

9. KOLLOİDAL DİSPERSİYONLAR

Katı, sıvı veya gaz halindeki bir fazın, sıvı bir faz içinde dağıtılması ile hazırlanan preparatlardır. En az iki fazdan oluşurlar. Fazlardan biri dispers faz, dağılan faz veya iç faz, diğeri ise dispersiyon ortamı veya taşıyıcı (vehikül) olarak adlandırılan sürekli faz veya dış fazdır. Kolloidal partiküllerin büyüklüğü genellikle 0.001-1000 nm arasındadır. Polimer ve protein gibi makromoleküllü maddelerin moleküler düzeyde dağılım gösterdikleri çözeltiler kolloidal dispersiyon şeklindedir. Optik, kinetik ve elektriksel özellikler gösteren kolloidal sistemler; liyofobik, liyofilik ve amfifilik (assosiyasyon, miseler) kolloidal dispersiyonlar şeklinde sınıflandırılırlar.

Çalışma 9.1.

Protargol		0.5 g
Su	y.m.	100.0 ml

Hazırlama:

Protargol saat camında tartılır, kaynatılan ve soğutulan arıtılmış suyun bir kısmı ile bir erlene aktarılır. Ağız kapatılarak homojen dağılına kadar bekletilir. Mezüre aktarılıp soğutulan arıtılmış suyun geri kalan kısmı ile istenen hacme tamamlanır.

Çalışma 9.2.

Kollargol	%1 (a/a)
Su	y.m.

Hazırlama:

Protargol preparatı gibi hazırlanır. Ancak istenen ağırlığa tamamlanır.

Sorular

1. Protargol ve kollargolün bileşimleri nedir?
2. Protargol ve kollargol preparatları ne amaçla kullanılırlar?
3. Ticari preparatları var mıdır? Araştırınız.

10. SÜSPANSİYONLAR

Farmasötik bir süspansiyon; ince toz haline getirilmiş çözünmeyen katı bir maddenin sıvı bir ortam içinde dağıtılması ile oluşmuş kaba bir dispersiyondur. Hemen bütün farmasötik süspansiyonlarda partikül büyüklüğü 0.1 μm 'den büyüktür. Homojen görünümlü heterojen özellikte dispers sistemler olan süspansiyonlarda dispersiyon ortamında dağılmış dispers faz partikülleri zamanla çökerler. Ancak farmasötik bir süspansiyonun çökmesinin tersinir (reversibl) olması, çalkalanınca homojen dağılması ve her seferinde tam dozda ilaç alınmasına olanak verecek şekilde formüle edilmiş olması istenir.

Süspansiyonlar formülasyonlarında iç faz olarak etkin madde, ıslatıcı ajan, koruyucu kolloid, flokülasyon, deflokülasyon ve süspansiyon ajanları, kıvam vericiler; dış faz olarak ise taşıyıcı (vehikül), pH ayarlayıcılar (tamponlar), koruyucular, köpük kırıcı ajan, renk, koku ve tat vericiler içerebilirler. İyi formüle edilmiş süspansiyonlar bazı temel özelliklere sahip olmalıdırlar. Partikül büyüklüğü dağılımı dar bir aralıkta olmalı ve çöktüklerinde kek oluşturmamalıdır. Viskozluğu, kolay akabilecek bir şekilde olmalıdır. Kimyasal yönden stabil, mikrobiyal kontaminasyona dayanıklı ve homojen bir görünümde olmalıdır.

Süspansiyon ilaç şekli küçük çapta hazırlanırken, havanda önce kaba partiküllü toz ($d > 5\text{mm}$) maddeler ince partiküllü toz ($d = 1-5\text{ mm}$) haline getirilir. Tozlar havana geometrik seyreltme yöntemine göre eklenir. Havadaki karışıma bir kısım taşıyıcı (su) ilave edilir ve karıştırılır. Suda çözünen maddeler, geri kalan suyun bir miktarında çözündürülerek havana eklenir, karıştırılır ve elde edilen karışım mezüre alınır. Havanda kalan artık bir miktar su ile mezüre aktarılır ve istenen hacme tamamlanıp ambalaj kabına doldurulur, etiketlenir. Ayrıca "Kullanmadan önce çalkalayınız" uyarısı taşıyan etiket yapıştırılmalıdır.

Farmasötik süspansiyonlar;

- Oral uygulanan karışımlar
- Haricen uygulanan losyonlar
- Enjeksiyonluk (parenteral) süspansiyonlar

olarak sınıflandırılabilirler.

