

Haricen Kullanılan ve γ -Benzenhegzaklorür İçeren Emülsiyon Sistemlerinin Formülasyonu Üzerinde Araştırmalar-I

Studies on the Formulation of Emulsion Systems Containing γ -Benzenehexachloride for External Use-I

Kandemir CANEFE*

S. Zeki USKAN**

ÖZET

Bu çalışmada, tedavide çeşitli amaçlarla kullanımları gittikçe yaygınlaşan haricen kullanımlı emülsiyonlardan örnek olarak ele alınan bir yapı üzerinde, gerek formülasyonların oluşturulmasına etkiyen faktörler, gerekse teknolojik olarak imalat parametreleri incelenmiştir.

Bu amaçla, çalışmamızın birinci kısmında, skabisid etkili γ -benzenhegzaklorür (γ -BHC) örnek etken madde seçilerek, bu etken maddenin çeşitli çözücü ve emülgatör sistemlerinin kullanılmasıyla, optimal teknolojik özelliklerdeki formülasyonlarının hazırlanmasına çalışılmış ve bu esnada değişik teknolojik işlemler ve kontrollerle formülasyonların oluşmasına etkiyen faktörler incelenmiştir.

SUMMARY

In this study, not only the factors influencing the formulation of emulsions for external use which are employed widely for therapeutical purpose, but also the technological production parameters were examined. For the formulation of emulsions an example with a specific structure was considered.

For this purpose, in the first part of our study, gamma-benzenehexachloride (γ -BHC), the active substance, with a scabicide activity was chosen as an example and its formulation was performed under

Redaksiyona verildiği tarih: 22.2.1988

* Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

** Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Anadolu Üniversitesi

optimal technological conditions using different solvents and emulsifying agents. In the meantime, different technological procedures and controls were used in order to examine the factors influencing the structure of this formulation.

Anahtar Kelimeler: Haricen kullanılan emülsiyon, γ -benzenhegzaklorür, ilaç formülasyonu, ön formülasyon.

Haricen kullanılan emülsiyon yapısındaki preparatların bugün çeşitli ülkelerde olduğu gibi memleketimizde de kullanımı yaygınlaşmaktadır. Özellikle antiseptik, antienflamatuvar, skabisid, kozmetik, v.b. amaçla kullanımları önde gelen bu tür preparatların amaca uygun olarak formülasyonları hassas teknolojik faktörlere ve işlemlere bağlıdır (1-4).

Genelde emülsiyonlar çok duyarlı bir fiziksel dengeye sahip olduklarından, gerek formülasyonlarının oluşturulması, gerekse kullanımlarında etkimeleri çeşitli problemler yaratmaktadır (5-11).

Bu nedenle, bu çalışmanın birinci kısmında haricen kullanılan emülsiyonlardan örnek olarak seçilen skabisid etkili γ -benzenhegzaklorür içeren uygun formülasyonların hazırlanması ve bu esnada ortaya çıkan değişik fizikofarmasötik ve teknolojik parametrelerin sınırlı bir çerçevede olmak üzere incelenmesi ve optimizasyonu hedef olarak ele alınmıştır.

DENEL KISIM

1. Materyal

1.1. Kullanılan Analiz Maddeleri: Ksilol, Aseton, Kloroform, Eter, n-Hegzan (Merck).

1.2. Kullanılan Aletler: Hassas Terazi (Mettler, H_{10}), Homojenizatör (Erweka, Tip: HO), Gaz Kromotografisi (Pye-Unicam, Series: 104), Yazıcı (Pye-Unicam, Ar 25 Linear Recorder), Evaporatör (Heidolph, Tip: rv 2), Termostatlı Su Banyosu (Heidolph), Viskozi metre (Haake, Tip: VT 130), Enjektör (Hamilton, 1 (μ l)), Çalkalayıcı (ILM Labor, Tip: THYS 1), Santrifüj (Hettich, 5942) Mikroskop (Jena, xkC₄), Mikser (Vortex, 1291), Cam Kolon (Pye-Unicam, OV 17 % 1 1.5 m x4 mm), Cam Materyal (Teknik-Cam, Pyrex, Jena),

Cam Pipetler (Witeg), Porselen Eşya (Rosenthal), Erime Derecesi Ölçme Aleti (Büchi, Tip: S).

