

278990

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

UNDESİLENİK ASİT EMÜLSİYONLARININ  
FARMASÖTİK FORMÜLASYONU ve İN VİTRO  
ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

GALENİK FARMASİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

**Ecz. Filiz Bulut**

ANKARA - 1980

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

UNDESİLENİK ASİT EMÜLSİYONLARININ  
FARMASÖTİK FORMÜLASYONU ve İN VİTRO  
ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

GALENİK FARMASİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

**Ecz. Filiz Bulut**

Rehber Öğretim Görevlisi : Dr. Süheyla KAŞ

ANKARA - 1980

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. GENEL BİLGİLER	2
I.1. Undesilenik Asit	2
I.1.1. Undesilenik Asidin Kullanılışı ve Farmakolojik Özellikleri	2
I.2. Dermatofitler	3
I.2.1. Tipleri	4
I.2.2. Klinik Bulgular	5
I.2.3. Tanınma Deneyleri	5
I.2.3.1. Mikroskobik İnceleme	5
I.2.3.2. Kültür	5
I.2.4. Tedavisi	5
I.3. Emülsiyonlar	6
I.3.1. Emülsiyon Tanımı	6
I.3.2. Emülsiyon Formülasyonu	7
I.3.2.1. Yağ Fazının Seçimi	7
I.3.2.2. Emülgatör Seçimi	8
I.3.2.2.1. Emülgatör Tanımı	9
I.3.2.2.2. Emülgatörlerin Sınıflandırılması	9
I.3.2.2.3. Emülgatörlerin Yüzey Aktif Özellikleri	10
I.3.2.2.4. Emülgatörlerin Mezomorfik Özellikleri	11
I.3.2.2.4.1. Sıvı Kristal Faz Tanımı	11
I.3.2.2.4.2. Sıvı Kristallerin Tür ve Yapıları	12
I.3.2.2.4.3. Sıvı Kristallerin Tanınma Yöntemleri	17
I.3.2.2.4.4. Mezomorfik Fazların Emülsiyon Oluşumu ve Emülsiyon Stabilitesine Etkileri	18

Sayfa No

I.3.2.3.	Faz Hacim Oranı	20
I.3.2.4.	Faz Dengesi Diyagramları Tanımı	20
I.3.3.	Emülsiyon Hazırlama Yöntemleri	21
I.3.3.1.	Kondensasyon Yöntemi	22
I.3.3.2.	Dispersiyon Yöntemi	22
I.3.4.	Emülsiyonlardan Yararlanım	23
II.	DENEYSEL	27
II.1.	Kimyasal İncelemede Kullanılanlar	27
II.1.1.	Aletler	27
II.1.2.	Maddeler	27
II.1.3.	Undesilenik Asidin Standardizasyonu	29
II.1.4.	Mısırözü Yağının Standardizasyonu	29
II.1.5.	Emülgatörlerin Standardizasyonu	33
II.1.5.1.	Simulsol OL 50	33
II.1.5.2.	Simulsol 98	37
II.2.	Farmasötik Emülsiyonların Hazırlanmasında Kullanılanlar	44
II.2.1.	Aletler	44
II.2.2.	Maddeler	44
II.2.3.	Ön Formülasyonların Hazırlanışı	45
II.2.4.	Faz Diyagramlarının Hazırlanışı	46
II.2.5.	Emülsiyonların Hazırlanışı	46
II.3.	Mikrobiyolojik Deneylerde Kullanılan Yöntemler	48
II.3.1.	Aletler	48
II.3.2.	Maddeler ve Gereçler	48

Sayfa No

II.3.3.	Undesilenik Asidi Optimum Serbest Bırakan Bölgelerin Mikrobiyolojik Yöntemle Bulunması	48
III.	BULGULAR	50
III.1.	Kritik Misel Konsantrasyonları	50
III.1.1.	Kritik Misel Konsantrasyonuna Sıcaklığın Etkisi	50
III.1.2.	Kritik Misel Konsantrasyonuna Tamponların Etkisi	53
III.2.	Faz Dengesi Diyagramları	58
III.2.1.	Simulsol OL 50	62
III.2.2.	Simulsol 98	62
III.2.3.	Simulsol OL 50 : Simulsol 98 (1:1)	70
III.3.	Mikrobiyolojik Deney Bulguları	73
III.3.1.	Mikrobiyolojik Çalışmada Denenecek Bölgelerin Seçimi	73
III.3.2.	Yeni Hazırlanan ve İki Ay Bekletilen Bölgelerden Elde Edilen Veriler	74
III.3.2.1.	Simulsol OL 50 ile Elde Edilen Bulgular	74
III.3.2.2.	Simulsol 98 ile Yapılan Mikrobiyolojik Çalışmaların Sonuçları	75
III.3.2.3.	Simulsol 98 : Simulsol OL 50'nin 1:1 Karışımı ile Hazırlanan Sistemlerin In Vitro Etkinliklerinin Mikrobiyolojik Olarak Denenmesi	76
IV.	TARTIŞMA VE SONUÇ	78
IV.1.	Emülgatörlerin Özellikleri ve Tipleri	78
IV.2.	Faz Dengesi Diyagramları ve Emülsiyon Oluşumu	80
IV.2.1.	Faz Dengesi Diyagramları	80
IV.2.2.	Emülsiyon Oluşum Mekanizması	83

	<u>Sayfa No</u>
IV.3. Undesilenik Asidin Salıverilmesi	85
Ö Z E T	88
SUMMARY	89
KAYNAKLAR	90
E K L E R	106
ÖZGEÇMİŞ	

Çalışmalarımı yönlendirerek tezimin tamamlanmasında büyük katkısı olan Sayın Dr. Süheylâ Kaş'a sürekli yakın ilgi ve yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Karşılaştığım güçlükleri aşmamda, tezimle ilgili sorunlarımın çözümlenmesinde her zaman desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Atilla Hıncal'a ve değerli yardımları nedeniyle Sayın Doç. Dr. Serpil Kışlalıoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Mikrobiyolojik deneylerimi sürdürmemde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nuran Yuluğ'a, maddelerimin özellikleriyle ilgili deneylerimde laboratuvar olanaklarından yararlanmamı sağlayan Sayın Doç. Dr. Altan Bilgin'e ve Analitik Kimya Bilim Dalındaki Arkadaşlarım, hiç güçlük çıkarmaksızın büyük bir incelikle tez maddelerini gönderen Sayın Monsieur Phillip de La Fair'e, babam'a ve her zaman yardımlarını gördüğüm tüm bölüm arkadaşlarıma şükran duygularıyla birlikte teşekkürlerimi iletirim.

## GİRİŞ ve AMAÇ

Emülsiyonlar çok eskiden beri tedavide kullanılan farmasötik şekillerdendir. İlk kez Galenus balmumunun emülgatör etkisinden yararlanmış; tıpta emülsiyon tipi ilk preparat 1674'de hazırlanmıştır. Günümüzde de önemini sürdürmekte olan bu preparat tipi; oral, intravenöz veya topik olarak pek çok etken maddenin verilmesinde uygun bir ilaç şeklidir.

Son yıllarda antifungal etkisinden dolayı dermatofit'lerin tedavisinde kullanılmaya başlanan undesilenik asit'in toz, süspanسیون ve merhem tipi farmasötik yapımlarının bulunup, emülsiyon tipi yapımlarının bulunmayışı bu araştırmada kullanılmak üzere etken madde olarak seçilmesine neden olmuştur.

Dermatofitlerin tedavisinde etkili olan undesilenik asidin iki farklı emülgatör ve bunların karışımları ile formülasyonları hazırlanarak, bu sistemlerden in vitro koşullarda undesilenik asidin serbest bırakılması mikrobiyolojik yöntemle incelenmiştir.

Bu araştırmanın amacı :

- a- Türkiye'nin doğal ürünlerinden olan bitkisel yağları ilaç formülasyonu yönünden değerlendirmek,
- b- Mısırözü yağı, su ve undesilenik asitle iki farklı emülgatörü tek tek ve karışımlar halinde kullanarak emülsiyon sistemleri hazırlamak ve bu sistemlerde emülsiyonların yanısıra oluşan diğer fazları incelemek,
- c- Undesilenik asidin çeşitli bölgelerden salıverilmesini mikrobiyolojik yöntemle inceleyip, pratikte kullanılmaya en uygun sistemleri saptamak.



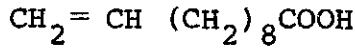
## I- GENEL BİLGİLER

Bu kısımda etken madde olarak kullanılan undesilenik asit, tedavisinde kullanıldığı dermatofitler, emülsiyonların formülasyon çalışmaları ve yapılarına giren emülgatörlerin özellikleri ile emülsiyondan etken maddenin bırakılmasına ilişkin derlemeler bulunmaktadır.

### I.1. Undesilenik Asit

Etken madde olarak kullanılan undesilenik asit, hint yağının düşük basınçta ve yüksek sıcaklıkta kuru distilasyonu ile elde edilen, suda çözünmeyen, organik sıvılarda, yağlarda çözünen antifungal özellikte bir maddedir.

Molekül ağırlığı 184.27 olan undesilenik asidin yapısı aşağıdaki formül ile belirlenmiştir.



#### I.1.1. Kullanılışı ve Farmakolojik Özellikleri

Undesilenik asit, antifungal özellikte olup; baş, kulaklar, ayaklar, koltukaltı ve kasıktaki dermatofitlerin, vulva ve vaginadaki mantar enfeksiyonlarının önlenmesi ve iyileştirilmesinde kullanılır.

Deriye % 2-15 konsantrasyonlarda tek başına veya çinko undesilenatla birlikte uygulandığında etkilidir(1,2).

Mukoz yüzeylere % 1 den yüksek konsantrasyonlarda uygulanmamalıdır. Çünkü, daha yüksek konsantrasyonlarda yanma ya da irritasyona neden olur (1). % 0.1 Polisorbat 20 içeren sulu süspansiyonu

Trikofiton Rubrum, T. Mentagrofites ve Epidermafiton Flocculosum üzerinde in vitro koşullarda altmış dakikalık temas sonucunda tam etkili bulunmuştur (3). Etanoldeki % 0.1, % 0.5 ve % 1.0'lik çözeltileri ile in vitro yöntemle iki dakikalık uygulama sonucunda, konsantrasyon sırasına göre % 20, % 40, % 80 etkinlik gözlenmiştir (4). Undesilenik asidin propilen glikol, propil alkol ve trietanolamin içeren sudaki çözeltisi, tozu ve merhemi ile kobaylar üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada ise T. Mentagrofites üzerinde olumlu sonuçlar alınmıştır (5).

Undesilenik asit fungusit olmayıp, fungustatik özellikte olduğundan, özellikle lezyonlar açık ise, diğer hijyene de uyulmalıdır. Yan madde olarak çinko tuzlarının katılması, sıyrılmış bölgelerin ve irritasyonun azaltılması içindir (6).

Topik olarak genellikle % 1-10 konsantrasyonlarda günde bir kez veya daha fazla, terapötik cevap elde edilene değin uygulanmalıdır. Organizmanın tamamen temizlenebilmesi için iki haftadan birkaç aya kadar süre gerekebilir.

Araştırmamızda undesilenik asidin serbest bırakılması mikrobiyolojik yöntemle deneneceğinden, etkili olduğu dermatofitler hakkında da kısaca açıklama yapılması yerinde olacaktır.

## I.2. Dermatofitler

İnsanlarda görülen mantar enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere iki tiptedir. Derideki enfeksiyonların pekçoğu ise yüzeysel tipte olup, buna neden olan, mantarlara dermatofitler denir(7). Bu tip mantarlar, deri, saç ve tırnakdaki keratinize dokularda yaşarlar (8-10).

Sabourraud glikozlu agarında, oda sıcaklığında inkübe edildiklerinde oluşturdukları özel koloni ve spor şekillerinden tanırlar (9,10).

#### I.2.1. Tipleri

Sabourraud agarında görülen tipik koloni şekilleri ve lam kültürlerinde sıklıkla rastlanan spor şekilleri;

- a) Trikofiton (Tricophyton)
- b) Mikrosporom (Microsporom)
- c) Epidermafiton (Epidermaphyton)

olmak üzere üç grupta toplanır (8,9).

**Trikofiton'lar:** Oda sıcaklığında sabourraud dekstroz agarında koloni görünüşleri, tozlu, kadifemsi ya da balmumu gibidir. Pigment bakımından bu koloniler; beyaz, pembe, kırmızı ve kahverengiden sarıya kadar değişik renklerde olabilirler (9,10). Mikroskobik olarak, en çok rastlanan spor şekli mikrokonidia'lardır. Saç, deri ve tırnaklarda enfeksiyon yaparlar.

**Mikrosporom:** Sabourraud dekstroz agarındaki kolonileri, beyazdan bakır ya da kahverengine kadar değişik renklerde olabilirler. Bu cins mantarlar genellikle saç ve deride enfeksiyon oluştururlar, tırnaklarda enfeksiyon yapmaları enderdir (9,10).

**Epidermafiton:** Oda sıcaklığında ve Sabourraud agarındaki kolonileri kadifemsi ve tozlu olup, yeşil-sarı renklidir. Daha çok deri ve tırnakları enfekte eder, saçta enfeksiyon yapmazlar (9,10).

### 1.2.2. Klinik Bulgular

Dermatofitler tarafından oluşturulan mikozis, dermatofitozis, tinea veya ringform olarak adlandırılır (7). Bunlar arasında Tinea pedis (Atlet ayağı), Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea versicolor, Piedra, Erythrasma adı altında bilinenler en sık rastlanan mantar enfeksiyonlarıdır (7,8,9).

### 1.2.3. Tanınma Deneyleri

#### 1.2.3.1. Mikroskopik inceleme

Deri, tırnak kazıntıları veya saçlar bir damla % 10-20 potasyum hidroksitle birlikte bir lam üzerine konup, lamelle kapatıldıktan hemen sonra veya 10-30 dakika sonra incelenirler. Deri ve tırnaklarda yalnız dallanmış hifler görülür. Saçlardaki mikrosporular saçın etrafında mızrak şeklinde koyu spor katları yaparlar. Trikofitonlar ise, saçın içinde ya da dışında olmak üzere birbirlerine paralel spor dizileri yaparlar (9).

#### 1.2.3.2. Kültür

Örnekler Sabourraud'un glikozlu yatak agarına ekilir, oda sıcaklığında iki üç hafta bekletilir. Gerekirse lam kültürü yapılarak da incelenir.

### 1.2.4. Tedavisi

Tedavi, enfekte ve ölü epitel dokusunun tamamıyla kaldırılması ya da yerel olarak antifungal ilaçların kullanılması temeline dayanır. Bu ilaçlara örnek olarak; undesilenik asit % 5, çinko undesilenat % 20, salisilik asit % 3 ve borik asit % 5 merhemi verilebilir (9).

Ayrıca Grizeofulvin'de sistemik tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır(7,10).

### I.3. Emülsiyonlar

Emülsiyonların farmasötik alanda kullanılma nedenlerinden biri, emülsiyonlardaki yağın absorpsiyonunun fazla olmasıdır (11). Undesilenik asit yağda çözünürlüğü çok fazla olan bir madde olduğundan, y/s tipi emülsiyon şeklinde verilmesi düşünülmüştür. Ayrıca bitkisel ve hayvansal yağların deri ile geçimlilikleri ve deriden çok fazla absorbe olmaları nedeniyle de yağ fazı olarak bitkisel bir yağ düşünülmüştür (12,13).

#### I.3.1. Emülsiyon Tanımı

İlaç şekilleri içersinde önemli bir sınıfı oluşturan emülsiyonlar, Becker'e göre; bir sıvı içersinde kendisiyle karışmayan en az bir başka sıvıyı damlacıklar halinde sıkı sıkıya bağlanmış olarak bulunduran ayrışık (heterojen) sistemlerdir (14). Damlacık çapı genellikle 0,1-10,0 µm arasında olup, 0,01 µm den küçük, 100 µm den büyük olanlara da bazı sistemlerde rastlanır (15). Böyle bir sistemin stabilitesi minimum olmakla birlikte yüzey aktif maddelerin, doğal emülgatörlerin veya çok ince öğütülmüş ıslanabilen tozların eklenmesi ile artırılabilir (14). Sherman'a göre ise; oluşan emülsiyon birbiri ile yarışan iki sürecin bir sonucudur (16). Bu süreçler; ana sıvıların (bulk) küçük damlacıklar üretmek üzere parçalanmaları ve damlacıkların yeniden ana sıvıları (bulk) oluşturmak üzere birleşmeleridir.

Emülsiyonlardan söz ederken varolan iki fazın açıkça ayır-dedilmesi gerekmektedir (14). Damlacıklar halinde bulunan faz, dağılan faz veya iç faz, bu damlacıkların içersinde asılı

bulunduğu faz, sürekli veya dış fazdır. Fazların hangisinin sürekli, hangisinin dağılan faz olduğuna göre iki farklı emülsiyon tipi oluşur. Klasik bir yağ-su emülsiyonu ele alındığında bu, su içersinde yağ (yağ dağılan faz) veya yağ içersinde su (su dağılan faz) emülsiyonu olabilir. Bu tipler y/s ve s/y biçiminde kısaltılmışlardır. Ayrıca bu iki durumun dışında bir de çok fazlı (multiple) emülsiyonlar vardır.

Çok fazlı emülsiyonlar, aynı anda her iki tipteki emülsiyonu bulunduran sistemlerdir. Bu durumda, su fazı içersinde süspande olmuş bir yağ damlacığı kendi içersinde de bir su damlacığını sarmıştır. Bu, s/y/s emülsiyonu şeklinde açıklanmıştır (14). Bir s/y emülsiyonunda ise, yüksek su hacim konsantrasyonunda damlacıklar basit su damlacığı olmaktan çıkar ve küçük küçük yağ damlacıkları bu damlacıkların içersinde dağılarak y/s/y tipi çok fazlı emülsiyonları oluştururlar (16).

Çok küçük damlacık büyüklüğüne sahip saydam emülsiyonlar da su ve yağ içeren kolloidal dağılımlardır. Dağılan faz ışınları absorbe etmeden veya kırmadan geçiren çok küçük damlacıklar halindedir. Saydam, akışkan ve vizkoelastik olan bu sistemler mikroemülsiyonlar olarak da adlandırılırlar (17-21).

### I.3.2. Emülsiyon Formülasyonu

#### I.3.2.1. Yağ Fazının Seçimi

Bir emülsiyondaki yağ fazının cinsi ve bağıl miktarı, emülsiyonun kullanılış amacına, yağın toksisitesine ve diğer

maddelerle ortaya çıkabilecek kimyasal geçimsizliğine göre saptanır (22).

Bir ilacın mide-barsak kanalından veya deriden absorpsiyonu onun yağ fazındaki çözünürlüğüne bağlı olup, etken maddenin salıverilmesi taşıyıcı ile deri zarları arasındaki çözünme eğilimi ile belirlenmektedir. Burada önemli nokta, ilacın deriden absorbe olamayacak derecede taşıyıcı içersinde çözünür olmamasıdır.

Topik uygulama açısından yağlı bileşenin seçiminde deride bıraktığı duyu önemlidir. Emülsiyonlar sulu bileşenleri buharlaştıktan sonra deri üzerinde uygulandıkları yerde yağlı bileşeni bırakırlar. Bu bakımdan yapımın uygun bulunmasında, yağın deriye değmesi ile kullananın duyduğu his dikkate alınmalıdır.

#### I.3.2.2. Emülgatör Seçimi

Emülgatörler öncelikle raf ömrü dayanıklılığı, istenen emülsiyon tipi ve maliyeti esas alınarak seçilirler (22).

Verilen bir yağ ve bir su fazı ile oluşturulan emülsiyonun tipi seçilen emülgatörlerin hidrofilik-lipofilik davranışına bağlı olmaktadır. Bu yaklaşım daha çok noniyonik yüzey aktifler için geçerlidir. Ancak prensipleri herhangi bir tipteki emülgatöre veya emülgatör karışımlarına ekstrapole edilebilmektedir. Örneğin; aynı polar olmayan gruba sahip bir dizi polioksietilen türevi, farklı etilen oksit yüzdeleri nedeniyle farklı polaritede oluşlarına göre bir seri emülsiyon hazırlamada kullanılmakta ve emülsiyonların görünüş ve dayanıklılıkları

gözlenererek saptanmaktadır. Bu yol pratikte geçerli olmasına karşın ampiriktir (22).

Günümüzde emülgatör seçimi çoğunlukla hidrofil-lipofil denge (HLB) (23) yöntemi kullanılarak yapılmaktadır. HLB sayısı 3-6 aralığındaki bir emülgatör s/y tipi emülsiyon oluştururken, y/s tipi bir emülsiyon elde etmek için 8-18 HLB aralığında bir emülgatör kullanılmalıdır (24). Ancak bu yol da her zaman geçerli olmamakta, çok düşük HLB'li emülgatörle dayanıklı y/s tipi emülsiyonlar elde edildiği görülmektedir (22).

Emülgatör seçiminde kullanılan bir diğer yol da Lachamp ve Vila tarafından verilen (25,26) yağ-su-yüzey aktif denge diyagramlarına göre seçim yapmaktır (27,28). Yapılan çalışmalarla diyagramlar üzerinde dayanıklı emülsiyon veren bölgelerde emülgatörün HLB'si ile yağın kritik HLB'sinin eşit olduğu gösterilmiştir.

#### I.3.2.2.1. Emülgatör Tanımı

Bir emülsiyona dayanıklılığını yüzeylerarası etki yoluyla arttırmak üzere katılan yüzey aktif ajanlara emülgatörler veya emülsiyon yapıcı ajanlar denir.

#### I.3.2.2.2. Emülgatörlerin Sınıflandırılması

Emülgatörler, bitkisel ve hayvansal kaynaklı doğal maddeler, ince öğütülmüş tozlar ve yapay yüzey aktif maddeler olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar (14). İyi bir sınıflandırmaları Schwartz ve Perry (29) ile Puisieux (30) tarafından kimyasal özelliklerine göre yapılmıştır. Buna göre emülgatörler; anyonik, katyonik, noniyonik (eter bağlı, ester bağlı, amid bağlı) ve amfoterik olmak üzere sınıflandırılmışlardır. Bu tip yapay maddeler uzun zamandan beri doğal kaynaklı mum ve zamların yerini almışlardır (31). Her sınıfa ait özel-



likler (29) ve (30)' da geniş olarak verilmiştir.

Burada sadece yüzey aktif özellikleri ve mezomorfik özellikleri üzerinde durulacaktır.

#### I.3.2.2.3. Emülgatörlerin Yüzey Aktif Özellikleri

Yüzey aktif ajanlar amfifilik maddelerdir, yani hem polar, hem de polar olmayan kısımları birarada taşırlar. Bu yapıları nedeniyle arayüzelere adsorbe olarak yüzey ve yüzeylerarası gerilimi düşürürler (32-34). Emülsiyon oluşumunda gerekli mekanik işi azaltmaları da bu özelliklerine bağlıdır(35).

Düşük konsantrasyonlarda yüzey aktif molekülleri ayrı ayrı varlıklar olarak davranırlar ve arayüze adsorbe olurlar. Oysa belli bir kritik konsantrasyonun üzerinde, sistemdeki serbest enerjinin azalmasına bağlı olarak misel denilen yumaklar oluştururlar (33,36). Bu yumaklar sudaki çözeltilerinde hidrokarbon kısımları miselin içersinde, polar grupları ise dışında olacak biçimde oluşurlar (37). Misellerin oluştuğu bu konsantrasyon kritik misel konsantrasyonu (c.m.c.) olarak bilinir (32,36).

Kritik misel konsantrasyonu hidrofilik kısmın uzunluğuna, etilen oksit zincirine, sıcaklığa ve eklenen veya ortamda bulunan tozların ve kirliliklerin varlığına göre değişiklikler gösterir. Hidrofobik kısım uzadıkça c.m.c. azalmaktadır (38-41). Buna karşı etilenoksit zincirinin uzamasıyla c.m.c. da artış görülmektedir (38,42). Kritik misel konsantrasyonunun sıcaklığa bağımlılığı ise ters orantılı olup, sıcaklık arttıkça c.m.c.nu düşmektedir (43-47). Tuzların etkisi incelendiği zaman da c.m.c. nu

düşürdükleri gözlenmiştir (42,43,48,49).

Kritik misel konsantrasyonunun bulunmasında; pek çok fizikokimyasal özelliğin bu noktada ani değişiklikler göstermesine dayalı yöntemler kullanılabilmekte ve doğrulukla sonuçlandırılabilir (32).

Bu yöntemler arasında en bilinenleri kırılma indisi (41,43,50,51), yüzey gerilim (38,43,44,53,56), iletkenlik(43,57) ölçümleri, iyotlama (39,58) ve boya çözündürme (41,59) ile spektrofotometrik ölçümler ve ışık dağılımı (50) yöntemleridir.

#### I.3.2.2.4. Emülgatörlerin Mezomorfik Özellikleri

Emülgatörlerin bilinen en belirgin özelliklerinden biri de liyotropik mezofazlar oluşturmalarıdır (60). Mezomorfik durum, organik hatta bazı inorganik bileşimlerde çok yaygındır (61). Mezomorfik yapı, sıvılar ile üç boyutlu düzenli diziliş gösteren katılar arasında bir yapı olup, en yaygın biçimde sıvı kristaller adı altında bilinir. Ayrıca, mezomorf'lar, mezoform'lar, parakristal'ler, anizotropik sıvılar ve anizotropik akışkanlar olarak da adlandırılırlar (62-65).

##### I.3.2.2.4.1. Sıvı Kristal Faz Tanımı

Sıvı kristal yapı, katıların optik özellikleri ile sıvıların oluş karakteristiklerini birarada bulundurur (66). Madde nin bu durumu hem sıvı, hem de katı özelliklerin karışımı olup, katılarla sıvılar arasında geçiş niteliklerini taşır. Özellikleri kendine özgüdür. Sıvı kristaller katılardaki gibi uzun

aralıklı (long-range) sıralanma ile sıvılardaki gibi damlacık oluşturma ve karışma yeteneklerini birleştirmişlerdir. Bu sıvı kristalin fazlar, bazı organik bileşiklerin ısıtılması sırasında ara faz olarak gözlenebilirler. Organik katı ısıtılınca hemen sıvı durumuna geçmez; bulanık, ışığı kırıcı nitelikte bir kristalin arayapıdan sonra ileri ısıtma ile isotropik faza geçer. Bu geçiş fazlarının herbiri termodinamik yönden dayanıklıdır. Yalnızca bu ekseninde dönebilen paralel dizili bu yapılar, farklı yönlerde farklı özellikler taşırlar (67).

Yüzey aktif sistemlerinde sıvı kristallerin varlığı faz dengesi diyagramı çalışmalarıyla pek çok kez gösterilmiştir (68-72).

#### I.3.2.2.4.2. Sıvı Kristallerin Tür ve Yapıları

Sıvı kristaller; Termotropik ve Liyotropik sıvı kristaller olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar (62,66).

##### Termotropik sıvı kristaller:

Maddenin ısıtılmasına bağlı olarak ortaya çıkan kristal yapılardır (67). Başlıca; smektik, nematik ve kolesterik sıvı kristalin fazlar olmak üzere üç ana gruba ayrılırlar. Smektik faz, tabakalı bir yapı gösterir. Her bir tabakadaki moleküller birbirine paralel olup, tabakaların düzlemine dik veya hafif eğimli olarak sıralanmışlardır (66,67). Her tabaka en fazla birkaç molekül kalınlığındadır.

Nematik fazda moleküller birbirine paralel dizilmişler fakat tabakalara ayrılmamışlardır. Moleküllerin ağırlık merkezleri rasgele yerleşmiştir.

Kolesterik fazda ise, moleküller ince tabakalar halinde düzenlenmişlerdir. Diziliş, moleküllerin uzun eksenleri boyunca ve tabaka düzlemlerine paralel olacak biçimdedir. Herhangi bir tabakadaki diziliş, nematik fazı anımsatır. Ancak her bir tabakanın yönü, yanındaki tabakanın yönünden hafifçe sapar. Bu durumda kıvrımlı bir nematik yapı görünümü verir.

**Liyotropik sıvı kristaller:**

Liyotropik sıvı kristaller iki veya fazla bileşenin karıştırılmasıyla ortaya çıkarlar. Bu bileşenlerden biri genellikle su gibi fazlaca polar bir madde, diğeri ise amfifil yapıda yüzey aktifler gibi maddelerdir (66,67). Liyotropik sıvı kristaller canlı sistemlerde de görülürler.

Bilinen liyotropik mezofazlar; lamellar, hegzagonal ve kübik moleküller yerleşimleri kapsarlar. Liyotropik sıvı kristaller konsantrasyona ve sıcaklığa bağımlıdırlar. Faz değişiklikleri, konsantrasyon, sıcaklık veya her ikisindeki değişmelere bağlı olarak ortaya çıkar. Çok viskoz akışkanlar olup, yapısal sıralanma derecelerine bağlı olarak optik ve x-ışını kırınımı gibi fiziksel özellikler taşırlar.

Amfifilik moleküller serbest enerjinin minimum olduğu bir durumda birleşirler. Polar birimler birbirleriyle gruplaşır, polar olmayan birimler ise lamellar yerleşimde hidrokarbon tabakaları oluşturacak biçimde yerleşirler. Bu moleküller yerleşimi etkileyen kuvvetler van der Waals kuvvetleri ve molekülün hidrokarbon kısmındaki hidrofobik etkileşimlerdir. Molekülün polar kısmında elektrostatik kuvvetler baskındır.

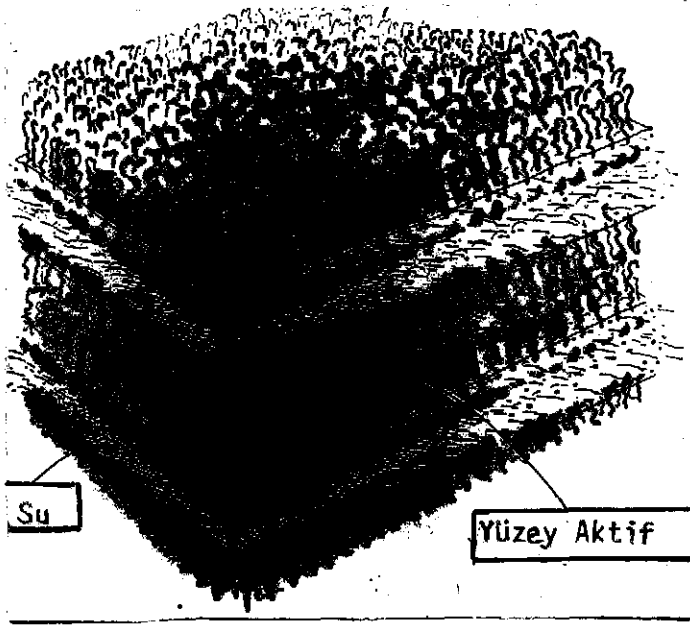
Liyotropik yapılarda polar grup suyu, hidrokarbon kısmı ise diğer sıvıyı arar. Kübik yapıda, moleküller küresel olarak yerleşmiş, küreler de daha sonra kübik bir dizilme göstermişlerdir.

Bu fazların hepsinde molekülün hidrokarbon kısmı düzensiz, sıvı benzeri yapıdadır (73).

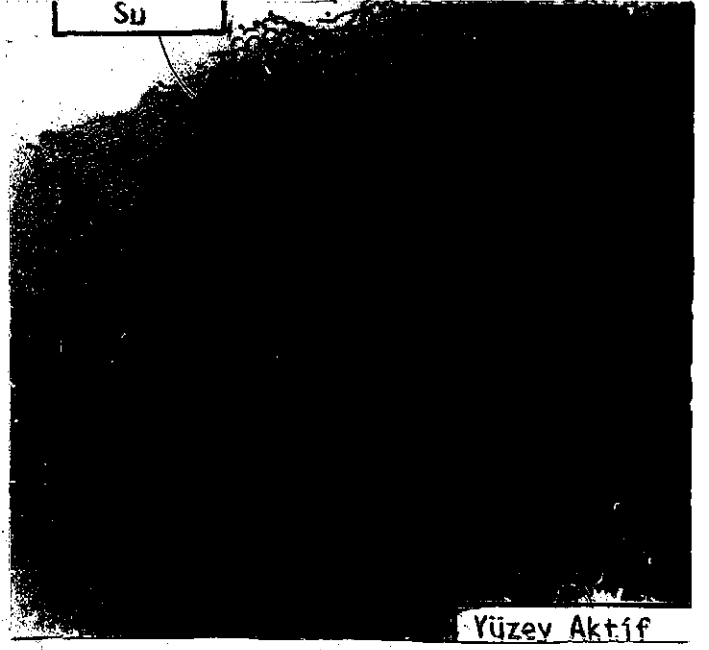
Liyotropik sıvı fazlar başlıca üç ana gruba ayrılırlar. Bunlar; Lamellar, hegzagonal ve kübik fazlardır.

