

## SÜSPANSİYONLAR

■ FÜSUN ACARTÜRK

**S**üspansiyonlar iki fazlı heterojen sistemlerdir. Dış faz (devamlı faz, sürekli faz) sıvı veya bir yarı-katıdır. İç faz (dağılan faz) ise dış fazda çözünmeyen katı partiküllerden meydana gelir. Süspansiyonlar katı ilaç partiküllerinin sıvı faz içinde dağıtılmasıyla oluşur<sup>1,2</sup>.

Süspansiyonlar kullanıma hazır sıvı halde veya kullanılacakları zaman sulandırılan kuru süspansiyon (rekonstitüye-yeniden oluşturulan süspansiyon) şeklinde bulunurlar.

Süspansiyonlar günlük hayatta pek çok alanda kullanılmaktadır. Örneğin ilaç, kozmetik ve gıda sanayiinde süspansiyon şeklindeki pek çok ürün karşımıza çıkmaktadır.

Eczacılıkta süspansiyon tipi ilaç şekli hazırlamanın *üstünlükleri* aşağıdaki gibi sıralanabilir<sup>2,3</sup>:

- Bebeklerde, çocuklarda veya yutma güçlüğü çeken hastalarda sıvı ilaç şekillerinin kullanımı, yutma kolaylığı açısından, katı ilaç şekillerine göre tercih edilir.
- Çözelti içinde kimyasal olarak dayanıksız olan bazı etkin maddelerin süspansiyonu hazırlanarak kimyasal stabiliteyi artırılabilir.
- Etkin maddenin kendisi veya bir türevi kullanılarak kötü tadı maskeleyebilir. Örneğin kloramfenikolün ester şekli olan kloramfenikol pal-

mitat suda çözünmez. Bu madde kullanılarak kötü tadı düzeltilmiş süspansiyon şeklinde ilaç şekli hazırlanabilir.

- Dağıtılmış (disperse edilmiş) etkin maddenin yüzey alanının artmasına bağlı olarak, katı ilaç şekillerine göre mideden emilimi daha hızlıdır.
- Hiçbir çözücüde çözünmeyen veya çözünmesi için çok miktarda sıvı gereken toz maddeler uygun miktarda sıvı ilaç şekli halinde verilebilir.
- Çözünmeyen maddeler süspansiyon şeklinde formüle edilerek parenteral yolla verilebilir.

Süspansiyonların *sakıncaları* ise şöyledir:

- Doz homojenliği ve doğruluğu katı ilaç şekillerine göre daha azdır.
- Partiküllerin çökmesi ve topaklanması problem yaratır.
- Etkili, görünüş ve tat olarak uygun bir süspansiyon formülasyonunun hazırlanması katı ilaç şekillerine göre daha güçtür.

Farmasötik açıdan süspansiyonlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir<sup>4</sup>:

**Oral Süspansiyonlar:** Oral süspansiyonların katı madde içeriği değişkenlik gösterir. Örneğin antibiyotik süspansiyonları % 2.5-5 oranında katı madde içerirler. Antasit ve radyopak olarak kullanılan süspansiyonlarda ise, yüksek derişimde katı madde bulunur. Genel olarak çözücü ortamı sudur.

**Rekonstitüye (yeniden oluşturulan) süspansiyonlar:** Stabilité sorunu olan etkin maddelerin rekonstitüye süspansiyonları hazırlanır. Bu tür süspansiyonlar kullanılacakları zaman sulandırılırlar. Sulandırıldıktan sonra raf ömürleri çok sınırlıdır. Örneğin amoksisilin süspansiyonunun kuru halde iken raf ömrü iki yıldır. Ancak toz sulandırıldıktan sonra, yani süspansiyon hazırlandığında raf ömrü 15 gündür. Bu tip süspansiyonlarda en önemli nokta, süspansiyonun hasta tarafından kullanımı sırasında sulandırıldığında basit çalkalama ile kolayca dağılmasıdır. Bu açıdan formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler önem taşımaktadır.

**Topik Süspansiyonlar:** Dermatolojik, kozmetik veya koruyucu amaçlarla kullanılırlar. Katı madde oranı %

20'den fazladır. Dermatolojide kullanılan topik süspansiyonlara örnek olarak akne için kullanılan benzoil peroksit süspansiyonları verilebilir. Ayrıca viral ve mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan süspansiyonlar ve lokal anestetik amaçlı topik süspansiyonlar mevcuttur.

Kozmetik amaçlı süspansiyonlara ise güneş preparatları (sinamik asit ve benzoik asit türevleri), bazı antiperspiran ürünler (alüminyum tuzları), bazı şampuanlar, losyonlar, diş macunları ve renkli makyaj ürünleri örnek olarak verilebilir.

**Parenteral Süspansiyonlar:** Genel olarak % 0.5-5 oranında katı partikül içerirler. Sadece penisilin grubu etkin madde içeren süspansiyonlarda etkin madde oranı % 20'nin üzerindedir. IM (kas içi), subkütan (derialtı), intralezyonal (lezyon içi) ve intraartiküler (kıkırdak içi) olarak uygulanabilirler. Partikül büyüklüğü ne kadar küçültülürse küçültülsün, süspansiyon şeklindeki preparatlar kesinlikle IV (damar içi) veya intratekal (omurilik içi) olarak uygulanamaz. Dış faz olarak serum fizyolojik veya parenteral olarak kullanılabilen bitkisel yağlar kullanılır. Enjeksiyon bölgesinde emilimleri çözeltilere göre daha yavaş olduğundan, depo etki sağlamak amacıyla da kullanılabilirler. Örneğin kontraseptif hormonların parenteral süspansiyonları ve çinko-insülin süspansiyonları depo etki gösterir. Prokain penisilin G parenteral süspansiyonu, toz derişimi % 40'ın üzerine çıktığında tiksotropik akış gösterir. Enjekte edildiği yerde stres üzerinden kalktığı için, kıvamı artar ve depo etkisi gösterir<sup>5</sup>. Ayrıca süspansiyon şeklindeki aşılarda uzatılmış antijenik etki oluşturabilir<sup>6</sup>.

Parenteral süspansiyonlarda kullanılan yardımcı maddeler güvenli olmalı, toksik olmamalı, pirojenik, antijenik, iritan ve hemolitik etki göstermemelidir. Ayrıca düşük derişimlerde bile etkili olmalıdırlar.

**Oftalmik Süspansiyonlar:** Antienflamatuvar amaçlı ve glakomda kullanılan oftalmik süspansiyonlar bulunmaktadır. Oftalmik süspansiyonlarda en önemli özellik sterilitedir. Ayrıca süspansiyonun partikül büyüklüğü ve dağılımı, partiküllerin çözünme hızı ve kullanılan yardımcı maddeler önem taşır. Çok dozlu olarak hazırlanırlar ve mutlaka antimikrobiyal bir ajan ilavesiyle mikrobiyolojik üreme önlenmiş olmalıdır.

**Aerosol Süspansiyonlar:** Aerosol süspansiyonlar çabuk etki göstermesi ve ilk geçiş etkisinin aşılması açısından tedavide avantajlıdır. Bu tip süspansiyonlar etkin madde partiküllerinin sıvılaştırılmış itici gaz içinde süspansiyon haline getirilmesi ile hazırlanırlar. Aerosol süspansiyonlarına örnek olarak epinefrin bitartarat, steroidler ve bronkodilatörler (salbutamol, fenilefrin, disodyum kromoglikat) verilebilir.

Tedavide kullanılmakta olan süspansiyonların bazılarının etkin madde içerikleri ve derişimleri Tablo 16.1'de gösterilmiştir.

### Süspansiyonlarda İstenen Özellikler

Uygun özellikte bir süspansiyon aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Katı partiküller küçük ve homojen şekilli olmalı ve hızlı çökmemelidir.
- Çöken partiküller katı bir kek oluşturmamalı, çökelti, şişe çalkalandığında kolayca yeniden dağılılabilmeli ve süspansiyon homojen (tektür) hale gelebilmelidir.
- Süspansiyonun viskozitesi, yeniden dağılma, şişeden akma ve parenteral yolla kullanılanlarda enjek-

**Tablo 16.1** Farmasötik süspansiyonların tedavideki uygulamaları

Terapötik etki	Etkin Madde	Derişim (mg/mL)
Antifungal	Ketokonazol	20
Antihelmentik	Pirantel pamoat	50
	Tiyabenzol	60
	Pirivinyum pamoat	15
	Diazepam	0.5
Anksiyolitik	Diazepam	0.5
Kalsiyum antagonisti	Nikardipin	20
Antasit	Aluminyum hidroksit	70
	Magnezyum hidroksit	200
Adsorban-gaz giderici	Simetikon	8
Antispazmodik	Trimebutin maleat	4.8
	Pipenzolat bromür	0.8
Antianemik	Folik asit	10
	Demir gluseptat (glukoheptonat)	30
Antibakteriyel	Nalidiksik asit	125
	Amoksisilin	25-50
	Ampisilin	25-50
	Sefaleksin	50
	Sefadroksil	50
	Kloramfenikol palmitat	25
	Nitrofurantoin	10
	Streptomisin sulfat	15
	Sultamisilin	50
	Trimetoprim+sulfametoksazol	48
Antiepileptik	Difenilhidantoin (fenitoin)	25
Antitüssif	Kodein	6
	Dekstrometorfan	0.5
Anti-inflamatuvar	İbuprofen	20
Antiviral	Asiklovir	40-80
İmmunolojik stimulan	Palmidrol	100
Antihistaminik	Mebhidrolin	10
	Loratadin	1
Antiprotozoal	Metronidazol	25
Antidiyareik	Nifuroksazit	40
Analjezik	Parasetamol (asetaminofen)	25-50
Dekonjestan	Fenilefrin hidroklorür	1.2

tör iğnesinden geçme gibi özellikleri engellemeyecek şekilde olmalıdır. Haricen kullanılanlarda ise, deriye uygulanabilecek, ancak kolayca uzaklaşmayacak akıcılıkta olmalıdır.

