

Farmasötik Teknoloji ABD

Farmasötik Teknoloji II

Bahar YY

Reoloji

Reoloji

- Maddenin Őekil deęiŐiklięini (katıların deformasyonunu) ve sıvıların akış özelliğini inceleyen bilim dalıdır.
- Reolojik özellikler, özellikle yarı katı ve kozmetiklerin kalite kontrolü ve ürün geliştirme açısından önem taşır. Hem üretim aşamasında hem de bitmiş ürün spesifikasyonlarının belirlenmesinde önemlidir.

Uygulama alanları

- Etkin ve yardımcı madde özelliklerini standardize etmek
- Bu maddelerin yapısı, partikül boyutu gibi özelliklerinin, sıcaklık karıştırma gibi üretim parametrelerinin ve zamanın etkisini saptamak,
- Karıştırma, kazandan aktarma borudan akma gibi işlemlerde üretimi optimize etmek,
- Katı ilaç şekillerinde tablet basımı sırasında toz akışı ve kapsül dolumu gibi işlemlerin optimizasyonu,
- Tablet kaplama formülasyonlarında ve tablet dağıtıcı ajanı olarak kullanılan kolloidal maddelerin analizlerinde, Kalite kontrol ve stabilite çalışmalarında kullanılır.
- Formülasyonların ambalajlanması ve ambalajlarından alınması açısından önemlidir. Şişeden akma, iğneden geçebilme, deride yayılabılme gibi.
- Ürünün reolojik özellikleri fiziksel stabilitesini, biyoyararlanımını ve hasta uyuncunu etkiler.
- Farmasötik bir sistemin üretilmesinde kullanılacak cihazların seçiminde de reolojik özellikler önemlidir

Viskozluk

- Bir sıvının viskozitesi, bir molekül tabakasının diğer molekül tabakası ile bağıl hareketine karşı iç direnç (sürtünme) oluşmasıdır.
- Diğer bir deyişle reolojik özelliklerin ölçümüdür.
- Bir sıvıda direnç ne kadar fazla ise ölçülen viskozluk değeri o kadar yüksek bulunur.
- Viskozluk aşağıdaki birimlerden biri ile ifade edilebilir:
 - *CGS birim sisteminde centipoise (cP) absolu V.
centistokes (cS) kinematik V.
 $\text{poise} = \text{din} \cdot \text{sn} \cdot \text{cm}^{-2}$
 - *SI birim sisteminde paskal .saniye (Pa.s)
(Newton / $\text{m}^2 \cdot \text{sn}^{-1}$)
 $1 \text{ Pa} = 10 \text{ poise}$

Sıvıların akış özellikleri kantitatif olarak ilk kez Newton tarafından incelenmiş ve aşağıdaki denklem ile ifade edilmiştir.

$$F / A = \eta (dv / dr)$$

dv / dr : Birbiri üzerinden kaymakta olan iki sıvı tabakası arasındaki kayma hızı (hız gradyanı)

F / A : Kayma hızı oluşturmak için birim alana düşen kuvvet veya kayma gerilimi

η : Dinamik viskozluk katsayısı veya dinamik viskozluk

Kinematik viskozluk

Absolu vizkozitenin o sıvının aynı sıcaklıktaki dansitesine oranı (η/ρ) olarak tanımlanır, birimi “Stokes” dir.

$$\nu = \eta/\rho$$

ν : Kinematik viskozluk ($\text{m}^2.\text{s}^{-1}$)

η : Dinamik viskozluk (Pa.s)

ρ : Sıvının belirli bir sıcaklıktaki yoğunluğu (kg m^{-3})

Avrupa Farmakopesine göre,

viskozluk η , birimi mPa.s (mili paskal .saniye)

kinematik viskozluk ν ile gösterilir , birimi $\text{mm}^2 . \text{s}^{-1}$

Sıcaklık-viskozite ilişkisi

- Sıvılar için sıcaklığın viskozite üzerine olan etkisi Arrhenius analoğu olan bir denklem ile açıklanır

$$\eta = A \cdot e^{E_0/RT}$$

A = Molekül ağırlığı ve sıvının molar hacmine bağlı sabite

E_0 = Moleküller arası akışı başlatmak için gereken aktivasyon enerjisi

R = Gaz sabiti (kal/mol)

