

Noniyonik Emülgatörlerin, Emülsiyon Sıvağlarındaki Su ve Yağ Sayıları ile Termik Değişimler Üzerindeki Etkileri ve Bu Yönde HLB Sayılarının Önemi

The Influence of Nonionic Emulsifiers on the Water Number, Oil Number and Thermic Changes of the Emulsion - type Ointment Bases and the Importance of their HLB Numbers

H. v. CZETSCH - LINDENWALD (*) - Enver IZGÜ (**) - Esin GÖKNART (***)

Sıvı ve yarı katı emülsiyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda daha çok y/s tipi emülsiyonlar konu olarak alınmıştır. S/y tipi yarı katı emülsiyon sıvağlarının ehemmiyeti ve kullanılış sahası da gün geçtikçe artmaktadır.

S/y emülsiyon sıvağlarında değişik emülgatörler kullanılmıştır. Biz bu çalışmada, HLB sayıları 4 - 8 arasında değişen noniyonik emülgatörleri kullandık.

İyi bir s/y emülsiyon sıvağında :

- a — Su sayısı yüksel olmalı,
- b — Farmasotik teknoloji bakımından saklanma sırasında kıvamını kaybetmemeli (1, 2).
- c — Dermatoloji bakımından vücut sıcaklığında deriye kolayca yayılıp nüfus ederek tedavi ve/veya yumuşatıcı etkisini göstermelidir.

Cilt hastalıklarında kullanılan ilâçların bir kısmı suda erimektedir. Bunların deriye gerekli miktar ve konsantrasyonda nüfuzunu temin için kullanılacak sıvağın su veya solüsyon tutma kabiliyetini bilmek gerekir.

Redaksiyona verildiği tarih : 25 Nisan 1973

(*) A. 6020 Schöpfstrasse. Innsbruck Austria.

(**) Galenik Farması Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmakotekni Profesörü Ankara.

(***) S.S.K. Mecidiyeköy Dispanseri, 1 nci Levent - İstanbul.

Su sayısı bir yağın veya belli miktar ve tipteki bir emülgatör yardımıyla bir merhem sıvağının bünyesine alabildiği maksimum su miktarıdır. Su sayısı kavramı emülgatörlerin hidrofilik özellikler gösterdiği anlaşıldığından beri gelişmeye başlamıştır. Su Sayısı tayini metodu ilk defa CASPARİS ve MEYER (3) tarafından kullanılmıştır. Sonraları araştırmacılar bu metodun modifiye edilmesiyle az çok değişik metodlar vermişlerdir (3, 4, 5, 6). Bu metodlar da Vazelin ve lanolinin su sayısı doğrudan doğruya bulunduğu gibi tabii, yarı sentetik ve sentetik bazı emülgatörlerin vazelin ile bir kısmının da domuz yağı ve hidrojene fıstık yağı ile yaptığı karışımların su sayısı tayin edilmiştir (3, 7, 8, 9, 10, 11).

Bir s/y emülsiyon sıvağında kullanılan emülgatör o sıvağın su tutma kabiliyetine etkidiği gibi deri üzerindeki yayılma kabiliyetine de tesir edebilir. Yağ sayısı vazelinin yayılma kabiliyeti testi olarak teklif edilmiş (12) sonra bunun modifiyesi ile birkaç metod daha geliştirilmiştir (13, 14, 15).

s/y tipi emülsiyon sıvağlarında yağ sayısı ile su sayısı birbirleri üzerine etkiyebileceklerini düşünerek bazı çalışmalar yaptık.

s/y tipi sıvağlarda noniyonik emülgatörlerin son zamanlarda ehemmiyet kazandığını (16, 17) ve bunlardan ancak birkaçının su sayılarının tesbit edilmiş olduğunu (10, 11) göz önünde bulundurarak noniyonik emülgatörlerden birkaçının daha su sayısını tesbit etmeye çalıştık.

Vazelinin kalitesini tesbit etmek ve ayrıca istenilen difüzyon ve yayılma özelliğine sahip s/y emülsiyon sıvağlarını seçmek üzere pratik bir yağ sayısı metodu geliştirmeyi amaç edindik.

Bir s/y tipi emülsiyon sıvağının yayılması, bünyesinde tuttuğu su ile yakından ilgili olduğundan ve bu suya bağlı olarak yağ sayısı da değişeceğinden bu emülsiyon sıvağındaki emülgatörün hangi etkenler (yardımcı maddeler, emülgatörün HLB sayısı, vizkozluğu, termik değişimler v.b.) altında su tuttuğunu ve yayılmayı sağladığını tesbit etmeye çalıştık.

DENEL KISIM

MATERYAL

- 1 — Jelâtin Kapsüller : Şeffaf No. 000 Parke - Davies Jelâtin kapsüllerinin üst yarıları,
- 2 — Filtre Kâğıtları : Schleicher Schüll No. 589, Schwarzband 9 cm.
- 3 — Termostatlı Etüv : Heraus Tip T,
- 4 — Mikser : «Mechanik Prüfgerate Medingen» in basit pervaneli karıştırıcısı,
- 5 — Yağ Fazına Giren Kıvam Değiştiriciler : Stearik asit (Merck), susuz lanolin, setil alkol (Merck), lanolin alkolü (Lest-Brook lan. Co.), beyaz balmumu, balık nefsi, katı parafin (Riedel), sıvı parafin.
- 6 — Emülgatörler : Sorbitan mono laurat, palmitat, oleat (Span 20, Span 40, Span 80) (Atlas Chem. İnd. İnc.)

METOD

Su Sayısı Tayini :

Su sayısı tayini literatürde kayıtlı metodlardan faydalanılarak yapılmıştır (4, 5, 6, 9). Değişik yüzde konsantrasyonlardaki emülgatör ve vazelin karışımlarından meydana gelen 10 g. lık numuneler beherlerde tartılır. Mikser en düşük devirde çalıştırılarak numune homojen şekilde karıştırılır. Karışıma, büretten başlangıçta her seferinde 0,2 ml. su ilâve edilir. Emülsiyon tam teşekkül ettikten sonra su 0,5 - 1 ml. lik, ilk kaymadan sonra da 0,2 - 0,3, ml. lik miktarlar halinde ilâve edilir. KUGEL (13) metodunda olduğu gibi katılaşılan kitlenin top şeklinde kaymaya başlaması üzerine, su ilâvesine son verilir. Yarım saat oda sıcaklığında bekletilen karışımda fazla su damlaları görüldüğü taktirde bu su bir mezüre boşaltılır veya ağırlığı tesbit edilmiş bir filtre kâğıdına emdirilir. Bu miktar harcanan toplam su miktarından çıkarılır ve ilk su sayısı hesaplanır. Bu sıvağ kitlesi 24 saat ağzı kapalı bir kapta bekletilir. Sonra sıvağ tekrar mikserde karıştırılır, eğer yapışma oluyorsa, kayma meydana gelene kadar birkaç damla su ilâve edilir ve bu miktar ilk

sumiktarı ile toplanır. Bu su miktarı 10 g. karışımın su sayısıdır. Buradan bir kısım veya yüz kısım sıvağın tuttuğu su miktarına geçilir.

