



TOZ TEKNOLOJİSİ VE MİKROMERİTİK

I. Hafta

Toz teknolojisi, tozların temel akış prensipleri, karıştırma, tablet basımı ve kapsül doldurma işlemlerini tanımlamaktadır.

TOZ

Partikül büyüklüğü yaklaşık 1 mikrometre (μm) dolaylarında bulunan katı madde partiküllerinin oluşturduğu kümeler veya kütlelerdir.

Tozlar partikül büyüklüğü bakımından;

- Çok ince tozlar (0,1-50 μm)
- İnce tozlar (50-100 μm)
- Kaba tozlar (100-1000 μm); şeklinde sınıflandırılabilirler.

Çok ince tozlar ise endüstride 3 grup altında toplanır:

- Ultra ince tozlar (0,1-1 μm dolaylarında)
- Süper ince tozlar (1-10 μm dolaylarında)
- Granülömsü ince tozlar (10-100 μm dolaylarında)

PARTİKÜL

Üst büyüklük sınırı bulunmayan molekül agregatıdır. Bir başka deyişle; bir ya da birden fazla maddenin karışımından oluşan homojen ya da heterojen özellikte por içeren (poröz) ya da non-poröz yapıdaki, büyüklüğü 0,5-2000 μm dolaylarında bulunan yapılardır.

GRANÜL

Toz partiküllerinin bir arada oluşturduğu, partikül büyüklüğü 1000-3500 μm arasında olan agregatlardır.

MİKROMERİTİK

Küçük partiküllerin bilim ve teknolojisine denir. Bu terim ilk defa Dalla Valle adlı araştırmacı tarafından ifade edilmiş ve kullanılmıştır.

Mikromeritik alanı;

- Partikül büyüklüğü ve dağılımı,
- Partikül büyüklüğü tayin metotları,
- Partikül şekli ve yüzey alanı
- Por büyüklüğü

TOZLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Partikül büyüklüğü ve dağılım

2. Partikül şekli ve yüzey alanı

3. Küme özellikleri

4. Akış özellikleri

5. Porozite (Gözeneklilik)

6. Çözünürlük ve çözünme hızı özellikleri

7. Sıkıştırılabilme - Basılabilme özellikleri

8. Segregasyon-Agregasyon özellikleri

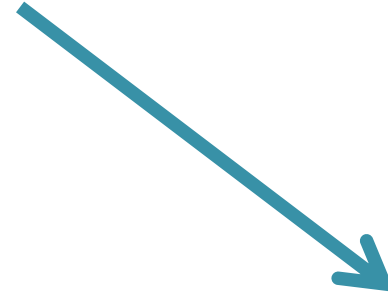
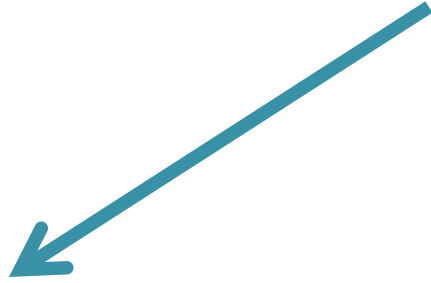


Temel Özellikler



Temel Özelliklerden Türeyen Diğer Özellikler

Tozların Genel Özellikleri



Statik (Durgun) Özellikleri

- Partikül şekli
- Partikül büyüklüğü
- Partikül büyüklüğü dağılımı
- Dansitesi

Mekanik Özellikleri

- Por büyüklüğü
- Akış özellikleri
- Tozun gerilmeye karşı direnci
- Tozun agregasyonu
- Tozun segregasyonu

Partikül Şekli:

Tozlar farklı partikül şekilleri sergileyebilirler. Bir tozun partikül şekli o tozun;

- akışkanlığına,
- çözücü ile etkileşmesine,
- sıkıştırılabilmesine, etki eder.

Başlıca partikül şekilleri:

- Küresel partiküller: Bu tip tozlar kolay akış gösterirler.
- Düz kenarlı oblang partiküller: Bu tip tozlar da kolay akış gösterirler.
- Geometrik yapıda olup küp gibi keskin kenarlı partiküller: Bu toz tipi ilk iki toz tipine göre daha zor bir akış özelliği gösterirler.

