

# Farmasötik Teknolojiye

## Giriş

# TEMEL İŞLEMLER

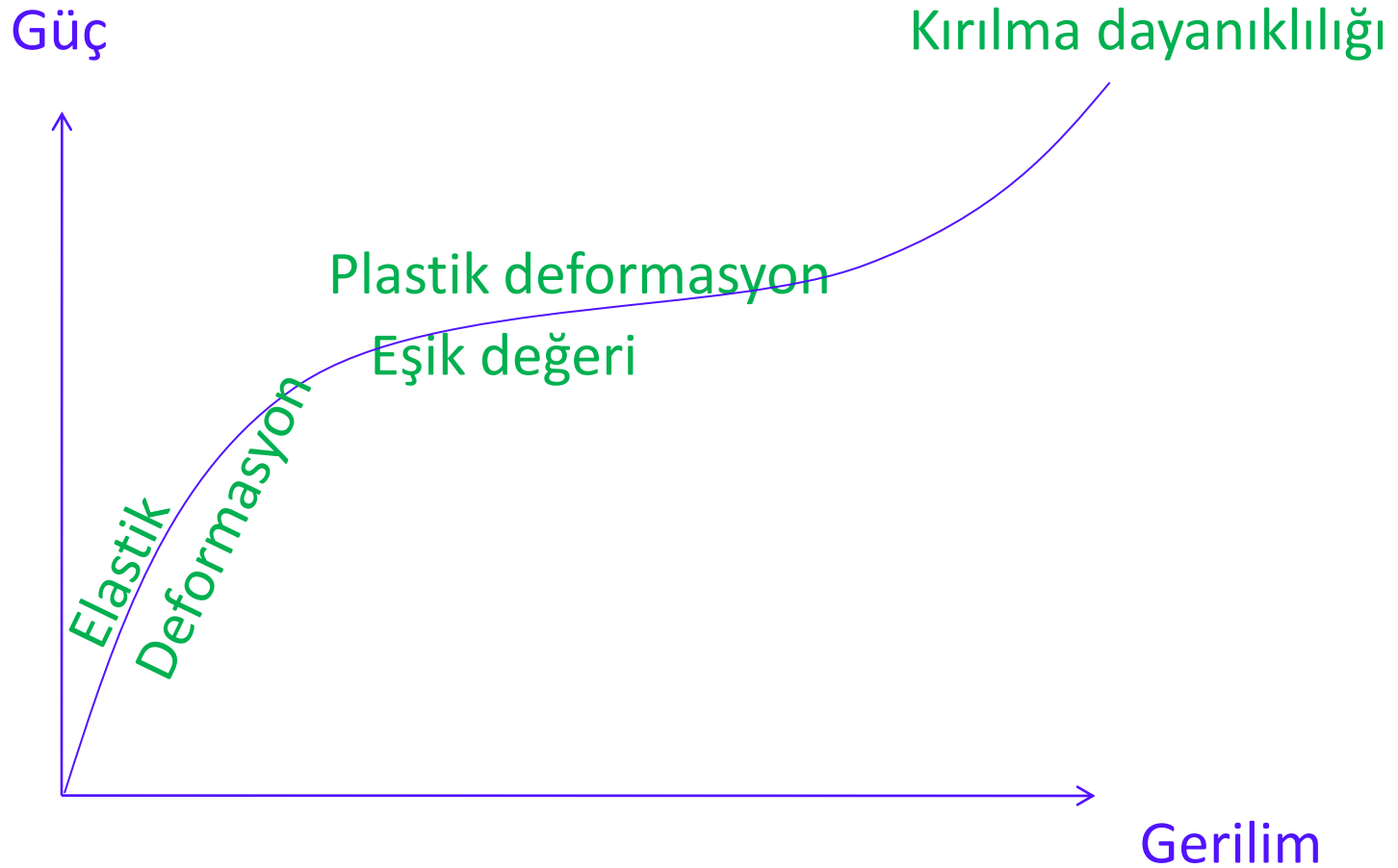
- Öğütme
- Karıştırma
- Kurutma
- Süzme

# ÖĞÜTME

Partikül büyüklüğünü küçültme yöntemidir.

- ✓ Karışabilirliği kolaylaştır
- ✓ Homojen karışımlar hazırlanır,
- ✓ Maddenin kaplayıcı özellikleri artar,
- ✓ Çözünme hızı artar,
- ✓ Görünüşü iyileştirme (krem, merhem vb.),
- ✓ Stabilitayı artırma (emulsiyon, süspansiyon gibi iki fazlı sistemlerde)
- ✓ Parenteral, oftalmik, inhalasyon aerosollerinde partikül büyüklüğü ayarlanır.

# Partiküllerin Kırılma Mekanizmaları



# Partiküllerin Kırılma Mekanizmaları

- ✓ Bir tanecik üzerine yük uygulanırsa tanecik gerilime uğrar elastik şekil değişikliği (deformasyon) meydana gelir.
- ✓ Güç uygulanmaya devam ederse, belli bir noktada doğrusallıktan sapma olur; elastik limit (sınır)
- ✓ Elastik limit üzerinde deformasyon plastiktir.
- ✓ Güç uygulanmaya devam edilirse çatlaklar meydana gelir; kırılma dayanıklılığı.

- ✓ Madde kristal yapıda ise ve üzerinde porlar içermiyorsa, kırılma kristalin yüzeyleri boyunca yarıлма şeklinde meydana gelir.
- ✓ Kristal yapıda bir madde değilse, kırılma gelişmesi güzeldir.

✓ Griffith partikülün kırılması için gerekli gerilim gücünü aşağıdaki gibi ifade etmiştir.

$$T = \sqrt{\frac{Y\epsilon}{C}}$$

T=Gerilme gücü

Y= Young modülü

$\epsilon$ =Duvarın çatlaması için  
gerekli enerji

C= Kırılma için gerekli çatlak  
derinliği

- ✓ Partikül boyutu küçültmede oldukça küçük miktar enerji gerekmektedir.
- ✓ Total enerjinin %2'si

Bu enerji şu yollardan harcanır;

partiküllerin elastik deformasyonu,  
kırılmasız plastik deformasyon,  
kırılmaya neden olan başlangıç çatlak deformasyonu,  
Metal makine kısımlarının deformasyonu,  
partiküller arası sürtünme,  
ısı,  
ses,  
vibrasyon.



Enerji ile partiküllerin boyutları arasındaki ilişkiyi tanımlayan 3 temel yasa vardır ve bir taneciği ufaltmak için uygulanması gereken enerji (E) hesaplanır.

**1) Rittinger Yasası**

**2) Kick Yasası**

**3) Bond Yasası**

# Rittinger Yasası

Partiküllerin boyutunu küçültmek için harcanan enerji öğütme sonucunda oluşan yeni yüzey alanı ile doğru orantılıdır.

- “Energy required (consumed) is proportional to the fresh surface produced (sheared)”.

if  $p=-2$

$$E = C \left( \frac{1}{L_2} - \frac{1}{L_1} \right)$$

$$C = K_R f_c$$

$f_c$  is the crushing strength of the material

energy required for size reduction is directly proportional to the increase in surface

- More applicable to fine powders.

# Kick Yasası

Partikülleri küçültmek için gerekli enerji öğütülmemiş partiküllerin çapının öğütülmüş partiküllerin çapına oranı ile ilişkilidir.

- “Energy necessary for crushing material is proportional to the logarithm of the ratio between initial and final diameters”.

if  $p = -1$

$$E = C \ln \frac{L_1}{L_2}$$

$$C = K_k f_c, \quad \text{It is the crushing strength of the material}$$

$$E = K_K f_c \ln \frac{L_1}{L_2}$$

energy required to crush a given amount of material from 50 mm to 25mm in size is same as that required to reduce 12 mm to 6mm

- More closely relates to the energy required to effect elastic deformation before fracture occurs and more accurate than Rittinger's law.

# Bond Yasası

Partiküllerin küçültülmesi için gerekli enerji ürünün partikül çapının karekökü ile ters orantılıdır.

- **Bond's Law:** - (Intermediate between Rittinger's & Kick's law)
- *"The useful work is directly proportional to the new surface area, & since the crack length is proportional to the square root of the new surface area produced, the useful energy or work is inversely proportional to the square root of the product diameter minus the feed diameter".*

if  $p = \frac{1}{2}$

$$E = 2C \left( \frac{1}{L_2^{1/2}} - \frac{1}{L_1^{1/2}} \right)$$
$$= 2C \sqrt{\left( \frac{1}{L_2} \right) \left( 1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right)}$$

where:

$$q = \frac{L_1}{L_2}$$

$C = 5E_i$

$$E = E_i \sqrt{\left( \frac{100}{L_2} \right) \left( 1 - \frac{1}{q^{1/2}} \right)}$$

Bu eşitliklerle gerekli enerji hakkında bilgi edinilir, ancak alet performansını tespit edebilmek için 'çalışma indisi' ile hesap yapılır.

**Çalışma indisi ( $E_i$ ):** belli ağırlıkta ve sonsuz partikül büyüklüğündeki materyalin %80'inin 100  $\mu\text{m}$  lik bir elekten geçecek şekilde öğütülmesi için gerekli enerjidir

# **TOZ ETME METOTLARI**

A- Öğütme

- El Aletleri ile
- Mekanik Yollarla

B- Püskürtme ile

C- Ultrasonik Dalga ile

# A- ÖĞÜTME

## El aletleri ile partikül küçültme

Spatül en basit alettir.

Laboratuvar ve Eczanede majistral ilaç hazırlanmasında öğütme, havan içinde sürtme/ezme ile yapılır.



## Mekanik yollar ile partikül küçültme

Büyük boyuttaki öğütme işlemlerinde farklı prensiplerle çalışan değirmenler kullanılır

# El ile yapılan öğütme yöntemleri ve kullanılan aletler

- 1) Triturasyon (Ezerek öğütme)
- 2) Bir çözücü yardımı ile öğütme
- 3) Levigasyon(non-solvan aracılığıyla öğütme)



## 1) Triturasyon (Ezerek öğütme)

Partiküllerin bir havan içerisinde havan eli yardımı ile ezilerek küçültülmesi

Cam, porselen, agat, demir, tunç, çelik, piring

Cam havan; İyot, metilen mavisi, potasyum permanganat gibi renkli ve oksidan maddeler

Porselen havan; Yüzeyin pütürlü olmasından dolayı daha kolay ve iyi öğütme yapılır



## 2) Bir çözücü yardımı ile öğütme

Öğütülmesi zor olan yapışkan özellikli maddeler öğütülür.

Az miktarda alkol veya uçucu çözücü kullanılarak madde öğütülür(iyot kristalleri-eter)



### 3) Levigasyon(non-solvan aracılığıyla öğütme)

- ✓ Öğütülecek maddeyi çözmeyen bir bileşik ile maddenin patı hazırlanır.
- ✓ Havanda ezilerek öğütülür
- ✓ (Dermatolojik ve oftalmik pomat veya süspansiyon hazırlanması)

**Spatül:** Havanın kenarında toplanmış olan materyali havanın ortasına toplamak için kullanılır.

# **Mekanik yollar ile partikül küçültülmesinde Kullanılan Aletler (Öğütücüler)**

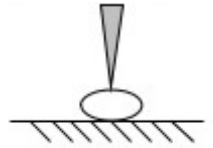
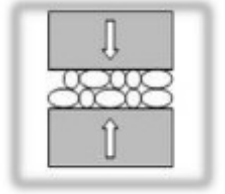
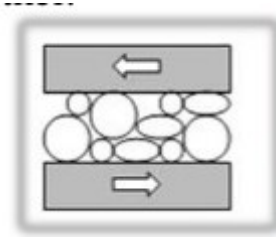
1. Birim zamanda öğütülen miktara göre  
(az / büyük miktarda)
2. Öğütme sonucu partikül büyüklüğüne göre  
Kaba eziciler..... 5-50 mm (Dönen, çekiçli, zar ezici)  
İnce eziciler..... 0.1-5 mm (Kenardan akışlı değ.,  
konik kırıcılar)  
Değirmenler..... 0.1 mm

# DEĞİRMENLER

- ✓ Kaba öğütme yapanlar
  - ✓ Orta derecede öğütme yapanlar  
(dönen bıçaklı, diskli, çekiçli değ., silindir değirmenler)
  - ✓ İnce öğütme yapanlar  
(bilyalı, çekiçli, dağıtıcı, dövücü, jet, koloit, sıvı enerji değirmenleri)
- Orta ve ince büyüklükte öğüten değirmenler üç temel prensibe göre çalışır*
1. Sürtünerek aşındıranlar
  2. Basınç ile toz edenler
  3. Vurmalı değirmenler  
(çarpma ve vurma ile toz eder)
  4. Kesme

# DEĞİRMENLER

1. Sürtünerek aşındıranlar: İki yüzeyin birbirine sürtünmesi sırasında aradaki partiküller aşınır (ipliksi, fibröz materyel)
2. Basınç ile toz edenler: Madde dönen silindirler arasında sıkıştırılarak ve ezilerek toz edilir.
3. Vurmalı değirmenler (çarpma ve vurma ile toz eder): madde çarpma sonucu çeperlere vurarak ufalanır.
4. Kesmeli değirmenler: madde bıçak veya diskler yardımı ile kesilerek parçalanır.



|                                                                                                                                         | <i>Method</i>                 | <i>Common example</i>                                                                                                                | <i>Approx. particle size<br/>(<math>\mu m</math>)</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|  Approx.<br>increase in<br>fineness of<br>the product | <b>Cutting</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scissors</li> <li>• Shears</li> <li>• Guillotine</li> <li>• Cutter mill</li> </ul>          | 100 – 80,000                                          |
|                                                                                                                                         | <b>Compression</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pestle – Mortar</li> <li>• Nutcrackers</li> <li>• Roller mill</li> </ul>                    | 50 – 10,000                                           |
|                                                                                                                                         | <b>Impact</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hammer mill</li> <li>• Disintegrator</li> </ul>                                             | 50 – 8,000                                            |
|                                                                                                                                         | <b>Attrition</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pestle – Mortar</li> <li>• File</li> <li>• Roller mill</li> <li>• Colloidal mill</li> </ul> | 1 – 50                                                |
|                                                                                                                                         | <b>Impact &amp; attrition</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ball mill</li> <li>• Fluid-energy mill</li> </ul>                                           | 1 – 2000                                              |

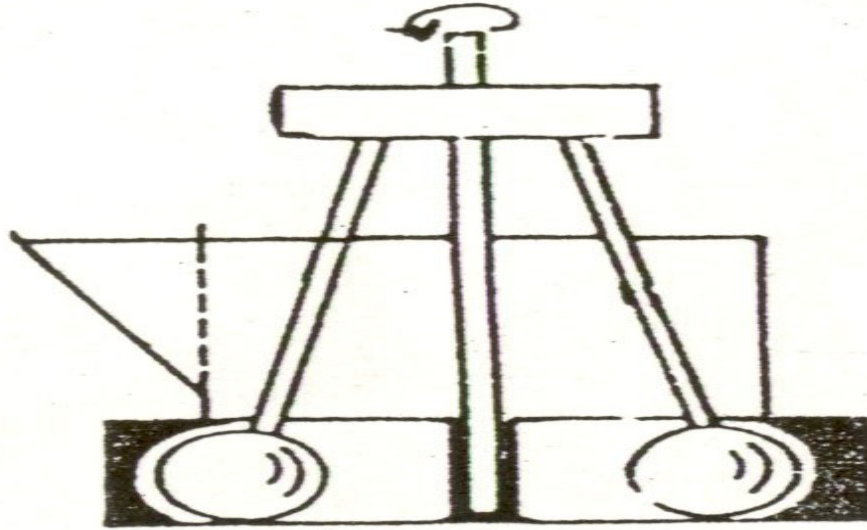
## Değirmenler

Temel olarak üç parçadan oluşurlar.

- 1) Besleme hunisi
- 2) Öğütme mekanizmasını içeren bölüm rotor ve stator denilen dönen ve sabit iki ayrı kısımdan oluşur
- 3) Boşaltma hunisi



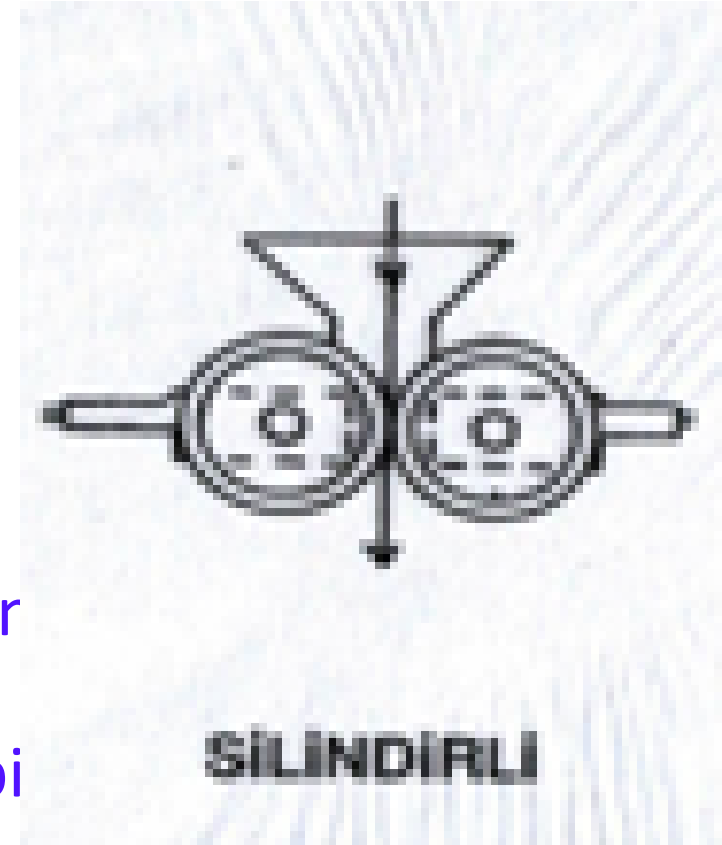
# 1- Santrifüjlü değirmen



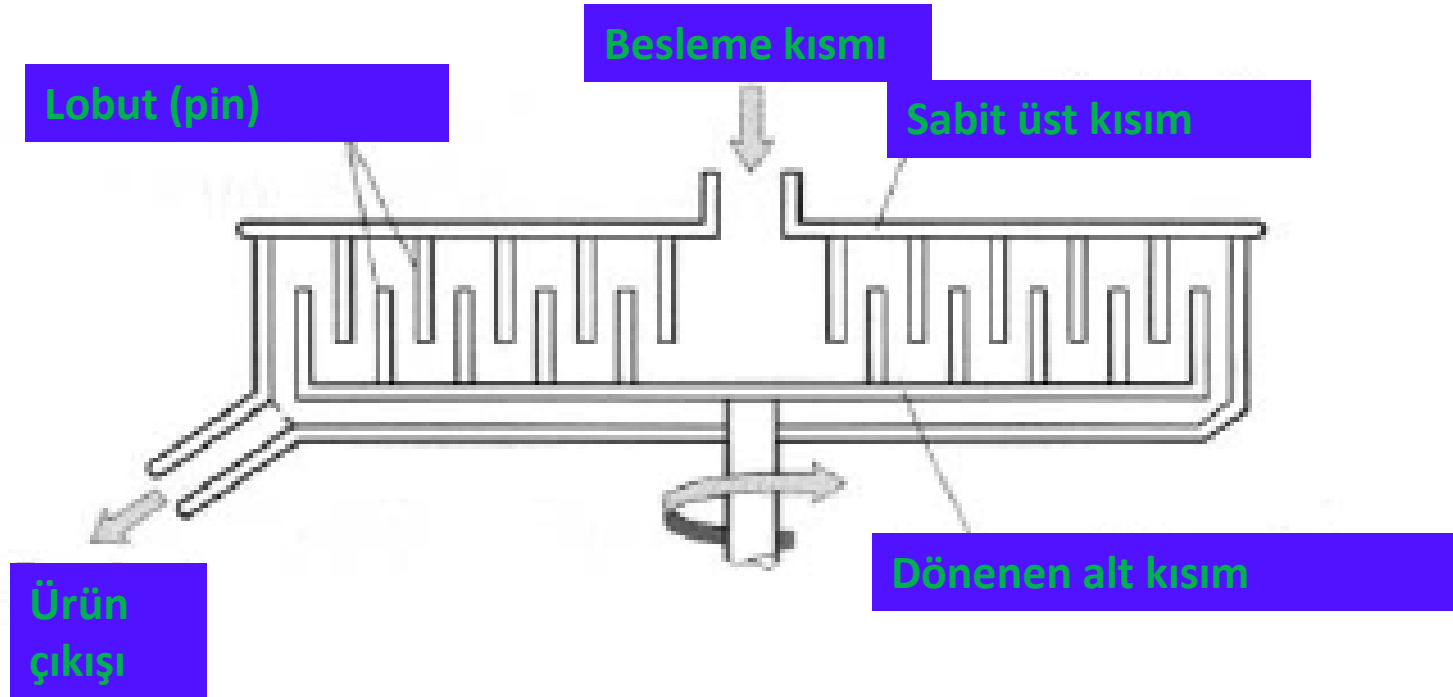
**Santrifüjlü Değirmen**

## 2- Silindirli değirmenler

- ✓ Sıkıştırma ve kaydırma etkisi ile partikül boyutunu küçültülür
- ✓ 2-5 tane farklı hızda dönen silindirlerden oluşur
- ✓ En yaygın kullanılanı üç silindirli olanıdır
- ✓ Merhem ve kremler hazırlandıktan sonra bu değirmenlerden geçirilerek inceltir ve pürüzsüz bir görünüm kazandırılır
- ✓ Silindirler arası açıklık partikül boyutunu kontrol etmek için ayarlanabilir