Lamellar faz: Çeşitli yazarlar tarafından Neat Phase (74,64); Lisse (75); D,C,B (71); Neat 6 veya Lamellar Phase (76) ve Smooth (63) adları altında verilmiştir. Bu faz yağın az, su ve yüzey aktif ajanın çok olduğu bölgelerde görülür (63). Emülgatörlerin polar grupları suya dönmüştür. Moleküllerin organik kısımları ise birbiri içersinde çözünmüştür. Sonuçta, yüzey aktif çift tabakaları arasında, yapının bir kısmını oluşturan su tabakalarının bulunduğu diziliş ortaya çıkmıştır (60,63,66,73). Yapıda birbirine paralel olan tabakalardaki moleküllerin diğer tabakalardakilerle belirgin ilişkileri yoktur. Bu durum, tabakaların birbirleri üzerinden kristal benzeri sıralı düzenlenmeleri bozulmaksızın kaymalarını sağlar (77). Bu da lamellar fazda derişik yüzey aktif konsantrasyonlarında bile önemli bir bağıl akıcılığın görülmesine neden olur.

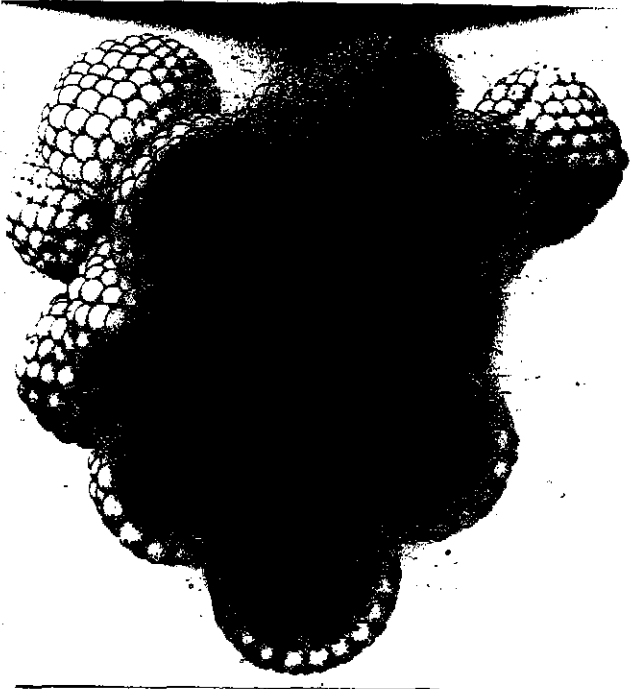
Polarizan mikroskop altında küçük polarizasyon çaprazlarının varlığıyla karakterize olmuş biçimde gözlenirler (25,63). Makroskobik görünüşü az veya çok jelimsidir. Su miktarı hegzagonal fazdan az olmasına karşın daha akıcıdır (Şekil 1).



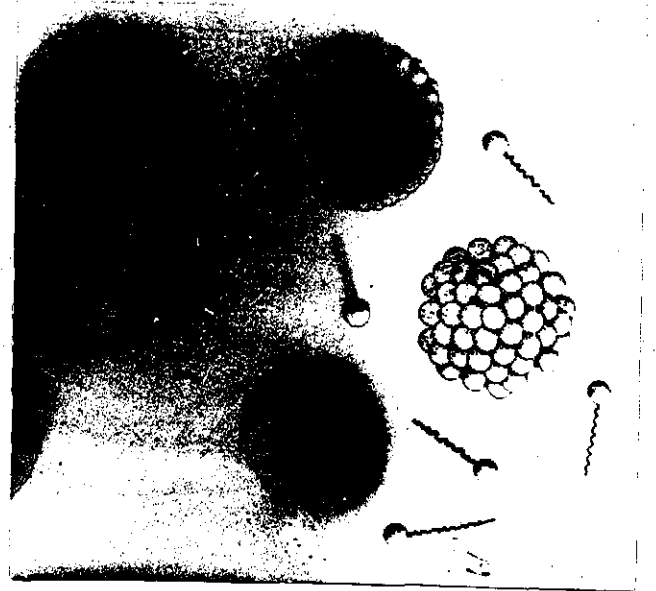
LAMELLAR FAZ



HEKZAGONAL FAZ

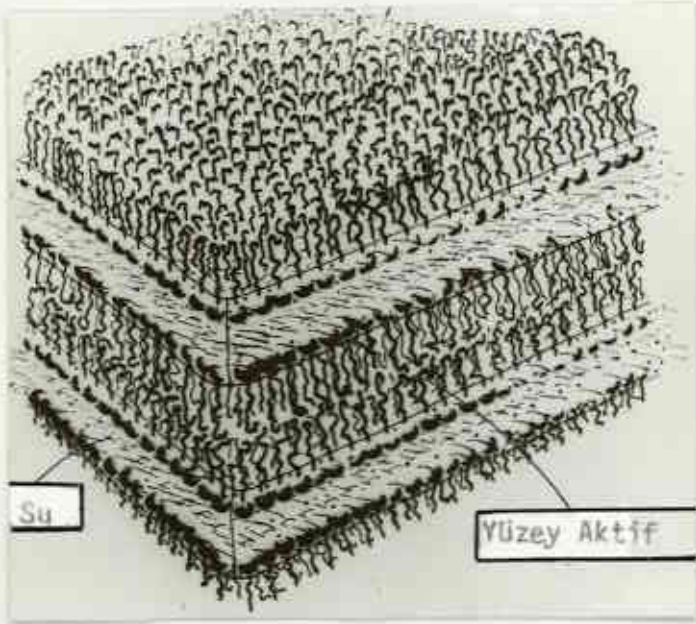


KÜBİK FAZ

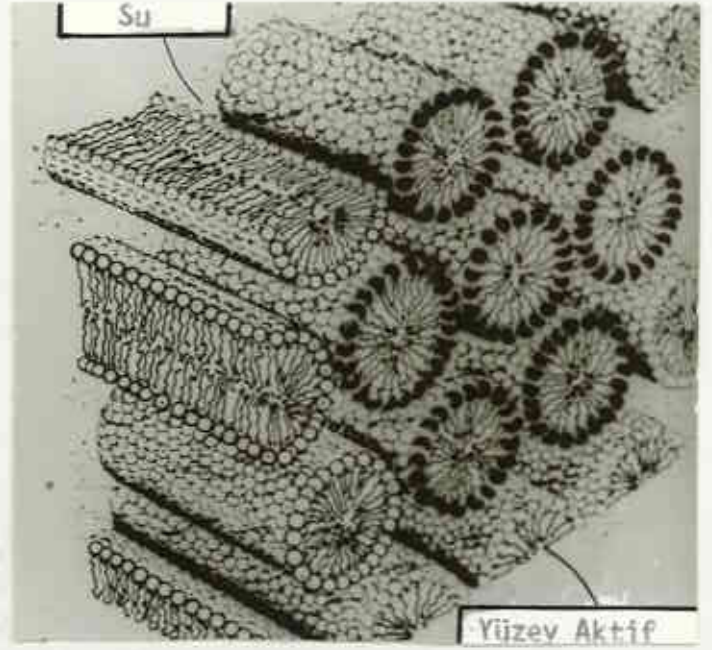


KÜRESEL VE SİLİNDİRİK BİRİMLER

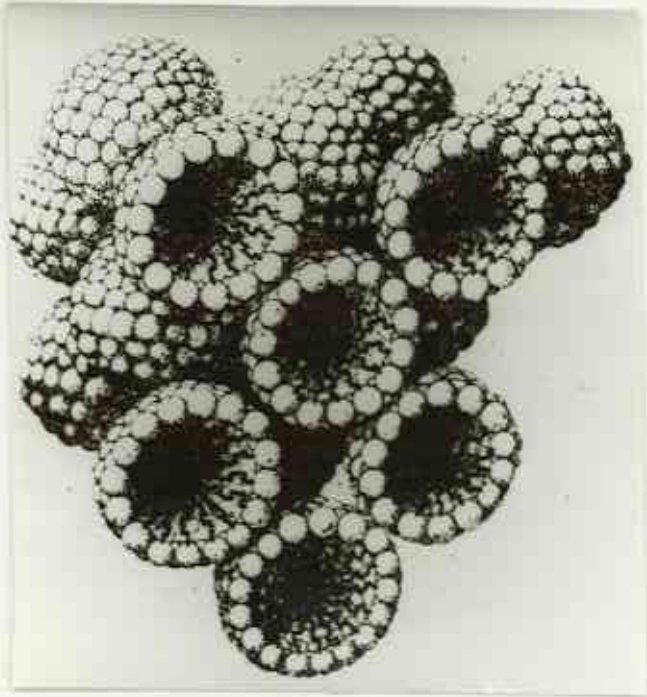
ŞEKİL 1: SIVI KRİSTALİN YAPILARIN ŞEMATİK GÖRÜNÜŞÜ (61).



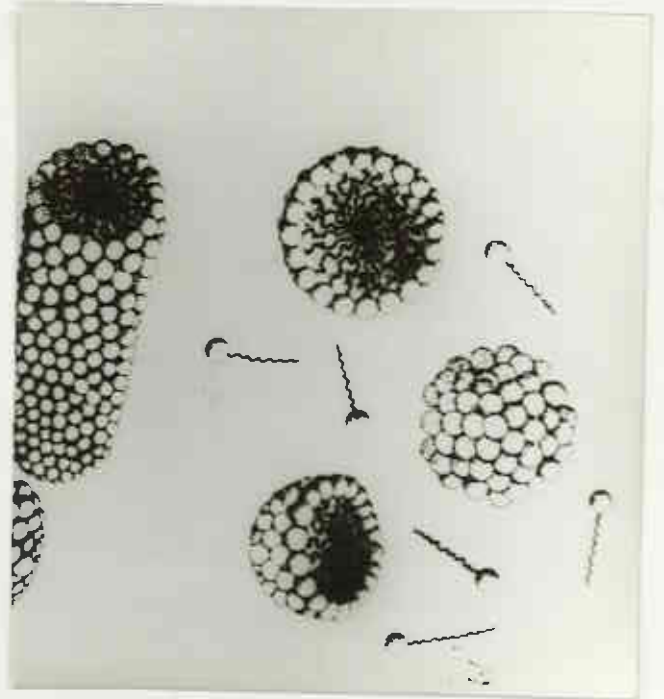
LAMELLAR FAZ



HEKZAGONAL FAZ



KÜBİK FAZ



KÜRESEL VE SİLİNDİRİK BİRİMLER

ŞEKİL 1: SIVI KRİSTALİN YAPILARIN ŞEMATİK GÖRÜNÜŞÜ (61).

Hekzagonal faz: Değişik yazarlarca, Middle Phase (64), Median (75), E (71), Middle Phase M(76) gibi adlar altında verilmiştir.

Bu faz; yağ bakımından fakir, yüzey aktif madde bakımından zengin olan karışımlarda görülür (63). Oluşumları Rosevear (61) tarafından açıklanmıştır. Lamellar faza göre daha fazla su içermesine karşın daha katıdır. Yerçekimi etkisiyle akmaz, ancak uygun bir dış kuvvet uygulandığında plastik akış gösterir. Bu fazın katılığı smektik tabakalı yapının bulunmayışındandır. Bu yapının temel birimleri silindirler biçiminde yuvarlanmış lamellar faz tabakaları olarak düşünülebilir. Moleküllerin hidrofilik başları silindirlerin dışında olup, kuyruklar hidrokarbondan bir iç kısım oluştururlar (73). Bu faz makroskopik olarak az veya çok mumsu kıvamda, opak kütledir. Anisotropi genellikle bulutlu bir görünüm verir. Polarizan mikroskop altında bu bulutlu yapı gözlenir (63).

Yapıları x-ışını ile aydınlatılmıştır (75,78). x-ışını diyagramlarına göre düzenli, hekzagonal bir yerleşimde uzun, özdeş paralel silindirlerden oluşmuştur (Şekil 1).

Kübik faz: Kübik I ve II (79), vizkoz izotropik V (80)  $V_1$  ve  $V_2$  (76) gibi adlarla da anılır.

Yapılarının kübik bir kafes içersinde paketlenmiş, yüzleri merkeze dönük küresel parçacıklardan oluştuğu x-ışını bulgularına dayanılarak anlatılmıştır (79). Açıklanan bu faz kübik I veya  $V_1$ 'dir. Optik bakımdan izotropik, fazla vizkoz bir faz olup,



çok lekenin sıralanmadığı, dar açılı x-ışını difraksiyonları gösterirler (80).

Eğer su içeren küresel parçacıklar arası boşlukları, hidrokarbon zincirleri dolduruyorsa, bu durumda faz kübik II olarak adlandırılır (62) (Şekil 1).

#### I.3.2.2.4.3. Sıvı Kristallerin Tanınma Yöntemleri

Sıvı kristallerin tanınmasında uygulanan fiziksel yöntemler arasında polarizan mikroskop (64,80), x-ışını kırınımı (73,75,80), nükleer manyetik rezonans (67), buhar basıncı ölçümleri (61), kalorimetri (61), infrared (67) ve elektron mikroskopisi (81,82) sayılabilir. Kullanılan yöntemler arasında en yaygın olanı mikroskop yöntemidir (61,63). Başarılı bir tanıma için bazı bakımlardan önemli bir deneyim gerektirmesine karşın, mikroskobik teknik basit ve çabuk olması, geniş uygulanabilirliği ve hem ayrılmış örneklerle hem de faz karışımlarına uygulanabilir olması bakımından üstündür (64). Ancak hegzagonal ve lamellar fazların temel yapı aydınlatmaları için yeterli değildir. x-ışını kırınımı yöntemi ile Luzzati ve ark. (73,75,78), Clunie ve ark. (80,82) mezomorfik fazların yapısını aydınlatmışlardır.

Mikroskobik incelemede anizotropik yapılar karakteristik görünümüne göre kolayca ayırdedilebilirler. Geometrik olmayan yapıların yalnız hegzagonal fazda bulunmalarına karşın, planar (yatay paralel) yapılar sadece lamellar fazda bulunurlar (64). Düzensiz siyah alanlar smektik tabakaların lam yüzeyine paralel oluşunu (planar düzenleşim) gösterirler. Işık optik eksen boyunca çift kırılma olmayan yönde ilerler.

Hekzagonal faz smektik yapıda değildir. Lamellar fazdan bir ayrılığı ne planar ne de fokal konik düzenlemeler bulundurmamasıdır. Hekzagonal fazın yakından ilişkili "açısal ve yelpaze" yapıları silindirik moleküler agregatların düzenlenmesiyle oluşmuştur. Hekzagonal fazlar geometrik olmayan bir yapı gösterirler. Lamellar faz ise, en az ince mozaik kadar geometrik bir yapı gösterir (61).

#### I.3.2.2.4.4. Mezomorfik Fazların Emülsiyon Oluşumu ve Emülsiyon Stabilitesine Etkileri

Bir emülsiyon alışıl gelmiş biçimde iki sıvıdan birinin diğeri içersinde küçük damlacıklar durumundaki dağılımı olarak bilinir. Bu emülsiyondaki sıvı damlacıklarını stabilize etmek için eklenen emülgatörün arayüzeyde bir tek tabaka oluşturduğu düşüncesi bilinmektedir (14,16).

Yağ ve emülgatör arasındaki etkileşmenin daha sonraları emülsiyon damlacıkları etrafında koruyucu tabakalara neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum emülsiyon stabilitesinde emülgatör konsantrasyonunun artışı gözlenerek aydınlatılmıştır (69). Burada gözlenen, emülsiyondan ayrılabilen bir üçüncü fazın, yani; sıvı kristalin fazın bulunmasıdır. Sıvı kristalin fazların emülsiyonlarda bulunabileceği son yıllarda pek çok kez gösterilmiştir (68,70,81,83,84). Bu fazın her iki sıvı ile emülgatör arasındaki etkileşmelerden olduğu bildirilmektedir (85). Sıvı kristalin fazların emülsiyonda bulunmasıyla stabilitenin arttığı da Friberg ve arkadaşlarınca yapılan pek çok çalışmada ileri sürülmektedir (81,85-91).

Uzun aralıklı düzenleniş gösteren sıvı kristallerin birleşerek oluşturdukları yapı; emülgatör, su ve yağ arasındaki zayıf etkileşme kuvvetlerine bağlanmaktadır (92). Bu ileri derecede zayıf etkileşmeler, sıvı kristalin yapıların oluşumu ve hidrokarbon ile suyu, sıralı biçimde taşıyabilme yetenekleri için gereklidir. Sıvı kristalin fazların emülsiyonda bulunmasıyla dayanıklılığı artırıcı işlevlerinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Düşünülen mekanizmalar şu biçimlerde verilmiştir: Sıvı kristaller, damlacıklar etrafında çok tabaka oluşturarak damlacıklar arası ince film rolü oynarlar. Sıvı kristallerin varlığı koalesans için gerekli van der Waals enerjisini azaltarak koalesans basamağını önemli derecede etkiler. Buna karşılık flokülasyon sürecinde rolü azdır (92). Stabiliteden sorumlu olan olay koagülasyondur. Koagülasyon damlacıkların dönüşümsüz birleşmeleri, oysa flokülasyon, çevresi sarılmış durumda bulunan floküllelerin dönüşümlü kümeleşmesidir (93). Ayrıca bu fazların varlığında koalesans için gerekli itici kuvvetlerin değişmesi ile birlikte vizkozite de artmaktadır (94). Bir de bazı sıvı kristalin yapıların sürekli faz arasında yarı-katı bir faz örgüsü oluşturdukları, bu örgünün damlacık hareketini yavaşlattığı ve polimerik gereçlere benzer biçimde stabiliteyi arttırdıkları düşünülmektedir (94). Üstelik sıvı kristallerin oluşumu için gerekli emülgatör konsantrasyonu da fazla değildir. Bu fazlar % 0.1 (91) ve % 3 (94) gibi düşük emülgatör konsantrasyonlarında bile gözlenmişlerdir.

### I.3.2.3. Faz Hacim Oranı

İç fazın dış faza oranı genellikle etken maddenin farmakolojik yönden etkili olacak düzeyde olmak koşuluyla çözünürlüğüne bağlıdır (22). Bu durum birinciderecede önemli değilse faz oranı istenen kıvama göre ayarlanır. Düşük düzeyde iç faz varlığında sıvı emülsiyonlar, yüksek düzeyde iç faz bulunmasıyla yoğun emülsiyonlar oluşurlar. Faz oranını ayarlarken, yüksek iç faz oranı için fazla emülgatör gerekeceği de hesaba katılmalıdır.

### I.3.2.4. Faz Dengesi Diyagramları Tanımı

Faz dengesi diyagramları; çözündürme ve emülsiyon yapmada üçlü sistemlerin faz dengesini belirlemek için uygun bir yöntemdir (95). Herhangi bir üç bileşenli sistemin incelenmesine olanak tanır. Araştırmacıya istenen sonucu en iyi veren bileşimi kesin olarak gösterir (96). Emülsiyonların ayrıntılı olarak incelenebilmesi için; yağ, su ve emülgatörden oluşan üç bileşenin farklı oranlarda bulunmasıyla ortaya çıkacak sistemlerin bilinmesi gerekir (25). Emülsifiye sistemlerde fazların özelliklerinin değişmesi sıcaklığa bağlıdır ve en azından reolojik özelliklerdeki değişmelerle emülsiyonun karılmasından kısmen sorumludur (97). Bu etki noniyonik emülgatörler ile daha belirgindir.

Sabunlarla ilk faz diyagramları Mc Bain (74) tarafından çalışılmıştır. Sodyum laurat, su ve sodyum klorür sistemlerinde bölgeler ayrılmış ve sabun çözünürlüğünün sıcaklığa ve kon-

santrasyona bağılı olduğu gösterilmiştir.

Salisbury ve arkadaşları (96) üçgen diyagram yaklaşımı ile faz hacim oranının emülsiyonların dönüşümüne (inversiyon) etkisini incelemişler ve % 45'i geçen su varlığında emülsiyonun s/y'den y/s'ye döndüğünü göstermişlerdir. Burt (98); sabun, su ve krezol sistemlerinde faz kavramının önemini vurgulamıştır. Ayrıca üçgen diyagramlar kullanarak parafin, su ve noniyonik emülgatör çiftleriyle y/s emülsiyonlarının dayanıklılığını incelemiştir.

Swarbrick (95), faz diyagramlarının çözündürme ve emülsiyon hazırlama sistemlerindeki yerini tartışmıştır. Sistemdeki çeşitli bileşenlerin değişik fazlar içersinde ve arasındaki dağılımı ile ürünün fiziksel- kimyasal dayanıklılığı ve biyolojik etkinliği arasında ilişki kurmuştur. Polioksietilen oleyil eter ve stearyl eterleri, su ve mineral yağlarla birlikte tek tek ve karışımlar halinde içeren sistemler (25,26); sodyum kaprilat, dekanol, su (71); hekzan, heptan, oktan, dodekan ve tetradekan yağ fazları ile su ve polioksietilen oleyil eterlerden oluşan üçlü fazlar (30); n-hekzan, su ve karışık fosfatlı yüzey aktif sistemler (70); vitamin A palmitat içeren su, gliserol, polisorbat 80 üçgen diyagramları (99), çalışılmış faz dengesi diyagramlarından bazılarıdır.

### I.3.3. Emülsiyon Hazırlama Yöntemleri

Bir emülsiyon termodinamik açıdan dayanıksız bir sistem olup, dayanıklılığı sağlamak için damlacıkların yaklaşımlarına karşı koymak gerekmektedir. O halde emülsifikasyon iki bağımsız problemin çözümüdür: Yeni damlacıkların oluşumu ve damlacıkların

oluşur oluşmaz stabilizasyonu (16). Dayanıklı bir emülsiyon elde etmek için bir sıvıyı diğeri içersinde çok sayıda damlacıklara bölmek gerekmektedir. Genel olarak istenen büyüklükteki damlacıkları elde etmede kondensasyon ve dispersiyon olmak üzere iki yaklaşım vardır (16,35).

#### I.3.3.1. Kondensasyon Yöntemi

Herhangi bir sıvı buharı aşırı doyduğunda sistemde bir çekirdek oluşturma eğilimindedir. Aşırı doygun buhardaki fazla madde çekirdek üzerinde toplanır ve büyümeye neden olur. Sonuçta tekdüze parçacık büyüklüğüne sahip emülsiyonlar elde edilir.

#### I.3.3.2. Dispersiyon Yöntemi

Ana sıvı (bulk) içersindeki büyük damlaları küçük damlacıklara parçalama işlemi dispersiyon yöntemlerinin aslıdır. Bu yöntem de üç ana hazırlama tekniğine ayrılır (16,35). Bunlar; karıştırma, kolloid değirmeni ile hazırlama ve homojenize etmedir. Bunların dışında bir de daha eski bir yol olan aralıklı çalkalama yöntemi vardır (16). Düşük vizkoziteli ve kolay dağılan yağların emülsiyonunu hazırlamada, sürekli ve düzensiz bir çalkalamadan daha etkili bir yoldur (100). Karıştırma tekniğinde, bir tank içersinde çeşitli biçimlerde dönerek hareket eden bir karıştırıcı ile tankdaki sıvının karışması ve iç fazın önce büyük sonra da küçük damlacıklara parçalanması sağlanır (16,100, 101).

Kolloid değirmenlerinde emülsiyon hazırlama ise, sıvıların stator denilen durgun bir yatak ile rotor adı verilen yüksek hızlı döner kısım arasındaki küçük bir yarıktan geçirilmesiyle başarılır (100,101).

Homojenize ediciler kullanılarak; sıvı karışımlarının çok küçük bir aralıktan yüksek basınç altında geçirilmesi ile sıvı dispersiyonları elde edilir (16,100,101). Sonuçta 1  $\mu$ m veya daha küçük parçacık büyüklüklerine ulaşılır. Bir başka uygulamasları da, parçacık büyüklüğünü küçültmede kullanılmalarıdır.

Küçük çapta emülsiyon hazırlamak için, etkili emülsiyon yapıcılardan olan el homojenizatörlerinden yararlanılır (102). Sıvılara ön karıştırma uygulanmışsa, aygıttan bir kez geçirme ince bir emülsiyon sağlar. İki veya daha fazla geçirme ile nitelik daha da arttırılır.

Bir de ultrasonik titreşimler kullanarak emülsiyon hazırlama yolu vardır. Çok küçük parçacık büyüklüğüne sahip emülsiyonlar elde edilmesinde yararlıdır (22,100).

#### I.3.4. Emülsiyonlardan Yararlanım

Emülsiyonlar farmasötik alanda <sup>hem</sup> yağda hem de suda çözünen bileşenleri içermesi açısından önemlidir (103). Ağız yoluyla, parenteral yolla ve deri yoluyla kullanılabilirler(104). Saç folikülleri ve ter bezleri arasında penetrasyon, doğrudan subkütan yağ dokusuyla ilgili olduğundan, yağda çözünen ilaçlar için iyi bir difüzyon yoludur (105). Ancak yağda çözünen ilaç, doğrudan deriye uygulandığında bıraktığı yağlı his nedeniyle kullanımı sınırlıdır, bu nedenle su içinde yağ tipi emülsiyon biçiminde topik olarak uygulanması uygundur.

Perkütan absorpsiyonda emilme hızının, ilacın taşıyıcı formülasyondan salıverilme hızına ve ilacın dağılma katsayısına bağlı olduğu söylenmekle birlikte (106), bu konularda emülsiyonlara ilişkin çalışmalar pek azdır.

Emülsiyonlardan in vitro yararlanımı etkileyen etkenleri Orecchioni (107), emülsiyonda bulunan etken maddeyi ilgilendiren iç ve uygulanan deneysel modeli ilgilendiren dış etkenler olmak üzere ikiye ayırmış, bunları da ayrıca sınıflandırmıştır. İç etkenler; parçacık büyüklüğü, emülsiyon fazlarındaki çözünürlüğü, fazlar arası dağılma katsayısı ve iyonizasyon derecesidir. Dış etkenler ise; ilacı emülsiyon şeklinde vermek için uygulanan deneysel yöntemin niteliği, emülsiyon formülünün etkisi ve emülsiyon bileşimine giren yüzey aktif maddelerin rolüdür.

Sautter ve arkadaşları ise (108), su içinde yağ tipindeki emülsiyonlardan etken madde bırakılmasını; faz hacim oranı, emülgatör konsantrasyonu, HLB değeri ve emülgatör kompleksinin oluşumuna bağlamışlardır. Araştırmacılar(109), yüzeylerarası engel durumunda olduğu düşünülen bir emülgatörün bulunduğu bir model emülsiyon sisteminde, salıverilme hızını incelemişler ve polisorbata 80 gibi noniyonik bir emülgatörün geçişte engel rolü oynamadığını görmüşlerdir. Su içinde yağ tipi bir emülsiyonun iç fazındaki bir ilacın, iç fazdan dış faza yüzeylerarası engel yoluyla iletilmesi ve dış fazdaki yayılma hızı olmak üzere iki aşamalı bir kinetik modele uyduğunu ve arayüzey alanının iletimde etkili olmadığını göstermişlerdir.



Salıverilmeye HLB'nin etkisi (110) incelendiğinde efedrinin salıverilme hızının HLB 10'dan 14.9'a çıktığında arttığı bulunmuştur. Değişik HLB'ler elde etmek üzere polisorbata 80 ve sorbitan monostearat'ın değişik karışımları kullanılmıştır. Efedrinin yağ fazından salıverilmesinde, emülsiyon biçiminde verilmesinin hız sınırlayıcı bir etken olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda ise, emülsiyonda yüzeyler arası bir engel bulunduğu ve bu engel arasından maddenin başlangıçta daha hızlı, sonra daha yavaş salındığı hükmüne varılmıştır. Emülsiyonlara ilişkin diğer in vitro salıverilme çalışmalarında; yağ içinde su tipi emülsiyonlardan piridin bırakılmasına (111,112) ve su içinde yağ tipi emülsiyonlardan benzoik asit bırakılmasına (113) etki eden faktörler incelenmiştir.

In vivo bırakılma çalışmalarında ise, grizeofulvin'in su içinde yağ tipi emülsiyonlardan salıverilmesi çalışılmış ve absorpsiyonun diğer ilaç şekillerine göre önemli derecede arttığı gözlenmiştir (114,115).

In vivo ve in vitro bırakılma çalışmaları karşılaştırılabilir olarak benzoik asidin su içinde yağ tipi emülsiyonlardan salıverilmesini etkileyen faktörler denenerek yapılmıştır (113). Bu tip başka bir çalışma da, efedrinin su içinde yağ tipi emülsiyonundan salıverilmesine ve yararlanımına, kullanılan emülgatörlerin HLB'sinin etkisi incelenerek yürütülmüştür. Sonuçta HLB'nin absorpsiyon hızını etkilediği görülmüştür (116).

Dağılım katsayısı, miseller çözeltiler ve sıvı kristalin yapılarda bulunan asosiyel kolloidlerden etkilenmektedir (117). Noniyonik emülgatör içeren bir sistemde sikloheksan ile su oranı dağılım katsayısı, p-ksilen ile su arasındakinden daha düşük

bulunmuştur. İkinci durumda sıvı kristalin fazların bulunuşu, dağılma katsayısının suya karşı, hidrokarbon-su arasındakinden büyük olmasına neden olmuştur. Bu da yapı koşullarının önemini göstermektedir. Böylece dağılma katsayısının basit bir konsantrasyon bağımlılığı olmadığı açıklanmaktadır.

Emülsiyon sistemleri termodinamik açıdan dayanıksız olmalarına karşın, uygulama avantajları bakımından önemini sürdürmekte olan formülasyonlardır. Üzerinde daha fazla çalışmayı gerektiren pek çok yönden tartışmalı sistemlerdir.

## II. DENEYSEL

Bu bölümde araştırmanın kapsamına giren tüm deneyler, araç, gereç ve yöntemler üç grup altında incelenmiştir.

Birinci grupta, kimyasal incelemede kullanılanlar yer almaktadır. Burada kullanılan maddelerin bilinen özellikleri kontrol edilmiş, bilinmeyenler deneylerle açıklığa kavuşturulmuştur.

İkinci grupta, farmasötik emülsiyonların formülasyonuna giren araç, gereç ve hazırlama yöntemleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

Üçüncü grupta ise; undesilenik asidin salıverilmesinin mikrobiyolojik yolla saptanmasına ilişkin açıklamalar bulunmaktadır.

### II.1. Kimyasal İncelemede Kullanılanlar

#### II.1.1. Aletler

Yüzey gerilim ölçeri : Fischer, Model 20

pH metre : Corning, Model 12

İletkenlik ölçeri : YSI, Model 31

Abbe refraktometresi: VEB Carl Zeiss Jena, Model G

Laboratuvar çalkalayıcısı: Gerhardt, Tip L881

Termostatlı su banyosu : Haake, Model Fj

U.V. Spektrofotometresi : Beckman, Model DB-GT

I.R. Spektrofotometresi : Perkin Elmer, Model 457

#### II.1.2. Maddeler

Undesilenik Asit - Sigma Chem. Co., Eng.

Mısır özü Yağı - Adayar, TS 888 - Türkiye

Etoksillenmiş (40 EO) hint yağı (Simulsol OL 50)\*-

Seppic France

\* [ HLB değeri - 13  
Erime noktası - 10°C (118,119) ]

Etoksillenmiş (20 EO) oleyil alkol (Simulsol 98)\*\*-

Seppic-France

\*\* [ HLB değeri - 16,5  
Erime noktası - 37°C (118,119) ]

Sodyum tetraborat dekahidrat-Merck, Ger.

Potasyum hidrojen Ftalat-Merck, Ger.

Potasyum dihidrojen fosfat - Riedel, Ger.

Disodyum hidrojen fosfat. 2H<sub>2</sub>O-Merck, Ger.

Dietyl eter-Merck, Ger.

Fenolftaleyn-Ziedel, Ger.

Etanol-Merck, Ger.

Sodyum hidroksit-Merck, Ger.

Potasyum hidroksit - Merck, Ger.

Okzalik asit dihidrat-Merck, Ger.

Hidroklorik asit - Merck, Ger.

Karbontetraklorür-Merck, Ger.

Potasyum dikromat-Merck, Ger.

Potasyum iyodür-Merck, Ger.

Mısır nişastası-Piyale-Maktaş, Türkiye

Sodyum tiyosülfat-Merck, Ger.

İyot triklorür-Merck, Ger.

Glasiyal asetik asit-Merck, Ger.

Potasyum hidrojen karbonat-Merck, Ger.

Su: Yüzey gerilimi  $72.6 \text{ mNm}^{-1}$  ( $20^{\circ}\text{C}$ ), PH'sı 6, iletkenliği  $1.2 \text{ } \mu\text{MHOS}$  olan deiyonize ve camdan distillenmiş su.

### II.1.3. Undesilenik Asidin Standardizasyonu

#### II.1.3.1.I.R. Spektrumu

Undesilenik asitin I.R. spektrumu  $4000-250 \text{ cm}^{-1}$  aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir. (Şekil-2).