- Raf ömrü boyunca kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklı olmalıdır.
- Herhangi bir mikrobiyolojik üreme olmamalıdır.
- Kolay bulunan maddeler ile bilinen araç ve yöntemler kullanılarak kolayca hazırlanabilmeli; güzel koku ve renege sahip olmalıdır.

### Süspansiyon Formülasyonları

Fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı bir süspansiyon formülasyonu pek çok bileşenden oluşur<sup>1,6,7</sup>.

**A- Etkin Madde:** Kaba süspansiyonlarda genel olarak partikül büyüklüğü 1-50 µm arasındadır. Partikül büyüklüğünü küçültmek amacıyla öğütme, püskürtme, kurutma, mikropulverizasyon ve sıvı-enerji değirmenleri ve kontrollü kristalizasyon yöntemlerinden biri kullanılabilir. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün yanısıra, polimorfik özellikleri de önem taşır.

**B- Dispersiyon Ortamı:** Süspansiyonlarda dispersiyon ortamı olarak genellikle su kullanılır. Kullanım amacına göre suyun yanısıra alkoller, glikoller, polioller veya bitkisel yağlar kullanılabilir.

**C- Islatma Ajanları:** Hidrofobik ilaçların dispersiyon ortamında kolayca dağılmasına yardım etmek amacıyla kullanılırlar. Non-iyonik veya anyonik yüzey etkin maddeler, hidrofilik polimerler ve bazı killer bu amaçla kullanılır. Örnek olarak: sodyum lauril sulfat, sodyum doküsat, polisorbata 20, 40, 60, 65, 80, sorbitan monolaurat, oktoksinol-9, nonoksinol-10, Poloxamer 188, Poloxamer 235, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), bentonit, alüminyum magnezyum silikat (Veegum) verilebilir.

**D- Süspansiyon Ajanları:** Süspansiyon ajanları viskoziteyi artırmak ve çökmeyi yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar<sup>6</sup>. Kullanım oranları süspansiyon ajanının türüne bağlı olarak % 0.1-10 arasında değişmektedir. İdeal bir süspansiyon ajanının özellikleri aşağıda verilmiştir:

a) Yapılı (kıvamlı) taşıyıcılar (vehicle, sıvağ) oluşturabilmeli, yani süspansiyonun raf ömrü boyunca floküle

veya defloküle haldeki partikülleri süspande (asılı) halde tutabilmelidir. Akış özellikleri plastik, psödoplastik veya tiksotropik olmalıdır.

b) Partikülleri süspande edebilecek kadar yüksek viskozitede olmalı, ama süspansiyonun akıcılığını ve çalkalanmasını etkilemeyecek kadar da düşük viskozitede olmalıdır. Selüloz türevleri, killer, doğal zamklar ve çeşitli değişik ajanlar süspansiyon ajanı olarak kullanılabilir. Süspansiyonlarda sıklıkla kullanılmakta olan süspansiyon ajanlarının bazı özellikleri Tablo 16.2'de özetlenmiştir.

Mefenamik asit, flufenamik asit, glafenin, ibuprofen ve azopropazon süspansiyonlarının fiziksel stabilitesi üzerine süspansiyon ajanlarının etkisi incelendiğinde, % 2 Veegum, % 1 Avicel ve % 1 aljinatın olumlu etkileri olduğu görülmüştür<sup>8</sup>. Bir başka çalışmada ise, griseofulvin, ibuprofen ve indometazin süspansiyonlarının fiziksel stabilitesinin sağlanmasında en etkili süspansiyon ajanlarının jota karagen ve mikrokristalin selüloz /karboksimetilselüloz kombinasyonu olduğu saptanmıştır<sup>9</sup>.

**E- Floküstasyon ajanları:** Floküstasyon ajanları partiküllerin *gevşek agregatlar* (floklar, topaklar) halinde bağlanmasını sağlar. Kullanım oranları % 0.001-1 arasında değişir.

İyi bir süspansiyon formülasyonu hazırlayabilmek için önerilen en iyi yollardan biri, floküle olmuş partikülleri bir yapılı taşıyıcı içinde tutmaktır. Burada önemli olan, floküstasyon ajanı ile yapılı taşıyıcı arasında geçimsizlik görülmemesidir.

Pozitif yüklü partiküllerden bir dispersiyon hazırlanır ve bu  $KH_2PO_4$  (monobazik sodyum fosfat) gibi anyonik bir elektrolit ile floküle edilmek istenirse, sistemin stabilitesini sağlamak için anyonik özellik gösteren bir hidrokolloit kullanılabilir. Çünkü anyonik hidrokolloidler anyonik floküstasyon ajanları ile geçimlidirler. Ancak negatif yüklü partiküllerin bulunduğu bir süspansiyon,  $AlCl_3$  gibi katyonik bir elektrolit ile floküle edilir ve buna anyonik hidrokolloit eklenirse geçimsizlik görülebilir. Aşağıda verilen farklı gruptaki maddeler floküstasyon ajanı olarak kullanılabilir:

**Tablo 16.2** Sıklıkla kullanılan bazı süspansiyon ajanlarına ait özellikler<sup>7</sup>

SÜSPANSİYON AJANI	VİSKOZİTE (cps)	pH	İYONİK YÜK	DERİŞİM (%)
Mikrokristalin selüloz	<25	5-7	Non-iyonik	1-5
Sodyum karboksimetilselüloz	<6000	3-11.5	Anyonik	1-2
Etilmetilselüloz	<60	7	Non-iyonik	2.5
Hidroksipropil metilselüloz	<5250	6-8	Non-iyonik	0.3-2
Metilselüloz	<8000	2-12	Non-iyonik	1-5
Etilselüloz	<100	7	Non-iyonik	5
Hidroksietilselüloz	<4000	6.5-8.5	Non-iyonik	0.5-2
Hidroksipropilselüloz	<6500	5-8.5	Non-iyonik	1-10
Attapulgit (Mg-Al silikat)	-	6-8.5	Anyonik	10
Bentonit (Al silikat)	<800	3-10	Anyonik	1-6
Hectorit (Mg-Al silikat)	<120	-	Anyonik	3-5.5
Arap zamkı (Acacia)	<10	4-10	Anyonik	2
Agar	-	4.5-9	Anyonik	0.1-2
Karagen	<1000	4-10	Anyonik	1-2
Guar zamkı	<12000	1-10.5	Non-iyonik	0.6-1.5
Pektin	<1000	2-9	Anyonik	1-3
Sodyum aljinat	<10000	4-11.5	Anyonik	0.5-2.5
Kitre zamkı (tragakant)	<9700	2.5-9	Anyonik	0.2-4
Ksantan zamkı	<8000	2-13	Anyonik	0.3-3
Karbomer 934	<40000	5-11	Anyonik	0.1-0.4
Povidon	<95	5.5-11	Non-iyonik	5-10
Glisirizin	<370	3.5-5.5	Anyonik	0.5-2
Jelatin	-	3-8	Amfoterik	<1
Sodyum nişasta glikolat	-	5.5-7.5	Anyonik	1-2

**Elektrolitler:** Elektrolitler partiküller arasındaki elektriksel engeli azaltıp, zeta potansiyeli düşürürler ve bitişik partiküller arasında birbirine gevşek bağlarla bağlanmış köprüler oluştururlar.

**Yüzey etkin maddeler:** İyonik ve non-iyonik yüzey etkin maddeler kullanılır. Kullanılan yüzey etkin maddenin derişimi flokülasyon açısından kritik bir parametredir. Yüzey etkin maddeler hem ıslatıcı, hem de flokülasyon ajanı olarak kullanılırlar. Bu etkileri katı-sıvı arayüzünde amfifilik bir film oluşturmalarından kaynaklanır. Böylece süspansiyonun stabilitesini elektrostatik, sterik veya elektrosterik mekanizmalarla değiştirirler. Örneğin polisorbata 80, pirantel pamoat süspansiyonlarını sterik mekanizmayla stabilize etmektedir<sup>10</sup>.

