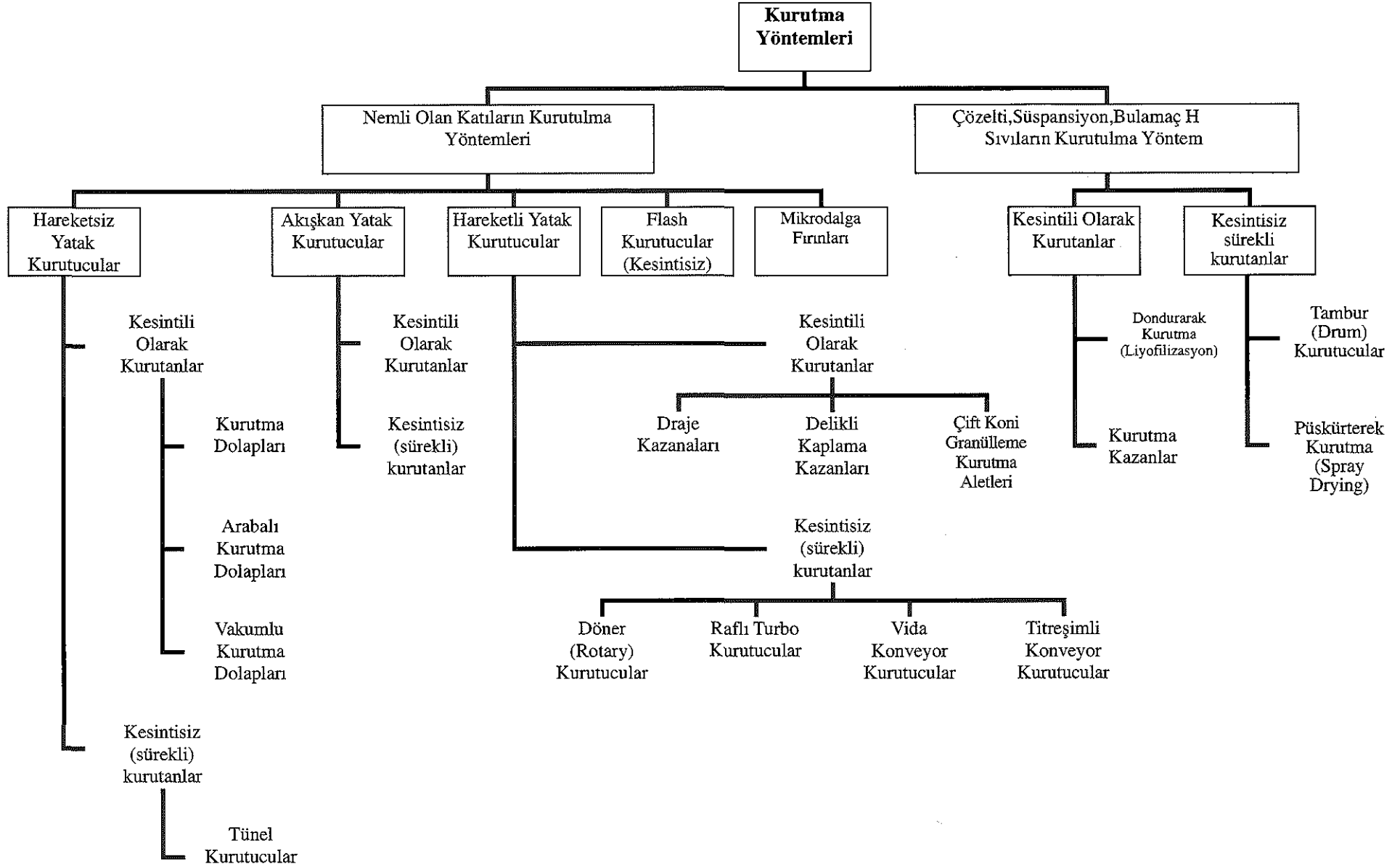
Kurutma Yöntemleri

Kimya ve farmasötik alanda uygulanabilecek kurutma yöntemleri Tablo 3.2 de gösterilmiştir.

Kurutulacak maddeye uygulanacak kurutma yöntemi seçilmesinde aşağıdaki noktalar göz önüne alınmalıdır²:

- 1) *Maddenin kuruma özellikleri*: Kurutmadan önceki nem içeriği, nemin tipi (bağlı su, bağlı olmayan su ve her ikisi birden), kurutmadan sonraki nem içeriği, kurutma sıcaklığı, kurutma süresi.
- 2) *Elde edilecek kuru maddenin özellikleri*: Partikül büyüklüğü, akıcılığı, nem içeriği ve nem içeriği tekdüzeliği, parlama özelliği, korosif özelliği, kırılma özelliği, toksisitesi.
- 3) *Kurutma işlemi ile ilgili özellikler*: Partiler (batch) halinde ya da kesintisiz (devamlı) kurutma, kurutmadan önce veya sonra maddenin işleme tutulup tutulmamasının gerekliliği, kurutulacak maddenin alete giriş (besleme) şekli, kurutulmuş maddenin dışarı alınış şekli, aletin kapasitesi ve saatte elde edilecek kuru madde miktarı, kurutucu hava ile dışarı atılacak tozların geri kazanımı.
- 4) *Aletin çalışma koşulları*: Aletin bulunduğu yer, kaplayacağı alan, kurutucu havanın temizliği, sıcaklığı, nemi, ısıtmada kullanılacak enerji (elektrik, yakıt, sıcak buhar), kurutulacak nemli maddenin kaynağı ve giriş yeri, kabul edilebilir gürültü titreşim düzeyi ve havanın toz içeriği.

Tablo 3.2 Kurutma yöntemleri



A. Nemli Olan Katıların Kurutulma Yöntemleri

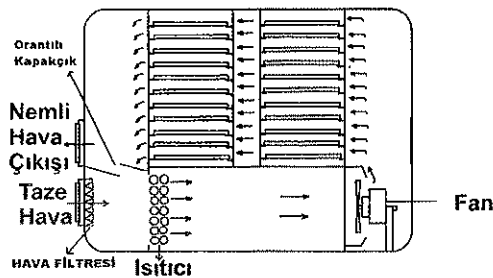
1) Hareketsiz (Durağan) yataklı kurutucular

Kurutulacak nemli madde bir yüzey üzerinde belirli yükseklikte bir katman oluşturacak şekilde yayılıp üzerinden sıcak hava geçirilerek doğrudan ısıtma veya maddenin üzerinde bulunduğu yüzey ve kurutucunun yan duvarları ısıtılarak dolaylı ısıtma uygulanır. Isı kaynağı ile sadece üstteki yüzeyleri temasta olan partiküllere ısı aktarımı sınırlı olduğundan kuruma hızı oldukça düşüktür. Yatak kalınlığı düşük tutulup geniş yüzeye yayılarak kuruma hızı artırılabilir.

a) Hareketsiz yataklı kurutucuların kesintili (batch) tipleri
Rafli (tepsili) kurutma dolapları: Bunlar, rafli kurutucular veya tepsili kurutucular olarak da adlandırılabilir. Farmasötik endüstride en yaygın olarak kullanılan kurutucular bunlardır. Kurutulacak katı madde, alt kısmı delikli veya elek olan paslanmaz çelik tepsiler ya da raflar üzerine belirli yükseklikte yayılır (Şekil 3.6).

Isı enerjisi, belirli bir hızda dolaştırılan kuru sıcak hava ile doğrudan aktarılır, ya da rafların ısıtılması veya ürüne ışınım (IR) dolaylı olarak aktarılır. Küçük ölçekli kurutma dolaplarında ısı enerjisi; elektrikli ısıtıcılarla, büyük ölçekli olanlarda ise, içinden sıcak su buharı geçirilen geniş yüzeyli borular taşıyan ısı değiştiriciler (eşanjörler) ile sağlanır.

Dolaylı ısı aktarımı yapılan kurutma dolaplarında, hava akımı yerine, kurutma dolabının iç duvarları ve delikli rafların veya tepsilerin yerleştiği yerler ısıtılarak kurutulacak maddeye iletimle ısı aktarılır.



Şekil 3.6 Kurutma dolabı

Doğrudan ısı aktarımı yapılan kurutma dolaplarında ise fanlar kullanılarak ısıtıcıların üzerinden hava geçirilir. Elde edilen sıcak hava akımı, raflar üzerine yayılmış kurutulacak madde yığınının yüzeyinden -raflara paralel olarak- geçirilerek ısı enerjisi maddeye doğrudan aktarılabilir. Dolaştırılan havanın doğrusal hızı 2-10m/s arasında olup bunların hava giriş ve çıkışlarına hava süzgeçleri ve girişlerine hava (gaz) kurutucuları takılabilmektedir. Tepsi ya da rafların derinlikleri 2-10 cm arasındadır ve üst üste dizilenlerin arasındaki açıklık en az 4 cm olmalıdır. Laboratuvar tipi kurutma dolaplarında genellikle 2-8 tepsi, endüstriyel üretim tipi kurutma dolaplarında ise her biri 0.5-1 m² olan 40-100 tepsi bulunur².

Termostatlı ısıtıcılarla ısıtılan havanın tepsilerin içindeki kurutulacak maddenin üzerinden geçirildikten sonra çıkış deliğinden (eksoz) dışarı çıkması, ya da ısı'nın ekonomik kullanılması amacı ile ısıtılıp tekrar dolaştırılması sağlanır. Bu amaçla, birbirlerine paralel ve kademeli olarak açılan hava giriş ve çıkış kapakçıkları (flaplar) vasıtasıyla, dolaşan hava, taze hava ile belirli bir oranda (%10 - %90 arasında) karıştırılıp, ısıtıldıktan sonra tekrar tekrar dolaştırılarak kullanılabilir; giren taze havanın hacmi kadarı dışarı bırakılır.

