

278987

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**PARASETAMOLÜN YÜZEY AKTİF MADDELERLE  
ÇÖZÜNÜRLEŞTİRİLMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**GALENİK FARMASI PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**Ecz. Sema ÖNAY**

**ANKARA - 1978**

T.C.  
Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi

PARASETAMOLÜN YÜZEY AKTİF MADDELERLE  
ÇÖZÜNÜRLEŞTİRİLMESİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

GALENİK FARMASİ PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Ecz. Sema ÖNAY

Rehber Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Oya Alpar

Ankara- 1978

*Çalışmamı yöneten ve bana her yönden yardımcı olan, bilgi ve fikirlerinden yararlandığım Doç. Dr. Oya Alpar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Çalışmalarım sırasında gösterdiği yakın alaka ve yardımdan dolayı Dr. Murat Şumnu'ya ayrıca teşekkür ederim.*

İ Ç İ N D E K İ L E R

I - <u>GİRİŞ</u> .....	1
1. MİSELLELER ÇÖZÜNÜRLÜK .....	5
1.1. Yüzey Aktif Maddeler .....	5
1.1.1. Anyonik Yüzey Aktif Maddeler .....	5
1.1.2. Katyonik Yüzey Aktif Maddeler .....	5
1.1.3. Amfolitik Yüzey Aktif Maddeler .....	6
1.1.4. İyonize Olmayan Yüzey Aktif Maddeler .....	6
1.1.5. Doğal Kaynaklı Yüzey Aktif Maddeler .....	6
1.2. Misel Oluşumu .....	6
1.2.1. Misel Yapısı .....	7
1.2.2. Misel Oluşum Teorileri .....	7
1.3. Kritik Misel Konsantrasyonu (C.M.C) .....	8
1.3.1. Kritik Misel Konsantrasyonu Tayin Yöntemleri .....	8
1.3.1.1. Yüzey Gerilim Yöntemi .....	9
1.3.1.2. Boya Yöntemi .....	10
1.3.1.3. İletkenlik Yöntemi .....	11
1.3.1.4. Kırılma İndisi Yöntemi .....	12
1.3.2. Kritik Misel Konsantrasyonunu Etkileyen Etkiler .....	12
1.3.2.1. Yüzey Aktif Maddelerin Yapısı .....	12
1.3.2.2. İlave Edilen Diğer Maddelerin Etkisi .....	13
1.3.2.3. Isının Etkisi .....	14
1.3.2.4. Basıncın Etkisi .....	15

1.4. Çözünürleştirme .....	15
1.4.1. Çözünürlüğün İncelenmesinde Deneysel Yöntemler .....	18
1.4.1.1. Maksimum Aditif Konsantrasyonun (M.A.C) tayini .....	18
1.4.1.2. Çözünürlük Bilgilerinin Sunuluşu ...:	21
a) Çözünürlük Eğrileri .....	21
b) Faz Diyagramları.....	22
1.5. Çözünürleştirmenin Fiziksel Yöntemlerle İncelenmesi ve Çözünen Maddenin Miseldeki Konumu.....	22
1.5.1. İletkenlik Yöntemi .....	24
1.5.2. Işık Dağılımı, Viskozite ve Sedimentasyon Yöntemi.....	24
1.5.3. X - Işını Kırılımı Yöntemi .....	25
1.5.4. Ultraviyole Spektroskopi Yöntemi .....	25
1.5.5. N.M.R. Spektroskopi Yöntemi .....	26
1.6. Çözünürleştirmeye Etki Eden Etmenler .....	27
1.6.1. Yüzey Aktif Maddenin Değiştirilmesi .....	27
1.6.2. Çözünen Maddenin Niteliğinin Etkisi .....	33
1.6.3. Isının Etkisi .....	37
1.6.4. Elektrolitlerin Etkisi .....	38
1.6.5. Elektrolit Olmayan Maddelerin Etkisi .....	39
1.7. Çözünürleştirmenin Farmasötikteki Uygulanışı .....	41
2. İLAÇ ABSORBSİYONU ÜZERİNE YÜZEY AKTİF MADDELERİN ETKİSİ...	42
3. ÇALIŞMANIN AMACI .....	46
II- <u>DENEYSEL KISIM</u> .....	47
1. MATERYELLER .....	47
1.1. Çözücüler .....	47

1.2. Kimyasal Maddeler .....	47
1.3. Aygıt ve Malzemeler .....	47
1.4. Balıklar .....	47
2. YÖNTEMLER .....	48
2.1. Parasetamol İçin Miktar Tayini Yönteminin Seçimi ...:	48
2.1.1. Tayin Yöntemi .....	48
2.1.2. Yöntemin Güvenilirlik Derecesi .....	51
2.2. Dengeye Varma Süresinin Tayini .....	51
2.3. Kullanılan Yüzey Aktif Maddelerin Kritik Misel Konsantrasyonlarının Yüzey Gerilim ve İletkenlik Yöntemleri İle Saptanması.....	53
2.4. Yüzey Aktif Maddelerin Miktar Tayini Yöntemine Etkisi .....	55
2.4.1. Parasetamolün Ultraviyole Spektral Analizi ...:	56
2.4.2. Parasetamolün Polisorbatlarla Birlikteki Spektral Analizi .....	56
2.5. Parasetamolün Çözünürleştirilme Yöntemi .....	56
2.6. Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'de Çözünürleştirilen Parasetamolün, Miseldeki Konumunun Ultraviyole Spektral Analizi İle Tayini .....	58
2.7. Balıklarla Yapılan Absorbsiyon Deneyleri .....	59
2.7.1. Parasetamolün Guppy'lerdeki Absorbsiyon Çalışmaları .....	63
2.7.2. Parasetamolün, Değişik Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80 ile Birlikte Guppy'lerden Absorbsiyon Çalışmaları .....	63
2.7.3. Parasetamolün Guppy'lerden Absorbsiyonuna Seçilen Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin Etkisine Ait Çalışmalar.::	64

3. BULGULAR .....	65
3.1. Polisorbat 20, Polisorbat 40, Polisorbat 60 ve Polisorbat 80'nin Kritik Misel Konsantrasyonlarına Ait Bulgular .....	65
3.2. Yüzey Aktif Maddelerin Miktar Tayini Yöntemine Etkisine Ait Bulgular .....	70
3.2.1. Parasetamolün Ultraviyole Spektral Analizi ...	70
3.2.2. Parasetamolün Polisorbatlarla Birlikteki Ultraviyole Spektral Analizi .....	72
3.3. Çözünürleştirme Deneylerine Ait Bulgular .....	77
3.3.1. Çözünürlük Eğrilerinin Sunuluşu .....	81
3.3.2. Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin Parasetamolü Çözme Kapasitesi ve Parasetamolün Miseller ve Miseller Olmayan Fazlar Arasındaki Dağılıma Sabiti .....	83
3.4. Ultraviyole Spektral Analizi İle Çözünürleştirilen Parasetamolün Miseldeki Konumunun Tayinine ait Bulgular .....	84
3.5. Balıklarla Yapılan Absorbsiyon Deneylerine Ait Bulgular .....	89
3.5.1. Parasetamolün Guppy'lerdeki Absorbsiyon Çalışmalarına Ait Bulgular .....	89
3.5.2. Parasetamolün Değişik Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80 ile Birlikte Guppy'lerden Absorbsiyonuna Ait Bulgular .....	90
3.5.3. Parasetamolün Guppy'lerden Absorbsiyonuna Seçilen Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60, ve 80'nin Etkisine Ait Bulgular..:	92

4. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	100
4.1. Kritik Misel Konsantrasyonu .....	100
4.2. Çözünürleştirme .....	100
4.3. Çözünenin Konumu .....	103
4.4. Parasetamolün Absorbsiyonu Üzerine Polisorbattların Etkisi .....	106
4.5. Sonuç .....	108
ÖZET .....	109
EK - 1 Bazı iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin genel özellikleri .....	110
EK - 2 Yüzey aktif maddelerle çözünürleştirilen maddelerin listesi .....	111
KAYNAKLAR .....	113



## I - GİRİŞ

Çözeltilere ilave olunan üçüncü bileşen yüksek konsantrasyonda kullanılmıyor ve çözünecek maddenin ilk niteliğini bozacak etkileşmeye girmiyorsa, maddenin çözünürlüğünün arttırılmasında etkisi kısıtlıdır. Bu neden ile düşük konsantrasyonda yüzey aktif madde kullanarak suda çözünmeyen veya güç çözünen maddelerin çözünürleştirilmesi, birçok uygulama sahası bulmuş ve bilimsel ilgi yönünden özellikle son yıllarda önem kazanmıştır. Bu yöntemden faydalanılarak suda çözünmeyen veya güç çözünen çok sayıda bileşiğin, örneğin yağda çözünen vitaminlerin (1-5), hormonların (6-16), antibakteriyel bileşiklerin (17-23) ve tıpta kullanılan diğer birçok maddelerin (24-70) sulu çözeltilerinin hazırlanması mümkün olmuştur.

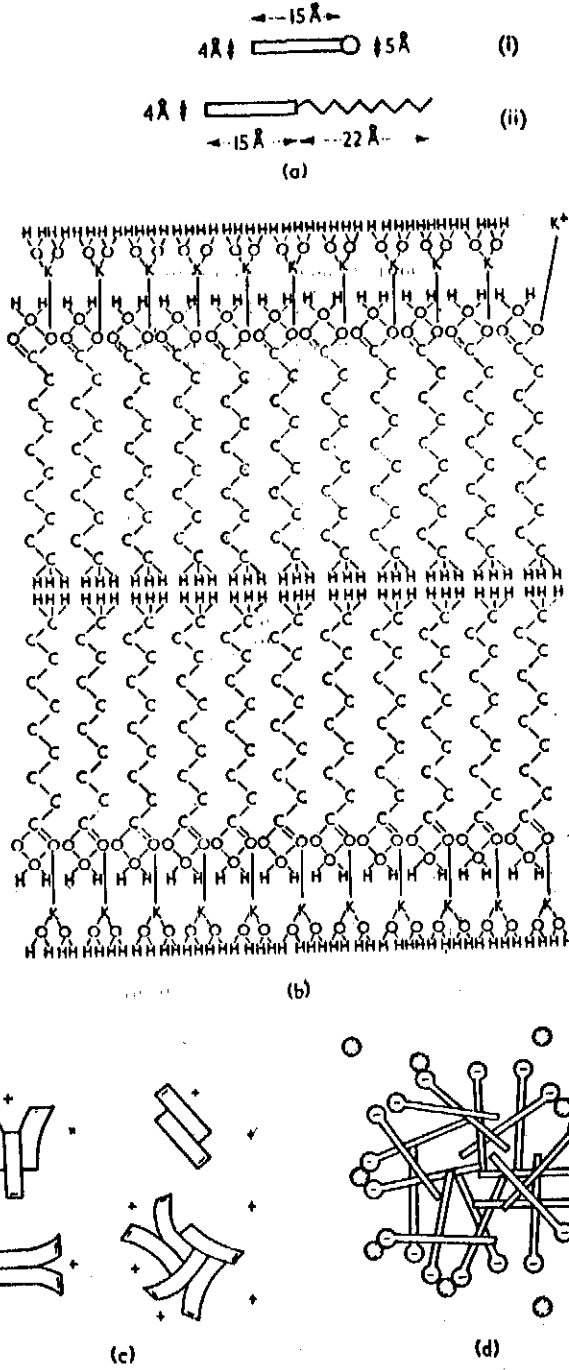
Çözeltiler, yağlı ve sulu olmak üzere kabaca iki grup altında toplanabilir. Sulu çözeltilerde, çözünürlük üzerinde etkin belli başlı kuvvetler iyonik veya dipolar etkileşmeler, yağlı çözeltilerde ise polar olmayan veya London etkileşmelerdir. Termodinamik olarak benzer nitelikte olan bileşikler, aralarındaki kuvvetli moleküller arası etki -leşmeye bağlı olarak birbirleri içinde kolayca çözündükleri halde, çok farklı niteliklere sahip bileşiklerin birbirleri içinde çözünmeleri, benzer moleküller arasındaki çekim kuvvetleri benzemeyen moleküllere oran ile fazla olduğundan mümkün değildir, sonuçta sistem iki faza ayrılır (71).

Az çözünen maddelerin çözünürlüğü değişik yollar ve yardımcı maddeler kullanılarak hidrotrop ajanlarla, kompleks yapıcı ajanlarla ve yüzey aktif maddelerle arttırılabilir. Yüzey aktif maddelerle çözünürlüğün nasıl sağlandığını anlayabilmek için bu maddeleri tanımak gerekir.

Yüzey aktif madde olarak nitelendirilen moleküller polar ve polar olmayan özelliklere sahiptirler. Moleküldeki bu iki kısımdan biri diğere göre oldukça büyük ve asimetriktir (Şekil 1). Bu bileşikler su ile karıştırıldığında, molekülün polar kısmı su ile etkileşerek bir çözelti oluşturur. Ancak su ile olan kuvvetli etkileşme, yüzey aktif madde moleküllerinin polar olmayan kısımlarının araya girmesi ve bu kısımların diğer bir yüzey aktif madde molekülünün polar olmayan kısmı ile etkileşmesine bağlı olarak sınırlıdır. Diğer bir deyim ile benzer moleküller birbirlerini karşılıklı olarak çekeceğinden, yüzey aktif maddelerin su da çözünürlükleri sınırlıdır ve su üzerinde bir monomoleküler tabaka halinde yayılırlar. Suyu daha yüksek konsantrasyonda yüzey aktif madde ilave olduğunda, moleküllerin polar kısımlarının su moleküllerine yönelmesine ve hidrokarbon zincirlerinin agregasyonuna bağlı olarak yüzey aktif maddeler çözeltide kalırlar. Oluşan bu agregatlara misel denilir. Misel oluşumunu belirtmek için çok farklı geometrik düzenleme düşünülmüştür. Üzerinde en fazla durulanları Şekil 1'de görülmektedir (71).

Yüzey aktif madde içeren çözeltilerin çözücü niteliği, yüzey aktif maddelerin özel yapıları ile yakından ilişkilidir. Belli bir konsantrasyona kadar yüzey aktif madde ilavesiyle orantılı olarak çözeltinin yüzey gerilimi düşer ve bu noktaya kadar suda güç çözünen maddenin çözünürlüğünde saf suya oran ile bir artış olmaz. Yüzey aktif maddenin miktarı bu belirli konsantrasyonun üzerine çıkartıldığında, çözeltinin yüzey geriliminde artık daha fazla bir düşme olmaz. Ancak önce de belirtildiği gibi yüzey aktif madde moleküllerinin agregat oluşturmasına bağlı olarak, çözeltinin çözücü gücünde belirgin artma başlar. Yüzey geriliminin daha fazla azalmadığı bu konsantrasyona KRİTİK MİSEL KONSANT-

RASYONU (C.M.C) denilir. Bu konsantrasyon misel oluşumunun başladığı noktadır. Misellerin iğeriye y6nelik kısımları lipofilik nitelikte hidrokarbon zincirleri olduğundan, suda ę6z6nmeyen veya g6ę ę6z6nen hidrofob molek6ller, misellerin hidrokarbon kısımlarının merkezinde sıkışarak veya hidrokarbon misel dizileri arasında adsorblanarak ę6z6n6rl6kleri belirgin bir şekilde artar. Bu y6ntem ile suda ę6z6nmeyen veya g6ę ę6z6nen maddelerin ę6z6n6rl6đ6n6n arttırılmasına J.W.McBain tarafından ę6Z6N6RLEŐTİRME denilmiştir (72).



Şekil : 1

(a) Yüzey aktif maddelerin asimetrik niteliği. (i)  $C_{12}$  sabununun yaklaşık boyutu. (ii) Monoalkil polieter,  $C_{12}H_{25}(O.CH_2.CH_2)_6OH$ , molekülünün yaklaşık boyutu. (b) McBain'in lameller miseli. (c) McBain'in küresel iyonik miseli. (d) Hartley'in küresel miseli.

## 1. MISELLER ÇÖZÜNÜRLÜK

### 1.1. Yüzey Aktif Maddeler

Yüzeyler arasında adsorbe olan molekül veya iyonlara yüzey aktif madde veya sürfaktan denir. Alternatif bir deyim ile amfifil molekül, molekülün kimyasal yapı olarak iki farklı bölgesi olduğunu belirler. Bunlardan biri hidrofobik bölge (hidrokarbon zinciri), diğeri de hidrofilik bölge, yani iyonize olabilen gruptur.

Bu maddeler belirli konsantrasyonun üzerinde asosiye olma (bir araya gelme) eğiliminde olduklarından asosiasyon kolloidleri olarak da tanımlanırlar. Asosiasyon sonucu oluşan agregatlara misel denir.

Yüzey aktif maddeler içerdikleri polar ve polar olmayan grupların sayısı ve niteliklerine bağlı olarak hidrofilik (su seven), lipofilik (yağ seven) veya her iki grupların dengelendiği şekilde (amfoterik) olabilirler. Kullanılmakta olan çok sayıda bileşik ve bu konularda yapılan çalışmalar çeşitli yayınlarda derlenmiştir (73,74).

Çok kullanılan asosiasyon kolloidleri aşağıda gruplandırılmıştır (75).

#### 1.1.1. Anyonik Yüzey Aktif Maddeler

Potasyum laurat

Sodyum dodesil (lauril) sülfat

Heksadesilsülfonik asit

Sodyum dioktilsülfosüksinat

#### 1.1.2. Katyonik Yüzey Aktif Maddeler

Heksadesil (setil) trimetilamonyum bromür

Dodesilamin hidroklorür

Dodesilpiridinyum klorür

### 1.1.3. Amfolitik Yüzey Aktif Maddeler

Bu grupta bulunan maddeler ortamın pH'sına bağlı olarak anyonik, katyonik veya iyonize olmayan şekilde bulunabilirler.

### 1.1.4. İyonize Olmayan Yüzey Aktif Maddeler

Bu tipteki yüzey aktif maddelerin suda çözünen kısmı hidrosil veya polioksietilen zinciri içerebilir, örneğin polioksietilen monoheksadesil eter. Ayrıca etilen oksit ile muamele edilmiş anhidr sorbitollerin yağ asiti esterleri de kullanılabilir. Bu yüzey aktif maddelerin genel özellikleri Ek 1'de verilmiştir.

### 1.1.5. Doğal Kaynaklı Yüzey Aktif Maddeler

Fosfatidler; örneğin lesitin, dialkilgliserilfosforilkolin, lisolesitin ve asosiye kolloid yapıdaki safra asitlerinden kolik asit ve desoksikolik asit doğal kaynaklı yüzey aktif maddelerdir.

## 1.2. Misel Oluşumu

Suya iyonize olabilen deterjan ilave olunduğunda, deterjanın hidrokarbon zinciri çözeltinin yapısı üzerinde etki yapar. Hidrokarbon zinciri ile su arasındaki yüzeyler arası gerilim büyüktür. Diğer bir deyim ile suya ilave olunan monomer sistemin serbest yüzeysel enerjisini belirgin derecede arttırır. Bütün kimyasal sistemler serbest yüzey enerjilerini en aza indirme eğilimindedir. Deterjan su ile hava ara yüzeyinde hidrokarbon zinciri havaya yönelecek şekilde dizilip, hidrokarbon/su ara yüzeyi kaybolarak veya az sayıda deterjan monomerleri dimerleşerek veya ufak agregatlar oluşturarak sistem yüzeysel enerjisini en aza indirebilir. Ancak bu olaylar yüksek konsantrasyonlarda yüzey aktif madde içeren sistemlerin serbest enerjisinin en aza inmesini açıklayamaz. Çünkü su ile hava ara yüzeyi sınırlıdır ve dimerin su ile temasta

olan hidrokarbon zinciri vardır. Dar bir konsantrasyon aralığında yüzey aktif madde monomerlerinin agregatlaşıp misel oluşturması şeklinde konunun açıklanması mantıklıdır (72,75).

#### 1.2.1. Misel Yapısı

Oluşan misel tipleri üzerinde farklı görüşler vardır.

McBain (76) C.M.C. altında, en fazla on monomer içeren tamamen iyonize küresel miseller, C.M.C üzerinde ise laminer şekilli ikinci bir tip misel oluştuğunu belirtmiştir. Hartley (77) ise (iyonik yüzey aktif maddeleri göz önünde tutarak) C.M.C.'nu altında monomerlerin tamamen disosiye olmuş halde bulunduğunu, bunların agregatlaşması ile ufak miseller oluştuğunu belirtmiştir. Bu misellerin dar bir konsantrasyon aralığında büyüyüp küresel şekil aldığını ve bu konsantrasyon aralığından sonra misellerin şeklinde konsantrasyona bağlı olarak değişme olmadığını belirtmiştir.

#### 1.2.2. Misel Oluşum Teorileri

Misel oluşumunu belirleyen iki önemli yaklaşım vardır. Bunlar iki faz (yalancı-faz) ve kütle hareket teorileridir. İki faz teorisinde misel, suda çözünen fakat kritik misel konsantrasyonunda oluşmaya başlayan ayrı bir faz olarak kabul edilir. Kritik misel konsantrasyonu monomer için doyma konsantrasyonu olduğundan monomerlerin aktivitesi bu konsantrasyon üzerinde artmaz (78). Kütle hareketi teorisinde ise, monomer ile misel arasında denge bulunduğu ve çözünenin aktivitesinin C.M.C üzerinde arttığı kabul edilir (79-81).

İyonize olmayan deterjan için denge,



$$K = \frac{C_{\text{mis}}}{C_{\text{mon}}^n} \quad \text{şeklinde,}$$

İyonize detarjan için ise,

$$n \text{ (uzun zincir monomer iyonu)} + (n-p) \text{ (karşıt iyon)} \rightleftharpoons \text{misel}$$
$$K = \frac{C_{\text{mis}}}{C_{\text{mon}}^n \cdot C_c^{(n-p)}} \quad \text{şeklinde ifade edilir. Eşitliklerde } K \text{ denge sabitidir. Aktivite yerine konsantrasyon kullanılmıştır.}$$

$C_c$  karşıt iyonların,  $P$  de misele bağlanmamış iyonların konsantrasyonudur.  $K$  değeri keyfi olarak 1 kabul edilir ise, yukarıdaki eşitliklerden iyonize olmayan çeşitli deterjanlar için agregasyon sayısının 10 ile 100 arasında değiştiği bulunmuştur. Bu değerler grafiğe geçirildiğinde, kütle hareket teorisine göre düşük agregasyon sayılarında C.M.C üzerinde monomer konsantrasyonunda belirgin artma olacağı, faz teorisine göre ise değişme olmayacağı görülmüştür. Agregasyon sayısı 100'e yakın olduğunda monomer konsantrasyonu her iki teoriye göre de yaklaşık eş değerdir. Pratik amaçlar için büyük agregasyon sayılarında her iki teorinin de misel oluşumu için aynı termodinamik niteliği belirlediği kabul edilmiştir.

Miselizasyon olayını belirlemek için yukarıda sözü edilen her iki yaklaşım da yararlı ise de konuyu bütünüyle açıklayamazlar. Teorilerin uygunluğu koşullara göre değişir. Faz teorisinde, C.M.C üzerinde yüzey geriliminin sabit kaldığı bulgusundan faydalanılarak, monomer konsantrasyonunun da sabit kalacağı ileri sürülmüştür (82). Oysa birçok deterjan için C.M.C üzerinde de yüzey geriliminin değiştiği gösterilmiştir (83). Sonuç olarak kütle hareket teorisinin, düşük agregasyon sayısına sahip sistemleri, faz teorisinin ise yüksek agregasyon sayısına sahip olan sistemleri belirlemede daha uygun bir yaklaşım olduğunu söylemişlerdir.

### 1.3. Kritik Misel Konsantrasyonu

#### 1.3.1. Kritik Misel Konsantrasyonu Tayin Yöntemleri

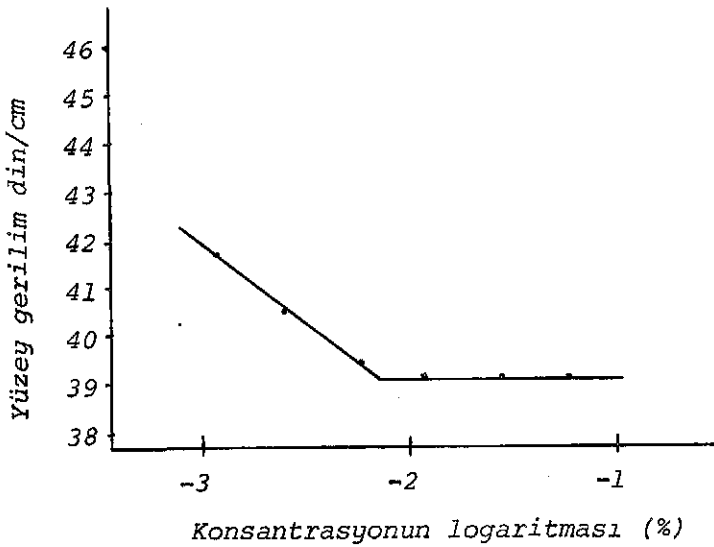
Kritik misel konsantrasyonu, çözünürlük ölçümlerinde fay-



dalı olmasının yanısıra yüzey aktif madde çözeltilerinin pratik kullanılmasında da önemli bir faktördür. Kritik misel konsantrasyonu, çözeltinin fiziksel özelliklerindeki değişmelere tekabül eden konsantrasyondur. Yüzey aktif madde içeren çözeltilerin fiziksel özellikleri kritik misel konsantrasyonunda kesin bir şekilde değişir. Kritik misel konsantrasyonu yüzey gerilim, boya, iletkenlik, kırılma indisi yöntemleri ile saptanır.

#### 1.3.1.1. Yüzey Gerilim Yöntemi

Kritik misel konsantrasyonu altında yüzey aktif madde çözeltilerinin yüzey gerilimleri, monomer yüzey aktif madde konsantrasyonunun artışına bağlı olarak hızla düşer ve bu düşme genellikle konsantrasyonun logaritması ile orantılıdır. Kritik misel konsantrasyonu üzerinde kütle hareket teorisine göre çözeltideki monomer konsantrasyonu sabit kalacağından yüzey gerilim, ilave olunan yüzey aktif madde konsantrasyonu ile bağımlı değildir. Kritik misel konsantrasyonu yüzey gerilim eğrisindeki her iki doğru çizginin kesiştiği nokta olarak alınır (Şekil 2).



Şekil : 2

Myrj 59 çözeltisinin yüzey gerilimi.

Anderson ve Slade (40) Brij 35, Myrj 52, Tween 20 çözeltilerinin, Thoma ve Pfaff (84) polietilenglikol - gliserin yağ asiti esterlerinin, Kakemi ve diğerleri (85) polisorbata 80, polioksietilen sorbitan mono-laurat, polioksietilen sorbitan mono-palmitat, polioksietilen sorbitan mono-stearat, polioksietilen stearat 45, polioksietilen stearat 30, polioksietilen lauril eter 10, polioksietilen lauril eter 15'in, Lim ve Chen (29) setilpiridinyum klorür, polisorbata 20, benzalkonyum klorür, polisorbata 80, dioktil sodyum sülfosüksinat gibi yüzey aktif maddelerin, Vidal-Paruta ve diğerleri (86) sorbitan monooleat ve polisorbata 80 gibi yüzey aktif maddelerin, Mitchell ve Wan (33) polioksietilen glikol eterlerinin, Goodhart ve Martin (35) Myrj 49, Myrj 51, Myrj 52, Myrj 53 ve Myrj 59'un, Bloor ve diğerleri (87) Tween 40'ın, Schick ve diğerleri (88) iyonize olmayan deterjanların, Beckett ve Woodward (36) alkil betainlerin ve betainlerin hidroklorür tuzlarının, Saskı ve Shah (89) iyonize olmayan yüzey aktif maddeler olan Pluronic L 62, L 64, F 68'in kritik misel konsantrasyonlarını yüzey gerilim yöntemi ile saptamışlardır.

#### 1.3.1.2. Boya Yöntemi

Aksi yüklü yüzey aktif maddelerin bulunduğu indikatör çözeltilerinde renk değişmesi olduğu Hartley tarafından bildirilmiş ve bu yöntem kritik misel konsantrasyonu tayininde Corrin ve Harkins tarafından 1947'de uygulanmıştır (90). Yöntem, kritik misel konsantrasyonuna erişildiğinde, boyaların miselin hidrokarbon kısmında çözünürleşmesine bağlı olarak renk ve optik niteliklerinin değişmesine dayanır. Yöntem titrimetrik ve spektrofotometrik olarak uygulanır.

Thakkar ve Hall (11) polisorbata 20, polisorbata 40 ve polisorbata 60'ın, Bjaastad ve diğerleri (56) polisorbata 40,

polisorbat 60 ve polisorbat 80'in kritik misel konsantrasyonlarını Ben-zopurpurin 4B boyası kullanarak, Thoma ve Pfaff (84) polietilenglikol-gliserin yağ asiti esterlerinin eosin ve pinasiyanol klorür boya-ları kullanarak, Haque ve Malik (91) anyonik ve katyonik yüzey aktif madde-leri kongo kırmızısı, metiloranj ve alizarin sülfonik asit boya-ları kullanarak, Beckett ve Woodward (36) alkilbetainlerin çeşitli boyalar kullanarak kritik misel konsantrasyonlarını boya yöntemi ile saptamış-lardır.

Kritik misel konsantrasyonunun saptanmasında yararlanılan ikinci bir boya yöntemi de, iyodun iyonize olmayan yüzey aktif maddelerle kritik misel konsantrasyonunda kompleks vermesi ve kullanılan değişik yüzey aktif maddelere ve çözücülere bağlı olmaksızın bu kompleksin 360 m $\mu$ 'da maksimum absorbanans göstermesine dayanır. Yöntem Ross ve Oliver tarafından geliştirilerek 1959'da uygulanmıştır (92).

Vidal-Paruta ve diğerleri (86) polisorbat 80 ve sorbitan monooleatın, Becher (93) iyonize olmayan yüzey aktif maddele-rin, Saskı ve Shah (89) Pluronic L 62, L 64, F 68 gibi iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin kritik misel konsantrasyonlarını indikatör ola-rak iyod kullanarak saptamışlardır.

### 1.3.1.3. İletkenlik Yöntemi

İletkenlik eğrisinde iletkenliğin ilk düşmeye başladığı nokta kritik misel konsantrasyonunu belirler. Sonuçlar iki yöntemle grafiklenir. Birinci yöntemde iletkenlik konsantrasyonun kare-köküne karşı çizilir. İkinci yöntemde ise spesifik iletkenlik konsan-trasyona karşı grafiklenir ve kritik misel konsantrasyonu iki doğru çizginin kesiştiği nokta olarak alınır.

Anacker (94) setilpiridinyum klorürün, Mysels ve Otter (95) sodyum desil ve dodesil sülfat çözeltilerinin, Evans (96) alkil sülfatların sodyum tuzlarının, Adderson ve Taylor (97) katyonik yüzey aktif maddelerin kritik misel konsantrasyonlarını iletkenlik yöntemi ile tayin etmişlerdir.

#### 1.3.1.4. Kırılma İndisi Yöntemi

Kırılma indisindeki değişimin konsantrasyona karşı grafiklenmesi eğimleri farklı iki doğru verir. Bu doğruların keşiştiği nokta kritik misel konsantrasyonunu belirler.

Donbrow ve Jan (98) bazı iyonize olmayan (polietilenoksit alkil eterlerinin) yüzey aktif maddelerin, Beckett ve Woodward'da (36) alkil bêtainlerin kritik misel konsantrasyonunu kırılma indisi yöntemi ile tayin etmişlerdir.

#### 1.3.2. Kritik Misel Konsantrasyonunu Etkileyen Etmenler

##### 1.3.2.1. Yüzey Aktif Maddenin Yapısı

Aynı molekül üzerinde iki farklı kısım taşıyan yüzey aktif maddeler misel oluşturduğunda, misellerin ortaya çıkması ve büyüklükleri molekülün bu iki ayrı kısmının yapısına ve oranına bağlıdır. Misel oluşumu yüzey aktif maddelerin lipofil hidrofil denge özelliklerinden de etkilenir.

Hidrokarbon zinciri uzadıkça kritik misel konsantrasyonu azalmakta, buna karşın misel büyüklüğünde artma olmaktadır. Aynı polar grupları içeren bileşenlerde, uzun hidrokarbon zincirine sahip olanlar düşük konsantrasyonlarda misel oluştururlar (96). Miselizasyonda yüzeyler arası serbest enerjinin azalması, uzun zincirli bileşen-

lerde kısa zincirli lere oranla daha fazladır.

Hidrokarbon zincirindeki polar grubun yeri de kritik misel konsantrasyonunu etkiler. Polar grup zincirin orta kısmına yaklaştıkça kritik misel konsantrasyonu yükselir (96). Zira maddenin dallanması zincirlerin kısmen birbirlerini maskeleyesine neden olur. Aynı şekilde zincirde çifte bağ bulunması da kritik misel konsantrasyonunu yükseltir (99). Birçok iyonik yüzey aktif maddede alkil zincirindeki karbon atomu sayısının iki fazlalaşması kritik misel konsantrasyonunun dört misli azalmasına neden olur (100).

Polioksietilen zincir uzunluğunun artması monomerleri hidrofil yaparak sudaki çözünürlüğünü arttırır ve sonuçta kritik misel konsantrasyonu yükselir. Aynı etken misel büyüklüğündeki azalmanın da nedenidir (101). Carless, Challis ve Mulley (102) iyonize olmayan yüzey aktif maddelerde, poliglitol zincirinin artması ile kritik misel konsantrasyonunun artacağını göstermişlerdir. Çalışmada ayrıca alkil grubunun artması ile de kritik misel konsantrasyonun önemli ölçüde azalacağı belirtilmiştir.

#### 1.3.2.2. İlave Edilen Diğer Maddelerin Etkisi

Tuzların ilavesi iyonize yüzey aktif maddelerin kritik misel konsantrasyonunu düşürür. Çünkü elektrolitler polar gruplar arasındaki itici kuvvetleri azaltır, diğer bir deyim ile misel oluşumu için daha az elektriksel iş gerekir (94, 103). Artan tuz konsantrasyonu ile kritik misel konsantrasyonu düşer, buna bağlı olarak misel büyüklüğünün dayandığı elektriksel itici kuvvetler azalacağından misel büyüklüğü artar (88). Tuzların anyonik ve katyonik yüzey aktif maddeler üze-

rindeki etkileri, tuzların konsantrasyonları ile orantılı olmasına karşın tuzların cinsi ile bağıntılı değildir (90, 104).