**Hidrofilik polimerler:** Polimerler aktif grup taşıyan, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimer zincirinin bir kısmı partikül yüzeyine adsorbe olurken, kalan kısım ise dispersiyon ortamında flokülasyonunu sağlar. İki farklı selüloz eterinin (HPMC ve yüksek molekül ağırlıklı Na CMC) pirantel pamoat süspansiyonlarının stabilitesi üzerine etkisi incelenmiş ve bu polimerlerin ilaç partikülleri yüzeyine adsorbe olup,

partiküllerin zeta potansiyelini değiştirerek süspansiyonun stabilitesini sağladığı bulunmuştur<sup>11</sup>. Benzer şekilde katyonik yapıda bir madde olan kitosanın da, *Escherichia coli* süspansiyonlarında bakteri hücrelerine adsorbe olup, zeta potansiyeli değiştirerek flokülasyonu sağladığı görülmüştür<sup>12</sup>.

Flokülasyon ajanı olarak sıklıkla kullanılan maddeler ve bunlara ait özellikler Tablo 16.3'de gösterilmiştir.

**F- Tatlandırıcılar:** Oral süspansiyonlarda etkin maddenin veya süspansiyon ajanının kötü tadını ortadan kaldırmak amacıyla doğal ve yapay tatlandırıcılar kullanılır. Sorbitol çözeltisi ve basit şurup gibi viskoz tatlandırıcılar aynı zamanda viskoziteyi artırıp, çökmeyi yavaşlatırlar. Ayrıca mannitol, aspartam ve sodyum sakarin de tatlandırıcı olarak kullanılabilir.

**G- Koku vericiler (Flavor):** Özellikle çocuk hastaların kullandığı oral süspansiyonların hasta tarafından alınmasını kolaylaştırmak amacıyla formülasyona ilave edilirler. Etkin maddenin özelliğine göre çeşitli meyve kokuları (kiraz, üzüm, portakal) veya nane kokusu kullanılabilir.

**Tablo 16.3** Bazı flokülasyon ajanlarının özellikleri<sup>7</sup>

FLOKÜLASYON AJANI	SINIF	İYONİK YÜK
Sodyum lauril sulfat	Yüzey etkin madde	Anyonik
Sodyum doküsat	Yüzey etkin madde	Anyonik
Benzalkonyum klorür	Yüzey etkin madde	Katyonik
Setilpiridinyum klorür	Yüzey etkin madde	Katyonik
Polisorbat 80	Yüzey etkin madde	Noniyonik
Sorbitan monolaurat	Yüzey etkin madde	Noniyonik
Sodyum karboksimetilselüloz	Hidrofilik polimer	Anyonik
Ksantan gum	Hidrofilik polimer	Anyonik
Tragakanta	Hidrofilik polimer	Anyonik
Metilselüloz	Hidrofilik polimer	Noniyonik
Polietilen glikol	Hidrofilik polimer	Noniyonik
Magnezyum alüminyum silikat	Kil	Anyonik
Attapulgit	Kil	Anyonik
Bentonit	Kil	Anyonik
Potasyum dihidrojen fosfat	Elektrolit	Anyonik
Alüminyum klorür	Elektrolit	Katyonik
Sodyum klorür	Elektrolit	Anyonik/katyonik

**H- Renk vericiler:** Süspansiyonun görünüşünü daha cazip hale getirmek amacıyla formülasyona ilave edilirler. Bu amaçla ilaç, kozmetik ve gıda endüstrisinde kullanılacak özellik taşıyan FD&C ve D&C kodlu boyalar, örneğin; D&C Red No. 33, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 40, D&C Yellow No.6 kullanılabilir.

**I- Tampon ajanları:** İdeal olarak süspansiyonlar geniş bir pH aralığında dayanıklı olmalıdır. Ancak bazı durumlarda süspansiyonun fiziksel ve kimyasal stabilitesi açısından optimum bir pH değerinde olması gerekebilir. Sitrik asit, fumarik asit, sodyum sitrat ve amonyak çözeltisi gibi tampon maddeler bu amaçla kullanılabilirler.

**K- Koruyucular:** Süspansiyon formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler mikrobiyolojik üremeye karşı hassastır. Mikrobiyolojik üremeyi engellemek amacıyla, butil paraben, metil paraben ve propil paraben gibi parabenler, benzoatlar ve sorbatlar koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Genel kullanım oranları % 0.1-5 arasındadır.

#### Formülasyon Örnekleri

Tedavide kullanılmakta olan bazı süspansiyon formülasyonu örnekleri aşağıda verilmektedir<sup>4,7</sup>:

#### Oral Sulu Süspansiyon

Sulfametoksazol	5 g
Avicel RC591	1-2 g
Metil/propil paraben	0.1 g
Polisorbat 80	0.05 g
Kurkumin	0.08 g
Distile Su	ym 100 mL

#### Antasit Süspansiyonu

Alüminyum hidroksit	% 4.0
Magnezyum trisilikat	% 12.0
Mg alüminyum silikat	% 0.80
Sodyum CMC	% 0.60
Metil paraben	% 0.20
Propil paraben	% 0.04
Nane yağı	% 0.01
Sorbitol çözeltisi (% 70)	% 20.0
Distile su	ym % 100.0

#### Rekonstitüye Süspansiyon

Ampisilin trihidrat	% 5.77
Sakaroze	% 60.0
Sodyum aljinat	% 1.5
Sodyum benzoat	% 0.2
Sodyum sitrat	% 0.125
Sitrik asit	% 0.051
Polisorbat 80	% 0.08

**Topik Süspansiyon**

Benzoil peroksit	% 5.0
Distile su	% 76.97
İzopropil alkol	% 10.0
Polisorbat 20	% 5.0
HPMC	% 1.50
Ksantan zamkı	% 1.50
Fosforik asit	% 0.03

**Enjektabl Süspansiyon**

Triamsinolon diasetat	40 mg
PEG 4000	3.0 mg
Polisorbat 80	2.0 mg
Sodyum klorür	8.5 mg
Benzil alkol	9.0 mg
NaOH veya HCl (pH 6.0)	y.m.
Enjeksiyonluk su	ym 1.0 mL

**Aerosol Süspansiyon**

İsoprenalin sülfat	% 0.1
Atropin sülfat	% 0.04
Sodyum dioktil sulfosüksinat	% 0.02
İtici gaz karışımı	ym % 100

**Süspansiyon Formülasyonlarının Hazırlanmasında Temel Prensipler**

Fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı bir süspansiyon formülasyonunun hazırlanması için aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

**Partikül büyüklüğü**

Başarılı bir süspansiyon formülasyonunun hazırlanmasında en önemli unsurlardan biri, ortalama partikül büyüklüğü ve partikül büyüklüğü dağılımıdır. Ortalama partikül büyüklüğü ve dağılımının ölçülmesi amacıyla çeşitli partikül büyüklüğü ölçme yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntemler arasında:

- Mikroskop,
- Elek
- Çökme-sedimentasyon (Andreasen pipeti),
- x-ışını saçılımı,
- Lazer ışık saçılımı,
- Coulter Counter
- Electrozone Counter

gibi yöntemler sayılabilir. Partikül büyüklüğü ve dağılımının değerlendirilmesinde önemli olan uygun bir yöntemin seçilmesidir.

Kaba süspansiyonlarda partikül büyüklüğü 0.1 µm'den büyüktür. Partikül büyüklüğü süspansiyonun görünüşünü, çökme hızını, in vivo emilimini, yeniden süspansiyon haline gelebilme özelliğini ve süspansiyonun tüm fiziksel stabilitesini etkiler<sup>5</sup>. Katı partiküllerin çökmesi sonucu, homojen olmayan bir dağılım ortaya çıkar. Formülasyonda hedef, yavaş çöken yada çökmesi önlenmiş bir süspansiyon formülasyonu hazırlamaktır. Süspansiyonlarda çökme hızını etkileyen faktörler Stokes eşitliği ile gösterilir:

$$v = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2) g}{18\eta} \quad (16.1)$$

Bu eşitlikte:

v = partiküllerin çökme hızı (cm/sn)

d = ortalama partikül çapı (cm)

$\rho_1$  = partiküllerin dansitesi (g/mL)

$\rho_2$  = dispersiyon ortamının dansitesi (g/mL)

g = yerçekimi ivmesi (980.7 cm sn<sup>-2</sup>)

$\eta$  = dispersiyon ortamının viskozitesi (poise)

Bu eşitliğe göre, süspansiyonun çökme hızında başlıca üç önemli faktörün, yani partikül büyüklüğü, partikül dansitesi ve dispersiyon ortamının viskozitesinin etkili olduğu görülmektedir. Stokes eşitliği partikülleri küre şeklinde ve aynı çapta olan seyreltik süspansiyonlar (% 0.5-2) için gerçek çökme hızını verir. Seyreltik süspansiyonlarda partiküller birbiriyle etkileşmeden serbestçe çöker. Ancak farmasötik süspansiyonların pek çoğu % 5 derişimden daha yüksek oranda katı partikül içerir. Partikül büyüklükleri ve şekilleri değişiktir. Bu tür süspansiyonlara Stokes eşitliği uygulanamaz<sup>13</sup>.