Kurutma süresi, kurutulacak maddenin özelliklerine, partikül büyüklüğüne, gözenekliliğine, nem içeriğine, tepsilere yerleştirme durumuna, uygulanan sıcak havanın nemine, sıcaklığına ve hızına göre 2-24 saat arasında olmaktadır².

Bu tür kurutucularda, tepsiler üzerine yayılmış kurutulacak madde yığınının sıcak hava akımı ile yalnız bir tarafı temasta olur. Bu nedenle kuruma, hem yavaş olur, hem de tek düze olmaz. Buharlaşma sonucu, toz katmanının üzerinde dıştan içe doğru, kalınlığı gittikçe artan bir kurumuş bölge oluşur. Bu kurumuş bölgenin artması ile, ısı aktarımına ve buhar difüzyonuna karşı gittikçe artan bir direnç oluşur¹².

Özellikle, suda çözünen boya içeren granüllerin kuruma sürecinde, kuruma yavaş olduğundan boyanın, granüllerin yüzeyine doğru göçü nedeni ile granüllerin

dış yüzeyi renkli, iç yüzeyi ise renksizdir¹². Bunu granülden bir kesit alınca hemen görürüz. Bunlarla basılan tabletlerin yüzeylerinde renklerin tek düze dağılmadıkları görülebilir. Aynı şekilde, suda çözünen etkin maddeler de, kuruma süresince granülün dış yüzeyine sürüklenebilir. Bu olaya göç (migrasyon) denir. İlerde anlatılacak akışkan yatak gibi kurutma hızı yüksek kurutucularda bu olaya rastlanmaz.

Kurutma dolapları, kuruması kolay, gözenekli maddelerin -örneğin granüllerin- kurutulmalarında yaygın olarak kullanılır. Tepsilerin kolay temizlenebilmeleri amacı ile, tepsilerin tabanına filtre kağıtları serilip maddenin bunların üstüne yayılması da yaygın bir uygulamadır.

Sabit kuruma sürecinde, kuruma hızı yüksek olduğunda, kuruma yüzeyinin sıcaklığı (yaş hazne sıcaklığı) izin verilen sıcaklığın üstüne çıkmadığı sürece, hava akımının sıcaklığı 350°C'ye kadar çıkarılabilir. Kurutma dolaplarında, sabit kuruma hızı sürecinde, kuruma hızı yüksek olduğundan daha yüksek sıcaklıkta ve yüksek hızda sıcak hava akımı gerekir. Kuruma hızı düşüş sürecinde ise daha az ısı aktarılması yeterli olacağından ve toz tutmanın (dusting) da önlenmesi amacıyla daha düşük sıcaklıkta, daha az hızda hava akımı uygun olmaktadır. Bu nedenle, hava akımını verecek fanların iki farklı hızda çalıştırılabilecek tipte olması gerekir².

Doğrudan ısı aktarımı yapılan bazı tip kurutma dolaplarında ise, tek sıra tepsiler üzerine yayılmış kurutulacak madde yığınının yüzeyine dikey olarak sıcak hava akımı gönderilerek yığını oluşturan her partiküle doğrudan ısı aktarılması sağlanabilir. Bu tip kurutucularda kurutma hızı daha yüksek olmaktadır.

Arabalı (truck) kurutucular: Bu kurutucularda, kurutma işlemi, aynı kurutma dolaplarında olduğu gibidir. Kurutulacak maddenin raflara yüklenmesinin ve kurumuş olanın boşaltılmasının daha kolay ve seri olması için raflar kurutma dolaplarına değil de tekerlekli arabalara takılmışlardır. Kurutulacak madde ile yüklenmiş olan bu arabalar endüstriyel ölçekte büyük kurutma dolaplarına yerleştirilerek kurutma işleminin bitirilmesi ile

birlikte dışarı alınıp yerine yenileri konularak kurutma işlemleri partiler halinde kesintili olarak devam eder.

Vakumlu kurutma dolapları (fırınları): Bunlar, ısıya duyarlı, kolay okside olabilen maddelerin düşük sıcaklıkta, düşük basınçta kurutulması için uygundur. Bu nedenle, bunların ilaç endüstrisinde geniş bir kullanım alanı vardır⁶. Hava akımı olmadığından ve dolaylı ısıtma yapıldığından toz tutma (dusting) minimum düzeyde kalmakta ve madde kaybı düşük düzeyde olmaktadır^{2,3,6}.

Pahalı veya toksik organik çözücülerin geri kazanılması ve bu kurutma koşullarında organik çözücülerin patlama olasılığının bulunmaması, bu yöntemle higroskopik maddelerin düşük basınç ve düşük sıcaklıkta kurutulabilmeleri bunların diğer avantajlarıdır⁶.

Kurutma dolaplarında olduğu gibi, kurutulacak nemli madde, raflara veya tepsilere belirli yükseklikte yayılır. Gaz sızdırmayan özellikte olan bu kurutma dolaplarının iç cidarları, raf veya tepsileri elektrikli ısıtıcılarla veya içinden su buharı geçen borularla ısıtılarak kurutulacak nemli maddeye iletimle ısı aktarılır (Şekil 3.7). Kuruma süresi, maddenin tepsi üzerindeki yüklem yüksekliğinin 1 ile 2 arasındaki bir üssel kuvveti ile doğru orantılıdır. Sabit hızda kuruma sürecinde kuruma hızlıdır; nemin %50' si buharlaşır.

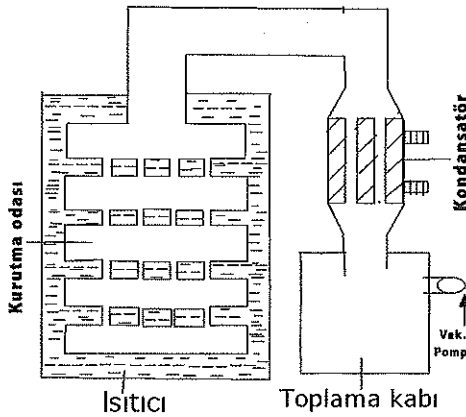
Isı aktarımı prensibi aynı olan fakat kullanılma yeri ve uygulanan vakumu farklı olan üç ayrı tip vakumlu kurutma dolabından bahsedilebilir.

Düşük vakumlu kurutma dolaplarında, nemden etkilenemeyen, fakat düşük vakum uygulayabilen -membran pompa vb. gibi- pompalar kullanılarak kurutma dolabının basıncı 600 – 700 mm Hg basıncına düşürülür. Tepsilerin üzerinde bulunan kurutulacak maddeye, yukarıda anlatıldığı şekilde iletimle ısı aktarılır. Oluşan su buharı, pompa ile dışarı atılır. Rafli (tepsili) kurutma dolaplarına göre, toz ve granüllerin daha düşük sıcaklıkta ve toz tutma olmaksızın kurutulabilmesi mümkün olmaktadır. Düşük vakumda, kuruma hızı düşük olduğundan kuruma süresi uzundur.

Yüksek vakumlu kurutma dolapları, özellikle sıcakta kolay bozulan, kolay okside olabilen ve nem çekici maddelerin kurutulması için yeğlenir. Tozutma olmadığından madde kaybı olmaz. Bunlarda, kurutma dolaplarına bağlı olan ve vakum pompasının yolu üzerinde bulunan -10 ile -50 °C arasında soğutulabilen, geniş yüzeyli bir kondansatör (yoğunlaştırıcı) bulunur.

Uygulanan yüksek vakum sonucu içerdeki basınç 1–25 mm Hg'ye kadar düşer². İletim yolu ile kurutulacak maddeye aktarılan ısı sonucu oluşan buhar, soğuk kondansatör yüzeylerinde buz olarak tutulur. Bu durumda, dondurarak kurutma yönteminin ikinci aşamasına benzeyen bir koşulda madde kurur. Isı, vakum yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. Kurumada, buharlaşmanın %50'si sabit hızda kuruma sürecinde olur. Bu süreçte ısı aktarım katsayısı 20 J/(m².s.K) dolaylarındadır. Termal verimlilik % 50-60 arasında olup tepsilerin birim yüzeyine verilen ısı enerjisi 0.06-0.12 kw/m² arasındadır².

Orta vakumda çalıştırılan kurutma dolapları (fırınları), ısıya duyarlı olduğundan düşük sıcaklıkta kurutulması gereken ve organik çözücü kalıntısı olan maddelerin kurutulması için kullanılır. Burada uygulanan vakum sonucu ortamda oluşan basınç 20-30 mm Hg arasındadır.



Şekil 3.7 Vakumlu Kurutma Fırını⁶

Organik çözücüler katı (buz) halinde yoğunlaşamayıp sıvı halde yoğunlaşabildikleri için, yukarıda belirtilen yoğunlaştırıcıya (kondansatöre) ek olarak soğuk yo-

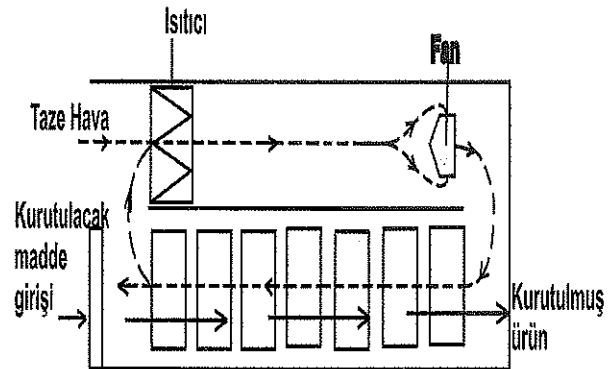
ğunlaştırıcı yüzeyinde sıvı hale dönüşen organik çözücünün toplandığı bir de kap bulunmaktadır. Böylece, pahalı veya toksik çözücülerin geri kazanılmaları sağlanabilir. Tozutma olmadığından toz kaybı olmaz. Kurutma işlemi vakumda olduğundan yanıcı ve patlayıcı organik çözücülerin parlama riski ortadan kaldırılmış olur.