### 3. Dövücü Değirmenler (Pin Mill) ve Dağıtıcı (Dezentegratör)



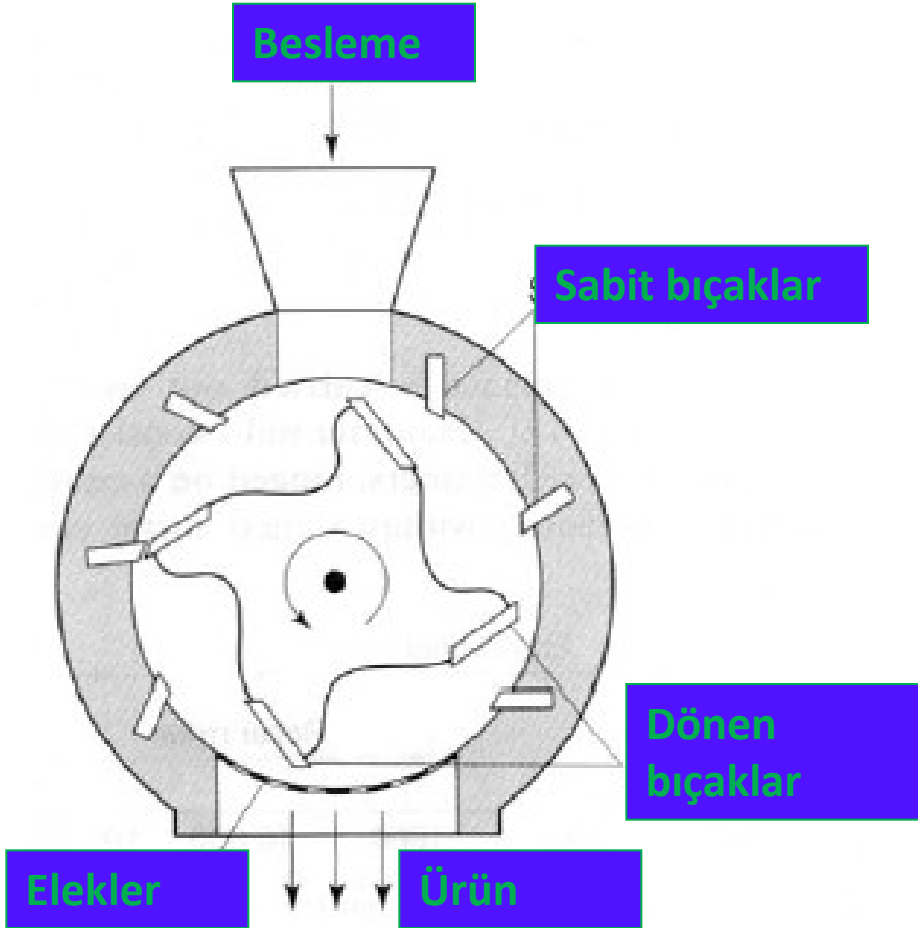
## Dövücü değirmenler

Dağıtıcı değirmenlere benzer, tek farkı disklerden birinin sabit olmasıdır.

Özellikle bitkisel drogların  
parçalanmasında kullanılır.

**Dağıtıcı değirmenler:** Dövme prensibi ile çalışır, aksi yönde dönen ve hareketli iki disk üzerinde vurucu kısımlar vardır.

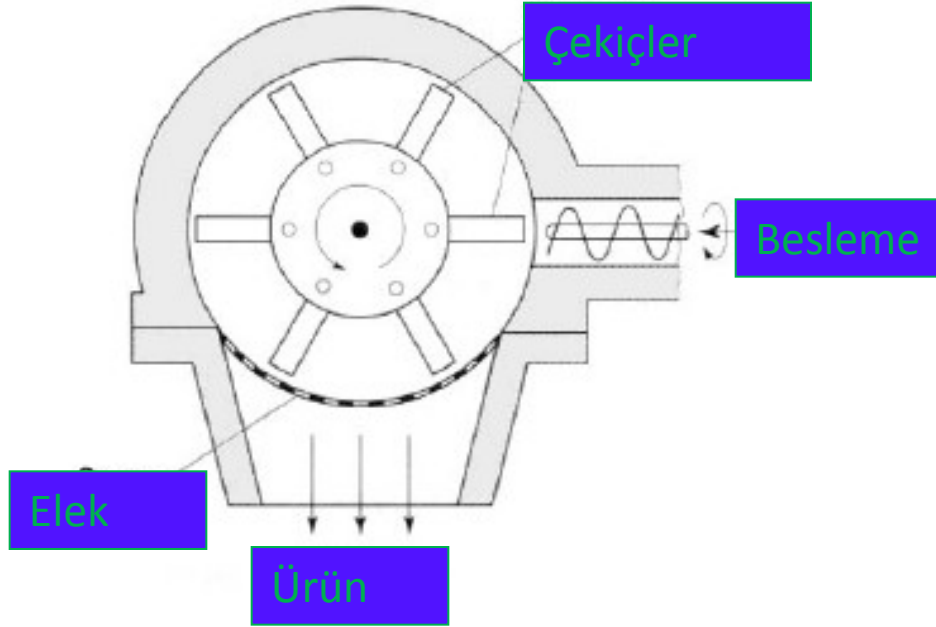
## 4. Kesici değirmen



Sert, fibröz materyeller, hayvansal ve bitkisel droglar için uygun, kırılğan materyeller için uygun değildir

Bir rotor üzerinde 200-8000/dk devir yapabilen 2-12 bıçak ile partiküller öğütülür.

## 5- Çekiçli değirmenler (Fitzpatrick değirmeni )

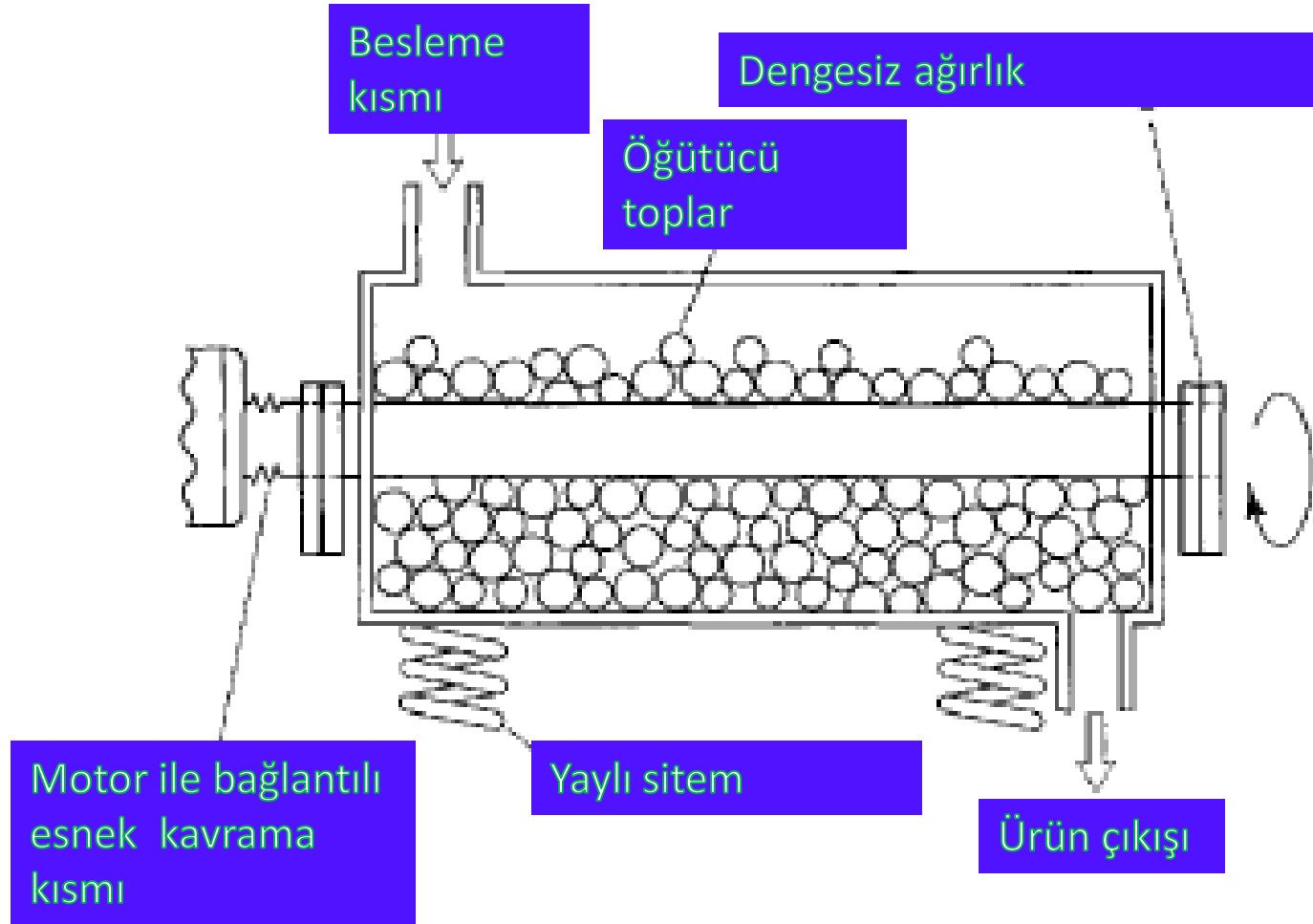


- ✓ Çarpma ve vurma ile öğütür.
- ✓ Yüksek devirle dönen bir mil (10.000 rpm) üzerinde sabit veya hareketli bıçaklar var, çekiç kısmı ile etrafında tozların sıkışmasını sağlayan plakalar var.
- ✓ Dönerken santrifüj kuvveti ile kenarlara savrulan partiküller bu plakalara çarparak tekrar küçülür, öğütülen partiküller altta bulunan elekten toplanır.
- ✓ Bıçak ve elek değişikliği ile istenen nitelikte öğütülmüş toz elde edilir.

## 6- Bilyalı değirmenler

- ✓Yapı: porselen, cam, metal
- ✓Bilyalar: cam, porselen, paslanmaz çelik / çakmak taşı
- ✓Öğütülecek madde bilyaların çarpması ile ince toz halde öğütülür.
- ✓Sıkıştırma ve sürterek parçalama ile toz ederler
- ✓ %30-50 doluluk olmalı



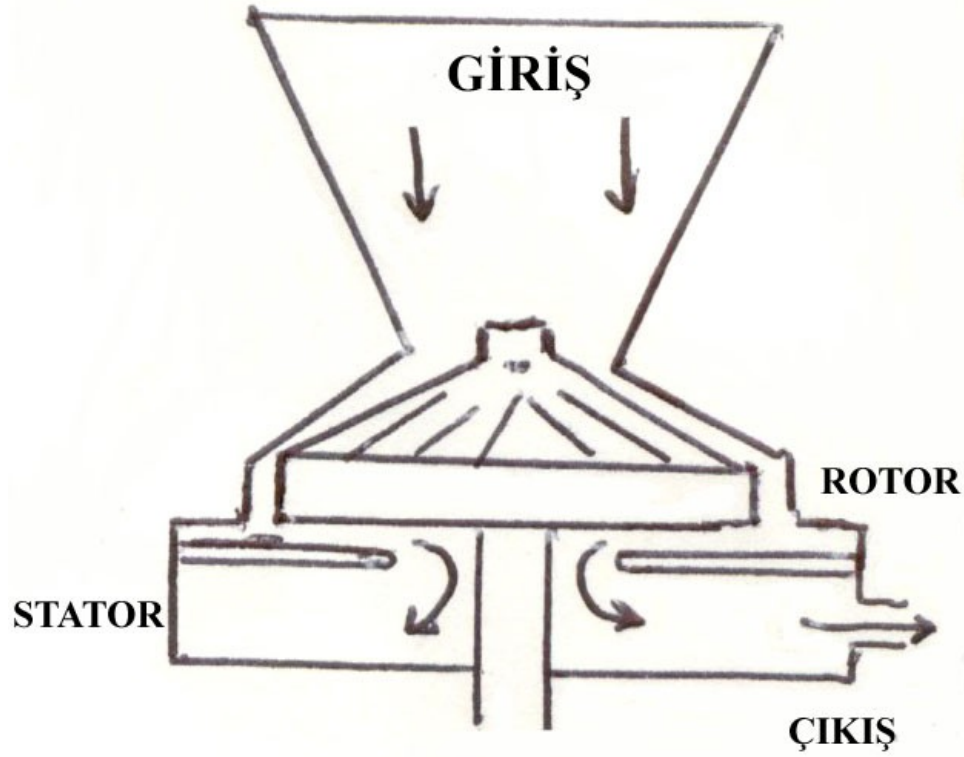




# Toplu bilyalı veya küreli değirmenler

- ✓ Bir tarafı kapalı, diğer tarafı kapaklı silindir şeklinde, bir eksene bağlı dönerken içindeki bilyalar ile ezerek toz eder.
- ✓ Top boyutu küçültülerek daha ince tozlar elde edilebilir, ancak öğütme süresi uzar.
- ✓ Kapalı sistemdir. Sterilize edilebilir ve steril maddeler bu değirmenlerde toz edilebilir.
- ✓ Dönme hızı, doluluk oranı ve bilya büyüklüğü; öğütme süresi ve verimi etkileyen parametrelerdir

## 7- Koloit değirmenler

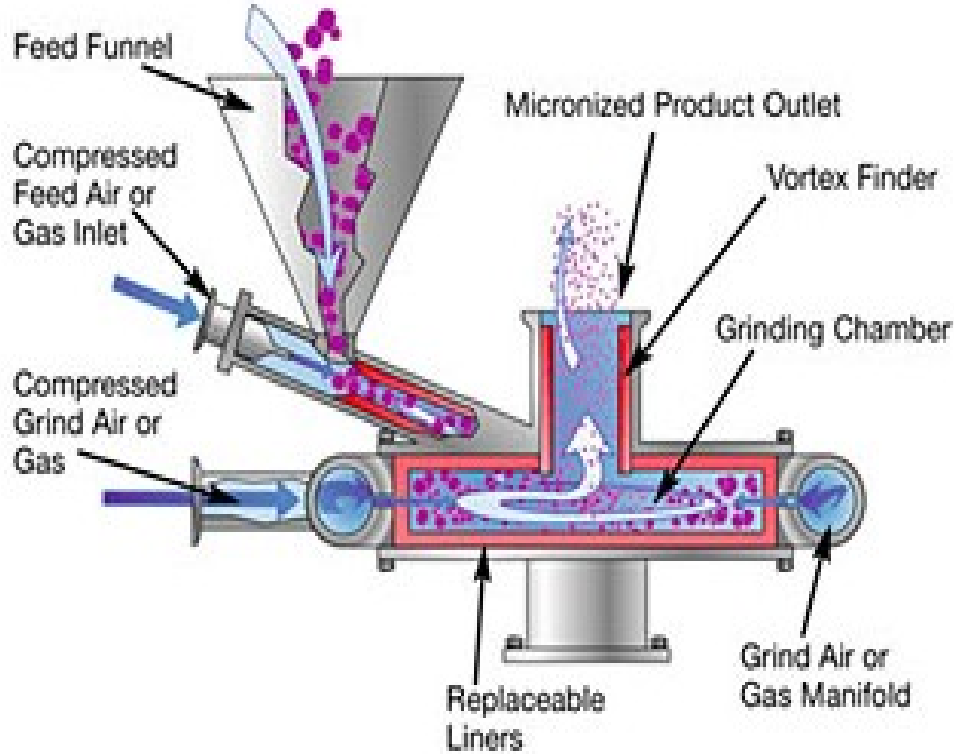


KOLLOİD DEĞİRMENİ

## Koloit değirmenler

- Islak öğütme yapar. Yüksek hızda dönen (20.000rpm) bir rotor ile etrafında stator adı verilen sabit yatak kısmından meydana gelir. İki kısım arasındaki açıklık  $25\mu\text{m}$  dir.
- Bu aradan geçen preparat sıvı üzerinde oluşan kayma kuvvetine bağlı olarak partikül ve damlacıklara küçülür.
- Süspansiyon ve emülsiyon gibi sıvı preparatlar için uygundur.
- İşlem sırasında ısı yükselir, soğutma sistemi ile birlikte kullanılır.

## 8- Hava akımlı değirmenler (Jet değirmenler)



Toz madde  $1\mu\text{m}$  nin altına kadar öğütülebilir, yüksek hızda partiküllerin birbirine çarpması ile öğütür. Sıkıştırılmış hava kullanılır. Isı kullanılmaz, Antibiyotik gibi ısıya hassas maddelerin öğütülmesinde kullanılır

|                                      | Sertlik                                                | Yapışkan           | Aşındırıcı                         | Kırılğan                                    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>İnce toz (&lt;50µm)</b>           |                                                        |                    |                                    |                                             |
| 1-3 (Yumuşak)                        | Bilyeli, vibrasyon(sıvı nitrojen altında)              | Bilyeli, vibrasyon |                                    | Bilyeli, vibrasyon, milli, akışkan enerji   |
| 3-5 (Orta)                           | Bilyalı, vibrasyon                                     |                    |                                    |                                             |
| 5-10(sert)                           | Bilyalı, Vibrasyon, akışkan enerji                     |                    | Bilyalı, vibrasyon, akışkan enerji |                                             |
| <b>Kaba toz ürün(50-1000µm)</b>      |                                                        |                    |                                    |                                             |
| 1-3 (Yumuşak)                        | Bilyalı,silindir,milli, Çekiçli(sıvı nitrojen altında) | Bilyeli, milli     |                                    | Bilyeli, silindir,milli, çekiçli, vibrasyon |
| 3-5 (Orta)                           | Bilyalı, silindir, milli,çekiçli, vibrasyon, kesici    |                    |                                    | Bilyeli, silindir,milli, vibrasyon çekiçli  |
| 5-10(sert)                           | Bilyalı, vibrasyon                                     |                    | Bilyalı, vibrasyon, silindir       |                                             |
| <b>Çok kaba toz ürün(&gt;1000µm)</b> |                                                        |                    |                                    |                                             |
| 1-3 (Yumuşak)                        | kesici                                                 | Silindir,çekiçli   |                                    | Silindir,çekiçli                            |
| 3-5 (Orta)                           | Silindir,çekiçli                                       |                    |                                    | Silindir,çekiçli                            |
| 5-10(sert)                           | Silindir                                               |                    | Silindir                           |                                             |

## Çeşitli değirmenlerin türleri ve genel özellikleri

| Değirmenin türü | Yaptığı iş          | Ürün boyutu              | Kullanım amacı                                 | Kullanılmadığı durumlar              |
|-----------------|---------------------|--------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Kesici          | kesme               | 20-80 mesh               | Bitkisel ve hayvansal kaynaklı droglar         | Ufalanan materyal                    |
| Döner           | Aşındırma ve çarpma | 20-200 mesh              | Aşınmış materyalin ince öğütmesi               | Yumuşak materyal                     |
| Çekiçli, dönen  | çarpma              | 4-325 mesh               | Hemen hemen bütün droglar                      | Aşınmış materyal                     |
| Aşındırıcılar   | Basınç aşındırma    | 20-200mesh<br>20-200mesh | Yumuşak materyal<br>yumuşak ve fibröz materyal | Aşınmış materyal<br>Aşınmış materyal |
| Akışkan-enerji  | Aşındırma ve çarpma | 1-30 µm                  | Orta sertlikte ve kırılğan materyal            | Yumuşak ve yapışkan materyal         |

## B- PÜSKÜRTEREK KURUTMA

Öğütülecek madde çözelti halde sıcak gaz akımında çok ufak damlacıklar halinde dağıtılır ve kurutma sonucu ufak partiküller oluşur. Bu partiküller gaz akımı ve yerçekimi etkisi ile toplama sistemine taşınır.