1.3. Etken ve Yardımcı Maddeler: Gamma-Benzenhegzaklorür (% 99.8 saflıkta) (Tarım-Koruma), Tween 20; Tween 40; Tween 60; Tween 80 (Atlas), Span 20 (BDH); Span 40; Span 60; Span 80 (Atlas), Sodyum lauril sülfat (BASF), Setilpirdinyum klorür (Sigma), Myrj 53; Arlacel C (Atlas), Cremophor EL, Cremophor O (BASF), Lanette 0 (Henkel).

2. Metod

2.1. Formülasyonların Hazırlanmasında Uygulanan Yöntem:

Emülsiyonların hazırlanmasında dispersiyon yöntemi kullanılmıştır. Maddeler hassas terazide ± 0.01 g duyarlıkta tartılarak, γ -Benzenhegzaklorür miktarı % 1 oranında sabit tutulmuş ve emülgatörler çeşitli oranlarda, tek tek ve/veya ikili damlacıklara bölünebilmeleri için, homojenizatörden 2 kez geçirilmiş, 100 ml'lik kapaklı mezürlere konularak gözleme bırakılmışlardır.

2.2. Ön Formülasyonlar (Karışımlar ve Ön-Emülsiyonlar): Uygun formülasyonlardan ana formülasyonların tesbiti için seçimin yapılabilmesi amacıyla, literatürde bu amaçla sıkça yer alan ve kullanılan emülgatörler ve çözücüler ihtiyaç duyulan HLB değerleri de göz önüne alınarak, Tablo: 1'de verilen oranlarda kullanılarak karışımlar hazırlanmış ve distile su ile 200 ml'ye tamamlanmışlardır. Her karışımdan alınan 100 ml örnek, 100 ml'lik kapaklı mezürlere aktarılarak gözlenmek üzere bırakılmışlardır. Aseton, eter, kloroformun γ -Benzenhegzaklorür'ün çözücüsü olarak kullanılmasıyla hazırlanan karışımlarda hemen veya bir kaç hafta içinde faz ayrılması meydana geldiği gözlenmiştir. Dış fazla tam karışan çözücüsü olmasına rağmen aseton ile yürütülen çalışmalarda da hemen fazların oluştuğu dikkati çekmiştir.

Bu durumda, en kararlı emülsiyonları oluşturan ksilol ile hazırlanan formülasyonlardaki faz ayrılmaları kıstas olarak ele alınmış ve ana formüllerde emülgatör miktarı % 5, ksilol miktarı da % 10 olarak saptanmış ve kullanılmıştır. Ayrıca çalışmamızda HLB değerlerinin absorpsiyona olan etkisinin araştırılması için, HLB değerleri geniş aralıklarda tutularak inceleme yapılmıştır (Tablo: 2).

Tablo: 1 Karışımların ve Ön Formülasyonların Yapıları ve 20 Günlük Faz Ayrılması Analizleri (Etken Madde % 1 Olarak Alınmıştır) (-: Faz ayrılması var, +: Faz ayrılması yok).

Çözücünün Cinsi	KSİLEN															ASETON															KLORO-FORM		ETER					
	Çözücünün Oranı	% 5					% 15					% 20					% 3			% 5			% 10			% 15			% 20			% 6	% 20					
Emülgatör	10	14	15	15.6	16.7	13.3	12	14	15	15.6	40	10	12	14	15	10	12	14	15	10	12	14	15	10	12	14	10	12	14	10	12	14						
Tween 20 Span 20	5	-																																				
Tween 40 Span 40	5	+					-	-				-																										
Tween 60 Span 60	5	-							-																													
Tween 80 + Span 80	0.1																																					
	0.2																																					
	1																																					
	2																																					
	5																																					
	10																																					
15	-	-																																				
20	-	-	-																																			
Cremophor	5																																					
Tween 20	5																																					
	10																																					
	20																																					
Tween 40	5																																					
	10																																					
	20																																					
Tween 80	10																																					
	15																																					
	20																																					
Sodyum lauril sülfat	0.25																																					
	0.50																																					
	0.75																																					
	1																																					
	2																																					
	5																																					
10																																						
20																																						