Su Sayısı Tayin Edilmiş Karışımların Stabilite Kontrollerinin

Yapılışı :

a — Gözle tetkik, tayinden bir hafta, iki ay ve dört ay sonra olmak üzere yapılmıştır.

b — Yağ sayısı tayinindeki gibi metilen mavisi ile renklendirilmiş filtre kâğıtlarında, yağ sayısının yapıldığı şekilde kapsüllere konan numunelerle yapılmıştır. Emülsiyon stabilitesinin bozulduğu an açığa çıkan su filtre kâğıdında koyu mavi bir leke meydana getirir.

Yağ Sayısı Tayini :

Materyal kısmında belirtilen filtre kâğıdının bir yüzeyine Sudan III den 0,02 g. tartılıp başka bir filtre kâğıdı ile sürülür. (bu şekilde bir kâğıt 0,01 - 0,005 g. boya ihtiva eder). 15 gün bekledikten sonra pembe renk alan filtre kâğıtları kullanılmaya hazırdır. Katı madde ihtiva etmeyen bu sulu ve susuz karışımlar doğrudan doğruya mikserde hazırlanır. Katı madde ihtiva edenler sıcakta emülsiyon hazırlama tekniğine göre hazırlanır, 20° C ye kadar mikserde devamlı karıştırılarak soğutulur. Karışım yarım saat bekletilir ve tekrar karıştırılır. Su ihtiva etmeyen karışımlar ise aynı şekilde 70°C de eritilip 20°C ye kadar karıştırılarak soğutulur. Yağ sayısı tayin edilecek sıvağ ne şekilde hazırlanmış olursa olsun, tayinden önce iki gün ağzı kapalı bir kapta bekletilir.

Sıvağlar jelâtin kapsüllerin kapak kısımlarına küçük bir çelik spatül ile hava boşluğu bırakmadan silme doldurulur. Sıvağ yüzeyleri etrafa temas etmeden bu kapsüller en az yarım saat bekletilir. Kapsüllerin içindeki sıvağ renklendirilmiş filtre kâğıtlarına yapışacak şekilde tam orta noktasına konur. Kâğıtlar cam plâkalar üzerinde yağ sayısının yapılacağı temperatürde bekletilir (4°C, 20°C 1°C, 32°C). Otuz dakika sonra lekenin yayıldığı alanın ilk işaretlenmesi yapılır. Aynı işlem 1, 2, 24 ve 48 saat sonra tekrarlanır. Yayılma alanları özel şablonla ölçülür ve ortalama yarı çap cm. olarak yağ sayısını verir.

Erime Noktası Tayini :

Erime noktası tayinleri sıvağdan ve yağ sayıları tayininden sonra kapsülde arta kalan sıvağlardan yapılmıştır. Karışımlar üzerinde yapılan tayinlerin hata farkı 3 - 5°C arasında değişmektedir. Erime noktası tayinleri DAB 7 ve BP 68 deki erime noktası tayin metodlarına göre yapılmıştır. Bu metotta kapiller olarak iki tarafı açık 1,1 - 0,9 mm. iç çaplı, 7 - 8 cm. uzunluğundaki cam tüpler kullanılır. Hazırlanan sıvağ 24 saat kapalı bir kaptaki bekletildikten sonra kapillerler 1 cm. kadar doldurulur ve 10°C de 24 saat bekletilir. Termometreye bağlanan kapiller 10°C deki distille suya batırılır. Temperatur düşüşü sabit olunca ısıtma işlemine başlanılır. Sıvağın kapillerler içinde harekete geçtiği an erime noktası olarak kabul edilir.

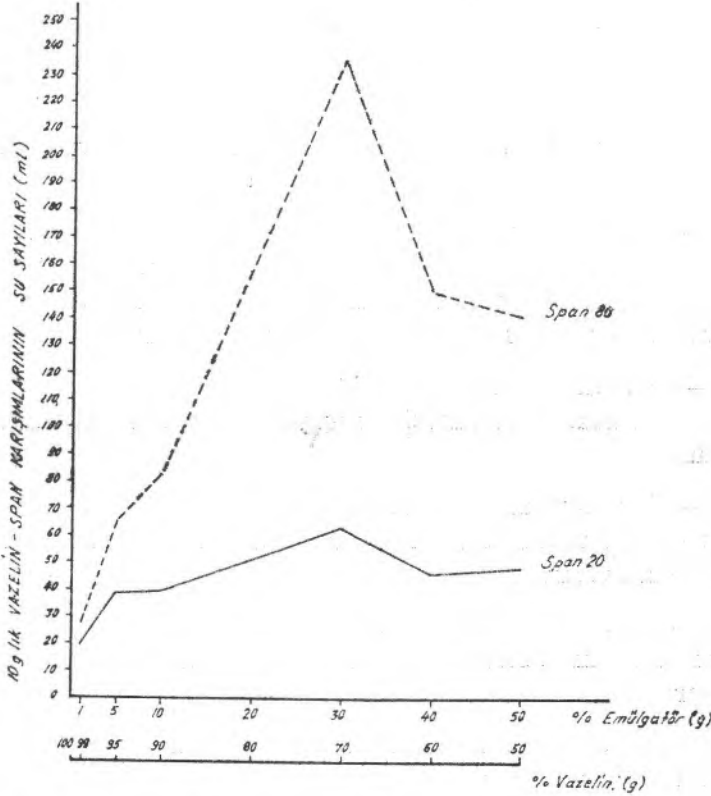
BULGULAR

s/y tipi noniyonik emülgatörlerle yapılan (yarı katı) emülsiyon sıvağları üzerindeki çalışmalarımız birkaç kısımdan meydana gelmiştir.

1 — Vazelinin, %1, 5, 10, 20, 30, 40 ve 50 konsantrasyonlarındaki Span 20 ve Span 80 ile yaptığı karışımların su sayıları tayin edilmiştir.

a — Span 20 ve 80 in vazelin ile yaptığı karışımların su sayıları emülgatör konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak değişmektedir. Su sayısının artması her ikisinde de % 30 (maksimum) konsantrasyonuna kadar devam etmekte ve daha yüksek konsantrasyonlarda ise su sayısı düşmeye başlamaktadır. Span 80 in maksimum su sayısı % 2360, Span 20 ninki ise % 635 dir. Hangi yüzde oranında kullanılırsa kullanılsın vazelinin Span 80 ile yaptığı karışımlar Span 20 li karışımlara nazaran daha yüksek su sayısı vermektedirler. (Grafik : 1)

Span 40 katı bir emülgatör olduğu için, bu metod ile su sayısı tayin edilememiştir. Bu emülgatör için tatbik edilebilecek su sayısı metodu ile çalışmalarımızda kullandığımız metod arasında bir bağlantı kurulması hatalara sebep olabilir. Ayrıca Span 20 ve 80 ile



Grafik : 1 — Su sayılarının span 20 ve 80'in konsantrasyonlarına bağlı olarak değişimi

yapılan çalışmalar da bize su sayısı ile HLB sayısı arasındaki münasebeti yeterli derecede belirtmektedir.

b — Düşük konsantrasyonlarda emülgatör (%1,5 ve 10 Span 20, % 1 ve 5 Span 80) ilâvesi ile hazırlanan s/y emülsiyon tipi sıvağlarında, su sayısı miktarı kadar su kullanılarak stabil emülsiyon sıvağı yapılabilir.

