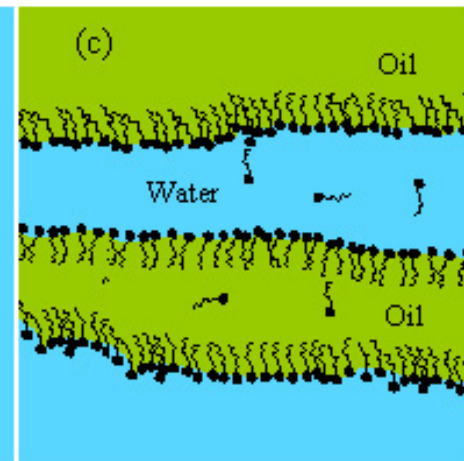
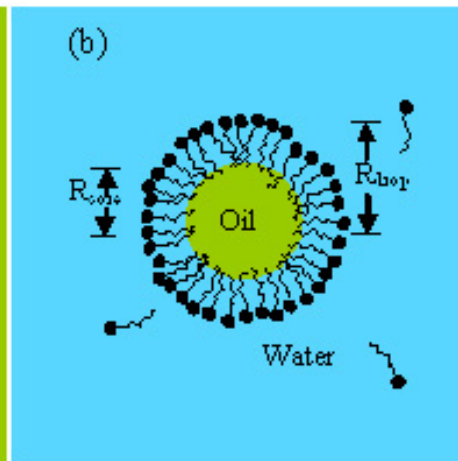
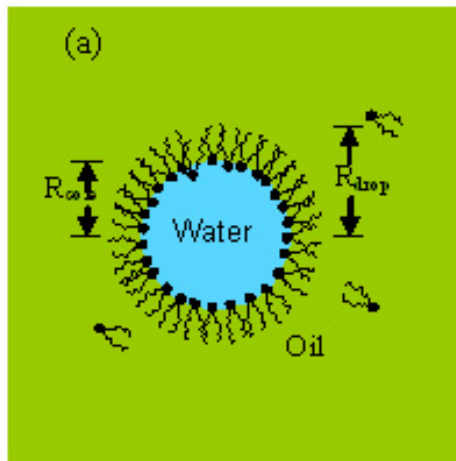


MADDELERİN AKIŞ ÖZELLİĞİ -REOLOJİ-



REOLOJİ

2

Reoloji, Yunanca **rheo** (akış) ve **logos** (bilim) kelimelerinden türetilmiş, **Bingham** ve **Crawford** tarafından maddelerin «akışını» ve «deformasyonunu» tanımlayan bir terimdir.

- ❑ İlaçların üretim aşamalarında;
- ❑ bitmiş ürün spesifikasyonlarının belirlenmesinde önemli bir parametredir.

İlaçların reolojik özellikleri;

- ❑ ürünün fiziksel stabilitesine,
- ❑ biyoyararlanımına ve
- ❑ hastanın o ilacı kabul edebilirliğine de etki eder.

Reolojinin Farmasötik Endüstride Önemi

Tıbbi ve kozmetik ürünlerin;

- *Emülsiyonlar*
- *Patlar*
- *Supozituarlar*
- *Tablet kaplama*

Reolojik özellikleri;

- karıştırma
- dolum
- ambalajlama
- kullanım sırasında ambalajdan çıkması
- üretim sırasında uygun ekipmanın seçimi
- fiziksel stabilite
- farmakolojik etkinlik....

Viskozite

İki belirgin reolojik davranış vardır:

□ Newton tipi viskoz akışkanlar

- Gerilim altında akış özelliği gösterirler.

Akış (Plastik deformasyon): Cisme uygulanan kuvvetin ortadan kaldırılması halinde deformasyonun devam etmesidir.

«**Viskozite**» Akışa karşı gösterilen dirençtir.

□ Hook tipi elastik katılar

- Uygulanan gerilim altında **elastik deformasyon** özelliği gösterirler.

Elastik deformasyon: Bir cisme kısa süreli uygulanan basınç veya itme gibi zorlamalar sonucunda maddenin deformasyona uğraması, gerilim ortadan kalktığında tekrar eski şekline dönmesidir.

Viskozite

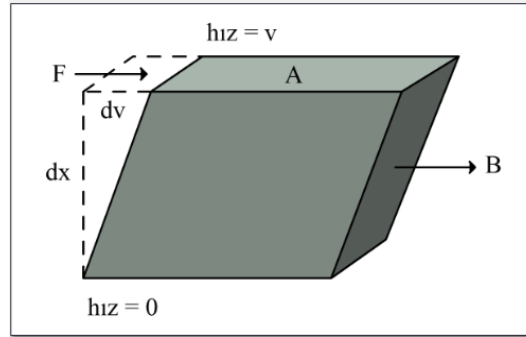
5

Viskozite: Sıvıların akmaya karşı gösterdiği dirençtir.

- η (eta) harfi ile simgelenir.
- Viskozite arttıkça direnç de artar
- Viskozite ile maddenin akmaya karşı gösterdiği direnç **doğru orantılı**; viskozite ile akışkanlık **ters orantılı**dır
Viskozitesi yüksek = akışkanlığı az
Viskozitesi düşük = akışkanlığı çok

Viskozite

- Paralel molekül tabakalarından oluşmuş, **yüzey alanı 1 cm^2** ve **yüksekliği 1 cm** olan "blok" bir sıvı olduğunu varsayılır ve
- Tabakaların **en alt yüzeyinin sabit** olduğunu kabul edilirse:



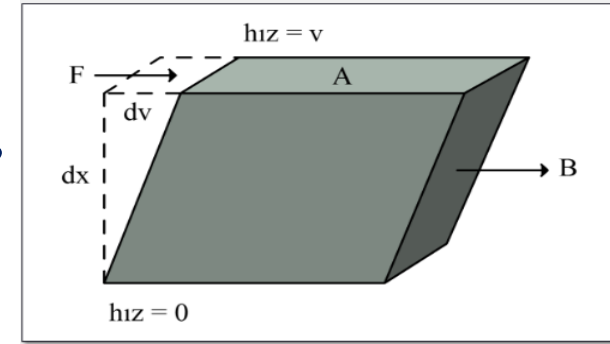
- En üstteki sıvı tabakası **sabit bir hızla (1 cm/sn)** hareket ettirildiğinde:
 - Diğer bütün tabakalar, en alttaki sabit tabakaya uzaklıkları ile orantılı bir hızla hareket edecektir.
 - Her tabakanın farklı ivmesi olacaktır.
 - Sıvının iç sürtünmesine bağlı olarak da, kuvvetin uygulandığı tabakaya yakın olan tabakalar hızlı, uzak olanlar yavaş hareket edecektir.

