

EMÜLSİYONLAR

■ NEVİN ÇELEBİ

Emülsiyonlar, birbiriyle karışmayan iki sıvının birbiri içinde dağılmasından oluşmuş, homojen görünümlü heterojen sistemlerdir. Termodinamik olarak dayanıklı değildirler. Sıvılardan, dağılmış damlacıkları (globülleri) içeren karışımın iç fazını, diğeri ise, dış fazını (sürekli faz) oluşturmaktadır¹.

Emülsiyonlar farmasötik, kozmetik, tarım ve gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Emülsiyonların Üstünlükleri:

- Tadı kötü olan etkin maddelerin oral yolla kullanımlarında istenmeyen tat ve kokular maskelenebilir. Örneğin hint yağı, balık yağı ve yağda çözünen vitaminler (A, E vit.) yağ/su tipi emülsiyon şeklinde hazırlandıklarında kolaylıkla içilebilirler.
- Etkin maddelerin katı ilaç şekillerine göre emilimleri artırılabilir.
- Etkin maddenin emilimi ve penetrasyonu kontrol edilebilir.
- Peptitler (insülin, kalsitonin, v.b) ve heparin gibi makromoleküllü maddelerin gastrointestinal (GI) kanalda emilimleri artırılabilir.
- Çözeltilere oranla etkin maddenin kimyasal stabilitesi sağlanabilir.

Bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi için en az üç bileşene gereksinim vardır. Bunlar, yağ fazı, su fazı ve emülgatördür. Ayrıca kullanım amacına ve yoluna uygun olarak, fizikokimyasal ve mikrobiyolojik stabiliteyi artırıcı maddeler, koku ve tadlandırıcı maddeler de ilave edilebilir. Tablo 15.1 'de birbiriyle karışmayan bazı faz bileşenleri görülmektedir².

İki karışmayan sıvı mekanik olarak çalkalandığı zaman her iki fazda da damlalar oluşur. Çalkalama durunca damlalar çabucak bir araya gelip yığılırlar (koalesans) ve iki sıvı ayrışır. Bunun için sıvıların birbiri içinde homojen karışmalarını ve dağılmalarını sağlamak üzere emülgatör ilave edilir. Emülgatörler damlaların iç fazda kalış süresini artırarak dayanıklılıklarını sağlamaktadır^{1,3}.

Emülgatörler hem hidrofilik, hem de hidrofobik kısımları içeren moleküller olarak tanımlanabilirler. Emülsiyonlarda dispers fazın damlacık çapı genellikle 0.1-10 µm arasında değişmekle beraber bu damlacık çaplarından daha küçük (0.01 µm) veya daha büyük (100 µm) olanları da vardır¹.

Tablo 15.1 Birbiriyle Karışmayan Faz Bileşenleri⁽²⁾

Polat yardımcı maddeler

Polioller

Butilen glükol
Gliserin
Polietlen glükoller
Propilen glükol

Su

Nonpolat yardımcı maddeler

Esterler

Yağlar
Lanolin
Sentetikler (izopropil miristat, izopropil palmitat, gliseril monostearat)
Bitkisel yağlar

Eterler

Perfluoropolieterler
Polioksipropilenler

Yağ asitleri

Yağ alkolleri

Hidrokarbonlar

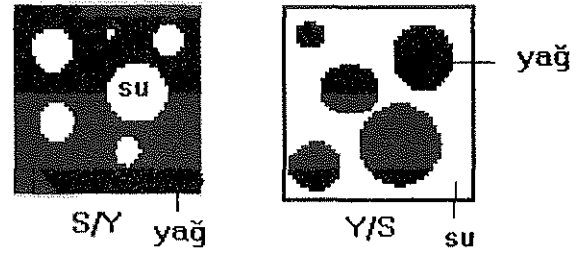
Bütan, propan
Mineral yağlar
Vazelin
Skualen

Karışık

Halohidrokarbonlar (öm; perflorokarbonlar, kloroflorokarbonlar)
Mumlar, bitkisel ve hayvansal yağlar

Emülsiyon Tipleri

Farmasötik veya kozmetik amaçla kullanılan emülsiyonlar fazlarına göre Y/S ve S/Y tipi emülsiyonlar olarak sınıflandırılır. Eğer emülsiyon, yağ damlacıklarını su içinde içeriyorsa Y/S (su içinde yağ) emülsiyonu ve su damlacıklarını yağ içinde içeriyorsa S/Y (yağ içinde su) emülsiyonu olarak tanımlanır³ (Şekil 15.1). Yağ ve su fazı her zaman tek bileşen değildir. Her faz yardımcı maddeleri de içerebilir.



