

Farmasötik Teknoloji IV

MİKROMERİTİK

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Ozan TOKSOY

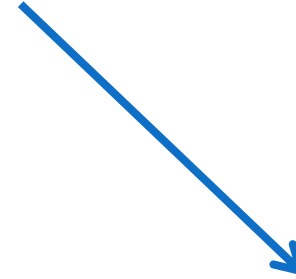
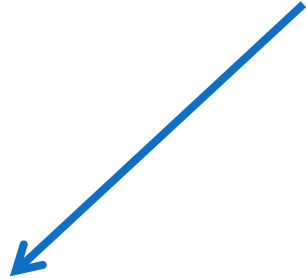
Mikromeritik

Tanım: *Küçük partiküllerin bilim ve teknolojisi*

- Partikül boyutu ve dağılımı
- Partikülün şekli
- Dansitesi ve porözitesi
- Akış ve basılabilirlik özellikleri
- Yüzey özellikleri



Tozların Genel Özellikleri



Statik Özellikleri

- Partikül şekli
- Partikül büyüklüğü
- Partikül büyüklüğü dağılımı
- Dansitesi
- Yüzey alanı

Mekanik Özellikleri

- Akış özellikleri
- Gerilmeye karşı direnç
- Tozun agregasyonu
- Tozun segregasyonu

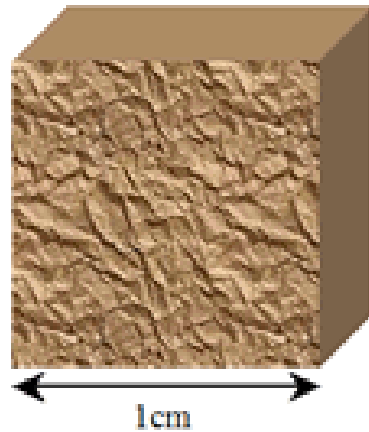
Partikül büyüklüğü

- ❖ Farmasötik Teknolojide partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının bilinmesi ve kontrolü çok önemlidir.
- ❖ Partikül büyüklüğü ön formülasyon aşamasından başlayarak vücuda alındıktan sonra atılımına kadar her aşamada karşımıza çıkar.

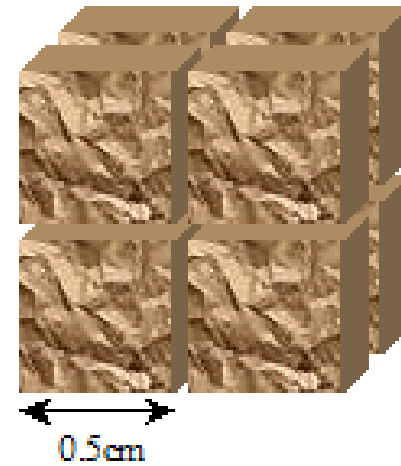
Farmasötik Sistemlerin Partikül Büyüklükleri

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

Cubic with 1 cm

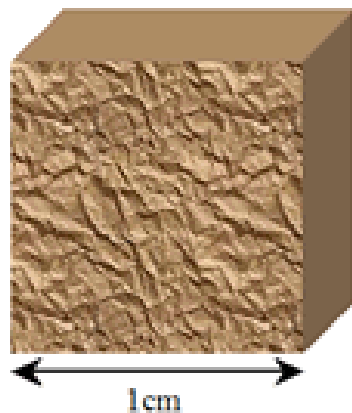


Surface area $S=6\text{cm}^2$

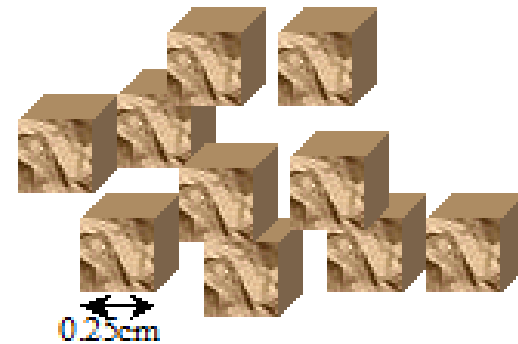


Surface area $S=12\text{cm}^2$

Cubic with 1 cm



Surface area $S=6\text{cm}^2$



Surface area $S=24\text{cm}^2$

Partikül Büyüklüğünün Önemi

- Etkin maddenin oral, parenteral veya rektal uygulandığında dozaj şeklinden salımını etkiler.
- Süspansiyon ve emülsiyon formülasyonlarında ilacın fiziksel stabilitesini etkiler.
- Tablet ve kapsüllerde akış özelliğini etkiler.
- Bazı ilaçların biyoyararlanımını etkiler.
- Tozların karıştırılabilirliğini ve doz homojenliğini etkiler.

Partikül Büyüklüğünün Önemi

- Yeni ilaç taşıyıcı sistemlerde dolaşım yollarına doğrudan verilen partiküller çok küçük iseler daha ziyade karaciğer, dalak ve kemik iliğinde daha büyükleri de akciğerlerde birikir (Pasif hedefleme).
- Maddelerin akışkanlıkları, süspande edilebilirlikleri, sıkışabilirliklerini etkiler

Partikül Büyüklüğünün Önemi

- Kaydırıcı olarak kullanılan maddelerin etkin olabilmesi için granüle veya partiküllerin yüzeylerini kaplamaları gerekir. Maddelerin kaydırıcı etki gösterebilmeleri için partikülleri çok ufak olmalıdır.
- Ufak partiküllerin kurutulmaları daha kolaydır. Tanelerin ufaltılması sonucu yüzeysel alan büyür ve kurutmada rutubetin partikül içinde difüze olması gereken mesafe azalır.

Partikül Büyüklüğünün Önemi

- im kullanılan preparatların etki süreleri PB değiştirilerek farklılaştırılabilir. Ör. prokain penisilin
- Yarı katı preparatlarda ufak partiküllerin kullanılması sonucu preparat daha tekdüze hal alır ve daha uygun görünüş kazanır. Ayrıca fiziksel stabilite artar.

Partikül Büyüklüğünün Önemi

- Ufak partiküllerin reaksiyona girmeleri daha kolaydır.
- Aerosollerde $5\mu\text{m}$ 'nin altındaki partiküller (literatürde $3\text{-}8\mu\text{m}$) aspire edilebilen büyüklük olarak kabul edilir ve akciğerlerin en derin bölgelerine dek ulaşabilirler.

Sonuç olarak:

Tozun partikül büyüklüğü ve dağılımının bilinmesi gerek formülasyon aşamasında ve gerekse biyoyararlanım aşamasında yönlendirici bilgiler vermekte ve optimum formülasyonun bulunmasında elde edilmesinde önem taşımaktadır.

PB saptanırken kullanılan bazı tanımlar:

Toz: Boyutları 1000 μm 'den daha küçük olan materyal

Aglomerat: Gevşek bir şekilde toplanmış partikül kümesi

Agregat: Sıkı bir şekilde toplanmış partikül kümesi

Büyüklik sınırı: Tozların partikül büyüklüklerinin alt ve üst sınırı

Büyüklik sıklığı: İki büyüklük limiti arasındaki partiküllerden oluşan toz

Büyüklik dağılımı: Tozların partikül büyüklüğünün sıklık dağılımı

PB saptanırken kullanılan bazı tanımlar:

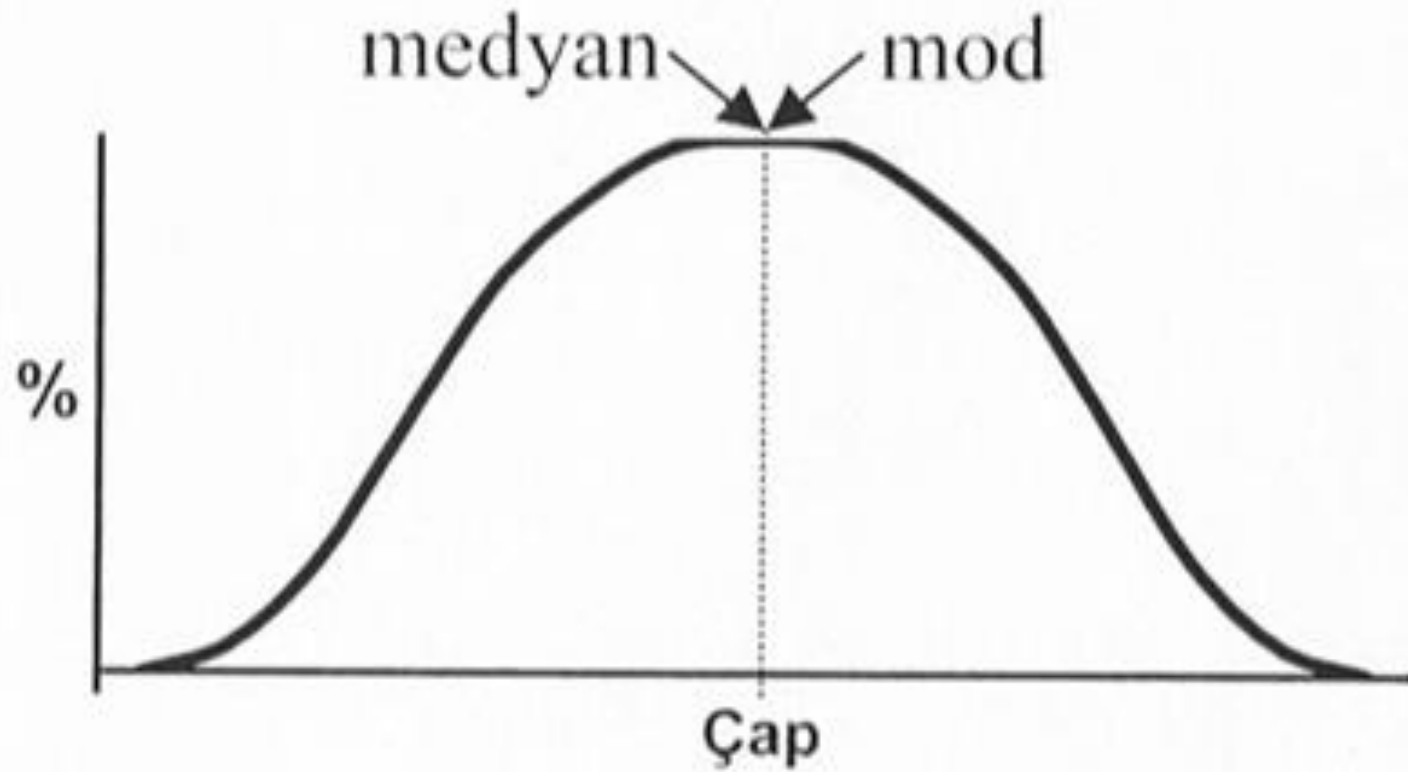
Birim büyüklük üstü (Oversize): Spesifik bir büyüklükten daha büyük partiküllerden oluşan tozlar,

Birim büyüklük altı (Undersize): Spesifik bir büyüklükten daha küçük olan partiküllerden oluşan tozlar

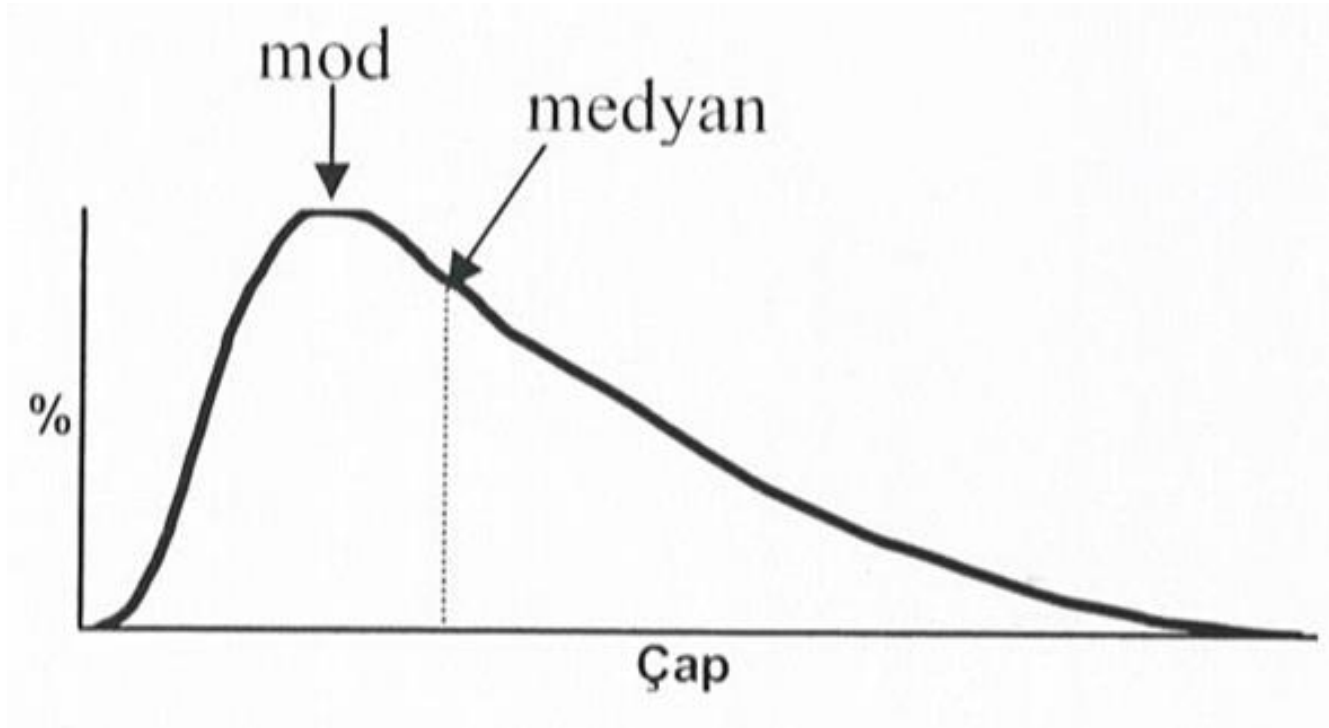
Mod: %Sıklık eğrisinin en tepe noktası ve en sık görülen partikül büyüklüğü

Medyan: Popülasyonu iki eşit parçaya ayıran partikül büyüklüğü

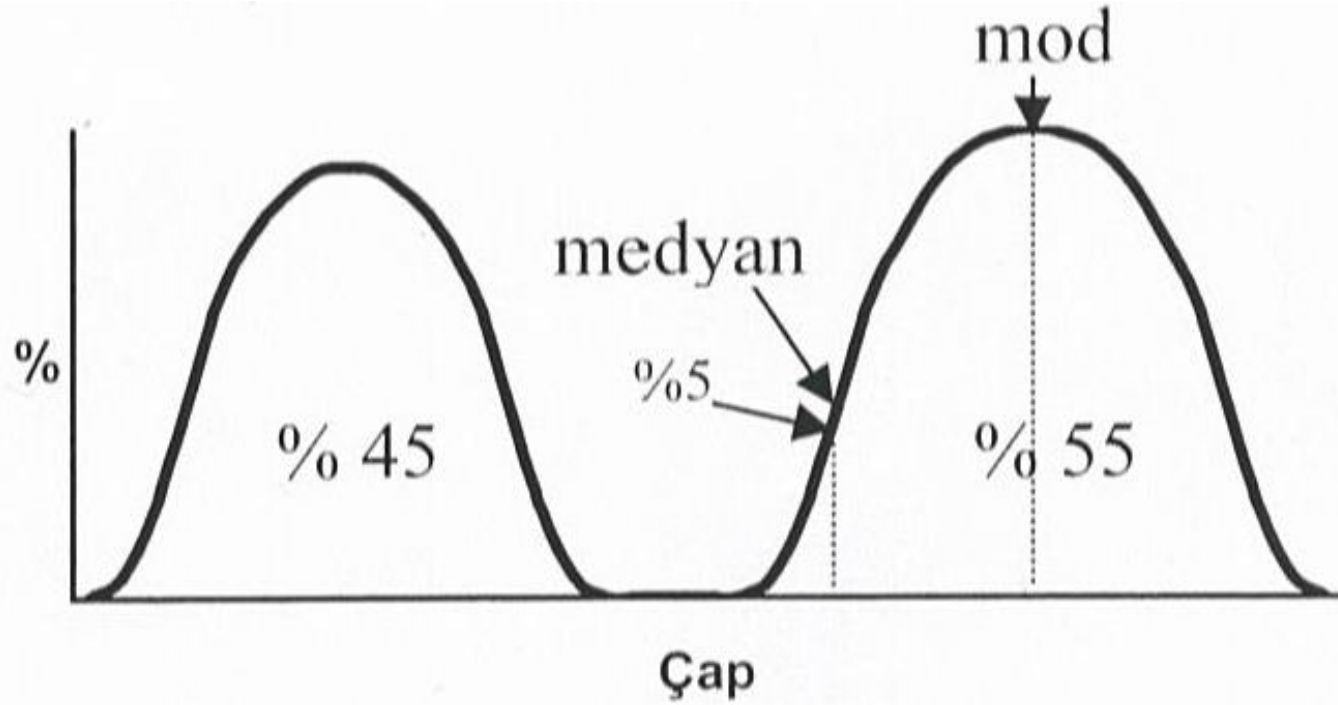
Mod ve medyan partikül büyüklüğünün simetrisine bağlıdır. Normal dağılımda mod ve medyan aynı değerdir.



Normal (Gauss) dağılım



Normal olmayan dağılım



Bimodal dağılım

Partikül büyüklüklerinin Tanımları:

<u>Sembol</u>	<u>İsim</u>	<u>Tanım</u>
d_v	Hacim çapı	Partikül ile aynı hacme sahip kürenin çapı
d_s	Alan (yüzey) çapı	Partikül ile aynı alana sahip kürenin çapı
d_{vs}	Alan-hacim çapı	Küre ile aynı dış yüzey / hacim oranına sahip kürenin çapı
d_d	Drag çapı (Tutma çapı)	Aynı hız ve aynı vizkoziteye sahip sıvı içindeki partiküllerle aynı rezistansı gösteren küre çapı

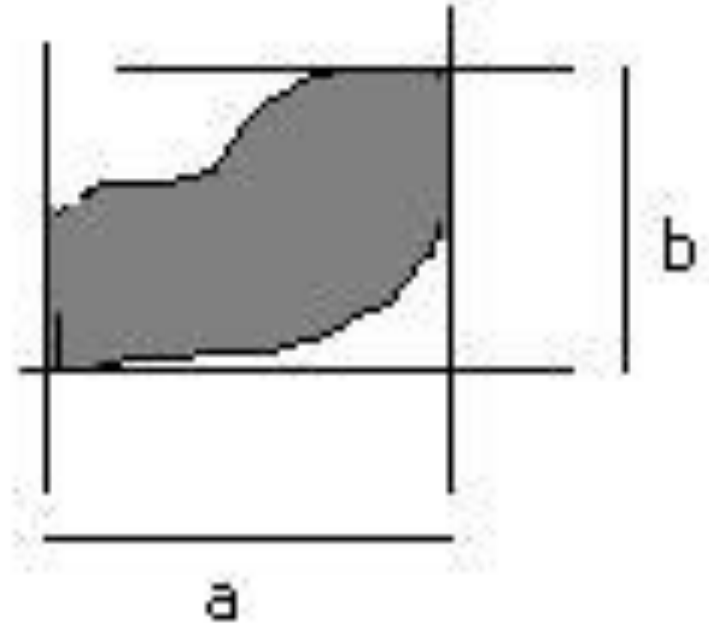
Partikül büyüklüklerinin Tanımları:

<u>Sembol</u>	<u>İsim</u>	<u>Tanım</u>
d_f	Serbest düşme çapı	Aynı dansite ve aynı viskoziteye sahip sıvı içindeki partikül ile aynı dansite ve düşme hızına sahip kürenin çapı
d_{st}	Stokes çapı	Laminar akım bölgesindeki serbest düşen partikülün çapı
d_a	İzdüşüm alan çapı	Sabit bir pozisyonda duran partikülün izdüşüm alanı ile aynı alana sahip dairenin çapı

Partikül büyüklüklerinin Tanımları:

<u>Sembol</u>	<u>İsim</u>	<u>Tanım</u>
d_A	Elek çapı	Partikülün geçebileceği en küçük kare açıklığın genişliği
d_F	Feret çapı	Partikülün dış hatlarının izdüşümünden çizilen paralel tanjant çifti arasındaki ortalama değer
d_M	Martin çapı	Partikülün dış hatlarının izdüşümü uzunluğunun ortalaması

- ↔ Martin çapı
- ↔ Feret çapı
- ↔ İzdüşüm alan çapı



FERET çapı: a
 MARTİN çapı: $(a+b)/2$

Partikül büyüklüğü ölçümü

- ❖ Partikül büyüklüğü analizi yapabilmek için öncelikle tozdan, tüm toz kütlesini fiziksel ve kimyasal olarak temsil edecek bir örneğin alınması gereklidir.
- ❖ Alınan örneğin de analiz için küçük parçalara bölünmesi gerekir.