Viskozite

Sıvı bloğunun sabit olan alt tabakasının yerinde durabilmesi için uygulanan **F kuvvetine ters yönde ve eşit değerde bir kuvvete** ihtiyaç duyulacaktır.

F kuvveti bir **gerilim** meydana getirecektir.

- ❑ Kuvvetin uygulandığı **sıvı yüzeyinin alanı (A)**
- ❑ Hareketi başlatmak için gereken **kuvvet de F ise,**
- ❑ **birim alana düşen kuvvet F/A olacaktır.**

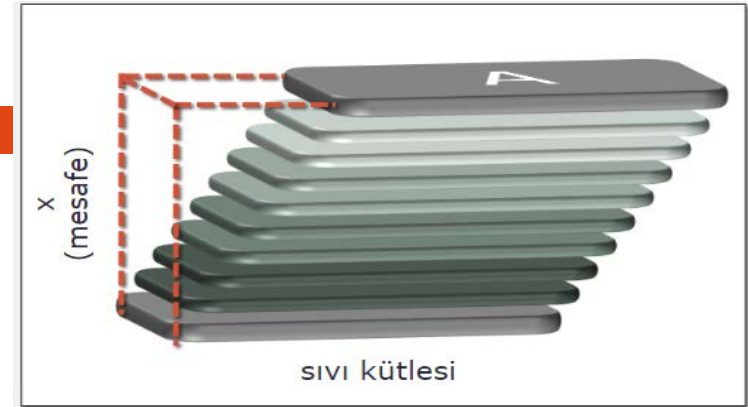
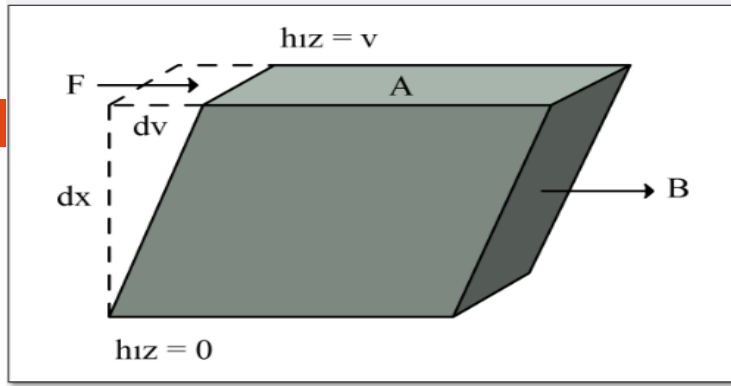


Buna **kayma gerilimi (shearing stress)** denir.

Bu gerilim düzlemlerin yer değiştirmesine de neden olur.

Newton Akış Kanunu- Viskozite

8



- ❖ F kuvvetinin uygulandığı **sıvı yüzeyinin alanı A** ve hareketi başlatmak için gereken **kuvvet F'ise**, birim alana düşen kuvvet kayma gerili olarak tanımlanır: **F'/A**

Kayma gerilimi (Shear stress)=F

- ❖ Uygulanan gerilim ile düzlemler yer değiştirir.

$$\frac{F'}{A} = F$$

- ❖ Yer değiştirme sonrası düzlemler arasındaki akışa dik yöndeki uzaklık r, düzlemlerin kayma hızına v olarak ifade edilir;

$dv/dx = G = \text{Kayma hızı (shear rate) oranı}$

$$\frac{F'}{A} = \eta \frac{dv}{dx}$$

Tek tek tabakaların hareketini frenleyen kuvvete Dinamik viskozite (η) denir

$$\eta = \frac{F}{G}$$

Viskozite Birimi?

Viskozitenin birimi: **poise (P)**'dir.

- ❑ Poise, **din.cm² sn** veya **g.cm⁻¹ sn**' dir.
- ❑ Genellikle viskozite birimi olarak; (yüzde biri) **centipoise (cP)** daha çok kullanılır.
- ❑ Uluslararası birim sisteminde (**International System of Units-SI**) ise, **Newton/m² (Psacal.saniye=Pas)**'dir.
- ❑ Daha çok **mili-Pascalsaniye (mPas)** tercih edilmektedir.

$$\begin{aligned} P &= 100 \text{ cP} \\ 1 P &= 0.1 \text{ Pa.s} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1 \text{ cp} &= 1 \text{ mPa.s} \\ 1 \text{ Pa.s} &= 10 \text{ Poise} \end{aligned}$$

Dinamik Viskozite & Kinematik Viskozite

10

Dinamik viskozite (η): Absolu viskozite

$$\eta = \frac{F}{G} = (\text{P}, \text{cP})$$

Kinematik viskozite: Stokes (St) veya Centistokes (cSt)

Sıvının dinamik viskozitesinin aynı sıcaklıktaki yoğunluğuna bölünmesi ile elde edilir

$$\text{Kinematik viskozite} = \frac{\eta}{\rho} \dots\dots$$

Viskozite

Tablo 1. Eczacılıkta kullanılan bazı sıvıların viskozitesi (Marriott, 1988).