## C- ULTRASONİK DALGA

Doymuş çözeltilerde temperatur / çözücü değiştirilerek kristalizasyon yapılırken, sisteme uygulanan ultrasonik enerji kristalleri ufaltır.





# Öğütmeyi etkileyen faktörler

## Maddeye ait özellikler

- ✓ Fiziksel özellikler;  
(**sert**, **yumuşak**, **fibroz**, **higroskopik** )
- ✓ Maddenin nem içeriği;  
Ortamda % 5 nem varsa öğütmede **yapışkan** bir kitle oluşur. Nem işlemi zorlaştırır.
- ✓ Öğütme sırasında ısı oluşumu;
- ✓ E.D. düşük maddeler ve ısıya duyarlı maddeler için risk (timol, kafur, stearik asit),
- ✓ Başlangıç materyalinin boyutu.

## Değirmene ait özellikler

- ✓ Partikülün şekli;  
çarpmalı / vurmali değirmenler ile şekilsiz, köşeli, akıcılığı iyi olmayan partiküller, sürtme ile toz eden aletler ile akıcı küresel partiküller elde edilebilir.
- ✓ Çapraz kontaminasyon olasılığına karşı kolayca parçalarına ayrılabilmesi
- ✓ Basit,ekonomik olmalı,tozsuz öğütmeli

# **Toz etme işlemini etkileyen faktörler**

## **1- Toz edilecek maddeye ait özellikler**

a- Maddenin fiziksel yapısı

b- Nem miktarı

c- Alev alma özelliği

d- Erime noktası

e- Isıya dayanıklılığı

## **2- İşleme ait özellikler**

Kapasite, Hijyen, işlem hızı, toz edilmiş maddenin parçacık spesifikasyonu

## **3- Uygulamada kullanılan yardımcı aletler**

Hava emişi, toz kollektörü, ısı kontrolü vb

# KARIŞTIRMA

Tozların ya da çözücülerin birbiriyle mümkün olduğu kadar iyice ve tam olana kadar birbirinin içinde dağıtılması işlemine **kariştirma** denir.

## Amaç;

- ✓ Birbiriyle karışabilen iki veya daha fazla sayıda sıvı ya da toz maddelerin karıştırılması
- ✓ Bir sıvı içinde çözünmeyen partiküllerin(süspansiyon gibi) karıştırılması
- ✓ Emülsiyon, süspansiyon, sıvı, merhem gibi taşıyıcı içinde partiküllerin dağıtılmasıdır.

# Karıştırma tipleri

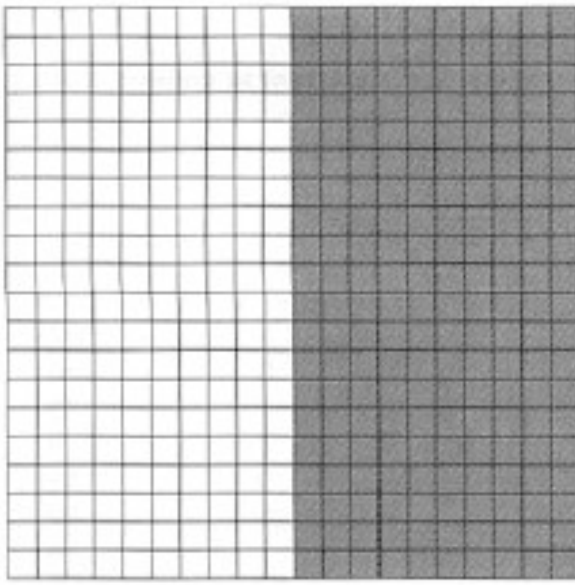
- 1) **Pozitif karıştırma:** Karışımın hazırlanmasında dışarıdan bir enerji (karıştırma) gerektirmeyen, birbiriyle kolayca karışan sıvılar, gazlar ve buharlar difüzyon yoluyla anında karışırlar.
- 2) **Negatif karıştırma:** Sıvı içersinde çözünmeyen ve karıştırma işlemi durduğunda sıvının dibine çöken katı partiküllerin sıvı içinde karıştırılması işlemi.
- 3) **Nötral karıştırma:** Bu tarz karıştırma statik özellikleri nedeniyle kendiliğinden karışmaya meğili olmayan veya bir kez karıştırıldıktan sonra kendiliğinden ayrılırlar. (Tozlar, patlar, merhemler)

# Farmasötik teknolojide uygulanan karıştırma işlemleri

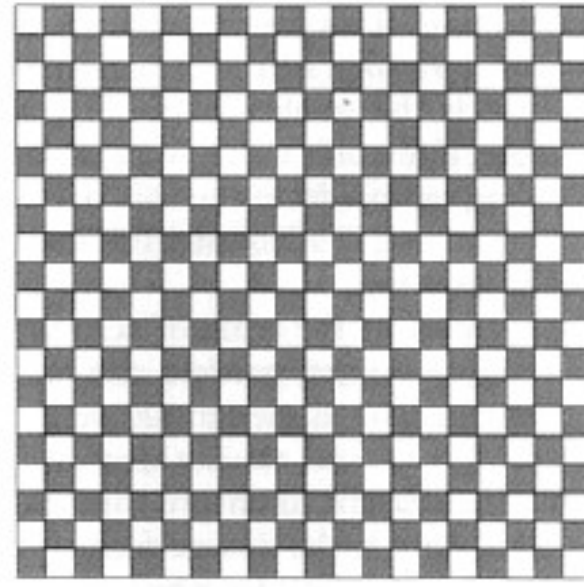
1. Sıvıların birbirleri içinde karıştırılması  
( çözeltiler, emülsiyonlar)
2. Bir katının sıvı içinde karıştırılması  
( gerçek çözeltiler, koloidal çözeltiler,  
süspansiyonlar, yaş granülasyon oluşumu)
3. Tozların birbirleri ile karıştırılması ( tablet ve  
kapsüller)
4. Yarı katıların karıştırılması ( krem, merhem, pat  
ve supozituarlar)

# Tozların karıştırılması

- ✓ Katı dozaj şekilleri ( tablet, kapsül) hazırlanırken tozların birbiri ile homojen olarak karıştırılması yani toz karışımının tektür olması gerekir. Etkin madde toz kütlesi içinde öyle dağılmalıdır ki basılacak tablet / hazırlanacak kapsül içinde eşit miktarda olmalıdır.
- ✓ İdeal bir karıştırmada birinci maddenin her bir partikülü ikinci maddenin her bir partikülü ile yanyana gelmelidir (dama taşı) (pratikte eldesi imkansız)
- ✓ Pratikte elde edilebilecek tektür karışım rastgele karışımdır.
- ✓ Rastgele karışım şeklinde hazırlanmış bir toz karışımının standart sapma değeri bu şekilde hazırlanmamış diğer toz kümesinin standart sapma değerinden her zaman küçüktür.

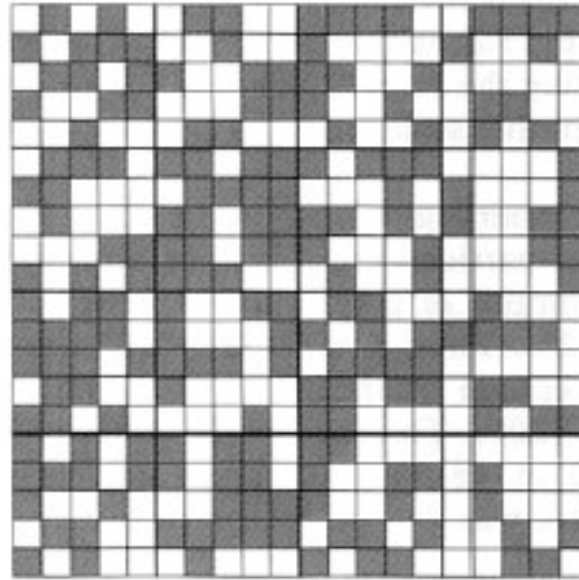


İki ayrı karışmamış toz  
kütlesi



İdeal olarak karışmış  
toz kümesi

(b)



Rastgele (random) olarak karışmış toz  
kümesi

- Eşit miktarda
- Aynı büyüklük ve dansisitede
- partiküllerden oluşan
- Farklı renkte 2 toz

- ✓ Tablet ve kapsül üretiminde kullanılacak toz karışımı tektür şekilde karıştırmak çok önemlidir.
- ✓ Etkin madde toz içinde homojen dağılmalıdır.
- ✓ İki farklı toz kütlesinin en iyi karışım şekli **rastgele karışımdır.**
- ✓ Rastgele karışım şeklinde hazırlanmış bir toz karışımından örnekler alınır, bu örnekler arasında farklılıkları tespit etmek için **standart sapma** hesaplanır.

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

S=Standart sapma

X= Miktarı az olan toz kümelerinin  
ayrı ayrı partikül sayıları

Xort=Miktarı az olan toz kümelerinin  
ayrı ayrı partikül sayılarının ortalaması

N=Karışımdan alınan örnek adedi



## Karıştırma İndisi:

Karıştırma işleminin ne ölçüde rastgele bir karışım olduğunu anlamak için karıştırma indisi (M) denen bir değer kullanılır.

$$M = \frac{S_r}{S}$$

$S_r$ = rastgele karıştırılmış bir karışımın standart sapma değeri  
 $S$ = Kısmen karışmış bir karışımın standart sapma değeri

- ✓  $S_r \leq S$  olacağından
- ✓ M değeri  $0 < M \leq 1$  arasında olur.

# Tozların karıştırılmasında etkili kuvvetler;

**Elektrostatik kuvvetler:** Elektrostatik kuvvetle yüklü parçacık diğeri üzerine girişim yapar

**London-Van der Waals kuvvetleri:** Partiküllerin atom merkezleri arasındaki mesafe ve  $\text{cm}^3$  deki atom sayısı ile bağlantılıdır

**Hidrojen bağları:** Hidrojen elektronegatif bir atom ile dipol bağı yapar ve elektronegatif merkezle girişim olur

# Tozların karıştırma mekanizmaları

*Taşınma ile (konvektif ) karıştırma:* Alt üst ederek veya kürek / kanatların yardımı ile tozların bir yerden diğer yere taşınmasıdır. Madde sistemin diğer kısmına taşınır.

*Kayarak karıştırma:* Toz kütlesi içindeki kuvvetlerin etkisi ile oluşan kayma düzlemleri tabakaları birbirleri üzerinden kaydırır ve bir akış oluşur, tabakalar gittikçe incelir ve tozlar birbirleri içinde kayarak karışırlar.

*Difüzyon ile karıştırma:* Partiküllerin rastgele veya tesadüfi hareketlerine bağlı olarak karışımın içinde bir yerden başka bir yere taşınmaları olayıdır, Aynı zamanda kayma ile karıştırma grubuna girer.

- ✓Toz kütlelerinin karışımlarında her zaman birden fazla mekanizma vardır.
- ✓Toz kütlesi ne kadar akıcı ise karışabilirliği o kadar fazladır.
- ✓Ayrıca karışma sırasında partiküllerin kazanacağı elektrik yükü de karışmada etkilidir.
- ✓Toz kütlesinin yüklenmesini önlemek için yüzey aktif madde ilavesi gibi önlemler alınabilir.
- ✓Toz kütlesinin iyi karışmasını sağlamak için uzun süre karıştırılması gerekir.
- ✓İşlem sırasında karışımın kütlesinden belirli aralıklar ile örnek alınması gerekir.

# **Tozların karıştırılmasında kullanılan aletler**

## **1)El aletleri:**

Küçük çapta ve eczanede: havan - havan eli , spatül ve turbula

## **2)Endüstride kullanılan toz karıştırıcılar:**

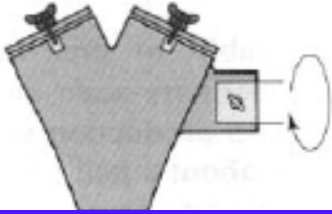
1)Tumbling karıştırıcılar

2)Yüksek hızlı karıştırıcı granülatör

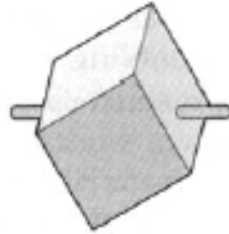
3)Akışkan yataklı karıştırıcı

4)Ajitatör karıştırıcılar

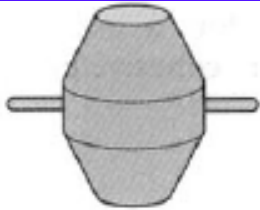
# TUMBLING KARIŞTIRICILAR



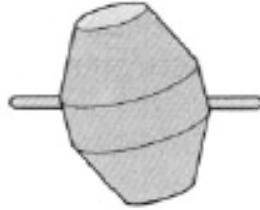
V tipi karıştırıcı  
30devir/dk



Kübik karıştırıcı (20devir/dk)



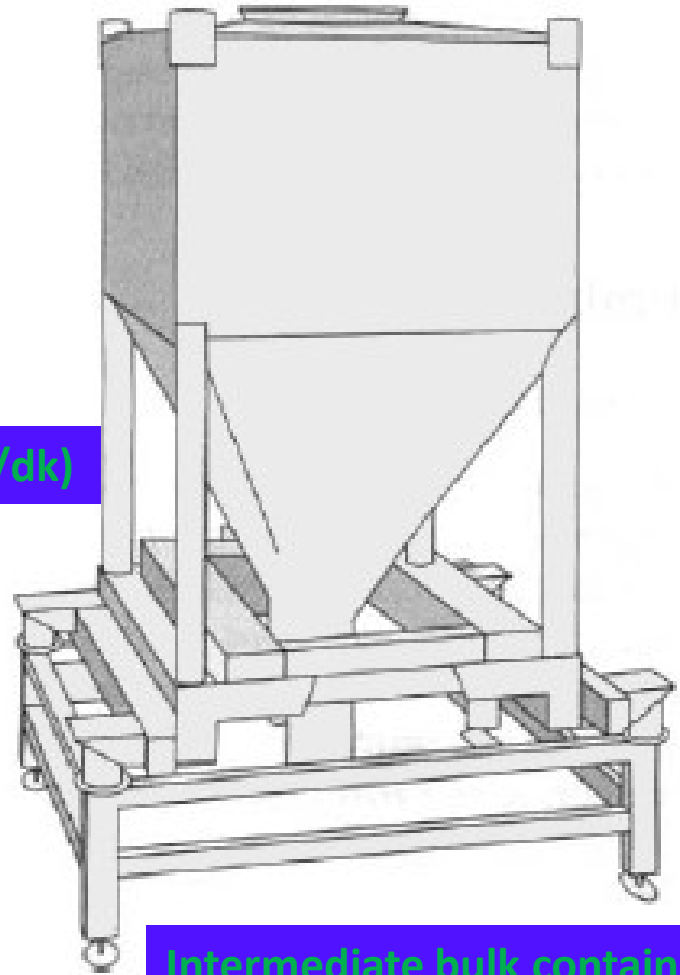
Çift koni karıştırıcı  
15devir/dk)



Oblik karıştırıcı



Çift katmanlı V Karıştırıcı  
(çalkalayıcı çubuklu)

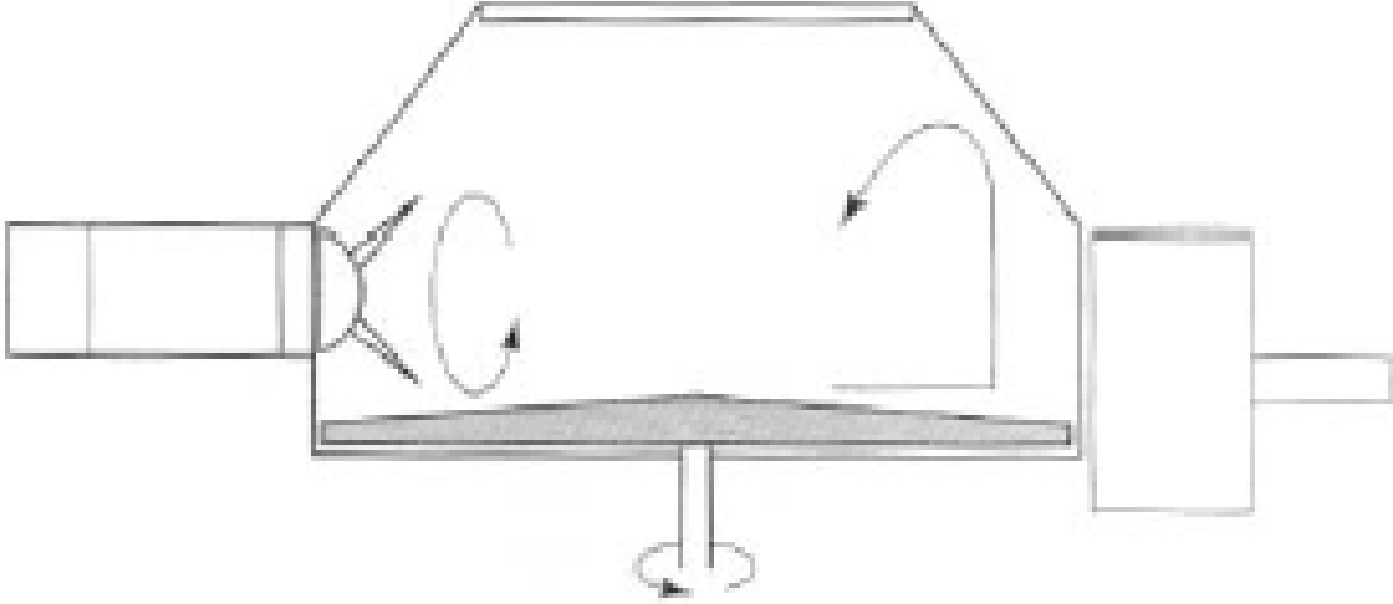


Intermediate bulk containers  
(IBCs)

- ✓ Karıştırıcı kap tablet veya kapsül makinasının hunisini doldurur.
- ✓ Şu anda çok kullanılan cihazdır.

- ✓Tumble yatağı büyüdüğünde partiküller yer çekimi kuvvetinin altında kalır ve difusif karışım elde edilir.
- ✓Yüksek dönme hızı santrfüj kuvvetleri ile partiküllerin karıştırıcının duvarlarına yapışmasına neden olur.
- ✓ Düşük karıştırma hızı ise yeterli olmayan yatak genişliğine neden olur tam karışma olmaz.