Şekil 15.1 Fazlarına göre emülsiyon tipleri

Spesifik Emülsiyon Tipleri

Basit veya klasik emülsiyonlardan başka, daha karmaşık yapıya sahip emülsiyon sistemleri de geliştirilmiştir. Bunlar, çoklu emülsiyonlar (multiple emülsiyonlar), mikroemülsiyonlar, florokarbon emülsiyonlar, kuru (dry) emülsiyonlar ve submikron emülsiyonlardır. Aynı anda Y/S ve S/Y tipindeki emülsiyonu bulunduran sistemler *çoklu emülsiyonlar* olarak tanımlanır. Bunlar S/Y/S veya Y/S/Y tipi emülsiyon oluştururlar.

Çok küçük damlacık boyutuna sahip (<140 nm), saydam ve dayanıklı dispersiyonlara *mikroemülsiyonlar* veya *miseller emülsiyonlar* denir³. Çoklu emülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar son yıllarda oldukça önem kazandıkları için bölümün sonunda daha ayrıntılı olarak ayrı başlıklar altında verilecektir.

Yukarıda belirtilen emülsiyonların dışında *kuru (dry) emülsiyonlar* da geliştirilmiştir. Bunlar çeşitli yöntemlerle veya adsorban maddelerin ilavesiyle katı hale getirilen emülsiyon sistemleridir⁴. *Kuru (dry) ve kuru adsorbe (dry adsorbed)* olmak üzere iki grupta incelenebilirler. Kuru emülsiyonlar, suda çözünen veya çözünmeyen taşıyıcılar içeren Y/S emülsiyonun kurutulmasıyla elde edilen sistemlerdir. Kurutma işlemi sonucunda su fazı uzaklaşmakta ve katı taşıyıcı yağ fazını

içine almaktadır. Bu sistemler toz haldedir ve in vivo ortamda veya sulu çözelti ile temas ettiğinde kolayca Y/S emülsiyonuna dönüşebilmektedirler. Çözünen taşıyıcılar olarak, laktoz, maltodekstrin, mannitol, glisin, hidroksi propilmetil selüloz, metil selüloz, çözünmeyen taşıyıcılar olarak da koloidal silika kullanılmaktadır ^{4,5}.

Kuru adsorbe emülsiyonlar ise, S/Y emülsiyonlardan hazırlanan, partikül büyüklüğü 100-1000 µm olan katı sistemlerdir. Emülsiyonun her iki fazına uygun polariyete sahip iki adsorban toz ilave edilir ve sistem stabilize edilir. Birinci adsorban sulu faza, ikinci adsorban da yağlı faza ilave edilir. Bunlar tablet veya sert jelatin kapsüllere konulabilirler. Bu tip emülsiyonlarda hidrofilik adsorban olarak silika, pektin, kitosan, hidrofobik adsorban olarak da alkil grubu bağlanmış silika kullanılabilir. Kuru emülsiyonlar klasik emülsiyonlara göre daha dayanıklıdır. Tekrar sıvı hale kolaylıkla getirilebilirler. Özellikle çözünürlüğü düşük olan, ışıktan ve oksidasyondan korunması gereken etkin maddelerin formülasyonları için uygundur. Ayrıca etkin maddelerin kontrollü salımı sağlanabilir. Oral, bukkal, sublingual, rektal ve parenteral (implant şeklinde) yolla kullanılabilirler. Özellikle sistemik etki sağlayan sedatif, trankilizan ve analjezik etkin maddelerin rektal yoldan verilmesinde etkilidirler.