Sıvı	Dinamik viskozite (mPa.s) /20C°
Kloroform	0,58
Su	1,002
Etanol	1,20
Zeytinyağı	84,0
Hint yağı	986,0
Gliserin	1490,0

Viskozite ile sıcaklık arasındaki ilişki

- Genellikle, sıcaklık arttıkça, viskozite düşer. Sıcaklıkla sıvıların viskozitesi arasındaki ilişki “Arrhenius eşitliği”nin benzeri olan bir eşitlikle ifade edilir.

$$\eta = Ae^{E_v/RT}$$

A: Sıvının molekül ağırlığına ve molar hacmine bağlı sabite

E_v : Aktivasyon enerjisi (Moleküller arasındaki akışı başlatmak için gerekli)

R: Gaz sabiti (1.987 cal / mol)

T: Mutlak sıcaklık (K)

- Akıcılık sıcaklık ile artar. Bu nedenle viskozite ölçümleri sabit bir sıcaklıkta yapılmalıdır.

Reogram

13

❖ Reogram;

Sıvıların *kayma gerilimi* (F) ile *kayma hızı oranı* (G) arasındaki ilişkiyi belirleyen grafiğe denir.

İlk defa Newton tarafından ortaya atılmıştır.

Daha fazla tercih edilen terim ise; (P, cP)

$$\eta = \frac{F'dx}{Adv} = \frac{\text{dynes} \times \text{cm}}{\text{cm}^2 \times \text{cm} / \text{sec}} = \frac{\text{dynes} \times \text{cm}}{\text{cm}^2}$$

Akıcılık ise; viskozitenin tersidir.

$$Q = \frac{1}{\eta}$$

$$\frac{\text{dynes} \times \text{cm}}{\text{cm}^2} = \frac{g \times \text{cm} / \text{sec}^2 \times \text{sec}}{\text{cm}^2} = \frac{g}{\text{cm} \times \text{sec}}$$

Akış Tipleri

14

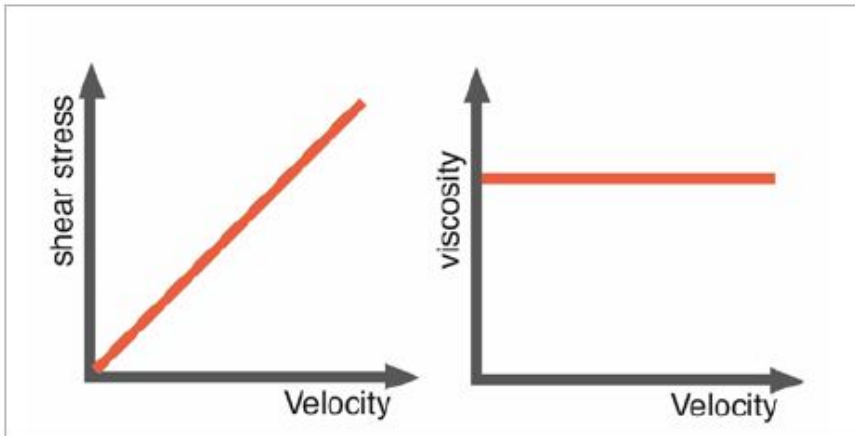
Viskozite ve kayma gerilimi arasındaki ilişkiye göre, sıvıların akış özellikleri;

- ❖ Newtonian Akış
- ❖ Newtonian olmayan (Non-Newtonian) Akış olarak sınıflandırılır.

Newtonian Akış

Newtonian Akış: *kayma gerilimi (shear stress)* ile *kayma hızı (shear rate)* doğru orantılıdır.

- ✓ Kayma gerilimi ve kayma hızı doğru orantılı
- ✓ Reogram lineer ve sıfırdan geçer
- ✓ Küçük bir kuvvet uygulanması ile akış başlar
- ✓ Kayma gerilimindeki değişiklik viskoziteyi (η) değiştirmez



- ❖ Su,
- ❖ Gliserin,
- ❖ organik çözücüler,
- ❖ Gerçek çözeltiler,
- ❖ Seyreltik koloidler

Newtonian akış gösteren sıvıların tipi reogramı

Non-Newtonian Akış

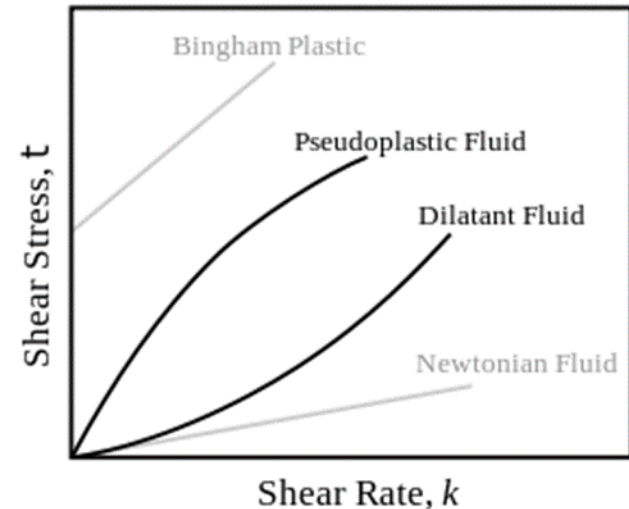
16

Non-Newtonian Akış: *Kayma gerilimi (F) ile kayma hızı oranı (G) doğru orantılı değildir.*

Viskoziteleri kayma hızına bağlı olan sıvılarda gözlenen akış tipidir.

Viskozite (η) kayma gerilimine bağlıdır.