- Düzensün olmayan şekilli birbirine kenetlenmiş partiküller: Bu tip tozlarda partiküller kendi aralarında köprüler oluştururlar ve bu nedenle daha zor bir akış özelliğine sahiptirler.
- Düzensün olmayan şekilli iki boyutlu flake gibi yassı partiküller: Bu tarz toz partikülleri birbirleriyle daha kolay köprü oluşturabilmeleri nedeniyle daha zor akış özelliğine sahiptirler. Yani diğer gruplara göre orta düzey akıcıdırlar.

- İğne şeklindeki partiküller: Bu tip toz partikülleri birbirleriyle çok kolay köprüler oluşturduklarından bu tarz tozlar son derece zor akarlar. Partikül şekilleri açısından değerlendirildiğinde tüm toz tiplerine göre en kötü akıcılığa sahip olan toz grubudur.

Partikül Büyüklüğü:

Partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının tayini neden önemlidir? Çünkü;

- Etkin maddelerin **fiziksel**, **kimyasal** ve **farmakolojik** özelliklerinde etkindir.
- Klinikte oral, rektal, parenteral veya topikal yolla uygulanan etkin maddelerin dozaj şeklinden açığa çıkış hızı üzerinde etkilidir.
- Süspansiyonların, emülsiyonların ve tabletlerin fiziksel stabilite ve gösterdikleri farmakolojik yanıt yönünden başarılı formülasyonlarının oluşturulmasında partikül büyüklüğü büyük bir etkinliğe sahiptir.

- Partikül büyüklüğü toz kütlesinin akış özellikleri ve tablet basım prosesinde tozların veya granüllerin istenilen düzeyde karıştırılmasında etkilidir.
- Tablet veya kapsüllerin endüstriyel üretimlerinde kullanılan ekipman ağırlık ve/veya hacim esaslı baz alınarak gerçekleştirildiğinden dolum ve doz homojenitesinin değişmesi ürünün istenen spesifikasyonlarda üretilememesine ve tekdüzeliğinin bozulmasına neden olmaktadır.

- Partikül büyüklüğü çok küçüldüğünde



Partiküllerin arasındaki kohezyon kuvveti artar ve topaklanma meydana gelir.

- Partikül boyutu çok büyük olduğunda ise



Homojen ve tektür bir karışım meydana gelmez.

Optimum partikül büyüklüğünün saptanması başarılı dozaj şekillerinin hazırlanmasında önemli şartlardan biridir.

Farmasötik Sistemlerin Partikül Büyüklükleri

Partikül boyutu (μm)	Farmasötik Sistem
0.5-10	Süspansiyon, ince emülsiyon
10-50	En küçük elek aralığı boyutu, kaba emülsiyon, floküle süspansiyon
50-100	Elek aralığı, ince toz aralığı
150-1000	Kaba toz aralığı
1000-3360	Ortalama granül boyutu

Toz partiküllerinin gerek büyüklüklerinin gerekse büyüklük dağılımının tanımlanması ve saptanması zor bir işlemdir.

Eğer tozlar sadece küresel partiküllerden oluşsaydı partikül büyüklükleri kolayca hesaplanabilirdi.

Bu nedenle partikül büyüklüklerinin ifadesinde partiküllere benzer bir kürenin çapından yararlanılır.

Yani küresel olmayan, düzgün şekle sahip olmayan partiküllerin büyüklükleri tanımlanmış çaplardan biri ile ifade edilir.

Tanımlanmış başlıca çaplar şunlardır;

- Hacim çapı (d_v)
- Yüzey (Alan) çapı (d_s)
- Hacim alan çapı (d_{vs})
- Serbest düşme çapı (d_f)
- Stokes çapı (d_{st})
- İzdüşüm alan çapı (d_a)
- Elek çapı (d_A)
- Feret çapı (d_F)
- Martin çapı (d_M)

- **Hacim Çapı (d_v):** Partikül ile aynı hacme sahip **kürenin** çapıdır. Düzgün olmayan partikülün hacmine eşit hacimde bir küre var kabul edilip onun çapı ölçülür.
- **Yüzey (Alan) çapı (d_s):** Partikül ile aynı alana sahip olan **kürenin** çapıdır.
- **Hacim alan çapı (d_{vs}):** Partikül ile aynı alan ve aynı hacme sahip olan **kürenin** çapıdır. Bir başka deyişle; partikül ile aynı hacim ve alan oranına sahip kürenin çapıdır.