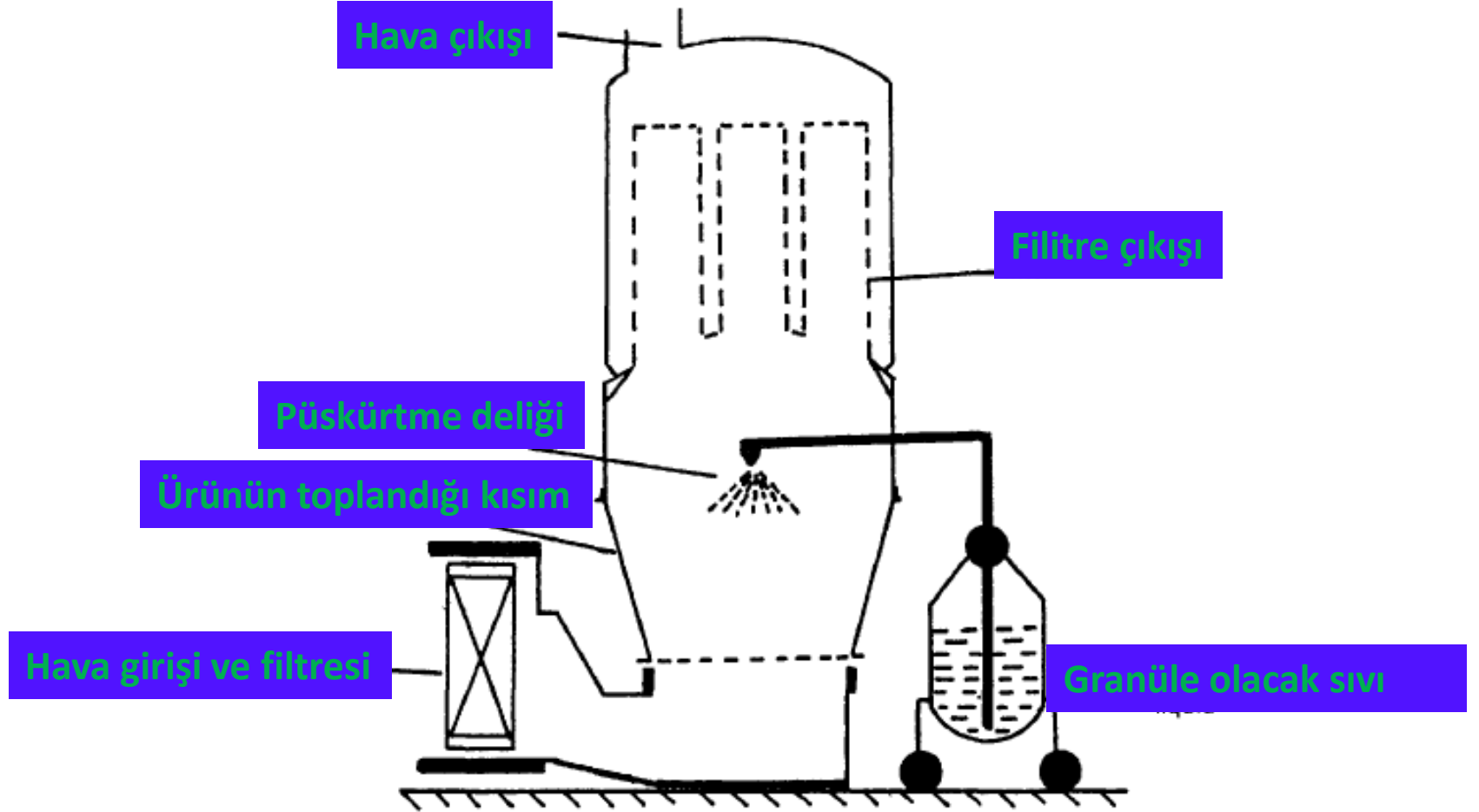
## YÜKSEK HIZLI KARIŞTIRICI GRANÜLATÖR



Cihazın alt kısmına yerleştirilmiş bıçaklı pervane hızlı bir dönme sağlar  
Tozları karıştırıcının duvarlarına santrifüj kuvveti ile fırlatır  
Difüsif bir karışım elde edilir.



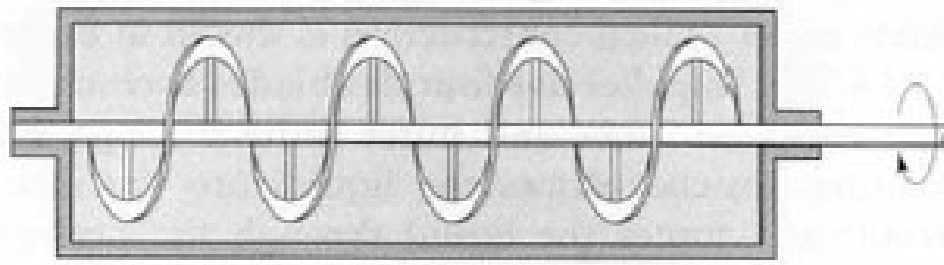
# AKIŞKAN YATAKLI KARIŞTIRICI



Granülasyon öncesi tozları karıştırmada kullanılır

# AJİTATÖR KARIŞTIRICILAR

## Ribbon Karıştırıcı

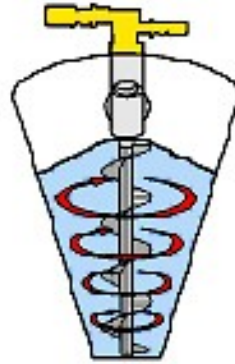
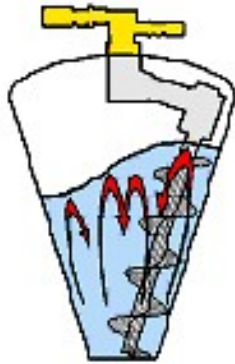
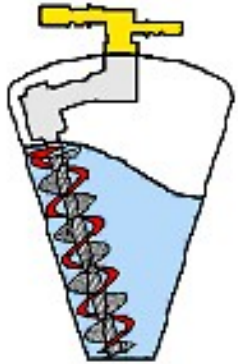


- ✓ Ölü noktaları ortadan kaldırmak zordur
- ✓ Agregatlar oluşabilir
- ✓ Buna rağmen kötü akışı olan tozları karıştırmada kullanılır ve tumblinge göre daha az ayrılmaya(segragasyon) neden olur

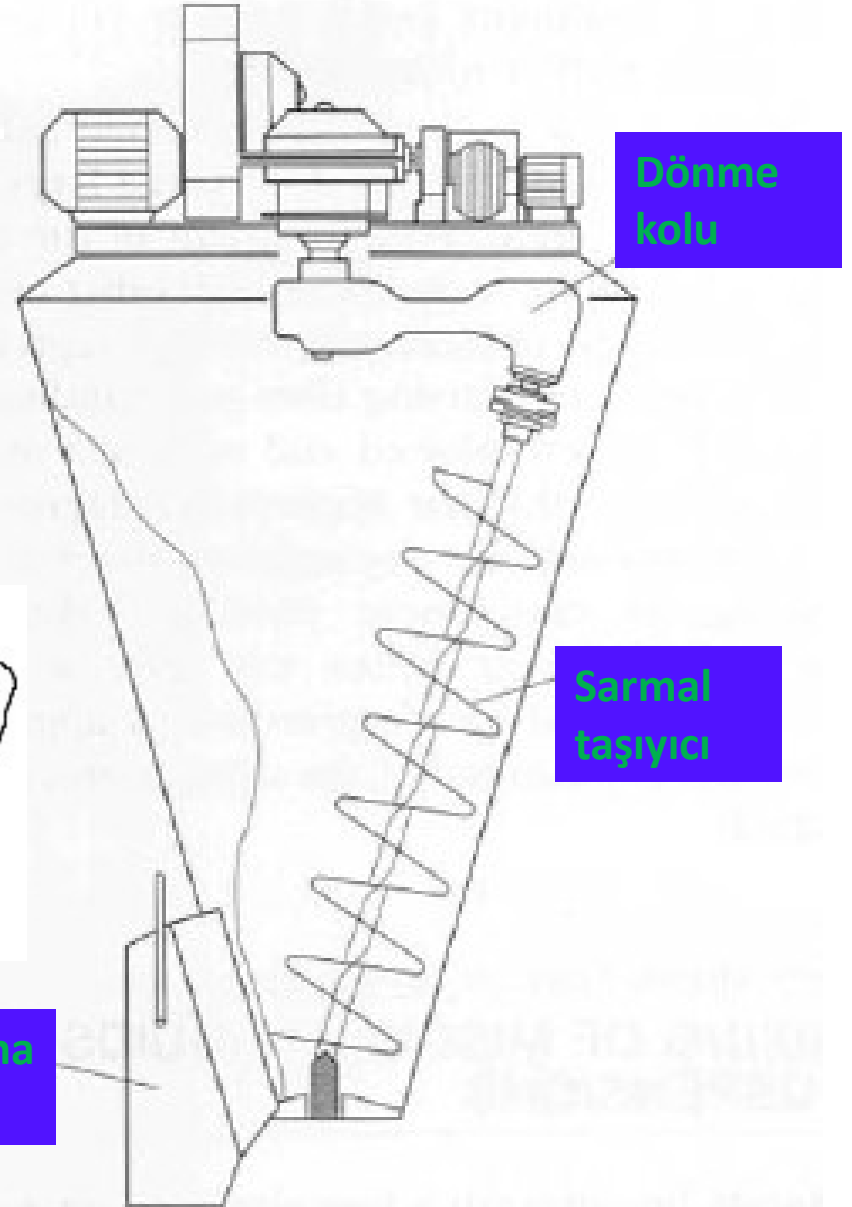
## Nautamixer:

Konvektif  
Difzyon mekanizması

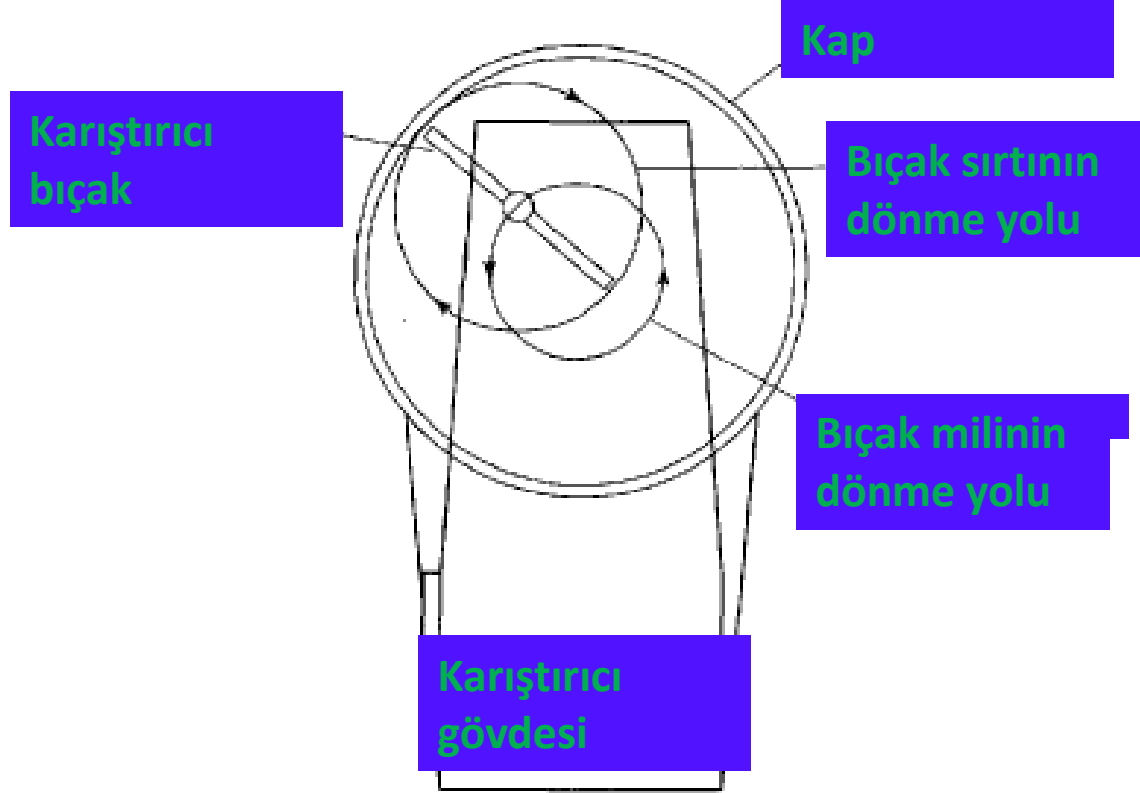
Küçük hacimlerin karıştırılmasında



Boşaltma  
kısımı



## Planetary Karıştırıcı



Tozlar ve yarı katıların karıştırılmasında kullanılır.  
Karıştırıcı palet sabit bir merkeze bağlıdır.  
Motor paleti istenilen hızda döndürür.

# Sıvıların karıştırılması

**Kitlesel taşıma ( Bulk transport ):** Maddenin sistem içinde bir yönde karıştırılarak başka bir bölgeye aktarılması,

**Türbülans karıştırma (girdaplı akış):** Sıvıların düzgün olmayan girdaplı akışla karıştırılmasıdır. Sıvı hızının farklı olması bir türbülansa yol açar gelişigüzel karışma meydana gelir.

**Laminar karıştırma:** Viskoz sıvıların düzgün akışları sırasında oluşur. Farklı iki sıvı tabakası birbiri üzerinden kayarak karışır. Kabın çeperi ve üst yüzeyi gibi durgun bölgelerde görülür.

**Moleküler difüzyon:** Karıştırma moleküllerin termal hareketi sonucunda oluşan difüzyon ile olur. Sıvı molekülleri birbiri içinde rastgele hareket eder.

# Sıvıların karıştırılmasında kullanılan karıştırıcılar

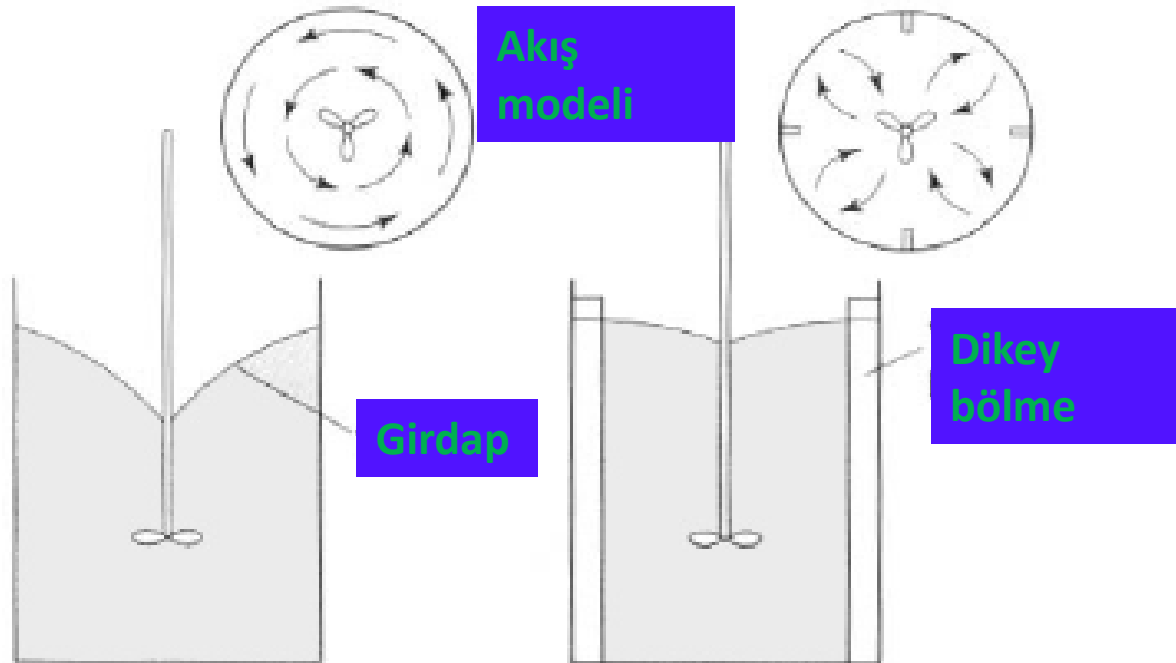
## **alet seçimi;**

- maddenin fiziksel özelliği
- karıştırma süresi
- harcanan enerji
- ekonomik özellikler
- bakım ve temizlik

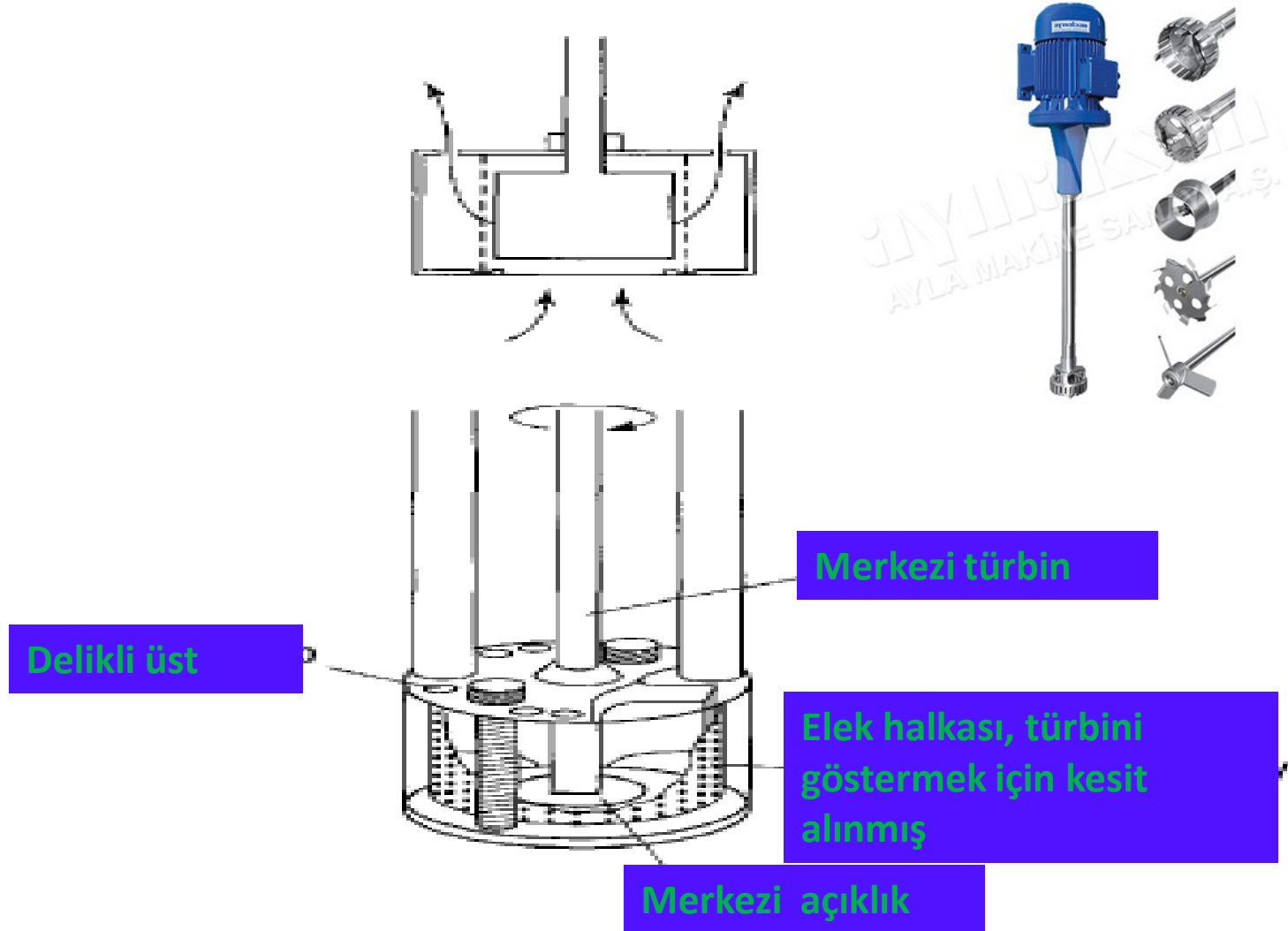
- Belli miktar (1 batch) sıvının karıştırılmasında kullanılan bir karıştırıcıda;
  - sıvının içine konduğu kap
  - istenen hızda karıştırmayı sağlamak üzere sisteme verilen enerji vardır.
- ( enerji; pervane, hava akımı, sıvı akımı ile sağlanabilir)

# Sıvıların karıştırılmasında kullanılan karıştırıcılar

**1. Pervaneli karıştırıcılar (Propeller mixer)** Paslanmaz çelik çubukların ucundaki kanatları ile karıştırma işlemi yapar, genelde düşük devirlidir (1-20 devir/saniye) Sıvılar, viskoz sıvılar, yarı katılar için kullanılabilir. Bölmeli ve bölmesiz tipi vardır.



Çok daha viskoz sıvıların karıştırılmasında pevaneli karıştırıcıların diğer bir türü olan **türbin** karıştırıcılar kullanılır.





# Sıvıların karıştırılmasında kullanılan karıştırıcılar

## *2. Hava akımı ile karıştırma (Hava jetleri)*

Hava veya inert bir gaz basınçla karıştırılacak sıvıya gönderilir, kaptaki sıvının her yöne doğru sirkülasyonu sağlanır. Bu yöntem viskozitesi düşük, köpürmeyen, gazla reaksiyona girmeyen, uçucu olmayan sıvılara uygulanır.

## *3. Sıvı akımı ile karıştırma (Sıvı jetleri)*

Karıştırılacak sıvının bir boru ile tank içinde sirkülasyonu sağlanır. İyi karıştırma sağlayacak şekilde sıvı deliklerden pompalanır.