Piyasada farmasötik amaçla kullanılabilen, büyük ölçekte kurutma yapan vakumlu kurutma dolapları, genellikle 1.5 m³ hacminde 20 raflı, toplam kurutma alanı 45-50 m² olmaktadır⁶. Tepsilere yayılan maddenin yüksekliği 1-10 cm, miktarı ise 5-30 kg/m²'dir². Bunların rafları üstünden ışımaya ile ısı aktarabilen tipleri de vardır⁶. Bu kurutucularda toplam kuruma süresi 6-8 saat arasında olmaktadır. Sabit hızda kuruma sürecinde kuruma çok hızlı olmakta, ilk 1 saatte nemin %50'si buharlaşmaktadır.

IR ışınli kurutma dolapları: 1-8 mikrometre dalga boyları arasında, istenen güçte elde edilen IR ışınları bir yansıtıcı (reflektör) yardımı ile ısıtılacak ya da kurutulacak madde üzerine gönderilir. Vakumlu olanlarında kuruma daha hızlı olmaktadır².

1.b Hareketsiz yataklı kurutucuların kesintisiz (continuous) tipleri:

Tünel kurutucular: Tünel kurutucular, arabalı tepsi kurutucuların kesintisiz (sürekli) kurutma yapan türüdür. Uzun kurutma tüneline yerleştirilen ve ayarlanabilen bir hızda yürüyen band üzerindeki arabalara tepsiler yerleştirilmiştir (Şekil3.8).



Şekil 3.8 Tünel kurutucu

Kurutma tüneline kapakçıklarla (flaplarla) debisi ve taze hava ile karışma oranı belirlenen hava ısıtıcılardan geçirilerek istenen sıcaklığa ulaştırılır. Isıtılmış hava, sevkedici fanlarla ardarda dizilmiş belirli bir hızla ilerleyen arabalara gönderilir.

Havanın giriş yönü genellikle ürünün gidiş yönünün tersinedir (nedenini irdeleyin). Sıcak havanın giriş yönü, ürünün gidiş yönünde olan tipleri olduğu gibi, kurumanın ilk aşamasında aynı yönde, son aşamasında ters yönde olan tipleri de vardır².

Konveyör kurutucular: Yürüyen bant üzerindeki kompartmanlara yerleştirilmiş olan dibi delikli veya elekli, 2-15 cm derinliğindeki tepsiler üst üste dizilir. Bunların üzerine kurutulacak madde yayılır. Bunların tünel karıştırıcılardan başlıca farkı sıcak hava akımının yatay değil, dikey olarak sevkedilmesidir. Tepsilerdeki maddenin kalınlığı; partikül büyüklüğüne, gözenekliliğe, nem içeriğine ve yürüyen bandın hızına göre 2-12 cm arasında olmaktadır².

Konveyör karıştırıcıların bir diğer tipi de üzeri delikli tepsi şeklindeki yürüyen banda, doğrudan maddenin yüklenebildiği kurutuculardır. Elek şeklinde delikli yürüyen banda, girişte yüklenen kurutulacak madde üzerine dikey olarak sıcak hava gönderilerek kuruma sağlanır, kuruyan madde, bandın bitim yerinde büyük kaplara boşaltılarak dışarı alınır.

Konveyör tipi kurutucularda sıcak hava akımı dikey olarak girdiği ve tozların ve granüllerin tanecikleri arasından geçerek daha fazla yüzeye temas ettiği için kuruma hızı tünel kurutucularınkinden daha fazladır.

2. Hareketli yataklı kurutucular

Kurutulacak katı madde tanecikleri, yerçekimsel akma veya mekanik karıştırma ile hareketlendirilerek taneciklerin ısı ile temas yüzeylerinin devamlı değişmesi sağlanır. Sıcak hava ile veya kurutucunun sıcak yüzeyi ile temasta olacak tanecik yüzeyi devamlı değiştiğinden kuruma, hareketsiz yataklı kurutuculara göre daha hızlı ve daha tekdüzedir. Bunların kesintili olarak ve kesintisiz olarak kurutma işlemi yapan tipleri vardır^{1,2}.

a) Hareketli yataklı kurutucuların kesintili kurutma yapan tipleri

Draje kazanları, delikli (perfore) kaplama kazanları: Draje kaplama kazanları ve Accela Cota, Hi-Coater, Driacoater, Pellegrini, IDA vb. gibi delikli kaplama kazanlarında tabletlerin kaplanması esnasında çözücünün buharlaştırılması için kurutma işlemi uygulanıldığından, hatırlatma amacı ile, bunlar da bu bölüme dahil edilmiştir. Delikli kurutma kazanlarında, kuru sıcak hava, çıkan nemli hava ile karışmadan, kaplanmakta olan tabletlerin arasından geçerek, ısısını aktardığından, kurutma hızı draje kazanlarınıninkine göre daha hızlıdır.

Çift koni karıştırma-granülleme-kurutma aletleri: Tozların karıştırılmasında kullanılan çift koni karıştırıcılarına, bağlayıcı madde çözeltisi püskürtme sistemleri, ısıtma sistemleri, vakumlama sistemleri ilave edilerek oluşturulan granülleme aletleri de bu grupta yer alır. İç bölümünde, çift koninin döndüğü aynı eksende, ters yönde dönen bıçaklar vasıtası ile, topaklaşmış büyük parçacıklar küçük tanecikler haline getirilmektedir. Burada, genişletilmiş uç kısmında toz filtresi bulunan ve dışardan vakum uygulanabilen bir boru bulunur. Dönme ile yerçekimsel akma, bağlayıcı püskürtülmesi, oluşan topakçıkların parçalanması, ısı aktarılması ile kuruma, ve buharın dışarı alınması işlemleri eş zamanlı olarak gerçekleştirilir (Bkz. Bölüm 2 Karıştırma).

Döner sarmal şerit karıştırıcılı kurutucular: Bunlarda, sıcak su veya buharla ısıtılan ısıtma ceketli yatay sabit bir silindir ve bunun içinde şeritli karıştırıcılarda olduğu gibi dönen, birbirine paralel üç veya dört sarmal (helezon) şerit karıştırıcı vardır. Kurutulacak madde karıştırılırken dolaylı (indirekt) ısı aktarımı yapılır. Kuruma sonucu oluşan buhar vakum uygulanarak dışarı alınır. Alete madde girişi silindirin üst kısmında, kurutulan maddenin çıkış yeri de alt kısmındadır. Isıya duyarlı bazı maddelerin kurutulmasında yeğlenen bir yöntemdir.

Hızlı (high shear) granülatörler: Tablet üretiminde yaş granülatör olarak son yıllarda çok kullanılan hızlı (high shear) granülatörlerde tozların karıştırılması, bağlayıcı çözeltinin karışmakta olan tozlar üzerine püskürtülerek hamurlaştırılması, hızla dönen parçalayıcı ile hamurun granül haline getirilmesi sağlanır. Diosna ve Co-

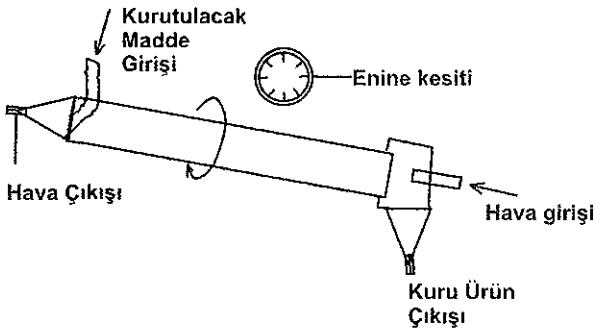
lette tipi hızlı granülatörlerle tek aşamalı granüllerin üretiminde, aletin cidarı ısıtılarak granüllere dolaylı ısı aktarılmakta¹³, vakum uygulanarak granüllerin kısa sürede kuruması sağlanmaktadır.

Bu tür granülatörlerde, granüllere IR ışınları ile¹⁴ veya mikrodalga ile¹⁵ enerji aktarılıp vakum uygulanarak da hızlı ve tekdüze bir kurutma sağlanabilmektedir.

b) Hareketli yataklı kurutucuların kesintisiz kurutma yapan tipleri

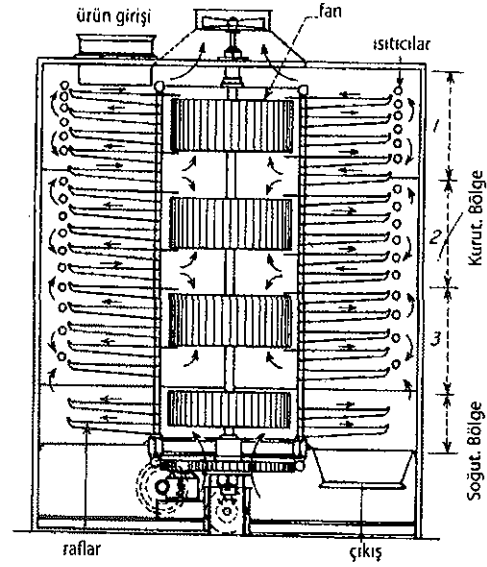
Döner (rotary) kurutucular: Hareketli yataklı bir kurutucu olup belirli bir eğimde, yatay olarak rulmanlar üzerinde ayarlanabilen bir hızda döndürülen bir silindirden ve herbiri bu silindirin iç çeperine eksen boyunca eşit aralıklarla yerleştirilmiş 8 raftan ibarettir. Silindirin uzunluğu 1-30 m arasında olup, çapının 4-10 katı arasındadır. Silindirin yukarı ucundan, üstten kurutulacak madde ile sürekli beslenir; raflardan dönme ile akan maddenin arasından, ürün akışına ters yönde geçirilen sıcak hava ile kurutma sağlanır¹⁻³. Kuruyan madde, silindirin aşağı ucundan, alttan alınır (Şekil 3.9).

