

Farmasötik Teknoloji

Anabilim Dalı

Farmasötik Teknoloji II

Bahar Y.Y

Dispers Sistemler

En az iki ayrı maddenin karışmasından oluşan sistemlere “dispers sistemler” denir. Bu iki maddeden biri, diğeri içinde dağılmış haldedir.

Bu dağılan kısma **dispers faz**, içinde dağıldığı ortama **dispersiyon ortamı** adı verilir.

Dağılan fazın partikül büyüklüğü ve dağılımının homojen ya da heterojen oluşuna göre dispers sistemler üçe ayrılır.

- Moleküler Dispersiyonlar (1 nm'den küçük)
- Kolloidal Dispersiyonlar (1-500 nm)
- Kaba Dispersiyonlar (500 nm'den büyük)

Tablo 2. Partikül büyüklüklerine göre dispers sistemlerin sınıflandırılması.

Sınıfı	Partikül Büyüklüğü	Sistemin Özellikleri	Örnek
Moleküler dispersiyon	1 nm >	<ul style="list-style-type: none">* Elektron mikroskopunda görülmez.* Ultra filtre ve semipermeabl zardan geçer.* Hızlı difüze olur.	<ul style="list-style-type: none">* Oksijen molekülü* Glikoz* İyonlar
Kolloidal dispersiyon	1 - 500 nm	<ul style="list-style-type: none">* Adi mikroskopta görülmez.* Ultra mikroskopta farkedilebilir.* Elektron mikroskopunda görülür.* Filtre kağıdından geçer.* Semipermeabl zardan geçmez.* Yavaş difüzlenir.	<ul style="list-style-type: none">* Kolloidal gümüş solleri* Doğal ve sentetik polimerler
Kaba dispersiyon	> 500 nm	<ul style="list-style-type: none">* Mikroskop altında görülür.* Filtre kağıdından ve semipermeabl zardan geçmez.* Partiküller difüzlenmez	<ul style="list-style-type: none">* Kum tanesi.* Kırmızı kan hücreleri.* Birçok emülsiyon ve süspansiyon.

Çözeltiler moleküler dispersiyonlar' dır.

Uygun bir çözücü içerisinde bir ya da birden fazla maddenin çözüldüğü veya moleküler düzeyde disperse olduğu tektür sıvı preparatlara ÇÖZELTİ denir.

Homojen (tektür) karışım;

Birbiri ile her tarafta aynı oranda karışmış yada çözünmüş yada dağılmış iki yada daha çok maddenin bir aradaki durumudur.

Kolloidal ve Kaba Dispersiyonlar;
homojen görünümlü heterojen
sistemlerdir.

Dispers sistemler çok fazlıdır.

Çok fazlı sistemler; Birden fazla faz içeren sistemlere denir.

Örneğin; 2 faz içeren sistem "2 fazlı sistem", 3 faz içeren sistem "3 fazlı sistem" adını alır.

FAZ, Bir sistemin homojen (tektür) bir parçası olan ve sistemin diğer parçalarından kesin bir sınırla ayrılmış olan bölüme denir.

Örneğin: Su, üzerindeki su buharı ile beraber iki fazdan oluşan bir sistemdir.

Homojen olarak dizilmiş atomlar kararlı denge halinde belirli bir faz meydana getirirler.

Ancak sıcaklık, basınç ve bileşenin konst. gibi koşullar değişirse; enerji içeriği değişir, denge bozulur, atomlar daha düşük enerji gerektiren başka denge konumlarına geçerek değişik biçimde dizilir ve sonuçta yeni bir faz oluşur.

Fazların oluşum ve dönüşümünde ana etken enerji içeriğidir; bu da sıcaklık, basınç ve bileşime göre değişir.

Belli bir maddenin katı, sıvı, gaz durumunu,
veya birkaç maddeden oluşan bir karışımın fiziksel görünümünün değişimini sıcaklık, basınç veya karışımı oluşturan bileşenlerin oranları olarak gösteren grafiklere **faz diyagramı** denir.

- **Faz Diyagramı:** Bir sistemin, herhangi bir koşul altında (basınç, sıcaklık, bileşim), termodinamik olarak dengede hangi fazlardan oluştuğunu bulmamıza yarayan haritadır.

