

REOLOJİ

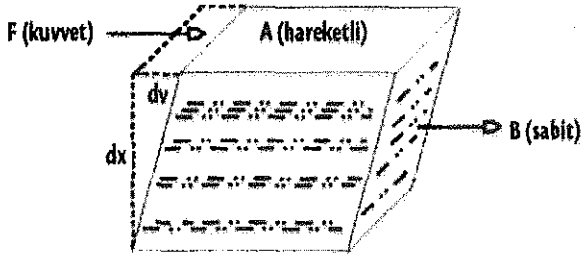
■ NEVİN ÇELEBİ

Sıvıların akış, katıların deformasyon özelliklerini tanımlayan reoloji, *rheos* (iş) ve *logos* (bilim) kelimelerinden oluşmaktadır. İlaçların hem üretim aşamalarında, hem de bitmiş ürün spesifikasyonlarının belirlenmesinde önemlidir. Üretim aşamasında kullanılan maddelerin akış özelliklerinin incelenmesinde ve maddelerin karıştırılmasında da reolojinin önemi bulunmaktadır. İlaçların reolojik özellikleri ürünün fiziksel stabilitesine, biyoyararlanımına ve hastanın o ilacı kabul edebilirliğine de etki eder. Özellikle emülsiyon, süspansiyon ve yarıkatı ilaç şekillerinin formülasyonunda çok önemlidir. Örneğin yarıkatı ilaçların (merhem, jel vb) tüpten boşaltılması, süspansiyon ve emülsiyon gibi ilaç şekillerinin şişeden akabilmesi ve parenteral amaçla kullanılacak ilaçların enjektör iğnesinden geçmesi reolojik özelliklerine bağlıdır.

Viskozite, bir sıvının akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Viskozite arttıkça direnç de artar.

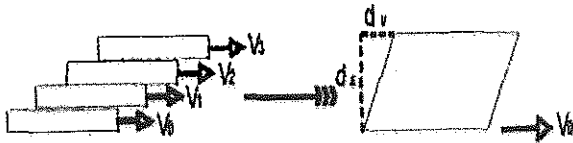
Viskoziteyi kısaca şu şekilde açıklayabiliriz^{1,2}: Paralel molekül tabakalarından oluşmuş, yüzeyi 1 cm² ve yüksekliği 1 cm olan "blok" (bir deste kart gibi) bir sıvı düşünelim (Şekil 21.1). Tabakaların en alt yüzeyinin sabit olduğunu kabul edelim. En üstteki sıvı tabakası sabit bir hızla (1 cm/sn) 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 edecek-

lerdir. 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 ve 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. Bu yer değiştirmede, düzlemler arasındaki akışa dik yöndeki uzaklığa x , düzlemlerin kayma hızına



Şekil 21.1 Blok tabakalar arasında kayma hızının gösterimi (viskozite modeli)

da, v diyecek olursak; dv/dx (*shear rate*) kayma hızı oranı veya kayma deformasyonunun değişme hızıdır¹. Buna biçimsel değişim çabukluğu (oranı) da denir³.



Şekil 21.2 Kayma hızının şematik gösterimi

Tek tek tabakaların birbirine göre hareketini frenleyen kuvvete sıvıların iç sürtünmesi veya *dinamik viskozitesi (mutlak viskozite)* denir. Değişik sıvıların viskozitesi bu sıvıların iç sürtünme kuvvetlerinin bir ifadesi olarak tanımlanır.

Viskozitenin birimi cgs sisteminde poise (P)'dir. Poise, $\text{dincm}^{-2} \text{sn}$ veya $\text{gcm}^{-1} \text{sn}^{-1}$ dir. Bunun yüzde biri olan centipoise (cP) daha çok kullanılmaktadır.

Uluslararası birim sisteminde (International System of Units-SI) ise, Newton/metrekare (Pascalsaniye=Pas)'dir. Daha çok mili Pascalsaniye (mPas) tercih edilmektedir. Su etanol ve gliserinin 20°C'de dinamik viskoziteleri sırasıyla 1.002, 1.20 ve 1490.0 mPas'dır⁴.

Kinematik Viskozite: Sıvının Dinamik viskozitesinin aynı sıcaklıktaki yoğunluğuna bölünmesi ile elde edilir^{2,4}.

$$\text{Kinematik viskozite} = \frac{\eta}{\rho} \quad (21.1)$$

Kinematik viskozitenin birimi Stoke (st) ve bunun yüzde biri olan centistoke (cSt)'dur.

Seyreltik koloidal dispersiyonlar, küresel partiküllerden oluşmuşsa, viskozite ile dispers fazın hacim kesri arasındaki ilişki *Einstein* tarafından aşağıda verilen eşitlikle açıklanır⁵:

$$\eta = \eta_o (1 + 2.5\Phi) \quad (21.2)$$

Burada, η , dispers fazın viskozitesi; η_o , dispersiyon ortamının viskozitesi; Φ , hacim kesri (birim hacimdeki dispersiyonun içinde bulunan partiküllerin hacminin dispersiyon ortamındaki total partiküllerin hacmine oranıdır). *Einstein* eşitliğinden hareketle bağıl viskozite (η_{rel}), *spesifik viskozite* (η_{sp}) ve *intrinsik viskozite* (η_{int}) tanımlanabilir^{1,6}(Bkz.Bölüm 14 Kolloidler).

Akışkanlık viskozitenin tersi olarak tanımlanır.

$$\phi = \frac{1}{\eta} \quad (21.3)$$

Newton, sıvıları akış özelliklerine göre iki sınıfa ayırmıştır:

- Newtonian akış gösterenler
- Newtonian olmayan akış gösterenler

Newtonian Akış

Newtonian akış gösteren sistemlerde kayma gerilimi (shear stress) kayma deformasyonunun değişme hızı ile (shear rate) orantılı olarak artmaktadır^{1,2}:

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dx} = \frac{\text{dyn.sn}}{\text{cm}^2} \quad (21.4)$$

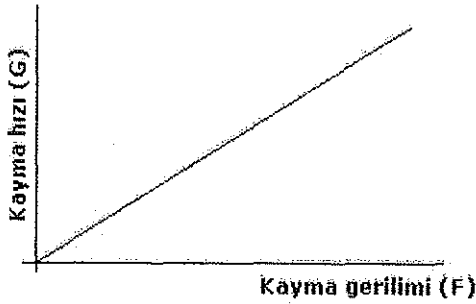
$$m = \frac{\text{gcm} / \text{sn}^2 \text{ xsn}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{g}}{\text{cm.sn}}$$

η , viskozite katsayısı olup, genellikle viskozite olarak tanımlanır. Yukardaki eşitlik aşağıda belirtilen şekilde de yazılabilir¹.

$$\eta = \frac{F'}{G} \quad (21.5)$$

$$F' = F/A \text{ ve } G = dv/dx' \text{ dir.}$$

Akış eğrisine reogram denir. G'ye karşı F grafiğe geçirilerek elde edilir. Şekil 21.3'de Newtonian bir sistemin reogramı görülmektedir. Bu sistemlerde akış eğrisi orijinden geçen bir doğrudur.



Şekil 21.3 Newtonian akış reogramı

Newtonian Akış Göstermeyen Sistemler

Bu sistemler Newtonian akış eşitliğine uymazlar. Örnek olarak emülsiyonlar, süspansiyonlar, losyonlar ve merhemler gösterilebilir.