- **Serbest Düşme Çapı (d_f):** Belirli bir viskozite ve dansiteye sahip bir sıvı içinde partikülün gösterdiği **düşme hızını** ifade eden **kürenin** çapıdır.
- **Stokes Çapı (d_{st}):** Sıvı ortamda laminar (katmanlı) akış bölgesinde **serbest olarak düşen küresel partikülün** çapıdır.
- **İzdüşüm alan çapı (d_a):** Sabit bir pozisyonda duran partikülün **iz düşüm alanı ile aynı alana sahip olan dairenin** çapıdır.

- **Elek çapı (d_A):** Partikülün geçebileceği **en küçük kare deliğinin kenar** uzunluğudur.

Bu çaplar arasında en çok kullanılanlar ise **Feret** ve **Martin** çaplarıdır.

- **Feret çapı (d_F):**
Partikülün en dış sınırlarından geçen iki teğeti arasında son bulan, **ölçüm yönüne paralel çizginin ortalama uzaklığıdır.**

- **Martin çapı (d_M):**
Partikül sınırlarında son bulan ve partikülü ikiye bölen, ölçüm yönüne paralel çizginin ortalama uzunluğudur.

Mikroskop altında ölçülen

Dış çap



FERET ÇAPI

İç çap ise



MARTIN ÇAPI

Partikül Büyüklüğü Dağılımı:

Farmasötik tozların pek çoğu değişik partikül büyüklüklerinde ve küreselden farklı partikül şekline sahip partiküllerden oluşurlar. Bu nedenle tozların partikül büyüklüğü ve dağılımının hesaplanması oldukça zordur.

Toz partiküllerin büyüklük tayininde kullanılan yöntemlerin hepsindeki ortak nokta tozdan alınan bir örneğin analizidir ve genellikle tanımlanmış çaplardan biri ile sonuç ifade edilir. Bu analizden alınan sonuç ile tüm toz kütlesi hakkında bilgi edinilir.

Örnek alma yöntemleri:

Endüstride küme örneğinden ölçüm örneğine geçme aşamaları şu şekildedir:

Küme örneği (10^n kg)



Büyük örnek (kg)



Laboratuvar örneği (g)



Ölçüm örneği (mg)

Başlıca kullanılan örnek alma teknikleri şunlardır:

1. Spiral döndürme ile örnek alma
2. Keskin eğimden örnek alma
3. Örnekleme masasından örnek alma
4. Taşıyıcı kayıştan örnek alma
5. Kürekle örnek alma
6. Koni şekline getirip dörde bölme yöntemiyle örnek alma
7. Örnek alma çubuklarıyla örnek alma

Partikül Büyüklüğü Tayin Yöntemleri

- **Optik yöntemler:** Mikroskop, SEM, TEM, AFM
- **Elek analizi**
- **Sedimentasyon**
- **Akım taraması metotları:** Coulter counter, Işık blokajı
- **Alan taraması metotları:** Dar açılı lazer ışını kırınımı
- **Yüzey metotları :** Geçirgenlik, Adsorpsiyon

YÖNTEM	YÖNTEMİN DAYANDIĞI PRENSİP	PARAMETRE / DAĞILIM	ALT SINIR (μm)
Elek Analizi Optik Mikroskop	Geometrik esas	Elek Çapı / Ağırlık Martin, Feret ve İzdüşüm alan Çap / Sayı	20.0 - 75.0 1.0
Sedimentasyon	Hidrodinamik	Stokes çapı / Ağırlık	2.0
Akım taraması metotları	Hacim	Hacim / Sayı	0.6 - 0.8
Alan taraması metotları	Işık saçılımı	Hacim / Ağırlık	0.05
Geçirgenlik Adsorpsiyon	Yüzeysel özellikler	Spesifik yüzey	0.1 - 1.0
Foton korelasyon spektroskopisi	Brown hareketi	Stokes çapı	<1.0

OPTİK YÖNTEMLER

➤ **Optik mikroskop (1.0 – 150 μm)**

➤ **Elektron mikroskopu**

*SEM (Scanning elektron microscopy)

*TEM (Transmission elektron microscopy)

*AFM (Atomic force microscopy)

Optik mikroskop dezavantajları:

➤ Çapı ölçülecek partikülün hangi boyutunun çap kabul edileceği belirsizdir,

➤ Zaman alıcı ve yorucu bir analizdir,

➤ İki boyutluluk söz konusudur ve çok partikül sayılmasını gerektirir (en az 500-3000 adet),

➤ Bu nedenlerden dolayı tekrarlanabilirliği zayıftır.