II — Yağ sayısı tayinleri için kullanılan Schleicher Schüll No. 589 filtre kâğıtları içinde en fazla yayılmaya siyah band tipi temin etmektedir. Diğer metodlarda kullanılan Whatmann No. 1 ile bu

filtre kâğıdının yağ sayısı üzerindeki etkisi BOG-KNEPPER metodu ile incelenmiş ve bu iki filtre kâğıdının yakın değerlerde yayılma temin ettiği görülmüştür (1, 9).

a — Sudan III ile metod kısmında belirtilen şekilde renklendirilmiş filtre kâğıtları, diğer şekillerde (*) renklendirilmiş filtre kâğıtlarına nazaran (vazelinin) yağ sayısını daha kolay tesbit edilebilecek yeterlik göstermektedir.

b — Taşıyıcı olarak jelâtin kapsül kullanılması, aynı alan ve hacimdeki sıvağın filtre kâğıdına tatbikini sağlamaktadır. Bu kapsülleri önceden doldurmak mümkün olduğundan aynı anda, birçok paralel yağ sayısı tayinleri yapılabilmektedir.

c — Sıvağın hazırlanışında 48 saat sonra kapsüllere doldurularak 30 - 60 dakika bekletilmesi, en uygun yağ sayısı sonuçlarını vermektedir.

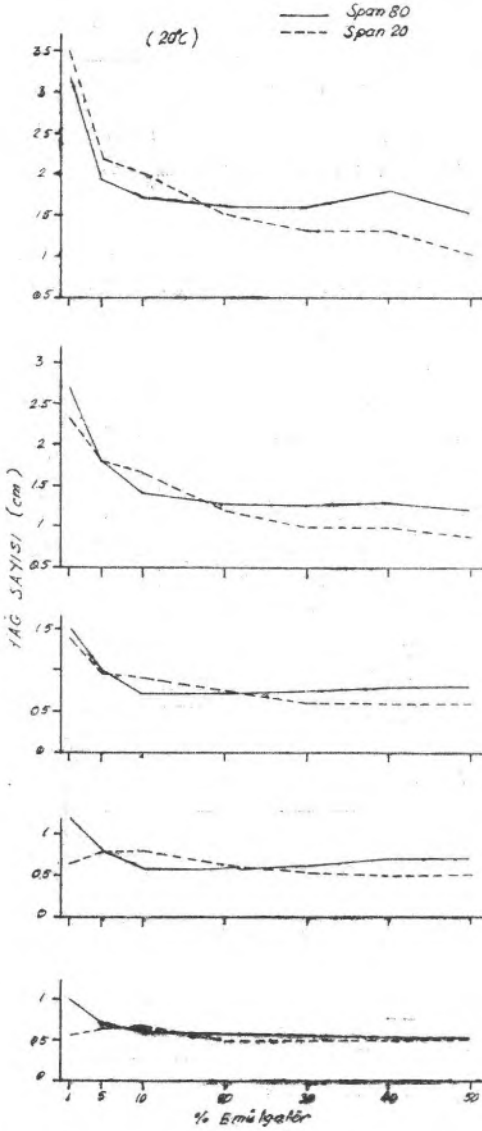
d — Yağ sayısını hesaplamak için kullandığımız saydam ve diametresi taksimatlı dairesel şablon daha kolay ölçme yapma imkânını vermektedir.

III — Çalışmalarımızda kullandığımız yağ sayısı metodunun geliştirilmesi için vazelin ile yapılan ön çalışmalardan şu sonuçlar alınmıştır :

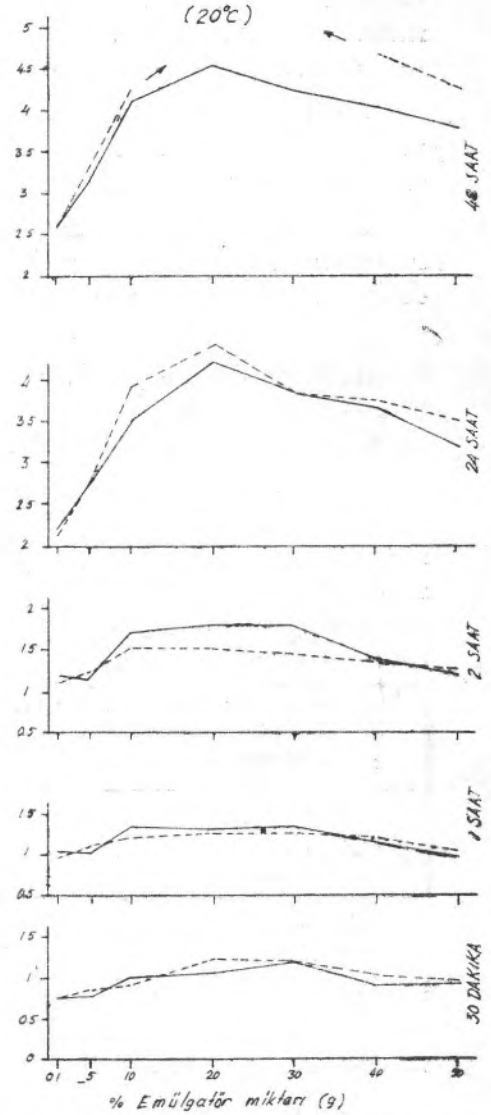
Pratikte kullanıldığı şekillerde fiziksel işlemlere tabî tutularak strüktürü bozulmuş olan vazelinin strüktür rejenerasyonu için bir gün bekletme yeterli olmamaktadır. Isı ile strüktür değişimine uğrayan vazelinin rejenerasyonu ani olduğu taktirde (ısıtılıp kendi kendine soğumaya bırakılan) vazelinin yağ sayısı azalmakta, erime noktası ise yükselmektedir. Halbuki fiziksel işlemlere tabî tutulan vazelinin strüktür rejenerasyonu geç olduğu için (19) yağ sayısı artarken erime noktası azalmaktadır.

IV — Su sayıları tayin edilmiş bulunan Span - Vazelin karışımlarının (emülsiyon sıvağı) yağ sayıları, emülgatörlerin yüzde konsantrasyonları ve bünyelerindeki su miktarına göre genel olarak su sayısı ile ters orantılı bir değişim göstermektedirler (Grafik : 1, 2).

(*) % 0,1 sudan III ün alkol, eter ve kloroformdaki solüsyonları ile doyurulmuş filtre kâğıtları.



Grafik : 2 — Su sayısı tayin edilmiş Span - Vazelin karışımlarının yağ sayıları.



Grafik : 3 — Değişik konsantrasyonlardaki Span 20 ve Span 70 in vazelin ile yaptığı karışımların yağ sayıları.

Kullanılan emülgatör konsantrasyonu % 20 oluncaya kadar Span 80 ile yapılan emülsiyon sıvağları, Span 20 ile yapılanlara nazaran daha yüksek yağ sayısı göstermektedirler. %20 - %50 konsantrasyonlarında ise durum yukarıdaki tersi olmaktadır.

Span 20 - Vazelin karışımlarının su sayıları ile yağ sayıları yüzde emülgatör konsantrasyonuna bağlı olarak ters orantılı değişim göstermektedir.

Span 80 ile yapılan emülsiyon sıvağları aynı şekilde % 30 konsantrasyonuna kadar ters orantılı bir değişim gösterirken, bu yüzden sonra doğru orantılı bir değişim vermektedir.