Küme örneği (10^n kg)



Büyük örnek (kg)



Laboratuvar örneği (g)



Ölçüm örneği (mg)

Başlıca kullanılan örnek alma teknikleri

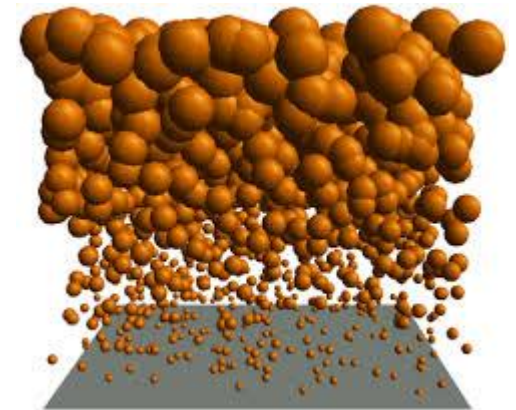
- ✓ Spiral döndürme ile örnek alma
- ✓ Keskin eğimden örnek alma
- ✓ Örneklemeye masasından örnek alma
- ✓ Taşıyıcı kayıştan örnek alma
- ✓ Kürekle örnek alma
- ✓ Koni şekline getirip dörde bölme yöntemiyle örnek alma
- ✓ Örnek alma çubuklarıyla örnek alma

- Bir toz kütlesinden örnekleme yapılırken tozun hareketli olması istenir. Bu nedenle ***akan tozlardan*** örnekleme yapmak en iyisidir
- Doğrudan toz kümesinden kürek ile alınan bir örnek tüm toz kütlesini yansıtmayabilir.
- Titreşimli özel ***taşıyıcı bantlardan*** veya toz dökülürken alınan örnekler en iyisidir.
- Örnekleri bölmek için de **örnekleme tablaları, eğimli platformlar ve dönen örnekleme kapları** kullanılır.
- Örnek alma işlemi istatistiksel yöntemlerle desteklenmelidir.

PARTİKÜL BÜYÜKLÜĞÜ TAYİN YÖNTEMLERİ

PB Tayin Yöntemleri

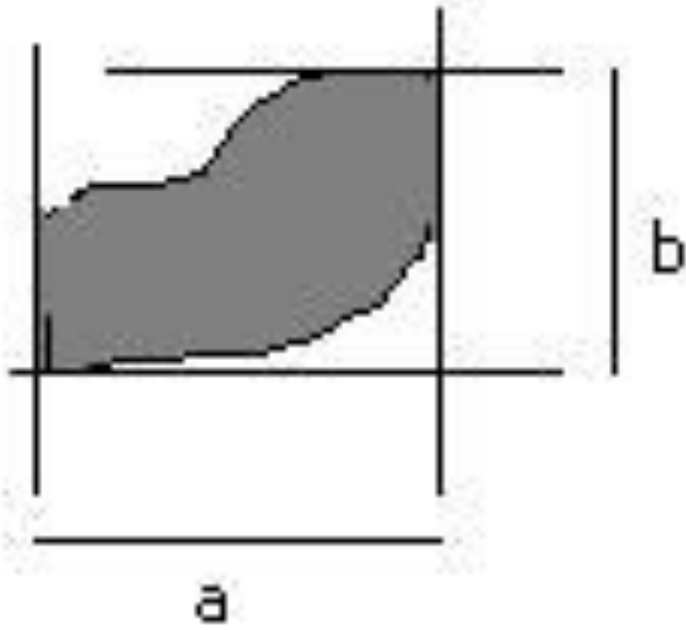
1. Mikroskop yöntemi
2. Sedimentasyon yöntemi
3. Elek yöntemi
4. Elektrik iletkenliği (Coulter Sayacı) yöntemi
5. Dinamik Işık saçılımı yöntemi
6. Lazer difraksiyon yöntemi
7. Adsorpsiyon yöntemi
8. Gaz geçirgenliği yöntemi



1. Mikroskop yöntemi

a) Optik mikroskop (Işık mikroskobu)

- ✓ 2 μm ve daha büyük partiküller
- ✓ Hata oranı yüksek
- ✓ Partiküller mikroskop lamında çözünmedikleri bir sıvı içinde disperse edilir. Ör. Sıvı parafin, kollodyon & amil asetat, ksilol, polistiren
- ✓ En az 600 partikül sayılmalı
- ✓ En çok Martin, Feret çapları kullanılır.



FERET çapı: a
MARTİN çapı: $(a+b)/2$



Mikroskop ile partikül büyüklüğü analizi

Aralık (μm)	Orta değer (d)	Partikül sayısı (n)
2-4	3	2
4-6	5	32
6-8	7	64
8-10	9	48
10-12	11	30
12-14	13	14
14-16	15	6
16-18	17	3
18-20	19	1

$$\sum n = 200$$

Hesaplanan kolonlar

%n	Küm.%n	n.d	n.d ²	n.d ³	%n.d ³	Küm.%n.d ³
1	1	6	18	54	0.03	0.03
16	17	160	800	4000	2.31	2.34
32	49	448	3136	21952	12.65	14.99
24	73	432	3888	34992	20.16	35.15
15	88	330	3630	39930	23.01	58.16
7	95	182	2366	30758	17.72	75.88
3	98	90	1350	20250	11.67	87.55
1.5	99,5	51	867	14739	8.49	96.04
0.5	100	19	361	6859	3.95	99.99

Kolonlar toplanarak aşağıdaki toplamlar hesaplanır.

$$\Sigma n.d = 1718$$

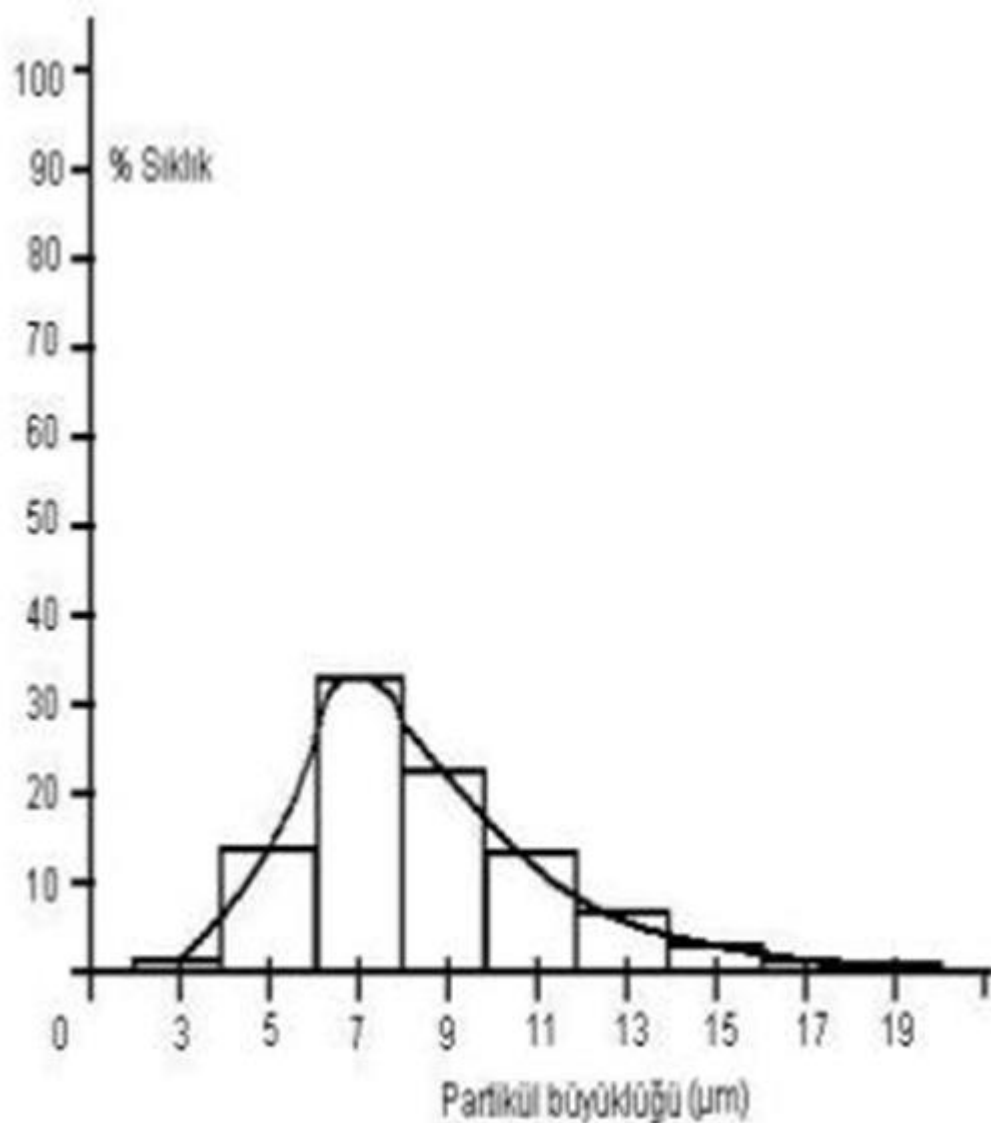
$$\Sigma n.d^2 = 16416$$

$$\Sigma n.d^3 = 173534$$

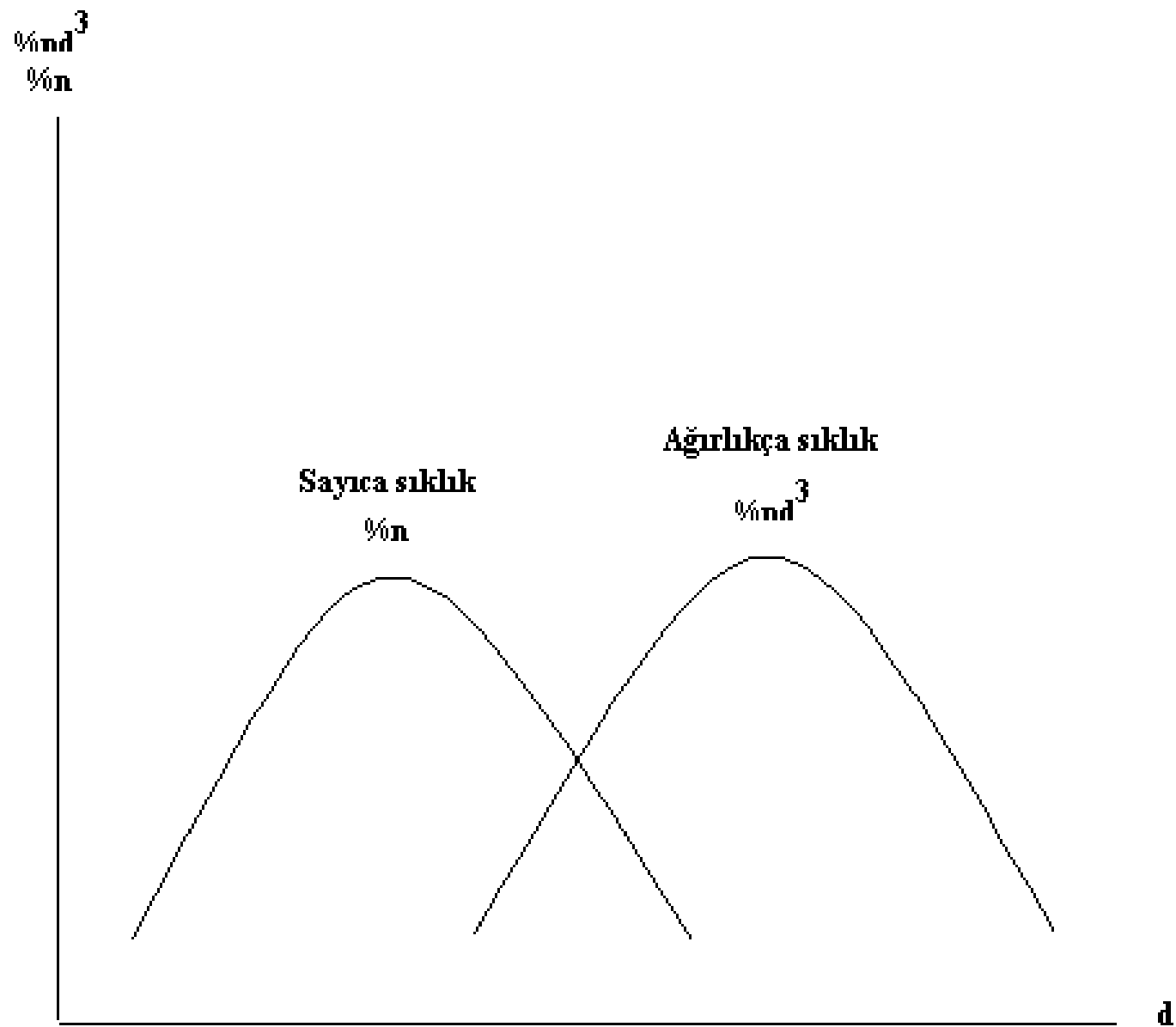
Bu şekilde incelenen tozun partiküllerinin ortalama büyüklüğü hakkında fikir edinilir.

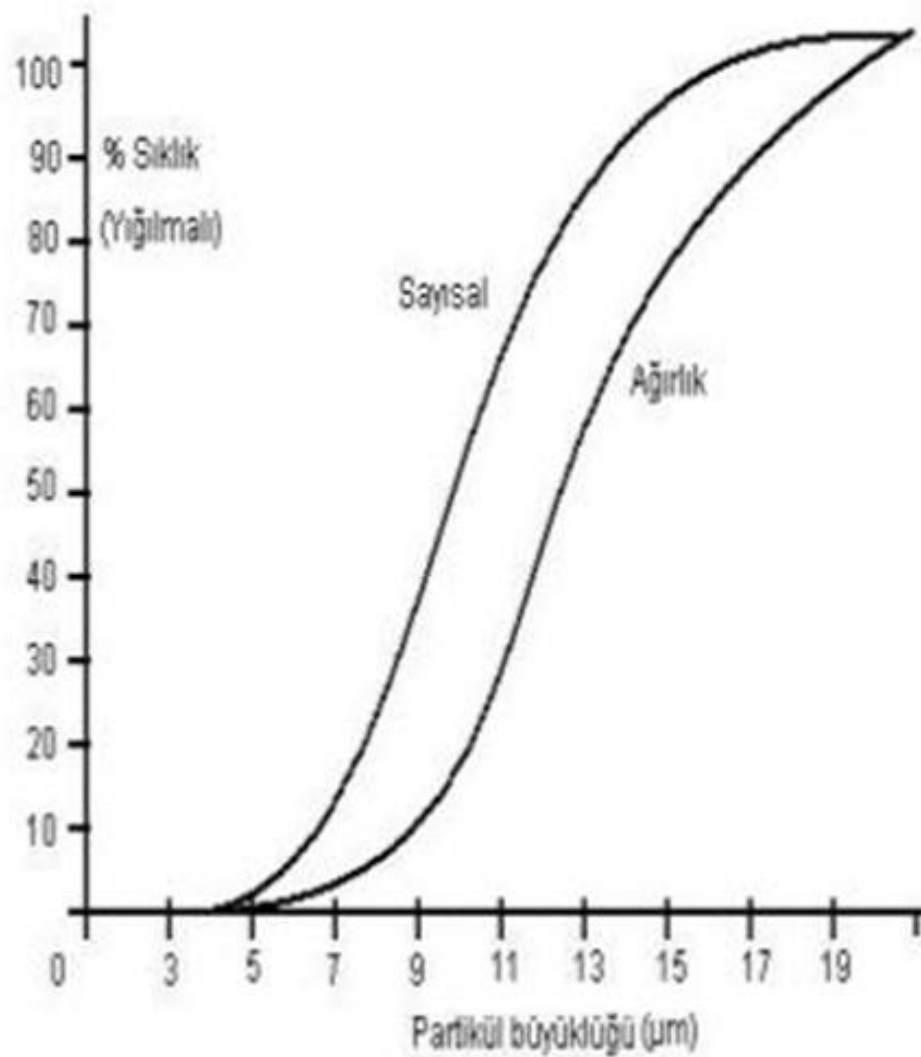
Partikül büyüklüğü dağılımı için ise:

- % sıklık partikül büyüklüğü,
- Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü
- log-olasılık kağıdında Kümülatif % sıklık (olasılık ekseninde-y)- Partikül büyüklüğü (logaritmik eksen-x) grafikleri çizilir.

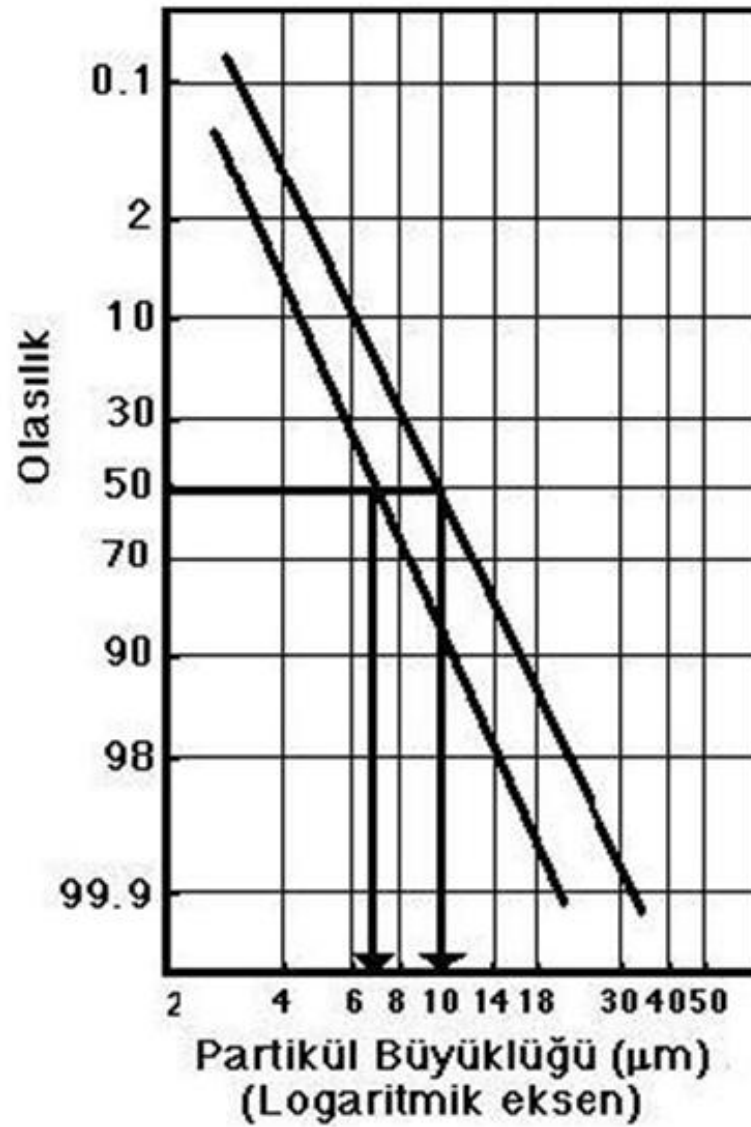


%sıklık-partikül büyüklüğü grafiği





Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü grafiği



log-olasılık kağıdında Kümülatif % sıklık grafiği

Burada ortalama partikül büyüklüğü:

%50'ye karşılık gelen değer \pm SS olarak belirtilir.

$$SS = \frac{\%50_{\text{ye karşılık gelen değer}}}{\%16_{\text{ya karşılık gelen değer}}}$$

olarak hesaplanır.

