

SÜZME

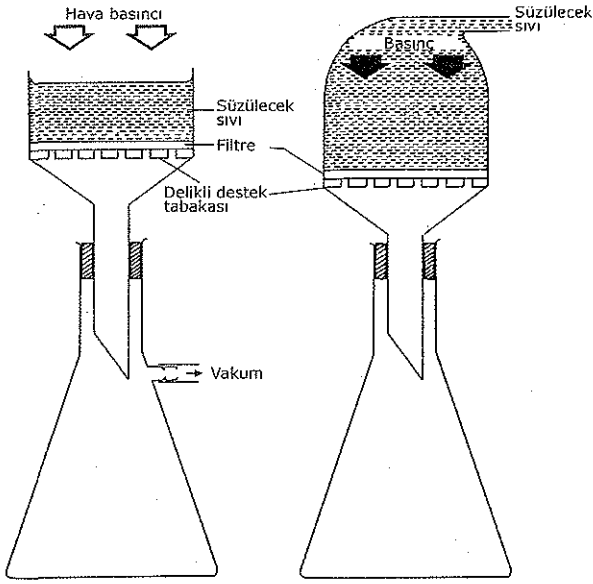
■ FİGEN TIRNAKSIZ

Süzme, akıcı bir sistemden, çözünmemiş parçaların/tanelerin ayrılması işlemidir. Bu işlem sırasında gözenekli yapıda olup, *filtre (filter veya filter medium)* olarak adlandırılan ve çözünmemiş parçaların tutulmasını veya ayrılmasını sağlayan bir malzeme kullanılır. Filtre, sıvı veya gaz olan akıcı ortamın geçişine izin verirken, tutulması istenen yapının geçişini engeller.

Filtre yüzeyinde veya filtre içinde tutulan parçalara kabaca *artık* denir. Yüzeydeki artık kütesine *filtre keki*, parçacıklarından ayrılmış akıcı karışım da *süzüntü (filtrate)* denir. Süzme, sadece filtre kekinin elde edilmesi amacıyla yapılıyorsa, bu işlem için *kek süzme (cake filtration)* ifadesi kullanılmaktadır. Berraklaştırma terimi ise % 1'den daha az oranda katı parçacık taşıyan ve sadece berrak süzüntü eldesi için yapılan süzme işlemi için kullanılır. Steril filtrasyon ifadesi fiziksel veya kimyasal olarak dayanıklı olmadığı için diğer yöntemlerle sterilize edilemeyen çözelti veya gazların sterilizasyonu amacıyla kullanılan süzme işlemi belirtir.

İmalatı sırasında hangi madde kullanılırsa kullanılsın, bir filtre boyutu ve şekli birbirinden farklı çok sayıda kanal ve gözenekten oluşur.

Sıvıların süzülmesi, Şekil 4.1'de şematik olarak gösterilen düzlemlerle yapılır. İşlem sırasında vakum veya basınç uygulanabilir.



Şekil 4.1 Süzme işleminin şematik gösterimi¹

1842 yılında Poiseuille, basınç farkıyla herhangi bir sıvının kapillerden geçişini 4.1 eşitliği (*Poiseuille eşitliği*) ile açıklamıştır².

$$V = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 L \eta} \quad (4.1)$$

Bu eşitlikte V, sıvının akış hızını (cm/dak); r, kapillerin yarıçapını (cm); L, kapillerin uzunluğunu (cm); η sıvının viskozitesini (cP) ve ΔP, sıvının kapillere giriş ve çıkışı arasındaki basınç farkını belirtir. Kapillerin yarıçapının sıvının akış hızı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Mesela, sıvının içinden geçtiği kapillerin çapının 1/8 oranında azaltılması ile aynı akış hızını elde edebilmek için uygulanması gereken basıncın yaklaşık 4000 kat artırılması gereklidir².

Kapiller çapının süzme hızına olan etkisi membran filtrelerde de açık olarak gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Poiseuille eşitliğine dayanılarak türetilmiş olan *Kozeny-Carman eşitliği*, herhangi bir süzme işleminde sıvının süzülme hızının, hangi parametrelere bağlı olduğunu belirten bir eşitliktir (4.2 eşitliği)².

$$V = \left[\frac{\epsilon^3}{kS^2(1-\epsilon)^2} \right] \frac{A\Delta P g}{\eta L} \quad (4.2)$$

Tablo 4.1 Sabit sıcaklıkta ve 200 kPa (=2 Bar) basınç altında suyun süzülme hızına, membran filtrenin yüzey alanı ile gözenek veya kılcal çapının etkisi³

Membran filtrenin çapı	Membran filtrenin gözenek çapı		
	0.8 µm	0.45 µm	0.2 µm
25 mm	0.7 L/dak.	0.2 L/dak.	0.1 L/dak.
47 mm	4 L/dak.	1 L/dak.	0.5 L/dak.
142 mm	32 L/dak.	12 L/dak.	3.5 L/dak.
293 mm	63 L/dak.	40 L/dak.	17 L/dak.

Bu eşitlikte A, filtrenin enine kesitinin alanı; ΔP, sıvının kapillere giriş ve çıkışı arasındaki basınç farkını; g, yer çekimi ivmesini; η, sıvının viskozitesini; L, filtredeki kapillerin uzunluğunu; S, filtrenin yüzey alanını; ε, filtrenin gözenekliliğini ve k değeri genellikle 3 ile 6 arasında olan sabit bir değeri belirtir.

Poiseuille ve Kozeny-Carman eşitliklerinin süzme işlemi için düşünülmesi durumunda, filtre içinde sıvının içinden geçeceği kapillerlerin eğri büğrülüğü dolayısıyla herbirinin uzunluğunun diğerinden farklı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca filtrenin boşluk hacminin tam olarak ölçülmesi de zordur. *Darcy Eşitliği* olarak bilinen eşitlik, bütün bunlar dikkate alınarak türetilmiş bir eşitliktir (4.3 eşitliği)¹:

$$V = \frac{K A \Delta P}{L \eta} \quad (4.3)$$

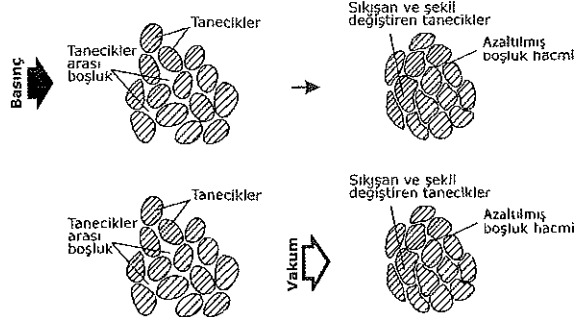
Bu eşitlikte filtrenin geçirgenlik sabiti olarak ifade edilen K değeri filtrenin ve filtre yüzeyinde birikmiş olan filtre kekinin fiziksel yapısına bağlıdır. L değeri ise, filtrenin kalınlığını göstermektedir. Sonuç olarak K ve L değerleri filtrenin süzme işlemine karşı gösterdiği direnci belirler. Berraklaştırma amaçlı süzmelerde, filtrenin kendisi oldukça büyük bir direnç gösterirken, kek süzme işleminde filtrenin gösterdiği direnç anlamlı olmamaktadır⁴.

Filtre yüzeyinde tutulacak olan parçaların büyük olması süzmeyi kolaylaştırır. Bunun nedeni filtre yüzeyinde gözenekli ve gevşek bir yapının oluşarak sıvının kolayca geçmesine izin verilmesidir. Buna karşılık küçük taneciklerin tutulacağı bir sıvının süzülmesi sırasında, filtre yüzeyinde gözenekliliği az bir tabaka oluşacağından, sıvı bu yapı içinden zor geçer ve süzme zorlaşır¹.

Süzmeyi hızlandırmak amacıyla eşitliklerde belirtilen ΔP değeri, süzülecek karışımın basınç altında filtreye gönderilmesi veya süzütünün toplanacağı kaba vakum uygulanması ile artırılabilir. Bu durum filtre yüzeyinde tutulacak olan tanecikler arasındaki gözenekliliğin azalarak geçirgenliğin (K) ve dolayısıyla süzme hızının azalmasına neden olabilir¹.

$$K = \frac{\epsilon}{5S^2(1-\epsilon)^2} \quad (4.4)$$

Bu eşitlikte filtre kekinin geçirgenliğinin (K), filtre yüzeyinde biriken tortunun gözenekliliğine (ϵ) ve tortuyu oluşturan parçacıkların spesifik yüzey alanına (S) bağlı olduğu görülmektedir. Süzme hızını artırmak amacıyla, basıncın veya vakumun şiddetinin artırılması, filtre yüzeyindeki tortuyu oluşturan taneciklerin arasındaki boşluğu, yani gözenekliliği (ϵ) azaltacaktır (Şekil 4.2). Bu nedenle gözeneklilik değerindeki küçük bir değişim, süzme hızı üzerinde anlamlı ölçüde etkili olur.



