



SÜSPANSİYONLAR

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



SÜSPANSİYONLARIN FORMÜLASYONU

Dayanıklı süspansiyonların hazırlanabilmesi için etkin madde dışında yardımcı maddelere de ihtiyaç vardır.

Bunlar;

- Islatıcılar
- Flokülasyon maddeleri
- Süspansiyon maddeleri
- Viskozite artıcılar
- pH ayarlayıcılar
- Ozmotik etkili maddeler
- Renk, koku ve tad vericiler
- Antimikrobiyal maddeler
- Antioksidanlar
- Köpük kırıcılar

SÜSPANSİYONLARIN FORMÜLASYONU

Ürünün güvenilir, etkin, dayanıklı ve kaliteli olmasını sağlamak için ön formülasyon çalışmaları yapılır. Bu çalışmalarda partikül büyüklüğü, şekli ve yüzey alanı, statik yük, çözünürlük, çözünme, partisyon katsayısı, iyonlaşma sabiti, kristal özellikler ve polimorfizm, kimyasal ve fiziksel dayanıklılık, akışkanlık ve yardımcı maddelerle geçimlilik dikkate alınması gereken ölçütlerdir.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Süspansiyonların formülasyonu için

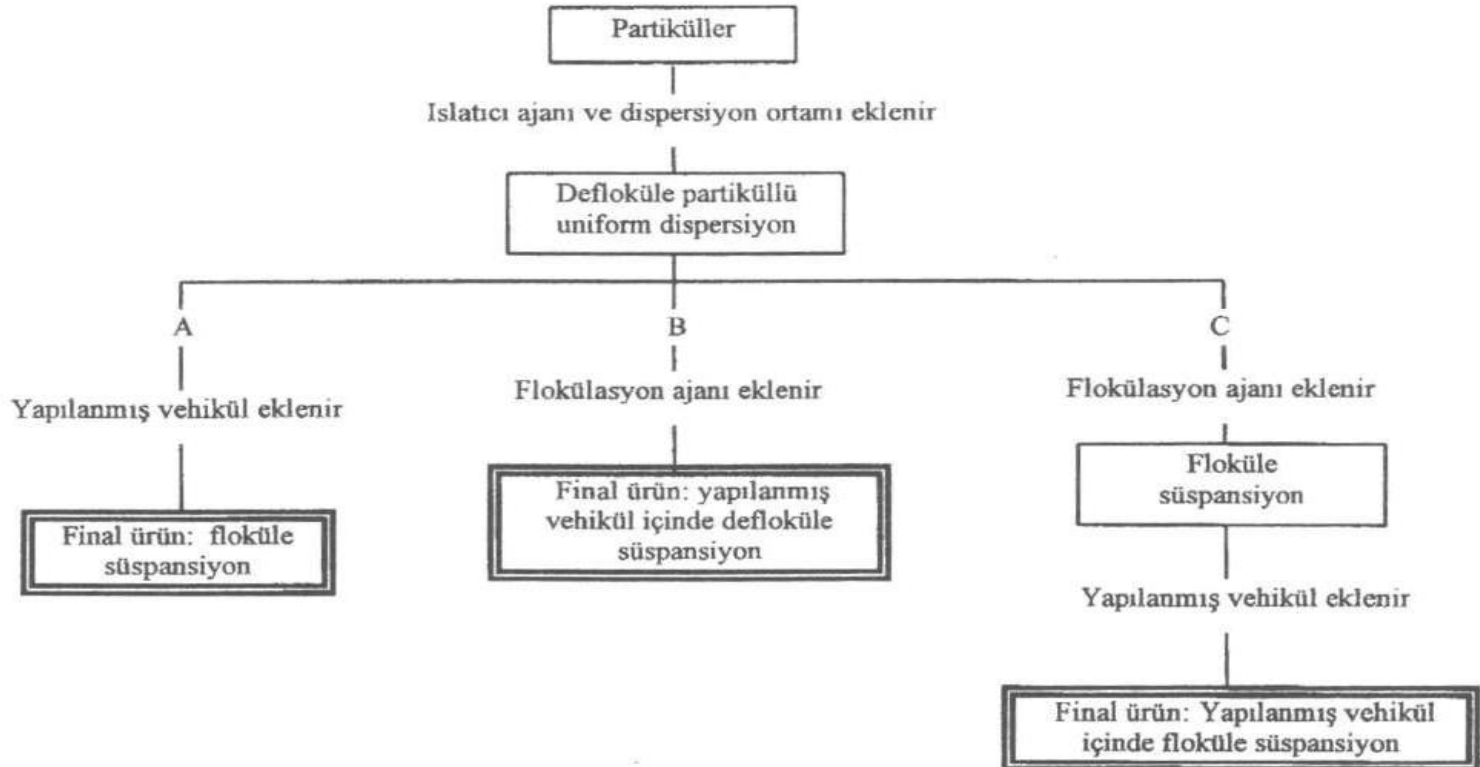
- **kontrollü flokülasyon,**
- **yapılı taşıyıcılar içerisinde deflokülasyon**
- **veya her iki yöntemin birlikte kullanıldığı**