Silindirin cidarının ısıtılması ile maddeye dolaylı ısı aktarımı yapan tipleri de vardır. Bu tiplerinde ısı kaynağı olarak içinden sıcak buhar dolaştırılan borular veya elektrikli ısıtıcılar kullanılarak silindir ve raflar ısıtılır².



Şekil 3.9 Döner (Rotary) Kurutucu

Turbo kurutucular: Turbo kurutucular, ortasında türbin tipi çok katlı fanlar bulunan, bu fanların etrafında üstüste sıralanmış dairesel rafları taşıyan dikey silindir şeklindedir (Şekil 3.10).



Şekil 3.10 Turbo kurutucu³

En alttaki iki sıra raf hariç, rafların etrafında hava ısıtıcıları yer almıştır. Üst taraftan kurutulacak madde, raflara gönderilir. Raflar 0.1-1 dev/dak. hızla dönerken sabit bir süpürücü raf, içeriğinin birer altlarına dökülmesini sağlar. Ortadaki türbin tipi fanlar hızla dönerek ısıtılmış havayı, rafların üzerinden ve dökülmekte olan maddenin arasından 1-3 m/s hızla geçirir. Raftan rafa geçerken kuruyan, alt raflarda az da olsa soğuyan ürün alt taraftan alınır. Turbo kurutucular, kesintisiz kurutma yaparlar¹⁻³.

3. Akışkan Yatak Yöntemi: Dibi elekli bir silindir içine belirli bir yükseklikte bir toz kümesi yerleştirilirse, toz kümesinin bu durağan haline toz yatağı veya durağan yatak ya da kısaca yatak denir. Toz yatağının tabana yaptığı basıncı karşılamaya yeterli basınçta aşağıdan gaz (hava) gönderilirse, tozlar havalanarak askıda kalır ve silindirdeki toz yatağı, hava içinde belirli bir yükseklik oluşturacak şekilde gözenekliliği daha yüksek olan bir yatak oluşturur. İşte bu yatağa akışkan yatak denir.

Toz yatağının kütlesi m ve taban alanı A ise, toz yatağının tabana yaptığı basınç m/A olacaktır. Akışkan yatak oluşturmak üzere aşağıdan gönderilen havanın basıncı p_1 ve gazın toz yatağından çıktıktan sonraki basıncı p_2 ise,

$$p_1 - p_2 = \Delta p \quad (3.39)$$

basıncı, toz yatağının tabana yaptığı basıncı karşılayan karşı yöndeki basınç olacaktır¹⁶.

$$\Delta p = [(1-\varepsilon)\rho_k + \rho_h]hg = \frac{m}{A} \quad (3.40)$$

Havanın yoğunluğu(ρ_h), katının yoğunluğu yanında çok küçük olacağından ihmal edilebilir;

$$\Delta p = (1-\varepsilon)\rho_k hg = \frac{m}{A} \quad (3.41)$$

ε = Katı yatağın gözenekliliği

ρ_k = Katının yoğunluğu(kg/m³)

ρ_h = Havanın(gazın) yoğunluğu(kg/m³)

h = Katı yatak yüksekliği(m)

g = Yerçekimi ivmesi(m/sn²)

m = Katı yatağın kütlesi(kg)

A = Yatağın taban alanı(m²)

$$\Delta p = \frac{m}{A} \quad \text{veya} \quad \frac{\Delta p A}{m} = 1 \quad (3.42)$$

Bunu gazın hızına göre grafiğe geçirirsek şekil 3.11'de görülen grafik elde edilir⁸⁻¹⁶.

Akışkan yatağın yüksekliği (h_a) ile akışkan yatağın gözenekliliği (ε_a) arasındaki bağıntı ise,

$$h_a = \frac{(1-\varepsilon)h}{(1-\varepsilon_a)} \quad (3.43)$$

eşitliği ile verilmiştir.

Akışkan yatağın oluşması için gerekli hız, aşağıda verilen en düşük ($v_{h,min}$) ve en yüksek ($v_{h,max}$) hava (gaz) hızları arasında olması gerekir.

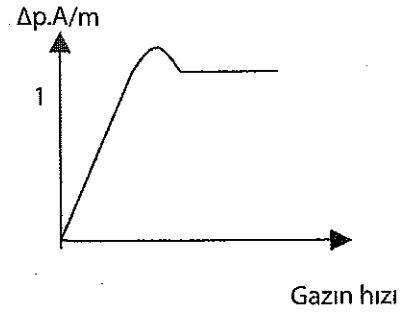
$$V_{h,min} = \frac{kd_k^2 \rho_k}{\eta_h} \quad (3.44)$$

v_h = Havanın hızı

η_h = Havanın (gazın) viskozluğu

d_k = Katı maddenin ortalama partikül büyüklüğü
 k = 5.6×10^4 koherent katsayısı

$$V_{h,max} = \left(\frac{4d_k g}{3\rho_h} \right)^{0.5} \quad (3.45)$$



Şekil 3.11 Akışkan yatağın oluşma koşulu

Kurumanın daha hızlı olması için akışkan yatak içindeki basıncın atmosfer basıncından daha düşük basınçta olması istenir. Bunun için, Şekil 3.12 de görüldüğü gibi aletin çıkışına yerleştirilen emici pompa ile vakum yapılarak dışarıdan akışkan yatağa hava girişi sağlanır. Vakum altında akışkanlaştırma için aşağıdaki eşitlik verilmiştir¹⁷.

$$\Delta p = \frac{(1-\varepsilon)h_a v_h^2 c}{d_k} \quad (3.46)$$

$$\rho_h v_h^2 = \rho_{hv} v_{hv}^2 \quad (3.47)$$

ρ_{hv} = Havanın(gazın) vakumdaki yoğunluğu

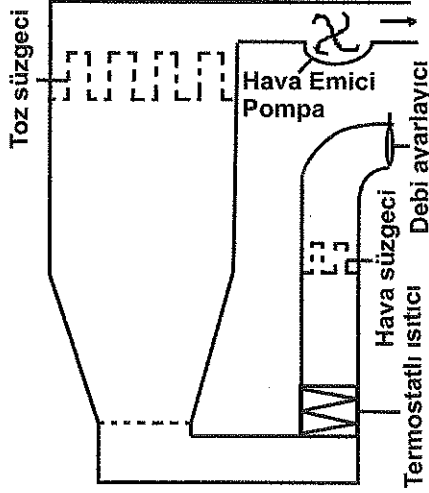
v_{hv} = Havanın(gazın) vakumdaki hızı

c = Değişmez

Durağan yatak halinden akışkan yatak haline gelme noktasında toza hareket kazandırmak için Δp 'nin m/A 'yı biraz aşması, sağlanmalıdır.

Toz tutucu torba süzgecin, tutulan tozlar nedeni ile hava geçirgenliği azalıp hava hızı gittikçe düşebilir. Havanın hızının ayarlanması da güç olduğundan akışkan yatağın oluştuğu bölge kesik koni şeklinde tasarlanır (Şekil 3.12). Kesik koninin taban ile yaptığı dış aç 40° den büyük olmalı, kesik koninin alt kısmının çapı,

silindirin çapının %35'inden büyük olmalıdır¹⁶. Böylece belirli bir basınç aralığında, denetlenebilen bir yükseklikte akışkan yatak oluşturulur.



Şekil 3.12 Akışkan yatak

Akışkan yatakta kurutma işleminde, istenmeyen bazı durumlar: Yatağı oluşturan toz veya granüllerin partikül büyüklüğüne, partikül büyüklüğü dağılımına, partiküllerin yoğunluğuna, yoğunluk farklılıklarına, nem içeriğine ve nem içeriği farklılıklarına, durağan yatağın gözenek farklılıklarına ve bunlar yanında hava hızına bağlı olarak aşağıda belirtilen bazı durumlar oluşabilir^{8,14}:

Büyük gaz kabarcıkları çıkışı: Durağan yatağın da özelliğine bağlı olarak gereğinden fazla hızda hava geçirilmesi sonucu oluşabilir; ısının tekdüze aktarılamaması nedeni ile hızlı ve tekdüze kurutma sağlanamaz.

Yatağın katmanlar (tabakalar) halinde ayrılması: Maddeler çok ıslak ise ve bu ıslaklık tekdüze değilse, yatak katmanlar halinde, aralarında yatay boşluklar bırakarak yükselebilir; ısı aktarılmasının ve kurumanın tekdüze olmamasına neden olur.