ELEK ANALİZİ

Elek analizi en çok kullanılan partikül büyüklüğü ölçüm yöntemidir, ancak tekrarlanabilirliği kötüdür. Elek açıklıkları (mesh) kare şeklinde olduğu için bu açıklıktan geçen partiküller ancak küresel iseler her defasında tekrarlanabilir sonuç elde edilir.

➤ **Analizin alt limiti 50 μ m dir.**

50 μ m den büyük partiküller elek üstü aralığı ve 50 μ m den küçük partiküller elek altı aralığı içindedir.

➤ **Her bir eleğin üzerinde kalan total ağırlık belirlenir ve kümülatif % değerler bulunur.**

➤ **Mod**

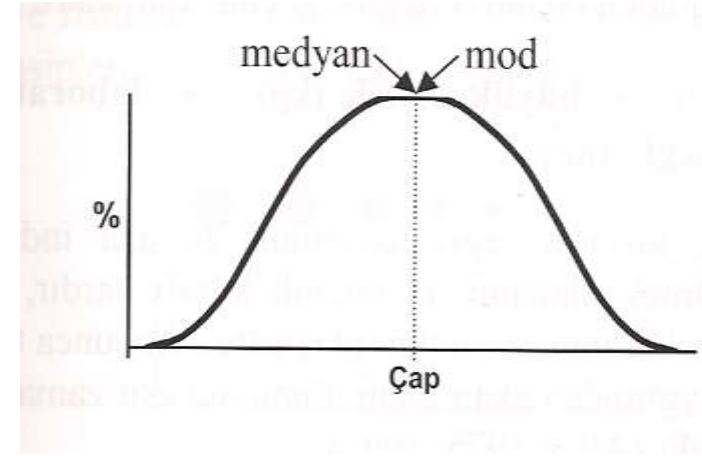
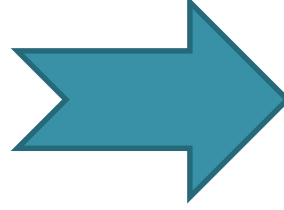
Elek analizinde incelenen toz kütlesinde en sık rastlanan partikül boyutudur. Partikül boyutu-% sıklık grafiğinin tepe noktasıdır.

➤ **Medyan**

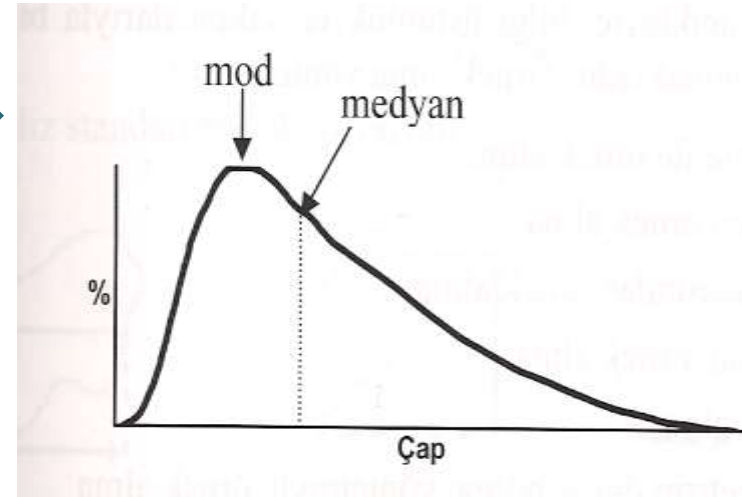
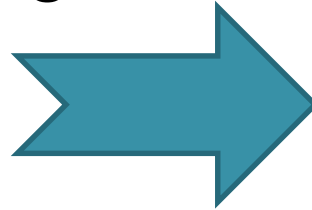
Partikül boyutu-kümülatif % sıklık grafiğinde % 50 noktasıdır. Yani grafikteki eğri altında kalan alanı iki eşit parçaya ayıran partikül büyüklüğüdür.