**Süspande Partiküllerin Yüzeylerarası Özellikleri**

Süspansiyonlarda katı partiküllerin partikül büyüklüğünün küçültülmesi ve dispersiyon ortamı içinde dağıtılması amaçlanır. Partikül büyüklüğünün küçülmesi ile serbest yüzey enerjisi ve partiküllerin yüzey alanı artar. Bu durumda sistem termodinamik olarak dayanıksız hale gelir<sup>7</sup>. Yüksek enerjili partiküller, toplam yüzey alanını azaltıp, serbest yüzey enerjilerini düşürmek amacıyla kümeleşme eğilimindedirler. Bazı durumlarda partiküller zayıf van der Waals bağları ile bağlanmış, hafif ve tüy gibi flock adı verilen kümeler oluşturur. Bazı durumlarda ise, daha sıkı bağlarla bağlanmış kekimsi, agregat denilen yapılar meydana gelir. Kekleşme, katı agregatlar oluşturmak üzere çökelti içindeki kristallerin

büyümesi ve birleşmesi sonucu da meydana gelebilir. İster flok, ister agregat şeklinde olsun bu kümeleşme, sistemin termodinamik olarak daha dayanıklı bir duruma ulaşma eğiliminin sonucudur. Serbest yüzey enerjisi ve yüzey alanı arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlikle verilir:

$$\Delta G = \gamma_{sl} \Delta A \quad (16.2)$$

Bu eşitlikte:

$\Delta G$  = Serbest yüzey enerjisi (erg/cm<sup>2</sup>)

$\gamma_{sl}$  = Sıvı ve katı partiküllerarası yüzey gerilimi (dyn/cm)

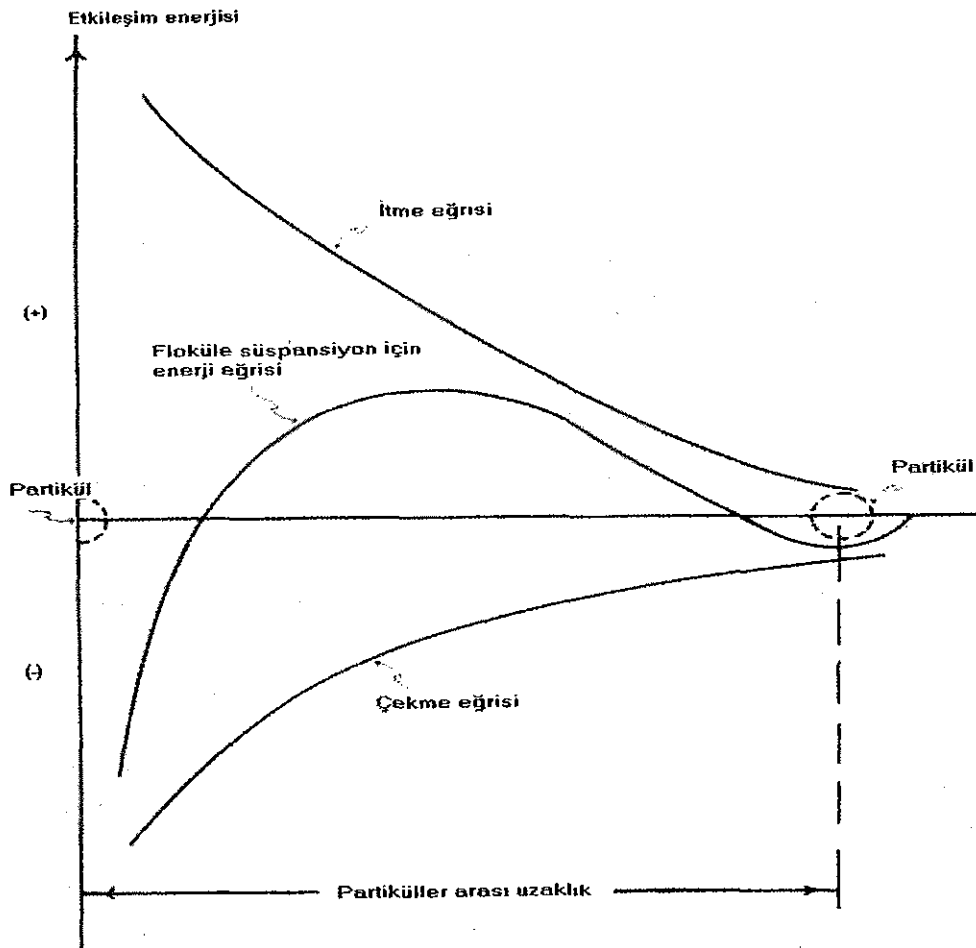
$\Delta A$  = Toplam yüzey alanı (cm<sup>2</sup>)

Sistem serbest yüzey enerjisini düşürerek dayanıklı hale geçmek ister ve  $\Delta G = 0$  olduğunda dengeye ulaşır. Sistemin bu haline yüzeylerarası gerilim düşürülerek veya yüzeylerarası alan küçültülerek ulaşılır. Yüzeylerarası alanın küçülmesi flokülasyon veya agregasyona neden olabilir. Süspansiyonlarda flokülasyon istenmekle birlikte, agregasyon istenmeyen bir durumdur.

Yüzeylerarası gerilim ise, yüzey etkin madde ilavesi ile düşürülebilir, ancak çoğunlukla sifıra eşit olmaz.

Süspansiyonlarda partiküllerin yüzey yükleri flokülasyon veya aglomerasyon derecesini etkiler. Partiküller arasında çekim kuvvetleri London-van der Waals tipidir. İtme kuvvetleri ise, her partikülü çevreleyen elektriksel çifte tabakaların etkileşmesinden kaynaklanır. Partikülün elektriksel yükü, elektriksel çifte tabakanın oluşumu ve zeta potansiyeli sistemin karakterini belirler.

Süspansiyonlarda partiküller arasındaki etkileşmeler *DLVO teorisi* adı verilen teori ile açıklanmıştır (Bkz: Bölüm 14). Elektrostatik itme kuvvetleri ile zayıf çekme kuvvetleri partiküllerarası uzaklığa göre etkileşir ve potansiyel itme ve çekme enerjileri oluşur. İki partikül arasındaki toplam enerji ( $V_T$ ), itme ( $V_R$ ) ve çekme ( $V_A$ ) kuvvetlerinin toplamına eşittir.



Şekil 16.1 Potansiyel enerji diyagramı<sup>13</sup>



$$V_T = V_R + V_A \quad (16.3)$$

İki partikülün potansiyel enerjisi, aradaki uzaklığın fonksiyonu olarak grafiğe geçirilirse (Şekil 16.1) itme, çekme ve net enerjiyi gösteren eğriler ortaya çıkar. Partiküllerarası uzaklık çok yakın veya çok uzak olduğunda, çekme enerjisi, aradaki orta uzaklıkta ise, itme enerjisi baskındır. Net enerji eğrisi iki minimum (A ve C) ve bir maksimum (B) içerir. Partiküller birbirine çok yakınsa, potansiyel enerji negatif değere ulaşır ve eğrinin başlangıç kısmında görülen derin birinci minimum noktası (A) oluşur. Bu noktada partiküller çöker ve birbirine sıkı tutunur. Uzaklık arttıkça itme kuvvetleri etkinleşerek itme enerjisi yükselir ve bir noktada en yüksek değere ulaşır (B). İtme enerjisi yüksek olduğunda, potansiyel engel de yüksek olur ve partiküllerin çarpışması engellenir; sistem defloküle halde kalır. Çökme tamamlandığında küçük partiküller büyük partiküllerin arasındaki boşlukları doldurur ve sıkı bağlanmış bir yapı oluşur. Bu yapıyı ortadan kaldırmak için yüksek enerji engelini kaldırılması gerekir. Çalkalama ile sistem kolayca eski haline gelmez ve partiküller birbirlerini kuvvetle çekerek sıkı bir kek oluştururlar. Partiküllerarası uzaklık arttığında, enerji engeli hala büyüktür ve potansiyel enerji önce sıfır olur ve ikinci bir minimum (C) değere ulaşır. Burada partiküller birbirine daha gevşek bağlarla bağlanmıştır ve çalkalama ile kolayca yeniden dağılılabirler. Partiküller- arası uzaklık 1000-2000 Å'dür. Bu mesafe gevşek bağlı flokların oluşması için yeterlidir<sup>13</sup>. Bu bölgede enerji engeli aşılarak dayanıklı floküle süspansiyonlar hazırlanabilir.

Monodispers bir sistem elde etmek üzere partiküllerin birbirini itebilmesi için zeta potansiyelin belirli bir değerde olması gerekir. Bu kritik değer süspansiyona özgüdür. Floküle ve kekleşmeyen bir süspansiyonun zeta potansiyeli 25 mV'un altında olmalıdır<sup>14</sup>.