Kan yedeği olarak ve oksijen taşınmasını gerektiren bazı tedavi uygulamalarında kullanılmak üzere perflorokarbonların emülsiyonu hazırlanmıştır. Bu tip emülsiyonlar *perflorokarbon emülsiyonlar* olarak adlandırılır. Perflorokarbonların oksijen ve karbondioksit gibi gazları çözme yeteneklerinin yüksek olması, kimyasal ve biyolojik olarak geçimli ve inert olmaları nedeniyle kan yedeği olarak tercih edilmektedirler ⁶.

Bu tip emülsiyonların kan yedeği olarak taşınması gereken özellikler şunlardır:

- Raf ömürleri uzun olmalı ve kanla geçimli olmalı
- Oksijenin ve yetersiz olduğu durumlarda, pH kontrollü, ozmotik ve onkotik basınç sağlamalı
- Yeni kan hücrelerinin yapımı için gerekli olan iki üç haftalık süre içinde dolaşımda kalmalıdır

Ayrıca bu emülsiyonlar tanıda kontrast ajanı, organ korunması ve kanser tedavisinde de yardımcı madde

(adjuvan) olarak kullanılmaktadırlar. Yara iyileşmesini hızlandırır ⁷. Formülasyonlarının geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Lipit submikron emülsiyonlar ise, son yıllarda çeşitli terapötik uygulamalar için koloidal ilaç taşıyıcı sistemler olarak önem kazanmıştır. Negatif ve pozitif yüklü olabilirler. Damlacıkların koalesansını önlemek için negatif zeta potansiyele sahiptirler. Düşük biyoyararlanım gösteren ve kısa yarı ömre sahip etkin maddelerin farmakolojik özelliklerini ve biyoyararlanımlarını artırır ⁸.

Uygulama yollarına göre emülsiyonlar

Oral, topikal ve parenteral olmak üzere üç grupta incelenebilirler:

Oral Emülsiyonlar: Emülsiyonların oral yoldan uygulanmalarında amaç, daha önce de açıklandığı gibi tadı kötü olan etkin maddelerin tadını maskelemek, bazı etkin maddelerin emilimini ve biyoyararlanımı arttırmaktır. Sıvı parafin, bazı lakzatifler, yağda çözünebilen vitaminler ve yağlı besleme preparatları genel olarak Y/S emülsiyonları olarak oral yoldan verilirler. Çözünürlüğü düşük olan bir etkin madde yağ fazında çözülerek formüle edilebilir ve böylece biyoyararlanımı artırılabilir. Ancak emülsiyonların gastrointestinal kanalın mukozal yüzeyine ulaşmadan önce çeşitli bariyerleri geçmesi gerekmektedir. Örneğin S/Y bir emülsiyonda etkin madde yağ damlacıklarından difüze olur ve daha sonra Y/S arayüzeyinden geçer. Bu, emülgatör ile oluşmuş arayüzeyin film tabakasına bağlıdır. Yağ fazı membranın permeabilitesine etki edebilir. Ayrıca makromolekül yapısındaki maddelerin oral olarak emülsiyon şeklinde verilmesi ile emilimleri artmaktadır. Oral yoldan uygulanacak emülsiyonların hazırlanmasında kullanılan emülgatörler toksik olmamalıdır. Genellikle noniyonik yüzey etkin madde kullanılır.

Topikal Emülsiyonlar: Deriye ve mukozaya uygulanarak topik etki sağlarlar. Çoğu kozmetik amaçla kullanılmaktadır. Bu tip emülsiyonların, kolay uygulanabilir olması için viskozitesinin kontrol edilmesi ve görünüşünün kullanıcı tarafından kabul edilebilir özellikte olması gerekmektedir. Topikal amaçla kullanılan emülsiyonların yararlılıkları onların penetrasyon kabiliyetlerine bağlıdır. Deriye uygulanan Y/S tipi emülsiyonlar kayganlık özelliğinden çok örtücüdürler. Formülasyon-

da yer alan nem çekici özellikteki bazı maddeler derinin stratum corneum tabakasını dehidrate edebilir ve penetrasyon azalabilir. Benzer olarak formülasyondaki toz maddeler artan yüzey alanları ile suyun buharlaşma hızını arttırırlar ve böylece hidrasyonu azaltabilirler. Ayrıca formülasyon için seçilen taşıyıcılar deriden penetrasyonu etkileyebilir.