Partikül büyüklük dağılımı;

- Normal (Gaus) dağılımı olduğunda

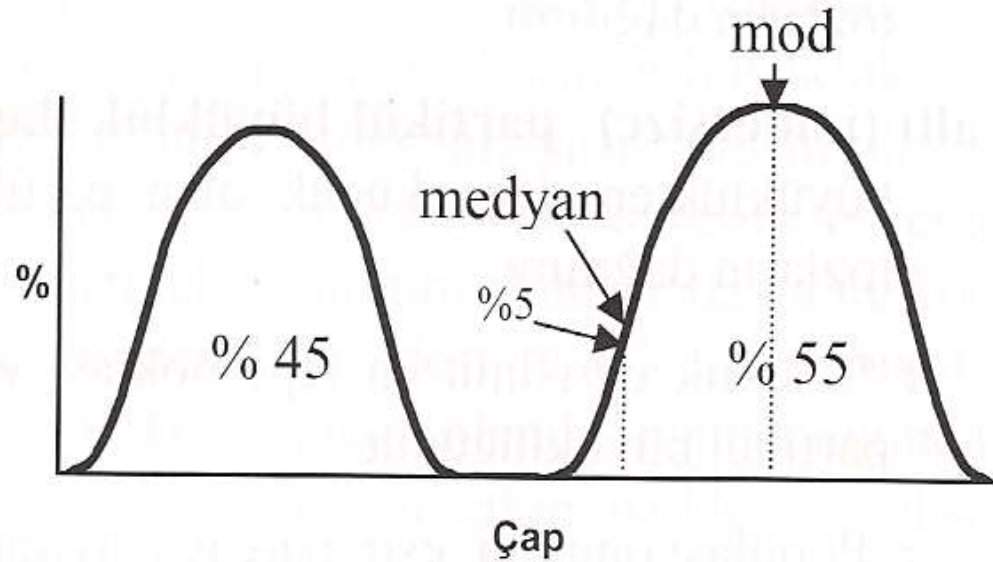


- Normal dağılım göstermez ise



Partikül büyüklük dağılımı;

- İki modlu (Bimodal) olduğunda ise



SEDİMENTASYON YÖNTEMİ

Partiküllerin bir sıvı içinde çökme sırasındaki davranışları partikül büyüklüğü tayininde kullanılır. Bu yöntemde sıvı içerisindeki tek bir kürenin yerçekimi altındaki çökme hızı ölçülür. Sıvı olarak %0.2-0.5 konsantrasyondaki süspansiyonlar kullanılır.

- **Andreasen pipeti**
- **Cohn sedimentasyon terazisi**
- **Hidrometre**
- **Elektriksel Mobilite Analizörü**

Bir sıvı akışında çöken bir partikül **“Stokes”** yasasına bağlı olarak bir hıza ulaşır. Sıvı içinde **“Stokes”** yasasına göre düşen tüm partiküllerin biçimlerinin küresel olduğu varsayılır.

- Süspansiyonlar
- Toz maddeler



AKIM TARAMASI-COULTER COUNTER SAYACI

Bir elektrolit çözeltilisinde meydana gelen iletkenlik değişikliği partikülün hacminin hesaplanmasında kullanılır.

Avantajları:

- ✓ **Kısa sürede 10.00 -100.00 adet partikülün sayılabilmesi mümkündür.**

Dezavantajları:

- ✓ **Cihaz son derece pahalıdır**
- ✓ **Toz maddenin içinde çözünmediği iletken sıvının seçilmesi son derece zordur.**

-Süspansiyonlar

-Toz maddeler

-Emülsiyonlar

-Büyük hacimli sıvı preparatların partikülleri



AKIM TARAMASI-IŞIK BLOKAJI YÖNTEMİ

Numunenin dağıtıldığı sıvı, bir ışık kaynağı ile kesilen pencereden geçerken partiküller ışığı bloke eder. Bu durum bir foto-dedektör ile tespit edilir.

Sensör bölgesi mutlaka temiz olmalıdır, partikül yapışması ölçümü etkiler. Pahalı bir yöntemdir. 1 μm -3000 μm gibi geniş bir ölçüm aralığı vardır.

ALAN TARAMASI-DAR AÇILI LAZER IŞINI KIRINIMI YÖNTEMİ (LALLS)

Sistem sabit dalga boyu olan bir lazer ışık kaynağı ve bir dedektör içerir.

Lazer ışınından geçerken partiküllerin kıldığı ışık toplanır. Difraksiyon (ışık kırınım) açısı partikül boyutu ile ters orantılıdır.

- Süspansiyonlar
- Toz maddeler
- Emülsiyonlar



Partikül büyüklüğü $0.05\mu\text{m}$ - $3000\mu\text{m}$ aralığında yer alan partiküllerin boyutunu ve büyüklük dağılımının saptanmasına yarayan bir yöntemdir.