Newtonian olmayan akış eğrileri üç sınıfa ayrılır:

- Plastik akış
- Pseudoplastik akış
- Dilatant akış

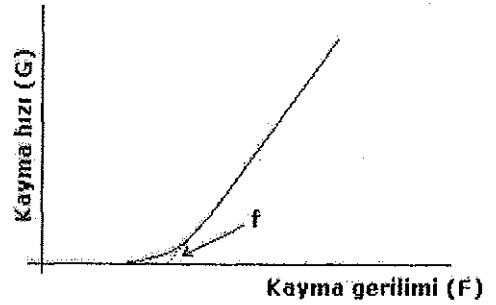
Tiksotropi bazı kaynaklarda ayrı bir akış tipi olarak değerlendirilmektedir. Bu bölümde tiksotropi, akış tiplelerinin zamanla değişmesi olarak değerlendirilmiştir.

Newtonian olmayan sıvıların akış davranışları geniş bir aralıkta olabilir. Temel karakteristikleri, viskozitenin kayma hızı (shear rate) ile doğrudan orantılı olmamasıdır. Diğer bir deyişle, viskozite kayma hızı ile değişir. Newtonian akış göstermeyen bazı sıvılar, zamana bağlı olarak da değişiklik gösterirler.

a) Plastik akış

Şekil 21.4'de plastik akış reogramı görülmektedir. Bu akış tipi modern reolojinin araştırmacılarından olan *Bingham*'ın adına izafeten *Bingham akış* olarak da adlandırılmaktadır^{1,5}. Şekilde de görüldüğü gibi, plastik akış eğrisi orijinden geçmez. Bu tip sıvılar hemen akamazlar ve kayma gerilimi belli bir eşik değerine (yield value) ulaşıncaya kadar akış görülür^{1,6}.

Reogram, başlangıçta eğri, daha sonra doğru şeklindedir. Sıvı, doğrunun x eksenini kestiği noktadan sonra akmaya başlar. Eşik değeri altındaki gerilimlerde elastik bir madde gibi davranır. Eşik değerinden sonra kayma



Şekil 21.4 Plastik akış reogramı

gerilimindeki artış, kayma hızı ile orantılı olarak artar. Eşik değerinden sonra Newtonian sistemlerin akışı gibi davranış gösterirler

Plastik viskozite aşağıda gösterilen eşitlik ile tanımlanır¹:

$$U = \frac{(F-f)}{G} \quad (21.6)$$

Burada, U, plastik akış; F, kayma gerilimi; f, eşik değeri; G, kayma hızıdır.

Plastik akış daha çok süspansiyonlarda ve floküle olmuş sistemlerde görülür. Uygulanan kayma gerilimi flokülasyon kuvvetini aştıktan sonra görülür. Eşik değerine ulaşıncaya partiküller arasındaki Van der Waals kuvvetinden doğan bağlar kopar.

b) Pseudoplastik akış

Şekil 21.5'de görüldüğü gibi, akış reogramı orijinden başlayan bir eğridir. Bingham akışın aksine, bu akışta eşik değeri yoktur^{1,5}. Pseudoplastik bir materyalin vis-

kozitesi tek bir nokta ile ifade edilemez. Pseudoplastik bir maddenin viskozitesi kayma hızı arttıkça azalır.

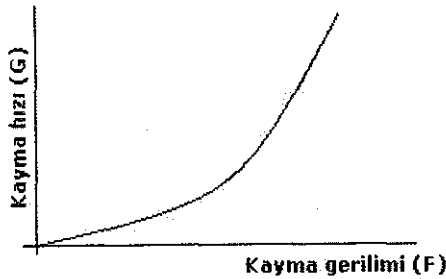
Çok sayıdaki farmasötik maddeler, örneğin, doğal ve sentetik zamklar, kitre zamkı, sodyum aljinat, metil selüloz ve sodyum karboksimetil selülozun dispersiyonları pseudoplastik akış gösterir¹. Polimer çözeltileri ve polimerleri içeren yarı katı sistemler de pseudoplastik akış gösterirler⁴.

Pseudoplastik akış aşağıdaki eşitlik ile tanımlanır¹.

$$F^N = \eta G \quad (21.7)$$

F, kayma gerilimi; G, kayma hızı; η , viskozite katsayısıdır.

N değeri, N 1'e yaklaştıkça akış, Newtonian davranış gösterir. N değeri yükseldikçe Newtonian olmayan akış oluşur.



Şekil 21.5 Pseudoplastik akış diyagramı

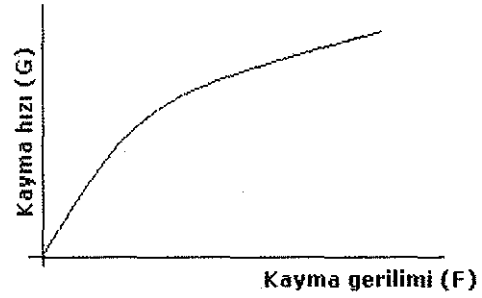
Eşitlik 21.7 logaritmik olarak da yazılabilir¹:

$$\log G = N \log F - \log \eta \quad (21.8)$$

$\log F$ 'nin bir fonksiyonu olarak $\log G$ grafiğe geçirilirse bir doğru elde edilir.

c) Dilatant akış

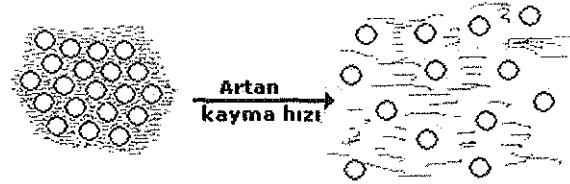
Pseudoplastik akışın tersi davranış gösterir. Kayma gerilimi arttıkça viskozite de artar. Artan hız gradyanı ile akışa karşı direnç de artar. Yani karıştırdıkça ortam koyulaşır². Konsantre partiküllerin dispersiyonları, süspansiyonlar, emülsiyonlar ve yağlı boyalar örnek olarak gösterilebilirler. Özellikle % 50 konsantrasyonda veya daha fazla defloküle katı partikülleri içeren süspansiyonlarda görülür¹.



Şekil 21.6 Dilatant akış reogramı

Dilatant sistemleri tanımlamada 21.7 nolu eşitlik kullanılabilir. Burada N her zaman 1'den azdır. Dilatant özellik arttıkça, N azalır.

Dilatant akış davranışını basit olarak şöyle açıklayabiliriz: Partiküller, partiküller arası hacimleri ile çok sıkı bir şekilde yerleşmişlerdir (Şekil 21.7). Partiküller arasında minimum olan boşluk hacmi, kayma hızı oranı arttıkça artar. Süspansiyonlarda bu boşluğu doldurmak için yeterli olan taşıyıcı miktarı, düşük kayma hızındaki bu boşlukları doldurmaya yeterli değilse ve partiküller süspansiyon ajanı ile tamamen ıslanamıyorsa süspansiyon sert bir pat kıvamını alır. Şişeden akabilen süspansiyonda kayma hızı artınca, akışa karşı direnç de artar.



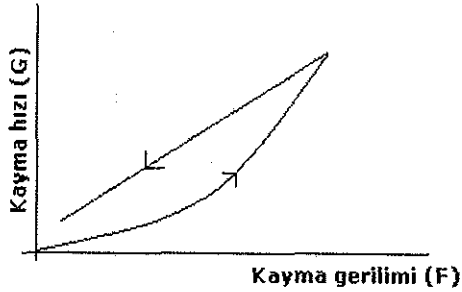
Şekil 21.7 Dilatant akış mekanizması

Tikotropi

Zamana bağlı olarak akış özelliğinin değişmesidir. Dispers sistemlerde sıkça meydana gelen bir olaydır^{1,5}. Tikotropide gerilim ile viskozluğun geri dönüşümlü (reversibl) olarak azaldığı görülmektedir. Gerilim kalkınca zamanla eski haline dönerler. (Şekil 21.8). Tikotropik sistemlerin partikülleri silindir, disk veya çubuk şeklinde olabilir.