üç yoldan birisi izlenebilir.

Bu yöntemlerin uygulanmasından önce partiküllerin tekdüze büyüklüğe getirilmesi ve ıslatılması gerekir.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Süspansiyon hazırlanış şeması



FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Islatma

Süspansiyonların formüle edilmesinde yapılması gereken ilk işlem partiküllerin dispersiyon ortamı ile ıslatılmasıdır.

Islatmada amaç partikül etrafındaki ince hava tabakasının yerini bir sıvı tabakasının almasını sağlayarak tozun dağılma ortamının üzerinde yüzmesini engellemek, tersine ortam içerisinde batmasına izin vermektir. Hidrofilik tozlar, gliserin, polietilenglikol ve alkol gibi maddelerle ıslatılırken, hidrofobik tozlar yüzey etkin maddelerle ıslatılabilir. Polisorbat 80 geçimli olması ve toksik olmaması nedeniyle en çok kullanılan yüzey etkin maddedir.

Islanma katı-sıvı ara yüzeyinde değme açısının 90° 'nin altına düşürülmesi ile olur. Bu derecenin üzerinde partiküller sıvı dışarısına itilerek yüzer. Bu amaca en uygun HLB değeri 7-10'dur.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Kontrollü Flokülasyon

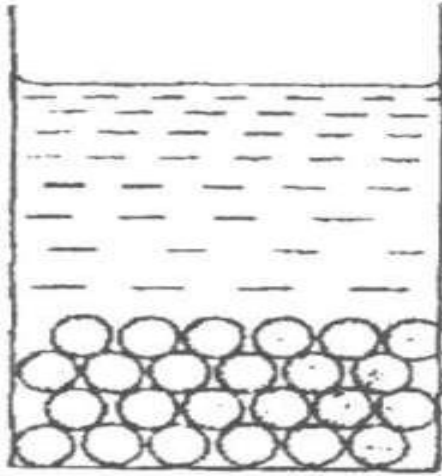
Kontrollü flokülasyonda partiküller arası elektriksel itmeyi dolayısıyla zeta potansiyeli düşüren flokülasyon maddeleri eklenerek partiküllerin zayıf bağlarla bağlanarak "flok" adı verilen kümeler oluşturması sağlanır. Flokülasyon dağılan fazın kümeleşmesi olmakla birlikte zayıf bağlar söz konusu olduğundan hafif bir çalkalama ile tamamen yeniden dağılabilmektedir. Floküle süspansiyon istenen bir formülasyon şeklidir. Buna karşılık floküle süspansiyonlarda partiküllerin birbirini kuvvetle itmesi sonucu önce büyük partiküller çöker daha sonra bunların arasına küçükler yerleşerek kek adı verilen sıkı yerleşmiş çökelti oluşur. Defloküle süspansiyonlar çökme hızının yavaş olduğu, çalkalama ile yeniden dağılamayan süspansiyonlardır.