- ❖ Konsantre heterojen dağılımlar,
- ❖ Koloidal dağılımlar,
- ❖ Emülsiyonlar,
- ❖ Süspansiyonlar,
- ❖ Jel ,
- ❖ Merhem,



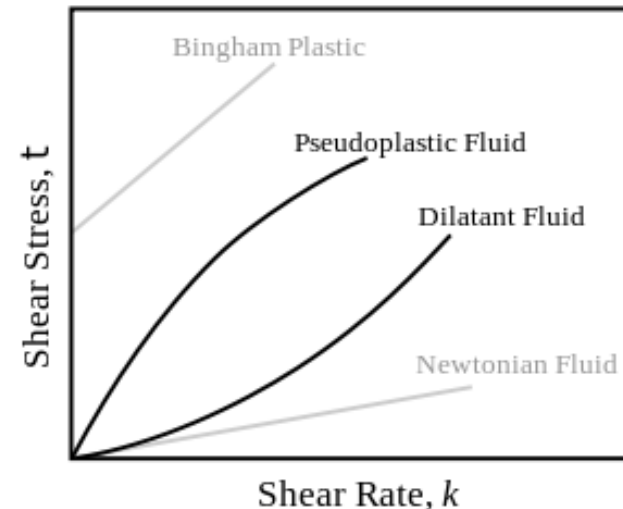
Non-Newtonian akış gösteren sıvıların tipi reogramı

Non-Newtonian Akış Tipleri

17

Farmasötik ürünlerin büyük bir çoğunluğu **non-Newtonian** akış gösterir.

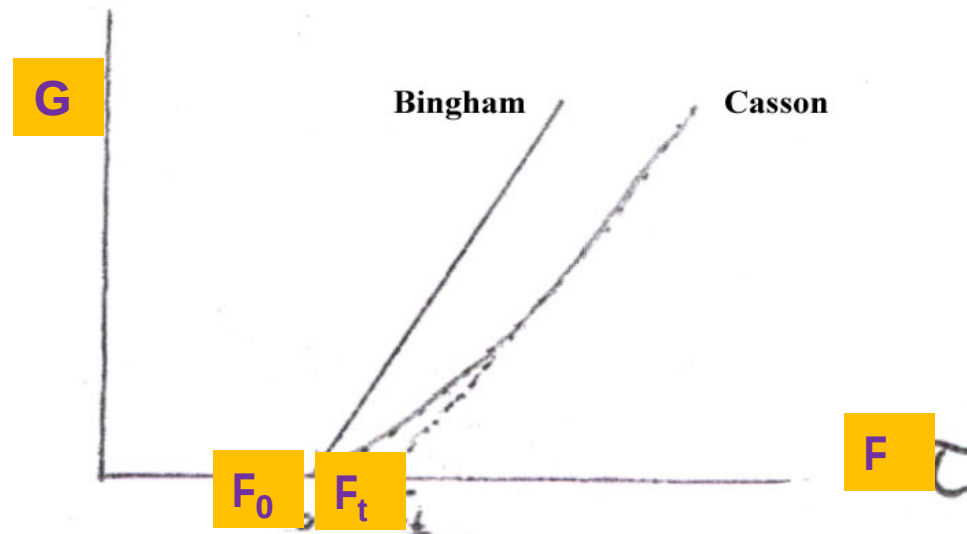
- ❖ Plastik Akış
- ❖ Pseudoplastik Akış
- ❖ Dilatan Akış



Plastik Akış

18

Akışın başlaması için belirli bir minimum *kayma geriliminin* (F_0) sisteme etki etmesi gerekir. Kayma gerilimi belli bir değere ulaştıktan sonra akış başlar.



Akışın başlaması için kayma geriliminin ortamdaki flokülasyon kuvvetlerini aşacak düzeye ulaşması gereklidir.

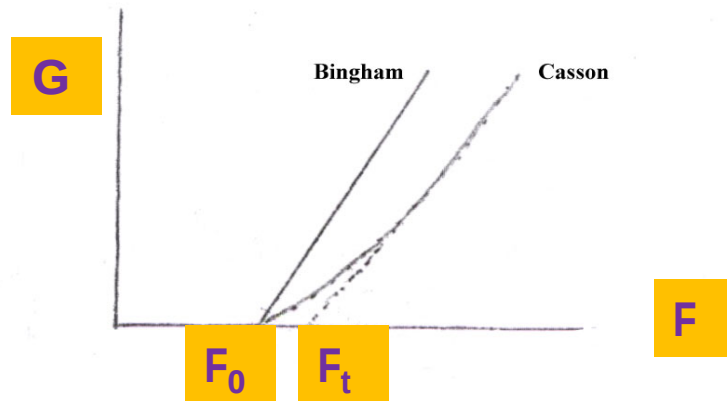
Plastik Akış

19

Pratik akış sınırı F_0 dır. Bunun altında elastik (reversibl deformasyon) madde gibi davranırlar.

F_0 üstünde ise Newtonian bir madde gibi davranırlar. Bu maddelere *Bingham maddeler* denir

Bazı plastik akış gösteren maddelerin reogramları konveks bir eğri halindedir. Bunlara da *Casson maddeler* denir.