Tikotropik özellik gösteren sistemler izotermal olarak jel-sol-jel dönüşümünü gösteren dispersiyonlardır⁷.

Gerilim durunca yapı fiziksel olarak katıdır. Gerilim uygulandığında ise akış başlar ve jel'den sol' e doğru bir değişim görülür ve yapı bozulur, gerilim kaldırıldığında yapı tekrar eski haline döner.



Şekil 21.8 Tikstotropi reogramı

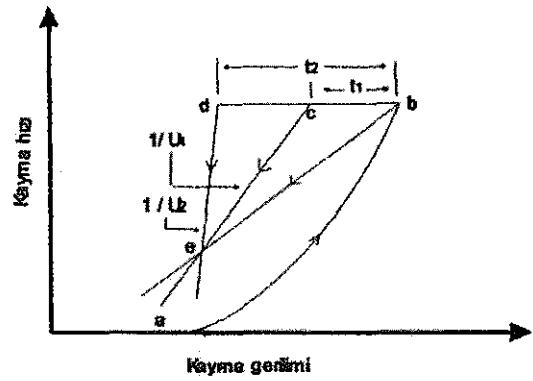
Tikstotropi ayrı bir akış tipi değil, ancak mevcut akış tiplerinin zamana bağlı yapısal değişimi olarak kabul edilir. Tikstotropide yapısal bozunma Şekil 21.9' da görülmektedir.

Tikstotropik sistemlerin en belirgin özellikleri, çıkan ve inen eğrilerden oluşan bir reogram göstermeleridir. Reogramlardan görüldüğü gibi, biçimsel değişim çabukluğu artırıldığı veya azaltıldığı zaman eğri a'dan b' ye doğru yükselir ve oradan e'ye iner. Bu reogramlarda ab eğrisi çıkan eğri, be eğrisi ise inen eğridir. Tikstotropi çıkan ve inen eğri altında kalan alanın (hysteresis alanı) hesaplanması ile ölçülebilir¹. Plastik akışta tikstotropiyi değerlendirmek için iki yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi sabit bir kayma hızında, ikincisi ise artan kayma hızında zamanla yapıdaki bozulmanın saptanmasıdır.

Yapısal bozunma reogramına göre *tikstotropi katsayısı* B, aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir^{1,7}:

$$B = \frac{U_1 - U_2}{\ln \frac{t_2}{t_1}} \quad (21.9)$$

Burada, U_1 ve U_2 iki inen eğrinin t_1 ve t_2 zamanlarındaki plastik viskoziteleridir. Bu yöntemle, farklı hız gradyanlarında zamanla gerilimdeki düşüşler ölçülmektedir.

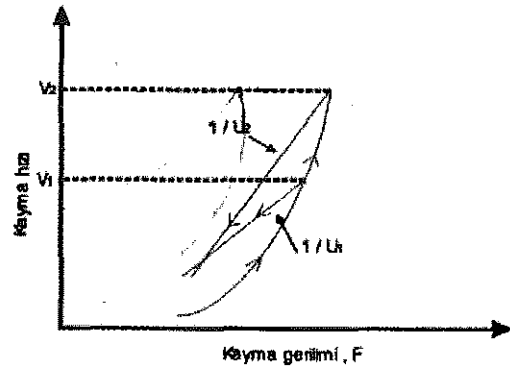


Şekil 21.9 Tikstotropide yapısal bozunma

Artan hız gradyanı ile yapısal bozunma reogramı Şekil 21.10'da görülmektedir. Bu yöntemle *tikstotropi katsayısı* M, aşağıda verilen eşitlikle hesaplanır:

$$M = \frac{2(U_1 - U_2)}{\ln(V_2 / V_1)^2} \quad (21.10)$$

Burada V_1 ve V_2 farklı hız gradyanlarında iki eğrinin plastik viskoziteleridir. Bu yöntemin sakıncası, V_1 ve V_2 hız gradyanlarının rastgele seçilmesidir. Çünkü hız gradyanları U_1 ve U_2 plastik viskoziteleri etkilemektedir. Tikstotropi gösteren materyallere örnek olarak jelatin, mayonez, bazı emülsiyon ve süspansiyonlar verilebilir. Tikstotropi istenen bir özelliktir. Özellikle parenteral amaçla kullanılan süspansiyonlarda istenen bir durumdur. Tikstotropi için süspansiyonlarda flokülasyon gereklidir.



Şekil 21.10 Tikstotropi

Negatif Tikstotropi: Negatif tikstotropi veya antitiktotropi sabit gerilimde zamana bağlı olarak viskozitenin artmasıdır⁷. Tikstotropi reogramında, inen egride kıvrım

artması gözlenir. Negatif tiksotropi dilatant akış ile aynı değildir. Daha önce de belirtildiği gibi, dilatant sistemlerde dispers faz hacmi % 50'den fazladır. Antitiksotropik sistemlerde ise % 1-10 arasındadır¹⁷. Magnezyum magma ve kil süspansiyonları negatif tiksotropiye örnek gösterilebilir.

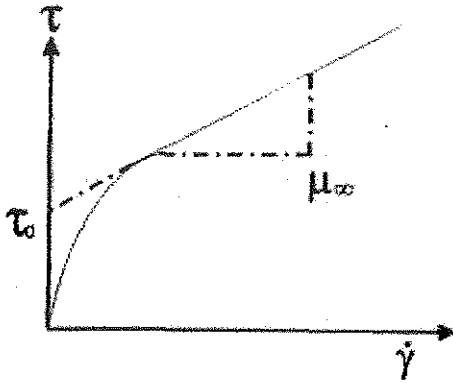
Reopeksi ve negatif tiksotropi tanımları, bazı durumlarda birbiriyle karıştırılmaktadır. Reopeksi olayında sistem çalkalandığında sol'un jele dönüşmesi, kendi halinde bırakılan sistemde jel oluşmasından daha hızlıdır⁷.

Viskoplastik Sıvılar

Viskoplastik sıvıların akış davranışı bir eşik kayma geriliminin görülmesi ile tanımlanmaktadır. Viskoplastik sıvıların en basit tipi Bingham viskoplastik akış olup, aşağıdaki eşitlikle açıklanır⁸:

$$\tau = \tau_0 + \mu_{\infty} \dot{\gamma} \quad (21.11)$$

Burada; τ_0 , eşik değeri; μ_{∞} , kayma limiti veya plastik viskozitedir. Şekil. 21.11'de Bingham viskoplastik akış eğrisi görülmektedir.



Şekil 21.11 Viskoplastik akış eğrisi, Bingham tipi akış

Viskoelastisite

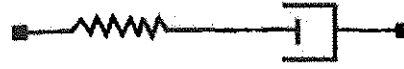
Viskoelastik terimi, hem katıların elastik hem de sıvıların akış davranışını tanımlamaktadır^{7,8}. Bazı kremler, losyonlar, merhemler, jeller ve pastalar viskoelastik özellik göstermektedirler. Biyolojik sıvılardan kan ve tükürük viskoelastik özellik gösterir. Yarıkati ürünler hem katı, hem de sıvının özelliklerini gösterir. Bir katı

madde, akış ile karakterize edilemez, ancak elastisite özelliği ile tanımlanır. Hooke kanununa göre elastisite aşağıda verilen eşitlik ile hesaplanabilir¹⁷:

$$E = \frac{F}{\lambda} \quad (21.12)$$

Burada; E, elastik modül (din.cm⁻²); F, gerilim (din.cm⁻²); λ , deformasyondur (birimsiz).