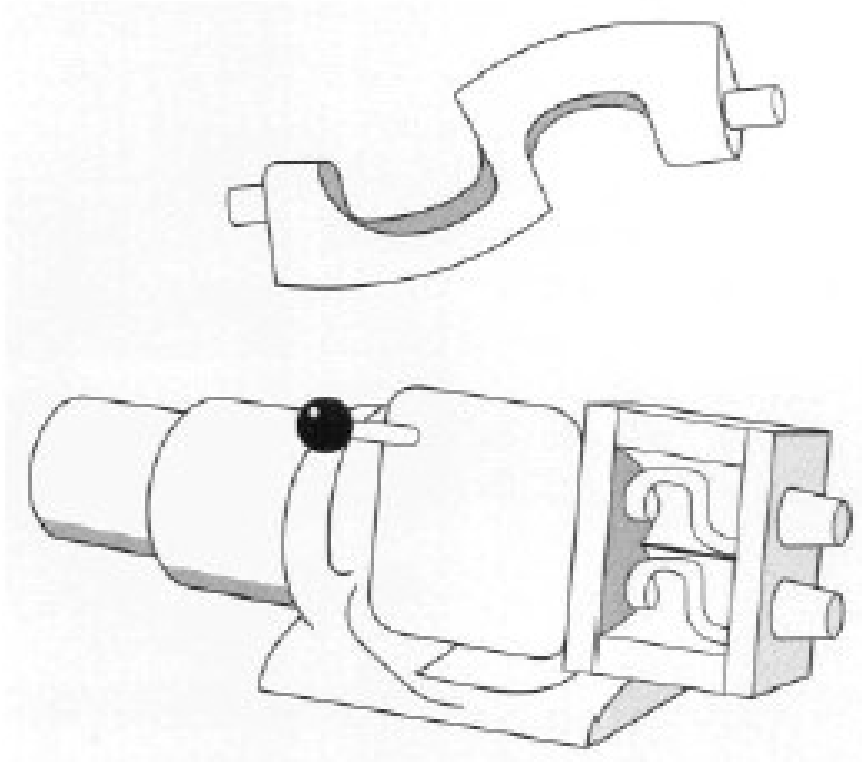
## *4. Palet karıştırıcılar*

Büyük kütlelerin karıştırılmasında kullanılır.

# Yarı katıların karıştırılmasında kullanılan karıştırıcılar

✓ Planetary karıştırıcı

✓ Sigma Blade karıştırıcı



!Sürtünmeye bağlı oluşan ısı dezavantajdır.



# Karıştırmada meydana gelen sorunlar

- Topaklanma (agregasyon)
- Ayırışma (segresyon)
- Küçük partiküllerin büyük partiküller üzerine adsorbe olmaları

## Topaklanma (agregasyon):

- ✓ Karıştırma esnasında küçük taneciklerin yüzey yükleri çok artar.
  - ✓ Yüzey enerjilerini düşürmek için birbirleriyle birleşmek isterler.
  - ✓ Aralarında yüksek kohezyon kuvveti oluşur
- Aralarında yüksek kohezyon kuvveti olan toz kütlelerini karıştırmak zordur.

## Ayrışma (segregasyon):

- ✓ Aynı büyüklükte ve yoğunlukta olmayan partiküller ayrışma halindedir.  
200-250 $\mu$ m..... iyi akış özelliği  
200-75 $\mu$ m ..... akış problemi olabilir,  
75 $\mu$ m den küçük...akış problemi artar  
İki maddenin birbirin oranı küçüldükçe homojen karışım zorlaşır,
- ✓ Partikül boyutu küçüldükçe akıcılık azalır.

Ayrışmada;

- ✓ partiküllerin elektrikle yüklenmesi,
- ✓ şekilleri; düzgün küresel (+), şekilsiz (-)
- ✓ çok uzun süre karıştırılması,
- ✓ tablet basımı sırasında meydana gelen titreşim diğer nedenlerdir.

Ayrışma sonucu büyük partiküller bir bölgede küçük partiküller bir bölgede toplanır.

### 3) Küçük partiküllerin büyük partiküller üzerinde adsorbe olmaları

- ✓ Rastgele karışımın tersi bir olaydır, **sıralı karışım** olarak adlandırılır.
- ✓ Segrasyonun önlenmesi açısından pratik olarak önemlidir.
- ✓ Bazen büyük partiküller küçük partiküllere nazaran daha fazla toz adsorblarlar. (Granüllere etkin maddelerin adsorbe olmasında önemlidir)

# ELEME

Elde edilen ürünün partikül büyüklüğüne göre kısımlarına ayrılması için elekler ile yapılan işlemdir.

## Amaç:

- ✓ Tozları istenen inceliğe getirmek,
- ✓ Toz karışımlardan kaba parçacıkları ayırıp homojen bir kütle elde etmek
- ✓ Granüle ve tablet yapımında partikül büyüklüğünü homojenleştirmek

## T.K.'da drog ve toz ilaçlar için 6 tip elek kayıtlıdır.

| ELEK NO | DELİKLERİ N ÇAPI mm | PARÇACIKLARIN GÖRÜNÜŞÜ                 |
|---------|---------------------|----------------------------------------|
| 1       | 4                   | Kaba doğranmış bitkisel drog           |
| 2       | 3                   | Orta incelikte doğranmış bitkisel drog |
| 3       | 2                   | İnce doğranmış bitkisel drog           |
| 4       | 0.75                | Kaba toz edilmiş ilaçlar               |
| 5       | 0.3                 | Orta incelikte toz edilmiş ilaçlar     |
| 6       | 0.15                | İnce toz edilmiş ilaçlar               |

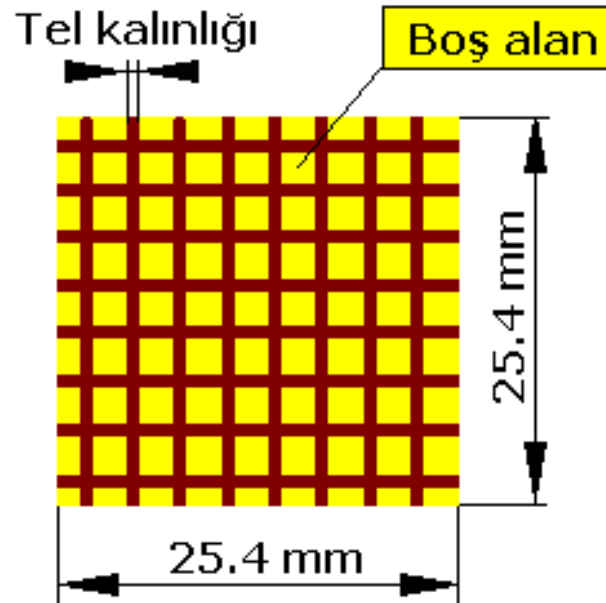


# Eleme Yöntemleri

## 1. Mekanik eleme:

Elek standardizasyonuna göre; elek numarası, genişliği ve tel kalınlığı bellidir.

mesh: (1 inch (2.54 cm))'deki gözenek sayısı



| Mesh | Micron | Inches |
|------|--------|--------|
| 4    | 4760   | 0.185  |
| 6    | 3360   | 0.131  |
| 8    | 2380   | 0.093  |
| 12   | 1680   | 0.065  |
| 16   | 1190   | 0.046  |
| 20   | 840    | 0.0328 |
| 30   | 590    | 0.0232 |
| 40   | 420    | 0.0164 |
| 50   | 297    | 0.0116 |
| 60   | 250    | 0.0097 |
| 70   | 210    | 0.0082 |
| 80   | 177    | 0.0069 |
| 100  | 149    | 0.0058 |
| 140  | 105    | 0.0041 |
| 200  | 74     | 0.0029 |
| 230  | 62     | 0.0023 |
| 270  | 53     | 0.0021 |
| 325  | 44     | 0.0017 |
| 400  | 37     | 0.0015 |
| 625  | 20     | 0.0008 |
| 1250 | 10     | 0.0004 |
| 2500 | 5      | 0.0002 |

# Eleme Yöntemleri

## 1. Mekanik eleme:

### A. Çalkalama

#### a. Oscillation

#### b. Titreşim

- Elektromanyetik veya titreşimli elekler



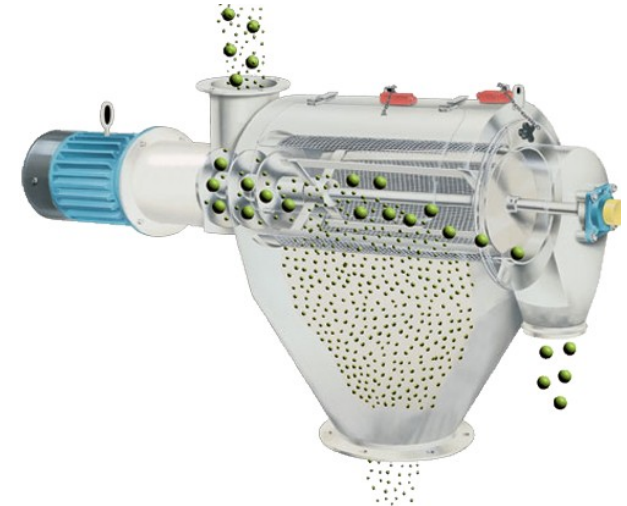
# Eleme Yöntemleri

## 1. Mekanik eleme

### B. Brushing (Fırçalama, Süpürme)

### C. Santrifüj

- Yüksek hızlı silindir
- Santrifüj kuvveti
- Hareket ile oluşturulan hava
- Avantajlı



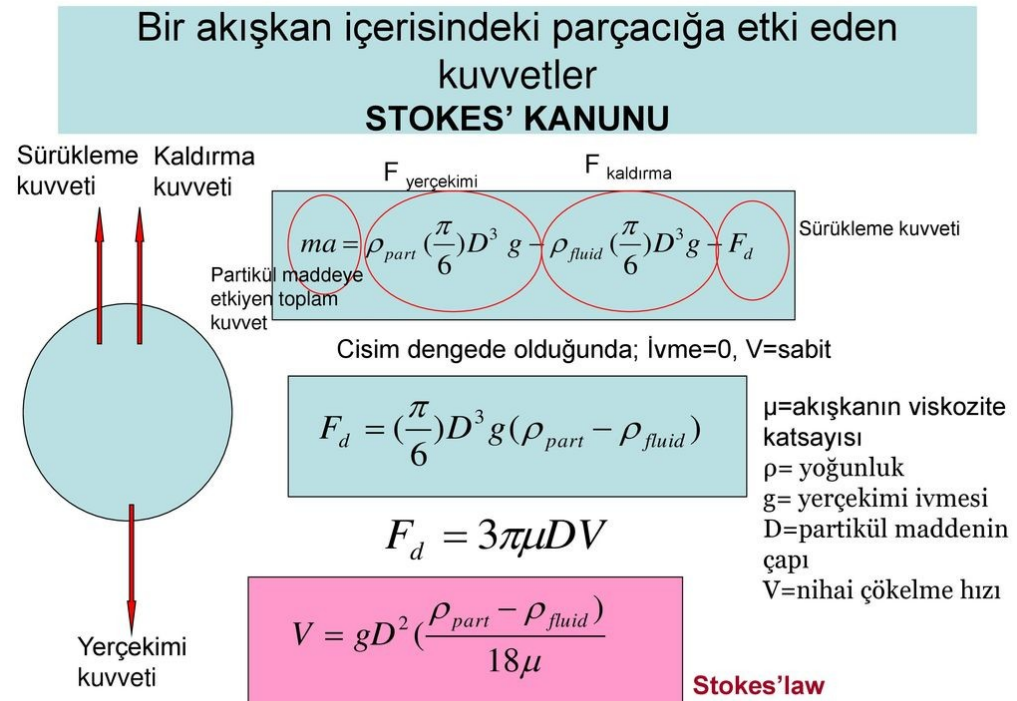
# Eleme Yöntemleri

## 2. Sıvı yardımı ile eleme

- Mekanik elemeden daha etkili
- Elenecek madde süspande edilir, sistem dinlendirilir, farklı ağırlıktaki maddeler çökerek ayrılır.

A. Sedimentasyon

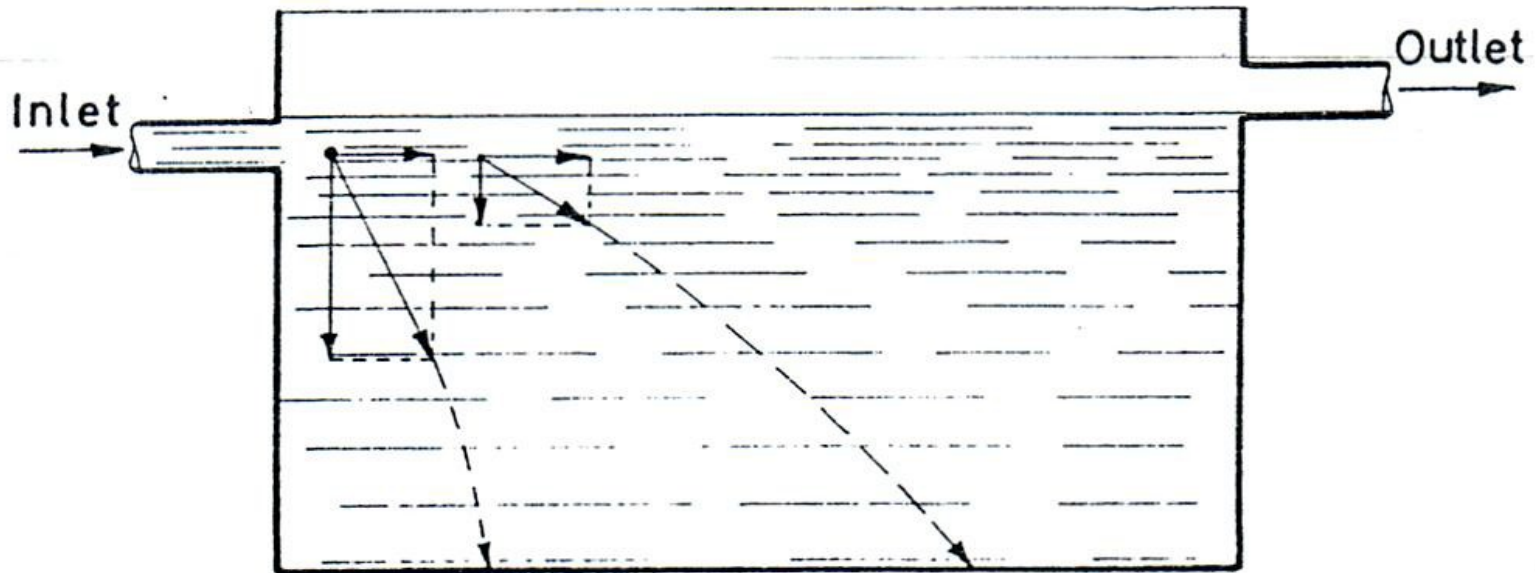
B. Elutrisyon



# Eleme Yöntemleri

## 2. Sıvı yardımı ile eleme

- Sedimentasyon tankları (kesikli ve sürekli)
- Basit, ucuz bir proses
- Net partikül ayrımı yok

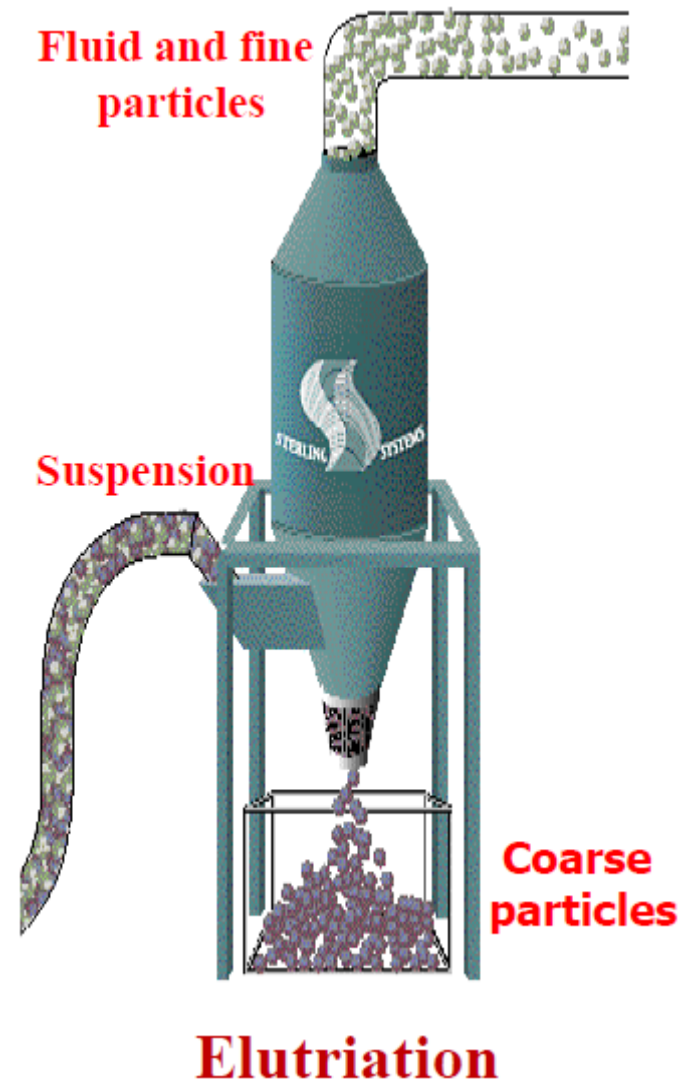
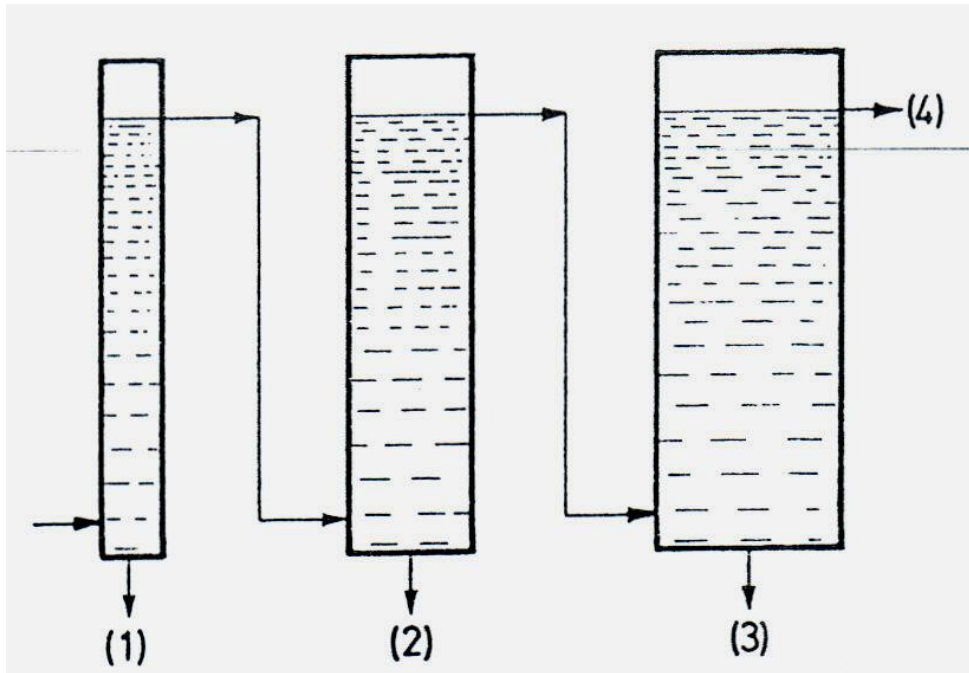


# Eleme Yöntemleri

## 2. Sıvı yardımı ile eleme

- Ayrım sedimentasyon tanklarından daha hızlı
- Dilüte süspansiyon

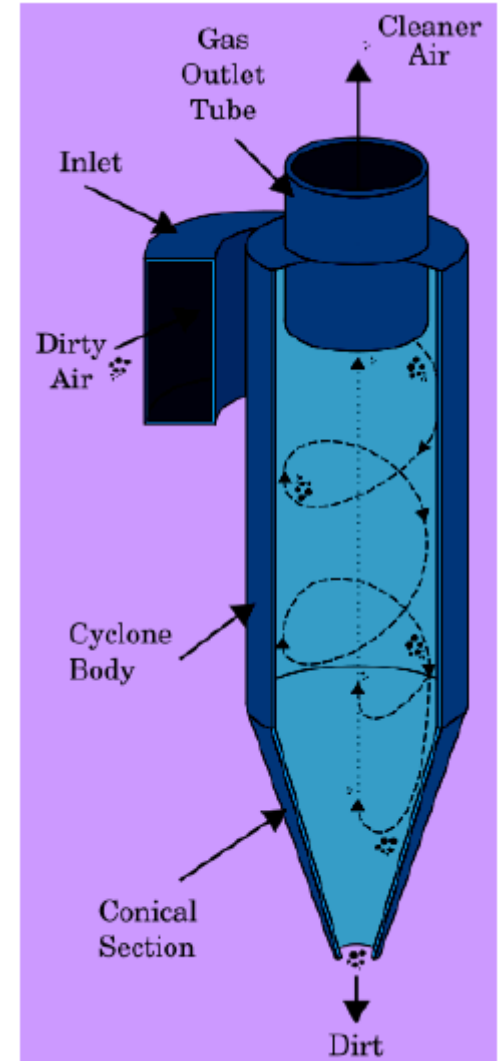
### Multi-stage elutriator



# Eleme Yöntemleri

## 3. Hava akımı yardımı ile eleme

- Hava akımı ile veya püskürtme ile elemede içinden hava geçirilen bir kolona doldurulan toz madde ağırlığına göre farklı uzaklıklara sürüklenir.
- **Cyclone ayırıcılar**



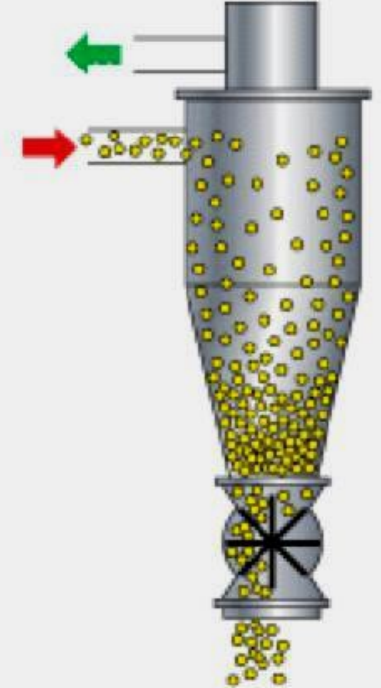
# Eleme Yöntemleri

## 3. Hava akımı yardımı ile eleme

- Yer çekimi yerine santrifüj kuvveti etkili
- Katı/sıvı veya katı/gaz süspansiyonları (çok ince partiküller)
- Hava akımı ile çalışan mekanik ayırıcılar (dönen disk ve kanatlar)



Global Wholesale  
Choose Right Product from Here





# DİSTİLAYON

➤ Bir çözelti veya sıvı karışımındaki farklı kaynama noktasına sahip bir ya da fazla sayıda bileşeni **buharlaştırmak** ve soğutmak sureti ile birbirinden ayıran en eski ayırma metodudur.