!!!Süspansiyonların defloküle halde olması istenmez.

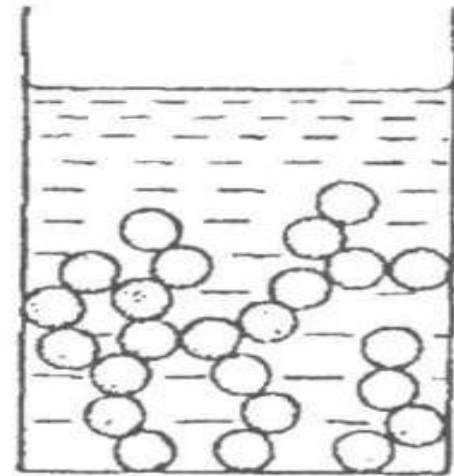
FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Şekil: Defloküle ve floküle süspansiyonlar

- a) Defloküle süspansiyon
- b) Floküle süspansiyon



(a)



(b)

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Kontrollü Flokülasyon

Kontrollü flokülasyonu sağlamak amacıyla elektrolitler, yüzey etkin maddeler veya polimerik maddeler kullanılabilir. Elektrolitler, bir, iki veya üç değerli sodyum, kalsiyum, alüminyum sitrat, sülfat veya fosfatlardır ve % 0.01-1 gibi düşük konsantrasyonlarda kullanılırlar.

Bu maddelerin konsantrasyonu belirlenirken çok dikkatli olmak gerekir, çünkü yük aşırısı ile yeniden deflokülasyon olabilir. İyonların değeri arttıkça etkinliği de artar. İyonik ve noniyonik yüzey etkin maddeler ve liyofilik polimerler de bu amaçla kullanılabilir.

Flokülasyon maddesi eklendikçe zeta potansiyel düşer, flokülasyon artar, çökme hacmi artar ve kekleşme azalır.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Yapılı Taşıyıcılar (Vehiküller) veya Viskozite Artırıcılar

Yapılı taşıyıcılar

- doğal bitkisel hidrokoloitler
- zamklar (arap zamkı, kitre zamkı, aljinatlar, jelatin, karagen),
- polisakkaritler (selüloz türevleri: MC, CMC, mikrokristal selüloz),
- killer (bentonit, veegum)
- yapay polimer maddelerin (karbomer) sudaki çözeltileridir.

Bu maddeler süspansiyon ortamının viskozluğunu artırarak çökme hızını yavaşlatırlar.

Bu ortamda süspansiyon defloküle haldedir. Ancak ortam viskozluğu ile çökme kontrol edildiğinden çökme engellenemez ama hızı yavaşlatılır. Bekletme sonunda çok katı ve sert bir kek oluşur.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

İyi bir yapılı taşıyıcı veya süspansiyon maddesinin;

- viskozitesi düşük kayma hızlarında yüksek olmalı,
- viskozluğu bekletmeyle veya sıcaklıkla değişmemeli,
- eşik değeri olmalı,
- diğer yardımcı maddelerle geçimli olmalı ve toksik olmamalıdır.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Yapılı taşıyıcılarda floküle süspansiyon hazırlamak fiziksel kararlılık yönünden en uygun yöntemdir. Burada dikkate alınması gereken durum, yapılı taşıyıcı ile flokülasyon maddesi arasında olabilecek geçimsizliktir.

!!!Anyonik flokülasyon maddeleri eksi yüklü bir taşıyıcıda geçimsizlik göstermezler ancak tersi durumda çökme ve kekleşme görülür.

Örneğin, flokülasyon maddesi ile yapılı taşıyıcının her ikisinin de (-) yüklü olması için partikülün başlangıç yükünün (+) olması gerekir. Eğer partikülün yükü nötr veya (-) ise yüzeyi (+) yüklü bir madde ile kaplanarak sistem kararlı hale gelir.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Süspansiyonlarda Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler

Süspansiyon formülasyonlarında etkin madde ve sistemi oluşturan flokülasyon ve süspansiyon maddelerinin yanı sıra tatlandırıcılar, kokular, boyalar, pH ayarlayıcılar, tamponlar, antioksidanlar ve antimikrobiyal maddeler kullanılabilir.