V — Değişik yüzde oranlarındaki Spanlar (Span 20 ve 80) ile vazelin karışımlarının yağ sayılarıyla, aynı karışımların su sayıları birbirleri ile doğru orantılıdır (Grafik : 3). Maksimum yağ sayısı % 20 oranında emülgatör ile elde edilmiştir.

VI — Tablo I deki formüllere göre Span 20, 40 ve 80 ile yapılan susuz sıvağlar ve emülsiyon sıvağlarının, yağ sayılarının ve erime noktalarının bu sıvağların ihtiva ettikleri emülgatörlerin HLB sayılarına ve viskozluklarına bağlı olarak ayrı ayrı incelenmeleri ve birbirleri ile karşılaştırılmaları sonunda aldığımız sonuçlar Grafik 4 ve 5 de gösterilmiş ve aşağıda açıklamaları yapılmıştır.

Susuz s/y emülsiyon sıvağı (absorbsiyon sıvağı)		Su
Emülgatör	Yağ fazı	
% 5 Span 20 % 5 Span 40 % 5 Span 80	% 65 vazelin	% 30

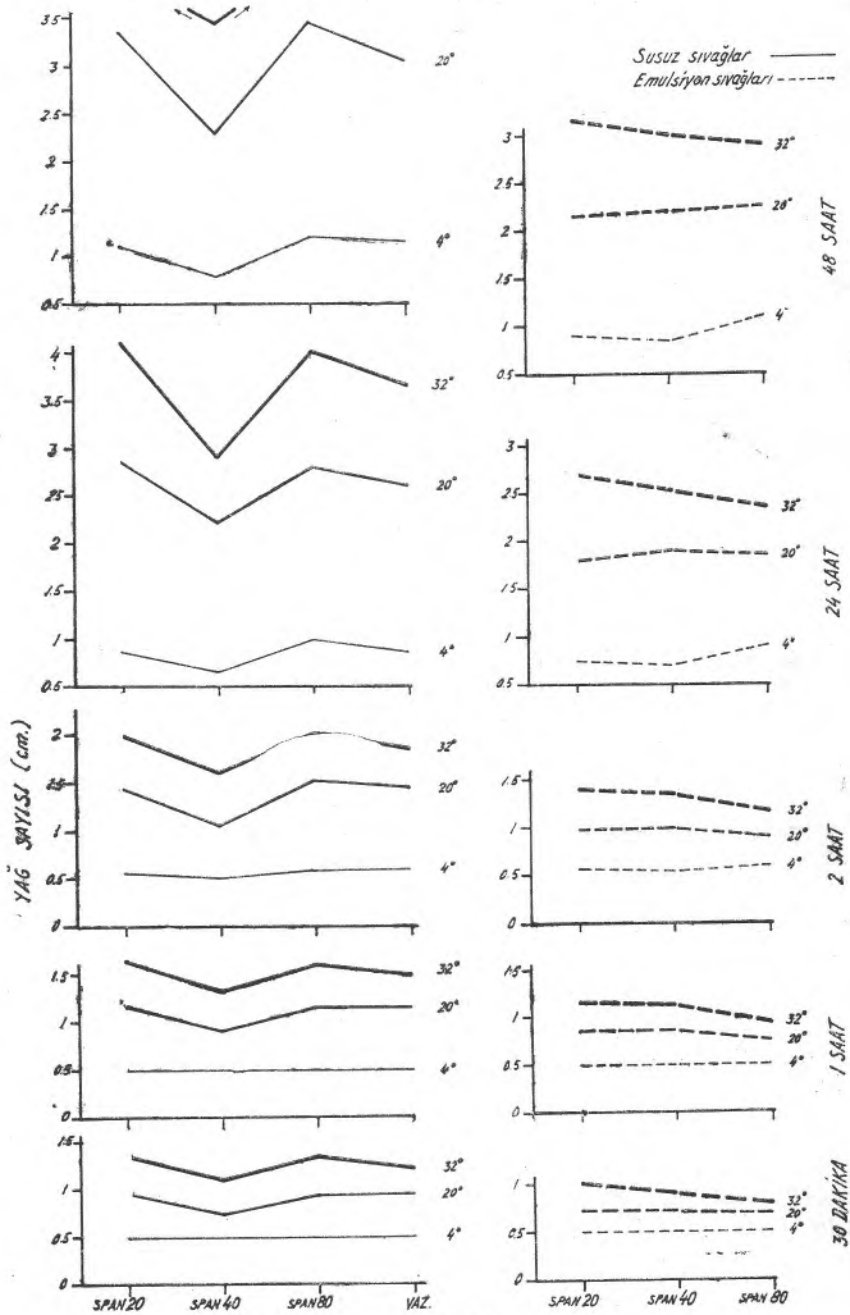
Miktarlar % g

a — Emülsiyon sıvağları emülsifiyan madde cinsine bağlı olarak, susuz sıvağlara nazaran daha düşük yağ sayısı vermektedir.

b — Emülgatör vazelin karışımında emülgatörün HLB sayısı ve viskozluğunun azalışı ile yağ sayısı yükselmektedir.

c — Emülsiyon sıvağlarında bilhassa 32°C de emülgatörün HLB sayısı düştükçe (iki saatte) tayin edilen yağ sayısı da o kadar düşmektedir.

d — 24 ve 48 saat sonraki yağ sayıları ise, emülgatörün viskoz-



VAZELİN VE BUNA % 5 ORANINDA İLÂVE EDİLEN SPAN CİNSLERİ

Grafik : 4 — Span cinsine göre Tablo I deki formüller ile hazırlanan span - vazelin karışımlarının yağ sayıları

luğuna bağlı olarak yağ sayısı ile ters orantılı değişim göstermektedir. Burada emülgatörün HLB sayısının etkisi ihmal edilebilecek derecede olmaktadır.

e — Susuz sıvağların ve emülsiyon sıvağlarının erime noktaları emülgatörün viskozluk değerine bağlıdır. Bu sıvağların yağ sayıları ile bunların yağ sayısı tayininden önceki ve sonraki erime noktaları birbirleri ile genellikle ters orantılı bulunmaktadır.

VII — Span 20, 40 ve 80 ile yapılan sıvağlara % 5, 10 ve 20 oranlarında kıvam değiştirici 8 ayrı madde ilâve edilerek Tablo II deki formüllere göre hazırlanan susuz ve emülsiyon sıvağları serisi ile yapılan çalışmalarla da yukarıda belirtilen bulgular doğrulanmıştır (Grafik 6, 7). Ayrıca her madde için yağ sayısı ve erime noktası grafikleri ve tabloları hazırlanmıştır.