Şekil 4.2 Tortuyu oluşturan taneciklerin basınç veya vakum altındaki davranışları¹

Süzülecek sıvının viskozitesinin azaltılması da sıvının filtre içinden geçiş hızını artırır. Bu nedenle herhangi bir bozulmaya neden olmaması durumunda süzülecek karışımlar ısıtılabilir.

Süzme işlemi devam ederken filtre yüzeyinde zamanla taneciklerden oluşan bir tabaka birikecektir. Bu tabakanın kalınlığının artışı süzme hızını azaltır. Tabakanın kalınlığını azaltmak için filtrenin yüzey alanının artırılması gerekir. Süzme hızını artırmak amacıyla yüzey alanı daha geniş olan tek bir filtrenin kullanımı her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda ya paralel olarak birbirine bağlı olan küçük süzme birimleri ya da kartuş filtreler kullanılabilir.

Membran filtrelerde ise durum biraz daha farklıdır. Bu filtreler gözenekli olmaları nedeniyle büyük bir boşluk hacmine sahiptir. Filtredeki her bir gözenek bir kılcal gibi davranır. Dolayısıyla süzme hızını, süzülecek sıvı ile filtre maddesi arasındaki değme açısı ve sıvının yüzey gerilimi etkiler¹.

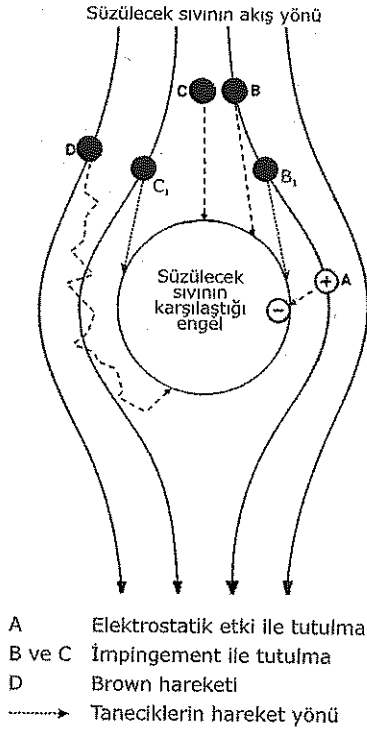
Süzme Mekanizması

Süzme sırasında parçacıklar değişik mekanizmalarla filtrelerde tutulurlar^{1,5}. Süzmenin ilk aşamalarında, filtrenin kendisi süzmeyi etkileyen en önemli etkidir. Zamanla filtre yüzeyinde ve/veya filtrenin içinde parçacıklar birikmeye başlayacağından, bunlar da süzmeğe karşı bir direnç oluştururlar. Süzme işlemi değişik mekanizmalarla gerçekleşir. Süzmenin hangi amaçla yapıldığına ve süzülecek karışımın özelliğine göre uygun bir filtrenin kullanılması gerekir.

Süzme mekanizmalarından birincisi, yüzeyde tutulma mekanizmasıdır. Filtrenin gözeneklerinin, tutulması istenen taneciklerden daha küçük olması durumunda, parçacıklar filtrenin yüzeyinde kalır. Bu mekanizma ile süzen filtreler kısa sürede tıkanır ve süzme hızları çok yavaşlar. Bu filtrelere *yüzeysel süzme yapan filtreler* denir. Bunlar özellikle, süzülecek sıvıdaki parçacıklara gereksinim var ise kullanılırlar. Bunun nedeni, karışım içindeki parçacıkların tümünün filtre yüzeyinde birikmesi ve oluşan bu filtre kekinin çok az bir kayıpla yüzeyden alınabilmesidir.

Bir diğer süzme mekanizması "impingement" olarak adlandırılan *çarpma ve çökme* mekanizmasıdır. Süzme işlemi sırasında süzülecek sıvı bir engelle karşılaştığında, sıvının akış yönünde bir miktar sapma meydana gelir. Bu sırada sıvı ile birlikte hareket eden bazı parçacıklar ağırlıkları nedeniyle sıvıyla aynı hızda hareket edemez ve karşılaştıkları bu engele çarparak burada kalırlar. Bu

parçacıklar ağırlıkları nedeniyle takıldıkları yüzeyden sıvı akışına rağmen ayrılmazlar. Diğer parçacıklar ise karşılaşacakları başka bir engelde tutulmak üzere yollarına devam ederler. Böylece filtre içinde önce büyük parçacıklar tutulmaya başlanır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Çarpma ve çökme mekanizması ile elektrostatik çekim kuvvetlerinin etkili olduğu süzme mekanizmasının şematik gösterimi^{1,5}

Elektrostatik çekim kuvvetleri parçacıkların filtreye tutulmalarını sağlayan diğer bir etkendir. Bu mekanizma ile, boyutu filtrenin gözeneginden daha az olan parçacıkların filtre tarafından tutulması sağlanır. Bunun

nedeni, parçacık ile filtrenin imal edildiği maddenin elektriksel olarak zıt yüklerde olmasıdır. Sonuçta parçacık filtreye hangi noktada değerse, o noktada tutulur (Şekil 4.3). Derinlemesine süzme yapan filtrelerin, gözenek boyutundan daha küçük parçacıkları tutabilmelerinin bir nedeni de budur. Bu mekanizma, havanın toz parçacıklarından temizlenmesi için süzülmesi sırasında kullanılan yöntemin esasını oluşturur.

Boyutu filtre gözeneginden az olan bir parçacığın filtre içinde elektrostatik bir çekim ile tutulmasında sadece zıt yükler etkili değildir. Süzülecek sıvının filtre içinden geçiş hızı, sıcaklık ve elektrolit varlığı bu tutulmayı etkilemektedir. Mesela sıcaklığın artması ile parçacığın hareketliliği (Brown hareketi) artar. Sonuçta gözenek veya kanal içinde sıvı ile beraber ilerleyen parçacığın, tutulmasını sağlayacak olan gözenek veya kanal duvarına çarpma olasılığı da artar. Ayrıca akış hızının azalması, parçacığın filtre ile etkileşme ve çekim kuvvetlerinin etkisi altına girmesini kolaylaştırır.

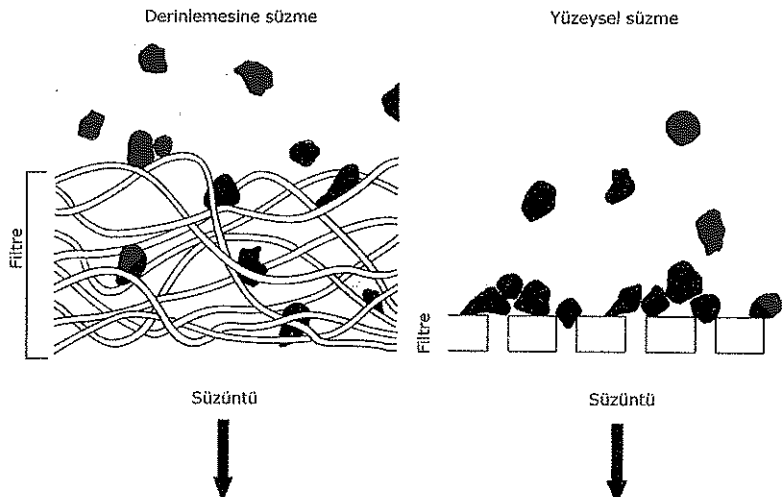
Filtre Çeşitleri

Filtreler genellikle,

- Yüzeysel süzme yapan filtreler,
- Derinlemesine süzme yapan filtreler,
- Membran filtreler

olmak üzere üç temel grupta incelenirler.

Yüzeysel süzme yapan filtreler: Parçacıkları sadece yüzeylerinde tutan filtrelerdir. Plastik veya metal tabakaların belli gözenek çapında delinmesi ile elde edilebilirler. Ayrıca selüloz, yün veya metal ipliklerin dokunması ile hazırlanmış bazı filtreler de bu gruba girer (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Yüzeysel ve derinlemesine süzme⁶

Derinlemesine süzme yapan filtreler: Kullanılan bazı filtreler kalın ve gözenekli bir yapıdadır. Bunlar süzme işlemi sırasında sıvının geçişine izin verirken, parçacıkları iç yapılarında tutarlar. Bu nedenle bunlar derinlemesine süzme yapan filtreler olarak adlandırılır. Cam veya metal iplikçiklerin ya da cam, metal veya seramik tozlarının, ya da bazı polimerlerin basınç altında sıkıştırılması sonucu elde edilirler (Şekil 4.4).