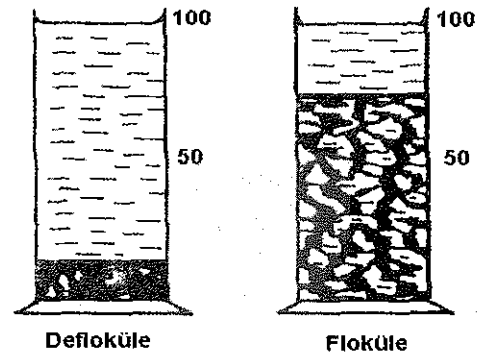
### Flokülasyon-Deflokülasyon

Farmasötik olarak iyi hazırlanmış bir süspansiyon floküle haldedir. Floküle ve defloküle süspansiyonların özellikleri şöyle karşılaştırılabilir<sup>13</sup>:

#### Floküle Süspansiyon

- Partiküller gevşek agregatlar oluşturur.
- Çökme hızı yüksektir, partiküller floklar halinde çöker.

- Partiküller sıkı bağlanmadığı için çökelek gevşektir. Gözenekli yapıda olan çökelek çalkalandığında kolaylıkla yeniden dağılılarak, süspansiyon eski haline döner.
- Çabuk çökmeye bağlı olarak, üstte berrak sıvı kısım oluşur.



Şekil 16.2 Floküle ve defloküle süspansiyon görüntüsü<sup>13</sup>

#### Defloküle Süspansiyon

- Partiküller ayrı ayrıdır.
- Çökme hızı yavaştır. Partiküller ayrı ayrı çöker, partikül büyüklüğü en azdır.
- Çökelek yavaş oluşur.
- Çöken partiküller sıkı bağlarla bağlanmıştır. Oluşan çökelek kekleşmiştir ve çalkalandığında eski haline dönmesi çok zordur
- Çökelek oluştuğunda üstte kalan sıvı kısım bulanıktır.

Floküle ve defloküle süspansiyon görünüşleri Şekil 16.2'de gösterilmiştir.

Eğer etkin madde partikülleri yeterince ıslanmış ve dağılmışsa kekleşmenin engellenmesi flokülasyon ajanları kullanılarak kontrollü fokülasyonla sağlanır. Kullanılan flokülasyon ajanının derişimi ve elektriksel yükü önemlidir. Bu şöyle bir örnekle açıklanabilir: Bizmut subnitrat partikülleri suda süspand edildiği zaman büyük bir pozitif yük ve zeta potansiyel gösterir. Yakın partiküller birbirini kuvvetle iter ve sistem defloküle olur. Artan derişimlerde monobazik potasyum fosfat içeren bir seri bizmut subnitrat süspansiyonu hazırlanarak, zeta potansiyel, sedimentasyon hacmi, kekleşme ve flokülasyon arasındaki ilişki incelenmiştir (Şekil 16.3)<sup>13</sup>.

Bizmut subnitrat süspansiyonuna monobazik potasyum fosfat eklenirse negatif yüklü fosfat anyonunun adsorplanması sonucu zeta potansiyelde azalma olur. Daha fazla elektrolit eklenirse zeta potansiyel sıfır olur ve (-) yönde azalmaya başlar. Flokülasyonun başladığı noktada çökme hacmi en yüksek değeri almıştır. Flokülasyon devam ettikçe çökme hacmi (F) sabit kalır. Zeta potansiyel yeniden deflokülasyon görecek kadar negatif dönüşünce, çökme hacmi de düşmeye başlar.

### Islanma

Süspansiyon formülasyonlarının hazırlanmasında karşılaşılan en önemli problemlerden biri, katı partiküllerin dispersiyon ortamı ile zayıf ıslanmasıdır. Pek çok etkin madde hidrofobiktir, bu nedenle partiküllerin yüzeyine adsorbe olan hava tabakası ıslanmayı zorlaştırır. Katı partiküller süspand edildiğinde zayıf ıslanmaya bağlı olarak dispersiyon ortamının yüzeyinde toplanır<sup>2,13</sup>.

Tozların ıslanma özelliğini iyileştirmek için ıslatma ajanları kullanılır. Düşük derişimde kullanılan yüzey etkin maddeler katı-sıvı ara yüzey gerilimini düşürürler, yüzey geriliminin düşmesi ile temas açısı azalır ve katı partikülün yüzeyine adsorbe olan hava sıvı ile yer de-

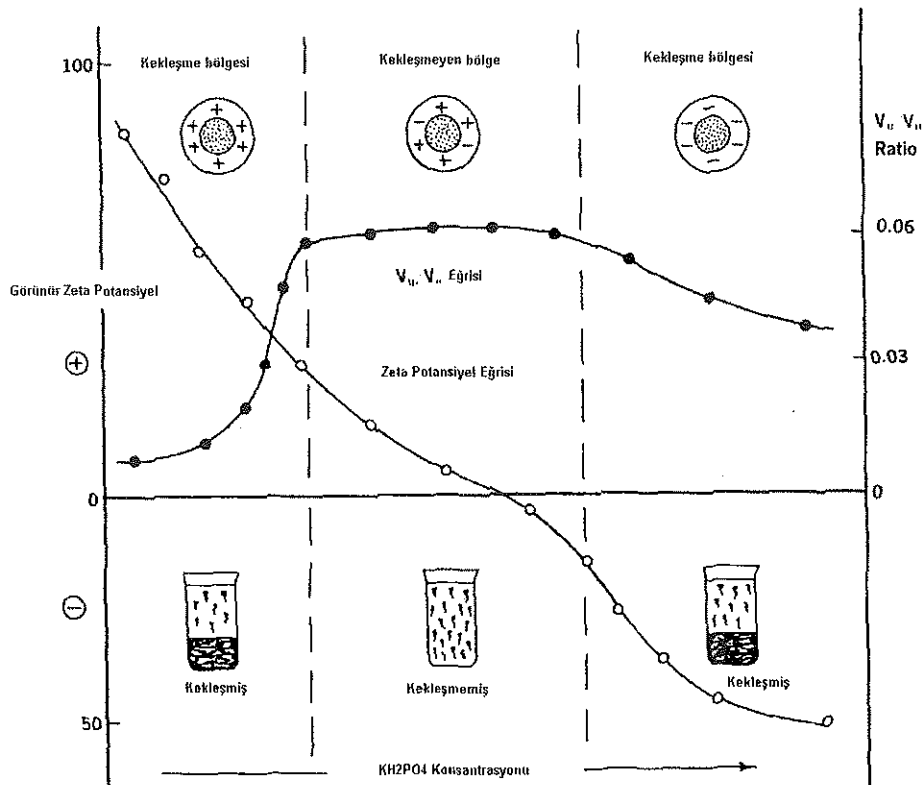
ğiştirir. Böylece katı partikülün ıslanması kolaylaşmış olur. Ayrıca gliserin ve benzeri higroskopik maddeler çözünmeyen katı partiküllerin ıslanmasını kolaylaştırır. Gliserin partiküller arasındaki boşlukları doldurarak havanın uzaklaşmasını sağlar<sup>7</sup>. Islatma ajanlarının fazlası köpük oluşumuna ve kötü tada neden olabilir.

### Viskozite

Reoloji prensipleri süspansiyon formülasyonları açısından önemlidir. Çünkü süspansiyonun viskozitesi katı partiküllerin çökmesini etkiler, viskozite arttıkça çökme hızı düşer ve süspansiyonun fiziksel stabilitesi artar. Ayrıca süspansiyon içindeki katı partikül oranı arttıkça viskozite de artar.

Viskozitenin çok yüksek olması süspansiyonun akış özelliklerini ve çöken partiküllerin şişe çalkalandığında yeniden disperse olabilme özelliğini olumsuz etkiler. Reolojik özellikler süspansiyon formülasyonlarının üretim aşamasında da önemlidir.

Viskoziteyi artırmak için süspansiyon ajanları ilave edilir. İdeal bir süspansiyon ajanı, gerilim uygulanmadığında yüksek viskozitede olabilmeli, ancak yüksek kayma geriliminde, yani çalkalandığında veya şişeden



Şekil 16.3 Bizmut subnitrat süspansiyonunun kekleşme diyagramı<sup>13</sup>

akarken düşük viskozitede olmalıdır. Psödoplastik veya tiksotropik akış özelliği gösteren süspansiyon ajanları bu amaçla kullanılabilir<sup>13</sup> (Bkz: Bölüm 21).

#### Süspansiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Süspansiyon formülasyonlarının hazırlanmasında genel olarak üç yaklaşım mevcuttur (Şekil 16.4). Birinci yaklaşım, defloküle partikülleri yapıli taşıyıcılar içinde süspansiyon haline getirmek, ikincisi ise, kek oluşumunun kontrollü flokülasyonla engellenmesidir. Bu iki yolun birlikte kullanılması ile, yani yapıli taşıyıcılar içinde floküle partiküllerin süspande edilmesi ile optimum fiziksel stabilite sağlanabilir<sup>7</sup>. Formülasyon aşamaları aşağıdaki gibi özetlenebilir:

a) Etkin madde partiküllerinin ıslatıcı ajan içeren dispersiyon ortamında dağıtılması

b) Kontrollü flokülasyonun sağlanması için flokülasyon ajanlarının ilavesi

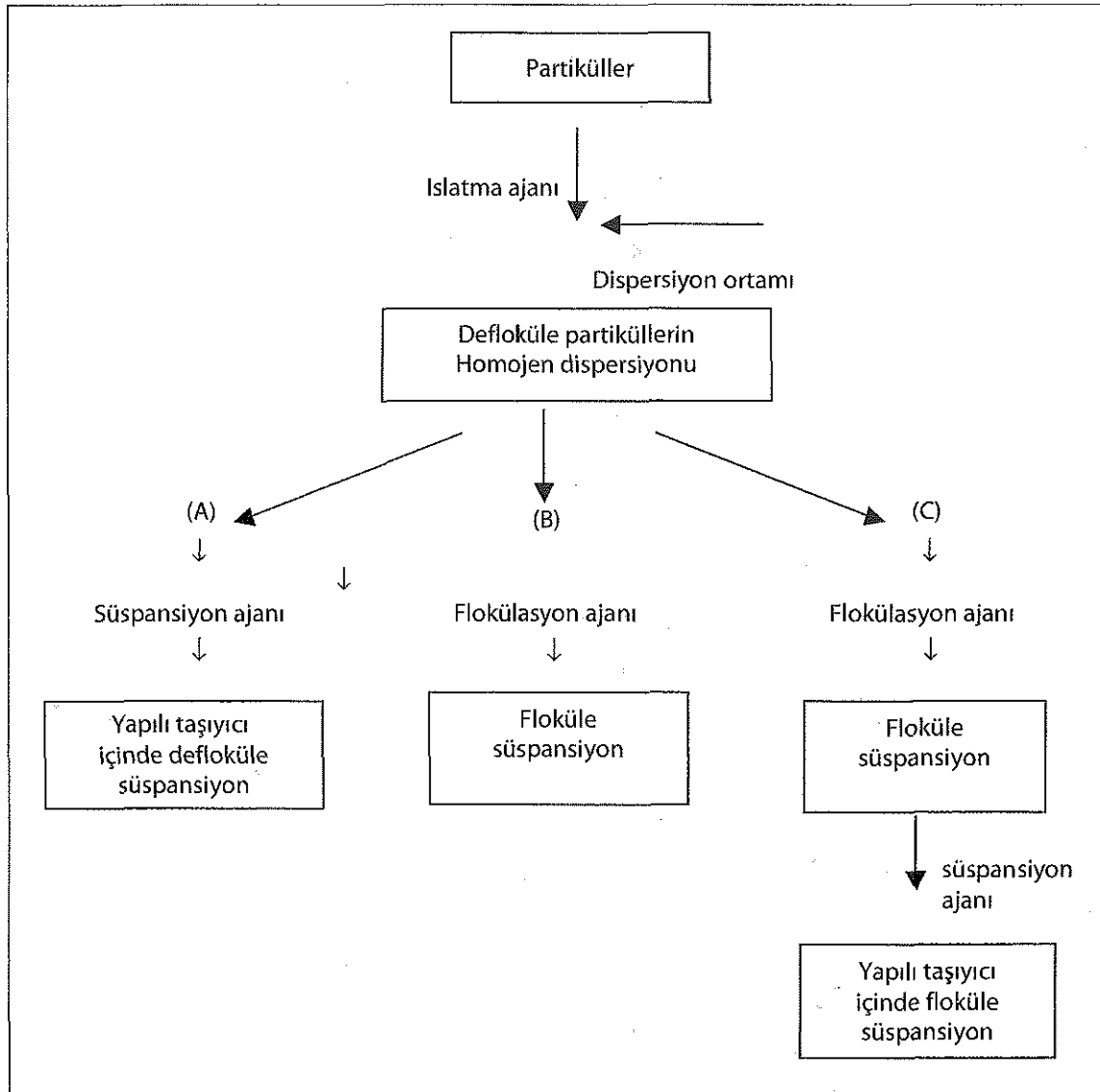
c) Floküle partiküllerin süspande olabilmesi için süspansiyon ajanlarının ilavesi

d) Dağılmayı kolaylaştırmak ve süspansiyon ajanları/koruyucu kolloidlerin hidrasyonunu sağlamak amacıyla yeterince su ilavesi

e) Formülasyonda yer alan diğer yardımcı maddelerin (tatlandırıcı, koruyucu, vb) suda çözülerek süspansiyona ilave edilmesi

f) Uygun bir yöntemle süspansiyonun homojen olması için karıştırılması ve kolloit değirmenlerden geçirilmesi

g) Süspansiyonun havasının alınması



Şekil 16.4 Süspansiyon formülasyonlarının hazırlanmasının şematik olarak gösterilmesi<sup>7</sup>

**Süspansiyonların Ambalajlanması ve Saklanması**

Süspansiyonlar geniş ağızlı şişelerde ambalajlanmalıdır. Şişe içinde, sıvının üzerinde, çalkalamaya ve kolayca dökülmeye imkan verecek kadar boşluk olmalıdır<sup>15</sup>.

Süspansiyonlar sıkı kapatılmış kaplarda, donmaya, aşırı sıcaklığa ve ışığa maruz kalmayacak şekilde saklanmalıdır.

Süspansiyonun her kullanımından önce iyice çalkalanması, katı partiküllerin homojen dağılımı ve böylece homojen ve uygun dozlama açısından önemlidir.

Süspansiyonların etiketine mutlaka "Kullanmadan önce çalkalayınız" uyarısı yazılmalıdır.

**Süspansiyonların Stabilitesi**

Süspansiyonların stabilitesi son ambalajı içinde test edilmelidir. En az üç serinin test edilmesi gerekir. Stabillite kimyasal ve fiziksel olarak incelenmelidir<sup>7</sup>.

*Kimyasal Stabillite:* Süspansiyon içindeki katı partiküller kimyasal bozunmaya muhtemelen daha az uğrar, ancak çözünerek çözeltiye geçen sınırlı miktardaki ilaç bozunur. Sıcaklık çözünürlüğü etkileyeceği için stabilliteyi de etkiler.

Süspansiyon ajanlarının bozunmasına bağlı olarak viskozite değişiklikleri görülür. Viskozite yüksek sıcaklıklarda incelenerek süspansiyon ajanlarının bozunması değerlendirilebilir. Yapılan bir çalışmada farklı fiziko-kimyasal özelliklere sahip sarafloksasin hidroklorür, triamsinolon asetonit ve klotrimazol süspansiyonlarının viskozite-stabilitesinin sağlanmasında en etkili süspansiyon ajanının, orta viskozitedeki karboksimetilselüloz (MV-CMC) olduğu görülmüştür<sup>16</sup>.

*Koruyucu maddeler de kimyasal bozunmaya uğrayarak aktivitelerini kaybedebilirler. Beklenmeyen pH değişiklikleri koruyucu etkisini azaltabilir. Ayrıca koruyucu maddenin ilaç partiküllerine adsorbsiyonu yine etkinlik kaybına neden olur.*

*Fiziksel Stabillite:* Süspansiyonların fiziksel stabilitesini incelemek amacıyla çeşitli testler uygulanmaktadır. Bu testler pasif ve aktif testler olarak sınıflandırılabilir.

*Süspansiyonların fiziksel stabilitesini incelemek için yapılan pasif fiziksel testler*

- Görünüş
- Renk
- Koku
- Tat
- pH
- Özgül ağırlık (spesifik ağırlık)
- Çökme hızı
- Çökme hacmi
- Flokülasyon derecesi
- Zeta potansiyel ölçümleri
- Kap ve kapakla etkileşme
- Mikroskopik inceleme
- Kristal büyüklüğü
- Etkin madde partiküllerinin homojen dağılıp dağılmadığı

*Süspansiyonların fiziksel stabilitesini incelemek için yapılan aktif fiziksel testler*

- Tekrar disperse olabilme
- Santrifüjleme
- Reolojik özelliklerin incelenmesi
- Zorlanmış koşullarda yapılan testler (Stres testleri-vibrasyonla taşınma koşullarının taklidi)
- Hızlandırılmış şok çevrimi- Dondurup çözme (-5°C +5°C arasında)

En çok yapılan testler, çökme hızı, çökme hacmi ve flokülasyon derecesidir.

*Çökme Hacmi:* Çökme hacmi (F) süspansiyonun son çökelti hacminin ( $V_u$ ), başlangıç hacmine ( $V_o$ ) oranıdır.

$$F = \frac{V_u}{V_o} \quad (16.4)$$

F < 1 ise, son çökelti hacmi süspansiyonun başlangıç hacminden küçüktür; olağan durumdur.

F = 1 ise, çökelti hacmi ile başlangıç hacmi eşitse, flokülasyon dengesi vardır; ideal durumdur.