Parenteral süspansiyonlara ayrıca ozmotik etkili maddelerin de eklenmesi gerekir. Bu amaçla elektrolit yapıda NaCl ve elektrolit olmayan mannitol, sorbitol ve dekstroz kullanılabilir.

Tatlandırıcılar, kokular ve boyalar ürünün kabul edilebilirliğini artırmak üzere kullanılır. Bu yardımcı maddelerin süspansiyonun dayanıklılığını olumsuz yönde etkilememesi gerekir. Oral süspansiyonlarda tatlandırıcı olarak şeker, sorbitol veya % 0.05-0.5 gibi düşük oranda sodyum sakarin, siklamat veya aspartam gibi yapay tatlandırıcılar kullanılabilir. Şeker parçalanıp renk değişikliği yaratabileceği için dikkatle kullanılmalıdır. Antiasit süspansiyonlara şeker, sakarin, sorbitol, mannitol gibi tatlandırıcılar eklenebilir.

FORMÜLASYON YÖNTEMLERİ

Süspansiyonlarda Kullanılan Diğer Yardımcı Maddeler

Koku ve lezzet vericiler olarak meyve, vanilya, çikolata veya nane aromaları kullanılabilir.

Süspansiyonlarda koruyucu maddeler kullanılırken geçimsizlik dikkate alınmalıdır. Parabenler, borik asit ve tuzları, sorbik asit, tiyomersal, benzil alkol, benzoik asit, klorbutanol ve kuaterner amonyum bileşikleri süspansiyon formülasyonlarında kullanılan koruyuculardır.

!!! *Bunlardan parabenler, boratlar, klorbutanol ve kuaterner amonyum bileşikleri YEM ve MC ile etkileşirler.*

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Süspansiyonlarda fiziksel ve kimyasal kararlılık kontrol edilerek formülasyon değerlendirilir.

Kararlılık son ürünün değerlendirilmesi ile kontrol edilir.

Değerlendirmeler normal bekletme koşullarında veya yüksek sıcaklık, ışık, nem gibi abartılmış koşullarda (hızlandırılmış stabilite çalışmaları) yapılır.

Mikrobiyolojik dayanıklılık koruyucu miktarındaki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkabilir, süspansiyon bu açıdan da değerlendirilir.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- Süspansiyonlar, kimyasal kararsızlık açısından-formülasyonda etkin madde çözünmemiş halde bulunduğundan- çözeltilere göre daha stabildirler.

Ortaya çıkabilecek olası problemler

- kekleşme,
- kristal büyümesi,
- deflokülasyon,
- etkinlik azalması,
- pH değişikliği,
- redisperse edilmenin zorlaşması,
- çökme,
- yüzme,
- kırılma,
- renk, koku, tad değişikliği şeklinde olabilir.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

Süspansiyonların fiziksel kararlılığının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler şunlardır:

- Partikül büyüklüğü
- Çökme hacmi
- Flokülasyon derecesi
- Zeta potansiyel
- Yeniden dağılılabirlik (redisperse edilebilme)
- Reolojik özellikler

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- Partikül Büyüklüğü

Andreasan pipeti, mikroskop veya Coulter Counter (sayacı) gibi elektronik aletler kullanılarak partikül büyüklüğü ve dağılımı tayin edilir.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- *Çökme Hacmi*

Çökme hacmi (F) süspansiyonun son çökelti hacminin (V_u) ilk toplam hacmine oranıdır (V_0).

$$F = V_u / V_0$$

- * F değerinin 0-1 arasında bir değer alması gerekir. Ancak 1'den büyük değerler alması da olasıdır. Bu durumda oluşan kümeler çok gevşek bağlarla bir araya gelerek tüy kümeleri gibi geniş bir hacim oluşturur ve dışına taşar.
- ** Çökelti hacmi başlangıç hacmine eşitse ($F=1$) bu ideal durumdur.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- *Flokülasyon Derecesi*