Üre ve dioksan gibi elektrolit olmayan maddelerin iyonize ve iyonize olmayan deterjan çözeltilerine ilavesi, kritik misel konsantrasyonunu yükseltir. Üre, su ve hidrokarbon zincirleri arasındaki yapıyı bozar ve sonuçta misel oluşumu için gerekli enerji azalır (105, 106).

Myers ve Otter deterjan karışımlarındaki kritik misel konsantrasyonunu incelemiş ve saf bileşenlerin kritik misel konsantrasyonları arasında olduğunu göstermişlerdir (95).

#### 1.3.2.3. Isının Etkisi

İyonize olan ve olmayan deterjanlar ısının artmasıyla kritik misel konsantrasyonunda azalma gösterirler (97, 107).

İlk anda ısı artması ile termal hareketlerin fazlaşmasına bağlı olarak monomerler arası adezyon kuvvetinin azalacağı, diğer bir deyim ile dengenin monomer oluşumu yönünde kayması sonucu kritik misel konsantrasyonunun artacağı düşünülür. Bu görüş yüksek ısıda iyonize deterjanlar için doğru olabilir, daha düşük ısılarda ise kritik misel konsantrasyonu ısı arttıkça bu düşüncenin tersine azalır. Bu azalma monomerlerin desolvasyonuna bağlı olarak daha hidrofobik özellik kazanmasından ileri gelir.

İyonize olmayan deterjanların kritik misel konsantrasyonu ısı ile en yüksek değere ulaşır. Artma hem hidrokarbon hem de polioksietilen zincirlerinin desolvasyonuna dayanır. Diğer bir deyim ile ısının artışı iyonize deterjanlarda misel büyüklüğünü küçültür (108).

iyonize olmayan deterjanlarda da misel büyüklüğü artan ısı ile fazlalaşır (102, 109). Bu artma kısmen monomerlerin hidrofobik özelliğinin artmasına, kısmende polioksietilen zincirinin geometrik konumunun değişmesine bağlıdır (109).

#### 1.3.2.4. Basıncın Etkisi

Alkiltrimetilamonyum bromür ve sodyum lauril sülfat gibi deterjanlar üzerine basıncın etkisi araştırılmıştır(110,111). Yaklaşık 1000 atmosfer basınca kadar C.M.C'nu artar, basıncın daha fazla yükselmesi ise C.M.C'nu azaltır. Birinci etkinin, normal şartlarda çözeltide bulunan monomerlere oranla daha geniş saha kaplıyan misel moleküllerinin basınç etkisi ile bir araya gelerek monomer halinde serbestleşmesinin önlenmesinden ileri geldiği sanılmaktadır. 1000 atmosferin üzerinde C.M.C'nun azalması ise, suyun dielektrik sabitinin artması ve buna bağlı olarak monomerlerin misel içine getirilmesi için daha az elektriksel iş gerekmesindedir.

#### 1.4. Çözünürleştirme

McBain ve Hutchinson çözünürleştirmeyi, belirli ortamda başka şekilde çözünmeyen maddelerin, ortamda bulunan kolloidal taneciklerin içine veya üzerine alınması veya birleşmesi sonucu çözeltide tutulması şeklinde tanımlamışlardır (72). Bu tanımlama sadece miseller veya kolloidal büyüklükte tanecikler bulunan çözeltiler için geçerli olduğu, buna karşın üçüncü bileşen ile birleşmede kolloidal taneciğin yapısındaki değişiklik belirtilmediği ve birleşme mekanizması açıklanmadığından bugün eleştirilmektedir. Modern tanımlamalarda çözünürleştirme deyimini çok daha geniş bir anlamda kullanılır "Belirli çözücüde çözünmeyen

veya kısmen çözünen maddenin, ampifilik bileşen veya bileşenler ilavesi ile termodinamik olarak dayanıklı izotropik çözeltisini" ifade eder. Bu tanımlama sadece son çözeltinin izotropik olacağını belirler, bileşenlerin konsantrasyonu hakkında belirgin fikir vermez. Bazı yayınlarda görüldüğü gibi çözünürleştirme ve çözme deyimleri sinonim değildir.

Çözünürleştirme konusunda ilk bilimsel çalışma 1892 senesinde Engler ve Diekhoff tarafından gerçekleştirilmiştir (100). Araştırmacılar asit özellik gösteren bileşikler üzerine sabun ilave edildiğinde homolog serinin artması ile çözünürlüğün azaldığını saptamışlardır. 1930'larda Lester Smith (112-114), McBain ve diğerleri (115) tarafından çözünürlüğün artması ile kolloidal özellikler arasında bağıntı kurularak konu daha bilimsel yönden açıklanabilmiştir. Verzar (116) safra tuzları ile yaptığı çalışmada, safra tuzlarının çözünecek maddenin molekülleri etrafında, iyonize grupları dışarı gelecek şekilde bir halka oluşturarak çözünürlüğün arttığını belirtmiştir. Lawrance (117) bu çalışmalarını daha da geliştirerek çözünürleştirilen maddenin, misel içine veya miselin dışına bağlanarak çözünürlüğünün arttığını belirtmiştir. Ayrıca araştırmacı polar olan veya polar olmayan moleküllerin çözünürleştirilmesindeki farkı ve polar madde ilavesi ile sabunun çözünürlüğündeki artmayı belirtmiştir. Hartley (118) daha da ileri giderek, çözünürleştirmenin kritik misel konsantrasyonunun üzerinde olacağını ve bu nokta üzerinde çözünürleştirilecek madde konsantrasyonunun sabun konsantrasyonu ile artacağını belirtmiştir. Bu çalışma daha sonraları kritik misel konsantrasyonu tayininde en çok kullanılan yöntem olmuştur.

Birçok çözünürleştirme eğrileri incelendiğinde, maddenin çözünürlüğünün yüzey aktif madde konsantrasyonu ile ilgili olduğu görülür. Bu



açıklama çeşitli sistemlerde çözünen maddenin mutlak miktarını belirtmekte ise de, McBain ve Hutchinson (72) çözünürleştirmenin su ve misel (miseli ayrı bir faz kabul ederek) arasındaki dağılıma bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu açıklamaya göre yüzey aktif maddenin, sulu fazdaki maddenin çözünürlüğü üzerine etkisi yoktur. Çözücü güç, birim mol yüzey aktif maddede çözünen madde mollerinin, birim suda çözünen madde molüne oranı şeklinde ifade edilir. Homolog bileşiklerde maddelerin mutlak çözünürlükleri molekül ağırlığı artması ile azalmasına karşın, molekül ağırlığındaki artma yüzey aktif maddedeki çözücü gücü arttırır. Örneğin, oktanın sudaki çözünürlüğü hekzanın onda biri olmasına karşın, miseldeki çözünürlüğü hekzanın yarısı kadardır. Yani sudaki çözünürlüğü az olan bileşiklerin misellere dağılımı, sudaki çözünürlüğü yüksek bileşiklere oranla daha fazladır. Sudaki çözünürlüğü polar olmayan bileşiklere göre fazla olan polar bileşikler bu açıklamaya göre misellerde daha az çözünecektir.

Ancak McBain ve Hutchinson'un (72) belirttikleri gibi bu basit görüş, yüzey aktif madde çözeltilerinde çözünürlüğü oldukça fazla olan bileşiklerin açıklanmasında çok faydalı değildir. Çünkü ilave edilen madde miseli modifiye eder, bu halde yeni bir faktörün göz önünde tutulması gerekir. Benzer bir komplikasyona maddenin polar-polar olmayan karakteri olduğunda da rastlanır. Zira bu bileşiklerin miselde yerlerini aldıkları veya misele adsorbe olduğu düşünülür (117, 119). Birçok durumda yüzey aktif madde ile ilave edilen maddenin etkileşip yeni bir misel oluşturduğu veya muhtemelen misel büyüklüğünün, şeklinin değişeceğinin düşünülmesi uygundur. Dolayısıyla çözünürleştirmenin, misel içinde çözüne olarak açıklanması çok faydalı değildir (120). Araştırmacılar di-

metil fitalatın çözünürleştirilmesini incelemiş ve hidrokarbon tipi çözücülerde çözünmeyen bu bileşiğin çözünürleştirilmesinin, yukarıda sözü edilen basit mekanizma ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir. İyonize olmayan yüzey aktif maddeler parafin zincirli tuzlar ile benzer olduğundan, çözünürleştirmenin yukarıda bahsedilen şekilde açıklanması birçok durumda geçerlidir. Çözünürleştirme misel oluşumu ile ilgilidir. Çünkü çözünürleştirme kritik misel konsantrasyonundan itibaren başlar ve çözünürleştirilen madde miktarı geniş bir alanda yüzey aktif maddenin konsantrasyonu ile orantılıdır (6). Bu görüş iyonize olmayan yüzey aktif madde çözeltilerinde, çözünürleştirmenin misellerde çözünme olayına bağlı olduğu izlenimini uyandırır.

#### 1.4.1. Çözünürlüğün İncelenmesinde Deneysel Yöntemler

##### 1.4.1.1. Maksimum aditif konsantrasyonun (M.A.C) Tayini

Çözünürleştirilmiş sistemlerin incelenmesinde izotropik çözelti hazırlanabilmesi için sisteme katılacak çözünürleştirilecek madde konsantrasyonu saptanmalıdır. Belirli yüzey aktif madde konsantrasyonunda çözünürleştirilecek maddenin doyma konsantrasyonuna maksimum aditif konsantrasyon (M.A.C) denir.

Maksimum aditif konsantrasyonun tayininde kullanılan yöntemler, maddelerin çözünürlüğünün tayininde kullanılan yöntemlerle aynıdır. Ancak, kolloidal maddelerin varlığına bağlı olarak daha güçleşmiştir. Çözünürleştirme ısı ile değiştiğinden, bütün yöntemlerin sabit ısı kontrolü altında yapılması gerekir. Ancak çalışmaların büyük kısmında bu nokta ihmal edilmiştir.

Çözünürleştirmenin buhar fazında incelenmesi için bir alet McBain ve O'Connor (121) tarafından belirlenmiştir.

Basit olarak saf çözücüde çözünen gazın ve çözeltinin hacminin ölçülmesi ile yapılır. Sıvıların veya katıların M.A.C'nun tayininde ikinci faz oluşumu gözlenir.

Eğer çözümlenecek çözeltinin ve çözünecek maddenin kırılma indisleri oldukça farklı ise, doyma kolloidal agregatların oluşması ve buna bağlı olarak da opaklığın artması ile belirlenir. Bir seri belirli ağırlık veya hacimde yüzey aktif madde çözeltisi hazırlanır ve değişen miktar veya hacimlerde çözümlenecek madde ilave olunur. Kapların ağzı kapatılır, sabit ısıda çözünecek madde dengeye ulaşıncaya kadar karıştırılır. Dengenin oluşması için gerekli sürenin bir kaç saatten, polisiklik bileşikler için üç aya kadar uzayabileceği belirtilmiştir (99). Denge üzerinde ayrıca yüzey aktif madde konsantrasyonunun da etkisinin olacağı belirtilmiştir (7). Çözümlenen maddenin M.A.C'u, en basit şekilde berrak çözelti oluşumunun göz ile incelenmesi sonucu saptanabilir. Deneyler birkaç defa yakın aralıklarda tekrarlanarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmeye çalışılmalıdır. Alternatif olarak optik yoğunluğun çözümlenen madde konsantrasyonuna karşı çizilmesi ile, çözümlenen madde damlalarının veya izotropik olmayan fazın görünümü, eğrinin eğimindeki ani artış ile gözlenebilir. Giriş ışığına karşı sistemlerden dik açı ile yansıyan ışıkların ultramikroskop veya ışık yansıma fotometresi ile incelenmesi bulanıklığın artmasının tayininde en hassas yöntemdir. Polarize ışığın mikroskopik olarak incelenmesi tek izotropik çözeltiden uzaklaşma hakkında bilgi verir.

İkinci fazın görünümü maksimum aditif konsantrasyonun direkt tayininde kullanılabilir. Ancak bu yöntemler her zaman uygun

değildir. Çözünürleştirilen miktarın analitik tayinine gerek duyulur ve bir çok durumda spektrofotometre en uygun yöntemdir (6, 35).

Fazla miktarda çözünürleştirilecek madde yüzey aktif madde çözeltisi ile denge haline gelinceye kadar çalkalanarak iki faz ayrılır. Çözünürleştirilen madde ve fazlardan biri sıvı kristal halde ise, yüksek hız santrifüjü kullanılır, çözünürleştirilecek madde katı halde olduğunda 0.4 - 1.5  $\mu$  por büyüklüğünde filtreler kullanılır (54). Aşırı doyma, özellikle yüzey aktif madde çözünürleştirilecek maddenin kristalizasyonuna engel olduğu durumlarda sorunun esas kaynağıdır. Fakat hassas ısı kontrolü ile en aza indirilebilir.

Carless ve Nixon (122) seyreltik setomakrogol çözeltilerine ilave edilen metil linoleatın, sistemi emülsiyon haline getirdiğini buna karşın çözünürlüğün görülmediğini belirtmiştir. Öte yandan metil linoleat ve setomakrogolün ilk önce karıştırılıp sonra su ilavesi ile çözünürleştirilmiş bir sistem oluşturulabilmiştir.

Özellikle katılarla çalışılırken kolloidal büyüklükteki çözünürleştirilecek maddelerin taneciklerinin kırılıp kırılmadığı veya miseller içinde beklenen gerçek çözünürleştirmeye ulaşıp ulaşılmadığı sorusu daima akla gelebilir. Çünkü kolloidal tanecikler adsorbe olan yüzey aktif maddeler tarafından stabilize olur. Bu tanecikler normal olarak kullanılan filtreler ile tutulamıyacak kadar ufaktır ve ikinci faz olarak tanımlanamayacak kadar da azdır. Bu etki boya çözeltileri ile gösterilmiştir (123).

Winsor (124) sürfaktan - çözücü çözeltisinin çözünürleştirilecek madde ile ikinci faz oluşumuna dek titrasyonuna da-

yanan bir yöntem geliştirmiştir. Ayrıca sürfaktan - çözünürleştirilecek madde çözeltisinin su ile bulanıklık oluncaya kadar titre edilmesine dayanan yöntemler de vardır (64). Yöntemlerde titrasyonun bitiş noktası olarak bulanıklığın iki dakika sabit kaldığı nokta alınır. Bu yöntemler kullanılarak doymanın sağlanıp sağlanamadığının kesin tayini mümkün değildir.

Harkins ve diğerleri (79) ilave edilen çözünürleştirilecek madde fonksiyonu olarak çözeltinin yoğunluğunun ölçülmesine dayanan bir yöntem geliştirmiştir. Ayrıca konsantre çözeltielerde x - ışını kırınımına dayanan yöntemler de geliştirilmiştir (125).

#### 1.4.1.2. Çözünürlük Bilgilerinin Sunuluşu

Çözünürleştirilme çalışmalarında sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan konsantrasyon birimine dikkat edilmelidir. Literatürde konsantrasyon; 100 ml yüzey aktif madde çözeltisinde çözünmüş gram olarak çözünürleştirilmiş madde ve hatta her gram misel içinde mol olarak çözünen madde miktarı gibi farklı şekillerde gösterilir.

Çözünürleştirilme ölçümleri en uygun olarak iki şekilde ifade edilir :

##### a) Çözünürlük Eğrileri

Çözünürlük sonuçları en uygun olarak iki şekilde belirtilebilir. Bunlardan birincisi alışılmış çözünürlük eğrileri, diğeri diferansiyel çözünürlük eğrileridir. Alışılmış çözünürlük eğrilerinde çözünen madde konsantrasyonu, yüzey aktif madde konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilir. Diferansiyel çözünürlük eğrilerinde, çözünen madde konsantrasyonu/yüzey aktif madde konsantrasyonu, yüzey aktif madde

konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilir. Birinci şekilde çözünürleştir-  
menin başladığı konsantrasyon biliniyor ve yüzey aktif madde çözeltisin-  
de çözülmüş madde konsantrasyonu kolaylıkla bulunabiliyorsa en uygunu -  
dur. Diferansiyel eğriler çözünürleştirme mekanizmasının değerlendiril-  
mesi ve misel oluşumunun incelenmesinde daha uygundur, Bu tip eğrilerde  
çözünürlükteki belirgin değişme (hem negatif, hem pozitif) sadece kri-  
tik misel konsantrasyonunu belirlemez, faz değişimi hakkında da bilgi  
verir (99).

#### b) Faz Diyagramları

Çözünürleştirilmiş sistemler en az üç bile-  
şen içerir. Bunlar çözünen, çözücü ve yüzey aktif maddedir. Çözünürlük  
eğrilerinden elde edilebilecek bilgi kısıtlıdır. Buna karşın belli ısı  
ve basınç koşullarında sistem üçlü faz diyagramları ile tamamen belir-  
lenebilir (2,31,34,126,127).

Üç bileşenli sistemleri bir düzlem üzerinde be-  
lirlemek için, eşkenar üçgenin herhangi bir noktasından köşelere çizi-  
len diklerin üçgenin yüksekliğine eşit olması geometrik niteliğinden  
faydalanılır. Eşkenar üçgen çizilip her kenar sistemin yüzde bileşenini  
belirleyecek şekilde 100 eşit kısma bölüldüğünde, herhangi bir noktadan  
kenarlara çizilen diklerden sistemin bileşenleri saptanır.

#### 1.5. Çözünürleştirmenin Fiziksel Yöntemlerle İncelenmesi ve Çözünen Maddenin Miseldeki Konumu.

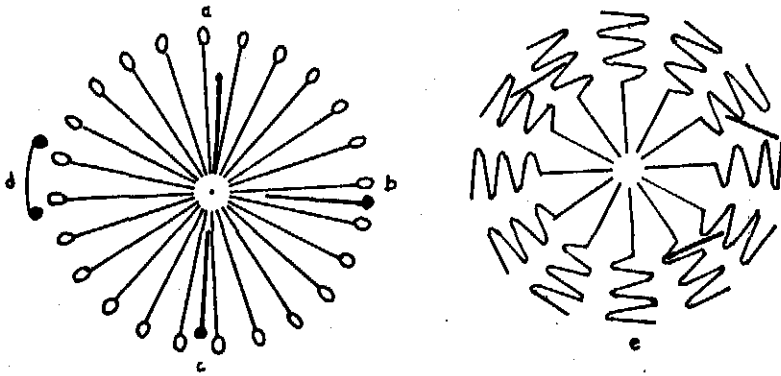
Genel olarak miseller çözünürleştirme mekanizmasının karmaşık  
ve çözünürleştirilen maddenin miselde konumlanmasının birden fazla fi-  
ziksel şekilde olduğu kabul edilir. Ayrıca ilave edilen üçüncü bileşen  
ile yüzey aktif maddenin sistem üzerindeki etkisi de ilginçtir. Çözünür-

leştirilen maddenin miseldeki konumu kimyasal yapısı ile yakın ilişkilidir.

İlk zamanlar alifatik hidrokarbonlar gibi polar olmayan maddelerin miselin hidrokarbon çekirdeğinde, buna karşın yağ asitleri ve alkanoller gibi yarı polar veya polar maddelerin miselin hidrofil kısmı olan palizat tabakasında, diğer bir deyim ile maddelerin hidrofobik bölümlerinin miselin merkezine, polar gruplarının ise yüzeğe yöneldiği kabul edilmekteydi.

Riegelman ve diğerleri (128) palizat tabakasındaki konumlanmayı 'kısa' ve 'derin' penetrasyon şeklinde genişletmişler ve bazı maddelerin de miselin yüzeyine adsorblandığını göstermişlerdir.

Shinoda ve diğerleri (78) ise bazı maddelerin polioksietilen tipi iyonize olmayan deterjanlarda miselin polioksietilen kısmı içinde çözüldüğünü belirtmişlerdir. Miseldeki konumlanmalar Şekil 3'de şematik olarak görülmektedir.



Şekil : 3

Yüzey aktif madde misellerinde çözünürleştirilen moleküllerin çeşitli konumlarının diyagramı.

- Miselin hidrokarbon çekirdeğinde konumlanma.
- Palizat tabakasına kısa penetrasyon.
- Palizat tabakasına derin penetrasyon.
- Misel yüzeyinde adsorbsiyon.
- Miselin polioksietilen kısmında konumlanma.

Çözünürleştirilen maddelerin miseldeki konumlanmalarını ve çö-  
zünürleşme mekanizmalarını açıklayabilmek için çeşitli yöntemlerden fay-  
dalanılmıştır. Bunları şu şekilde özetleyebiliriz.

#### 1.5.1. İletkenlik Yöntemi

Çözünürleştirilen polar olmayan maddeler ekivalent ge-  
çirgenliği azaltırlar. Geçirgenlikteki artmanın ise çözünürleştirilen  
polar maddelerin misel su ara yüzeyinde yerleşime uğrayıp, yüzey aktif  
madde iyonlarını daha uzakta tutarak, bağlı karşıt iyonların bir kısmı-  
nın kaybolmasından ileri geldiği belirtilmiştir (129).

Ekivalent geçirgenliğin ilave edilen çözünürleştirilen  
maddeye karşı grafiklenmesinde grafiğin şekli, miselin büyüklüğü ve ti-  
pine bağlıdır (96).

Çözünürleştirilmiş sistemlerdeki geçirgenlik, çözünürlü-  
ğü arttıran faktörlerin dengesine bağlıdır. Örneğin, karşıt iyonların  
yumuşak bağlanması ve bu bağlanmayı arttıran asimetriğin artması, mise-  
lin hidratasyonu gibi nedenler veya bu nedenlerin tümü sürfaktan ve çö-  
zünürleştirilen maddenin fonksiyonlarıdır.

#### 1.5.2. Işık dağılımı, Viskozite ve Sedimentasyon Yöntemi

Çok az sayıda araştırmacı çözünürleştirilen maddenin mi-  
sel büyüklüğü üzerindeki etkisini incelemiştir. Nakagawa, Kuriyama ve  
Inove (130) Metoksipolioksietilen desil eterlerinin, n-dekanol ve  
n-dekan gibi çözünürleştirilecek maddeler ilave edildiğinde, birim mi-  
seldeki monomer sayısının artmasına bağlı olarak miseller ağırlığın art-  
tığını saptamışlardır. Ayrıca çözünürleştirilen maddelerin etkilerinin  
de değişik olduğu bulunmuştur.



Çözünürleştirilmiş sistemlerde misel büyüklüğü ve şekli, misel üzerine çözünürleştirilen maddelerin ve elektrolitlerin etkisi de bu yöntemle incelenmiştir (94, 103, 131, 132). Schick ve diğerleri (88) misel yapısını etkileyen nedenleri, Elworthy ve Macfarlane (101) sentetik iyonize olmayan deterjanların misellerine ait özellikleri, Anacker ve Ghose (133), Hyde ve Robb (134), Balmbra ve diğerleri (109) misel büyüklüğünü tayin etmede bu yöntemi kullanmışlardır.

#### 1.5.3. X - Işını Kırılımı Yöntemi

Çözünürleştirilen maddenin misel içindeki konumunu belirlemek için çeşitli düşünceler vardır. X - ışını kırılımı tekniği ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde farklı görüşler olmasına karşın, çözünürleştirilen maddenin konumunu saptamada geniş şekilde kullanılır (135). Elde edilen bilgiler çeşitli tip maddelere göre belirgin kalitatif farklar gösterir.

Harkins ve diğerleri (125) sabun misellerinin, Corkill ve Herrmann (136) iyonize olmayan sürfaktanların, Reiss-Husson ve Luzzati (107) anyonik ve katyonik çeşitli sürfaktanların misellerinin yapısını x - ışını yöntemi ile incelemişlerdir. Miseller yapının sürfaktanın özelliği, ısı, konsantrasyon gibi çeşitli öğelere bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

#### 1.5.4. Ultraviyole Spektroskopi Yöntemi

Spektroskopi, çözünen madde miktarını ölçmekte ve aynı zamanda çözünürleştirilen maddenin konumunu saptamada kullanılır (6, 11, 12, 33, 35, 41, 128).

Bileşiklerin ultraviyole absorpsiyon spektrumunda, titreşim düzeyleri arasındaki geçişin miktarı, çözücü ve çözünen arasındaki etkileşmenin sonucudur. Ayrıca çözünen ve çözücü arasındaki etkileşme, çözücünün polaritesi arttıkça fazlalaşır ve düzeyler arasındaki geçiş azalır. Misel, değişik polaritelere sahip saha olarak karakterize edildiğinden, ultraviyole spektrumu çözünürleştirilen maddenin miseldeki konumunu incelemede geniş olarak kullanılır.

Riegelman ve diğerleri (128) çeşitli aromatik bileşiklerin sulu potasyum laurat, dodesilamin hidroklorür ve lauril alkolün polioksietilen eterinde çözünürleştirilmelerini incelemiş, etil benzenin miselin hidrokarbon kısmında, azobenzen, naftalen ve antrasenin palizat tabakasına derin bir penetrasyona uğradığını, o - nitroanilin ise palizat tabakasına kısa penetrasyona uğradığını belirtmiştir (Şekil 3) . Dimetil fitalatın ise miselin yüzeyinde adsorblandığı gösterilmiştir.

Mulley ve Metcalf (137) kloroksilenol, setomakrogol misellerinde çözüldüğünde polioksietilen zincirinin oksijen atomu ile fenolik hidroksil grupları arasında hidrojen bağı oluştuğunu belirtmiştir.

Donbrow ve Rhodes (41) benzoik asidin setomakrogoldeki çözünürleştirilmesini incelemiş, benzoik asit moleküllerinin hidrokarbon çekirdeği ile polioksietilen zinciri arasında konumlandığını ve dışarı doğru yönlendiğini belirtmiştir. Daha önceki potansiyometrik ölçümler de bu bulguyu desteklemektedir (39).

#### 1.5.5. N.M.R. Spektroskopisi Yöntemi

Çözelti halinde bulunan moleküllerin nükleer manyetik

rezonans spektroskopisinde gösterdiği kimyasal kayma, spin kenetlenme etkileşmesi ve değişme ile relaksasyon etkilerinden çözünenin miseldeki konumu tayin edilir.

N.M.R. Spektroskopi yöntemi ilk olarak Eriksson (138) tarafından benzen ve bromobenzeni setiltrimetilamonyum bromür (CTAB) çözeltilerinde çözünürleştirilmesini incelemek için kullanılmıştır.

Eriksson ve Gilberg'in daha sonraki çalışmalarında konu daha da geliştirilmiş sikloheksan, izopropilbenzen, benzen, N,N - dimetilnilin ve nitrobenzenin 0.1729 M CTAB çözeltilerindeki çözünürleştirilmesi incelenmiştir (139).

Donbrow ve Rhodes (41) benzoik asidin setomakrogol misellerindeki, Jacobs ve diğerleri (22, 23) fenolün setomakrogol ve sodyum dodesil sülfat çözeltilerindeki konumunu tayin etmede N.M.R. spektroskopisi yöntemini kullanmışlardır.

#### 1.6. Çözünürleştirmeye Etki Eden Etmenler

Sulu sistemlerde çözünürlükten bahsedilirken en az iki değişkenin, yüzey aktif madde ve çözünürleştirilen maddenin olacağı unutulmamalıdır. Bu değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkileri ve maksimum aditif konsantrasyonun çözünürleştirilmiş sistemlerde büyük önemi vardır.

##### 1.6.1. Yüzey Aktif Maddenin Değiştirilmesi

Kullanılan herbir yüzey aktif maddenin sudaki çözeltilerinin özellikleri ve buna bağlı olarak çözünürleştirme yetenekleri farklıdır. Birçok durumda yüzey aktif maddenin kimyasal özellikleri kullanım koşulları hakkında bilgi verir. Örneğin, tek değerli toprak alkali elementlerin yağ asiti sabunları iki değerli katyonlar etkisi ile çöker ve

sadece alkali pH'lar için uygundur. Buna karşın kuvvetli asit sülfonatların parafin zincirli tuzları bu kadar kolaylıkla çökmezler.

Çözünürleştirilen madde ilavesinin kritik misel konsantrasyonunu değiştirdiği belirtilmiştir (78), bu nedenle kritik misel konsantrasyonu tayinlerinde bu husus gözönünde bulundurulmalıdır.

Birçok yüzey aktif maddenin C.M.C'nu oldukça düşük konsantrasyonlarda görüldüğünden, çözünürleştirilen madde ve sürfaktan konsantrasyonunun tayininde kullanılan yöntemin hassasiyeti sonuçlar arasında sapmalar olmasının nedenidir. C.M.C'nu üzerinde maksimum aditif konsantrasyon, yüzey aktif madde konsantrasyonu arttıkça fazlalaşır.

Belirli hidrofilik grup içeren bileşiklerde C.M.C'nu ile yüzey aktif maddenin hidrofobik kısmının büyüklüğü arasındaki bağıntıyı açıklayan çeşitli formüller geliştirilmiştir (78). Homolog seri yükseldikçe C.M.C'nu azalır. Ancak yüzey aktif maddenin zincir uzunluğunun çözünürleştirme gücü üzerindeki etkisi bu kadar basit değildir. Çözünürleştirilen maddeden gelen diğer faktörler de gözönünde bulundurulmalıdır.

Klevens (99) etilbenzenin 25°C deki bir seri potasyum yağ asiti sabunlarındaki çözünürleştirilmesini incelemiştir. Araştırmacı bütün kolloidal elektrolitlerin C.M.C'nu üzerinde misel şeklinde bulunacağını ve miseller sabun miktarını, hakiki sürfaktan konsantrasyonundan C.M.C'numun çıkarılması ile saptanacağını belirtmiştir.

Ancak son yapılan çalışmalar (140, 141) monomer aktivitesinin C.M.C'nu üzerinde de artacağını gösterdiğinden, bu genelleme tamamen doğru değildir. Ancak pratik olarak birçok durumlarda sonuçların değerlendirilmesine yardımcı olur. Klevens'in çalışmalarından çıkartılan iki ana esası şu şekilde belirtebiliriz :

a) Çözünürleştirilen madde miktarı sürfaktan konsantrasyonu arttıkça fazlalaşır.

b) Birim mol miseller sürfaktanda çözünürleştirilen etilbenzen miktarı homolog seri büyüdükçe artar.

Orange OT, dimetilaminoazobenzen (142), çeşitli uzun zincirli alkollerin (119) çözünürleştirilmesinde alkil zincir uzunluğunun artmasının aynı şekilde gözlemlendiği belirtilmiştir. Alkollerdeki değişim daha düzensiz bulunmuştur.

Setilpiridinyum sürfaktanlarında anyonların değiştirilmesi ile (118) transazobenzen'in çözünürleştirilmesinde etkinliğin  $\text{Br}^- \rangle \text{Cl}^- \rangle \text{SO}_4^{2-} \rangle \text{OCOCH}_3$  sırasına göre olduğu bulunmuştur. McBain ve Green (142) sodyum dodekanoatın potasyum dodekanoata oranla  $25^\circ\text{C}$  de daha fazla Orange OT çözünürleştirdiğini belirtmiştir. Buna karşın Kolthoff ve Stricks  $30^\circ\text{C}$  de yaptıkları deneylerde iki sürfaktan için fark bulamamışlardır. Araştırmacılar ayrıca n - dekanoat, n - dodekanoat, n - tetradekanoat asitlerinin sodyum ve potasyum tuzlarında DMAB'nin çözünürleştirilmesinin eşit olduğunu belirtmişlerdir.

Swarbrick ve Carless (31) sulu betain çözeltilerinde (N-alkil-N, N-dimetil glisinler) çözünürleştirilen benzaldehit miktarından alkil zinciri 8 den 10 karbon atomuna çıktığında belirgin artma, buna karşın zincir uzunluğu 12 den 16 karbon atomuna çıktığında belirgin azalma olduğunu belirtmiştir.

Sürfaktanın molekül ağırlığı çözünürleştirici niteliği belirlemede etkin değildir. Hartley ve diğerleri (118) misellerin çözünürleştirici güçlerinin, sürfaktan misellerinin büyüklüğünün artması ile fazlalaşacağını belirtmişlerdir.

McBain ve Hutchinson (72) çözünürleştirilen maddenin misel ile çözücü arasındaki dağılım oranının, çözünürleştirmenin belirlenmesinde en uygun yol olduğunu belirtmiştir. Çözünürleştirilen madde ilavesi ile misellerin yapısının değişmesi üzerine yapılan son çalışmalar konunun daha karmaşık görünüm kazanmasına neden olmuştur. Mulley (71) birim gram miselin hidrokarbon kısmı içinde çözünürleştirilen maddenin gram mol şeklinde ifadesinin daha iyi karşılaştırma olanağı sağlayacağını belirtmiştir. Klevens'in (99) bulguları Mulley'e (71) göre hesaplandığında yağ asiti sabunları için, uzun zincirli olanların kısa zincirli olanlara oranla daha etkili olduğu bulunur. Bu da miseller çekirdekte basit çözünmenin çözünürleştirmede tek faktör olmadığını gösterir. İyonize ve iyonize olmayan deterjanlar karşılaştırılırken iyonize deterjanlarda alkil zincirinin uzaması ile miseller ağırlığın artacağı, buna karşın iyonize olmayan deterjanlarda glikol zincirinin artması ile miseller ağırlığın azalacağı unutulmamalıdır (101).

Bates ve diğerleri (54) C.M.C'nu üzerinde griseofulvinin çözünürlüğünün safra tuzları konsantrasyonu arttıkça fazlalaştığını belirtmişlerdir. Ayrıca kullanılan safra tuzlarının cinsine göre çözünürlüğün farklı olduğunu bulmuşlardır. Çözünürleştirmede etkinlik sırası kolat > dezoksikolat > glikolat > taurokolat şeklinde bulunmuştur.

Gouda ve diğerleri (51) ve Ismail ve diğerleri (50) çözünürlüğün molar olarak incelenmesinde, çözünürlüğün hidrofilik zincir uzunluğunun büyümesi ile arttığını, buna karşın çözünürlük, birim etilen oksit ünitesinde çözünen madde miktarı olarak belirtildiğinde azaldığını bulmuşlardır. Bu azalma veya çoğalmayı dağılım sabitesi K ile (miseller yalancı - faz ile sulu faz arasındaki ilaç molekülünün dağılımı) açık -

lamışlardır. Aynı grup, K sabitinin polar etki ve maddenin sübstütientlerindeki karbon atomu sayısı ile değiştiğini belirtmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar, iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin hidrofobik zincir uzunluğunun çözünürleştirme üzerine etkisini incelemişler ve çözünürleştirmenin hidrofobik zincir uzunluğunun artması ile fazlalaşacağını bulmuşlardır. Yazarlar bu artışı yine dağılıma bağlamışlardır.

