



# SÜSPANSİYONLAR

Prof.Dr.Tansel ÇOMOĞLU  
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



# SÜSPANSİYONLAR



Çözünmeyen katı partiküllerin sıvı bir ortam içinde dağılmış halde bulunduğu kaba dispersiyonlardır.

Partikül büyüklüğü aralığı genellikle 0.5 nm-100  $\mu$ m arasında değişir. Süspansiyonlar, yağlı veya sulu bir ortamda katı maddenin dağıtıldığı sıvı preparatlar veya kullanılacağı zaman sıvı ortamlarla karıştırılmak üzere hazırlanan toz karışımları şeklinde bulunurlar.

Oral, parenteral, topikal, oküler, otik, pulmoner veya rektal yoldan uygulanabilirler.

# SÜSPANSİYONLAR

İlaçların süspansiyon şeklinde hazırlanma nedenlerini şöyle sıralayabiliriz;

- Hiçbir çözücüde çözünmeyen etkin maddelerin verilebilmesi sağlanır
- Sıvı oldukları için tekdüze dozlama sağlanabilir
- Etkin madde çözünmemiş durumda olduğundan daha dayanıklıdır
- Sulandırılmak üzere kuru toz şeklinde hazırlanan preparatlar kimyasal yönden uzun süre dayanıklı olarak saklanabilir
- İlaçların türevleri kullanılarak kötü tadlar maskelenebilir
- Yutma güçlüğü olan çocuk ve yaşlı hastalara ilaç uygulanabilmesi mümkün olur

# SÜSPANSİYONLAR

**\*\*\*\*** *Bu sayılan avantajlarının yanı sıra süspansiyonların fiziksel açıdan dayanıksız olmaları gibi önemli bir sorunları vardır.*

# SÜSPANSİYONLAR

Bir süspansiyonun saklama ve kullanım süresince çökmemesi istenir ancak bu ideal durumdur ve dispers sistemlerin çökmesinin tümüyle engellenmesi mümkün değildir.

Bu gerçekten hareketle, katı fazın partikül büyüklüğü ve konsantrasyonu, partiküller arası etkileşimler ve ortamın viskozluğu optimize edilerek ideale en yakın formülasyonların geliştirilmesine çalışılır.

# SÜSPANSİYONLAR

İyi formüle edilmiş bir süspansiyonda aşağıdaki özellikler bulunmalıdır:

- Dağılan fazın (dispers faz) çökme hızı yavaş olmalıdır
- Çöken partiküller sert bir kek oluşturmamalıdır
- Çalkalanan süspansiyon en az çaba ile yeniden dağılmalıdır
- Partikül büyüklüğü ve dağılımı, kristal yapısı ve sıvı ortamda etkin maddenin tekdüze dağılımı değişmemelidir
- Preparatın viskozluğu yeniden dağılabilmesine, şişeden kolay akmasına, enjektör iğnesinden geçmesine, deriye sürülmesine ve deride kalabilmesine uygun olmalıdır
- Parenteral ve oküler süspansiyonlar steril hazırlanabilmelidirler
- Tadı, görünüşü ve kokusu kabul edilebilir ve hoş olmalıdır

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Süspansiyonlarda

- Çökme
- Serbest yüzey enerjisi
- Elektrokinetik özellikler
- Yüzey potansiyeli
- Reolojik özellikler

partiküllerin hareketini dolayısıyla süspansiyonun kararlılığını etkileyen faktörlerdir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Çökme

Bir süspansiyonda partiküllerin çökmesi fiziksel dayanıklılık yönünden en önemli etkenlerin başında gelir. Çökme hızı, dispers faz ile dispersiyon ortamının bazı özellikleri ile kontrol edilebilir. Bu etkenlerin çökme hızına etkisi "**Stokes Yasası**" ile açıklanır.



# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Stokes Yasası

$$V = r^2 (d - d_1) g / 18 \eta$$

V : düşen partikülün hızı ( cm.sn<sup>-1</sup>)

r : partikül yarıçapı

d : dispers faz yoğunluğu ( g.cm<sup>-3</sup>)

d<sub>1</sub> : dispersiyon ortamı yoğunluğu ( g.cm<sup>-3</sup>)

η : dispersiyon ortamının viskozitesi ( poise)

g : yerçekimi ivmesi (981 cm.sn<sup>-2</sup>)

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Stokes yasasına göre partikül büyüklüğü küçültülerek, dağılan faz (dispers faz) ile dağılma (dispersiyon) ortamı arasındaki yoğunluk farkı azaltılarak ve ortam viskozluğu artırılarak çökme hızı yavaşlatılabilir.

!!!!Ancak bu kural ancak partiküller küre şeklinde ve aynı büyüklükte olduğu ve katı faz içeriği %5'ten az olup partikül hareketlerinin birbirini etkilemediği koşullarda geçerlidir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

!!!!Çökme hızı santrifüj ile hızlandırılarak yaklaşık bir fikir edinilebilir ancak burada etkili olan kuvvetler yerçekimi kuvvetleri olmadığından gerçek bekletme koşullarındaki çökmeyi göstermez.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dispers sistemlerde 2-5 $\mu$ m büyüklüğündeki partiküller Brown hareketleri ile yerçekimine karşı koyabilirler. Brown hareketleri katı faz oranının ve sistemin viskozluğunun düşük olduğu durumlarda mikroskopta gözlenebilir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Serbest Yüzey Enerjisi*

Termodinamik yönden dayanıksız olan iki fazlı sistemler sürekli dayanıklı duruma geçme eğilimindedirler. Süspansiyonlarda bu eğilim partiküllerin bir araya gelip kümeleşmesi, dolayısıyla yüzey alanının ve serbest yüzey enerjisinin küçültülmesi yönünde bir kararsızlık ile gözlenir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Serbest yüzey enerjisi yüzeylerarası gerilim kuvvetlerinin ve toplam yüzey alanının fonksiyonu olarak artar veya azalır.

$$\Delta G = \gamma_{SL} \times \Delta A$$

$\Delta G$ : Serbest yüzey enerjisi

$\gamma_{SL}$ : Katı ile sıvı arayüzey gerilimi

$\Delta A$ : Toplam yüzey alanı

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Eşitlikte görüldüğü gibi bu iki etkenden birisi azaltılarak serbest yüzey enerjisi azaltılabilir.

!!!!Ancak yüzey alanını küçültmek için partiküllerin büyük olması istenen bir çözüm olmadığından daha sonraki başlıklar altında açıklanacak olan flokülasyon yoluyla süspansiyon hazırlanması veya yüzey etkin maddelerle ara yüzey geriliminin düşürülmesi yoluna gidilir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Elektrokinetik Özellikler*

Bir sıvı ortamda dağılan partiküllerin bulunduğu ortama göre sahip olduğu bir yükü vardır. Bu yük iki yoldan kazanılır. Dağılma ortamının elektrolit içeren polar bir sıvı olması durumunda partikül ortamdaki seçici olarak anyon veya katyon adsorplayabilir veya partikül yüzeyindeki kimyasal gruplar iyonlaşır ve partikül yüklenebilir.



# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Elektrokinetik Özellikler*

Ortamın pH'sı bu yükleri etkiler. Başlangıçta pozitif veya negatif bir yüke sahip olan partiküller bulunduğu ortam içerisinde sahip olduğu yüke ters olan anyon ve katyonları elektriksel kuvvetler aracılığı ile üzerlerine çeker ve kendisine tutunmuş bir elektriksel tabaka oluşturur. Bu tabaka da kendisine zıt yüklü iyonları çevresine çekerek ikinci bir tabaka oluşturur. Böylece partiküllerin yüzeyinde ona tutunmuş olan ve onunla hareket eden sabit ve onun ilerisinde hareketli kısmı bulunan bir elektriksel çift tabaka oluşur. Bu tabakanın ötesinde de iyonların tekdüze olarak bulunduğu elektriksel olarak nötr olan elektronötral bölge bulunur