Süspansiyon ilaç şeklinin kalitesini, kabul edilebilirliğini ve performansını belirleyen bazı önemli parametreler vardır. Süspansiyonların değerlendirilmesinde gözönünde bulunduran başlıca parametreler arasında süspansiyonun;

- görünüşü, kokusu, rengi
- pH'sı
- yoğunluğu
- viskozluğu
- sedimentasyon parametreleri
- kolay karışabilirliği
- partikül büyüklüğü
- zeta potansiyeli
- işaretli potensi (etki gücü)
- mikrobiyal içeriği
- insanda kullanım güvenliği

sayılabilir.

10.1. Sedimentasyon Hacminin Hesaplanması

Hazırlanan süspansiyonun hacmi (V_0) veya yüksekliği (h_0) hazırlandıktan hemen sonra ölçülür. Süspansiyon çöktükten sonra ise çöken kısmın hacmi (V_u) veya yüksekliği (h_u) ölçülür. V_u/V_0 veya h_u/h_0 oranından F değeri hesaplanır. F değeri 1'e eşit veya 1'e yakın olmalıdır. İdeal olanı $F=1$ olmasıdır.

10.2. Flokülasyon Derecesinin Saptanması

Bir süspansiyon formülasyonunun hazırlandığı andaki sedimentasyon hacmi (F_{∞}) hesaplanır. Sonra bu formülasyona flokülasyon ajanı eklenerek floküle süspansiyon oluşturulur. Bu durumda F değeri hesaplanır. F / F_{∞} oranından flokülasyon derecesi “ β ” bulunur.

β değeri ayrıca floküle süspansiyonun final çökelti hacminin (V_u), defloküle süspansiyonun final çökelti hacmine (V_{∞}) oranından da ($\beta = V_u / V_{\infty}$) hesaplanabilir. Formülasyon çalışmalarında floküle süspansiyon amaçlanmış ise β değerinin yüksek olması istenir.

10.3. Geometrik Seyreltme Yöntemi

Tozların birbiriyle karıştırılmasında uygulanan bir yöntemdir. Havana önce formülasyonda yer alan en düşük miktardaki madde konur. Ardından konan tozu izleyen daha fazla miktardaki tozdan havadaki madde miktarı kadar alınıp eklenir ve karıştırılır. Miktarı en az olandan en fazla olana doğru bir sıra izlenerek ve her defasında havadaki miktar kadar eklenerek tüm tozların ilavesi tamamlanır. Her eklemenden sonra karıştırma yapılır.

Çalışma 10.1.

Süspansiyonlarda sedimentasyon hacminin saptanması

Çinko oksit		5 g
Gliserin		20 g
Aritılmış su	y.m.	70 ml

Hazırlama:

Bir havanda çinko oksit gliserin ile iyice ezilir. Suyun bir miktarı ile karıştırılarak bir mezüre alınır. Havadaki artık geri kalan su ile mezüre aktarılarak süspansiyon 70 ml’ye tamamlanır.

Mezürdeki süspansiyon iyice çalkalandıktan sonra bundan bir tüplüğe yan yana yerleştirilmiş 3 ayrı deney tüpüne 10’ar ml konur. Tüpler A, B, C olarak kodlanır.

A tüpüne 10 ml su

B tüpüne 10 ml % 0.3’lük kitre zamlı çözeltisi

C tüpüne 10 ml % 1’lik karboksimetilselüloz (25 cP) çözeltisi

konur ve tüpler çalkalanır. Herbir tüpte 20’şer ml (V_0) süspansiyon bulunmaktadır. Çalkalama işleminden sonra herbir tüpte 5, 10, 15, ve 20. dakikalarda ve daha sonra 2 saat boyunca her 20 dakikada bir oluşan çökeğin hacmi (V_u) veya yüksekliği (h_u) ölçülür.

- A, B ve C tüplerindeki süspansiyonların belirli zamanlarda ölçtüğünüz çökelti hacimlerini (V_u , ml) veya çökelti yüksekliklerini (h_u , cm) bir tablo halinde gösteriniz (Tablo10.1).
- A, B ve C tüplerindeki süspansiyonların belirli zamanlardaki sedimentasyon hacimlerini ($F = V_u / V_0$) hesaplayınız ve verileri bir tablo halinde gösteriniz (Tablo 10.2).

Tablo 10.1. Süspansiyonların belirli zaman aralıklarındaki çökelti yükseklikleri (h_u).

Tüp kodu	Zaman (dakika)									
	5	10	15	20	40	60	80	100	120	140
A										
B										
C										

Tablo 10.2. Süspansiyonların belirli zaman aralıklarındaki sedimentasyon hacimleri (F).

Tüp kodu	F= h_u / h_0									
	5	10	15	20	40	60	80	100	120	140
A										
B										
C										

- 1- Herbir tüpte başlangıçta ölçülen yüksekliği (h_0 , cm) belirli zamanlarda (t , dakika) ölçülen çökelti yüksekliklerini (h_u , cm) ve hesapla bulunan sedimentasyon hacmi değerlerini (F) bir tablo halinde gösteriniz. Herbir süspansiyon için ayrı bir tablo oluşturunuz.