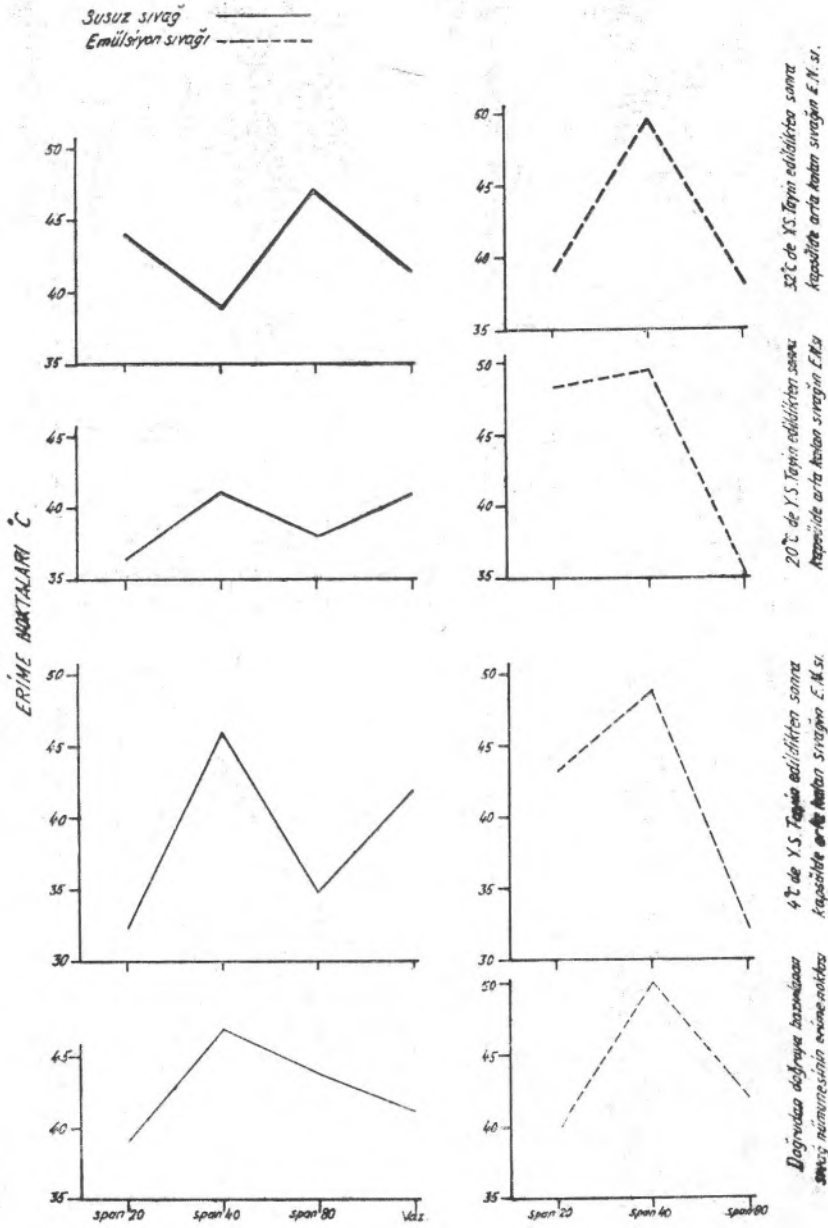
Tablo : II

Susuz s/y emülsiyon sıvağı (Absorbsiyon sıvağı)			Su
Emülgatör	Yağ fazı		
	Kıvam değiştirici madde ve yardımcı emülgatör	Vazelin	
	% 5	% 60	% 30
	% 10	% 55	
	% 20	% 45	

Miktarlar % g

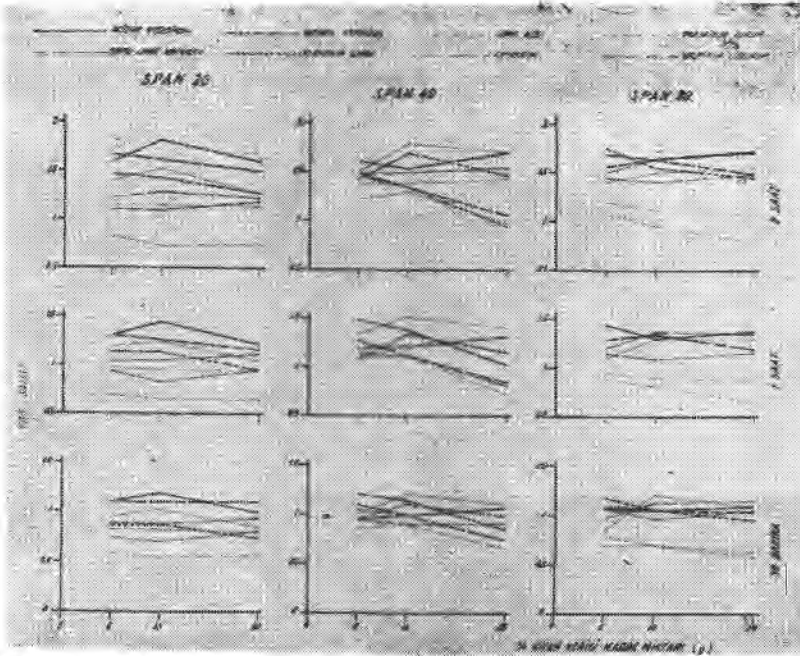
Bu bulgulara ilâveten değişik yüzde oranlarında sıvağlara konan kıvam değiştirici maddelerin (yüzde oranlarının artmasına bağlı olarak) sıvağların yağ sayılarını biraz arttırdıkları veya azalttıkları dikkati çekmiştir. Bununla beraber bu sıvağların erime noktaları ve yağ sayıları üzerindeki esas etken (miktarları bu kıvam değiştiricilere nazaran az olmasına rağmen) noniyonik emülgatörlerdir.

Balıkneps, stearik asit ve lanolin ihtiva eden susuz sıvağların erime noktaları ile yağ sayıları doğru orantılı bir değişim göstermektedir diğer sıvağlarda ise bu sayılar arasındaki ters bir orantı görülmektedir. Noniyonik emülgatörler ve kıvam değiştirici maddelerle yapılan emülsiyon sıvağlarında dermatolojik ve farmasötik teknoloji bakımından en uygun sonuçlar ekseriya balıkneps ve setil alkol kullanıldığı zaman alınmaktadır.

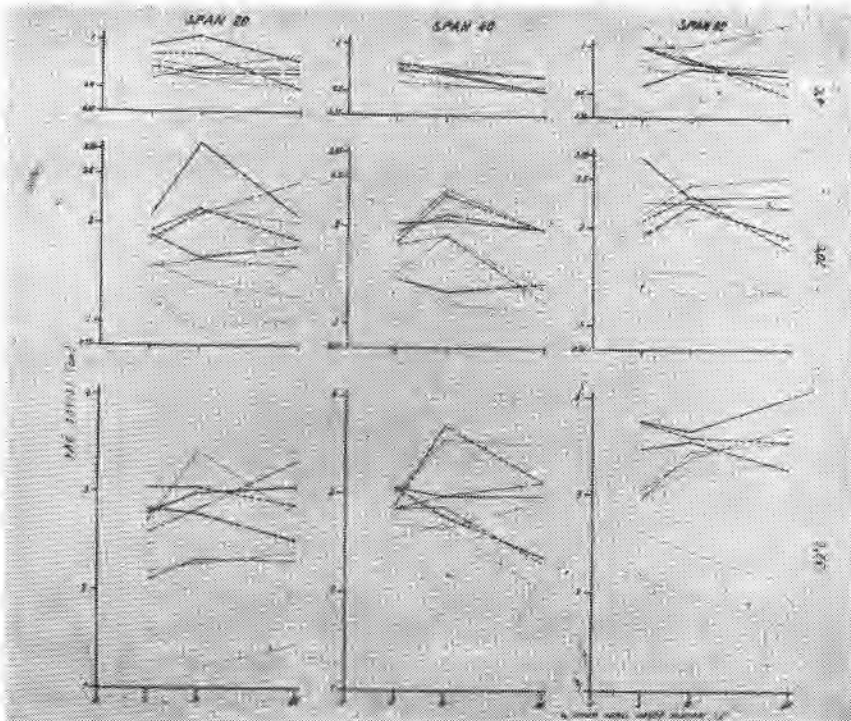


VAZELİN VE İBUNA %5 GRANINDA İLÂVE EDİLEN SPAN CİNSLERİ

Grafik : 5 — Span cinsine göre Tablo I deki formüller ile hazırlanan span - vazelin karışımlarının erime noktaları.