Fazlar arasındaki denge incelenirken, **J.W.Gibbs** tarafından önerilen eşitlik kullanılır.

Gibbs'in faz kuralı; farklı fazların bir denge halinde beraberce mevcut olabildiği çok bileşenli sistemleri tanımlamak için gerekli olan bağımsız değişken sayısını verir.

$$F = C - P + 2$$

F = Sistemin serbestlik derecesi
(değişken sayısı)

C = Sistemin bileşen sayısı
(komponent sayısı)

P = Sistemin faz sayısı

Bileşen: Dengede bulunan bir sistemin bileşiminde kimyasal formül veya denklem şeklinde gösterilebilen kimyaca bağımsız maddelerin sayısıdır.

Örnek: Dengeli karışım şeklindeki buz, su, ve su buharının bileşen sayısı 1 dir. Çünkü her üç fazda H_2O kimyasal formülü ile gösterilir.

Serbestlik derecesi: Sistemin tanımlanması için gerekli olan değişken sayısıdır. Bu değişkenler sıcaklık, basınç, konsantrasyon, kırılma indisi ve viskozite gibi özelliklerdir.

Örnek: Elimizdeki su buharından oluşan bir sistemi tam olarak tanımlayabilmek için sıcaklığın yanı sıra ya hacim, ya basınç, yada başka bir özelliğın bilinmesi gerekir. Sistemin 2 serbestlik derecesi vardır.

Sistem	Faz	Bileşen	Serbestlik derecesi	Yorum
Su buharı	1	1	$F=1-1+2=2$	Sistemin tek fazlılığını koruyabilmesi için en az iki değişkenin sabit tutulması gerekir. Sıcaklık ve basınç gibi
Su buharı+su	2	1	$F=1-2+2=1$	Sistemin iki fazlılığını koruyabilmesi için en az bir değişkenin sabit tutulması gerekir. Sıcaklık veya basınç gibi
Su+Su buharı+Buz	3	1	$F=1-3+2=0$	Sistemin üç fazı aynı anda bulundurabilmesi için koşulların hiçbirinin değiştirilmemesi gerekir.

Örneğin; su ve alkol karışımını ele alırsak, ikisinin sıvı ve gaz hallerinin bulunduğu karışımlarında, bileşen sayısı(C) iki (alkol ve su) , faz sayısı(P) iki (sıvı ve gaz) olacağı için,

$F=C-P+2$ eşitliğinde yerine koyarsak;

$F= 2-2+2 =2$ buluruz.

Bu, gaz ve sıvılarından oluşan alkol-su karışımı sistemini tanımlamak için, en az iki tane kütleden bağımsız değişken bilmemiz gerektiğini göstermektedir. Mesela, kütleden bağımsız değişkenler olan sıcaklık ve basıncı bilirsek, bu sistemin diğer özelliklerini de tespit edebiliriz.

Örnek:

Su (H_2O)+ Su buharı (H_2O)+ Etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)

1.Faz: Su ve Etil alkol (tamamen karışır)

2.Faz: Su buharı

Bileşen sayısı: 2 (su ve etil alkol)

$$F = 2 - 2 + 2 = 2$$

İki değişkenli bir sistemdir.