#### II.1.3.2.U.V. Spektrumu

Undesilenik asitin U.V. spektrumu  $350-200 \text{ nm}$  aralığında çekilmiştir. Şekil 3, undesilenik asidin % 0.02'lik metanol ve eterdeki çözeltisinin U.V. spektrumunu göstermekte olup, bu çözeltiler  $\lambda = 225 \text{ nm}$ 'de maksimum absorpsiyon piki vermişlerdir.

#### II.1.3.3.Özgül Ağırlığı

10 ml. lik piknometrelerde  $25^{\circ}\text{C}$ 'daki su banyosunda yapılan deneylerde, suya karşı yoğunluğu  $0,9125 \pm 0,0002$  ( $n = 5$ ) olarak bulunmuştur.

### II.1.4. Mısırozü Yağının Standardizasyonu

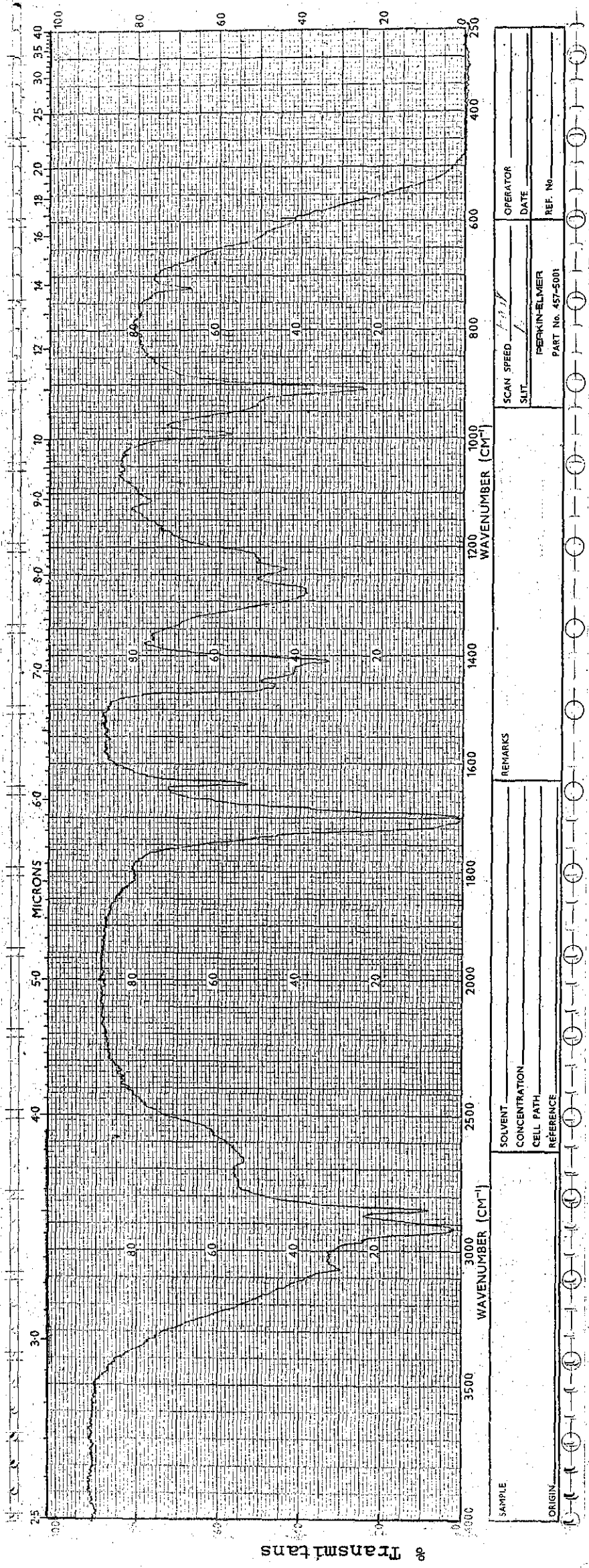
#### II.1.4.1.I.R. Spektrumu

Mısırozü yağının I.R. spektrumu  $4000-250 \text{ cm}^{-1}$  aralığında potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir. (Şekil 4).

#### II.1.4.2.U.V. Spektrumu

Mısırozü yağının U.V. spektrumu  $350-200 \text{ nm}$  aralığında eterdeki % 0.05'lik çözeltisinde çekilmiştir. (Şekil 5).

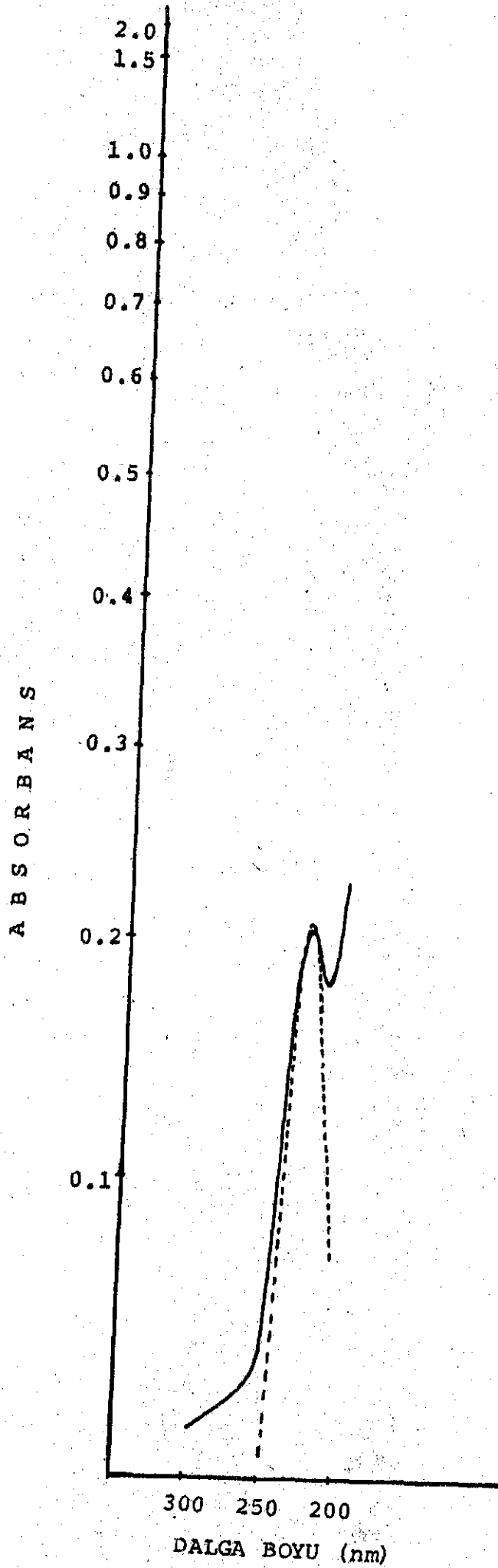
Maksimum absorpsiyon piki  $270 \text{ nm}$ 'dir.



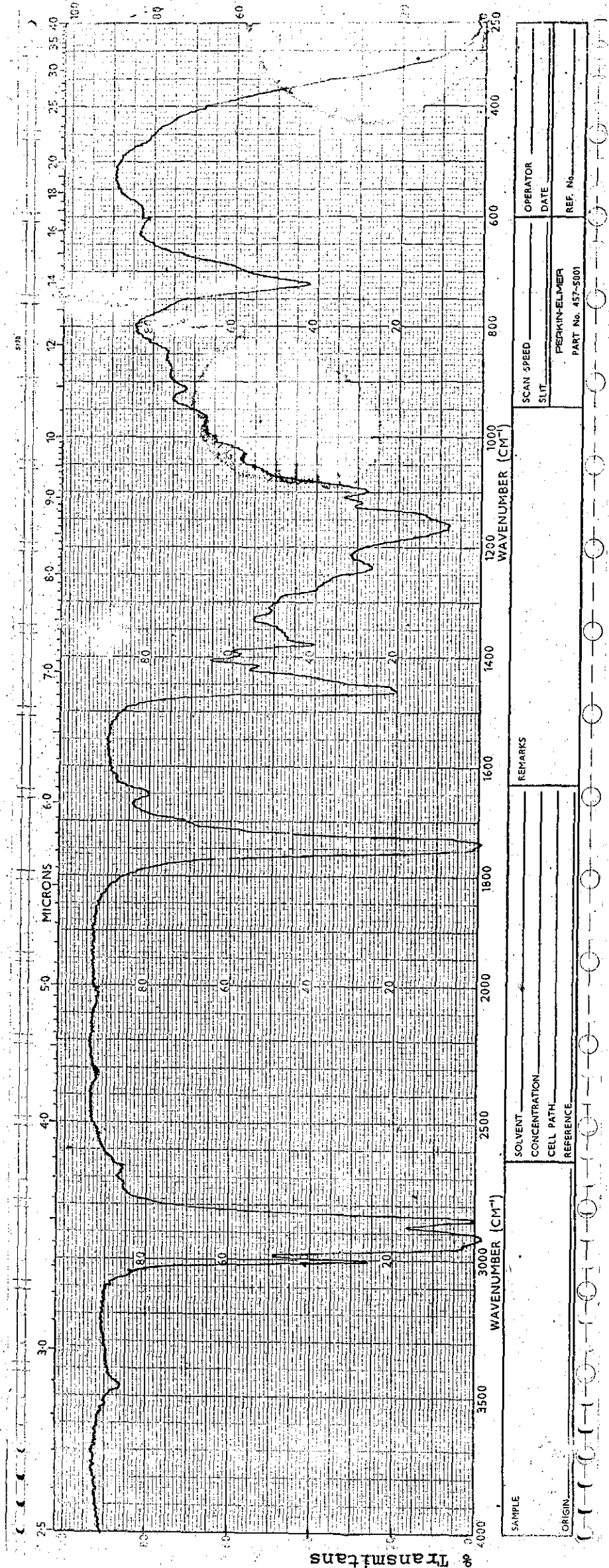
% Transmittans

SAMPLE		OPERATOR	
ORIGIN		DATE	
SOLVENT		SCAN SPEED	
CONCENTRATION		SLIT	
CELL PATH		PERKIN-ELMER	
REFERENCE		PART No. 457-5001	
REMARKS		REF. No.	

ŞEKİL 2: UNDESİLENİK ASİDİN I.R. SPEKTRUMU



ŞEKİL 3: UNDESILENİK ASİDİN U.V. SPEKTRUMU  
—— METANOLDE  
----- ETERDE



\* Transmittans

SAMPLE		REMARKS	
ORIGIN			
SOLVENT		SCAN SPEED	
CONCENTRATION		SLIT	
CELL PATH		PERKIN-ELMER	
REFERENCE		PART No. 457-5001	
		OPERATOR	
		DATE	
		REF. No.	

ŞEKİL 4: MISİRÖZÜ YAĞININ I.R. SPEKTRUMU



#### II.1.4.3. Özgül Ağırlığı

10 ml.lik piknometrelerde 25°C'da su banyosunda 5 deneyin ortalaması alınarak, suya karşı 0.9170 ± 0.0002 olarak saptanmıştır.

#### II.1.4.4. Kırılma İndisi

Mısırözü yağının 25°C'da çalışılan kırılma indisi 1.4735 ± 0.000 (n = 5) olarak bulunmuştur.

#### II.1.4.5. Asitlik Derecesi

Asitlik derecesi T.F. (1974) Zeyil 21'de verilen yöntemle göre 0,234 ± 0,006 (n = 5) olarak saptanmıştır.

#### II.1.4.6. Sabunlaşma İndisi

Sabunlaşma indisi T.F.(1974) Zeyil 23'de verilen yöntemle göre 195.920 ± 1,9 (n = 5) olarak bulunmuştur.

#### II.1.4.7. İyot İndisi

İyot indisi T.F.(1974) Zeyil 22'de verilen yöntemle göre 120.059 ± 1.635 (n = 4) bulunmuştur.

II.1.4.5, II.1.4.6 ve II.1.4.7'deki yöntemler Ek-1'de verilmiştir.

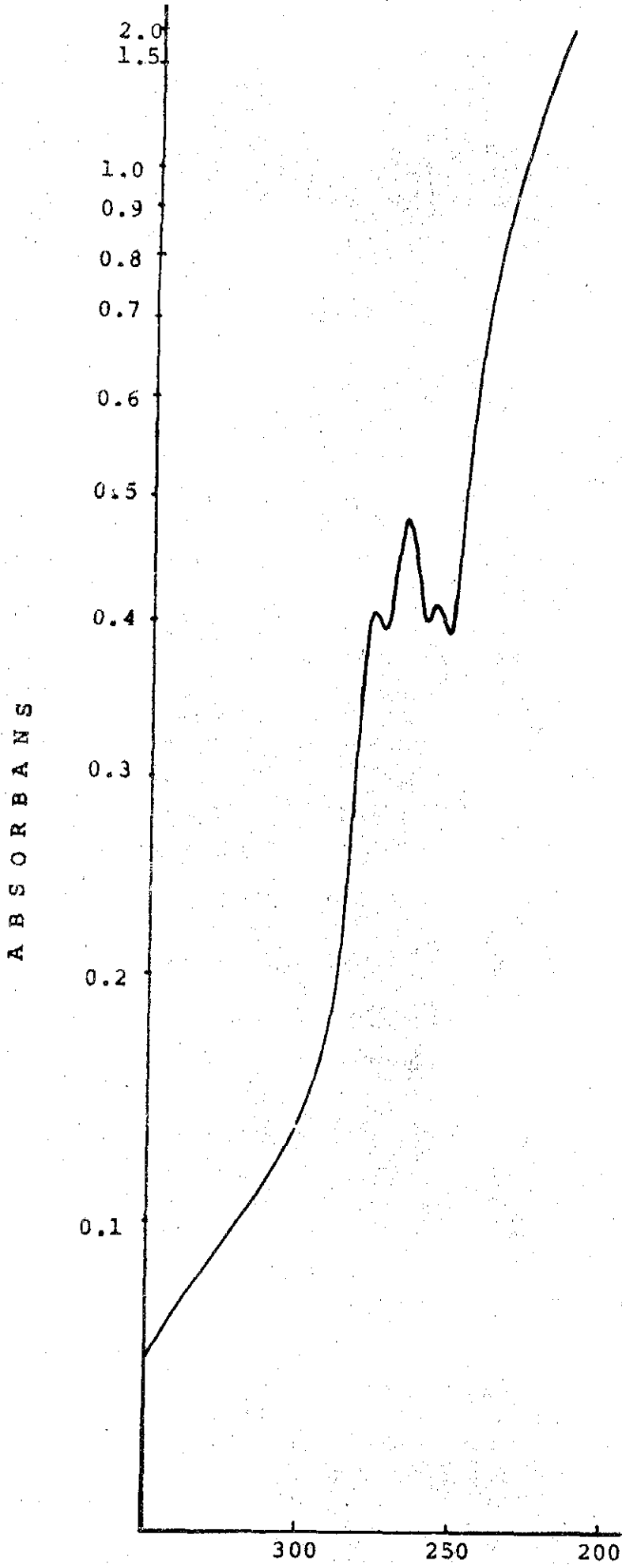
#### II.1.5. Emülgatörlerin Standardizasyonu

##### II.1.5.1. Simulsol OL 50

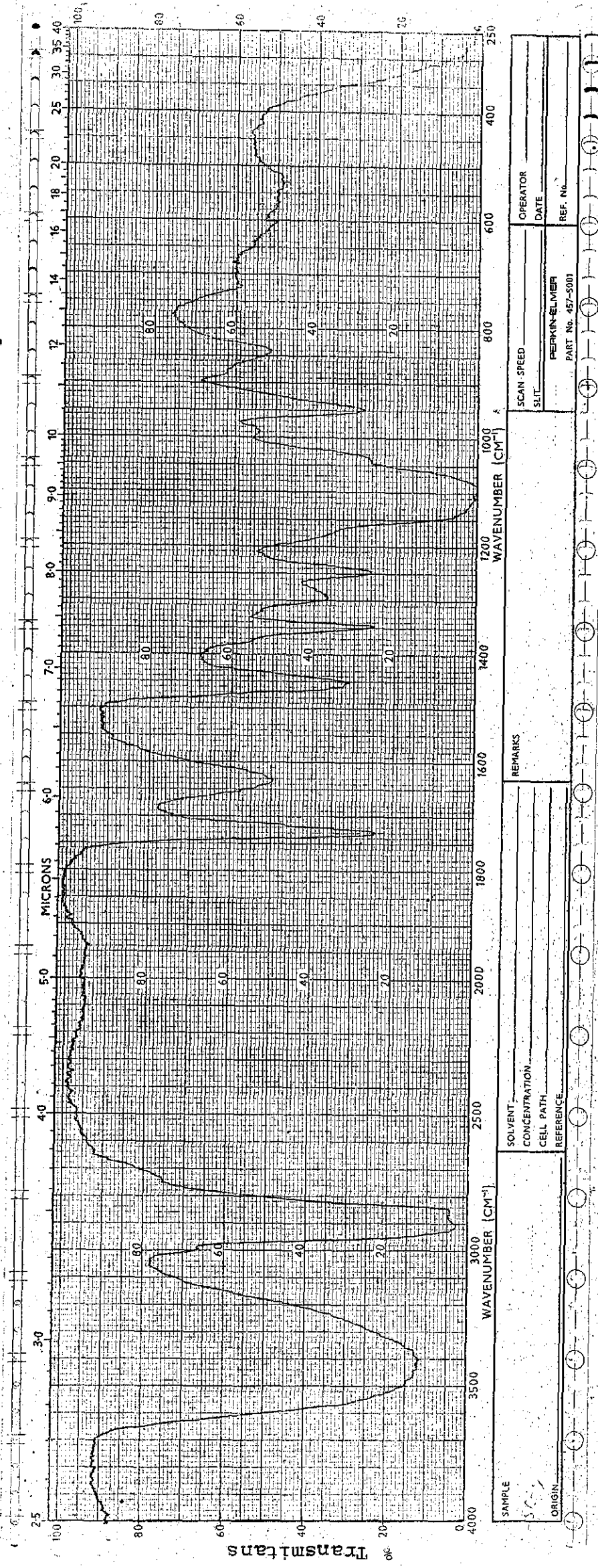
##### II.1.5.1.1. I.R. Spektrumu

Simulsol OL 50'nin I.R. spektrumu 4000-250 cm<sup>-1</sup> aralığında, potasyum bromür diskleri arasında çekilmiştir (Şekil 6).

Alınan spektrum Müller'in(120) araştırmalarıyla uyum içersindedir.



DALGA BOYU (nm)  
ŞEKİL 5: MISİRÖZÜ YAĞININ U.V. SPEKTRUMU



ŞEKİL 6: SIMULSOL OL 50' NIN I.R. SPEKTRUMU

#### II.1.5.1.2. U.V. Spektrumu

Simulsol OL 50'nin U.V. spektrumu 350-200 nm aralığında, sudaki % 0.005 konsantrasyondaki çözeltisinden çekilmiştir (Şekil 7).

$\lambda_{\max} = 234 \text{ nm. dir.}$

#### II.1.5.1.3. Özgül Ağırlığı

Simulsol OL 50'nin özgül ağırlığı 10 ml.lik piknometre ile 25°C'deki su banyosunda  $1.0579 \pm 0.0004$  olarak bulunmuştur (n = 5).

#### II.1.5.1.4. Kırılma İndisi

Simulsol OL 50'nin 20°C'deki indisi % 0.002-0.05 (a/h) konsantrasyonları arasındaki çözeltielerinde değişiklik göstermemiştir. Bulunan değer : 1.3359'dır.

#### II.1.5.1.5. İletkenliği

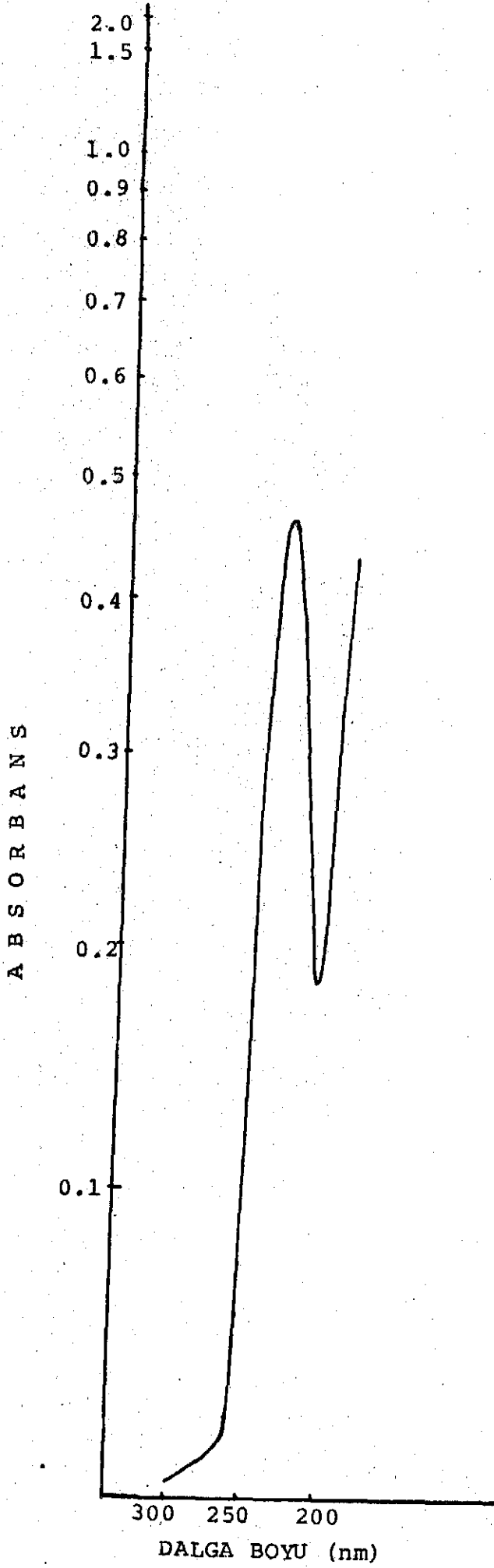
Simulsol OL 50'nin iletkenliği % 0.002-0.05 (a/h) konsantrasyonları arasındaki çözeltielerinde saptanmıştır (Tablo 1).

#### II.1.5.1.6. pH

Simulsol OL 50'nin % 0.002-0.05 (a/h) konsantrasyon aralığındaki sulu çözeltielerinin pH'sı 5.9 ile 6.0 arasında bulunmuştur (Tablo 3).

#### II.1.5.1.7. Çözünürlük

Simulsol OL 50'nin distile suda, borat (pH = 9), fosfat (pH = 6.8), ftalat (pH = 4.01) tamponlarında ve mısır özü yağındaki % 5-50 konsantrasyondaki çözeltieleri sıkı kapalı, eşit büyüklükte cam tüplere konulup, 25°C'da 125 vuruş/dakikada, 24 saat çalkalanmıştır. Çözünürlük tüpteki çözeltielerin bulanıklık derecesine göre saptanmıştır (Tablo 5).



ŞEKİL 7: SİMULSOL OL 50'İNİN U.V. SPEKTRUMU

#### II.1.5.1.8. Yüzey Gerilim

Simulsol OL 50'nin yüzey gerilimi halka koparma yöntemi ile termostatlı su banyosuna bağlı çift çeperli hücre içerisinde, eşit hacim çözelti ile, 20,25,30,37,40°C'lardaki sulu; 20° ve 37°C'lardaki tamponlu çözeltilerinde ölçülmüştür. Saptanan c.m.c.ları III.1.deki bulgular kısmında açıklanacaktır.

#### II.1.5.2. Simulsol 98

##### II.1.5.2.1. I.R. Spektrumu

Simulsol 98'in Şekil 8'de görülen I.R. spektrumu 4000-250  $\text{cm}^{-1}$  aralığında potasyum bromür diskler arasında alınmıştır.

##### II.1.5.2.2. U.V. Spektrumu

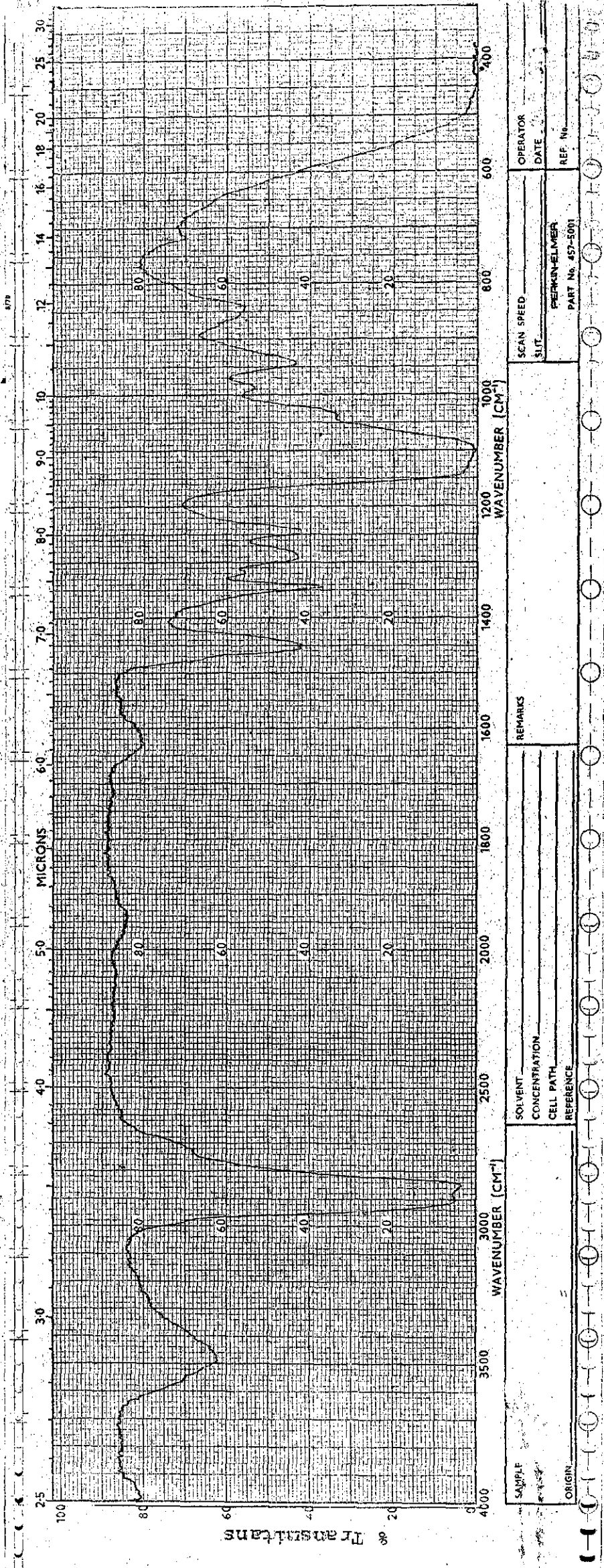
Simulsol 98'in sudaki % 0.02'lik çözeltisinin U.V. spektrumu Şekil 9'da görülmekte olup, bu çözelti  $\lambda = 232 \text{ nm}$ .de maksimum absorpsiyon piki vermiştir.

##### II.1.5.2.3. Özgül Ağırlığı

Simulsol 98'in suya karşı yoğunluğu 10 ml.lik piknometre ile 25°C'daki su banyosunda 5 deneyin ortalaması alınarak (0.1040±0.002) olarak saptanmıştır.

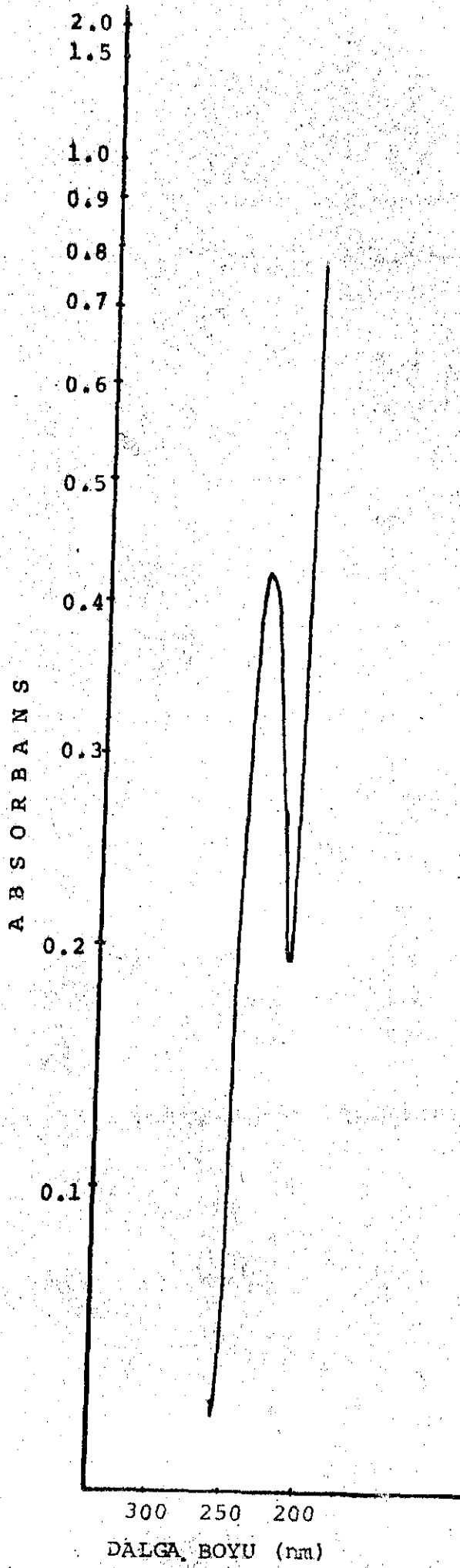
##### II.1.5.2.4. Kırılma İndisi

Simulsol 98'in % 0.0005-%0.1 (a/h) konsantrasyonları arasındaki çözeltilerinde kırılma indisi değişmemiştir. Bulunan değer 1.3359 dur.



SAMPLE		REMARKS	
ORIGIN		SCAN SPEED	
SOLVENT		DATE	
CONCENTRATION		OPERATOR	
CELL PATH		DATE	
REFERENCE		PERKIN-ELMER	
		PART No. 457-5001	
		REF. No.	