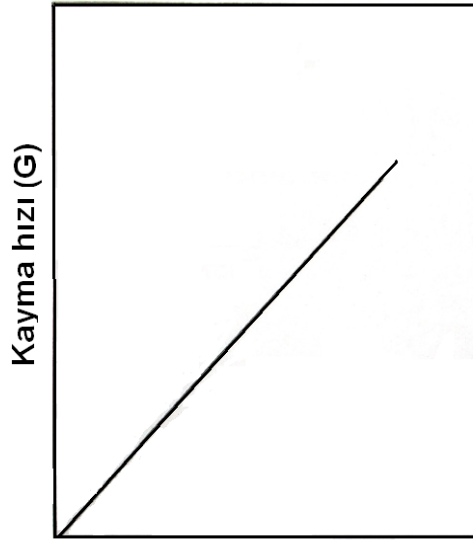
T = Sıcaklık (°K)

- Sıvılar için artan sıcaklıkla moleküller daha serbest hale geçerler ve viskozite azalır. Gazlar için ise sıcaklık artışı moleküllerin hızlarını arttırdığından, kinetik enerji artışına bağlı olarak viskozite artar

Akış tipleri

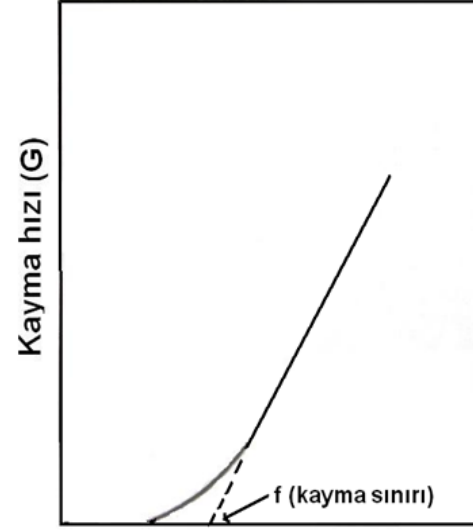
Materyaller akış ve deformasyon tipine göre iki sınıfta toplanırlar:

- Newtonian Sistemler
 - Akış eğrileri (reogramları) doğrusal olan sistemlerdir
 - *Gazlar, kolloidal olmayan sıvılar, gerçek çözeltiler
- Non-Newtonian Sistemler
 - Plastik akış
 - Pseudoplastik akış
 - Dilatant akış
 - Akış eğrileri doğrusal olmayan sistemlerdir
 - * Emülsiyonlar, süspansiyonlar, jeller, yarıkatılar, ...



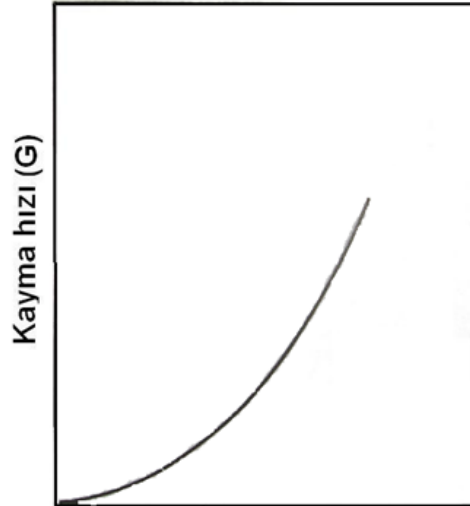
Kayma gerilimi(F)

Newtonian akış



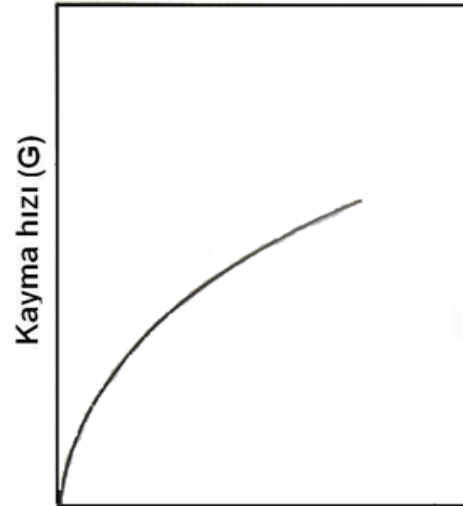
Kayma gerilimi(F)

Plastik akış



Kayma gerilimi(F)

Pseudoplastik akış



Kayma gerilimi(F)

Dilatant akış

Tiksotropi

- Tiksotropi bir akış tipi değildir, zamana bağlı olarak akışta görülen bir değişiklik özelliğidir.
- Tiksotropik sistemler izotermal jel \Leftrightarrow sol dönüşümüne giren dispersiyonlardır.
- Jel bir “kayma sınırı” gösteren kolloidal sistemdir ve katı (sol) ise “kayma sınırı” göstermeyen kolloidal sistemdir.
- Tiksotropinin mekanizması bozulma (breakdown) ve jel-katı-jel yapısına dönüş şeklinde açıklanabilir.