Rippie ve diğerleri (9) zayıf asidik ve zayıf bazik iki ilacın iyonize olmayan yüzey aktif madde ile çözünürleştirilmesini incelemişlerdir. Miseller çözünürleştirmeyi, ilacın miseller içinde dağılıma uğraması şeklinde açıklamışlardır.

Guttman ve diğerleri (6), Thakkar ve diğerleri (11) steroidlerin çözünürlüğünün ortamdaki yüzde, yüzey aktif madde konsantrasyonu ile lineer olarak arttığını bulmuşlardır.

Boon ve diğerleri (2) vitamin A palmitatın iyonize olmayan yüzey aktif maddedeki çözünürleştirilmesinin, yüzey aktif maddenin hidrofobik lipofil dengesine göre değiştiğini belirtmişlerdir.

Hugo ve Newton (20) iyodun C.M.C'nuna kadar iyonize olmayan yüzey aktif maddelerdeki çözünürlüğünün azaldığını, C.M.C'nun üzerinde ise yüzey aktif madde konsantrasyonu ile arttığını bulmuşlardır. Polioksietilen glikol setil ve lauril eterlerinde iyodun çözünürleştirilmesinin, eterdeki etilen oksit üniteleri sayısı ile azaldığını göstermişlerdir. Bu azalma çözünürleştirmede yüzey aktif madde ile iyodun kompleks yapmasına bağlanmıştır.

Anderson ve Slade (40) iyonize olmayan yüzey aktif maddelerde C.M.C'nun üzerinde çözünürleştirmenin orantılı olarak arttığını ve

bu artışın polioksietilen tabakasının hidrasyon derecesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Bjaastad ve diğerleri (56) kâfurun çözünürleştirilmesinde anyonik, katyonik ve iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin karşılaştırılmasını yapmışlardır. Çözünürleştirmede iyonize ajanlar, potasyum laurat ve dodesiltrimetilamonyum klorürün çözücü kapasiteleri düşük konsantrasyonlarda aynı bulunmuş, buna karşın yüksek konsantrasyonlarda iyonize olmayan ajanların daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. İncelenen sahalarda iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin çözünürleştirici kapasiteleri, molar esasa göre iyonize olanlardan daha fazla bulunmuştur.

Rhodes ve Donbrow (39) benzoik asidin çözünürleştirilmesinde iyonize olan ve iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin aynı etkiyi gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Mitchell ve Wan (33) çözünürlüğün sürfaktan konsantrasyonu ile orantılı olarak arttığını, bu artışın benzaldehit için p-metilbenzaldehyitten daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Molar esasa göre çözünürlüğün hidrofilik zincir uzunluğu ile arttığı, birim etilen oksit ünitesinde çözülmüş çözünürleştirilen madde olarak ifade edildiğinde ise azaldığını belirtmişlerdir.

Çeşitli yapıda çözünürleştirilen madde katılmasındaki karmaşık işlemler ve çözünürleştirilen madde-sürfaktan misellerindeki büyüklük bu konuda herhangi bir genelleme yapılmasını kısıtlamaktadır. İyonize olmayan deterjanlarda uzun polioksietilen zinciri, dayanıklı sulu çözelti hazırlanmasına olanak verir ve glikol zincir uzunluğunda daha fazla artma çözünürleştirici gücü arttırmaz.



### 1.6.2. Çözünen Maddenin Özelliğinin Etkisi

Çözünürleştirilecek maddenin miktarına birçok faktör etki eder. Polarite, polarlaşabilirlik, zincir uzunluğu, zincir dallanması, molekül büyüklüğü, molekül şekli ve molekül yapısı gibi etmenlerin çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir.

Kristalize katıların çözünürleştirilmesinin, aşırı soğutulmuş sıvı halinde bulunan sıvılara oranla daha az olduğu erime ısı ile açıklanmıştır. Klevens (99) bu etkinin katı polisiklik bileşiklerin çözünmesinin sıvı hidrokarbonlara oranla daha uzun süre almasının açıklanmasında da kullanılabileceğini belirtmiştir.

Molar hacim de geniş şekilde incelenmiştir (99, 143) . Ancak molar hacim ile çözünen madde arasında basit bir bağıntı kurulamıştır. Stearns ve diğerleri (143) hekzan, heptan, oktan, benzen, toluen, etilbenzen, propilbenzen ve bütilbenzeni inceleyerek molar hacimle çözünürleştirilen hidrokarbon arasında ters bir orantı bulunduğunu belirtmişlerdir. 100 gram çözeltilerde çözünmüş mililitre olarak hidrokarbon miktarının, hidrokarbonun molar hacmine karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen eğrilerin eğimi alifatik ve aromatik serilerde farklıdır. Klevens (99) polisiklik bileşiklerin sodyum laurat tipi sürfaktanlarda çözünürleştirilmesinde çözünen maddenin hacminin logaritması ile molar hacim arasında lineer bir bağıntı bulmuştur.

Belirgin bir etkisi olmasına karşın, çözünürleştirilen miktar üzerinde molekül ağırlığının ilişkisi çok azdır. Örneğin, molekül ağırlığı 100 olan metilizobutil keton yine molekül ağırlığı 100 olan heptana oranla 0.1 N dodesilamin hidroklorürde üç defa daha fazla çözünür.

Çözünürleştirilen maddelerin en uygun sınıflandırılması polaritelerine göre yapılır. Polar olanlar bir grubu, polar olmayanlar diğer bir grubu oluştururlar. Bu şekilde maddelerin ikiye bölünmesinde ara maddeler olacağı ve bu maddelerin hangi gruba ait olduğunun ayırımının yapılmasının zor olacağı belirgindir. Doymamış halka benzen, oktanol ve oktanoik asit gibi maddeler özel polar grup içermezler. Ancak kolaylıkla polarlaşabilen elektronlara sahip olmaları, maddelerin niteliklerinin polar olmayan bileşiklerden çok polar bileşiklere benzemesinin nedenidir. Buna karşın sikloheksan polar olmayan nitelik gösterir.

Goodhart ve Martin (35) yarıpolar bileşiklerin çözünürleştirilmesinin sürfaktan konsantrasyonunun lineer fonksiyonu olduğunu belirtmişlerdir. Birkaç istisna dışında, çözünürlüğün en az hidrofilik sürfaktan çözeltilerinde daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Corby ve Elworthy (45) dekan, benzen, sülfadiazin, p-hidroksibenzoik asit, etil ve butil p-hidroksibenzoat ve metil anisat gibi çeşitli polaritedeki bir seri bileşiğin iyonize olmayan yüzey aktif maddelerdeki çözünürleştirilmesini incelemişlerdir. Bu maddelerin miseller çözünürlüğünün, maddelerin hidrokarbonlardaki çözünürlüğüne ve molekülde hidrojen bağı yapabilen grupların varlığına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca deterjanın hidrofil-lipofil karakterinin çözünürleştirme üzerinde etkin olduğunu bulmuşlardır. Polar olmayan moleküllerin, lipofilik özelliği fazla olan deterjanlarda daha fazla çözündüğü, hidrofilik özelliği fazla olan sürfaktanlarda ise polar maddelerin daha fazla çözüldüğünü göstermişlerdir.

Klevens'e göre (99) homolog serinin yükselmesi diğer bir deyimle alkil zincirinin düz bir zincir halinde uzaması veya benzen

halkasına süstitüsyon yapılması sürfaktan çözeltilisinde çözünlüğü azaltır. Ayrıca doymamış bileşikler doymuş şekillerine oranla daha fazla çözümlür ve siklizasyon çözünlüğü artmasına neden olur. Zincirin dallanması ise çözümlürleştirmeye çok az etki eder. Ancak, bu genellemeler basit maddeler için geçerlidir. İkinci bir halka varlığı çözünlüğü azaltır. Örneğin naftalen, n-butil benzen veya n-dekana oranla daha az çözümlür.

Büyük polisikliklerin miselde yerleşmesi basit düz zincirli bileşiklere oranla daha iyi şekilde olmaktadır. Elde edilen sonuçlar steroid hormonların sürfaktan çözeltililerindeki çözünlüğü, polisiklik hidrokarbonlara oranla çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Ekwal, Lundsten ve Sjöblom(144) konuyu daha sonra polar olmayan ufak maddelerin miselin hidrokarbon kısmına, buna karşın incelenen hormonların miselin palizat tabakasına yerleştiğini belirterek açıklamışlardır.

Östron ve östradiolün sodyum lauril sülfat çözeltililerindeki çözünlüğünden görüldüğü gibi çözünlük, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve ketosteroidler arasındadır. Östrojen ve diğer steroid hormonlar arasındaki esas fark östrojenin tek bir aromatik halka içermesi buna karşın metil kolantren ve benzopiren dört, beş aromatik halka içermektedir, dolayısıyla aromatik halka sayısında fazlalaşma oldukça, çözünlük azalmaktadır.

Blomquist ve Sjöblom (8) maddenin yapısına bağlı olarak çözünlüğü arttığına belirtmişlerdir.  $C_{17}$  karbonuna etinil grubu girmesi ile süstitüe olmamış östradiollere oranla,  $17 \alpha$ -etinil östradiolün çözünlüğü on misli arttığını bulmuşlardır. Buna karşın  $C_3$  karbonundaki hidroksil grubunun benzoik asit ile esterleştirilmesi sonucu

çözünürlüğün azaldığını bulmuşlardır. Ancak östradiol-17 $\beta$  nın her iki hidroksil grubu da propiyonik asit ile esterleştirildiğinde çözünürlüğün değişmediği saptanmıştır. Bu bulgular steroid iskeletine bağlı hidroksil gruplarının esterleşmesinin C<sub>21</sub> deki hidroksil grubunun esterleştirilmesinde olduğu gibi miseller çözünürlüğü muhakkak azaltmayacağını göstermiştir.

Sjöblom ve Sundblom (7) steroidlerdeki C<sub>21</sub> e bağlı hidroksil grubunun esterleştirilmesinin çözünürleştirmeye etki eden en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir. C<sub>21</sub> deki serbest hidroksil grubunun steroidlerin çözünürlüğünü etkileyen faktör olduğu ve bu grubun esterleştirilmesi ile steroidlerin çözünürlüğünün belirgin oranda azalacağı belirtilmiştir.

Mitchell ve Wan (33) benzaldehidin, polioksietilenin lauril ve setil türevlerindeki çözünürlüğünün aynı olduğunu, buna karşın metil benzaldehidin sürfaktandaki çözünürlüğünün hidrokarbon zincirinin uzamasından dolayı fazlalaştığını belirtmişlerdir.

Guttman ve diğerleri (6) steroidlerin çözünürleştirilmesinde florometalonda çözünürlüğün farklı bulunmasını maddenin C<sub>21</sub> de hidroksil grubu içermesine bağlamışlardır.

Higuchi ve Misra (81) n-heptandan n-oktadekana kadar polar olmayan çözücülerin anyonik yüzey aktif maddelerle çözünürleştirilmesini incelemişlerdir. Çözünürlük kapasitesinin çözücünün zincir uzunluğuna bağlı olduğunu, zincir uzunluğu azaldıkça çözücü kapasitenin azalacağını belirtmişlerdir.

### 1.6.3. Isının Etkisi

Çözünürleştirilen madde ve sürfaktanın yapısına bağlı olan miseller çözünürleştirme üzerinde ısının etkisi vardır. Birçok durumda çözünürleştirilen madde konsantrasyonu ısı ile artar. Bu etkinin:

- a) Çözünürleştirilen maddenin sudaki çözünürlük niteliklerinin değişmesinden,
- b) Miselin niteliklerinin değişmesinden ileri geldiği kabul edilir.

Bates, Gibaldi ve Kanig (54) tarafından heksesterol, glutetimid ve griseofulvin için safra tuzu çözeltilerinin çözünürleştirici gücü üzerinde ısının etkisi belirtilmiştir. Yüksek ısılarda çözünürleştirilmiş madde miktarındaki artışın, düşük ısılardaki çözünürleştirilen madde miktarı ile ters orantılı olması ilginçtir.

Hugo ve Newton (20) iyodun çözünürleştirilmesinde ısının etkisini incelemişlerdir. İyodun çözünürlüğünün ısı artışı ile fazlaştığını ve ısıtıldıktan sonra soğutulmuş çözeltilerdeki çözünürleştirilmiş iyod miktarının çok daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Biber ve Rhodes (66) salisilamidin çözünürleştirilmesinde ısının etkisini incelemişlerdir. Bu etkinin klasik termodinamik teorilerle açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Humphreys ve Rhodes (42) benzoik asidin iyonize olmayan yüzey aktif maddelerde çözünürleştirilmesinde ısının etkisini incelemişler ve ısı arttıkça çözünürlüğün arttığını belirtmişlerdir.

Nixon ve Chawla (30) askorbik asidin iyonize olmayan yüzey aktif maddelerdeki çözünürleştirilmesine ısının etkisini incelemiş-

lerdir. 25-40°C arasında çözünürlükte fazla fark olmadığını belirtmişlerdir.

Daha önce belirtildiği gibi M.A.C'yon ısı ile artar. Çeşitli ısılarda ölçülen miseller ağırlıklar ısı ile hem sürfaktan monomerleri sayısında, hem de birim miseldeki çözünürleştirilen madde molekülü sayısında artma olduğunu göstermiştir.

#### 1.6.4. Elektrolitlerin Etkisi

Çözünürleştirme ve sürfaktanlar üzerinde elektrolitlerin etkisi sadece bilimsel yönden değil ayrıca uygulama yönünden de önemlidir. Sert su içinde bulunan kalsiyum iyonunun çözünen yağ asidinin sodyum tuzlarını çöktürmesi önemlidir.

Sürfaktan sistemlerine sodyum silikat ilavesi çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir (121). Kritik misel konsantrasyonu üzerinde ilave edilen tuz, ortamdaki monomer konsantrasyonunu azaltmakta, miselde bulunan sürfaktan konsantrasyonu buna bağlı olarak çoğalmaktadır. Ancak elektrolit ilavesi C.M.C'nuna oranla çok daha geniş bir sahada çözünürlüğü arttırmakta ve çözünürlük artışı misellerin büyümesinden beklenenden çok daha fazla olmaktadır. Bu nedenle ilave edilen elektrolitlerin sistem üzerinde daha başka etkilerinin de olması gerekir. Bu alanda çok az çalışma yapılmış olmasına karşın, ilave edilen tuzların sürfaktanların miseller ağırlığını arttırdığı bilinmektedir (94, 103).

n-Heptanın potasyum miristat çözeltilerindeki çözünürlüğü, potasyum klorür konsantrasyonu fazlaştıkça artmaktadır. Buna karşın Klevens'e göre (145) n-oktanolün çözünürlüğü azalmaktadır. Aynı bantta setilpiridinyum klorür çözeltilerinde oktan ve oktanol için McBain ve Richards (146) tarafından gösterilmiştir. McBain ve

Hutchinson (72) n-oktanolun miseller sulu çözeltilerde çözünürlüğü üzerinde potasyum klorür etkisini inceleyerek değerlendirmiştir.

Hartley (118) transazobenzenin setilpiridinyum sürfaktanlarında çözünürlüğünün sodyum tuzları varlığında arttığını göstermiş, ilave edilen elektrolitlerin çözünürleştirilen maddenin sudaki çözünürlüğünü azalttığını ve buna bağlı olarak sürfaktan çözeltilerindeki çözünürlüğün incelenmesi gerektiğini işaret etmiştir.

#### 1.6.5. Elektrolit Olmayan Maddelerin Etkisi

Elektrolit olmayan maddeler de sürfaktan çözeltilerinin çözünürlük nitelikleri üzerinde etkindir. İlk araştırmacılar çözünürleştirilen çeşitli maddelerde fenolün etkisini incelemişlerdir (75). Toluensodyum oleat-su karışımlarına fenol ilave edildiğinde dayanıklı çözünürleştirilmiş sistemlerin oluştuğunu göstermişlerdir. Elektrolit olmayan maddelerin sürfaktanların çözünürleştirici gücünü arttırmasına sinerjistik etki, azaltmasına ise antigistik etki denilir.

Winsor (147) polar olmayan madde çözeltilerinin polar madde ilave edildiğinde, çözünürlüğünün artması için bir mekanizma belirtmiştir. Bu teori moleküller arası ve moleküller içi kuvvetler ve bunların ilgilerine dayanmaktadır. Araştırmacı su, oktanol, undekan - 3 sodyum sülfat ve doymuş alifatik hidrokarbon içeren sistemi incelemiştir. 5ml %20'lik sürfaktanın sulu çözeltilisi 5 ml hidrokarbon ile karıştırıldığında iki fazlı sistem oluşmuştur. Bu iki fazlı sistemde birinci faz hidrokarbon, ikinci faz sürfaktan çözeltilisi şeklindedir. Winsor'a göre (147) misellerde belirgin derecede hidrokarbon çözünürleştirilememiştir. Bu sisteme oktanol ilave edildiğinde misellere penetre olmuş

oktanolün, hidroksil grupları sürfaktanın sülfat grupları arasında ve alkil kuyruğu miselin ortasına gelecek şekilde yerleşime uğramıştır. Çok polar sülfat gruplarının daha az polar hidroksil grupları ile seyreltilmesi, misel yüzeyi ve çözücü arasındaki etkileşmeyi ve hidrokarbon alınımını azaltmıştır. Yeterli oktanol ilavesi ile bir fazlı çözünürleştirilmiş sistem oluşmuştur. Daha fazla oktanol ilavesi, misel (bu konsantrasyonda laminer şekildedir) içeren çözünürleştirilmiş madde- nin stabilitesinde belirgin sıvı kristalize fazın ayrılmasına izin verecek bir durum göstermiştir. Oktanol ilavesine devam edildikçe ilk başta tamamen jelleşmiş sıvı kristalize sistem, daha sonra da suyun çözünürleştirildiği izotropik sıvı ayrılmıştır.

Diğer taraftan %5 etil alkol, Orange OT'nin iki sabundaki (potasyum laurat ve potasyum oleat) maksimum aditif konsantrasyonunu azaltmıştır. Etil alkolün sürfaktanların C.M.C'nu üzerinde etki ettiği, yüksek konsantrasyonlarda ise miselizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (148).

n-Heptan ve n-alkanollerde alkol zincir uzunluğu oktanol- den dodekanole büyüdükçe sinerjistik etkinin arttığı gösterilmiştir(149). Oktil radikalindeki polar grupların değiştirilmesi ile sinerjistik gücün oktil merkaptan ) oktilamin ) oktanol sırası ile değiştiği belirlenmiştir (145).

Hall (64) çözünürleştirme üzerinde ilave edilen maddelerin etkisini incelemiştir. Yüzey aktif madde olarak polisorbat 80, etken madde olarak salisilamid kullanılmıştır. Monohidroksil alkoller polisorbat 80'nin çözücü gücünü polaritelerine bağlı olarak arttırmış veya



azaltmıştır. Polihidroksi alkoller ve polietilenglikol 4000'in çözücü güç üzerinde etkisinin az olduğu bulunmuştur. İlave edilen polisorbata 20'nin ise polisorbata 80'in çözücü gücünü lineer şekilde azalttığı belirtilmiştir.

Nixon ve diğerleri (34) gallatlar ile setomakrogolün kompleks oluşturduğunu belirtmiştir. Gallat oranı arttıkça sıvı kristalize fazın azaldığı ve sonunda yok olduğu gösterilmiştir. Bu azalma ve yok olma setomakrogolün gallat kompleksinin sıvı kristalize miseller oluşturamamasına bağlanmıştır.

#### 1.7. Çözünürleştirmenin Farmasötikteki Uygulanışı

Çok uzun senelerden beri yüzey aktif maddeler sulu fenol çözeltileri hazırlamak için kullanılmıştır (72) ve Bean ve Berry (17) bazı sabunların fenolün mikrobiyal aktivitesini azalttığını göstermiştir. İkinci dünya savaşından sonra iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin bulunması ve sistemik toksisitelerinin düşük olduğunun gösterilmesi üzerine özellikle dahilen kullanılacak sistemlerin çözünürleştirilmesi önem kazanmıştır. 1949 senesinde Ekwall ve Sjöblom (150) çeşitli farklı yüzey aktif maddeler kullanarak testosteron, östron, heksesterol ve dezoksikortikosteron gibi steroid hormonları çözünürleştirmiştir. Bugünden sonra da çözünürleştirilen maddelerin sayısı çok fazla artmıştır (Ek 2).

Yüzey aktif maddeler çeşitli ilaç formüllerinin stabilitesini ve seyreltme özelliklerini arttırmak için de kullanılmıştır (151). Diğer araştırmacılar (152-154) iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin çözünürleştirici etkisini, geçimsizlikleri önlemede ve normal olarak bir miktar çözünmeyen materyel içeren şurup tipi preparatlarda berraklığın sağlanması için kullanmışlardır. Çözünürleştirmenin eczacılıkta uygulanması için konu çeşitli araştırmacılar tarafından da incelenmiştir (155, 156).

## 2. İLAÇ ABSORBSİYONU ÜZERİNE YÜZEY AKTİF MADDELERİN ETKİSİ

Miseller çözünmenin eczacılıkta önem kazanması sonucu, yüzey aktif maddelerin ilaç absorpsiyonu üzerindeki etkisi de geniş olarak incelenmiştir (157-160). Araştırmalarda yüzey aktif maddelerin, biyolojik membranlar üzerinde etki yaparak ilaçların bu membranlardan geçişini, diğer bir deyimle absorpsiyonunu arttırdığı veya azalttığı gösterilmiştir. Bu artma veya azalmanın yüzey aktif maddenin konsantrasyonuna, kimyasal ve farmakolojik özelliğine göre değiştiği bilinmektedir (158, 160). Farmakolojik açıdan yüzey aktif madde içeren preparatların oral, parenteral veya topik kullanımında, çeşitli vücut sıvıları tarafından seyreltildikten sonraki durumu önemlidir. Yüzey aktif maddelerin, yüzey etkileri yanında, kimyasal yapılarına bağlı olarak özel farmakolojik etkileri de vardır. Bu niteliklerden biri, birkaçı veya hepsi absorpsiyon üzerinde etkin olabilir.

Kritik misel konsantrasyonunun altında, ilaç membran ile daha iyi temas edeceğinden absorpsiyon genellikle fazlalaşır (161). Bu etki, yüzey aktif maddenin yüzey gerilimi düşürmesinden ve ıslatıcı etkilerinden ileri gelir. Ayrıca yüzey aktif maddelerin biyolojik membranların geçirgenliği üzerine de doğrudan doğruya etkisi olabilir. Yüzey aktif maddenin absorpsiyonu azaltıcı etkisi ilaç ile yüzey aktif maddenin etkileşmesine bağlıdır ve genellikle C.M.C'nunun üzerinde görülür. Etkileşme sonucu oluşan yüzey aktif madde agregatları biyolojik membranlardan geçemeyecek kadar büyüktür. Bu etkileşme sonucu tutulan veya çöken ilaç molekülleri de absorbe olmazlar. Örneğin iyodoform, triiyodofenol gibi maddelerin C.M.C'nu üzerinde yüzey aktif madde içerdiklerinde absorpsiyonlarının azaldığı, vitamin A, vitamin K gibi maddelerin absorpsiyonunun ise C.M.C'nu altında arttığı belirtilmiştir (161).

Absorbsiyon araştırmaları genellikle kan, idrar, barsak içeriği, dokular veya ilacın absorblandığı çözeltilerden kimyasal analiz yöntemleri ile gerçekleştirilir. Ancak bu analitik yöntemler spesifik veya yeterli duyarlılıkta olmadığından elde edilen sonuçlar çok fazla güvenilirdir değildir (159). Yüzey aktif maddelerin etkilerini göstermek için yapılan birçok çalışmalarda mikrobiyolojik sistemler kullanılmıştır. Bu sistem ile elde edilen bulguların çok hücreli organizmalara uygulanabilirliği sınırlıdır. Çünkü çok hücreli organizmalarda homeostasiz çok daha etkili bir şekilde oluşabilir (158). Ayrıca hücre membranında bulunan enzimler ve diğer canlı hücre içerikleri tek hücreli organizmalar meydana getirebilirler. Bunlar yüzey aktif maddelerin doğrudan doğruya etkisine karşı oldukça duyarlıdırlar. Ufak hayvanlar, izole barsaklar ve insanların kullanılmasının da ayrıca zorlukları vardır. Yüzey aktif maddeler barsak sıvılarının mukusu ve diğer içerikleri ile etkileşeceğinden ve dokularda yüzey aktif madde konsantrasyonunun hassas olarak bilinmesine pratik olarak olanak olmadığından, kullanılan kimyasal analiz yöntemleri yeterli hassasiyet ve spesifiklikte değildir. Elde edilen sonuçlar yaklaşıktır, ancak yarıkantitatif olarak ifade olunabilir.

1964 yılında Levy ve arkadaşları yaptıkları araştırmada absorbsiyon çalışmalarında altın balık (gold fish) kullanıldığında, bu dezavantajların önlenebileceğini belirtmişler ve bulunan sonuçların ratlar ve insanlara uygulanabilir olduğunu bulmuşlardır (158,162,163). Levy ve Gucinski (157) balıklarda ilacın pasif absorbsiyonuna bağlı olarak ölme süreleri (  $T_L$  ) ile bu ilacın sulu ortamdaki konsantrasyonu (C) arasında aşağıda gösterildiği gibi matematiksel bir bağıntı olduğunu belirtmişlerdir.

$$\frac{I}{T_L} = \frac{DA}{L} C$$

Denklemden (L) ilacın öldürücü dozu, (D) ilacın absorpsiyon hız sabitesi, (A)'da absorblayıcı membranın yüzeysel alanıdır. Bu yöntem ile absorpsiyonun incelenmesinde (a) absorpsiyon pasif difüzyon yolu ile gerçekleştiğinden ve doygunluğa ulaşmadığından, (b) absorblayıcı membranın yüzeyindeki ilaç konsantrasyonu sabit kaldığından, (c) membranın geçirgenlik karakteri deney süresince değişmediğinden veya bu süredeki ilaç konsantrasyonu değişmediğinden, (d) deney süresince ilaç eliminasyonu ihmal edilebilecek kadar az olduğundan, (e) farmakolojik bitim noktası (ölüm) ilacın öldürücü dozda absorpsiyonundan hemen sonra görülebileceğinden, daha hassas bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Fazla miktarda ilaç çözeltisi kullanılabilmesi, devamlı absorpsiyon sağlanabilmesi, incelenecek maddenin itrah hızının ihmal edilebilecek kadar az olması yöntemin üstün taraflarıdır.

Absorpsiyon çalışmalarında balık olarak genellikle *Carassius auratus* (157-160,162,164-174) kullanılır. Ancak bundan başka *Gambusia affinis affinis* (175), *Lebistes reticulatus* (176, 177) gibi balıklar da alternatif olarak kullanılmıştır. Hall ve Haytan (176,177), Gibaldi ve diğerleri (165), Disanto ve diğerleri (168), Anello ve diğerleri (167), Manley ve diğerleri (172), Gouda (174) ve 1976 senesinde Khalil ve arkadaşları (175) absorpsiyon hızının saptanmasında, Levy'nin farmakolojik bitim noktası olarak aldığı ölüm süresi yerine, balıklarda ilk belirgin reaksiyonun görüldüğü "overtorn" noktasının kullanılmasının daha hassas olacağını belirtmişlerdir. Buna göre yukarıda verilen denklem şu şekilde gösterilir :

$$\frac{I}{T_o} = \frac{DA}{A_F} C$$

Denkleimde ( $T_o$ ) overturn (OTT) süresi, ( $A_F$ ) ise overturn (OTT) dozudur.

Ölüm süresinin veya OTT süresinin tersinin ortamdaki ilaç konsantrasyonuna karşı çizilmesi ile eğimi ( $DA/L$ ) ve ( $DA/A_F$ ) olan ve orijinden geçen bir eğri elde edilir. İlacın absorpsiyon hız sabiti ve yüzeysel alan bilindiğinde öldürücü doz veya OTT dozu, tersi öldürücü doz veya OTT dozu bilindiğinde absorpsiyon hız sabiti saptanabilir. Ayrıca değişik koşullarda yapılan deneylerle elde edilen eğrilerin eğimlerinin karşılaştırılması, ilaç absorpsiyon hızı ve değişimi hakkında gerekli bilgiyi verir.

### 3. ÇALIŞMANIN AMACI

Suda güç çözünen maddelerin çözünürlüklerini arttırmak amacı ile çeşitli yöntemlerden yararlanılabılırsa de, eczacılık yönünden en geçerlisi ve üzerinde en çok durulanı yüzey aktif maddeler ilavesi ile çözünürlüğün arttırılması yöntemidir. Çalışmanın esas amacı suda güç çözünen, bu nedenle hidroalkolik çözeltiler halinde kullanılan, farmakolojik olarak analjezik ve antipiretik etki gösteren parasetamolün, yüzey aktif maddeler ilavesi ile su yanında diğer çözücüler ve yardımcı maddeler kullanılmaksızın sudaki çözünürlüğünü arttırmak ve bu artış şeklinin mekanizmasının açıklanmasıdır. Yüzey aktif maddeler ilavesi ile çözünürleştirme sonucu birçok maddenin biyoyararlanımında artma olmasına karşın, bunun tersinin de görülebilmesi nedeni ile çalışmada ayrıca parasetamolün çözünürleştirilmesinin, biyoyararlanımını hangi yönde etkilediği de balıklarda yapılan invivo deneylerle araştırılacaktır.

II-DENEYSSEL KISIM

1. MATERYELLER:

1.1. Çözücüler :

Distile su

Eter (Dietyl eter) (E.Merck)

Hidroklorik asit (E.Merck)

1.2. Kimyasal Maddeler :

Parasetamol (K and K Laboratories. Inc.)

Polisorbat 20 (J.T. Baker Chemical Co.)

Polisorbat 40 (J.T. Baker Chemical Co.)

Polisorbat 60 (J.T. Baker Chemical Co.)

Polisorbat 80 (J.T. Baker Chemical Co.)

1.3. Aygıt ve Malzemeler :

Enjektörler (Hamilton 701 ve 710)

Etüv sirkülasyonlu (Elektromat)

Kondüktometre (YSI Model 31)

pH metre (Beckman - 72)

Spektrofotometre (Bausch - Lomb, Spectronic 88)

Spektrofotometre (Beckman DB - GT)

Termostatlı subanyosu (Edmund Bühler Tübingen Typ 7)

Yüzey gerilim aleti (Du Nouy Tensiometer)

1.4. Balıklar :

Guppy (Lebistes Reticulatus)

## 2 . YÖNTEMLER

### 2.1. Parasetamol İçin Miktar Tayini Yönteminin Seçimi

Parasetamolün absorpsiyon spektrumu pH, diğer bir deyimle maddenin iyonizasyonu ile ilgilidir. Asit ortamda (pH 2 ile 7 arasında) maksimum absorpsiyon 243 nm'de görülür. Spesifik ekstinksiyon maksimumdur ( $E_{1cm}^{1\%} = 10,151$ ). Bu amaçla maddenin iyonize olmamış şekilde kalmasını sağlamak için parasetamol çözeltileri 0,005 N hidroklorik asit içinde hazırlanarak pH'nın 2.5 civarında olması sağlanmıştır. Ölçüm 243 nm'de kör olarak 0.005 N hidroklorik asit çözeltisi kullanılarak yapılmıştır.

Bu tayin yöntemini kullanmamızın nedeni, hassas olduğu konsantrasyon aralığınının 0 ile 20 mcg arasında olması ve bu konsantrasyon aralığınının parasetamolün çözünürlük artışını incelemeye yeterli olmasıdır. Ayrıca parasetamol için verilen diğer kolorimetrik ve spektrofotometrik yöntemlere oranla daha hassas sonuç vermesi (178-181) ve yöntem üzerinde kullandığımız yüzey aktif maddelerin ve hidroklorik asitin etkisinin olmamasıdır (12,35,40,50,54,182).