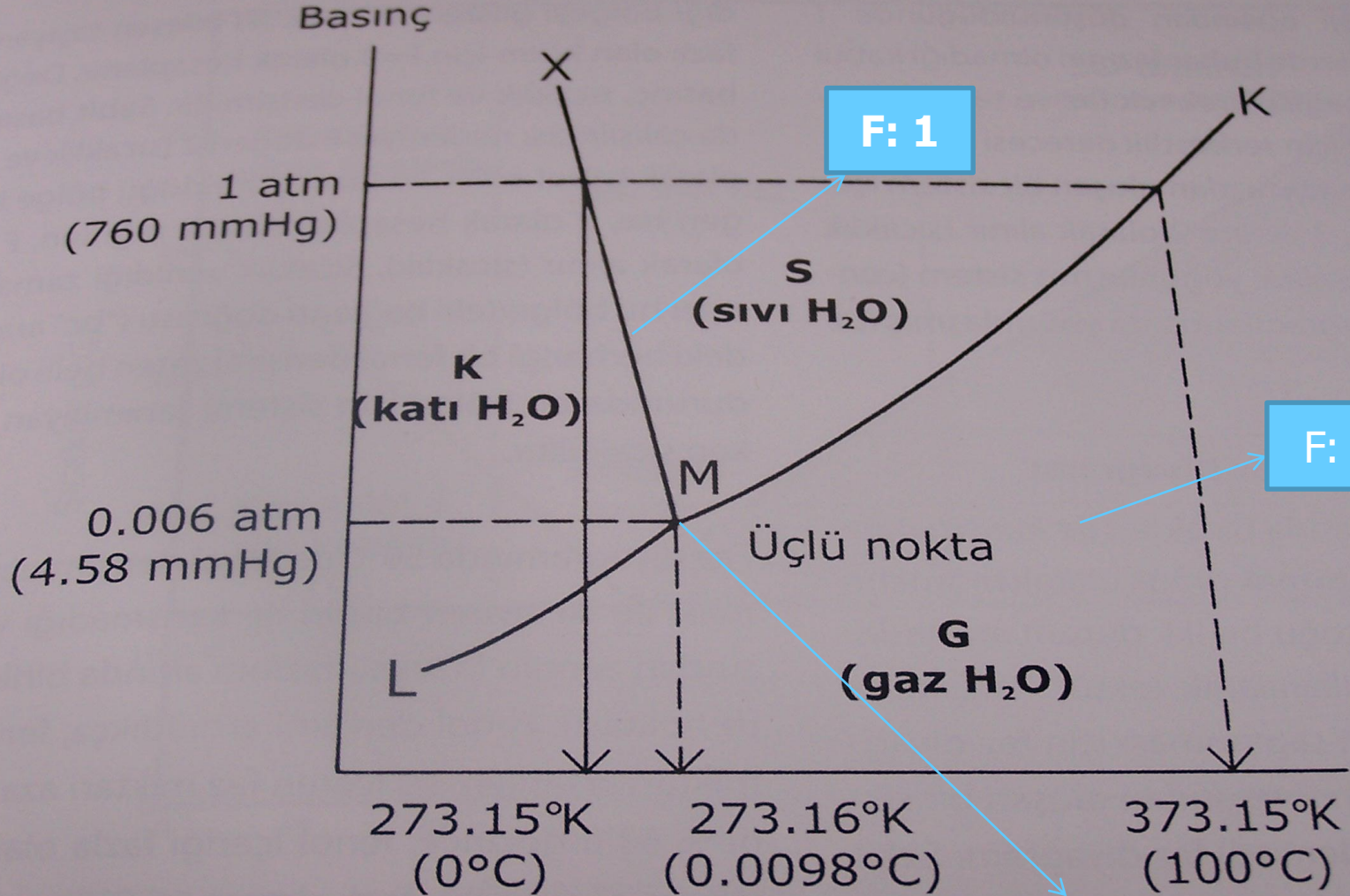
Sistemler bileşen sayısına göre;

** Bir bileşenli sistemler

** İki bileşenli sistemler

** Üç bileşenli sistemler

Bir Bileşenli Sistemler



un faz diyagramı ve üçlü noktası

F: 0

Farmasötik Teknoloji

Açısından

- 1 atm Basınçda, sistemlerde buhar fazının olmadığı kabul edilmektedir. Buna bağlı olarak tek faz ve tek bileşenden oluşan bir sistem için serbestlik derecesi (F) 2 yerine 1 (sıcaklık)
- İki bileşen ve tek fazlı bir sistemde F değeri 3 yerine 2 (sıcaklık ve konst) olarak alınır.
- Bu tip sistemlere yoğunlaşmış sistem denir.

İki Bileşenli Sistemler

Bazı sıvı maddeler her oranda birbirleri ile karışmalarına rağmen bazılarını karıştırmak pratik olarak mümkün değildir. Sıvı maddelerin çoğu bu iki durum arasındadır ve değişik oranları kullanılarak homojen karışımları elde edilebilir. Bu oranların saptanması için faz diyagramlarından yararlanılır.