➤ **Distilasyon:** Su ve diğer uçucu bileşen içeren maddelerin saflaştırılmasında, doğal ham maddelerden bileşenlerin ayrılmasında temel olarak kullanılan bir işlemdir.

**Buharlaştırma:** Bir çözeltideki çözücüyü yoğunlaştırmaktır. İşlem sadece çözünen madde kalana kadar sürerse çözelti kurur.



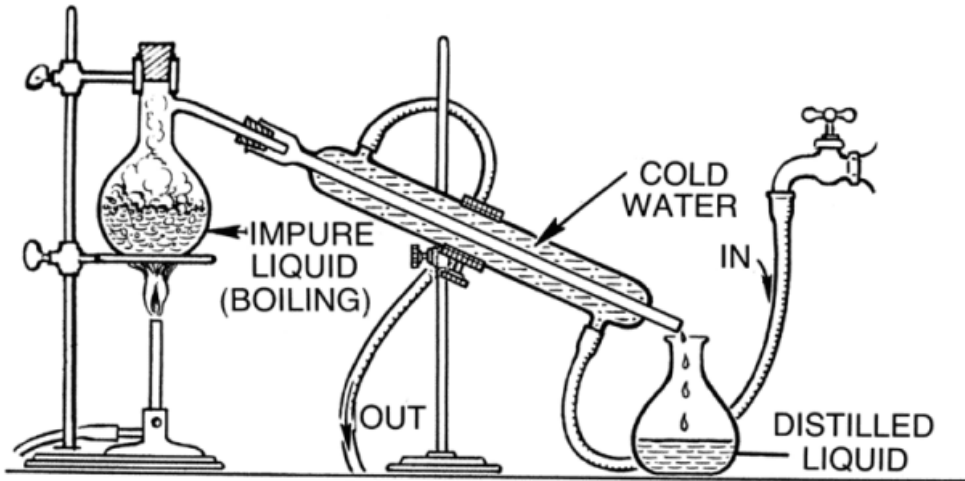
## Distilasyon tipleri

1. Basit distilasyon
2. Fraksiyonlu distilasyon
3. Moleküler distilasyon

# 1.Basit distilasyon

- Sıvı karışımdaki maddelerden K.N en düşük olan, en önce buharlaşır ve buharlar soğutucudan (kondansatör) geçerek birbirinden ayrılır.
- Ürüne distila, kalan kısma kalıntı denir. Sistem bir ayırma balonu, soğutucu, termometre ve distilanın toplandığı kaptan oluşur.

K.D 40 °C – 150 °C olan maddeler distile edilebilir. 150 °C nin üzerinde çoğu madde bozunduğundan basit distilasyon uygulanamaz.



## a. Doğrudan doğruya dist.:

Drog ve su distilasyon balonunda ısıtılır, su buharı **uçucu maddeyi** alır, soğutucudan geçerken yoğunlaşır, ürün toplanır. Doğrudan ısı ile bozunan maddelere uygulanamaz.

## b. Su buharı ile dist.

(geri çeviren soğutucu)

Distile edilecek sıvının içinden ayrı yerde elde edilen buhar geçirilir. Normal K.N da bozulan veya birbirinde çözünmeyen sıvıları ayırır (Esans, aromatik su)

## c. Vakumlu distilasyon:

Normal K.N da bozunan, bileşimi değişen veya K.N çok yüksek sıvıların ayrılmasında kul. Basınç azaldıkça K.N düşer.

## 2. Fraksiyonlu distilasyon

**K.N birbirine yakın sıvıların** kesin olarak ayrılması için kullanılır. Bu amaçla distilasyon başlığı (**fraksiyonlama kolonları**) kullanılır.

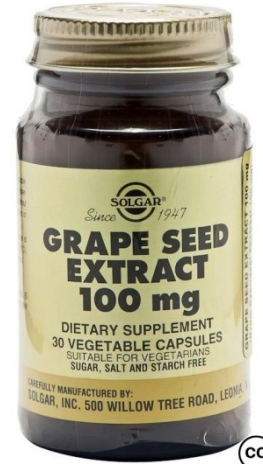
## 3. Moleküler distilasyon

Kısa yollu distilasyon denir. Son **derece düşük basınç** altında yapılır. Basınç aşırı düşük olunca buharlaşan moleküller yavaş uçanlara oranla soğutucu yüzeyine daha çabuk ulaşır.

- **Uçucu olmayan ve ısıya dayanıksız maddeleri** (sıvı/katı yağlar, mumlar, karaciğer ekstresinden A vit. eldesi), ayırmak için önemli yer tutan bir yöntemdir.

# EKSTRAKSİYON

Ekstraksiyon alkol, su, veya organik çözücüler kullanarak bitkisel, hayvansal ve sentetik ham maddelerin saflaştırılması, bileşenlerinin ayrılması, toksik maddelerden arındırılması ve kararlılığının arttırılması amaçları ile belirli sıcaklık ve basınçta yapılan bir işlemdir.



- İşlem öncesi: Öğütme, yağ giderme, enzim etkinliği giderme
- İşlem sonrası: istenmeyen maddeler için arıtma
- Ürün ışıktan korunarak iyi kapalı kapta saklanır

# Etken maddenin katı drogdan alınmasını etkileyen faktörler

Drogun parçacık büyüklüğü

Isı

Çözücünün fiziksel özellikleri

(saflık, yanıcı olmama, düşük viskozite)

➤ Çözücüler: su, normal ve sulu etil alkol, eter, petrol eteri, aseton, kloroform

# Ekstraksiyon hızı üç etkene bağlıdır

- A. Fazlar arasındaki yüzeylerarası alan (arttırmak için fazlardan birisi diğeri içinde dağıtılır)
- B. Etkin itici kuvvetler (çözünen konsantrasyonu ve difüzyon hızına bağlıdır)
- C. Her iki fazdaki kütle aktarım katsayısı (çözüneni içeren fazdan yüzeyler arasına ve tersine doğru gerçekleşir)

# Ekstraksiyon yöntemleri

## 1- Mekanik ekstraksiyon

## 2- Distilasyonla yapılan ekstraksiyon

- a. *Doğrudan doğruya distilasyon*
- b. *Su buharı distilasyonu*

## 3- Çözücülerle yapılan ekstraksiyon

- a. *Basit temas (Macerasyon Perkolasyon)*
- b. *Sürekli temas (Soxhlet apareyi)*
- c. *Ters akım yöntemi ile*

# MASERASYON (ISLAYIP YUMUŞATMA)

Uygun boyuttaki  
drog çözücünün  
tümü ile ağız kapalı  
kapta ışıktan  
korunarak tutulur, sık  
sık çalkalanır. Sıvı  
kısım aktarılır, katı  
madde sıkılır ve sıvı  
kısım ile  
birleştirilerek istenen  
ağırlığa tamamlanır.

## Maserasyon türleri:

### 1. Basit maserasyon

İnfüzyon: Drog + kaynar su → Kaynar su banyosu  
(5 dk.), soğutulup süzülür. Ekstre drog üzerinden  
geçirilen kaynar su ile tamamlanır.

Dekoksiyon: Drog + soğuk su → kaynar su banyosu  
(30dk.) sıcakken sıkılır, 40 °C ye soğutulup süzülür.  
Müsilajlı madde varsa oda sıcaklığında işlem yapılır,  
sıkılmaz.

### 2. Çalkalama maserasyonu

Çalkalama devamlıdır, süre kısadır

### 3. Dimaserasyon (Çift maserasyon)

Birbirini takiben iki defa maserasyona tabi tutulur.

### 4. Dijestiyon

Sıcakta yapılan maserasyondur. Çözücü ısı 40-60 °C

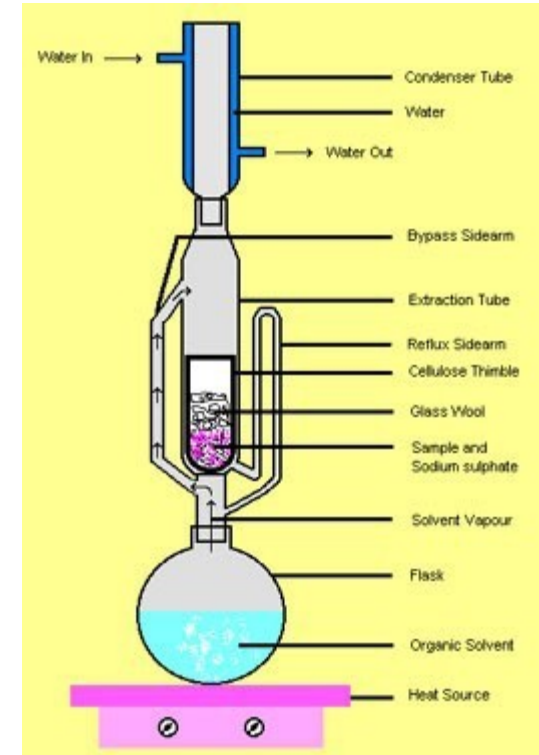
### 5. Perdesens yöntemi

Madde, tülbent-süzgeç kağıdı içinde çözücüye daldırılır  
veya sallandırılır.



# Perkolasyon

- Sürekli bir ekstraksiyon yöntemidir. Perkolatörde yapılır. Uygun boyuta getirilmiş drog alete doldurulur, çözücü üstten eklenir, alttan toplanır, çözücünün droglarla temas etmiş olan kısmı yerini taze ve saf çözücüye bırakır. Drog etken madde açısından tamama yakın tüketilir. Perkolasyon metodunda drog çözücü ile ıslatılarak belli süre bekletilir (~ 4 saat).
- 24 saatte akan çözeltinin ağırlığı drog ağırlığının  $\frac{1}{2}$  katı olmalıdır. 15-20 °C de çalışılır.



# Bitkisel droglardan ekstraksiyon ile hazırlanan preparat türleri

**Tentürler:** Drogların alkol (90°), sulu alkol (70°), gibi çözücüler ile ekstre edilmesi ile hazırlanan akışkan, renkli preparatlardır. Maserasyon veya perkolasyon ile hazırlanırlar.

**Ekstre Fluidler (sıvı ekstreler)**  
Drogdan perkolasyonla hazırlanan koyu kıvamlı preparatlardır. Çözücü alkol- su dur.

Etken madde miktarı tentürle ekstre arasındadır..

## Ekstreler

Drogların su, alkol, eter gibi çözücülerle maserasyon veya perkolasyonu ile hazırlanır, çözücü uzaklaştırılır. Etken madde miktarı yüksektir.

Kıvamlarına göre ekstreler

- 1.Yumuşak ekstreler: Kullanılan çözücü kısmen uçurulur, su içeriği %35-40.
2. Katı ekstreler: Akıcı, ele yapışmaz, su içeriği %10-15.
3. Kuru ekstreler: Kullanılan çözücü uçurulur, katı preparatlardır, su içeriği %0.5-3

Kurutma: sıcak hava altında, püskürtme ile, silindirde kurutma, liyofilizasyon ile

# Süperkritik sıvı ekstraksiyonu

- Süperkritik sıvılar kullanılarak katı, yarı katı ve sıvı matrislerden etkin maddelerin ayrılmasıdır.
- Yöntem ile zararlı kimyasallar uzaklaşır, zaman ve emekten tasarruf edilir, toksisite ve çözücü tutulması olmaz.
- Süperkritik sıvı : fizikokimyasal olarak sıvı ve gazın özelliklerini taşır. Kritik sıcaklık ve kritik basınç üzerindeki değerlere sahip maddeye kritik sıvı denir.
- Kritik sıcaklık: bir gazın basınç artışı ile sıvıya dönebileceği en yüksek sıcaklıktır.
- Kritik basınç: bir sıvının sıcaklıktaki artış ile gaza dönebileceği en yüksek basınçtır.
- Kritik bölgede gaz ve sıvının özellikleri bir aradadır. Süperkritik sıvılar sıvı bir yoğunluğa ve iyi çözücülüğe sahiptir.
- Süperkritik CO<sub>2</sub> çok kullanılır.

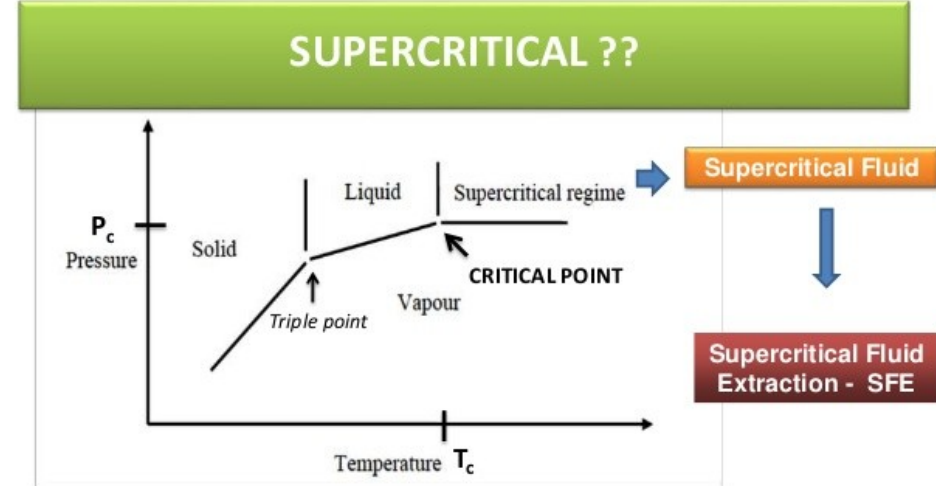
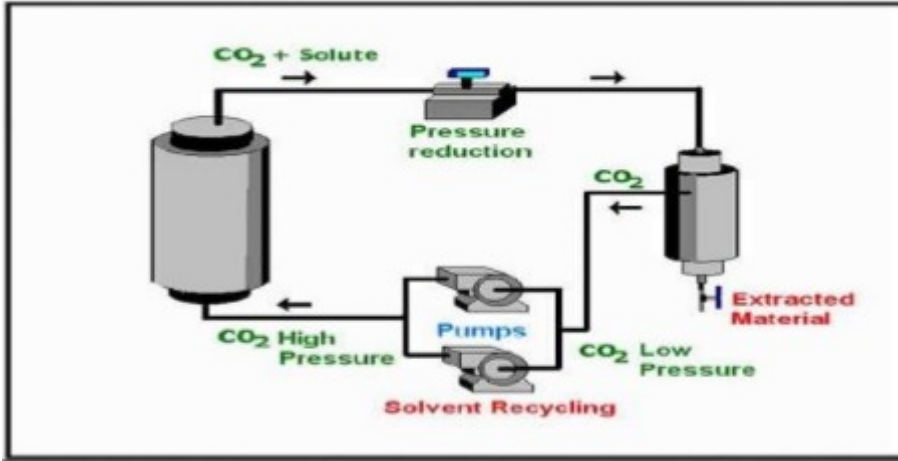


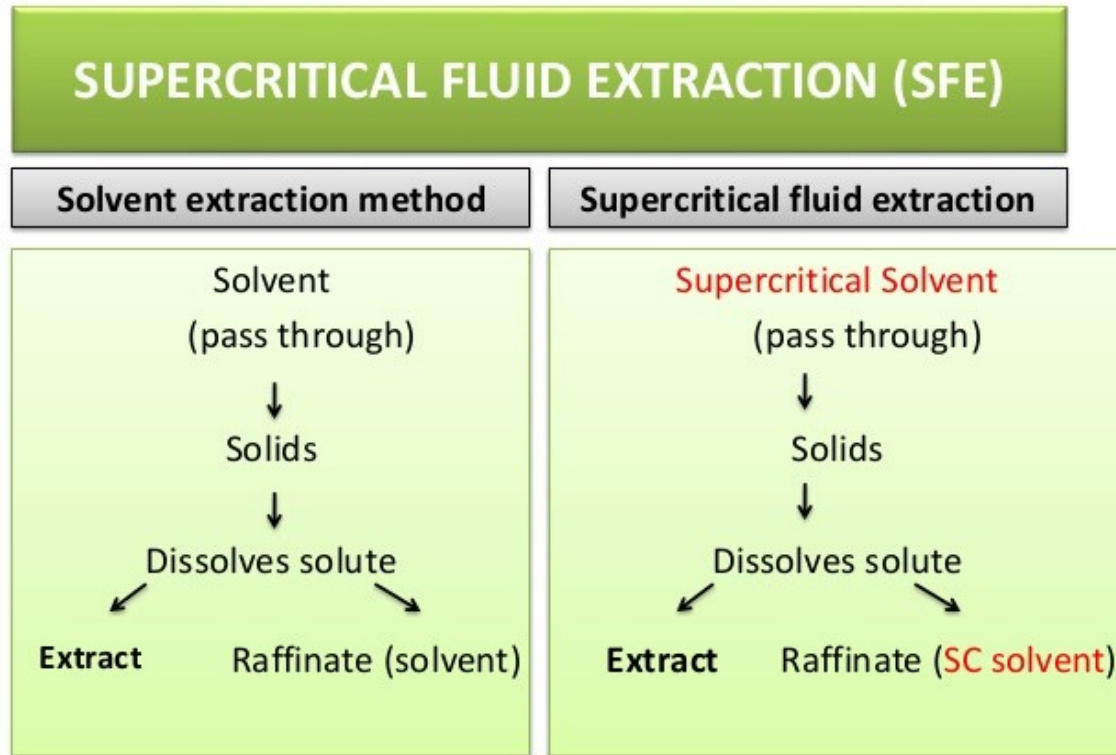
Fig. 1 Typical Pressure-Temperature of a substance

At a certain temperature and pressure condition, liquid and vapour phases of a substance become indistinguishable. Known as **CRITICAL CONDITION**

Substances above critical point- "**SUPERCritical FLUIDS**" (SCF)

# Süperkritik sıvı ekstraksiyonu

- Hızlı (20 dk)
- Sıcaklığa duyarlı maddeler için
- Toksisite az
- Net ayırma
- Çözücüyü geri kazanım
- Pahalı



Hence can say that it resembles solvent extraction process

# Süzme-Filtrasyon

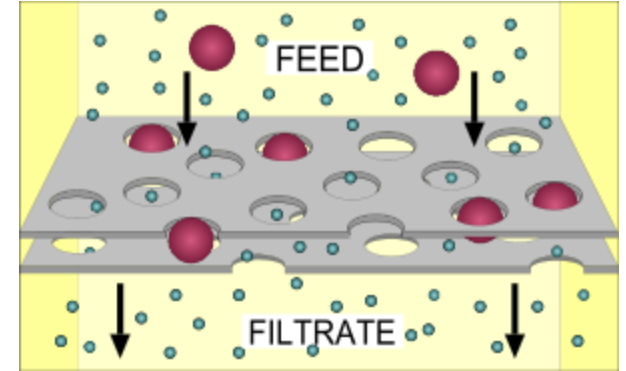
- ✓ Akıcı bir sistemden, çözünmemiş parçaların/tanelerin ayrılması işlemidir.
- ✓ Bu işlem sırasında **filtre** olarak adlandırılan ve çözünmemiş parçaların tutulmasını veya ayrılmasını sağlayan malzeme kullanılır.