Dokunarak hazırlanan filtreler (filter cloth, woven filter), sentetik veya doğal ipliklerden imal edilmişlerdir. Bunlar yüzeysel süzme yapan filtrelerdir. Üretildikleri ham maddeye bağlı olarak herbir filtrenin dayanabileceği sıcaklık değeri, asite veya baza karşı gösterilen direnç ve üretim maliyeti değişmektedir. Dokuma filtreler için kullanılacak en ucuz iplik pamuk ipliği, en pahalı iplik ise teflon ipliklidir. Naylondan dokunarak imal edilmiş filtreler farmasötik kullanım için çok uygundur. Kekin kullanılacağı süzme işlemlerinde son derece düzgün bir yüzey oluşturan naylon filtrelerin molekülleri tutma özellikleri ihmal edilebilir düzeydedir. Hem pamuk hem de naylon dokuma filtreler otoklavda sterilize edilebilir. Teflondan dokunarak hazırlanmış filtreler ise, inert ve fiziksel olarak dayanıklı olmaları nedeniyle, çoğu sıvı için rahatlıkla kullanılabilir. Paslanmaz çelik iplerden dokunarak hazırlanmış filtreler ise dayanıklı, kolay temizlenen ve özellikle *kek süzme* için çok uygun filtrelerdir⁴.

Dokuma işlemi yapılmadan imal edilmiş filtreler (nonwoven filter) ise, *keçe filtreler*, *bonded filtreler* (*bonded fabrics*) ve *filtre kağıtları* olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Keçe filtreler lifli yapıdadır ve gözenek çapları bellidir. Düşük basınçta bile büyük bir süzme hızına sahiptirler. Doğal veya sentetik özellikte olabilen bu filtreler derinlemesine süzme yaparlar⁴. Bonded filtreler, dokumacılıkta kullanılan ipliklerin çözücü ve plastikleştirici maddelerle birbirine bağlanması sonucu elde edilirler. Değişik maddelerle etkileşmeleri nedeniyle, ilaç imalatında kullanımları çok sınırlıdır.

Selülozdan imal edilmiş filtre kağıtları hem yüzeysel, hem de derinlemesine süzme yapabilir. Bunlar eczacılıkta kaba süzme yapmak amacıyla kullanılır. Süzme işlemi sırasında elde edilen süzüntünün ilk birkaç mililitresi, filtre kağıdından gelen parçaların uzaklaştırılması için tekrar süzülecek sıvı içine aktarılır veya atılır.

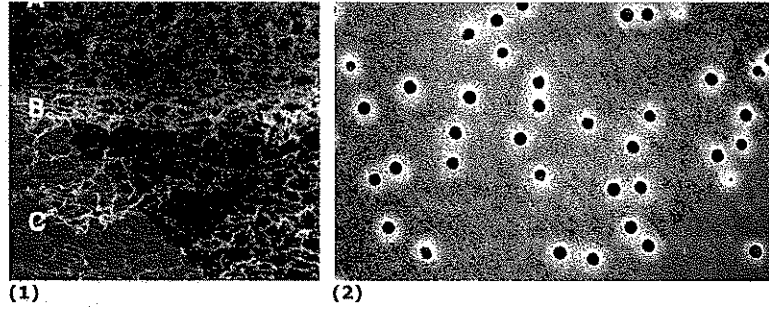
Gözenek çapları belli ve düşük maliyetli filtrelerdir. Genellikle beyaz renkli olup, yüzey alanının artırılması amacıyla kırıştırılmışlardır⁴.

Filtre yardımcıları: Bazı durumlarda filtre tarafından tutulacak parçacıkların doğrudan filtre yüzeyinde birikerek süzme hızını azaltmasını engellemek için filtre yardımcıları (filter aids) denen maddeler kullanılır. Bunlar filtre yüzeyinde gözenekli bir filtre keki tabakası oluşturarak, derinlemesine süzme yapan filtrelerde olduğu gibi parçacıkları içlerinde tutarlar. Süzüntüdeki herhangi bir molekülü tutma veya kimyasal etkileşme gibi istenmeyen bir duruma neden olmazlar. Bu amaçla saf silika, perlit (alüminyum silikat), bentonit, değişik killer, magnezyum karbonat, talk, selüloz ve karbon tozu kullanılır. Selüloz, süzülecek karışımın silika ile bir geçimsizliği varsa tercih edilir. Karbon sadece kuvvetli alkali çözeltilerin süzülmesinde önerilmektedir. Talk ve saf SiO₂, kil veya kömürün aksine molekülleri adsorb- layıcı özellikte değildir. Bu nedenle en fazla kullanılan filtre yardımcılarıdır. Killer, sulu ortamda şişmeleri nedeniyle, sadece sabit yağların süzülmesinde kullanılır. Filtre yardımcılarının inert olması ve süzülecek karışımın çözünmemesi gerekir. Ayrıca bu maddelerin toz taneciklerinin basınç veya vakum altında şekil değiştirmemesi, basılmaması, yani süzme sırasında gözeneksiz bir tabaka oluşturmaması ve girintili çıkıntılı olması gerekir. Toz tanecikleri 3 µm ile 6 µm arasında olanlar düşük akış hızı sağlarken, 20 µm ile 40 µm arasında olanlar yüksek akış hızı sağlar^{2,4}.

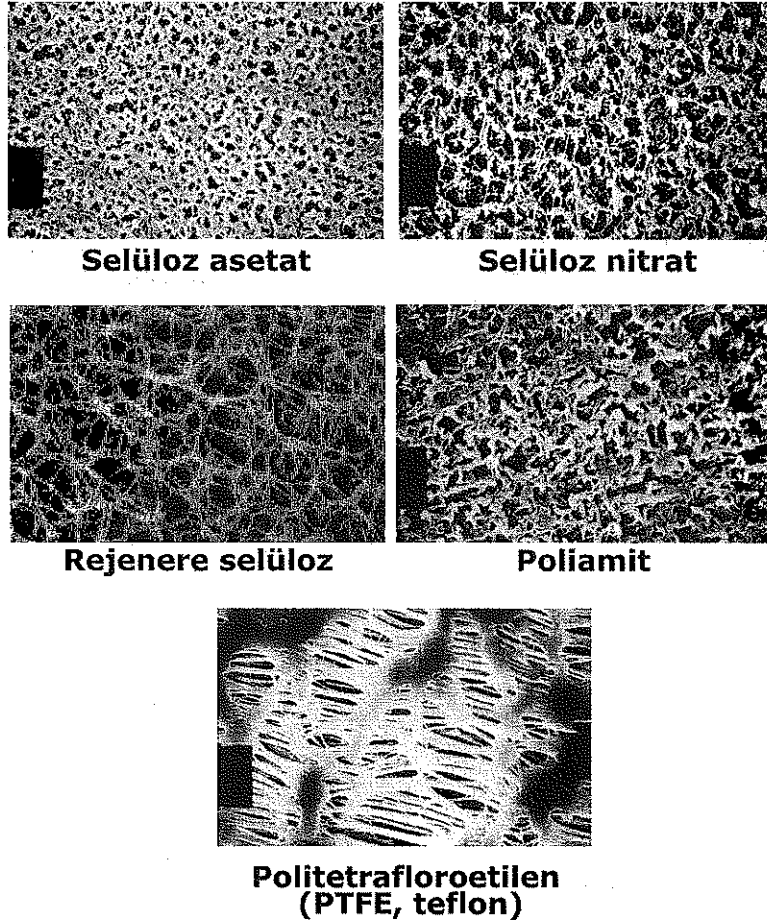
Filtre yardımcılarının süzme işleminde kullanılabilmesi için bu maddelerin önce sıvı ortamda seyreltik süspansiyonları hazırlanır ve bu karışım toz tanelerini geçirmeyecek bir filtreden süzülür. Bu işlem sırasında toz tanecikleri filtrenin üstünde kalırken, sıvı kısım kolayca süzülürerek akar. Uygulanan bu işlem, istenen kalınlıkta filtre keki oluşana kadar birkaç defa tekrarlanır. Bu tip filtre keki kullanılarak yapılan süzmede amaç sıvının berraklaştırılmasıdır.