Örnekte:

$$7,10 \pm (7,10/4,95) = 7,10 \pm 1,43 \mu\text{m}.$$

Büyüklik çevirimleri için Hacth-Coate eşitlikleri

Çap	Sayı Dağılımı	Ağırlık Dağılımı
Aritmetik ortalama d_{ort}	$\text{Log } d_{ort} = \text{log } d_{geo} + 1.151 \cdot \text{log}^2 SS_{geo}$	$\text{Log } d_{ort} = \text{log } d_{geo} - 5.756 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$
Ortalama alan d_s	$\text{Log } d_s = \text{log } d_{geo} + 2.3026 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$	$\text{Log } d_s = \text{log } d_{geo} - 4.6052 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$
Ortalama hacim d_v	$\text{Log } d_v = \text{log } d_{geo} + 3.4539 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$	$\text{Log } d_v = \text{log } d_{geo} - 3.4539 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$
Ortalama hacim/alan d_{vs}	$\text{Log } d_{vs} = \text{log } d_{geo} + 5.7565 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$	$\text{Log } d_{vs} = \text{log } d_{geo} - 1.1513 \cdot \text{log}^2 ss_{geo}$

SS_{geo} = geometrik standart sapma = birim büyüklük altı dağılımda

% 50 / % 16 büyüklük veya % 84 / % 50 büyüklük

geometrik standart sapma = birim büyüklük üstü dağılımda

% 50 / % 84 veya % 16 büyüklük / % 50 büyüklük

ÖRNEK= sayı dağılımı grafiğinde, $d_{geo}=34 \mu m$ ve $SS_{geo}= 1.32$ olarak bulunan bir toz dağılımında uygun Hatch-Choate eşitliği kullanarak d_{vs} 'yi hesaplayın.

$$\text{Log } d_{vs} = \log d_{geo} + 5.7565 \log^2 ss_{geo}$$

$$\log d_{vs} = \log 34 + 5.7565 \log^2 1.32$$

$$\log d_{vs} = 1.5315 + 5.7565 (0.1206)^2$$

$$\log d_{vs} = 1.5315 + 5.7565 (0.0145)$$

$$\log d_{vs} = 1.5315 + 0.835$$

$$\log d_{vs} = 1.6150$$

$$\log d_{vs} = 41.21 \mu m$$

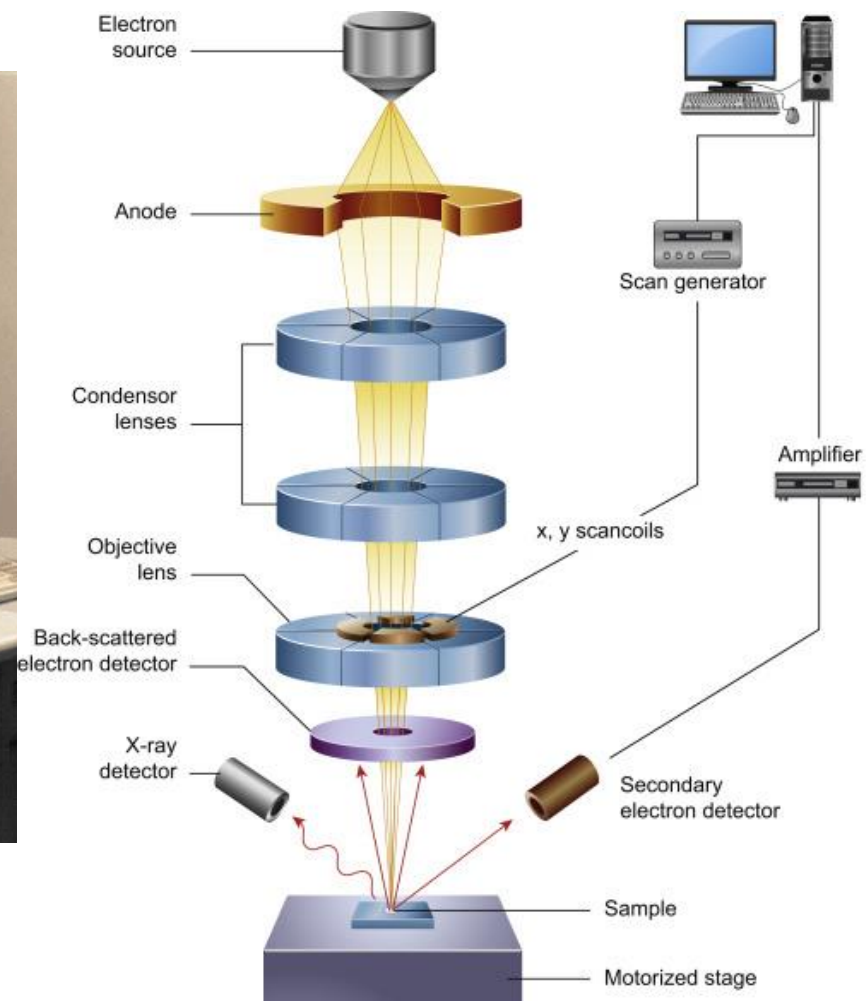
1. Mikroskop yöntemi

b) Elektron mikroskobu

- ✓ Bu amaçla geçirimli (transmission) (TEM) ya da taramalı (scanning) elektron mikroskobu (SEM) kullanılır.
- ✓ SEM bir elektron demetinin örnek boyunca taranması ve bu örnekten saçılan elektronların algılanıp görüntü haline getirilmesi şeklinde uygulanan topografik bir inceleme yöntemidir.
- ✓ SEM'de iletken olmayan örneğin özel işlemlerden geçirilerek altın veya palladyum ile kaplanması gerekir.



SEM



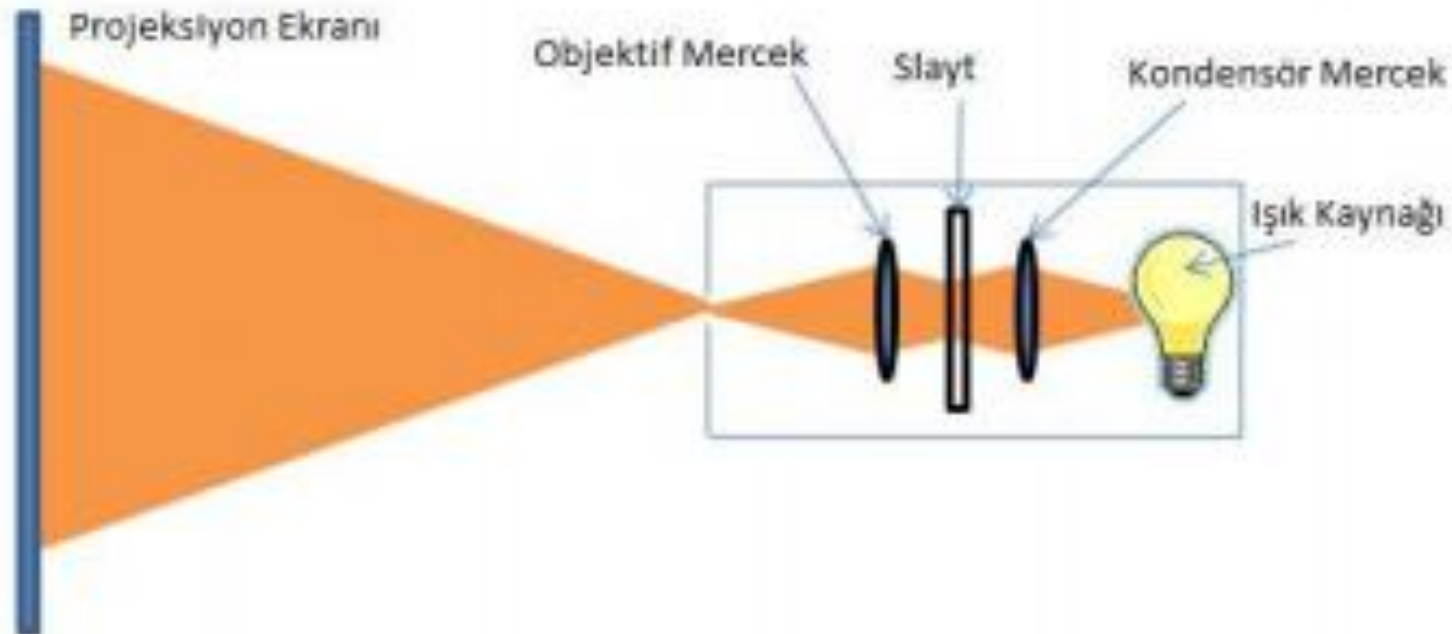
1. Mikroskop yöntemi

b) Elektron mikroskobu

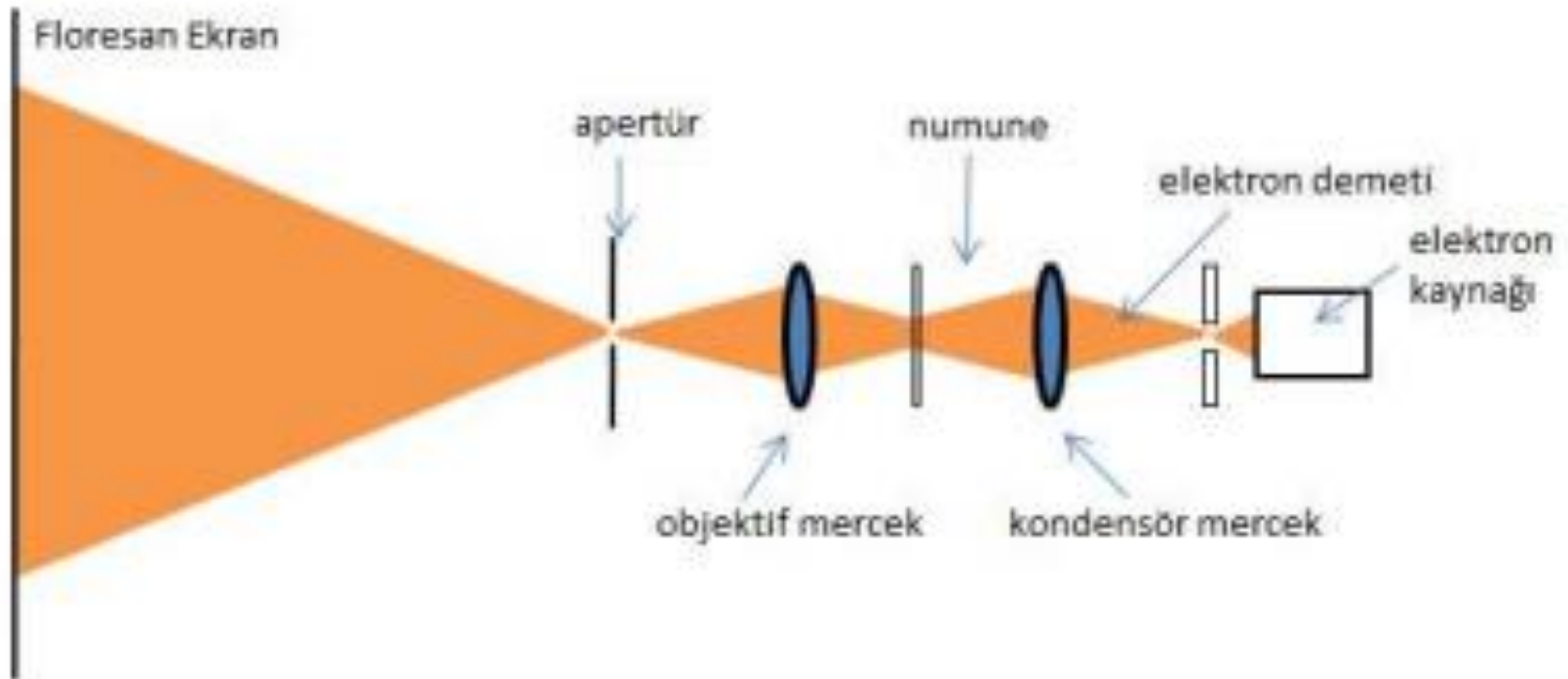
- ✓ TEM ile 0.001-5 μm büyüklüğündeki partiküller görüntülenebilir.
- ✓ TEM'in esası çok ince bir numuneden elektronların geçirilmesi yoluyla görüntüsünün alınmasına dayanır.
- ✓ Floresan ekran ve fotoğraf çekebilmeye yarayan tablası vardır. Sonuçta büyütülen partikülün fiziksel yapısı ve büyüklüğü ölçülebilir.

TEM çalışma prensibi açısından klasik bir projeksiyon cihazına benzetilebilir.

Slayt Projektörü

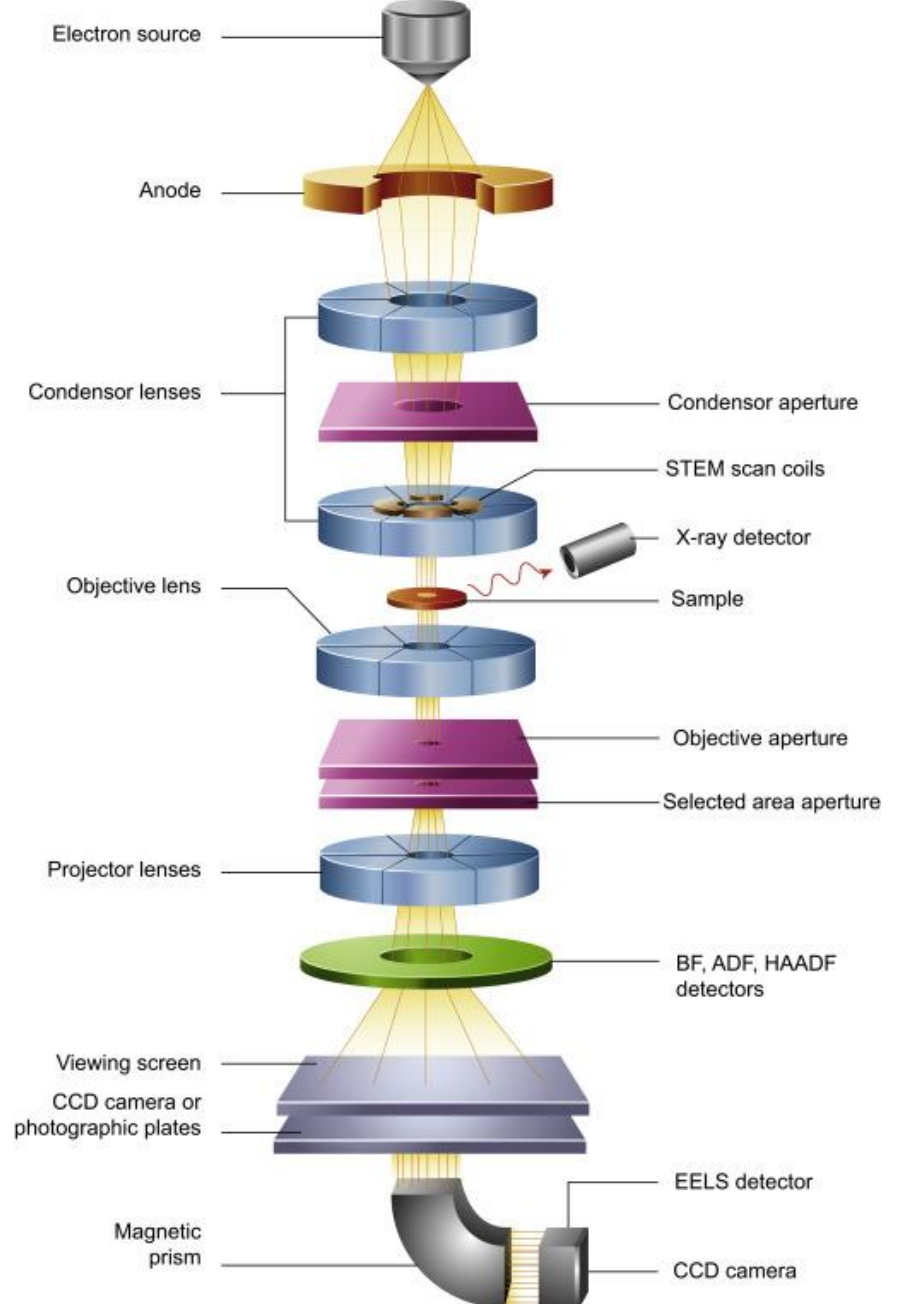


TEM





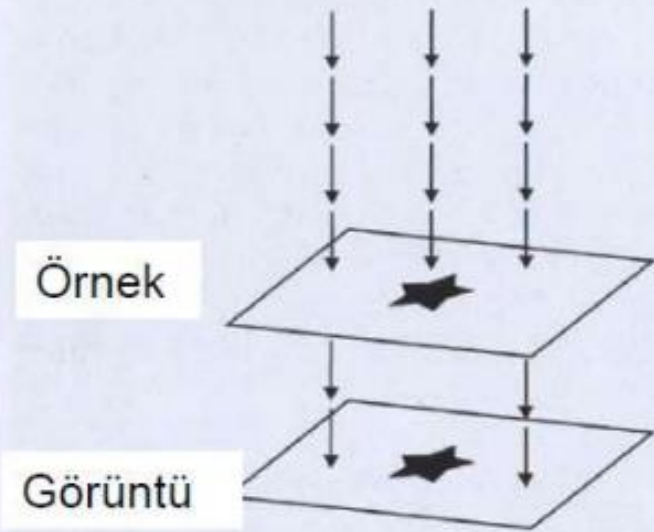
TEM



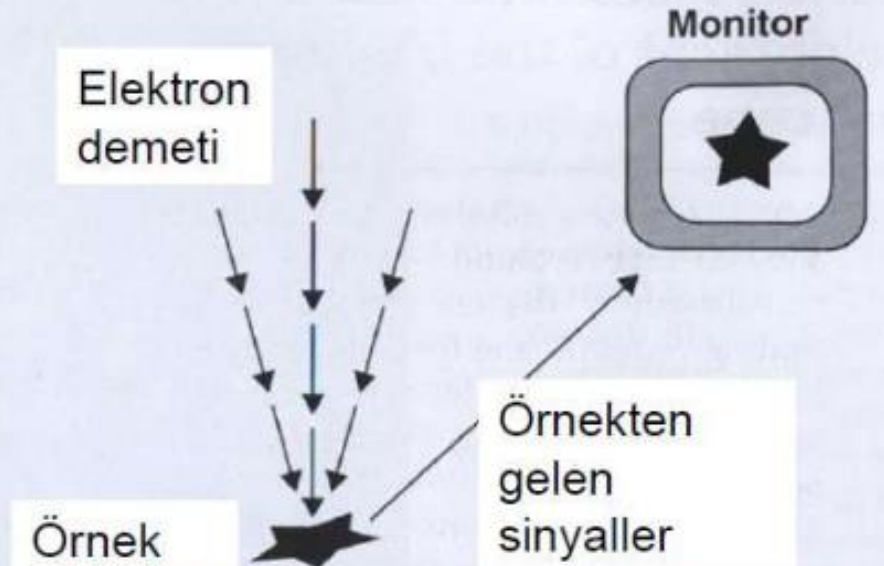
TEM ve SEM karşılaştırılması

- TEM'de görüntü örnekten geçen elektronlarla oluşturulur. SEM'de görüntü örnekten yansıyan elektronlarla oluşturulur.
- SEM'de numune kaplanarak iletkenlik sağlamak zorundadır. TEM'de gerek yoktur.
- SEM ile yüzey morfolojisi incelenirken, TEM'de örnek derinlemesine incelenmektedir.
- TEM'de kristal yapı belirlenebilir. SEM'de belirlenemez.
- SEM'in örnek şekli hacimli ve büyükken, TEM'inki ince film tarzındadır.