#### 2.1.1. Tayin Yöntemi

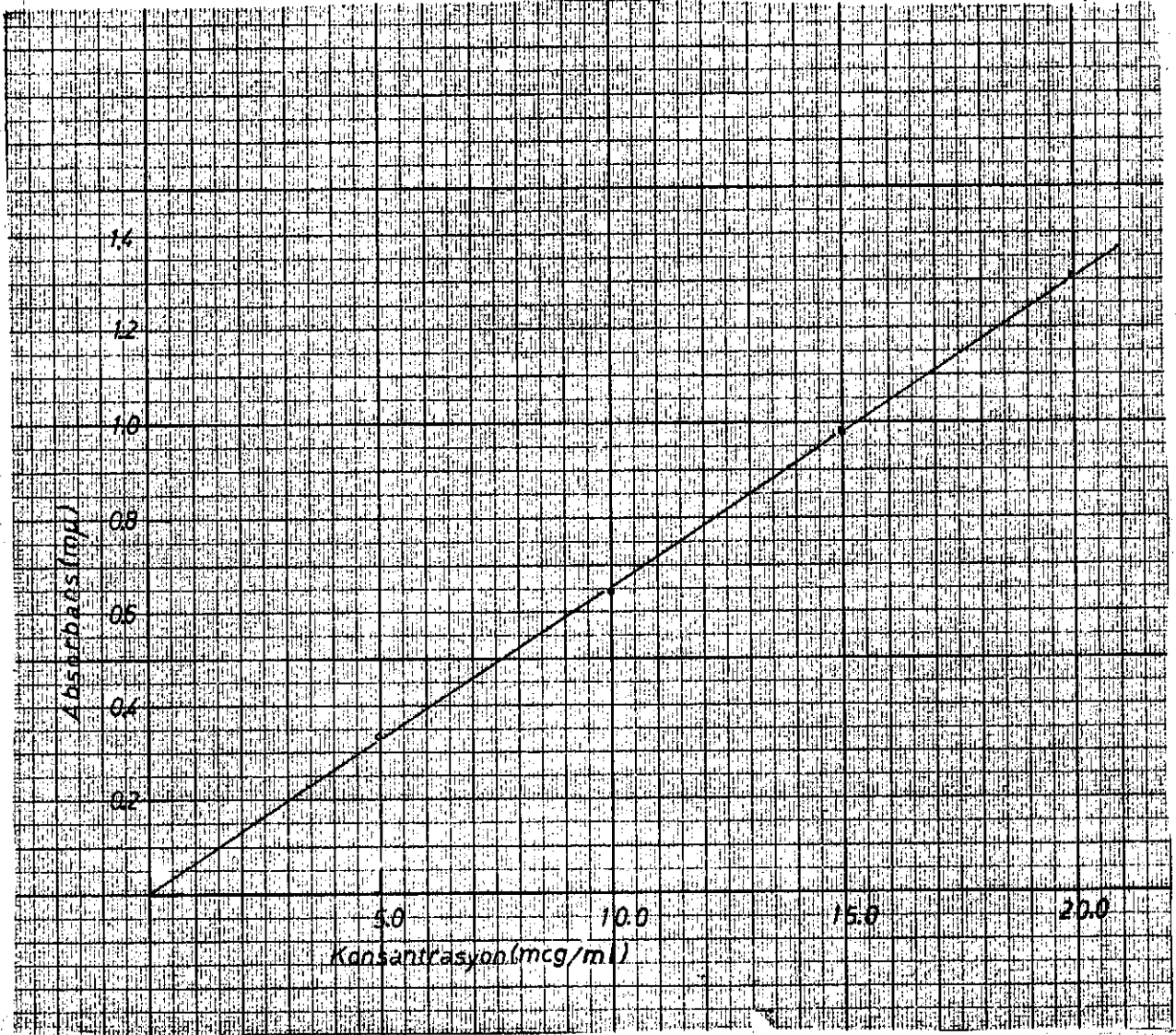
Parasetamolün suda çözünen miktarından fazlasını, yaklaşık 250 mg parasetamol ve 0.005 N hidroklorik asit içeren 250 mg/10 ml konsantrasyondaki flakonu hazırlandı. Ayrıca %1, %2, %3, %4, %5 (a/h) konsantrasyonda polisorbata 20, 40, 60, 80 içeren 0.005 N hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanan 250 mg/10 ml konsantrasyondaki parasetamol çözeltileri flakonlar içine konuldu. Flakonların ağzı lastik tıpa ve alüminyum kapakla, flakon kapatma aygıtında kapatıldı. Çözünürleştirme yönteminde de açıklandığı gibi flakonlar  $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  de termostatlı su



banyosunda dakikada 120 devir ile 2 saat döndürüldü. Bu süre sonunda çözünen kısım por genişliği 0.45  $\mu\text{m}$  olan filtreden süzülerek çözünmeyen kısımdan ayrıldı. Her çözeltiden 10 mcg/ml'ye tekabül edecek miktar Hamilton enjektörü ile alınarak 25 ml'lik balon jojede 0.005 N hidroklorik asit ile 25 ml'ye tamamlandı. 243 nm'de, 0.005 N hidroklorik asit çözeltisine karşı absorbanı ölçüldü. Her konsantrasyon için 10 ölçüm yapıp bu değerlerin ortalaması alındı.

#### STANDART EĞRİ

500 mg parasetamol, 0.005 N hidroklorik asitte çözülerek 100 ml'ye tamamlanıp stok çözelti hazırlandı. Hamilton enjektör ile 5, 10, 15, 20 mcg/ml'ye eşdeğer miktar stok çözeltiden alınıp, balon jojede 25 ml'ye 0.005 N hidroklorik asit ile tamamlandı. Çözelti por genişliği 0.45  $\mu\text{m}$  olan filtreden süzülüp, aynı konsantrasyondaki hidroklorik asit çözeltisi kör olarak kullanılarak, 243 nm'de absorbanı ölçüldü. Elde edilen standart eğri Şekil 4'de gösterilmiştir. Şekilde kayıtlı her değer 10 ölçümün ortalaması alınarak elde edilmiştir.



Şekil : 4

Parasetamolün standart eğrisi (Dalga boyu 243 nm)

### 2.1.2. Yöntemin Güvenilirlik Derecesi

Yöntemin güvenilirlik derecesini standart sapma cinsinden ifade etmek gerekir. Tablo 1'de yöntem için standart sapma ve standart hata gösterilmiştir.

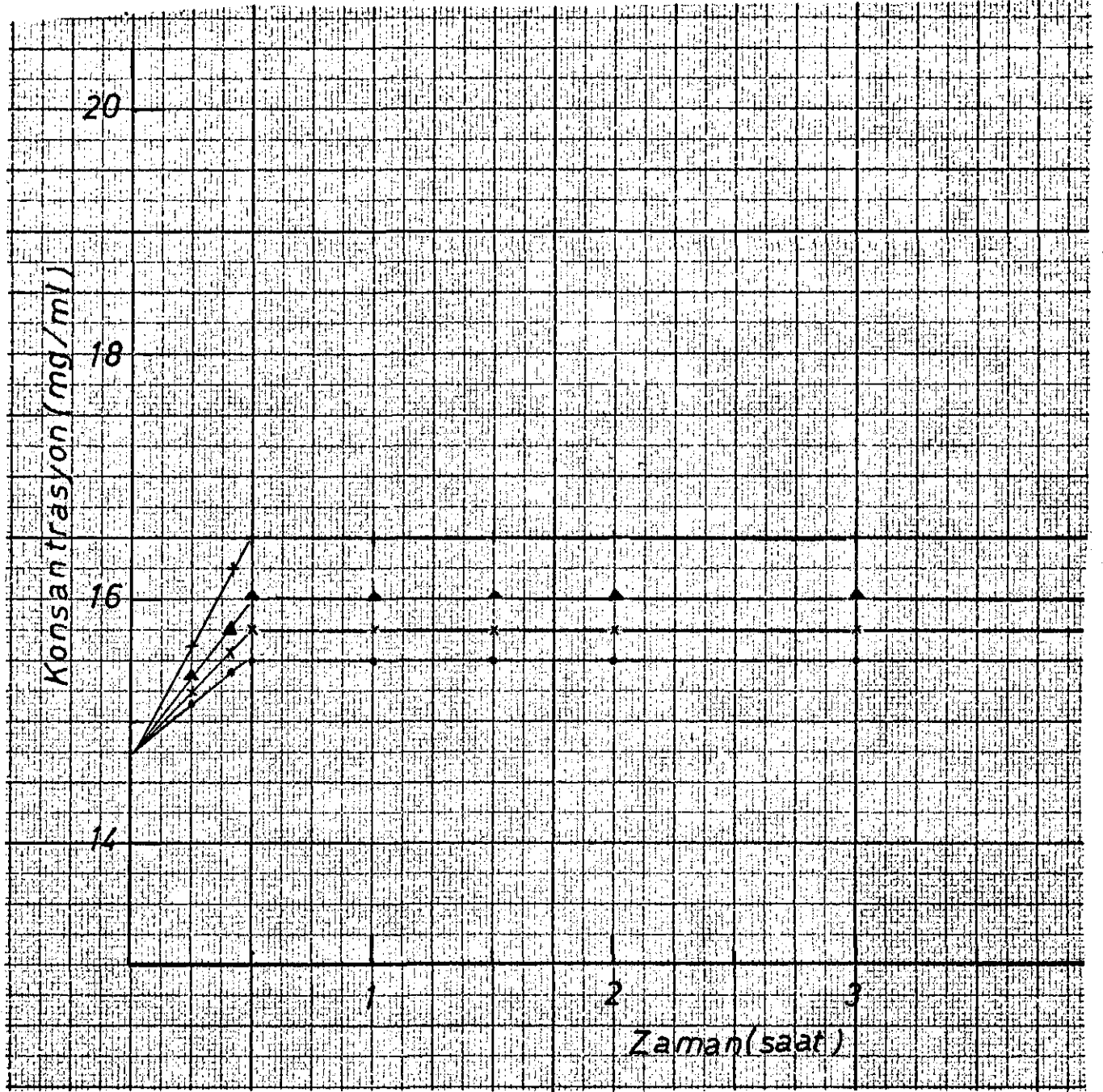
Tablo : 1

Parasetamolün miktar tayininde yöntemin güvenilirlik derecesi

Deney Sayısı	Madde (mcg)	Aritmetik ortalama	Standart hata $\bar{x}$	Standart sapma $\bar{s}$
10	5	5.0190	0,0035	0,0110
10	10	9.9690	0,0055	0,0173
10	15	15.0150	0,0110	0,0347
10	20	19.9800	0,0141	0,0445

### 2.2. Dengeye Varma Süresinin Tayini :

Çalışma koşullarında en uygun ölçme zamanını ve çözünürleştirme sonunda maddenin ne kadar süre içinde dengeye varacağını saptayabilmek için, parasetamolün 0,005 N hidroklorik asitte % 1 (a/h) polisorbata 20, 40, 60, 80 içeren 250 mg/10 ml konsantrasyondaki flakonları hazırlandı. Flakonlar dakikada 120 devir ile  $25 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  de döndürülüp, onbeşinci, yirmibeşinci ve otuzuncu dakikalarda daha sonra birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı saatlerde alınan her bir flakonadaki parasetamol miktarı ölçüldü. Her bir zaman aralığı için alınan 10 ölçümün ortalaması bulunarak elde edilen değerler Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil : 5

%1 (a/h) polisorbat 20, 40, 60, 80 içeren 0.005 N hidroklorik asitteki parasetamolün pH 2.5 da,  $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  deki dengeye varma süresi.

(---) Polisorbat 20, (-x-) Polisorbat 40, (-A-) Polisorbat 60,

(+) Polisorbat 80.

Şekil 5'de görüldüğü gibi otuzuncu dakikada çözünen madde miktarı maksimuma erişmektedir. Daha sonra onbirinci saate kadar bir değişme görülmemektedir. Çalışmamızda bu sonuçlardan yararlanarak, çözünürleştirme deneylerindeki flakonlar belirli bir güvence aralığı da bırakılarak iki saat döndürülmüşlerdir.

### 2.3. Kullanılan Yüzey Aktif Maddelerin Kritik Misel Konsantrasyonlarının Yüzey Gerilim ve İletkenlik Yöntemleri İle Saptanması

Çözünmeyen veya çözünürlüğü az olan ilaçların çözünürleştirilmesinde kullanılan yüzey aktif maddelerin C.M.C'nunu tayin etmek, miseller çözünme olayı C.M.C'nun üzerinde olduğundan gereklidir. Bu amaçla önce kullandığımız polisorbata 20, 40, 60 ve 80'nin kritik misel konsantrasyonlarını yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemi ile araştırdık.

Parasetamol ile doyurulmuş 0,005 N hidroklorik asit çözeltisi kullanarak, 100 ml %1 (a/h) konsantrasyonda polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 60 ve polisorbata 80 çözeltileri oda ısısında hazırlandı. 0,005 N hidroklorik asit kullanılarak C.M.C'ni ve çözünürleştirme koşullarının aynı olması sağlandı. Çözeltilerin dengeye ulaşması için 5 dakika beklendi. Bu çözeltilerden alınan örnekler aletin kuru ve temiz beherine alınarak, Şekil 6'da görülen Du Nouy yüzey gerilim aleti ile yüzey gerilimleri ölçüldü. Daha sonra hazırlanan %1 konsantrasyondaki çözeltilerden gerekli miktarlar pipetle alınıp 0,005 N hidroklorik asitle seyreltilerek, çeşitli konsantrasyonlardaki polisorbata çözeltileri hazırlanıp yüzey gerilimleri ölçüldü. Her konsantrasyondaki çözeltiler için en az beş okuma yapılarak bu değerlerin ortalaması alındı. Bulunan sonuçlar konsantrasyonun logaritmasına karşı yüzey gerilimleri işaretlenerek C.M.C'leri saptandı.



Şekil : 6

*Du Nouy Yüzey gerilim aleti.*

Ayrıca polisorbata 20, 40, 60, ve 80'in C.M.C'leri iletkenlik yönteminden yararlanılarak da saptandı. Bu yöntemde polisorbata 20, 40, 60 ve 80'in çeşitli konsantrasyonlardaki çözeltilerinin iletkenliği, YSI model 31 kondüktometre ile ölçüldü. Bulunan sonuçlar konsantrasyonun kare köküne karşı iletkenlik işaretlenerek C.M.C'leri saptandı. Her iki yöntemle de bulunan C.M.C'nu sonuçları karşılaştırıldı (Şekil 8-12 ve Tablo 2).

#### 2.4. Yüzey Aktif Maddelerin Miktar Tayini Yöntemine Etkisi

Daha önce yapılan çalışmalarda, çözünürleştirme deneylerinde kullanılan hidroklorik asit konsantrasyonunun 0.005 N den 0,01 N'e artmasının neticeleri değiştirmedeği gösterilmiştir (40). Ayrıca birçok araştırmacı, maddenin çözünürleştirilme çalışmaları sırasında iyonizasyonunu önlemek için maddenin kimyasal özelliğine göre hidroklorik asit veya sodyum hidroksit çözeltileri kullanmıştır. Biz de araştırmamızda pH'yı sabit ve parasetamolü iyonize olmamış şekilde tutabilmek için çözücü olarak 0.005 N hidroklorik asit kullandık. Diğer taraftan maddenin çözünürleştirilmesi için faydalanılan yüzey aktif maddelerin kullanılan miktar tayini yöntemini etkilemediğini belirtmişlerdir (50,54,12,35). Bu araştırmacılar miktar tayini için gerekli seyreltme yapıldığında spektrofotometrik olarak okunan maksimum absorpsiyonun, yüzey aktif maddeler varlığında madde çözeltisinin absorpsiyonunu etkilemediğini belirtmişlerdir.

Kullandığımız yöntemde polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 60, polisorbata 80'nin parasetamolün 0,005 N hidroklorik asitte 243 nm'de verdiği maksimum absorpsiyonda herhangi bir değişme meydana getirip getirmediği ultraviyole spektral analiz yöntemi ile incelendi.

#### 2.4.1. Parasetamolün Ultraviyole Spektral Analizi

1 mg parasetamol 0.005 N hidroklorik asitte çözülerek 100 ml'ye tamamlandı. Dakikada 50 nm tarama hızı ile, kör olarak 0.005 N hidroklorik asit çözeltisi kullanarak, çözeltinin 200 - 350 nm arasındaki spektrumu alındı (Şekil 13).

#### 2.4.2. Parasetamolün Polisorbatlarla Birlikteki Ultraviyole Spektral Analizi

Çözünürleştirme çalışmalarımızda en yüksek polisorbat 20, 40, 60, 80 konsantrasyonu %5 (a/h) kullanıldığı için bu konsantrasyondaki polisorbatların miktar tayinini etkileyip etkilemediği incelendi. 1 mg parasetamol, %5 (a/h) konsantrasyonda polisorbat 20, 40, 60, 80'nin miktar tayinine giren miktarı Hamilton enjektör ile alınarak 0.005 N hidroklorik asitte çözülerek 100 ml'ye tamamlandı. Dakikada 50 nm tarama hızı ile, kör olarak 0.005 N hidroklorik asit çözeltisi kullanılarak, 200 - 350 nm arasında ultraviyole spektrumları alındı (Şekil 14-17).

#### 2.5. Parasetamolün Çözünürleştirilme Yöntemi

Yaptığımız çalışmalar sonucunda polisorbat 20, 40, 60 ve 80'in kritik misel konsantrasyonlarını ve parasetamolün miktar tayini yöntemi etkilemediğini saptadık. Bu bulgulardan yararlanarak parasetamolün polisorbatlarla çözünürleştirilme deneylerine başlandı. Miseller çözünürleştirme kritik misel konsantrasyonunun üzerinde olduğundan tayin edilen kritik misel konsantrasyonların üzerinde olan %1, %2, %3, %4 ve %5 (a/h) polisorbat konsantrasyonları seçilerek, parasetamolün bu konsantrasyonlardaki polisorbat içeriğinde çözünürleştirilmesi çalışıldı.



Parasetamolün çözünen miktarından fazlası alınarak çalışıldı. Birinci flakona 250 mg parasetamolün, 0.005 N hidroklorik asitteki 10 ml katı madde ile temasta olan çözeltisi konulup, flakon şişesi lastik tıpa ve alüminyum kapak kullanılarak, flakon kapatma aygıtında kapatıldı. Diğer beş flakona 250 mg parasetamolün %1, %2, %3, %4 ve %5 (a/h) polisorbata 20, 40, 60, 80 içeren 0.005 N hidroklorik asitteki 10 ml çözeltisi konularak aynı şekilde kapatıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında, parasetamolün iyonize olarak miktar tayini yönteminde sapma göstermemesi ve iyonizasyona bağlı olarak çözünürlüğün artmasını önlemek için 0.005 N hidroklorik asit kullanıldı. Çözeltilerin dengeye erişebilmesi için flakonlar  $25 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  de sabit sıcaklıklı su banyosunda 2 saat süre ile dakikada 120 devir hız ile çevrildi. Bu süre sonunda çözünen kısım por genişliği 0.45  $\mu\text{m}$  olan filtreden süzülerek çözenmeyen kısımdan ayrıldı. Her çözeltiden yaklaşık olarak 10 mcg/ml'ye tekabül eden 0.01 ml çözelti, Hamilton enjektörü ile alınarak 25 ml'lik balon jofede 0.005 N hidroklorik asit ile 25 ml'ye tamamlandı ve 243 nm'de kör olarak 0.005 N hidroklorik asite karşı absorpsiyonu ölçüldü.

Bulunan değerlerin aritmetik ortalaması ve standart hatası hesaplanarak, gruplar arası önem derecesi karşılaştırıldı (Tablo 3-7). Parasetamolün %1, %2, %3, %4 ve %5 (a/h) konsantrasyondaki polisorbata 20, 40, 60 ve 80 çözeltilerindeki görünen ve izafi çözünürlük eğrileri çizildi (Şekil 18, 19). Çözünürlük eğrilerinin eğimi hesaplanarak polisorbata 20, 40, 60 ve 80 çözeltilerinde parasetamol için maksimum çözünürlüştürme kapasitesi (Tablo 8) ve ayrıca parasetamolün miseller ve miseller olmayan fazlar arasındaki dağılım sabiti (K) hesaplandı (Tablo 9).

2.6. Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'de Çözünürleştirilen Parasetamolün Miseldeki Konumunun Ultraviyole Spektral Analizi ile Tayini

iyonize olmayan yüzey aktif madde miselleri, hidrate polietilenoksit zinciri yapıda palizat tabakası ile çevrili hidrokarbon içerdiğinden, çözünürleştirilen madde üç değişik sahada yerleşebilir :(1) hidrokarbon çekirdeğinde, (2) hidrokarbon çekirdek ile palizat tabakanın birleşme yerinde, (3) palizat tabakada.

Riegelman ve diğerleri (128) çözünürleştirilen materyelin konumunu belirlemek için ultraviyole absorpsiyon spektroskopi yöntemini geliştirmiştir. Donbrow ve Rhodes (41) çözünürleştirmeye bağlı olarak misel içinde çözünürleştirilen materyelin konumunu belirlemede aynı yöntemi kullanmışlardır.

Çözünürleştirilen maddelerin miselin hidrokarbon kısmında konumlandığını göstermek için hidrokarbon tipi çözücülerdeki, palizat tabakasında konumlandığını göstermek için ise maddenin sudaki ultraviyole spektrumları alınarak yüzey aktif madde çözeltileri ile karşılaştırılmıştır. Parasetamolün hidrokarbon tipi polar olmayan pentan, heksan, heptan, oktan ve benzende çözünürlüğü olmadığından, bu çözücülerdeki ultraviyole spektrumları alınamamıştır. Bu nedenle parasetamolün protofilik bir çözücü olan eterdeki ultraviyole spektrumu alınarak çalışılmıştır.

Parasetamolün %1 (a/h) konsantrasyonda suda, eterde ve C.M.C'nu üzerinde % 0.0020 g polisorbat 20, 40, 60, 80 içeren çözeltilerindeki ultraviyole spektrumları 200-350 nm arasında alındı. Parasetamolün sudaki, eterdeki ve polisorbat 20, 40, 60, 80 çözeltilerindeki ultraviyole

spektrumlarının ince yapıları (Şekil 20-23'de) ve absorpsiyon maksimumlarında meydana gelen kaymalar (Tablo 10'da) karşılaştırıldı.

## 2.7. Balıklarla Yapılan Absorpsiyon Deneyleleri

Miseller çözünmenin önem kazanması sonucu, yüzey aktif maddelerin ilaç absorpsiyonu üzerindeki etkisi bu çalışmalara paralel olarak incelenmiştir. Bu amaçla bugüne değin Goldfish (*Carassius auratus*) (157-160,162, 164-174), *Gambusia fish* (*Gambusia affinis affinis*) (175) ve Guppy (*Lebistes reticulatus*) (176, 177) cinsi balıklar kullanılmıştır. Geniş pH aralığında (pH 5.0-9.0) yaşayabildiğinden ve ısı değişmelerinden etkilenmediğinden Guppy'ler absorpsiyon çalışmaları için en uygun hayvanlardır. Piyasada en çok bulunan ve ucuz olan Guppy cinsi balıklar araştırmamızda kullanılmıştır. Guppy'lerin membranı, yağda çözünen iyonize olmayan ilaç molekülünün pasif difüzyonla absorpsiyonuna izin verir (176, 177). Çalışmamız Parasetamolün %99'unun iyonize olmamış halde bulunduğu pH 6'da yapılmıştır. Bilindiği gibi ilaç molekülünün absorpsiyonunu birçok faktörler etkiler. Bu faktörlerin en önemlisi konsantrasyon, ısı, pH ozmotik basınç, ilaç molekülünün çözeltideki iyonik yapısı, ilacın molekül büyüklüğü ve yağdaki çözünürlüğüdür. Çalışmamızda ozmotik basınç ve iyonik yapının sabit olması için parasetamol çözeltilerinin hazırlanmasında tampon kullanılmamıştır. Ayrıca ısı ve pH (pH 5,9-6) sabit tutularak absorpsiyon üzerine etki eden faktörler en aza indirilmiştir (175).

Absorpsiyonun incelenmesinde balık yönteminin en önemli avantajları,

- a) Absorpsiyonun pasif difüzyon yolu ile gerçekleşmesi ve bu yolun doygunluğa ulaşmaması,
- b) Deney sırasında absorblayıcı membrandan geçen ilaç konsantrasyon farkının sabit kalması,

- c) Membranın geçirgenlik karakterinin, deney süresinde ve deneydeki konsantrasyon sınırında zaman ve ilaç konsantrasyonuna göre değişmemesi,
- d) Deney süresince ilaç eliminasyonu ve biyotransformasyonunun ihmal edilebilecek kadar az olması,
- e) Farmakolojik bitim noktasının (OTT), ilacın OTT dozda absorpsiyonundan hemen sonra görülebilmesinde (162,176).

Bu nedenlerden yöntemin daha hassas olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca fazla miktarda ilaç çözeltisi kullanılabilmesi, absorpsiyon membranları yüzeyinde sabit konsantrasyon ve devamlı absorpsiyon sağlanabilmesi yöntemin diğer üstün yönleridir.

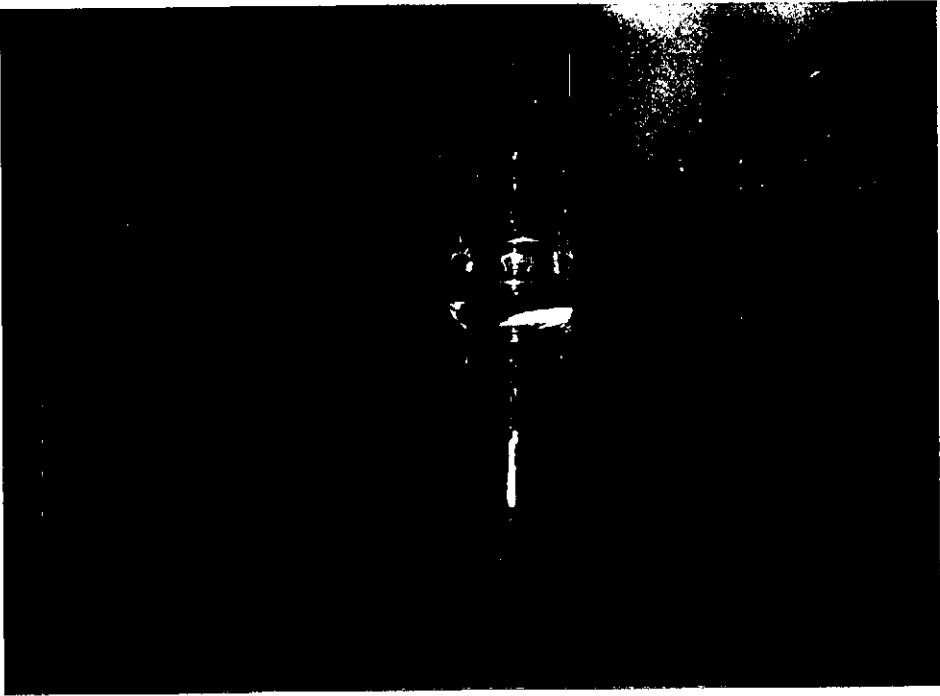
Çalışmamızda kullanılan Guppy (*Lebistes reticulatus*) balıkları (Şekil 7) piyasadan temin edildi. Alınan balıklar ısısı 25°C de sabit tutulan termostatlı, filtre sistemli, distile su ile doldurulmuş, içerisinden hava geçirilen akvaryumda muhafaza edildiler. Deneylerde sadece erkek balıklar kullanıldı. Kullanılan balıkların olanak olduğunca eşit büyüklük (1.5-2.5 cm) ve ağırlıkta (200-500 mg) olmasına özen gösterildi.

Absorpsiyon deneylerinde tek bir balık plastik ağla akvaryumdan alınarak, çeşitli konsantrasyonlarda 100 ml parasetamol çözeltisi içeren 250 ml'lik behere aktarıldı. Beherdeki çözeltinin ısısı 25°C olacak şekilde kontrol edilip, çözeltinin pH'sı deneye başlamadan önce ve sonra Beckman pH metresi ile ölçüldü. Her balık için deneye başlamadan önce taze hazırlanmış çözeltiler kullanıldı. Kullanılan çözeltiler ve deneye sokulan balıklar tekrar deneye tabi tutulmadılar.

Balıktan istenilen farmakolojik etki OTT zamanı ( $T_0$ ), balık çözeltiliye daldırıldıktan sonra kendi kendine hareket yeteneğini ve düzgün duruşunu kaybettiği andır (165,173). OTT zamanında balık yana yatmakta veya dibe çökerek hareketsizleşmektedir. Bu süre, balık çözeltiliye daldırıldığı zaman ile istenilen etkinin meydana geldiği zaman arasındaki süredir. Deneye tabi tutulacak balıklara yirmidört saat önce 50 mg balık yemi verilmekte, deney sonuçlanıncaya kadar başka birşey verilmemektedir.

OTT zamanı çeşitli konsantrasyonlardaki parasetamol ve polisorbattarla birlikte incelendi. Elde edilen OTT zamanının tersi yani  $1/T_0$ , konsantrasyona (C) karşı grafiklendi. Her deney 10 balık üzerinde yapıldı ve bu değerlerin aritmetik ortalaması, standart sapma ve standart hatası, gruplar arası önem derecesi hesaplanarak gruplar arası değerlerin karşılaştırılması yapıldı.

Balıklarla yapılan çalışmalar üç kademede incelendi. Birinci kademede sadece parasetamol kullanarak Guppy'lerin OTT süreleri saptandı ve bunlar grafiklendi. İkinci kademede kritik misel konsantrasyonu altında ve üstündeki çeşitli konsantrasyonlardaki polisorbattar 20, 40, 60 ve 80 varlığındaki OTT süreleri ve polisorbattar için ilaç absorpsiyonundaki en uygun konsantrasyonları, üçüncü kademede ise, seçilen en uygun polisorbattar konsantrasyonlarında parasetamolün değişik konsantrasyonlardaki OTT süreleri saptandı.



Şekil : 7

Guppy Balığı

### 2.7.1. Parasetamolün Guppy'lerdeki Absorbsiyon Çalışmaları

Parasetamolün %100 mg, %300 mg, %500 mg (a/h) konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanarak, 250 ml'lik beherlere konuldu. Tek bir balık plastik ağla ısısı 25°C olan akvaryumdan alınarak behere aktarıldı. Beherdeki çözeltinin ısısı 25°C olacak şekilde kontrol edilip, çözeltinin pH'sı deneye başlamadan önce ve sonra Beckman pH metresi ile ölçüldü. Deneylerde sadece erkek Guppy'ler ve her balık için deneye başlamadan önce taze hazırlanmış çözeltiler kullanıldı. Kullanılan çözeltiler ve deneye sokulan balıklar tekrar deneye tabi tutulmadılar. Her konsantrasyon için 10 deney yapılarak %100 mg, % 300 mg, %500 mg (a/h) parasetamol konsantrasyonlarındaki OTT zamanları bulundu.

Her konsantrasyon için elde edilen OTT zamanlarının ortalaması alınarak, ortalama  $T_0$  zamanı ve bu değerlerin standart sapma, standart hata ve gruplar arası önem dereceleri hesaplandı. Üç konsantrasyon için bulunan sonuçlar, konsantrasyona karşı zamanın tersi ( $1/T_0$ ) işaretlenerek grafiklendi (Şekil 24).

### 2.7.2. Parasetamolün, Değişik Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80 ile Birlikte Guppy'lerden Absorbsiyon Çalışmaları

Kritik misel konsantrasyonun üstünde ve altında olmak üzere, % 0.005 ile %1 (a/h) arasında değişik konsantrasyonlarda polisorbat 20, 40, 60, ve 80'nin çözeltileri hazırlandı. 100 mg parasetamol içeren polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin değişik konsantrasyonları ile 100 ml çözeltiler hazırlanarak, 250 ml'lik beherlere konuldu. Yine her değişik polisorbat konsantrasyonu için 10 deney yapılarak OTT zamanları bulundu. Yapılan deneyler sonucunda polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin OTT

zamanını ençok düşüren, yani absorbsiyonu ençok arttıran konsantrasyonları saptandı. Bu değerlerin ortalaması, standart sapma ve standart hatası hesaplanarak, gruplar arası önem derecesi karşılaştırıldı (Tablo 11, 12, 13, 14).

### 2.7.3. Parasetamolün Guppy'lerden Absorbsiyonuna Seçilen Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin Etkisine Ait Çalışmalar

Yukarıdaki çalışmalardan polisorbat 20, 40, 60 ve 80 için belirli bir konsantrasyondan sonraki  $T_0$  zamanlarında önemli bir değişme olmadığı görüldü. Bununedenle polisorbat 20 için % 0,005 (a/h), polisorbat 40 için % 0.001 (a/h), polisorbat 60 için % 0.001 (a/h), polisorbat 80 için % 0.001 (a/h) konsantrasyonları seçildi. Seçilen polisorbat konsantrasyonlarında % 300 mg (a/h) ve % 500 mg (a/h) parasetamol içeren çözeltiler hazırlanarak, hazırlanan her konsantrasyon için 10 balık deneyi yapılarak  $T_0$  zamanları bulundu. Bulunan bu değerlerin ortalaması, standart sapma ve standart hatası hesaplandı. % 100 mg, %300 mg ve % 500 mg konsantrasyonlardaki üç grubun kendi aralarındaki önem dereceleri karşılaştırılarak, polisorbat içermeyen %100 mg, % 300 mg, % 500 mg konsantrasyonlardaki değerlerle de grup karşılaştırmaları yapılarak gösterildi (Tablo 15, 16, 17, 18, 19).

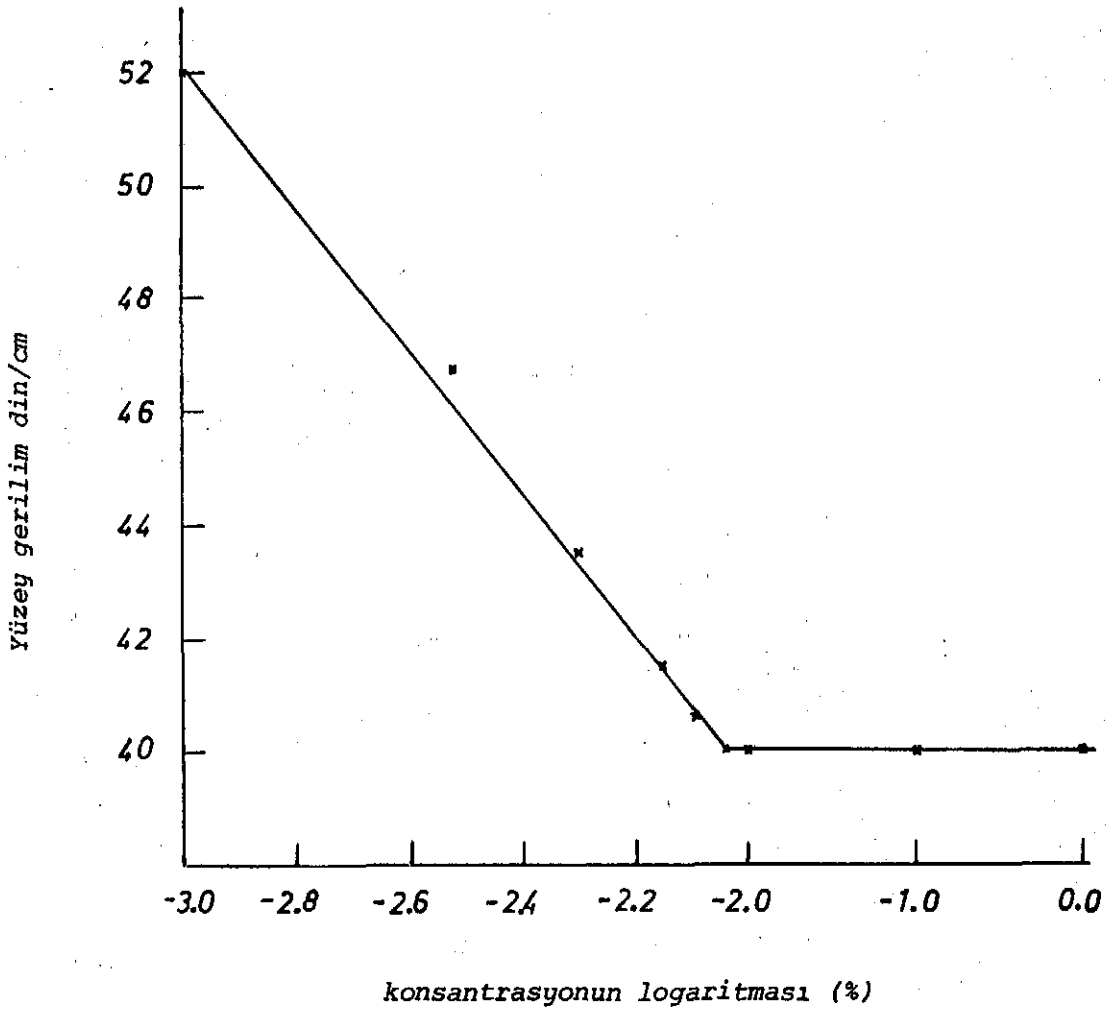
Seçilen polisorbat konsantrasyonlarındaki, % 100 mg (a/h), % 300 mg (a/h), % 500 mg (a/h) parasetamol için bulunan  $T_0$  zamanlarının tersi yani  $1/T_0$  konsantrasyona (C) karşı çizildi. Bu eğrinin aynı konsantrasyonlarda polisorbat içermeyen parasetamol çözeltilerinden elde edilen eğri ile karşılaştırılması (Şekil 25, 26, 27, 28) gösterildi.