İki Bileşenli Sistemler

1-Sıvı-Sıvı faz içeren iki bileşenli sistemler

a-Tamamen karışma

b-Kısmen Karışma

c-Hiç karışmama

2-Sıvı-Katı faz içeren iki bileşeni sistemler

Sıvı-Sıvı faz içeren iki bileşenli sistemler

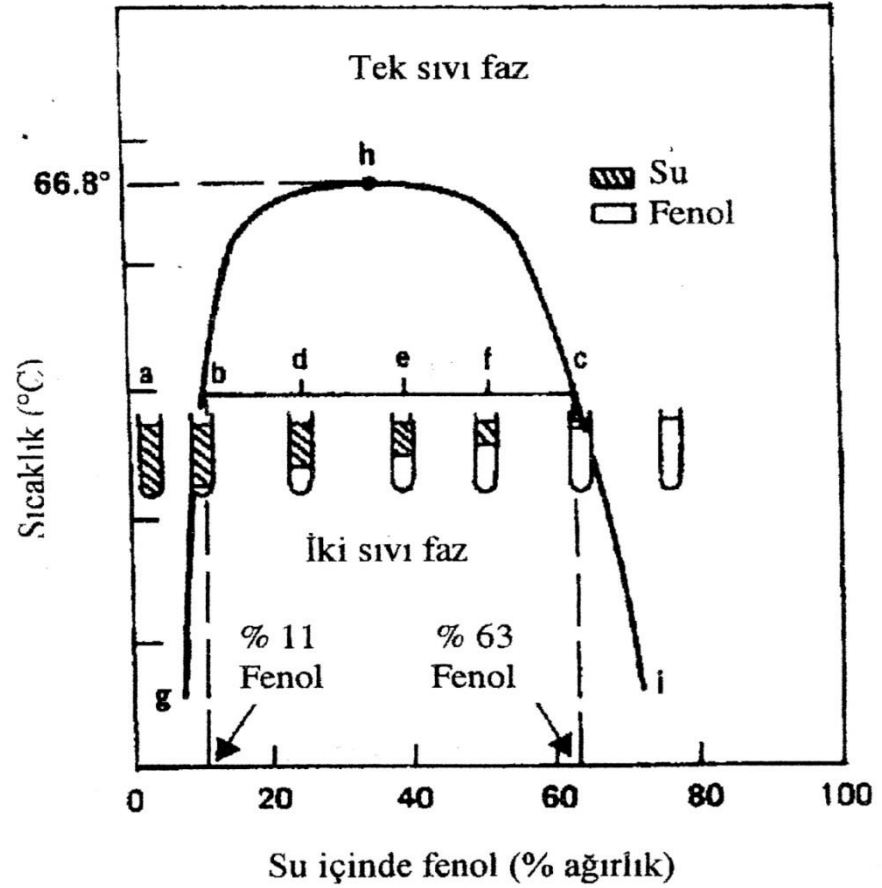
A-Tamamen karışma

Örnek: Alkol-su,
Gliserin-alkol,
Alkol-aseton

Sıvı-Sıvı faz içeren iki bileşenli sistemler

B-Kısmen Karışma

Örnek: Fenolün su ile karışımı, bu karışım TF 1974, BP ve USP' e kayıtlı bir preparat tır. Belli oranda su-fenol karıştırılınca iki sıvı tabakası oluşur ve her tabaka diğer tabakadaki sıvıyı çözünmüş olarak içerir. Kısmen karışabilen sıvıların çözünlüğü sıcaklığa bağlıdır.



$$F = C - P + 2$$

F = Sistemin serbestlik derecesi
(değişken sayısı)

C = Sistemin bileşen sayısı
(komponent sayısı)

P = Sistemin faz sayısı

Tek fazlı bir sistem için:

$$F = 2 - 1 + 2 = 3 \text{ (sıcaklık, basınç, fenol konst)}$$

Sıvı-Sıvı faz içeren iki bileşenli sistemler

C-Hiç karışmama

Örnek: Su-benzen
Su-civa

Sıvı-Katı faz içeren iki bileşeni sistemler:

Burada birbiriyle sıvı haldeyken tamamen karıştığı halde katı haldeyken birbiriyle hiç karışmayan iki bileşenli sıvı-katı karışımlardan bahsedilmektedir.

Sıvı-Katı faz içeren iki bileşeni sistemler:

Timol-salol ve kafur-salol bu sistemlere örnek olarak verilebilir.