TEM



SEM



Optik mikroskop

Avantajları:

- Pahalı değil
- Her partikül ayrı ayrı analiz edilir, agregatlar ayrılabilir
- Küçük örnek yeterli
- Kalıcı kayıt-fotoğraf

Dezavantajları:

- Zaman alıcı
- partikül sayısı az
- 3D görüntü yok
- Operatör hatası yüksek (Yarı-otomatik görüntü analizi)

Elektron mikroskobu

Avantajları

- Partiküller bireysel analiz edilirler
- Mikron altı görüntüleme mümkün
- Partiküllerin şekli ölçülebilir

Dezavantajları

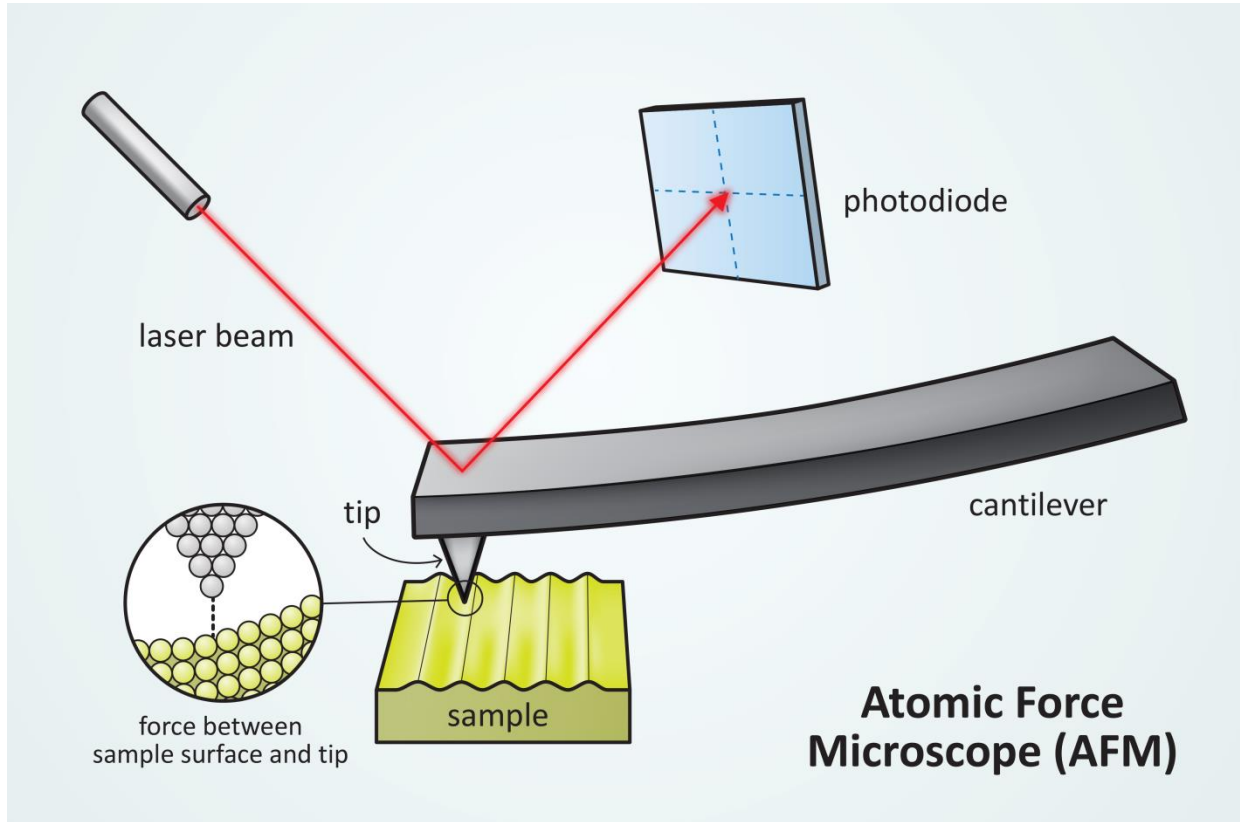
- Çok pahalı
- Örnek hazırlama zaman alıcı
- Emülsiyon örneği ölçülemez
- Her zaman kullanıma uygun değil

1. Mikroskop yöntemi

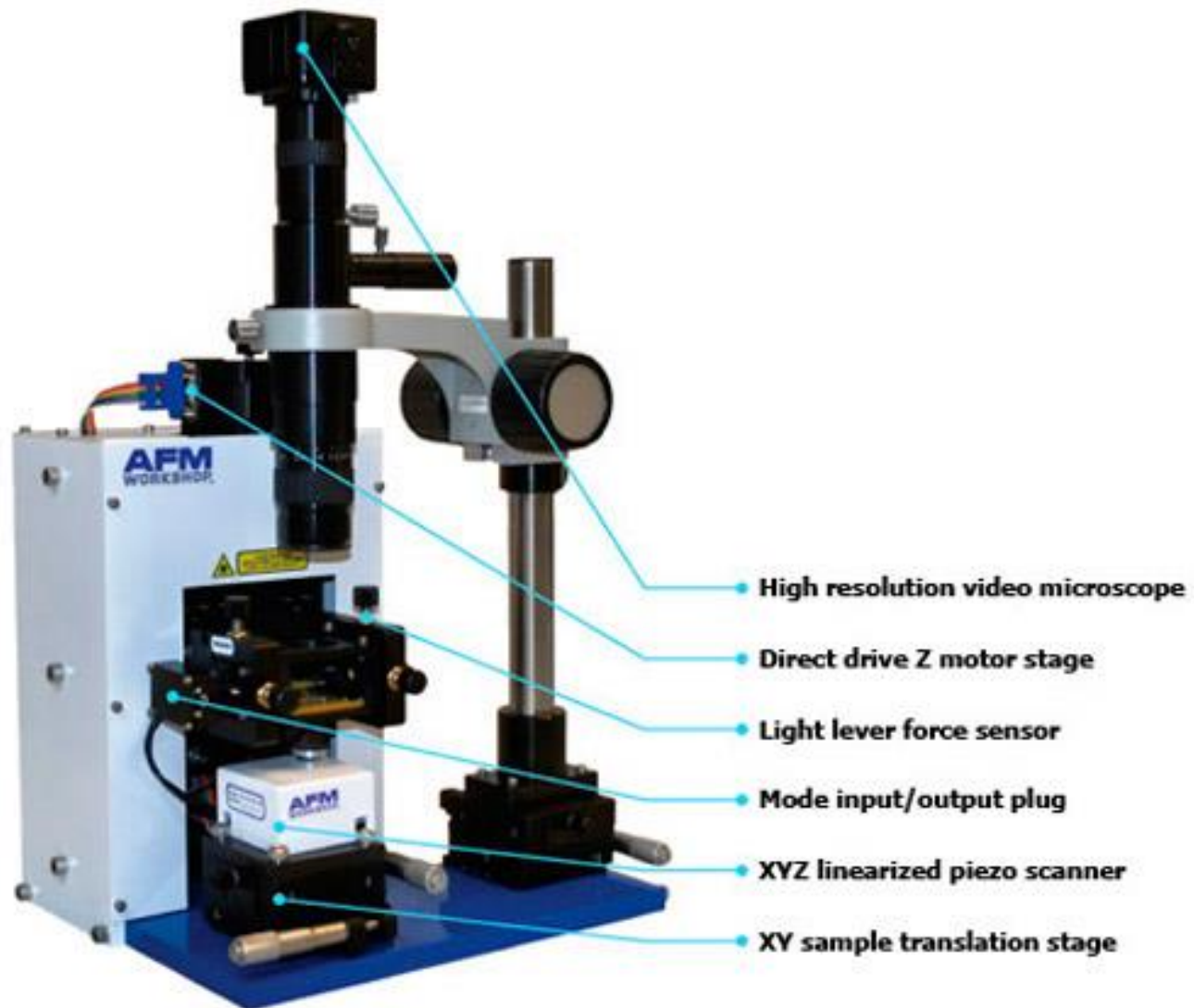
c) Atomik kuvvet mikroskobu (AFM)

- ✓ AFM esnek bir maniveladan ve buna bağlı sivri bir uçtan oluşur.
- ✓ AFM'nin sivriltilmiş iğne ucu numune üzerinde gezdirilirken düşey doğrultuda meydana gelen hareketler gezici ucun bağlı olduğu destegin ters yüzüne gönderilen lazer ışını yardımıyla ölçülür.
- ✓ Destekten yansıyan lazer ışını, düşey doğrultudaki hareket nedeniyle dedektörde farklı noktalara düşer.
- ✓ Numune yüzeyinin topoğrafyasını gösterir.

Gezici uç bir çıkıntı ile karşılaşırse gezici uç ile numune arasındaki itme kuvveti artar. Eğer gezici uç bir girinti ile karşılaşırse gezici uç ile numune arasındaki itme kuvveti azalır.

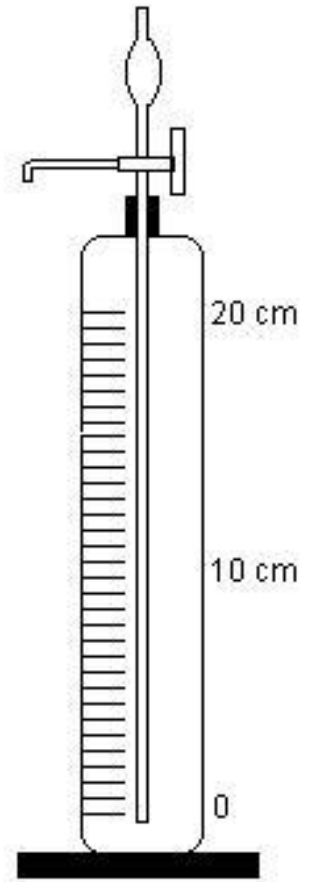


Gezici uç ile numune arasındaki çekme-itme kuvvetleri piezoelektrik malzeme kullanılarak ölçülür.



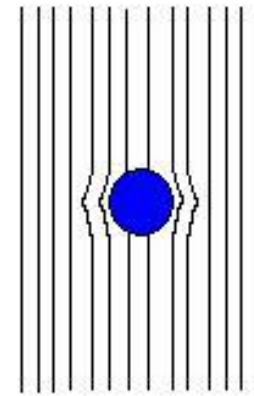
2. Sedimentasyon yöntemi

- Partikül, viskozluğu ve dansitesi belli bir sıvı içinde yer çekimi etkisi ile serbest düşmeye bırakıldığında belli bir mesafeyi kat etme zamanından (sedimentasyon zamanı) ya da sedimentasyon hacminden hesapla partikül büyüklüğü bulunur.
- En çok Andreasen pipeti kullanılır.
- ($>1 \mu\text{m}$)

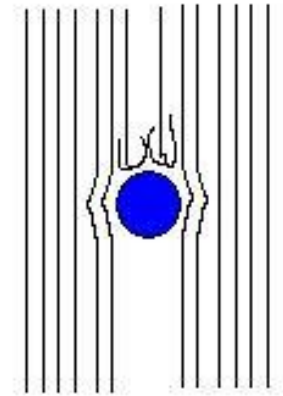


Bu yöntemde sistem aşağıdaki koşulları sağlamalıdır:

- ❖ Partiküller ortamda çözünmemeli
- ❖ Sistem defloküle olmalı
- ❖ Partiküllerin küresel olduğu varsayılmalı
- ❖ Sistem seyreltik olmalı (% 0.1 – 0.5 h/a)
- ❖ Laminar akım bölgesinde çalışılmalı
- ❖ Engellenmiş çökme olmamalı
- ❖ Sıcaklık farkı olmamalı
- ❖ Reynold sayısı küçük olmalı



Laminar akış



Laminar olmayan akış

Reynold sayısı

$$Re = \frac{\text{Çökme hızı} * \text{Çap}}{\text{Viskozite/Yoğunluk}}$$



- ❖ İngiliz bilim insanı Osborne Reynolds (1842-1912) akış rejiminin temelde atalet kuvvetlerinin akışkandaki viskoz kuvvetlere oranına bağlı olduğunu buldu.
- ❖ Akışın türbülanslı olduğu Reynolds sayısına kritik Reynolds sayısı denir ve Re ile gösterilir.
- ❖ Dairesel bir borudaki akış, $Re < 2300$ için laminar, $Re > 4000$ için türbülanslı ve bu değerler arasında geçiş evresindedir.

Sıvı içinde yerçekimi etkisiyle çöken bir partikül üzerinde üç kuvvet etkilidir:

1. Yerçekimi kuvveti
2. Kaldırma kuvveti
3. Sürüklenme kuvveti

Serbest çökme ile 3-60 μm , santrifüj uygulanan sistemlerde ise 0.05-10 μm arasındaki partikül büyüklükleri ölçülebilir.

Bir sıvı akışında çöken partikül Stokes yasasına bağlı olarak bir hıza ulaşır.

Stokes yasası:

$$v = \frac{D^2 (\rho_1 - \rho_2) g}{18\eta}$$

v: hız,

D partiküllerin çapı,

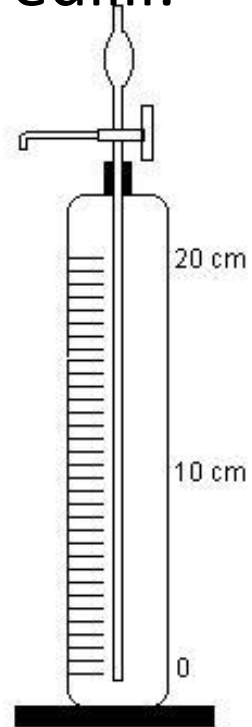
ρ_1 partikülün dansitesi,

ρ_2 sıvının dansitesi,

g yer çekimi ivmesi (981 cm/sn²)

η : sıvının viskozitesi (centipoise)

- Yerçekimi ile çökmede en çok Andreasen pipeti kullanılır. Burada toz numune sıvı içinde homojen dağıtılır.
- Uygun zaman aralıklarında belli bir derinlikte örnek alınır ve konsantrasyon ölçülür.
- Ölçülen toz maddenin ağırlığından % dağılım elde edilir.
- Pipetle örnekleme partikül konsantrasyonunun doğrudan ölçümüdür.



Gözlemsel ya da optik yöntemler eşliğinde, **pipet, hidrometre, santrifüj** v.b. birimler kullanılarak, çökeltme hızlarına bağlı yoğunluk değişimlerinden partikül boyut aralıkları saptanır.

Bu amaçla;

- ☐ Hidrometre
- ☐ Fotosedimentasyon yöntemi
- ☐ Sedimentasyon denge yöntemi
- ☐ Santrifüj yöntemi

3. Elek yöntemi

125 mm - 0.2 μm

Ağırlık dağılımı

Belirli delik büyüklüğüne sahip elekler büyükten küçüğe doğru alt alta sıralanır ve üstten toz örneği konulup belirli süre eleme işlemi yapılır.



Elekler delik büyüklüğü, mesh büyüklüğü veya sayısal açıklık ile ifade edilir.

Mesh sayısı: 1 inch'deki (2.5 cm) açıklık sayısı

Sayısal açıklık (μm)	Mesh sayısı
710	22
500	30
355	44
250	60
180	85
125	120
90	170
63	240
45	350

En çok kullanılan İngiliz standardı elekler

- Elekler tel örgülü elek veya perfore elek olmak üzere iki çeşittir. Perfore elekler lazer ile delinmiştir ve belli büyüklükte deliklere sahiptir.
- Eleme **kuru** veya **yaş** olabilir. Yaş elemelerde tozun çözünmediği bir sıvı kullanılmalıdır.
- Eleme esnasında partiküller birbirlerine ve elek materyaline fazla sürtünürler ve statik olarak elektriklenme eğilimindedirler.
- Yaş eleme elektriklenmeyi azaltabilir.
- Fazla elektriklenen tozun partikülleri birbirlerine yapışırlar ve daha büyük bir partikülmüş gibi davranırlar. Bu durumu önlemek için eleklerin içine plastik toplar da konulabilir.

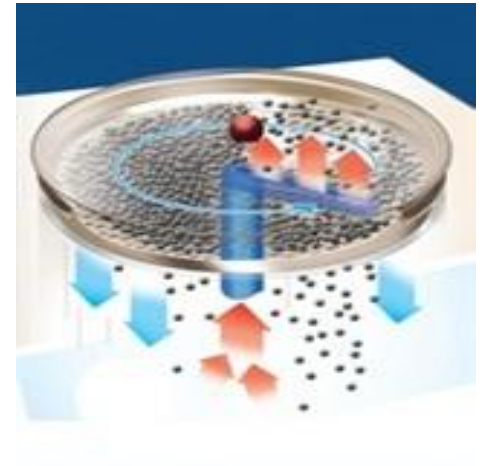
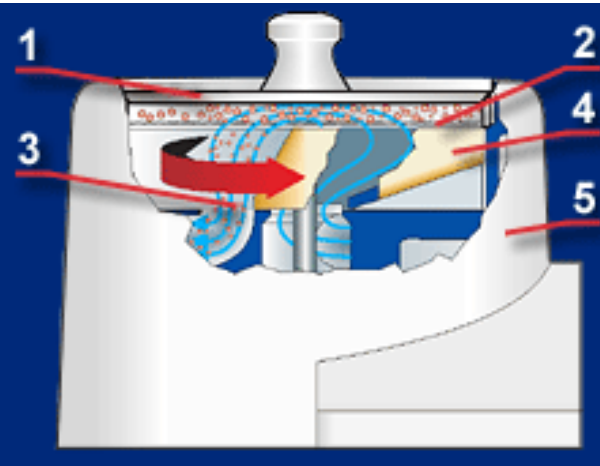
Kullanılan aletler:

Vibrasyon

Ultrasonik (yaş eleme)