Tablo: 2 Ana Formülasyonlarda Yer Alan Etken Madde, Emülgatörler ve Çözücü Yüzdeleri
(Ksilen ve distile su ml. olarak, diğerleri g olaraktır).

Formül No:	Kullanılan HLB Değerleri	BHC	Ksilen	Tween 20	Tween 40	Tween 60	Tween 80	Span 20	Span 40	Span 60	Span 80	Cremophor EL	Sodyum lauryl Sulfat	Setil piri-dinyuc klor	Myrj 53	Dist. su km.
F ₁	10.0	2.0	20.0				5.327				4.673					200.0
F ₂	10.0	2.0	20.0			5.196				4.804						200.0
F ₃	10.0	2.0	20.0		3.707				6.293							200.0
F ₄	10.0	2.0	20.0	1.170				8.270								200.0
F ₅	14.0	2.0	20.0				9.065				0.935					200.0
F ₆	14.0	2.0	20.0			9.117				0.883						200.0
F ₇	14.0	2.0	20.0		8.202				1.798							200.0
F ₈	14.0	2.0	20.0	6.670				3.330								200.0
F ₉	13.5	2.0	20.0									10.0				200.0
F ₁₀	16.7	2.0	20.0	10.0												200.0
F ₁₁	15.6	2.0	20.0		10.0											200.0
F ₁₂	14.9	2.0	20.0			10.0										200.0
F ₁₃	15.0	2.0	20.0				10.0									200.0
F ₁₄	10.0	2.0	10.0				5.327				4.673					200.0
F ₁₅	10.0	2.0	10.0			5.196				4.804						200.0
F ₁₆	10.0	2.0	10.0		3.707				S. 293							200.0
F ₁₇	14.0	2.0	10.0				9.065				0.935					200.0
F ₁₈	14.0	2.0	10.0			9.117				0.883						200.0
F ₁₉	14.0	2.0	10.0		8.202				1.798							200.0
F ₂₀	14.0	2.0	10.0	6.670				3.330								200.0
F ₂₁	15.0	2.0	10.0				10.0									200.0

Tablo: 2 (Devami)

F _{2.2}	14.9	2.0	10.0			10.0										200.0
F _{2.3}	15.6	2.0	10.0		10.0											200.0
F ₂₄	16.7	2.0	10.0	10.0												200.0
F ₂₅	10.0	2.0	30.0				5.327					4.673				200.0
F _{2.6}	10.0	2.0	30.0			5.196					4.804					200.0
F _{2.7}	10.0	2.0	30.0	1.730				8.270								200.0
F _{2.8}	14.0	2.0	30.0				9.065					0.935				200.0
F ₂₉	14.0	2.0	30.0			9.117					0.883					200.0
F _{3.0}	14.0	2.0	30.0		8.202				1.798							200.0
F _{3.1}	14.0	2.0	30.0	6.670				3.330								200.0
F _{3.2}	15.0	2.0	30.0				10.0									200.0
F _{3.3}	14.9	2.0	30.0			10.0										200.0
F ₃₄	15.6	2.0	30.0		10.0											200.0
F _{3.5}	16.7	2.0	30.0	10.0												200.0
F _{3.6}	10.0	2.0	40.0				5.327					4.673				200.0
F ₃₇	10.0	2.0	40.0			5.196					4.604					200.0
F ₃₈	14.0	2.0	40.0				9.065					0.935				200.0
F _{3.9}	14.0	2.0	40.0			9.117					0.883					200.0
F _{4.0}	14.0	2.0	40.0		8.202					1.798						200.0
F _{4.1}	14.0	2.0	40.0	6.670				3.330								200.0
F ₄₂	17.9	2.0	40.0												10.0	200.0
F _{4.3}	40.0	2.0	10.0									10.0				200.0
F ₄₄		2.0	20.0										10.0			200.0