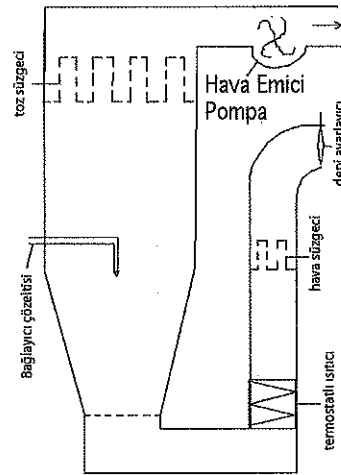
Yatakta dikey kanallar oluşması: Akışkan yatak oluşmadan, toz yatağının özelliğine bağlı olarak bazen hava kendine dikey hava kanalları açarak çıkabilir, kuruma olmaz.

Tozların ayrışması (segregasyonu): Yatağı oluşturan toz karışımının partikül büyüklüğü dağılım alanları çok ge-

nişse ve bunların yoğunlukları farklı ise, gereğinden fazla hızda hava gönderildiğinde oluşan akışkan yatağın yüksekliği fazla olur. Tozlar akışkan yatak içinde, partikül büyüklüğü küçük olanlar ve/veya yoğunluğu düşük olanlar en üstte olmak üzere ayrılarak sınıflanırlar. Çok küçük olanların büyük bir kısmı, torbalar halindeki toz süzgecini tıkayarak süzgecin hava geçirgenliğini azaltırlar. Tıkanmayı önlemek için alete, toz süzgecini devamlı olarak silkeleyen düzenekler yerleştirilmiştir.

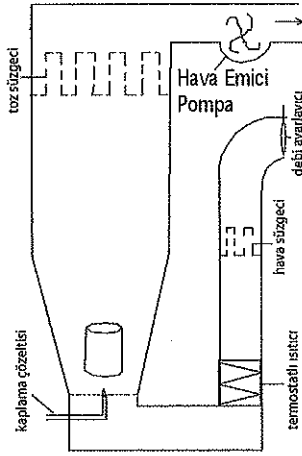
Akışkan yatakta yükselen toz partiküllerinin bütün yüzeyleri sıcak hava ile temasta olup çok hızlı bir ısı aktarımı sonucu kuruma çok hızlı ve tek düze olur. Kurutucu havanın sıcaklığına göre kurutma işlemi 15-30 dakikada tamamlanır. Kuruma sürecinin büyük bir kısmı sabit kuruma hızı sürecinde gerçekleşir. Hız düşüş süreci oldukça kısadır¹⁶. Kuruyan maddenin akıcılığı oldukça iyidir. Yaş granülatörde oluşturulmuş granüllerin ve nemli tozların kurtulmasında akışkan yatak yoğun olarak kullanılır.

Akışkan yatak yöntemi ile etkin ve yardımcı madde karışımı üzerine bağlayıcı madde püskürtülerek yaş granülasyon ve kurutma işlemleri de yapılabilmektedir (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 Granülatör - kurutucu akışkan yatak

Gerek akışkan yatak kurutucuda kurutulan granüllerde gerekse akışkan yatak granülatörde üretilen granüllerde, kuruma hızının yüksek olması nedeni ile boyanın ve/veya etkin maddenin göçü olayı görülmez^{17,18}.



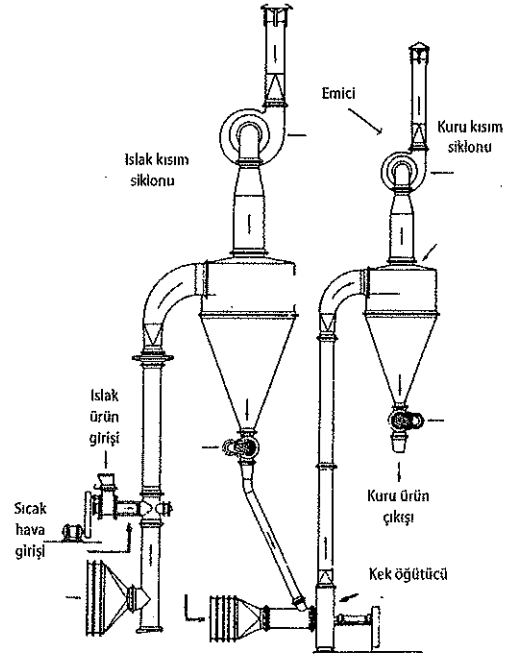
Şekil 3.14 Wurster tipi akışkan yatak

Wurster tipi akışkan yatak yöntemi, tozların, pelletlerin, granüllerin ve tabletlerin kaplanıp kurutulma işlemlerinde^{17,18} geniş ölçüde uygulanmaktadır (Şekil 3.14).

Pelletlerin ve granüllerin kaplanıp kurutulmasında kullanılan bir diğer akışkan yatak tipi de döner (rotary) akışkan yatak yöntemidir.

Mikrodalga Fırınları: Mikrodalga fırınlarında frekansı 2.45 Gigahertz (GHz) olan çok yüksek frekanslı (UHF) elektromanyetik dalgalar kullanılır. Mikrodalga olarak isimlendirilen bu elektromanyetik titreşimler, magnetron denilen osilatör – amplifikatörde üretilip güçlendirilirler. Bu elektromanyetik titreşimler fırın içindeki kurutulacak madde tarafından maddenin özelliğine göre az ya da çok soğurulur. Elektromanyetik alanda bulunan kurutulacak madde içindeki su dipolleri elektromanyetik alan frekansına bağlı olarak belirli bir hızda sağ-sol dönme (twist) hareketi yaparlar. Bu hareket sonucu oluşan sürtünme nedeni ile ısı enerjisi açığa çıkar. Eğer madde içinde polar özellikte molekül yoksa, dönme hareketi ve sürtünme olmadığından ısınma olmaz. Fırın ve su olmayan yerler ısınmadığından enerji kaybı az olur, madde hareketli olmadığından toz tutma olmaz⁶. Mikrodalga fırınlarında granüller, nemli tozlar kısa sürede kurutulabilir. Kuruma sadece yüzeyde değil maddenin her yerinde üç boyutlu olarak gerçekleşir, bu nedenle granüllerde madde göçü (solute migration) çok az olur.

Ani (Flash) Kurutucular: Ani kurutucular, toz (kek) öğütücü ve siklon ayırıcından (tutucudan) oluşmuştur. Kurutucuya çok yüksek hızda (15-30 m/s) teğetsel olarak giren ve içinde kurutulacak tozu taşıyan 150-700°C giren sıcak hava çok kısa süre içinde maddeyi kurutur. Kurutucu havanın sıcaklığı 650°C civarında olduğunda ürün yüzeyinin sıcaklığı 50°C'yi geçmez². Kurutucuda merkezkaç etkisiyle tozlar ayrılır, sıcak hava dışarı çıkar. İki, üçü ardarda olan tipleri vardır¹⁻³ (Şekil 3.15).



Şekil 3.15 Flash kurutucu²

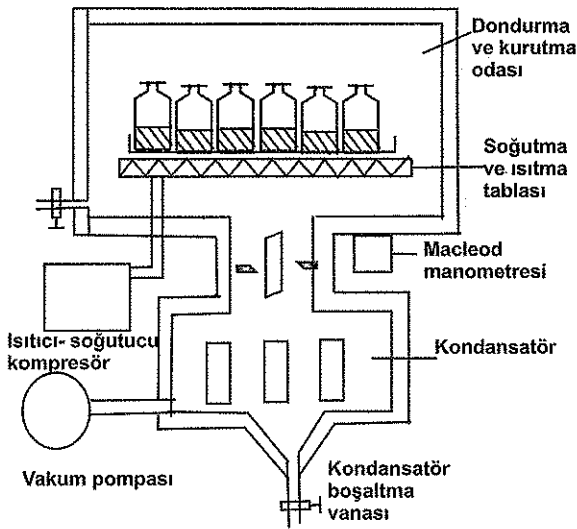
B. Çözelti, Süspansiyon, Bulamaç Halindeki Sıvıların Kurutulma Yöntemleri

1. Kesintili olarak kurutanlar

Kurutma Kazanları (Pan Dryer): Bunlar, bulamaç halindeki viskoz sıvıların, patların kurutulmasında kullanılan, kesintili kurutma yapan, dikey silindir şeklindeki kurutuculardır. Bütün tabanı tarayan ve düşük hızda dönen bir palet karıştırıcı vasıtasıyla kurutulacak madde karıştırılırken vakum uygulanır. Kazanın etrafını saran ceketli ısıtıcıdan sıcak su veya buhar geçirilerek kazan içindeki kurutulacak maddeye dolaylı ısı aktarımı yapılır. Kuruma sürecinde, vakum ortamda buharlaşan su, alete ilave edilmiş kondansatörün soğuk yüzeylerinde yoğunlaşarak ortamdaki ayrılır. Kurutulacak maddede

su veya buharlaşabilen organik sıvı varsa vakumla ortamdan dışarı alınıp soğutulmuş sıvı halde toplanır ve geri kazanılır.

Liyofilizasyon (Dondurarak Kurutma): Sulu çözelti veya nadiren sulu süspansiyon halindeki katıların kurutulmaları için uygulanan yöntemlerden biri de liyofilizasyondur. Bu yöntemle kurutma işlemi, dondurarak kurutma aleti olarak da adlandırılan liyofilizatörlerle yapılır. Liyofilizatörler başlıca üç kısımdan oluşmuştur. Bunlar: dondurma ve kurutma odası, kondansatör (yoğunlaştırıcı) ve vakum pompasıdır. Ayrıca alette soğutma ve ısıtmayı sağlayan kompresörler (ekovatlar) ve ısıtıcılar da yer alır (Şekil 3.17).