- ✓ **Kaba artık:** Filtre yüzeyinde veya filtre içinde tutulan parçalara denir.

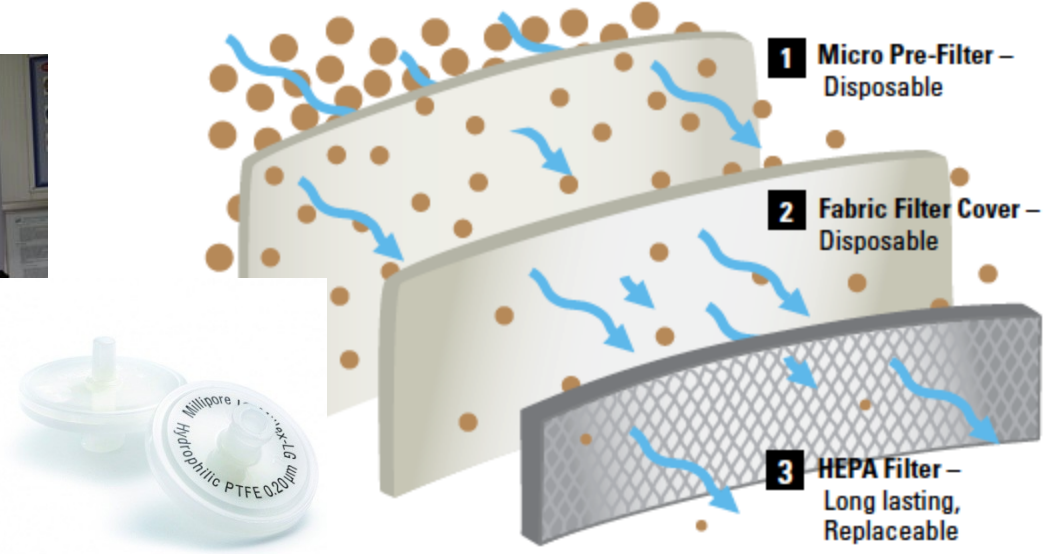
- ✓ **Filtre keki:** Yüzeydeki artık kütlesi

- ✓ **Süzüntü (filtrate):** Parçacıklarından ayrılmış akıcı karışım.

- ✓ **Berraklaştırma:** %1'den daha az oranda katı parçacık taşıyan ve sadece berrak süzüntü eldesi için yapılan süzme işlemi.



✓ **Steril filtrasyon:** Fiziksel veya kimyasal olarak dayanıklı olmadığı için diğer yöntemler ile sterilize edilemeyen çözelti veya gazların sterilizasyonu amacıyla kullanılan süzme işlemidir.

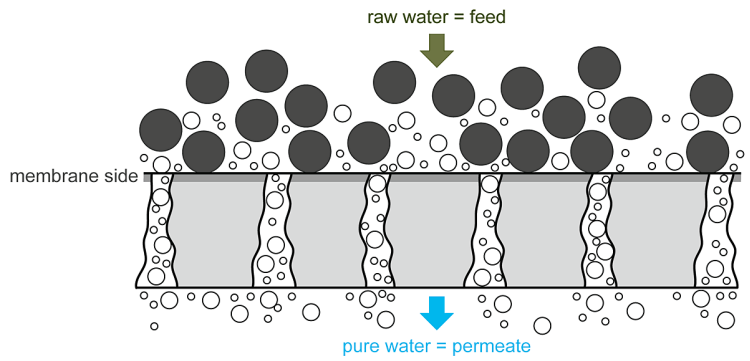


✓ **Retansiyon:** Filtrenin katı maddeyi sıvıdan uzaklaştırma yeteneğine alıkoyma (**retansiyon**) denir. Gözeneklilik, viskozite, partikül büyüklüğü, büyüklük dağılımı, sertlik, yapı, şekil ve fiziksel özellikleri retansiyonu etkiler.

- Sadece süspansiyon tipi preparatlar süzülmez
- Viskoz ve yağlı maddeler  
Bazı durumlarda bez, pamuk, tülbent de kullanılır.
- Süzme aracı: huni, nuçe (Büchner hunisi)



Membran Filtrasyon Sistemi



**Poiseuille eşitliği:** Basınç farkı ile herhangi bir sıvının kapillerden geçişini açıklar.

$$V = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 L \eta}$$

- V: Sıvının akış hızı (cm/dk)
- r: Kapillerin yarı çapı(cm)
- L: Kapillerin uzunluğu(cm)
- $\eta$  : Sıvının viskozitesi (cP)
- $\Delta P$ : Sıvının kapilere giriş ve çıkışı arasın daki basınç farkı



✓ Kapiller yarı çapı sıvının akışı üzerinde önemli etkiye sahiptir.

**Örn:** Kapiller çapı 1/8 oranında azaldığında aynı akış hızını elde etmek için gerekli basınç 4000 kat artar.

✓ Süzülecek sıvı viskozitesinin azaltılması filtreden geçiş hızını artırır (özel bir durum yoksa süzülecek karışımlar **ısıtılabilir**)

✓ Filtre sıvı akışına izin verirken, katı maddenin geçmesine direnç gösterir,

✓ Süzme işlemi devam ederken katı madde zamanla filtre üzerinde birikir, **ikinci ve etkili bir filtrasyon materyeli işlevi görür.**

✓ Bu tabakanın kalınlığının artması süzme hızını azaltır. Bu durumda filtre yüzeyinin arttırılması gerekir.

# Süzme ortamı

**Akış hızı:** Filtreden birim zamanda geçen sıvı miktarıdır (ml / dk) ortamın yüzey alanı ve basınç ile doğru orantılıdır.

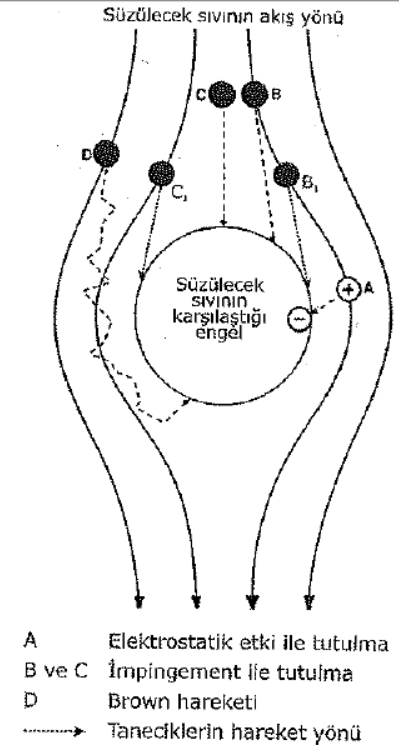
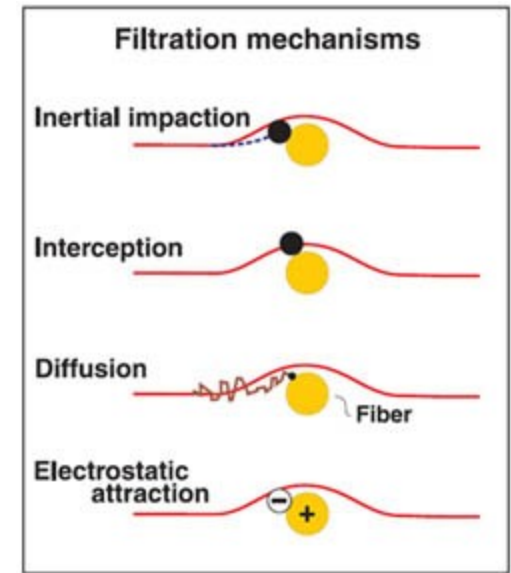
*İyi bir süzme ortamının özellikleri:*

- geniş aralıkta boyut dağılımına sahip katı maddeleri tutmalı
- süzüntüye karşı direnç düşük olmalı
- tutulan katı madde kolay uzaklaştırılmalı
- kimyasal direnci yüksek olmalı
- sıvılarla şişmemeli
- süzme sıcaklığına dayanmalı
- süzme basıncına dayanmalı
- gözeneklerine partikül sıkıştırmamalı

# SÜZME MEKANİZMASI:

1)Yüzeyde tutulma; filtre gözeneği tutulması istenen taneciklerden daha küçük ise parçacıklar yüzeyde kalır, filtre kısa sürede tıkanır, süzme hızı çok yavaşlar. Bu filtreler yüzeysel süzme yapan filtreler denir.

2)Çarpma ve çökme mekanizması; sıvı süzülürken bir engelle karşılaştığında akış yönü sapar, bazı parçacıklar ağırlık nedeni ile sıvıyla aynı hızda hareket edemez, takıldığı yerde kalır ve sıvı akışına rağmen ayrılamaz. Diğer parçacıklar başka bir engelle karşılaşana kadar yollarına devam eder. Bu şekilde önce büyük parçacıklar tutulmaya başlanır.



**3) Elektrostatik çekim kuvvet mekanizması:** Boyutu filtrenin gözeneginden daha az olan parçacıkların filtre tarafından tutulması sağlanır. Bunun nedeni, parçacık ile filtrenin imal edildiği maddenin elektriksel olarak zıt yüklerde olmasıdır. Parçacık filtreye hangi noktada değerse o noktada tutulur.

Havanın toz partiküllerinden arınması için uygulanan yöntemin esasını oluşturur.

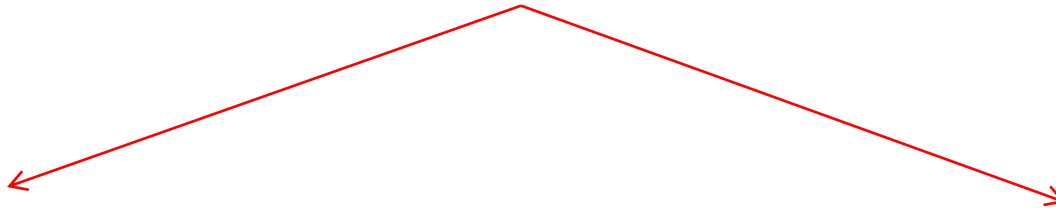
Bunlar derinlemesine süzme yapan filtrelerdir.

Elektrostatik çekim kuvvet mekanizmasını etkileyen faktörler:

- ✓ Süzülecek sıvının filtre içinden geçiş hızı
- ✓ Sıcaklık
- ✓ Elektrolit varlığı

# Filtre çeşitleri

- 1) Yüzeysel süzme yapan filtreler (plastik, metal, selüloz, yün)
- 2) Derinlemesine süzme yapan filtreler (cam, metal, seramik, polimer): Süzme işlemi sırasında sıvının geçişine izin verirken, parçacıkları iç yapılarında tutarlar.



## Dokunarak hazırlanan filtreler

- Sentetik veya doğal iplik
- Yüzeysel süzme yapar

## Dokuma işlemi yapılmadan imal edilen filtreler

- Keçe filtreler ve filtre kağıtları
- Derinlemesine süzme yapar

- 3) Yüzeysel ve Derin Süzme Yapan Filtreler (Membran filtreler)  
(FARMASÖTİK AMAÇLA ÖNEMLİ YERE SAHİPTİR)

**MEMBRAN FİLTRELER:** Eczacılık alanında çok önemli bir yere sahip olan membran filtrelerdir.

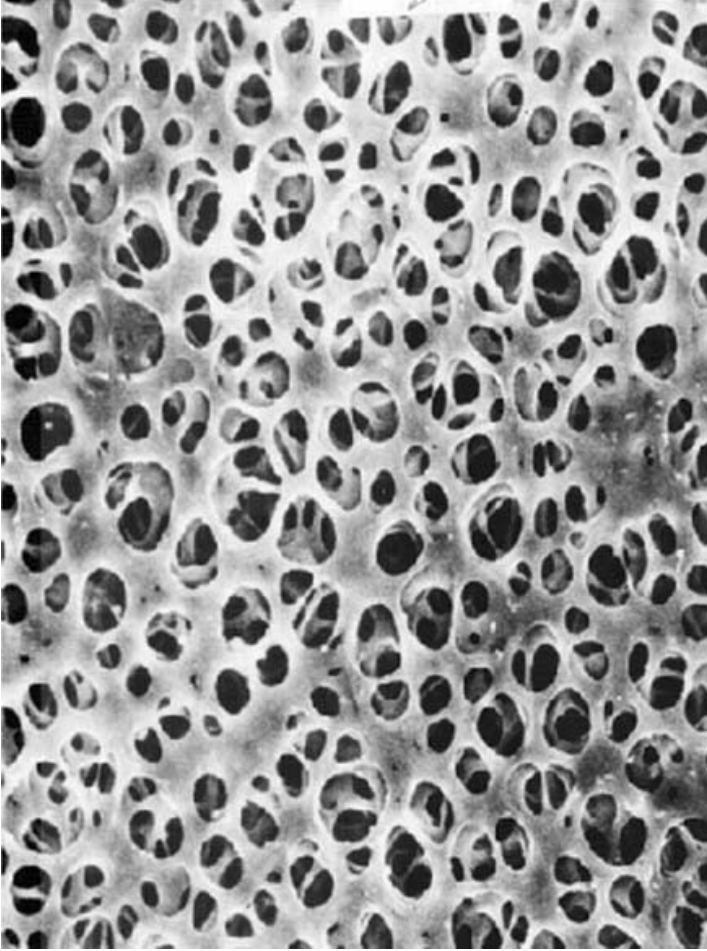
- ✓ İlaç üretimi sırasında filtre kullanılması gereken her aşamada
- ✓ Başka bir yöntemle sterilize edilemeyen sıvıların süzme ile sterilize edilmesi işleminde
- ✓ Bazı analizlerde kullanılacak tampon, reaktif veya örnek sıvıların süzülmesinde
- ✓ Mikrobiyoloji ve radyokimyasal çalışmalarda

**Yapı:** selüloz ve türevleri

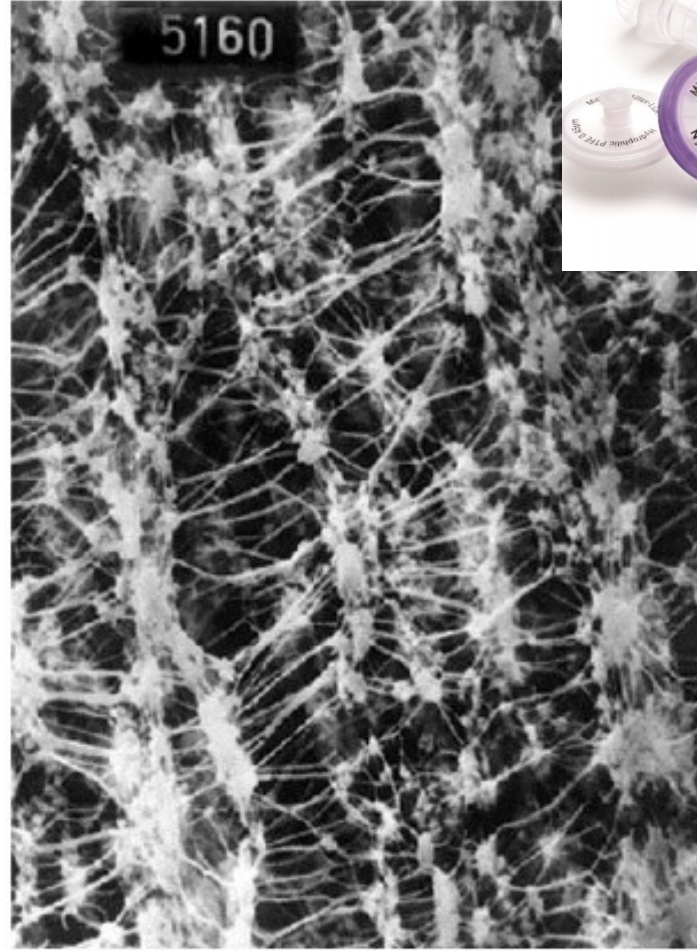
- selüloz asetat
- selüloz nitrat

polimerik maddeler

- poliamit, politetrafloroetilen (PTFE-Teflon)  
polivinil klorür, polieter, polikarbonat, poliester,  
poliviniliden florür, akrilonitril kopolimer, polisülfon)



**Selüloz asetat membran filtre  
poröz yapısı**



**PTFE (Teflon) membran  
yapısı**



✓ Tekdüze gözenek yapılı ve düzgün yüzeylidir.

Gözenek boyutu :10 nm-10 $\mu$ m

Kalınlık: 50-200  $\mu$ m

✓ Farklı çaplarda dairesel diskler şeklindedir. Metal veya cam tutucu ile kullanılır.

✓ Küçük hacimlerin süzülmesinde (<500 mL) vakumla, daha büyük hacimler için inert bir gaz ile basınç altında süzme yapılır.

✓ Mikrofiltrasyon, ultrafiltrasyon ve hiperfiltrasyon ile 10, 0.1 ve 0.05  $\mu$ m'lik partiküllerin süzülmesi söz konusu olabilir.

✓ Sterilizasyon: nemli / kuru ısı veya etilen oksit



- ✓ Bir membran filtrenin yaklaşık % 60-80 i hava ile dolu gözeneklerden oluşur, bu nedenle büyük bir boşluk hacmine sahiptir.
- ✓ Filtredeki her bir gözenek bir kılcal gibi davranır.
- ✓ Gözenek çapı çok küçük olmakla beraber (en düşük gözenek çapı  $0.1 \mu\text{m}$ ) boşluk oranı çok fazla olduğundan süzme hızları yüksektir.
- ✓ Süzme hızını, süzülecek sıvı ile filtre maddesi arasındaki değme açısı ve sıvının yüzey gerilimi etkiler.
- ✓ Bu filtreler son derece düzgün yüzeyli görünür ve çok ince olmasına rağmen hem yüzeysel hem de derinlemesine süzer.

# Membran Filtreler

| <u>Gözenek çapı(μm)</u> | <u>Tutulan parçacık tipi</u>        |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 0.2 (0.22) .....        | bütün bakteriler                    |
| 0.45 .....              | tüm koliform tipi bakteriler        |
| 0.8 .....               | havadan gelen tüm parçalar          |
| 1.2 .....               | canlı olmayan tüm parçalar          |
| 5 .....                 | insan organizmasındaki tüm hücreler |

## Süzmeye yardımcı maddeler

Süzmenin hızını, verimini veya her ikisini arttıran ajanlardır, süzülmesi güç preparatlar için kullanılır.

-İnert, adsorban, suda çözünmez, ezilemez, yüksek gözenekli, düşük yüzey alana sahip maddelerdir.

Talk, silisli toprak, kizelgur (saf  $\text{SiO}_2$ ), kömür, silikajel, bentonit, diyatomit

**Etkisi:** sorpsiyon ve porlar üzerinde tabaka oluşturmak

İki şekilde uygulanırlar:

1. İşlemden önce süzgecin üzerine ince bir tabaka halinde kaplanır,
2. işlemden önce preparatın içine belli miktar eklenir



# Farmasötik amaçlı kullanılan filtreler

*Pamuk filtre:* İri partikülleri ayırmak için huninin boynuna konularak kullanılan bir filtredir.

*Kağıt filtre:* Yüksek akış hızı sağlar, kolayca temizlenir ve tıkanma olasılıkları düşüktür.

*Cam yünü filtreler:* Kuvvetli asit veya alkali gibi etkin kimyasal maddelere dirençlidir.