Membran filtreler: Eczacılık alanında çok önemli bir yere sahip olan membran filtreler:

- İlaç üretimi sırasında filtre kullanılması gereken her aşamada,
- Başka bir yöntemle sterilize edilemeyen sıvıların süzme ile sterilize edilmesi işleminde, havanın veya bazı gazların sterilize edilmesinde,



Şekil 4.5 1: Sünger görünümündeki membran filtrenin elektron mikroskopunda 2500 kez büyütülmüş görüntüsü (A, filtrenin yüzeyi; B, filtre enine kesildiğinde oluşan kenar; C, filtrenin enine kesiti)³ 2; Nükleer tip membran filtrenin 10.000 kez büyütülmüş görüntüsü⁶



Şekil 4.6 Değişik polimerlerden imal edilmiş bazı filtrelerin yüzeyel görüntüleri³

- Bazı analizlerde kullanılacak olan tampon, reaktif veya örnek sıvıların süzülmesi işleminde,
- Mikrobiyolojik ve radyokimyasal çalışmalarda kullanılır. Geniş bir kullanım alanına sahip olmaları nedeniyle, bu filtrelerle ilgili ayrıntılı bilgi verilecektir.

Membran filtreler ince (50-200 µm), esnek ve gözenekli yapıda olup selüloz esterleri (selüloz asetat veya nitrat), poliamit, poliester, polivinil klorür, poliviniliden

diflorür, nylon, polikarbonat, polipropilenpolisülfon veya teflon (politetrafloroetilen, PTFE) gibi değişik polimerler kullanılarak imal edilmiş filtrelerdir. Enine kesitlerinin elektron mikroskopundaki görüntüleri genellikle süngere benzer ve yüzeyel görüntüleri imal edildikleri maddeye veya polimere bağlı olarak farklılık gösterir (Şekil 4.5 ve 4.6).

Membran filtreler bazı özelliklere sahiptir^{2-4,6,7,10}. Bunlar:

- Tipine göre değişmekle beraber bir membran filtrenin yaklaşık % 60-80'i hava ile dolu gözeneklerden oluşmaktadır. Bu filtreler son derece düzgün yüzeyli olarak görünürler. İnsan gözünün görme sınırı 40 µm olduğuna göre, filtrenin gözenekleri bu sınırın çok altındadır.
- Bu filtrelerle süzme ya basınç altında ya da vakum uygulanarak yapılır.
- Süzme işlemi sırasında süzüntüyü tutma özellikleri düşüktür, bu durum özellikle küçük hacimli süzme işlemlerinde çok önemli olmaktadır.
- İçinde herhangi bir etkin madde bulunan bir çözeltinin süzülmesi sırasında bu maddenin membran filtrelere adsorbsiyon olasılığı çok azdır.
- Çok büyük bir kısmının sterilizasyonu mümkündür. Steril süzme amacıyla kullanıldıklarında yapılarında bakteri üreme olasılığı çok azdır.
- Süzme işlemi sırasında süzüntüye genellikle kendilerinden herhangi bir yapı veya molekül vermezler. Ancak üretimleri sırasında kullanılan bazı maddelerin süzüntüye geçebileceği akılda tutulmalıdır. Bu katkı maddelerinin kullanım oranı, membran filtrenin türü ve üretim yöntemine göre değişir ve filtre ağırlığının en fazla % 15'i kadardır. Dolayısıyla bu durum önemli olmayabilir.
- Bazı özel durumlar için (doku kültürü çalışmaları veya çok küçük hacimli sıvıların süzülmesi gibi) özel membran filtrelerin (nükleer membran filtre) kullanılması gerekir.

Tablo 4.2 Sterilizasyon amacıyla kullanılan membran filtrelerin (0.2 µm) bazı özellikleri¹⁰

Filtre tipi	Süzülebilen karışımlar	Süzülmesinden kaçınılması gereken sıvılar
Hidrofilik özellikte olanlar		
Selüloz asetat	Sulu çözeltiler	Benzil alkol, etanol, propilen glikol, dimetilformamit
Selüloz asetat/nitrat	Sulu çözeltiler	Benzil alkol, etanol, propilen glikol, dimetilformamit
Rejenere selüloz	Sulu çözeltiler ve eczacılıkta kullanılan çözücüler	Dayanıkl
Akrilik ko-polimer (nylonlu)	Sulu çözeltiler alkoller, Glikoller	Dimetilformamit
Nylon 66 (poliamit)	Sulu çözeltiler ve eczacılıkta kullanılan çözücüler	Dayanıkl
Polikarbonat	Sulu çözeltiler	Benzil alkol ve dimetilformamit
Polisülfon	Sulu çözeltiler	Benzil alkol ve dimetilformamit
Poliviniliden diflorür	% 35'e kadar organik çözücü içeren sulu çözeltiler	Aseton ve dimetilformamit
Hidrofobik özellikte olanlar		
Polietilen veya polipropilen Politetrafloroetilen (Teflon)	Hava, su içermeyen çözücüler, filtre önce metanolla ıslatılırsa sulu çözeltiler	Dayanıkl
Poliviniliden diflorür	Hava, su içermeyen çözücüler, filtre önce metanolla ıslatılırsa sulu çözeltiler	Aseton ve dimetilformamit

- Membran filtreler, özellikle büyük hacimli veya tutulması gereken parçacık miktarı fazla olan karışımların süzülmesinde kolayca tıkanabilirler. Maliyeti artıran bu durumu engellemek için, membran filtrenin önünde kullanılan ve filtreyi kolayca tıkayacak kaba parçacıkların tutulmasını sağlayan uygun özellikli önfiltrelerin kullanılması gerekir.
- Membran filtreler çok ince olmalarına rağmen, hem yüzeysel, hem de derinlemesine süzme yaparlar. Süzülecek karışım içinde tutulması gereken yapıları hem yüzeylerinde, hem de gözenek veya kılcallarının içinde tutma özelliğine sahiptirler.
- Bütün membran filtreler çelik, teflon, polikarbonat veya polipropilenden imal edilmiş özel tutucular içinde kullanılırlar. Bazıları ise kartuş şeklinde hazırlanmıştır.
- Membran filtreler farklı gözenek çapına, farklı % gözeneklilik oranına ve farklı kimyasal geçimliliğe sahiptirler. Süzme işlemine geçmeden önce süzülecek sıvının çözücüsü ile kimyasal uyumlu olan maddeden imal edilmiş membran filtrenin seçilmesi gerekir (Tablo 4.2). Özellikle asit, baz veya organik çözücüler taşıyan karışımların süzülmesinde bu konu çok önemli olmaktadır. Mesela kloroform içeren bir karışımın veya 1 N NaOH çözeltisinin süzülmesinde selüloz asetatın imal edilmiş bir membran filtrenin kullanılmaması gerekir. Teflondan imal edilmiş membran filtrelerin ise, kimyasal uyumu çok iyidir⁴.

Membran filtrelerin gözenek çapları çok küçük olmakla birlikte, boşluk oranları çok yüksek olduğu için, süzme hızları buna bağlı olarak yüksektir. Bu filtrelerin sahip olacakları en düşük gözenek çapı 0.1 µm dir. Bu, çapı 0.1 µm den büyük olan her parçacığın tutulabileceği anlamına gelir³. Tutulması gereken parçacığın boyutuna bağlı olarak uygun gözenek çapına sahip membran filtre seçilmelidir (Tablo 4.3).

Membran filtre imalatı: Membran filtrelerin imalatı genellikle gliserin veya etilen glikol gibi hidrofilik madde içeren uygun bir çözücü karışımında filtre hammaddesinin çözünmesi daha sonra bu karışımın hareketli bir yatak üzerine belli bir kalınlık oluşturacak şekilde yayılması ve çözücünün uzaklaştırılarak geriye matris özelliğinde gözenekli ve kılcal bir yapının kalması şeklinde

olmaktadır. Çözücü karışım içinde hidrofilik madde kullanılmasının nedeni, matrisin gözenekli bir yapıda olmasını sağlamaktır. Sıcaklık ve nem oranının denetlenmesi sonucu çözücünün belli bir hızda buharlaşması ile matris yapının oluşması sağlanır. Gözenekli yapı oluştuktan sonra ve son kurutma işleminden önce, filtre su ile yıkanarak içinde hapsedilmiş hidrofilik madde uzaklaştırılır. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra ise gözenekler sadece hava ile dolu hale gelir^{5,6}.