Grafik : 6 — 32°C de emülsiyon sıvağlarının iki saate kadar gösterdikleri yağ sayılar.



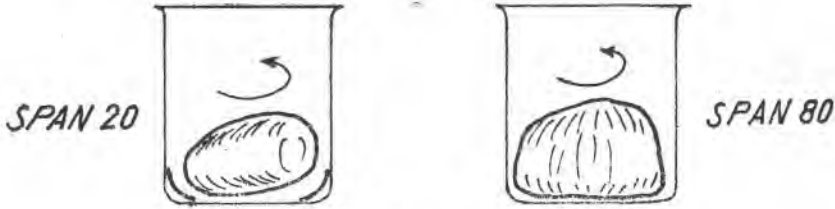
Grafik : 7 — Emülsiyon sıvağlarının 24 saat sonra gösterdikleri yağ sayıları.

TARTIŞMA

s/y tipi emülsiyonlarda kullanılan doğal emülgatörler üzerinde yapılan tetkiklerin başında su sayısı gelir, sentetik ve bir kısım diğer emülgatörlerde ise daha çok HLB sayısı dikkati çekmektedir.

1 — Su sayısı daha çok lanolin, lanolin türevleri ve yağ alkollerini gibi s/y emülsiyon yapan emülgatörlerin üzerinde tayin edilmiştir (3, 6, 8, 9). Buna mukabil noniyonik emülgatörlerin su sayıları üzerinde pek az çalışmaya rastlanılmaktadır (10, 11). Bu sebeple bu araştırmamızda, vazelinin Span 20 ve Span 80 in % 1, 5, 10, 20, 30, 40 ve 50 konsantrasyonları ile yaptığı karışımların su sayıları, litertürde belirtilen tekniklerden modifiye edilerek geliştirdiğimiz metod ile tayin edilmiştir (3, 5, 6,8).

Su sayısının sonuç noktasının tayininde, KUGEL metodunun (18) standart sonuca ulaşmayı temin edebilecek en uygun metod olduğu doğrulanmıştır. Şekil I de görüldüğü gibi diğer emülgatörler için de değişik fizik görünüşte sonuçlar mevzubahis olabilir kanâatine varılmıştır.



(Ş e k i l i)

a — Uygun konsantrasyondaki emülgatör ilâvesinin vazelinin su alma kabiliyetini maksimuma çıkarttığı bilinmektedir (3, 6). Span 20 ve 80 de, diğer s/y emülgatörleri gibi maksimum su sayısını belli bir konsantrasyonda vermektedirler. Bu konsantrasyon her ikisinde de % 30 bulunmuştur.

b — Yaptığımız stabilite kontrollerine göre emülgatör vazelin karışımlarının su sayısının yüksek olmasının stabilite üzerinde pozitif etki yapmadığı doğrulanmıştır (6, 21).

c — Su sayıları bu iki emülgatörün bünyelerindeki karbon zincirlerinin uzunluğuna bağlı olarak artmaktadır (6, 8, 9). Bulgularımıza göre su sayısı artışı HLB sayısının azalışı ile paralel gitmektedir. Fakat bu ilişki üzerinde tam bir sonuca varabilmek için daha birçok s/y tipi emülgatörlerin HLB ve su sayıları arasındaki münasebetin tesbit edilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

II — s/y tipi emülgatörlerin tetkikinde HLB ve su sayısı yanında, bunların emülsiyon sıvağlarının teşekkülünde daha ne gibi faktörler dolayısıyla etken olabilecekleri de araştırılmıştır.

Bir s/y tipi emülgatörün; hidrofob bir sıvağın, örneğin vazelinin su tutma kabiliyetini arttırması bize o emülgatörün kendi su sayısını verir. Bu da, vazelinin su sayısının karışımın su sayısından çıkarılması sonunda elde edilen bir sayıdır. Emülgatör vazelin karışımının su tutma kabiliyeti ise bu karışımın su sayısı olarak ifade edilir. Bunun gibi, bir s/y tipi emülgatör vazelin karışımının yayılması, bu karışımın yağ sayısını, bu karışımın su emülsifiye etmiş halinin yayılmasının ise emülsiyonun yağ sayısını verebileceği düşünülmüştür. Böylece vazelinin özelliğini belirten yağ sayısının emülsiyon sıvağlarına tatbik edilmesi yoluna gidilmiştir.

Yağ sayısı metodları bu gaye ile modifiye edilerek hem yağ sayısı metodu nisbeten pratik ve kolayca gözlenebilecek bir şekle getirilmiş hem de bunun sadece vazeline değil diğer sıvağlara da tatbiki sağlanmıştır.

KİNSEL ve PHİLİPS metodunda (12) eritilip filtre kâğıdına dağıtılan vazelinin alanı ve ağırlığı her zaman aynı olmadığından, katı neticeler elde edilememektedir. Bu metodda sadece vazelinin temperatur değişimi neticesinde gösterdiği yağ sayısı incelenmiştir. Gel yapısının sağlamlığı ise daha mühimdir (13, 14, 15). Nümunenin bulunduğu alanı yağ sayısı dışında kabul etmek ve çapı ölçmek hem matematiksel bir işlem doğurmakta (14, 15) hem de yayılmayı iki misli imiş gibi göstermektedir. En iyi ölçümler vazelin nümunesinin ağırlığına dayanan ve temas alanının tesirsiz olduğu gerekçeyle vazelin kütesinin ortasından yapılan ölçüm (13) ile gravimetrik (15) ölçümdür. Ancak gravimetrik ölçüm uzun matematiksel işlemleri gerektirmesi dolayısıyla pratik olmamaktadır. Filtre kâğıdının büyüklüğü ve ağırlığındaki değişiklikler de sonuca tesir et-

mektedir. Ayrıca vazelinin de tamamen sıyrılmamasının pek mümkün olamayacağı kanaatindeyiz. ROZSA (14) tarafından geliştirilen ve cam plâklar üzerinde çalışma esasına dayanan metodda ise yayılmayı net bir şekilde görüp ölçebilmek zorluğu vardır.