Ekanozol, ve mikonazol nitrat gibi antifungal etkin maddelerin, stearylamin ve deoksikolik asit kullanarak hazırlanan negatif ve pozitif yüklü submikron emülsiyonları ile topikal etkinlikleri artırılmıştır⁸.

Parenteral Emülsiyonlar: Yağda çözünebilir etkin maddelerin uygun bir taşıyıcıda çözünmesi ve karışımın emülsifiye edilmesi ile hazırlanırlar; ancak parenteral emülsiyonların hazırlanması çok kolay değildir. Damlacık çapları kan damarlarında emboliyi önlemek için 1µm'den küçük olmalıdır. Ağızdan beslenemeyen hastalara doğal yağlar ve aminoasitlerin emülsiyonları parenteral yolla uygulanır. Besleme amacı ile kullanılmak amacı ile, soya yağı ve lesitin içeren çeşitli lipit emülsiyonlar geliştirilmiştir. A ve K vitamini, bazı hormonların da emülsiyonları hazırlanarak parenteral yolla verilir. Antineoplastik maddelerin intravenöz (IV) yolla uygulanabilen emülsiyonları bulunmaktadır. Ayrıca bazı aşıların sübkütan (SC) ve intramüsküler (IM) yolla emülsiyonları parenteral yolla verilmektedir. Aprotinin ve pertechnetate gibi hidrofilik ilaçların sürekli salımını sağlamak üzere S/Y tipi emülsiyon formülasyonları geliştirilmiş ve IM olarak tavşanlara verilmiştir⁹. Çözünürlük problemi olan çeşitli etkin maddelerin IV uygulama için emülsiyon formülasyonlarını hazırlamak zordur. Alternatif olarak miseller çözeltileri hazırlanmaktadır. IV yağ emülsiyonları genellikle %10-20 yağ içerir. Damlacık çapları 0.1-0.5 µm ve pH'ları 5.5-8.0 dir.

Parenteral amaçla hazırlanacak emülsiyonların formülasyonlarında emülgatör olarak en çok lesitinler ve poloksamerler (poloksamer[®]) kullanılmaktadır. Özellikle yüksek molekül ağırlığına sahip olan poloksamerler emülsiyonların fiziksel stabilitesini sağlarlar. IV olarak uygulanan propofol etkin maddesini içeren ve ticari olarak pazarlanan ürünler (Diprivan[®]) bulunmaktadır¹⁰. Bunların dışında plasmid DNA'nın *in vivo* dağılımını kontrol etmek için lipit emülsiyonların parenteral yolla uygulanabileceği saptanmıştır¹¹. Parenteral emülsiyonların steril olması gerekmektedir.

Emülsiyonların Klinikte Uygulamaları

Emülsiyonların tedavi ve tanıda kullanımları, yukarıda kısaca anlatıldı. Bu bölümde de yapılmış çalışmalardan örnekler verilecektir. Emülsiyon ilaç taşıyıcı sistemlerin, klinikte, özellikle kanser kemoterapisi, antimikrobiyal ilaç tedavisi, diagnostik görüntüleme, oftalmik hastalıkların tedavisi, kan yedeği ve aşı olarak kullanım potansiyelleri bulunmaktadır.

Bugün modern kemoterapi, antikanser ilaçların sistemik yan etkilerini en aza indirerek spesifik verilmişlerine odaklanmıştır. Bazı tümör hücrelerinin yüksek endotatik aktivite göstermelerinden dolayı emülsiyon damlacıklarının derişimi bu hücrelerde yüksek bulunmuştur. Küçük yağ damlacıklarına sahip olan emülsiyonlar lokal olarak kapillerden geçebilirler⁷. Bu nedenlerden dolayı emülsiyonlar kemoterapide kullanılmaktadır.

Lipofilik ön ilaçların (prodrug) lipit taşıyıcılarla kullanılması kanser kemoterapisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

IV yolla verilen siklosporen (Sandimmune[®]) emülsiyon formülasyonunun immunsupressiv etkiyi azaltmadığı, ancak akut renal yan etkileri azalttığı saptanmıştır⁷.