F > 1 ise, son çökelek hacmi, başlangıçtan büyüktür. Çünkü flokülasyon örgüsü gevşek ve tüy gibidir. Hacim süspansiyonun başlangıç hacminden büyüktür.

*Flokülasyon derecesi:* Çökme hacmi flokülasyon için kalitatif bir ölçü olup, anlamlı bir referans değerinden

yoksundur<sup>17</sup>. Flokülasyon için daha anlamlı bir parametre,  $\beta$  ile verilen flokülasyon derecesidir. Tamamen defloküle bir süspansiyon düşünülürse, bunun son çökelti hacmi nispeten en küçük olacaktır. Bu hacme  $V_{\infty}$  dersek,

$$F_{\infty} = \frac{V_{\infty}}{V_o} \quad (16.5)$$

burada  $F_{\infty}$  defloküle süspansiyonun çökme hacmidir. Flokülasyon derecesi ( $\beta$ ) ise,

$$\beta = \frac{F}{F_{\infty}} \quad (16.6)$$

$$\beta = \frac{\frac{V_u}{V_o}}{\frac{V_{\infty}}{V_o}} \quad (16.7)$$

veya

$$\beta = \frac{V_u}{V_{\infty}} \quad (16.8)$$

olarak yazılabilir.

Flokülasyon derecesi, flokülasyon hacminden daha anlamlı bir ölçüttür. Çünkü defloküle bir sistemdeki hacim ile flokülüle olmuş çökme hacmi arasında ilişki kurar.

$$\beta = \frac{\text{Floküle süspansiyonun çökme hacmi}}{\text{Defloküle süspansiyonun çökme hacmi}}$$

$\beta$  değeri, flokülasyon sonucu oluşan çökelek hacminin artışının ifadesidir. Örneğin,  $\beta = 5$  olarak ölçülmüşse, flokülüle sistemin çökelek hacmi defloküle sistemin çökelek hacminin beş katı anlamındadır. İkinci bir süspansiyonda ise,  $\beta = 6.5$  olması sistemin daha flokülüle durumda olduğunu gösterir ve daha tercih edilir. Amaç sistemi mümkün olduğu kadar flokülüle durumda tutmaktır. Flokülasyon derecesi düştükçe  $\beta = 1$ 'e yaklaşır ki, bu değer  $\beta$ 'nın alabileceği minimum teorik değerdir<sup>14</sup>.

### Süspansiyonlarda Görülen Sorunlar, Nedenleri ve Çözümleri

Aşağıda süspansiyonlarda sıklıkla görülen fiziksel stabilite sorunlarının nedenleri ve önlenmeleri için gereken öneriler sıralanmıştır<sup>18</sup>:

### Topaklanma (agregasyon) ve kekleşme (caking):

Sistemin defloküle olmasına ve kristal büyümesine bağlıdır. Kontrollü flokülasyonla, partikül büyüklüğü dağılımının kontrol edilmesi, ortamın viskozite ve dansitesinin artırılması ve zeta potansiyelin kontrolü ile çözümlenebilir.

**Kristal büyümesi:** Partikül büyüklüğü dağılımı geniş olan sistemlerde küçük partiküllerin yüzeyindeki serbest enerji büyük partiküllerden daha fazladır. Bu tür sistemlerde çeşitli sebeplere bağlı olarak küçük partiküller büyük olanlardan daha fazla çözünür ve daha sonra büyük partiküller halinde kristallenir ve ortamdaki partiküller büyümüş olur. Polimorfizm, kristal ve amorf yapının birlikte kullanılması, doymuş bir çözeltideki sıcaklık değişiklikleri, aşırı miktarda yüzey etkin madde kullanılması da kristal büyümesinin sebepleri arasındadır. Partikül büyüklüğünün küçültülmesi sırasında çözünme hızları düşük veya yüksek olan farklı yüzeyler oluşabilir. Kristal büyümesinin sebeplerinden biri *Ostwald Ripening* etkisidir. Farklı büyüklükteki partiküllerin çözünürlük farkına bağlı olarak partiküllerin büyümesi *Ostwald Ripening* etkisi olarak adlandırılır. Bu etki aşağıdaki eşitlikle gösterilir<sup>1</sup>:

$$\ln \frac{s}{s_o} = \frac{k}{r} \quad (16.9)$$

Bu eşitlikte:

$S$  : Küçük partiküllerin ilk çözünürlüğü (miktar/hacim)

$S_o$  : Büyük partiküllerin dengedeki çözünürlüğü (miktar/hacim)

$r$  : Partikül yarıçapı (cm)

$k$  : Yüzey gerilimi, sıcaklık, molar hacim ve termodinamik terimleri içine alan bir deşişmez ( $1.21 \cdot 10^{-6}$ )

Kristal büyümesi aşağıdaki işlem ve teknikler uygulanarak engellenebilir:

- Partikül büyüklüğü aralığı dar olan partiküllerin kullanılması
- Etkin maddenin fiziksel olarak en dayanıklı kristal şeklinin kullanılması
- Partikül büyüklüğü küçültülürken yüksek enerjili öğütmeden kaçınılması; çünkü öğütme sırasında farklı çözünme hızlarına sahip yüzeyler oluşur.

- Katı-sıvı ara yüzey gerilimini azaltarak partiküllerin serbest yüzey enerjilerini düşürmek amacıyla ıslatma ajanlarının kullanılması
- Kullanılan yüzey etkin madde derişimi ve HLB değerinin kontrol edilmesi
- Jelatin, doğal zamlar veya selüloz türevleri gibi koruyucu kolloit kullanılarak partiküllerin etrafında koruyucu bir film tabakası oluşturularak partiküllerin çözünmesi ve kristal büyümesinin engellenmesi
- Saklama sırasında aşırı sıcaklık değişikliklerinden kaçınılması

**Deflokülasyon:** Elektrolitin aşırı miktarda kullanılması zeta potansiyelin değişmesine neden olur. Ayrıca kristal büyümesi de deflokülasyon sebebidir. Etkin maddenin özelliklerinin, yüzey etkin madde, polimer ve elektrolit derişiminin kontrol edilmesi gereklidir. Ayrıca ilacın, flokülasyon ajanının ve süspansiyon ajanının iyonik yüklerinin gözden geçirilmesi ve kontrollü flokülasyon uygulanması önerilmektedir.

**Flotasyon:** Dispersiyon ortamıyla yeterince ıslanmamış hidrofobik ilaç partikülleri yüzeylerinde havayı tutarak süspansiyonun üst kısmında yüzerler. Engellenmesi amacıyla partikül-ortam sıvısı arayüzeyindeki temas açısının düşürülmesi için non-iyonik bir yüzey etkin madde veya kuvvetli bir hidrofilik makromoleküller madde kullanılması önerilmektedir.

**Zayıf yeniden dağıtılabilmek (Redispersibite):** Deflokülasyona ve partikül büyüklüğü dağılımının geniş olmasına bağlıdır. Engellenmesi için partikül büyüklüğü dağılımı daraltılmalı, ortamın dansitesi ve viskozitesi artırılmalı, zeta potansiyel kontrol edilmeli ve kontrollü flokülasyon uygulanmalıdır.

**Renk değişiklikleri:** Boya maddelerinin stabilitesinin düşük olmasına, ilaç ve süspansiyon ajanlarıyla olan etkileşmeye ve süspansiyonun hava almasına bağlıdır. Boyaların farklı pH'lardaki stabilitesi incelenmeli ve süspansiyonun fazla havası alınmalıdır.

**Koku ve tat değişiklikleri:** Buna lezzet düzeltici ve koku verici olarak kullanılan maddelerin (flavor) kolaylıkla reaksiyona girmesi neden olur. Aldehidler, etkin

madde ve flavor maddeler için redükleyici ajan olarak görev yaparlar ve bu maddeleri kolaylıkla okside ederler. Flavor maddelerin kimyasal özellikleri gözden geçirilmelidir.

**pH değişiklikleri:** Tampon sisteminin yetersiz oluşu, partiküllerin yüzey yüklerinin değişmesi, etkin maddenin bozunması ve mikrobiyolojik üreme nedeniyle süspansiyonun pH'sı değişir. Önlenmesi amacıyla tampon sistemi, etkin madde, polimerler ve yüzey etkin maddenin iyonik özellikleri, etkin maddenin ve koruyucu maddelerin stabilitesi kontrol edilmelidir.

#### Süspansiyonların Biyoyararlanımı

Biyoyararlanım açısından karşılaştırıldığında, süspansiyonların biyoyararlanımının çözeltiler ve katı ilaç şekilleri arasında yer aldığı görülmektedir. Genel olarak, bir etkin maddenin partikül büyüklüğü azaldıkça biyoyararlanımı artar. Ancak partikül büyüklüğünün çok fazla küçültülmesi partiküllerin elektrostatik olarak etkileşip topaklanmasına yol açabilir.