### 3. BULGULAR

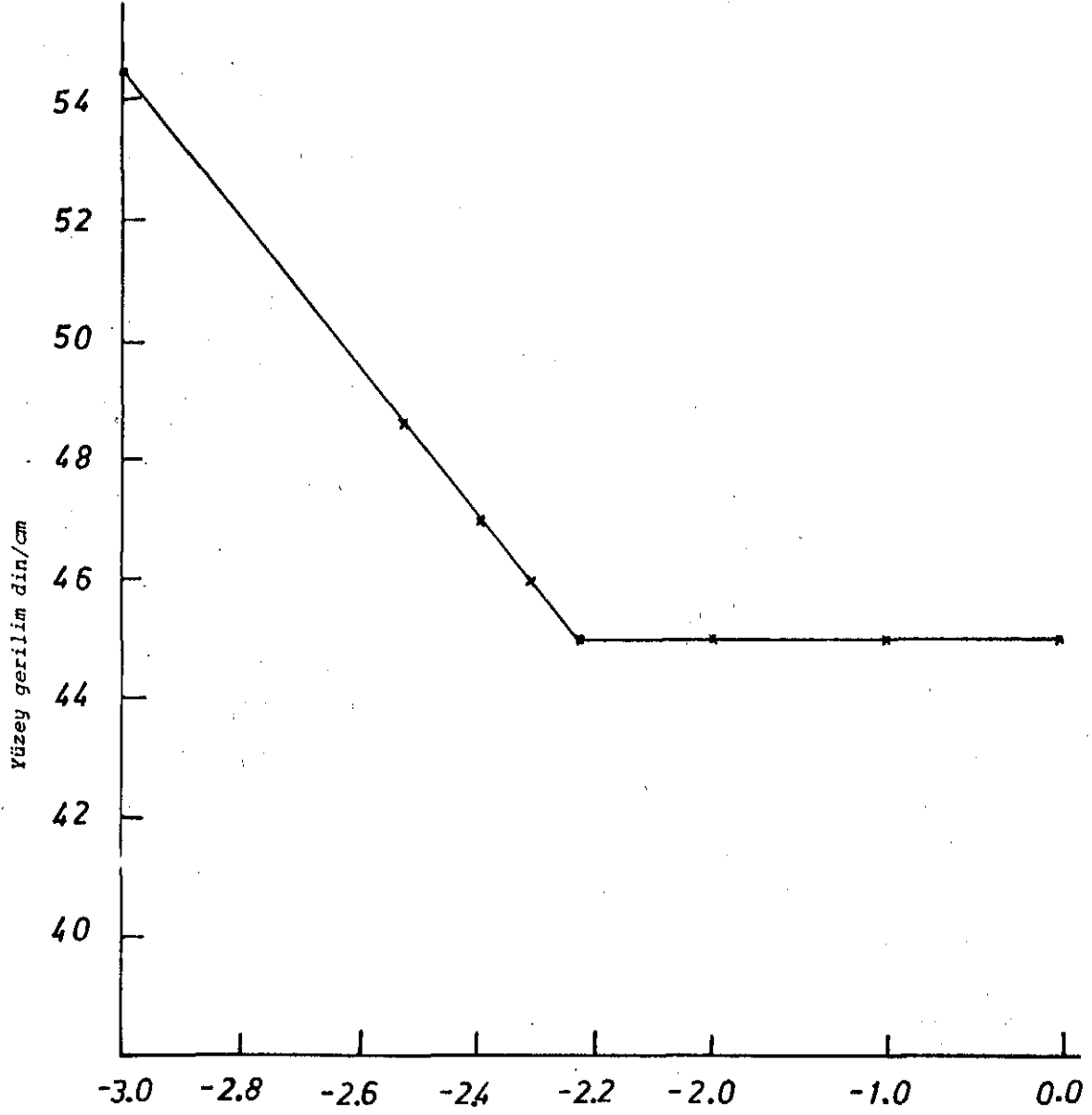
#### 3.1. Polisorbat 20, Polisorbat 40, Polisorbat 60 ve Polisorbat 80'nin Kritik Misel Konsantrasyonlarına Ait Bulgular.

Polisorbat 20, Polisorbat 40, Polisorbat 60, Polisorbat 80'nin yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemleri ile elde edilen kritik misel konsantrasyon tayin eğrileri 8,9,10,11 ve 12 numaralı Şekillerde gösterilmektedir. Ayrıca Tablo 2'de polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemi ile saptanan kritik misel konsantrasyonu değerleri verilmektedir.



Şekil : 8

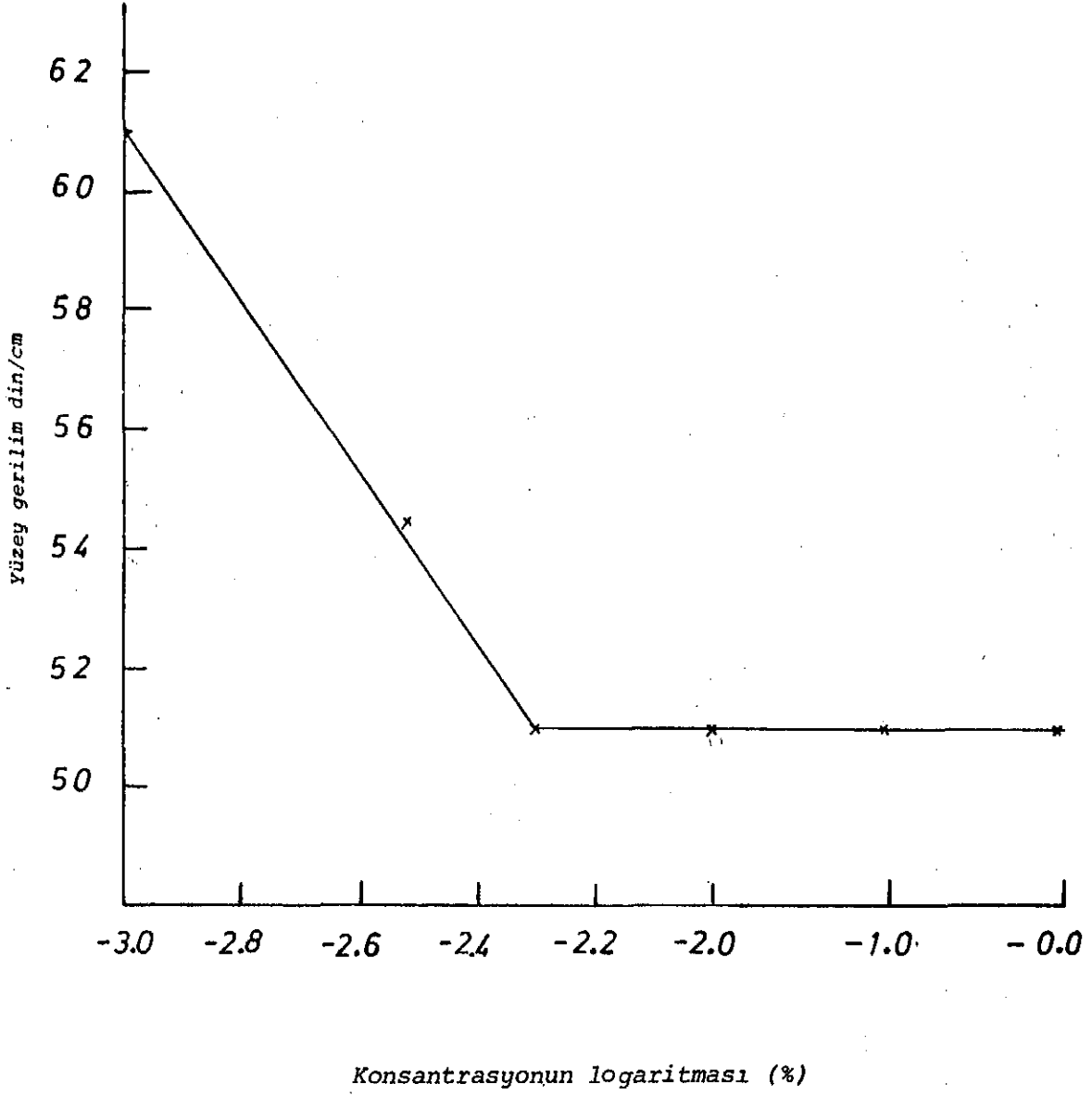
Polisorbat 20 çözeltisinin yüzey gerilimi.



Konsantrasyonun logaritması (%)

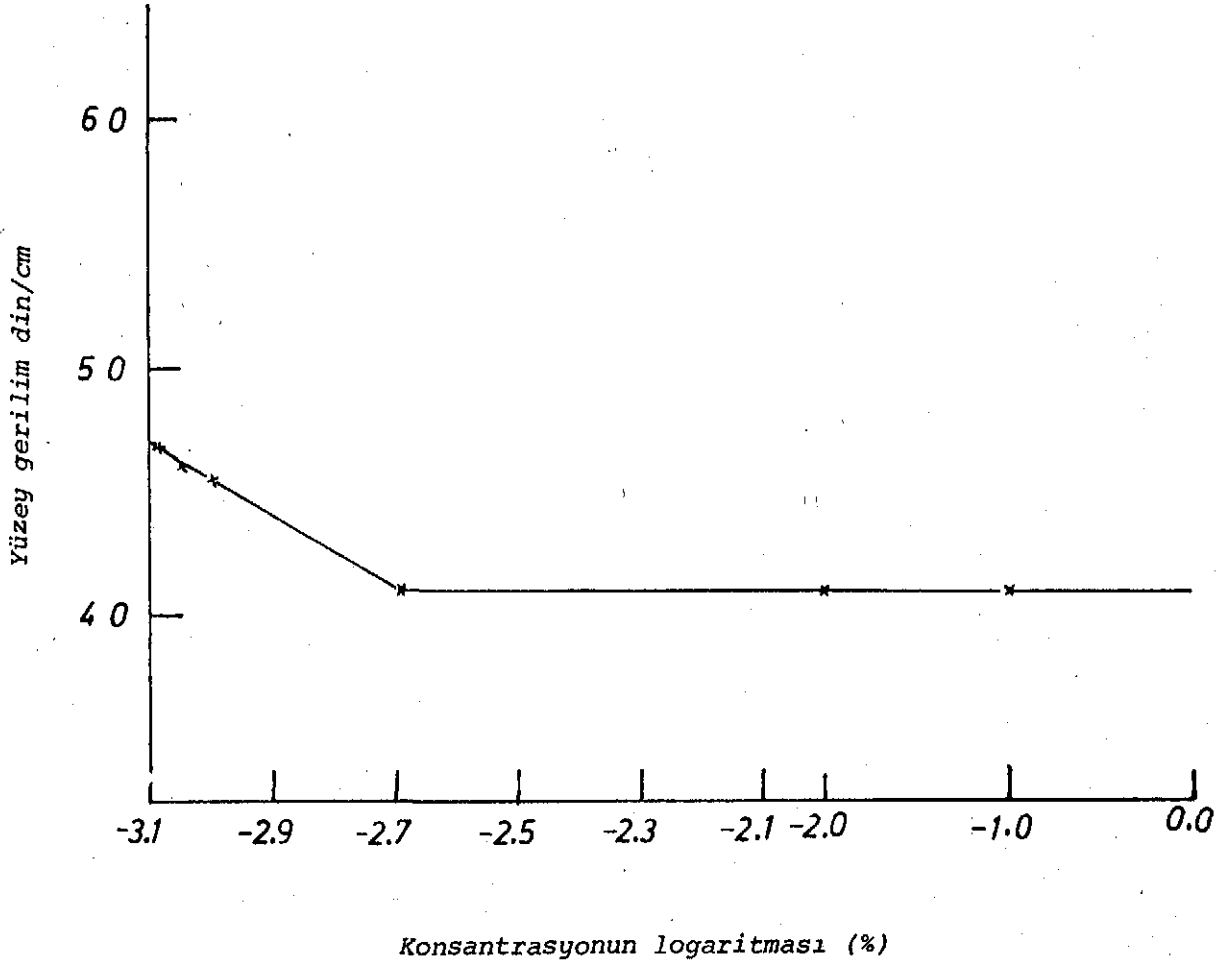
Şekil : 9

Polisorbat 40 çözeltisinin yüzey gerilimi.



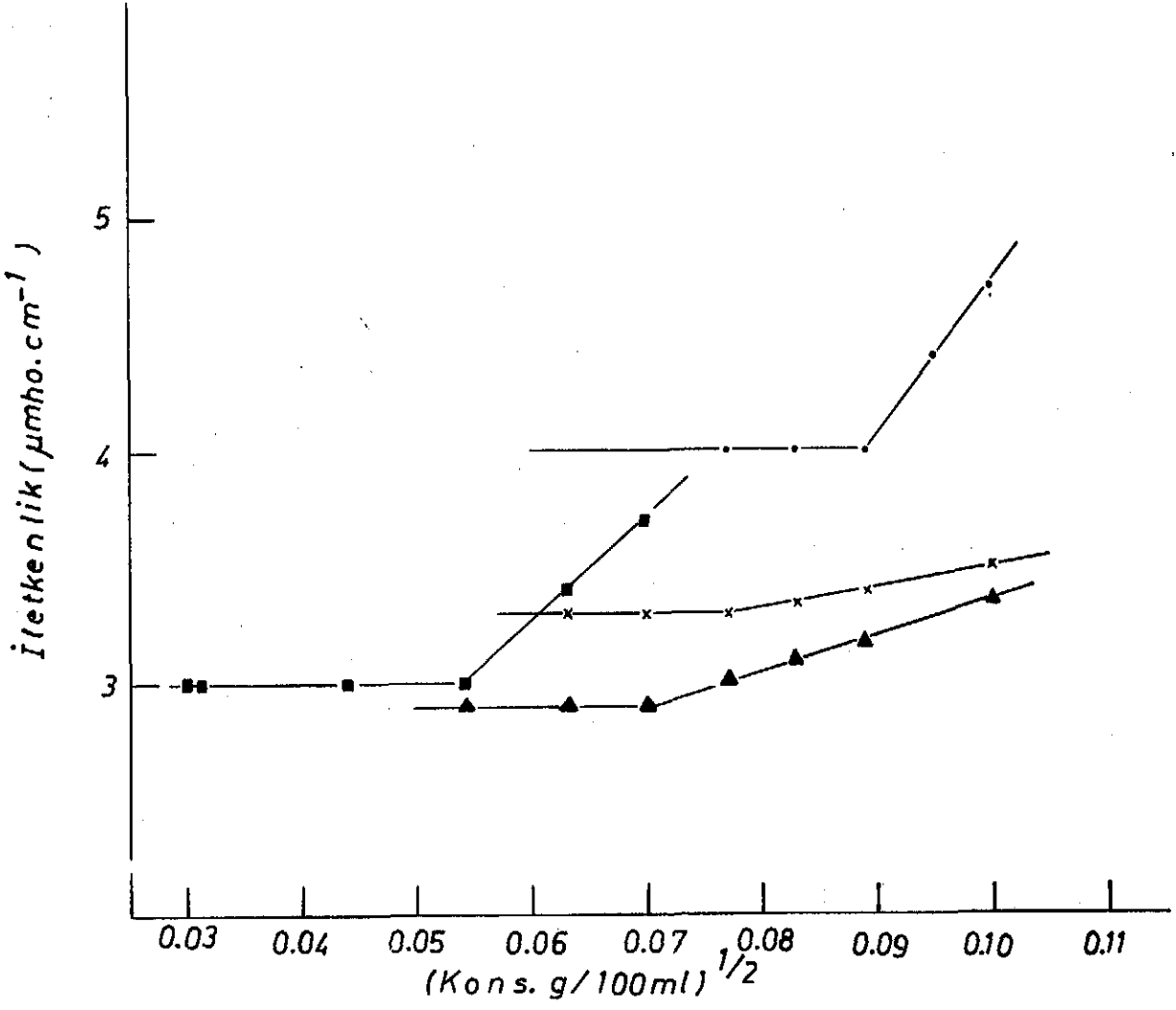
Şekil : 10

Polisorbat 60 çözeltisinin yüzey gerilimi.



Şekil : 11

Polisorbat 80 çözeltisinin yüzey gerilimi.



Şekil : 12

Polisorbat 20, 40, 60, 80 çözeltilerinin iletkenliği. --- Polisorbat 20, -x- Polisorbat 40,  $\Delta$  - Polisorbat 60,  $\square$  - Polisorbat 80.

Tablo : 2

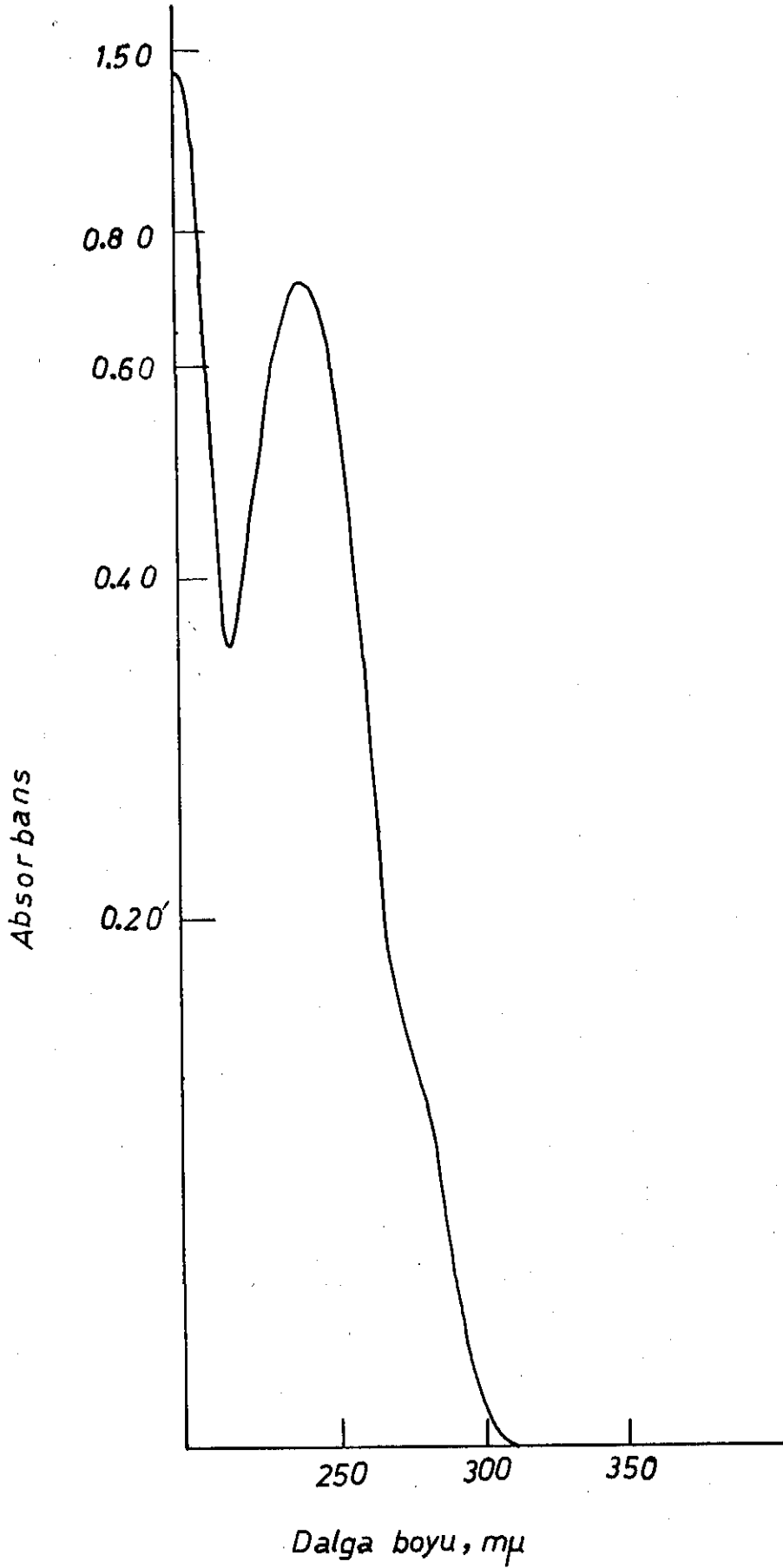
Yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemleri ile saptanan polisorbatların kritik misel konsantrasyonları.

Yüzey aktif madde	Kritik misel konsantrasyonu (a/h)	
	(Yüzey gerilim)	(İletkenlik)
Polisorbat 20	% 0,009	% 0,008
Polisorbat 40	% 0,006	% 0,006
Polisorbat 60	% 0,005	% 0,005
Polisorbat 80	% 0,002	% 0,003

### 3.2. Yüzey Aktif Maddelerin, Miktar Tayini Yöntemine, Etkisine Ait Bulgular

#### 3.2.1. Parasetamolün Ultraviyole Spektral Analizi

Parasetamolün % 1 (a/h) konsantrasyonda 0,005 N hidroklorik asitteki çözeltisinin 200 - 350 nm dalga boyu arasındaki spektrumu Şekil 13'de gösterilmiştir. Kör olarak 0,005 N hidroklorik asit çözeltisi kullanılmıştır.



Şekil : 13

Parasetamolün 0.005 N hidroklorik asit çözeltisindeki, %1 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltisinin Ultraviyole spektrumu (Tarama hızı 50 nm/dak. ve kaydetme hızı 1 inç/dak., tabaka kalınlığı 1.0 cm) .

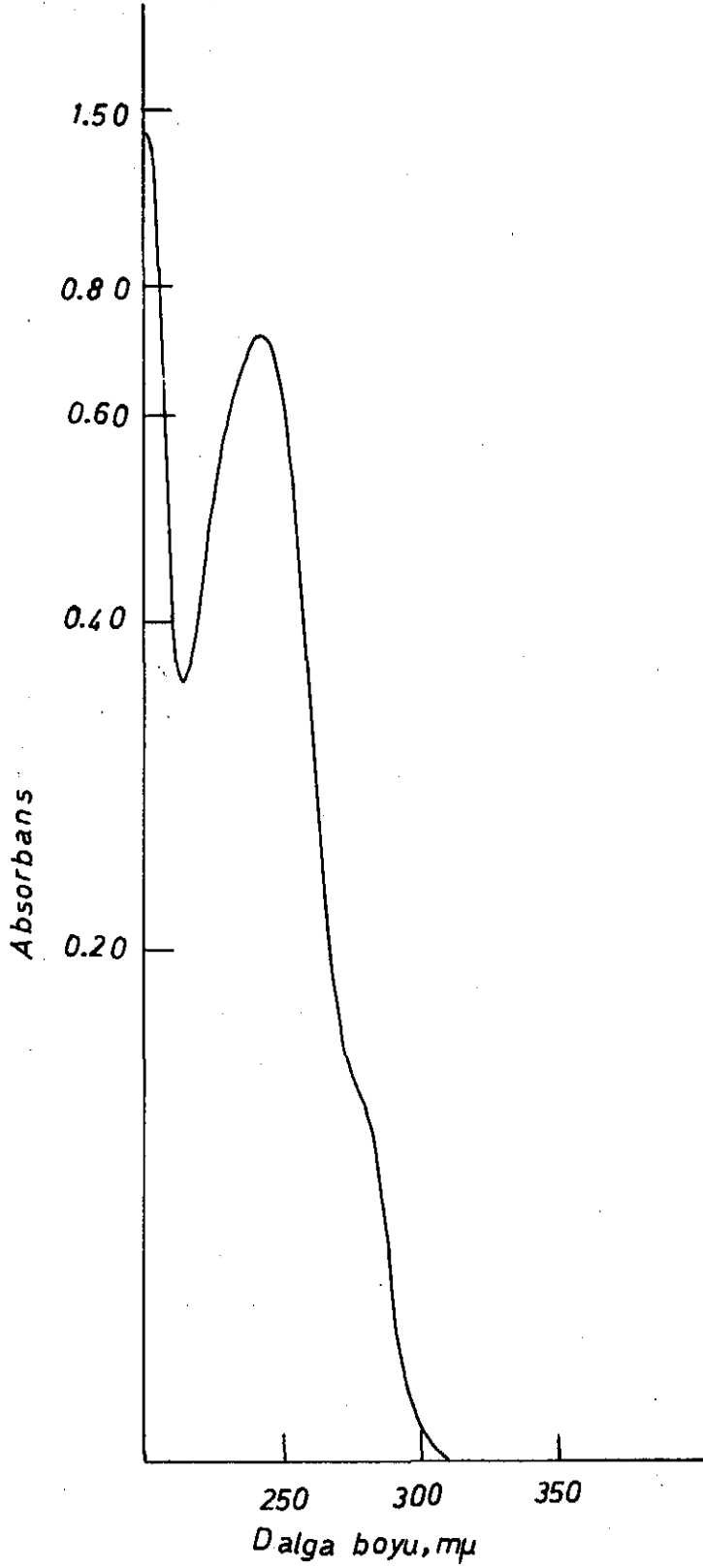
Spektrumdan görüldüğü gibi parasetamol için maksimum absorpsiyon 243 nm dalga boyunda tespit edilmiştir.

### 3.2.2. Parasetamolün Polisorbatlarla Birlikte Ultraviyole Spektral Analizi

% 1 (a/h) konsantrasyonda parasetamol, % 5 (a/h) konsantrasyonda polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin miktar tayinine giren miktarı Hamilton enjektör ile alınarak, 0,005 N hidroklorik asitte hazırlanan çözeltilerin 200 - 350 nm dalga boyu arasındaki Ultraviyole spektrumları Şekil 14, 15, 16 ve 17'de gösterilmiştir. Kör olarak 0,005 N hidroklorik asit kullanılmıştır.

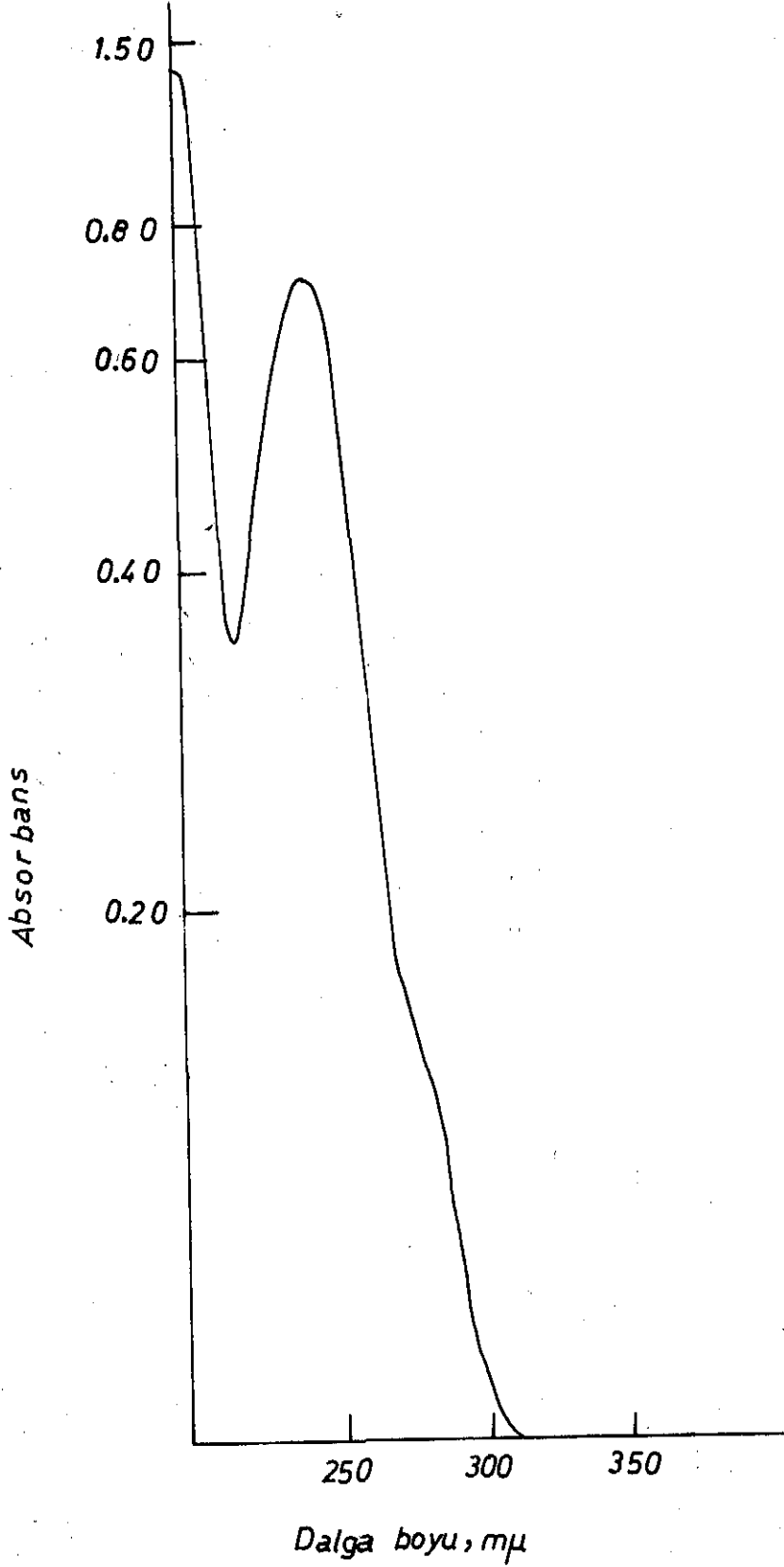
Spektrumlardan görüldüğü gibi polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 60 ve polisorbat 80 içeren parasetamol çözeltilerinin maksimum absorpsiyonu 243 nm dalga boyunda tespit edilmiştir. Bulunan sonuçlardan polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin parasetamolün 243 nm dalga boyundaki maksimum absorpsiyonunu etkilemediği görülmektedir.





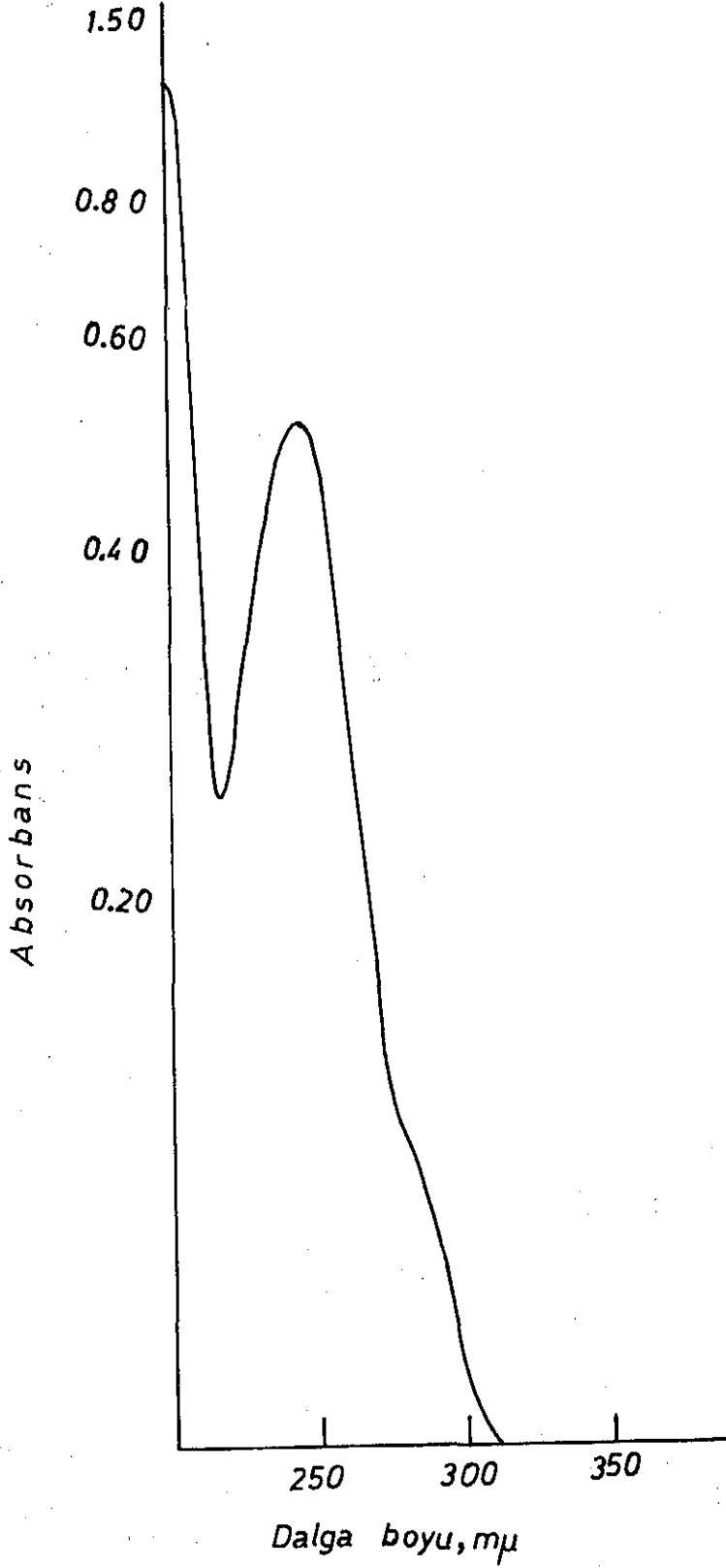
şekil : 14

Polisorbat 20 içeren, parasetamolün 0.005 N' hidroklorik asit çözelti -  
sindeki, % 1 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltilisinin Ultraviyole spekt-  
rumu (Tarama hızı 50 nm/dak. ve kaydetme hızı 1 inç/dak., tabaka kalın-  
lığı 1.0 cm ) .