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Elektrokinetik Özellikler*

### **Elektriksel Çift Tabaka:**

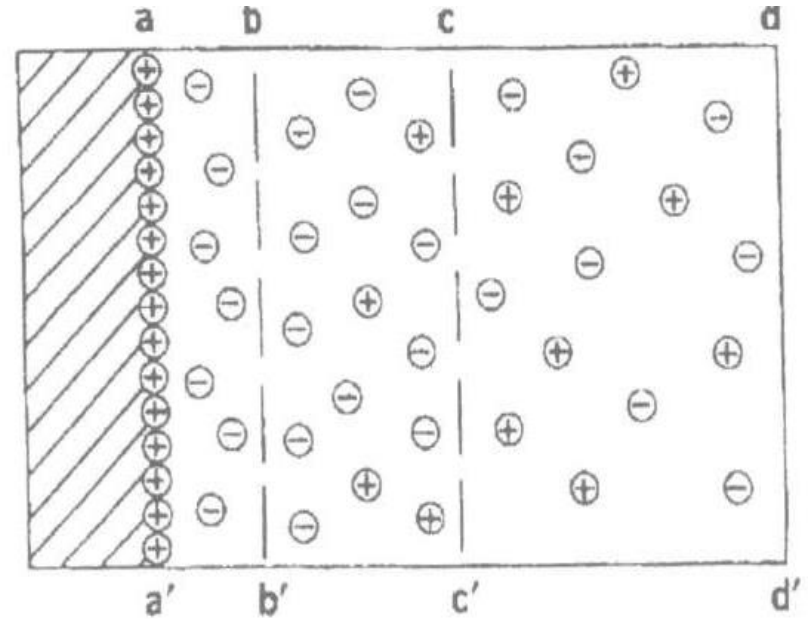
Bir elektrolitin sulu çözeltisi gibi, iyonlar içeren polar bir çözelti ve bunun içinde dağılmış bir katı düşünelim. Bu katı yüzeyinin, ortamdaki pozitif yüklü bazı katyonları adsorpladığı ve dolayısıyla pozitif yükü yüklediğini varsayalım. Çözeltide, şimdi, geriye kalan katyonlar ile tüm anyonlar bulunmaktadır. Bu anyonlar, pozitif yüklü yüzeydeki elektriksel kuvvetlerle yüzeye çekilir [Bu olay, başlangıçta, tamamlanmış olan katyon adsorpsiyonundan sonra, daha fazla katyonun yaklaşmasını durdurur].

Bu elektrik yüklerine ek olarak 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.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Elektrokinetik Özellikler

Şekil: Elektriksel çift tabaka ve zeta potansiyel



# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Elektrokinetik Özellikler*

**aa'**, katı yüzeyidir.

Adsorplanan iyonlar yüzeyi pozitif elektrik ile yüklemiştir. Bu iyonlar potansiyel belirleyici iyonlar adını alır. Bu yüzey tabakasının hemen yanında yer alan bölge, çözücü molekülleri ile negatif iyonların birlikte bulunduğu yüzeye sıkıca bağlanmış tabakayı oluşturur ( **Bu bölge şekilde bb' ile veriliyor**).

Potansiyel belirleyici iyonların karşıtı elektrik yükü ile yüklü olan buradaki iyonlar, 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' den ziyade bb' olacak şekildedir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Elektrokinetik Özellikler*

### **bb' ve cc' sınırları**

arasında negatif iyonların fazlalığı vardır, **bb' de potansiyel hala pozitiftir**. Katı yüzeye adsorplanmış katyon sayısı, yine yüzeye sıkıca bağlanmış anyon miktarından fazladır, cc' den sonraki bölgede iyon dağılımı tekdüzedir ve elektrikçe nötral bölgedir.

Bu nedenle, yüzeyler arasında yani katı-sıvı arayüzeyinde elektrik dağılımı, elektrik yüklü bir çift tabakaya eşittir.

1. tabaka, aa' - bb' arası, ve sıkıca bağlıdır. "Sıkıca bağlı tabaka" veya "kayma tabakası" olarak adlandırılır.