Genel olarak ilaç şekilleri karşılaştırıldığında, bir etkin maddenin emilim hızının, *çözelti > süspansiyon > kapsül > tablet > kaplı tablet* sıralamasına göre azaldığı kabul edilmektedir<sup>19</sup>. Bu sıralama genel olup, maddenin özelliğine bağlı olarak her zaman geçerli olmayabilir. Örneğin fenitoinin süspansiyon ve uzatılmış etkili kapsüllerinin biyoyararlanımı açısından bir fark görülmemiştir<sup>20</sup>. Karbamazepinle yapılan bir çalışmada da süspansiyon ve tabletlerin biyoyararlanımı açısından fark bulunmamıştır<sup>21</sup>. Benzer şekilde, bir antiviral ajan olan valasiklovirin süspansiyon ve tabletlerinin biyoyararlanımları arasında fark bulunmamıştır<sup>22</sup>.

Süspansiyon ajanları süspansiyonların biyoyararlanımını etkileyebilir. Hidrokortizonla yapılan bir çalışmada süspansiyon ajanı değiştirildiğinde (kitre zımkı yerine ksantan zımkı kullanıldığında) süspansiyonun biyoyararlanımının tablete göre daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>23</sup>. Tetrasiklin süspansiyonlarının biyoyararlanımının bir süspansiyon ajanı olan Veegum'a (Mg-Al silikat) adsorbe olmasına bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir<sup>24</sup>.

Süspansiyonların biyoyararlanımını açlık-tokluk durumu da etkileyebilir. Örneğin 5-aminosalisilik asit süspansi-

yonunun biyoyararlanımı, yiyeceklerle birlikte alındığında azalmaktadır<sup>25</sup>.

Oftalmik süspansiyonlar da biyoyararlanım açısından incelenmiştir. Prednisolon asetat süspansiyonu yüksek viskoziteli jel formülasyonu ile karşılaştırılmış ve jel için konjunktivadaki biyoyararlanımın daha fazla olduğu, ancak kornea ve gözyiği sıvısı için fark bulunmadığı görülmüştür<sup>26</sup>.

Protein süspansiyonlarında kristal örgüsü içinde bağlanmış veya bağlanmamış çinko bulunması kristalin fiziksel stabilitesine yardım eder ve ilacın çözünme hızını sınırlar. Subkütan olarak enjekte edilen çinko-insülin süspansiyonlarının absorpsiyonunda hız-sınırlayıcı faktörlerden birinin çözünme olduğu vurgulanmıştır<sup>27</sup>.

### Nanosüspansiyonlar

Suda az çözünen ilaçların biyoyararlanım sorununu çözmek amacıyla hazırlanan yeni ilaç şekillerinden biri de nanosüspansiyonlardır. İlaç nanopartikülleri yüksek basınçlı homojenizatörler kullanılarak özel tekniklerle hazırlanır. Ticari ismi DissoCubes® olan nanosüspansiyonlar oral, topikal, parenteral (intraartiküler, intraperitoneal, IV) veya pulmoner yolla uygulanabilmektedirler<sup>28,29</sup>. Parenteral yolla kullanılanların sterilize edilmeleri için otoklavda buhar sterilizasyonu, gama ışını ile sterilizasyonu veya steril filtrasyon yöntemleri kullanılmaktadır<sup>30</sup>.

Nanosüspansiyonları karakterize eden başlıca parametreler: partikül büyüklüğü ve dağılımı, zeta potansiyel, kristal durumu, çözünme hızı, çözünürlük, adezyon özellikleri, yüzey özellikleri ve organizmadaki proteinlerle etkileşimidir.

### Kaynaklar

- Nash RA, "Pharmaceutical suspensions", *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Ed: HA Lieberman, MM Rieger, GS Banker), Vol. 1, Marcel Dekker Inc., New York ve Basel, 1998, s.151-198.
- Patel NG, Kennon L, Levinson RS, "Pharmaceutical suspensions", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Third Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, s. 479-501.
- Rhodes CT, "Disperse systems", *Modern Pharmaceutics*, (Ed: GS Banker, CT Rhodes), Second Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1990, s. 339-347.
- Gallardo V, Ruiz MA, Delgado AV, "Pharmaceutical suspensions and their applications", *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Ed: F Nielloud, G Marti-Mestres), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2000, s. 409-464.
- Hekimoğlu S, "Sıvıların akış özelliği (reoloji)", *Farmasötik Teknoloji - Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*, (Ed: AZ Gürsoy), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 2004, s.15-26.
- Billany MR, "Suspensions", *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 269-281.
- Ofner III, CM, Schnaare RL, Schwartz JB, "Oral aqueous suspension", *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (Ed: HA Lieberman, MM Rieger, GS Banker), Vol. 2, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1989 s.231-264.
- Hashem F, Ramadan E, El-Said Y, "Effect of suspending agents on the characteristics of some anti-inflammatory suspensions", *Pharmazie*, 42, 732-735, 1987.
- Burgalassi S, Perini G, Giannaccini B, Saettone MF, Lodi A, "Formulation and stability of suspensions for preclinical study", *Boll. Chim.Farm.*, 136, 628-634, 1997.
- Duro R, Gomez-Amoza JL, Martinez-Pacheco R, Souto C, Conchero A, "Adsorption of polysorbate 80 on pyrantel pamoate: Effects on suspension stability", *Int.J.Pharm.*, 165, 211-216, 1998.
- Duro R, Alvarez C, Martinez-Pacheco R, Gomez-Amoza JL, Conchero A, Souto C, "The adsorption of cellulose ethers in aqueous suspension of pyrantel pamoate: Effects on zeta potential and stability", *Europ. J.Pharm.Biopharm.*, 45, 181-188, 1998.
- Strand SP, Varum KM, Ostgaard K, "Interactions between chitosan and bacterial suspensions: Adsorption and flocculation; colloids and surfaces B: Biointerfaces", 2002.
- Martin A, *Physical Pharmacy*, Fourth Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, s. 477-486.
- Swarbrick J, Rubino JT, Rubino OP, "Coarse dispersions", *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (Ed: AR Gennaro), 20th Ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2002, s. 316-334.
- Ansel HC, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, Fourth Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1985, s. 207.
- Chang HC, Li LC, Toongsuwan S, Stephens D, Liu RM, Plichta-Mahmoud H, "Development of a topical suspension containing three active ingredients", *Drug Dev.Ind.Pharm.*, 28, 29-39, 2002.
- Öner F, "Süspansiyonlar", *Farmasötik teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*, (Ed: AZ Gürsoy), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 2004, s.257-272.
- Scheer AJ, "Practical guidelines for suspension formulation", *Drug Cos. Ind.*, April, May and June, 1981.

19. Gonzalez-Caballero F, Lopez-Duran J, "Suspension formulation", *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Ed: F Nielloud, G Marti-Mestres), Marcel Dekker Inc., New York, 2000, s. 127-190.
20. Fitzsimmons WE, Garnett WR, Comstock TJ, Pellock JM, "Single dose comparison of the relative bioavailability of phenytoin suspension and extended capsules", *Epilepsia*, 27, 464-468, 1986.
21. Bloomer D, Dupuis LL, MacGregor D, Soldin SJ, "Palatability and relative bioavailability of an extemporaneous carbamazepine oral suspension", *Clin.Pharm.*, 6, 646-649, 1987.
22. Dekker CL, Prober CG, "Pediatric uses of valacyclovir, penciclovir and famciclovir", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20, 1079-1081, 2001.
23. Merke DP, Cho D, Callis KA, Keil MF, Chrousos GP, "Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia", *J. Clinic. Endocrin.Metabol.*, 86, 441-445, 2001.
24. Healy DP, Dansereau RJ, Dunn AB, Clendening CE, Mounts AW, Deepe GS, "Reduced tetracycline bioavailability caused by magnesium aluminum silicate in liquid formulations of bismuth subsalicylate", *The Ann.Pharmacother.* 31, 1460-1464, 1997.
25. Yu DK, Elvin AT, Morrill B, Eichmeier LS, Lanman MB, Giesing DH, "Effect of food coadministration on 5-aminosalicylic acid oral suspension bioavailability", *Clin. Pharmacol.Ther.*, 48, 26-33, 1990.
26. Johansen S, Rask-Pedersen E, Prause JU, "A bioavailability comparison in rabbits after a single topical ocular application of prednisolone acetate formulated as a high-viscosity gel and as an aqueous suspension", *Acta Ophthal.Scan.*, 74, 253-258, 1996.
27. Prabhu S, Jackowitz AI, Stout PJ, "A study of factors controlling dissolution kinetics of zinc complexed protein suspensions in various ionic species", *Int.J.Pharm.*, 217, 71-78, 2001.
28. Müller RH, Jacobs C, Kayser O, "Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future", *Adv.Drug.Del.Rev.*, 47, 3-19, 2001.
29. Müller RH, Jacobs C, Kayser O, "Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs", *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Ed: F Nielloud, G Marti-Mestres), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2000, s. 383-407.
30. Nash RA, "Suspensions" *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Second Ed. Vol. 3, Marcel Dekker Inc., New York, 2002, s. 2654-2668.