* Islak eleme

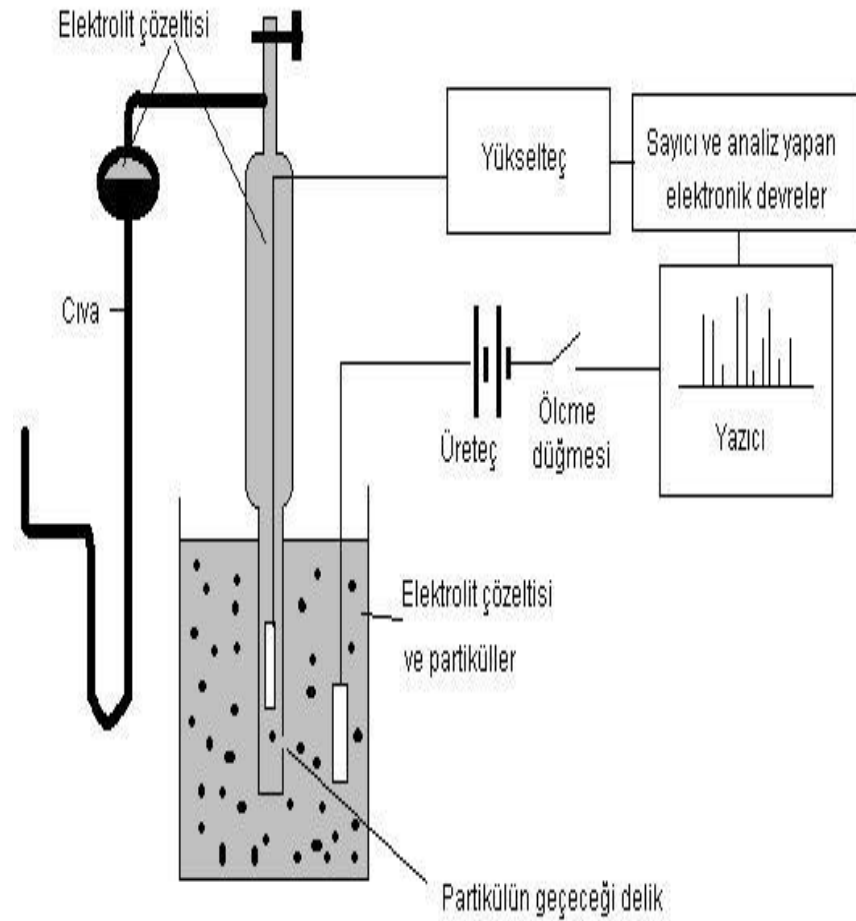
* Air-jet eleme



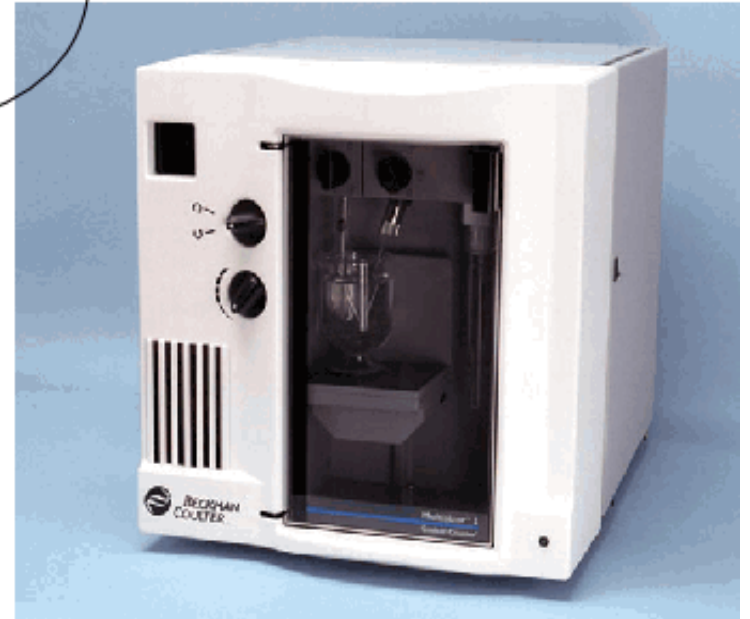
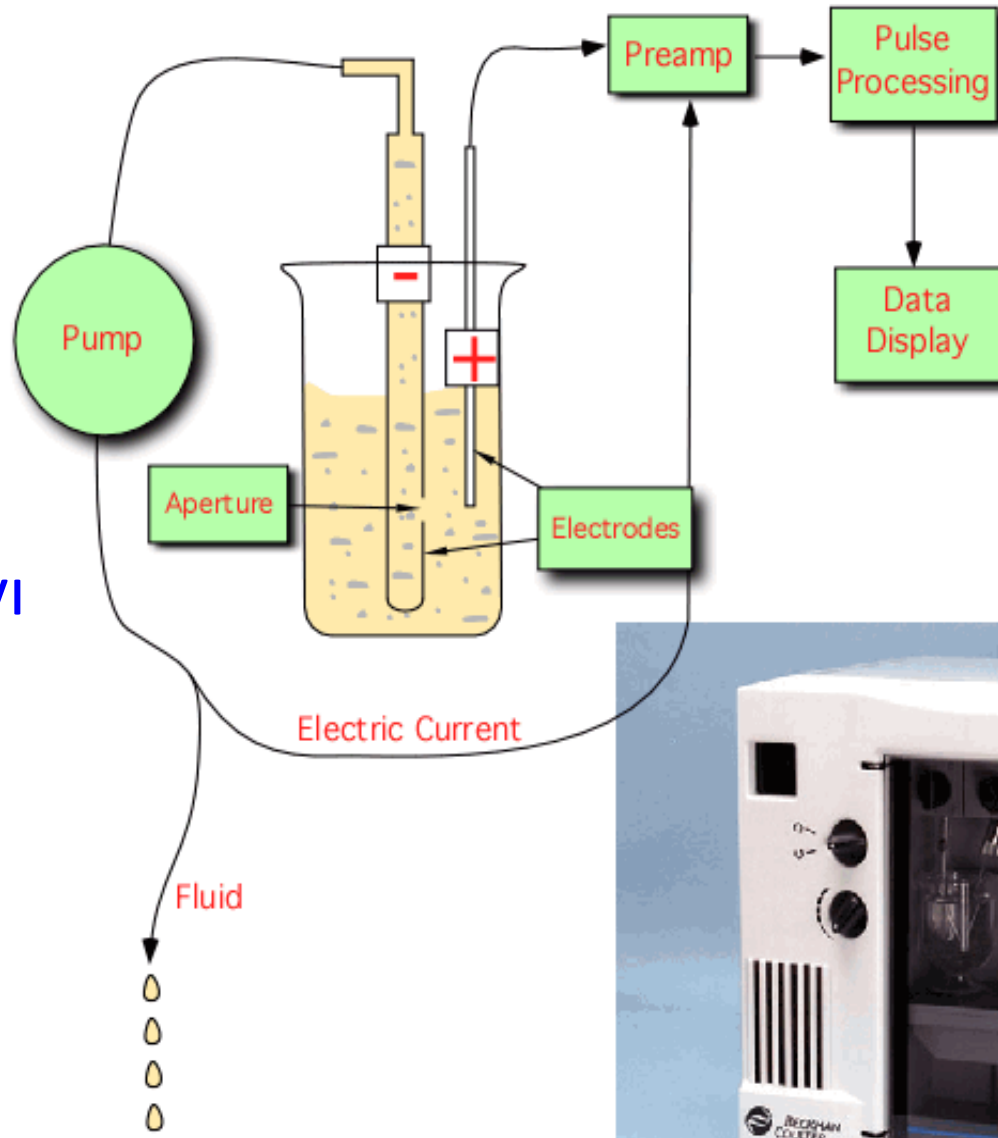
5. Elektrik iletkenliği (Coulter Counter) yöntemi

- Elektrolit çözeltisinde iletkenlik değişkenliği partikülün hacminin hesaplanmasına yardımcıdır.
- Hacim dağılımını verir.
- Bu yöntemde partiküller çözünmedikleri fakat elektriksel olarak iletken bir sıvı içinde disperse edilirler.
- Cihazı iki elektrodu arasında ölçülecek partikülün boyutuna göre istenirse değiştirilebilen büyüklükte bir deliği (orifice) olan tüp vardır.

- İki elektrot arasındaki direnç ölçülür ve sistemin motoru çalıştırılarak partikülleri içeren sıvının iki elektrot arasında devretmesi sağlanır.
- Her partikül kendi hacmi kadar bir sıvı ile yer değiştirir.
- Partiküllerin oluşturduğu bu voltaj farkları ölçülür.
- Voltaj değişikliğinin büyüklüğü partikül büyüklüğü ile orantılıdır.



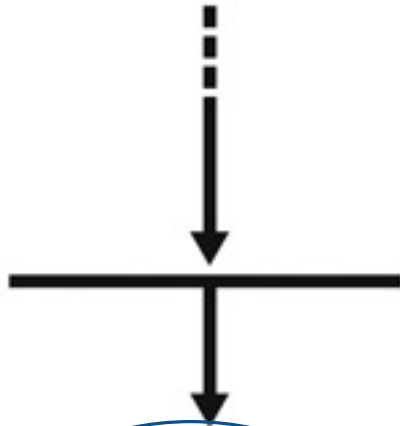
Toz partiküllerin, süspansiyon, emülsiyon ve büyük hacimli sıvı preparatların partikülleri bu yöntemle ölçülebilir.



5.Dinamik Işık Saçılımı Yöntemi

- ❑ Işık yolu üzerine bir partikül gelirse, ışığın bir kısmı partikül tarafından absorbe edilirken bir kısmı da saçılır.
- ❑ Seyreltik süspansiyon içerisindeki küçük partiküllerden **saçılan ışığın şiddetindeki dalgalanmaların** ölçülmesi temeline dayanır.
- ❑ Saçılan ışığın şiddetinde gözlenen değişim, partikülün hareketine, büyüklüğüne, ortamın viskozitesine ve sıcaklığa bağlıdır.
- ❑ Partiküllerin **Brown hareketine** bağlıdır. Hareketten elde edilen difüzyon katsayısıyla partikül boyu saptanır.

Transmission



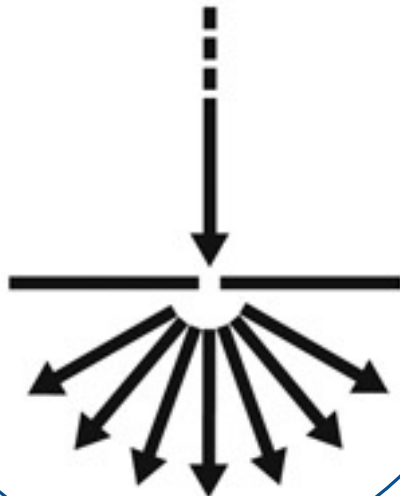
Reflection



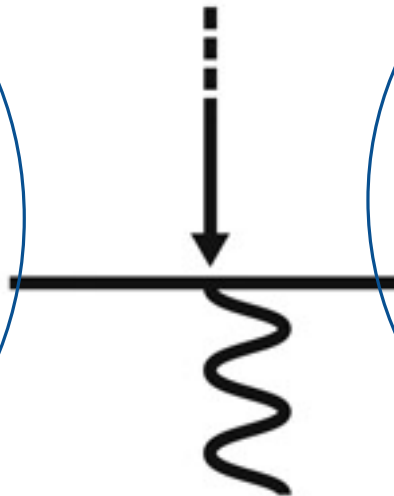
Refraction



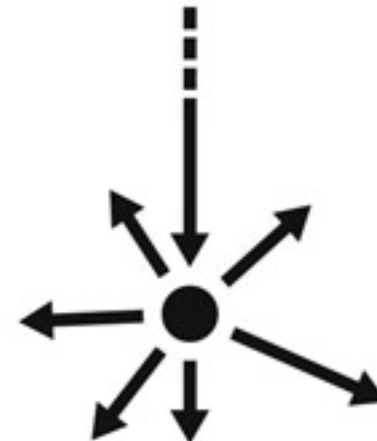
Diffraction



Adsorption



Scattering



Stokes-Einstein eşitliği ile partikül boyutu saptanır.

$$D_T = \frac{k_B T}{6 \pi \eta N r_h}$$

D_T : difüzyon katsayısı

k_B : Boltzman sabiti

T : sıcaklık (K)

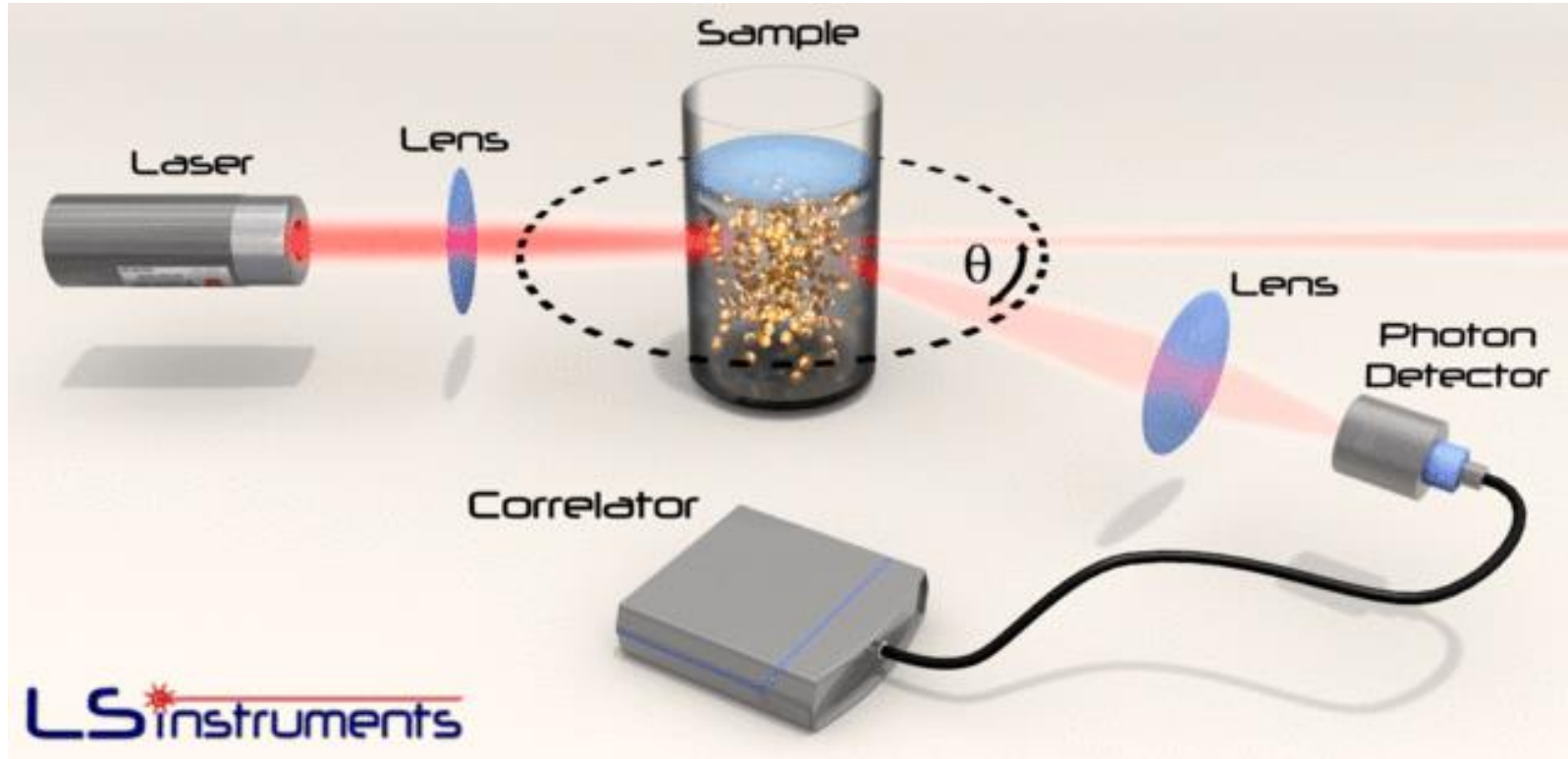
η : viskozite

r_h : hidrodinamik yarıçap



Lazer ışığının uygulanması

Foton Korelasyon Spektroskopisi



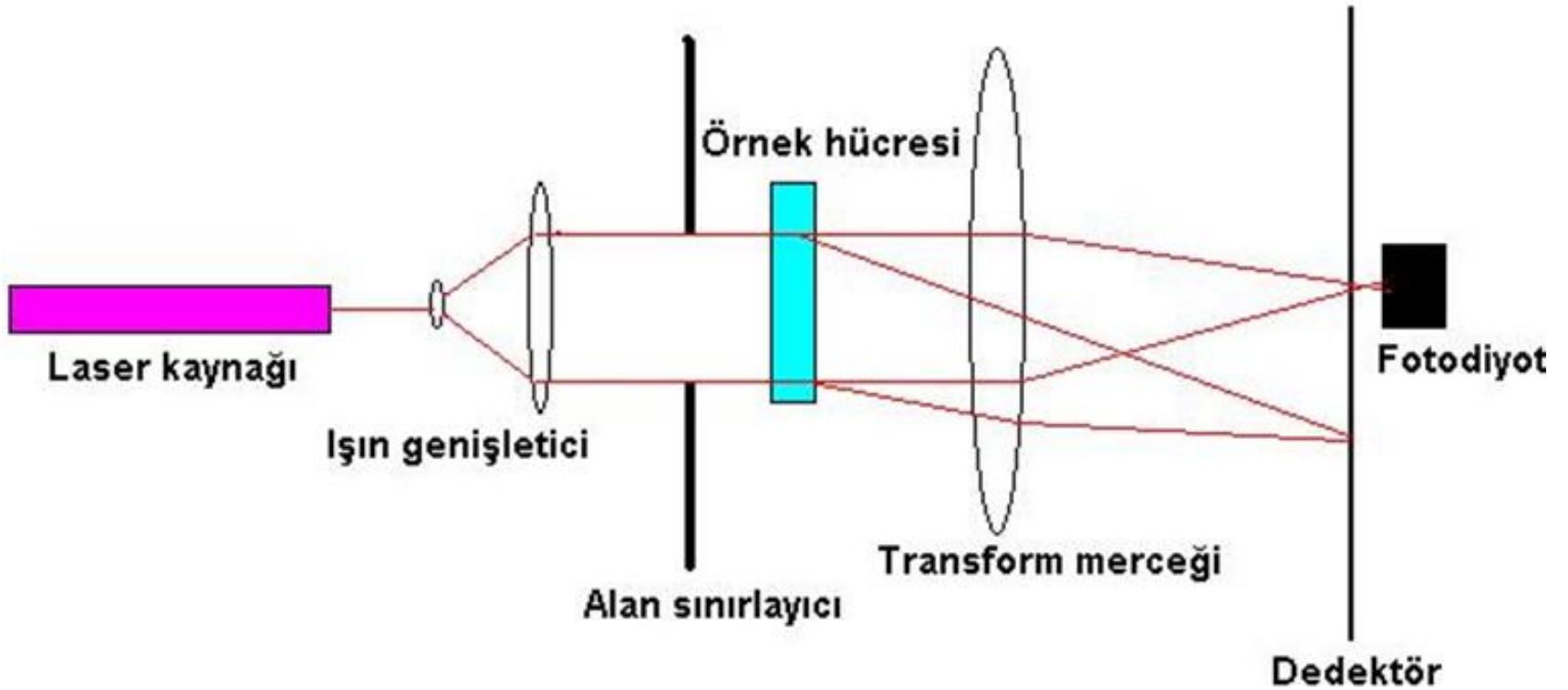
DLS prensibiyle çalışır.
(0,001 – 10 μm)

6. Lazer Difraksiyonu Yöntemi

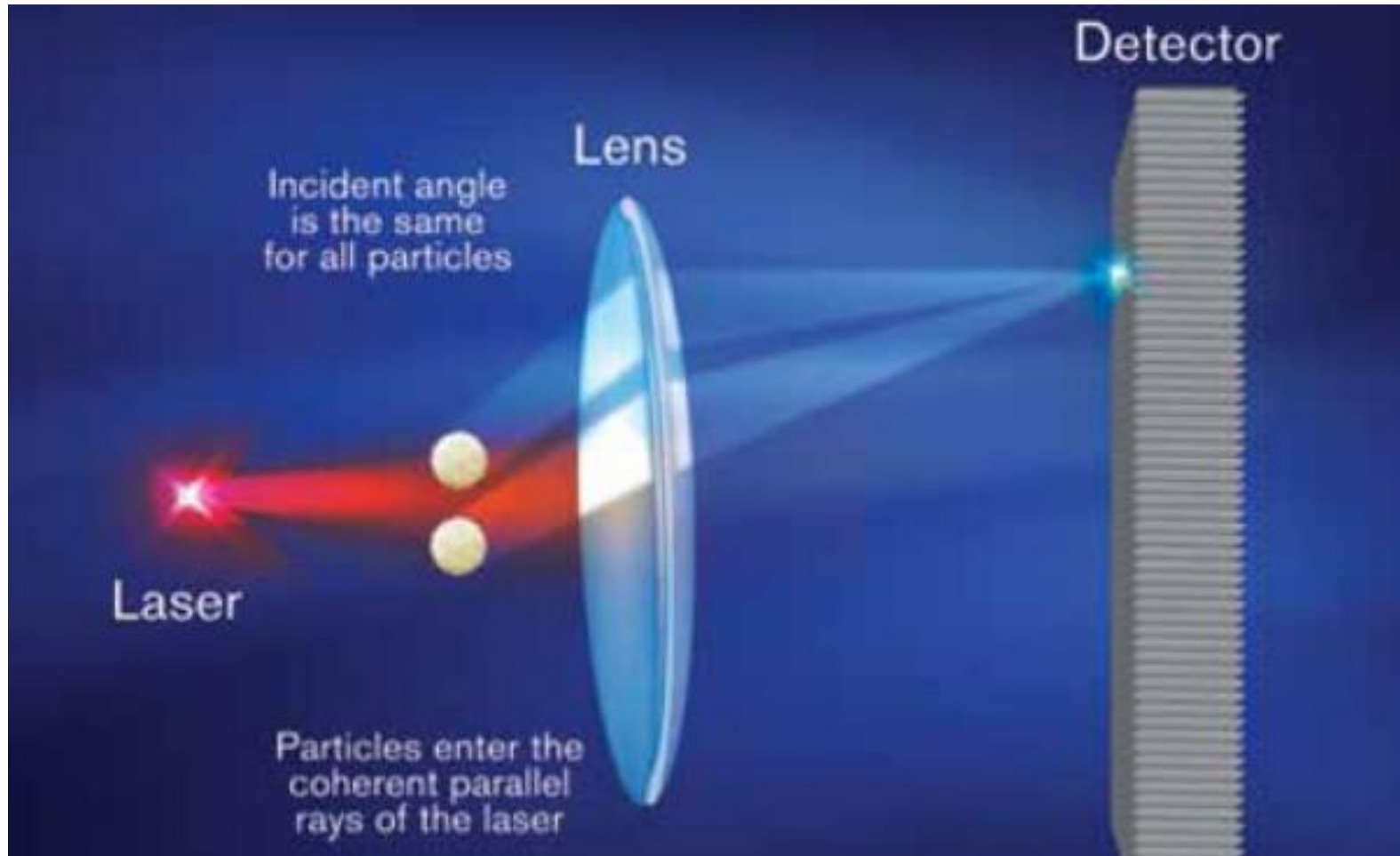
- PB ile ışınların kırılma açısı arasındaki ters orantı ilişkisine dayanmaktadır.
- 0,01 – 100 μm
- Genel olarak lazer ünitesi, örnek hazırlama ünitesi ve bilgisayar olmak üzere üç ana parçadan oluşur.
 - Lazer ünitesi: lazer kaynağı & ışın genişletici & Fourier merceği & Dedektör
 - Örnek hazırlama ünitesi: Mekanik karıştırıcı & santrifüjlü pompa & ultrasonik enerji kaynağı

- Analiz süresince çalışan **ultrasonik enerji** sayesinde topaklar dağıtılır
- **Mekanik karıştırıcı** süspansiyonun homojen kalmasını sağlar
- **Pompa** ise süspansiyonu lazer ışınlarının önüne pompalar
- Dedektör üzerine düşen ışınlar bilgisayara bağlı analog dijital dönüştürücü sayesinde aynı anda sayısallaştırılarak özel yazılım ile:
 - ❖ ışınların kırılma açısından hareketle PB'yi,
 - ❖ yoğunluğundan hareketle ise PBD'yi hesaplar.

