

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yayın No:82

ÇOK FAZLI SİSTEMLER II

SÜSPANSİYON VE EMÜLSİYON TEKNOLOJİSİ

Nurşin Gönül

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Eczacılık Teknolojisi Bölümü

Ankara • 2000

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
YAYINLARI NO: 82

ÇOK FAZLI SİSTEMLER II

SÜSPANSİYON ve EMÜLSİYON TEKNOLOJİSİ

Doç. Dr. Nurşin Gönül

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Eczacılık Teknolojisi Bölümü

Ankara – 2000

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1. ÇOK FAZLI SİSTEMLER	1
1.1. Dispers Sistemler	1
1.2. Faz Kuralı	5
1.3. Faz Diyagramları	7
1.4. Moleküller Arasındaki Bağlayıcı Kuvvetler	11
1.5. Yüzey ve Yüzeylearası Olaylar	15
BÖLÜM 2: SÜSPANSİYONLAR	22
2.1. Tanımı	22
2.2. Süspansiyon İlaç Şeklinin Avantajları	22
2.3. Sınıflandırılmaları	24
2.4. Süspansiyon Formülasyonunda İstenen Özellikler	29
2.5. Asılı (Süsponde) Partiküllerin Yüzeylearası Özellikleri	30
2.6. Süspansiyonlarda Çökme	35
2.7. Partikül Büyüklüğü Tayini	37
2.8. Sedimentasyon Parametreleri	37
2.9. Süspansiyonların Formülasyonu	39
2.10. Reolojik Görüşler	47
2.10. Süspansiyonların Hazırlanması	48
2.12. Süspansiyonlarda Kristal Büyümesi	53
2.13. Süspansiyonların Kinetiği	57
BÖLÜM 3. EMÜLSİYONLAR	59
3.1. Tanımı	59
3.2. Emülsiyonların Tipi	59
3.3. Emülsiyon İlaç Şeklinin Avantajları	62
3.4. Emülsiyonların Özellikleri	63
3.5. Emülsiyonların Hazırlanması	65
3.6. Emülsiyonların Formülasyonu	69
3.7. Emülsiyon Oluşum Kuramları (Teorileri)	80
3.8. Emülsiyonların Stabilitesi	84
3.9. Emülsiyonların Reolojisi	87
KAYNAKLAR	89

ÖNSÖZ

Bu kitap, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde, Eczacılık Teknolojisi Bölümü'nün lisansüstü ders programında yer alan "Çok Fazlı Sistemler II" (Süspansiyon ve Emülsiyon Teknolojisi) başlıklı dersin temel konularını kapsamaktadır.

Çeşitli bilimsel kaynaklardan derlenen ve sözkonusu konulara ilişkin bazı niteliğinde bilgilerin yer aldığı bu kitap ile lisansüstü öğrencilerinin belli bir düzeyde bilgilendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca lisans öğrencileri için de bir kaynak olabilecektir.

Farmasötik Teknoloji alanında çalışanların yararlanabileceği Türkçe kaynak sayısının yetersiz oluşu, bilgilere ulaşmada güçlük yaratmaktadır. Bu yönden küçük bir katkı olabileceğini umuyorum. Gerçekleşirse sevinç duyacağım.

Kitabın ortaya çıkmasında değerli katkıları ile destek verenlere teşekkür ederim.

Ankara, 2000

Nurşin Gönül

BÖLÜM 1. ÇOK FAZLI SİSTEMLER¹⁻⁴

1.1. Dispers Sistemler

Faz: Bir sistemin, diğer kısımlarından sınırlayıcı yüzeylerle ayrılmış olan, homojen, fiziksel olarak belirgin bir bölümüdür.

Çok fazlı sistemler ise birden fazla faz içeren sistemlerdir.

Örneğin, su ve su buharı içeren bir sistem “2 fazlı”; su, su buharı ve buz içeren bir sistem ise “3 fazlı” bir sistemdir.

En az iki ayrı maddenin karışmasından oluşan sistemlere *dispers sistemler* adı verilir. Bu iki maddeden biri, diğeri içinde dağılmış haldedir. Bu dağılan kısma *dispers faz*, içinde dağıldığı ortama da diğer bir deyişle dağıldığı ortama da diğer bir deyişle dağılma ortamına da *dispersiyon ortamı* denir.

Gerçek çözeltiler: Ortamda dağılmış maddenin partikülleri atom ya da molekül büyüklüğünde olabileceği gibi mm ile ifade edilebilecek büyüklükte de olabilirler. Dispers faz partikülleri, moleküler büyüklükte ve homojen (tektür) ise böyle karışımlara *gerçek çözeltiler* denir. Bunlarda partikül büyüklüğü ortalama çapları 1 mm'den küçüktür. Makromoleküler olan polimerler, proteinler ve polisakkaritler bu ortalamaya girmezler.

Gerçek çözeltiler, Raoult yasasına uyarlar. Raoult Yasası aşağıdaki eşitlik ile verilir.

$$P_i = X_i \cdot P_i^{\circ}$$

Raoult yasasına göre, bir komponentin, belirli bir sıcaklıktaki bir sıvı karışım içindeki kısmi basıncı (P_i), komponentin saf halde olduğundaki buhar basıncı (P_i°) ile, çözeltideki mol fraksiyonu (X_i) çarpımına eşittir. İki komponentten oluşan ikili bir çözeltide, her iki komponent bütün karışım oranlarında Raoult yasasına uyarsa, karışım gerçek bir çözeltidir.

Homojen (Tektür): Birbiri ile her tarafta aynı oranda karışmış ya da çözülmüş ya da dağılmış iki veya daha çok maddenin bir aradaki durumudur.

Gaz/sıvı ,sıvı/sıvı, katı/sıvı, gaz/katı ve katı/katı içlerinde homojen karışım yapabilirler. Birbiri ile her tarafta aynı oranda karışma, çözünme ya da dağılma bulunmayan sistemler ise heterojen karışımlar olarak bilinir.

Dispers sistemler homojen görünümlü heterojen sistemlerdir .

Farmasötik yönden en önemlileri:

Sıvı / Gaz

Sıvı / Sıvı

Katı / Sıvı

karışımlarıdır.

Tablo 1. Dispers sistemlerin tipleri

Dispers faz	Dispersiyon ortamı	Tipi
Gaz / Gaz		–
Sıvı / Gaz		Sıvı aerosol
Katı / Gaz		Katı aerosol
Gaz / Sıvı		Köpük
Sıvı / Sıvı		Emülsiyon
Katı / Sıvı		Süspansiyon
Gaz / Katı		Katı Köpük
Sıvı / Katı		Katı Emülsiyon
Katı / Katı		Katı Süspansiyon

Farmasötik açıdan en önemli dispers sistemler olarak

- * Sıvı ve katı aerosoller
- * Emülsiyonlar
- * Süspansiyonlar

sayılabilir.

Dispersiyonların sınıflandırılması:

Dispersiyonlar, kolloid bilim adamları tarafından,

- * Liyofilik (çözücü seven) dispersiyonlar
- * Liyofobik (çözücüden kaçan) dispersiyonlar

olarak sınıflandırılır. Liyofilik sistemler, liyofobik sistemlerden daha fazla fiziksel stabiliteye sahiptir.

Dispers Sistemler,

- * Moleküler dispersiyonlar
- * Miseler dispersiyonlar

olarak da sınıflandırılabilir.

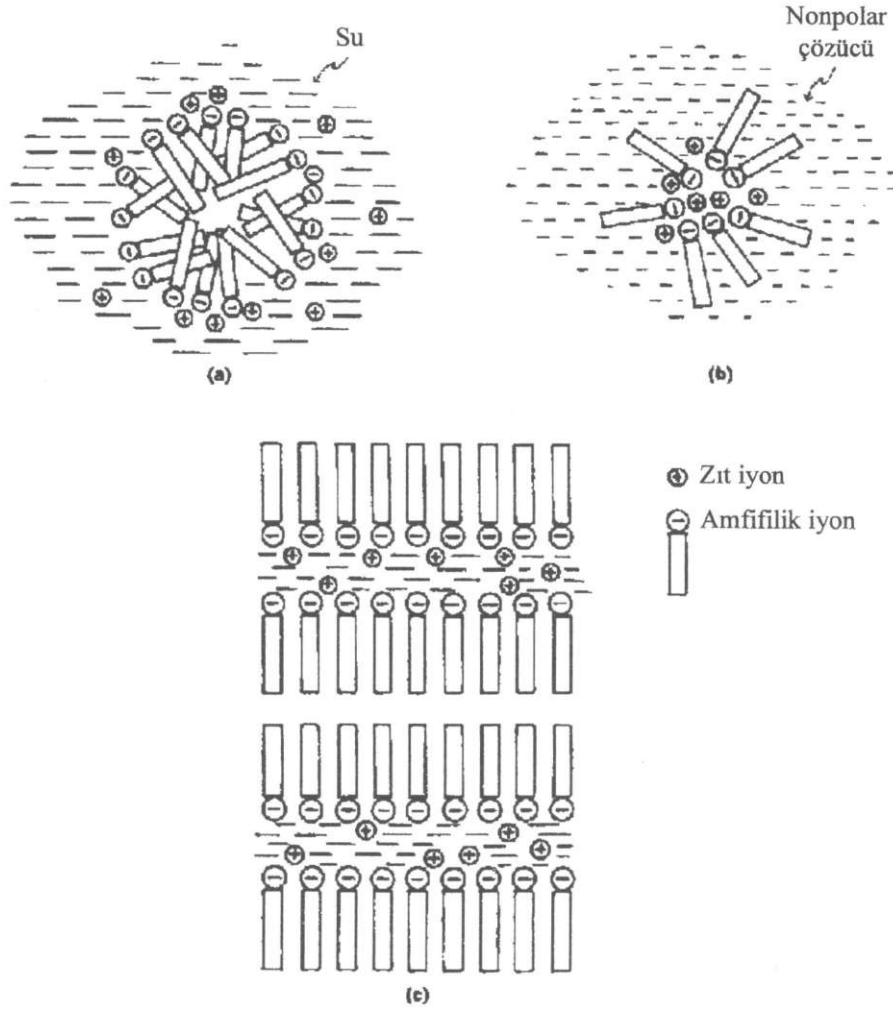
Moleküler dispersiyonlarda örneğin protein çözeltilerinde dispers faz, tek makromoleküllerden oluşmuştur. Oysa miseler (assosiyasyon) sistemlerde dispers faz, birçok moleküllerden oluşmuştur.

Misel: Yüzey etken madde moleküllerinin kritik misel konsantrasyonu (c.m.c) adı verilen belli bir konsantrasyonun üstünde kendi aralarında oluşturdukları agregatlardır.

Belli yüzey etken maddeler, belli sayıda moleküllerle misel oluşturur. Miseller, küresel ya da laminar diziliş gösterebilir.

Misel oluşmasının nedeni: Yüzey etken maddelerin düşük konsantrasyonlu çözeltilerinin konsantrasyonları artırılacak olursa, serbest enerjileri artar.

Bu enerjiyi azaltmak, ya miseller oluşturma, ya dimerler oluşturma ya da iç yüzeye adsorbe olma yoluyla olur.



Şekil 1. Olası bazı misel şekilleri: (a) Sulu ortamlarda küresel misel; (b) Susuz ortamlarda ters misel; (c) Sulu ortamlarda, daha yüksek amfifil konsantrasyonlarında oluşan laminar misel.

Dispers sistemler, dispers faz partiküllerinin şekillerine göre,

- * Küresel dispers sistemler,
- * Düz (çizgisel) dispers sistemler

olarak sınıflandırılabilir.

Dispers sistemler, partikül büyüklüklerine göre ise,

- * Moleküler dispersiyonlar,
- * Kolloidal dispersiyonlar,
- * Kaba dispersiyonlar,

şeklinde sınıflandırılır.

Tablo 2. Partikül büyüklüklerine göre dispers sistemlerin sınıflandırılması.

Sınıfı	Partikül Büyüklüğü	Sistemin Özellikleri	Örnek
Moleküler dispersiyon	1 nm >	* Elektron mikroskopunda görülmez. * Ultra filtre ve semipermeabl zardan geçer. * Hızlı difüze olur.	* Oksijen molekülü * Glikoz * İyonlar
Kolloidal dispersiyon	1 - 500 nm	* Adi mikroskopta görülmez. * Ultra mikroskopta farkedilebilir. * Elektron mikroskopunda görülür. * Filtre kağıdından geçer. * Semipermeabl zardan geçmez. * Yavaş difüzenir.	* Kolloidal gümüş solları * Doğal ve sentetik polimerler
Kaba dispersiyon	> 500 nm	* Mikroskop altında görülür. * Filtre kağıdından ve semipermeabl zardan geçmez. * Partiküller difüzenmez	* Kum tanesi. * Kırmızı kan hücreleri. * Birçok emülsiyon ve süspansiyon.

1.2. Faz Kuralı

J Willard Gibbs'in faz kuralı, denge halindeki gaz, sıvı ve katı sistemlerde; basınç, sıcaklık, konsantrasyon gibi serbest değişkenlerin en az sayısının etkisi ile ilgilidir. Faz Kuralı, aşağıdaki eşitlik ile ifade edilir.

$$F = C - P + 2$$

F: Sistemin serbestlik derecesi = değişken sayısı.

C: Sistemin bileşen sayısı = komponent sayısı.

P: Sistemin faz sayısı.

Bileşen Sayısı: Denge de bulunan her sistemin bileşiminde kimyasal formül ya da denklem şeklinde gösterilebilen, kimyaca bağımsız maddelerin sayısıdır.

Örneğin, dengeli karışım şeklindeki buz, su ve su buharının bileşen sayısı 1'dir, çünkü her üç faz, "H₂O" kimyasal formülü ile gösterilebilir.

Serbestlik Derecesi: Sistemi tanımlamak için gerekli değişken sayısıdır.

Bu değişkenler, sıcaklık, basınç, konsantrasyon, kırılma indisi ve viskozite gibi özelliklerdir.

Tablo 3. Faz kuralının tek bileşenli sistemlere uygulanışı.

Sistemi	Faz sayısı	Bileşen sayısı	Serbestlik Derecesi	Özellik
Su buharı	1	1	F= 1-1+2 F= 2	Sistem 2 değişkenli
Su buharı + su	2	1	F= 1-2+2 F= 1	Sistem 1 değişkenli
Su buharı + su + buz	3	1	F= 1-3+2 F= 0	Sistemin değişken sayısı 0, sistem tamamen tanımlanmış

Elimizdeki su buharından oluşan bir sistemi tam olarak tanımlayabilmek için, sıcaklığın yanısıra ya hacim, ya basınç ya da başka bir özelliğin de bilinmesi gerekir. Zira, "2" değişkenli bir sistemdir.

Su ve su buharından oluşan bir sistemi tanımlayabilmek için, sadece sıcaklığı bildirmek yeterlidir. Zira, tabloda görüldüğü gibi sistem "1" değişkenlidir.

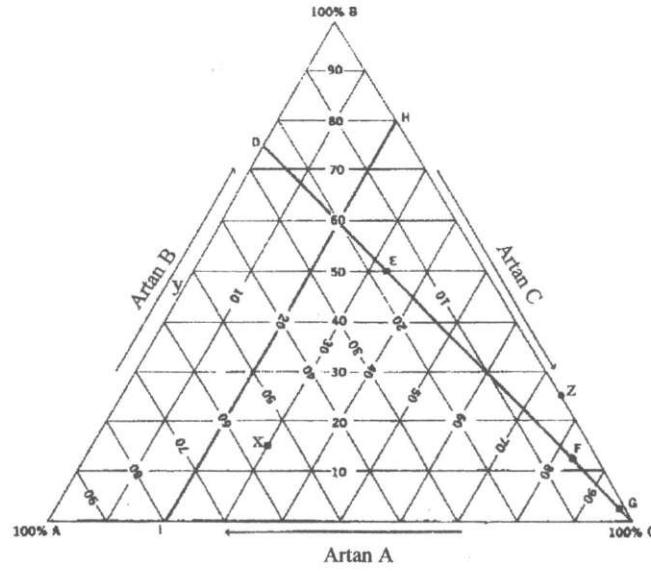
Su ve bu buharını, 3. faz olan buz oluşana kadar soğuttuğumuzu düşünelim. Bu durumda, faz kuralına göre sistemin serbestlik derecesi sıfırdır, yani sistem tamamen tanımlanmıştır.

Sistemler bileşen sayısına göre gruplandırılırlar:

- ☆ Bir bileşenli sistemler
- ☆ İki bileşenli sistemler
 - * Tamamen karışan ikili sistemler
 - * Kısmen karışan ikili sistemler
 - * Hiç karışmayan ikili sistemler
- ☆ Üç bileşenli sistemler
 - * Bir çift kısmen karışabilen üçlü sistemler
 - * İki çift kısmen karışabilen üçlü sistemler
 - * Üç çift kısmen karışabilen üçlü sistemler

1.3. Faz Diyagramları

Üçgen diyagramlara ilişkin kurallar: Üç bileşenli sistemlerle çalışırken üçgen diyagramlardan yararlanır. Üçgen diyagramlar, 3 bileşenli farmasötik sistemlerin formülasyon ve kontrol çalışmalarında araştırmacıyı en iyi sonuca götürmede yararlı bir yaklaşımdır.



Şekil 2. Üç komponentli sistemler için üçgen diyagram. Diyagramın hazırlanışı ve yorumu.

* A, B ve C bileşenlerinden oluşan üçlü bir sistem varsayalım. Üçlü sistemlerde, üçgen üzerinde konsantrasyonlar ağırlık üzerinden gösterilir. Eşkenar üçgenin her bir köşesi bir bileşeni % 100 ağırlık olarak gösterir. Bir köşe bir bileşene aittir. Bir köşe bir bileşeni % 100 olarak gösterirken, yine aynı köşe diğer iki bileşeni % 0 olarak gösterir.

* Köşeleri birleştiren AB, BC ve AC çizgileri A, B ve C 'nin üç olası kombinasyonunun iki bileşenli karışımlarını gösterir. Bu çizgiler 100 eşit birime ayrılır. Bu çizgiler üzerinde işaretlenen bir nokta, 2 bileşenli sistemin bileşenlerinin % konsantrasyonlarını verir. Çalışmalarda seçilen bölgeyi belirgin olarak gösterebilmek için, üç fazlı diyagramda bileşenleri gösteren kenarlar kullanıldıkları oranlara yakın noktalarda alınır. Üçgen üzerinde bileşenler bir yöne doğru artarlar. Bu artan yön diyagram üzerinde ok işaretleri ile gösterilir.

AB çizgisinde, B noktasına doğru ilerlerken AB sisteminde artan konsantrasyonlarda B bulunur. A miktarı gittikçe azalır.

BC çizgisinde, C noktasına doğru ilerlerken B ve C içeren sistemde azalan B miktarına karşın C miktarı artmaktadır.

AC çizgisi üzerinde A noktasına yaklaşırken A miktarı arttıkça C miktarı azalmaktadır.

Örneğin, AB çizgisi üzerinde işaretlenen " y " noktası % 50 B ve % 50 A içerir. BC çizgisi üzerinde işaretlenen " z " noktası ise % 75 C ve % 25 B içerir.

* Üçgen içinde kalan alan; A, B ve C bileşenlerinin çeşitli bileşimlerini verir.

Örneğin, " x " noktasındaki sistem şu şekilde gösterilir:

B köşesine karşı olan AC çizgisi, A ve C bileşenlerini içeren sistemi gösterir. AC çizgisine paralel olarak çizilen çizgiler B = O'dan başlayarak artan B yüzdelelerini gösterir; ve B noktasında % 100 B içerir. AC çizgisine

paralel olan ve " x " noktasını kesen çizgide B % 50'dir. Sistem, % 50 B ve % 50 A ve C içerir. " x " noktası % 30 C'ye eşit olan çizgi üzerindedir. O halde A'nın konsantrasyonu:

$$A = 100 - (B + C) ; \quad A = 100 - (50 + 30) = 20 ; \quad \% 20 \text{ dir.}$$

Üçgen faz diyagramı üzerinden de A %'si bulunabilir. BC çizgisine paralel, A köşesine doğru çizgiler çizelim, " x " noktasını kestiği yerdeki çizgi, % 20 A'yı göstermektedir. O halde " x " noktası ile temsil edilen bileşim % 20 A, % 50 B ve % 30 C den oluşmaktadır.

* Üçgenin bir köşesini karşı kenara birleştiren çizgi üzerinde yer alan tüm sistemler iki bileşenin sabit oranlardaki karışımlarını verir.

Örneğin C köşesinden AB kenarına CD çizgisi çizilmiş olsun. Bu çizgi üzerinde yer alan tüm sistemlerde A ve B oranı sabittir. A ve B karışımına artan miktarlarda C'nin eklenmesi C köşesinde % 100 C'ye yaklaşan sistemler oluşturur.

Tablo 4. i A (5 g) ve B (5 g) içeren ikili bir sisteme 3. Bir component (C) eklenmesinin etkisi.

Eklenen C bileşeninin ağırlığı (g)	Bileşen	Final Sistem		A'nın B'ye oranı	Üçgen diyagramdaki yeri
		Ağırlığı (g)	Ağırlığı (%)		
10	A	5	16.67	3: 1	E
	B	15	50.00		
	C	10	33.33		
100	A	5	4.17	3: 1	F
	B	15	12.50		
	C	100	83.33		
1000	A	5	0.49	3: 1	G
	B	15	1.47		
	C	100	98.04		

Faz kuralı ve faz diyagramlarının uygulanışı: İki ve üç bileşenli farmasötik sistemlerde, çözünürleştirme, mikrokapsül, nanokapsül ve emülsiyon tipi sistemlerin formülasyonunda, stabilite çalışmalarında ve biyolojik etkinliğin incelenmesinde uygulanır.