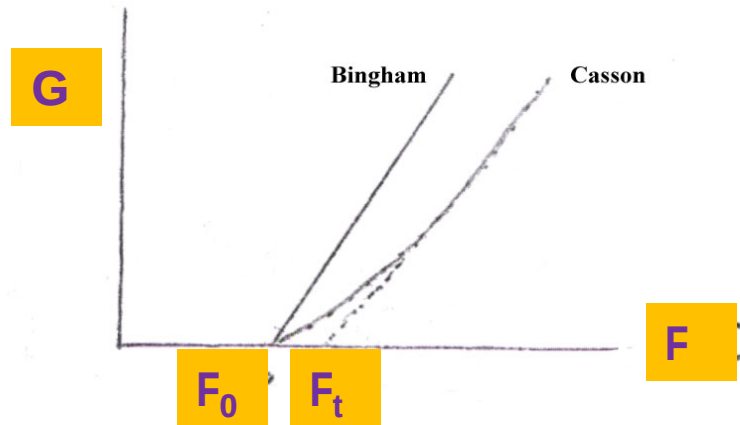


Plastik Akış



20

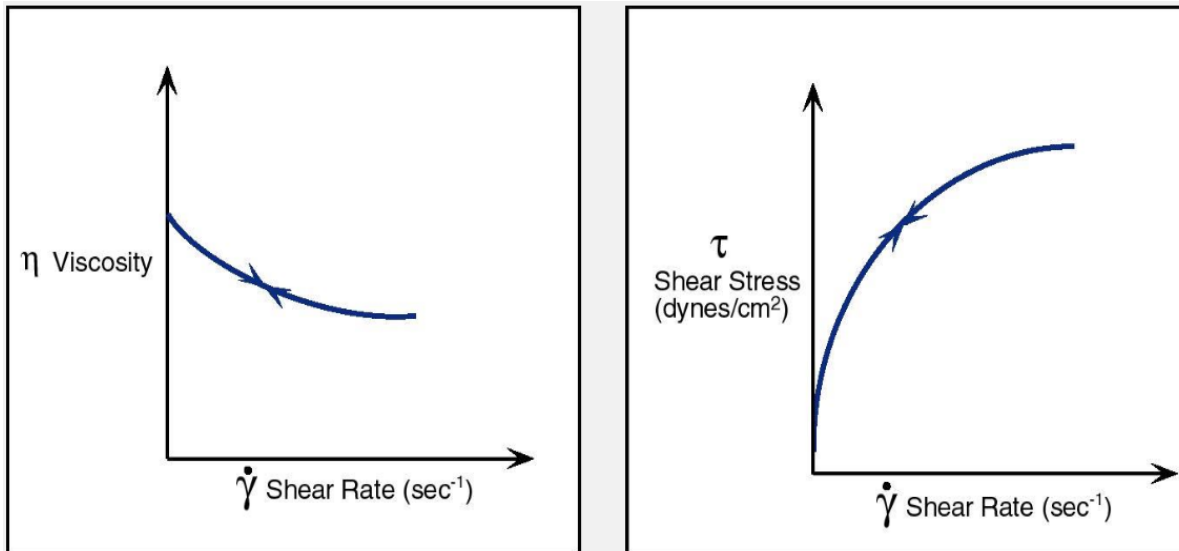
- ❖ Plastik akış **diş macunu gibi dış fazı çok viskoz**
- ❖ **floküle partiküllü yoğun süspansiyonlarda** görülür.
- ❖ Floküle sistemlerde, uygulanan kayma gerilimi flokülasyon kuvvetini aştıktan sonra akış görülür. Eşik değerine ulaşıncaya partiküller arasındaki van der Waals bağları kopar.



Pseudoplastik Akış

21

- ❖ Eşik değeri yoktur
- ❖ Reogram doğrusal değildir.
- ❖ Kayma gerilimi arttıkça kayma hızı artar
- ❖ Kayma hızı arttıkça viskozite azalır.



Pseudoplastik Akış



22

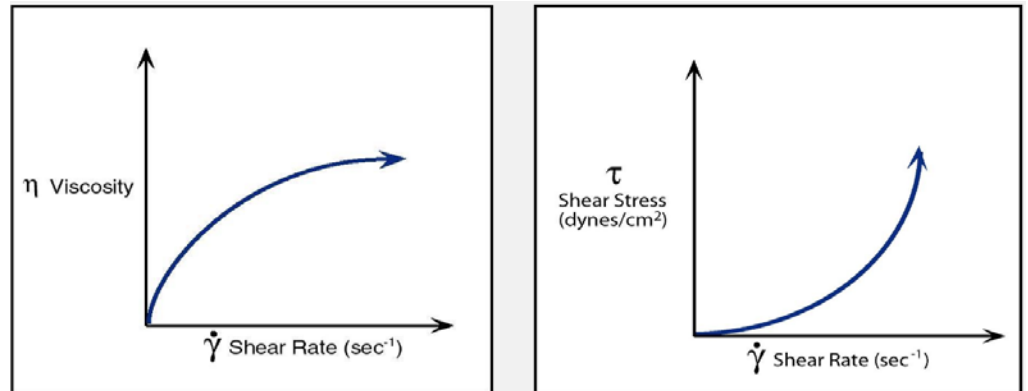
- ❖ Çok az kayma gerilimi ile bile yer çekimi etkisi ile akış olur.
- ❖ Eczacılıkta kullanılan jel, müsilaj, emülsiyon gibi sistemlerin çoğunda bu tip akış görülür.
- ❖ Etki eden kuvvetin artırılmasıyla başlangıçta zor olan akış giderek ideal akış özelliği kazanır.
- ❖ Doğal ve sentetik zamklar, kitre zankı, sodyum aljinat, metil selüloz, CMC-Na dispersiyonları pseudoplastik akış gösterir.
- ❖ Polimer çözeltileri ve polimer içeren yarı katı sistemler pseudoplastik akış gösterir.

Dilatan Akış

23

Kayma hızı (G) arttıkça viskozite artar, düştükçe sistem sıvılaşır.

- ❖ Partiküller durgun halde iken birbirine çok yakındırlar. Ancak flokül halde değildirler. Partiküller arasında çok az sıvı bulunur.
- ❖ Karıştırma halinde kayma hızı büyüdükçe partiküller arası boş hacim artar, partiküller kaymaz, sürtünmez, viskozite artar kayıcı sıvı tabakası azalır ve pat görünümü oluşur.
- ❖ Dilatan akış %50 veya daha yüksek miktarda defloküle katı partikülleri içeren konsantre dispersiyon ve süspansiyonlarda görülür.

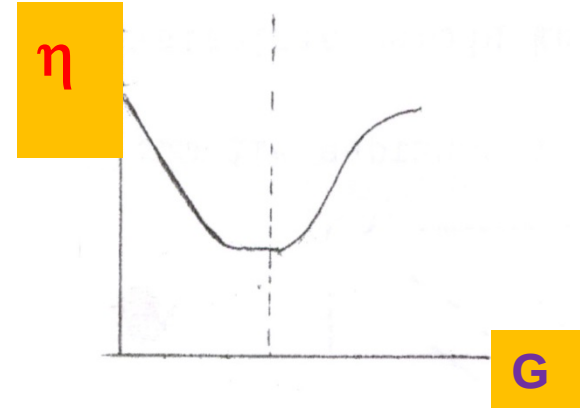


Tiksotropi

24

- ❖ Zamana bağılı akış özelliğinin değişmesidir.
- ❖ Süspansiyonlar, emülsiyonlar, merhemler
- ❖ Bazı kolloidal dağılımlarda görülür.
- ❖ Kayma gerilimi arttırıldıkça viskozitenin azaldığı, gerilim ortadan kalkınca sistemin tekrar eski haline döndüğü görülür. **Bu özelliğe tiksotropi denir.**