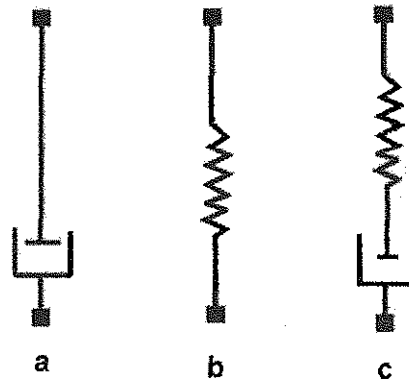
Viskoelastik davranış Voigt ve Maxwell modeli gibi mekanik modellerle açıklanabilir (Şekil 21. 2).



Şekil 21.12 Maxwell modeli ünitesi

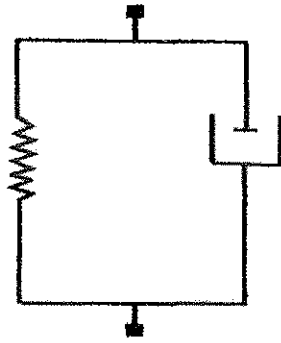
Şekil 21.13'de görüldüğü gibi viskoz sıvıların hareketleri a) silindir içinde piston b) yay c) silindir içinde piston ve yay (Maxwell birimi) serisidir¹. Silindir içinde piston ve yay kombinasyonu paralel olarak ayarlanabilir. (Şekil 21.14) Bu viskoelastisiteye Voigt elementi denir.

Maxwell birimi sabit bir gerilim uygulandığında, materyal üzerinde bir deformasyon olur. Gerilim kaldırıldığında yay eski haline döner, ancak viskoz akış eski haline dönemez.



Şekil 21.13 Viskoelastik materyalin mekanik hareketleri a) Dashpot - b) Spring - c) Maxwell birimi

Voigt modelinde ise, yay ve silindir içinde piston paralel bağlıdır. Deformasyon zamanla üssel biçimde değişir.



Şekil 21.14 Voigt elementi birimi

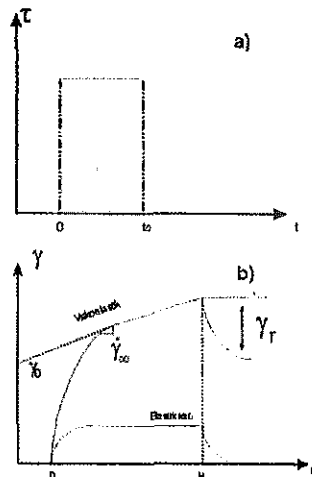
Sürfaktan maddelerin miktarı ve alkil zincir uzunluklarının artmasına bağlı olarak elastisite de artar⁹.

Creep Eğrisi (Yavaş Hareketle Değişim Eğrisi)

Viskoelastik ölçümler, sıvıların viskoz özellikleri ve katıların elastik özelliklerini gösteren materyallerin mekanik özelliklerine dayanır. Bu ölçümler için osilasyon veya *Creep* (sürünme) yöntemleri kullanılarak sistem fazla bozulmadan incelenmiş olur. Viskoelastik davranış *yavaş hareketle değişim* eğrisi olarak tanımlanan Creep eğrisi ile ifade edilir.

Farmasötik ve kozmetik yarıkatı ürünlerin ve besinlerin kıvamlarının saptanması için Creep ölçümleri kullanılmaktadır.

Creep eğrisi elde edebilmek için sabit gerilim (τ_0) bir zaman periyodu (t_0) içinde uygulanır⁸ (Şekil 21.15a).



Şekil 21.15 Creep eğrisi a) uygulanan kayma gerilimi b) deformasyon⁸

Deformasyon veya gerilim zamanın fonksiyonu olarak kaydedilir. Elastik katılar ve viskoelastik sıvılar için deformasyon Şekil 21.15b'de görülmektedir. Elastik katılar kısa bir sürede deformasyona uğrarlar. Gerilim ile biçimleri değişir ve gerilim kalkınca da orijinal yapılarına dönüşebilirler. Viskoelastik sıvılarda ise gerilim kalktıktan sonra şekil değişikliği devam eder.

Sıcaklığın Viskoziteye Etkisi

Sıcaklık ile viskozite arasındaki ilişki Arrhenius eşitliği ile açıklanır:

$$\eta = Ae^{E_v/RT} \quad (21.13)$$

Burada, η , viskozite; A, sıvının molekül ağırlığına ve molar hacmine bağlı değişmez; E_v , aktivasyon enerjisi; R, gaz değişmezi; T, mutlak sıcaklıktır.

Farklı sıcaklıklarda ölçülen viskozite değerlerinin logaritmasının $1/T$ 'ye karşı grafiklenmesi sonucunda elde edilen doğrunun eğim ve kesişim değerinden sıvının aktivasyon enerjisi (E_v) ve A hesaplanabilir.

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

Reolojik Özelliklerin Ölçülmesi

Bir sistemin reolojik özelliklerinin başarılı bir şekilde ölçülmesi ve değerlendirilmesi, uygun yöntemin ve doğru bir viskometrenin seçilmesine bağlıdır. Viskometrelerin tasarımında, sıcaklık ve işlem parametreleri esas alınır. Bir viskometrenin de, kalite kontrolü için ürünün akış özelliklerini tayin etmesi ve ölçümü yapılacak, örneğin tüp, şişe ve kavanozdan kolaylıkla ve kısa zamanda doğru ölçümünü sağlaması gerekir.

Reolojik ölçümlerde amaç, gerilim ve kayma hızı ve bazı durumlarda viskoelastisite arasındaki fonksiyonel ilişkiyi tayin etmektir. Newtonian akış gösteren sistemlerde hız gradyanı ile gerilim arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle, bu tip sistemlerin akış özelliğini ve viskozitesini tayin etmek için tek noktalı viskometreler kullanılmaktadır. Bu aletler tek kayma hızı ile çalışırlar. Akış eğrisi üzerinde tek bir nokta elde

edilir, bu noktadan yapılan bir uzatma (ekstrapolasyon) ile tam bir akış eğrisi elde edilir.

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.

Viskometreler iki temel prensibe göre ölçüm yaparlar: 1) Bir tüp içindeki sıvının akışa karşı direncini ölçmek, 2) sıvının içindeki katı cismin hareketine gösterdiği direnci ölçmek.

Tek Noktalı Viskometreler

a) Kılcal viskometreler

Kılcal viskometreler *Hagen* ve *Poiseuille* tarafından geliştirilmiştir⁷. Çalışma prensibi kılcal tüpte, belli iki işaret arasında sıvının yerçekimi etkisi ile akması için gereken sürenin saptanmasına dayanır.

Poiseuille eşitliğine göre viskozite aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır^{1,7}:

$$\eta = \frac{\pi r^4 t \Delta P}{8lv} \quad (21.14)$$

Burada; r , kılcalın yarıçapı; ΔP , kılcalın üst ve alt kısmı arasındaki basınç farkı; l , kılcalın uzunluğu; t , sıvının akış süresi v , akan sıvının hacmidir. Yarıçap, uzunluk ve hacim K değişmezi olarak kabul edilebilir. Bu durumda 21.14 nolu eşitlik,

$$\eta = Kt\Delta P \quad (21.15)$$

şeklinde yazılabilir. Basınç (ΔP), sıvının yoğunluğuna, yerçekimi ivmesine ve viskometrenin iki kolundaki sıvı düzeyinin yüksekliğindeki farka dayanır. Yerçekimi ivmesi de sabit olduğuna göre, kapillerdeki sıvı düzeyinin yüksekliği de sabit tutulursa;

$$\eta = K_1 t_1 \quad (21.16)$$

eşitliği yazılabilir.