2.3. Ana Formülasyonlar (Ana Emülsiyonlar): Ana formülasyonların kontrolleri için fiziksel stabilite incelemeleri (başta faz ayrılmaları) ve diğer fiziksel farmasötik kontrollerde 180 gün süreyle gözlem yapılmıştır. Faz ayrışması sonuçları Tablo: 3'de gösterilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

1. Bulgular

Bütün formüller hazırlandıktan hemen sonra organoleptik kontrollerinin yanısıra, ağırlıklı olarak partikül büyüklükleri, viskoziteleri ve faz ayrımlarının olup olmadığı incelenmiştir. Emülsiyonlar periyodik olarak 6 ay boyunca gözlenmiş ve en iyi formülasyonlar kalite kontrol sonuçlarından yararlanılarak seçilmiştir (Tablo: 3-6).

1.1. Partikül Büyüklüğü: Partikül büyüklüğü dağılımı optik mikroskopla incelenmiş ve bütün formülasyonlarda ölçülen partiküllerin çaplarının $3.22 \mu\text{m}$ - $3.7 \mu\text{m}$ arasında yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo: 4). Seçilen en uygun emülsiyon formüllerinin partikül büyüklükleri de Tablo: 7'de yer almaktadır.

1.2. Viskozite: Taze hazırlanan ana formüllerin viskozitelerinin PaS cinsinden değerleri Tablo: 6'da, seçilen en uygun örnek formüllerin viskozite değerleri ise Tablo: 8'de bulunmaktadır.

1.3. Faz Ayrımı Kontrolleri: Taze hazırlanan karışımlar ve emülsiyonlar laboratuvar şartlarında bekletilmiş ve 6 ay süre ile gözlenmiştir. 6 ay boyunca en az faz ayrımı Tween 80 ile Span 80 karışımı içeren formüllerde bulunmuş, en fazla ise sodyum lauril sülfat ve setil pirdinyum klorür içeren F_{43} ve F_{44} formüllerinde gözlenmiştir. Diğer formüllerde ise 30. günden itibaren değişik oranlarda faz ayrımları gözlenmiştir (Tablo: 5, 9).

2. Sonuç Değerlendirilmesi

Çeşitli çözücülerde çözülerek, değişik emülgatörlerle tek tek veya ikili karışımları halinde etken maddenin su içinde karışımları hazırlanmıştır. Ön araştırmalardan sonra, çözücü olarak % 10 ksilol ve emülgatör olarak non-iyonik yüzey aktif maddelerden Tween ve Span karışımlarının % 5 oranında kullanılmasıyla hakiki ve en stabil emülsiyonların olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Ana Emülsiyon Formülasyonlarında Partikül Büyüklüğü Dağılımı

Formül No	Partikül Büyüklüğü (μm)		Formül No	Partikül Büyüklüğü (μm)	
	\bar{X}	Standart hata		\bar{X}	Standart hata
F ₁	3.24	0.12	F ₂₂	3.54	0.12
F ₂	3.70	0.12	F ₂₃	3.68	0.11
F ₃	3.70	0.12	F ₂₄	3.44	0.13
F ₄	3.26	0.12	F ₂₅	3.26	0.11
F ₅	3.40	0.11	F ₂₆	3.32	0.13
F ₆	3.30	0.10	F ₂₇	3.54	0.12
F ₇	3.62	0.10	F ₂₈	3.20	0.12
F ₈	3.22	0.12	F ₂₉	3.34	0.11
F ₉	3.36	0.12	F ₃₀	3.36	0.12
F ₁₀	3.36	0.12	F ₃₁	3.58	0.13
F ₁₁	3.72	0.12	F ₃₂	3.60	0.12
F ₁₂	3.50	0.12	F ₃₃	3.70	0.12
F ₁₃	3.48	0.12	F ₃₄	3.30	0.13
F ₁₄	3.58	0.13	F ₃₅	3.42	0.12
F ₁₅	3.72	0.11	F ₃₆	3.46	0.12
F ₁₆	3.36	0.11	F ₃₇	3.54	0.11
F ₁₇	3.30	0.11	F ₃₈	3.40	0.11
F ₁₈	3.54	0.12	F ₃₉	3.38	0.12
F ₁₉	3.56	0.11	F ₄₀	3.60	0.11
F	3.40	0.11	F ₄₁	3.52	0.12
F ₂₁	3.48	0.12	F ₄₂	3.60	0.12