İki ve üç bileşenli sistemlerin kısmen ya da tamamen çözündüğü konsantrasyonun bulunmasında yararlıdır. Örneğin esansların yüzey etken maddelerle suda çözündürülmesi sonucu yoğun aromatik suların hazırlanabileceği konsantrasyonlar faz diyagramları ile belirlenir.

Farmasötik ilaç şekillerinden mikrokapsül ve nanokapsüllerin koaservasyon yöntemiyle elde edilmesinde en uygun faz ayrışmasının (*koalesans*'in) başladığı bölgenin konsantrasyonunun saptanmasında kullanılır.

Emülsiyon sistemlerinde ise, yağ-su-emülgatör sisteminin en uygun ve en dayanıklı emülsiyon verdiği konsantrasyonlar yine üçgen faz diyagramları ile gösterilir. Emülsiyonlarda kremalaşma ya da faz ayrışması şeklinde ortaya çıkan instabilitenin incelenmesinde, instabil bölgenin saptanmasında ve dayanıksızlığın önlenmesinde yol gösterir.

Sistemde üçten fazla bileşen varsa, yine üçgen faz diyagramlarının kullanılması mümkündür. Bileşenlerden bir ya da birkaçı sabit bir oranda tutularak değişken sayısı üçe indirilir.

Böyle bir yaklaşım, mısırözü yağı-undesilenik asit, simulsol OL-50, simulsol 98 ve su içeren sistemde uygulandığında, undesilenik asitin oranı yağ içinde sabit tutularak ve emülgatör olan simulsol OL-50 ve simulsol OL-98'in oranları da 1: 1 sabit tutularak, bileşen sayısı üçe indirilebilmektedir.

Faz dengesi diyagramları; çözündürme ve emülsiyon yapmada üç bileşenli sistemlerin faz dengesini belirlemek için uygun bir yöntemdir. Araştırmacıya istenen en iyi sonucu verir.

Emülsiyonların ayrıntılı olarak incelenebilmesi için; yağ, su ve emülgatörden oluşan üç bileşenin farklı oranlarda kullanılmasıyla ortaya çıkan sistemler bilinmelidir. Emülsiyonlarda fazların özellikleri, sıcaklıkla değişir.

İlk faz diyagramları, sabunlarla, McBain tarafından çalışılmıştır. Na laurat, su ve NaCl sistemlerinde bölgeler ayrılmış, sabun çözünürlüğünün, sıcaklığa ve konsantrasyona bağlı olduğu gösterilmiştir.

Salisbury ve arkadaşları, üçgen faz diyagramları ile, emülsiyonların dönüşümüne faz-hacim oranının (fazların hacim olarak oranları) etkisini incelemişlerdir. Su oranı % 45'in üzerine çıktığında emülsiyonun, yağ içinde su (w/o) tipinden su içinde yağ (o/w) tipine dönüştüğünü saptamışlardır.

Swarbrick, faz diyagramlarının; çözündürme ve emülsiyon sistemlerinin formülasyonlarında kullanılışını tartışmış, çeşitli bileşenlerin değişik fazlar içinde dağılımı ile ürünün fiziksel, kimyasal stabilitesi ve biyolojik etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmıştır.

Faz dengesi bilgisi, formülatöre, bir seferde bir parametre olmak üzere formülasyonu sistematik olarak değiştirmesine olanak verir.

1.4. Moleküller Arasındaki Bağlayıcı Kuvvetler

Gaz, katı ve sıvılarda, gaz katı ve sıvı moleküllerini bir arada tutan moleküller arasındaki kuvvetlerdir.

Farmasötik sistemlerle çalışırken moleküllerarası kuvvetlerin bilinmesi, anlaşılması önemlidir.

Kohezyon (Cohesion): Aynı cins moleküller arasında oluşan moleküllerarası çekim kuvvetleridir.

Adhezyon (Adhesion): Farklı cins moleküller arasında oluşan moleküllerarası çekim kuvvetleridir.

Bu kuvvetler hakkındaki bilgiler, yalnızca, gaz, katı ve sıvıların özelliklerinin anlaşılmasında değil, bunların yanısıra yüzeylerarası olaylarda,

süspansiyonların flokülasyonunda, emülsiyonların stabilizasyonunda, ayrıca kapsüllere tozların doldurulmasında ve granüllerin tablet şeklinde basılmalarında büyük önem taşır.

İtme ve çekme kuvvetleri:

Moleküllerin birbirleriyle etkileşmelerinde hem itme, hem de çekme kuvvetleri rol oynar.

İki molekül birbirine yakın olacak şekilde biraraya getirilirse, her iki moleküldeki zıt yüklerin, benzer yüklerden daha fazla olarak molekülleri birbirine yaklaştırması, bir molekülün diğerine çekilmesiyle sonuçlanır.

Eğer moleküller, birbirlerine çok yakın olacak şekilde biraraya getirilirse, dış yük bulutları birbiriyle temas eder ve moleküllerin herbiri diğerini iter.

Çekme kuvvetleri, molekülleri birarada tutabilmek için gereklidir.

İtme kuvvetleri ise moleküllerin birbiri içine girmemesi ve birinin diğerini yok etmemesi için gereklidir.

Moleküler davranışlar, itme ve çekme kuvvetleri tarafından yönetilir.

İtme, moleküllerin elektronik bulutlarının birbiri içine girmesinden dolayıdır ve moleküller arasındaki uzaklığın (mesafenin) kısalmasıyla üssel olarak artar.

Belirli bir denge mesafesi içinde yani yaklaşık üç ya da dört angstromluk ($\sim 3-4 \text{ \AA}$) bir mesafe içinde itme ve çekme kuvvetleri eşittir. Bu pozisyonda, iki molekülün potansiyel enerjisi minimumdur ve sistem en stabil durumdadır. Bu minimum potansiyel enerji, yalnız moleküllere değil, aynı zamanda atomlara ve büyük nesnelere de uygulanır. Minimum potansiyel enerji var ise maksimum stabilite görülür.

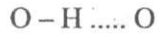
Molekülleri birarada tutan moleküllerarası kuvvetlerin çeşitli tipleri vardır:

☆ **Hidrojen bağları (hidrojen köprüsü):** Bağ enerjisi: ~ 2 - 7 kcal/mol

Bu bağ, hidrojen atomu içeren molekül ile kuvvetli elektronegatif atom ya da elektronegatif atomu içeren molekül arasında görülür. Bu tip bağ, buzda, suda, HF'da vardır.



HF buhar halinde iken, altı kadar molekülün hidrojen bağı ile bağlandığı polimerler halindedir.

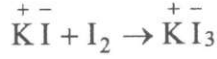


Hidrojen atomunun küçük olması ve büyük elektrostatik alanı nedeniyle, elektronegatif atomun yakınına gidebilir ve elektrostatik tipte bir bağ oluşumu meydana gelir. Buzda, su molekülleri birbirine H köprüleriyle bağlanmıştır. Oksijen atomu merkezde ve dört köşede H atomu yer alarak üç boyutlu gevşek dizilişler halinde bir yapı gösterir. Buz, suya dönüştürülürse, H köprülerinin altında biri tahrip olur, buhara dönüştürülür ise H köprülerinin tümü bozulur.

☆ **İyonik bağlar:** Bağ enerjisi: ~ 1-10 kcal / mol

***İyon - İndüklenmiş dipol etkileşmesi:** Nonpolar moleküller ile iyonlar arasındaki çekim kuvvetleridir. Bir iyon, yük dağılımı olmayan (polar olmayan) bir molekül üzerinde dipol momenti* oluşturuyorsa, burada bu tip bir etkileşme var demektir. İyodun, KI içinde KI₃ kompleksi oluşturarak çözünmesi bu tür bir etkileşimdir.

* Ortaklaşım elektronların % 50, % 50 kullanıldığı moleküllerde + ve - yük merkezleri aynı yerdedir. Eğer kutuplaşma olursa, polar moleküller oluşur ve molekülde dipol momenti bulunur. + ve - yük arasındaki uzaklık d ile gösterilirse, mevcut q yükü ile d'nin çarpımı "dipol momenti" (μ) olarak bilinir. $\mu = q \cdot d$



* **İyon - Dipol etkileşmesi:** İyonize kristal maddelerin suda çözünmesinde (suda ise hidratasyon, sudan başka çözücüde ise solvatasyon) bu tip etkileşme görülür.

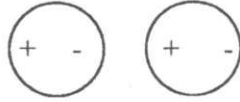
Katyon, dipolar su moleküllerinin nispeten negatif olan oksijen atomunu, anyon da, hidrojen atomlarını çeker.

☆ **Van der Waals kuvvetleri:** Bağ enerjisi: ~ 1 - 10 kcal / mol

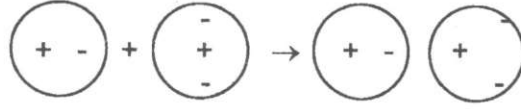
Nötral ve kimyasal yönden doymuş moleküller arasında zayıf elektriksel etkileşmelerden doğan kısa mesafeli çekim kuvvetlerine denir. Yüzey ve yüzeylerarası olaylarda etkili kuvvetlerdir.

"Van der Waals kuvvetleri" terimi sık sık yerini bulmadan kullanılır. Üç dipolar kuvvet olan Keesom, Debye ve London, van der Waals kuvvetleri olarak adlandırılır.

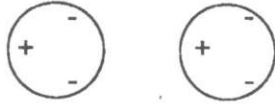
Dipol - dipol etkileşmesi = oryantasyon etki = Keesom kuvveti: Sürekli dipol olan bir molekülün + ucu, yine sürekli dipol olan diğer bir molekülün - ucuna yakın olma eğilimindedir. Burada oluşan çekim, moleküllerin büyük bir grubunda rastlanan ve zayıf çekim kuvvetleri olan, bu tip çekim kuvvetleridir.



Dipol - indüklenmiş dipol etkileşmesi = İndüksiyon etkisi = Debye kuvveti: Sürekli dipol olan moleküller, kolayca polarize olabilen nonpolar moleküllerde indüksiyon yolu ile bir elektriksel dipol oluşturma yeteneğindedirler. Böyle oluşan etkileşimlere denir.



İndüklenmiş dipol - indüklenmiş dipol etkileşmesi = Dispersiyon etkisi = London kuvveti: Nonpolar moleküller biri diğeri üzerinde indüklenmiş dipol - indüklenmiş dipol yoluyla polarite (kutupluluk) oluşturabilir,



1.5. Yüzey ve Yüzeylerarası Olaylar

Yüzeylerarası = Arafaz:

İki faz arasındaki sınıra "yüzeylerarası" interfaces " veya arafaz adı verilir. Ayrıca yüzeylerarası faz ve arayüzey gibi terimler de eşanlamlı olarak kullanılır.

Arafazı oluşturan moleküllerin özellikleri, her iki ana fazı oluşturan moleküllerin özelliklerinden yeterince farklıdır. Yanyana olan iki fazın; katı, sıvı ve gaz oluşuna göre çeşitli arafazlar oluşabilir.

Tablo 5. Arafazların sınıflandırılması

Fazlar	Arafazın tipi	Örnek
gaz / gaz	arafaz yoktur	-
gaz / sıvı	sıvı yüzey	Atmosfere açık bırakılan sıvı
gaz / katı	katı yüzey	Masa yüzeyi
sıvı / sıvı	sıvı - sıvı arafazı	Emülsiyon
katı / sıvı	katı - sıvı arafazı	Süspansiyon
katı / katı	katı - katı arafazı	Birbiriyle temasta olan toz partikülü

Kolaylık olması bakımından başlıca 2 grupta toplanabilir:

1- Sıvı arafazları : Gaz-sıvı ve sıvı-sıvı arafazları girer.

2- Katı arafazları : Gaz-katı, sıvı-katı ve katı-katı ara fazları girer.

Yüzey terimi, gaz-katı ve gaz-sıvı ara fazından sözederken kullanılır. Her yüzeyin bir arayüzey olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, bir masa yüzeyi, üzerindeki atmosfer ile bir gaz-katı arafazı oluşturur. Bir yağmur damlasının yüzeyi gaz-sıvı arafazıdır.



Şekil 3. Havada asılı sıvı damlası.

Yüzey ve Yüzeylerarası Gerilim:

Havada asılı duran bir sıvı damlası düşünelim. Havada asılı (süspande olmuş) bu sıvı damlasında, sıvı kütlesi içindeki moleküller bütün yönlerde diğer sıvı molekülleri tarafından çevrilmiştir ve eşit çekim kuvvetleri etkisi altındadırlar. Bu çekim kuvvetleri kohezyon çekim kuvvetleridir.

Diğer taraftan yüzeyindeki yani gaz-sıvı arafazındaki moleküller ile altlarındaki ve yanlarındaki sıvı molekülleri arasında kohezyon çekim kuvvetleri vardır. Yine bu yüzeydeki moleküller ile arafazın diğer fazını (gaz) oluşturan moleküller arasında adhezyon çekim kuvvetleri mevcuttur. Bu arafaz, gaz/sıvı arafazı olduğu takdirde bu adhesif çekim kuvveti küçüktür. Dolayısıyla

sıvı yüzeyindeki moleküller dengesiz çekim kuvvetleri etkisi altındadır. Yüzeydeki moleküller sıvının içine doğru çekilir, diğer bir deyişle içeri doğru çeken bir kuvvet meydana gelir ve sıvının yüzeyi en küçük değeri alacak şekilde gergin bir zar şeklini alır. Bu kuvvet, yüzeyin içeri doğru çekilmesine ve suyun damla şeklini almasına neden olan kuvvettir. Buna "yüzey gerilim" denir.

Damlacığın küre şeklini alması, sıvı moleküllerinin mümkün olan en küçük yüzeye sahip olacak şekilde serbest yüzey enerjilerini azaltmak istemelerindedir. Dış yüzeyde serbest enerji bulunmaktadır. Dış enerjiyi küçülterek daha dengeli bir duruma geçiş olacaktır. Bir molekülün bir sıvı yüzeyinde kalış süresi 10^{-6} saniye olup bu sürenin sonunda geri döner. Sıvı kütlelerinin şekli, kendisine tesir eden her çeşit kuvvetlerin bir sonucudur.

Maddede bulunan yüzey serbest enerjisi ise içeri doğru gitmek isteyen molekülleri, tekrar yüzeye getirmek için yapılan işe eşittir.

Sıvı damlaları, bir küre şeklini almaya meyillidir. Zira bir küre, birim hacimdeki en küçük yüzey alanına sahiptir.

Bu yüzeydeki gerilim, yüzeye paralel olarak uygulanması gereken birim uzunluktaki kuvvettir. Böylece içe doğru çekilişe zıt bir denge kurulur.

Yüzey gerilim, kıyı kayalığının tepe kenarından aşağıya sallandırılan ve ucunda bir nesne bulunan bir ipi, kayalık üstünde tutan bir kişinin, bu ipi çekerek kayalığın tepe kenarından uzaklaştığı bir duruma benzetilebilir.

Yüzeylerarası gerilim, yüzey geriliminden daha düşük bir değerdir. Nedeni, iki sıvı fazın oluşturduğu arafazdaki adhesif kuvvetler, sıvı - gaz arasındaki kuvvetlerden daha büyüktür.

Eğer iki sıvı tamamen karışabiliyorsa, aralarında bir arafaz yoktur, yüzeylerarası gerilim de yok demektir.

Tablo 6. Bazı maddelerin yüzey ve yüzeylerarası gerilim değerleri (20°C'de).

Madde	Yüzey gerilim (din/cm)	Yüzeylerarası gerilim (suya karşı) (din/cm)
Zeytinyağı	35.8	22.9
Oleik asit	32.5	15.6
Su	72.8	-
Kloroform	27.1	32.8

Yüzey gerilimin tanımı ve birimi: Yüzey gerilimi çeşitli şekillerde tanımlamak mümkündür. Simge olarak " γ " ile gösterilir.

Birimi, cgs sistemine göre din/cm; SI sistemine göre mN/m (miliNewtonmetre).

*** Kuvvet olarak:**

Yüzey gerilim: Yüzeyin 1 cm² artırılması için birim uzunluğa uygulanan kuvvettir.

$$\gamma = f / 2 L$$

f: Kuvvet; L: uzunluk

*** Yüzey serbest enerjisi olarak:**

Yüzey gerilim: Birim yüzey alanı artışına düşen yüzey serbest enerjisi değişmesidir.

$$\gamma = \frac{\Delta W}{\Delta A}$$

ΔW : Yüzey serbest enerji değişmesi; ΔA : Alan artışı

Yüzey serbest enerjisi: Eğer bir sıvının yüzeyini genişletecek olursak, molekülleri yeni bir yüzeye itilecektir. Bunun için de bir iş yapılacaktır. Bu iş sıvının yüzey serbest enerjisi'dir. 1 cm²'lik yeni bir yüzey açmak için gereken iş, 1 cm²'lik uzunluğu 1 cm boyunca çekmekle yapılan işin aynı olacaktır.

$$\text{İş} = \text{kuvvet} \times \text{uzaklık (yol)}$$

$$W = \gamma \cdot \Delta A$$

W: Yapılan iş ya da yüzey serbest enerjisi.

γ : Yüzey gerilim

ΔA : Alandaki genişleme

Yüzey serbest enerjisi birimi, erg ya da din / cm' dir.

Yüzeylerarasının elektriksel özellikleri

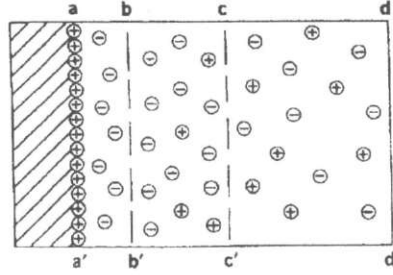
Bir sıvı ortamda dağılmış (disperse olmuş) partiküller, elektrik yükü taşır. Bu yük başlıca 3 yoldan biri ile kazanılmış olabilir.

1. Partikül yüzeyindeki kimyasal grupların örneğin $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ gibi grupların iyonizasyonu sonucu kazanılmış olabilir. Tüm yük bu durumda pH' nın bir fonksiyonudur.
2. Çözeltideki iyonların seçici adsorpsiyonu sonucu kazanılmış olabilir. Bu iyon, çözeltiye ilave edilmiş olabilir, ya da ortam saf su ise, hidronyum ve hidroksil iyonları olabilir. Suda dağılmış partiküller, tercihen hidroksil iyonlarını adsorbe ederek, negatif elektrik yükü ile yüklenmiş olur. Partikül yüzeyine yüzey etken madde molekülleri de adsorplanabilir. Örneğin, bir katıyı su içinde dağıtmak için Na lauril SO_4 kullanılırsa, partiküller büyük bir olasılıkla (-) yük taşır.
3. Partikül ile dispersiyon ortamı arasındaki dielektrik sabiti farkı sonucu kazanılmış olabilir. Buna ender rastlanır.

İlk iki tip yük oluşumuna daha çok rastlanır.

Elektriksel çift tabaka:

Bir elektrolitin sulu çözeltisi gibi polar bir çözelti ve bunun içinde dağılmış bir katı düşünelim. Bu katı yüzeyinin, ortamdaki pozitif yüklü (+) bazı katyonları adsorpladığı ve dolayısıyla pozitif yükle yüklendiğini varsayalım.



Şekil 4. İyon dağılımını gösteren ve iki faz arasındaki ara fazda yer alan elektriksel çift tabaka. Sistem, bir bütün halinde elektrikçe nötraldir.

Çözeltide, geriye kalan katyonlar ile tüm anyonlar bulunur. Bu anyonlar, pozitif yüklü yüzeydeki elektriksel kuvvellerle yüzeye çekilir. Bu olay, başlangıçta tamamlanmış olan katyon adsorpsiyonundan sonra, daha fazla katyonun yaklaşmasını durdurur. Bu elektrik yüklerine ilaveten, termal hareket de, çözeltideki bütün iyonların eşit dağılımına yardımcı olur.

Sonuçta bir denge kurulur. Yüzeyden belirli bir mesafede anyon ve katyonların konsantrasyonu eşit olur, elektriksel olarak nötraldir. Anyon ve katyonların eşit olmayan dağılım bölgelerinin var olmasına rağmen sistemin bir bütün olarak nötral olduğu hatırlanmalıdır.

Şekildeki aa' katı yüzeyidir. Adsorplanan iyonlar "potansiyel belirleyici iyonlar" adını alır ve yüzeyi, pozitif elektrik yükü ile yüklerler. Bu yüzey tabakasının yanında, çözücü molekülleri ile yüzeye sıkıca bağlanmış negatif iyonların birlikte bulunduğu bölge yer alır. Bu bölge, şekilde bb' ile veriliyor. Burada potansiyel belirleyici iyonlara zıt elektrik yükü ile yüklü iyonlar yer alır ve "zıt = karşıt iyonlar" olarak bilinir.

Çözücü moleküllerinin ve zıt iyonların çekim derecesi, eğer yüzey, sıvıya göre hareket ederse kayma yüzeyi "shear plane" gerçek yüzey olan aa' dan ziyade, bb' olacak şekildedir.

bb' ve cc' sınırları arasında negatif iyonların fazlalığı vardır. bb' de potansiyel hala pozitiftir. Katı yüzeye adsorplanmış katyon sayısı, yüzeye sıkıca bağlanmış anyon sayısından fazladır.

cc''den sonraki bölgede iyon dağılımı tekdüze (uniform)'dur ve elektrikçe nötral bölgedir.