Avantajları:

- ✓ **Aletin bir standarda karşı kalibrasyonu gerekmez**
- ✓ **Kolay valide edilir**
- ✓ **Kuru toz ya da süspansiyon ölçülebilir**
- ✓ **Örnekler geri kullanılabilir**
- ✓ **Tekrarlanabilirliği yüksektir.**

FOTON KORELASYON SPEKTROSKOPİSİ YÖNTEMİ

Partiküllerin kendi aralarında gösterdikleri Brown hareketinden yararlanarak partikül boyutunu ölçmektedir.

Genellikle 5-5000 nm boyutundaki partiküllerin büyüklüklerinin ölçümü için ideal bir yöntem olan bu teknikte ölçülen Stokes çapıdır.

YÜZEY METOTLARI-GEÇİRGENLİK YÖNTEMİ ve ADSORPSİYON YÖNTEMİ

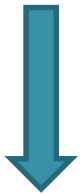
- ✓ **Bu her iki yöntemde partikül büyüklüğü dağılımını ölçmez . Bu yöntemler tozlarda ortalama boyut ölçümünde kullanılabilir. Genellikle kuru olarak yapılır.**

Partikül Büyüklüğü Dağılımı Verilerinin Değerlendirilmesi

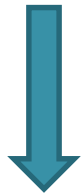
- Tablo
- Histogram
- % Sıklık (frekans)
- % Yığılmalı (kümülatif) sıklık
- Log – normal dağılım
- Log – log dağılım
- Log – olasılık (probability) dağılım

Örneğin bir elek analizi sonucunda:

Elek gözenek çapı	Ortalama çap	Elek üzerinde kalan miktar		% Yığılmalı miktar
		(gram)	(% Sıklık)	
1.50-1.25 mm				
1.25-1.00 mm				
1.00-0.75 mm				
0.75-0.50 mm				
0.50-0.25 mm				
0.25-0 mm				



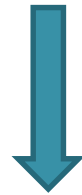
I. Sütun



II. Sütun



III. Sütun



IV. Sütun



V. Sütun

- Sütün grafiđi;

X eksenine **Elek gözenek çapları (I.Sütun)**,

Y eksenine **% Sıklık (IV.Sütun)**,

Tepe noktası d_{mod} 'u verir.

- Grafik;

X eksenine **Ortalama elek
gözenek çapı (II.Sütun)**

Y eksenine **% Yığılmalı miktar
(V. Sütun)**

**% 50 değerine karşılık gelen çap
 d_{medyan} 'ı verir.**

- Grafik;

Logaritmik skalasına **Ortalama elek
gözenek çapı (II. Sütun)**

Olasılık skalasına **% Yığılmalı miktar
(V.Sütun)**

Bu grafikteki doğrunun eğiminden standart sapma ve % 50'ye denk gelen partikül büyüklüğünden de geometrik ortalama çap hesaplanır.

➤ **Geometrik çap**

Logaritmik skala ortalama partikül çapı ve olasılık skalası % kümülatif sıklık olan grafiğin % 50 noktasıdır.

➤ **Geometrik standart sapma**

% 84'deki partikül büyüklüğünün % 50'deki partikül büyüklüğüne ya da % 50'deki partikül büyüklüğünün % 16'daki partikül büyüklüğüne oranlanması ile hesaplanır.

$$SS = (\%84) / (\%50) = (\%50) / (\%16)$$

Küme Hacmi: Tozun kendi halinde kaplamış olduğu hacimdir.

Tozun Granül Hacmi: Tozun partikül içi boşluklarıyla birlikte olan hacmidir. Burada 10 µm üzerindeki boşluklar hesaplanır ve altındaki boşluklar gözardı edilir.

Gerçek Hacim: Toz partiküllerin tüm boşlukları katılarak hesaplanmış hacmidir.

Tozların dansitesi birim hacim başına düşen ağırlıktır.

$$D = M / V$$

Porozite

Porozite (%ε): Bir tozdaki partikül içi ve partiküller arası boşlukların oranı, gözeneklilik

Total porozite : $[(V_{\text{Küme}} - V_{\text{Gerçek}}) / V_{\text{Küme}}] \times 100$

Partikül içi porozite: $[(V_{\text{Granüler}} - V_{\text{Gerçek}}) / V_{\text{Granüler}}] \times 100$

Partiküller arası porozite: $[(V_{\text{Küme}} - V_{\text{Granüler}}) / V_{\text{Küme}}] \times 100$

Porozite

Kümelenme Özellikleri:

***En uzak kümelenme (kübik yerleşim):** Herbir partikül diğer 6 partikül tarafından çevrelenir. Partiküller arası boşluk yaklaşık % 48

***En yakın kümelenme (rombohedral yerleşim):** Herbir partikül diğer 12 partikül tarafından çevrelenir . Partiküller arası boşluk yaklaşık % 26

Kübik yerleşimde porozite daha fazladır, rombohedral yerleşimde ise daha azdır. Kübik yerleşimde hacim geniş ve dansite küçüktür.