SEKIL 8: SIMULSOL 98'IN I.R. SPEKTRUMU



ŞEKİL 9: SIMULSOL 98'İN U.V. SPEKTRUMU



TABLO 1: SİMULSOL OL 50'NİN SULU ÇÖZELTİLERİNİN c.m.c. CİVARINDA 20°C'DAKİ İLETKENLİKLERİ

% Kons. $\times 10^{-4}$	İletkenlik ( $\mu$ MHOS)			$\bar{X}$
20.0	2.18x10	2.10x10	2.08x10	2.12x10
50.0	1.80x10	1.75x10	1.75x10	1.76x10
70.0	1.55x10	1.50x10	1.55x10	1.53x10
80.0	1.50x10	1.45x10	1.45x10	1.46x10
90.0	1.48x10	1.45x10	1.48x10	1.47x10
100.0	1.50x10	1.50x10	1.50x10	1.50x10
200.0	1.80x10	1.75x10	1.80x10	1.78x10
300.0	2.30x10	2.20x10	2.20x10	2.23x10
500.0	2.60x10	2.60x10	2.57x10	2.59x10

TABLO 2: SİMULSOL 98'İN c.m.c. CİVARINDAKİ SULU ÇÖZELTİLERİNİN 20°C'DAKİ İLETKENLİKLERİ

%Kons. $\times 10^{-4}$	İletkenlik ( $\mu$ MHOS)			$\bar{X}$
5.0	1.30x10	1.30x10	1.28x10	1.29x10
7.0	1.32x10	1.30x10	1.30x10	1.31x10
9.0	1.40x10	1.38x10	1.38x10	1.39x10
10.0	1.29x10	1.25x10	1.25x10	1.26x10
20.0	1.30x10	1.30x10	1.30x10	1.30x10
30.0	1.48x10	1.42x10	1.42x10	1.44x10
40.0	1.30x10	1.29x10	1.30x10	1.30x10
50.0	1.50x10	1.43x10	1.43x10	1.45x10

TABLO 3: SIMULSOL OL 50'NİN c.m.c YAKININDAKİ SULU ÇÖZELTİLERİNİN VE % 1'LİK SULU ÇÖZELTİSİNİN 20°C'DAKİ PH'LARI

% Kons. x10 <sup>-4</sup>	pH					$\bar{X}$	S	$\bar{Sx}$	V <sub>K</sub>
20.0	6.400	6.150	5.450	5.450	6.040	5.898	0.429	± 0.191	7.273
50.0	6.030	5.980	5.955	5.950	5.940	5.971	0.036	± 0.016	0.602
70.0	5.990	5.930	5.915	5.900	5.895	5.926	0.038	± 0.017	0.641
80.0	5.935	5.900	5.875	5.870	5.870	5.890	0.028	± 0.012	0.475
90.0	5.915	5.880	5.870	5.865	5.865	5.879	0.021	± 0.009	0.357
100.0	6.045	6.060	6.040	6.025	6.040	6.042	0.012	± 0.005	0.198
200.0	5.955	5.925	5.930	5.905	5.895	5.922	0.023	± 0.010	0.388
300.0	5.920	5.890	5.870	5.870	5.865	5.883	0.022	± 0.010	0.373
500.0	5.915	5.890	5.870	5.860	5.860	5.879	0.023	± 0.010	0.391
10.000	6.170	6.010	5.900	5.890	5.880	5.970	0.123	± 0.055	2.060

TABLO 4: SIMULSOL 98'İN c.m.c. YAKININDAKİ SULU ÇÖZELTİLERİNİN VE % 1 'LİK SULU ÇÖZELTİSİNİN 20°C DAKİ PH'LARI

% Kons. x10 <sup>-4</sup>	pH					$\bar{X}$	S	$\bar{Sx}$	V <sub>K</sub>
5.0	6.030	5.890	5.855	5.845	5.820	5.888	0.083	± 0.037	1.409
7.0	5.925	5.870	5.865	5.845	5.840	5.869	0.033	± 0.015	0.562
9.0	6.025	6.000	5.985	5.985	5.985	5.996	0.017	± 0.007	0.284
10.0	5.925	5.870	5.840	5.840	5.835	5.862	0.037	± 0.016	0.636
20.0	5.940	5.890	5.880	5.870	5.870	5.890	0.029	± 0.013	0.492
30.0	5.940	5.880	5.860	5.850	5.830	5.872	0.042	± 0.018	0.715
40.0	5.870	5.830	5.820	5.810	5.805	5.827	0.025	± 0.011	0.429
50.0	5.960	5.905	5.910	5.890	5.890	5.911	0.028	± 0.012	0.474
100.0	6.250	6.300	6.295	6.320	6.345	6.302	0.035	± 0.015	0.555

$\bar{X}$ : Aritmetik ortalama

S: Standart sapma

$\bar{Sx}$ : Standart hata

V<sub>K</sub>: Varyasyon katsayısı

TABLO 5: 25°C'DA SIMULSOL OL 50'NİN FARKLI % (a/a) KONSANTRASYONLARININ ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ

Madde Çözücü	Çözünürlük									
	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45	% 50
Distile Su	Ç+BB	Ç+BB	Ç+AS	Ç+AS	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S
pH 4.01 Tamponu	Ç+BB	Ç+BB	Ç+AS	Ç+AS	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S
pH 6.8 Tamponu	Ç+BB	Ç+BB	Ç+AS	Ç+AS	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S
pH 9.2 Tamponu	Ç+BB	Ç+BB	Ç+AS	Ç+AS	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S	Ç+V+S
Mısırözü Yağı	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D

Ç = Çözünür, D = Dağılır, Ç+BB = Çözünür + Berrak Beyaz, Ç+AS = Çözünür + Açık sarı,  
Ç+V+S = Çözünür + Vizkoz + sarı

TABLO 6: 25°C'DA SIMULSOL 98'İN FARKLI % (a/a) KONSANTRASYONLARININ ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ

Madde Çözücü	Çözünürlük									
	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45	% 50
Distile Su	Ç	Ç	Ç	Ç	J	J	J	J	J	J
pH 4.01 Tamponu	Ç	Ç	Ç	Ç	J	J	J	J	J	J
pH 6.8 Tamponu	Ç	Ç	Ç	Ç	J	J	J	J	J	J
pH 9.2 Tamponu	Ç	Ç	Ç	Ç	J	J	J	J	J	J
Mısırözü Yağı	Sü	Sü	Sü	Çz	Çz	Çz	Çz	Çz	Çz	Çz

Ç = Çözünür, Sü = Süspande, Çz = Çözünmez, J = Jel

#### II.1.5.2.5. İletkenliği

Simülso1 98'in iletkenliği % 0.0005-0.005 (a/h) konsantrasyonları arasındaki çözelti1erinde saptanmıştır (Tablo 2).

#### II.1.5.2.6. pH

Simülso1 98'in Tablo 4'de verilen sulu çözelti1erinin pH'sı % 0.0005-1.0 (a/h) konsantrasyon aralığında 5,9-6,3 arasında bulunmuştur.

#### II.1.5.2.7. Çözünürlük

Simülso1 98'in distile suda, borat (pH = 9), fosfat (pH = 6,8), ftalat (pH = 4,01) tamponlarında ve mısırözü yağındaki % 5-50 konsantrasyondaki çözelti1eri sıkı kapalı eşit hacimli cam tüpler içinde, 25°C'da 125 vuruş/dakikada 24 saat çalkalanmıştır. Çözünürlük tüpteki çözelti1erinin bulanıklık ve kıvamına göre saptanmıştır (Tablo 6).

#### II.1.5.2.8. Yüzey Gerilim :

Simülso1 98'in yüzey gerilimi II.1.5.1.8.deki yöntemle bulunmuştur.

## II.2. Farmasötik Emülsiyonların Hazırlanmasında Kullanılanlar

### II.2.1. Aletler

El homojenizatörü - Ormerod, Tip URF 1

Mikroskop - Nikon, Tip 104

Laboratuvar santrifüjü - Hettich, EBA III

Ultrasantrifüj - Beckman, Model 350

Termostatlı su banyosu - Edmund Bühler, Tip th 7

### II.2.2. Maddeler

Undesilenik asit

Mısırözü Yağı

Simulsol OL 50

Simulsol 98

Distile Su

Özellikleri II.1.2. de açıklanmıştır.

Ayçiçek Yağı - Kristal - Türkiye

Soya Yağı - Ülfet - TS 886 - Türkiye

Simulsol EL - Seppic - France

Simulsol ELL - Seppic - France

Simulsol P<sub>2</sub> - Seppic - France

Simulsol P<sub>4</sub> - Seppic - France

Simulsol 78 - Seppic - France

Simulsol 92 - Seppic - France

Simulsol 96 - Seppic - France

### II.2.3. Ön Formülasyonların Hazırlanışı

Taşıyıcı emülsiyonun seçilebilmesi amacıyla çeşitli yağlar ve emülgatörler kullanılarak, etken madde katılmaksızın, emülsiyonlar hazırlanmıştır. Kullanılan yağlar ayçiçek, soya ve mısırözü yağlarıdır. Emülgatörler ise simulsol OL 50, simulsol EL, simulsol ELL, simulsol P<sub>2</sub>, simulsol P<sub>4</sub>, simulsol 78, simulsol 96, simulsol 92 ve simulsol 98 olup, tek tek veya ikili karışımları halinde denenmişlerdir. Emülgatörler % 1, % 2.5 ve % 5 olmak üzere seçilen üç konsantrasyonda ve aşağıdaki formüllere göre emülsiyon hazırlamada kullanılmışlardır.

1) Emülgatör	% 1	2) Emülgatör	% 2,5	3) Emülgatör	% 5
Yağ	% 24	Yağ	% 22,5	Yağ	% 20
Su	% 75	Su	% 75	Su	% 75

Ön formülasyonların iki aylık bekletilmeleri sonucunda ayrılmalarına makroskobik olarak bakılmış, en iyi olanları seçilmiştir. Sonuçta yağ olarak mısırözü yağı, emülgatör olarak ise simulsol 98, simulsol OL 50 ve ikisinin karışımlarının kullanılması kararlaştırılmıştır. Seçilen yağ doğal antioksidan taşıdığından, herhangi bir antioksidan katımı yapılmamıştır. Vida kapaklı, renkli şişelerde parafilmle iyice kaplandıktan sonra, buzdolabında 5°C'da saklanmıştır.

Emülgatör seçiminde gerek başka maddelerle karışma ve formüle edilebilme özellikleri (32), gerekse başka yüzey aktiflere oranla düşük toksisite gösterdiklerinin söylenmesi (103) açısından, noniyonik emülgatörlerden hareketle çalışmaya başlanmıştır. Ancak,

polioksietilen (10) oleyil eter (simulsol 96) ve polioksietilen (2) oleyil eter (simulsol 92) ile görünüşte iyi sonuçlar alınmasına karşın, iritasyon yaptıklarına ilişkin az da olsa bulgular olması nedeniyle kullanılmamışlardır (122,123).

#### II.2.4. Faz Diyagramlarının Hazırlanması

Her köşesinde bir bileşenin % 100 bulunduğu düşünülen bir üçgenin kenarları 10 eşit parçaya ayrıldıktan sonra, kenarlara paralel çizgilerle küçük üçgenlere ayrılmıştır. Üçgen üzerinde elde edilen kesişme noktalarından istenilen bileşimler hesaplandıktan sonra hazırlanmıştır. Çalışılan bileşimlerin davranışı incelendikten sonra, üçgen üzerinde işaretlenerek elde edilen fazların veya faz karışımlarının sınırları çizilmiştir (124-126).

Diyagramdaki yerine göre yağ, emülgatör ve su birbirleriyle II.2.5.de anlatılan yöntemle göre karıştırıldıktan sonra 20<sup>o</sup> ve 37<sup>o</sup>C'daki su banyosunda dengeye ulaşana değin bekletilmişlerdir (90,124). 12 saat ve bir aylık bekletmelerden sonra makroskobik ve mikroskobik incelemeler sonucunda emülsiyon bölgesindeki ayrılma yüksekliklerinin dışında önemli bir fark gözlenmediği için, bölgelerin ayrırımı 12 saat sonraki bulgulara göre yapılmıştır.

#### II.2.5. Emülsiyonların Hazırlanışı

Maddeler seçildikten sonra üçgen faz diyagramları çizilerek, her üçgende saptanan 36 noktadaki bileşime göre yirmişer gram emülsiyon hazırlanmıştır. Undesilenik asit her formüle % 5 oranında katılmıştır.

Emülgatörler tek tek veya karışımları halinde suda çözüldürülüp, undesilenik asit de mısırözü yağında çözüldürüldükten sonra, yağ fazı kayıplar gözönüne alınarak su fazı üzerine eklenmiştir. Undesilenik asit % 0.001 oranında bile suda çözüldürülemediğinden, yağ fazında ise hemen çözüldüğünden, bu faza eklenmiştir. Ellişer mililitrelik beherler içersinde cam bagetlerle onar dakikalık karıştırmayı, dörder kez el homojenizatöründen geçirme izlemiştir (101,127). Ancak simulsol 98 ve simulsol 98 + simulsol OL 50 karışımlarıyla hazırlanan örneklerden birkaç tanesi pat kıvamında olmaları nedeniyle homojenizatörden geçirilememiştir. Hazırlanan emülsiyonlar beşer ml.lik vida kapaklı ikişer adet cam şişeye doldurulduktan sonra, istenen sıcaklıktaki ( $20^{\circ}\text{C}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ ) su banyosuna konulmuştur.

Faz ayrılması için bekletilen örneklerde faz ayrılmasının kendiliğinden olmadığı zamanlarda santrifüj kullanılır (128). Burada yalnız simulsol OL 50 ile hazırlanan örnekler laboratuvar santrifüjü (5.000 dev/dakikada 1 saat) ve ultrasantrifüj (25.000 r.p.m.de 1 saat) kullanılarak fazların ayrılması için denenmiş, ancak santrifüjlemenin fazların seçiminde pek bir katkısı görülmediğinden, diğer örneklerde kullanılmamıştır. Faz diyagramlarına dayanılarak, anizotropik sıvı kristalin fazlar ve isotropik yağlı fazlar elde edilmiştir. Hazırlanan formüllerin içerdiği sıvı kristalin fazlar polarizan mikroskop altında incelenip, yapıları saptanmış ve fotoğrafları çekilmiştir.

Optik çalışmalarda incelenecek örnekten bir damla bir mikroskop lamı üzerine konulup, bir lamelle örtüldükten sonra mikroskop tablasına konularak çapraz polarizleyici (cross-polarizer) altında incelenir. Anizotropik lamellar ve hegzagonal fazlar karakteristik yapılarına bakılarak kolaylıkla ayırdedilebilirler.



### II.3. Mikrobiyolojik Deneylerde Kullanılan Yöntemler

#### II.3.1. Aletler

Öze : Dış çapı 0,6 cm, iç çapı 0,5 cm halka öze. Mantar parçalarının kesilmesi ve aktarılmasında kullanıldı.

Vortex karıştırıcı : (Vortex Genie, Model k-550-GE

Scientific Industries Inc. U.S.A.).

En düşük hızda, yöntemde gereken sürelerde kullanıldı.

Mikrobiyolojik etüv - Precision Thelco, Model - 4

26°C'ye ayarlanarak kullanıldı.

Cam kaplar ve pipetler : Petri kutuları

Steril tüpler

10 ml.lik pipetler

#### II.3.2. Maddeler ve Gereçler

II.1.2. de kullanılan maddelerin dışında aşağıdaki maddeler de kullanılmıştır.

Sabourraud dextrose broth - Mikoloji bilim dalınca hazırlandı.

Sabourraud dextrose agar - Mikoloji bilim dalınca hazırlandı.

Tricofiton Rubrum - Mikoloji bilim dalı kültür koleksiyonundan sağlandı.

Aseton - Merck - Ger.

Distile su - II.1.2. de anlatılmıştır.

#### II.3.3. Undesilenik Asidi Optimum Serbest Bırakan Bölgelerin Mikrobiyolojik Yöntemle Bulunması

Deney yöntemi Patel ve arkadaşlarının kullandıkları yöntemin biraz değiştirilmiş bir uygulamasıdır (4). Çalışmada, Trikofiton Rubrum kültürü ile inoküle edilmiş Sabourraud dekstroz agar

içeren petri kutuları kullanılmıştır. İnoküle edilmiş plaklar 20<sup>o</sup>-26<sup>o</sup>C'da oda sıcaklığında ve bu sıcaklık sağlanamadığında 26<sup>o</sup>C'da mikrobiyolojik etüvde 15 gün - 1 ay kadar bekletilmiştir.

Antifungal etkinlikleri bakımından denenen örnekler üçgen faz diyagramları üzerinde seçilen bölgelerden alınmıştır. Simulsol 98 ve simulsol 98 + simulsol OL 50 ile hazırlanan diyagramdan dörder, simulsol OL 50 ile hazırlanan diyagramdan ise üç bölge seçilerek denenmiştir. Hazırlandıktan sonra (37<sup>o</sup>C  $\pm$  1<sup>o</sup>C'daki su banyosunda) bir gece ve iki ay bekletilmiş örnekler üzerinde çalışılmış ve karşılaştırılmıştır.

Petri kapları içersinde üretilmiş T.Rubrum'dan, yakılarak sterilize edilmiş halka öze ile parçalar kesilmiştir. Her bir parça vakit geçirilmeden içersinde % 5 konsantrasyonda undesilenik asit içeren beş mililitre deney örneği bulunduran bir tüpe aktarılmıştır. Deney tübü iki dakika vorteks çalkalayıcıda çalkalandıktan sonra, mantar parçacığı halka öze ile on mililitre steril sabourraud dekstroz besi yeri içeren bir tübe aktarılmıştır. Tüp, çözünen veya karışabilen herhangi bir gereçten temizleme amacıyla, vorteks çalkalayıcıda en düşük hızda üç dakika çalkalanmıştır. Parçacık daha sonra içersinde 10 ml. % 30 (a/h) sulu aseton bulunan bir tübe alınarak, kalabilecek undesilenik asit artıklarından temizlenmek üzere beş dakika, buradan da on mililitre sabourraud dekstroz besi yeri içeren bir tübe aktarılıp, aseton artıklarından temizlenmek üzere iki dakika bekletilmiştir. Buradan alınan parçacık yatık sabourraud dekstroz agar bulunan bir tübe ekilmiştir. İncelenen her sistem için on deney yapılmış olup, kullanılan her bölge için de antifungal madde içermeyen sistemlerle kontrol çalışmaları yapılmıştır.

### III- BULGULAR

Bu araştırmada elde edilen bulgular üç ayrı grup altında incelenecektir. Birinci bölümde; iki ayrı emülgatörün sulu ve tamponlu çözeltilerinin kritik misel konsantrasyonları ve kritik misel konsantrasyonuna ısının etkisi araştırılmıştır.

İkinci bölümde undesilenik asit içeren sistemlerin faz dengesi diyagramları hazırlanarak oluşan farklı bölgeler ayrılmıştır.

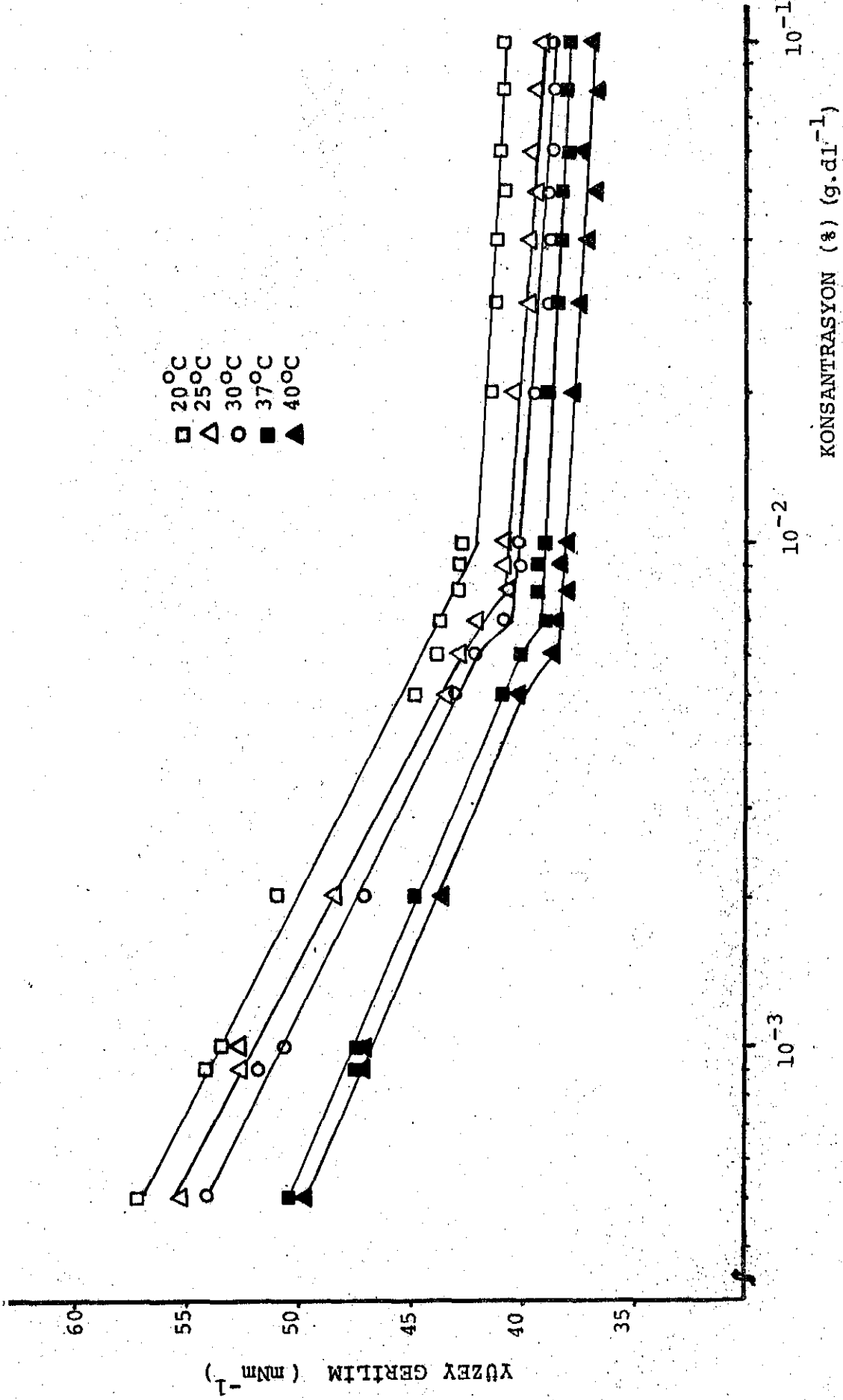
Üçüncü bölümde ise, seçilen farklı bölgelerden undesilenik asidin bırakılması mikrobiyolojik yöntemle saptanmıştır.

#### III.1. Kritik Misel Konsantrasyonları

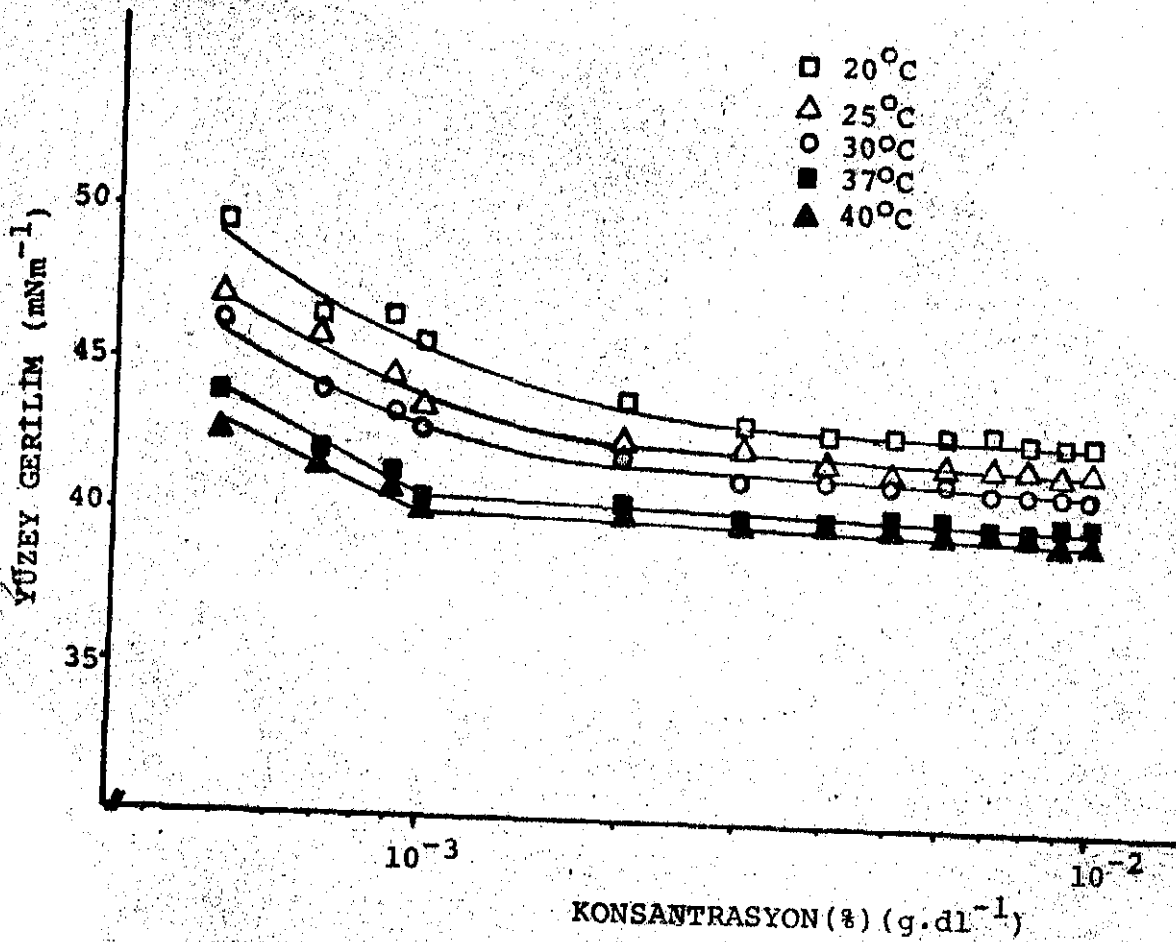
Özellikleri II.1.5'de anlatılan simulsol OL 50 ve simulsol 98'in kritik misel konsantrasyonları (c.m.c) yüzey gerilimleri ölçülerek saptanmıştır. Yüzey gerilimin konsantrasyonun logaritmasına karşı çizilen grafiklerinde belli bir konsantrasyon aralığına kadar doğrusal bir ilişki elde edilmiş, bu konsantrasyonun üzerinde ise yüzey gerilim hemen hemen sabit kalmıştır. Eğrinin iki doğrusal kısmının kesiştiği konsantrasyon kritik misel konsantrasyonu (c.m.c.) olarak alınmıştır.

##### III.1.1. Kritik Misel Konsantrasyonuna Sıcaklığın Etkisi

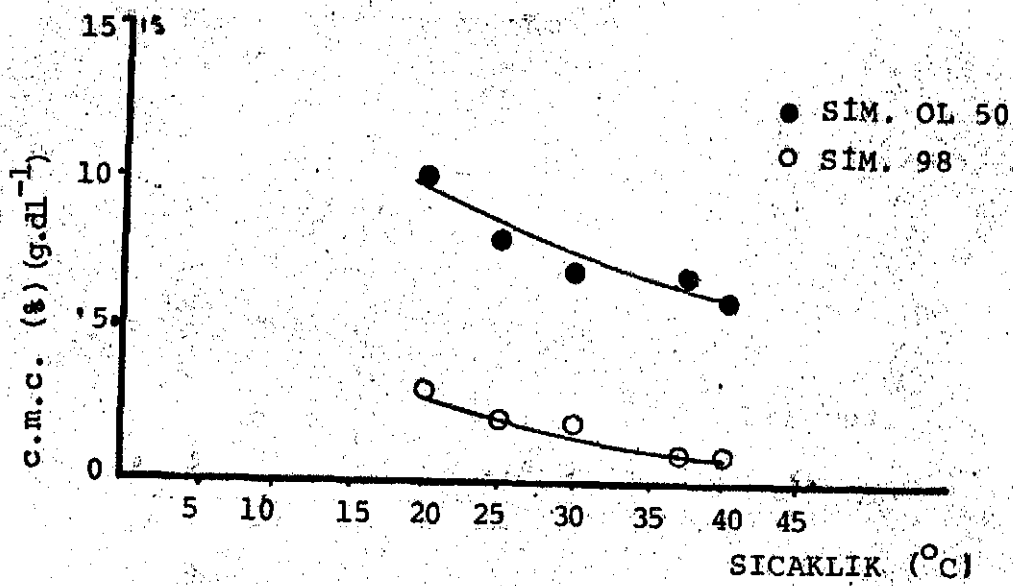
Her iki emülgatörün sudaki çözeltilerinin yüzey gerilimleri 20,25,30,37 ve 40°C'larda ölçülüp, konsantrasyonun logaritmasına karşı grafiklenmiştir (Şekil 10,11). Şekillerden de görüldüğü gibi, sıcaklık artışına bağlı olarak c.m.c. larında sıralı bir azalma gözlenmiştir. Şekil 12, her iki emülgatörün



ŞEKİL 10 : SIMULSOL OL 50'NİN SULU ÇÖZELTİLERİNİN DEĞİŞİK SICAKLIKTAKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



ŞEKİL 11: SIMULSOL 98'İN SULU ÇÖZELTİLERİNİN DEĞİŞİK SICAKLIKTAKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



ŞEKİL 12: SIMULSOL OL 50 VE SIMULSOL 98'İN SULU ÇÖZELTİLERİNİN c.m.c.U. ÜZERİNDE SICAKLIĞIN ETKİSİ

sıcaklık artışına bağlı olarak c.m.c. l rind ki azalmayı göstermektedir.

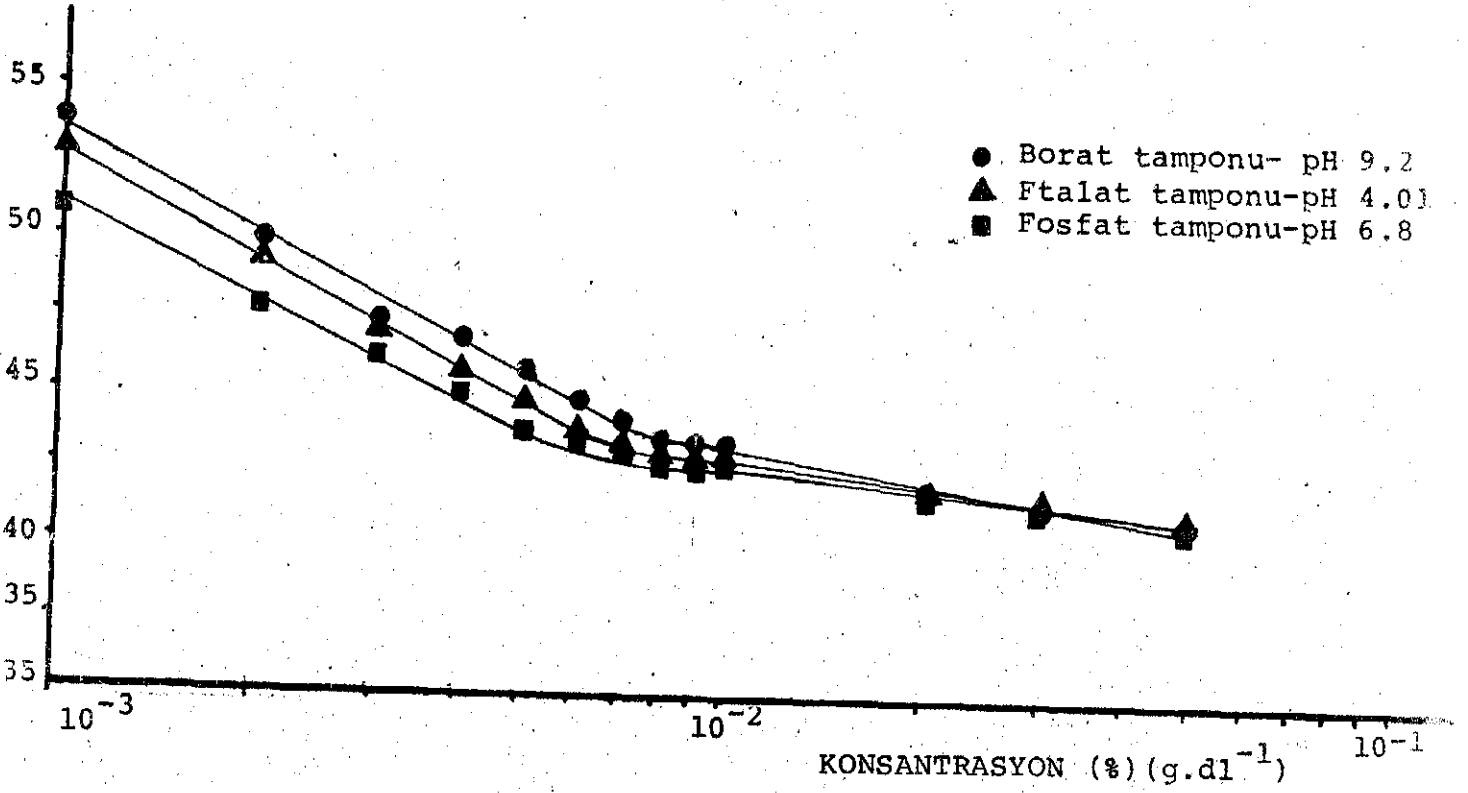
Ftalat (pH=4.01), fosfat (pH=6.8) ve borat (pH=9.2) tamponlarındaki  zeltilerinin yüzey gerilimleri ise 20  ve 37 C'lerde  l l p, konsantrasyonun logaritmasına kar  grafiklenmiŐtir (Şekil 13,14,15,16).

Simulsol OL 50'nin sulu  zeltilerinin 20 C ve 37 C'daki c.m.c.'leri karşılaştırıldığında, sıcaklığın artışı ile c.m.c.'lerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (Tablo 7). c.m.c.'nunun sıcaklığa bağımlı olarak düşüş simulsol 98 için de geçerlidir (Tablo 8).