Tablo 4.3 Membran filtrelerin gözenek çapına bağlı olarak tutabilecekleri parçacık türü⁴

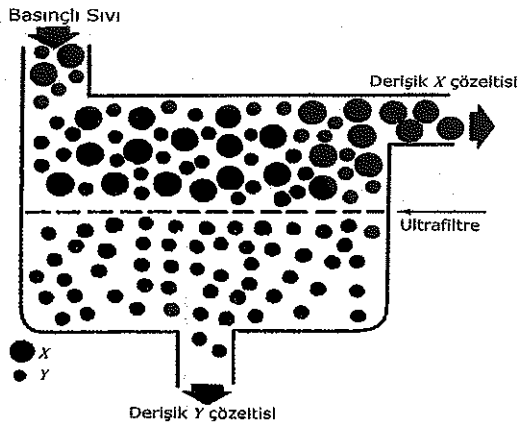
Gözenek çapı	Tutulacak parçacık tipi
0.2 (0.22) µm	bütün bakteriler
0.45 µm	bütün koliform grubu bakteriler
0.8 µm	havadan gelen tüm parçacıklar
1.2 µm	canlı olmayan tüm parçacıklar
5 µm	insan organizmasındaki tüm hücreler

Çok kullanılan bu imalat yönteminden başka nükleer tip membran filtrelerin üretildiği diğer bir yöntemde ise, polikarbonat veya poliesterden oluşmuş 5-10 µm kalınlığındaki filmler nükleer reaktör içinde yüklü parçacık akımında bırakılır⁵. Daha sonra bu film asit banyosunda yıkanarak silindirik gözeneklerin oluşması sağlanır. Gözenek yoğunluğu ve boyutu, filmin reaktör içinde bekletilme süresine ve asitle yıkama işlemine göre değişmektedir.

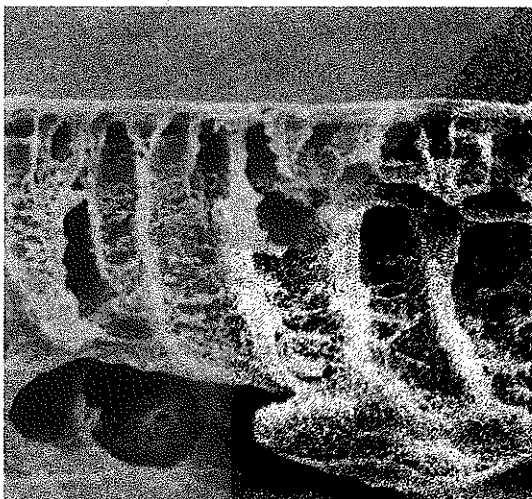
PTFE'den imal edilen membran filtreler ise, çekme ve uzatma yöntemi ile hazırlanır. Bu filtrelerin bir yüzü polietilen veya polipropilen ile desteklenmiştir. Membran filtreler ya disk şeklinde, ya da pliselenmiş/akordeon şeklinde katlanmış olarak imal edilirler¹⁰. Üretici firmalar tarafından, bildirildiği şekilde katlanarak üretilmiş membran filtrelerin plastik veya çelikten imal edilmiş bir silindir içine yerleştirilip, kapalı bir birim haline getirilmesi ile elde edilen filtrelere *Kartuş Filtre* denilmektedir.

Ultrafiltrer: Bazı durumlarda gözenek çapı 0.1 µm den daha az olan bir filtre gerekebilir. Bu durumda filtrenin süzmeye karşı göstereceği büyük direnci düşürmek için filtrenin kalınlığı azaltılır (0.1 µm'ye kadar). Bun-

ların gözenek çapları 0.001-0.1 μm arasındadır. Bu tip membran filtreler *ultrafiltre* denmektedir. Ultrafiltreler, süzmede etkili olmayan, ancak filtrenin fiziksel direncini artıran destek tabakası ile birlikte imal edilirler. Bu filtreler çözünmüş molekülleri ayırırlar ve gözenek çapları ile değil, tutabildikleri molekülün ağırlığı (Dalton) ile tanımlanırlar. Proteinler, peptitler ve enzimler bu filtreler yardımıyla daha derişik duruma getirilir ve ortamda bulunan elektrolit yapısındaki moleküllerden kurtarılabilirler (Şekil 4.7). Ayrıca bu filtreler kullanılarak su veya parenteral çözeltilerin pirojensiz duruma getirilmesi mümkündür. Ultrafiltrenin kullanıldığı ters-osmos yöntemi ile su, elektrolit moleküllerinden kurtararak saflaştırılabilir². Bir ultrafiltrenin enine kesiti Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi yüzeyde son derece ince bir bölge ve bunun altında daha kaba görünümlü bir bölge bulunmaktadır. Bu filtreler selüloz maddelerden veya polisülfondan imal edilmektedirler^{3,7}.



Şekil 4.7 Ultrafiltrasyon işleminin şematik gösterimi⁴



Şekil 4.8 Bir ultrafiltrenin enine kesiti (x8800)⁷

Havanın veya bazı gazların süzülerek sterilizasyonu için PTFE'den imal edilmiş hidrofobik membran filtreler kullanılır. Bunlar ısıya dayanıklı ve tekrar tekrar otoklavlanabilen filtrelerdir. Gözenek çapları 0.2 μm olup, hem yüzeysel süzme, hem de elektrostatik çekim kuvvetlerinin etkisiyle, bundan daha küçük olan parçacıkları tutarak derinlemesine süzme yaparlar. Bu filtreler önce etanol gibi küçük molekül ağırlıklı bir alkol ile ıslatıldıktan sonra sulu çözeltilerin süzülmesinde de kullanılabilir.

Membran filtrelerde yapılan bazı temel denetimler

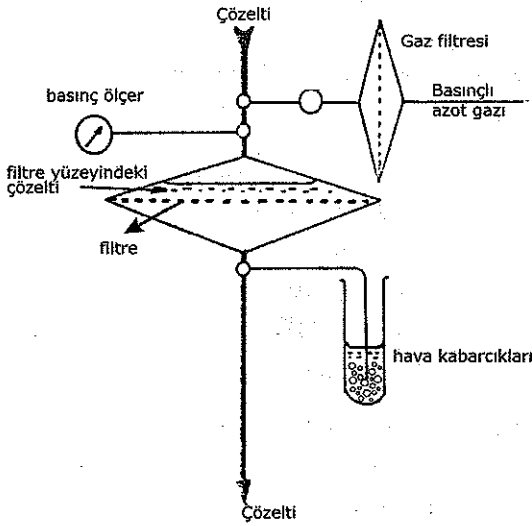
Sterilizasyon amacıyla kullanılan filtrelerin 0.2 μm boyutundan daha büyük parçacıkları tutup tutamadığının denetimi için, boyutu 0.3 μm olan *Pseudomonas diminuta* kullanılır¹¹. Bu denetim, sadece gözenek çapı hakkında bilgi verir, kullanılan filtrenin bütünlüğünün bozulup bozulmadığı hakkında tam bir bilgi vermez.

Özellikle süzme ile sterilizasyon sırasında kullanılacak membran filtrenin çatlak veya yırtık içermemesi, yani bütünlüğünün bozulmamış olması, ürünün steril olması için "olmazsa olmaz" bir koşuldur. Bu nedenle süzme öncesi ve sonrası kullanılan filtrenin bütünlük denetiminin yapılması şarttır. Süzme öncesi yapılan bu denetimler sorunu başta saptayarak zaman, emek ve para kaybını önler. Süzme sonrasında ise en azından süzme işleminden kaynaklanan bir sorunun yaşanmadığını gösterir. Bu denetleme genellikle *kabarcık noktası testi* (*bubble point test*) uygulanarak yapılmaktadır¹⁰.

Bu denetime göre, sağlam bir membran filtrenin yapısındaki gözenek ve kılcallarda tutulmuş olan sıvının dışarı atılması için, belli bir gaz basıncı gerekmektedir. Bu basınç değeri her bir filtre için üretici firma tarafından saptanıp belgelenir. Filtrenin bütünlüğünde bir bozulma olduğunda, gözenek çapında bir artış olacağından sıvının uzaklaştırılması için daha az bir basınç gerekecektir.