Partikül dansitesi

- Küme dansitesi (KD)
- Sıkıştırılmış dansite (SD)

Katı ilaç üretiminde bitmiş ürünün yada ara ürünün **stabil küme dansitesi**'ne sahip olması gerekir. Tablet üretiminde veya kapsül dolumunda her hacmen dolumda eşit ağırlıkta ürün elde edilebilmesi buna bağlıdır.

KD: toz/granül kümesinin toz hacmine oranıdır (g/cm^3)

SD: toz/granül kümesinin üzerine vurma (tapping) uygulandığı zaman, hacmin vurma ile değişmediği andaki kütle ve hacim arasındaki oranıdır.

Küme Dansitesi ve Sıkıştırılmış Dansite

Küme Dansitesi ve Sıkıştırılmış Dansite, tozların akış özelliklerinin ve tozun/basım kütesinin sıkışabilme yeteneklerinin tayininde kullanılan parametrelerdir.

Hausner İndeks (HI) ve Carr İndeks

Hausner İndeksi (HI)



SD/KD oranıdır

Carr İndeks = Carr Eşitliği = % Sıkışabilirlik



$$\frac{SD - KD}{SD} \times 100$$

Tozların akış özellikleri ile % sıkışabilirlikleri ve HI arasında bir bağlantı kurulmuştur.

<u>Akma özelliği</u>	<u>% Sıkışabilirlik</u>	<u>HI oranı</u>
Mükemmel (Excellent)	1-10	1.00-1.11
İyi (Good)	11-15	1.12-1.18
Güzel (Fair)	16-20	1.19-1.25
Geçebilir (Passable)	21-25	1.26-1.34
Zayıf (Poor)	26-31	1.35-1.45
Çok zayıf	32-37	1.46-1.59
Çok çok zayıf	>38	>1.60

Tozların Akış Özellikleri

Doz homojenliği açısından zımba boşluğuna dolacak ya da kapsülü dolduracak olan toz miktarı sabit olmalıdır. Bu nedenle tozların akış özellikleri çok iyi bilinmelidir.

Tozların akış özelliklerinin ifade edilmesinde 2 önemli parametre vardır:

- **Akma hızı**
- **Yığın açısı tayinidir.**

➤ **Birim zamanda akan toz miktarıdır (g/sn).**

$$V = M / t$$

➤ **Bu amaçla Flowmetre kullanılır. 100 g tozun akma süresi tayin edilir. Bu sürenin 10 saniyeyi geçmemesi gerekir. Bu şekilde akan tozun serbest akan toz olduğu ifade edilir.**

Yığın açısı

Toz partiküllerinin arasındaki sürtünme kuvvetinin ölçülmesinde yararlanır.

Bir tozun yığın açısı; toz yığınının oturduğu düzlem ile oluşturduğu açıdır. Bu açının tanjantı “sürtünme katsayısını” verir.

Akma özelliği

Mükemmel (Excellent)

İyi (Good)

Güzel (Fair)

Geçebilir (Passable)

Zayıf (Poor)

Çok zayıf

Çok çok zayıf

Yığın açısı (α)

25-30

31-35

36-40

41-45

46-55

56-65

> 66

$$\tan \alpha = h / r$$

Yığın açısı değeri Farmasötik Teknoloji alanında daha genel bir şekilde şu değerler üzerinden yorumlanarak kullanılır:

$\alpha < 30^\circ$  ise toz serbest akan bir tozdur

$\alpha \geq 40^\circ$  ise toz düzensiz akan bir tozdur

$\alpha \geq 60^\circ$  ise toz son derece kötü akış gösteren bir tozdur

Yıgın Açısı Tayin Metotları

EP 6.0'ya göre yıgın açısı tayin metotları ikiye ayırır:

Boşalma (Dinamik) ile oluşan yıgın açısının tayini:

Belirli bir yükseklikte sabit tutulan bir huniden toz milimetrik kağıt üzerine boşaltılır ve oluşan sabit çaplı koniden yıgın açısı hesaplanır.

$$\tan \alpha = \text{Yükseklik} / \text{Yarıçap}$$

Yığın Açısı Tayin Metotları

Kayma (Statik) ile oluşan yığın açısının tayini:

Bu amaçla 3 farklı özel olarak tasarlanmış kutu kullanılır. Yığın açısı, yatay düzleme bağlı olarak toz akışı ile oluşur.