*Sıkıştırılmış cam filtre:* Jena camı toz haline getirildikten sonra partiküller tekdüze boyutta olacak şekilde düz veya içbükey plaka şekline getirilerek sıkıştırılmış cam filtreler elde edilir. Bu plakalar, farklı şekillerdeki hunilere oturtulur. Bu hunilere *nuçe* adı verilir.

# Filtrasyon yöntemleri

**Basit filtrasyon:** cam huni ve filtre kağıdı

**Hızlandırılmış filtrasyon:** süzme yüzeyi arttırılarak yapılır

-Devamlı süzme

-Sıcakta süzme

-Vakum / emme ile süzme (nuçe)

-Basınç ile (inert gaz)

-Adsorban madde ilavesi (aktif kömür, talk)

**Soğukta süzme:** Erime derecesi düşük maddeler

**Mikrosüzme:** çok küçük hacimlerin süzülmesi

**Meta filtrasyon:** aseptik koşullarda süzme



# Sterilizasyon amaçlı süzme

- Diğer sterilizasyon işlemleri sırasında kararlılığı bozulan çözeltiler için uygulanır.
- 0.22  $\mu\text{m}$  gözenek çapındaki membran filtreler sterilizasyon için kullanılırlar.
- 0.45  $\mu\text{m}$  gözenek çapına sahip membran filtreler ise, aseptik kristalizasyon işleminden hemen önce organik taşıyıcılar içindeki antibiyotik veya steroidleri sterilize etmek için kullanılır.
- Süzme ile sterilizasyonda pozitif basınç uygulanması gereklidir. Membran filtreler; otoklav, buhar veya etilen oksit ile sterilize edilebilirler.

# Isı - Isıtma ve Kurutma

Sistemler arasında sıcaklık farkı bulunduğunda bir sistemden diğerine akan enerji ısı olarak bilinir.

➤ **Kalori:** 1g suyun sıcaklığını  $1^{\circ}\text{C}$  yükseltmek için verilmesi gerekli ısı miktarıdır.

# İlaç ve ilaç şekli üretiminde yer alan kurutma işlemleri;

- ✓ Bitkisel kaynaklı ilaçların elde edilmesinde(ekstraksiyon işleminden önce bitkilerin kurutulmaları, ekstrelerin kurutulması)
- ✓ İnorganik tuzların(sodyumklorür, kalsiyum karbonat vb)saflaştırılmaları ve kurutulmaları.
- ✓ Sentezlenen etkin madde ve yardımcı maddelerin kuru toz haline getirilebilmesi için
- ✓ Doğal kaynaklı polimerlerin, sentezlenen polimerlerin kurutulmaları
- ✓ Toz ve granüllerin kurutulmaları
- ✓ Kontrollü ilaç salım sistemlerinin (mikroküre, nanopartikül, mikrokapsül) kurutulmaları
- ✓ Tabletlerin film ve draje kaplanması sonrası
- ✓ Peptit ve protein yapısındaki etkin maddelerin sentez ve saflaştırılmasından sonraki dondurarak kurutma(liyofilizasyon)
- ✓ Steril enjeksiyonluk tozların hazırlanmasında uygulanan kurutma işlemleri.



## KURUTMA NEDEN ÖNEMLİ?

- Kurutma terimi viskoz sıvılar ve çok az nem içeren katılar için kullanılır.
- Kurutma ile;
  - ✓ mikroorganizma üremesi en aza iner,
  - ✓ bazı droglar toz halde saklanabilir,
  - ✓ maddelerin karışması kolaylaşır,
  - ✓ akışkanlık artar,
  - ✓ depolama ve nakliye masrafları azalır,
  - ✓ kuru bitkisel ekstrakter hazırlanabilir,
  - ✓ kuru toz halde madde elde edilebilir.

## Kurutmada kullanılacak ısı kaynakları

- ✓ Küçük ölçekli üretimlerde elektrik,
- ✓ Büyük ölçekteki üretimlerde ise çeşitli ısı kaynakları (Sıvı petrol ürünleri, Petrol gazları, vb.) kullanılarak elde edilen su buharı vasıtası ile kurutma cihazlarına ısı dolaylı olarak aktarılır.

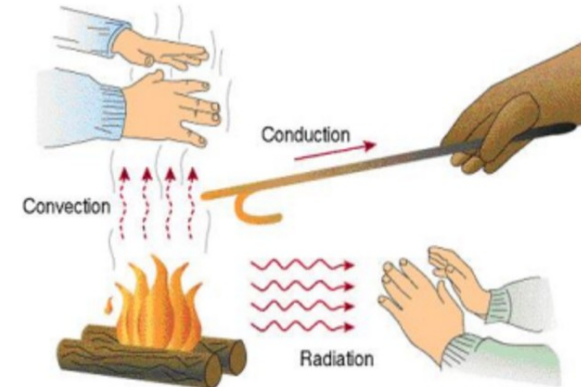


# Isı Transfer Mekanizmaları

**İletim (Kondüksiyon):** Isı, ısıtılan maddeyi oluşturan moleküllerden birbirine geçer. Katı ve sıvılar karıştırılmadan ısıyı nakledebilir. Isıtma sonucu sıcaklık artışı ile moleküllerin salınım şiddeti artar ve bir molekülden yanındakine termik hareket enerjisi geçer.

**Yayılım (Konveksiyon):** Bir akışkanın (gaz/sıvı) ısıtılması ile genleşip, yoğunluğun azalması, akışkanın yükselmesi ve soğuk kısımla karışması ile ısı yayılır. (kalorifer radyatörünün ısıttığı havanın yükselip soğuk hava ile karışması ve odanın ısınması)

**İşinım (Radyasyon):** Her ısıtılmış madde/yüzey işinımla ısı yayar. Güneş ısısının dünyaya ulaşması, maddenin IR lambası ile ısıtılıp neminin buharlaştırılması



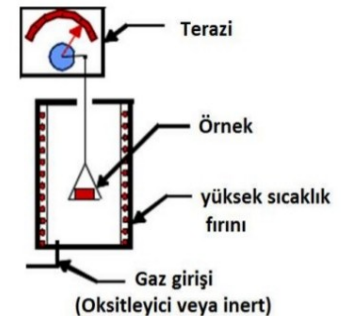
# KURUTMA

- Kurutma işleminde rol oynayan en önemli etken, kurutulacak **maddenin üzerinden geçen havanın buhar taşıma kapasitesidir**. Bu kurutma hızını ve süresini belirler.
- Kurutulacak nemli maddenin üzerinden sıcaklığı ve nemi belli hava akımı geçirildiğinde, havanın maddeye verdiği ısı enerjisinin bir kısmı madde yüzeyinin sıcaklığını yükseltir,
- diğer kısmı suyun (organik çözücü) buharlaşması için gerekli buharlaşma ısısı olarak kullanılır.
- Bu ısı aktarımı sonucu buharlaşan su madde yüzeyinden kurutucu hava içine difüze olarak uzaklaşır.
- **Maddeye ısı enerjisinin aktarım hızı buharlaşma hızına eşit olunca kuruma sabit hıza ulaşır**, maddenin yüzey sıcaklığı artar kuruma sona erer.
- Kurutma işlemi ile kurutucu havanın sıcaklığı, nemi ve havanın buhar taşıma yeteneği arasındaki ilişki mutlak ve bağıl nem kavramları ile bağlantılıdır.

- Havanın nem miktarının tayini;  
Maddenin nem içeriği ile ortamdaki havanın nem içeriği arasındaki ilişkide ve maddenin nem çekme özelliklerinin incelenmesinde çok önemlidir.
  - **Nem içeriği:** maddenin taşıdığı suyun ağırlığının, kuru haldeki maddenin ağırlığına oranıdır ( %)
  - **Kurutma ile kayıp:** maddenin taşıdığı suyun ağırlığının nemli maddenin ağırlığına oranıdır (%)
- Maddenin taşıdığı nem farmakopelerde genellikle kurutma ile kayıp olarak bildirilir.
- **Nem içeriği (ve kurutma ile kayıp) tayini için;** desikatörde kurutma, kurutma dolabında kurutma, termogravimetrik analiz, Karl Fischer yöntemi kull.



**Termogravimetrik Analiz (TGA)**



# Havanın nem miktarlarını tayin yöntemleri

- 1) **Mekanik higrometreler:** İbrelili mekanik higrometrelerin çalışma prensibi; saç kıl gibi biyolojik materyaller, polimer yapısında bazı sentetik lifler ve bitkisel lifler havanın içerdiği neme göre az veya çok nem alıp hidrate olur.
- 2) **Elektrikli Higrometreler:** Havanın bağıl nemi ile denge oluşacak şekilde nem çeken Higroskopik bazı maddelerin (lityum klorür), filtre kağıdı gibi gözenekli bir yüzeye tespit edilip, bunların elektriksel dirençlerinin ölçülmesine dayanır.
- 3) **Gravimetrik Yöntem:** Fosfor pentooksit 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.

# Havanın nem miktarlarını tayin yöntemleri

- 4) **Çiy Noktası (Dew Point) Yöntemi:** Ayna gibi parlak (nikelajlı,kromajlı) bir yüzeyin belirli bir hızla soğutulması sonucu yüzeyle temasta olan hava filmi de soğur. Yüzeyle temasta olan havanın sıcaklığının azalması sonucu bağıl nemi gittikçe artar, doymuşluğa ulaştığı sıcaklık derecesinde çiy oluşur. Bağıl nemi bu şekilde belirlenen havanın mutlak nemi; nem grafiğinden yararlanılarak bulunur.
- 5) **Kuru hazne-yaş (ıslak) hazne (Dry bulb-Wet Bulb) Yöntemi:** Bilimsle olarak nem miktar tayini için en uygun yöntemdir.
- İki eşdeğer termometrenin birinin haznesine iki üç kat sargı bezi sarılıp, ıslatıldıktan sonra her iki termometrenin üzerinden hafif bir esinti yapacak şekilde

## Katı maddelerin kuruma açısından özellikleri değişiktir:

- ✓ Granül, kristal yapılı maddeler nemi gözenek ve kanalcıklarında tutar, bu nedenle kolay kurur.
- ✓ Kristal suyu içeren maddelerin kristal kafes içinde yer alan bağlı suları serbest su içerenlere göre daha yüksek sıcaklıklarda buharlaşır.
- ✓ Su ile jelleşen polimer yapılı amorf maddeler ise (jelatin, arap zamkı vb.) nemin bir kısmı molekül içi boşluklarda molekülle etkileşerek tutar bunun için oldukça yavaş kururlar.
- ✓ Kurutma işlemini hızlandırmak için hava dolaşımı yeterli olmalı ve madde yüzeyi geniş olmalıdır



# KURUTMA YÖNTEMLERİ

## YÖNTEM SEÇİMİ

- ✓ Maddenin kuruma özellikleri:  
(nem, bağlı ve bağlı olmayan su, sıcaklık, süre)
- ✓ Elde edilecek kuru maddenin özellikleri:  
(partikül büyüklüğü, akıcılık, nem içeriği, toksisite)
- ✓ Kurutma işlemi ile ilgili özellikler:  
(kesintili / kesintisiz kurutma, kapasite ve hız)
- ✓ Aletin çalışma koşulları:  
(kullanılacak enerji, havanın toz içeriği, gürültü)

# Nemli katıların kurutulma yöntemleri

## 1. Hareketsiz (Durağan) yataklı kurutucular:

*Nemli madde belli yükseklikte bir katman oluşturacak şekilde yayılır, üzerinden sıcak hava geçirilip doğrudan ısıtma yapılır. Kurutma hızı düşüktür.*



### Kesintili (batch) tipleri:

- *Kurutma dolabı*
- *Arabalı (truck) kurutucu*
- *Vakumlu kurutma dolabı*

### Kesintisiz (sürekli) tipleri:

- *Tünel kurutucular*
- *Konveyör kurutucular*

## Kesintili (batch) tipleri

- **Kurutma dolabı:** Raflı veya tepsili kurutuculardır. Madde alt kısmı elek ya da delikli paslanmaz çelik tepsi / raflar üzerine yayılır, ısı enerjisi kuru sıcak hava ile doğrudan ya da rafların ışınlama ısıtılması (IR) yolu ile dolaylı aktarılır.
- **Arabalı (truck) kurutucular:** Raflar tekerlekli arabalara takılıdır,
- **Vakumlu kurutma dolabı:** Dolaylı ısı verilerek vakum uygulanır



## Kesintisiz (sürekli) tipleri

- **Tünel kurutucular:** Uzun kurutma tüneline ayarlanabilen hızda yürüyen bir bant üzerindeki arabalara tepsiler yerleştirilmiştir. Isıtılmış hava sevk edici fanlarla arabalara gönderilir.
- **Konveyör kurutucular:** Yürüyen bant üzerindeki kısımlara yerleştirilen tabanı delikli / elekli tepsilerde madde kurutulur. Tünel kurutucudan farkı hava yatay değil, dikey sevk edilir.

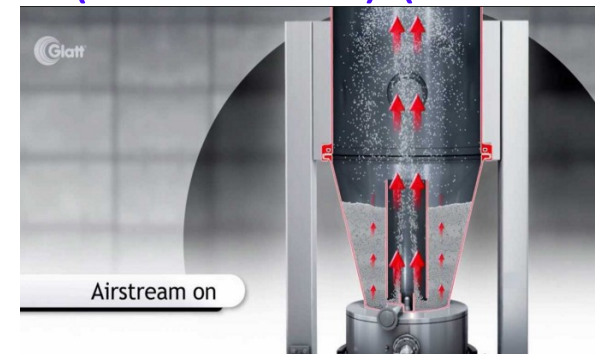


## 2. Hareketli yataklı kurutucular:

Katı madde partikülleri akma / mekanik karıştırma ile hareketlendirilerek ısı ile temas yüzeyi devamlı değiştirilir. Kurutma hızlıdır. Kesintili ve kesintisiz kurutma yapan tipleri vardır.

## 3. Akışkan yatak yöntemi:

Dibi elekli bir silindir içine belli yükseklikte yerleştirilen toz kümesinin (toz yatağı) tabana yaptığı basıncı karşılayacak bir basınçta aşağıdan hava gönderilir, tozlar havalanır ve belli bir yükseklik oluşturacak şekilde daha gözenekli bir toz yatağı meydana gelir (akışkan yatak). Burada tüm yüzey sıcak hava ile temasta olup çok hızlı bir ısı aktarımı olur, kuruma çok hızlıdır (15-30 dak.) (Ör: Wurster tipi)



4. Mikrodalga fırınlar: Elektromanyetik dalga kullanılır, kuruma maddenin sadece yüzeyinde değil her yerinde ve kısa sürede gerçekleşir.

# Sıvıların Kurutulma Yöntemleri

## (Çözelti, Süspansiyon, Bulamaç)

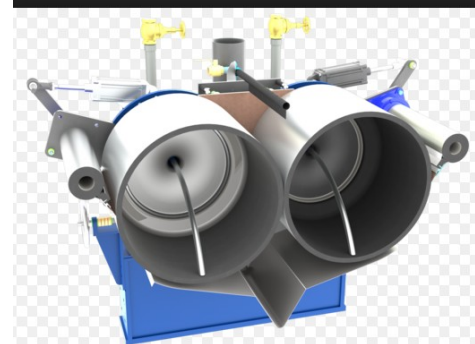
1. Kurutma kazanları (pan dryer)
2. Tambur kurutucular (drum dryer)
3. Liyofilizasyon (dondurarak kurutma)
4. Püskürterek kurutma

## 1. Kurutma Kazanları (pan dryer):

Dikey silindir şeklindedir. Bulamaç halindeki viskoz sıvılar ve patların kurutulmasında kullanılır. Tabanı tarayan ve düşük hızda dönen bir palet karıştırıcı ile madde karıştırılırken vakum uygulanır ve buharlaşar su yoğunlaşarak ortamdan ayrılır.



2. Tambur kurutucular (drum dryer): Dönme hızı ayarlanır, içinden sıcak su / buhar geçirilerek ısıtılan bir silindir ile altında kurutulacak çözeltinin konduğu kaptan oluşur. Çözelti veya süspansiyona daldırılmış olan sıcak silindir (tambur) belli hızda döner ve kaptaki özel yayıcılar sıvıyı sıcak tambur üzerine ince bir film halinde yayar. Vakumlu tipleri de vardır.



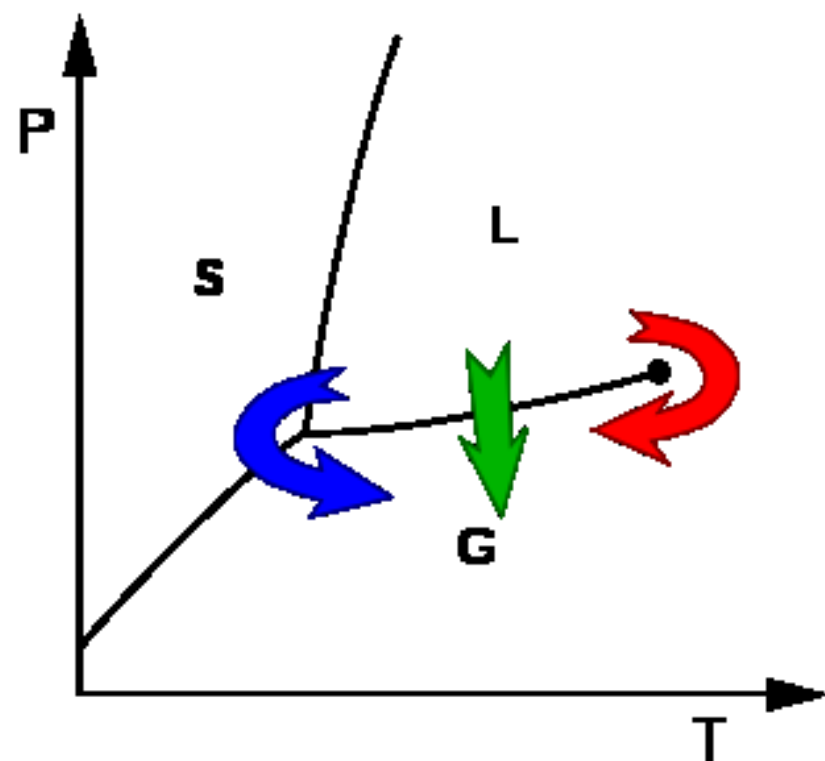
### 3. Liyofilizasyon (Dondurarak kurutma)

Süblime ederek sıvı hale geçmeden suyun buharlaşmasıdır, Çözeltilerin sulu kısmı alçak sıcaklıkta dondurularak uzaklaştırılır.

Sulu çözelti (nadiren süspansiyon) halindeki katıların kurutulması için kullanılır.

Liyofilizatör: - dondurma ve kurutma odası  
– kondansatör  
- vakum pompasından oluşur  
- kompresör (soğutma ve ısıtma için)  
- ısıtıcılar

Liyofilizasyon işleminde kurutulan çözeltiler su ile temasta derhal ve kalıntısız çözünmelidir  
(derhal çözelti haline gelebilme = rekonstitüsyon)





# Liyofilizasyon ile;

- ✓ Isıya hassas; koagüle olan, ısı ile bozunan maddeler,
  - ✓ Uçucu maddeler (kayıp en az)
  - ✓ Kolay okside olan maddeler
  - ✓ Kan serumu gibi ısı ile köpüren maddeler
  - ✓ Kan ürünleri, bakteri suşları,
  - ✓ Biyolojik ürünler, aşı, serum vb.
  - ✓ Enzimatik değişme riski olan maddeler elde edilir.
  - ✓ Mikroorganizma üremesi önlenir.
- Enjektabl toz preparatların hazırlanmasında ve Meyva ekstreleri ile hemen çözünen kahve üretiminde çok yaygın kullanılır.

## 4. Püskürterek kurutma

Konik veya silindirik bir kurutma kazanında yukarıdan aşağı püskürtülen çözelti damlacıkları, aynı yönden gelen sıcak hava içinde her biri küresel partikül olacak şekilde kurur, su buharlaşarak uzaklaşır ve madde dipte toplanır.

Püskürtülen maddenin yüzey alanı arttığından kuruma çok hızlı olur.

- Havanın sıcaklığı: 100-200 °C ,
- Sıvı damlacıklarının sıcaklığı: 30-40 °C
- Sıvı damlacıklarının sıcak odadan geçme süresi: 15 saniye
- Çözelti süspansiyon ve ısıya dayanıksız maddelerin kurutulmasında , süt tozu, bebek maması üretiminde, aseptik koşullarda enjektabl tozların üretilmesinde çok kullanılır.