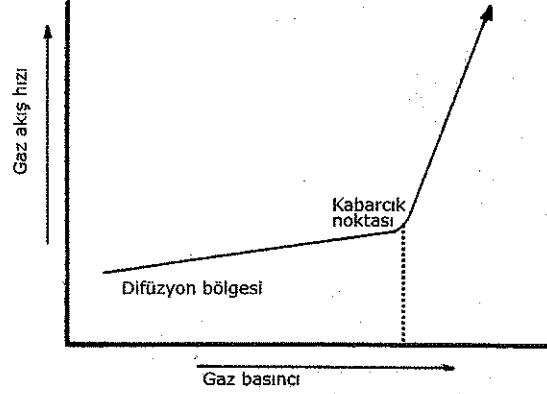
Bu denetim için önce membran filtre uygun bir sıvı ile ıslatılır. Islatma amacıyla hidrofilik filtreler için su, hidrofobik filtreler için metanol veya isopropil alkol kullanılır⁶. Daha sonra filtreye basınçlı gaz gönderilerek filtrenin diğer tarafından gazın çıkıp hava kabarcıkları oluşturması sağlanır (Şekil 4.9). Böylece kabarcıkların oluştuğu en düşük basınç saptanmış olur. Bu basınca

kabarcık noktası basıncı denir. Membran filtrelerin gözenek çapları büyüdükçe kabarcık noktasını gösteren basınç değerleri azalır. Mesela 1.2 µm gözenek çapına sahip bir membran filtrenin kabarcık noktasının 0.84 kg/cm² olduğu, 0.45 µm gözenek çapına sahip diğer bir membran filtre için bu değer 2.32 kg/cm² olduğu ve 0.22 µm gözenek çapına sahip membran filtre için ise 3.87 kg/cm² olduğu bildirilmiştir⁷.



Şekil 4.9 Kabarcık testinin şematik gösterimi⁵

Membran filtre üreten firmalar ürettikleri her bir membran filtre çeşidi için kabarcık noktası basıncını tespit ederler. Bu amaçla Şekil 4.10'da görüldüğü gibi basıncın artışına bağlı olarak gönderilen gazın akış hızının nasıl değiştiği incelenir. Sağlam bir membran filtre için bu grafikte bir kırılma noktası vardır. Birinci aşamadaki basınçlarda (difüzyon bölgesi), gönderilen gazın basıncı o kadar düşüktür ki, gaz filtredeki gözenekleri doldurmuş sıvı içinde çözünerek kanallar içinde sıvıyla beraber hareket eder ve filtreyi sıvı içinde terk eder. Bu durumda filtrenin diğer tarafında herhangi bir kabarcık oluşmaz. Kırılma noktası olarak gözlenen basınçta (kabarcık noktası basıncı) ise, gönderilen gaz gözeneklerdeki/kanallardaki sıvıyı önüne katarak filtre dışına doğru iter ve kabarcık oluşumuna neden olur. Bu basınç değeri filtre üreticisi tarafından kullanılacak olan kabarcık noktası basıncıdır. Steril filtrasyondan önce ve sonra filtre için bütünlük denetimi yapılırken, kabarcıkların oluştuğu basınç değeri ile filtre üreticisinin belirttiği basınç değeri aynı olmalıdır. Deneysel olarak gözlenen kabarcık noktası basıncının daha düşük olması membran filtrenin hasarlı olduğunu gösterir.



Şekil 4.10 Kabarcık noktası basıncının, basınç/gaz akış grafiğinden saptanması⁵

Kabarcık testinin esası 4.5 eşitliğine dayanmaktadır. Bu eşitlik, "d" çapındaki bir kılcalın içinde bulunan, yüzey gerilimi "y" ve kılcalın arasındaki değme açısı θ olan bir sıvının dışarı atılması için uygulanması gereken gaz basıncını verir. "K", kılcalın eğri bükürü olması nedeniyle kullanılan şekil düzeltme faktörüdür. İçindeki boşluk veya gözenekleri birer kılcal olarak düşünülen membran filtreler için "P" basıncı kabarcık noktası basıncıdır. Bu basınç, yapısında çok daha küçük çaplı gözenekleri de bulduran bir membran filtrenin en büyük çapa sahip kılcal veya boşluklarından ileri gelen basınçtır⁴⁻⁶.

$$P = \frac{4K\gamma\cos\theta}{d} \quad (4.5)$$

Burada konu edilen kabarcık denetimi, disk şeklindeki membran filtrelere uygulanabilir. Kartuş tipi membran filtrelerin kontrolü için, filtrenin oldukça büyük yüzey alanına sahip olması nedeniyle, su ile dolu gözenek ve kanalların içinde gazın veya havanın difüzyonunun ölçülmesi (*difüzyon testi*) en pratik yoldur. Üretici firmanın belirttiği basıncın uygulanması ile gaz veya hava filtrenin gözeneklerindeki sıvı içinde çözünür ve gözeneklerden geçer. Bu arada membrandan geçen havanın toplam hacmi veya uygulanan basınçtaki azalma ölçülür¹⁰. Havanın veya gazın sıvı içinde difüzlenebilmesi için genellikle, kabarcık basıncının % 80'i kadar bir basınç uygulanmaktadır. Filtreye gönderilen hava basıncı (p₁) ile filtre çıkışındaki hava basıncı (p₂) arasındaki farkın ölçülmesine dayanan denetimde 4.6 eşitliği kullanılır.

$$N = \frac{DHp}{L} (p_1 - p_2) \quad (4.6)$$

Burada N , gazın permeasyon hızı (mol/zaman); L , membran filtredeki sıvının kalınlığı; D , sıvı içinde gazın difüzyon katsayısı; H , gazın çözünürlük değişmezi ve ρ , membran filtrenin boşluk hacmidir. Membran filtredeki sıvının kalınlığı (L), filtre içindeki boşluğun tümünün sıvı ile dolması durumunda, membran filtrenin kalınlığına eşit olur. Hesap sonucunda kalınlığın artması demek, filtre içinde gözenek hacminin artmış olması demektir. Bu da membran filtrenin gözenek boyutunun artmış olduğunu gösterir.

Endüstride Kullanılan Filtreler ve Süzme Teknikleri

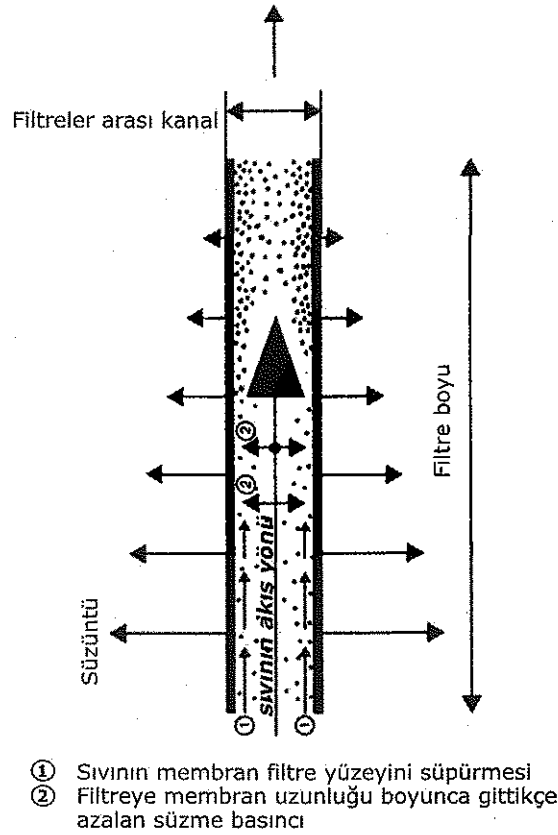
- **Santrifüj kuvveti yardımıyla süzme:** Bu süzme tekniği ile genellikle kristal yapıdaki taneciklerin sıvıdan kurtarılması sağlanır. Kütledeki nem oranı en fazla % 2'ye kadar inebilir. Bu teknikte oluşan filtre kekinin uygun bir sıvı ile birkaç defa yıkanması mümkündür¹.

Bu süzme sisteminde, çeperi delikli ve iç yüzü filtre ile kaplı olan bir kazan dönmeyi sağlayan bir motora bağlıdır. Kazana gönderilen süzülecek sıvı karışımı, motorun dönmesi sonucu oluşan santrifüj etki (merkezkaç etki) nedeni ile kazanın çeperine doğru itilir. Merkezkaç kuvveti sonucu sıvı kazan dışına çıkarken, kazanın iç yüzeyindeki filtrenin üzerine sıvıdan ayrılan tortu birikir. Bu teknikte santrifüjün oluşturduğu güç, yerçekiminin $N^2 \cdot D$ katı kadardır. Burada N değeri, kazanın bir saniyedeki dönme sayısını, D ise kazanın yarıçapını ifade etmektedir. Sanayide bu amaçla kullanılan süzme kazanlarının yarıçapı 2 metreye kadar çıkabilmekte ve saniyede 20 devir yapabilmektedir.