Bu nedenle arayüzeyde elektrik dağılımı, elektrik yüklü bir çift tabakaya eşittir. 1. tabaka: aa' – bb' arası ve sıkıca bağlıdır. 2. Tabaka: bb' – cc' arası olup, daha difüze bir tabakadır. İki birlikte "difüze çift tabaka" olarak isimlendirilir ve aa' – cc' arasında uzanır.

Katı yüzeydeki potansiyel, potansiyel belirleyici iyonla ilgili olarak elektrotermodinamik potansiyel diğer adıyla Nernst potansiyeli'dir.

Elektrotermodinamik potansiyel = Nernst potansiyeli: "E" ile gösterilir. Çözeltinin, elektrikçe nötral bölgesi ile partikül yüzeyi arasındaki potansiyel farkıdır.

Elektrokinetik = Zeta potansiyel:

Çözeltinin, elektrikçe nötral bölgesi ile yüzeye sıkıca bağlı tabakasının kayma yüzeyi arasındaki potansiyel farkıdır. "ζ" zeta ile gösterilir, birimi milivolttur.

Zeta potansiyel dispers sistemlerin stabilitesinde pratik uygulamaya sahiptir.

Kullanılan sisteme dayalı olarak eğer zeta potansiyel belli bir değerin altına düşürülürse, çekim kuvvetleri, itme kuvvetlerinden üstün gelir ve partiküller bir araya gelir. Bu olay *flokülasyon* olarak bilinir.

Yüzeye sıkıca bağlı tabaka, partikülün bir parçası olarak düşünülür.

Monodispers bir sistem elde etmek için partiküllerin birbirini yeterince itebilmesi gerekir ve bunun için de zeta potansiyel yeterli olmalıdır. Bu değer, her süspansiyon için özeldir.

Zeta potansiyel ölçülebilir ve bir süspansiyonun stabilitesi hakkında bir fikir verebilir. Ölçüm "Zetametre" adı verilen aletlerle yapılır.

BÖLÜM 2: SÜSPANSİYONLAR^{1, 2, 5-9}

2.1. Tanımı

Farmasötik ilaç şekillerinin önemli bir sınıfıdır. Çözünmeyen katı partiküllerin bir sıvı ortam içinde dağılmış halde bulunduğu kaba dispersiyonlardır. İki fazdan oluşurlar: (1) katı partiküllerden oluşan *dispers faz*. (2) sıvı *dispersiyon ortamı*.

Dispers fazı oluşturan katı partiküllerin çapı 0,1 µm'den daha büyüktür.

Dispersiyon ortamını oluşturan sıvı, su ya da yağ olabilir. Bu durumda süspansiyon, sulu ya da yağlı süspansiyondur. Bazan, dispers faz toz halinde bulunur, kullanılacağı zaman sulandırılır. Daha çok dayanıksız yani instabil maddelerin süspansiyonları bu şekilde hazırlanır.

Süspansiyonlar, tablet, kapsül, losyon gibi farmasötik ilaç şekillerinden biri olup, oral yol ile dahilen ya da oral yol dışındaki yollarla da haricen kullanılabilirler.

2.2. Süspansiyon İlaç Şeklinin Avantajları

Süspansiyonların, farmasötik bir ilaç şekli olarak diğer ilaç şekillerine tercih edilmesinin değişik nedenleri bulunmaktadır.

- * Hiçbir çözücüde çözünmeyen maddeler, süspansiyonu şeklinde uygulanabilir.
- * Sıvı oluşları nedeniyle dozaj tekdüzeliği (homojenliği) sağlanabilir.
- * İlacın kendisi ya da türevi kullanılabilir ve eklenen yardımcı maddeler ile kötü tat ve kokuları maskelenebilir. Kloramfenikol palmitat süspansiyonunda olduğu gibi.

- * Bazı antibiyotik içeren yapımlarda olduğu gibi, kullanılacakları zaman sulandırılmak üzere kuru toz halinde hazırlanabilirler ve böylece kimyasal yönden stabil olarak uzun süre bekletilebilirler.
- * Bazı etken maddelerin süspansiyon şeklinin biyoyararlanımı kapsül, tablet gibi diğer katı dozaj şekillerinin biyoyararlanımından daha fazladır. Örneğin, Pentobarbital süspansiyonunun biyoyararlanımı, tabletinden daha fazladır.
- * Dermatolojide kullanılan maddelerin, deri ya da mukoz membranlar üzerine uygulanabilmesi (sürülebilmesi) için uygun bir ilaç şeklidir.
- * Çözünmeyen maddelerin parenteral yolla (i.m, subkutan yol ile ancak i.v. ve intratekal olarak kesinlikle verilmez) verilebilmelerine ve sürekli etkili şekillerine olanak sağlar.

Hemen hemen bütün süspansiyon sistemleri, beklemede fazlarına ayrılır. Bu nedenle, formülatörler yani süspansiyon formülasyonunu hazırlayanlar, fazların ayrılmasını önlemeğe çalışmamalıdır. Fakat, çökme hızını düşürmeyi ve çöken partiküllerin kolayca tekrar süspande hale geçebilmesini sağlayabilmelidirler.

İyi bir süspansiyon, en azından gerekli olan süre içinde yeteri kadar homojen kalmalı ve kabının çalkalanmasından sonra gerekli olan doz, homojen bir şekilde alınıp uygulanabilmelidir.

Ticari olarak bazı farmasötik süspansiyonlar, ayrı dizaynlarda, müsilaaj, magma, jel ve bazan aerosol şeklinde verilmektedir. Kullanılma anında bir taşıyıcı eklenen kuru tozlar da bu kapsama girer.

Süspansiyon teknolojisine ilişkin kuramsal bilgiler, formülatörlerin, süspansiyon için en uygun içeriği seçiminde ve karıştırma ile öğütme aletlerinin en verimli şekilde kullanılmasında yardımcı olur.

Islanma, partikül etkileşmesi, elektrokinetik, agregasyon ve sedimentasyon kavramlarının anlaşılması iyi bir formülasyonun oluşturulmasına ilişkin kararlarda yararlı olur.

2.3. Sınıflandırılmaları

Farmasötik süspansiyonlar, kullanım alanlarına göre başlıca 3 grupta toplanabilir:

1. Oral yolla uygulanan süspansiyonlar
2. Haricen topik olarak uygulanan losyonlar
3. Parenteral süspansiyonlar = İnjektionluk preparatlar

Oral Süspansiyonlar: Bunlar oral yolla kullanılan tablet, kapsül, draje gibi diğer katı ilaç şekillerine kıyasla daha çok tercih edilir. Özellikle, katı ilaç şeklini alabilme güçlüğü bulunan çocuk ve yaşlılarda süspansiyonun alım kolaylığı bir avantajdır.

Ayrıca biyoyararlanımları, katı ilaç şekillerinin biyoyararlanımından daha fazladır. Örneğin, Pentobarbitalin oral süspansiyonunun biyoyararlanımı, tabletinden daha fazladır.

En çok antibiyotikler, pediatri ve geriatride oral süspansiyon şeklinde kullanılmaktadır. Çünkü yutabilme kolaylığı ve etken maddenin kötü tadının maskelenmiş olması uygulamasında kolaylık, rahatlık sağlar.

Antasit ve radyopak süspansiyonlar da çok kullanılmaktadır. Bunlarda dispers faz konsantrasyonu yüksektir.

Bir antibiyotik süspansiyonu genellikle 5 mL'de 125 – 500 mg etken madde içerecek şekilde formüle edilirler.

Oral süspansiyon formülasyonu, yardımcı madde olarak, koruyucu (prezervatif), boya, koku ve tad verici içerir. Ambalaj da bu gruba (adjuvant) girer.

Taşıyıcı olarak sorbitol, (susuz) dekstroz ya da içinde süspande edici ajan bulunan su kullanılabilir.

Dispers sistemlerde süspande edici ajan olarak, sentetik polimerik polielektrolitler, doğal zamklar (xanthan gum, arap zamkı, kitre zamkı) ya da killer (bentonit, Veegum, aktif attapulgit, koloidal silika) kullanılabilir.

Oral süspansiyonlara örnek olarak antasit süspansiyonlar verilebilir. Antasitlerin tabletleri de vardır, ancak tüketici, süspansiyonunu tercih etmektedir. İyi formüle edilmiş antasit süspansiyon, tabletine kıyasla çok daha etkindir.

Tablo 7. Antasit bir süspansiyon formülasyonu örneği

Formülasyon içeriği	Formülasyondaki yüzdesi
Aluminyum hidroksit jel, AHLT-LW	36.000
Sorbitol, NF, ya da Mannitol USP	7.000
Metilparaben, NF	0.200
Propilparaben, NF	0.020
Sakkarin, NF	0.050
Nane esansı, NF	0.005
Alkol, USP	1.000
Saf su, USP q.s.	100.000

Formülün hazırlanışı: Metilparaben, propilparaben, sakkarin ve nane esansı, alkolde çözündürülür, içinde suyun yarı miktarını bulunduran bir kaba karıştırılarak eklenir. Üzerine aluminyum hidroksit jel eklenir ve yüksek hızda dağıtıcı alet kullanılarak dağıtılır. Sorbitol ya da mannitolün etkisini göstermek için, preparat sorbitol ya da mannitol ile ve sorbitolsüz hazırlanır. Her bir ürün, şişe içinde, 40°C'de tutulur. Sukroz, dekstroz, propilen glikol, gliserin ya da

PEG 400; sorbitol ya da mannitol yerine kullanıldığında, jelleşmeyi önlemezler. Aluminyum hidroksit, peklilik etkisi gösterdiği için, normalde laksatif etkili magnezyum oksit ile kombine edilir.

Haricen topik olarak kullanılan süspansiyonlar: Dermatolojik, kozmetik, oftalmik ve koruyucu amaçla kullanılmak üzere hazırlanırlar. Deri ve mukoz membran üzerine sürülebilme özelliği nedeniyle kullanışlıdır. Losyonlar, bu gruba girer. Özellikle serinletici etkileri nedeniyle kullanılırlar. Hızlı buharlaşma ve buna bağlı olarak iyi serinletici etki için, yüksek oranda alkol içerirler. Losyonla elde edilen nemin korunması için gliserin ilave edilir. Losyonlar, kolay sürülebilecek kadar akıcı, cilt üzerinde kalacak, akmayacak kadar kıvamlı yani viskoz olmalıdır.

Dermatolojik süspansiyonlar, % 10-20 katı madde içerirler. Katı maddenin partikül büyüklüğü, preparat deriye sürüldüğünde, pürtüklü hissi vermeyecek kadar küçük olmalıdır.

Örnek olarak Kalamın losyon verilebilir. Bu, topikal koruyucu olarak kullanılır.

Tablo 8. Kalamın losyon formülasyonu (USP, BP).

Formülasyon içeriği	Formülasyondaki miktarı
Kalamın	80 g
Çinko oksit	80 g
Gliserin	20 mL
Bentonit magma (% 5 bentonit)	100 mL
Kalsiyum hidroksit sol q.s.	1000 mL

Bu formülasyonda, gliserin yardımcı, bentonit magma ise stabilizan olarak yer alır. Kalamın, ferri oksit ile renklendirilmiş çinko oksittir.

Parenteral Süspansiyonlar: Bunlarda dispers faz oranı % 0.5-30 arasındadır. Parenteral süspansiyonlarda,

1. Partikül büyüklüğü
2. Viskozite

önem taşır. Bu iki faktör, parenteral süspansiyonların biyoyararlanımını ve injeksiyon kolaylığını etkiler.

Bir parenteral süspansiyon, injektör iğnesini tıkamamalı ve akışı kolay olmalıdır.

Parenteral süspansiyonların injeksiyon yerinde absorpsiyonları, çözeltilere kıyasla daha yavaş olduğundan sürekli etkili olarak da depo terapi amacıyla hazırlanabilmektedir.

Hazırlanan parenteral süspansiyonlar, intramüsküler (mafsal içine) yani intraartiküler, intradermal yani subkütan olarak injekte edilebilirler. İntravenöz ya da intratekal olarak uygulanamazlar, sterilize edilmişlerdir. Oftalmik süspansiyonlar ise, aseptik koşullarda hazırlanırlar.

Tablo 9. Düşük miktar katı içerikli süspansiyon örneği.

Formülasyon içeriği	Konsantrasyon (mg/mL)
Steroid (Kortizon asetat ya da prednizolon asetat)	25.0
Polisorbat 80	1.0
Sodyum klorür	9.0
Metilparaben	0.8
Propilparaben	0.2
Saf su q.s.	1.0 mL

Bu formülasyonda yer alan polisorbit 80, dispersiyon ajanı; sodyum klorür, isotoniye sağlamak için; metil paraben ve propilparaben ise prezervatif olarak kullanılmıştır.

Hazırlanışı: Final hacmin % 10'una eşit hacimdeki suya disperse edici ajan konur. Aktif maddeler eklenir, kolloid değirmenine konur. Final hacmin % 80'ine prezervatifler konur. Önceki solüsyon ile birleştirilir, su ile final hacme tamamlanır.

Tablo 10. Yüksek miktar katı içerikli süspansiyonlar

Formülasyon içeriği	Konsantrasyon (mg/mL)
Penisilin G prokain (mikronize, steril) USP	200.000
Prokain HCl, USP	20.00
Sodyum sitrat USP	2.00
Butilparaben, NF	0.15
Saf su q.s.	1.00 mL

Hazırlanışı: Penisilin G, önce 40 mesh elekten geçirilir. Sonra kolloid değirmeninde öğütülür. Bu, diğer komponentleri içeren vehiküle eklenir. Ürün silikonlu flakonlara "vials" konur. Kolayca redisperse edilebilen bir formülasyondur. Bu formülasyonda, butilparaben, prezervatif olarak, sodyum sitrat ise tampon olarak yer almıştır.

Parenteral süspansiyonlar uygulama yerinde ağrı ve irritasyon yapmamaları için partikül büyüklükleri 5 µm'den küçük olmalıdır. Yaklaşık % 0.5'den daha az katı madde içerirler. Penisilin süspansiyonunda bu oran yüksektir. Koruyucu kolloid olarak Lesitin ve ıslatıcı ajan olarak Polisorbit 80 gibi yüzey etken maddeler içerebilirler.

Dispersiyon ortamı da iritan ya da toksik olmamalı ve kolay strilize edilebilmelidir. Lifli bir yapıda olmamalıdır. Süspande eden ajan, süspansiyonun viskozitesini çok artırmamalıdır. En çok jelatin, MC, Sodyum CMC, PVP kullanılır. Isı ile sterilizasyon süspansiyonun fiziksel ve kimyasal özelliğinin değişmesine yol açacağından her bir madde uygun şekilde strilize edildikten ve aseptik koşullarda hazırlandıktan sonra yine aseptik koşullarda ampul ya da flakonlara steril aletlerle doldurulur, kapatılır. Uygulama sırasında bulaşma olmamasına dikkat edilmelidir.

Depo etkili süspansiyonlar, injeksiyon sayısını azaltması yönünden hastada kolaylık sağlar.

2.4. Süspansiyon Formülasyonunda İstenen Özellikler

İyi, kabul edilebilir bir süspansiyon, istenen belirli bir kaliteye, bazı özellikleri kapsayacak şekilde sahip olmalıdır.

- * Dispers faz, hızlı bir şekilde çökmemelidir.
- * Çöken partiküller katı bir kek oluşturmamalıdır. Çökelti, çalkalanma ile kolayca redisperse olmalı, homojen bir süspansiyon oluşmalıdır.
- * Süspansiyon çok viskoz olmamalı, yeniden karışmasını, şişeden akmasını ve injektör iğnesinden geçebilmesini engellemeyecek viskozitede olmalıdır. Haricen kullanılan bir losyon ise, uygulama alanına kolay sürülebilmesi, ancak oradan akıp uzaklaşmayacağı bir viskozlukta olmalıdır. Losyonlar, kolay kurumalı, koruyucu, elastik bir film oluşturmalıdır.
- * Süspansiyonlar, kolay sağlanabilen maddelerle, standart alet ve yöntemlerle kolay, ekonomik bir şekilde hazırlanabilmelidir. Dispers fazın özelliklerinin dikkatle seçimi, oluşturacağı süspansiyonun optimum fiziksel, kimyasal ve farmakolojik özelliklere sahip olması bakımından önemlidir.
- * Partikül büyüklüğü dağılımı, spesifik yüzey alanı, kristal büyümesinin önlenmesi (inhibisyonu) ve polimorfik formlarda dönüşüm, özel önem taşır

ve formülatör, süspansiyonun performansını bekleme sırasında olumsuz yönde etkileyecek bu özelliklerin yeteri kadar değişmemesini sağlamalıdır.

- * Bir süspansiyon, fiziksel stabilitesini, raf ömrü boyunca korumalıdır. Farmasötik bir süspansiyonun fiziksel stabilitesi, partiküllerinin agregat oluşturmadığı, dispersiyon ortamında uniform bir dağılım halinde bulunduğu koşul olarak tanımlanabilir.

2.5. Asılı (Süsponde) Partiküllerin Yüzeyle Arası Özellikleri

Süsponde partiküllerin başarılı stabilizasyonu için termodinamik gereklerin bilgisine ihtiyaç vardır.

Bir süspansiyon hazırlanırken, katı maddenin küçük partiküllere ayrılarak, sürekli bir ortam içinde süspande (asılı) halde tutulabilmesi amaçlanır. Eğer partiküller kümeleşirse, büyük partiküller gibi davranarak çökerler. Bu kümeleşmenin nedeni, partiküllerin küçültülmeleri sonucu artan yüzey serbest enerjilerini küçültmek istemelerindedir.

Partikül büyüklüğü küçüldükçe partiküllerin kümeleşme eğilimi de artar. Çünkü yüzey alanının büyümesine bağlı olarak serbest yüzey enerjisi de büyür ve sistem bu enerjiyi azaltıp termodinamik yönden dayanıklı olduğu duruma geçme eğilimi gösterir. Partiküller, bazı koşullarda, zayıf "van der Waals" bağları ile bağlanmış, hafif, tüy gibi kabarık "flokül" denilen kümeler oluştururken, bazen de daha sıkı bağlarla bağlanmış "agregat" denilen kümeler oluştururlar. Gerek flokül, gerekse agregat şeklinde kümeleşmenin nedeni, sistemin, termodinamik yönden daha stabil (dayanıklı) bir duruma ulaşma eğiliminin bir sonucudur. Flokül ve agregat, aglomeratın veya konglomeratın iki tipidir.

Katının, küçük partiküllere bölünmesi sonucu yüzey alanında bir artış olur. Bu yüzey alan artışı ΔA ile gösterilsin. Birim alan genişletmek için gerekli

iş ya da yüzey serbest enerjisindeki artış ΔW ile gösterilsin. Bu durum, şu eşitlikle ifade edilir:

$$\Delta W = \gamma_{SL} \cdot \Delta A$$

γ_{SL} : Katı partikülleri ile sıvı ortam arasındaki arayüzey gerilimi.

Sistem, stabil bir duruma geçmek için serbest yüzey enerjisini düşürme eğilimindedir. Dengeye ulaşıldığında $\Delta W = 0$ olur. Bu koşulun oluşması için, denklemde görüldüğü gibi,

- * Ya yüzeylerarası gerilim düşmelidir,
- * Ya da yüzey alanı küçülmelidir.

Yüzeyalanının küçülmesi gerçekleşir ise bu, flokülasyonuna ya da agregasyonuna yol açar.

Diğer bir ifadeyle yüzeylerarası alan, flokülasyon ya da agregasyon oluşumu sonucu küçülür. Bu farmasötik bir süspansiyon için istenen ya da istenmeyen bir durum olabilir.

İkinci şık olan yüzeylerarası gerilim ise yüzey etken maddeler ilavesiyle düşürülebilir, ancak çoğu kez sifıra eşitlenemez. Bu durumda, çözünmeyen katı partiküller içeren bir süspansiyon genellikle pozitif arayüzey gerilimine sahip olur ve partiküller floküle olma eğilimi gösterirler.

Flokülasyon: Bir sıvı süspansiyon içindeki partiküllerin, zayıf van der Waals çekim kuvvetleriyle birarada tutunarak hafif, tüy gibi yumuşak, kabarık küme oluşturmasıdır. Oluşan küme, flok veya flokül adını alır.

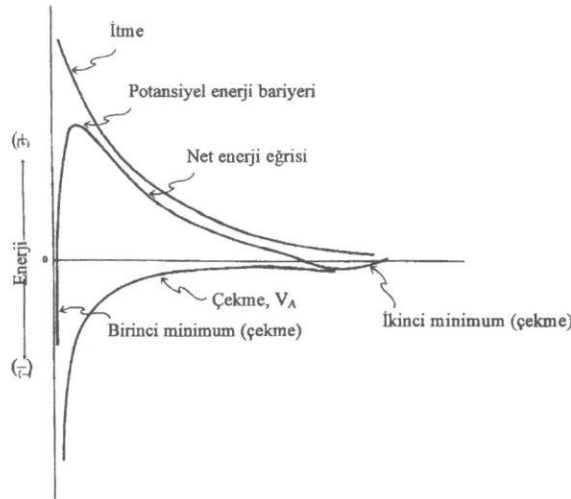
Agregasyon: Belirli koşullar altında, örneğin ince taneli bir kek içindeki partiküllerin daha kuvvetli bağlarla birarada tutunarak kümeler oluşturmasıdır. Agregasyon sonucu oluşan küme agregat adını alır.

Kekleşme: Çoğu kez, katı bir agregat oluşturan çökeltideki kristallerin eriyerek birbirine yapışması ve büyümesi olayıdır. Bu olay sonucu kek oluşur.