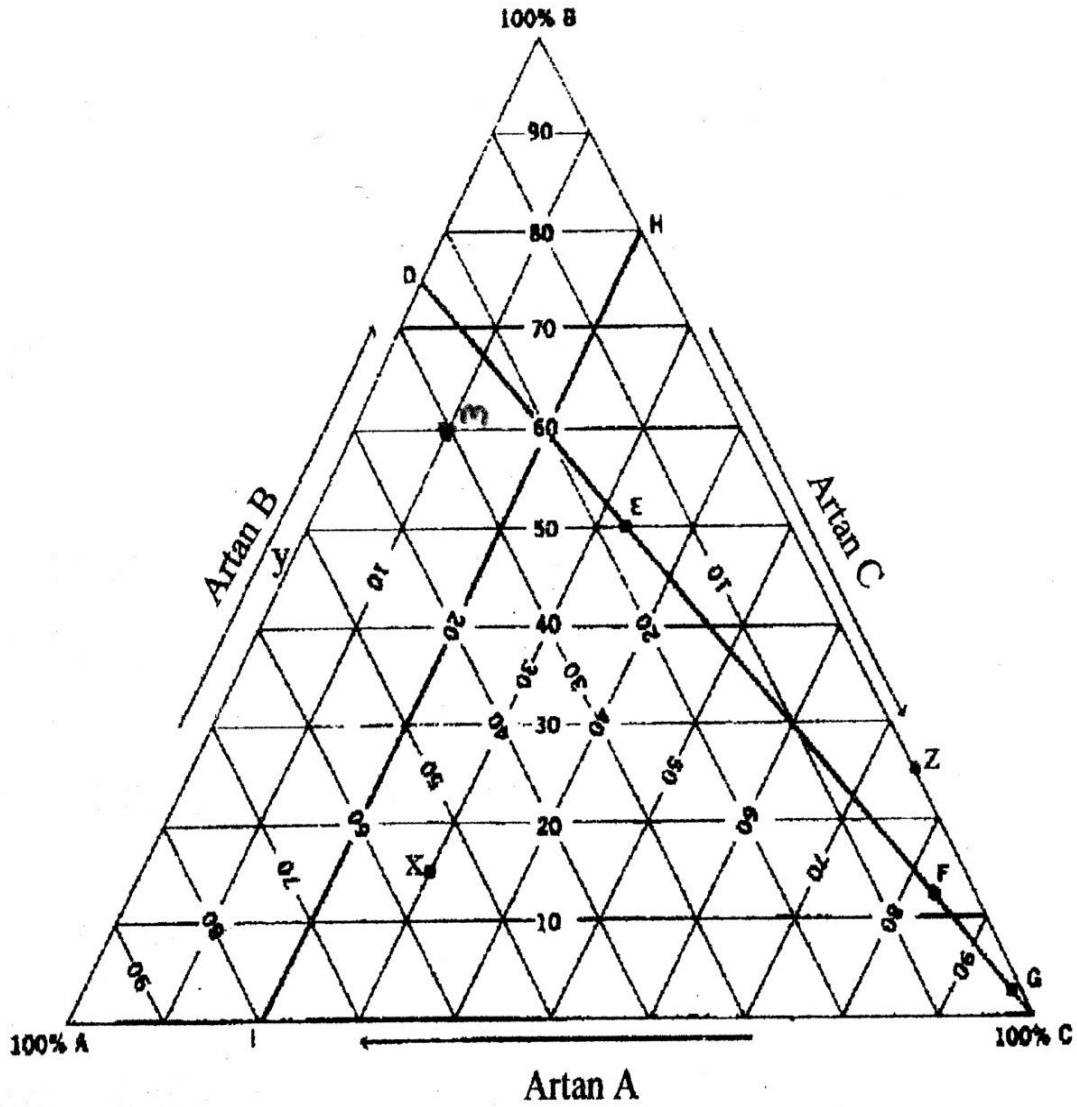
% 60 timol ve % 40 salol içeren karışım (50 °C)

% 56 salol ve % 44 kafur (6 °C) karışımları **ötektik karışım** oluşturan sistemlerdir.