Bir antitümör ajanı olan valinomisin (% 10) emülsiyon formülasyonu geliştirilmiş ve istenilen etkiyi süspansiyon formülasyonuna göre 30 kat kadar düşük bir dozla sağladığı bulunmuştur⁷.

Kontrast ajanları içeren emülsiyonlar, tomografi, magnetik rezonans, radionükleotit sintigrafik görüntüleme kullanılmaktadır⁷.

Emülgatörlerin korneal/konjunktival doku üzerine hassasiyetleri nedeniyle, S/Y ve Y/S tipi makroemülsiyonların oftalmolojide kullanımı sınırlıdır.

Bu nedenle, son yıllarda, submikron emülsiyonlar, mikroemülsiyonlar ve çoklu emülsiyonların oftalmolojide kullanımları önem kazanmıştır. Bunlar gözde yavaş salım sağlayabilirler. Örneğin pilokarpinin uzun etkili submikron emülsiyon formülasyonu geliştirilmiştir¹².

Lipofilik antiglokom ilaç olan Δ^8 tetrahidrokannabinol'ün submikron emülsiyonunun tavşanlarda intraoküler basınç üzerine uzun etki sağladığı göste-

rilmiştir¹³. Piroksikam içeren pozitif yüklü submikron emülsiyonunun tavşan korneasındaki alkali yanıklarda yara iyileşme etkisini arttırdığı saptanmıştır¹⁴.

Emülsiyonların nazal yoldan uygulanmaları ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, insülin içeren lipit emülsiyon ile insülinin nazal emilimi artmıştır¹⁵.

Emülsiyon Oluşum Teorileri

Emülsiyonların dayanıklı olmamalarının nedeni, bunların geniş bir yüzeylerarası alan göstermeleri ve bu alanla orantılı bir iç yüzey enerjisine sahip bulunmalarıdır. Birbiri ile karışmayan iki sıvı birlikte karıştırıldığı zaman, sıvılar birbiri içinde artan toplam yüzey alanı ile küçük damlalar halinde dağılırlar. Sıvıların karışmaması, ayrılan her sıvı molekülü arasındaki kohesif kuvvetin, iki sıvı arasındaki adeziv kuvvetten daha büyük olmasından kaynaklanmaktadır. Karışmamanın derecesi arttıkça, arayüzey gerilimi de artar. Örneğin sıvı yağın yüzey gerilimi 50 dyn/cm iken, daha polar olan bitkisel yağın (zeytinyağı) yüzey gerilimi 23 dyn/cm'dir¹⁶. İki sıvının karışmasını kolaylaştırmak ve emülsiyonun dayanıklılığını artırmak için serbest yüzey enerjisini azaltmak gerekir. Bu durum aşağıdaki eşitlikle ifade edilir:

$$W = \gamma ds \quad (15.1)$$

Burada; W , dispersiyon için gerekli iş; γ , yüzey gerilimi; ds , değişen yüzey alanıdır. İki damla birleşerek bir damla oluşturunca arayüzeyin alanı küçüleceğinden, emülsiyon damlalarının birleşmesiyle toplam yüzey enerjisi azalacaktır. Emülgatörler sistemin toplam yüzey enerjisini azaltırlar.

Emülsiyon oluşum teorisi, aynı zamanda ürünün stabilitesini ve ini de açıklamaktadır. Klasik emülsiyon teorisine göre, yüzey etkin maddeler arayüzey gerilimini düşürürler ve arayüzeyde adsorbe olarak damlaların koalesansında bariyer görevi yaparak emülsiyon oluşumunu sağlarlar.