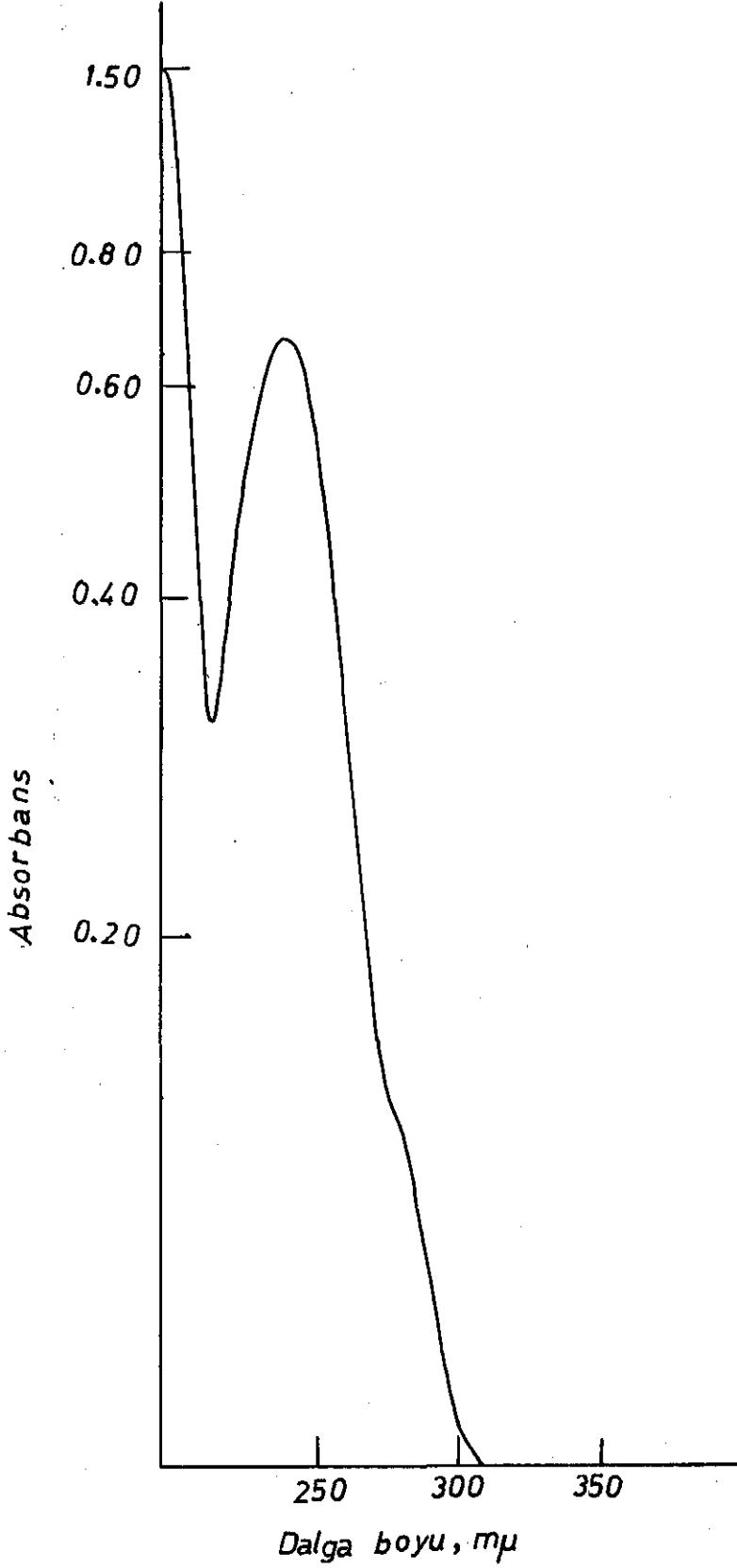
Şekil : 15

Polisorbat 40 içeren, parasetamolün 0,005 N hidroklorik asit çözeltisindeki, %1 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltisinin Ultraviyole spektrumu (Tarama hızı 50 nm/dak. ve kaydetme hızı 1 inç/dak., tabaka kalınlığı 1.0 cm ) .



Şekil : 16

Polisorbat 60 içeren, parasetamolün 0,005 N, hidroklorik asit çözelti -  
sindeki , % 1 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltisinin Ultraviyole  
spektrumu (Tarama hızı 50 nm/dak. ve kaydetme hızı 1 inç/dak., tabaka  
kalınlığı 1.0 cm ) .



şekil : 17

Polisorbat 80 içeren, parasetamolün 0,005 N hidroklorik asit çözelti -  
sindeki , % 1 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltisinin ultraviyole  
spektrumu (Tarama hızı 50 nm/dak. ve kaydetme hızı 1 inç/dak., taba-  
ka kalınlığı 1.0 cm ) .

### 3.3. Çözünürleştirme Deneilerine Ait Bulgular

Parasetamolün, %1, %2, %3, %4, %5 (a/h) konsantrasyondaki polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 60 ve polisorbata 80 çözeltilerinde çözünme miktarları mcg/ml cinsinden hesaplandı. Bulunan değerlerin aritmetik ortalaması, standart hatası ve gruplar arası önem derecesi karşılaştırılarak tablolandı (Tablo 3-7).

Tablo : 3

Parasetamolün polisorbata 20 ile 25 ± 0,1°C de yapılan çözünürleştirme deneylerinin sonucu. P < 0,001.

Polisorbat 20 konsantrasyonu % w/v	Deney sayısı	Aritmetik ortalama madde (mcg)	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol % 0	10	5.9150	0,00562	
% 1	10	6.2150	0,00500	
% 2	10	6.7340	0,00561	
% 3	10	7.2190	0,00657	
% 4	10	7.7010	0,00276	
% 5	10	8.1320	0,00997	

Tablo : 4

Parasetamolün polisorbat 40 ile 25  $\mp$  0,1<sup>o</sup>C de yapılan  
çözünürleştirme deneylerinin sonucu, P < 0,001.

Polisorbat 40 konsantrasyonu % w/v	Deney sayısı	Aritmetik ortalama madde (mcg)	Standart hata $\mp$	Grupların önem derecesi
Kontrol % 0	10	5,9150	0,00562	
% 1	10	6,3290	0,00766	
% 2	10	6,8140	0,00452	
% 3	10	7,2630	0,00366	
% 4	10	7,8120	0,00416	
% 5	10	8,2110	0,00406	

Tablo : 5

Parasetamolün polisorbat 60 ile 25  $\mp$  0,1<sup>o</sup>C de yapılan  
çözünürleştirme deneylerinin sonucu, P < 0,001.

Polisorbat 60 konsantrasyonu % w/v	Deney sayısı	Aritmetik ortalama madde (mcg)	Standart hata $\mp$	Grupların önem derecesi
Kontrol % 0	10	5,9150	0,00562	
% 1	10	6,4190	0,00737	
% 2	10	6,9080	0,00416	
% 3	10	7,3210	0,00721	
% 4	10	7,9180	0,00611	
% 5	10	8,3150	0,00670	

Tablo : 6

Parasetamolün polisorbata 80 ile 25 ± 0.1°C de yapılan  
çözünürleştirme deneylerinin sonucu. P < 0.001.

Polisorbat 80 konsantrasyonu % w/v	Deney sayısı	Aritmetik ortalama madde (mcg)	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol % 0	10	5.8150	0.00562	
% 1	10	6.5200	0.00829	
% 2	10	7.0000	0.00394	
% 3	10	7.6270	0.01422	
% 4	10	8.1300	0.0115	
% 5	10	8.7360	0.0102	

Tablo : 7

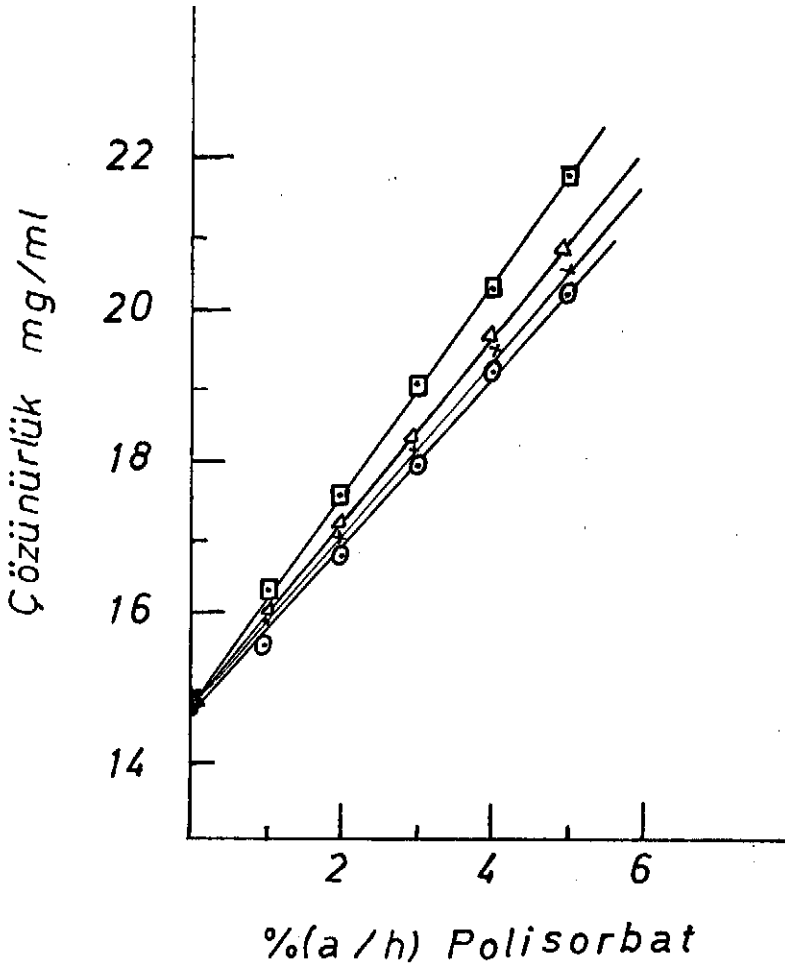
Parasetamolün polisorbat 20, 40, 60 ve 80 ile  $25 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  de yapılan çözünürleştirme deneyleriyle elde edilen sonuçların birbirleriyle karşılaştırılması.  $P < 0,001$ .

Polisorbat konsant-rasyonu % w/v	Deney sayısı	Aritmetik ortalama madde (mcg)	Standart hata $\bar{x}$	Grupların önem derecesi
% 1 Polisorbat 20	10	6.2150	0.00500	
Polisorbat 40	10	6.3290	0.00766	
Polisorbat 60	10	6.4190	0.00737	
Polisorbat 80	10	6.5270	0.00829	
% 2 Polisorbat 20	10	6.7340	0.00561	
Polisorbat 40	10	6.8140	0.00452	
Polisorbat 60	10	6.9080	0.00416	
Polisorbat 80	10	7.0000	0.00394	
% 3 Polisorbat 20	10	7.2190	0.00657	
Polisorbat 40	10	7.2630	0.00366	
Polisorbat 60	10	7.3210	0.00721	
Polisorbat 80	10	7.6270	0.01422	
% 4 Polisorbat 20	10	7.7010	0.00276	
Polisorbat 40	10	7.8120	0.00416	
Polisorbat 60	10	7.9180	0.00611	
Polisorbat 80	10	8.1300	0.0115	
% 5 Polisorbat 20	10	8.1320	0.00997	
Polisorbat 40	10	8.2110	0.00406	
Polisorbat 60	10	8.3150	0.00670	
Polisorbat 80	10	8.7360	0.0102	



### 3.3.1. Çözünürlük Eğrilerinin Sunuluşu

Parasetamolün, %1, %2, %3, %4 ve %5 (a/h) konsantrasyonda polisorbata 20, polisorbata 40, polisorbata 60, polisorbata 80 içeren 0.005 N hidroklorik asit çözeltilerindeki çözünürlük eğrileri Şekil 18'de gösterilmiştir.

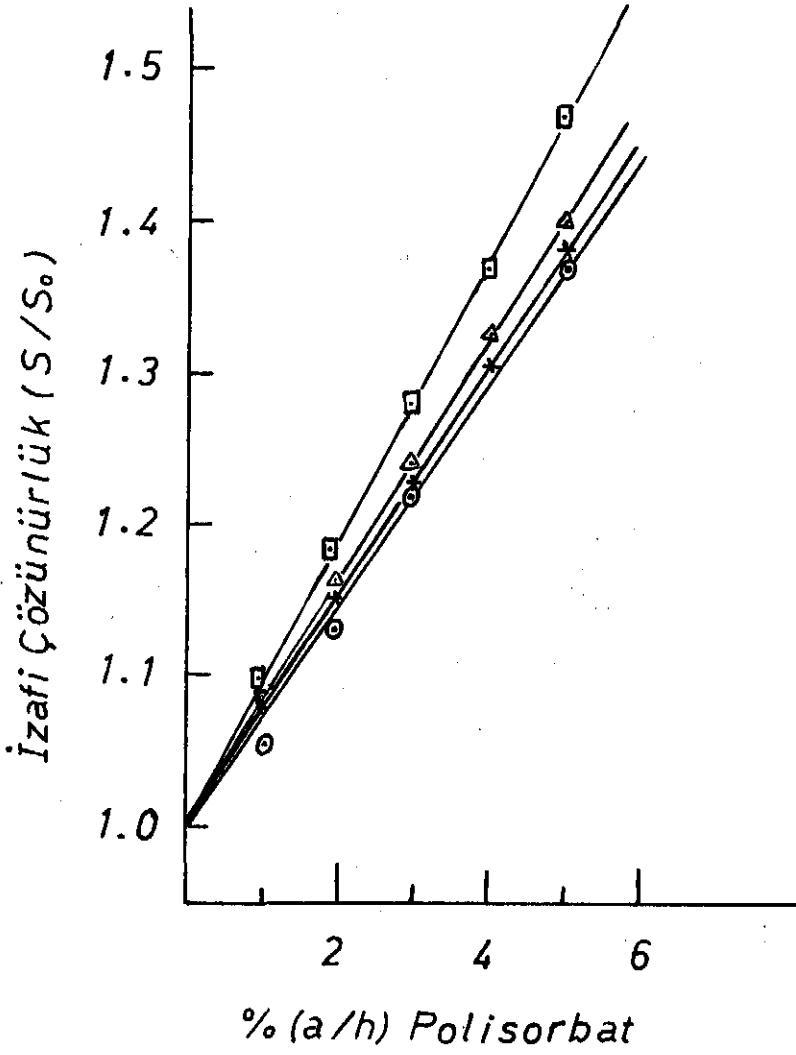


Şekil : 18

25 ± 0.1°C de polisorbata 20, 40, 60, 80 çözeltilerindeki parasetamolün çözünürlüğü. -○- polisorbata 20, -x- polisorbata 40, -Δ- polisorbata 60, -□- polisorbata 80.

Parasetamolün 0.005 N hidroklorik asitteki çözünürlüğü

$S_0$ , polisorbata içeren 0.005 N hidroklorik asit çözeltisindeki çözünürlüğü  $S$  ise, izafi çözünürlüğü ( $S/S_0$ ) Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil : 19

25 ± 0.1°C de polisorbata 20, 40, 60, 80 çözeltilerindeki, parasetamolün izafi çözünürlük eğrisi. -○- polisorbata 20, -x- polisorbata 40, -△- polisorbata 60, -□- polisorbata 80.

3.3.2. Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin Parasetamolü Çözme Kapasitesi ve Parasetamolün Miseller ve Miseller Olmayan Fazlar Arasındaki Dağılıma Sabiti.

Parasetamolün polisorbat 20, 40, 60 ve 80'deki çözünürlük eğrilerinin eğimi hesaplanarak, polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin parasetamol için maksimum çözünürleştirme kapasitesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Parasetamolün miseller ve miseller olmayan fazlar arasındaki dağılımını gösteren K dağılıma sabiti hesaplanarak Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo : 8

25 ± 0.1 °C de parasetamol için polisorbatların maksimum çözünürleştirme kapasitesi.

Yüzey aktif madde	$\frac{\text{parasetamol mg/ml}}{\Delta \% \text{ a/h sürfaktan}}$	$\frac{\text{mol parasetamol}}{\text{mol sürfaktan}}$	$\frac{\text{mol sürfaktan}}{\text{mol parasetamol}}$
Polisorbat 20	1.11	0.9002	1.1107
Polisorbat 40	1.15	0.9753	1.0253
Polisorbat 60	1.20	1.0399	0.9615
Polisorbat 80	1.40	1.2114	0.8254

Tablo : 9

25 ± 0.1°C de parasetamolün miseller ve miseller olmayan fazlar arasındaki dağılıma sabiti,

İlaç	Yüzey Aktif Madde	$K \frac{[\text{misel}]}{[\text{su}]} \times 10^{-2}$
Parasetamol	Polisorbat 20	5.126
	Polisorbat 40	5.552
	Polisorbat 60	5.920
	Polisorbat 80	6.897

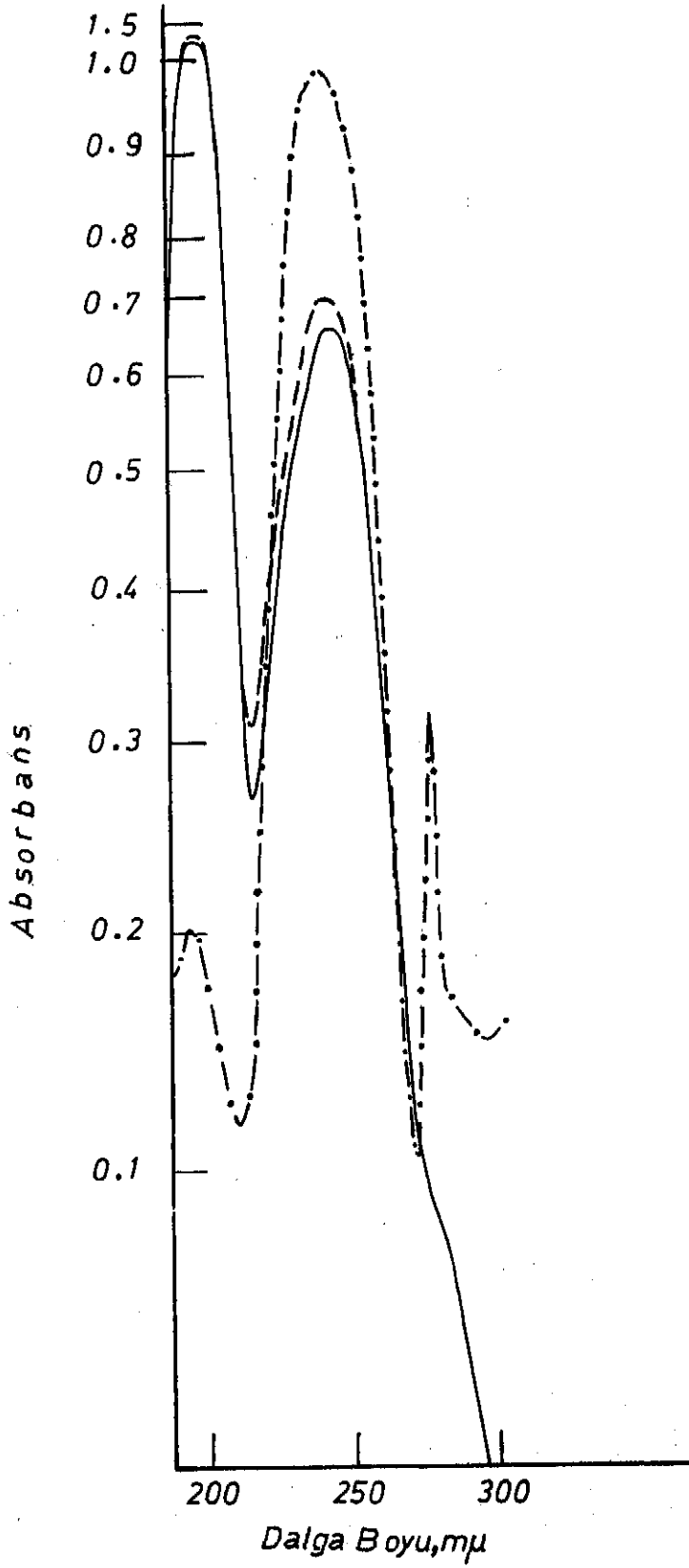
3.4. Ultraviyole Spektral Analizi İle Çözünürleştirilen Parasetamolün miseldeki konumunun tayinine ait bulgular

Parasetamolün % 1 (a/h) konsantrasyonda suda, eterde ve kritik misel konsantrasyonu üzerinde % 0,020 g polisorbat 20, 40, 60, 80 içeren çözeltilerdeki , 200 - 350 nm arasında alınan ultraviyole spektrumları Şekil 20, 21, 22 ve 23'de absorpsiyon maksimalarında meydana gelen kayma ise Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo : 10

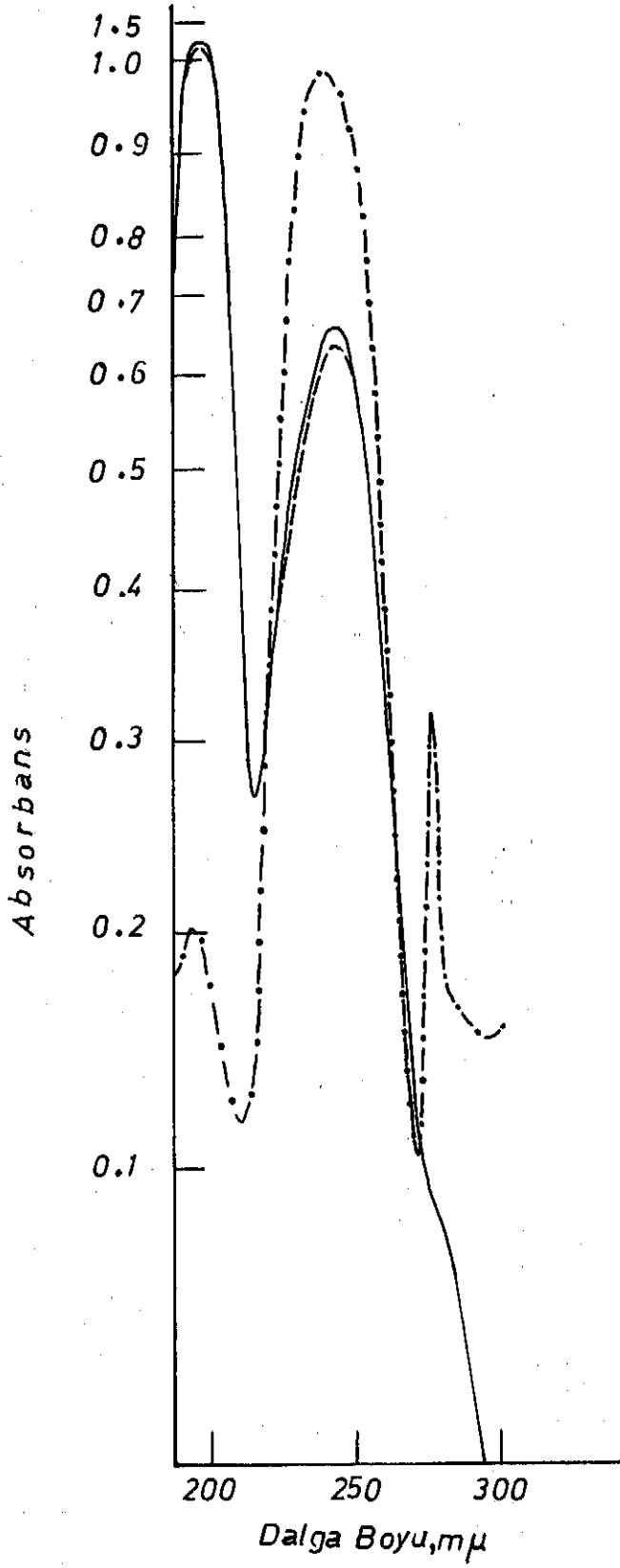
Parasetamolün çeşitli ortamlardaki ultraviyole absorpsiyon karakteristikleri .

Çözücü	$\lambda \text{ max}$ m $\mu$	$\lambda \text{ max}$ m $\mu$	$\lambda \text{ max}$ m $\mu$
Eter	247	210	293
Su	243	197 <sup>s</sup>	-
Polisorbat 20	243	197 <sup>s</sup>	-
Polisorbat 40	243	197 <sup>s</sup>	-
Polisorbat 60	243	197 <sup>s</sup>	-
Polisorbat 80	243	197 <sup>s</sup>	-



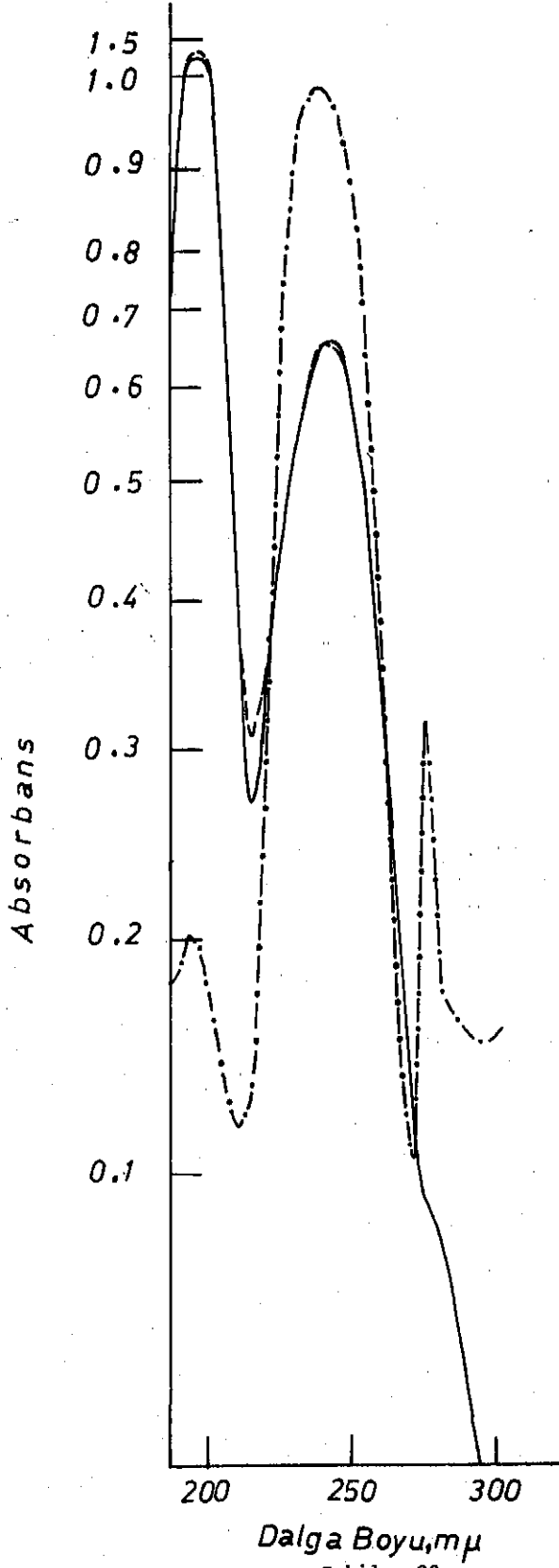
Şekil : 20

Parasetamolün % 1 (a/h) konsantrasyonda, sudaki, eterdeki ve % 0.020 g polisorbat 20 içeren çözeltideki Ultraviyole spektrumları. - Su ,  
--- eter , --- polisorbat 20.



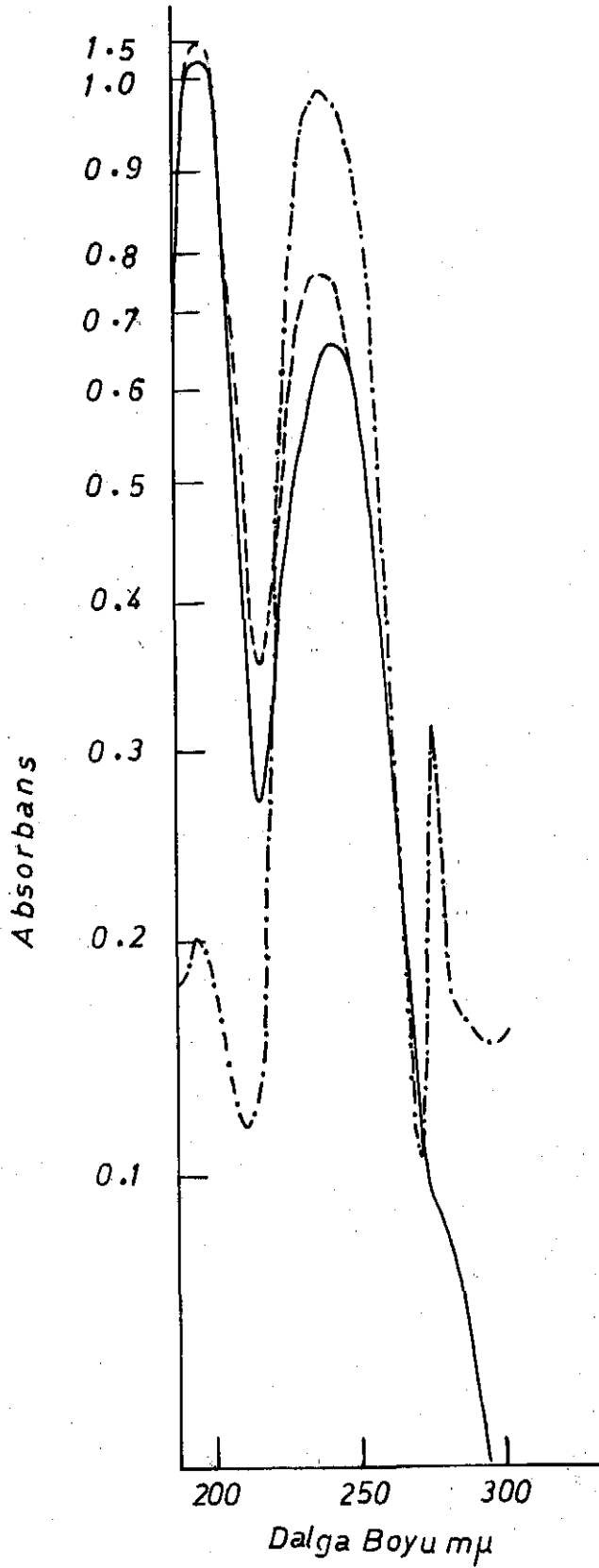
Şekil : 21

Parasetamolün % 1(a/h) konsantrasyonda, sudaki, eterdeki ve %0.020 g polysorbat 40 içeren çözeltideki ultraviyole spektrumları. - Su , --- eter , --- polysorbat 40.



Şekil : 22

Parasetamolün % 1 (a/h) konsantrasyonda, sudaki, eterdeki ve % 0,020 g polisorbat 60 içeren çözeltideki ultraviyole spektrumları. - Su , --- eter , --- polisorbat 60.



Şekil : 23

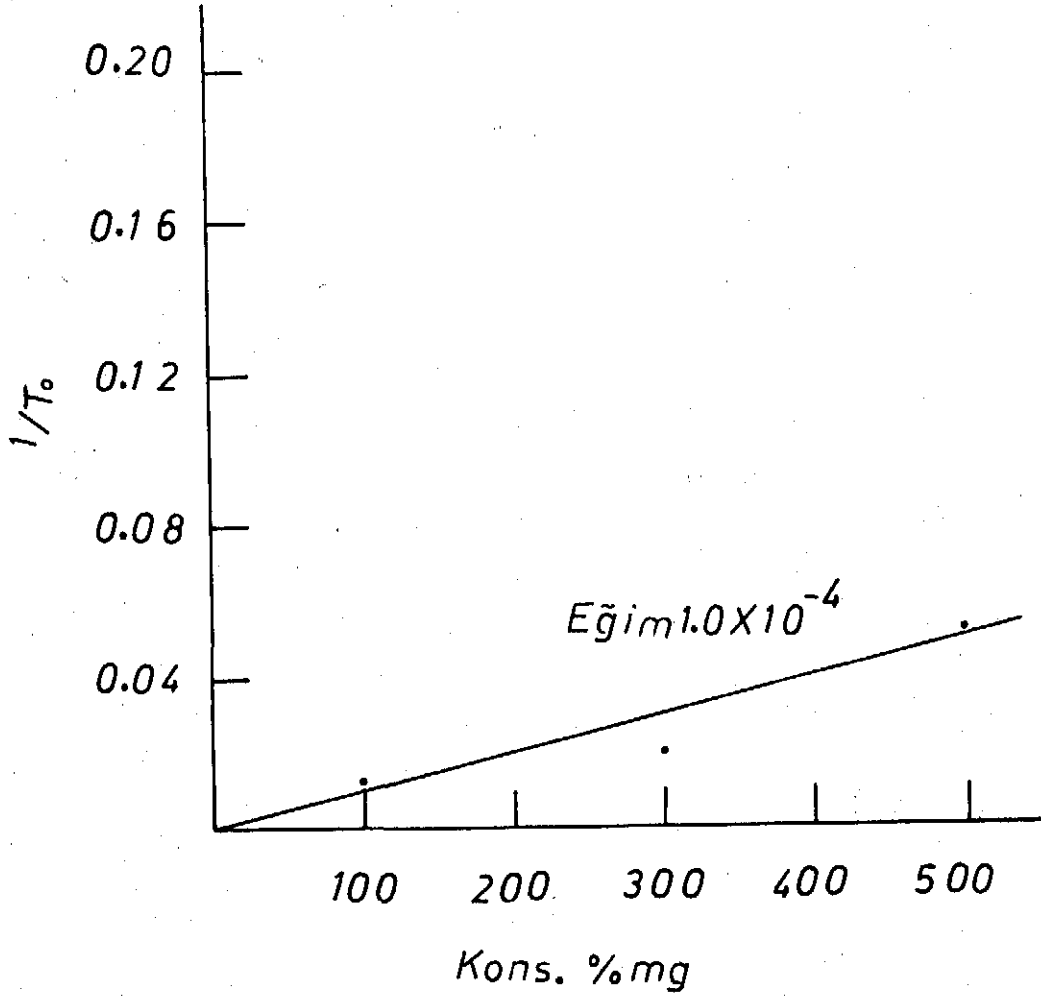
Parasetamolün % 1 (a/h) konsantrasyonda, sudaki, eterdeki ve % 0.020 g polisorbat 80 içeren çözeltideki ultraviyole spektrumları. - Su ,  
--- eter, --- polisorbat 80 .



### 3.5. Balıklarla Yapılan Absorbsiyon Deneylelerine Ait Bulgular

#### 3.5.1. Parasetamolün, Guppy'lerdeki absorbsiyon çalışmalarına Ait Bulgular.

Parasetamolün %100 mg,300 mg,500 mg (a/h) konsantrasyondaki çözeltilerininin 25°C de pH 6'da Guppy'lerle elde edilen absorbsiyon çalışmalarına ait sonuçlar Şekil 24'de gösterilmiştir.