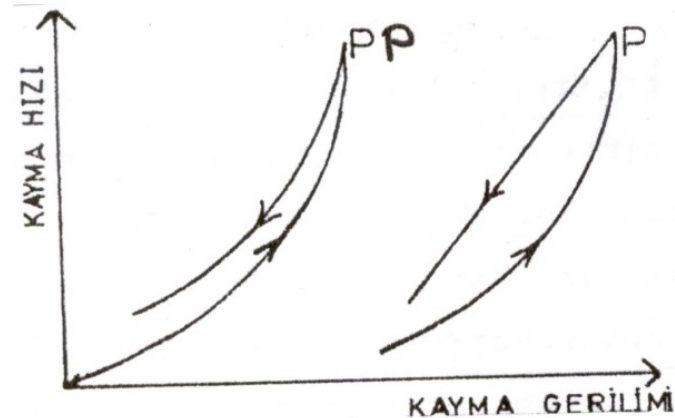
Tiksotropik özellik gösteren sistemler izotermal olarak **JEL:SOL:JEL** dönüşümünü gösteren dispersiyonlardır.



Tiksotropi

25

Tiksotropik özellik gösteren sistemler çalkalandığında; sıvılaştıkları için şişeden akması, içilmesi veya cilde sürülmeleri kolaylaşır ve bekletildiklerinde yine eski şekillerine dönerler. Bu nedenle tiksotropi farmasötik sistemlerde istenen bir özelliktir .



Tiksotropi

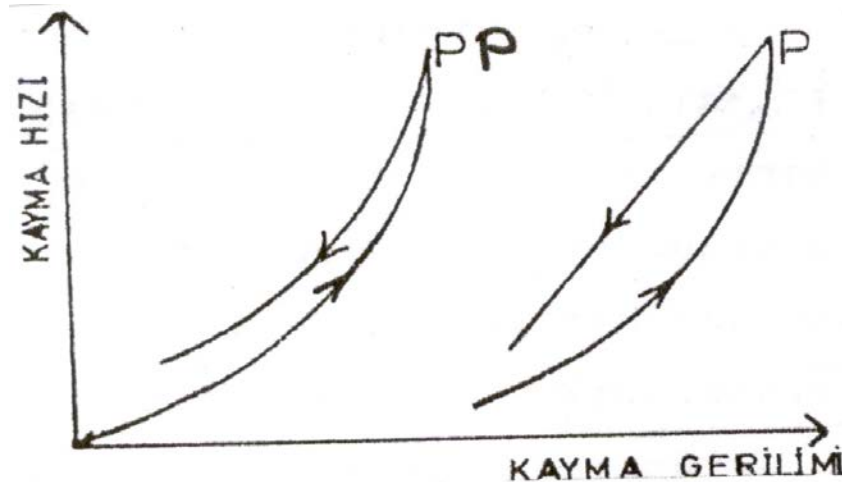
- ❑ Tiksotropi sıvı farmasötik sistemlerde istenen bir özelliktir.
- ❑ Partiküllerin çökmesini engellediği için süspansiyonlarda tercih edilir.
- ❑ İyi formüle edilmiş tiksotropik bir süspansiyon, kap içinde çalkalandığında kolayca akışkan hale gelir ve kolaylıkla istenen doz alınabilir. Zamanla tekrar eski kıvamına döner.
- ❑ Emülsiyonlar, losyonlar, kremler, merhemler ve i.m. olarak kullanılan parenteral süspansiyonlarda istenen bir özelliktir.
- ❑ Prokain penisilin G parenteral süspansiyonu, toz konsantrasyonu % 40'ın üzerinde olduğunda tiksotropik akış gösterir.
- ❑ Enjekte edildiği yerde stres üzerinden kalktığı için kıvamı artar ve depo etkisi gösterir.
- ❑ Genellikle tiksotropik özellik diğer reolojik özellikler ile birlikte görülür.

Jelatin çözeltisi, bazı emülsiyonlar, mayonez, ketçap tiksotropi gösteren sistemlerdir.

Tiksotropinin Ölçümü

27

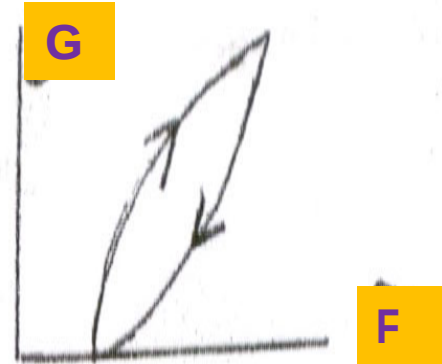
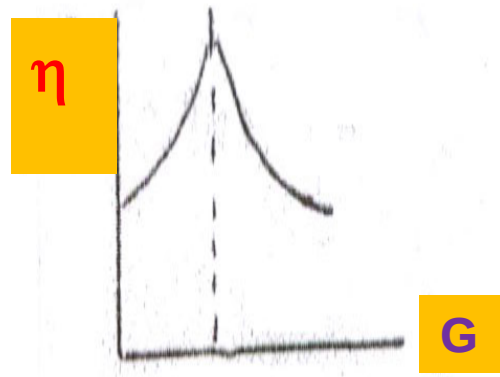
- ❖ Rotasyon esasına dayanan viskozimetre kullanılır. Ölçüm öncesi bir süre tamamen rejenerasyon için beklenir.
- ❖ Belli zaman aralıklarla sıvının akış eğrisi (çıkış eğrisi) çizilir. Minimum dönme hızı ile deneye başlanır ve maksimum hıza kadar çıkılır. Daha sonra dönme hızı giderek azaltılır ve akış eğrisi, (iniş eğrisi) çizilir. Bu eğrinin altında kalan alan tiksotropinin ölçüsüdür



Reopeksi

28

- ❖ Reopeksi, tiksotropinin tersidir.
- ❖ Bazı polietilen glikol içeren preparatlar reopeks özellik gösterir.
- ❖ Mekanik etki ile viskozite artar, belli bir süre sonra viskozitede azalma görülür.