Tablo 10.3. Süspansiyonların h_0 ve t 'ye bağlı olarak elde edilen h_u ve F değerleri.

t (dakika)	h_0 (cm)	h_u (cm)	F= h_u / h_0
5			
10			
15			
20			
40			
60			
80			
120			
140			

h_0 : Başlangıç yüksekliği (cm)

t : Zaman (dakika)

h_u : t anındaki çökelti yüksekliği (cm)

F : Sedimentasyon hacmi

- 2- Tablo 10.3'ten yararlanarak apsiste t değerlerine karşı ordinatta F= h_u / h_0 değerleri bir grafik kağıdına geçirilerek grafiği çizilir. Grafik kağıdında her 20 dakika 1 cm olarak işaretlenecektir.
- 3- Çizilen grafiğin yorumunu yapınız ve en uygun F değerini veren süspansiyon formülünü belirleyiniz.

Çalışma 10.2.

Süspansiyonlarda flokülasyon derecesinin (β) saptanması

Bizmut subnitrat	5 g
Metilselüloz çözeltisi (%1'lik)	5 ml
Aritilmiş su y.m.	25 ml

Bir mezüre bizmut subnitrat ve metilselüloz çözeltisi konup 25 ml'ye su ile tamamlanarak defloküle bir süspansiyon oluşturulur. Bu süspansiyondan bir tüplüğe yerleştirilmiş 4 tüpün içine 5'er ml konur. 1. tüpe 5 ml distile su, 2. tüpe 1 ml, 3. tüpe 2 ml ve 4. tüpe 3 ml miktarlarda flokülasyon ajanı olarak monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi (%0.5 a/h) eklenir. 2., 3. ve 4. tüpler distile su ile 10 ml hacme tamamlanır.

Defloküle süspansiyonun (1.tüp) ve flokülasyonların (2., 3. ve 4. tüpler) sedimentasyon hacimleri saptanarak flokülasyon dereceleri (β) hesaplanır.

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

F : Flokülasyonun sedimentasyon hacmi
F_∞: Defloküle süspansiyonun sedimentasyon hacmi

Sorular:

1- Hazırladığınız süspansiyonların β değerlerine göre yorumunu yapınız. Buna göre en iyi olanı hangisidir?

Çalışma 10.3.

Sulu pudra- Losyon
Lotion

Çöktürülmüş kükürt	10 g
Talk	20 g
Çinko oksit	20 g
Gliserin	20 g
Metilselüloz (25 cP)	1 g
Aritılmış su	100 g

Hazırlama:

Gerekli miktardaki suyun 1/3'ü 80-90⁰ C'ye kadar ısıtılır. Buna metilselüloz eklenerek karıştırılır. Yarım saat bekletilir. Üzerine suyun geri kalanı eklenerek karışım 10⁰ C'ye kadar soğutulur.

Bir cam havana önce kükürt konup iyice ezilir. Sonra üzerine aynı miktarda (5g) talk eklenip iyice karıştırılır. Her seferinde havadaki toplam madde miktarı kadar eklemeler yapılarak talk ve çinko oksitin kükürt ile homojen karışması sağlanır. Karışımın üzerine gliserin damla damla eklenerek karıştırılır ve havana, azar azar karıştırarak metilselüloz müsilağı da eklendikten sonra karışım şişeye alınarak etiketlenir ve teslim edilir.

Sorular:

- 1- Bu ilaç şekli ne amaçla ve ne şekilde kullanılır?
- 2- Ambalaj üzerine hangi etiket yapıştırılır?
- 3- Formülasyondaki herbir maddenin görevini yazınız.

Çalışma 10.5.

Kaolin-Pektin Süspansiyonu (NF XIV) *Kaolin-Pectin Suspension*

Kaolin	20.000 g
Pektin	1.000 g
Kitre zankı	0.500 g
Sodyum sakarin	0.100 g
Gliserin	2.000 ml
Benzoik asit	0.200 g
Nane esansı	0.075 ml
Arıtılmış su	y.m 100.000 ml

Hazırlama:

Kaolin 50 ml su ile karıştırılır. Havana pektin, kitre zankı ve sodyum sakarin konup üzerine gliserin eklenerek iyice ezilir, homojen hale getirilir. Benzoik asit 30 ml sıcak suda çözülür ve çözelti soğutulmuş havadaki karışıma azar azar eklenir. Üzerine kaolin dispersiyonu ve nane esansı ilave edilerek oluşan karışım mezürde istenilen hacme su ile tamamlanır.

Sorular:

- 1- Bu süspansiyon ne amaçla kullanılır?
- 2- Formülde yer alan herbir maddenin görevini yazınız.