Lazer Difraksiyon (Laser Diffraction Particle Sizer)



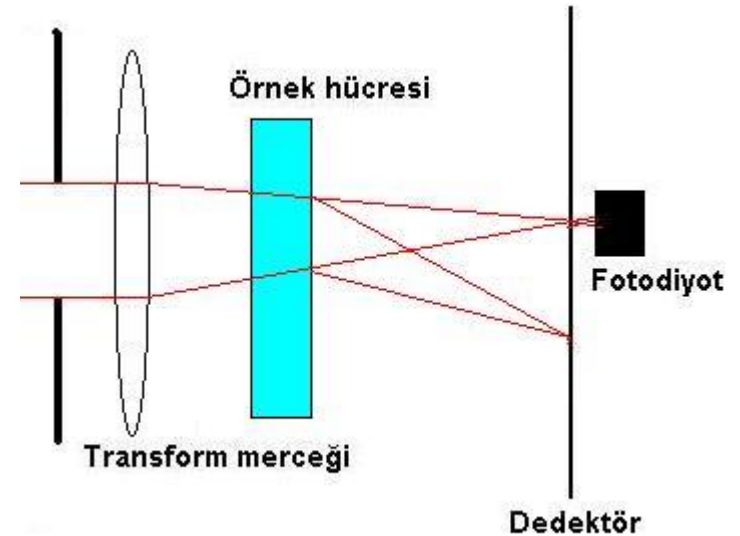
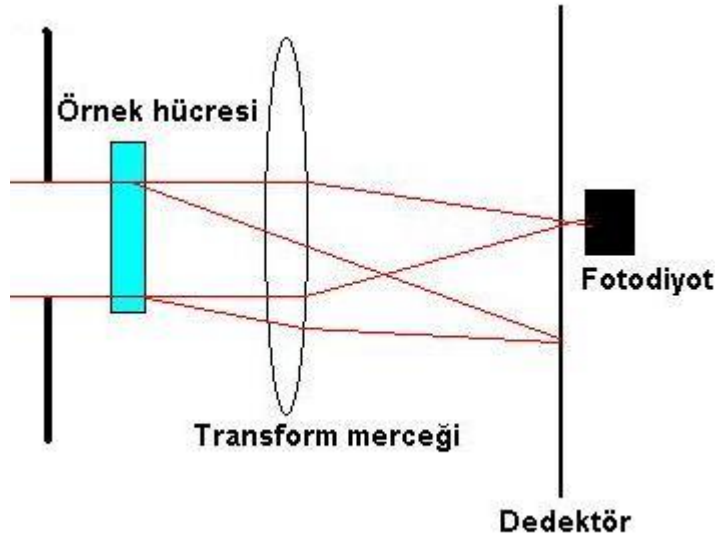
Lazer Difraksiyon (Laser Diffraction Particle Sizer)



Genellikle Helyum-Neon lazer kullanılır.

Saçılan ışığın açısal dağılımı araştırılır.

Optik sistem normal veya reverse olabilir. Yani örnek hücresi merceğin önünde veya arkasında olabilir.



Malvern mastersizer, Leeds, Northrup, Sympatec, Fritsch

Eğer bir partiküle ışık demeti çarparsa ışığı her doğrultuda dağıtır. Dağılan ışığın yoğunluğu değişik teorilerle hesaplanır.

Mie Teorisi

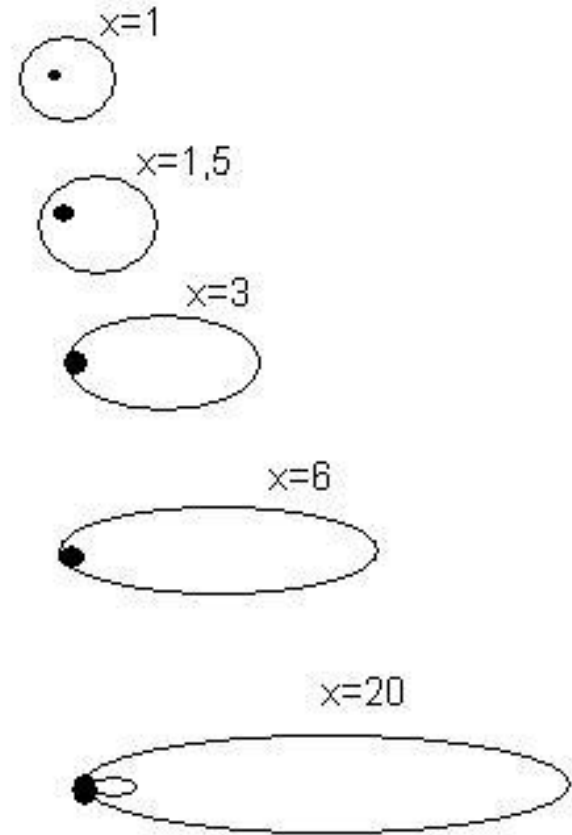
Eğer partikül gelen ışığın dalga boyu ile aynı dalga boyunda, aynı derecede ise dağılımı Mie teorisi ile açıklanır

$$X = \frac{2 \pi N \alpha}{\lambda}$$

X: büyüklük parametresi

α : partikül çapı

λ : ışığın dalga boyu



Eğer ışık polarize edilmişse durum daha da karmaşıklaşır.

Bu durumda:

- **Rayleigh dağılımı:** Çok küçük partiküller için kullanılır. Işığın yoğunluğu ve polarize olma durumu da dikkate alınır.
- **Rayleigh-Gans-Debye dağılımı:** Daha büyük partiküller için kullanılır. Saçılma deseninin partikülün şeklinden bağımsız olduğu varsayılır.
- **Fraunhofer dağılımı:** En basit teoridir. Partiküle penetre olan ışığın saçılım desenini etkilemediği varsayılır.

Lazer difraksiyon vs. DLS

Lazer difraksiyon

- ✓ Kırılma açısı ölçülür
- ✓ 0,01 – 100 μm
- ✓ Toz, krem ve jelden direkt ölçüm
- ✓ Otomatik çalkalama ve ultrason sayesinde daha hızlı ölçüm
- ✓ Zeta potansiyel ölçümü yok

Dinamik ışık saçılımı

- ✓ Brown hareketleri ile difüzyon katsayısı ölçümü
- ✓ 0,001 – 10 μm
- ✓ Direkt ölçüm mümkün değil
- ✓ Bu özellikler yok
- ✓ Genellikle eş zamanlı zeta potansiyel ölçümü

6. Adsorpsiyon Yöntemi

- ❖ Adsorpsiyon olayı maddelerin yüzey enerjisinin bir sonucudur.
- ❖ Bir katıyı oluşturan birçok atom katı kütlesindeki (bulk) diğer atomlara her yönden bağlıdır. Ancak katının yüzeyindeki atomlar tamamen bağlı değildir.

6. Adsorpsiyon Yöntemi

- ❖ Van der Waals güçlerinin etkileşimine bağlı olarak yüzeydeki atomlar daha reaktiftir ve atomik güçlerindeki orantısızlığı dengelemek için gaz, duman ve sıvıları çekerler.
- ❖ Adsorpsiyon özelliğinden hareketle yüzey alanı, porozite, por boyutu ve dağılımı hesaplanabilir.

Katı yüzeyine kontrollü dozda nitrojen ilavesiyle adsorpsiyon sağlanır.

Adsorptifin her dozunda basıncın dengeye gelmesi sağlanır ve basınç kaydedilir.

Sabit sıcaklıkta her basınçta adsorplanan miktar adsorpsiyon izotermelerini verir.

Basınç arttıkça adsorplanan moleküller önce tek tabakalı bir film oluşturur. Bu aşamada yüzey alanı saptanır.

Artan basınçla çok tabakalı bir film oluşur.

Daha sonra tüm porlar dolar ve bu sayede por çapı ve hacmi hesaplanabilir.

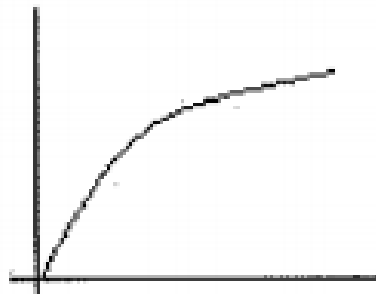
$$\text{Spesifik yüzey alanı} = \frac{6}{\text{Yoğunluk} \cdot \text{Ort parçacık boyutu}}$$

Adsorpsiyon izotermi

- 1) BET izotermi:** Gözenekli olmayan katı yüzeye önce tek sonra çok tabakalı fiziksel adsorpsiyon
- 2) Langmuir izotermi:** Tek tabakalı fiziksel veya kimyasal adsorpsiyon
- 3) Freundlich izotermi:** Belli miktarda adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı önce basınçla (veya derişimle) hızla artmakta ve daha sonra katı yüzeyinin gaz molekülleri ile doymasıyla daha yavaş bir artış göstermektedir.

I

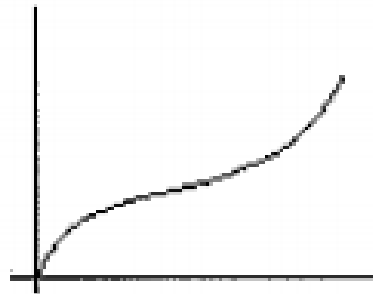
Adsorplanan
madde miktarı



P_0 veya denge
basıncı

II

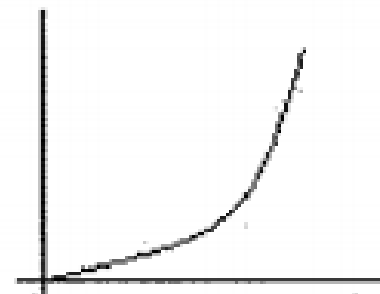
Adsorplanan
madde miktarı



P_0 veya denge
basıncı

III

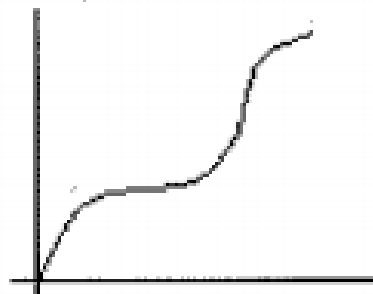
Adsorplanan
madde miktarı



P_0 veya denge
basıncı

IV

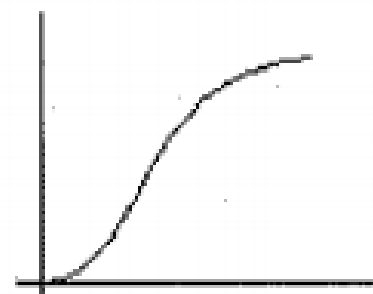
Adsorplanan
madde miktarı



P_0 veya denge
basıncı

V

Adsorplanan
madde miktarı



P_0 veya denge
basıncı

- 1. tip ads. izotermi: Tek tabakalı fiziksel adsorpsiyon. Kimyasal adsorpsiyon da bu tip bir grafik oluşturur. (Langmuir eşitliği)
- 2. tip ads. izotermi: Gözenekli olmayan katı yüzeye önce tek sonra çok tabakalı fiziksel adsorpsiyon (BET eşitliği)
- 4. tip ads. izotermi: Gözenekli bir katının yapısında bulunan ince kanallar içinde gazın çok tabakalı adsorpsiyonu
- 3 ve 5 tip izotermiler tek tabakalı zayıf görünen eczacılık açısından önemli olmayan tipler.

7. Gaz Geçirgenliği Yöntemi

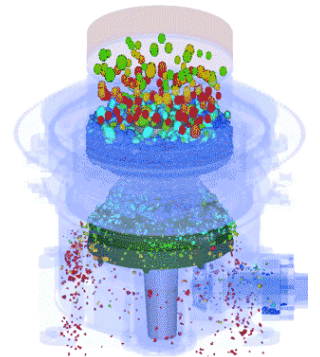
Belirli miktardaki toz kütlesi içinden hava geçirildiğinde tozun hava geçişine karşı gösterdiği dirençten faydalanılarak partikül boyutu hesaplanabilir.

Partiküllerin Şekli

Partikül şekli tozların akışkanlığını, sıkıştırılmasını, sıvı ile etkileşmesine dolayısıyla çözünme hızına tesir eder.

Partiküller;

- İğne şeklinde
- Keskin kenarlı, açısall
- Geometrik yapıda, kristal
- Dallanmış kristal şeklinde
- Düzgün veya düzgün olmayan iplik şeklinde, ipliksi
- Pul şeklinde, pulsu
- Granül yapısında
- Simetrisi yok, irregüler
- Küresel, global şekilde olabilmektedir.



Dansite ve Porozite

Mesela çinko oksit gibi bir toz yığınının mezür içine koyduğumuzu varsayalım.

Burada tozun kapladığı hacim küme (bulk, V_b) hacmi olarak bilinir.

Eğer tozda hiç bir por, porlar arası boşluk veya kapiler boşluklar olmasaydı, bu küme hacmi partiküllerin gerçek hacmi (particle, V_p) ile partiküller arası boşlukların (v) toplamına eşit olacaktır.

Bu durumda porozite=>
$$\epsilon = \frac{V_b - V_p}{V_b} = 1 - \frac{V_p}{V_b}$$

Genelde x100 olarak ifade edilir.

Örnek:

Gerçek yoğunluğu 3.203 g/cm^3 olan 131.3 g kalsiyum oksit mezüre konulduğunda hacmi 82 cm^3 geliyor. Porozitesini hesaplayın?

Partiküllerin hacmi= $131.3/3.203=41 \text{ cm}^3$

$v = 82 - 41 = 41 \text{ cm}^3$

$= (82 - 41) / 82 = 0.5$ veya %50.

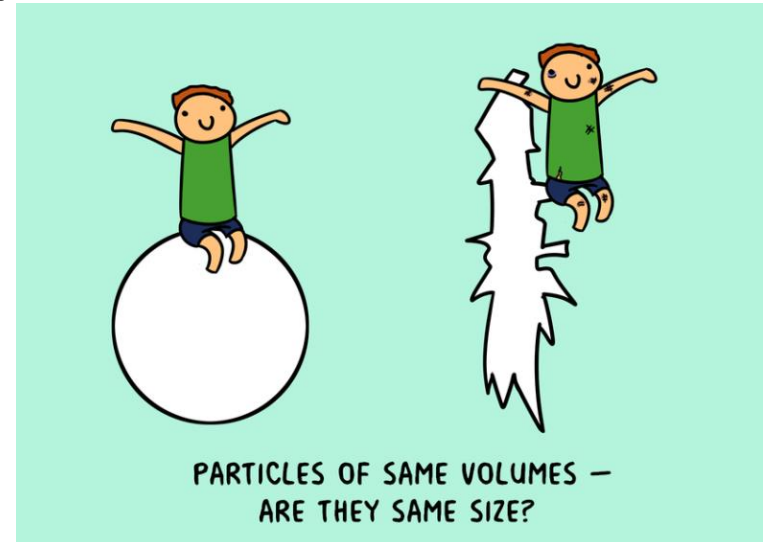
Tozların yerleşmesi / sıkıştırılması

- ❑ Tozlar şekilleri küresel varsayılsa bile farklı şekillerde yerleşebilirler.
- ❑ Genellikle partiküller **%30** ila **50** arasında boşluk oluşturacak şekilde yerleşirler.
- ❑ Teorik olarak hesaplandığında küresel partiküllerin en az boşluk olacak şekilde yerleştiklerinde **%26**,
- ❑ En fazla olacak şekilde yerleştiklerinde ise **%48** boşluk olduğu bulunmuştur.

Tozların Dansiteleri

- Partiküllerin düzgün, amorf, süngersi veya başka şekillerde olabilmeleri yoğunluklarının da çok dikkatli olarak hesaplanması gerektiğini ortaya koymaktadır.
- Çünkü, yoğunluk genel olarak ağırlığın hacme bölünmesi ile elde edilmektedir ve hacmin doğru olarak hesaplanmasını gerektirmektedir.

Hacim partiküllerin üzerindeki çatlaklar, porlar nedeni ile hatalı olarak hesaplanabilir.



Tozların Dansiteleri

Üç tip dansite tanımlanmıştır:

1. Gerçek dansite
2. Küme dansitesi
3. Sıkıştırılmış dansite

1. Gerçek dansite

Maddenin ortalama ağırlığının, partiküller arası porların ve kanalların hariç tutulması ile hesaplanan hacmine oranıdır.

Tayin yöntemleri:

- Gaz piknometresi veya yer değiştirme
- Sıvı yer değiştirme
- Bir sıvıda yüzdürme

Gaz piknometresi, küçük miktarda maddenin kullanıldığı (genelde 1-8 g), kolay, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntemdir.

$$\rho = \frac{M}{V_p}$$

M : örnek ağırlığı
 V_p : toz hacmi (boşluklar hariç)

Ölçüm sırasında gaz, toz üzerine tutunursa veya tozdan uçucu kontaminantlar kaçarsa sonuçlar hatalı olabilir.

Toz üzerine tutunma, helyum veya nitrojen gibi uygun gazlar kullanılarak önlenabilir.

Uçucu kontaminantlar ise numunenin temizlenmesi sırasında uzaklaştırılabilir. Bunu belirlemek için de yıkama işlemi öncesi ve sonrasında numunenin ağırlığı alınır.