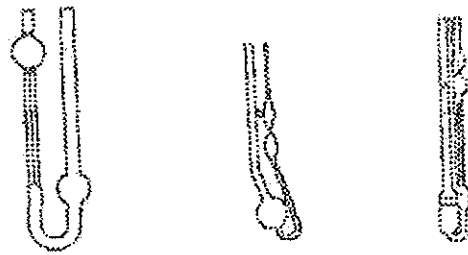
Kılcal viskometre, viskozitesi bilinen bir sıvı ile (referans) kalibre edilebilir ve sonra viskozitesi bilinmeyen sıvının viskozitesi tayin edilebilir^{1,4}. Bu şekilde test örneğinin mutlak viskozitesinin yanı sıra, bağıl viskozite ve kinematik viskozite de aşağıdaki eşitliklere göre hesaplanabilir:

$$\eta_{rel} = \frac{n_1}{n_2} = \frac{\rho_1 t_1}{\rho_2 t_2} \quad (21.17)$$

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{t_1}{t_2} \quad (21.18)$$

η_1 , test sıvısının; η_2 , referans sıvısının viskoziteleri; ρ_1 ve ρ_2 , test ve referans sıvılarının yoğunluğu t_1 ve t_2 , akış süreleridir.

Kapiller viskometreler kılcal camdan yapılmış olup en çok bilinenleri *Cannon-Frenske*, *Ubbelohde* ve *Ostwald* viskometreleridir. Bu tip viskometrelerin üstünlüğü, yüksek kayma hızlarının elde edilmesi ve ucuz olmasıdır. Sakıncaları ise, dispers sistem içindeki katıların kılcalın duvarlarına doğru göç etme meyli gösterebilmeleri ve bunun sonucu olarak da viskozitelerinin düşmesidir.



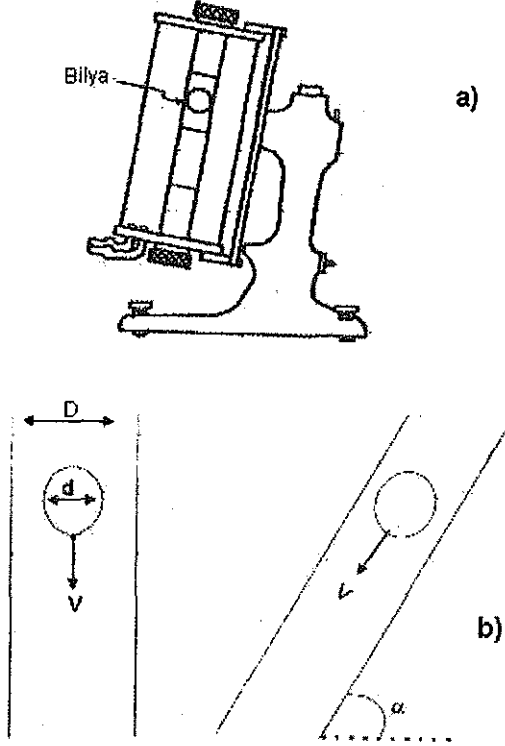
Şekil 21.16 Kılcal viskometresi (Cannon-Frenske, Ubbelohde, Ostwald)

b) Düşen ve dönen bilya viskometreleri

Bu tip viskometrenin çalışma prensibi, cam veya çelikten yapılmış bir bilyanın (kürenin), viskozitesi ölçülecek sıvıyı içeren şeffaf silindirik borunun alt üst edilerek bilyanın iki işaret arasındaki geçiş zamanının tayin edilmesine dayanır.

Dönen bilya viskometresinde ise, kılcal boru boyunca bilya döner⁵. Şekil 21.17'de düşen ve dönen bilya vis-

kometresi görülmektedir. Belli çap ve yoğunlukta olan bilyaların düşme hızı, ölçümü yapılan örneğin viskozitesi ile ters orantılıdır.



Şekil 21.17 a) Düşen bilya viskozitesini ölçen aletin mekanik bir görünümü b) düşen ve dönen bilyanın şematik şekli

Stokes eşitliğine göre Newtonian sıvıların viskozitesi aşağıda verilen eşitlikten hesaplanabilir⁷:

$$\eta = \left(\frac{2}{g} \right) (\rho_1 - \rho_2) \frac{gr^2}{V} \quad (21.19)$$

Burada; ρ_1 , bilyanın yoğunluğu; ρ_2 , sıvının yoğunluğu; g , yerçekimi ivmesi; r , bilyanın yarıçapı; v , bilyanın düşme hızıdır. Ölçümün yapıldığı tüp, viskozitesi bilinen bir sıvı ile kalibre edildiğinde Eşitlik 21.19'u aşağıda gösterildiği şekilde yazabiliriz:

$$\eta = K(\rho_1 - \rho_2) t \quad (21.20)$$

K , bilyaya ait değişmez; t , bilyanın silindirin iki işaretlenmiş noktası arasındaki geçiş (düşme) süresidir. İyi bir sonuç almak için bilyanın 30 saniyeden az olmayacak bir şekilde geçmesi gerekir.

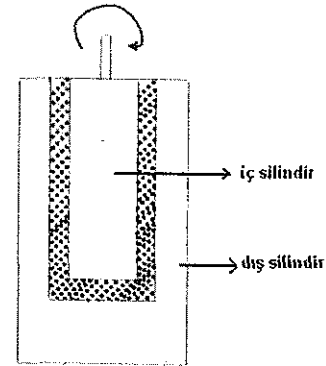
Çok Noktalı Viskometreler

Rotasyonel viskozimetrelerin en çok kullanılan tipleri çift eksenli silindir, koni-tabla ve dönen mil viskozimetreleridir.

Çift eksenli viskozimetreler

Bu tip viskozimetreler bir silindirin içinde küçük bir silindir içerirler. Sıvı dış silindirin (dış kabın) iç çeperi ile kullanılan silindirin dış çeperi arasında kaymaya uğrar (Şekil 21.18).

Aletin özelliğine göre bu silindirlerden biri belli bir açısal hızla döndürülür. Silindirlerden birinin dönmesi ile diğer silindirin yüzeyinde oluşan ve örneğin viskozitesi ile orantılı olan stres (gerilim) aletin ekranından okunur.



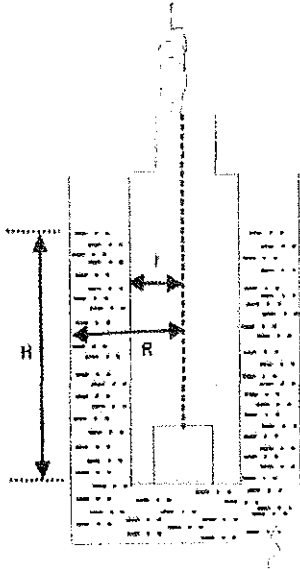
Şekil 21.18 Çift eksenli silindir viskozimetresi

Çift eksenli viskozimetrelere örnek olarak *Coutte*, *Haake-Rotovisko*, *Stormer* ve *Searle* tipi viskozimetreler verilebilir. *Coutte* tipi viskozimetrede kap dönmektedir. *Searle* tipi viskozimetrede ise, bir sabit kap ve bir dönen (bob) kap bulunmaktadır. Şekil 21.19'da *Searle* tip viskozimetre görülmektedir.

Bir dönen (rotasyonel) viskozimetre ile yapılan ölçümlerden viskozite aşağıda verilen eşitlikle hesaplanabilir¹:

$$\Omega = \frac{1}{\eta} \frac{T}{4\pi h} \left(\frac{1}{R_b^2} - \frac{1}{R_c^2} \right) \quad (21.21)$$

Burada, Ω , açısal hız (radsan⁻¹); T , Tork (dyncm); h , iç silindirin sıvı içinde daldırıldığı derinlik; R_b , iç silindirin yarıçapı; R_c , dış kabın yarıçapıdır.