Bir süspansiyonda bir partikülün yüzeyindeki kuvvetler, aglomerasyon derecesini yani flokülasyonunu ya da agregasyonunu etkiler. London tipi zayıf van der Waals kuvvetleri çekme kuvvetlerini oluştururken, partiküller etrafında oluşan elektriksel çift tabakaların etkileşmesi ile de itme kuvvetleri ortaya çıkar. Süspand olmuş partiküllerin kümeleşmesi, partiküllerin benzer yüklerle yüklenmesi sağlanarak aynı yüklerin birbirini itmesi kuralına göre engellenebilir.

Monodispers bir sistemin elde edilebilmesi için, partiküllerin birbirini itebilmesi, bunun için de zeta potansiyelin yeterli olması gerekir. Bu değer, her süspansiyon için özeldir.

Partiküller arası itme ve çekmenin uzaklıkla ilişkisi: Süspansiyonlarda difüzenmiş çift tabaka ile birlikte hareket eden partiküllerde enerji, diğer bir deyişle etkileşme, iki partikül arasındaki uzaklığa göre değişir. Şekil 4'de, çekme enerjisi, itme enerjisi ve bu 2 enerjinin uzaklıkla değişimini gösteren net enerji eğrisi verilmiştir. Net enerji eğrisi, 1 pik ve 2 minimuma sahiptir. Görüldüğü gibi,



Şekil 5. Süspansiyon içindeki partiküllerin partiküller arası uzaklıklarına (angstrom olarak) karşı potansiyel enerjisi.

- * Çok yakın ve uzak mesafeler için çekim,
- * Orta uzaklıklar için itme enerjisi

baskındır.

Partiküller birbirine çok yakın ise: Çekme potansiyeli çok yüksek bir negatif değere ulaşır. Çalkalama ile yenilemeyen bir enerji engeli oluşur. Bu bölgede partiküller çöker ve birbirlerine sıkı sıkıya tutunurlar.

Uzaklık arttıkça, orta uzaklıklarda: İtme enerjisi de artarak en yüksek değere ulaşır. İtme enerjisi yüksek olduğunda, potansiyel enerji engeli de yüksektir ve partiküllerin çarpışmalarına neden olan kinetik enerjilerine karşı koyan bir enerji engeli oluşur. Sistem defloküle halde kalır ve sedimentasyon tamamlandığında; partiküller; büyük partiküllerin aralarındaki boşlukları küçük partiküllerin doldurmasıyla sıkı birleşmiş bir düzen oluştururlar. Çökeltide, en aşağı seviyedeki partiküller, üstlerindeki partiküllerin ağırlığının basıncıyla tedricen bir araya gelirler. Bu nedenle enerji engeli yenilebilir ve böylece partiküller, birinin diğeriyle yakın temasta olacağı şekilde yakınlaşırlar. Bu partikülleri redisperse ya da resüspande etmek için, yüksek enerji engelini tekrar yenilmesi gerek. Zira çalkalanma ile bu kolayca başarılamaz. Partiküller, katı bir kek oluşturacak şekilde birinin diğeri kuvvetlice çekme durumunda kalmaya meylederler.

Partiküllerarası uzaklık daha da artarsa: Potansiyel enerji, önce sıfıra yaklaşır ve daha sonra ikinci minimumda kalır. Bu belki 1000-2000 Å'luk mesafe içindedir. Bu mesafe, gevşek yapılı flok şekli (formu) için yeterlidir. Bu ikinci minimumda partiküller, birbirlerine gevşek bağlanmıştır ve çalkalanma ile kolayca yeniden dağılabilirler. Bu bölgede enerji engeli aşılmıştır. Bu bölgeye kadar flokülasyon görülürse de enerji engeli yenilemeyecek (aşılamayacak) kadar yüksektir.

Bu açıklamalar, liyofobik sollarin (kolloidlerin) stabilitesi ile ilgili DLVO teorisinden (kuramından) çıkarılmıştır.

DLVO Kuramı: Liyofobik kolloidlerin stabilitesini açıklayan bir kuramdır. Derjaguin, Landau, Verwey ve Overbeek tarafından ileri sürülmüştür. Kuram adını, bu araştırmacıların adlarının baş harflerinden almıştır. DLVO kuramına göre bir dispersiyon içindeki kolloidal partiküller üzerindeki kuvvetler, elektrostatik itme kuvvetlerine ve London tipi van der Waals çekim kuvvetlerine bağlıdır.

Schneider ve arkadaşları, farmasötik süspansiyonların itme ve çekme enerjilerini hesaplamak için bir komputer programı hazırlamışlardır. Bunlar, DLVO denklemlerinin uygulanma yöntemlerini ve verilmesi gereken kapsama giren birçok fiziksel birimleri göstermişler, hesaplamaların ayrıntılı örneklerini vermişlerdir.

Floküle ve Defloküle partiküllerin özellikleri:

Floküle partiküller;

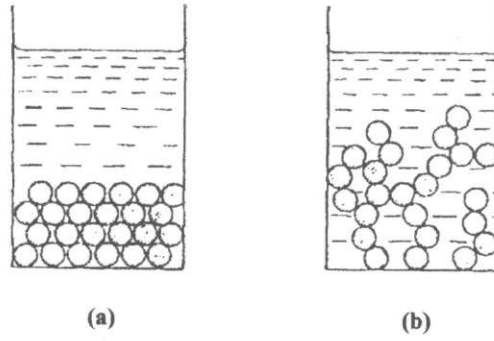
1. Zayıf bağlarla bağlanmışlardır, gevşek gözenekli bir yapı gösterirler.
2. Hızlı çökmezler.
3. Kek oluşturmazlar, floklar oluştururlar.
4. Çökelti hacmi büyüktür.
5. Kolayca süspande edilebilirler.
6. Floküle süspansiyon oluştururlar.
7. Sistemin üstünde berrak bir sıvı tabakası oluşturarak çökerler.

Oysa,

Deloküle partiküller;

1. Kuvvetli bağlarla bağlanmışlardır. Sıkışık yerleşmiş kek yapısı gösterirler.
2. Yavaş çökerler.

3. Kekimsi bir çökelti şekli oluştururlar; katı bir kek oluşumuyla sonuçlanan bir agregasyon oluşur.
4. Çökelti hacmi küçüktür.
5. Kekin resüspande edilmesi güçtür.
6. Defloküle süspansiyon oluştururlar.
7. Sistemin üstünde bulanık bir sıvı tabakası oluşturarak çökerler.



Şekil 6. (a) Defloküle süspansiyon (b) Floküle süspansiyon.

2.6. Süspansiyonlarda Çökme

Farmasötik süspansiyonların fiziksel stabilitesi, dispersiyon ortamında uniform olarak dağılmış partiküllerin bu durumunun korunmasıyla ilgilidir. Uzatılmış bir zaman diliminin ötesinde tamamen çökmesinin önlenmesi nadiren mümkündür.

Partiküllerin çökmesi ve bunu etkileyen faktörler, fiziksel stabilite yönünden önem taşır.

Çökme hızı: Çökme hızı ve çökme hızını etkileyen faktörler, "Stokes Yasası" eşitliği ile verilmiştir.

$$v = \frac{d^2 (\rho_s - \rho_0) g}{18 \eta_0} \quad \text{veya} \quad v = \frac{2r^2 (\rho_s - \rho_0) g}{9 \eta_0}$$

v : Partiküllerin çökme hızı (cm/s)

d: Partiküllerin çapı (cm)

ρ_s : Dispers fazın yoğunluğu

ρ_0 : Dispersiyon ortamının yoğunluğu

g: yer çekimi ivmesi = 980.7 cm/s²

η_0 : Dispersiyon ortamının viskozitesi (poise)

r: Partiküllerin yarıçapı (cm)

% 2 (g/mL)' den daha az katı madde içeren seyreltik farmasötik süspansiyonlar, kabaca bu koşullara uyar. Bazılarına göre Stokes yasasının geçerliliği için konsantrasyon, % 0.5 (g/mL)' den daha az olmalıdır. Çökme sırasında, partiküller birbirleriyle etkileşmemelidir. % 5, % 10 (g/mL) ya da daha yüksek konsantrasyonlarda, partiküller çökerken birbirleriyle etkileşirse, artık Stokes yasası uygulanamaz.

Seyreltik, partikül büyüklüğü ve şekli düzgün olmayan süspansiyonlarda Stokes denklemi,

$$v = K \frac{d^2 (\rho_s - \rho_0) g}{\eta_0}$$

şeklinde verilir.

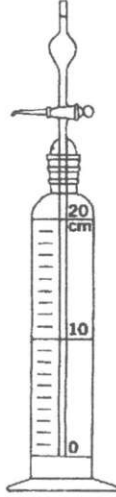
K: Deneysel olarak saptanan bir sabittir.

Konsantre ve düzgün şekli olmayan partiküllü süspansiyonların çökme hızını veren geçerli bir eşitlik henüz geliştirilememiştir.

Süspansiyonlarda, dispers fazın partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının Andreasen aygıtı ile tayininde Stokes Yasası eşitliğinden yararlanılır.

2.7. Partikül Büyüklüğü Tayini

Andreasen aygıtı yöntemi: Süspansiyonlarda partikül büyüklüğü ve dağılımı,



Şekil 7. Sedimentasyon yöntemi ile partikül büyüklüğü tayini için Andreasen aygıtı

çökme hızının hesaplanmasıyla ve Stokes denklemi yardımıyla saptanabilir. Aygıt, 550 mL hacme sahip silindirik cam bir kap ile içine daldırılmış 10 mL'lik bir pipetten oluşur. Süspansiyonun çok seyreltik, % 0.5 (w/v)'lık dispersiyonu hazırlanıp aygıtta doldurulur. Belirli zaman aralıklarında pipet ile örnekler alınır. Her örnek alınışından sonra süspansiyonun yüksekliği ölçülür. Örneklerin katı madde içeriği tayin edilir. $v = h/t$ eşitliğinden v hızı bulunur. Bu da Stokes denklemine yerleştirilir. Buradan da "d" partikül çapı hesaplanır. Herbir örnekteki madde miktarları, o örneklerin partikül büyüklüğüne

karşı grafiğe geçirilerek partikül dağılımı bulunur. Yavaş oluşu ve fazlaca örnek gerektirmesi, yöntemin dezavantajını oluşturur.

2.8. Sedimentasyon Parametreleri

Sedimentasyon çalışmalarından türemiş 2 yararlı parametre vardır.

1. Sedimentasyon hacmi,
2. Flokülasyon derecesidir.

Bu 2 parametre, bir süspansiyonda, stabilite açısından önemlidir. Ancak flokülasyon derecesi, sedimentasyon hacminden daha önemli ve anlamlı bir parametredir.

Sedimentasyon hacmi (çökme hacmi) "F": F, süspansiyonun final (son) çökelti hacminin " V_u ", süspansiyonun çökmeden önceki hacmine yani başlangıçtaki ilk hacmine " V_0 " oranıdır.

$$F = V_u / V_o$$

F: Sedimentasyon hacmi (çökme hacmi)

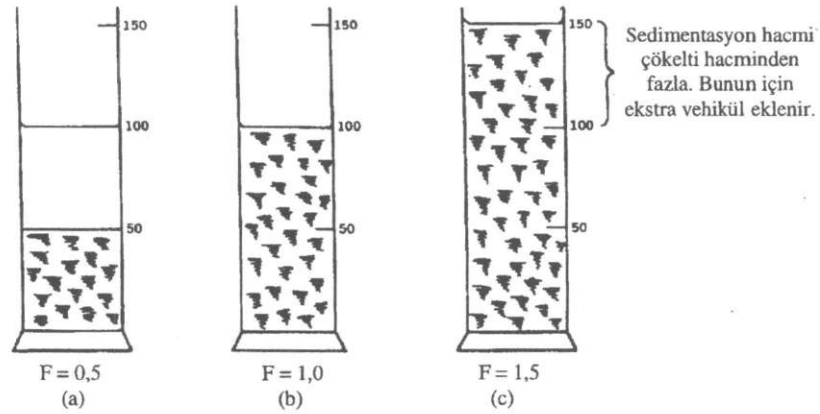
V_u : Süspansiyonun final çökelti hacmi

V_o : Süspansiyonun çökmeden önceki ilk hacmi

Sedimentasyon hacminin değeri, 1'den küçük ($F < 1$), 1'den büyük ($F > 1$) veya 1'e eşit ($F = 1$) olabilir.

Normal olarak F, 1'den küçüktür. $F = 1$ olduğunda ise, floküle bir süspansiyonda son sedimentasyon hacmi başlangıçtaki hacmine eşit olacaktır. Böyle bir ürünün "flokülasyon dengesi" içinde olduğu söylenir. Durduğu yerde, berrak supernatant göstermez. Bu nedenle farmasötik yönden kabul edilebilirdir.

$F > 1$ olduğunda, final sedimentasyon hacmi, süspansiyonun ilk hacminden daha büyüktür. Oluşan floklar o kadar gevşek, tüysü ve kabarık ki, hacim artışı olur. Çökeltinin devam ettirilmesi için yeterli ekstra vehikül eklenir.



Şekil 8. Çeşitli miktarlarda flokülasyon ajanı eklenerek oluşturulan sedimentasyon hacimleri. (b) ve (c) farmasötik yönden kabul edilebilir. Çökmeden önceki ilk hacim: 100 mL.

Sedimentasyon hacmi, flokülasyon için sadece kalitatif bir değer olup anlamlı referans bir değer değildir.

Flokülasyon için daha yararlı bir parametre "flokülasyon derecesi" dir.

Flokülasyon derecesi " β ": Floküle süspansiyonun sedimentasyon hacminin, defloküle süspansiyonun sedimentasyon hacmine oranıdır.

$$\text{Flokülasyon derecesi } (\beta) = \frac{\text{Floküle süspansiyonda sedimentasyon hacmi (F)}}{\text{Defloküle süspansiyonda sedimentasyon hacmi (F}_\infty)}$$

Tamamen defloküle olmuş bir süspansiyon varsayalım. Final çökelti hacmi nispeten küçük olacaktır. Bu hacmi V_∞ ile gösterelim. $F = V_u/V_0$ denkleminde dayanarak,

$$F_\infty = V_\infty / V_0 \quad \text{yazılabilir.}$$

V_∞ : Peptize ya da defloküle olmuş bir süspansiyonun sedimentasyon hacmi.

$$\beta = F / F_\infty$$

$$F = V_u / V_0$$

$$F_\infty = V_\infty / V_0$$

olduğundan Flokülasyon derecesi " β ":

$$\beta = \frac{V_u / V_0}{V_\infty / V_0} = V_u / V_\infty$$

elde edilmiş olur. Buna göre, flokülasyon derecesi " β ", floküle süspansiyonun final çökelti hacminin " V_u ", defloküle süspansiyonun final çökelti hacmine " V_∞ " oranı olur. O halde,

$$\beta = F / F_\infty \quad \text{veya} \quad \beta = V_u / V_\infty$$

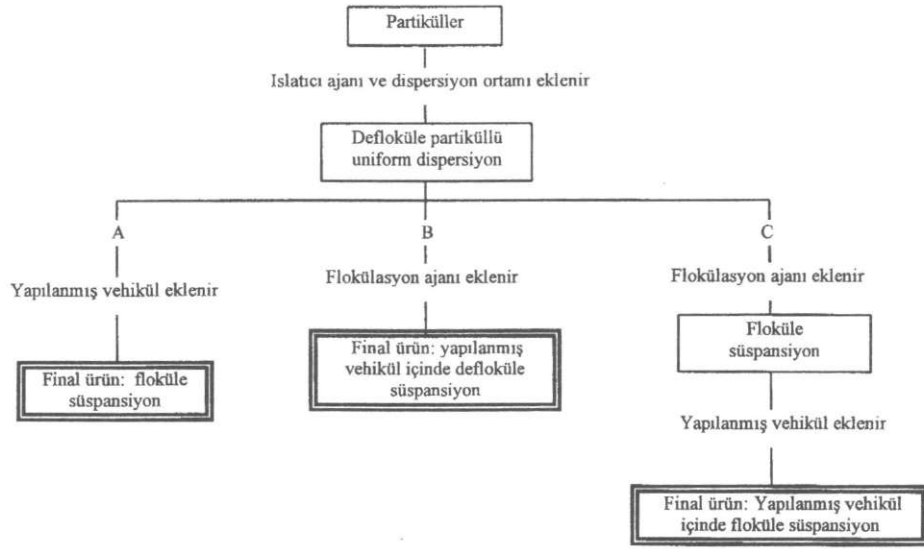
şeklinde yazılabilir.

2.9. Süspansiyonların Formülasyonu

Hazırlanacak süspansiyonlarda fiziksel stabilite önem taşır. İdeal bir süspansiyonun monodispers olması ve çökmemesi ya da çökme hızının çok yavaş olması istenir.

Partiküller, aynı büyüklüğe getirilerek uniform partikül büyüklüğü sağlanır. 1970 yıllarında, partikül büyüklüğünün küçültülmesi ya da ortam viskozluğunun artırılması yoluyla fiziksel stabilitesinin sağlanabileceği kabul ediliyordu. Fakat bu yollar her zaman geçerli değildir. Örneğin, partiküllerin koloidal büyüklüğe getirilmesi için pahalı aletlere gereksinim vardır. Ayrıca partiküllerin küçültülmesi ve yüzey alanlarının artırılması sonucu çökme, kontrol altına alınamaz, bazen Griseofulvin’de olduğu gibi topaklanma oluşabilir.

Bu nedenle formülasyonun, etken maddenin partikül büyüklüğünün ve çözünürlüğünün gözönünde tutularak hazırlanması gerekir.



Şekil 9. Süspansiyon hazırlanış şeması.

Fiziksel yönden stabil bir süspansiyonun hazırlanışı 2 şekilde başarılabilir.

1. Süspansiyonda defloküle partikülleri, bu halde tutmak için yani süspande halde tutmak yapılanmış vehikül kullanmak.

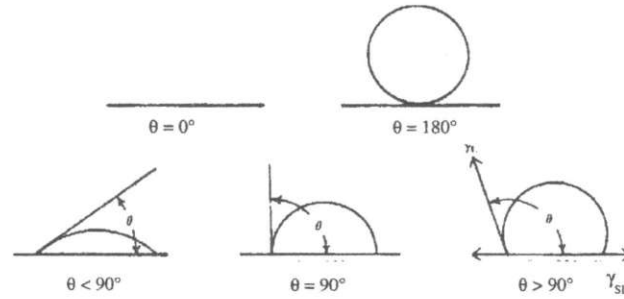
2. Floklar oluşturmak üzere, flokülasyon kurallarını uygulamak. Diğer bir ifadeyle kek oluşumunu kontrollü flokülasyonla önlemek. Floklar hızla çökseler dahi, minimum bir karıştırma ile kolayca resüspande olurlar.

Bazen her iki yol birlikte uygulanarak optimum bir stabilite sağlanabilir.

Formülasyon aşamaları:

Partiküllerin ıslanması: Çözünmeyen bir tozun, bir vehikül içinde başlangıç dağılımı, üretimde önemli bir basamaktır. Bu işlemde her bir partikül, ince bir tabaka dispersiyon ortamı ile kaplanır.

Bir tozun ıslanabilirliği, tozun sıvı yüzeyi ile yaptığı değme (= temas) açısıyla ilişkilidir. Değme açısı (θ), $0^\circ - 180^\circ$ arasında değişir.



Şekil 10. 0° 'den 180° 'ye kadar olan değme açıları.

Bir tozun değme açısı 90° ise toz yüzer,

Bir tozun değme açısı 0° ise batar, ıslanma tamdır.

Bir tozun değme açısı 180° ise hiç ıslanma yoktur.

Bir tozun ıslanma derecesi, onun suya karşı ilgisine yani hidrofilik ya da lipofilik özelliğine bağlıdır.

Genellikle hidrofilik etken maddelerle süspansiyon hazırlanırken ıslatıcı bir ajana gerek yoktur.

Ancak hidrofobik maddelerin sudaki süspansiyonlarının hazırlanışı zordur. Bunun için ıslatıcı ajanlar kullanılır. Bu ajanlar, sıvı-katı arayüzey gerilimini ve dolayısıyla temas açısını düşürürler.

Islatıcı ajan olarak surfaktanlar kullanılır. En iyi ıslatıcı ve yayıcı (dağıtıcı) ajanlar, HLB değerleri 7-9 arasında olanlardır.

Hazırlanışta, toz madde, surfaktan çözeltileri ile yavaş yavaş karıştırılır. Surfaktanlar genelde % 0.05 - % 0.5 konsantrasyonlarda kullanılır. En çok da noniyonik surfaktanlar kullanılır. Anyonik surfaktanlardan ise en çok sodyum lauril sülfat kullanılır.

Hidrofilik surfaktanların HLB değeri: 10 – 18

Hidrofobik surfaktanların HLB değeri: 0 – 10

Surfaktanların, ıslatıcı ajan olarak kullanılması ile kristal büyümesi de önlenmiş olur. Eğer % 0.5 konsantrasyonun üstünde kullanılırsa, çok ince partiküllerin çözünmesine neden olur ve partikül büyüklüğü ve dağılımı değişir. Kristal büyümesi de görülebilir. Yüksek HLB değerli surfaktanlar, köpük yapıcıdır. Formülasyon sırasında bu köpük istenmeyebilir.

Tablo 11. Farmasötik ıslatıcı ajan olarak kullanılan surfaktanlar.