Şekil 3.16 Dondurarak kurutma (Liyofilizasyon) aleti
Liyofilizasyonla kurutma işlemi üç aşamada yapılır:

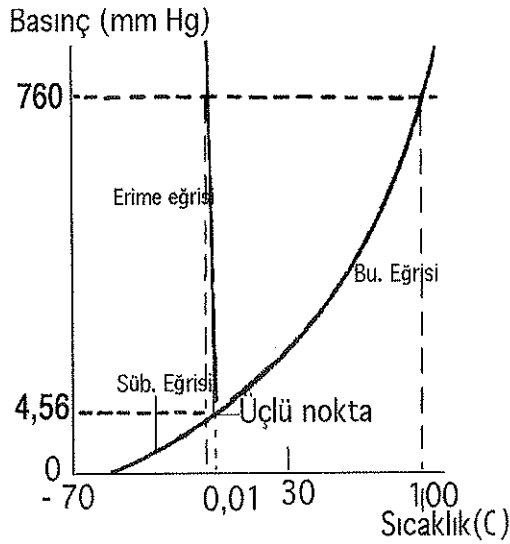
Çözeltinin hazırlanması ve dondurulması: Kap içindeki çözelti; dondurma - kurutma odasında, ötektik noktanın altında bir sıcaklıkta, çok hızlı olarak dondurulur. Dondurma işlemi ne kadar hızlı olursa oluşan buz kristalleri de o kadar küçük olacak, buz ve donmuş ötektik katı, sistem içinde o kadar tek düze şekilde dağılmış olacaktır. Kurutulduğunda yeterince sağlam bir çatı oluşması dondurarak kurutulacak çözeltinin katı içeriğinin belirli bir derişimde olması istenir. Liyofilize enjeksiyonluk toz preparatların hazırlanmasında, mannitol, glisin, trehaloz gibi liyoprotektan ve kryoprotektan özelliği olan seyreltici maddeler kullanılır.

Kuruma sonucu yeterince sağlam bir çatı oluşumu için toplam katı madde derişiminin en az 40 mg/mL olması gerekir. Enjeksiyonluk steril kuru tozların üretiminde, aseptik koşullarda hazırlanan ve zar (membran) filtreden (0.2µm) süzülen çözelti, flakon veya ampullere hacimsel olarak istenilen dozlarda doldurulur. Çözeltinin yüksekliği 1.5 cm'yi aşmamalıdır.

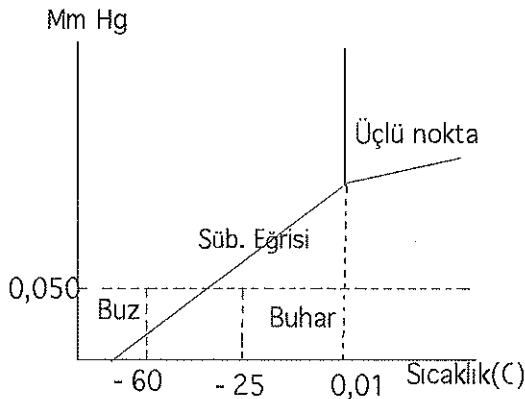
Birincil (primer) kurutma: Dondurma işlemi ile birlikte kondansatörün soğutulmasına başlanır. Kondansatörün sıcaklığı -60°C'nin altında olmalıdır. Vakum pompası açılarak sistemin basıncı düşürülür. Kondansatörün sıcaklığı -60°C'nin altına inmeden vakum pompası asla çalıştırılmamalıdır. Aksi halde süblime olan su kondansatörde buz halinde tutulamayacağı için vakum pompasına kaçacak ve pompanın kısa sürede bozulmasına neden olacaktır. Vakum pompası ile elde edilen basınç 0.200 mm Hg'nin altında olmalıdır. Vakum uygulanması ile ortamda kondanse olmayan hava dışarı alınarak, sistem içinde sadece kondanse olabilen su buharının bulunması sağlanır; vakumlama liyofilizasyon işlemi süresince devam eder.

Donmuş haldeki çözeltinin içinde bulunduğu kaba, altındaki tabladan denetimli olarak latent süblimasyon ısıyı karşılayacak kadar ısı aktarılır; kabın en üst kısmındaki buz belirli bir hızda süblime olur. Verilen denetimli ısı, latent süblimasyon ısı olarak kullanıldığından, buzun sıcaklığı ötektik noktanın üstüne çıkmayacak ve değişmeyecektir. Oluşan su buharı vakum ortamında kolaylıkla kondansatöre ulaşır ve çok daha düşük sıcaklıkta (-60 ila -80°C arasındaki) kondansatör yüzeyinde yoğunlaşarak buz halinde tutulur. Donmuş haldeki kurutulacak çözeltinin yüzeyindeki su buharı basıncı ile kondansatör yüzeyindeki buzun buhar basıncı arasındaki fark ne kadar fazla olursa kuruma o kadar hızlı olur.

Liyofilize edilecek preparatın çözücüsü olan suyun süblimasyonla düşük basınçta buhar halinde uzaklaştırılması ve bu buharın soğuk kondansatör yüzeyinde buz halinde, katı olarak tutulmasının mekanizması suyun faz diyagramındaki süblimasyon eğrisi üzerinde kolaylıkla açıklanabilir (Şekil 3.17, 3.18).



Şekil 3.17 Suyun faz diyagramı



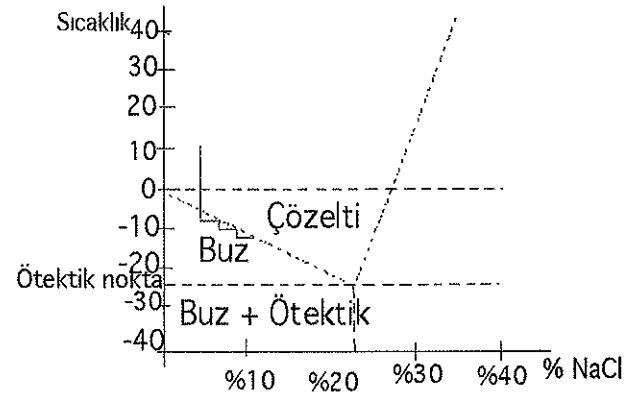
Şekil 3.18 Liyofilizasyon işlemi ile kurutmada, suyun süblime olmasının ve suyun kondansatörde buz halinde tutulmasının suyun faz diyagramında süblimasyon eğrisi yardımı ile açıklanması

Süblimasyon eğrisinin sağ tarafı buhar fazını sol tarafı da buz fazını gösterir.

Vakum pompasının oluşturabildiği basıncın 0.05 mm Hg olduğunu varsayalım. -25°C de donmuş halde bulunan ürün çözeltisinin üstündeki buhar basıncı, -60°C deki soğuk kondansatör yüzeyindeki buzun buhar basıncından çok daha yüksek olduğundan üründeki buz devamlı süblime olup oluşan su buharı kondansatör üzerinde buz olarak birikecektir. Bu şekilde devam eden birincil kurutma ile suyun %80 ile 90'ı uzaklaştırılır⁶.

İkincil (sekonder) kurutma: Süblimasyon ile buharlaşan su miktarı azalınca, maddeye verilen ısı enerjisinin bir kısmı buharlaşma latent ısısı olarak kullanılırken diğer kısmı, maddenin sıcaklığını yükseltir. Sıcaklığı artan maddenin üzerindeki buhar basıncı artar, buharlaşan su, kondansatörde buz halinde toplanmaya devam eder. Maddenin sıcaklığı önceden belirlenen bir sıcaklık derecesine ulaşıncaya kadar bu kuruma aşaması devam eder. Nem içeriğinin % 0.5'in altına kadar inmesi sağlanabilir.

Ötektik nokta tayini: Dondurma işleminde bahsedilen ötektik nokta, buz ile maddenin etkileşip sıvılaşmasıyla ilgilidir; suyun faz diyagramındaki üçlü nokta ile hiçbir ilgisi yoktur. Şekil 3.19 da, sodyum klorür - buz sisteminin faz diyagramı ve diyagram üzerinde, ötektik nokta ve ötektik kompozisyon görülmektedir.



Şekil 3.19 Buz-NaCl sisteminin faz diyagramı, ötektik noktası ve ötektik kompozisyonu⁷.

Ötektik nokta, elektriksel iletkenlik yöntemi ile veya diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) yöntemi ile saptanabilir. Sodyum klorür - buz sisteminde ötektik nokta -21.2°C, ötektik kompozisyon % 22.4, potasyum klorürsü (buz) sisteminde ise bu değerler -10.7°C ve % 10.3'dir. Organik maddelerin ötektik noktaları genellikle -15°C'nin üstündedir.

Liyofilizasyonla kurutulmuş ürünlerin taşınması gereken özellikler

- Liyofilizasyon yöntemi ile kurutulmuş ürünler su ile temasta hemen ve kalıntısız çözünmelidirler. Bu özelliklerine rekonstitüsyon (derhal eski haline

gelebilmeye, burada tekrar çözelti haline gelebilme) özelliği denir.

- Ürünün kurumadan sonraki süngerimsi yapısı uflanmayacak kadar sağlam olmalı, yüksekliği, çözelti yüksekliğinde olmalıdır.
- Nem içeriği %0.5'in altında olmalıdır.