- Gerçek dansitenin bulunması için genellikle **helyum** gazı kullanılır.
- **Franklin** tarafından geliştirilmiş **helyum piknometresinde** önce cihazın boş hacmi helyum gazı doldurularak bulunur ve cihaza belli ağırlıkta toz örneği yerleştirilir.
- **Helyum adsorbe edilmeyen bir gazdır** ve tekrar cihaza doldurulur ve basınç ölçülür.
- Gaz kanunlarının uygulanmasıyla **BET** yöntemi kullanılarak gerçek dansite hesaplanabilir.
- Helyum hemen tüm porlara girebilme yeteneğindedir ve gerçek dansiteye en yakın sonuçları vermektedir.

2. Küme dansitesi

Serbest toz yatağının her birim hacminin kütlesidir. Birim hacim, partiküller arası boşlukları ve partiküllerin kendi hacimlerini kapsar.

Küme dansitesi bir tozun bir kapta işgal ettiği hacimden hareketle bulunur.

Yerçekimi etkisi altında hacmi bilinen bir kaba maddenin bilinen miktarının doldurulması ve **sıkıştırma yapmadan** dikkatli bir şekilde düzeltilmesiyle belirlenir.

Küme dansitesi tozun ağırlığının (M), hacmine (V_0) bölünmesi ile elde edilir. Şu eşitlikle hesaplanır:

$$\text{Dansite (g/cm}^3\text{)} = \frac{W}{V_0}$$

W : örnek ağırlığı
 V_0 : Küme hacmi (boşluklar dahil)

Farmasötik tozların çoğunun dansitesi 0.1-0.7 g/cm³ aralığında olduğundan, 25 mL'lik silindir, yaklaşık 2-11 g örnek kütlesi için en az % 60'ına kadar doldurulmalıdır. Ancak madde miktarı azsa 10 mL'lik silindir de kullanılabilir.

Küme dansitesi, tablet basma veya kapsül doldurma için karıştırıcı veya besleme hunisi gibi yerlere giren toz miktarının belirlenmesinde kullanılır.

3. Sıkıştırılmış dansite

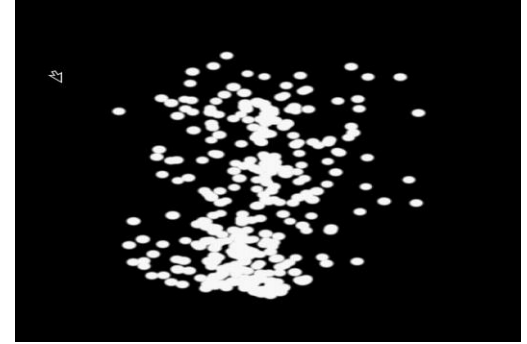
Toz kütlelerinin belli bir süre vurma işlemi yapıldıktan sonra gözlenen toz hacmine oranıdır.

$$\text{Dansite} = \frac{W}{V_f}$$

W : örnek ağırlığı (g)
 V_f : Sıkıştırılmış hacmi (mL)

Sıkıştırılmış dansite ölçümlerinde, 1-4 g madde ve 10 mL dereceli silindir kullanılarak ölçüm yapılabilir.

Tozlarda Akış



- Etkin madde, eksipiyan ve formülasyon bileşenlerinin akışının belirlenmesi üretim ekipmanlarında tozun yeterli düzeyde aktığından emin olmak için yapılmalıdır.
- Zayıf akışkanlık, tablet basımında mükhre içine tozların yetersiz şekilde verilmesine ve böylece tablet ağırlığında değişkenliğe neden olabilir.
- Toz akışkanlığı ve bunu etkileyen faktörlerin karmaşık yapısından dolayı akışkanlığın belirlenmesinde tek bir ölçüm yeterli değildir.

Akışı etkileyen faktörler:

- Ortamın bağıl nemi, saklama koşulları ve konsolidasyon (baskı öncesi sıkışma) derecesi
- Partikül büyüklük dağılımı ve partikül şekli
- Sıkıştırılmış dansite, bağlanma indisi ve içsel sürtünme sabiti

Sıkıştırabilirlik İndisi (Carr İndeksi, CI)

- Sıkıştırabilirlik indisi bir tozun birleşmeye eğiliminin ve dolayısıyla partiküller arası etkileşimin ölçümüdür.
- Serbest akan tozlarda etkileşimler genellikle daha azdır ve küme dansitesi ile sıkıştırılmış dansiteleri daha yakın değerlerdir.
- Ancak, zayıf akışkanlı maddeler için partiküller arası etkileşimler daha sık gözlenir, partiküller arasında köprü oluşumu vardır ve dolayısıyla küme dansitesi daha düşük ve küme ve sıkıştırılmış dansite arasındaki fark daha fazladır.

$$CI (\%) = 100 \times \frac{(V_0 - V_f)}{V_0}$$

$$CI (\%) = 100 \times \frac{(d_{tapped} - d_{bulk})}{d_{tapped}}$$



V_0 : sıkıştırılmamış küme hacmi
 V_f : sıkıştırılmış hacim

Bu yöntem toz akışkanlığı ölçümünde basit bir yöntemdir ve etkin madde, eksipiyan ve formülasyonlar arasında karşılaştırmayı sağlar.

Hausner Oranı

$$\text{Hausner oranı} = \frac{V_0}{V_f} = \frac{d_{tapped}}{d_{bulk}}$$

V_0 : sıkıştırılmamış küme hacmi

V_f : sıkıştırılmış hacim

d_{tapped} : sıkıştırılmış dansite

d_{bulk} : küme dansitesi

Flow character	Compressibility index	Hausner ratio
Excellent	≤ 10	1.00–1.11
Good	11–15	1.12–1.18
Fair	16–20	1.19–1.25
Passable	21–25	1.26–1.34
Poor	26–31	1.35–1.45
Very poor	32–37	1.46–1.59
Very, very poor	> 38	> 1.60

Akış Hızı ve Yığın Açısı

- ❑ USP'ye göre, sabit, 3-boyutlu yığın açısı koniye benzer madde yığınınından ölçülür.
- ❑ Yığın açısı ölçümleri test koşullarına çok fazla bağlı olduğundan toz akışkanlığının belirlenmesinde sağlam bir ölçüt değildir.

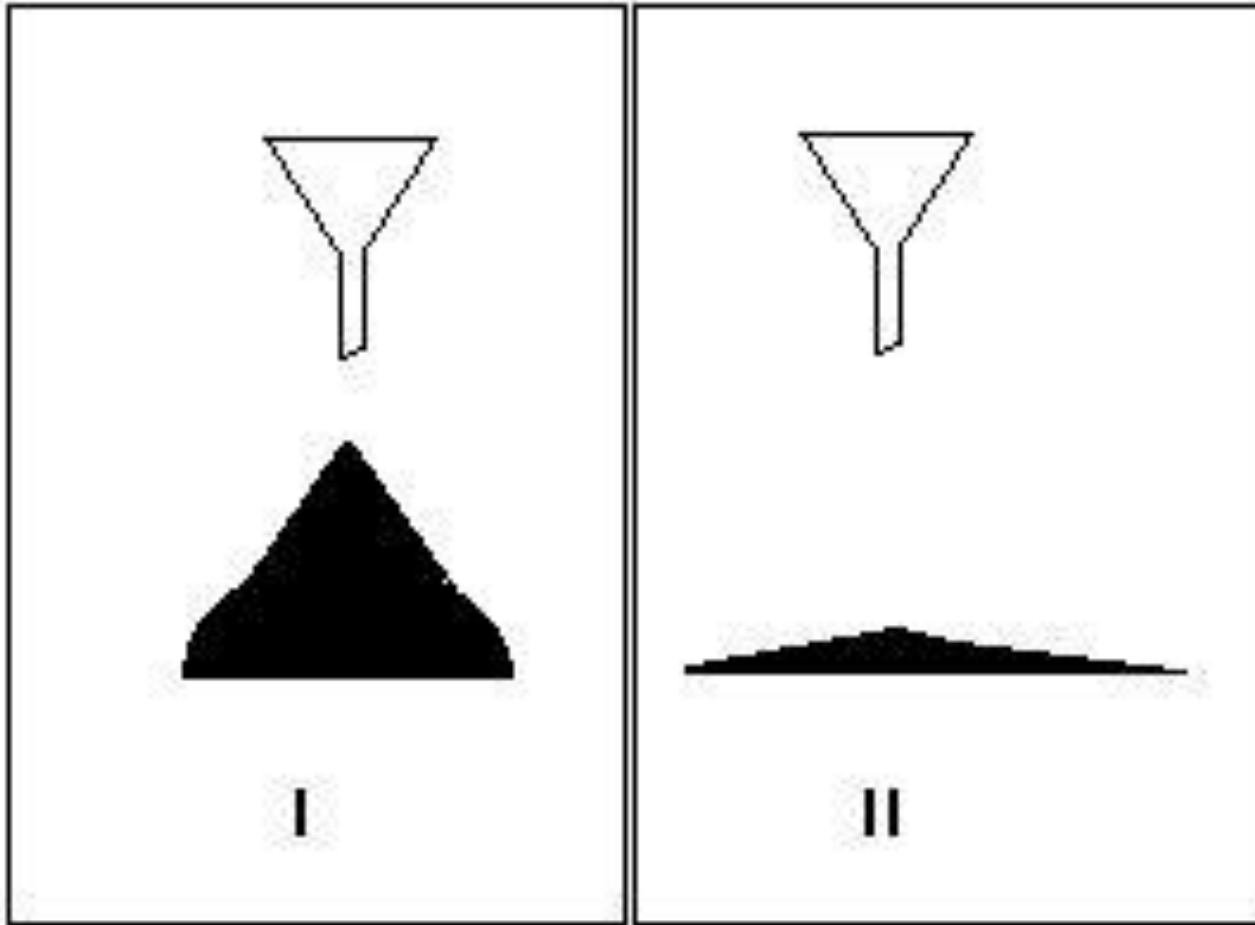
$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

h : Yığının yüksekliği(cm)

r : Yığının yarıçapı(cm)

α :Yığın açısı

- ❑ Yığın açısı 30°'nin altında olan tozlar “serbest akan tozlar” olarak kabul edilir.
- ❑ 40°'nin üzerinde olması “düzensiz akış”,
- ❑ 60°'nin üzerinde ise “iyi akmaz” denir.



Tozlarda yığın açısı

Akış Hızı ve Yığın Açısı

- ❑ Akış hızı ise birim zamanda akan madde kütlesi olarak ölçülür. Maddenin besleme hunisi gibi üretim ekipmanları boyunca akışını daha iyi taklit ettiğinden dolayı bu veri, yığın açısı veya Hausner oranı gibi ölçümlere göre akışkanlık için daha direkt bir ölçümdür.
- ❑ Her iki yöntem için 5-70 g maddeye ihtiyaç vardır ve bundan dolayı az miktarla tayin yapma stratejilerinden sayılmaz.

Kayma Hücresi Yöntemi

- ❑ Bu yöntem akış konusunda daha sağlam sonuçlar verir.
- ❑ Kayma hücresi yöntemi ile toz-besleme hunisi etkileşimin yanı sıra konsolidasyon yükü ve zamanın bir fonksiyonu olarak akış özellikleri değerlendirilir.
- ❑ Çeşitli kayma hücresi tipleri vardır; dönen ve çevirmeli hücreler.

Kayma Hücresi Yöntemi

- ❑ Schulze Halka Kayma Hücreleri, dairesel veya dönel kayma hücreleridir.
- ❑ Halka kayma hücreleri ile test yapmak nispeten daha kolaydır ve iyi tekrarlanabilirlik sağlar.

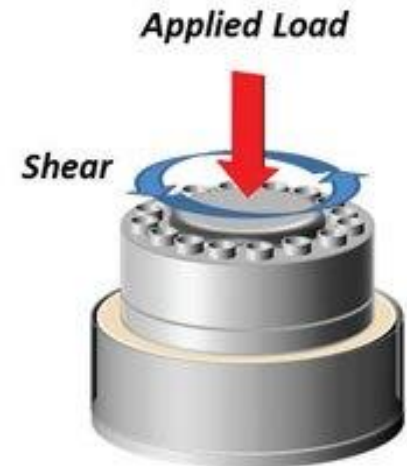
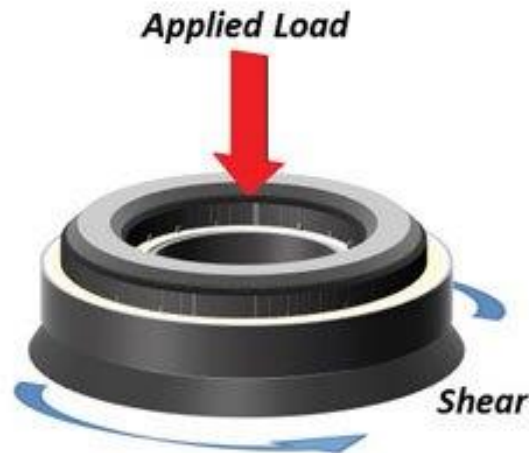
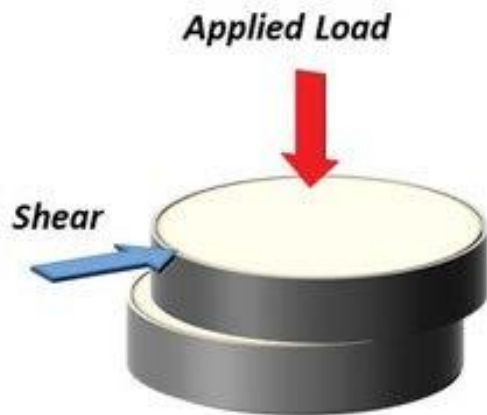
Toz kümesi cihazın ölçüm bölmesine eklenir.

Stres uygulanarak
kayması, sıkışması
sağlanır.
Sabitlenen kayma
stresi ölçülür.



Kayma Hücresi Yöntemi

- ❑ Jenike kayma hücreleri ise çevirmeli hücrelerdir.
- ❑ Jenike hücrenin avantajı toz yatağını daha tekdüze kaydırmasıdır.



TRANSLATIONAL SHEAR CELL
e.g. JENIKE

ANNULAR SHEAR CELL
e.g. SCHULZE RING SHEAR TESTER

ROTATIONAL SHEAR CELL
e.g. FT4 POWDER RHEOMETER®

Tozların Mekaniksel Özellikleri

Mekanik özellikler, uygulanan bir yük altında bir maddenin elastik, plastik, viskoelastik, bağlanma ve kırılma özellikleridir.

Bunlar,

- Katıların üretimini etkileyebilir.
- Tozun akışı ve sıkışmasında önemli bir rol oynar.
- Partiküller arası temasın gerçek alanlarını etkiler.

Tozların Mekaniksel Özellikleri

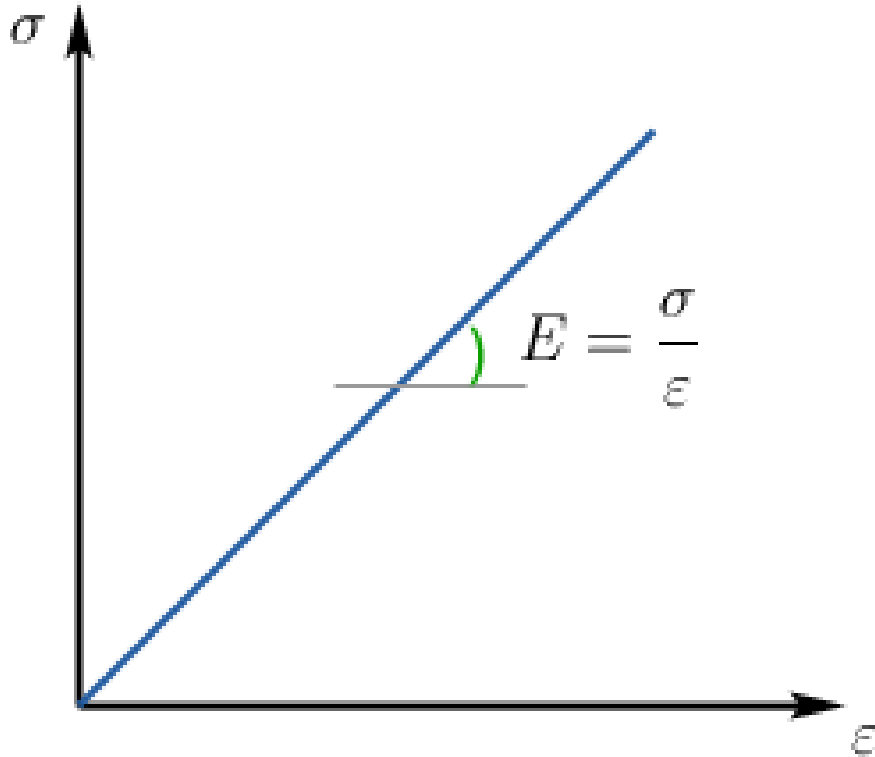
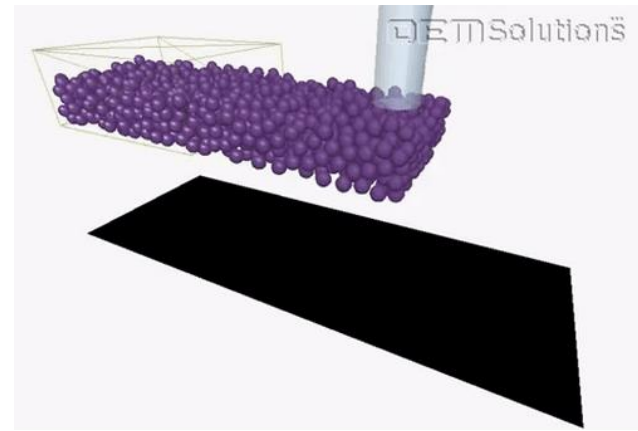
Bu özelliklerin bilinmesi;

- ❖ üretim metotların (granülasyon veya direkt basım gibi) belirlenmesi,
- ❖ ilacın zayıf özelliklerini maskeleyecek özellikli eksipiyanların seçilmesi,
- ❖ tablet üretiminde ölçek büyütüleceği veya yeni ilaç üretiminin test edileceği zaman hatanın nerden kaynaklandığının belirlenmesinde yararlı olabilir.

Elastik Deformasyon

- Elastik esneme temel olarak, atomlar arası bağların birer yay misali bir miktar esneyip, yük kalktığında tekrar denge uzunluklarına dönmeleriyle sağlanır.
- Uygulanan stres nedeniyle şeklinde oluşan bir değişiklik tamamen geri dönüşümlüdür ve uygulanan stres kalktığında orijinal şekline geri döner.
- Genelde deformasyonun başlangıcında bir madde elastik olarak deforme olur.
- Elastik deformasyon sırasında, örnek için stres (gerilim) – esneme (gerinim) ilişkisi Hooke's kanunu ile tanımlanmıştır.