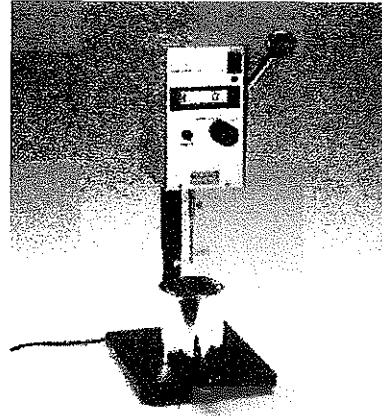
Şekil 21.19 Dönen kap-bob viskometresinin prensibini açıklayan şematik şekil (Searle tipi viskometre)

Eşitlik 21.20'de iç silindirin tabanındaki viskoz engelleme hesaba alınmamıştır. Bu nedenle, sonuçların düzeltilmesi gerekmektedir. Tüm değişmezler bir eşitlikte toplanırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\eta = K_v \frac{T}{\Omega} \quad (21.22)$$

Bu eşitlikte K_v alete ait değişmezdir. Bu değişmez, viskozitesi bilinen bir yağın analizi ile tayin edilebilir. Bu amaç için referans yağlar Ulusal Standartlar bürosundan temin edilebilir.

Stormer viskometresinde sabit bir dış kap ile ağırlık ve kaldıraç prensibi ile çalışan bir iç silindir yer almaktadır (Şekil 21.20). Ölçümü yapılacak örnek, dış kap ile iç silindir arasındaki boşluğa konur ve sıcaklığın dengeye gelmesi sağlanır. Bir ağırlık asılır ve iç silindirin 100 defa dönmesi için geçen zaman ölçülür ve kaydedilir. Elde edilen veri, dakikada devir sayısına (d/d , rpm) çevrilir. Daha sonra asılan ağırlık artırılarak aynı işlemler tekrarlanır. Dakikada devir sayısı eklenen ağırlıklara karşı grafiklenerek reogram elde edilir. Stormer viskometresi 20 cP'den düşük viskoziteli sistemler için kullanılmamalıdır.



Şekil 21.20 Stormer viskometresi

Bu viskometre ile plastik viskozite, aşağıda verilen eşitlikle hesaplanabilir :

$$U = K_v \frac{W - W_f}{V} \quad (21.23)$$

Burada, U, plastik viskozite (poise); W_f , eşik değeri (gram); W, ağırlık (gram)'dır.

Bingham akış gösteren bir sistemin eşik değeri ise:

$$f = K_f W_f \quad (21.24)$$

eşitliğinden hesaplanabilir. Bu eşitlikteki K_f ise aşağıdaki eşitlik ile gösterilmiştir.

$$K_f = K_v \times \frac{2\pi}{60} \times \frac{1}{2.303 \log(R_c / R_b)} \quad (21.25)$$

Bir başka örnek viskometre Haake-Rotovisko viskometresidir. Bunda da bir dış kap ve bir dönen silindir bulunmaktadır. Üç farklı boyutta dış kap ve silindirden oluşan düzenekleri (MVI, MVII, MVIII) bulunmaktadır (Şekil 21.21).

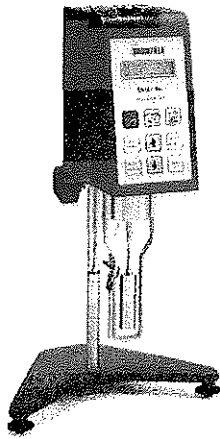


Şekil 21.21 Haake Rotovisko viskometresi

Dönen Mil Viskometresi

Farmasötik üretim laboratuvarlarında kalite kontrol ve araştırmalarda en çok kullanılan dönen mil viskometresi *Brookfield* tipidir (Şekil 21.22) 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 yankatı ilaç şekillerinin viskozitesi ve akış özellikleri de tayin edilebilir.

Brookfield viskometresinde bir yay ile aletin motoruna bağlanan, farklı hızda dönüş yapabilen miller bulunmaktadır. Millerin geometrik şekilleri birbirinden farklıdır. Ölçülecek örneğin tipine göre mil seçilir. Milin örnek içinde dönmesiyle oluşan viskoz sürüklenme, kayma geriliminin fonksiyonu olarak aletin göstergesinden okunur. Milin dönüş hızı (d/d , rpm) genel olarak gerçek kayma hızı yerine, göstergede okunan değer ise gerçek kayma gerilimi yerine kullanılır. Kullanılan milin boyutuna ve hızına bağlı olarak geliştirilen bir faktör yardımıyla okunan değerler viskoziteye çevrilir.



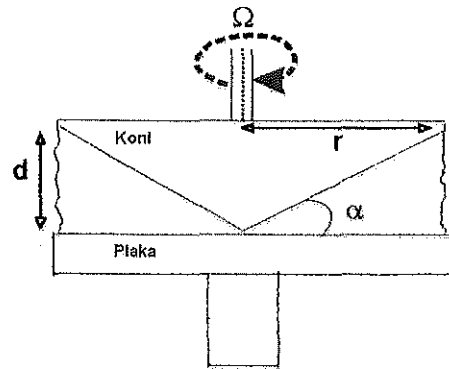
Şekil 21.22 Brookfield viskometresi

Koni ve Tabla (plaka) Viskometresi

Bu viskometrede, altta sabit bir tabla, üstte belli açıda dönen bir koni bulunmaktadır. Koni ile tabla arasında da çok küçük bir aralık oluşur.

Bu tip viskometrede ölçüm yapılacak örnek tablanın ortasına yerleştirilir ve tabla koninin tam altına gelecek pozisyonda yükseltilir. Ölçülecek örnek sabit tabla ve dönen koni arasındaki dar aralıkta kayar. Koni değişen hızda bir motor tarafından çalışır (Şekil 21.23). Hız

gradyanı azaltılıp, artırılabilir. Koni üzerinde oluşan kayma gerilimi, tork (torque) göstergeden okunur. Hız gradyanı (d/d), göstergeden okunan kayma gerilimine karşı grafiğe geçirilir^{1,5}.



Şekil 21.23 Koni tabla (plaka) viskometresi

Newtonian bir sıvının viskozitesi (poise) koni-tabla viskometresi ile ölçüldüğünde¹:

$$\eta = C \frac{T}{V} \quad (21.26)$$

eşitliği ile hesaplanabilir. Bu eşitlikte; C, alete ait değişmez; T, Tork; V; koninin hızıdır.

Plastik akış gösteren maddelerin viskozitesi koni-tabla viskometresinde aşağıda verilen eşitlikle hesaplanabilir.

$$U = C \frac{T - T_f}{V} \quad (21.27)$$

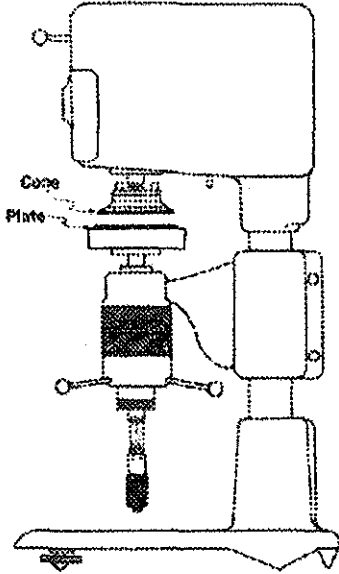
T_f kayma gerilimi eksenindeki Tork (eğrinin doğrusal olan kısmın uzatılması ile elde edilir); C_p alete ait bir sabitedir.