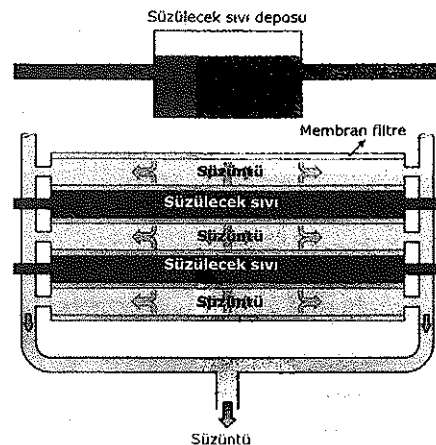
- **Çapraz akışın sağlandığı süzme (cross-flow microfiltration):** Bu süzme tekniğinde süzülecek sıvı filtreye dik olarak gönderilmez. Sıvı, aralarında çok dar boşluk bırakılarak birbirine paralel şekilde yerleştirilmiş filtrelerin arasına pompalanır (Şekil 4.11).

Bu dar alanda ilerlerken sıvının bir kısmı filtreden geçerek taneciklerinden kurtulur. Filtrenin gözenek boyutuna bağlı olarak süzülmemeyen sıvı ise tekrar süzme sistemine gönderilmek üzere depoya geri döner (Şekil 4.12). Bir süzme birimi çok sayıda membran filtre çiftinden oluşur. Süzülecek sıvı hacmine bağlı olarak bu birimler paralel olarak birbirine bağlanabilir. Böylece

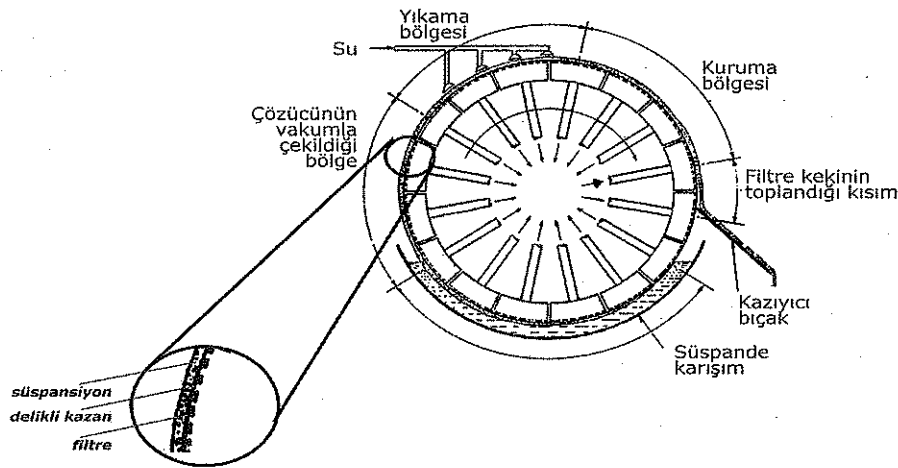
süzme alanı artırılmış ve süzme süresi kısaltılmış olur. Ayrıca sıvının iki membran filtre arasındaki dar alanda tek yönde sürekli olarak akışı, filtrelerin yüzeyinde parçacıkların birikmesini ve filtrelerin kısa zamanda tıkanmasını engeller. Bu teknikle fermentasyon ortamından antibiyotiklerin geri eldesi veya proteinlerin, herhangi bir hücre gurubunun veya virüs gibi yapıların sıvı içinde yoğunlaştırılması sağlanır¹.



Şekil 4.11 Çapraz akışın sağlandığı mikrosüzmenin şematik gösterimi³



Şekil 4.12 Süzme birimi³



Şekil 4.13 Vakumun uygulandığı dönen filtre sisteminin şematik gösterimi¹

- **Vakumun uygulandığı dönen filtre ile süzme:** Bu süzme tekniği, özellikle süspansiyon halinde bulunan bir karışımdan, vakum uygulanarak suyun süzülüp uzaklaştırılması esasına dayanır¹. Bu işlem sırasında Şekil 4.13'de şematik olarak gösterilen süzme sistemi kullanılır. Sistem kabaca içiçe geçmiş iki silindirden oluşmaktadır. Dıştaki silindir delikli olup, yüzeyi amaca uygun gözenek çapına sahip filtre ile kaplanmıştır. Suyu süzülecek olan süspansiyon, içindeki parçacıkların çökmemesi için sürekli karıştırılır ve bu karışım dış silindir ile temas halindedir. İçteki silindir ise, vakumun uygulandığı ve dairesel olarak dizilmiş bir dizi bölmeden oluşmaktadır. Her bir bölme merkezde birleşir. Aletin çalışmaya başlamasıyla süspansiyon, dış silindirin yüzeyindeki filtreye bulaşır. Bu arada iç silindiri oluşturan bölmelere vakum uygulanır ve filtreye bulaşmış süspansiyon tabakasındaki su emilerek iç tarafa geçer. Bu işlem gerçekleşirken, gerekiyorsa filtre üzerinde oluşmuş filtre keki su ile tekrar yıkanabilir ve su tekrar vakum yardımıyla çekilir. Vakum işlemine devam edilmesi sonucu filtre keki suyundan kurtularak kurur. Kuruyan tabakanın filtre yüzeyinden ayrılabilmesi için 'ok' ile işaretli bölmeden basınçlı hava gönderilir. Filtreden kısmen ayrılmış olan kek, kazıyıcı bıçak yardımıyla toplanır.

Bu sistemlerin çapı 2.5, yüksekliği ise 3.5 metreye ve süzme alanı 20 m²'ye kadar çıkabilir. Dolayısıyla bu filtrelerin büyük süzme kapasiteleri vardır. Otomatik ve sürekli çalıştıkları için insana ihtiyaç oldukça azdır. Silindirin dönme hızı değiştirilerek, oluşan filtre keki-

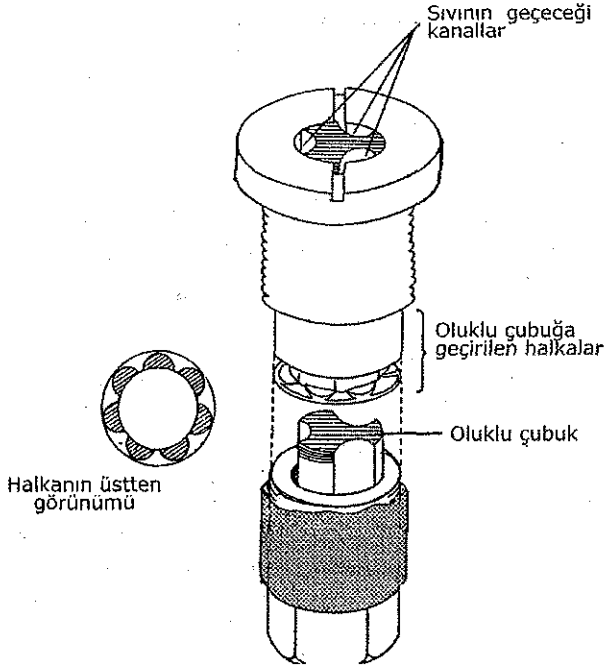
nin kalınlığı ayarlanabilir. Oluşan filtre keki sıkı bir yapı gösteriyorsa, kurumanın hızlı olması için filtre yüzeyine bulaşan süspansiyonun kalınlığının 5 mm'den az olması sağlanmalıdır. Buna karşılık oluşacak filtre keki, gevşek bir yapıdaysa bu durumda kalınlık 100 mm veya daha fazla olabilir.

Vakum uygulanabilen dönen filtreler çok sayıda parçadan oluşan karmaşık ve pahalı sistemlerdir. Suyun vakumla çekilmesi nedeniyle oluşan filtre keki çatlayabilir ve sonuçta kekin yıkanması ve kurutulması işlemlerinden istenen düzeyde verim alınmaz. Vakumla toplanan süzütünün düşük basınç altında kaynamasını engellemek için, oluşan basınç farkının en fazla 1 bar olması gerekir. Bu sistemler % 15 ile % 30 arasında katı parçacık içeren karışımların süzülmesi sonucu sıvı kısımlarından kurtarılması için çok uygun sistemlerdir.

- **Kenardan süzme tekniği (edge filters):** Süzmenin kenarlardan gerçekleştiği bu teknikte kullanılan filtre, özel tasarlanmış tabakaların uygun şekilde yerleştirilmeleri ile elde edilir. Bu amaçla *metafiltre* denen sistemler kullanılır¹.