- a. Yüksekliği 35 cm, çapı 7.5 cm olan ve alt yüzünde ortada bir deliği bulunan silindirik kutu
- b. 10 cm taban uzunluğu olan dikdörtgen prizma
- c. Yüksekliği 35 cm, çapı 4.5 cm olan silindir

Tozların Agregasyonu ve Segregasyonu

- **İdeal karışımda, her bir ayrı toz karışımının partikülü diğer toz karışımın partikülü ile temas halindedir. Ancak bu, pratikte elde edilen karışım değildir.**
- **Tablet ve kapsül üretiminde kullanılacak toz karışımını tektür şekilde karıştırmak çok önemlidir. Etkin maddenin toz kümesi içerisinde dağılımı öyle olmalıdır ki, her bir tablet ya da kapsül içerisinde eşit miktarda etkin madde bulunmalıdır. Bu konuda en çok yaşanan sorunlar:**
 - **Agregasyon (topaklanma)**
 - **Segregasyon (ayrışma)**

Agregasyon (topaklanma)

Bir toz kümesinde toz partikülleri üzerinde 2 tür kuvvet etkilidir.

- 1. Partiküllerin birbiri üzerinden kayarak akmasına neden olan “Yerçekimi Kuvveti”**
- 2. Bu akışa karşı koyan partiküller arasındaki “Kohezyon Kuvveti”**

Tozların partikül büyüklükleri küçüldükçe koheziv (çekme) özellikleri artar. Bunun sonucunda da partiküller birbirlerini kuvvetli bir şekilde çekerek bir arada kümelenme gösterirler. Bu yeni oluşumlara topak veya agregat denir. Tozların bu özelliğine de topaklanma veya agregasyon özelliği denir.

Segregasyon (ayrışma)

Segregasyon :

Tozun ayrışması ve tabakalanmasıdır.

Segregasyon nedenleri:

- **Tozların partikül büyüklükleri arasındaki farklılık**
- **Partiküllerin şekilleri ve biçimleri**
- **Partiküllerin topaklanması**
- **Ortamdaki karıştırılacak maddelerin bağlı oranları**

Segregasyon Tipleri

Bir tozun segregasyonu tozun bir yere taşınması sırasında, ambalajlanması sırasında ya da bir kaptan diğerine boşalması sırasında oluşabilir.

Başlıca 4 şekilde oluştuğu bilinmektedir.

- 1. Dökme ile segregasyon**
- 2. Yuvarlanma ile segregasyon**
- 3. Tozma ile segregasyon**
- 4. Boşaltma ile segregasyon**

Agregasyonu ve segregasyonu ortadan kaldırıp akış düzeltmek için,



- **Partikül boyut ve dağılımını değiştirmek**
- **Partikül şeklini ve yapısını değiştirmek**
- **Yüzey kuvvetleri**
- **Formülasyona akış düzeltici madde ilavesi**
- **Üretim şartlarını değiştirmek**

Tozların Karıştırılması

İdeal karışım nasıl olur?

Eşit miktarda, aynı büyüklük ve dansitede partiküllerden oluşan iki ayrı toz kümesi olduğunu varsayalım.

- a) İki ayrı karışmamış toz kümesi
- b) Rastgele karışmış toz kümesi
- c) İdeal olarak karışmış toz kümesi

- 
- 
- **Homojen bir karışım oluşturulmasında kullanılan en iyi yöntem “Geometrik Seyreltme”dir.**

Toz karıştırıcılar

Tozun miktarına ve özelliğine bağlı olarak karıştırıcı tipi seçilir. Karıştırma işleminde kullanılan başlıca karıştırıcılar:

- 1. Havan-havan eli (toz miktarı az ise)**
- 2. Cam, mermer gibi inert bir zemin ve spatül (toz miktarı az ise)**
- 3. Elekler (toz miktarı az ise)**
- 4. Karıştırma aletleri (toz miktarı fazla ise~ 1-10 kg)**