Biz bu hususları nazara alarak temini kolay ve standart bir taşıyıcı ile gözle rahatça görülüp ölçülebilecek bir metod aradık. Bu sebeple de kromatografik difüzyon metodu (22) ve emülsiyon tipi teşhisinde kullanılan renkli filtre kâğıtlarında olduğu gibi (23) yağda eriyen bir boya ile (Sudan III) yayılma alanının net bir şekilde görünmesini temin ettik. Taşıyıcı olarak da jelâtin kapsüllerin üst yarılarını kullandık. Yağ lekesinin yarı çapını (cm) yağ sayısı olarak kabul ettik. Bu kapsüller ile hem aynı alanı, hem de aşağı yukarı aynı ağırlığı filtre kâğıdına tatbik edebildik. Kapsüllerin daha önce doldurulup aynı anda tatbik edilmesi imkânı olduğundan, eşit şartlarda birbirine paralel yağ sayısı tayinleri yapılabilmektedir. Bu şekilde teker teker tartmak (13) ve tatbik etmek gerekmediğinden daha doğru ortalama bir netice alınabilmektedir. Pratikte vazelinin ve diğer sıvağların işlenip rejenere edildikten sonra kullanıldığı dikkate alınarak yağ sayısı tayin edilecek numune hazırlandıktan sonra iki gün bekletilip kapsüllere doldurulmuştur. Doldurma esnasındaki kısmî strüktür bozulmasının rejenere olmasını temin için de 30 - 60 dakika bekletildikten sonra yağ sayısı tayin edilmiştir.

III — Bu metod ile değişik termik ve mekanik işlemlere tabi tutulmuş vazelinlerin verdiği yağ sayıları toplu bir şekilde mukayese edilmiş ve diğer metodlarda belirtilmiş olan mekanik işlemlerin yağ sayısı üzerindeki etkisi doğrulanmıştır (12, 13, 14, 15).

IV — Yaptığımız çalışmalarda değişik yüzde oranlarda Span ve vazelin ihtiva eden karışımların su sayıları ile su sayıları tayin edilmiş olan bu karışımların (emülsiyon sıvağı) yağ sayılarının, [emülgatörlerin yüzde konsantrasyonları (Span 80) ve bünyelerindeki su miktarına göre] ters orantılı bir değişim gösterdiği söylenebilir (Grafik 1, 2).

V — Değişik yüzde oranlarındaki Span - vazelin karışımlarının yağ sayıları, aynı Span - Vazelin karışımlarının su sayılarına yakın bir değişim vermektedir. Maksimum yağ sayısı genel olarak % 20

(Span 20, Span 80) oranında kullanılan emülgatörlerle elde edilmiştir. Buna göre, bu emülgatörlerin vazelinle yaptığı karışımların yağ sayıları ile su sayılarının birbirleri ile doğru orantılı olduğu görülebilir (Grafik 1,3).

VI — Span 20, 40 ve 80 in % 5 oranında kullanılması ile yapılan susuz sıvağlar ve emülsiyon sıvağları (Tablo : I) ile bunlara % 5, 10 ve 20 oranında kıvam değiştirici 8 ayrı madde ilâve edilerek yapılan susuz ve emülsiyon sıvağlarının (Tablo : II) yağ sayıları, değişik sıcaklıklarda tayin edilmiştir. Böylece gerek sıvağın farmasotik teknoloji bakımından saklanma anındaki yumuşaması ve sıvaşması, gerekse dermatolojik bakımdan cilt üzerindeki yayılması incelenebilmektedir.

Dermatolojik bakımdan bir sıvağın cilt tarafından absorbe edilmesi iki saat kadar bir zaman içinde olur. Buna dayanarak çalışmalarımızda 32°C de iki saat içinde meydana gelen yağ sayıları ile dermatolojik yayılma incelenebilir. Bu şartlarda, emülsiyon sıvağlarının yağ sayıları ile bu emülsiyon sıvağlarında kullanılan noniyonik emülgatörlerin HLB sayıları doğru orantılı bir değişim göstermektedirler. Bunu HLB sayısı az olan emülgatörün su globülü etrafında daha sağlam viskoelastik bir film yaparak, sıvağ içinde suyu daha iyi tutmayı sağladığı intibamı vermektedir. HLB sayısı az olan ve diğer emülgatörlerin yaptığı filmlere nazaran daha sağlam olan bu yüzeyler arası viskolâstik filmin parçalanması zor olduğundan da dış faz birleşmeyerek yağ sayısının daha az olmasına sebep olabilir. Sonraki zamanlarda (24 - 48 saat) ise ısı ve zaman etkisi ile film parçalanınca kullandığımız emülgatörlerden HLB si az olanın (Span 80) viskozluğu da az bulunduğu için bu emülgatör dış faz ile beraber, daha çok yayılmanın görülmesine sebep olabilecektir. Bundan dolayı 24 ve 48 saatte meydana gelen yağ sayılarının emülsiyon sıvağlarında kullanılan emülgatörlerin viskozluğu ile ilişkili olduğu kanaati hasıl olmaktadır.

Farmasotik teknoloji bakımından yüksek sıcaklıkta yayılma yukarıdaki esaslara bağlıdır. Düşük sıcaklıklarda yayılma da ilk iki saat içinde aynı nedenlerden olabilir. Fiziko - kimyasal değişimler düşük sıcaklarda daha yavaş olduğundan emülsiyon sıvağlarının bu nedenlere bağlı olarak değişen yağ sayıları fazla farklı-

lık göstermemektedir. Düşük temperatürde (4 - 20°C) 24 ve 48 saat içindeki yayılma da 32°C de olduğu gibi emülgatörlerin viskozlukları ile ters orantılı olmaktadır. Diğer emülgatörlerle de aynı neticenin alınabileceğini tahmin ediyoruz.

Yağ sayısı yapıldıktan sonra kapsüller içinde kalan sıvağların erime noktaları, yağ sayısının yapıldığı temperatüre ve emülgatörün viskozluğuna bağlıdır. Yaptığımız tayinlerde sıvağların yağ sayıları ile bunların yağ sayısı tayininden önceki ve sonraki erime noktaları birbirleri ile umumiyetle ters orantılı bulunmuştur. Bizim emülsiyon sıvağlarında tesbit ettiğimiz bu husus evvelce yalnız vazelin için belirtilmiştir (13). Erime noktaları karışımlar üzerinde yapıldığı için neticelerin hata sınırı geniş olmaktadır.

VII — Kıvam değıştirici sekiz madde ile yaptığımız çalışmalarda bu bulgulardan ayrı olarak bazı sonuçlar elde ettik. Büyük bir kısmı yardımcı emülgatör olan bu maddelerin yağ sayısı üzerindeki etkilerinin bir dereceye kadar su emülsifiye etme kabiliyetlerine, fakat asıl viskozluklarına bağlı olduğu görölmektedir. Bunlar emülsiyon sıvağı teşekkülünde, lipofazın kıvamına tesir ile indirekt olarak emülsiyon sıvağlarının yağ sayılarına etkiler. Bu etkileride noniyonik emülgatörlerin etkilerine kıyasla ihmal edilebilir. Bunlarla yapılan emülsiyon sıvağlarında dermatolojik ve farmasotik teknoloji bakımından en uygun sonuçlar balıknefsi (cetaceum) ve setil alkol (alcohol cetylicus) ihtiva eden emülsiyon sıvağlarından alınmaktadır.