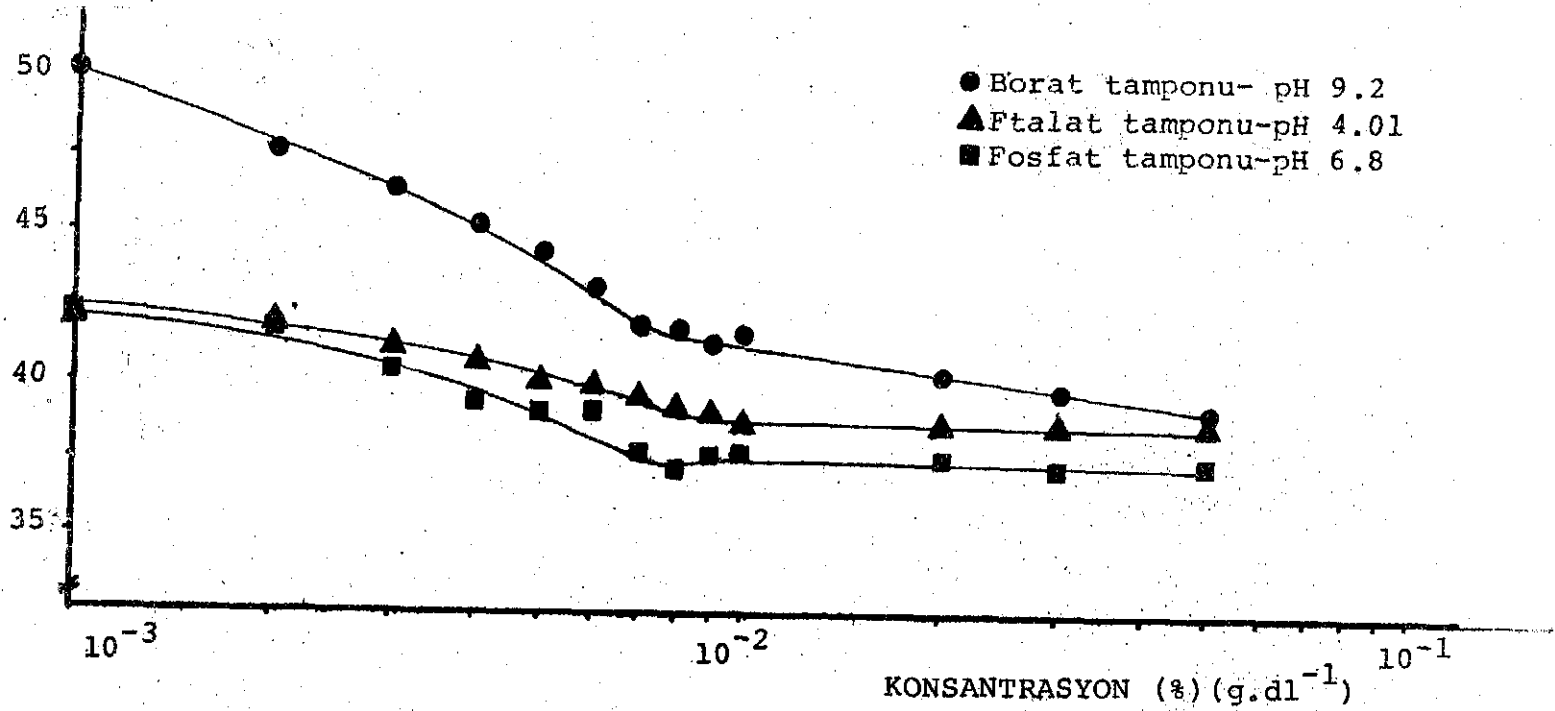
Simulsol OL 50 ve simulsol 98'in tamponlu  zeltilerinin 20 C ve 37 C'lardaki c.m.c.'leri sıcaklığın artışı ile Tablo 7 ve Tablo 8'den görüldüğü üzere bir düşüş göstermektedir. Her iki emülgatörün sulu ve tamponlu  zeltilerinin c.m.c.'lerinde sıcaklık artışı ile belirgin bir düşüş tablolardan açıkca görüldüğü için, istatistiksel önem kontrolu gerektirmemiŐtir.

### III.1.2. Kritik Misel Konsantrasyonuna Tamponların Etkisi

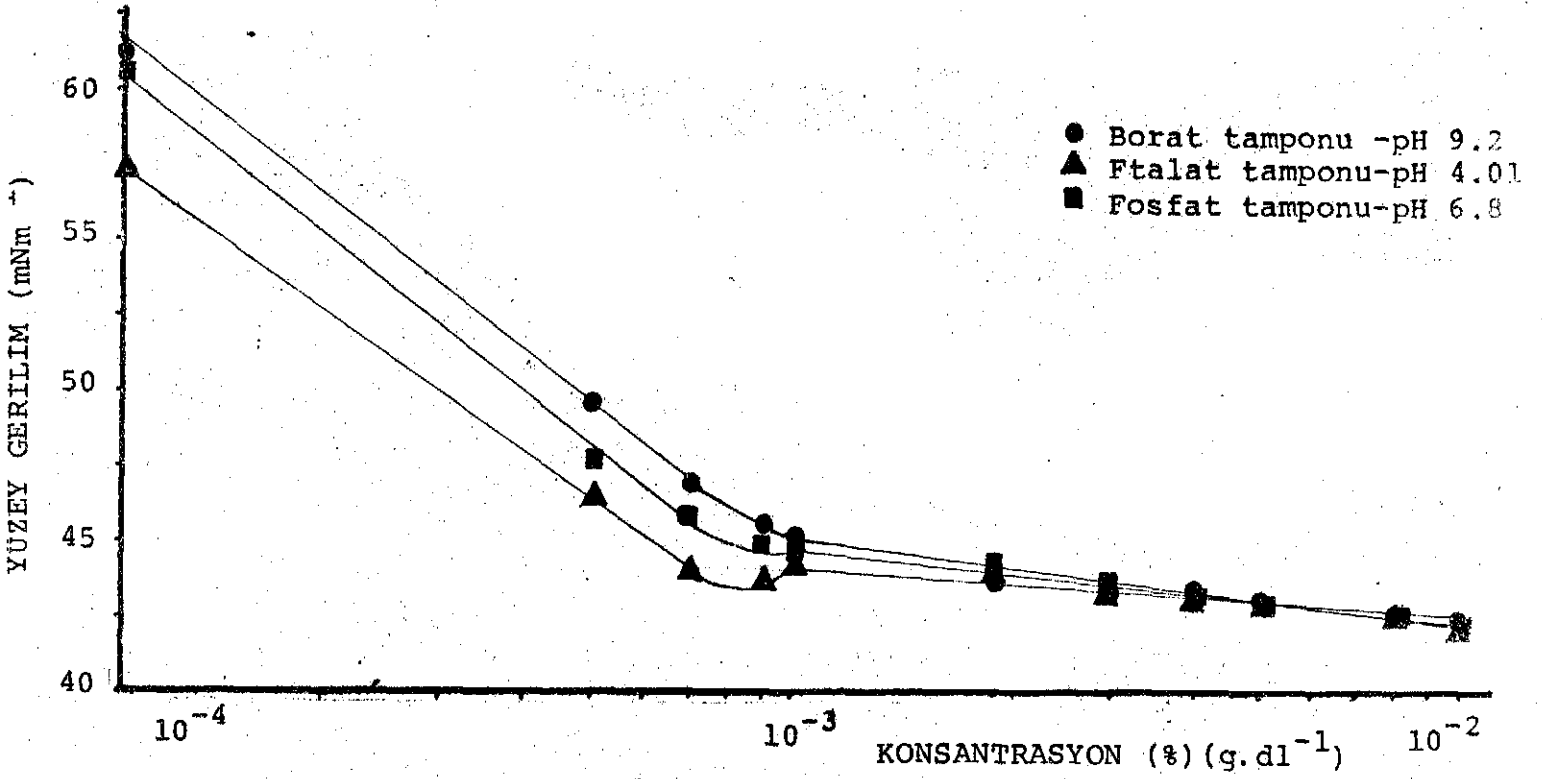
Simulsol OL 50'nin sulu  zeltisinin c.m.c.'nu ile ftalat, fosfat ve borat tamponlarındaki  zeltilerinin c.m.c.'leri 37 C'da farklılık göstermemiştir (Tablo 9). Aynı konsantrasyonlardaki yüzey gerilim ölümleri, 37 C'daki sulu ve tamponlu  zeltilerinde karşılaştırıldığında su ve ftalat tamponu arasında önemsiz, su-fosfat su-borat, fosfat-ftalat, ftalat-borat ve fosfat-borat tamponları arasında ise önemli farklılık olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur.



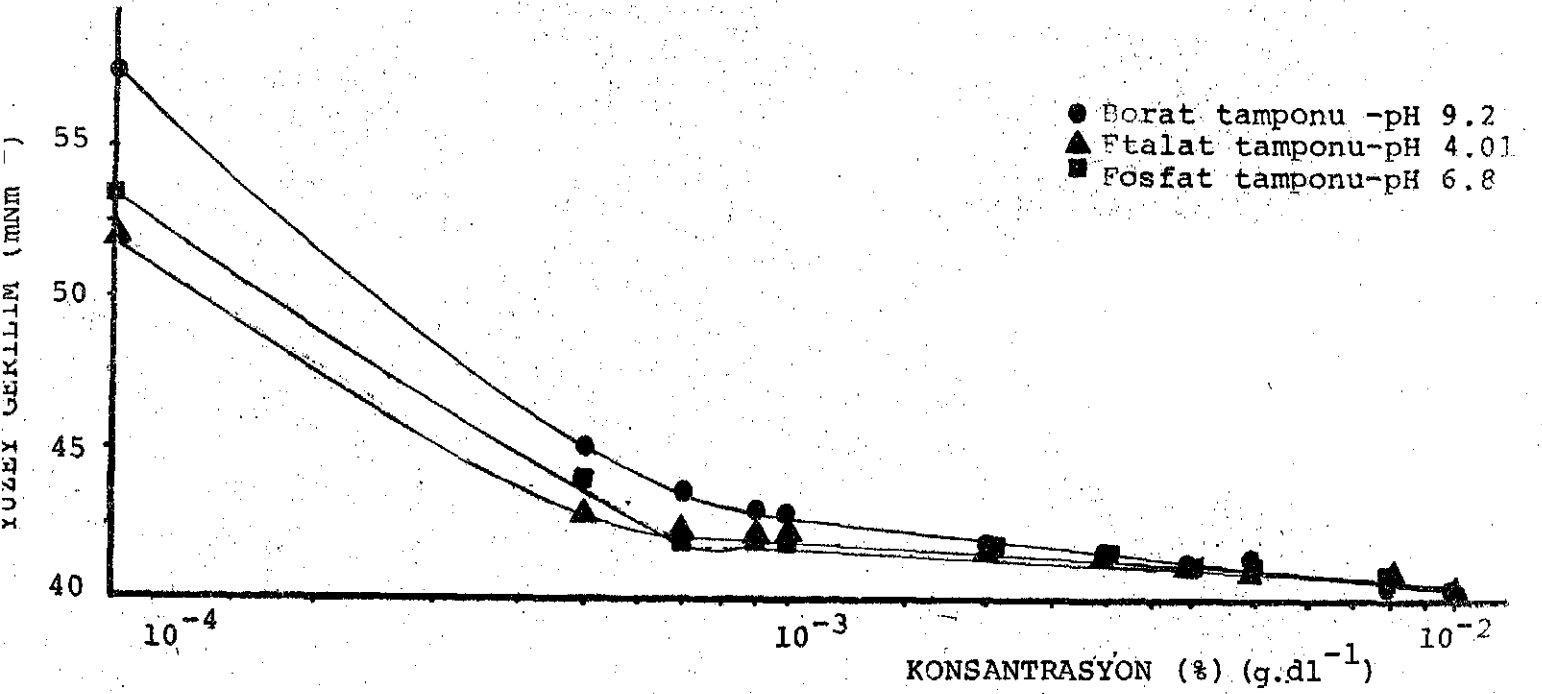
ŞEKİL 13: SİMULSOL OL 50'NİN 20°C'DA 0.05 M TAMPON ÇÖZELTİLER İÇERSİNDEKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



ŞEKİL 14: SİMULSOL OL 50'NİN 37°C'DA 0.05 M TAMPON ÇÖZELTİLER İÇERSİNDEKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



ŞEKİL 15: SIMULSOL 98'İN 20°C'DA TAMPON ÇÖZELTİLER İÇERSİNDEKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



ŞEKİL 16: SIMULSOL 98'İN 37°C'DA TAMPON ÇÖZELTİLER İÇERSİNDEKİ YÜZEY GERİLİMLERİ



TABLO 7: SIMULSOL OL 50'NİN SU VE TAMPONLARDA, 20°C ve 37°C'DA FARKLI KONSANTRASYONLARDAKİ ÇÖZELTİLERİNİN YÜZEY GERİLİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ( $\bar{X} \pm Sx$ ) (n = 6)

Kons. $\times 10^{-4}$	D. Su		Ftalat Tamp.		Fosfat Tamp.		Borat Tamp.	
	37°C		37°C		37°C		37°C	
	20°C	37°C	20°C	37°C	20°C	37°C	20°C	37°C
10.00	53.52 $\pm$ 0.260	47.40 $\pm$ 0.233	52.87 $\pm$ 0.285	41.70 $\pm$ 0.458	50.85 $\pm$ 0.337	42.07 $\pm$ 0.418	53.82 $\pm$ 0.315	50.45 $\pm$ 0.288
20.00	51.00 $\pm$ 0.288	44.87 $\pm$ 0.350	49.45 $\pm$ 0.472	41.92 $\pm$ 0.566	47.68 $\pm$ 0.302	41.83 $\pm$ 0.488	49.97 $\pm$ 0.356	47.67 $\pm$ 0.297
50.00	44.95 $\pm$ 0.505	41.02 $\pm$ 0.274	44.83 $\pm$ 0.437	40.17 $\pm$ 0.422	44.15 $\pm$ 0.538	39.28 $\pm$ 0.263	45.80 $\pm$ 0.636	44.45 $\pm$ 0.227
60.00	43.92 $\pm$ 0.567	40.28 $\pm$ 0.188	44.93 $\pm$ 0.410	39.98 $\pm$ 0.431	43.63 $\pm$ 0.523	39.33 $\pm$ 0.264	44.85 $\pm$ 0.456	43.22 $\pm$ 0.312
70.00	43.80 $\pm$ 0.415	39.12 $\pm$ 0.293	43.55 $\pm$ 0.444	35.88 $\pm$ 0.483	43.20 $\pm$ 0.487	37.60 $\pm$ 0.308	44.38 $\pm$ 0.361	41.92 $\pm$ 0.354
80.00	42.98 $\pm$ 0.442	39.45 $\pm$ 0.236	43.43 $\pm$ 0.319	39.22 $\pm$ 0.486	42.78 $\pm$ 0.566	37.27 $\pm$ 0.339	43.62 $\pm$ 0.300	41.90 $\pm$ 0.353
90.00	43.03 $\pm$ 0.261	39.47 $\pm$ 0.300	43.18 $\pm$ 0.353	39.18 $\pm$ 0.467	42.67 $\pm$ 0.508	37.67 $\pm$ 0.344	43.58 $\pm$ 0.237	41.38 $\pm$ 0.337
100.00	42.72 $\pm$ 0.270	39.07 $\pm$ 0.210	42.95 $\pm$ 0.306	38.85 $\pm$ 0.352	42.85 $\pm$ 0.494	37.65 $\pm$ 0.292	43.67 $\pm$ 0.377	41.68 $\pm$ 0.298
200.00	41.63 $\pm$ 0.266	39.07 $\pm$ 0.231	42.33 $\pm$ 0.358	38.78 $\pm$ 0.360	42.08 $\pm$ 0.288	37.62 $\pm$ 0.258	42.10 $\pm$ 0.358	40.38 $\pm$ 0.208
300.00	41.4 $\pm$ 0.169	38.63 $\pm$ 0.197	41.97 $\pm$ 0.299	38.75 $\pm$ 0.430	41.77 $\pm$ 0.297	37.37 $\pm$ 0.251	41.58 $\pm$ 0.190	39.83 $\pm$ 0.201
500.00	40.98 $\pm$ 0.245	38.43 $\pm$ 0.142	41.15 $\pm$ 0.337	38.76 $\pm$ 0.321	41.38 $\pm$ 0.238	37.55 $\pm$ 0.207	41.27 $\pm$ 0.256	39.33 $\pm$ 0.197

$\bar{X}$  : Aritmetik Ortalama

$Sx$  : Standart hata

Kons. : (g.dl<sup>-1</sup>)

TABLO 8: SİMULSOL 98'İN SU VE TAMPONLARDA, 20°C ve 37°C'DA FARKLI KONSANTRASYONLARDAKİ ÇÖZELTİLERİNİN YÜZEY GERİLİMLERİNİN ( $\bar{X} \pm \bar{Sx}$ ) (n = 6) KARŞILAŞTIRILMASI

Kons. $\times 10^{-4}$	D.Su		Ftalat Tamp.		Fosfat Tamp.		Borat Tamp.	
	20°C	37°C	20°C	37°C	20°C	37°C	20°C	37°C
1.0	65.68 $\pm$ 0.310	53.95 $\pm$ 0.266	57.32 $\pm$ 0.144	51.98 $\pm$ 0.124	60.58 $\pm$ 0.081	53.40 $\pm$ 0.256	61.20 $\pm$ 0.161	57.57 $\pm$ 0.055
5.0	49.63 $\pm$ 0.164	44.13 $\pm$ 0.365	46.57 $\pm$ 0.304	42.82 $\pm$ 0.172	47.75 $\pm$ 0.309	43.90 $\pm$ 0.141	49.62 $\pm$ 0.300	45.08 $\pm$ 0.124
7.0	46.63 $\pm$ 0.211	42.10 $\pm$ 0.187	44.08 $\pm$ 0.299	42.20 $\pm$ 0.089	45.82 $\pm$ 0.227	41.90 $\pm$ 0.063	47.02 $\pm$ 0.166	43.60 $\pm$ 0.063
9.0	46.63 $\pm$ 0.201	41.50 $\pm$ 0.229	43.83 $\pm$ 0.221	42.27 $\pm$ 0.071	44.87 $\pm$ 0.130	41.90 $\pm$ 0.106	45.67 $\pm$ 0.158	42.93 $\pm$ 0.033
10.0	45.67 $\pm$ 0.125	40.68 $\pm$ 0.144	44.27 $\pm$ 0.138	42.30 $\pm$ 0.093	44.73 $\pm$ 0.160	42.08 $\pm$ 0.074	45.23 $\pm$ 0.071	42.88 $\pm$ 0.083
20.0	43.87 $\pm$ 0.061	40.67 $\pm$ 0.088	44.02 $\pm$ 0.186	41.75 $\pm$ 0.095	44.52 $\pm$ 0.168	41.70 $\pm$ 0.081	43.70 $\pm$ 0.169	41.82 $\pm$ 0.060
30.0	43.37 $\pm$ 0.088	40.18 $\pm$ 0.193	43.65 $\pm$ 0.145	41.75 $\pm$ 0.061	43.47 $\pm$ 0.172	41.52 $\pm$ 0.107	43.62 $\pm$ 0.124	41.55 $\pm$ 0.034
40.0	43.07 $\pm$ 0.061	40.23 $\pm$ 0.192	43.23 $\pm$ 0.152	41.45 $\pm$ 0.056	43.15 $\pm$ 0.239	41.20 $\pm$ 0.146	43.60 $\pm$ 0.115	41.20 $\pm$ 0.068
50.0	43.18 $\pm$ 0.101	40.32 $\pm$ 0.149	43.10 $\pm$ 0.189	40.98 $\pm$ 0.016	43.03 $\pm$ 0.166	41.55 $\pm$ 0.123	43.42 $\pm$ 0.186	40.67 $\pm$ 0.125
80.0	43.07 $\pm$ 0.114	40.07 $\pm$ 0.111	42.80 $\pm$ 0.182	40.75 $\pm$ 0.034	42.85 $\pm$ 0.160	40.80 $\pm$ 0.077	42.97 $\pm$ 0.202	40.48 $\pm$ 0.079
100.0	42.97 $\pm$ 0.149	40.12 $\pm$ 0.137	42.45 $\pm$ 0.102	40.58 $\pm$ 0.016	42.83 $\pm$ 0.128	40.58 $\pm$ 0.119	42.78 $\pm$ 0.124	40.45 $\pm$ 0.034

Kons. : (g.dl<sup>-1</sup>)

(Ek Tablo 1).  $20^{\circ}\text{C}$ 'da ise suya karşı fark açık olduğundan (Tablo 10), karşılaştırmalar yalnız tamponlar arasında yapılmış ve önemsiz bulunmuştur (Ek Tablo 2).

Simulsol 98'in sulu çözeltisinin c.m.c.'nu ile, tamponlu çözeltilerinin c.m.c.'nu  $20^{\circ}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'larda farklılık göstermiştir (Tablo 9,10). Sulu çözeltilerinin kritik misel konsantrasyonu sırasıyla  $30.0 \times 10^{-4}$ ,  $10.0 \times 10^{-4}$  iken, tamponlu çözeltilerinin ki sırasıyla  $8.0 \times 10^{-4}$  -  $9.0 \times 10^{-4}$  ile  $7.0 \times 10^{-4}$  -  $8.0 \times 10^{-4}$  arasında değişmektedir.  $37^{\circ}\text{C}$ 'da ftalat ve fosfat tamponları içersinde c.m.c.  $7.0 \times 10^{-4}$ 'dür. Bu noktadaki yüzey gerilimler arası fark önemlidir (Ek Tablo 3).  $20^{\circ}\text{C}$ 'da ise fosfat ve borat tamponları içersinde c.m.c.  $9.0 \times 10^{-4}$ 'dür. Bu noktadaki yüzey gerilimler arası fark önemlidir (Ek Tablo 4).

Her iki emülgatörün sulu ve tamponlu çözeltilerinin c.m.c. ları karşılaştırıldığında hem  $20^{\circ}\text{C}$ 'da, hem  $37^{\circ}\text{C}$ 'da aralarında yaklaşık 10 katı kadar (simulsol OL 50'nin kiler büyük) bir fark bulunmaktadır (Tablo 9,10,11).

### III.2. Faz Dengesi Diyagramları

Emülsiyonların ayrıntılı olarak incelenebilmesi için, yağ, su ve emülgatörden oluşan üç bileşenin farklı oranlarda bulunmasıyla ortaya çıkacak sistemlerin ayırdedilebilmesi ve istenen sonucu en iyi verebilecek bileşimi kesin olarak göstermesi açısından faz dengesi diyagramlarından yararlanılmıştır.

TABLO 9: SİMULSOL OL 50 VE SİMULSOL 98'İN 37°C'DA, SU VE TAMPONLARDA FARKLI KONSANTRASYONLARDAKİ ÇÖZELTİLERİNİN YÜZEY GERİLİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ ) (n = 6)

Kons. $\times 10^{-4}$	D. Su		Ftalat Tamp.		Fosfat Tamp.		Borat Tamp.	
	Sim.OL 50	Sim.98	Sim.OL 50	Sim. 98	Sim.OL 50	Sim.98	Sim.OL 50	Sim.98
1.0		53.95 $\pm$ 0.266		51.98 $\pm$ 0.124		53.40 $\pm$ 0.256		57.57 $\pm$ 0.055
5.0	50.58 $\pm$ 0.555	44.13 $\pm$ 0.365		42.82 $\pm$ 0.172		43.90 $\pm$ 0.141		45.08 $\pm$ 0.124
7.0		42.10 $\pm$ 0.187		42.20 $\pm$ 0.089		41.90 $\pm$ 0.063		43.60 $\pm$ 0.063
9.0	47.55 $\pm$ 0.575	41.50 $\pm$ 0.229		42.27 $\pm$ 0.071		41.90 $\pm$ 0.106		42.93 $\pm$ 0.033
10.00	47.40 $\pm$ 0.233	40.68 $\pm$ 0.144	41.70 $\pm$ 0.458	42.30 $\pm$ 0.093	42.07 $\pm$ 0.418	42.08 $\pm$ 0.074	50.45 $\pm$ 0.288	42.88 $\pm$ 0.083
20.00	44.87 $\pm$ 0.350	40.67 $\pm$ 0.088	41.92 $\pm$ 0.566	41.75 $\pm$ 0.095	41.83 $\pm$ 0.488	41.70 $\pm$ 0.081	47.67 $\pm$ 0.297	41.82 $\pm$ 0.060
50.00	41.02 $\pm$ 0.274	40.32 $\pm$ 0.149	40.17 $\pm$ 0.422	40.98 $\pm$ 0.016	39.28 $\pm$ 0.263	41.55 $\pm$ 0.123	44.45 $\pm$ 0.227	40.67 $\pm$ 0.125
60.00	40.28 $\pm$ 0.188	40.45 $\pm$ 0.092	39.98 $\pm$ 0.431		39.33 $\pm$ 0.264		43.22 $\pm$ 0.312	
70.00	39.12 $\pm$ 0.293	39.90 $\pm$ 0.106	39.88 $\pm$ 0.483		37.60 $\pm$ 0.308		41.92 $\pm$ 0.354	
80.00	39.45 $\pm$ 0.236	40.07 $\pm$ 0.111	39.22 $\pm$ 0.486	40.75 $\pm$ 0.034	37.27 $\pm$ 0.339	40.80 $\pm$ 0.077	41.90 $\pm$ 0.353	40.48 $\pm$ 0.079
90.00	39.47 $\pm$ 0.300	40.37 $\pm$ 0.049	39.18 $\pm$ 0.467		37.67 $\pm$ 0.344		41.38 $\pm$ 0.337	
100.00	39.07 $\pm$ 0.210	40.12 $\pm$ 0.137	38.85 $\pm$ 0.352	40.58 $\pm$ 0.016	37.65 $\pm$ 0.292	40.58 $\pm$ 0.119	41.68 $\pm$ 0.298	40.45 $\pm$ 0.034
200.00	39.07 $\pm$ 0.231		38.78 $\pm$ 0.360		37.62 $\pm$ 0.258		40.38 $\pm$ 0.208	
300.00	38.63 $\pm$ 0.197		38.75 $\pm$ 0.340		37.37 $\pm$ 0.251		39.83 $\pm$ 0.201	
500.00	38.43 $\pm$ 0.142		38.76 $\pm$ 0.321		37.55 $\pm$ 0.207		39.33 $\pm$ 0.197	

Kons. : (g.dl<sup>-1</sup>)

TABLO 10: SİMULSOL OL 50 ve SİMULSOL 98'İN 20°C'DA, SU VE TAMPONLARDAKİ FARKLI KONSANTRASYONLARDAKİ ÇÖZELTİLERİNİN YÜZEY GERİLİMLERİNİN ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ ) (n=6) KARŞILAŞTIRILMASI

Kons. $\times 10^{-4}$	D. Su		Ftalat Tamp.		Fosfat Tamp.		Borat Tamp.	
	Sim.OL 50	Sim. 98	Sim. OL 50	Sim. 98	Sim. OL 50	Sim. 98	Sim. OL 50	Sim. 98
1.0		65.68 $\pm$ 0.310		57.32 $\pm$ 0.144		60.58 $\pm$ 0.881		62.20 $\pm$ 0.161
5.0	57.32 $\pm$ 0.352	49.63 $\pm$ 0.164		46.57 $\pm$ 0.304		47.75 $\pm$ 0.309		49.62 $\pm$ 0.300
7.0		46.63 $\pm$ 0.211		44.08 $\pm$ 0.299		45.82 $\pm$ 0.227		47.02 $\pm$ 0.166
9.0	54.23 $\pm$ 0.176	46.63 $\pm$ 0.201		43.83 $\pm$ 0.221		44.87 $\pm$ 0.130		45.67 $\pm$ 0.158
10.0	53.52 $\pm$ 0.260	45.67 $\pm$ 0.125	52.87 $\pm$ 0.285	44.27 $\pm$ 0.138	50.85 $\pm$ 0.337	44.73 $\pm$ 0.160	53.82 $\pm$ 0.315	45.23 $\pm$ 0.071
20.0	51.00 $\pm$ 0.288	43.87 $\pm$ 0.061	49.45 $\pm$ 0.472	44.02 $\pm$ 0.186	47.68 $\pm$ 0.302	44.12 $\pm$ 0.168	49.97 $\pm$ 0.356	43.70 $\pm$ 0.169
50.0	44.95 $\pm$ 0.505	43.18 $\pm$ 0.101	44.83 $\pm$ 0.437	43.10 $\pm$ 0.189	44.15 $\pm$ 0.538	43.03 $\pm$ 0.166	45.80 $\pm$ 0.636	43.42 $\pm$ 0.186
60.0	43.92 $\pm$ 0.567	43.05 $\pm$ 0.034	44.93 $\pm$ 0.410		43.63 $\pm$ 0.523		44.85 $\pm$ 0.456	
70.0	43.80 $\pm$ 0.415	43.32 $\pm$ 0.074	43.55 $\pm$ 0.444		43.20 $\pm$ 0.487		44.38 $\pm$ 0.361	
80.0	42.98 $\pm$ 0.442	43.07 $\pm$ 0.114	43.43 $\pm$ 0.319	42.80 $\pm$ 0.182	42.78 $\pm$ 0.566	42.85 $\pm$ 0.160	43.62 $\pm$ 0.300	42.91 $\pm$ 0.202
90.0	43.03 $\pm$ 0.261	42.97 $\pm$ 0.076	43.18 $\pm$ 0.353		42.67 $\pm$ 0.508		43.58 $\pm$ 0.237	
100.0	42.72 $\pm$ 0.270	42.97 $\pm$ 0.149	42.95 $\pm$ 0.306	42.45 $\pm$ 0.102	42.85 $\pm$ 0.494	42.83 $\pm$ 0.128	43.67 $\pm$ 0.377	42.78 $\pm$ 0.124
200.0	41.63 $\pm$ 0.266		42.33 $\pm$ 0.358		42.08 $\pm$ 0.288		42.10 $\pm$ 0.358	
300.0	41.40 $\pm$ 0.169		41.97 $\pm$ 0.299		41.77 $\pm$ 0.297		41.58 $\pm$ 0.590	
500.0	40.98 $\pm$ 0.245		41.15 $\pm$ 0.337		41.38 $\pm$ 0.238		41.27 $\pm$ 0.256	

Kons.: (g.dl<sup>-1</sup>)

TABLO 11: SİMÜSOL OL 50 ve SİMÜSOL 98'İN SULU VE TAMPONLU ÇÖZELTİLERİNİN FARKLI SICAKLIKLARDAKİ c.m.c.'LARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Sıcaklık °C	Kritik Misel Konsantrasyonları (c.m.c) (g.dl <sup>-1</sup> ) x10 <sup>-4</sup>									
	Distile Su		Ftalat Tamponu		Fosfat Tamponu		Borat Tamponu			
	Sim OL 50	Sim 98	Sim OL 50	Sim 98	Sim OL 50	Sim 98	Sim OL 50	Sim 98		
20	100.00	30.00	80.00	8.00	80.00	9.00	80.00	9.00	9.00	
25	80.00	20.00	-	-	-	-	-	-	-	
30	70.00	20.00	-	-	-	-	-	-	-	
37	70.00	10.00	70.00	7.00	70.00	7.00	70.00	8.00	8.00	
40	60.00	10.00	-	-	-	-	-	-	-	

### III.2.1. Simulsol OL 50

Simulsol OL 50, undesilenik asit-mısırözü yağı ve distile su ile hazırlanan  $20^{\circ}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'daki izotermal faz diyagramları Mulley (97) ve Winsor (76) tarafından tanımlanan tipik alanları göstermektedir (Şekil 17,18).

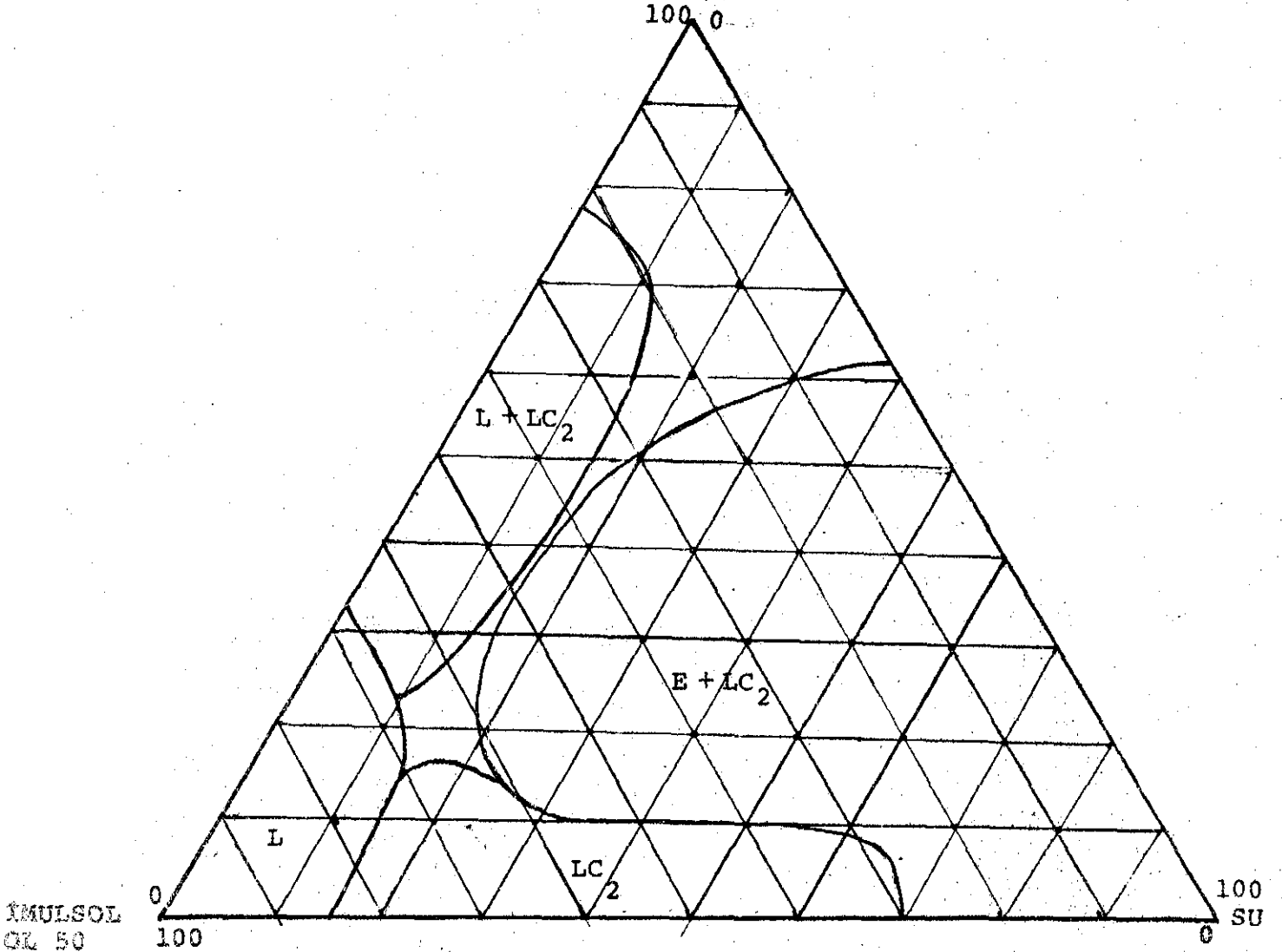
Yalnız simulsol OL 50 ile çalışılan sistemlerde, faz dengesi diyagramları üzerinde, hem  $20^{\circ}$ 'da hem de  $37^{\circ}\text{C}$ 'da; izotrop yağlı faz, izotrop yağlı fazla lamellar sıvı kristalin fazın karışımı, tek başına lamellar faz ve emülsiyonla lamellar sıvı kristalin faz karışımı olmak üzere dört bölge sınırlandırılmıştır. Sıcaklığın  $20^{\circ}\text{C}$ 'dan  $37^{\circ}\text{C}$ 'a çıkması ile bölge sayısı aynı kalmış, bu arada, izotrop yağlı fazda bir genişleme, lamellar sıvı kristalin fazların tek başına veya emülsiyon ve izotrop yağlı fazla karışık halde bulunduğu bölgelerde ise bir daralma gözlenmiştir.