Üç Bileşenli Sistemler

Farmasötik teknolojide üç sıvı bileşenden oluşan sistemler çok kullanılmaktadır.

Emülsiyonlar ve parfüm/su/alkol sistemi örnek olarak verilebilir. Bunlar üç bileşenden oluşmalarına rağmen tek bir fazdan oluşan homojen görünümlü olarak hazırlanabilirler. Bu durum bileşenlerin birbiri içinde kısmen veya tümüyle çözünüp çözünmemesine bağlıdır.

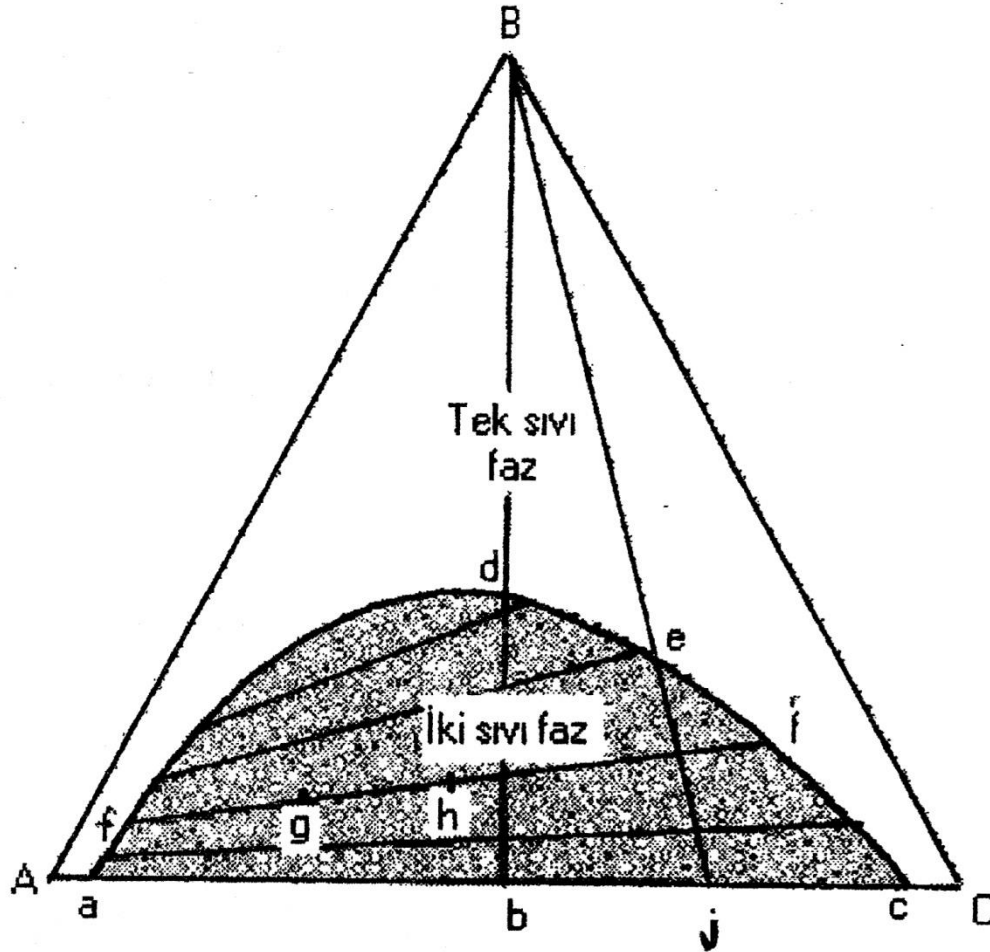


Şekil 2. Üç komponentli sistemler için üçgen diyagram. Diyagramın hazırlanışı ve yorumu.

A:Su

B:Alkol

C:Benzen



7. Bir çifti kısmen karışabilen üç sıvıdan oluşan bir sistemin faz diyagramı

Faz Kuralının ve Faz Diyagramlarının Farmasötik Sistemlere Uygulanışı

- **İki ve üç bileşenli sistemlerin kısmen veya tamamen çözündüğü konsantrasyonun bulunmasında,
- **Mikrokapsül, nanokapsül ve emülsiyon tipi sistemlerin formülasyonlarının hazırlanmasında,
- **Stabilite çalışmalarında,
- **Biyolojik etkinliğin incelenmesinde kullanılır.