Çökme hacmi niteliksel bir ölçüttür ve anlamlı bir referans değerden yoksundur. Bu nedenle daha anlamlı bir parametre olan flokülasyon derecesi (β) dikkate alınır. Flokülasyon derecesi (β), floküle süspansiyonun çökme hacminin (F floküle), defloküle süspansiyonun (F defloküle) oranıdır.

$$\beta = F \text{ floküle} / F \text{ defloküle}$$

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- *Zeta Potansiyel*

Zeta potansiyel değeri pratikte süspansiyonların değerlendirilmesinde dikkate alınan önemli bir ölçüttür. Parçacığın etrafındaki elektriksel çift tabakanın sabit kısmı ile nötr bölge arasındaki potansiyel farkı olup çeşitli yöntemlerle ölçülmesiyle süspansiyonun kararlılığı hakkında bilgi edinilir.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- *Zeta Potansiyel*

Ölçümler partiküllerin bir elektriksel alan içindeki elektroforetik hareketlerinden yararlanılarak "zetametre" adı verilen aletlerle yapılır. Aletler elektroforetik hareketin bir mikroelektroforez hücresi yardımıyla mikroskop altında ölçülmesi esasına dayanır. Elektroforetik hareket ölçüldükten sonra ortamın viskozluğu ve dielektrik sabitesi biliniyorsa Helmholtz-Smoluchowski eşitliği yardımıyla zeta potansiyel hesaplanır.

$$Z = [4 \pi \eta (9 \times 10^4) / D] \times V/E$$

Z: zeta potansiyel

V/E: elektroforetik hareketlilik

η : viskozluk

D: ortamın dielektrik sabiti

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- Yeniden Dağılabilirlik (Redisperse Edilebilme)

Süspansiyon çökmeye bırakılır ve değişik testlerle yeniden tümüyle dağılması sağlanır. Dereceli mezürlere konan süspansiyonlar döner bir panel üzerinde 360° döndürülerek veya 90° açı ile çalkalanarak çökeltinin tamamen dağılması sağlanır. Burada süspansiyonun en kısa sürede en az çalkalama veya döndürme ile tamamen yeniden dağılması istenir.

SÜSPANSİYONLARI DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

- *Reolojik Tayinler*

Süspansiyonların reolojisi fiziksel dayanıklılık, şişeden boşaltma, deriye sürülerek uygulama ve deride kalabilme gibi özelliklerin sağlanabilmesi açısından önemli bir parametredir.

Süspansiyonlar, Newton tipi akış göstermediğinden tek nokta viskozluğunu ölçmek anlamlı değildir. Reometrelerle veya farklı kayma hızlarında çalışan silindirik veya koni-plak viskozimetreleriyle akış tipi saptanmalıdır. Yüksek kayma hızları uygulanan süspansiyonlarda yapı tamamen bozulabilir. Bu nedenle düşük kayma hızlarında sistemin yapısındaki değişimleri ölçebilmeyi sağlayan Brookfield Viskozimetreleri ile yapıdaki değişimler saptanabilir.

SÜSPANSİYONLARIN HAZIRLANMASI

Süspansiyonlar laboratuvarında küçük miktarlarda havanda hazırlanır.

- Etkin madde partikülleri uygun partikül boyutuna getirilmek üzere havanda karıştırılır.
- Islatıcı bir madde yardımı ile (gliserin, alkol vb.) ıslatılır.
- Diğer süspansiyon ajanları (tampon, koruyucu vb. gibi) eklenir.
- Ya da alternatif olarak kuru süspansiyon ajanları etkin madde partikülleri ile karıştırılır ve ıslatılır, bu şekilde pat kıvamına getirilir.