Surfaktan	HLB değeri	Yüzey gerilim din/cm % 0.1 (w/v),suda	Açıklama
Anyonik tip			
dokusat sodyum, USP	> 24	41	Tadı acı, köpük yapıcı ajan
sodyum lauril sülfat, USP	40	43	Tadı acı, köpük yapıcı ajan
Noniyonik tip			
polisorbata 65 USP	10.5	33	Tadı acı
polisorbata 60 USP	14.9	44	Tadı acı
polisorbata 80 USP	15.0	42	En yaygın kullanılan, tadı acı
polisorbata 40 USP	15.6	41	Toksitesisi düşük, tadı acı
polisorbata 20 USP	16.7	37	Tadı acı
oktoksinol-9	12.2	30	Tadı acı
nonoksinol-10 USP	13.2	29	Tadı acı
poloksamer 235	16	42	Toksitesisi düşük, tadı iyi
poloksamer 188 USP	29	50	Köpük yapıcı ajan

İyonik surfaktanların, pH'ya karşı hassas olmaları ve birçok madde ile geçimsizlikleri dezavantajlarını oluşturur.

Noniyonikler ise daha geçimlidir ancak acı oluşları dezavantajlarıdır. En çok kullanılan Polisorbat 80'dir, toksisitesi yoktur.

Kontrollü flokülasyon: Toz maddenin iyice ıslatılıp dağılması sağlandıktan sonra, çeşitli vasıtalarla, kontrollü flokülasyonu oluşturulur ki bu şekilde tekrar dağılması güç olan "kompakt sediment" sıkışık kek oluşumu engellenmiş olur.

Süspansiyonlarda flokülasyon oluşturucu materyaller; elektrolitler, surfaktanlar ve polimerlerdir.

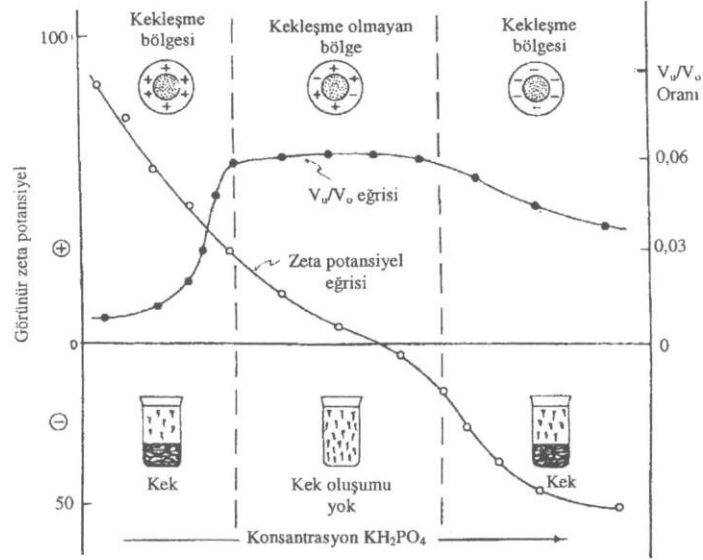
Elektrolitler: Partiküller arasındaki enerji engelini düşürerek, flokülasyona yardımcı olmaktadır. Bu da zeta potansiyelin düşerek partiküllerin birbirleriyle gevşekçe bağlanması sonucu olur. Örneğin; suda bizmut subnitrat partikülleri süspansiyonda edildiği zaman, büyük bir pozitif yük ya da büyük bir zeta potansiyel görülür.

Yakın partiküller birbirini iter ve sistem defloküle olur.

Artan konsantrasyonlarda monobazik potasyum fosfat içeren bir seri bizmut subnitrat süspansiyonu hazırlanarak görünür zeta potansiyel, sedimentasyon hacmi, kekleşme ve flokülasyon arasındaki ilişki (korelasyon) gösterilmeye çalışılmıştır.

Bizmut subnitrat süspansiyonuna, monobazik potasyum fosfat eklendiğinde (-) yüklü fosfat anyonunun adsorplanması sonucu (+) zeta potansiyelde azalma olur. Daha fazla elektrolit eklenirse zeta potansiyel (0) olur ve negatif yönde azalmaya başlar. Flokülasyonun başladığı noktada çökme hacmi en yüksek değeri alır ve flokül oluşumu süresince çökme hacmi sabit kalır. Zeta potansiyel yeterince negatife düşünce deflokülasyon oluşur ve çökme hacmi de düşmeye başlar.

Sonuç olarak; (1) flokülasyon boyunca sedimentasyon hacmi yüksektir ve sabit bir değerde seyretmiştir; (2) Zeta potansiyel belirli değerler arasında olduğunda sistem floküle haldedir.



Şekil 11. Flokülasyon ajanı olarak monobazik potasyum fosfat yardımıyla bizmut subnitrat süspansiyonunun flokülasyonunu gösteren kekleşme diyagramı (A. Martin ve J. Swarbrick, in Sprowls, American Pharmacy, 6th Ed., Lippincott, Philadelphia, 1966, p. 205).

Yüzey etken maddeler: Islatıcı ve dispersiyon ajanı olarak kullanılırlar. Hem iyonik (anyonik), hem de noniyonik surfaktanlar kullanılabilir. Ancak anyonik ve katyonik surfaktanların dahilen kullanılması önerilmemektedir.

Polimerler: Flokülasyon ajanı olarak kullanılan, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı ve aktif grup taşıyan bileşiklerdir. Polimerin yapısındaki zincirin bir parçası, partikül yüzeyine adsorbe olurken, kalan kısmı dispersiyon ortamı içinde uzanır ve bu köprüleşmeler flok denilen kümeciklerin oluşmasını sağlar.

Hidrofilik polimerler, aynı zamanda koruyucu kolloid etkisi gösterebilirler. Partiküller korunduğu için kekleşme eğilimi daha azalır ve bu

polimerlerin çözeltileri psödoplastik akış göstermektedir, bu da süspansiyonun fiziksel stabilitesini artırabilmektedir.

Yapılanmış vehiküller: Yapılanmış vehiküller, polimerlerin sulu çözeltileri olup süspansiyonların viskozitesini artırarak partiküllerin çökme hızını yavaşlatırlar. Çökme hızı, viskozite ile ters orantılıdır. "Kontrollü flokülasyon" farmasötik bir süspansiyonun her ne kadar istenen fizikokimyasal stabilitesini karşılarsa da, sedimentasyon hacmi "F" , 1'e eşit ya da yakın değil ise, ürün hoş olmayan, istenmeyen bir görünüm sergiler. Bu nedenle pratikte, flokların çökmesini geciktirmek için, bir süspansiyon ajanının ilavesi, sıkça uygulanan bir yoldur. Bu ajanlar, başlıca 4 grup olarak sınıflandırılabilir.

1. Doğal yapılı olanlar (polisakkaritler ve zamklar); xanthan gum (zamkı), arap zamkı, kitre zamkı, alginatlar ve karragen örnek olarak verilebilir.
2. Killer; En çok kullanılanlar, bentonit, Veegum(Mg-Al silikat), aktif Attapulgit ve koloidal silikadır.
3. Selüloz türevleri; Metil selüloz "MC", karboksi metil selüloz "CMC", mikrokristalin selüloz "Avicel" bu grupta yer alır.
4. Sentetik polimerler; Karbomerler (Karbopol® 934, 940 ve 941) poloxamer, polioksar (PVP, PVA), örnek olarak verilebilir.

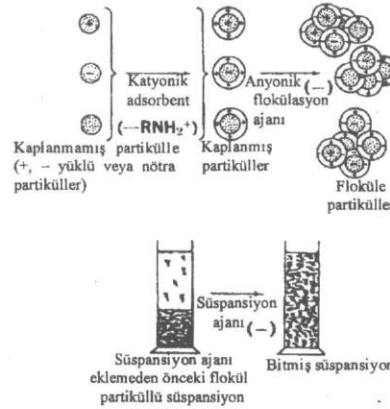
Bunlar arasından en çok kullanılanlar: MC, CMC, Carbopol 934, Veegum, kitre zamkı ve bentonittir. Bunlar tek başına ya da kombinasyonları halinde kullanılır.

Yapılanmış vehiküllerdeki flokülasyon: Süspansiyon formülasyonunda önerilen en iyi yöntemlerden biri, floküle olmuş partikülleri, yapılanmış bir vehikül içerisinde tutmaktır. Burada önemli olan bir olay, partikülün başlangıç yüküne ve flokülasyon ajanı ile süspansiyon ajanının taşıdıkları yüke bağlı olarak görülen geçimsizliktir. Örneğin, pozitif yüklü partiküllerin dispersiyonunu hazırladığımızı varsayalım. Bunu floküle hale getirmek için

uygun konsantrasyonda anyonik elektrolit ilave ettiğimizi (monobazik potasyum fosfat gibi) düşünelim. Bu sistemin fiziksel stabilitesi, minimum miktarda hidrokolloidlerden birinin ilavesi ile artırılabilir. Herhangi bir fiziksel geçimsizlik gözlenmez. Zira, hidrokolloidlerin kendileri negatif yüklüdür. Bu nedenle, anyonik flokülasyon ajanları ile geçimlidirler.

Eğer, negatif yüklü partiküller taşıyan bir süspansiyona, katyonik bir elektrolit (alüminyum klorür) ilavesiyle floküle eder ve sonra da buna bir hidrokolloid eklersek, bir geçimsizlik görülür. Çalkalama ya da süspand edici hareket ile giderilemeyen hoş olmayan, istenmeyen sıkışık kütle oluşur ve hızla çöker.

Bu koşullar altında, partikül yükünü negatiften pozitifte değiştirmek için bir koruyucu kolloid uygulanması zorunlu olur. Bu, bir nontoksik yağ asiti aminin partikül yüzeyine adsorbe edilmesiyle başarılabılır ya da jelatin gibi bir materyal (jelatin, isoelektrik noktası altında pozitif yüklüdür) ile başarılabılır. O halde, flokları oluşturmak için anyonik bir elektrolit kullanılabilir ki bu, negatif yüklü süspansiyon ajanı ile geçimlidir.



Şekil 12. Stabil bir süspansiyonun oluşumunu kapsayan aşamalar (A. Martin ve J. Swarbrick, in Sprowls, American Pharmacy, 6th Edition, Lippincott, Philadelphia, 1966, p. 206).

2.10. Reolojik Görüşler

Seyreltik çözeltiler ve ideal akan sıvılar tek bir viskozluk değeri ile nitelendirilebilir. Bunlarda kayma gerilimi ile kayma hızı birbiriyle doğru orantılıdır ve viskozluk değişmez.

Oysa kolloidal dağılımlar, süspansiyonlar ve emülsiyonlar gibi sistemlerde kayma gerilimi ve kayma hızı arasında doğru orantı yoktur, viskozluk değişir. Bu tip sıvılara Newtonian olmayan (non-Newtonian) sıvılar denir.

Süspansiyonlarda kayma gerilimi ve kayma hızı şişenin çalkalanması, karıştırılması gibi durumlarda söz konusudur.

- * Newtonian sıvılarda, viskozluk, kayma hızı ile değişmez.
- * Newtonian olmayan sıvılarda, viskozluk kayma hızı ile değişir.
- * Çok düşük bir kayma hızında viskozluk fazla, sıvı koyudur ve küçük bir partikül yavaş yavaş çöker.
- * Kayma hızı arttıkça, viskozluk azalır ve sıvı incelik, partiküller daha kolay çöker. Fakat topik uygulanmaları kolaylaşır.

Hem pseudoplastik hem de tiksotropik özellik gösteren bir süspansiyon ajanı daha yararlıdır. Zira bekleme ile jelleşir, karıştırma ile akışkanlaşır. Örneğin, sodyum karboksi metil selüloz ile mikrobentonitin 50:50 oranındaki karışımının sudaki % 5'lik konsantrasyondaki çözeltisi, en iyi süspansiyon ajanı olarak kullanılır. Çünkü bu karışım hem psödoplastik hem de tiksotropik özellik göstermektedir.

Kısaca söylemek gerekirse, süspandeye olmuş partiküllerin çökmesini engellemek üzere süspansiyonun viskozluğunu ayarlama, çalkalandığında şişeden akmasının sağlanmasında ve haricen kullanılan losyonların yayılabilme özelliklerinin iyileştirilmesinde reolojik esaslardan yararlanır. Stabilitelerinin

sağlanmasında ve kolay uygulanabilir özellikte hazırlanmalarında reolojik esasların gözönünde bulundurulması önemlidir.

Tiksotropi: Zamana bağlı olarak görülen akıştaki değişiklik özelliğidir. Bütün akış tiplerinde tiksotropik özellikler görülebilir. Tiksotropi istenen bir durumdur. Özellikle bazı jel tipi preparatlarda kayma gerilimi ile kayma hızı sürekli artar ve viskozluk zamanla azalabilir. Viskozluğun düşmesi reversibl bir olaydır. Gerilim kalktığı zaman, zamana bağlı olarak sistem kendini toplamaya başlar. Belirli bir gerilim uygulandığında cıvıklaşır. Kendi haline bırakıldığında bir süre sonra eski haline gelebilir. Bu, tiksotropi olarak bilinir.

2.10. Süspansiyonların Hazırlanması

Hazırlamada partikül büyüklüğü ve dağılımı önem taşır. Bu ise flokülasyon ve stabilite üzerinde rol oynar. Süspansiyonların küçük çapta veya büyük çapta üretimine bağlı olarak değişik hazırlama yöntemleri kullanılır.

* Küçük miktarlarda havanda hazırlama:

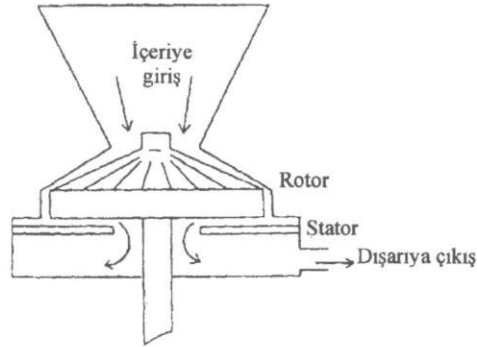
Çözünmeyen katı etken madde, havanda süspansiyon ajanı içeren vehikül ile pat kıvamına kadar ezilir. Dispersiyon ortamı, havana giderek artan şekilde eklenir. Bu karışım, bir mezüre alınır, havan, dispersiyon ortamı ile yıkanarak mezüre aktarılır ve süspansiyon son hacmine tamamlanır.

* Büyük miktarlarda aletlerde hazırlama :

Büyük miktarlarda süspansiyon hazırlamak için bilyalı değirmenler, kolloid değirmenleri ya da mikserler (pasta mikserleri) kullanılabilir. En çok kolloid değirmenleri kullanılır. Bilyalı değirmenler ile hazırlarken bilya ve toz karışımının hacmi, kap hacminin %60'ını geçmemelidir. Bu sistemler kapalı oldukları için sterilize edilebilir, içlerinde steril maddeler öğütülebilir.

Kolloid değirmeni: Stator adı verilen bir yatak ile rotor denilen konik şekle sahip dönen bir kısımdan oluşur. Bir huni ile boşaltılan süspansiyon, rotor ile stator arasında ezilerek statorun altına itilir. Diskler arasındaki açıklığa, rotorun dönme hızına ve süspansiyonun viskozluğuna bağlı olarak partikülleri küçülür. Rotor, 3000-20,000 rpm dönebilen yüksek devirli bir motor ile döner. Değirmen, büyük agregat ve flokları kırar. Eğer çalışma sırasında ısı oluşuyorsa, statorun etrafında soğuk su çeketi bulundurulur.

Süspansiyonların hazırlanışında % 50 ya da daha fazla katı madde ile çalışılıyorsa, aşırı ısınmaya ve viskozluğun artarak motoru durdurmasına neden olur. Bunun için rotor - stator açıklığı geniş tutulmalı ya da başka uygun bir aletle çalışılmalı ya da dilatanlık yok edilene kadar bir vehikül ile seyreltilmelidir.



Şekil 13. Aralarında ayarlanabilir dar açıklık bulunan rotor ve stator kısmı görülen kolloid değirmeni.

Formülasyonu: İç ve dış fazı oluşturan maddeler yer alır.

★ İç faz:

- * Etken madde
- * Islatici ajan
- * Deflokülasyon ajanı
- * Flokülasyon ajanı

- * Koruyucu kolloid
- * Kıvam verici (iç fazdadır, ancak dış fazı etkiler)

★ Dış faz:

- * Taşıyıcı
- * Tampon (kimyasal stabilite yönünden önemli)
- * pH ayarlayıcı
- * Osmotik ajan
- * Koruyucu
- * Renk – koku – tat verici

Islatıcılar: Sıvı–katı arayüzey gerilimini düşüren ve "θ" değme açısını küçülten maddelerdir. Dispersiyon ortamı su olan süspansiyonlarda HLB değeri 10'un üzerinde olan ıslatıcı ajanlar kullanılır. Genelde HLB değeri 7-9 olanlar, ıslatıcı ve disperse edicidir. Islatıcı ajanlar, ayrıca, kristal büyümesini önler. % 0.05'in altında kullanılırsa ıslatma tam olmaz. Bu oran ile c.m.c.'u arasındaki oranlar genelde uygun olur. Zira c.m.c.'unun üstünde misel oluşumu gibi sorunlar ortaya çıkar.

Yüksek HLB'li ajanlar, köpük oluşturacağı için istenmeyebilir. Tadı acı maddeler olduğu için oral kullanımı zorlaştırırlar. En iyi olanı Polisorbat 80'dir.

Deflokülasyon ajanları: Darvan, Daksan, Orzan gibi özel polielektrolitlerdir. Ortam yüküne bağlı olarak seçilir. Bunlar haricen kullanılır. Oral yolla kullanılanların en iyisi Lesitin'dir.

Flokülasyon ajanları: Partiküllerin elektrik yüküne bağlı olarak seçilir. Partiküller (+) yüklü ise, (-) yüklü olanları seçilir. Eğer partiküller (-) yüklü ise önce + yüklü hale getirilir. Bunun için örneğin, isoelektrik noktası altındaki jelatin kullanılabilir. Sonra (-) yüklü flokülasyon ajanları kullanılır. Bunlar da (-) yüklü süspansiyon ajanları ile geçimlidir. Sodyum klorür, potasyum klorür ve steroidler bu amaçla kullanılabilir.

Koruyucu kolloidler: Katı partiküller tarafından adsorplanırlar. Hidrojen köprüsü ile elektriksel çift tabakanın kuvvetini artırır. Bu moleküler etkileşimi azaltarak dispersiyona yardımcı olur. Bu ajanlar, yüzey ya da arayüzey gerilimini düşürmezler. Hidrofilik kolloidler bu amaçla kullanılır.

Tamponlar: Preparata eklenen tampon, preparatın yük dengesini ve stabilitesini etkiler ve defloküle süspansiyon oluşturabilir. Bu nedenle ortam pH'sı iyi kontrol altında tutulmalıdır. Sodyum sitrat, süspansiyonlarda kullanılan alışılmış bir tampondur.

Osmotik ajanlar: Ortama eklenen NaCl, elektrik yükü dengesini etkileyeceği için sorun yaratabilir. Bu nedenle nonelektrolit olan glukoz yani dekstroz gibi maddeler kullanılır.

Süspansiyon ajanları: Bu ajanlar, bir süspansiyonun reolojik özelliklerini etkileyerek sedimentasyonunu önlemek amacıyla kullanılırlar. Modern teknolojide, farmasötik alandaki araştırmacılar, en iyi süspansiyonların formülasyon ve geliştirilmesinde çok çeşitli süspansiyon materyalleri kullanmaktadırlar. Bunlar arasında hidrokolloidler büyük rol oynar. Bütün hidrokolloidler suyun viskozitesini arttırırlar. Bu viskozite artışı, düşük kaymada, sedimentasyon hızını etkiler ve süspansiyonun fiziksel stabilitesini artırır.

Renk, koku ve tat vericiler:

Tat vericiler: Etken maddeler, çoğu kez acı tada sahiptir, süspansiyon ajanları, özellikle killer yumuşak ve belirsiz bir tada sahiptir. Bu nedenle tatlandırıcılar, süspansiyonun hoş olmayan lezzetini maskeleyerek hasta tarafından alınmasını kolaylaştırırlar. Sakkaroz, mannitol, dekstroz, aspartam ve sodyum sakkarin bu amaçla kullanılırlar.

Koku vericiler (Flavors): Hastanın ilacı almasını kolaylaştırırlar. Hem doğal, hem de yapay olanları kullanılabilir. Örneğin çilek, ananas, sakız aromaları gibi.

Boyalarda: Estetik görünüm için süspansiyonlara gıda ve ilaç boya (FD) eklenir. Bunlar kullanılırken süspansiyonun içeriğinde yer alan diğer maddelerle geçimli olmalarına dikkat edilmelidir. Örneğin, FD+C Red No 3 disodyum tuzu, anyonik olup katyonik bir ıslatıcı ajan ile geçimsizdir. FD+C Red No 40 ve FD+C Yellow No 6 diğer kullanılan suda çözünebilir boyalardır.

Koruyucular (Prezervatifler): Çoğu süspansiyon formülasyonlarında kullanılması önerilir. Çünkü süspansiyonda yer alan süspansiyon ajanları ve tatlandırıcılar, mikroorganizmaların üremesine elverişli ortam oluştururlar. Ancak süspansiyonlarda kullanılan koruyucular sınırlıdır. Az çözünen koruyucular, sorbik asit ve parabenler (metil hidroksibenzoat, propil hidroksibenzoat) de dahil olmak üzere önerilmemektedir. Sakkaroz, yeterli konsantrasyonlarda (~ %60 w/w) kullanıldığında, mikroorganizma üremesini önler. Ayrıca sulu vehikül ortamının osmotik basıncının; iso-osmotik ya da isotonik çözeltilerin 16 katından büyük olması, mikroorganizma üremesine elverişsizdir. Kullanılan alışılmış koruyucular, sodyum benzoat ve sodyum propiyonat'tır.