### III.2.2. Simulsol 98

Simulsol OL 50'de olduğu gibi  $20^{\circ}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'larda simulsol 98, mısırözü yağı-undesilenik asit ve distile su ile hazırlanan izotermal faz diyagramları da Mulley (97) ve Winsor (76) tarafından tanımlanan tipik alanları göstermektedir (Şekil 19,20).

Simulsol 98 ile hazırlanan sistemlerde rastlanan hekzagonal sıvı kristalin fazlar Şekil 21 ve 22'de, lamellar sıvı kristalin fazlar ise, Şekil 23,24,25 ve 26'da görülmektedir.

## MISIRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



ŞEKİL 17: SİMULSOL OL 50'NİN, MISIRÖZÜ YAĞI-UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN 20°C'DAKİ FAZ DENGESİ DİYAGRAMI

L- İzotrop yağlı faz

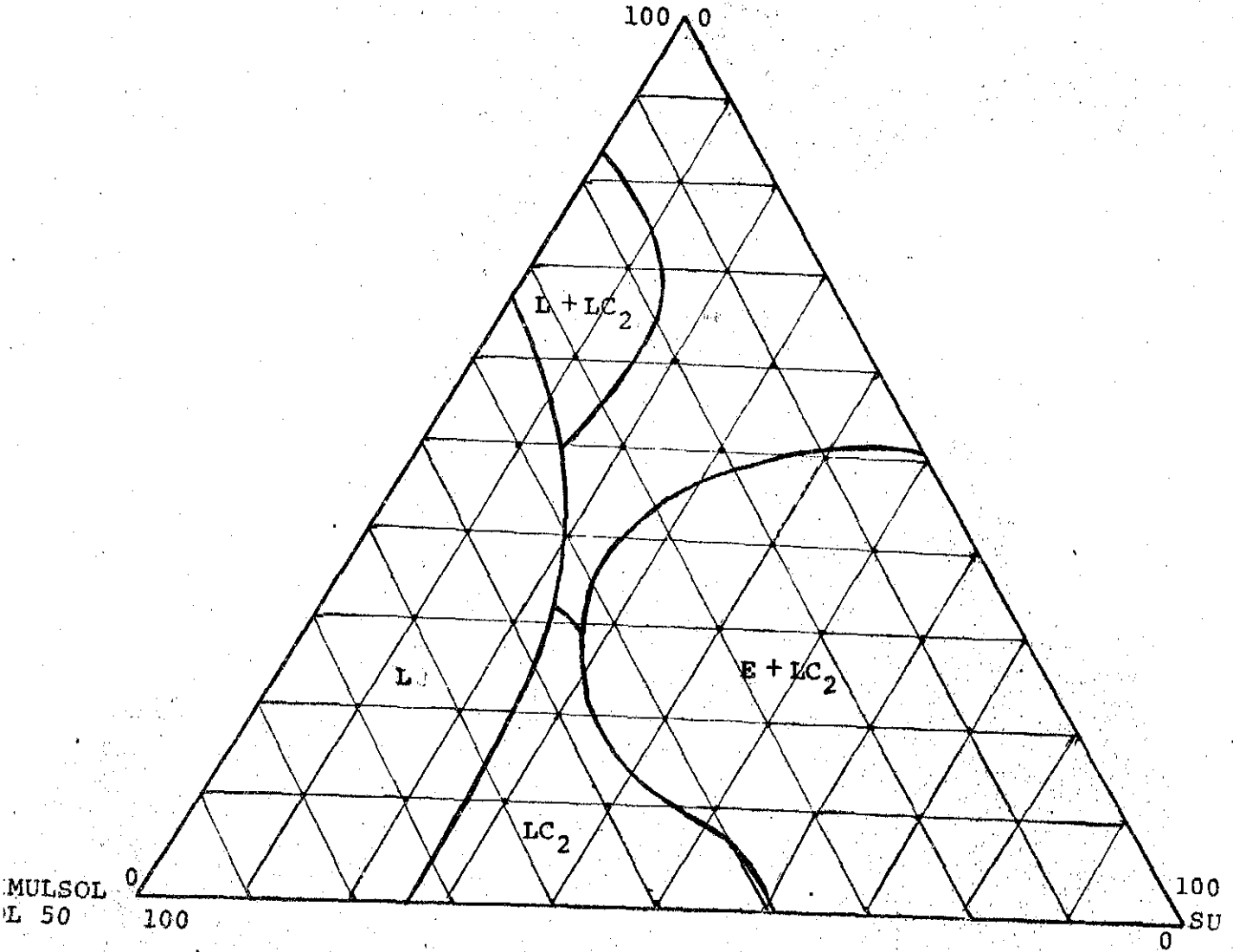
LC<sub>2</sub>- Lamellar sıvı kristalin faz

E + LC<sub>2</sub>- Emülsiyon + lamellar sıvı kristalin faz

L + LC<sub>2</sub>- İzotrop yağlı faz + lamellar sıvı kristalin faz



## MISIRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



ŞEKİL 18: SIMULSOL OL 50, MISIRÖZÜ YAĞI-UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN  
37°C'DAKİ FAZ DENGESİ DİYAGRAMI

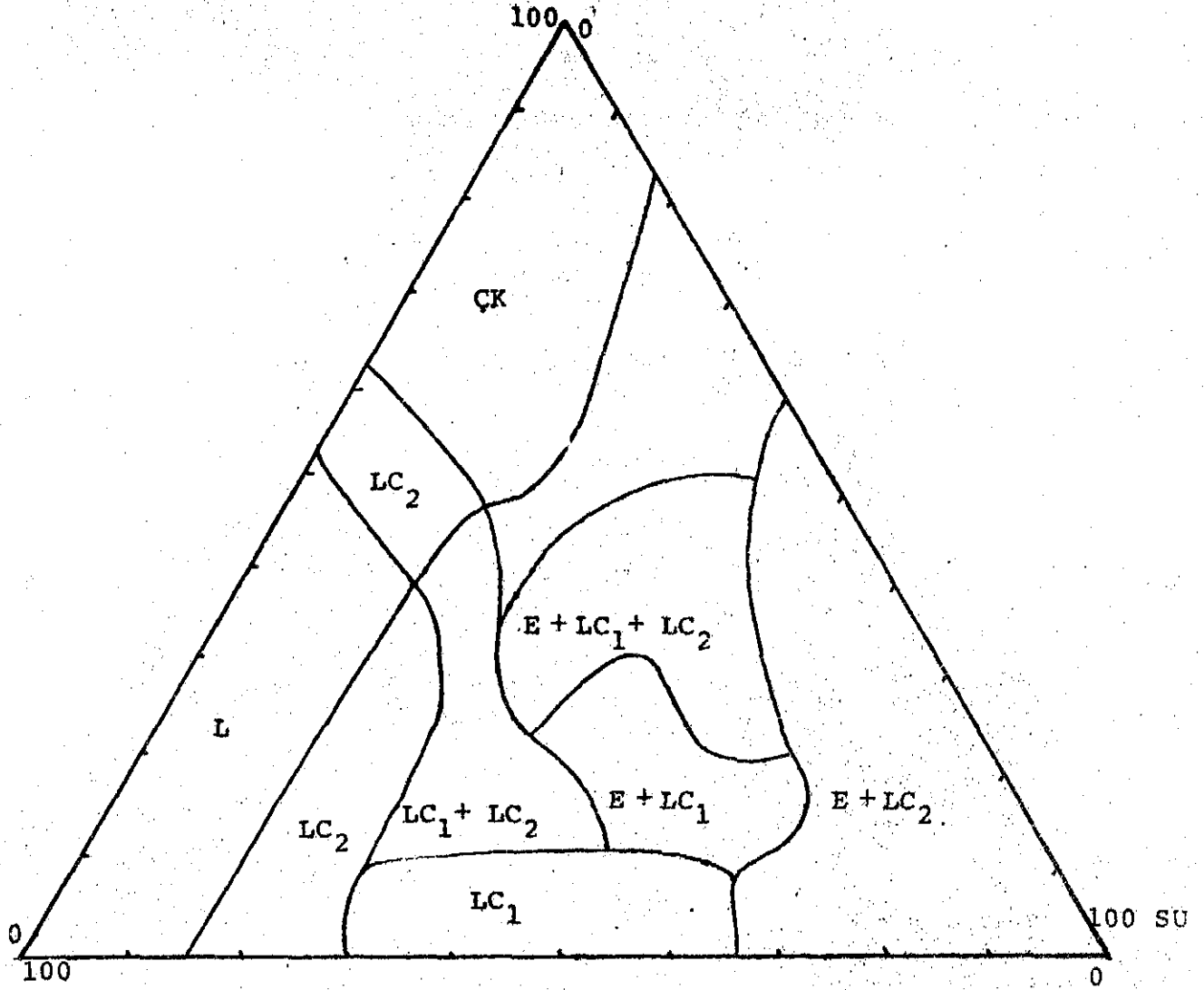
L- İzotrop yağlı faz

LC<sub>2</sub>- Lamellar sıvı kristalin faz

E + LC<sub>2</sub>- Emülsiyon + Lamellar sıvı kristalin faz

L + LC<sub>2</sub>- İzotrop yağlı faz + lamellar sıvı kristalin faz

## MISIRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



ŞEKİL 19: SİMULSOL 98, MISIRÖZÜ YAĞI-UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN 20°C'DAKİ FAZ DENGESİ DİYAGRAMI

L - İzotrop yağlı faz

LC<sub>1</sub> - Hekzagonal sıvı kristalin faz

LC<sub>2</sub> - Lamellar sıvı kristalin faz

LC<sub>1</sub> + LC<sub>2</sub> - Hekzagonal + Lamellar sıvı kristalin fazlar

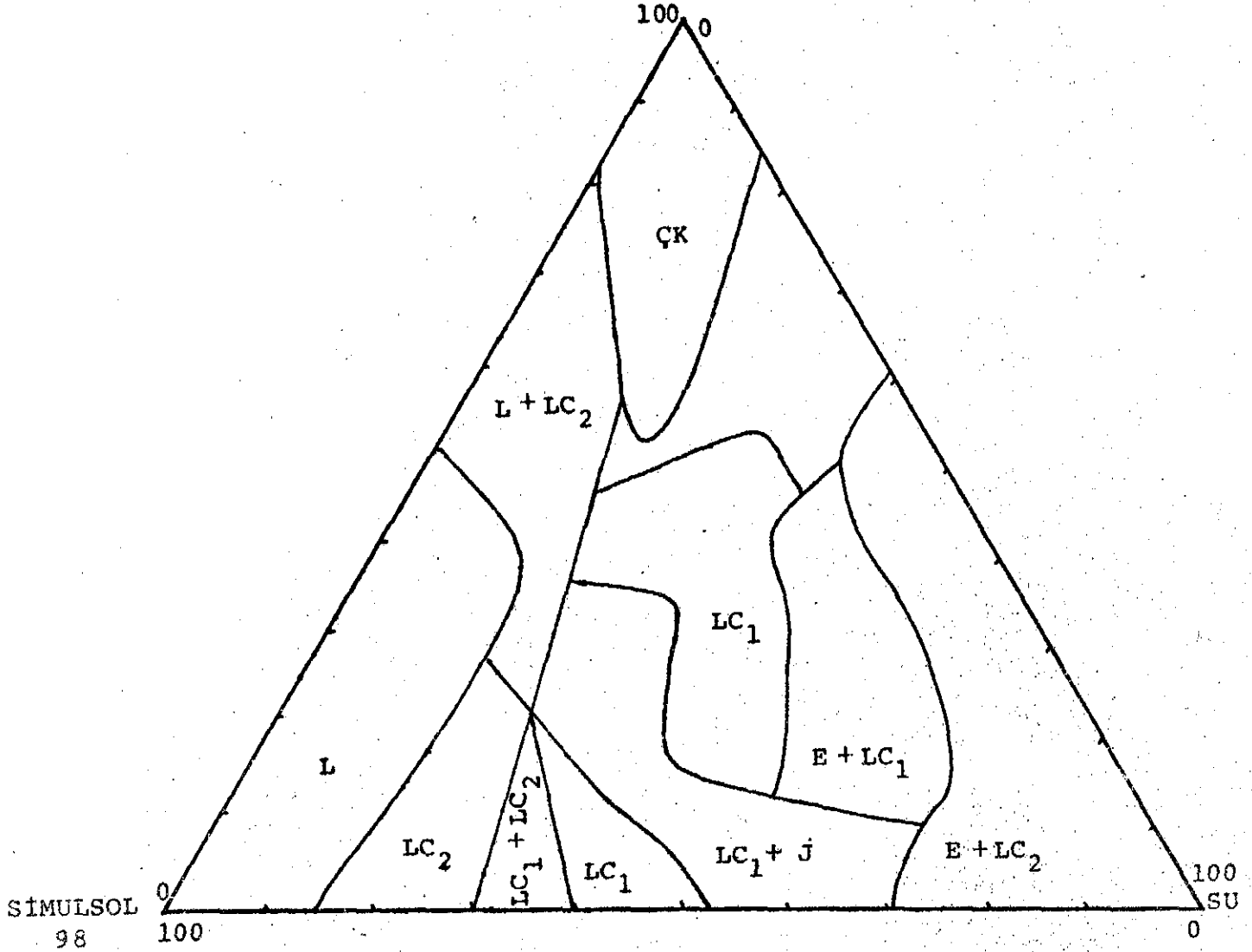
E + LC<sub>1</sub> - Emülsiyon + hegzagonal faz

E + LC<sub>2</sub> - Emülsiyon + lamellar faz

E + LC<sub>1</sub> + LC<sub>2</sub> - Emülsiyon + lamellar faz + hegzagonal faz

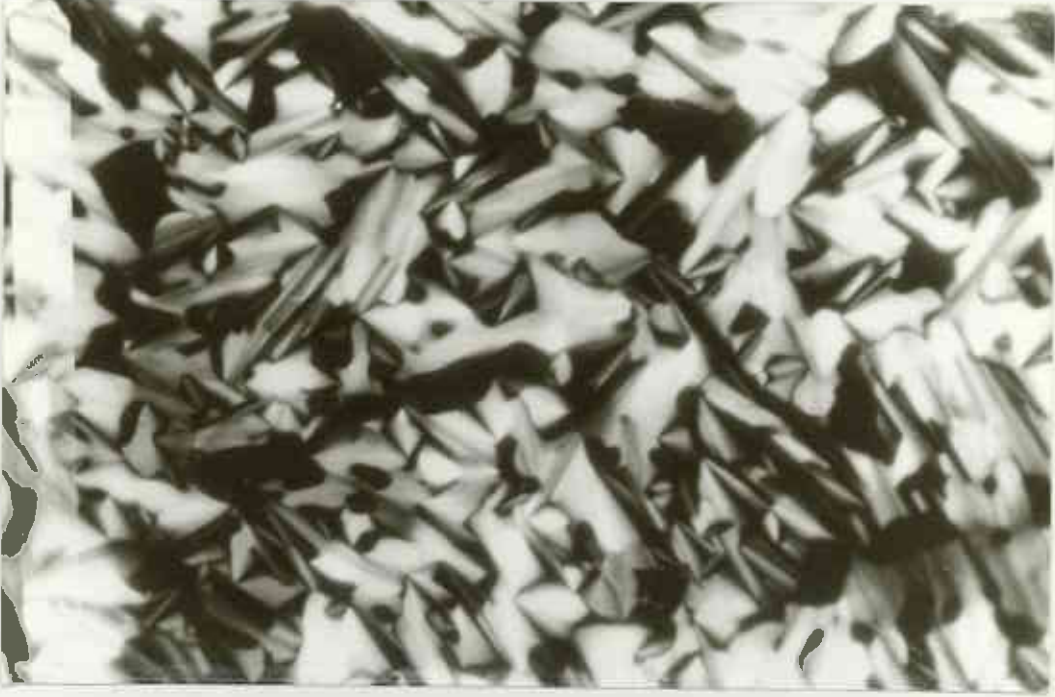
ÇK - Çözünmemiş kısımlar

## MISIRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



ŞEKİL 20 : SIMULSOL 98 , MISIRÖZÜ YAĞI-UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN 37°C'DAKİ FAZ DENGESİ DİYAGRAMI

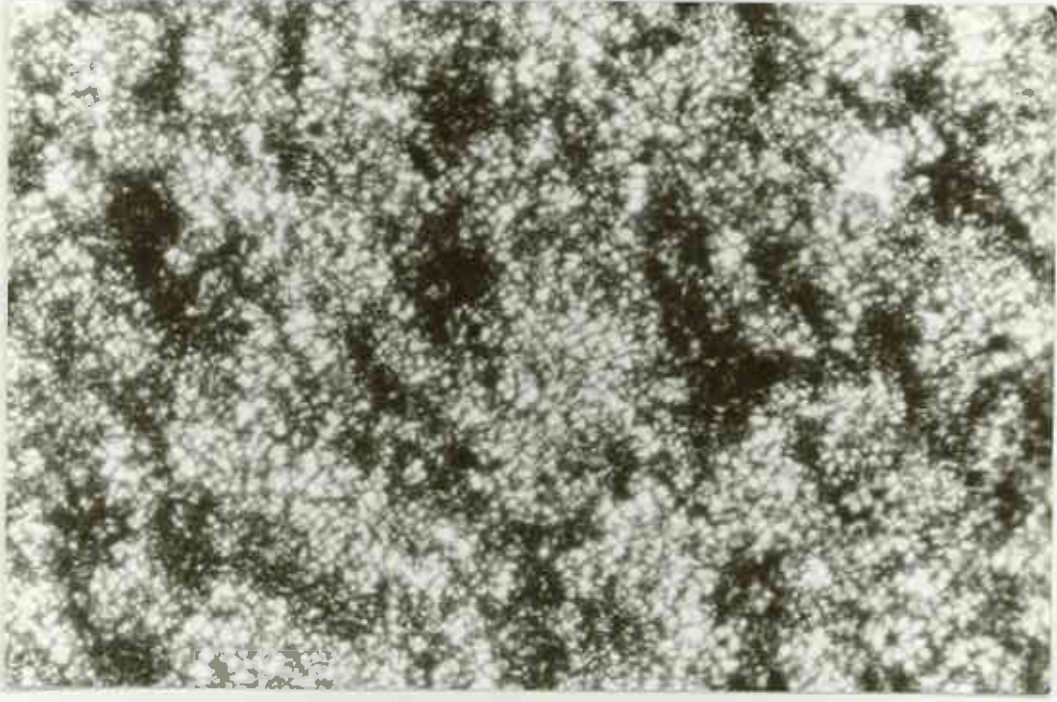
- L- İzotropik yağlı faz
- LC<sub>1</sub>- Hekzagonal sıvı kristalin faz
- LC<sub>2</sub>- Lamellar sıvı kristalin faz
- LC<sub>1</sub> + LC<sub>2</sub>- Hekzagonal + lamellar sıvı kristalin fazlar
- L + LC<sub>2</sub>- İzotropik yağlı faz + lamellar sıvı kristalin faz
- LC<sub>1</sub> + J- Hekzagonal sıvı kristalin faz + Jel
- E + LC<sub>1</sub>- Emülsiyon + Hekzagonal sıvı kristalin faz
- E + LC<sub>2</sub>- Emülsiyon + Lamellar sıvı kristalin faz
- ÇK- Çözünmemiş kısımlar



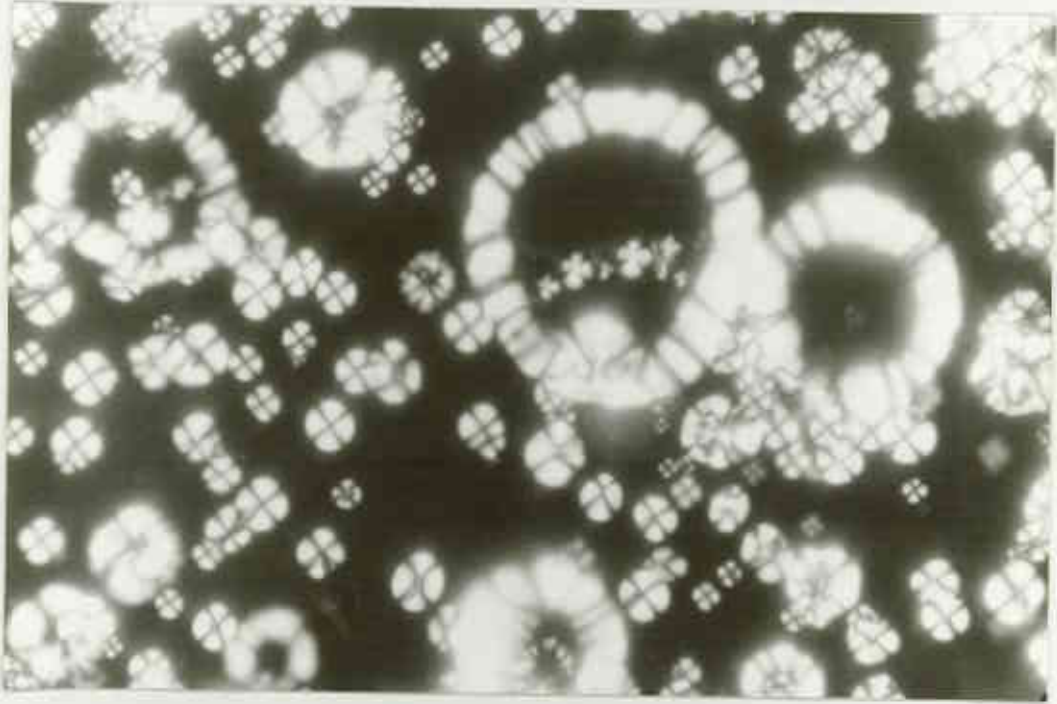
ŞEKİL 21: HEKZAGONAL FAZIN AÇISAL (ANGULAR) YAPISI. 20°C'DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MİSİRÖZÜ YAĞI/SU/SİMULSOL 98 (5-5/30/60) SİSTEMİNDEN x143 BÜYÜTME İLE ÇEKİLMİŞTİR.



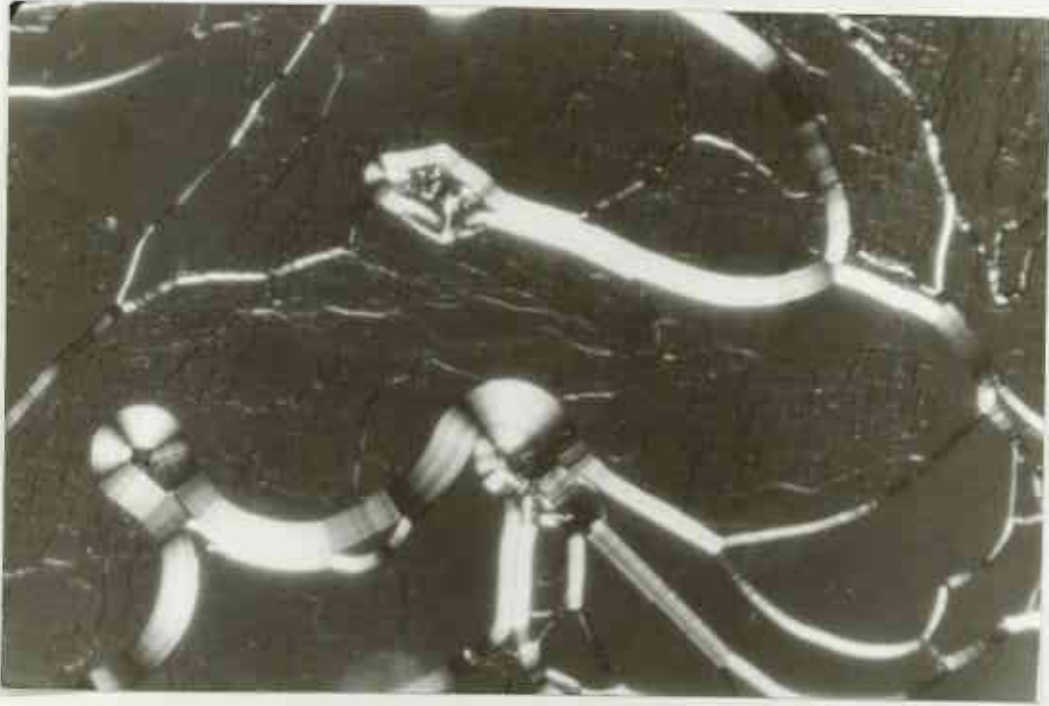
ŞEKİL 22: HEKZAGONAL FAZIN ÇİZGİLİ (STRIATED) YAPISI 20°C'DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MİSİRÖZÜ YAĞI/SU/SİMULSOL 98 (5-15/40/40) SİSTEMİNDEN x143 BÜYÜTME İLE ÇEKİLMİŞTİR.



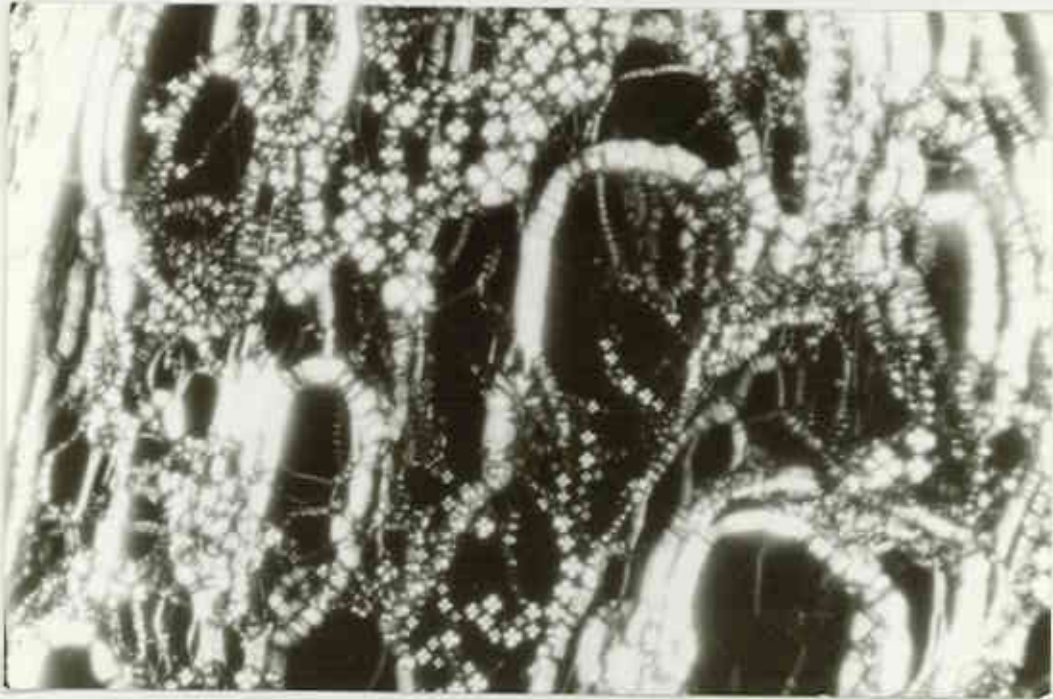
ŞEKİL 23: LAMELLAR FAZIN İNCE MOZAYİK (FINE MOZAIC) YAPISI  
20°C'DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MİSİRÖZÜ YAĞI/  
SU/SİMULSOL 98 (5-15/50/30) SİSTEMİNDEN ÇEKİLMİŞ-  
TİR (x143 BÜYÜTME).



ŞEKİL 24: LAMELLAR FAZDA GÖRÜLEN POLARİZASYON ÇAPRAZLARI  
20°C'DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MİSİRÖZÜ YAĞI/  
SU/SİMULSOL 98 (5-25/20/60) SİSTEMİNDEN x143 BÜYÜT-  
ME İLE ÇEKİLMİŞTİR.



ŞEKİL 25: LAMELLAR FAZIN YAĞSI ŞERİTLERİ (OILY STREAKS). 20°C' DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MISİRÖZÜ YAĞI/SU/SİMULSOL 98 (5-35/40/20) SİSTEMİNDEN x143 BÜYÜTME İLE ÇEKİLMİŞTİR.



ŞEKİL 26: LAMELLAR FAZDA GÖRÜLEN YAĞSI ŞERİTLER VE POLARİZASYON ÇAPRAZLARI. 20°C'DA BEKLETİLEN UNDESİLENİK ASİT-MISİRÖZÜ YAĞI/SU/SİMULSOL 98 (5-45/10/40) SİSTEMİNDEN x143 BÜYÜTME İLE ÇEKİLMİŞTİR.

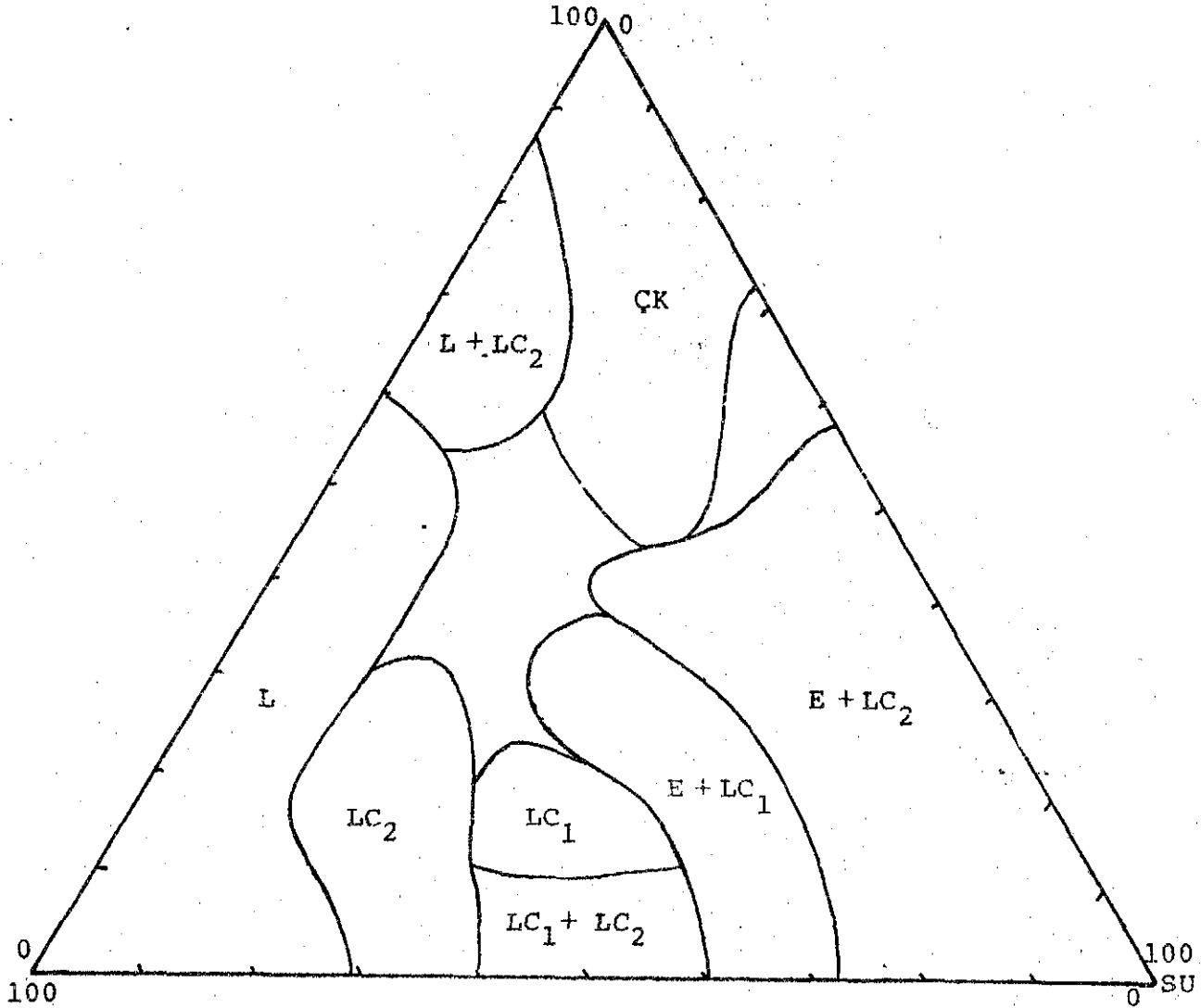
Simulsol 98 ile çalışılan sistemlerde faz dengesi diyagramları üzerinde  $20^{\circ}\text{C}$ 'da dokuz,  $37^{\circ}\text{C}$ 'da ise on bölge ayırdedilmiştir. Sıcaklığın artışına bağlı olarak sistemde görülen değişikliklerin başında, katı kısmın oluşturduğu bölgenin daralması gelmektedir.  $20^{\circ}\text{C}$ 'da katı kısımdan izotrop yağlı faza dar bir sıvı kristalin lamellar ara fazı ile geçilmişken,  $37^{\circ}\text{C}$ 'da bu fazın yerini lamellar fazla karışık izotrop faz almıştır. İzotrop yağlı fazda belirgin bir değişim gözlenmemekle birlikte lamellar sıvı kristalin faz bölgesinde daralma olmuştur. Suyun % 30-65 oranında bulunduğu bölgelerde  $20^{\circ}\text{C}$ 'da ortaya çıkan hegzagonal fazda; tek başına ve lamellar fazla birlikte olduğu alan üçgenin tabanında daralmış, ek olarak birlikte bulunduğu bir jel fazı ortaya çıkmıştır. Emülsiyonla birlikte bulunan hegzagonal faz bölgesinde bir artmaya karşılık, emülsiyonla birlikte bulunan lamellar faz bölgesinde hafif bir gerileme görülür. Hegzagonal fazın üçgen tabanında azalmasıyla birlikte üçgenin ortasında gözlenen emülsiyonla her iki sıvı kristalin fazın dengede bulunduğu bir alan ortadan kalkmış, yerini hegzagonal faz almıştır.