Eşik değeri aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir

$$f = C_f T_f \quad (21.28)$$

Koni-tabla viskometresinde hız gradyanının, örneğin her tarafında sabit olması açısından çift eksenli viskometrelere göre üstünlüğü bulunmaktadır. Diğer bir üstünlüğü de çok küçük örnek miktarı ile (0.1-0.2 mL) ölçüm yapılabilmesidir.

Sekil 21.24'te görülen *Ferranti-Shirley* viskometresi de koni-tabla viskometresine bir örnektir. Daha çok farmasötik ve kozmetik ürünlerin ölçülmesinde kullanılmaktadır.



Şekil 21.24 Ferranti Shirley Viskometresi

Süspansiyon ve Emülsiyonların Reolojik Özellikleri

Bu bölümde önce süspansiyon ve emülsiyonların reolojik davranışlarına etki eden faktörler incelenecek, daha sonra bu ilaç şekillerinin reolojisi anlatılacaktır.

Süspansiyon ve emülsiyonların reolojik özelliklerine etki eden fiziksel faktörler; iç fazın içeriği, partikül çapı, şekli ve partikül büyüklüğü dağılımı, dispersiyon ortamının (sürekli fazın) reolojik davranışı ve sıcaklıktır. Emülsiyonlar için bunlara ilave olarak damlacıkların şekillerinin bozulması ve dispers fazın viskozitesini sayabiliriz.

Dağılan fazın içeriği (miktarı): Süspansiyonların reolojik özelliklerinin incelenmesinde çok önemli bir parametredir. Bu, dağılan faz hacminin toplam dispersiyonun hacmine oranı olarak tanımlanır. Kesir veya yüzde olarak ifade edilir. Dağılan fazdaki derişim arttıkça viskozite de doğrusal olarak artmaktadır. Katıların derişimi arttıkça, partiküllerin sürtünmesi de artar ve dolayısı ile viskozite ile derişim arasında doğrusal olmayan bir ilişki görülür. Bu da dilatant safhasını (granulo viskoz aşamasını) oluşturur⁵. Partiküller arasındaki yüksek çekim kuvvetlerinin bulunması, viskoplastik ve jellerin meydana gelmesine neden olur.

Süspansiyon ve emülsiyonlarda gerilim altında viskozite artabilir veya azalabilir. Bunlar inceme (*shear thinning*) ve koyulaşma (*shear thickening*) olarak bilinirler. Aynı zamanda bu sistemlere pseudoplastik ve dilatant akış gösteren sistemler de denir⁷. İç faz içeriği arttıkça, shear thinning davranış görülür. İç faz içeriği yüksek olduğu zaman partiküller ve damlacıklar birbirine yaklaşır ve böylece flokülasyon oluşur.

Partikül büyüklüğü: Seyreltik dispersiyonlarda, viskozite partikül büyüklüğüne bağlı değildir, ancak derişim dispersiyonlarda hidrodinamik ve Brown hareketlerine bağlı olarak partikül büyüklüğünün önemli bir etkisi bulunmaktadır⁷.

Partikül büyüklüğü kayma hızı ve termal enerji arasındaki ilişki boyutsuz bir parametre olan *Peclet sayısı* (*Pe*) ile açıklanır⁸:

$$Pe = \frac{\eta_c d^3}{KT} \quad (21.29)$$

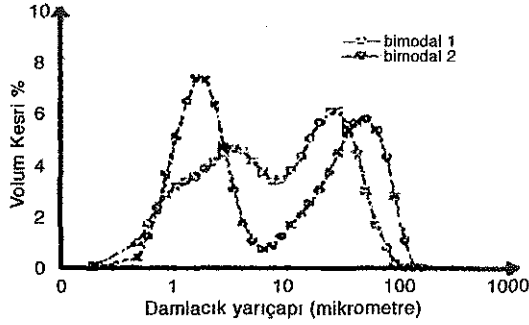
Burada; η_c , sürekli fazın viskozitesi; d , partikül çapı; K , Boltzman değişmezi; T , sıcaklıktır. Eğer Pe d 'den veya γ dan küçük ve T 'den büyük ise, akış davranışında Brown hareketleri hakimdir ve viskozite partikül büyüklüğünden bağımsızdır. Pe d veya γ dan büyük ve T 'den küçük olduğunda, hidrodinamik kuvvetler hakimdir ve viskozite partikül büyüklüğünden bağımsızdır. Orta Pe değerinde ise, viskozite partikül büyüklüğünün azalması ile artar.

Partikül (damlacık) şekli: Süspansiyon ve emülsiyonların reolojik özelliklerine ve viskozitelerine etki eden önemli bir parametredir. Özellikle küresel olmayan partiküllerin dispersiyonlarında koyulaşma (*shear thickening*) gözlenmektedir ve viskozite azalmaya meyillidir.

Partikül büyüklüğü dağılımı ve dağılımın şekli: Viskozite, viskoelastik davranışa önemli derecede etki eder. Viskozite, polidispersite arttıkça azalır. Şekil 21.25'te Y/S tipi bir emülsiyonun iki farklı partikül büyüklüğü dağılımı görülmektedir. Her ikisi de bimodal (iki modlu)'dur. Bimodal 1 ve 2'nin viskoziteleri sırasıyla 75 mPa.s ve 35 mPa.s olarak ölçülmüştür⁸. Partikül ve damlacıkların büyüklük oranı ve küçük partiküllerin bağıl miktarı da önemlidir. Diğer yandan, büyük partiküllerin küçük partiküllere oranı arttıkça viskozite de azalır.

Dispersiyon ortamının viskozitesi ve reolojik davranışları: Dispersiyon ortamının viskozitesi bu, süspansiyon ve emülsiyonların viskozitesini ve reolojik özelliklerini doğrudan etkiler.

Sıcaklık: Eşitlik 21.12'de görüldüğü gibi sıcaklık da, süspansiyon ve emülsiyonların viskozite ve reolojik davranışlarına etki eder.



Şekil 21.25 Partikül büyüklüğü dağılımının şekli ve viskozite arasındaki ilişki⁸

Partiküllerarası etkileşimler: Bu etkileşimlerin çoğu, partiküllerarası kuvvetler (London-van der Waals) olup, dağılan faz içeriğini değiştirir ve buna bağlı olarak da viskozite ve reolojik özellikler de değişir. Partiküller arasındaki yüksek çekim kuvvetlerinin bulunması viskoplastik sistemin ve jellerin meydana gelmesine neden olur¹⁰.

Süspansiyonlar: Daha önce de belirtildiği gibi süspansiyonlarda, süspande olmuş partiküllerin çökmesini engellemede, çalkalama ile şişeden, kaptan akmasını sağlamada ve haricen kullanılan losyonların yayılabilme özelliğini iyileştirilmesinde viskozluğun önemi bulunmaktadır. Süspansiyonun çökme hızı ürünün stabilitesinde birinci derece önemli bir faktördür (Bkz. Stokes eşitliği). Çökme hızı ile viskozluk arasında ters bir orantı bulunmaktadır.

Farmasötik süspansiyonlarda dispersiyon ortamının (sürekli faz) viskozitesi genellikle bir süspansiyon ajanı ile ayarlanabilir⁷. İdeal bir süspansiyon ajanı incelme (shear thinning) özelliğe sahip olmalıdır. Bunlardan süspansiyonun, bekleme sırasında yüksek viskozite, çalkalama ve şişeden dökmede ise, düşük viskozite göstermesini sağlamaları beklenir. Örneğin kitre zamkı,

sodyum aljinat ve karboksimetil selüloz pseudoplastik akış gösteren maddelerdir. Ayrıca hem pseudoplastik, hem de tiksotropik özellikleri gösteren süspansiyon ajanları daha çok tercih edilmektedir. Örneğin, Bentonit ve Veegum tiksotropik özellik gösterirken, sodyum karboksimetil selüloz ile Bentonit karışımı pseudoplastik ve tiksotropik özellik göstermektedir. Böyle bir karışım süspansiyonların dispersiyon ortamının viskozitesini daha iyi etkilemektedir.