Tablo 12. Farmasötik süspansiyonlarda kullanılan koruyucular.

Ajanlar	% Konsantrasyonu	*
Parabenler (metil, etil, propil, butil)	0.2	ps
Sorbik asit	0.2	ps
Tiyomersal	0.01	
Kuaterner amonyum tuzları	0.01	s
Benzil alkol	1.0	s
Benzoik asit	0.2	s
Feniletanol	1.0	s
Klorhekzidin glukonat	0.01	s

* ps: suda az çözünen ; * s: suda çözünen

Fenol, klorkrezol, fenilmerkürü asetat ve klorbutanol, bugün farmasötik formülasyonlarda ender kullanılan koruyucu ajanlardır.

Tablo 13. Süspansiyonlarda sık ve seyrek kullanılan yardımcı maddeler.

Çok	Az
Süspansiyon ajanı	Antikeking ajanı
Islatıcı ajan	Flokülasyon ajanı
Tatlandırıcı	Katı seyreltici
Prezervatif	Köpük kırıcı ajan
Koku	Granüle dağıtıcı
Tampon	Antioksidan
Boya	Lubrikant

2.12. Süspansiyonlarda Kristal Büyümesi

Süspansiyonda kristal büyümesi olayı, partikül büyüklüğü ve dağılımının değişmesine yol açar.

Bir süspansiyonda partikül büyüklüğü ve dağılımının değişmesi ise onun,

- * Fiziksel stabilitesine,
- * Akış özelliğine,
- * Çözünme hızına, absorpsiyonuna ve biyoyararlanımına

yansır. Bu bakımdan kristal büyümesi önemli bir olgudur.

Kristal büyümesi: Çözünme olayının tersi gibi düşünülebilirse de kesin değildir. Çözünen maddenin kristal yüzeyinde birikme hızı, kristal yüzeyi ile çözelti arasındaki konsantrasyon farkı ile orantılıdır.

Katı maddelerin çözünme hızına ilişkin Noyes-Whitney denklemi şu şekilde verilmektedir:

$$\frac{dC}{dt} = k \cdot S (C_s - C)$$

$\frac{dC}{dt}$: Çözünme hızı

k: Bir sabit

S: Katı maddenin toplam yüzey alanı

C_s : Çözünürlük

C: t anındaki konsantrasyon

Noyes-Whitney denklemi kristallenme için yazılır ise, aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\frac{dm}{dt} = k_m \cdot A (C - C_s) \quad \text{olur.}$$

$\frac{dm}{dt}$: Kristallenme hızı

k_m : Kristallenme hız sabiti

$$k_m = \frac{D}{h}$$

A: Spesifik yüzey alanı*

D: Difüzyon katsayısı

h: Difüzyon tabakasının kalınlığı

m: t zamanında kristallenen maddenin kütlesi

Sistemin çalkalanması ile difüzyon tabakasının kalınlığı dolayısıyla kristal büyümesi etkilenir.

Kristal büyümesi, iki aşamalıdır:

* Spesifik yüzey alanı: Birim hacim ya da birim ağırlıktaki alandır.

1. Aşamada moleküller yüzeye taşınırlar,
2. Aşamada ise kristal kafesi içinde belli bir düzene göre yerleşirler.

Böylece eşitlik;

$$\frac{dm}{dt} = k_b \cdot A (C - C_s)^n \quad \text{olur.}$$

k_b : Kristal büyümesi katsayısı

n : Kristal büyüme sürecinin derecesi

Bu denkleme göre, kristaller, büyümelerine kıyasla daha fazla çözünebilmektedir.

Kristal büyümesinin mekanizması:

Dispers sistemlerde partikül büyüklüğü ve partikül büyüklüğü dağılımı, bekleme sırasında 3 temel mekanizmaya bağlı olarak artabilir.

(1) Oswald ripening (Oswald olgunlaşması); (2) polimorfik transformasyon; (3) sıcaklık değişimi.

Oswald ripening'in temeli Kelvin denkleminin analogu olan bir denkleme dayalıdır ve bu denklem, küçük partiküllerin denge çözünürlüğüne uygulanır.

Bir maddenin çözüdüğü denge çözünürlüğü ve hızı arasında ayırım yapmak önemlidir. Çözünme hızı partikül büyüklüğünden etkilenir, zira katının solvent ile temas eden yüzey alanı, partikül boyutunun küçülmesiyle artar. Verilen bir sıcaklıkta denge çözünürlüğü; partikül büyüklüğü sadece kolloidal boyuta yakın partikül büyüklüğü aralığındaki örneğin 5 μm 'den daha küçük olan partikül boyutundan etkilenir. Örneğin, ortalama partikül boyutu 2 μm olan kalsiyum sülfatın 25°C'deki denge çözünürlüğü 2.085 g/L'dir. Ortalama partikül boyutu 0,3 μm 'ye küçültülürse denge çözünürlüğü 2.476 g/L'ye artar.

Süspansiyonlarda kristal büyümesi, "Oswald ripening" eşitliği ile açıklanmaktadır:

$$\ln \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{rRT} \quad (\text{Oswald ripening eşitliği})$$

- r : Küçük bir partikülün yarıçapı
S : Küçük bir partikülün (r yarıçaplı) çözünürlüğü
S₀: Son derece büyük partiküllerin çözünürlüğü
γ: Partikül ile çözücü arasındaki yüzey gerilimi
V : Katının molar hacmi
R : Gaz sabiti
T : Mutlak sıcaklık.

Küçük partiküllerin çözünürlüğü, büyük partiküllere göre daha fazladır. Bu nedenle, doymuş ya da aşırı doymuş çözeltisinin içinde çözünen maddenin partiküllerini içeren süspansiyonlarda, küçük partiküller çözünmek, büyük partiküller ise büyümek eğilimindedir.

Sıcaklıktaki değişmeler: Sıcaklığın artması ile çözünürlük artmakta, azalması ile aşırı doymuşluk oluşmaktadır.

Sistem çözünenken reaksiyon ekzotermik ise yani dışarıya ısı veriyor ise sisteme ısı verilmesi çözünürlüğü (C_s) azaltır.

Sistem çözünenken reaksiyon endotermik ise yani dışarıdan ısı alıyor ise, sisteme ısı verilmesi çözünürlüğü (C_s) artırır.

Polimorfik transformasyon = Polimorfik dönüşüm: Polimorfizm gösteren dolayısıyla polimorfları bulunan bir etken madde ile çalışılıyorsa ve ortamda metastabil şekli mevcutsa, kristal büyümesi olabilir. Zira metastabil şeklin çözünürlüğü, stabil şeklinden daha fazladır. Yani metastabil şekil daha çok, stabil şekil ise daha az çözünür. Polimorfların çözünürlükleri arasındaki bu farklılık, süspansiyonlarda kristal büyümesine yol açar. Küçük partiküllerin çözünürlüğünün fazla olması ile çözelti, büyük kristallere göre aşırı doymuş durumda olacaktır.

Kristal büyümesinin önlenmesi için:

1. Etken maddenin metastabil şeklini kullanmaktan kaçınmalıdır.
2. Sıcaklık değişimleri en aza indirilmelidir.
3. Ortam viskozitesi artırılmalıdır. Kullanılan polimerlerin kristal yüzeylerde adsorpsiyonu sonucu çözünen madde molekülleri difüzyonlanır. Bu, kristal büyümesini önler.
4. Bazı yüzey etken maddeler, kristal yüzeyleri üzerine yani arayüze adsorbe olarak kristal büyümesini engelleyebilmektedirler.

2.13. Süspansiyonların Kinetiği

Süspansiyonlarda görünür sıfırıncı derece (0. derece) kinetik gözlenir. Burada solüsyonun konsantrasyonu, etken maddenin çözünürlüğüne bağlıdır. Etken madde solüsyonda dekompozisyona uğradıkça, süspansiyonda partiküllerden ortama etken madde salınır, böylece konsantrasyon sabit kalır. Önemli olan nokta, etken maddenin solüsyondaki miktarının zamanla etken maddenin dekompoze olmasına rağmen değişmemesidir.

Normal bir solüsyonda denklem, t anında dekompoze olmadan kalan etken madde konsantrasyonu ile ifade edilir

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A]$$

A: t anında dekompoze olmadan kalan etken madde konsantrasyonu

k: Birinci derece hız sabiti

Bir süspansiyonda olduğu takdirde;

$$k[A] = k_0$$

olduğundan, birinci derece (1. Derece) hız yasası,

$$-\frac{d[A]}{dt} = k_0$$

olur. Bu ise 0.derece kinetik denklemdir. Bu, "görünür sıfırıncı derece" olarak adlandırılır.

Süspansiyonda katı partiküller, depo işi görür. Ancak tüm partiküller çözünerek ortama geçtiğinde sistem, 1.derece reaksiyona dönüşür.

Süspansiyonlarda olay, gerçekte 1.derece olduğu halde, depo görevi yapan süspande partiküller çözünerek ortama etken madde verdiklerinden, ortam konsantrasyonu sabit gibi kalmaktadır.

BÖLÜM 3. EMÜLSİYONLAR^{1, 2, 5-9}

Sıvı ya da yarıkatı, dahilen ya da haricen kullanılan farmasötik ilaç şekillerinden biridir. Tedavide kullanılışı, çok eski yıllara dayanır. İlk kez Galenus'un, balmumunun emülgatör etkisinden yararlandığı, emülsiyon tipi ilk preparatın ise 1674 yılında hazırlandığı bilinmektedir.

Bu gün, birçok etken maddenin oral, intravenöz ya da topik olarak verilmesinde uygun farmasötik bir ilaç şeklidir. Formülasyonundaki yağın absorpsiyonunun fazla oluşu, önemli kullanılma nedenlerinden biridir.

3.1. Tanımı

Emülsiyonlar, birbiriyle karışmayan en az iki sıvıdan birinin diğeri içinde bir emülgatör yardımıyla damlacıklar halinde dağılması ile oluşan, homojen görünümlü heterojen dispers sistemlerdir.

Bir emülsiyonda, sıvı fazlardan biri polar örneğin su, diğeri de nispeten nonpolar örneğin yağ'dır.

Globüller halinde dağılan yani damlacıklardan oluşan faza, dispers faz ya da iç faz; içinde dağıldığı ortama da dispersiyon ortamı ya da dış faz adı verilir.

Bir emülsiyonun dış görünüşünü dispers fazın partikül büyüklüğü tayin eder.

Emülsiyon damlacıkları opak, genellikle beyaz ve 0,1-10 µm büyüklüktedir.

3.2. Emülsiyonların Tipi

Farmasötik emülsiyonlarda emülsiyonun tipi gözönünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır. Özellikle topik preparatların tasarımında üründen etken maddenin salımı emülsiyon tipine bağlıdır. Oral preparatlarda

emülsiyon tipinin değiştirilmesi, etken maddenin absorpsiyonunu ve tadını değiştirebilmektedir.

Farmasötik ya da kozmetik emülsiyon tiplerinin çoğunda fazlardan biri su, diğeri ise yağdır. Dış fazlarına göre, genel olarak emülsiyonlar 3 gruba ayrılırlar.

1. Su içinde yağ tipi (yağ/su; o/w) emülsiyonlar: Eğer yağ damlacıkları, dispersiyon ortamı olan sulu fazda dağılmış ise emülsiyon, o/w tipi emülsiyondur.
2. Yağ içinde su tipi (su/yağ; w/o) emülsiyonlar: Eğer yağ dispersiyon ortamı ise ve su damlacıkları yağ fazında dağılıyorsa emülsiyon, w/o tipi emülsiyondur.
3. Çok fazlı (çoklu, multipl, çift) emülsiyonlar: Basit yağ/su ve su/yağ tipi emülsiyonlardan daha komplike olan çok fazlı emülsiyonlar aynı anda her iki emülsiyon tipini bir arada bulunduran sistemlerdir. Su/yağ/su (w/o/w) ve yağ/su/yağ (o/w/o) olmak üzere iki tipi vardır.

Su/yağ/su (w/o/w): Su fazında süspande olmuş yağ damlacığı, kendi içinde de su damlacığını sarmıştır.

Yağ/su/yağ (o/w/o): Yağ fazında dağılmış su damlacıkları, kendi içinde de dağılmış yağ damlacıklarını bulunduran sistemlerdir.

Yağ/su tipi emülsiyonlar kolay yıkanabilir ve daha az yağlıdırlar.

Oral kullanım için tasarımılanan emülsiyonların çoğu, yağ/su; losyon, krem gibi dozaj formları ise kullanım amaçlarına bağlı olarak yağ/su ya da su/yağ tipi olabilirler.

Haricen kullanılan emülsiyonların, kıl folikülleri ve ter bezleri arasından penetrasyonu, doğrudan subkütan (subcutan) yağ dokusu ile ilişkili olduğundan, yağda çözünen etken maddeler için deri iyi bir difüzyon yoludur.

Yağ/su tipi emülsiyonlar, daha çok kozmetik amaçlı yapımlarda tercih edilir. Deriye uygulandığında dış fazın büyük kısmı buharlaşır ve yapışkan hale gelen filmde suda çözünebilen etken madde konsantrasyonu artar. Etken maddenin konsantrasyon gradyanı, stratum corneumdan geçişi ve perkütan absorpsiyonu artırır.

Bir emülsiyon içindeki dispers faz partiküllerinin hepsi aynı büyüklükte ve küresel olduğu kabul edilirse, bu partiküller belirli bir hacmin pratik olarak % 74'ünü kaplayabilir. Geriye, yaklaşık % 26 boşluk kalır.

Örneğin, yağ/su tipi bir emülsiyonda yağ kürecikleri % 74 hacmi doldurunca, su da % 26'sını dolduracak ve su ile yağ fazının ayrılması yani emülsiyonun bozulma olasılığı az olacaktır.

Pratikte en stabil emülsiyonlar, faz hacim oranı % 40 - % 60 olanlardır.

Damlacıklar ne kadar küçük ve uniform olursa, hacmi tamamen ve düzgün doldurur.

Bir emülsiyon tipi çeşitli yöntemler ile tanınabilir.

Tablo 14. Emülsiyon tiplerinin tanıma yöntemleri.

Özellikler	Yağ/Su	Su/Yağ
Renk	Genellikle süt beyazı	Yağın rengi belirler
Deride hissedilme	Başlangıçta yağsız	Yağlı
Seyreltme	Su ile seyreltilebilir	Yağ ile seyreltilebilir
Elektriksel iletkenlik	İletken	Çok az iletken ya da hiç
Boyaların etkisi		
• Yağda çözünen	Globüller boyanır	Dış faz boyanır
• Suda çözünen	Dış faz boyanır	Globüller boyanır
Filtre kağıdına damlatılırsa	Su hızla difüze olur	Su difüze olmaz, yağ çok yavaş difüze olur
U.V. ışığı altında	Işık yaymaz	Işık yayar

3.3. Emülsiyon İlaç Şeklinin Avantajları

Emülsiyonlar, eczacılıkta geleneksel ve önemli kullanım alanlarına sahiptir. Oral ve topik dozaj formu olarak tercih edilmelerinin çeşitli nedenleri vardır.

- * Tedavide kullanılan pekçok etken madde, kötü tada sahiptir. Oral kullanıldıklarında alımın kolaylaşması için istenmeyen tat ve kokularının maskelenip iyileştirilmesi gerekir. Emülsiyon ilaç şekli bunun için uygundur. Böylece laksatif, mineral yağ bazlı maddeler, balık yağı, hint yağı, yağda çözünen vitaminler (A, E); yağ/su tipi emülsiyonları halinde hazırlanarak kullanılır.
- * Etken maddeler, bir ilaç şekli içinde oral yol ile verildiklerinde seçilen ilaç şekline bağlı olarak absorpsiyonları değiştirilebilir. Etken madde, emülsiyon dozaj formu halinde verildiğinde, çözeltisine göre daha yavaş fakat tablet formuna göre daha hızlı absorplanır.
- * İnsülin, heparin gibi GI kanalda absorplanmayan makromoleküllü maddeler, emülsiyon şeklinde verildiklerinde absorplanabilmektedirler.
- * Topik uygulandıklarında deride ince bir tabaka oluşturabilirler ve kolay yıkanabilirler.
- * Dermatoloji ve kozmetik emülsiyonların viskoziteleri, uygulanabilirlikleri ve yağlılık dereceleri formülatör tarafından kontrol edilebilir.
- * Topik preparatların, hızlı penetrasyonu istenir. Eğer emülsiyon tiksotropik ise deriden penetrasyon kolaylaşır.
- * Lipidlerin emülsiyon formunda verilmelerinde bir sorun yoksa, lipid besleyicilerin i.v. uygulamalarında emülsiyonlar kullanılır. Ancak partikül büyüklüğü 0.1 μm 'den daha küçük olmalıdır.

- * Radyopak emülsiyonlar, x-ışını ile yapılan muayenelerde teşhis için kullanılabilirler.
- * Multipl emülsiyonlar; uzatılmış etkili oral ürünler olarak ve i.m depo tedavilerde kullanılırlar ve klasik emülsiyonlara tercih edilirler.

3.4. Emülsiyonların Özellikleri

1. Görünüş: Emülsiyonların görünüşü; viskoziteleri, akma özellikleri, parlaklıkları, pürüzsüz olmaları, yapıları ve opaklıklarından dolayı değişime uğrayabilir. Görünüşleri ve deriye sürüldüklerinde temas özellikleri; partikül büyüklüğüne, yağlılık oranlarına, viskozitesine, ıslaklığına, kayma özelliğine ve kuruma özelliğine bağlı olarak değişebilir. Emülsiyonların tipi ve stabilitesi; büyük ölçüde yağ ve su fazının kimyasal ve fiziksel özelliklerine, yağ ve su fazının oranlarına, emülgatör gibi, kullanılan yüzey etken madde konsantrasyonuna, eklenen ajanlara, emülsiyon hazırlama yöntemine, sıcaklığına, soğutma hızına ve yöntemine bağlıdır.

2. Partikül büyüklüğü: Emülsiyonların viskozitesi ve görünüşü; dispers fazın oranı ile ve partikül büyüklüğü ile kontrol edilir. Partikül büyüklüğüne bağlı olarak emülsiyonların rengi değişebilmektedir.

Tablo 15. Emülsiyonlarda partikül büyüklüğü–renk ilişkisi.

Partikül büyüklüğü (μm)	Görünüşü
>1	Beyaz
0.1 - 1	Mavi – beyaz
0.05 – 0.1	Janjanlı – yarıtransparan
< 0.05	Transparan.

Dispers faz, 0.1 μm 'den küçük ise mikroemülsiyonlar ya da "miseler emülsiyonlar" elde edilir.

Emülsiyonların partikül büyüklüğü, genellikle iç fazdaki globüllerin çapı ile ifade edilir. Emülsiyonlar, içerdiği partiküller küçük ise "ince emülsiyonlar", büyük globüllerden oluşuyorsa "kaba emülsiyonlar" olarak tanımlanırlar.

Partikül büyüklüğü;

- * Emülgatörlerin kalitesine ve tipine,
- * Hazırlanma sırasında yapılan işleme,
- * Eklenen yardımcı maddelere,

bağlı olarak değişir.

3. pH: Farmasötik emülsiyonların tanınmaları, stabiliteleri ve deriye uygulanabilirliği açısından pH'larının bilinmesi önem taşır. Deri pH'sı 4-6 arasındadır. Farklı pH'lardaki ürünlerin topik uygulanmalarında deri pH'sına göre düzenlemeler yapılır.

Sabun tipi emülsiyonlarda genellikle pH 8 ya da biraz daha fazladır. Eğer pH, 8'in altına düşerse faz ayrışması olur.

Etken maddelerin pH'ları da emülsiyonun pH'sı üzerinde rol oynar.

Noniyonik emülgatör içeren emülsiyonların pH'ları 3-10; katyonik emülgatör içeren emülsiyonların pH'ları ise 3-7 arasındadır.

4. Viskozite: Hem pratik uygulamada, hem teorik açıdan emülsiyonların viskoziteleri önemli bir özelliktir. Ticari emülsiyonlar özel bir viskozitede olmalıdır. Viskozitedeki değişimler, ürünlerdeki diğer değişimleri de gösterir ve etkiyi azaltır. Viskozite değişimi, tüketici tarafından kolayca izlenebildiği için ayrı bir önem taşır.

Saklama sırasında düzensiz değişimler, emülsiyon kimyası için önemli bir sorundur.

Uygun akış özelliği ve istenen stabiliteyi sağlamak için viskozite önemli bir parametredir.

Genel olarak dış fazın viskozitesi ile emülsiyonun viskozitesi arasında lineer bir ilişki vardır.

Raf ömrünün önceden bilinmesi için viskozitenin tayininde en iyi yol, partikül büyüklüğü değişiminin belirlenmesidir.

Viskozitenin zamanla azalması, raf ömrünün kısa olduğunu ve koalesanstan dolayı partikül büyüklüğünün arttığını gösterir.

Yeni hazırlanmış bir emülsiyonda globüller floküle olursa, viskozitede derhal artış görülür.

Emülsiyonların sınıflandırılması:

Emülsiyonlar kullanım yerlerine göre 3 grupta incelenebilir.