Liyofilizasyonla kurutmanın uygulanma alanları:

- Isıya duyarlı olan, su varlığında çabuk bozulan ve sulu çözelti halinde verilmesi istenen etkin maddelerin steril kuru enjeksiyonluk preparatlarının hazırlanmasında,
- Nemden etkilenen peptit - protein yapısındaki etkin maddelerin kuru hammadde halinde elde edilmelerinde,
- Peptit-protein yapısındaki etkin maddelerin enjeksiyonluk ilaç şekillerinin hazırlanmasında liyofilizasyon yöntemi uygulanır. Çünkü, peptit -proteinlerin agregasyonunun ve potens kaybının en düşük düzeyde tutulabileceği tek kurutma yöntemi liyofilizasyondur¹⁹.
- Kan ürünleri, biyolojik materyaller, bakteri suşları, aşılarda, serumlar; özel kabı (şişe, flakon, ampul) içinde doze edilerek, aseptik koşullarda, bu yöntemle kuru halde elde edilip saklanır, gerektiğinde enjeksiyonluk su ile çözümlenerek kullanılır.
- Bitkilerin sulu ekstraktlarının kurutulmalarında ve etkin maddelerin bozunmadan, değişmeden elde edilmelerinde,
- Mantar ve diğer bitkilerdeki alkaloit, glikozit ve diğer bazı bileşiklerin kurutma esnasında değişmeden elde edilmelerinde,
- Özel bazı ilaç şekillerinin ve ilaç taşıyıcı sistemlerinin hazırlanmasında,
- Meyve ve kahve ekstraktlarının üretiminde geniş ölçüde kullanılmaktadır.

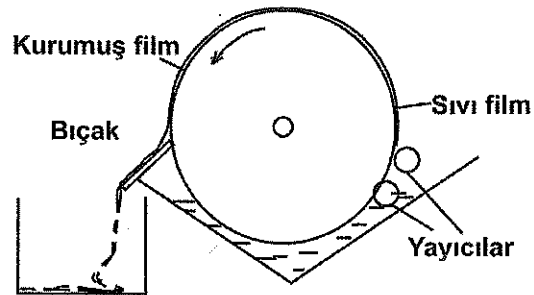
Suda çözünebilen fakat nemden kolayca etkilenen bazı etkin maddeler (peptit-proteinler ve bazı pahalı etkin maddeler) sentezlenme esnasında kullanılan uçucu organik maddelerin tamamının liyofilizasyon işleminde uygulanan yüksek vakum ortamında uzaklaştırılması ve stabilite açısından nemden etkilenip bozunmaması amaçları ile yığın (bulk) halinde liyofilize edilerek nem

geçirmeyen özel ambalajlar içinde hammadde olarak pazarlanmaktadır. İlaç sanayisinde bazı kesimlerce, ayrı bir liyofilizasyon işlemi yapmaksızın bu akıcı olmayan toz-agregatların belirli dozda flakonlara doldurup ilaç şekli halinde pazarlanmak istenmektedir. Bu yığın halindeki liyofilize preparat ilaç şekli değildir, hammadedir; akıcı olmadıklarından kuru toz-agregat halinde istenen miktarda flakonlara doldurulamaz, doldurma ortamında % 0 bağıl nem gerekir. Yukarıda belirtilen enjeksiyonluk bir liyofilize preparatın taşınması gereken özellikler de sağlanamayacağı için bu tür girişimler yapılmamalıdır.

2. Kesintisiz olarak kurutanlar

Tambur Kurutucular (Drum Dryer): Çözelti ve süspansiyonların kurutulmasında kullanılan tambur kurutucular paslanmaz çelikten yapılmış, içinden buhar veya sıcak su geçirilerek ısıtılan ve dönme hızı ayarlanabilen bir silindir ve bunun altında kurutulacak çözeltinin bulunduğu bir kaptan oluşur (Şekil 3.20). Kap içindeki çözelti ve süspansiyonlara daldırılmış olan sıcak silindir (tambur) belirli bir hızda dönerken kaptaki özel yayıcılar sıvıyı sıcak tambur üzerine ince bir film halinde yayarlar. Kuruyan film dönme esnasında kazınarak alınır.

Bunların tek tamburlu, çift tamburlu tipleri olduğu gibi kuruma yüzeyine vakum uygulanabilen tipleri de vardır.

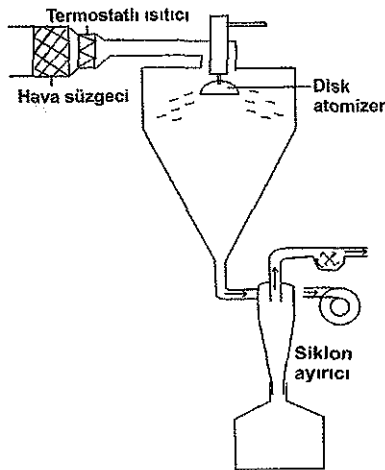


Şekil 3.20 Tambur kurutucu

Çözeltinin derişimi ve viskozluğu, bulaşan filmin kalınlığı, çözücünün kaynama noktası, tamburun sıcaklığı gözönüne alınarak dönme hızı ayarlanır. Çözücüsü su olan veya organik çözücü olan bitkisel ekstraktlar ince yapraklar halinde kurutulmak üzere, az veya çok viskoz polimer çözeltileri, organik madde çözeltileri, çinko

oksit ve kil süspansiyonları, süt ve nişasta ürünleri bu yöntemle kurutulur. Accogel ve Scherer Yöntemi ile yumuşak jelatin kapsül üretiminde kullanılan jelatin filminin üretimi de bu yöntemle yapılmaktadır.

Püskürterek Kurutma: Püskürterek kurutma yöntemi; çözeltilerin, süspansiyonların, kurutulmasında yaygın olarak uygulanır. Konik veya silindirik bir kurutma kazanında, üstten aşağıya doğru püskürtülen çözelti damlacıkları, aynı yönden gelen -veya tersi yönden gelen- sıcak hava akımı içinde her biri birer küresel partikül olacak şekilde kurur (Şekil 3.21). Püskürtme, hızla dönen ve merkezkaç etkisi ile çözeltinin çok küçük damlacıklar halinde saçılmasını sağlayan bir disk ile veya iki akışkanlı püskürtücülerle yapılır. İki akışkanlı püskürtücüler, bir taraflarının uçları meme haline getirilmiş iççe (koaksiyel) iki tüpten oluşmuştur. İçteki tüpe, peristaltik pompa ile debisi ayarlanarak gönderilen çözelti, dıştaki tüpe gönderilen, basıncı ayarlanabilir azot ya da hava ile uçtaki memeden püskürtülür. Püskürtme ile çok küçük damlacıklar haline gelen kurutulacak maddenin yüzey alanı arttığından kuruma çok hızlı olur. Püskürterek kurutma aletinde kurutulan madde, kurutucu hava ve çözücü ya da hava ile uçtaki memeden püskürtülür. Püskürtme ile çok küçük damlacıklar haline gelen kurutulacak maddenin yüzey alanı arttığından kuruma çok hızlı olur.



Şekil 3.21 Püskürterek kurutma aleti

Püskürterek kurutma aletinde kurutulan madde, kurutucu hava ve çözücü buharı ile birlikte içteki boruya teğet yaparak siklon ayırıcıya (siklon tutucuya) hızla

girer. Merkezkaç kuvveti ile tozlar, siklon ayırıcının iç çeperine doğru hızla savrulur ve buradan akarak toplanma kabında birikir. Kurutma kesintisizdir. Kuruyan madde ve hava, çözücü buharı ile birlikte içteki boruya teğet yaparak siklon ayırıcıya (siklon tutucuya) hızla girer. Merkezkaç kuvveti ile tozlar, siklon ayırıcının iç çeperine doğru hızla savrulur ve buradan akarak toplanma kabında birikir. Kurutma kesintisizdir.

Püskürterek kurutma yönteminin ve elde edilen ürünlerin kendine özgü başlıca özellikleri :

- Püskürterek kurutma yöntemi kesintisiz devam ettiği için üretim süreklidir.
- Çözeltinin derişimi, viskozluğu, sıcaklığı, püskürtme hızı, kurutucu havanın debisi ve hızı denetlenebildiğinden, işlem, partikül büyüklüğü, akıcılık ve kurutma hızı açısından optimize edilebilir.
- Püskürterek kurutma sonucu oluşan tozlar küresel olduğundan akıcıdır ve küme dansiteleri bu nedenle yüksektir.
- Bunların yüzeyleri delikli. Çünkü hızla kuruyan dış kısım henüz kurumamış iç kısmın buharı ile delinir ve buhar dışarı çıkar.
- Kuruma hızlı olduğundan ısıya dayanıklı maddelerin kurutulmasında elverişlidir.
- Az sayıda işçi ile çalışıldığı için ekonomiktir.

Püskürterek kurutma yönteminin başlıca uygulanma alanları:

- Süt tozu ve çocuk mamaları üretiminde,
- Tablet formülasyonlarında kullanılan doğrudan basım ajanlarının üretiminde,
- Faz ayrışması yöntemi ile elde edilen mikrokapsüllerin kurutulmasında,
- Mikroküre ve mikrokapsüllerin elde edilmelerinde,
- Aseptik koşullarda enjeksiyonluk tozların üretiminde,
- Su ve organik çözücülerle hazırlanmış bitkisel ekstraktelerin hazırlanmasında,
- Kimya sanayinde boraks, sitrik asit v.b. kimyasal maddelerin kurutulmasında kullanılır.

Kurutma işlemi ile ilgili örnek problemler

1- Nem grafiğinin kurutma işlemine uygulanması ile ilgili aşağıdaki örneği inceleyelim:

Kurutma işleminde kullanılacak, 37.0°C'de % 48.2 bağıl nemi olan havanın sıcaklığı 41.0°C'ye ve sonra 73.0°C'ye çıkartıldığında, bu farklı sıcaklıklardaki hava akımlarının, kuruma hızı üzerine nasıl bir etkisi olur?