Çalışmamızda kullanılan diğer çözücülerden aseton, kloroform, eter ile hazırlanan karışımlarda genellikle emülsiyon değil karışım oluştuğu veya iri globüllerin oluşmasıyla hemen faz ayrımının meydana geldiği ve fiziksel stabilitelerinin çok zayıf olduğu gözlenmiştir.

Tablo 5. Ana Formülasyonlarda 180 Güne Kadar Sürede Gözlenen Sedimentasyon Oranları (Hu/Ho).

Gün	0	20	30	60	90	120	150	180
Formül No	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu/Ho	Hu /Ho
F ₁	1.0	1.0	0.9525	0.7352	0.9151	0.8635	0.7491	0.6822
F ₂	1.0	1.0	0.9675	0.9326	0.9071	0.8762	0.8531	0.8412
F ₃	1.0	1.0	0.9915	0.9799	0.9657	0.9517	0.9399	0.9285
F ₄	1.0	1.0	0.9700	0.9414	0.9414	0.9213	0.9083	0.8974
F ₅	1.0	1.0	1.0	0.9763	0.9763	0.9692	0.9641	0.9584
F ₆	1.0	1.0	0.9870	0.9421	0.8983	0.8692	0.8472	0.8223
F ₇	1.0	1.0	0.9723	0.9584	0.9472	0.9222	0.9056	0.8834
F ₈	1.0	1.0	0.8900	0.9621	0.9621	0.9344	0.9236	0.9116
F ₉	1.0	1.0	0.9886	0.9657	0.9514	0.9399	0.9260	0.9172
F ₁₀	1.0	1.0	0.9914	0.9799	0.9686	0.9571	0.9427	0.9399
F ₁₁	1.0	1.0	0.9857	0.9743	0.9628	0.9515	0.9399	0.9286
F ₁₂	1.0	1.0	0.9886	0.9743	0.9628	0.9515	0.9371	0.9231
F ₁₃	1.0	1.0	0.9871	0.9581	0.9291	0.9096	0.8871	0.8742
F ₁₄	1.0	1.0	0.9685	0.9361	0.9074	0.9074	0.8639	0.8426
F ₁₅	1.0	1.0	0.9771	0.9623	0.9400	0.9200	0.8999	0.8886
F ₁₆	1.0	1.0	0.9838	0.9657	0.9369	0.9080	0.8847	0.8649
F ₁₇	1.0	1.0	0.9919	0.9784	0.9595	0.9441	0.9486	0.9351
F ₁₈	1.0	1.0	0.9819	0.9567	0.9351	0.9216	0.9108	0.8973
F ₁₉	1.0	1.0	0.9868	0.9645	0.9513	0.9368	0.9210	0.9053
F ₂₀	1.0	1.0	0.9869	0.9763	0.9637	0.9526	0.9447	0.9447
F ₂₁	1.0	1.0	0.9616	0.9806	0.7667	0.9583	0.9523	0.9472
F ₂₂	1.0	1.0	0.9912	0.9218	0.9676	0.9529	0.9324	0.9176
F ₂₃	1.0	1.0	0.9914	0.9799	0.9686	0.9572	0.9457	0.9343

(Tablo 5 in devamı)