Elastik Deformasyon



$$\sigma = E \cdot \epsilon$$

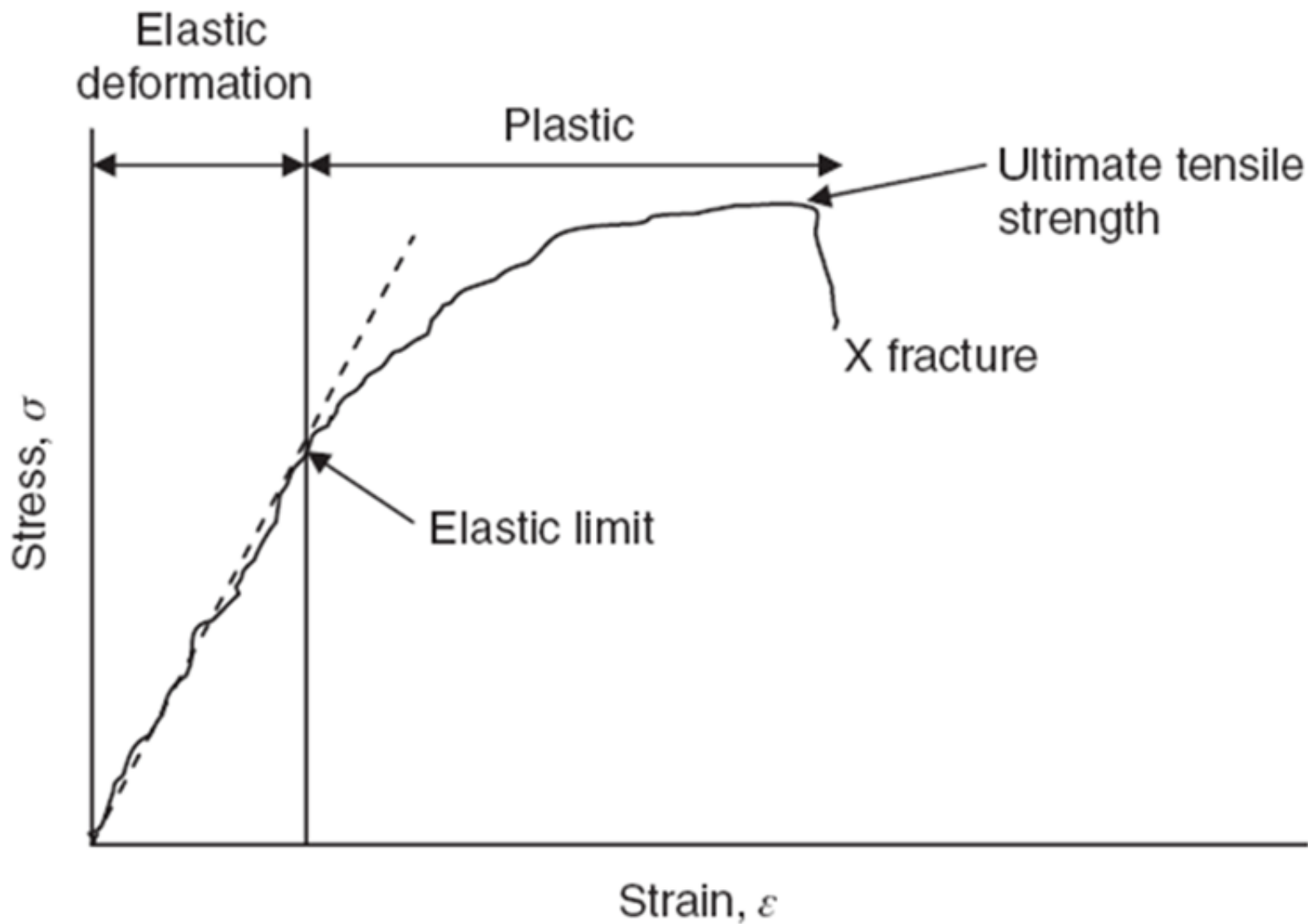
E: Elastiklik katsayısı
(Young modülü)

σ: uygulanan gerilim

ε: gerinim

Elastik maddelerde, gerilim ve gerinim arasındaki ilişkinin doğrusallığını gösteren grafik

- ❖ Young modülü, bir miktar elastik gerinim yaratabilmek için maddeye uygulanması gereken gerilim miktarını ifade eder.
- ❖ Dolayısıyla, bu sabit malzemenin elastik esnemeye karşı gösterdiği direncin bir ölçüsüdür.
- ❖ Bir maddenin yüksek bir Young modülüne sahip olması, elastik olarak esnemesinin zor olduğunu, düşük bir değere sahip olması da nispeten kolayca, elastik biçimde esneyebileceğini gösterir.
- ❖ Maddelerin elastik özellikleri atom ve moleküller arasındaki çekici ve itici kuvvetlerden ve mesafeden kaynaklanır.
- ❖ Elastik sınır aşılmadığı sürece sadece elastik deformasyon oluşur.



Gerilim (stress), gerinim (strain) grafiği

Plastik Deformasyon

- Plastik deformasyon uygulanan strese bağlı olarak bir örneğin şeklinde meydana gelen kalıcı değişikliktir. Plastik deformasyonun başlangıcı gerilim-gerinim eğrisindeki eğrilik olarak görünmektedir.
- Plastik deformasyon önemlidir çünkü sıkıştırma sırasında eksipiyen ve ilaçlar arasında oluşan temasın gerçek alanının saptanmasına olanak sağlar. Böylece sağlam tabletler hazırlanabilir.

Plastik Deformasyon

- Plastik deformasyon, elastik deformasyondan farklı olarak atomik veya moleküler özelliklerden hareketle tahmin edilemez. Dislokasyonlar, dış kristaller ve kristaller içinde kayma düzlemleri gibi kristal bozuklukların varlığıyla belirlenir.
- Maddenin plastik özelliklerini belirlemede statik ve dinamik test yöntemleri kullanılabilir, fakat genellikle tümü kalıcı ve geri dönüşümsüz deformasyon oluşturacak gerekli basıncı belirler.

Gevrek ve Sünek Kırılma

- Plastik deformasyona ek olarak maddeler ya gevrek ya da sünek kırılmaya uğrayabilir; kırılma bir ya da daha fazla kısımda oluşabilir.
- Gevrek kırılma örnekteki bir çatlağın hızla yayılmasıyla oluşur.
- Sünek kırılma ise yaygın plastik deformasyon sonucu oluşan kırıklarla karakterizedir.

Viskoelastik Özellikler



- Viskoelastisite gerilim-gerinimin zamana bağlı yapısını yansıtır.
- Basit anlamıyla madde stres altındayken moleküler düzeyde gözlenen işlemlerdir.
- Bir stres uygulandığında atomlar veya moleküller denge enerji durumundan uzaklaşırlar ve yeniden düzenlenmeye başlar.

Viskoelastik Özellikler



- Bu nedenle gerilim-gerinim ilişkisi zamana bağlıdır. Örneğin, sıkıştırılmış tabletlerde sıkıştırma hızı yüksek olduğunda sıkıştırma kuvvetlerin de yüksek olması gerekir.
- Tüm farmasötik maddeler viskoelastiktir ancak derecesi mekaniksel özelliklerine göre değişmektedir.

Ürün Geliştirmede Mikromeritik: Tablet ve Kapsüller

- Direkt basım ile basılan tabletlerde karışımın akış ve karıştırma özelliklerinin iyi olması için partikül büyüklüğü 100-200 μm olması istenir.
- Ağızda dağılan tabletler için optimum partikül aralığı 20-50 μm 'dir.
- Disolüsyon testleri ve BY çalışmalarında özellikle BCS sınıf 2 (düşük çözünürlük, yüksek permeabilite) ilaçların partikül büyüklüğü çok önemlidir.
- Uzatılmış, geciktirilmiş, denetimli salım gösteren ilaçlarda partikül büyüklüğü kritik önem taşır.

Ürün Geliştirmede Mikromeritik: Tablet ve Kapsüller

Özetle tablet ve kapsüllerin üretiminde etkin madde ve yardımcı maddelerin partikül boyutu ve dağılımı çok önemlidir.

Çünkü:

- ☐ Akışı
- ☐ Tablet haline getirilebilirliği
- ☐ İçerik tekdüzeliğini
- ☐ Ağırlık sapmasını
- ☐ Çözünme hızını / Biyoyararlanımı etkiler.

Etkilenen parametre	Sorun	Çözüm
İçerik tekdüzeliği	Büyük partiküller - düşük dozlu ilaçlarda segregasyon kaynaklı içerik tekdüzeliği sorunu	Uygun PB seçimi
Akış özellikleri	İğne vb şekilli partiküller	Küresel hale getirme
Partikül düzeni	Küçük partiküllerin boşluklara girmesi ile daha sıkı diziliş	PBD azaltmak
Sertlik	Daha küçük partiküller ile daha sert tabletler	PB artırmak
Ağırlık sapması	Çok küçük partiküller – mühreye hatalı dolum	PB artırmak
Basılabilirlik	Küçük partikülleri aglomere olur, büyük part. kırılır.	Uygun PB seçimi
Mühreye dolum	Geniş PBD nedeniyle hatalı dolum	PBD azaltmak

Etkilenen parametre	Sorun	Çözüm
Tozama kontrolü	İnce partiküller tozamaya neden olur.	Uygun PB seçimi
Elektrostatik etkiler	Küçük partikül oranı arttıkça elektrostatik yük artar	Küçük partikül oranının azaltılması
Friabilite	Küçük partiküller yüksek friabiliteye neden olur	PB artırılması
Dağılma süresi	Küçük partiküller sertliği artırarak dağılma süresini artırır	Uygun PB seçimi
Çözünme hızı	Küçük partiküller çözünme hızını artırır	Uygun PB seçimi
Ağırlık	Mühre hacmi final ağırlığı belirler. Büyük partiküller tablet ağırlığını azaltabilir	PB azaltılması

Ürün Geliştirmede

Mikromeritik: Süspansiyonlar

- ❖ Süspansiyonlarda dağılan fazın **partikül büyüklüğü** ve sürekli fazın **viskozitesi** süspansiyon stabilitesinin sağlanmasında çok önemlidir.
- ❖ Süspansiyonlarda partikül boyutu ölçümü sedimentasyon veya coulter counter ile yapılabilir.
- ❖ Partikül boyutunun azaltılması stabiliteyi artırmanın yanında formülasyonun terapötik etkisini de artırabilir.

Ürün Geliştirmede Mikromeritik: Emülsiyonlar

- ❖ Emülsiyonlarda partikül boyutu ölçümü lazer difraksiyon veya coulter sayacı ile yapılabilir.
- ❖ Süspansiyonlardaki gibi damlacık boyutu stabiliteyi doğrudan etkiler.

Ürün Geliştirmede Mikromeritik: Yeni İlaç Taşıyıcı Sistemler

- ❖ Özellikle kanser hücrelerine hedeflendirilen nanofarmasötik sistemlerde PB kritik önem taşır.
- ❖ Pasif hedeflendirme ile EPR etkisi göstermesi beklenen sistemlerin 10-100 nm olması istenir.
- ❖ Transdermal sistemlerde optimum penetrasyon 100-200 nm ile sağlanır (İlacın doğası ve MA'sı daha önemli)
- ❖ Makrofaj alımı için PB 0.5-4.6 μm olan sistemlerde maksimum fagositoz sağlanır. Bunun altındaki partiküller makrofajdan kaçabilir.

Etkilenen Materyal Parametresi	Parametrelerden Etkilenen Özellik
Partikül büyüklüğü	Tozun akışı, basılabilirlik, ağırlık tekdüzeliği, içerik tekdüzeliği, çözünme, dolayısıyla biyoyararlanım
Partikül şekli	Baskı derecesi, katı ve sıvı dispersiyon prosesi ve BY
Yüzey alanı	Çözünürlük, baskı, ürünlerin stabilitesi ve BY
Dansite	Kuru granülasyon prosesi, kristal özellikler, lubrikasyon, segregasyon ve baskı
Porözite	Kuru granülasyon prosesi, lubrikasyon, segregasyon, baskı ve raf ömrü

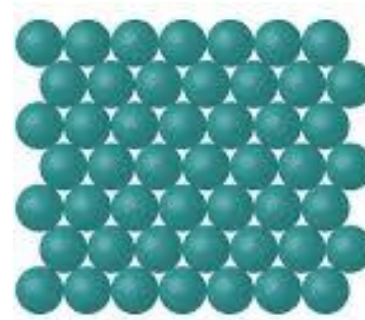
Belirli proses parametrelerini ve dozaj formları ile ilişkili özellikleri etkileyen materyal parametreleri (Maheshwari et al, 2018)

Mikromeritik ve Kristalizasyon

- Dozaj formlarını etkileyen bir diğer özellik de sonuçta ilaç molekülünün partikül boyutunu belirleyen molekülün kristal görünümüdür (habit).
- Katı madde içindeki atomlar oldukları yerde titreşim hareketi yaparlar. Katı madde ısıtılacak olursa atomların aralarındaki mesafeler artarak sıvı ve gaz fazına geçer.

İki tür katı vardır;

- 1- Kristal katılar
- 2- Amorf katılar

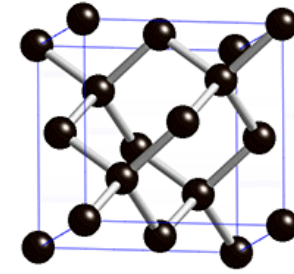


Crystalline



Amorphous

Kristaller



- Kristal yapıdaki maddeler üç boyutlu bir çerçevede belirli bir düzene göre sıralanmışlardır. Amorf yapılar ise 3D bir kristal örgüye sahip olmayan molekülleri rastgele dizilmiş yapılardır.
- Bir bileşiğin farklı kristalizasyon koşullarında oluşan kristalleri birbirinden tamamen farklı fiziksel özellikler gösterebilir. İç kristal örgüleri ile dış görünüşleri (habit) her zaman aynı olmaz.

Kristaller

- Bu fizikokimyasal özellikler akış özelliklerinden kimyasal stabiliteye kadar geniş bir aralığı kapsar.
- Farmasötik amaçla kullanılan organik ve inorganik bileşiklerin bir veya birden fazla kristal şekli bulunur.
- Bir bileşiğin en iyi bilinen kristal şekilleri **polimorflar** ve **solvat**lardır.

Polimorflar

- Kimyasal bileşimleri aynı olup, farklı kristal yapılar gösteren, en az iki farklı moleküler düzenlemeye sahip katı maddelere polimorflar denir.
 - Bir etkin maddenin polimorfik formları farklı kimyasal ve fiziksel özellikler gösterebilir:
 - Erime noktası
 - Kimyasal reaktivite
 - Çözünürlük
 - Buhar basıncı
 - Kinetik ve termodinamik özellikler
- Bitmiş üründe:
- Stabilité
 - Disolüsyon
 - Biyoyararlanım

Genel olarak gerçek polimorflar iki gruba ayrılır

1) **Enantiyotropik polimorflar:** Sıcaklık veya basınç değişikliği durumlarında bir polimorf diğer bir polimorfa geri dönüşlü olarak değişir.

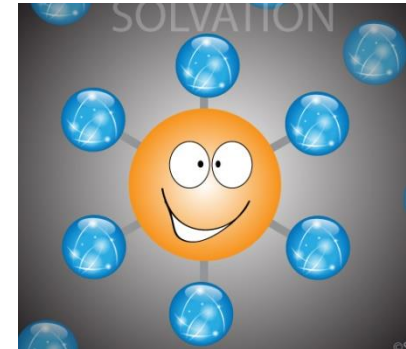
2) **Monotropik polimorflar:** İki polimorf arasındaki değişim geri dönüşsüzdür.

Polimorfizme neden olan faktörler

- ✓ Farklı hız ve sıcaklıklarda farklı solvanlarda kristalizasyon
- ✓ Çöktürme
- ✓ Evaporasyon
- ✓ Erimiş kütleden kristalizasyon
- ✓ Öğütme ve baskı
- ✓ Liyofilizasyon
- ✓ Püskürterek kurutma
- ✓ Yüksek basınç ile kristalizasyon
- ✓ Süblimasyon

Solvatlar, pseudopolimorf olarak da bilinirler ve solvan moleküllerinin kristal örgü içine veya moleküller arası boşluklara yerleşmesi sonucu oluşurlar.

Solvanlar kristal örgü içine yerleştğinde genellikle boşlukları doldurucu görev yaparlar ve solvan molekülleri kuvvetli bir etkileşme göstermez.



Eğer kristal örgü içine, hidrojen bağları yaparak ilave olan solvan su ise **hidrat** olarak tanımlanırlar.

Yapı içindeki bu hidrojen bağları kristalin yapışmasına ve bunun sonucunda anhidrat (susuz) şekle göre daha yavaş çözünme hızı göstermesine ve emiliminin azalmasına neden olur.



Amorf

- Kristal olmayan şekiller
- Moleküller rastgele dizili
- Yüksek termodinamik enerji, düşük stabilite, yüksek çözünürlük
- Saklama sırasında amorf yapılar daha dayanıklı hale dönüşme eğilimindedirler.

- Amorf katılar belli bir sıcaklık aralığında gitgide yumuşarlar ve akıcılık kazanırlar. Yumuşamanın başladığı bu noktaya **camsı geçiş sıcaklığı** denir.
- Amorf maddeler camsı geçiş sıcaklığı ile tanımlanır.
- Fiziksel ve kimyasal stabilite için $T_g > 100$ istenir.
- Yüksek higroskopik özelliğe sahiptirler ve camsı geçiş sıcaklığı neme hassastır.
- Amorf maddelerde erimenin başladığı ve bittiği sıcaklık derecesi arasında belirli bir fark vardır. Bu nedenle, amorf bir maddenin belirli bir EN yoktur.

Farmasötik Değerlendirme

- ❖ Etkin maddelerin çoğu kristal formdadır, çoğu ise polimorflar veya tuz halindedir. Önemli bir miktarı da hidrat formundadır.
- ❖ Çeşitli organik solvan içeren solvatlar etkin madde olarak kullanılmaz. Kristalizasyonda veya farmasötik katıların karakterizasyonunda rol oynarlar.
- ❖ Etkin maddeler genelde kristal olmasına rağmen farmasötik prosesler ile amorf formlar elde edilebilmektedir.

- ❖ Yardımcı maddelerin çoğu (selüloz gibi doğal polimerler), nişasta, sentetik polimerler (poli(metil metakrilat), poliakrilik asit, ve poliglikolik asit, kimyasal yolla modifiye edilen polimerler) amorf veya kısmen amorf yapıdadır.
- ❖ Bir e.m. birden fazla polimerik forma sahip olabilir. fakat sadece bir kristal şekli verilen sıcaklık ve basınçta dayanıklıdır.
- ❖ Diğer kristal şekiller zamanla stabil hale dönüşürler, dönüşüm hızlı değil ise termodinamik açıdan en dayanıksız şekil, **metastabil**dir.

- ❖ Bir kristal madde yüksek E.N., düşük çözünürlüğe sahip ise stabil denilebilir.
- ❖ İyi çözünme, kolay tablet basılabilirlik ise genelde metastabil formda gözlenir.
- ❖ Raf ömrü boyunca ürünün kalitesinden ve etkisinden emin olabilmek için başlangıç maddesi olarak termodinamik açıdan dayanıklı olan kristal şeklin seçilmesi gerekir.
- ❖ Eğer metastabl veya amorf formlar, saklama koşullarında yeterli kimyasal ve fiziksel stabiliteye sahipse, çözünme ve işlenme özelliklerinin artırılabilmesi için bu formların kullanılması tercih edilir.

Kaynaklar

- Doç. Dr. Fatmanur TUĞCU'nun ders notları, Gazi Üniversitesi, 2018.
- Prof. Dr. Sevgi TAKKA'nın ders notları, Gazi Üniversitesi, 2016.
- Prof. Dr. Tuncer DEĞİM'in ders notları, Gazi Üniversitesi, 2013.
- Doç. Dr. Zeynep Şafak TEKSİN'in ders notları, Gazi Üniversitesi, 2011.
- Çetin, H ve Uslu, İ. Geçirimli elektron mikroskobu. Ankara Üniversitesi, 2013.
- Yılmaz, D. ve Uslu, İ. Taramalı elektron mikroskobu. Gazi Üniversitesi, 2013.
- Reynolds Sayısı ve Akış Rejimleri, Selçuk Üniversitesi, Makina Mühendisliği Bölümü, Deney Föyü.
- Gökçe Merey, Aletli analiz yöntemleri. Spektroskopiye giriş Ders notları. Hitit Üniversitesi.
- Alğın-Yapar, E. ve Baykara, T. J Fac Pharm Ankara; 2008; 37(1):29-39.
- Maheshwari, R et al. Micromeritics in pharmaceutical product development. Dosage form design consideration, Chapter 17. January 2018.
- <https://muhendishane.org/kutuphane/malzemelerin-mekanik-davranisi/elastik-gerilim-ve-gerinim-iliskisi-hooke-kanunu/>
- Görseller için çeşitli web siteleri.