Dispers Sistemler

Dispers sistemlerde, birbiri ile karışmayan iki maddeden biri diğeri içersinde dağılmış haldedir. Bu dağılan kısma **dispers faz**, içinde dağıldığı ortama **dispersiyon ortamı** adı verilir.

Dağılan faz **iç fazı**, dispersiyon ortamı ise **dış fazı** oluşturur.

Dispers Sistemlerin Sınıflandırılması

- 1-Dispers sistemde bulunan iki fazın gaz, sıvı veya katı oluşuna göre sınıflandırılabilirler.
- 2-Dispers sistemde dispers fazın partikül büyüklüğüne göre sınıflandırılabilirler.
- 3-Dispers sistemlerde dispers faz ile dispersiyon ortamı arasındaki ilgi ve etkileşmeye göre sınıflandırılabilirler.

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

Dispers sistemlerde dispers faz ile dispersiyon ortamı arasındaki ilgi ve etkileşmeye göre sınıflandırma

1-Liyofilik kolloidler

2-Liyofobik kolloidler

3-Asosiasyon (Amfifilik) kolloidleri:

Liyofilik kolloidler

Bu tip kolloidlerde, dispers faz ile dispersiyon ortamı arasında etkileşme ve ilgi büyüktür.

Bu yüzden kolloidal dağılımlar veya sollar kolayca oluşurlar.

Liyofilik kolloidler termodinamik açıdan dayanıklı ve geri dönüşümlüdür.

Dispersiyon ortamı dispers fazdan ayrıldığında kolayca eski haline gelebilir.

Dispersiyon ortamının viskozitesi dispers faza bağlı olarak artar.

Yüksek konsantrasyonlarda sol, jel formuna dönüşür.

Liyofilik kolloidler

Eğer dispersiyon ortamı su ise bu sistemlere **hidrofilik kolloid** ya da **hidrosol** denir.

Liyofilik kolloidlerin çoğu organik moleküllerdir.

Liyofilik kolloidler

Jelatin, arap zamkı, insülin, albumin, sulu dispersiyon ortamında liyofilik kolloidlerini oluştururlar. Bunlara **hidrofilik sollar** de denir.

Kauçuk, polistren organik çözücülerde liyofilik kolloidlerini oluştururlar. Bunlara **lipofilik kolloid** lerde denir.

Liyofobik kolloidler

Dispers faz ile dispersiyon ortamı arasında etkileşme çok azdır veya hiç yoktur.

Termodinamik olarak dayanıklı değildirler. Fazlar ayrıldığında yeniden eski hallerine dönmeleri zordur.

Dispers fazın konsatrasyonu artıkça, ortamın viskozitesi artmaz.

Dispers faz inorganik bileşiklerden oluşur. Örneğin kükürt, gümüş klorür ve altın gibi

Liyofilik kolloidlerin aksine hazırlanmaları oldukça güçtür, özel hazırlama teknikleri gerektirmektedir.

Liyofobik kolloidler

1-Dispersiyon yöntemi:

Kaba boyuttaki partiküllerin yada agregatların değişik tekniklerle küçültülmesi işlemidir (mekanik parçalama, ultrasonik jeneratörler, peptizasyon).

2-Kondensasyon yöntemi:

Küçük partiküllerin (moleküler dağılımların) kolloidal büyüklüğe getirilme işlemidir (süpersatürasyon, kimyasal reaksiyonlar).

Liyofobik kolloidler

- **Kolloidal gümüş:** Yapısında %70 gümüş, %30 albumin içerir. Suda kolloidal halde erir. Piyasada Collargan adı ile bilinir.
- **Gümüş Proteinat:** %8 gümüş içerir. Suda kolay erir. Piyasada Protargol adı ile bilinir. Bakterisit etkilidir.
- * **Gümüş Vitellinat:** %20 gümüş içerir. Suda çok erir. Antiseptik olarak kullanılır.