F ₂₄	1.0	1.0	0.9857	0.9743	0.9627	0.9485	0.9427	0.9399
F ₂₅	1.0	1.0	0.9912	0.9527	0.9097	0.8806	0.8611	0.8388
F ₂₆	1.0	1.0	0.9816	0.9508	0.9158	0.8771	0.8386	0.7929
F ₂₇	1.0	0.9729	0.9486	0.9271	0.9108	0.8973	0.8973	0.8973
F ₂₈	1.0	1.0	0.9912	0.9626	0.9549	0.9323	0.7147	0.8999
F ₂₉	1.0	0.9557	0.9115	0.8977	0.8823	0.8628	0.8628	0.8486
F ₃₀	1.0	0.9741	0.9486	0.8685	0.8186	0.7432	0.7057	0.6799
F ₃₁	1.0	1.0	0.9852	0.9736	0.9476	0.9383	0.9235	0.8999
F ₃₂	1.0	1.0	0.9871	0.9709	0.9645	0.9483	0.9325	0.9194
F ₃₃	1.0	1.0	0.9857	0.9743	0.9628	0.9515	0.9457	0.9286
F ₃₄	1.0	1.0	0.9914	0.9857	0.9799	0.9743	0.9628	0.9572
F ₃₅	1.0	1.0	0.9882	0.9735	0.9588	0.9353	0.9117	0.8882
F ₃₆	1.0	0.9942	0.9809	0.9505	0.9343	0.9228	0.9115	0.8914
F ₃₇	1.0	0.9831	0.9778	0.9512	0.9123	0.8834	0.8752	0.8629
F ₃₈	1.0	0.9882	0.9870	0.9639	0.9521	0.9361	0.9252	0.9195
F ₃₉	1.0	0.9976	0.9818	0.9474	0.9182	0.8999	0.8849	0.8545
F ₄₀	1.0	0.9886	0.9772	0.9428	0.9143	0.8914	0.8663	0.8343
F ₄₁	1.0	1.0	0.9919	0.9811	0.9703	0.9554	0.9486	0.9559
F ₄₂	1.0	0.8587	0.7429	0.2881	0.2374	0.2091	0.1949	0.1949
F ₄₃	1.0	0.1652	0.1514	0.1512	0.1416	0.1372	0.1372	0.1270
F ₄₄	1.0	0.1373	0.1373	0.1263	0.1263	0.1189	0.1170	0.1082

Çalışmamızda kullanılan non-iyonik emülgatörler, % 5 oranında olmak üzere, Tween 20, 40, 60, 80, Span 20, 40, 60, 80 karışımları halinde ve % 10 ksilol çözücüsü ile hazırlanmışlardır ve bir yandan homojen emülsiyonların oluşması, diğer yandan 6 aylık bekletilme sonucunda faz ayrılmasının yavaş olması ve fiziksel stabilitelelerinde fazla değişiklik görülmemesi nedeniyle tercihen kullanılmışlardır.

Hem su fazında hem yağ fazında çözünen iki tip emülgatör, kompleks teşkil ederek, daha dayanıklı emülsiyon oluşturduğundan ve HLB

Tablo 6. Ana Formülasyonların Viskozlukları
(Değerler PaS cinsinden verilmiştir).