### III.2.3. Simulsol OL 50 ve Simulsol 98'in 1:1 karışımı

Tek tek denenen emülgatörler bir de 1 : 1 karışım halinde kullanılarak  $20^{\circ}$  ve  $37^{\circ}\text{C}$ 'daki davranışlarına bakılmıştır. % 50 simulsol OL 50 - % 50 simulsol 98, undesilenik asit-mısırozü yağı ve distile su içeren faz diyagramlarında Şekil 27 ve 28'de görülen bölgeler ayrılmıştır.

Simulsol 98 ve simulsol 50'nin 1:1 karışımları ile hazırlanan sistemlerde  $20^{\circ}\text{C}$ 'da sekiz,  $37^{\circ}\text{C}$ 'da ise dokuz bölge saptanmıştır.

## MISIRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



SİM.98+ SİM.OL 50  
(1:1)

ŞEKİL 27: SİMULSOL OL 50 VE SİMULSOL 98'in (1:1) KARIŞIMI, MISIR-  
ÖZÜ YAĞI - UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN 20°C'DAKİ FAZ DENGESİ  
DİYAGRAMI

L- İzotrop yağlı faz

LC<sub>1</sub>- Hekzagonal sıvı kristalin faz

LC<sub>2</sub>- Lamellar sıvı kristalin faz

LC<sub>1</sub>+LC<sub>2</sub>- Hekzagonal +lamellar sıvı kristalin fazlar

L+LC<sub>2</sub>- İzotrop yağlı faz + lamellar sıvı kristalin faz

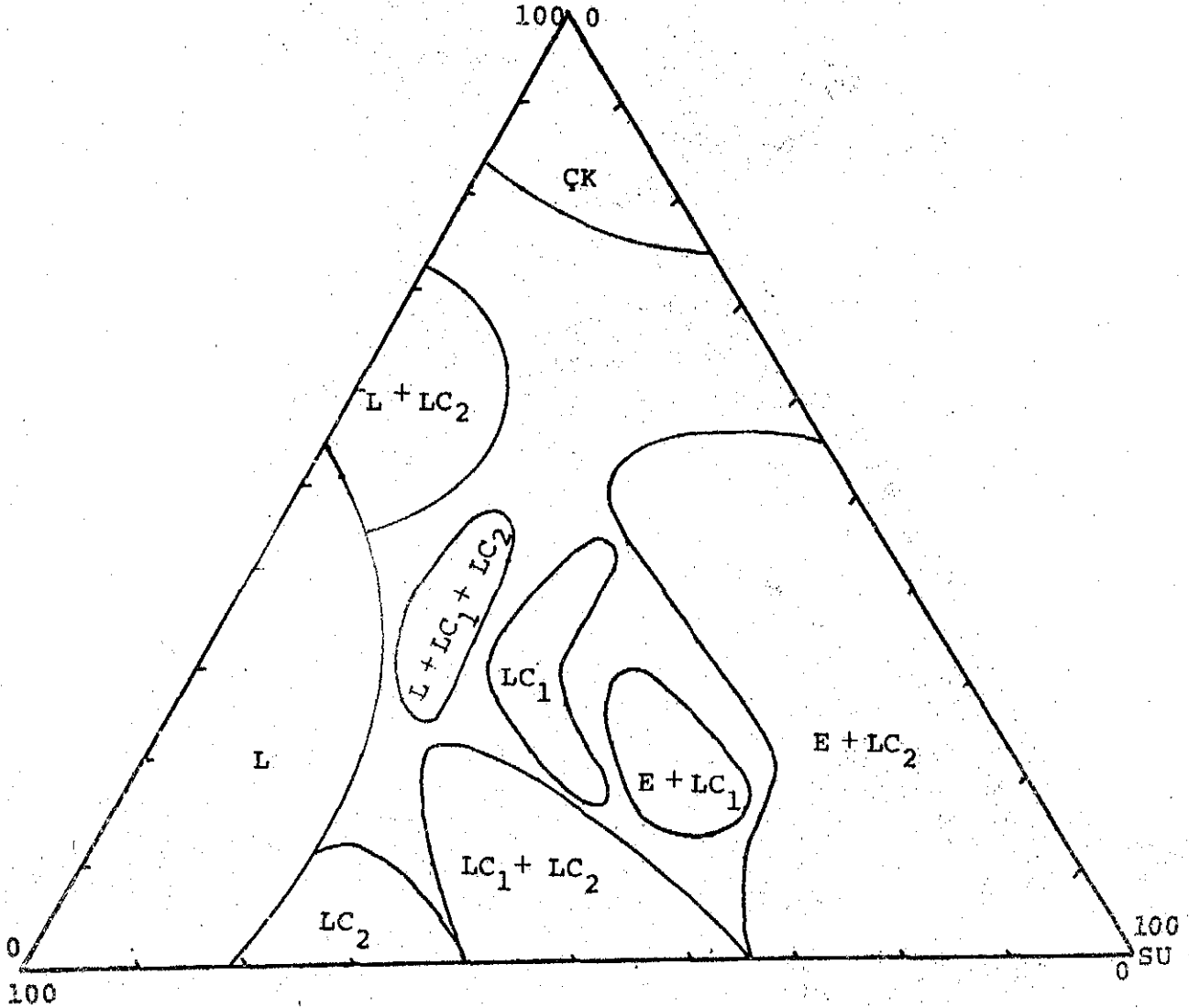
E+LC<sub>1</sub>- Emülsiyon +hekzagonal sıvı kristalin faz

E+LC<sub>2</sub>- Emülsiyon +lamellar sıvı kristalin faz

ÇK - Çözünmemiş kısımlar



## MISİRÖZÜ YAĞI + UNDESİLENİK ASİT



SİM.OL 50 + SİM.98  
(1:1)

ŞEKİL 28: SİMULSOL OL 50 ve SİMULSOL 98'İN (1:1) KARIŞIMI, MISİRÖZÜ YAĞI - UNDESİLENİK ASİT VE SUYUN 37°C'DAKİ FAZ DENGESİ DİYAGRAMI

L- İzotrop yağlı faz

LC<sub>1</sub>- Hekzagonal sıvı kristalin faz

LC<sub>2</sub>- Lamellar sıvı kristalin faz

LC<sub>1</sub> + LC<sub>2</sub>- Hekzagonal + lamellar sıvı kristalin fazlar

L + LC<sub>2</sub>- İzotrop yağlı faz + lamellar sıvı kristalin faz

L + LC<sub>1</sub> + LC<sub>2</sub>- İzotrop yağlı faz + hegzagonal ve lamellar sıvı kristalin fazlar

E + LC<sub>1</sub>- Emülsiyon + hegzagonal sıvı kristalin faz

E + LC<sub>2</sub>- Emülsiyon + lamellar sıvı kristalin faz

ÇK - Çözünmemiş kısımlar

Isının  $20^{\circ}\text{C}$ 'dan  $37^{\circ}\text{C}$ 'a çıkması ile katı çözünmeyen kısımların bulunduğu bölgede bir daralma görülmüştür. İzotrop yağlı faz, lamellar sıvı kristalin fazı daraltacak biçimde genişlemiş, ayrıca ortada izotropla birlikte her iki sıvı kristalin yapıyı gösteren bir kısım belirmiştir. Lamellar ve hegzagonal faz karışımının görüldüğü bölgedeki artışa bağlı olarak emülsiyonla birlikte bulunan hegzagonal faz bölgesinde daralma olmuştur. Emülsiyon ile lamellar faz alanında ise açıkça bir fark görülmemektedir.

### III.3. Mikrobiyolojik Deney Bulguları

Etken madde olarak seçilen undesilenik asit dermatofitler üzerinde etkili olduğundan ve in vitro etkinliğinin saptanması en iyi biçimde mikrobiyolojik deneylerle yapılabilceğinden bu yöntem kullanılmıştır.

#### III.3.1. Mikrobiyolojik Çalışmada Denenecek Bölgelerin Seçimi

Araştırmanın amaçlarından biri undesilenik asidi emülsiyon tipinde bir preparat olarak hazırlamak olduğundan; öncelikle faz diyagramları üzerinde emülsiyon veren bölgelerden örnekler alınmıştır. Ancak emülsiyonlar sıvı kristalin fazları da içeren sistemler durumunda bulduklarından, emülsiyon ve sıvı kristalin faz karışımları olarak incelenmişlerdir. Faz diyagramlarında tek başına bulunan sıvı kristalin yapılar ve yağlı izotropik sistemler de, undesilenik asidin salıverilmesini diğer sistemlerle karşılaştırma açısından denenmişlerdir.

TABLO 13- MİKROBİYOLOJİK DENEY SONUÇLARI

Sistemler	13 Gün Sonra Üreme Görülen Tüp Sayısı	
	Yeni Hazırlanmış	İki ay Bekletilmiş
E + LC <sub>2</sub>	1	7
L	4	9
LC <sub>2</sub>	10	7

Boş deneylerde dördüncü günde üreme, başlamıştır. L ve LC<sub>2</sub> örneklerinde ise gene 4. günde parçacığın ilerisinde başlayan üremeler gözlenmiştir.

### III.3.2.2. Simulsol 98 ile Yapılan Mikrobiyolojik Çalışmaların Sonuçları

37°C'da dengeye ulaştırılmış, simulsol 98, mısırözü yağı, undesilenik asit ve su karışımlarının faz diyagramları üzerinde verdiği bölgelerden seçilen örneklerin bileşimleri/görüldüğü gibidir. <sup>Tablo 14'de</sup>

TABLO 14: MİKROBİYOLOJİK DENEYLERDE KULLANILAN SİSTEMLERİN BİLEŞİMLERİ.

Sistemler	Simulsol 98 (% a/a)	Mısırözü Yağı (%)	Undesilenik Asit (%)	Distile Su (%)
E + LC <sub>2</sub>	10	25	5	60
E + LC <sub>1</sub>	20	15	5	60
L	60	25	5	10
LC <sub>2</sub>	70	5	5	20

E + LC<sub>2</sub> : Emülsiyon + lameller sıvı kristalin faz

E + LC<sub>1</sub> : Emülsiyon + hegzagonal sıvı kristalin faz

L : İzotrop yağlı faz

LC<sub>2</sub> : Lamellar sıvı kristalin faz

Tablo 14'de bileşimi verilen örneklerden yeni hazırlananların ve iki ay bekletilenlerin mikrobiyolojik deney sonuçları Tablo 15'de verilmiştir.

TABLO 15: SİMUSOL 98 İLE HAZIRLANMIŞ YENİ ve İKİ AY BEKLETİLMİŞ ÖRNEKLERE İLİŞKİN MİKROBİYOLOJİK BULGULAR

Sistemler	13 Gün Sonra Üreme	Görülen Tüp Sayısı
	Yeni Hazırlananlar	İki ay Bekletilenler
E + LC <sub>2</sub>	Ü.Y.	Ü.Y.
E + LC <sub>1</sub>	8	Ü.Y.
L	10	10
LC <sub>2</sub>	10	7

Ü.Y. : Üreme Yok.

Tüp Sayısı toplamı : 10

Boşlar 5. günde üremeye başlamıştır.

Yeni ve bekletilen L ve LC<sub>2</sub> örneklerinde de 5. günde üremeler görülmüştür.

### III.3.2.3. Simusol 98 : Simusol OL 50'nin 1:1 Karışımı ile Hazırlanan Sistemlerin İn Vitro Etkinliklerinin Mikrobiyolojik Olarak Denenmesi

Mısır Özü yağı, undesilenik asit ve iki emülgatörü karışımlar halinde içeren, 37°C'da dengeye getirilmiş fazlar arasından seçilmiş örneklerin bileşimleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

TABLO 16: MIKROBİYOLOJİK İNCELEMEDE KULLANILACAK SİSTEMLERİN BİLEŞİMLERİ

Sistemler	Simulsol OL 50+ Simulsol 98 (%) 1:1	Mısır Özü yağı (%)	Undesilenik asit (%)	Distile Su (%)
E + LC <sub>2</sub>	10	25	5	60
E + LC <sub>1</sub>	50	15	5	30
L	70	15	5	10
LC <sub>2</sub>	60	5	5	30

E + LC<sub>2</sub> : Emülsiyon + lamellar sıvı kristalin faz

E + LC<sub>1</sub> : Emülsiyon + hekzagonal sıvı kristalin faz

L : İzotrop yağlı faz

LC<sub>2</sub> : Lamellar sıvı kristalin faz

Tablo 16'da açıklanan sistemlerin denemesine ilişkin mikrobiyolojik bulgular Tablo 17'de verilmiştir.

TABLO 17: KARIŞIM EMÜLGATÖRLERLE ELDE EDİLEN MIKROBİYOLOJİK BULGULAR

Sistemler	13 Gün Sonra Üreme Gösteren Tüp Sayısı	
	Yeni Hazırlananlar	İki Ay Bekletilenler
E + LC <sub>2</sub>	Ü.Y.	Ü.Y.
E + LC <sub>1</sub>	Ü.Y.	Ü.Y.
L	Ü.Y.	6
LC <sub>2</sub>	1	1

Boş denemelerde 6. günde üreme görülmüştür. Beklemiş L'de 7. günde, LC<sub>2</sub>' lerde ise 13. günde üreme görülmüştür.

#### IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde önce emülgatörlerin özellikleri tartışılıp tipleri saptanacak, sonra bu emülgatörler kullanılarak hazırlanacak olan emülsiyon sistemlerinin faz dengesi diyagramları incelenerek farklı bölgeler ayrılacak ve undesilenik asidi salıveren bölgeler karşılaştırılacaktır.

##### IV.1. Emülgatörlerin Özellikleri ve Tipleri

Her iki emülgatörün sulu çözeltilerinin pH'sı, II.1.5.1.6 ve II.1.5.2.6'da açıklanan konsantrasyonlarda 5,9 ile 6.0 civarındadır. Artan konsantrasyonlarda pH'da belirgin bir fark gözlenmemiştir (Tablo 3,4). İncelenen tüm konsantrasyonlarda simulsol OL 50 ve simulsol 98'in kırılma indisleri sabit kalmış, c.m.c. civarında herhangi bir simulsol 98 ile elde edilen iletkenlik bulgularının sabit kalmasına karşı (Tablo 2), simulsol OL 50 ile elde edilenler c.m.c. u civarında düşüş ve bu konsantrasyonu geçince bir yükselme göstermiştir (Tablo 1).

Ancak bu sonuçlar, üç deneyin ortalaması olarak alındığından, simulsol OL 50'nin iletkenliğindeki iniş ve çıkışlar deney hatasından veya emülgatörlerdeki kirliliklerden gelebileceği sonucuna varılmıştır.

Simulsol OL 50 ve simulsol 98, suda ve sulu tampon çözeltilerinde kolayca çözünebilen, sırayla 40 ve 20 etilenoksit zinciri içeren hidrofilik emülgatörlerdir. pH'nın değişmesi sudaki çözünürlüklerini değiştirmemiştir (Tablo 5,6). Mısırozü yağında ise, her iki emülgatör de çözünmemiş, yalnız dağılmış, süspansiyon oluşturmuş ve artan konsantrasyonlarda ise çökmüştür.

Yüzey gerilim ve buna bağlı olan c.m.c. una gelince, emülgatörlerin sudaki çözeltileri üzerine sıcaklık artışının etkisi açıkça Şekil 10, 11, 12 ve Tablo 7, 8'de görülmektedir. Sıcaklık artışının termal hareket nedeniyle monomerler arası adhezyonu azaltarak, kritik misel konsantrasyonunu artıracakı düşünülür. Bu düşünce yüksek sıcaklıkta iyonize olabilen emülgatörler için geçerlidir. Buna karşı, noniyoniklerde durum tersinedir. Sıcaklık arttıkça, c.m.c. düşmektedir (36,44,126). Bulgularımızı Elworthy (36), Schott (44) ve Mülley (126)'nin çalışmaları da desteklemektedir. Bu bileşiklerin yüksek sıcaklıkta çözünürlüklerinin azalması durumu açıklamaktadır (44, 126). Çözünürlük azalması ise yüksek sıcaklıkta etilenoksit zincirlerinin hidrasyonunun azalması sonucu HLB'lerindeki düşüşe bağlanmaktadır (44,126). Çalışmalarımızda da bu kurala uygun olarak, 20°C-40°C sıcaklık sınırları arasında her iki emülgatörün c.m.c. ları sıcaklık artışına bağlı olarak düşmektedir. (Şekil 10, 11). Simulsol 98'in c.m.c. nu çalışmaları Becher'in çalışması ile de desteklenmiştir (39).

Emülgatörlerin fosfat, borat ve ftalat tamponları içerisinde yüzey gerilimleri ölçülerek elektrolit etkisine bakıldığında kritik misel konsantrasyonları her iki emülgatörde de suda ölçülenlerden düşük bulunmuştur (Şekil 13,14,15,16; Tablo 9,10). Elektrolitlerin hem iyonik hem de noniyonik yüzey aktif maddeler üzerinde elektrostatik engelleme etkisine bağlı olarak kritik misel konsantrasyonunu düşürdükleri bilinmektedir (36).

Elektrolitler polar baş grupları arasındaki elektriksel itmeyi azaltarak misel oluşumu için gerekli elektriksel işi de azaltmaktadırlar (36,49). Yüzey aktif maddenin çözünürlüğünün azalması (salting out) tuz etkisiyle çöktürme olayı ile de açıklanmakta ve yüzey aktif maddeler bu şekilde daha çabuk agregatlar oluşturmaktadırlar (38,129). Simulsol 98 ile elde edilen kritik misel konsantrasyonları simulsol OL 50 ile elde edilenlere oranla yaklaşık on kat daha düşüktür (Tablo 11). Bu durum etilenoksit zincir uzunluklarının farklı olmasıyla açıklanabilmektedir. Polioksietilenlenmiş deterjanlar su molekülleri ile etilenoksit zincirleri arasında hidrojen bağları yaparak çözünmektedirler. Etilenoksit zinciri kısaldıkça hidrofilik özelliği azalmakta, buna karşı hidrokarbon zincirinin etkisi ve agregatlaştırıcı kuvvetler artmakta, böylece kritik misel konsantrasyonu düşmektedir (42).

pH, kırılma indisi, iletkenlik, çözünürlük ve c.m.c. u bulguları araştırılan her iki emülgatörün de tipik noniyonik yüzey aktif madde özelliği gösterdiklerini kanıtlamaktadır.

#### IV.2. Faz Dengesi Diyagramları ve Emülsiyon Oluşumu

IV.1 de tipleri noniyonik olarak saptanan emülgatörler tek tek ve karışım halde mısırözü yağı, su ve undesilenik asit ile birlikte kullanılarak, faz dengesi diyagramları hazırlanmış ve öngörülen emülsiyon oluşum mekanizması açıklanmıştır.

##### IV.2.1. Faz Dengesi Diyagramları

Faz dengesi diyagramları etken madde, yağ, emülgatör ve su karışımlarının özelliklerindeki değişiklikleri açıkça göstermesi



açısından, iyonik yüzey aktif maddelerle çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir (70,74). Yakın zamanlarda noniyonik emülgatörlerle de aynı çalışmalar tekrarlanmış (25,26,55,71,84,86,94,95,98,125,130,131,132) ve Mulley'nin (97) tanımladığı bölgelere bu sistemlerde de rastlanmıştır.

Bu araştırmada çalışılan sistemlerde, hegzagonal ve lamellar sıvı kristalin fazlar, emülsiyon ve yağlı izotropik fazlar gözlenmiştir.

Yüzey aktif maddelerin faz dengesi diyagramlarında oluşan bölgeler üzerindeki etkileri zincir uzunluğuna bağlıdır (126). Uzun zincirli maddelerle sıvı kristalin bölgeler hemen oluşmaktadır. Araştırılan sistemlerde kullanılan etoksillenmiş hint yağı ve etoksillenmiş oleyil alkol zincir uzunluğu fazla olan maddeler olduğundan, sıvı kristalin fazlara bu sistemlerde yaygın olarak rastlanmıştır.

Simulsol OL 50'nin yalnız lamellar sıvı kristalin fazlar göstermesine karşılık simulsol 98 ve her ikisinin (1:1) karışımı hem lamellar hem de hegzagonal mezomorfik yapıları oluşturmuştur. Şekil 21,22,23,24,25,26'da simulsol 98 ile elde edilmiş farklı mezomorfik yapıların fotoğrafları görülmektedir.

Sıcaklık artışı faz dengesi diyagramlarındaki bazı bölgeler üzerinde değişikliklere neden olmuştur. Simulsol 98 ve simulsol 98 ile simulsol OL 50'nin (1:1) karışımlarında sıcaklığın 20°C'dan 37°C'a çıkmasıyla çözünmemiş kısımlarda gözlenen azalma, etken madde

olan undesilenik asidin ergime sınırının aşılması, simulsol 98'in ise ergime derecesine ulaşılmış olmasına bağlanabilir. Çalışılan faz dengesi diyagramlarının tümünde, sıcaklık artışına bağlı olarak izotropik yağlı fazlarda bir artma gözlenmiştir. Bu durum sıvı kristalin fazlardaki azalma ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Görülen bu değişiklikler yüzey aktif maddenin sıcaklık artışı ile hidrofilik özelliğinin azalmasına bağlanabilir (132). Sıcaklığın fazlar üzerindeki bu tip etkisi askorbik asit (133) ve benzaldehitin (128) çözünürlüğü ile ilgili çalışmalarda da gösterilmiştir. Ayrıca, simulsol 98 içeren faz dengesi diyagramlarında artan sıcaklık ile hegzagonal fazdan jel fazına (vizkoz izotrop faz) geçiş, monogliseritlerde de görüldüğü gibi ergime derecesine ulaşılmış olmasına bağlanabilir (60). Faz dengesi diyagramlarında emülgatör-su ekseninde emülgatörden suya gidildikçe sırasıyla yağlı izotrop faz, lamellar sıvı kristalin faz, hegzagonal sıvı kristalin faz ve emülsiyon bölgeleri görülmüştür. Lamellar sıvı kristalin fazların daha az hidrofilik olmaları, sıkı, tabakalı yapıları ve kaydıkça koyulaşan reolojik davranışları nedeniyle su geçişi bu fazlarda engellenmektedir (134, 135). Lamellar faza göre daha fazla su içeren bölgelerde rastlanmasına karşın, görünüşte daha vizkoz olan hegzagonal fazın bu özelliğispektik tabakalı yapıların bulunmayışındandır. Oysa bu faz, polar grupları suya dönük silindirik agregatlardan oluşan ve kaydıkça incelen bir reolojik davranış (134,135) gösterdiğinden su penetrasyonu daha kolaylıkla olmaktadır. Bu fazın su artışına bağlı olarak ortaya çıkışı da bu nedenledir.

#### IV.2.2. Emülsiyon Oluşum Mekanizması

Emülsiyonlar, iki sıvıdan birinin diğeri içersinde dağılımı olarak bilinen sistemlerdir. Araştırılan sistemde yağ damlacıklarının dağılımı ve bunu izleyen stabilizasyon mekanizmasının şu şekilde olduğu varsayılır. Yağ, sulu bir ortama konduğunda, yağ ile su arasında kesin bir ara yüzey oluşur, bunu da su moleküllerinin ara yüzeye penetrasyonu izler. Aynı zamanda su içersindeki yüzey aktif molekülleri de ara yüzeyde birikir. Ara yüzeydeki hareket, yüzeyler arası gerilimdeki değişikliklerle birleşince emülsiyon oluşmaya başlar.

Su moleküllerinin ara yüzeye penetrasyonu devam ettikçe, yüzey aktif molekülleri de ara yüzeyde hidrojen bağları yaparak düzenli yapıları (ordered association) oluştururlar.

Emülgatör moleküllerindeki etkili kuvvetler, hidrokarbon zincirleri arasındaki van der Waals kuvvetleri ile baş grupları arasındaki iyon dipol veya dipol dipol kuvvetleri olarak sayılabilir (136).

Sadece emülgatörleri kapsayan moleküler asosiyasyon, emülsiyonların oluşumunda kompleks bozulduğunda da emülsiyonların hala oluşabilmesi nedeniyle pek önemli olmamaktadır (137). Araştırılan sistemde de, farklı etilen oksit zinciri içeren iki hidrofilik emülgatörün kompleks yapma olasılığının, biri hidrofilik diğeri lipofilik özellikte iki farklı emülgatörün asosiyasyonuna göre daha düşük olması beklenir. Fakat oluşan emülsiyonda makroskobik ayrılma görülmeysi, moleküler asosiyasyondan çok, düzenli asosiyasyona yani sıvı kristallerin varlığına bağlanabilir.

Emülsiyon damlacıklarının oluşuktan hemen sonraki stabilizasyonunu açıklamada yalnız başına emülgatörlerin kompleks oluşturmalarından söz etmek yerine, sıvılarla stabilize ediciler arası etkileşimlere daha fazla önem verilmesi gerekmektedir. Bu durum emülgatör karışımları için de söz konusu olup, emülgatör-emülgatör etkileşimi yerine, su-emülgatör ve emülgatör-hidrokarbon etkileşimleri dikkate alınmalıdır (85). Friberg (85), çeşitli bileşimlerde aynı moleküler komplekslerin bulunduğu durumlarda ortaya çıkan emülsiyonlar içersinde, yağ damlacıkları etrafındaki sıvı kristalin faz denilen çok tabakalı mezomorfik yapıları içermeyenlerin stabilize edilemediklerini göstermiştir.

Bir sıvının diğeri içersinde damlacıklar halinde asılı olarak durabilmesine ilişkin pek çok görüş bulunmakla birlikte, başlıca iki farklı görüş hakimdir. Boyd, Parkinson ve Sherman (136), emülsiyon damlacıklarının oluşum ve stabilizasyonunu, ara yüzeye adsorbe olmuş emülgatör filminin özelliklerine bağlamakta ve filmin vizkoelastisitesi arttıkça, dayanıklılığın da arttığını bildirmektedirler. Buna karşı Friberg (85), emülsiyon oluşum ve stabilitesini damlacık etrafında yağ, su ve emülgatörün sıralı dizilişlerine bağlı olarak yer alan sıvı kristalin fazlara bağlamaktadır.

Araştırdığımız faz dengesi diyagramlarının tümünde emülsiyon bölgelerine rastlanmıştır ve emülsiyonların hepsi de iki sıvı fazın yanısıra üçüncü faz olarak hegzagonal veya lamellar sıvı kristalin fazları içermektedirler. Simulsol OL 50 ile hazırlanan emülsiyonlarda yalnız lamellar sıvı kristalin faza, simulsol 98 ve her iki emülgatörün 1:1 karışımı ile hazırlanan emülsiyonlarda

ise hem lamellar hem de hegzagonal sıvı kristalin fazlara rastlanmıştır. Sonuçta, tek tek ve karışım haldeki emülgatörlerle hazırlanan emülsiyonlar arasında, emülsiyon oluşumu ve stabilitesi yönünden makroskobik bir fark gözlenmemiştir. Oluşan emülsiyonlar gerek  $20^{\circ}\text{C}$ 'da, gerekse  $37^{\circ}\text{C}$ 'da iki ay bekletme ile yalnız flokülasyon şeklinde bir ayrılma göstermiş, yağ fazının ayrılması biçiminde koalesans gözlenmemiştir. Stabiliteden sorumlu olay da koalesans (93) olduğuna göre sistemlerin oluşum ve stabilitesinde sıvı kristalin düzenli yapıların olumlu etkileri anlaşılmaktadır. Damlacık etrafındaki sıvı kristalin faz tabakaları koalesansa karşı etkili reolojik engellerdir (84,94,131). Sıvı kristalin fazlar, yarı katı bir örgü oluşturarak damlacık hareketini yavaşlatmakta ve stabiliteyi etkilemektedirler. Bu yapıların etkili olmasında koalesans için gerekli van der Waals enerjisinin azalması da söz konusudur (81,92).

#### IV.3. Undesilenik Asidin Salıverilmesi

Formülasyon çalışması yaptığımız sistemlerde etken madde olarak kullanılan undesilenik asidin antifungal özelliği nedeniyle in vitro etkinliği mikrobiyolojik yöntemle saptanmıştır.

III.3.1'de anlatıldığı biçimde seçilen örneklerde, Trikofiton Rubrum, Sabourraud dekstroz agarda 4-6 günde üremeye başlamakta ve hızla üremektedir (138). Araştırmamızda denenen örneklerde, üremeler buna uygun sürelerde 4-7 gün arasında başladığından, 13 günlük sürelerde deney sonuçları alınmıştır.

Karışım halde emülgatörlerle denenen emülsiyon sistemlerinden elde edilen bulgular, simulsol OL 50 veya simulsol 98 kullanıldığında elde edilenlerden daha olumludur. Bu da etilen oksit sayısındaki fark nedeniyle damlacık etrafındaki dizilişin daha esnek olabileceğini düşündürmektedir.

Hazırlanan sistemlerden undesilenik asidin salıverilmesine bekletmenin etkisi incelendiğinde, emülsiyon ve izotropik fazlarda bekletme sonucu üremenin arttığı buna karşı sıvı kristalin bölgelerde azaldığı görülmüştür. Bu da bekletme sonucu emülsiyon ve izotropik fazlardaki miseller oluşumlarda etken madde tutulmasının artışına, mezomorfik yapılarda ise zamanla sıralanmadaki değişikliklere bağlı olarak salıverilmenin artışına bağlanabilir.

In vitro yöntemle elde edilmiş mikrobiyolojik bulgulara dayanılarak, karışım haldeki emülgatörlerin en düşük konsantrasyonlarıyla hazırlanan yeni veya bekletilmiş emülsiyon sistemleri uygun bulunmuştur. Bu durumun in vivo çalışmalarla da değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

## Ö Z E T

Etoksillenmiş hint yağı ve etoksillenmiş oleyil alkol-den oluşan emülgatörlerin, pH, çözünürlük, iletkenlik, kırılma indisi ve c.m.c.'larından elde edilen bulgular ile noniyonik özellikte oldukları gösterilmiştir.

Noniyonik olan bu emülgatörler, undesilenik asit, mısır-özü yağı ve su ile tek başlarına veya 1:1 karışımları halinde kullanılarak emülsiyon sistemleri oluşturmuşlardır. Faz dengesi diyagramlarının tümünde emülsiyon bölgelerinin yanı sıra hekzagonal veya lameller sıvı kristalin fazlarla, yağlı izotropik fazlara rastlanmıştır.