2.tabaka: bb' - cc' arası olup, daha difüze bir tabakadır. Bu da "difüze tabaka" olarak adlandırılır. İkisi birlikte "difüze çift tabaka" olarak bilinir ve aa' - cc'arasında uzanır.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Yüzey Potansiyeli*

Bir parçacığın gerçek yüzeyi ile elektronötral bölge arasındaki potansiyel farkına "**Nernst Potansiyeli**" Bu potansiyelin dayanıklı süspansiyon formülasyonlarının geliştirilmesinde fazla önemi yoktur.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Elektriksel çift tabakanın partiküle tutunmuş olan sabit kısmı ile (Stern tabakası) ile elektronötral bölge arasındaki potansiyel farkına ise "Zeta Potansiyel" denir ve formülasyon açısından önemli ölçüt budur.

Zeta potansiyelin o süspansiyon için özel olan kritik bir değerin altına düşürülmesi ile çekim kuvvetlerini alt ederek partiküllerin birbirine zayıf bağlarla tutunduğu flok denilen kümeleşmelerin oluşması sağlanır. Zayıf bağlarla gevşek bir yumak gibi bir araya gelen partiküller hem çalkalanınca kolaylıkla yeniden dağılabilir hem de serbest yüzey enerjisi azaldığı için daha kararlı duruma gelmiş olur.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Partiküller Arası Etkileşmenin Uzaklıkla İlişkisi*

Süspansiyonlarda partiküller arası itme ve çekme kuvvetlerinin uzaklıkla ilişkisi "DLVO" (Derjaguin ve Landau, 1941; Verwey ve Overbeek, 1948) kuramı ile açıklanmıştır.

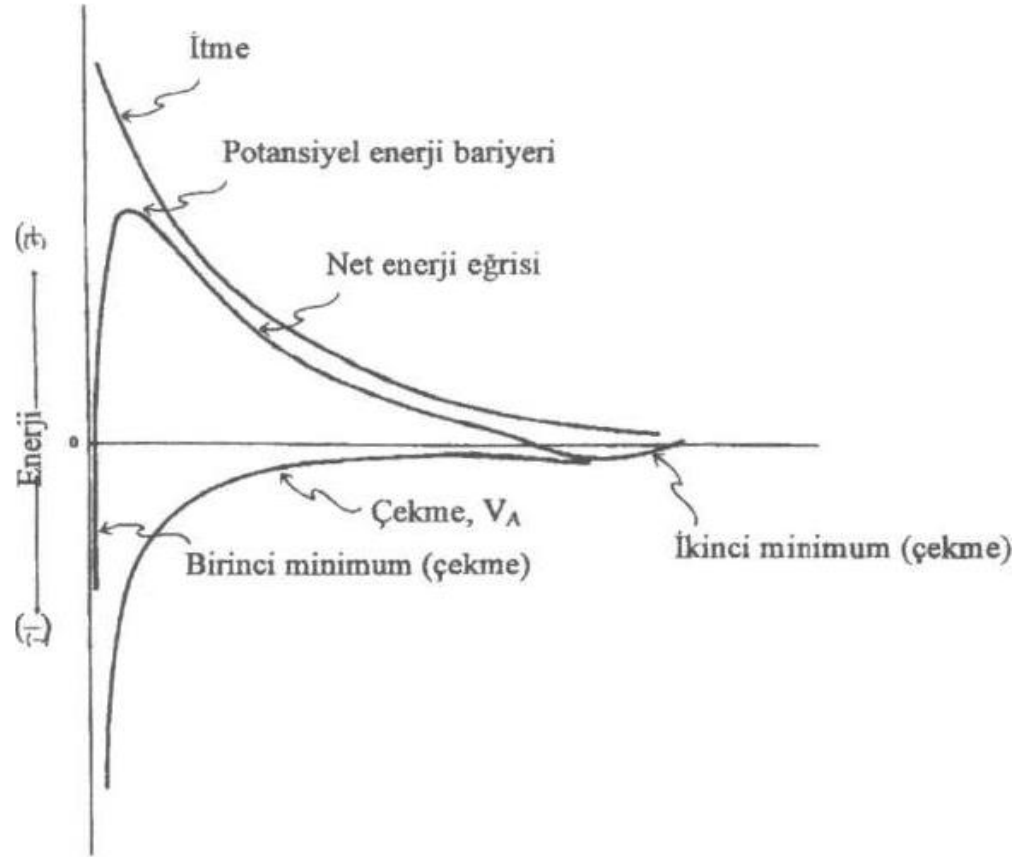
Bu kurama göre elektrostatik itme kuvvetleri ile zayıf Van der Waals çekme kuvvetleri partiküller arası uzaklığa göre etkileşir ve potansiyel itme ve çekme enerjileri oluşur.



# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Partiküller Arası Etkileşmenin Uzaklıkla İlişkisi

Şekil'de partiküller arası uzaklığa göre toplam potansiyel enerji eğrisinde ortaya çıkan değişimler görülmektedir.



# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- \* 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.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

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.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uzaklık arttıkça, orta uzaklıklarda II:

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 başarılmaz. Partiküller, katı bir kek oluşturacak şekilde birinin diğeri kuvvetlice çekme durumunda kalmaya eğilim gösterirler.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## Partiküllerarası uzaklık daha da artarsa:

Potansiyel enerji, önce sifira yaklaşıır 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 dağılılabirler. Bu bölgede enerji engeli aşılmiştir. Bu bölgeye kadar flokülasyon görülürse de enerji engeli yenilemeyecek (aşılamayacak) kadar yüksektir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Reolojik Özellikler*

**Çözeltilerde ve ideal akış gösteren sıvılarda kayma gerilimi ile kayma hızı doğru orantılı olarak değiştiğinden bu sıvıların viskozluğu Newton tipi akışa uyar ve sayısal bir değer ile belirlenir.**

Dispers sistemlerde ise kayma gerilimi ile kayma hızı arasındaki ilişki doğru orantılı değildir ve viskozluk kayma hızına bağlı olarak artış veya azalma gösterir. Doğrusal olmayan bu ilişki tek bir değer ile belirlenemeyeceği için sistemin akış özellikleri Newton tipi olmayan (Nonnewtonian) akış eğrileri ile açıklanabilir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Reolojik Özellikler*

Süspansiyonların reolojisi, plastik, psödoplastik, tiksotropik veya dilantan akış tiplerinden bir tanesine veya bazen iki tanesine uygun olabilir.

Sistemin saklama sırasında çökmemesi için yüksek viskozluk, çalkalama ile yeniden kolay dağılabilmesi, şişeden kolay akması ve deriye kolay sürülmesi için düşük viskozluk göstermesi istenir.

Tiksotropik veya psödoplastik akış gösteren süspansiyonlar bu özellikleri gösteren formülasyonlardır. Tiksotropik sistemler çalkalama ile deforme olup akıcı duruma geçer ve şişeden kolayca alınıp kullanılabilir. Buna karşılık bekleme sırasında rafta deformasyonun yavaş yavaş kalkması ile sistem eski haline döner ve partiküllerin çökmesi olabildiğince engellenir. Bu değişimler zamana bağlıdır ve ölçüsü çıkan ve inen eğriler arasında kalan alan ile belirlenir. Psödoplastik sistemlerde ise kayma kuvveti arttıkça, örneğin çalkalandıkça sistem akışkanlaşır ve kullanıma uygun hale gelir.

# SÜSPANSİYONLARDA PARTİKÜLLERİN HAREKETİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

## *Reolojik Özellikler*

Süspansiyonların reolojik özelliklerinde sorun yaratan bir durum katı oranının %50'den fazla olduğu preparatlarda gözlenen ve dilatan akış denilen bir akışın ortaya çıkabilmesidir. Dilatan sistemler karıştırıldıkça akışkanlıkları azalır. Sistem karıştırıldıkça katı faz hacminin artması ve ıslatmaya yeterli sıvı ortamın kalmaması nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Sahillerde kumsalda yürürken basıldıkça kumun sert ve kuru hal alması bu duruma uygun bir örnektir.