Formül No	Hız Ayar Numarası		Formül No	Hız Ayar Numarası	
	4	1		4	1
F ₁	6.0 x 10 ⁻³	4.5 x 10 ⁻³	F	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₂	1.0 x 10 ⁻²	5.0 x 10 ⁻³	F ₂₃	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³
F ₃	1.0 x 10 ⁻²	5.0 x 10 ⁻²	F ₂₄	6.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₄	7.0 x 10 ⁻³	7.0 x 10 ⁻³	F ₂₅	4.0 x 10 ⁻³	4.0 x 10 ⁻³
F ₅	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³	F ₂₆	5.0 x 10 ⁻³	4.0 x 10 ⁻³
F ₆	5.0 x 10 ⁻³	2.3 x 10 ⁻³	F ₂₇	1.6 x 10 ⁻²	2.3 x 10 ⁻³
F ₇	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³	F ₂₈	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₈	5.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³	F ₂₉	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³
F ₉	5.0 x 10 ⁻³	5.3 x 10 ⁻³	F ₃₀	4.0 x 10 ⁻³	3.5 x 10 ⁻³
F ₁₀	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³	F ₃₁	6.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₁₁	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³	F ₃₂	6.0 x 10 ⁻³	3.5 x 10 ⁻³
F ₁₂	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³	F ₃₃	6.0 x 10 ⁻³	2.5 x 10 ⁻³
F ₁₃	4.3 x 10 ⁻³	4.0 x 10 ⁻³	F ₃₄	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³
F ₁₄	4.0 x 10 ⁻³	4.0 x 10 ⁻³	F ₃₅	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₁₅	8.0 x 10 ⁻³	2.5 x 10 ⁻³	F ₃₆	5.0 x 10 ⁻³	5.3 x 10 ⁻³
F ₁₆	6.0 x 10 ⁻³	1.0 x 10 ⁻³	F ₃₇	8.0 x 10 ⁻³	4.0 x 10 ⁻³
F ₁₇	5.0 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻³	F ₃₈	5.0 x 10 ⁻³	3.7 x 10 ⁻³
F ₁₈	4.0 x 10 ⁻³	2.7 x 10 ⁻³	F ₃₉	5.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₁₉	4.0 x 10 ⁻³	2.0 x 10 ⁻³	F ₄₀	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³
F ₂₀	4.0 x 10 ⁻³	2.5 x 10 ⁻³	F ₄₁	4.0 x 10 ⁻³	2.5 x 10 ⁻³
F ₂₁	4.0 x 10 ⁻³	3.0 x 10 ⁻³	F ₄₂	4.0 x 10 ⁻³	5.0 x 10 ⁻³

değerinin kolayca ayarlanmasını sağladığından, çalışmalarımızda değişik emülgatörlerle kompleks film oluşturularak dayanıklı emülsiyonlar elde edilmesine çalışılmıştır.

Tablo 7. En Uygun Bulunarak Seçilen Formüllerin Ortalama Partikül Büyüklükleri.

Formül No	Partikül Büyüklüğü Ortalaması (μm)	Standart Hata
F ₁	3.24	0.11
F ₂	3.70	0.11
F ₄	3.26	0.11
F ₅	3.40	0.10
F ₆	3.30	0.10
F ₈	3.22	0.11

Tablo 8. En Uygun Bulunarak Seçilen Formüllerin Viskozite Değerleri (Sonaçlar PaS cinsindedir).

Formül No	Hız Ayar Numarası	
	4	1
F ₁	6.0×10^{-3}	4.5×10^{-3}
F ₂	1.0×10^{-2}	5.0×10^{-3}
F ₄	7.0×10^{-3}	7.0×10^{-3}
F ₅	4.0×10^{-3}	2.0×10^{-3}
F ₆	5.0×10^{-3}	2.0×10^{-3}
F ₈	5.0×10^{-3}	2.0×10^{-3}

Emülsiyon damlacıklarının oluşumuna emülgatörlerin kompleks oluşturmaları yanında, sıvılarla emülgatörler arasındaki etkileşmelerin de rol oynadığı anlaşılmaktadır. Oluşan emülsiyonların viskoziteleri genel olarak birbirlerinden büyük farklılıklar göstermemekte, bu da zaten formül yapılarında özel olarak viskozluk verici ajanların yer almasına bağlı bir özellik olarak görülmektedir. İzlenen sınırlı oranlardaki viskozluk değişimlerinin ise formülasyonlarda yer alan emülgatörlerin fiziksel yapılarından ve kullanma oranlarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Tablo 9. En Uygun Bulunarak Seçilen ve Uygun Özellikler Göstermeyen Formüllerin 180 Gün Süreli Sedimentasyon Analizleri Sonuçları (Hu/Ho).