Bunun için önce 37.0°C'deki havanın doymuşluk nemini, daha sonra bundan yararlanarak 37.0°C'de % 48.2 bağıl nemi olan havanın mutlak nemini (H_m) bulalım. Bu mutlak nem, aynı zamanda, 41.0°C'deki ve 73.0°C'deki havanın da mutlak nemleridir.

Bunun için, nem grafiğinde 37.0°C' den yukarı dik çıkılıp doymuşluk eğrisini kestiği D noktasına karşılık gelen doymuşluk nem içeriğinin 0.0415 *kg su/kg kuru hava* olduğu, y ekseninde görülmektedir. Bu durumda, bağıl nemi % 48.2 olan kullanılacak havanın mutlak nemi aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$0.0415 \times (48.2/100) = 0.02 \text{ kgsu/kgkuru havadır.}$$

Nem grafiğinde görüldüğü üzere, mutlak nemi (H_m) 0.0200 *kg su/kg kuru hava* olan 37.0°C'deki havanın (veya bu hava ile kurutmanın) grafikteki yeri C noktası, 41.0°C'dekinin yeri E noktası ve 73.0°C'dekinin yeri de M noktasıdır.

Sabit hızda kuruma sürecinde kuruma hızını veren

$$\frac{dW}{dt} = kA(H_m - H_h)$$

eşitliği göz önüne alındığında, problemde hız üzerine etkin olan parametrenin H_m olduğu ve kuruma hızının ($H_m - H_h$) nin belirlediği görülmektedir.

Sabit hızda kuruma sürecinde kurumakta olan maddenin yüzey sıcaklığı, yaş hazne sıcaklığıdır. Kurumakta olan yaş hazne sıcaklığındaki maddenin mutlak nemi de H_m dir. 37.0°C'deki hava ile kurutma işleminde, yani C noktasının temsil ettiği kurutma işleminde görüldüğü gibi, yaş hazne sıcaklığının 27.9°C olduğu da

grafikte görülmektedir. Buna karşılık olan ve ürünün üstündeki nemin buhar basıncına eşdeğer olan nem içeriği, y ekseninde görüldüğü gibi, 0.0242 *kg su/kg kuru hava*'dir. Bu durumda,

$$(H_m - H_h) = 0.0242 - 0.0200 = 0.0042 \text{ kg su/kg kuru hava'dır.}$$

Aynı mutlak neme sahip 41°C'deki hava ile kurutma işleminde, yani E noktasının temsil ettiği kurutma işleminde ise görüldüğü gibi, yaş hazne sıcaklığının 28.7°C olduğu grafikte görülmektedir. Buna karşılık olan ve ürünün üstündeki nemin buhar basıncına eşdeğer olan nem içeriği, y ekseninde görüldüğü gibi, 0.0255 *kg su/kg kuru hava*'dir. Bu durumda,

$$(H_m - H_h) = 0.0255 - 0.0200 = 0.0055 \text{ kg su/kg kuru hava'dır.}$$

Aynı şekilde, sıcaklık 73.0°C'ye çıkarılınca, grafikte M noktasının temsil ettiği bu kurutma işleminde görüldüğü gibi yaş hazne sıcaklığı, yani ürünün kuruma esnasındaki yüzey sıcaklığı 35.0°C, buna karşılık gelen nem de 0.0368 *kg su/kg kuru hava*'dir. Buradaki nem içeriği farkı ise,

$$H_m - H_h = 0.0368 - 0.0200 = 0.0168 \text{ kg su / kg kuru hava'dır}$$

Kurutucu havanın sıcaklığı 73°C'ye çıkarılınca $H_m - H_h$ farkı, 37°C'dekine göre 0.0168/0.0044=3.82 kat arttı-ğı için kuruma hızı da bu ölçüde artmıştır.

$H_m - H_h$ farkı, 41.0°C' dekine göre ise 0.0168/0.0055= 3.05 kat artmıştır. Bu da kuruma hızının bu ölçüde art-tığını gösterir.

Bağıl nemi 0.0200 olan kurutucu havanın sıcaklığı 37.0°C'den 73.0°C'ye artırıldığında, 36.0°C lik artışa karşın, sabit hızda kuruma süresince ürün üstündeki sıcaklık (yaş hazne sıcaklığı) sadece (35.0°C-27.9°C=) 7.1°C artış göstermektedir. 41.0°C'den 73.0°C'ye 32.0°C artırıldığında ise ürün üstündeki sıcaklık sadece (35.0°C - 28.7°C =) 6.3°C artmıştır.

- 2- Yukarıdaki problemi, Eşitlik 3.35'ten yararlanarak çözün, sonuçları karşılaştırın.
- 3- Yukarıda belirtildiği şekilde kurutma işleminde kullanılan mutlak nemi $0.0200 \text{ kg su/kg kuru hava}$ olan kurutucu havanın 41.0°C 'deki ve 73.0°C 'deki bağıl nemlerini, nem grafiğinden yararlanarak bulun.
- 4- Yazın evlerde kullanılan klima cihazının çalışma prensibini, ısıtma ve soğutma işlevinin mekanizmasını açıklayın.
- 5- Klima cihazından damlayan suyun oluşma mekanizmasını açıklayıp ilaç endüstrisinde bağıl nemi düşürülmüş üretim yerlerinin klimatizasyonu işlemi arasında prensip açısından bir ilişki kurmaya çalışın.
- 6- a) Eşitlik 3.11 ve eşitlik 3.16'yı inceleyip bunları termal iletkenlik olarak eşitlik halinde yazın (Direncin iletkenliğin tersi olduğunu hatırlayın).
b) Bu denklemleri, elektriksel dirençle ve elektriksel iletkenlikle ilişkilendirin (benzerliğini ortaya koyun).
- 7- Şekil 3.19 da süblimasyon eğrisinden yararlanarak, donmuş çözeltinin üzerindeki ve kondansatör üzerindeki buzun buhar basınçlarını gösterin. -25°C 'deki (donmuş çözeltideki) ve -60°C 'deki (kondansatördeki) buzların üzerindeki buhar basıncını araştırıp bulun ve grafik üzerine yazın.
- 8- Clapeyron ve Clausius-Clapeyron denklemlerini gözönüne alıp değişen basınçla suyun donma noktasının ve buz üzerindeki buhar basıncının değişimlerini irdeleyin.
- 9- Basınçla buzun erime noktasının düşme nedenini yorumlayın.
3. McCabe VL, Smith SC, Unit Operations of Chemical Engineering, 3rd ed. McGraw-Hill, 1976, s.269-510.
4. Travers, DN, "Heat Transfer and the Properties of Steam" Pharmaceuticals the Science of Dosage Form Design, (Ed. ME Aulton), Churchill Livingstone, 1990, s. 525-537.
5. Sucker H, "Waermetransport" Pharmazeutische Technologie, (Ed. H Sucker, P Speiser), Georg Thieme Verlag, 1978, s.166-174.
6. Travers DN, "Drying" Pharmaceuticals: The Science of Dosage Form Design, (Ed. ME Aulton), Churchill Livingstone, 1990, s. 629-646.
7. Colaizzi JL, Pittlic WH, "Oral Drug Delivery Systems for Prescription Pharmacy" Pharmaceuticals and Pharmacy Practice, (Ed. GS Banker, RK Chalmers), J.P. Lippincott Company, USA, 1982, s. 213-216.
8. Bauer KH, Frömming, KH, Führer C, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stutgard, 1986, s. 89-101.
9. Rahm H, Stahl PL, "Trocknen" Pharmazeutische Technologie, (Ed. H Sucker, P Speiser), Georg Thieme Verlag, 1978, s.190-202.
10. Mitchell J. Jr, "Determination of water", Standard Methods of Chemical Analysis, (Ed. FJ Welcher), Van Nostrand Comp. Inc. Princeton USA, s. 526-532.
11. Vogel AI, Elementary Practical Organic Chemistry, Part III, Quantitative Organic Analysis, Longman, London, 1971, s. 813-823,
12. Carstensen JT, Zoglio MA, "Tray drying of pharmaceutical wet granulations", J Pharm Sci, 1982, 71, s. 35-39.
13. Sucker H, "Wirbelschichten" Pharmazeutische Technologie, (Ed. H Sucker, P Speiser), Georg Thieme Verlag, 1978, s.133-135.
14. Duschler G, Carius G, Bauer KH, "Single-step granulation": Development of vacuum-based IR drying method (Pilot Scale Results), Drug Dev Ind Pharm, 23, 119-126, 1997.
15. Duschler G, Carius G, Bauer KH, "Single-step granulation method with microwaves": Preliminary studies and pilot scale results, Drug Dev Ind Pharm, 1995, s. 21, 1599-1610.
16. Kiekens F, Cordoba-Diaz, M, Remon JP, "Influence of chopper and mixer speeds and microwave power level during the high-shear granulation process on the final granule characteristics, Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25, s.1289-1293.
17. Jones DM, Fluidized Bed Processing and Drying, Pharm. Eng. March 1991.
18. Külling W, Simon EJ, Fluid-bed Technology Applied to Pharmaceuticals, Pharm Tech March, 1980, s. 79-83.
19. Vemuri, S, "Lyophilization Cycle Development for Interleukin-2", Develop Biol Standard, 1991, 74, s. 341-351.

Kaynaklar

1. Rankel AS, Lieberman HA, Shiffmann RF, "Drying" The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Ed.: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig, Lea and Febiger, 1986, s. 47-65.
2. Moyers CG, Baldwin GW, "Psychrometry, Evaporative Cooling and Solids Drying" Perry's Chemical Engineers' Handbook (Ed.: RH Perry, DW, Green, JO Maloney), McGraw-Hill, New York, 1999, s.12/1-90.