Viskoplastik Sıvılar

29

- Viskoplastik sıvıların akış davranışı bir eşik kayma geriliminin görülmesi ile tanımlanmaktadır.
- Viskoplastik sıvıların en basit tipi Bingham viskoplastik akıştır.

Viskoelastisite

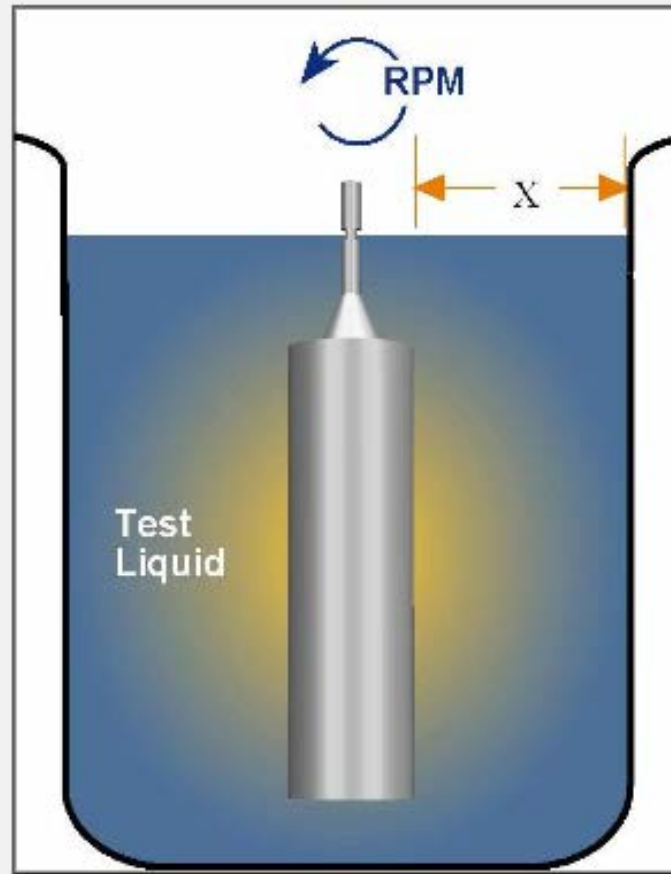
30

- ❑ Viskoelastik terimi, hem katıların elastik hem de sıvıların akış davranışını tanımlamaktadır.
- ❑ Bazı kremler, losyonlar, merhemler, jeller ve pastalar viskoelastik özellik göstermektedirler.
- ❑ Biyolojik sıvılardan kan ve tükürük viskoelastik özellik gösterir.
- ❑ Yarı katı ürünler hem katı, hem de sıvının özelliklerini gösterir.
- ❑ Bir ***katı madde***, akış ile karakterize edilemez, ***ancak elastisite özelliği ile tanımlanır.***

Reolojik Özelliklerin Ölçülmesi

- ❑ Akışkanların reolojik davranışları; değişik tipte **viskozimetreler (viskometreler)** kullanılarak incelenir.
- ❑ Bu cihazlar; *kayma hızı ve kayma gerilimi arasındaki ilişkiyi kantitatif olarak saptayabilen* cihazlardır.
- ❑ Bir sistemin reolojik özelliklerinin başarılı bir şekilde ölçülmesi ve değerlendirilmesi, uygun yöntemin ve doğru bir viskometrenin seçilmesine bağlıdır.
- ❑ Viskometre seçimi temel olarak **sıvının akış özelliklerine** göre yapılır.

Viskozite Nasıl Ölçülür?



Viskozimetreler (viskometreler)

Viskozimetre seçimi sıvının akış özelliklerine göre yapılır.

- ❑ Newton sistemler için **tek nokta viskozimetreleri**,
- ❑ Newton akış göstermeyen (Non-Newtonian) sıvılar için **çok nokta viskozimetreleri** kullanılır.
- ❑ Çok nokta viskozimetreleri Newton akışın incelenmesinde de kullanılabilir.
- ❑ Newtonian olmayan akış sistemlerinin viskozitesinin tek noktalı prensibe göre çalışan aletlerle ölçülmesi yanlış sonuçlar verir.
- ❑ Ancak, değişik hız gradyanlarında çalışılarak ölçüm yapmak mümkün olabilir.
- ❑ Bu tip sistemlerin reogramı çok noktalı viskometreler kullanılarak çizilmelidir.

Viskozimetreler (viskometreler)

□ Viskometreler iki temel prensibe göre ölçüm yapar:

1. Bir tüp içindeki sıvının akışa karşı direncini ölçme
2. Sıvının içindeki katı cismin hareketine gösterdiği direnci ölçme

Viskozimetreler (viskometreler)

□ **Newton akış gösteren sistemler için;**

- Kılcal (Kapiler) viskozimetreler (Ostwald viskozimetresi)
- Düşen bilya viskozimetreleri

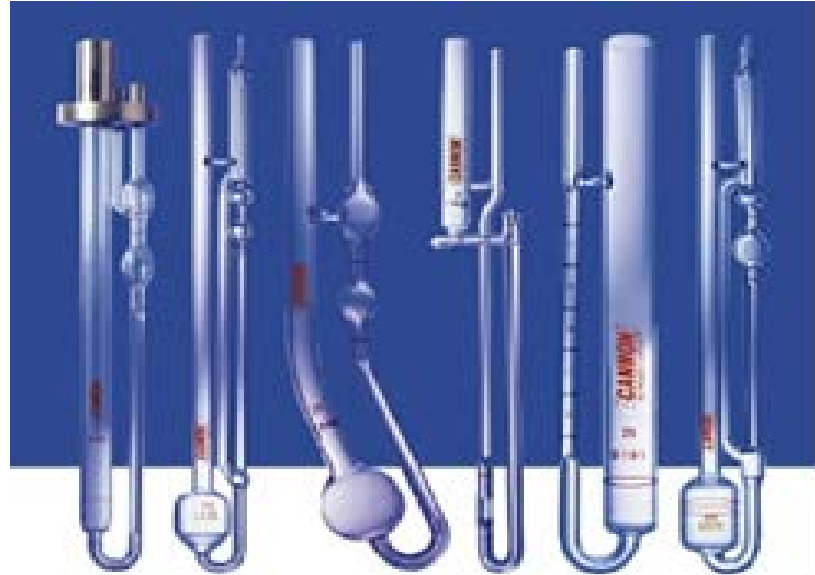
□ **Newton olmayan akış gösteren sistemler için;**