Gün	0	20	30	60	90	120	150	180
Formül No	Hu/Ho	Hu /Ho	Hu /Ho	Hu/Ho	Hu /Ho	Hu /Ho	Hu/Ho	Hu/Ho
F ₁	1.0	1.0	0.9525	0.9352	0.9151	0.8635	0.7491	0.6822
F ₂	1.0	1.0	0.9675	0.9362	0.9071	0.8762	0.8531	0.8412
F ₄	1.0	1.0	0.9700	0.9414	0.9414	0.9213	0.9083	0.8974
F ₅	1.0	1.0	1.0	0.9763	0.9763	0.9692	0.9641	0.9584
F ₆	1.0	1.0	0.9870	0.9420	0.8982	0.8692	0.8472	0.8223
F ₈	1.0	1.0	0.9872	0.9600	0.9600	0.9344	0.9236	0.9116
F ₄₃	1.0	0.1652	0.1514	0.1512	0.1416	0.1372	0.1372	0.1270
F ₄₄	1.0	0.1373	0.1373	0.1263	0.1263	0.1189	0.1170	0.1082

Emülsiyon dayanıklılığı büyük ölçüde damlacıkların küçültülmesine de bağlı olduğundan, formülasyonlardaki damlacıkların küçültülmesi için, emülsiyonların basınç altında küçük bir delikten geçiren sistem yapısındaki homojenizatöre konulup, 2 kez bu homojenizasyon işleminin tekrarlanması en iyi sonucu vermektedir.

Dispersiyon yöntemi ile yaptığımız bu imalatta karışım önce havanda hazırlanmış, sonra homojenizatöre konularak küçük damlacıklar oluşturulmuştur (Tablo 4,7). Formülasyonlarda gözlenen sedimentasyon oranları (Hu/Ho) incelendiğinde, uzun süre l'e yakın değerleri koruyan emülsiyon sistemlerinde damlacıkların küçültülmesi ile uygun yapıda emülsiyonların oluştuğu, emülgatör filmlerinin etkisiyle de yüzeyleri kaplanarak damlacıkların birleşmelerinin engellendiği ve böylece fiziksel stabilitenin uzadığı anlaşılmaktadır. Sedimentasyon analizleri sonucunda bu özellikleri sağlayan formüller en uygun yapıda bulunarak araştırmamızın devamında kullanılmışlardır.

LİTERATÜR

1. Garret, E.R., *Stability of oil-water emulsions*, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1557-1569 (1965).
2. Becher, P., *Emulsions, Theory and Practice*, 2. Baskı, New York, Reinhold Publ. Co. (1965).

3. Lacharan, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2. Baski, Philadelphia, Lea and Febiger (1976).
4. White, R.F., *Pharmaceutical Emulsions and Emulsifying Agents*, 4. Baski, London (1964).
5. Rowe, E.L., Effect of emulsifier concentration and type on the particle size distribution of emulsions, *J. Pharm. Sci.*, 54, 260-264 (1965).
6. Sautter, A., Doelker, E., Buri, P., Mordie, D., Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsion liquides de type huile dans eau, 3^e Partie: Influence de quelques parametres de formulation, *J. Pharm. Belg.*, 32, 379-387 (1977).
7. Waggoner, W.O., Fincher, J.H., Influence of HLB values of surfactants on ephedrine release from emulsified liquid systems, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1830-1835 (1971).
8. Lin, G.M., Sadık, F., Gilmore, F., Fincher, J.H., Influence of hydrophiliclipophilic balance values of surfactants of ephedrine absorption and release from emulsified systems after oral administration to dogs, *J. Pharm. Sci.*, 63, 666-670 (1974).
9. Minkov, E., Ovharov, R., Mihailova, D., Bogdonova, S., Kassarova, M., Kaburova, K., Some biopharmaceutical studies of emulsions of the O/W type, *Pharm. Ind.*, 36, 446-449 (1974).
10. Davies, J.T., Emulsions, *Recent Progress in Surface Sci.*, 2, 129-167 (1964).
11. Asche, H., Die Haltbarkeit oraler Emulsionen, *Acta Pharm. Tech.*, 24, 131-142 (1978).