1. Oral kullanılan emülsiyonlar: Etken maddelerin oral yolla alınmasını kolaylaştırmak amacıyla hazırlanırlar. Formülasyona giren emülgatörün toksik ve iritan olmaması gerekir. Oral emülsiyonlar genellikle yağ/su tipindedir. Formülasyonunda, tat, koku ve lezzet düzelticiler, koruyucular ve yağ fazının ransitleşmesini önlemek amacıyla eklenen antioksidanlar (propil gallat, β -tokoferol) yer alır.
2. Topik olarak kullanılan emülsiyonlar: Losyonlar, linimentler ve merhemler bu kapsama girer. Cilde kolay sürülebilmeli, yağlı his vermemelidir. Etken maddelerin perkutan absorpsiyonları bu dozaj formu ile artırılabilir.
3. Parenteral (İnjesiyonluk) emülsiyonlar: Hemoliz ve doku reaksiyonlarının görülmesi sınırlı kullanımına yol açar. Partikül büyüklüğü, 1 μm 'den küçük olmalıdır. Büyük olursa damarda emboli oluşur. Soya yağı emülsiyonu, besleme amacıyla intraperitoneal yol ile kullanılır.

3.5. Emülsiyonların Hazırlanması

İki fazlı emülsiyonlar küçük çapta başlıca 3 yöntemle hazırlanır.

1. Kuru zamk yöntemi

2. Yaş zank yöntemi

3. Şişe yöntemi.

Önce, primer emülsiyon adı verilen çekirdek emülsiyon hazırlanır. Çekirdek emülsiyon oluşturulduktan sonra üzerine geri kalan sıvı kısım eklenir. Primer emülsiyon için yağ, su ve zank; yağ:su:zank; 4:2:1 veya 2:1:1,5 gibi oranlarda alınır. Bu oranlar, deneysel olarak bulunmuştur.

Kuru zank yöntemi: Bu yöntemde göre zank yağ fazıyla ısıtıldıktan sonra üzerine su fazı eklenir ve sürekli karıştırılarak primer emülsiyon oluşturulur. Daha sonra üzerine geriye kalan su miktarı eklenir.

Yaş zank yöntemi: Bu yöntemde göre hazırlamada, önce zank su ile şişirilir. Üzerine yağ fazı eklenerek primer emülsiyon oluşturulur. Üzerine geriye kalan su eklenir.

Şişe yöntemi: Formülasyonda, yağ fazı olarak uçucu yağlar bulunuyorsa kullanılır. Çok küçük partiküllü dispersiyonlar verir. Emülgatör, genellikle insuti olarak meydana gelir. Formülasyon, az miktarda şurup, gliserin içeriyorsa, bunlar yardımcı olur. Alkol ve elektrolit yapıda madde bulunuyorsa, formüle seyreltilmiş olarak eklenmelidir.

Endüstride emülsiyonların hazırlanışı: Endüstride emülsiyonların üretimi, değişik tip aletler kullanılarak yapılmaktadır. Seçilen alet, oluşan emülsiyonun özelliklerine tesir etmektedir.

Her tip alet ile hazırlamanın esası, iç fazı oluşturacak kısmın dış faz içinde dağılmasına dayanır.

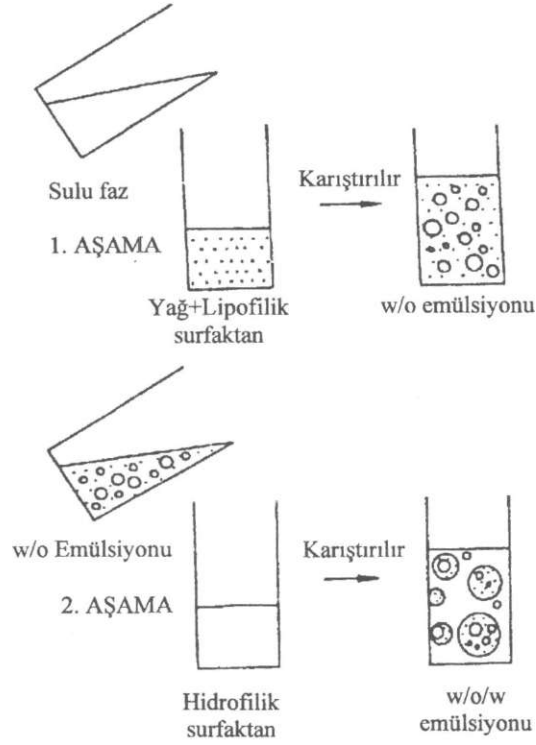
İç fazı oluşturan maddeler ~ 70 °C dolaylarında su banyosunda ve dış fazı oluşturan maddeler de aynı şekilde yine ~ 70 °C dolaylarında ısıtılır. Sıcak olarak iç faz, dış faz üzerine azar azar ve sürekli karıştırılarak eklenir ve oluşan karışım soğuyuncaya kadar karıştırma sürdürülür.

Kullanılan aletler: Emülsiyonların endüstride hazırlanışında çeşitli aletler kullanılır.

- * Basit tipteki karıştırıcılar: Palet şeklindedir. Küçük miktarlarda emülsiyon yapımında kullanılır. Karıştırma işlemi sırasında ortama çok fazla havanın girmesi dezavantajı vardır. Karıştırma sırasında ısı oluşmaması ise avantajlı yönüdür. Çok ince dispersiyon elde edilemez.
- * Homojenizatörler: Formülasyon içeriği ya homojenizatörde veya başka bir yöntem ile emülsiyon şeklinde hazırlanıp istenen partikül büyüklüğüne göre ayarlanmış bir delikten ya da yarıktan basınçla geçirilir.
- * Kolloid değirmenleri: Kolloid değirmeninde dönen kısım olan rotor ve sabit kısım olan stator arası istenilen açıklığa ayarlanarak damlacıklar ezilerek küçültülür. Rotor ve stator arası 1 μm 'ye kadar küçültülebilir. Yüksek devirde çalıştıkları için ısı oluşur.
- * Titreşim cihazları: Ultrasonik dalgalar ile damlacıkları parçalar. Viskozluğu az olan ve diğer yöntemlerle bozulan maddelerin emülsiyonları bu yolla hazırlanır.

Çok fazlı (çoklu, multipl) emülsiyonların hazırlanışı:

a) w/o/w çoklu emülsiyonun hazırlanışı: İki aşamalı olarak hazırlanır. 1. aşamada, yağ içinde su tipi emülsiyon oluşturulur. Sulu faz, lipofilik yüzey etken madde içeren yağ fazı üzerine eklenir, karıştırılarak yağ içinde su tipi (w/o) emülsiyon hazırlanır. 2. aşamada ise, hazırlanmış olan w/o tipi emülsiyonu, hidrofilik yüzey etken madde içeren sulu faza eklenir ve yüksek devirli karıştırıcı ile karıştırılarak "su-içinde-yağ-içinde-su" tipi (w/o/w) emülsiyonu hazırlanmış olur.



Şekil 14. w/o/w çoklu emülsiyonun iki aşamalı yöntem ile hazırlanışı. 1. Aşama: w/o emülsiyonunun hazırlanması; 2. Aşama: w/o/w emülsiyonunun oluşturulması.

b) o/w/o tipi çoklu emülsiyon hazırlanışı: Yukarıdaki işlemin tersi denebilir. 1. aşamada; bu kez hidrofilik yüzey etken madde, suyla karıştırılır ve üzerine yağ fazı eklenerek o/w tipi emülsiyon oluşturulur. 2. aşamada; 1. aşamada oluşturulan o/w tipi emülsiyon, lipofilik yüzey etken madde içeren yağ fazı ile karıştırılarak "yağ-içinde-su-içinde-yağ" (o/w/o) tipi emülsiyon hazırlanmış olur.

Losyon ve linimentler: Haricen kullanılan emülsiyonlardır. Linimentin yapısında, sabun, insuti olarak meydana gelir ve emülgatör görevi görür. Yağdaki yağ asitleri ile eklenen alkalinin reaksiyonu sonucu emülgatör (sabun) oluşur.

Alkollü liniment, yağlı liniment gibi çeşitleri vardır. Amonyak linimenti (TK) ve kafurlu amonyak linimenti (TK) böcek ısırıklarında kullanılır. Kireç linimenti ise güncel olarak yanık tedavisinde kullanılmaktadır.

basketbol alanından biraz daha büyüktür (gerçek emülsiyonlarda, partiküller, bundan 10 - 100 kat daha büyüktür ve alan orantılı olarak daha küçüktür).

8 kalorilik bir enerji artışı, sistemi termodinamik yönden instabil yapmağa yeterlidir ve bu nedenle damlacıklar birleşme yani koalesans "coalescence" eğilimi gösterir.

Bu birleşmeyi önlemek, ya da birleşme hızını minimuma indirmek için yüzey etken madde gereklidir. Bunlar, dağılmış globüllerin etrafında bir film oluştururlar.

Yüzey etken maddeler: 3 grup olarak sınıflandırılabilir:

1. Yağ-su arayüzeyinde monomoleküler bir film halinde adsorplanarak ara yüzey gerilimini düşüren yüzey etken maddeler.
2. o/w tipi emülsiyonda dağılmış yağ damlacıklarının etrafında multimoleküler film oluşturan hidrofilik kolloidler.
3. Birbiriyle karışmayan 2 sıvı arasındaki arayüzeyde adsorplanan katı partiküller. Dağılmış globüllerin etrafında, katı partiküllerin miktarına göre film oluşur.

Esas olan, bu üç sınıf yüzey etken maddelerin film oluşturmasıdır. Bu film,

- * monomoleküler,
- * multimoleküler ya da
- * partiküler

olabilmektedir.

Sıvı/sıvı veya gaz/sıvı arayüzeyinde adsorplanan moleküller ya da iyonlar olan yüzey etken maddeler; yüzey aktif ajanlar, surfaktanlar ve amfifiller olarak da adlandırılırlar.

Amfifilik bir molekül ya da iyon, hem polar hem de nonpolar çözücülerden ikisine birden belli bir ilgi (affinity) gösterir. Molekülde mevcut

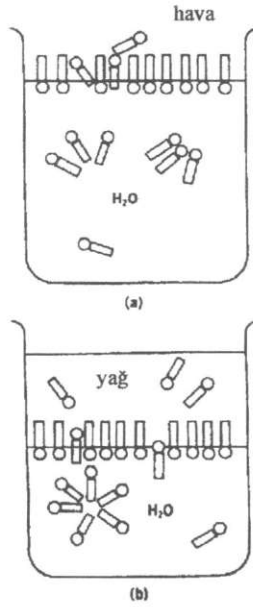
polar ve nonpolar grupların yapısına ve sayısına bağlı olarak amfifil, hidrofilik (su seven), lipofilik (yağ seven) ya da bu ikisi arasında dengede olabilir.

Örneğin; düz zincirli alkoller, aminler ve asitler amfifillerdir ve alkil zincirdeki karbon atomlarının sayısı arttıkça hidrofilik özellikten lipofilik özelliğe geçiş gösterir.

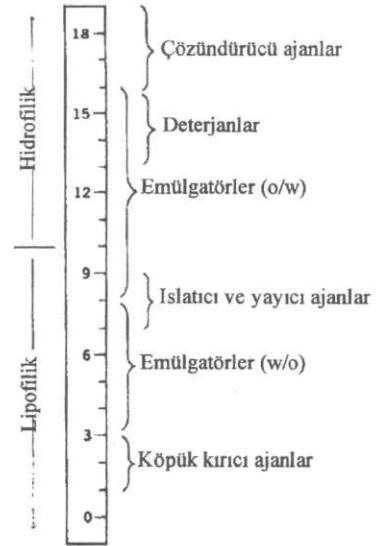
Bu nedenle etil alkol, su ile bütün oranlarda karışabilir.

Amil alkol'ün sudaki çözünürlüğü daha azdır. Setil alkol ise kuvvetli lipofilik olduğu için suda çözünmez.

Yüzey etken maddelerin amfifilik yapısı arayüzeylerde adsorplanmalarına neden olur. Örneğin amil alkol, suda disperse edildiğinde, polar alkol grupları su molekülleriyle birleşir, nonpolar kısmı uzaklaşır, ve amfifil arayüzeyde adsorplanır.



Şekil 15. Yağ asidi moleküllerinin (a) su-hava arayüzeyinde ve (b) su-yağ arayüzeyinde adsorpsiyonu.



Şekil 16. Surfaktanların HLB değerlerine dayalı olarak fonksiyonlarını gösteren cetvel.

Griffin, yüzey etken maddelerin hidrofilik-lipofilik dengesini (Hydrophilic-Lipophilic Balance "HLB") bir ölçü için bir cetvel ileri sürmüştür. "HLB cetveli" adını taşıyan bu cetvel yardımıyla her sınıf yüzey etken maddenin optimum etki aralığını saptamak mümkün olur.

Yüzey etken maddenin HLB değeri arttıkça hidrofilik özelliği artar. Tween'ler (Spanların polioksietilen türevleri) hidrofiliktir ve HLB değerleri 9.6-16.7 arasındadır.

Spanlar (sorbitan esterleri) hidrofiliktir ve HLB değerleri, 1.8-8.6 arasında değişir.

Span 20 : Sorbitan monolaurat

Span 40 : Sorbitan monopalmitat

Span 60 : Sorbitan monostearat

Span 80 : Sorbitan monooleat

Tween 20: Polioksietilen sorbitan monolaurat

Tween 40: Polioksietilen sorbitan monopalmitat

Tween 60: Polioksietilen sorbitan monostearat

Tween 80: Polioksietilen sorbitan monooleat

HLB değerinin hesaplanması: Griffin, HLB değerini, yüzey etken maddenin hidrofilik kısmının yüzde ağırlığının beşe bölünmesi ile elde edilen değer olarak ifade etmiştir.

$$HLB = \frac{\%wt \text{ hidrofil}}{5}$$

* Gliseril monostearat gibi polihidrik alkollerin yağ asiti esterlerinin HLB sayısı aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right)$$

S: Esterin sabunlaşma sayısı

A: Yağ asitinin asit sayısı

Örnek: Tween 20'nin HLB değeri nedir ?

S: 45.5 ve A= 276 dir.

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{45.5}{276} \right) = 16.7$$

Tween 20'nin HLB değeri = 16.7

$$* \quad HLB = \Sigma (\text{Hidrofilik grup sayıları}) - \Sigma (\text{Lipofilik grup sayıları}) + 7$$

formülü uygulanabilir.

Çeşitli surfaktan moleküllerinin içerdiği komponent gruplarının herbirine grup sayısı verilmiştir ve bir cetvel halinde gösterilmiştir. Cetvelden bu sayılara bakılarak formüle yerleştirilir.

Tablo 16. HLB grup sayıları.

Gruplar	Grup sayıları
Hidrofilik:	
- SO ₄ ⁻ Na ⁺	38.7
- COO ⁻ Na	19.1
Ester (sorbitan halkası)	6.8
Ester (serbest)	2.4
Hidroksil (serbest)	1.9
Hidroksil (sorbitan halkası)	0.5
Lipofilik:	
- CH-	} 0.475
- CH ₂ -	
- CH ₃	
= CH -	

Örnek: Sodyum lauril sülfatın HLB değeri nedir?

Sodyum lauril sülfatın taşıdığı grupların grup sayıları, ilgili cetvelden bulunur ve denkleme yerleştirilir.

$$HLB = 38.7 - (12 \times 0.475) + 7 = 40.0$$

Sodyum lauril sülfat'ın HLB değeri = 40.0

Farmasötik emülsiyon formülasyonlarında, istenilen HLB değerinde emülgatör etkisi için emülgatörler hesaplanmış belirli miktarlardaki karışımları halinde kullanılır. Formülasyondaki maddelerin oluşturacağı ortalama HLB değeri, yağ fazındaki oranları ile orantılıdır.

Örnek: Verilen formülasyonda emülgatörlerin miktarı ve emülgatör karışımının HLB değeri nedir?

		HLB	Emülgatör	HLB
Zeytinyağı	30 g	10	Tween 80	15.0
Setil alkol	1 g	15	Span 80	4.3
Lanolin	2 g	12		
Emülgatör	5 g			
Su	62 g			

1. Yağ fazı: $30 + 1 + 2 = 33$ g

2. $\left(\frac{20}{33} \times 10\right) + \left(\frac{9}{33} \times 15\right) + \left(\frac{2}{33} \times 12\right) = 10.3$ (Toplam HLB)

3. $\left(\frac{x}{5} \times 15\right) + \left(\frac{5-x}{5}\right) 4.3 = 10.3$

$$x = 2.8 \text{ (Tween 80); } 5 - 2.8 = 2.2 \text{ g (Span 80)}$$

Bu sistemin stabil bir emülsiyon halinde hazırlanabilmesi için kullanılacak emülgatörlerin sisteme vereceği HLB değerinin 10.3 olması; Tween 80'nin 2.8 g, Span 80'in 2.2 g olması gerekir.

Diğer bir hesaplama yolu:

Tween 80 $\rightarrow x$

Span 80 $\rightarrow 1 - x$ ile gösterilir

$$15 \cdot x + (1 - x) 4.3 = 10.3$$

$$x = 0.56 ; \text{Tween 80} \rightarrow \% 56$$

$$1 - x = 0.44 ; \text{Span 80} \rightarrow \% 44$$

$$\begin{array}{cc} 100 & 56 \\ & x \end{array}$$

$$\begin{array}{cc} 5 & x \end{array}$$

$$x = \frac{56 \times 5}{100} = 2.8 \text{ g Tween 80}$$

$$\begin{array}{cc} 100 & 44 \\ & x \end{array}$$

$$\begin{array}{cc} 5 & x \end{array}$$

$$x = \frac{44 \times 5}{100} = 2.2 \text{ g Span 80}$$

O halde formülasyona eklenecek 5 g emülgatör karışımı, 2.8 g Tween 80 ve 2.2 g Span 80 alınarak oluşturulur.

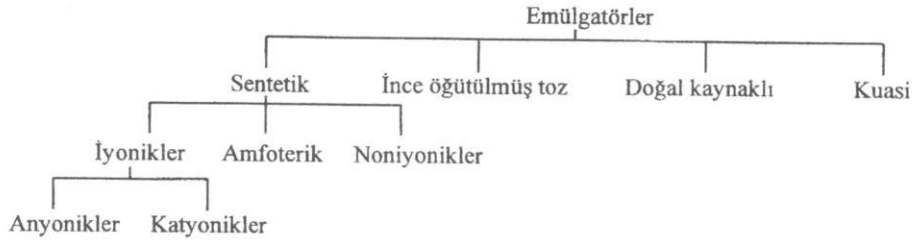
Emülsiyonlarda kullanılan emülgatörlerin hidrofilik grupları baskın (dominant) ise yağ/su tipi emülsiyon, lipofilik grupları baskın ise su/yağ tipi emülsiyon oluştururlar.

Formülasyona eklenecek emülgatörlerde istenen özellikler:

- * Emülgatörün oluşturduğu stabilite uzun sürmelidir.
- * Emülgatör stabil olmalıdır.
- * Formülde yer alan maddelere karşı inert olmalıdır.
- * Toksik ve iritan olmamalıdır.
- * Renksiz, kokusuz ve ekonomik olmalıdır.

Emülgatörlerin sınıflandırılması: Başlıca 4 grupta incelenebilir:

- 1- Sentetik emülgatörler
- 2- Öğütülmüş ince tozlar
- 3- Doğal kaynaklı olanlar
- 4- Kuasi (psödo, yalancı) emülgatörler



1. Sentetik emülgatörler

☆ İyonikler

* **Anyonik emülgatörler:** Etkin iyonları, negatif yüklüdür. Bunlar genellikle uzun hidrokarbon zincirli karboksilik asitlerin Na, K, amino tuzları ya da bu asitlerin sülfonlanmış ya da sülfatlanmış bileşiklerinin Na, K ve amino tuzlarıdır.

Alkali sabunlar: Yağ-su tipi emülsiyon oluştururlar. pH 10'un üstünde emülsiyonları stabildir. Deterjan yani temizleyici etkilerinden dolayı da kullanılabilirler. Emülsiyon hazırlanırken insuti olarak da meydana gelebilirler. Hekzaklorafenli sabun örnek verilebilir.

Toprak alkali sabunları: Ca, Mg, Zn, Al gibi metallerin yağ asitleriyle yaptıkları esterlerdir. Su/yağ tipi emülsiyonları stabilize ederler. Kireç liminenti, çinko kremi örnek olarak verilebilir. Kireç linimenti emülsiyon şeklinde olup yanıklarda cilde sürülerek kullanılır.

Organik sabunlar: Genellikle trietanolaminin yağ asiti ile yaptıkları esterlerdir. Stabil emülsiyon verebilirler. Reaksiyonları nötr olduğundan tahriş etmezler. İnsuti olarak oluştururlar. Kozmetik preparatlarda tercih edilir. Potasyum laurat, trietanolamin stearat örnek olarak verilebilir.

Sülfatlanmış Bileşikler: Yağ asitlerinin sülfirik asit sabunlaştırılmasından elde edilirler. Şampuanlarda tercih edilir.

Na lauril sülfat, trietanolamin lauril sülfat örnek olarak verilebilir.

Sülfonlanmış Bileşikler: Yağ alkolleri ile sülfirik asitin sabunlaştırılmasıyla elde edilirler. Reaksiyonları nötrdür. Bazıları çözünmeyi kolaylaştırıcı olarak kullanılır.

Sodyum setil sülfonat, sodyum dodesil benzen sülfonat örnektir.

* **Katyonik emülgatörler:** Etkin grupları katyon olup pozitif yüklüdür. Daha çok bakterisid ve germisid olarak kullanılırlar.

Cetrimid, kuaterner amonyum bileşikleri, benzalkonyum klorür örnektir.

☆ **Amfoterik emülgatörler:** Aynı molekül içinde hem anyonik hem de katyonik grup içerirler. Ortam pH'sına göre anyonik veya katyonik özellik gösterirler. Alkali ortamda anyonik, asit ortamda ise katyonik özellikleri görülür. Sodyum N alkil amino propiyonat örnektir.