Yaptığımız araştırmalar sonunda emülsiyon sıvağlarında kullanılan bazı noniyonik emülgatörlerin ve kıvam değıştiricilerin hangi temperatürlerde ne miktarlarının ne de yağ sayısı verdiği tesbit edilmiş bulunmaktadır. Bu sonuçlardan istenen farmasotik teknolojik yapıyı ve difüzyonu temin için pratikte yararlanılabilir. Geliştirdiğimiz yağ sayısı metodundan; sıvağların dermatolojik bakımdan difüzyonunu tayin için faydalanılabileceği kanısına varılmıştır. Sıvağların difüzyonunu bu şekilde tesbit ettikten sonra bunun etken maddenin difüzyonunu tesiri de kromatografik metod (22) ile incelenirse, terapötik bakımdan maksimum cevap alınabilecek bir merhem formulünün kısa zamanda geliştirilmesi mümkün olabilir.

Ayrıca metilen mavisi ile renklendirilmiş filtre kâğıtlarının s/y tipi emülsiyon sıvağlarının stabilite tayininden basit ve pratik bir metod olarak kullanılmasının yararlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Ö Z E T

Bu çalışmada sorbitan esterleri (Span 20, Span 40 ve Span 80) olan emülgatörlerin vazelinin su sayısı, yağ sayısı ve erime noktası üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yukarıda belirtilen kavramlar üzerinde emülgatörün HLB sayısının, viskozluğunun, konsantrasyonunun rolü ile temperatürün, kıvam değıştirici yardımcı maddelerin ve zamanın yaptığı etkiler de incelenmiştir.

Vazelinin ve bu emülgatörlerle yapılan susuz ve emülsiyon sıvağlarının yağ sayılarını tayin için pratik bir metod geliştirilmiştir.

Değişik yüzde konsantrasyonlarındaki Span 20 ve Span 80 in vazelinle yaptığı karışımların su sayıları tayin edilmiş ve emülgatörün HLB sayısının sıvağın su sayısına tesir ettiği görülmüştür. Vazelin - Span karışımlarının su sayısı tayinlerinden önceki ve sonraki yağ sayıları tayin edilerek su sayısı ve yağ sayısı arasındaki münasebetler araştırılmıştır. Önce % 5 oranındaki Span 20, 40 ve 80 ile yapılan sıvağlarda, sonra da bunlara % 5, 10 ve 20 oranında ilâve edilen kıvam değıştirici maddelerle yapılan sıvağlarda yağ sayıları ile erime noktalarının birbirleri ile olan münasebeti incelenmiştir. Araştırmalardan elde edilen sonuçlarda kıvam değıştirici maddelerin sıvağların difüzyonu ve farmasotik teknoloji bakımından değışik temperatürlerde saklanması üzerindeki etkileri tetkik edilmiştir. Kullanılan noniyonik emülgatörlerin HLB sayılarının ve viskozluklarının emülsiyon sıvağlarının yağ sayısı ve difüzyonu üzerine etkidiği görülmüştür.

Metilen mavisi ile yapılan kromatografik stabilite kontrolünün de, yarı katı s/y tipi emülsiyon sıvağlarının stabilitesinin tayininde faydalı bir metod olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

In this research, a study has been made with sorbitan esters Span 20, Span 40, and Span 80, which are used in the preparation

of w/o emulsion type ointment bases. The water numbers, oil numbers and melting points of different mixtures, made by incorporating these emulsifiers in white petrolatum, were determined. The effect of the HLB numbers, viscosity and the concentration of the emulsifiers on these phenomena, together with the effect of temperature, auxiliary materials and time were investigated.

A new practical method was modified in oil number determinations of white petrolatum, absorption and emulsion bases.

The water number of white petrolatum and Span (Span 20, Span 80) mixtures with different emulsifier concentrations were determined. The influence of these emulsifiers' HLB numbers on the water number of ointment bases were observed. The oil number of Span-white petrolatum mixtures, before and after the water number determinations were determined and from these, the relations between water number and oil number were established. First, relationship between the oil numbers and melting points of the bases on the ointments made by 5 % of Span 20, 40 and 80 in white petrolatum were determined. Later, this same relationship, by incorporating in these ointments (5, 10, 20 %) auxiliary substances was again investigated. The conclusions from this research were, the effect of each auxiliary substance, on the, storage of the ointment bases according to the pharmaceutical technology and ointment base's dermatologic diffusions. It was observed that HLB numbers and viscosities of this nonionic emulsifiers were effective on the oil numbers and diffusions of the emulsion bases.

Also, it is proposed that, the chromatographic stability control of semi - solid w/o emulsions made by methylene blue, could be a useful method.

LİTERATÜR

- 1 — Czescht - Lindenwald, H .V. : Pharm. Ind.,**29**, 215 (1967).
- 2 — Lin, T. J., Lambrechts, J. C. : J. Soc. Cos. Chem., **20**, 627 (1969).
- 3 — Casparis, P. Meyer, E. V. : Pharm. Acta Helv., **10**, 163 (1935).
- 4 — Münzel, K., Buchi, J., Schultz, O. E. : Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H. Stuttgart (1959).

- 5 — **Schlump** : **Dissert. E.T.H. Zurich (1942) Ref.** : Czetsch - Lindenwald - Baume, Salben-Puder-Externa, 3. Aufl. Springer Verl. Berlin (1950).
- 6 — **Truter E. V.**, Wax, Interecience Pub. Inc. Newyork (1956).
- 7 — **Gstringer F.**, Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1960).
- 8 — **Halpern, A., Zopf, L. C.** : J. Am. Pharm. Assoc., **36**, 101 (1947).
- 9 — **Halpern, A., Wilkins W. J.** : J. Am. Pharm. Assoc., **38**, 283 (1949).
- 10 — **Zopf, L. C., Blaug, S.M.** : «Ointment», Martin E. W. (Ed) Remington's Pharmaceutical Sciences. 13 th. ed., Mack Pub. Co. Easton, Pa, (1965)
- 11 — **Golucki, Z.** : Dissertations Pharm. Pharmacol., **19**, 413 (1967).
- 12 — **Kinsel, A., Philips, J.** : Petrolatum Refiner, **27**, 8, 98 (1948).
- 13 — **Bogs, U., Knepper, C.** : Die Pharmazie, **10**, 1, (1955).
- 14 — **Rosza, O.** : Acta Pharm. Hung., **34**, 31 (1964).
- 15 — **Gstringer, F., Binde, E.** : Sci. Pharm., **34**, 1, 4 (1966).
- 16 — **Weels, F. V., Lubowe, I. I.** : Cosmetics an the Skin, 2 nd ed., (1969).
- 17 — Anon., Physiological Data on Atlas Surfactants for Cosmetics and Pharmaceutical Preparations, Atlas Chemical Preparations, Atlas Chemical Ind. Inc. Wilmintong.
- 18 — **Nowak, G. A.** : Die Kosmetischen preparate, Verlag für Chem. Industrie. H. Ziolkowsky Augsburg (1969).
- 19 — **Kato, Y., Satio, T.** : Fac. of Pharm. Sci. Ichigayafunagawara-machi, **33**, Shinjuku-ku, Tokya (1967).
- 20 — **Li Pin Lu, Kuever, R. A.** : J. Am. Pharm. Assoc., **27**, 1217 (1938).
- 21 — **Castillo, V. U.** : American Perfumer and cosmetics, **84**, 41 (1969).
- 22 — **İzgü, E.** : J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Ed., **15**, 396 (1954).
- 23 — **Tronnier, H., Bussius, H.** : Seifen - Öle-Fette-Wachse, **33**, 747 (1960)