Liyofobik kolloidler

- * Altın radyoaktif çözeltisi:

Steril, pirojensiz parenteral olarak kanser tedavisinde kull

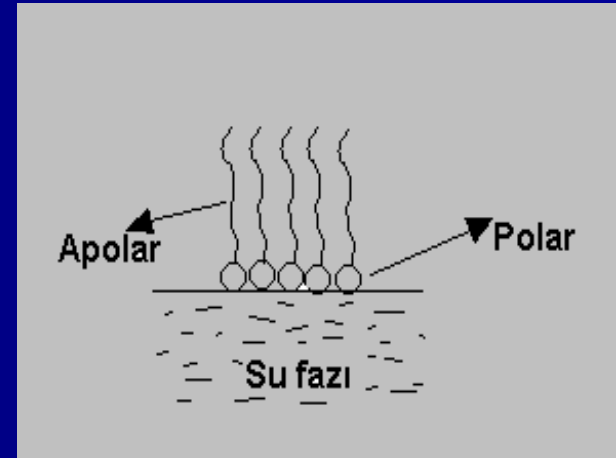
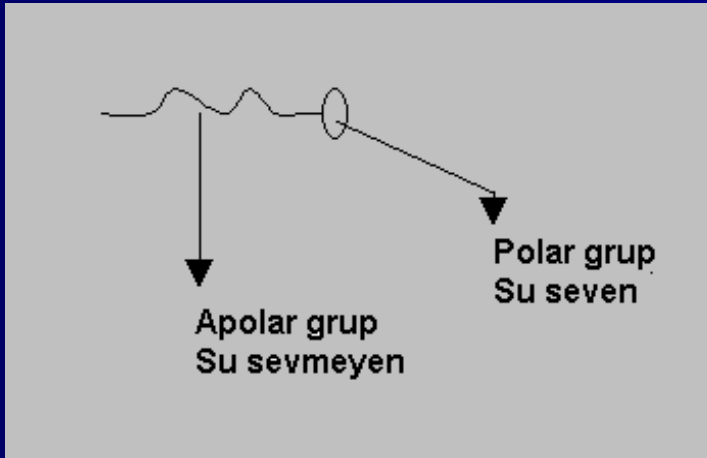
- * Altın kolloidal çözeltisi:

Romatizmada parenteral olarak kull

Asosiasyon (Amfifilik) kolloidleri:

Dispers faz organik moleküllerin agregatları şeklindedir.

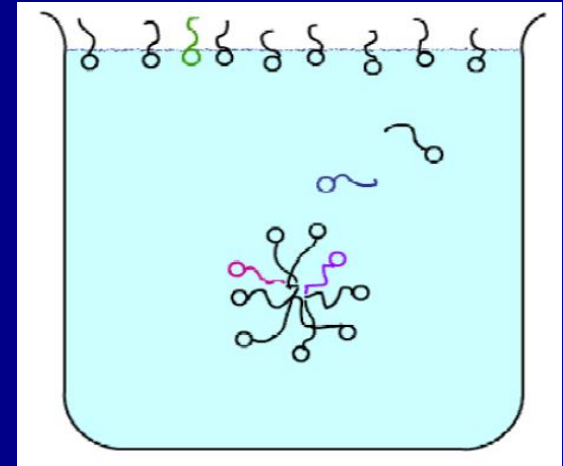
Aynı molekülde zıt elektrik yükleri taşırlar. Hem hidrofilik hemde hidrofobik gruplar içermektedirler.



Asosiasyon (Amfifilik) kolloidleri:

Bu kolloidlerde, dispers faz partikülleri çok küçük olup, sulu ve yağlı çözeltilerde çok düşük konsantrasyonlarda, düşük sıcaklıklarda moleküller arasında gruplaşır ya da agregatlar oluştururlar.

Bu büyük agregatlara **misel** adı verilir. Ancak belirli bir konsantrasyonda moleküller bir araya gelip misel yapabilirler. Bu konsantrasyona **kritik misel konsantrasyonu** denir.



- Misel oluşturan amfifilik kolloidlerin çözünlükleri krafft noktası olarak bilinen belli bir sıcaklığın üzerinde artar.
- Krafft sıcaklığının altında amfifilik kolloidlerin çözünlüğü misellerin oluşması için yetersizdir.
- Sıcaklık artırıldığında çözünlük; krafft sıcaklığında, kritik misel konsantrasyonuna ulaşıncaya kadar yavaşça artar.