Viskozimetreler

Viskozimetre seçimi,

- Cihazın kayma gerilimini ölçecek hassasiyette olması,
- Eldeki örnek miktarının ölçüm için yeterli olması,
- Çalışma sırasında sıcaklığın sabit tutulabilmesi,
- Cihazın kolay temizlenebilmesi

**Birden fazla kayma hızı değeri kullanılarak akış grafiği mi çizilecek, yoksa tek bir kayma hızı değeri kullanılarak viskozluk mu verilecek?

Başlıca seçim kriterlerini oluşturur.

Viskozimetrelerin Sınıflandırılması

Tek noktalı ölçüm yapan aletler:

- Tek bir kayma hızına denk gelen kayma gerilimi saptanır.
- Bu aletler Newtonian sistemlerin ölçülmesi için uygundur.
 - *Kılcal viskozimetreler
 - *Düşen bilya viskozimetreleri

Çok noktalı ölçüm yapan aletler:

- Birden fazla kayma hızında uygulama yapılabilen aletlerdir.
- Newtonian ve non-Newtonian sistemlerin akış özelliklerinin tayini için kullanılır.
 - *Rotasyon tipi viskozimetreler

Kapiler viskozimetreler

a- Cam kapiler tipi (Ostwald, Cannon-Fenske, Ubbelohde)

b- Silindir-piston tipi (Instron Rheometer)

c- Delik (orifice) tipi (Engler, Saybolt, Redwood)

- Bu cihazlarda sıvı bir tüpten kuvvetle hareket ettirilir ve viskozite sıvınının tüpten hacimsel akış oranından tayin edilir.
- Çalışma sırasında sıcaklığın ve kullanılan akışkan madde hacminin sabit tutulması ve aletin tam dik tutulması önemlidir.
- Çalışma prensibi Poiseuille denkleminde türetilen aşağıdaki denkleme bağlıdır.

$$\eta = t \times C$$

η : kinematik viskozite katsayısı, cS

t : akış süresi, s

C: Alet sabitesi

Düşen Bilya Viskozimetresi

- Cihaz, paslanmaz bir bilyanın silindirik tüp içindeki sıvıda düşerken viskozluğunun ölçüldüğü bir sistemdir.
- Bilyanın aletin iki sabit çizgisi arasından geçtiği süre ölçülür ve diğer tüm parametreler ve sıcaklık sabittir.
- Bu yöntemin en önemli dezavantajı büyük hacimde ve berrak sıvıların ölçülme zorunluluğudur.
- Sıvı viskozluğu STOKES denkleminde türetilen, aşağıdaki denklemden yararlanılarak hesaplanır.

$$\eta = F (S_k - S_f) K$$

η : absolu viskozluk katsayısı, cP

F : Bilya düşme süresi, s

S_k : Bilya dansitesi (fabrika tarafından verilir.)

S_f : Sıvının aynı sıcaklıktaki dansitesi

K : Bilya sabiti (fabrika tarafından verilir.)

Rotasyon Tipi Viskozimetreler

1. Çift eksenli viskozimetreler (Cup and Bob tipi)

- *Haake rotovisko viskozimetresi

- *Stormer viskozimetresi

- *Searle viskozimetresi

- *Couette viskozimetresi

2. Dönen mil viskozimetresi

- *Brookfield viskozimetresi

3. Koni-plaka viskozimetresi (Cone and Plate)

- *Ferranti Shirley viskozimetresi

Brookfield viskozimetresi

- Dönen mil tipi rotasyon viskozimetresidir
- Bu viskozimetrelerde bir yay ile cihazın motoruna bağlanan ve farklı hızlarda dönüş yapabilen döner miller bulunur.
- Bu millerin numune içinde dönmesi ile oluşan viskoz sürüklenme kayma geriliminin fonksiyonu olup alet skalasından doğrudan okunur.
- Ürünün viskozluğu arttıkça kullanılan milin kalınlığı azalır.
- Motorun dönü hızı ve ucunda takılı olan döner mil devir/dakika (rpm) değerleri arasındaki gecikme süresinden ileri gelen bir fark bulunmaktadır. Bu fark skaladan okunan dönüş momenti ile (S) ifade edilir.
- Viskozluğu aşağıdaki denklemden yararlanılarak hesaplanır.

$$F = \eta / U \cdot S$$

η : absolu viskozluk katsayısı, cP

F : aletin kendi viskozluk ölçü faktörü (fabrika)

U : alete verilen devir gücü (hız faktörü)

S : skaladan okunan dönüş momenti (sayısı)

Penetrometre

Vazelin gibi yarıkatı sıvağlarda kıvam ölçmede kullanılan, ucu sivri iğne ve bir huniden oluşan bir aletir.

- Yarı katının batma hızı ölçümünde kullanılır.
- Farmakopelerde yarı katı kontrollerinde yer alır.