☆ **Noniyonikler:** Bu grupta, uzun zincirli yağ asitlerinin polihidrik alkollerle olan esterleri ve bunların etilen oksitle olan eterleri bulunur. Suda iyonize olmazlar.

* **Su/yağ tipi emülsiyon yapan emülgatörler:** Bunlar yağ asitlerinin,

- Polihidrik alkoller ile ya da
- Mannitol ve sorbitol anhidritleri ile

yaptıkları esterlerdir. Gliseril monooleat, gliseril monostearat ve sorbitan yağ asidi esterleri bu grupta yer alır.

* **Yağ/su gibi emülsiyon yapan emülgatörler :**

Spanların polioksietilen türevleridir. Tweenler olarak adlandırılır.

Tween 20 : Polioksietilen sorbitan monolaurat

Tween 40 : Polioksietilen sorbitan monopalmitat

Tween 60 : Polioksietilen sorbitan monostearat

Tween 80 : Polioksietilen sorbitan monooleat

2. İnce öğütülmüş tozlar

Çok küçük katı partiküllerden oluşur. Globüllerin etrafında katı partiküler bir film oluştururlar. Su/yağ ya da yağ/su tipi emülsiyon oluşturabilirler.

- * Kolloidal killer : bentonit, Veegum.
- * Metalik hidroksitler : Mg hidroksit

örnek olarak verilebilir.

3. Doğal kaynaklı emülgatörler

Genelde yağ/su tipi emülsiyon verirler. Na glikolat, saponinler, lesitinler, arabistan zımkı bu grupta yer alır.

4. Kuasi (psödo, yalancı) emülgatörler

Yüzey gerilim üzerine etkileri yoktur. Yüksek konsantrasyonda ortam viskozluğunu artırarak emülsiyonları stabilize ederler. Müsilajlı maddelerdir.

Kitre zımkı, nişasta, agar, pektin, alginatlar, selüloz ve polivinil türevleri, karbomerler örnek olarak verilebilir.

Yüzey etken madde çözeltilerine daha fazla yüzey etken madde eklendiğinde, artan konsantrasyona ve madde artışına bağlı olarak serbest yüzey enerjileri de artar. Bu enerjinin azaltılması,

- * ya iç yüzeye (arafaza) adsorpsiyon,
- * ya dimerler oluşturma
- * ya da miseller oluşturma

yoluyla olur.

Yüzey etken madde moleküllerinin belli bir konsantrasyonun üstünde kendi oranlarında oluşturdukları agregatlara misel adı verilir.

Misellerin oluşmaya başladığı konsantrasyona kritik misel konsantrasyonu (c.m.c.) denir.

c.m.c., belli bir sıcaklıkta, belli bir madde için özeldir. c.m.c.'unun üstündeki konsantrasyonlarda misel oluşumu artar. Miseller tek bir molekül gibi hareket ederler.

Misellerin olası 2 şekli vardır.

1. Laminar diziliş; yüksek konsantrasyonlarda daha çok oluşur.
2. Küresel diziliş.

Yüzey etken maddelerin, c.m.c.'unun altındaki konsantrasyonlarda absorpsiyonu artırdıkları, c.m.c.'unun üstündeki konsantrasyonlarda ise absorpsiyonu azalttıkları bildirilmektedir.

Kraft noktası: Misel oluşturan yüzey etken maddelerin, belli bir sıcaklığın üstünde çözünürlüklerinde hızlı artış olur. Bu sıcaklık noktasına kraft noktası (K_t) denir.

Kraft noktası, yüzey etken maddenin çözünürlüğünün, kritik misel konsantrasyonuna eşit olduğu sıcaklıktır.

3.7. Emülsiyon Oluşum Kuramları (Teorileri)

Emülsiyon oluşumunun genel bir kuramı yoktur. Çünkü emülsiyonlar çeşitli tipteki emülsifan ajanlar kullanılarak hazırlanabilirler. Stabil bir ürünün başarılması, emülsiyon tiplerinin farklı prensipteki etkisine bağlıdır. Bir kuramın anlamlı olabilmesi için ya,

- * Ürünün stabilitesini açıklayabilmelidir veya
- * Oluşan emülsiyonun tipini açıklayabilmelidir.

Emülsiyon oluşum kuramları başlıca 3 grupta toplanabilir.

1. Yüzey film teorisi
2. Yönelmiş uçlar teorisi
3. Karışım yüzey film teorisi.

Yüzey film teorisi: Bir emülsiyonu oluşturan emülgatör molekülleri su/yağ arafazında adsorplanarak arayüzey filmi oluşturur. Bu filmi oluşturan emülgatör molekülleri amfifilik moleküller olduğu için hidrofilik kısımları suya, lipofilik kısımları yağa yönelmiş olarak dizilirler. Filmin bir tarafı su, diğer tarafı yağ ile ıslandığından filmin 2 tarafı arasında yüzey gerilim farkı vardır.

Bu filmin hangi tarafında yüzey gerilim daha fazla ise film, o tarafa doğru bükülür, o tarafa doğru iç bükey bir durum alır, o taraftaki sıvıyı çevirir.

Emülsiyonun tipini belirleyen, kullanılan emülgatördür.

Genel olarak, bir değerli metal sabunları, yağ/su tipi, çok değerli metal sabunları ise su/yağ tipi emülsiyon oluşturur.

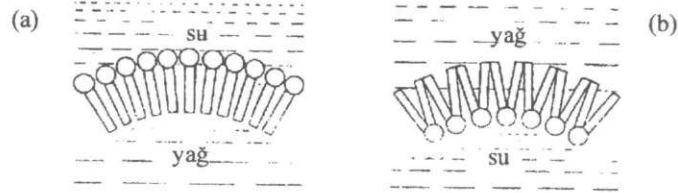
Örneğin, bir değerli metal sabunları suda kolayca dağılır, zira sabun ve su arasındaki yüzey gerilimi düşüktür. Oysa yağda kolayca dağılmaz, filmin yağ tarafında yüzey gerilimi büyüktür, böylece yüksek yüzey gerilim tarafına doğru bükülme olur. Yani yağ globülleri, su molekülleri tarafından çevrilir ve böylece yağ/su tipi emülsiyon oluşur.

Yönelmiş uçlar teorisi: Bu teori, çok değerli metal sabunlarının bir değerli sabunlardan değişik tipte emülsiyon oluşturma nedenini açıklamaya çalışır.

- Sabun, arayüzeyde adsorbe olunca moleküler bir film oluşturur. Bu filmi oluşturan molekülün suda çözünen katyon taşıyıcı ucu su tarafına yönelir.
- Molekülün hangi kısmı büyük ise ve etrafındaki sıvıda çözünerse, adsorplanan misel, o tarafa doğru dış bükey bir hal alır.

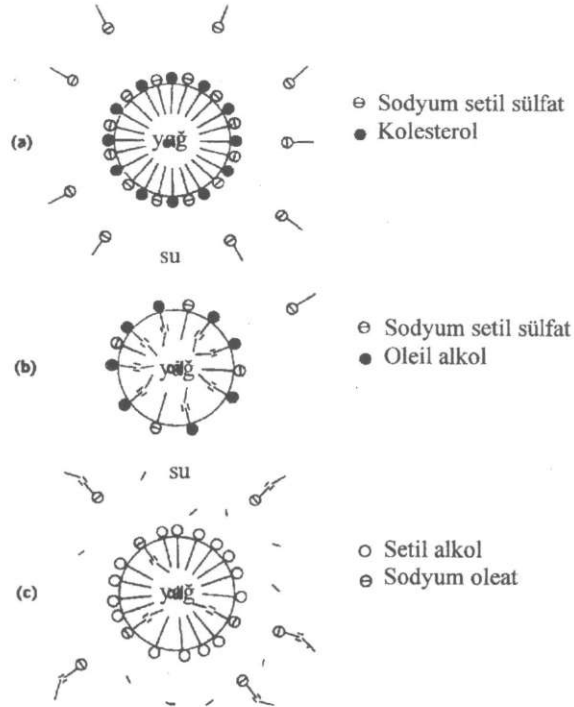
Örneğin, bu misel tek değerli metal sabunlarında metalin tuz yaptığı kısım, su tarafında çok çözüldüğünden dolayı konveks bir şekil alır ve yağ/su tipi emülsiyon oluşturur.

Çok değerli sabunlarda ise, molekülde fazla yağ asidi bulunduğundan adsorplanan miselin yağda çözünen ucu, o tarafa çekilir ve misel yağ tarafında konveks bir hal alır ve su/yağ tipi emülsiyon oluşturur.



Şekil 17. Yönelmiş uçlar teorisi. (a) alkali metal sabunlarının o/w tipi, (b) ağır metal sabunlarının ise w/o tipi emülsiyon oluşturması.

Karışım yüzey film teorisi:



Şekil 18. Bir emülsiyonun yağ-su arayüzeyinde emülgatör karışımlarının gösterilişi (J.H. Schulman ve E.G. Cockbain, Trans. Faraday Soc., 36, 651, 1940'dan sonra).

Şekilde a, b, c'nin herbiri iki emülgatör karışımının oluşturduğu kompleks filmi gösteriyor.

Sodyum setil sülfat, hidrofilik bir emülgatördür yani hidrofilik özelliği baskın bir emülgatördür.

Kolesterol ise hidrofobik bir emülgatördür yani lipofilik özelliği baskındır.

Bu 2 emülgatör karışımı, su/yağ karışımına eklendiğinde su-yağ arafazında adsorplanarak kompleks (karışım) bir film oluştururlar. Kolesterol ve sodyum setil sülfat, amfifilik moleküllerden oluştukları için arayüzeyde film oluştururken, hidrofilik kısımları suya, lipofilik kısımları da yağa yönelmiş olarak dizilirler. Düzgün ve sıkı dizilişleri sonucu sıkı bir film oluşur. Böylece oluşan emülsiyon stabil bir emülsiyondur.

Sodyum setil sülfat ve oleil alkol karışımı kullanıldığında oluşan film, sıkı dizilmiş ya da yoğun bir film değildir. Bunun sonucu olarak dayanıksız bir emülsiyon oluşur. Na setil sülfat hidrofilik, oleil alkol ise lipofilik bir emülgatördür.

Bu iki emülgatör karışımı, su/yağ karışımına eklendiğinde su-yağ arafazında adsorplanarak kompleks (karışım) bir film oluşturur. Her iki emülgatörün molekülleri amfifilik özellikte olduğu için arayüzeyde, hidrofilik kısımları suya, lipofilik kısımları ise yağa yönelmiş olarak dizilirler ve bir film oluştururlar. Ancak bu diziliş, düzgün, sıkı yani yoğun değildir, gevşektir. Böylece oluşan gevşek film, dayanıksız bir emülsiyon oluşturur.

Setil alkol, lipofilik ve sodyum oleat ise hidrofilik özellikte birer emülgatördür. Karışımları su-yağ fazına eklendiğinde su-yağ arafazında adsorplanarak kompleks bir film oluştururlar. Herbir emülgatör, amfifilik moleküllerden oluştuğu için hidrofilik kısımları suya, lipofilik kısımları ise yağa yönelenerek arayüzeyde dizilip bir karışım film oluştururlar. Moleküllerin dizilişi

sıkıdır fakat oluşan kompleks önemsizdir. Bu nedenle dayanıksız bir emülsiyon oluşur.

Stabil o/w veya w/o tipi emülsiyonların gerçekleştirilmesi için Atlas ICI firması (Atlas surfactants, ICI United States, Inc.) hidrofilik Tween ile lipofilik Span'ın değişen oranlarda kombinasyonlarının kullanılmasını önermektedir.

3.8. Emülsiyonların Stabilitesi

Emülsiyonlar, termodinamik yönden instabil sistemlerdir. Partiküllerin, arayüzeyi küçültmek üzere bir araya gelerek birleşmeleri, sistemdeki enerjilerini azaltmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılara göre stabil bir emülsiyon, dış faz hacmi başına aynı sayıda dispers faz partikül büyüklüğünü koruyabilmeli ve total ara yüzey enerjisi zamanla değişmemelidir.

Stabil farmasötik bir emülsiyonda ayrıca iç fazda koalesans olmamalı, krema oluşmamalı ve koku, renk, güzel görünüş ve diğer fiziksel özelliklerini devam ettirebilmelidir.

Hazırlanmış bir emülsiyonda, zamanla ve sıcaklığa bağlı olarak faz ayrışmasına yol açan işlemler meydana gelir.

Farmasötik bir emülsiyonda instabilite sorunları olarak,

- * Flokülasyon ve kremalaşma,
- * Koalesans ve faz ayrışması (breaking)
- * Faz dönüşümü
- * Çeşitli fiziksel ve kimyasal değişmeler sayılabilir.

* Flokülasyon ve kremalaşma

Kremalaşma: Bir emülsiyonda süspande olmuş partiküller yani damlacıklar, yer çekiminin etkisi altında ve iç ile dış faz arasındaki dansite farkına bağlı olarak dibe çökme ya da üstte toplanma eğilimi gösterirler.

Eğer dispers faz, dispersiyon ortamından daha az yoğun ise, ki genelde yağ/su (o/w) emülsiyonlarında böyledir, sedimentasyon hızı negatif olur ve globüllerin üstte toplanması ile kremalaşma olayı gözlenir.

Eğer, iç faz, dış fazdan daha yoğun ise, globüller çöker. Bu olay, sulu iç fazın, sürekli yağ fazından daha yoğun olduğu su/yağ (w/o) emülsiyonlarında gözlenir.

Bu, aşağıya doğru kremalaşma olarak ifade edilir.

- İki fazın dansite farkı ne kadar büyük ise,
- Yağ globülleri ne kadar büyük ise,
- Dış faz ne kadar az viskoz ise,

kremalaşma o kadar hızlıdır.

Bir emülsiyonun kremalaşmasına etkiyen faktörler, Stokes yasası (Stokes' law) denklemi ile ilgilidir. Bu denklemdeki faktörler değiştirilmek suretiyle, bir emülsiyonun kremalaşma hızı düşürülebilir.

$$v = \frac{d^2 (\rho_s - \rho_o) g}{18 \eta_o}$$

d : Globüllerin çapı

ρ_s : Dispers fazın yoğunluğu

ρ_o : Dış fazın yoğunluğu

η_o : Dış fazın viskozitesi

Dış fazın viskozitesi, viskozite arttırıcı ya da kalınlaştırıcı ajanlarla (thickening agent) örneğin metil selüloz, kitre zamkı ya da sodyum alginat ile artırılabilir. Globüllerin partikül büyüklüğü, homojenizasyon ile küçültülebilir.

Kremalaşma, tersinir (reversibl) bir olaydır. İç ve dış faz yoğunlukları eşit ise hiç kremalaşma oluşmaz.

Flokülasyon: Flokülasyon, iç faz damlacıklarının üç boyutlu kümeler halinde reversibl olarak birleşmesidir yani biraraya gelmesidir. Ara yüzeyde mekanik koruyucu bir bariyerin bulunmaması halinde globüllerin agregasyonu ve hızla koalesansı oluşur.

Yüksek iç faz oranı ve yüksek emülgatör konsantrasyonu flokülasyona yol açar. Flokülasyon kremalaşmaya paralel olarak gelişebilir.

Bir agregasyonun tersinir olması partiküllerarası etkileşim kuvvetine bağlıdır.

*** Koalesans ve faz ayrışması (breaking)**

Kremalaşma, reversibl bir olay olduğu halde faz ayrışması (breaking) irreversibl (tersinmez) bir olaydır.

Krema floküleri, çalkalama yoluyla kolayca redisperse edilebilir ve yağ globülleri emülgatörün oluşturduğu koruyucu bir film ile hala çevrilidir.

Eğer faz ayrışması olmuşsa, karıştırma ile globüller dağıtılamaz, zira partikülleri çevreleyen film tahrip olmuştur ve yağ birleşme eğilimi gösterir.

Faz ayrışmasının önlenmesi için,

- Globüller, optimum partikül büyüklüğünde ve uniform olmalıdır.
- Dispersiyon ortamı optimum viskozitede olmalıdır.
- Su ve yağ fazlarının, faz – hacim oranı uygun olmalıdır.

Yağ/su emülsiyonunda yağ oranının % 74 den büyük olması halinde yağ globülleri çoğu kez birleşir ve emülsiyon ayrışır. Emülgatörün stabil bir emülsiyon oluşturmadığı; internal fazın bu konsantrasyon değeri, "kritik nokta" olarak bilinir. Bununla beraber, bazı stabil emülsiyonlarda, globüllerin düzgün olmayan şekil ve büyüklüğüne bağlı olarak % 74 den büyük oranlar yer alabilir.

Faz - hacim oranı 50/50 olduğunda en stabil emülsiyon oluşur.

Koalesans: Koalesans, emülsiyon damlacıklarının büyük damlacıklar oluşturacak şekilde birleşmesi, büyümesidir. Koalesans, faz ayrışmasına yol açar.

- Floküle ve defloküle emülsiyonda koalesansı önleyecek en önemli faktör, dispers faz damlacıklarının koruyucu kolloid ve yüzey etken madde filmiyle kaplanmasıdır.
- Emülgatör miktarı, kaplamaya yetecek miktarda olmalıdır.

* Faz dönüşümü

Faz dönüşümü, emülsiyonun hazırlanması sırasında iyi bir şekilde kontrol edilebilirse daha ince bir ürün ile sonuçlanır.

Eğer, emülsiyon hazırlandıktan sonra faz dönüşümü oluşursa önemli sorun yaratabilir.

Sodyum stearat ile stabilize edilen yağ/su (o/w) emülsiyonu; eklenen kalsiyum klorür ile kalsiyum stearat oluşturularak su/yağ (w/o) tipine dönüştürülebilir.

Dönüşüm, faz-hacim oranının değiştirilmesiyle de gerçekleşebilir.

3.9. Emülsiyonların Reolojisi

Emülsiyonlar, hazırlanmaları ve kullanılmaları sırasında çeşitli kayma gerilimleri altındadır. Emülsiyonun hazırlanma ve kullanılma koşullarına bağlı olarak akma özellikleri önemli ölçüde değişebilir. Bu nedenle, dermatolojik ve kozmetik yapımların yayılabilirliği kontrol edilmelidir. Bir parenteral emülsiyonun hipodermik bir iğneden akışında, emülsiyonun bir şişeden ya da tüpten alınmasında ya da büyük çapta üretiminde; öğütülme işleminde doğru akış özelliklerine gerek vardır.

Seyreltik emülsiyonlar dışında çoğu emülsiyonlar non-Newtonian akış gösterirler.

Dispers fazın "hacim konsantrasyonu" 0.05'den daha az ise, sistem Newtonian'dır. Hacim konsantrasyonu arttırılırsa, sistem akışa dirençli olur ve psödoplastik akış gösterir. Yeteri kadar büyük konsantrasyonlarda ise plastik akış meydana gelir. Hacim konsantrasyonu 0.74'e yaklaşırsa, dönüşüm meydana gelir.

KAYNAKLAR

1. A. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata, *Physical Pharmacy*, 3rd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1983.
2. C.T. Rhodes, Disperse Systems: Solubilized Products, Suspensions, and Emulsions, in *Modern Pharmaceutics*. (G.S. Banker, C.T. Rhodes, eds.), Vol. 7, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, USA, pp. 329-357, 1979.
3. E.L. Parrott, *Pharmaceutical Technology*, Burgess Publishing Company, Minneapolis, USA, 1971.
4. E.A. Rawlins, *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, 8th Ed., Buillièrè Tyndall, London, pp. 32-100, 1977.
5. J.M. Falkiewicz, Theory of Suspensions, in *Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems* (H.A. Lieberman, M.M. Rieger, G.S. Banker, eds.), Vol. 1, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, pp. 13-48, 1988.
6. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1986.
7. L.H. Block, Emulsions and Microemulsions, in *Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems* (H.A. Lieberman, M.M. Rieger, G.S. Banker, eds.), Vol.II, Marcel Dekker, New York, Basel, pp.335-378, 1989.
8. Ş. Geçgil, *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, Cihan Matbaacılık, İstanbul, pp.252-280, 1991.
9. E. İzgü, *Farmasötik Teknoloji I*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1984.
10. D.J. Shaw, *Introduction to Colloid and Surface Chemistry*, 2nd Ed., Butterworths and Co., London, 1970.
11. M. Seiller, M.C. Martini, S. Benita, Cosmetic Applications of Vesicular Delivery, in *Microencapsulation* (S. Benita, ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong, pp. 587-631, 1996.

ÇOK FAZLI SİSTEMLER II
SÜSPANSİYON VE EMÜLSİYON TEKNOLOJİSİ

Düzeltilme

Sayfa No	Yeri	Yanlış	Doğru
5	Tablo 2	Glikoz	Glukoz
7	Şekil 2	x noktasının yeri	E noktasının solundaki kesişim
18,19		din/cm	dyn/cm
27	12. satır	intramüsküler (mafsal içine) yani	intramüsküler,
27	13. satır	yani subkütan	ve subkütan
34	3. paragraf	2...çökmezler	2...çökerler
40	Şekil 9	A'ya asılı dikdörtgen	B'ye asılı olacak
40	Şekil 9	B'ye asılı dikdörtgen	A'ya asılı olacak
40	3. paragraf	halde tutmak	halde tutmak için
55	12. satır, 14. satır, 4. paragraf	Oswald	Ostwald
56	1. satır	Oswald	Ostwald
70	4. paragraf	57 din/cm	57 dyn/cm
70	4. paragraf	ergs	erg