Antifungal özellikte olan Undesilenik asidin mikrobiyolojik yöntemle kontrol edilen salıverilme özelliği, a) emülsiyon + sıvı kristalin faz b) yalnız sıvı kristalin bölge c) yağlı izotropik fazlarda araştırılmıştır. Sıvı kristalin faz içeren emülsiyon bölgelerinin, etken maddeyi yalnız sıvı kristallerden oluşan sistemlerden ve yağlı izotropik fazlardan daha fazla salıverdiği bulunmuştur.

## S U M M A R Y

The results of pH, solubility, conductivity, refractive index and the critical micelle concentration (c.m.c) versus temperature curves all indicate that the two surfactants, ethoxylated castor oil and ethoxylated oleyl alcohol, behave as typical nonionic surfactants.

These nonionic surfactants alone and their 1:1 mixtures, formed emulsions with undecylenic acid, corn oil and water. In all of the phase equilibrium diagrams investigated, lamellar and hexagonal liquid crystalline phases and oily isotropic phase exists besides emulsion systems.

The optimum release of the antifungal agent, undecylenic acid, from the emulsion plus liquid crystalline phases, only liquid crystalline areas and the oily isotropic systems were controlled microbiologically. The active ingredient, undecylenic acid, is released more from emulsion systems containing liquid crystals than only liquid crystalline and oily isotropic liquid phases.



## K A Y N A K L A R

1. Extra Pharmacopoeia Martindale, Ed. R.G.Todd, 25. Baskı, Pharmaceutical Press, London, 1967.
2. Popovich, N.G.: Foot Care Products, Handbook of Nonprescription Drugs'da, Bölüm 32, 5. Baskı, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 1977.
3. Amsel, P.L., Cravitz, L., Wanderwyk, R., Zahry, S.: Comparison of in vitro activity of undecylenic acid and tolnaftate against Athlete's foot, Fung. J. Pharm. Sci., 68, 384 (1979).
4. Patel, R.M., Carew, D.P., Lach, J.L.: Synthesis of halojen substituted derivatives of 4,4-Bis (4-hydroxyphenyl) pentanoic acid and their antifungal properties, J. Pharm. Sci., 56, 1326 (1967).
5. Wolin, H.L.: The effectiveness of various Deserex preparations against T.Mentagrophytes infected guinea pigs, Research Lab., The Brookdale Hospital Center, Brooklyn, New York, 1966.
6. Harvey, C.S.: Antimicrobial Drugs, Remington's Pharmaceutical Sciences'da, Bölüm 63, Ed.J.E.Hoover, 15. Baskı, Mack Publishing Co., 1975.
7. Domonkos, A.N.: Andrew's Diseases of the Skin, Clinical Dermatology, 6. Baskı, W.B. Saunders Company, Pa., 1971.
8. Stewart, WM.D., Danto, J.L., Maddin, S.: Dermatology-Diagnosis and treatment of cutaneous disorders, 3. Baskı, The C.V.Mosby Company, Saint Louis, 1974.

9. Akman, M., Gülmezoğlu, E.: Tıbbi Mikrobiyoloji, II.Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları- A15, Ankara, 1974.
10. Conant, N.F.: Medical Mycology, Bacterial and Mycotic Infections of Man'de, Bölüm 37,4. Basım, Ed.ler:R.J. Dubos, J.G. Hirsch; J.B. Lippincott Company, Pa., 1965.
11. Güven, K.C., Farmasi ve Teknolojisi, Hüsnütabiat Matbaası, İstanbul, 1972.
12. Wallisch, R., : Vegetable oils in lotions, Cosmet. Perf., 89, 57 (1974) .
13. Kinsella, J.E.: Properties of oil of grapeseed and other seeds in cosmetics, Cosmetics and Toilettries, 91, 19(1976).
14. Becher, P.: Emulsions: Theory and Practice, 2. Baskı, Reinhold Publ. Co., New York, 1966.
15. Martin, A.N.: Physical Pharmacy, Henry Kimpton Publ. Co., London, 1965.
16. Sherman, P.: Emulsion Science, Academic Press, London, 1968.
17. Hoar, T.P., Schulman, J.H.: Transparent water-in-oil dispersions: The oleopathic hydro-micelle, Nature, 152,102 (1943) .
18. Osipow, L.I.: Transparant emulsions, J.Soc. Cosmetic Chemists, 14, 277 (1963) .
19. Rosano, H.E.: Microemulsions, Ibid., 25,609 (1974) .

20. Friberg., S., Lapczynska, I., Gillberg, G.: Microemulsions containing nonionic surfactants - The importance of the PIT value, *J.Col. Inter. Sci.*, 56, 1 (1976).
21. Mukerjee, P., Mittal, K.L.: *The Wide World of Micelles, Micellization, Solubilization and Microemulsions*'da, Ed.: K.L. Mittal., Vol. 1., Plenum Press, 1977.
22. Rieger, M.M.: *Emulsions, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed.: L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, 2. Baski, Lea and Febiger, Pa., 1976.
23. *The Atlas HLB System*, 4. Basim, Atlas Chemical Industries Inc., Wilmington, Del., (1963).
24. Trimble, R.F.: Hydrophile-lipophile balance for emulsifiers, *Amer. Cosmet. Perf.*, 87, 47 (1972).
25. Lachampt, F., Vila, R.M.: A contribution to the study of emulsions, *Amer. Perf. Cosmet.*, 82, 29 (1967).
26. Lachampt, F., Vila, R.M.: Contribution to the study of emulsions, *Ibid.*, 85, 27 (1970).
27. Seiller, M., Lo, I., Puisieux, F.: Les émulsions-Le HLB critique et les diagrammes ternaires de différentes phases huileuses, *Produits et Problèmes Pharmaceutiques*, 27, 777 (1972).
28. Treguier, J.P., Lo, I., Seiller, M., Puisieux, F.: La formulation des émulsions. Methodes utilisées pour le choix de émulsionnants, *R.Sci. Techn. Pharm.*, 1, 371 (1972).
29. Schwartz, A.M., Perry, J.W.: *Surface Active Agents- Their Chemistry and Technology*, Vol. II, Interscience Publ. Inc., New York, 1949.

30. Puisieux, F.: Les surfactifs et les émulsionnants, *Labo-Pharma- Prob. Tech.*, 227,37 (1973).
31. Cockton, J.R., Wynn, J.B.: The use of surface active agents in pharmaceutical preparations - The evaluation of emulsifying power, *J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 959 (1952).
32. Shinoda, K., Nakagawa, T., Tamamushi, B., Isemura, T.: *Colloidal Surfactants - Some Physicochemical Properties*, Academic Press, New York, 1963.
33. Shaw, D.J.: *Introduction to Colloid and Surface Chemistry*, Butterworths, London, 74, 1970.
34. Garrett, H.E.: *Surface Active Chemicals*, 1. Baski, Pergamon Press, New York, 1972.
35. Davies, J.T.: Emulsions, *Recent Prog. Surface, Sci.*, 2, 129 (1964).
36. Elworthy, P.H., Florence, A.T., Macfarlane, C.B.: *Solubilization by Surface Active Agents*, Chapman and Hall, London, 1968.
37. Elworthy, P.H.: The increasingly clever micelle, *Pharm. J.*, 217, 566 (1976).
38. Schick, M.J., Atlas, S.M., Eirich, F.R.: Micellar Structure of non-ionic detergents, *J. Phys. Chem.*, 66, 1326 (1962).
39. Becher, P.: Non-ionic surface-active compounds. I. Critical micelle concentrations of water-soluble ether-alcohols, *Ibid.*, 63, 1675 (1959).

40. Carless, J.E., Challis, R.A., Mulley, B.A.: Nonionic surface-active agents. V. The effect of the alkyl and the polyglycol chain length on the critical micelle concentration of some monoalkyl polyethers, *J. Col. Sci.*, 19, 201 (1964).
41. Beckett, A.H., Woodward, R.J.: Surface-active betaines: N-alkyl-NN-dimethylglycines and their critical micelle concentrations, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 422 (1963).
42. Hsiao, L., Dunning, H.N., Lorenz, P.B.: Critical micelle concentrations of polyoxyethylated non-ionic detergents, *J. Phys. Chem.*, 60, 657 (1956).
43. Groves, M.J., Mustafa, R.M.A., Carless, J.E.: Some properties of a water soluble phosphated nonylphenol ethoxylate, *J. Pharm. Pharmacol.*, 24 Suppl., 104P (1972).
44. Schott, H.: Surface and micellar properties of a long-chain nonionic surfactant, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1521 (1969).
45. Crook, E.H., Trebbi, G.F., Fordyce, D.B.: Thermodynamic properties of solutions of homogeneous p,t-octylphenoxyethoxyethanols (OPE<sub>1-10</sub>), *J. Phy. Chem.*, 68, 3592, (1964).
46. Groves, M.J., Mustafa R.M.A., Carless, J.E.: Some properties of an oil-soluble phosphated fatty alcohol ethoxylate, *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 736 (1973).
47. Adderson, J.E., Taylor, H.: The temperature dependence of the critical micelle concentrations of cationic surface-active agents, *Ibid.*, 23, 311 (1971).

48. Corrin, M.L., Harkins, W.D.: Determination of the critical concentration for micelle formation in solutions of colloidal electrolytes by the spectral change of a dye, *J. Amer. Chem. Soc.*, 69, 673 (1947).
49. Wan, L.S.C., Poon, P.K.C.: Effect of salts on the surface/interfacial tension and critical micelle concentration of surfactants, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1562 (1969).
50. Bloor, J.R., Morrison, J.C., Rhodes, C.T.: Effect of pH on the micellar properties of a nonionic surfactant, *Ibid.*, 59, 387 (1970).
51. Donbrow, M., Jan, Z.A.: Refractometric determination of the critical micelle concentration of nonionic surface-active-agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 825 (1963).
52. Mittal, K.L.: Determination of CMC of polysorbate 20 in aqueous solution by surface tension method, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1334 (1972).
53. Anderson, R.A., Slade, A.H.: The solubilization of benzoic acid by polyoxyethylene compounds, *Aust. J. Pharm.*, 46, 553 (1965).
54. Lim, J.K., Chen, C.C.: Effect of selected surfactants above and below the CMC, on aspirin solubility, *J. Pharm. Sci.*, 63, 559 (1974).
55. Vanlerberghe, G., Handjani-Vila, R.M.: Surface chemistry as a tool for evaluating cosmetic products, *Cosmetics and Toiletries*, 93, 29 (1978).

56. McDonald, C.: The effect of change of solvent on the critical micelle concentration of a nonionic surfactant, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 148 (1970).
57. Evans, H.C.: Alkyl sulphates. I. Critical micelle concentration of the sodium salts, *J. Chem. Soc.*, 579 (1956).
58. Sasaki, W., Shah, S.G.: Availability of drugs in the presence of surface-active agents. I. Critical micelle concentrations of some oxyethylene oxypropylene polymers, *J. Pharm. Sci.*, 54, 71 (1965).
59. Kapoor, R.C., Chand, P., Aggarwala, V.P.: Spectrophotometric determination of critical micelle concentration of nonionic surfactants, *Anal. Chem.*, 44, 2107 (1972).
60. Lauridsen, J.B.: Food emulsifiers - Surface activity, edibility, manufacture, composition, and application, *J. Amer. Oil Chemists' Soc.*, 53, 400 (1976).
61. Rosevear, F.B.: Liquid crystals - The mesomorphic phases of surfactant compositions, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 19, 581 (1968).
62. Brown, G.H., Doane, J.W., Neff, V.D.: A review of the structure and physical properties of liquid crystals, *CRC Monoscience Series*, Butterworth, London, 1971.
63. Puisieux, F.: The water-surfactant-oil diagrams influence of the surfactants on the bioavailability of medicinal elements, *Gatte fossé Report*, 1, 51 (1976).
64. Rosevear, F.B.: The microscopy of the liquid crystalline neat and middle phases of soaps and synthetic detergents, *J. Amer. Oil Chemists' Soc.*, 31, 628 (1954).

65. Gray, G.W., Winsor, P.A.: *Liquid Crystals and Plastic Crystals*, Vol. I, Ellis Horwood Ltd., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974.
66. Brown, G.H.: Structures and properties of the liquid crystalline state of matter, *J.Col. Inter. Sci.*, 58, 534 (1977).
67. Brown, G.H.: Liquid crystals draw intense interest, *Science*, C and EN, Now., 20 (1971).
68. Groves M.J., Galindez, D.A.: The self emulsifying action of mixed surfactants in oil, *Acta Pharm. Suec.*, 13, 361 (1976).
69. Friberg, S., Mandell, L., Larsson, M.: Mesomorphous phases, a factor of importance for the properties of emulsions, *J. Col. Inter. Sci.*, 29, 155 (1969).
70. Groves, M.J., Mustafa, R.M.A., Carless, J.E.: Phase studies of mixed phosphated surfactants, n-hexane and water, *J. Pharm. Pharmacol.*, 26, 616 (1974).
71. Mandell, L., Ekwall, P.: The three component system sodium caprylate-decanol-water. 1. Phase equilibria at 20°C, *Acta Polyt. Scand.*, 74, 1 (1968).
72. Lachampt, F., Vila, R.M.: Textures des phases panacristallines rencontrées dans les diagrammes d'équilibre - Agents de surface, lipides, eau, *Revue Francoise des Corps Gras*, 16, 87 (1969).
73. Luzzati, V., Husson, F.: The structure of the liquid-crystalline phases of lipid-water systems, *J.Cell Biol.*, 12, 207 (1962).



74. McBain, J.W., Burnett, A.J.: The effect of an electrolyte on solutions of pure soap. Phase-rule equilibria in the system sodium laurate- sodium chloride- water, *J. Chem. Soc.*, 121, 1320 (1922).
75. Luzzati, V., Mustacchi, H., Skoulios, A.: Structure of the liquid - crystal phases of the soap-water system - middle soap and neat soap, *Nature*, 4586, 600 (1957).
76. Winsor, P.A.: Binary and multicomponent solutions of amphiphilic compounds. Solubilization and the formation, structure and theoretical significance of liquid crystalline solutions, *Chem. Rev.*, 68, 1 (1968).
77. Saupe, A.: Textures, deformations, and structural order of liquid crystals, *J. Col. Inter. Sci.*, 58, 549 (1977).
78. Luzzati, V., Mustacchi, H., Skoulios, A.: The structure of the liquid - crystal phases of some soap+water systems, *Disc. Farad. Soc.*, 25, 43 (1958).
79. Luzzati, V., Husson, F.R.: Structure of the cubic phase of lipid-water systems, *Nature*, 1351, 210 (1966).
80. Clunie, J.S., Corkhill, J.M., Goodman, J.F.: The structure of lyotropic mesomorphic phases, *Proc. Roy. Soc. A*, 285, 520 (1965).
81. Friberg, S., Jansson, P.O., Cederberg, E.: Surfactant association structure and emulsion stability, *J. Col. Inter. Sci.*, 55, 614 (1976).
82. Balmbra, R.R., Clunie, J.S., Goodman, J.F.: An investigation of the structure of mesomorphic phases by electron microscopy, *Proc. Roy. Soc. A*, 285, 534 (1965).

83. Miller, C.A., Hwan, R-N., Benton, W.J., Fort, T.: Ultralow interfacial tensions and their relation to phase separation in micellar solutions, *J. Col. Inter. Sci.*, 61, 554 (1977).
84. Ali, A.A., Mulley, B.A.: Formation of liquid crystal and other non-fluid phases in emulsions containing non-ionic surfactants, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 205 (1978).
85. Friberg, S.: Molecular complexes in liquid crystalline structures as a stabilizer at liquid interfaces, *Kolloid-Z.u.Z. Polymere*, 244, 333 (1971).
86. Rydhag, L., Friberg, S.: Phase equilibria of water hydrocarbons/nonionic emulsifiers, VI. *Int. Kong. für Grenzflächenaktive Stoffe, Zurich*, (1972).
87. Friberg, S., Rydhag, L., Jederström, G.: Liquid crystalline phases in aerosol formulations I- Phase equilibria in propellant compositions, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1883 (1971).
88. Friberg, S., Wilton, I.: Liquid crystals - the formula for emulsions, *Amer. Perf. Cosmet.*, 85, 27 (1970).
89. Friberg, S.: Liquid crystalline phases in emulsions, *J. Col. Inter. Sci.*, 37, 291 (1971).
90. Friberg, S.: Microemulsions, hydrotropic solutions and emulsions, a question of phase equilibria, *J. Amer. Oil Chemist Soc.*, 48, 578 (1971).
91. Friberg, S., Mandell, L.: Influence of phase equilibria on properties of emulsions, *J. Pharm. Sci.*, 1001 (1970).

92. Friberg, S.: Food Emulsions, Emulsion Stability, Bölüm 1, Marcel Dekker, New York, 1976.
93. Mittal, K.L.: Conceptual clarification of the terms used to describe emulsion behavior, J. Soc. Cosmet. Chem., 22, 815 (1971).
94. Friberg, S.: Three-phase emulsions, Ibid., 30, 309 (1979).
95. Swarbrick, J.: Phase equilibrium diagrams - An approach to the formulation of solubilized and emulsified systems, Ibid., 19, 187 (1968).
96. Salisbury, R., Laualien, E.E., Chavkin, L.T.: The effect of phase volume ratio on emulsion type. I. Beeswax borax ointments, J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 43, 117 (1954).
97. Mulley, B.A.: Phase equilibria in systems containing commercial nonionic surface-active agents and benzene, J. Pharm. Pharmacol., 13 suppl., 205T (1961).
98. Burt, B.W.: An approach to emulsion formulation, J. Soc. CosmetChem., 16, 465 (1965).
99. Boon, P.F.G., Coles, C.L.J, Tait, M.: The influence of the variations in solubilizing properties of polysorbate 80 on the vitamin A palmitate : Polisorbat 80 : glycerol : water system, J. Pharm. Pharmacol., 13, 200 T (1961).
100. Pernarowski, M.: Solutions, Emulsions and Suspensions, Remington's Pharmaceutical Sciences'da, Bölüm 83, Ed.J.E. Hoover, 15. Baskı, Mack Publ. Co., Pa. (1975).
101. İzgü, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 52, Ankara, (1979).

102. Davies, S.S., Smith, A.: The influence of the disperse phase on the stability of oil-in-water emulsions, Society of Chemical Industry Symposium Proceeding, Brunel Univ., Brunel, 1974.
103. Florence, A.T., Rogers A.J.: Emulsion stabilization by nonionic surfactants : Experiment and theory, J. Pharm. Pharmacol., 23, 153 (1971).
104. Dac, V.T., Puisieux, F., Paris, J.: Les émulsions leurs principales formes d'instabilité, Labo-Pharma-Problemes et Techniques, 257, 739 (1976).
105. Shotton, E., Ridgway, K.: Physical Pharmaceutics, Clarendon Press, Oxford, 1974.
106. Katz, M., Shaikh, Z.I.: Percutaneous corticosteroid absorption correlated to partition coefficient, J. Pharm. Sci., 54, 591 (1965).
107. Orecchioni, A.M.E.: Disponibilité des principes actifs dans les préparations émulsionnés, Labo-Pharma-Problemes et Techniques, 245, 675 (1975).
108. Sautter, A., Doelker, E., Buri, P., Mordier, D.: Étude du transport de principes actifs incorporés dans des émulsions liquides de type huile dans eau, 3<sup>e</sup> partie: Influence de quelques paramètres de formulation, J. Pharm. Belg., 32, 379 (1977).
109. Sautter, A., Doelker, E., Buri, P., Mordier, D.: Etude du transport de principes actifs incorporés dans des émulsions liquides de type huile dans eau. 2<sup>e</sup> partie: Modèles cinétiques et cellule de diffusion, Ibid., 32, 229 (1977).

110. Waggoner, W.G., Fincher, J.H.: Influence of HLB values of surfactants on ephedrine release from emulsified liquid systems, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1830 (1971).
111. Koizumi, T., Higuchi, W.I.: Analysis of data on drug release from emulsions. II. Pyridine release from water-in-oil emulsions as a function of pH, *Ibid.*, 57, 87 (1968).
112. Koizumi, T., Higuchi, W.I.: Analysis of data on drug release from emulsions. III. Boundary effect on pyridine release from water-in-oil emulsions as a function of pH, *Ibid.*, 57, 93 (1968).
113. Minkov, E., Ovcharov, R., Mihailova, D., Bogdanova, Sv., Kassarova, M., Koburova, K.: Some biopharmaceutical studies of emulsions of the o/w type, *Pharm. Ind.*, 36, 446 (1974).
114. Carrigan, P.J., Bates, T.R.: Biopharmaceutics of drugs administered in lipid-containing dosage forms. I: GI absorption of grizeofulvin from an oil-in-water emulsion in the rat, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1476 (1973).
115. Bates, T.R., Carrigan, P.J.: Apparent absorption kinetics of micronized grizeofulvin after its oral administration on single and multiple-dose regiments to rats as a corn oil-in-water emulsion and aqueous suspension, *Ibid.*, 64, 1475 (1975).
116. Lin, G., Sadik, F., Gilmore, F.W., Fincher, J.H.: Influence of hydrophilic-lipophilic balance values of surfactants on ephedrine absorption and release from emulsified systems after oral administration to dogs, *Ibid.*, 63, 666 (1974).

117. Friberg, S., Larsson, L.: Partition of an organophosphorus compound, dichlorvos, between liquid and liquid crystalline phases, *Ibid.*, 64, 822 (1975).
118. *Chemicals for Cosmetic Industry*, Seppic, Montanoir, France.
119. *Emulsionnants Non-ioniques*, Seppic, Montanoir, France.
120. Müller, K.: Untersuchungen über Cremophore EL, *Tenside*, 3, 37 (1966).
121. King, G.: Brij surfactans, *Drug and Cosmetic Industry*, 90, 24 (1962).
122. Mezei, M., Sager, R.W., Stewart, W.D., Deruyter, A.L.: Dermatitic effect of nonionic surfactants. I. Gross, microscopic, and metabolic changes in rabbit skin treated with nonionic surface active agents, *J. Pharm. Sci.*, 55, 584 (1966).
123. Mezei, M., Sager, R.W.: Dermatitic effect of nonionic surfactants. II. Changes in phospholipid and in deoxyribonucleic acid content of rabbit epidermis in vitro, *Ibid.*, 56, 1604 (1967).
124. Bettelheim, F.A.: *Experimental Physical Chemistry*, W.B. Saunders Company, Pa. (1971).
125. Treguier, J.P., Lo, I., Seiller, M., Puisieux, F.: Émulsions et diagrammes eau-surfactif-huile. Étude d'un système eau-Brijs 92 et 96 - huile de vaseline. Influence de l'hydrophilic du surfactif, *Pharm. Acta. Helv.*, 50, 21 (1975).

126. Mulley, B.A.: *Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol.I*, Ed.: H.S.Bean, A.H.Beckett, J.E. Carless, Academic Press, London, 1964.
127. Talman F.A.J., Rowan, E.M.: Microscopical appearance of some oil-in-water emulsions, *J.Pharm. Pharmacol.*, 20, 811 (1968).
128. Swarbrick, J., Carless, J.E.: Phase equilibria in some betaine-benzaldehyde-water systems, *Ibid.*, 15, 507 (1963).
129. Schott, H., Han, S.K.: Effect of inorganic additives on solutions of nonionic surfactants. III. CMC's and surface properties, *J. Pharm. Sci.*, 65, 975 (1976).
130. Handjani-Vila, R.M.: Les diagrammes d'équilibre de phases et leur utilisation dans la formulation des émulsions, *Labo-Pharma-Prob. Tech.*, 224, 75 (1973).
131. Kışlalioğlu, S., Friberg, S.: Liquid crystals and spontaneous emulsification, *Society of Chemical Industry Symposium Proceeding, Brunel University, Brunel, 1974*.
132. Marland, J.S., Mulley, B.A.: A phase-rule study of multiple-phase formation in a model emulsion system containing water, n-octanol, n-dodecane and a non-ionic surface active agent at 10 and <sup>25</sup>°C. *J. Pharm. Pharmacol.*, 23, 561 (1971).
133. Nixon, J.R., Chawla, P.S.: Solubilization and rheology of the system ascorbic acid-water-polysorbate 80 : temperature effects, *Ibid.*, 21, 79 (1969).
134. Groves, M.J., Ahmad, A.B.: Some rheological properties of lyotropic liquid crystals formed by phosphated polyoxyethylene surfactants, n-hexane, water, *Rheol. Acta*, 15, 501 (1976).

135. Groves, M.J., Galindez, D.A.: Rheological characterization of self-emulsifying oil/surfactant systems, *Acta Pharm.Suec.*, 13, 353 (1976).
136. Boyd, J., Parkinson, C., Sherman, P.: Factors affecting emulsion stability and the HLB concept, *J.Col. Inter. Sci.*, 41, 359 (1972).
137. Yalabık, H.S.: Studies of the physico-chemical properties of self-emulsifying oils in the presence of electrolytes, *Doktora tezi, Londra Üniversitesi, Londra, 1976.*
138. Moss, E.S., McQuown, A.L.: *Dermatomycoses; Atlas of Medical Mycology'de, 3. Baskı, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1969.*
139. Levy, G., Miller, K.E., Reuning, R.H.: Effect of complex formation on drug absorption. III. Concentration - and drug-dependent effect of a nonionic surfactant, *J. Pharm. Sci.*, 55, 394 (1966).
140. Kakemi, K., Arita, T., Muranishi, S.: Absorption and excretion of drugs. XXVII. Effect of nonionic surface-active agents on rectal absorption of sulfonamides, *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 976 (1965).



Ek.1. Mısırözü Yağının Standardizasyonu (T.F. 1974 ve T.S. 894<sup>o</sup> den)

Asitlik Derecesinin Bulunması:

10 g madde, 1 ml fenolftaleyn TS ve 50 ml nötr etanol (%95)+eter karışımı ile eriyene dek ısıtıldı. Pembe renk 15 saniye sabit kalana dek sürekli çalkalayarak 0.1 Potasyum hidroksit ile titre edildi. Asitlik derecesi aşağıdaki formülden yararlanılarak bulundu.

$$\text{Asitlik derecesi} = \frac{a \cdot 0.00561 \times 1000}{\text{maddenin ağırlığı (g)}}$$

a: Potasyum hidroksit miktarı (ml)

Sabunlaşma İndisinin Bulunması :

Tam tartılmış 2 g mısırözü yağı, 25 ml etanollü potasyum hidroksit ile balon içersinde sık sık döndürme suretiyle, su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 30 dakika ısıtıldı. Sıcakken 1 ml fenolftaleyn TS eklenip, alkali fazları 0.5 N Hidroklorik asit ile titre edildi. Aşağıdaki formüle göre sabunlaşma indisi saptandı.

$$s.i = \frac{(b-a) \times 0.02805 \times 1000}{\text{maddenin ağırlığı (g)}}$$

a : Harcanan asit miktarı (ml)

b : Boş denemede harcanan asit miktarı (ml)

İyot İndisinin Bulunması :

Tam tartılan mısırözü yağı 500 ml'lik zımpara kapaklı erlen içersinde 15 ml karbon tetraklorür ile çözündürüldükten sonra

EK TABLO 1: DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ SİMSOL OL-50'NİN (37°C'da) SU VE TAMPONLARDAKİ

YÜZEY GERİLİMİNİN ORTALAMALAR ARASI FARK DENETİMİ

Konsantrasyon (g.dl <sup>-1</sup> )x10 <sup>-4</sup>	YüzeY Gerilim (mNm <sup>-1</sup> )						
	Su - Ftalat P	Su - Fosfat P	Su - Borat P	Ftalat-Fosfat P	Ftalat-Borat P	Fosfat Borat P	
10.00	< 0.001	< 0.001	< 0.001	> 0.500 önemsiz	< 0.001	< 0.001	< 0.001
20.00	< 0.010	< 0.001	< 0.001	> 0.800 önemsiz	< 0.001	< 0.001	< 0.001
50.00	> 0.100 önemsiz	< 0.010	< 0.01	> 0.100 önemsiz	< 0.001	< 0.001	< 0.001
60.00	> 0.500 önemsiz	< .020	< 0.001	> 0.200 önemsiz	< 0.001	< 0.001	< 0.001
70.00*	> 0.200 önemsiz	< 0.010	< 0.001	< 0.010	< 0.010	< 0.010	< 0.001
80.0	> 0.500 önemsiz	< 0.001	< 0.001	< 0.010	< 0.010	< 0.010	< 0.001
90.0	> 0.500 önemsiz	< 0.010	< 0.010	< 0.050	< 0.010	< 0.010	< 0.001
100.0	> 0.500 önemsiz	< 0.010	< 0.001	< 0.050	< 0.001	< 0.001	< 0.001
200.0	> 0.500 önemsiz	< 0.010	< 0.010	< 0.050	< 0.010	< 0.010	< 0.001
300.0	> 0.800 önemsiz	< 0.010	< 0.010	< 0.020	< 0.010	< 0.050	< 0.001
500.0	> 0.200 önemsiz	< 0.010	< 0.010	< 0.020	< 0.010	< 0.100 önemsiz	< 0.001

\*(c.m.c.)

EK TABLO 2 : DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ SİMSOL OL 50'İNİN (20°C da) TAMPONLARDAKİ YÜZEY GERİLİMİNİN ORTALAMALAR ARASI FARK DENETİMİ

Konsantrasyon (g.dl <sup>-1</sup> )x10 <sup>-4</sup>	Yüze Gerilim (mNm <sup>-1</sup> )		
	Ftalat - Fosfat P	Ftalat - Borat P	Fosfat - Borat P
10.00	< 0.010	< 0.050	< 0.001
20.00	< 0.020	> 0.200 önemsiz	< 0.001
50.00	> 0.200 önemsiz	> 0.200 önemsiz	< 0.050 önemsiz
60.00	> 0.050 önemsiz	> 0.800 önemsiz	> 0.100 önemsiz
70.00	> 0.500 önemsiz	> 0.100 önemsiz	> 0.050 önemsiz
80.00 *	> 0.200 önemsiz	> 0.500 önemsiz	> 0.200 önemsiz
90.00	> 0.200 önemsiz	> 0.200 önemsiz	> 0.100 önemsiz
100.00	> 0.800 önemsiz	> 0.100 önemsiz	> 0.200 önemsiz
200.00	> 0.500 önemsiz	> 0.500 önemsiz	> 0.800 önemsiz
300.00	> 0.500 önemsiz	> 0.200 önemsiz	> 0.500 önemsiz
500.00	> 0.500 önemsiz	> 0.500 önemsiz	> 0.500 önemsiz

\* (c.m.c.)

EK TABLO 3: DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ SİMSOL 98'İN (37°C'da) TAMPONLARDAKİ YÜZEY

GERİLİMİNİN ORTALAMALAR ARASI FARK DENETİMİ

Konsantrasyon (g.dl <sup>-1</sup> )x10 <sup>-4</sup>	Yüze Gerilim (mNm <sup>-1</sup> )		
	Ftalat - Fosfat P	Ftalat- Borat P	Fosfat - Borat P
1.00	< 0.001	< 0.001	< 0.001
5.00	< 0.001	< 0.001	< 0.001
7.00*	< 0.050	< 0.001	< 0.010
9.00	< 0.020	< 0.001	< 0.001
10.00	> 0.050 önemsiz	< 0.001	< 0.001
20.00	> 0.500 önemsiz	> 0.500 önemsiz	> 0.200 önemsiz
50.00	< 0.001	< 0.050	< 0.001
80.00	> 0.500 önemsiz	< 0.020	< 0.020
100.00	> 0.800 önemsiz	< 0.010	> 0.200 önemsiz

\*(c.m.c.)

EK TABLO 4: DEĞİŞİK KONSANTRASYONLARDAKİ SİMULSOL 98'İN (200C'da) TAMPONLARDAKİ YÜZEY GERİLİMİNİN ORTALAMALAR ARASI FARK DENETİMİ

Konsantrasyon (g.dl <sup>-1</sup> ) x10 <sup>-4</sup>	YüzeY Gerilim (mNm <sup>-1</sup> )		
	Ftalat - Fosfat P	Ftalat - Borat P	Fosfat - Borat P
1.00	< 0.001	< 0.001	< 0.001
5.00	< 0.050	< 0.001	< 0.010
7.00	< 0.001	< 0.001	< 0.010
9.00	< 0.010	< 0.001	< 0.010
10.00	> 0.050 önemsiz	< 0.001	< 0.020
20.00	> 0.050 önemsiz	> 0.200 önemsiz	< 0.010
50.00	> 0.500 önemsiz	> 0.200 önemsiz	> 0.100 önemsiz
80.00	> 0.800 önemsiz	> 0.500 önemsiz	> 0.500 önemsiz
100.00	< 0.050	> 0.050 önemsiz	> 0.500 önemsiz

\*(c.m.c.)

## ÖZGEÇMİŞ

1952 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve Orta okulu çeşitli illerde okuduktan sonra 1969 yılında Ankara Kız Lisesini bitirdim. Aynı yıl girdiğim Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde sürdürdüğüm öğrenimimi 24.6.1974 tarihinde tamamladım. 3 Mart 1975 tarihinde, çalışmakta bulunduğum Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bilim Dalına Asistan olarak girdim.