Şekil : 24

pH 6'da 25°C de parasetamol konsantrasyonunun fonksiyonu olarak

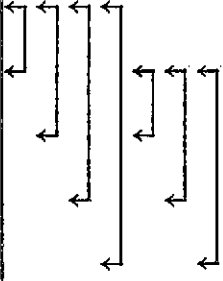
OTT zamanının tersi ( 1/T₀ ) .

3.5.2. Parasetamolün, Değişik Konsantrasyonlardaki Polisorbat 20, 40, 60, ve 80 ile Birlikte Guppy'lerden Absorbsiyonuna ait bulgular.

% 100 mg (a/h) parasetamolün değişik konsantrasyonlarda polisorbat 20, 40, 60 ve 80 ile birlikte 25°C de pH 6'da OTT süreleri bulundu. Bu değerlerin ortalaması, standart sapma ve standart hatası hesaplanarak, gruplar arası önem dereceleri Tablo 11, 12, 13 ve 14'de gösterilmiştir.

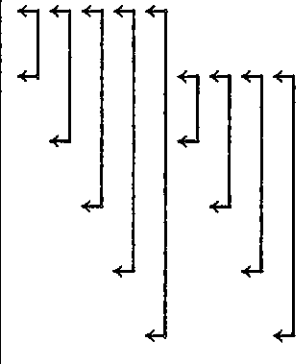
Tablo : 11

Balıklar pH 6'olan % 100 mg parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 20 konsantrasyonu % w/v	T <sub>0</sub> Dakika	Standart sapma $\bar{x}$	Standart hata $\bar{x}$	Grupların önem derecesi
Kontrol 0	82.40	2.17	0.68	
% 0.001	35.00	7.02	2.22	
% 0.005	15.20	1.93	0.61	
% 0.01	15.90	3.07	0.97	
% 1	15.00	2.90	0.91	

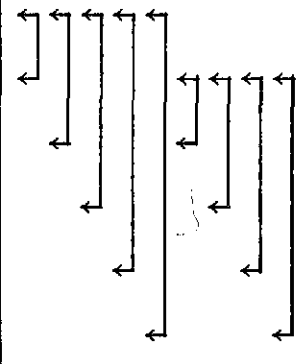
Tablo : 12

Balıklar pH 6 olan % 100 mg parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 40 konsantrasyonu % w/v	$T_o$ Dakika	Standart sapma ±	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol 0	82.40	2.17	0.68	
% 0.0005	40.10	1.28	0.40	
% 0.001	20.70	2.90	0.91	
% 0.005	20.90	2.23	0.70	
% 0.01	20.20	1.03	0.32	
% 1	20.10	1.66	0.52	

Tablo : 13

Balıklar pH 6 olan % 100 mg parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 60 konsantrasyonu % w/v	$T_o$ Dakika	Standart sapma ±	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol 0	82.40	2.17	0.68	
% 0.0005	40.00	2.00	0.63	
% 0.001	20.60	1.83	0.58	
% 0.005	20.20	2.29	0.72	
% 0.01	20.30	3.83	1.21	
% 1	20.20	1.39	0.44	

Tablo : 14

Balıklar pH 6 olan % 100 mg parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 80 konsantrasyonu % w/v	$T_0$ Dakika	Standart sapma $\bar{\sigma}$	Standart hata $\bar{\sigma}$	Grupların önem derecesi
Kontrol 0	82.40	2.17	0.68	
% 0.0005	41.80	2.82	0.89	
% 0.001	25.00	3.33	1.05	
% 0.01	25.00	3.33	1.05	
% 1	26.60	4.76	1.50	

3.5.3. Parasetamolün Guppy'lerden Absorbsiyonuna, seçilen konsantrasyondaki Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'nin etkisine Ait Bulgular.

% 100 mg, % 300 mg, % 500 mg (a/h) parasetamol çözeltilerinin, polisorbat 20 için % 0.005 (a/h), polisorbat 40, 60, ve 80 için % 0.001 (a/h) konsantrasyonlardaki polisorbatlarla birlikte Guppy'lerdeki absorbsiyon çalışmalarından  $T_0$  süreleri bulundu. Bulunan değerlerin ortalaması, standart sapma ve standart hatası hesaplandı. Üç konsantrasyonda bulunan değerlerin gruplar arası önem dereceleri kendi aralarında ve polisorbat içermiyen konsantrasyonlardaki değerlerle karşılaştırılarak Tablo 15, 16, 17, 18 ve 19'da gösterilmiştir.

Seçilen polisorbat konsantrasyonlarında, %100 mg, % 300 mg, %500 mg (a/h) parasetamol için bulunan  $T_0$  zamanının tersi ( $1/T_0$ ) konsantrasyona karşı çizildi. Aynı konsantrasyonlarda polisorbat içermiyen pa-

parasetamol çözeltilerinden elde edilen eğri ile karşılaştırılması Şekil 25, 26, 27 ve 28'de gösterilmiştir.

Tablo : 15

Balıklar pH 6 olan parasetamol çözeltilisine daldırıldı, Verilen değerler her konsantrasyon için 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 20 konsantrasyonu % w/v	Parasetamol konsantrasyonu % mg	$T_o$ Dakika	Standart sapma $\bar{\sigma}$	Standart hata $\bar{\sigma}$	Grupların önem derecesi
Kontrol	100	82.40	2.17	0.68	
	300	49.60	5.01	1.58	
	500	19.10	0.99	0.31	
% 0.005	100	15.20	1.93	0.61	
	300	10.00	1.24	0.39	
	500	5.60	1.34	0.42	

Tablo : 16

Balıklar pH 6 olan parasetamol çözeltilisine daldırıldı, Verilen değerler her konsantrasyon için 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 40 konsantrasyonu % w/v	Parasetamol konsantrasyonu % mg	$T_o$ Dakika	Standart sapma $\bar{\sigma}$	Standart hata $\bar{\sigma}$	Grupların önem derecesi
Kontrol	100	82.40	2.17	0.68	
	300	49.60	5.01	1.58	
	500	19.10	0.99	0.31	
% 0.001	100	20.70	2.90	0.91	
	300	10.80	1.54	0.48	
	500	5.70	0.82	0.26	

Tablo : 17

Balıklar pH 6 olan parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler her konsantrasyon için 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 60 konsantrasyonu % w/v	Parasetamol konsantrasyonu % mg	T <sub>0</sub> Dakika	Standart sapma ±	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol	100	82.40	2.17	0.68	← → ← → ← →
	300	49.60	5.01	1.58	
	500	19.10	0.99	0.31	
% 0.001	100	20.60	1.83	0.58	← → ← → ← →
	300	12.50	1.50	0.47	
	500	6.30	0.94	0.29	

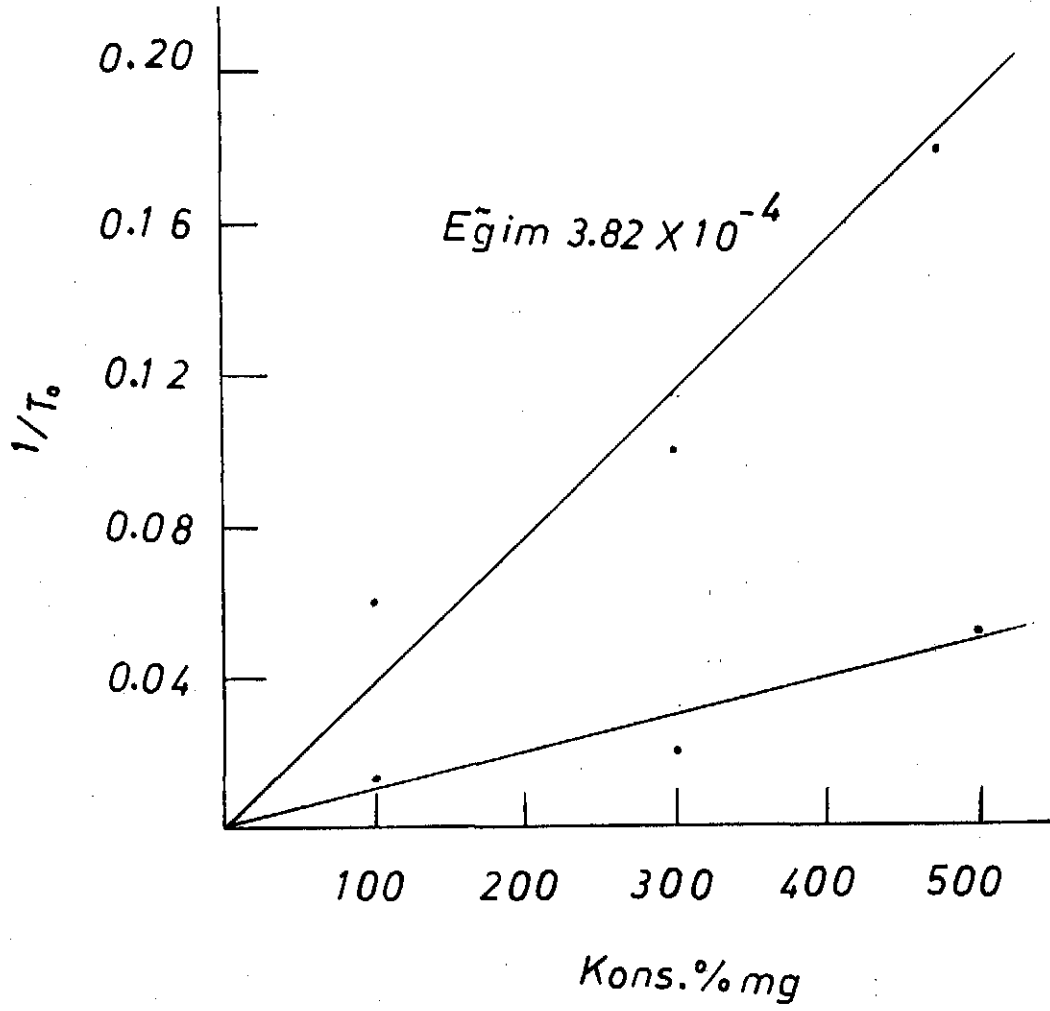
Tablo : 18

Balıklar pH 6 olan parasetamol çözeltisine daldırıldı. Verilen değerler her konsantrasyon için 10 balıkla elde edilen sonuçların ortalamasıdır.  $P < 0.001$ .

Polisorbat 80 konsantrasyonu % w/v	Parasetamol konsantrasyonu % mg	T <sub>0</sub> Dakika	Standart sapma ±	Standart hata ±	Grupların önem derecesi
Kontrol	100	82.40	2.17	0.68	← → ← → ← →
	300	49.60	5.01	1.58	
	500	19.10	0.99	0.31	
% 0.001	100	25.00	3.33	1.05	← → ← → ← →
	300	14.00	2.21	0.69	
	500	6.40	1.71	0.54	

Tablo : 19  
 pH 6'da 25°C de polisorbata 20, 40, 60 ve 80 içeren parasetamol çözeltililerinden Guppylerle elde edilen absorpsiyon çalışmalarına ait sonuçlar.

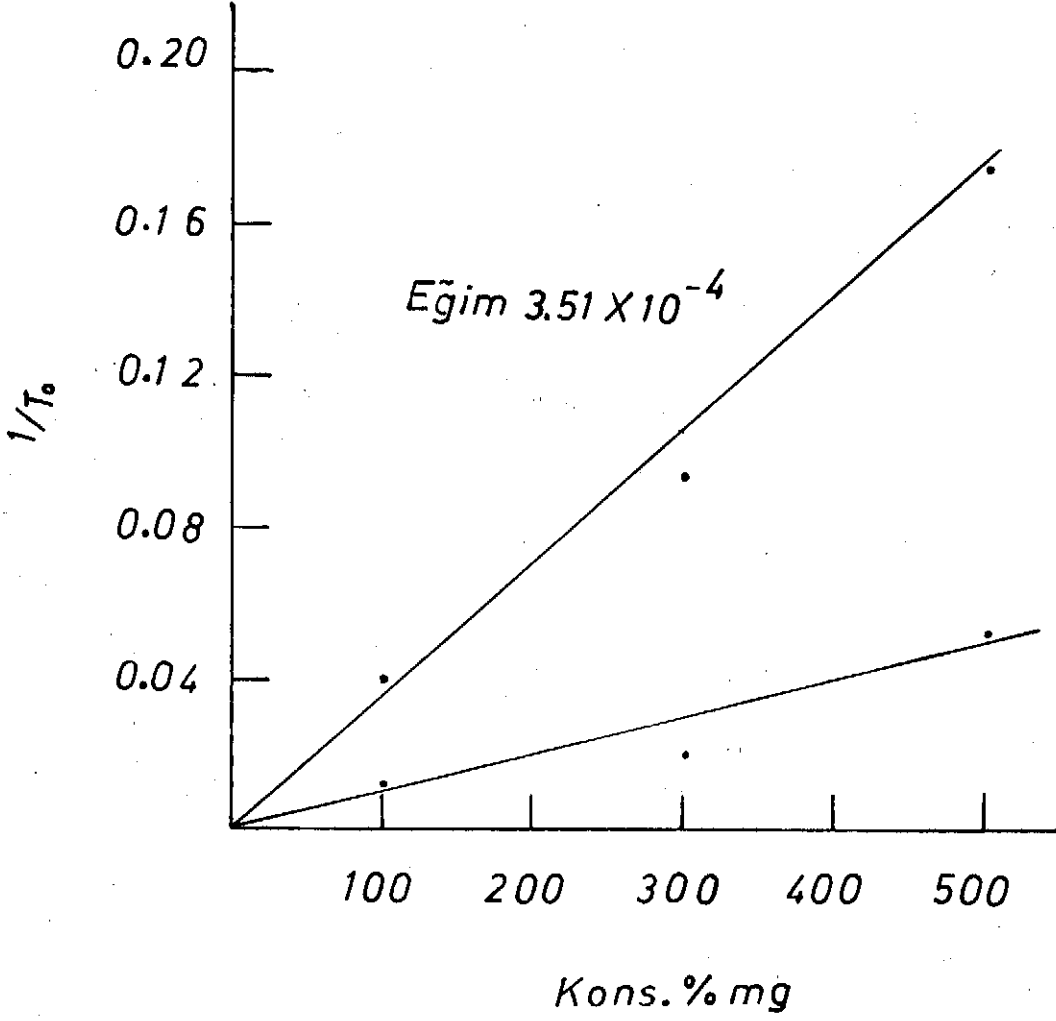
Polisorbata konsantrasyonu % w/v	Parasetamol konsantrasyonu % mg	Balık sayısı	T <sub>0</sub>	S.D	1/T <sub>0</sub>	Polisorbata/Polisorbatsız T <sub>0</sub> zaman oranı	Grupların önem derecesi P ( 0.001
Kontrol	100	10	82,40	2,17	0,0121		
Polisorbata 20 % 0.005	100	10	15,20	1,93	0,0654	0,184	
	300	10	10,00	1,24	0,1	0,201	
	500	10	5,60	1,34	0,1785	0,293	
Polisorbata 40 % 0.001	100	10	20,70	2,90	0,0483	0,251	
	300	10	10,80	1,54	0,0925	0,217	
	500	10	5,70	0,82	0,1754	0,298	
Polisorbata 60 % 0.001	100	10	20,60	1,83	0,0485	0,25	
	300	10	12,50	1,50	0,08	0,252	
	500	10	6,30	0,94	0,1587	0,329	
Polisorbata 80 % 0.001	100	10	25,00	3,33	0,04	0,303	
	300	10	14,00	2,21	0,0714	0,282	
	500	10	6,40	1,71	0,1562	0,335	



Şekil : 25

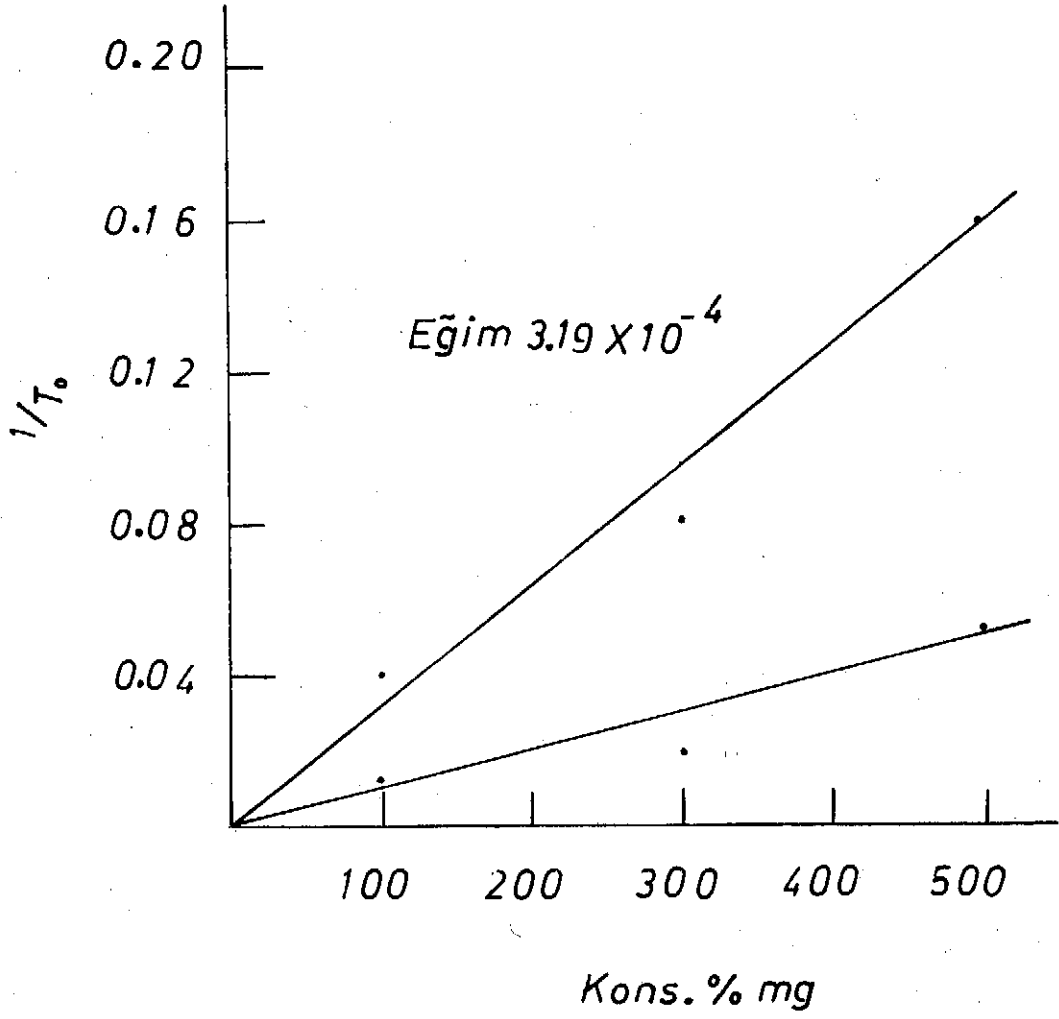
Parasetamol çözeltilerinin pH 6'da 25°C de Guppy'lerdeki OTT zamanının tersi ( $1/T_0$ ) üzerine polisorbata 20'nin etkisi.





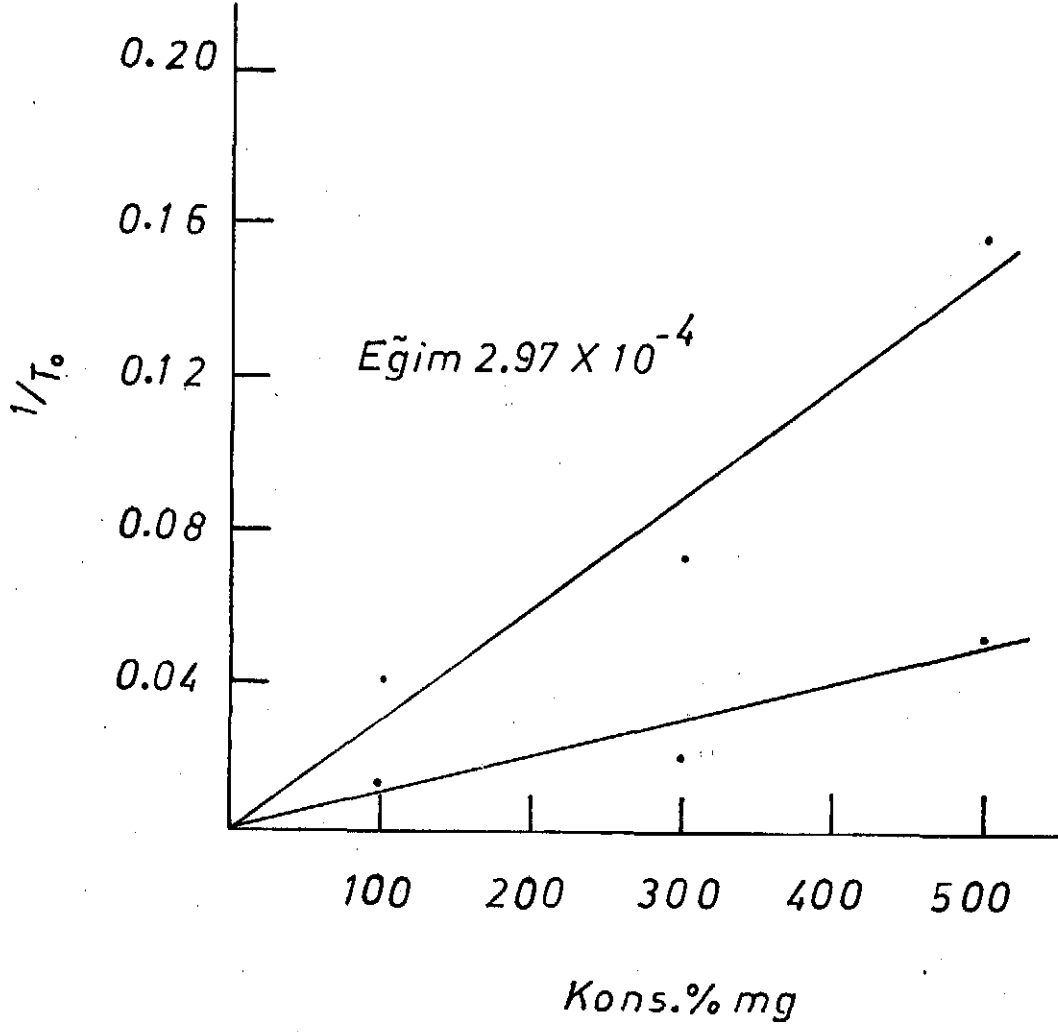
Şekil:26

Parasetamol çözeltilerinin pH 6'da 25°C de Guppy'lerdeki OTT zamanının tersi ( $1/T_0$ ) üzerine polisorbat 40'ın etkisi.



Şekil : 27

Parasetamol çözeltilerinin pH 6'da 25°C de Guppy'lerdeki OTT zamanının tersi ( $1/T_0$ ) üzerine polisorbat 60'ın etkisi.



Şekil : 28

Parasetamol çözeltilerinin pH 6'da 25°C de Guppy'lerdeki OTT zamanının tersi ( $1/T_0$ ) üzerine polisorbata 80'nin etkisi.

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

##### 4.1. Kritik Misel Konsantrasyonu

Kritik misel konsantrasyonu tayini için literatürde yüzey gerilim (29,33,35,36,40,84-89), boya (11,36,56,84,86,89,90-93), iletkenlik (94-97), kırılma indisi (36,98) yöntemleri kayıtlıdır. Çalışmamızda kritik misel konsantrasyonları bu yöntemlerden en güvenilir olan yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemleri ile tayin edilmiştir.

Polisorbat 20, 40, 60 ve 80 için kritik misel konsantrasyonlarının sırası ile % 0.009, % 0.006, % 0.005, % 0.002 (a/h) olduğu bulunmuştur (Şekil 8,9, 10, 11, 12 ve Tablo 2). Bu konsantrasyonlarda polisorbata içeriğinde çözeltilerin yüzey gerilimleri pratik olarak sabit bir değere erişmekte ve sabit devam etmektedir. Yüzey geriliminin bu şekilde kalması ara yüzey ve sıvı fazın yüzey aktif madde monomerleri bakımından tamamen doyduğunu ve sonradan ilave edilen yüzey aktif madde monomerlerinin agregatlaşarak misel oluşturduğunu belirler (71). Yüzey gerilim ve iletkenlik yöntemleriyle saptanan sonuçlar Tablo 2'de de görüldüğü gibi birbirleri ile uyum içindedir. Polisorbat 20, 40, 60 ve 80 için bulunan kritik misel konsantrasyonu değerleri, diğer araştırmacıların çeşitli maddeler kullanarak polisorbata 20, 40, 60 ve 80 için buldukları değerlerle de uyum göstermektedir (11,29,40,56,86).

##### 4.2. Çözünürleştirme

Şekil 18 ve 19'da %1, %2, %3, %4 ve % 5 (a/h) konsantrasyonlarında polisorbata 20,40,60 ve 80 içeren çözeltilerde, parasetamolün görünür ve izafi çözünürlük eğrileri verilmiştir. Bu eğrilerden görüldüğü gibi polisorbata konsantrasyonlarının artışı ile orantılı olarak parasetamolün çözünürlüğünde belirgin artmalar olmaktadır. Çözünürlük artışı

polisorbat 80 ) polisorbat 60 ) polisorbat 40 ) polisorbat 20 sırasıyla gerçekleşmektedir. Artışlardaki bu farklar polisorbat 20, 40, 60 ve 80'in çözücü güçleri karşılaştırılarak açıklanabilir. Bir çok araştırmacı yüzey aktif maddelerin çözücü güçlerini karşılaştırmışlardır (6-8,11, 12,50,54). Bu karşılaştırmalarda yüzey aktif maddenin C.M.C'u üzerinde, misel halinde bulunduğu ve misel içindeki yüzey aktif madde sayısının sabit olduğu kabul edilmektedir.

Polisorbat 20,40,60 ve 80 moleküllerinde aynı hidrofilik (poli- etilenoksit) kısım bulunur. Lipofilik kısımdaki karbon atomu zincirlerinin uzunluğu farklıdır. Polisorbatların çözücü kapasiteleri C.M.C'u üzerinde çözünürlük izotermlerinin eğimleri hesaplanarak karşılaştırılabilir. Tablo 8'de kullanılan polisorbatların ağırlık ve mol esasına göre maksimum çözücü kapasiteleri verilmiştir. Çözünürlük izotermleri (Şekil 18,19) incelendiğinde polisorbatların hidrofobik zincir uzunluğu fazlalaştıkça parasetamolün çözünürlüğünün de arttığı görülmektedir. Barbitüratlar üzerinde çalışan Ismail ve arkadaşları (50) çözünürlükteki bu artmanın misel içindeki hidrokarbon kısmının hacminin büyümesine bağlı olduğunu belirtmiştir. Thakkar ve Hall'a (11) , Schick'e (88) göre idealize küresel misellerde hidrofobik (alkil) kısım içeri doğru yönelir, hidrofobik kısmının uzunluğundaki artışa bağlı olarak da miselin büyüklüğü fazlalaşır. Büyük misellerin de çözücü gücü fazla olduğundan madde daha çok çözünürleşir. Diğer araştırmacılar tarafından başka farmasötik maddeler için de benzer sonuçlar elde edilmiş ve artıştaki farklar aynı şekilde açıklanmıştır (11,35,50-52,55).

Moleküllerinde aynı hidrofilik kısma sahip bulunan polisorbat 20, 40, 60 ve 80'in lipofilik (alkil) kısmının zincir uzunluğu polisor-

bat 80 } polisorbat 60 } polisorbat 40 } polisorbat 20 şeklindedir. Bu nedenle de parasetamolün polisorbat 20, 40, 60 ve 80'deki çözünürlüğünün en fazla hidrofobik kısma sahip olan polisorbat 80'de olduğu ve çözücü gücün zincir uzunluklarına bağlı olarak polisorbat 60 } polisorbat 40 } polisorbat 20 sırasıyla azaldığı bulundu.

Parasetamolün polisorbat 20,40,60 ve 80'de çözünürlüğünün farklı olması, çözünürleştirmede parasetamolün sulu ve miseller faz arasında dağılıma uğraması ile de açıklanabilir (Parasetamolün sudaki çözünürlüğü üzerinde polisorbatların etkisi olmadığı kabul edilerek). Bu olayla ilgili dağılım sabiti  $K$ , Ismail ve diğerleri (50, 51) tarafından belirtilen  $k = \frac{[D_M]}{[D_{NM}]}$  denklemi kullanılarak hesaplandı. Denklemden  $D_M$  ve  $D_{NM}$  mol/mol olarak parasetamolün miseller ve miseller olmayan fazdaki konsantrasyonudur. Tablo 9'da parasetamolün değişik polisorbatlardaki  $K$  değerleri görülmektedir. Parasetamol için miseller ve sulu faz arasındaki dağılım sabitinin artması polisorbat 80 } polisorbat 60 } polisorbat 40 } polisorbat 20 sırasıyla bulundu.  $K$  sabiti miseller fazdaki ilaç konsantrasyonu fazlalaştıkça veya miseller olmayan fazdaki ilaç konsantrasyonu azaldıkça büyür. Miseller olmayan fazdaki parasetamol konsantrasyonu sabit olduğundan  $K$  sabitindeki büyüme parasetamol konsantrasyonunun misel içinde fazlalaştığını belirler (50.-52, 54).

Yukarıda da belirtildiği üzere en büyük dağılım sabiti  $K$  polisorbat 80 içeren çözeltelerde elde edildi. Bu da polisorbat molekülünde lipofilik kısmın zincir uzunluğunun büyümesi ile dağılım sabiti  $K$ 'nın artacağını diğer bir deyimle polisorbatların çözücü gücünün artacağını belirler.

Bates (54) griseofulvin, heksesterol, glutetimid'in, Ismail (50) ve Salib (52) barbitüratların miseller çözünürleştirilmesinde benzer sonuçları bulmuşlardır. Bu sonuçları, aynı şekilde dağılma sabiti K'nın büyümesi ile maddenin miseller fazdaki konsantrasyonunun artacağı şeklinde açıklamışlardır.

#### 4.3. Çözünenin Konumu

İyonize olmayan yüzey aktif madde miselleri hidrokarbon çekirdeği ve bunu çevreleyen hidrate polietilenoksit zincirlerinden oluştuğundan, çözünürleştirilen materyel üç değişik bölgede bulunabilir: (1) Hidrokarbon çekirdek, (2) Hidrokarbon çekirdek ile palizat tabakasının sınırı, (3) Palizat tabakası (Şekil 3) (41, 99, 128).

Ultraviyole spektroskopisi, çözünürleştirilmiş maddelerin konumunu tayinde kullanılabilir, çünkü birçok maddenin ultraviyole spektrumu çevre değişikliğine duyarlık gösterir. Miseller farklı polaritede bölgeler içermeleri ile karakterize edildiklerine göre çözünürleştirilen materyelin miselin neresinde konumlandığının tahmini ultraviyole spektrumları ile yapılabilir.

Riegelman (128) çözücünün değişmesi ile spektrumda görülen değişmelerin şu nedenlerden biri ile olabileceğini belirtmiştir :

1- Değer elektronların polarize olabilirliğine etki eden değişmeler, diğer bir deyim ile ortamın dielektrik sabitindeki değişmeler.

2- Çevrenin devamlı veya indüklenmiş dipoller üzerine solvanmadde etkileşmeleri aracılığı ile etkimesi,

3- Hidrojen bağlanmaları, dimerleşme veya benzeri moleküler etkileşmeler.

4- pH değişmesine bağlı olan farklılaşmalar.

İlk iki etki maddenin ultraviyole spektrumunda ufak değişmelere, son iki etki spektrumda büyük değişmelere neden olur. Madde-solvan etkileşmesi arttıkça (bu artma solvanın polaritesi arttıkça olur) ultraviyole spektrumunda titreşimin ince yapısı azalır. Diğer bir deyimle ortamın polaritesi azaldıkça maddenin ultraviyole spektrumu ince yapı gösterir. Polar solvandan polar olmayan solvana gidildikçe maddenin spektrumu serbest buhar durumuna kayar. Ayrıca ortamın polaritesine bağlı olarak maddenin gösterdiği absorpsiyon maksimalarında kayma olur. Riegelman (128) etil benzen, naftalen, antrasen, trans-azobenzen, o-nitro anilin, p-nitro anilin, dimetil fitalatın su, oktan ve çeşitli yüzey aktif madde çözeltilerindeki ultraviyole spektrumlarındaki absorpsiyon maksimalarındaki kaymadan ve ince yapıdan faydalanarak etil benzenin hidrokarbon çekirdek içinde, naftalenin, antrasenin, trans-azobenzenin, o-nitro anilin ve p-nitro anilinin hidrokarbon çekirdeği ile palizat tabakasının sınırına, dimetil fitalatın ise palizat tabakasında konumlandığını belirtmiştir.

Donbrow ve Rhodes (41), Goodhart ve Martin (35) ise benzoik asidin miselin hidrokarbon çekirdek ile palizat tabakasında, Anderson ve Slade (40) ise miselin palizat tabakasında konumlandığını, Guttman ve diğerleri (6) antienflematuar steroidlerin miselin polioksietilen kısmı olan palizat tabakada, Thakkar ve Hall (11) testosteron'un polisorbate 20, 40, 60 çözeltilerinde miselin hidrate polioksietilen kısmında, Mitchell ve Wan (33) benzaldehidin iyonize olmayan yüzey etken maddelerde miselin palizat tabakası olan polioksietilen bölgesinde, p-metilbenzaldehydin ise miselin hidrokarbon çekirdeği ile palizat tabakasında,



Thakkar ve Kuehn (12) çeşitli steroidlerin miselin polioksietilen yani palizat kısmında konumlandığını yaptıkları ultraviyole spektroskopi çalışmalarından, absorpsiyon maksimalarında meydana gelen kaymalardan faydalanarak belirtmişlerdir.