Metafiltre en basit şekliyle oluklu bir çubuğa takılmış ve özel şekilde tasarlanmış metal halkalardan meydana gelmiştir. Genellikle bu halkalar yaklaşık 0.8 mm kalınlığında paslanmaz çelikten yapılmış olup, iç çapı 15 mm ve dış çapı ise 22 mm'dir. Halkaların üstten görünüşü Şekil 4.14'de gösterildiği gibidir. Herbir halka yarım daire şeklindeki birkaç çıkıntıdan oluşmaktadır. Bu halkalar oluklu çubuğa uygun şekilde vidalanır ve

250'µm den başlayıp, 25 µm'ye kadar gittikçe incelen kanalcıklar oluşur. Böyle bir sistemde süzme yapabilmek için süzülecek sıvıya üstten basınç veya alttan vakum uygulanması gerekir.



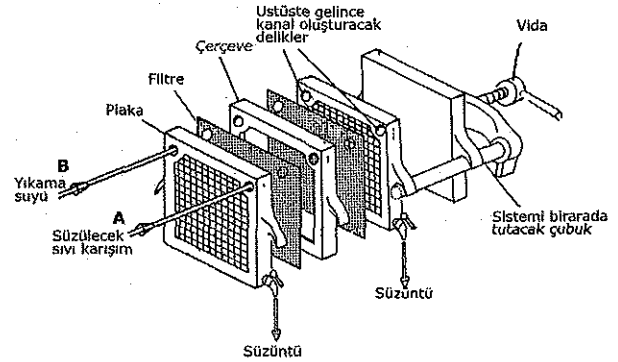
Şekil 4.14 Metafiltreyi oluşturan parçaların yerleşimi ve görünümü¹

Bu filtreler genellikle kaba parçacıkların süzülmesi amacıyla kullanılır. Yüksek basınçlarda çalışabilmeleri, herhangi bir filtreye gereksinim duymamaları ve sistemin amaca uygun, mesela aşınmaya dayanıklı bir maddeden yapılabilmesi gibi, iyi özellikleri bulunmaktadır.

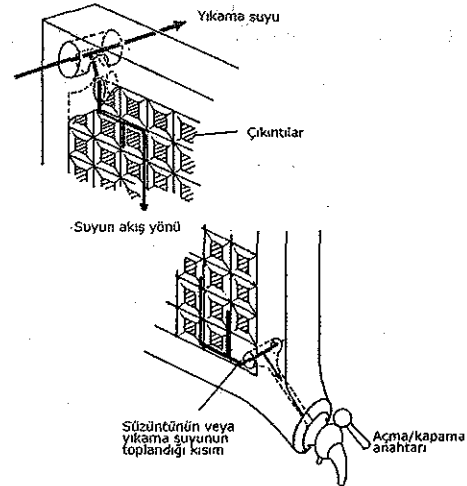
Metafiltrelerin yüzey alanlarının az olması, tutabilecekleri parçacık miktarının az olmasına neden olur. Bu nedenle genellikle berraklaştırma amacıyla kullanılırlar. Ayrıca 15 bara kadar çıkan basınçlarda çalışabilmeleri nedeniyle viskoz sıvıların süzülmesi için uygun sistemlerdir.

- *Plakalar arasına sıkıştırılmış filtrelerin kullanıldığı süzme tekniği (Filter press, plate and frame filters):* Bu süzme tekniğinde kullanılan süzme sistemi iki plaka, iki filtre ve bir çerçeveden oluşan süzme birimlerinden oluşmaktadır.^{1,11} (Şekil 4.15). Plakalar ve çerçeve birer çubuk aracılığıyla birarada tutulur. Şekildeki vida sıkıştırıldığında plakalar, çerçeve ve filtreler dış plakalar arasında birbirlerine sıkıca temas ederler.

Yüzeyinde çivi başı biçiminde çıkıntılar bulunan plakalar filtrelere destek görevi görür (Şekil 4.16). Plaka ve çerçeveler sıkıştırıldıktan sonra bunların üst sağ ve sol köşelerindeki delikler üstüste gelecekleri için, ince birer kanal oluştururlar. "A" kanalından süzülecek karışım, "B" kanalından ise, sistemi yıkamak için su gönderilir.



Şekil 4.15 Plakalar arasına sıkıştırılmış filtrelerin kullanıldığı süzme sistemi^{1,11}



Şekil 4.16 Plakaların şematik gösterimi¹

Çerçevelerin içi boştur ve sisteme süzülecek sıvı gönderildiğinde sıvının boşalacağı tek bölge burasıdır. Bu durumda bir çerçeve iki filtre arasında bulunduğu için, süzülecek olan basınçlı sıvı doğrudan filtrelerle temas eder. Basıncın etkisiyle sıvı süzgeçlerden geçerken, parçacıklar filtrenin yüzeyinde tutularak, zamanla filtre kekini oluştururlar. Plakalarla temas eden ve parçacıklarından kurtarılmış süzüntü, plakaların yüzeyindeki çıkıntıların arasından aşağıya doğru akarak plakaların sağ alt köşesinde bulunan musluklardan toplanır.

Süzme işlemine genellikle düşük basınçta başlanır ve sabit bir süzme hızı elde edilene kadar basınç en fazla 20 bara kadar artırılır. Basıncın sabit tutulması, süzme hızının zamanla azalmasına ve en sonunda süzmenin durmasına neden olabilir. Bu durumda süzme sisteminin açılıp filtre kekinin uzaklaştırılması gerekir.

Bu süzme sistemi değişik boyutlarda olabilir. Kullanılan plakaların yüzey alanları 100 cm² ile 6 m² arasında olabilmektedir. Büyük sistemlerde naylon ve terilen'den imal edilmiş filtreler kullanılır. Plaka ve çerçevelerin imalatında ise, çelik, alüminyum, pirinç, sert kauçuk veya plastik kullanılabilir. Hangi madde kullanılmış olursa olsun, bunların yüzeyleri inert hale getirilmiş olmalıdır.

Bu sistemler kapladıkları yere göre oldukça büyük süzme alanına sahiptirler. Çerçevelerin kalınlığına ve birbirine seri olarak bağlanabilen süzme birimi sayısına göre süzme hacmi değişir. Süzgeçler kolayca yenilebilir. Süzme işlemi sırasında olası bir sızma hemen farkedilir ve sızıntı süzüntü ile karışmaz. Ayrıca viskoz ve ısıya dayanıklı sıvılar için ceketli ısıtıcı taşıyan tipleri de bulunmaktadır. Bu özelliklerine rağmen bu sistemlerle yapılan süzmenin maliyeti fazladır. Ayrıca etkili bir süzme yapılabilmesi için çerçevelerin tümüyle dolması gerekir. Verimli bir süzme yapılabilmesi süzülecek sıvıdaki katı parçacık oranının % 5 den fazla olmamasına bağlıdır.

Kaynaklar

1. Travers DN, "Filtration", The Science of Dosage Form Design, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, NewYork, 1988, s. 538-549.
2. Peck GE, "Separation", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Ed: AR Gennaro), Mack Pub. Comp. Pennsylvania, 2000, s. 669-680.
3. Sartorius Laboratory Filtration, Blothing, Microbiology, Protein Concentration and Separation, Pub.No: F-0001- e91121.
4. Chrai C, "Clarification and filtration", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed. (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Lea Febiger Philadelphia, 1986, s.146-168.
5. Groves MJ, "Filtration", Parenteral Technology Manual, (Ed: MJ Groves), Interpharm Press Inc. USA, 1989, s: 83-98.
6. Russel AD, Hugo WB, Ayliffe GAJ, "Filtration sterilization", Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization, (Ed: AD Russel, WB Hugo, GAJ Ayliffe), Blackwell Scientific Pub. London, 1982, s. 569-609.
7. Millipore Catalog and Purchasing Guide, Millipore Corporation Pub. No: MC083 DP-DP-75M-7/83, 1983.
8. Jornitz MM, "Filters and Filtration", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Marcel Dekker, 2nd Ed. Volume:2, 2002, s.1237-1249.
9. Hickey AJ, Ganderton D, "Unit Processes in Pharmacy-The Operations", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Marcel Dekker, 2nd Ed. Volume:3, 2002, s.672-677.
10. Avis KE, Akers MJ, "Sterilization", The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed. (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Lea & Febiger Philadelphia, 1986, s.619-638.
11. Lordi NG, "Aqueous solutions containing aromatic principles: Waters, syrups and juices", American Pharmacy, 7th Ed., (Ed: LW Dittert), Lippincott Comp. Philadelphia, 1974, s.65-88.