- Konsentrik (ortak merkezli) silindir viskozimetreler
- Koni-plak viskozimetreler
- Dönen mil viskozimetreler

Tek Noktalı Viskometreler

❑ Kılcal viskometrelerin çalışma prensibi;

Kılcal bir tüpte, belirli iki işaret arasında sıvının yerçekimi etkisi ile akması için gereken sürenin saptanmasına dayanır.



Kılcal viskometrelerin çalışma prensibi

- ✓ Newton akış gösteren sıvı ana gövdeye doldurulur.
- ✓ Buradan kapiler içine vakumla sıvı çekilir.
- ✓ İşaretli iki nokta arasında yerçekimine karşı inişi izlenir ve bu süre saptanır.

Ubbelohde viskozimetresi, Ostwald viskozimetresi gibi tipleri vardır.

Kılcal viskometreler ile ölçüm

Ölçüm prensibi *Poiseville yasası* ile açıklanır.

Bu yasa kapiler bir tüpten sıvının akışını ifade eder:

$$\eta = K \cdot t \cdot \rho$$

η = Mutlak viskozite

K: Viskozimetre sabiti

t: Sıvının iki nokta arasından geçiş süresi (saniye)

ρ : Sıvının yoğunluğu

Kılcal viskometreler ile ölçüm

Viskozitesi bilinen referans sıvı olarak genellikle su kullanılarak test örneğinin **bağıl viskozite (η_{rel})** hesaplanabilir:

$$\eta_{rel} = \frac{\eta_1}{\eta_2} = \frac{\rho_1 \cdot t_1}{\rho_2 \cdot t_2}$$

Kinematik viskozite de hesaplanabilir:

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{t_1}{t_2}$$

DüŖen bilya viskometreleri

Cihazın Ŗeffaf bir silindirik tüpü test örneęi ile doldurulduktan sonra içine çelik veya cam bir bilya konulur.

Sistem alt üst edilerek bilyanın iki işaret arasındaki geçiş zamanı tayin edilir.



Düşen bilya viskometreleri

Stokes Yasası kullanılarak sıvının viskozitesi tayin edilir:

$$\eta = K.(\rho_1 - \rho_2).t$$

K: Bilyaya ait sabite

ρ_1 : Bilyanın özgül ağırlığı

ρ_2 : Örneğin özgül ağırlığı

t: Bilyanın silindirin iki çizgisi arasındaki düşme süresi (saniye)

Çok Noktalı Viskometreler

Rotasyonel viskometrelerin en çok kullanılan tipleri:

- çift eksenli silindir (*Konsentrik ortak merkezli silindir*)
- koni-tabla ve
- dönen mil viskometreleridir.

Çift Eksenli Silindir Viskometreler

- Aralarında küçük bir boşluk bulunan, tek merkezli, iç içe iki silindirden oluşur.
- Test edilecek örnek bu boşluğa doldurulur.
- Aletin özelliğine göre bu silindirlerden içteki veya dıştaki belirli bir açıda ve hızda döndürülür.
- Silindirlerden birinin dönmesi ile diğer silindirin yüzeyinde oluşan ve örneğin viskozitesi ile orantılı olan stres aletin ekranından okunur.



Dönen Mil Viskometresi

- Farmasötik üretim laboratuvarlarında kalite kontrol ve araştırmalarda en çok kullanılan dönen mil viskometresi Brookfield tipidir.
- Çeşitli geometrik yapılara (silindir, t bar ve koni-tabla konfigürasyonu) sahip tipleri bulunmaktadır.
- Bu viskometre ile Newtonian ve Newtonian olmayan sıvıların reolojik özellikleri ölçülebilir.
- Ayrıca yarı-katı ilaç şekillerinin viskozitesi ve akış hızı da tayin edilebilir.



Koni ve tabla (plaka) Viskometresi

- Koni ve tabla (plaka) viskometrede, altta sabit bir tabla, üstte belli açıda dönen bir koni bulunmaktadır.
- Bu tip viskometrede ölçüm yapılacak örnek tablanın ortasına yerleştirilir.
- Ölçülecek örnek sabit tabla ve dönen koni arasındaki dar aralıkta kayar.



Koni ve tabla (plaka) Viskometresi

- Koni-tabla viskometresinde hız gradyanı örneğin her tarafında sabittir.
- Bu nedenle, çift eksenli viskometrelere göre üstünlüğü bulunmaktadır.
- Diğer bir üstünlüğü de çok küçük örnek miktarı ile (0.1-0.2 mL) ölçüm yapılabilmesidir.

Sonuç

- ❑ Emülsiyon, süspansiyon gibi dispers sistemlerin,
 - ❑ Merhem, krem gibi yarı katı sistemlerin,
 - ❑ Şurup gibi çözeltilerin
- reolojik özellikleri fizikokimyasal özellikleri açısından çok önemlidir.

Akış özellikleri;

- ❑ Fiziksel stabiliteyi,
- ❑ Kaliteyi,
- ❑ Hasta kullanımını etkiler.

Dolayısı ile reolojik çalışmalar:

ilaçlarda ve kozmetik ürünlerde formülasyon geliştirmeden raf ömrü tayinine kadar her aşamada yapılması gereklidir.