Bu araştırmada kullanılan parasetamolün su, eter ve polisorbata 20, 40, 60 ve 80'in sulu çözeltilerindeki ultraviyole spektrumlarının karşılaştırılması Şekil 20, 21, 22, 23'de görülmektedir. Parasetamolün polisorbata çözeltilerindeki 200-350 m $\mu$  arasındaki spektrumu polar solvana (suya) benzer çünkü maksimalar suya eterden daha yakındır ve ince yapı eterdeki kadar fazla değildir. Tablo 10'da da görüldüğü gibi su ve polisorbata 20, 40, 60 ve 80'deki maksimalar aynıdır. Eterde alınan spektrumun absorpsiyon maksiması ise 5 m $\mu$  kadar kayma göstermiştir ve ince yapı su ve polisorbata çözeltilerine nazaran çok fazladır. Diğer bir deyimle parasetamolün sulu polisorbata çözeltilerindeki spektrumu sudaki spektruma benzemekte, eterdeki spektrumuna benzememektedir. Buda parasetamol moleküllerinin misel içinde olmadığını ve miselin hidrokarbon kısmı ile kuşatılmadığını belirlemektedir. Eter ve polisorbata çözeltilerindeki spektrumlar tamamen farklı olduğundan, parasetamolün polisorbatlarda etere benzer (yani hidrokarbon çekirdek içinde) çözelti oluşturması mümkün değildir. Ayrıca polisorbata çözeltilerinin spektrumlarında da polar olmayan solvanlardakine (eterdekine) benzer ince yapı gösteren bölgeler bulunmadığından parasetamolün hidrokarbon çekirdek ile palizat tabakasının sınırında bulunması da olasılık dışıdır. Bunun yanında parasetamolün dört polisorbattaki spektrumları polar solvanlardaki (su) karakteristikleri vermektedir. İnce yapı kaybolmakta ve maksimalar polar solvanlardan beklenildiği üzere su yönünde kaymaktadır. Bu da

maddenin, yüzey aktif maddenin hidrokarbon kısmına oranla dielektrik sabiti daha yüksek olan ortamda çözündüğünü gösterir. Diğer bir deyimle parasetamolün miselin palizat tabakasında çözünme olasılığının daha fazla olduğu söylenebilir.

#### 4.4. Parasetamolün Absorbsiyonu Üzerine Polisorbitatların Etkisi

Yüzey aktif maddelerin biyolojik membranların bütünü üzerine etkiyerek ilaçların absorpsiyonunu arttıracakları düşünülür. Ancak yapılan çalışmaların bir kısmı bu düşünce ile uyum halinde değildir. Yüzey aktif maddelerin kullanılmasına bağlı olarak absorpsiyonun artması ve azalması (158,160) görülebilir. Bazı maddelerin absorpsiyonu ise kritik misel konsantrasyonuna erişinceye kadar çoğalır bu noktada etki maksimumdur. Yüzey aktif madde konsantrasyonu daha da arttırılınca absorpsiyon azalabilir ve hatta madde inaktif hale gelebilir. Bu nedenle parasetamolün absorpsiyonu üzerinde polisorbitat 20, 40, 60 ve 80'in etkisi, teorik esasları daha önce belirtilen (157-162) farmakolojik yöntem ile incelenmiştir. Balıkların ölüm süreleri istenen hassasiyet ile ölçülemeyeceğinden OTT zamanı (160,165-167,174-177) farmakolojik bitim noktası olarak seçilmiştir. Çalışmada temin kolaylığı ve altın balıklarla aynı hassasiyette sonuç veren Guppy'ler kullanılmıştır.

Parasetamol çözeltilerinde Guppy'lerin OTT süreleri ve polisorbitatların OTT süreleri üzerindeki etkileri Şekil 24, 25, 26, 27, 28 ve Tablo 15, 16, 17, 18, 19' da görülmektedir. Beklenildiği üzere kullanılan konsantrasyon aralığında eğriler doğrusaldır ve Levy ve Gucinski'nin (157) geliştirip, Gibaldi ve diğerlerinin (165,166) OTT sürelerine göre değiştirdiği modeller ile uyum içindedir. Çeşitli konsantrasyonlarda polisorbitatların parasetamolün absorpsiyonu üzerindeki etkileri

Tablo 11, 12, 13, 14'de görülmektedir. Görüldüğü üzere bütün konsantrasyonlarda absorpsiyonu arttırıcı etki elde edilmiştir. Ancak maksimum etki polisorbata 20 için % 0.005(a/h), polisorbata 40, 60 ve 80 için % 0.001 (a/h) konsantrasyonlarda sağlanmıştır. Daha yüksek konsantrasyonların absorpsiyonu belirgin arttırıcı etkisi yoktur.

Parasetamolün polisorbata varlığında etkisinin artması bir veya birkaç etkiye bağlıdır. Kullanılan polisorbata konsantrasyonu bir kısmı kritik misel konsantrasyonunun altında olduğundan miseller olmayan ilaç sürfaktan kompleksi oluşturup yüzeyler arası aktiviteyi arttırmasına bağlı olabilir. Ancak parasetamol ile kullanılan polisorbata arasında çözünürlük çalışmalarında görüldüğü üzere bu şekilde bir asosiasyon yoktur. Çünkü polisorbataların kritik misel konsantrasyonu altında parasetamolün çözünürlüğünde bu etkileşmeyi gösterecek artma olmamaktadır. İkinci olası etki kullanılan polisorbataların balıkları parasetamole karşı farmakolojik etki bakımından daha hassaslaştırması olabilir. Eğer durum bu merkezde ise kullanılan polisorbata konsantrasyonuna bağlı olarak parasetamole karşı cevabın artması gerekir. Tablo 11, 12, 13, ve 14'de görüldüğü gibi artış bu şekilde değildir. Üçüncü olasılık yüzey aktif maddenin balığın biyolojik membranı üzerine etki edip, membranın geçirgenliğini değiştirmesi ve ilacın daha çabuk absorbe olmasıdır. Elde edilen sonuçlar polisorbataların absorpsiyonu arttırıcı etkisinin direkt olarak balığın membranının geçirgenlik karakterlerini değiştirmesine bağlı olduğunu göstermektedir.

Parasetamolün polisorbata varlığında Guppy'lerden absorpsiyonu için yaptığımız deneylerden elde edilen sonuçlar diğer araştırmacıların (157-160,162,165,166,167,174,175) bulduğu sonuçlarla da uyum göstermiştir.

#### 4.5. Sonuç

Parasetamol suda 25°C de 14 mg/ml konsantrasyonda çözüldüğünden, su yanında diğer çözücüler kullanılmadan, gerekli dozda madde içeren çözeltilerinin hazırlanması mümkün değildir. Genellikle parasetamolün hidroalkolik çözeltileri kullanılır. Yaptığımız araştırma bu çözücülerin kullanılmasına gerek kalmadan polisorbatlardan yararlanılarak parasetamolün sulu çözeltisinin hazırlanabileceğini göstermiştir. Denenen polisorbatlarda çözünürlüğü en fazla polisorbit 80'in arttırdığı saptanmıştır. % 5 (a/h) konsantrasyonda polisorbit 80 kullanılarak suda 14 mg/ml konsantrasyonda çözünen parasetamolün çözünürlüğü 22 mg/ml'ye yükseltilmiştir. Bu çözünme artışı pediatrik parasetamol çözeltisinin hazırlanmasını mümkün kılar. Ayrıca kullanılan polisorbitlerin parasetamolün absorpsiyonunu arttırması farmakolojik yönden de istenen bir durumdur.

Polisorbat 20, 40, 60 ve 80'ın parasetamolün çözünürlüğü üze-  
rine etkisi incelenmiştir. Polisorbat 20, 40, 60, 80 konsantrasyonuna  
bağlı olarak çözünürlüğün belirgin derecede arttığı saptanmıştır. Çözün-  
me artışının miseller çözünme yoluyla olduğu, gözlemlilerin yüzey geri-  
lim veiletkenlik yöntemleri ile saptanan kritik misel konsantrasyonları  
ve çözünürlük izotermeleri karşılaştırılarak bulunmuştur. Denemen dört  
polisorbat için çözünürlük artışının polisorbat 80 > polisorbat 60 >  
polisorbat 40 > polisorbat 20 sırası ile olduğu ve bu artış farklarının  
nedenleri açıklanmıştır. Parasetamolün miselin palizat tabakasında ko-  
numlandığı ultraviyole spektroskopı yöntemi ile gösterilmiştir.  
Parasetamolün absorpsiyonu üzerinde polisorbatların etkisi in-  
celenmiştir ve polisorbatların membranın geçirgenliğini arttırmasına  
bağlı olarak absorpsiyonun fazlasıyla saptanmıştır.

ÖZET

## EK - 1

Bazı iyonize olmayan yüzey aktif maddelerin genel özellikleri (S = çözünür, D = çözünmez, bekleme ile iki belirgin faza ayrılır, I = çözünmez, çalkaladıktan hemen sonra iki faza ayrılır (183)).

Madde	Fiziksel görünüm (25°C)	HİB	Viskozite (25°C)	Akut oral Toksikite(Rat) LD <sub>50</sub> g/kg	Çözünürlük (25°C)				
					Distile su	Alkol (u.s.p)	Pamuk yağ	Mineral yağ	Propilen glikol
Polisorbat 20 (Polioksietil en 20 sorbitan monolaurat)	Sarı sıvı	16.7	400 cps	> 39	S	S	D	I	D
Polisorbat 40 (polioksietil en 20 sorbitan monopalmitat)	Sarı sıvı	15.6	500 cps	> 38	S	S	I	I	I
Polisorbat 60 (Polioksietil en 20 sorbitan monostearat)	Sarı sıvı	14.9	600 cps	> 38	S	S	I	I	D
Polisorbat 80 (Polioksietil en 20 sorbitan monooleat)	Sarı sıvı	15	425 cps	> 38	S	S	I	I	D

Yüzey aktif maddelerle çözünürleştirilen maddelerin listesi.

Madde	Yüzey aktif maddenin tipi	Referans
Alkaloitler (baz)	Noniyonik	24-26
Aromatik su	Noniyonik	184
Asetilsalisilik asit	Anyonik, katyonik, noniyonik	27-29
Askorbik asid	Noniyonik	30
Benzaldehit	Noniyonik	31-34
Benzilklorofenol	Anyonik	17
Benzoik asid ve türevleri	Noniyonik, anyonik	28, 35-45
Benzokain	Anyonik, katyonik, noniyonik	46
Deksametason	Anyonik, noniyonik	14
Deoksikorton asetat	Anyonik, noniyonik	14
Diazepam	Anyonik, noniyonik	14
Esansiyel yağlar	Noniyonik	47
Estradiol	Anyonik	8
Estron	Anyonik, katyonik, noniyonik	8
Fenobarbital	Noniyonik	28, 48-53
Fenol	Noniyonik, anyonik	17, 22, 23
Florometholon	Noniyonik	6
Glutetimid	Anyonik	54
Griseofulvin	Anyonik, noniyonik	54, 55
Heksestrol	Noniyonik	54
İndometasin	Noniyonik, anyonik	14
İyod	Noniyonik	20, 21
Kafur	Noniyonik, anyonik, katyonik	56, 57

<i>Madde</i>	<i>Yüzey aktif maddenin tipi</i>	<i>Referans</i>
<i>Kinnarizin</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>58</i>
<i>Kloramfenikol</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>59,60</i>
<i>Kloroform</i>	<i>Licorice</i>	<i>61</i>
<i>Kloroksilenol</i>	<i>Anyonik, noniyonik</i>	<i>17,18</i>
<i>Kolin türevleri</i>	<i>Anyonik</i>	<i>62</i>
<i>Kortison asetat</i>	<i>Anyonik, noniyonik</i>	<i>7,15,16</i>
<i>Metilprednisolon</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>6,9,13,15</i>
<i>Metiltestosteron</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>12</i>
<i>Prednisolon</i>	<i>Anyonik, noniyonik</i>	<i>6,10,15</i>
<i>Reserpin</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>63</i>
<i>Salisilik asit ve türevleri</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>35,64,66</i>
<i>Sülfanilamid</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>67,68</i>
<i>Testosteron</i>	<i>Anyonik, noniyonik</i>	<i>11,12</i>
<i>Tetrasiklin ve türevleri</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>69,70</i>
<i>Vitamin A</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>1,2,5</i>
<i>Vitamin D</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>1,3,5</i>
<i>Vitamin E</i>	<i>Noniyonik</i>	<i>1,5</i>



K A Y N A K L A R

- 1- Mima, H., Pharm Bull. Tokyo., 5, 496 (1957) - Ref.: C.A.: 52, 14969 e (1958).
- 2- Boon, P.F.G., Coles, C.L.J. ve Tait, M., J. Pharm. Pharmacol., 13, 200 T (1961).
- 3- Minkov, E., Titeva, S. ve Vasileva, E., Farmatsiya (Sofia), 18 (2), 40 (1968) - Ref.: C.A.: 69, 80169 z (1968).
- 4- Guchev, A., Minkov, E., Titeva, S., Nedeleva, L. ve Trandafilov, T. J. Pharm. Belg., 27 (2), 221 (1972)-Ref.: C.A.: 77, 9563 h (1972).
- 5- Tomasini, L., Trandafilov, E., Boyanova, V. ve Grigorov, P., Farmatsiya (Sofia), 25 (2), 33 (1975) - Ref.: C.A.: 84, 79655 h (1976).
- 6- Guttman, D.E., Hamlin, W.E., Shell, J.W. ve Wagner, J.G., J. Pharm. Sci., 50 (4), 305 (1961).
- 7- Sjöblom, L. ve Sundblom, N. O., Acta Chem. Scand., 18 (8), 1996 (1964).
- 8- Blomquist, C. ve Sjöblom, L., Ibid., 18 (10), 2404 (1964).
- 9- Rippie, E.G., Lamb, D.J. ve Romig, P. W., J. Pharm. Sci., 53 (11), 1346 (1964).
- 10- Taylor, P.W ve Wurster, D.E., Ibid., 54 (11). 1654 (1965).
- 11- Thakkar, A.L. ve Hall, N.A., Ibid., 56 (9), 1121 (1967).
- 12- Thakkar, A.L. ve Kuehn, P.B., Ibid., 58 (7), 850 (1969).
- 13- Sjöblom, L., Nord. Sym. Graensefladekemi, Fortryk Forediag, 3 rd. B, 5 pp (1967) - Ref. : C.A.: 74, 67651 J (1971).

- 14- Kawamura, S., Murakami, M., Hasumi, S. ve Ichikawa, K., Japan Kokai, 7450, 123 (C1.30 c 41,30 c 411), 15 May 1974, Appl. 7294, 106, 21 Sep 1972; 6 pp - Ref.: C.A.: 81, 111476 b (1974).
- 15- Thoma, V.K. ve Pfaff, G., Pharm. Ind., 37 (8), 641 (1975).
- 16- Thoma, V.K. ve Pfaff, G., Ibid., 37(9), 730 (1975).
- 17- Bean, H.S. ve Berry, H., J. Pharm. Pharmacol., 2, 484 (1950).
- 18- Berry, H. ve Bean, H.S., Ibid., 5, 632 (1953).
- 19- Allawala, N.A. ve Riegelman, S., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 42 (5), 267 (1953).
- 20- Hugo, W.B. ve Newton, J.M., J. Pharm. Pharmacol., 15, 731 (1963).
- 21- Henderson, G. ve Newton, J.M., Pharm. Acta Helv., 41 (4), 228 (1966) - Ref.: C.A.: 64, 17363 b (1966).
- 22- Jacobs, J.J., Anderson, R.A. ve Watson, T.R., J. Pharm. Pharmacol., 23, 148 (1971).
- 23- Jacobs, J.J., Anderson, R.A. ve Watson, T.R., Ibid., 23, 786 (1971).
- 24- Küttel, D., Pharmaz. Zhalle, 104 (8), 570 (1965).
- 25- Küttel, D., Ibid., 107 (8), 593 (1968).
- 26- Hüttenrauch, R., Süß, W. ve Schmeiss, U., Pharmazie 24 (10), 646 (1969).
- 27- Nogami, H., Awazu, S. ve Nakajima, N., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 10, 503 (1962) - Ref.: C.A.: 57, 15245 e (1962).
- 28- Gussyakov, V.P., Likholyot, N.M., Kutna, I.M., Farm. Zh. (Kiev), 22 (3), 34 (1967) - Ref.: C.A.: 67, 102736 v (1967).

- 29- Lim, J.K. ve Chen. C.C., J. Pharm. Sci., 63 (4), 559 (1974).
- 30- Nixon, J.R. ve Chawla, B.P.S., J. Pharm. Pharmacol., 21, 79 (1969).
- 31- Swarbrick, J. ve Carless, J.E., Ibid., 15, 507 (1963).
- 32- Swarbrick, J. ve Carless, J.E., Ibid., 16, 596 (1964).
- 33- Mitchell, A.G. ve Wan. L.S.C., J. Pharm. Sci., 53 (12) 1467 (1964).
- 34- Nixon, J.R., Haque, R. ve Carless, J.E., J. Pharm. Pharmacol.,  
23, 1 (1971).
- 35- Goodhart, F.W. ve Martin, A.N., J. Pharm. Sci., 51 (1) 50 (1962).
- 36- Beckett, A.H. ve Woodward, R.J., J. Pharm. Pharmacol., 15, 422 (1963).
- 37- Donbrow, M. ve Rhodes, C.T., J. Chem. Soc., 6166 (1964).
- 38- Evans, W.P., J. Pharm. Pharmacol., 16, 323 (1964).
- 39- Rhodes, C.T. ve Donbrow, M., J. Pharm. Sci., 54 (7), 1069 (1965).
- 40- Anderson, R.A. ve Slade, A.H., Austral. J. Pharm., 46 (546), S. 53 (1965).
- 41- Donbrow, M. ve Rhodes, C.T., J. Pharm. Pharmacol., 18, 424 (1966).
- 42- Humphreys, K.J. ve Rhodes, C.T., J. Pharm. Sci., 57 (1), 79 (1968).
- 43- Aziz, A., Harokeach Haivri, 13 (13), 518 (1970) - Ref.: C.A.: 74,  
103000 g (1971).
- 44- Kazmi, S.J.A. ve Mitchell, A.G., J. Pharm. Pharmacol., 23, 482 (1971).
- 45- Corby, T.C. ve Elworthy, P.H., Ibid., 23, 39 (1971).
- 46- Riegelman, S., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 49, 339 (1960).
- 47- Gluzman, M. Kh., Chistyakova, L.N., Dashevskaya, B.I., Zaslavskaya,  
R.G. ve Lyashenko, S.S., Farmatsiya (Moscow), 17 (4), 11  
(1968) - Ref.: C.A.: 69, 89666 s (1968).

- 48- Applewhite, R.W., Buckley, A.P. ve Nobles, W.L., J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed., 15, 164 (1954).
- 49- Süss, W., Hüttenrauch, R. ve Schmeiss, U., Pharmazie, 24 (7), 424 (1969).
- 50- Ismail, A.A., Gouda, M.W. ve Motawi, M.M., J. Pharm. Sci., 59 (2), 220 (1970).
- 51- Gouda, M.W., Ismail, A.A. ve Motawi, M.M., Ibid., 59 (10), 1402 (1970).
- 52- Salib, N.N., Ismail, A.A. ve Geneidi, A.S., Pharm. Ind., 36 (2), 108 (1974) - Ref.: C.A.: 81, 96380 v (1974).
- 53- Torigoe, Y. ve Ichikawa, S., Japan kokai, 7436, 821 (cl. 30 c 41, 16 E 461, 1, 30 C<sub>2</sub>), 05 Apr, 1974, Appl. 72,84,638, 25 Aug 1972; 3 pp - Ref.: C.A.: 81, 82402 s (1974).
- 54- Bates, T.R., Gibaldi, M. ve Kanig, J.L., J. Pharm. Sci., 55 (2), 191 (1966).
- 55- Kassem, A.A. ve Mursi, N.M., Bull. Fac. Pharm., Cairo Univ., 9 (1), 11 (1971) - Ref.: C.A.: 77, 39130 g (1972).
- 56- Bjaastad, S.G., Hall, N.A. ve Thakkar, A.L., J. Pharm. Sci., 54 (10), 1529 (1965).
- 57- Popova, R.V., Tr. 1. [pervoge] Mosk. Med. Inst., 61, 164 (1968) - Ref.: C.A.: 71, 84520 w (1969).
- 58- Kaneko, G., Ishino, Y., Ohmoto, T. ve Akase, T., Japan kokai, 7367, 421 (cl 30 c 41, 30 c 01, 16 E 462), 14 Sep. 1973, Appl. 71, 102, 658, 20 Dec. 1971; 3 pp - Ref.: C.A.: 80, 19547 g (1974).
- 59- Yousef, R.T., Ghobashy, A.A. ve Khawam, M.N., Sci. Pharm. 34 (3), 185 (1966) - Ref.: C.A.: 66, 5732 e (1967).

- 60- Malmio, A., Farm. Aikak., 77 (11), 244 (1968) - Ref.: C.A.: 70, 99581 v (1969).
- 61- James, K.C. ve Stanford, J.B., J. Pharm. Pharmacol., 14, 445 (1962).
- 62- Nogami, H., Awazu, S. ve Iwatsuru, M., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 1251 (1963) - Ref.: 60, 9104 g (1964).
- 63- Hussein, A.M., Kassem, A.A. ve El-Samaliqy, M.S., Bull. Fac. Pharm., Cairo Univ., 7 (1), 59 (1969) - Ref.: C.A.: 73, 38507 r (1970).
- 64- Hall, N.A., J. Pharm. Sci., 52 (2), 189 (1963).
- 65- Ullmann, E., Thoma, K. ve Rombach, R., Pharmazie, 22 (12), 700 (1967).
- 66- Biber, M.Z. ve Rhodes, C.T., Acta Pharm. Suecica, 11, 275 (1974).
- 67- Khawan, M.N., Tawashi, R. ve Czetsch-Lindenwald, H.V., Sci. Pharm., 32 (4), 271 (1964) - Ref.: C.A.: 62, 8945 f (1965).
- 68- Khawan, M.N., Tawashi, R. ve Czetsch-Lindenwald, H.V., Ibid., 33 (2), 90 (1965) - Ref.: C.A.: 63, 12977 a (1965).
- 69- Monciu, D., Constanta, V., Economu, V. ve Antoneta, T., Farmacia (Bucharest), 8 (12), 727 (1965) - Ref.: C.A.: 64, 7973 g (1966).
- 70- Nagger, V., Daabis, N.A., Motawi, M.M., Pharmazie, 29 (2), 122 (1974) - Ref.: C.A.: 81, 82303 k (1974).
- 71- Mulley, B.A., "Advances in pharmaceutical Sciences, Vol I" Bean, H.S., Beckett, A.H. ve Carless, J.E., Academic Press Inc., New York., 1964, S. 87-120.
- 72- McBain, J.W. ve Hutchinson, E., "Solubilization and Related Phenomena", Academic Press, New York 1955, - Ref.: Lit 71.

- 73- Elworthy, P.H. ve Macfarlane, C.B., J. Pharm. Pharmacol., 17, 65 (1965).
- 74- Elworthy, P.H. ve Macfarlane, C.B., Ibid., 17, 129 (1965).
- 75- Elworthy, P.H., Florence, A.T. ve Macfarlane, C.B., "Solubilization by Surface-Active Agents", Chapman and Hall Ltd., London 1968, Bölüm 1 ve 2.
- 76- McBain, J.W., "Colloid Science", s. 450, D.C. Heath and Co., Boston 1950.
- 77- Hartley, G.S., Trans. Faraday Soc., 37, 130 (1941).
- 78- Shinoda, K., Nakagawa, T., Tamamushi, B. ve Isemura, T "Colloidal Surfactants", Academic Press, New York, (1963) Bölüm 1 S 25.
- 79- Harkins, W.D., Mattoon, R.W. ve Corrin, M.L., J. Colloid. Sci., 1, 105 (1946).
- 80- Vold, M.J., Ibid., 5, 506 (1950).
- 81- Higuchi, W.I. ve Misra, J., J. Pharm. Sci., 51 (5), 455 (1962).
- 82- Harkins, W.D., Mittelman, R., J. Colloid Sci., 4, 367 (1949).
- 83- Shinoda, K ve Hutchinson, E., J. Phys. Chem., 61, 593 (1962).
- 84- Thoma, V.K. ve Pfaff, G., Pharm. Ind., 37 (7), 552 (1975).
- 85- Kakemi, K., Arita, T. ve Muranishi, S., Chem. Pharm. Bull., 13 (8), 976 (1965).
- 86- Vidal-Paruta, M.R. ve King, L.D., J. Pharm. Sci., 53 (10), 1217 (1964).
- 87- Bloor, J.R., Morrison, J.C. ve Rhodes, C.T., Ibid., 59 (3), 387 (1970).
- 88- Schick, M.J., Atlas, S.M. ve Eirich, F.R., J. Phys. Chem., 66, 1326 (1962).

- 89- Saski, W. ve Shah, S.G., J. Pharm. Sci., 54 (1), 71 (1965).
- 90- Corrin, M.L. ve Harkins, W.D., J. Am. Chem. Soc., 69, 679 (1947).
- 91- Haque, R. ve Malik, W.U., J. Phys. Chem., 67, 2082 (1963).
- 92- Ross, S. ve Olivier, J.P., Ibid., 63, 1671 (1959).
- 93- Becher, P., Ibid., 63, 1675 (1959).
- 94- Anacker, E.W., Ibid., 62, 41 (1958).
- 95- Mysels, K.J. ve Otter, R.J., J. Colloid Sci., 16, 462 (1961).
- 96- Evans, H.C., J. Chem. Soc., 579 (1956).
- 97- Adderson, J.E. ve Taylor, H., J. Pharm. Pharmacol., 23, 311 (1971).
- 98- Donbrow, M. ve Jan, A.Z., Ibid., 15, 825 (1963).
- 99- Klevens, H.B., Chem. Rev., 47, 1 (1950).
- 100- Harkins, W.D., J. Am. Chem. Soc., 69, 1428 (1947).
- 101- Elworthy, P.H. ve Macfarlane, C.B., J. Chem. Soc., 907 (1963).
- 102- Carless, J.E., Challis, R.A. ve Mulley, B.A., J. Colloid Sci., 19,  
201 (1964).
- 103- Mysels, K.J. ve Princen, L.H., J. Phys. Chem., 63, 1696 (1959).
- 104- Wan, L.S.C. ve Poon, P.K.C., J. Pharm. Sci., 58 (12), 1562 (1969).
- 105- Mukerjee, P. ve Ray, A., J. Phys. Chem., 67, 190 (1963).
- 106- Schick, M.J., Ibid., 68, 3585 (1964).
- 107- Reiss-Husson, F. ve Luzzati, V., Ibid., 68, 3504 (1964).
- 108- Schick, M.J., Ibid., 67, 1796 (1963).

- 109- Balmbra, R.R., Clunie, J.S., Corkill, J.M. ve Goodman, J.F., Trans. Faraday Soc., 60, 979 (1964).
- 110- Hamann, S.D., J. Phys. Chem., 66, 1359 (1962).
- 111- Tuddenham, R.F. ve Alexander, A.E., Ibid., 66, 1839 (1962).
- 112- Smith, E.L., Ibid., 36, 1401 (1932).
- 113- Smith, E.L., Ibid., 36, 1672 (1932).
- 114- Smith, E.L., Ibid., 36, 2455 (1932).
- 115- McBain, J.W. ve McBain, M.E.L., J. Am. Chem. Soc., 58, 2610 (1936).
- 116- Verzar, F., Nutrit. Abs. Rev., 2, 441 (1933). - Ref.: Lit 75.
- 117- Lawrence, A.S.C., Trans. Faraday Soc., 33, 325 (1937).
- 118- Hartley, G.S., J. Chem Soc., 1968 (1938).
- 119- Harkins, W.D. ve Oppenheimer, H., J. Am. Chem. Soc., 71, 808 (1949).
- 120- McBain, J.W. ve McHan, H., Ibid., 70, 3838 (1948).
- 121- McBain, J.W. ve O'Connor, J.J., Ibid., 62, 2855 (1940).
- 122- Carless, J.E. ve Nixon, J.R., J. Pharm. Pharmacol., 12, 348 (1960).
- 123- Heller, W., Klevens, H.B., J. Chem. Phys., 14, 567 (1946).
- 124- Winsor, P.A., Trans Faraday Soc., 46, 762 (1950).
- 125- Harkins, W.D., Mattoon, R.W. ve Corrin, M.L., J. Am. Chem. Soc., 68, 220 (1946).
- 126- Mulley, B.A., J. Pharm. Pharmacol., 13, 205 T (1961).
- 127- Spincemaille, W., Farm. Tijdschr Belg., 50 (3), 194 (1973) - Ref.: C.A.: 80, 19418 r (1974).



- 128- Riegelman, S., Allawala, N.A., Hrenoff, M.K. ve Strait, L.A.,  
J. Colloid Sci., 13, 208 (1958).
- 129- Passinen, K. ve Ekwall, P., Acta Chem. Scand., 9, 1450 (1955).
- 130- Nakagawa, T., Kuriyama, K. ve Inoue, H., J. Colloid Sci., 15 276 (1960).
- 131- Princen, L.H. ve Mysels, K.J., Ibid., 12, 594 (1957).
- 132- Cohen, I. ve Vassiliades, T., J. Phys. Chem., 65, 1774 (1961).
- 133- Anacker, E.W. ve Ghose, H.M., Ibid., 67, 1713 (1963).
- 134- Hyde, A.J. ve Robb, D.J.M., Ibid., 67, 2093 (1963).
- 135- Hartley, G.S., Nature, 163, 767 (1949).
- 136- Corkill, J.M. ve Herrmann, K.W., J. Phys. Chem., 67, 934 (1963).
- 137- Mulley, B.A., ve Metcalf, A.D., J. Pharm. Pharmacol., 8, 774 (1956).
- 138- Eriksson, J.C., Acta Chem. Scand., 17, 1478 (1963).
- 139- Eriksson, J.C. ve Gillberg, G., Ibid., 20, 2019 (1966).
- 140- Schott, H., J. Phys. Chem., 68, 3612 (1964).
- 141- Abu-Hamdiyyah, M. ve Mysels, K.J., Ibid., 71, 418 (1967).
- 142- McBain, J.W ve Green, A.A., J. Am. Chem. Soc., 68, 1731 (1946).
- 143- Steans, R.S., Oppenheimer, H., Simon, E., ve Harkins, W.D.,  
J. Chem. Phys., 15, 496 (1947).
- 144- Ekwall, P. Lundsten, T. ve Sjöblom L., Acta Chem. Scand., 5,  
1383 (1951).
- 145- Klevens, H.B., J. Am. Chem. Soc., 72, 3780 (1950).
- 146- Richards, P.H. ve McBain, J.W., Ibid., 70, 1338 (1947).

- 147- Winsor, P.A., Manuf. Chemist, 89 (1956)-Ref.: Lit 75.
- 148- Ralston, A.W. ve Hoerr, C.W., J. Am. Chem. Soc., 68, 2460 (1946).
- 149- Klevens, H.B., J. Chem. Phys., 17, 1004 (1949).
- 150- Ekwall, P. ve Sjöblom, L., Acta Chem, Scand., 3, 1179 (1949).
- 151- Swafford, Wm. B. ve Nobles, W.L., J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed., 16, 223 (1955).
- 152- Stoklosa, M.J. ve Ohmart, L.M., Ibid., 12, 23 (1951).
- 153- Nees, J.A. ve Guth, E.P., Ibid., 13, 100 (1952).
- 154- Braude, Colsenet, M. ve Guth, E.P., Ibid., 17, 92 (1956).
- 155- Swarbrick, J., J. Pharm. Sci., 54 (9), 1229 (1965).
- 156- Seiller, M., Langlois, I. Lo. C. ve Puisieux F. Produits et problemes Pharmaceutiques, 26, 106 (1971).
- 157- Levy, G. ve Gucinski, S.P., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 146, 80 (1964).
- 158- Levy, G., Miller, K.E. ve Reuning, R.H., J. Pharm. Sci., 55 (4), 394 (1966).
- 159- Levy, G. ve Anello, J.A., Ibid., 57 (1), 101 (1968).
- 160- Gillan, J.M.N. ve Florence, A.T., J. Pharm. Pharmacol., 25, 136 p (1973).
- 161- Levy, G., "Prescription Pharmacy" J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., 1963, Bölüm 2.
- 162- Levy, G. ve Miller, K.E., J. Pharm. Sci., 53 (11), 1301 (1964).

- 163- Hogben, C.A.M., Schanker, L.S., Tocco, D.J. ve Brodie, B.B.,  
J. Pharmacol. Exptl. Therap., 120, 540 (1957).
- 164- Levy, G. ve Miller, K.E., J. Pharm. Sci., 54 (9), 1319 (1965).
- 165- Gibaldi, M. ve Nightingale, C.H., Ibid., 57 (2), 226 (1968).
- 166- Gibaldi, M. ve Nightingale, C.H., Ibid., 57 (8), 1354 (1968).
- 167- Anello, J.A. ve Levy, G., Ibid., 58 (6), 721 (1969).
- 168- Disanto, A.R. ve Wagner, J.G., Ibid., 58 (9), 1077 (1969).
- 169- Florence, A.T., J. Pharm. Pharmacol., 22, 265 (1970).
- 170- Nightingale, C.H. ve Gibaldi, M., J. Pharm. Sci., 60 (9), 1360 (1971).
- 171- Nightingale, C.H., Ibid., 60 (11), 1762 (1971).
- 172- Manley, E.S. ve Belote, J., Ibid., 61 (9), 1401 (1972).
- 173- Nightingale, C.H., Tse, M. ve Stupak, E.I., Ibid., 61 (9), 1498 (1972).
- 174- Gouda, M.W., Canadian J. Pharm. Sci., 9 (2), 37 (1974).
- 175- Khalil, S.A., Abdallah, O.Y. ve Moustafa, M.A., Ibid., 11 (1),  
26, (1976).
- 176- Hall, N.A. ve Hayton, W.L., J. Pharm. Sci., 56 (2), 304 (1967).
- 177- Hayton, W.L. ve Hall, N.A., Ibid., 57 (1), 158 (1968).
- 178- Vaughan, J.E., Ibid., 58 (4), 469 (1969).
- 179- Poethke, W. ve Koehne, H., Pharm. Zentralhalle, 104 (9), 630 (1965)-  
Ref.: C.A.: 64, 4870 g (1966).
- 180- Kos.J., Farm, Glasnik, 22 (2), 51 (1966) - Ref.: C.A.: 64. 17356 c  
(1966).

- 181- Doub, L. ve Vandebelt, J.M., J. Am. Chem. Soc., 69, 2714 (1947).
- 182- Bloor, J.R. ve Morrison, J.C., J. Pharm. Pharmacol., 24, 927 (1972).
- 183- ICI United States Inc. Kataloğu (Guide to the Physiological suitability of Atlas Surfactants) 1974.
- 184- Monte Bovi, A.J., J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed., 12 (9), 565 (1951).