SÜSPANSİYONLARIN HAZIRLANMASI

- Bu karıştırma işlemi sırasında farklı miktarlarda tozların varlığı söz konusu ise geometrik seyreltme yapılmalıdır. Geometrik seyreltme birden fazla tozun, miktarı en az olan tozdan başlayarak ve her seferinde havadaki toz miktarı kadar ekleme yaparak karıştırılmasıdır.
- Dispersiyon ortamı havana giderek artan şekilde eklenir. Bu karışım mezüre alınır, havan dispersiyon ortamı ile yıkanarak mezüre aktarılır. Yeter miktar (y.m.) tamamlama varsa buna dikkat edilerek süspansiyon son hacmine veya ağırlığına tamamlanır.

SÜSPANSİYONLARIN HAZIRLANMASI

!!!! Laboratuvarında büyük ölçekte süspansiyon hazırlamak için homojenizatörler ve karıştırıcılar, endüstriyel ölçekte ise bilyalı değirmenler ve koloit değirmenleri kullanılır.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

Süspansiyonları uygulama yollarına göre;

- **Oral**
- **Topikal**
- **Parenteral**
- **Oftalmik**

süspansiyonlar olarak gruplandırabiliriz.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

- Oral Süspansiyonlar

Farmasötik süspansiyonlar arasında en büyük oranda hazırlanan oral süspansiyonlardır. Sıvı halde veya kullanılacağıında sulandırılmak üzere (rekonstitüe süspansiyonlar) kuru toz halinde hazırlanabilirler.

Rekonstitüe süspansiyonlar etkin maddenin dayanıksız olduğu durumlarda hazırlanır. Örneğin, antibiyotiklerde raf ömrü kuru toz halindeyken 1-2 yılken sıvılaştırıldıklarında bu süre 1-2 haftaya iner.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

- Oral Süspansiyonlar

Oral sıvı süspansiyonlar arasında antiasit ve radyopak etkili olanlar yüksek oranda katı madde içerirler.

Oral süspansiyonlardaki bir yenilik ise yüksek basınçlı homojenizasyon yöntemi ile hazırlanan "nanosüspansiyon"lardır. Bu yolla oral amfoterisin B süspansiyonları hazırlanmış ve paraziter karaciğer hastalıklarında olumlu sonuçlar alınmıştır.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

- Topikal Süspansiyonlar

Haricen uygulanan süspansiyonlar “losyon” adı ile bilinen sıvı formülasyonlar şeklinde olabildiği gibi dispers fazın emülsiyon bazlarda veya parafinde dağıtıldığı yarı katı preparatlar şeklinde de olabilir. Losyonlar dermatolojik veya kozmetik amaçlı olarak hazırlanabilirler ve genellikle dispers faz oranı %20'den fazladır.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

- Parenteral Süspansiyonlar

Katı dispers faz oranı genellikle % 0.5-30 arasında değişen i.m (intramusküler), s.c (subkütan), intraarteriyel veya intratümoral yollardan uygulanan steril preparatlardır. Bu süspansiyonlarda viskozluk önemli bir parametre olup, süspansiyonun viskozluğunun enjektör iğnesinden tıkanma yapmadan geçebilmesi gerekir.

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SÜSPANSİYONLAR

- Oftalmik Süspansiyonlar

Parenteral süspansiyonlarda olduğu gibi göze uygulanan süspansiyonlarda da steril olma zorunluluğu vardır. Açıldıktan sonra kısa sürede kullanılması zorunlu olan bu süspansiyon formülasyonlarında koruyucu antimikrobiyal maddeler de bulunmaktadır.

SÜSPANSİYONLARIN AMBALAJLANMASI VE SAKLANMASI

- Süspansiyonların geniş ağızlı şişelerde, sıvı kısmın üzerinde hava boşluğu bırakılarak ambalajlanması, etiket üzerinde **"kullanmadan önce çalkalayınız"!!!!** uyarısının bulunması gereklidir.
- Süspansiyonlar, aşırı ısı, ışık, nem ve dondurucu etkilerden uzakta saklanmadırlar.