Partikül büyüklüğü 5 μ m'den daha küçük olan alüminyum süspansiyonun 20-640 s⁻¹ arasındaki kayma hızında tiksotropik akış gösterdiği saptanmıştır¹⁰.

Son yıllarda süspansiyonların elektro-reolojik özellikleri önem kazanmıştır. Bir elektrik alanının uygulaması ile süspansiyonların akış özellikleri incelenebilmektedir. Doğal kaynaklı bir polimer olan kitozan ile hazırlanmış olan süspansiyonun, uygulanan bir elektrik alanı altında Bingham-plastik akış davranışı gösterdiği saptanmıştır¹¹.

Emülsiyonlar: Emülsiyonlar Newtonian akıştan viskoelastiğe kadar değişen reolojik özellikler gösterirler. Emülsiyonların çok seyreltik olanları dışında, düşük kayma geriliminde damlacıkların flokülasyonuna bağlı olarak viskoelastik özellik de gösterirler. Deformasyonun başlangıç aşamalarında katı gibi, daha sonra sıvı gibi davranış gösterirler.

Emülsiyonların reolojik özellikleri fiziksel stabilitelerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Etoksillenmiş yüzey etkin maddeler ile stabilize edilmiş bitümenin su içindeki emülsiyonunda, etilen oksit zincir uzunluğu, saklama sıcaklığı ve damlacık çapının emülsiyonun reolojik davranışına büyük etkisi olduğu saptanmıştır¹².

Sodyum dodesil sülfatla stabilize edilmiş monodispers n-hekzadekanın S/Y emülsiyonlarının kremalaşma stabilitesi ve reolojik davranışına damlacık konsantrasyonunu (% 1-67 vol) ve damlacık büyüklüğünün ($r=0.43$ ve 0.86μ m) etkisi incelenmiştir. Emülsiyonların krema-

laşma hızı, damlacık derişimi arttıkça azalmıştır. Görünür viskozite damlacık derişiminin artması ile artmıştır¹³. Pektin içeren bir emülsiyonun yağ hacim fraksiyonu arttıkça, viskozitesinin de arttığı saptanmıştır¹⁴.

Emülsiyonların hazırlama yöntemleri de reolojik davranışlarını etkileyebilir. Doğrudan emülsifikasyon ile hazırlanan emülsiyonun reolojik davranışının zamanla değiştiği gözlemlendiği halde, faz dönüşümü ile hazırlanan emülsiyonların reolojik davranışının değişmediği ve stabil kaldığı bulunmuştur¹⁵.

Emülsiyonlarda kullanılan emülgatörün tipi de viskoziteye ve reolojik davranışa etki eder. Emülgatör olarak kullanılan zamlar emülsiyonların viskozitesini artırabilirler. Uzun zincirli yapıya sahip zamlar koalesansı inhibe ederler ve böylece emülsiyonu stabilize ederler.

Makromolekül içeren emülsiyonlar pseudoplastik akış gösterirler. Koyulaştırıcı, viskozlaştırıcı ajan kullanıldığı zaman tiksotropi meydana gelebilir. Tiksotropik sistemler viskoelastisitenin derecesini gösterir. Jel-sol transformasyonundan sorumludur.

Sentetik bir emülgatörün hidrofilik-lipofilik özelliği ile emülsiyonun viskozitesi arasında bir ilişki olabileceği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Emülgatörde sodyum karboksilat miktarının artması ile emülsiyon viskozitesinin azaldığı bulunmuştur¹⁶.

Mikroemülsiyonlar düşük viskozite ve Newtonian akış gösterirler. Newtonian akış göstermeleri damlacıklarının küresel ve agregatlar oluşturmadığının, iç faz hacim oranının düşük ve damlacık büyüklüğünün çok küçük olduğunun göstergesidir^{17,18}.

Oral yoldan verilmek üzere geliştirilen insulin mikroemülsiyonunun Newtonian akış gösterdiği ve 4°C, 25°C ve 40°C'de altı ay boyunca bekletilen emülsiyonların viskozitelerinin değişmediği saptanmıştır¹⁹.

Kaynaklar

1. Martin A, "Rheology" Physical Pharmacy (Fourth Ed),Eds: A Martin, P Rustamante, A C Chun, Lea&Febiger Philadelphia, 1993,s.453-476.
2. Im-Emsap W, Siepmann J, "Disperse Systems" Modern Pharmaceutics (Fourth Ed) Eds: G Banker, CT Rhodes, Marcel Dekker, Inc. New York, 2002, s.237-285.
3. İzgü E., Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları:57, Ankara Üniversitesi Basımevi,Ankara, 1984, s.202-214.
4. Wood J H, "Pharmaceutical Rheology", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (Third Ed),Eds: L Lachman , HA Lieberman, JL Kanig, Lea&Febiger, Philadelphia, 1986, s.123-145.
5. Schott H, "Rheology", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th Ed), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 2000, s.335-355
6. Shaw D J, Introduction to Colloid and Surface Chemistry (Second Ed), Butterwords,London, 1970, s.187-205.
7. Deem DE, "Rheology of Dispersed Systems", Pharmaceutical Dosage Forms,Disperse Systems,Eds: HA Lieberman, MM Rieger, G Banker, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988, s.367-425.
8. Briceño M I, "Rheology of Suspensions and Emulsions", Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, Eds: F Nielloud, G Marti-Mestres, Marcel Dekker,Inc. New York, 2000, s.557-607.
9. Korhonen M,Lehtonen J, Hellen L, Hirvonen J, Yliruusi J, "Rheological properties of three component creams containing sorbitan monoesters as surfactants", Int. J.Pharm.247,103-114,2002.
10. Lemke L,Bagusat F,Köhnke, Husemann K,Mögel H J, "Time dependent viscosity of concentrated alumina suspensions", Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects, 150,283-287,1999.
11. Choi U, "Electrorheological properties of chitosan suspension", Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects, 157,193-202,1999.
12. Romero N, Cardenas A, Henríquez M, Rivas H,"Viscoelastic properties and stability of highly concentrated Bitumen in water emulsions", Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects, 204,271-284, 2002.
13. Chanamai R, McClements D J, "Dependence of creaming and rheology of monodispers oil-in-water emulsions on droplet size and concentration", Colloids and Surfaces A:Physicochem. Eng.Aspects, 172,79-86, 2000.
14. Kawakatsu T,Irgardh G, Irgardh C,"The formation of Oil droplets in pectin Solution and the viscosity of the Oil-in-pectin Solution Emulsion", 50, 247-254, 2001.

15. Watson D J, Mackley M R, "The rheology of aqueous emulsions prepared by direct emulsification and phase inversion from a high viscosity alky resin", *Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects*, 196, 121-134, 2002.
16. Szelag H, Pazder B, "Rheological properties of emulsions stabilized by acylglycerol emulsifiers modified with sodium carboxylates", *Colloids and Surfaces A:Physicochem.Eng.Aspects*, 219, 87-95, 2003.
17. Ktistis G, "A Viscosity study on oil-in-water microemulsions", *Int.J.Pharm.*, 61, 213-218, 1990.
18. Lawrence MJ, Rees GD, "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems", *Adv Drug Del.Rev.*, 45, 89-121, 2000.
19. Çilek A, "İnsülinin Oral Mikroemülsiyon Formülasyonunun Geliştirilmesi ve In vivo Olarak Değerlendirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2001.