Emülgatörlerin emülsiyon oluşturma mekanizması üç teori ile açıklanabilir¹⁶:

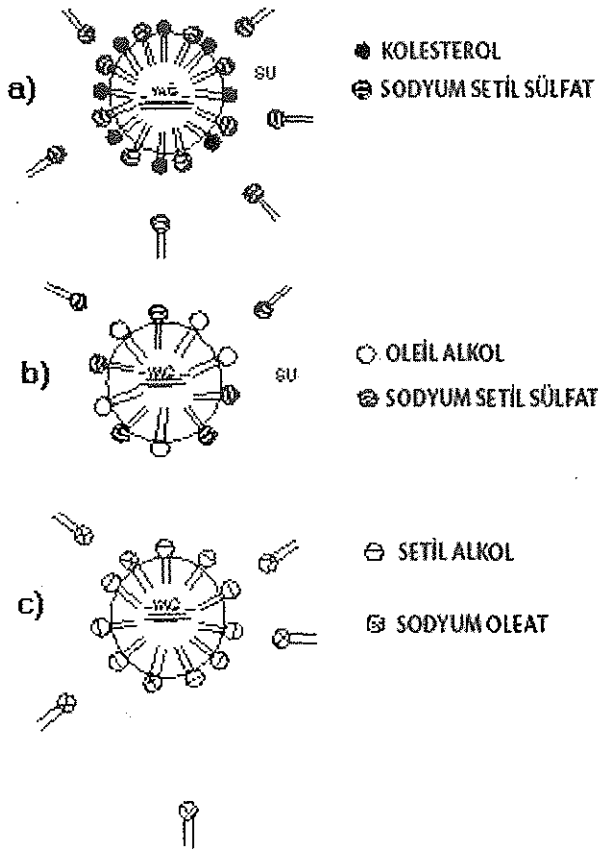
1. Arayüzey gerilimini düşürmek ve termodinamik stabilizasyonu sağlamak

2. Bir arayüzey filmi oluşturmak ve koalesansa karşı mekanik bariyer sağlamak
3. Bir elektriksel çifte tabaka oluşturmak ve elektriksel bariyer sağlamak

Arayüzey geriliminin düşürmek: Yukarıda da belirtildiği gibi, arayüzey geriliminin düşürülmesi ile dispersiyonun arayüzeydeki serbest yüzey enerjisi de düşer. Emülgatörler arayüzey bariyerleri olarak önemli rol oynarlar ve emülsiyonun dayanıklılığını sağlarlar.

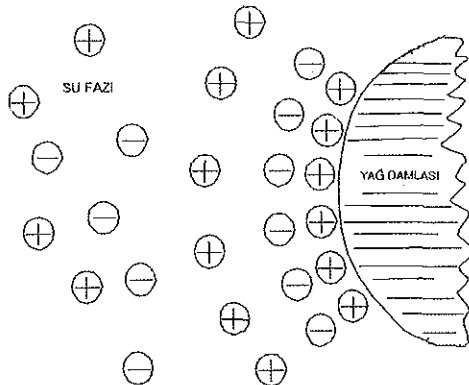
Arayüzey filmi oluşturmak: Su ve yağ damlalarının yüzeyi üzerinde emülgatör madde tarafından bir film oluşturulmaktadır. Şekil 15.2'de emülgatör maddelerin iç fazdaki damlaları nasıl çevrelediği görülmektedir. Emülgatörler su-yağ arayüzeyinde monomoleküler film oluşturarak adsorbe olurlar. Emülgatörlerin yüksek konsantrasyonda kullanılması ile karışmayan fazlar arasında katı bir film oluşur ve bu film emülsiyon damlalarının hem adezyonu, hem de koalesansına karşı mekanik bir bariyer olarak etki eder.

Pratikte, tek emülgatör yerine birden fazla emülgatörün kullanılması önerilmektedir^{1,16}. Sulu fazda bir hidrofilik, yağlı fazda da bir hidrofobik emülgatörün kullanılması ile arayüzeyde bir kompleks film oluşabileceği gösterilmiştir¹. Yağ-su arayüzeyinde üç emülgatör karışımı Şekil 15.2'de görülmektedir. Sodyum setil sülfat ve kolesterol kombinasyonu bir kompleks film oluşumunu sağlamaktadır. Şekil 15.2.a'da mükemmel bir emülsiyonun oluştuğu, b'de ise sodyum setil sülfat ve oleil alkol kondanse filminin oluştuğu ve sonuç olarak zayıf bir emülsiyon meydana geldiği görülmektedir. Setil alkol ve sodyum oleat sıkı bir film oluşturmaktadır (c). İki emülgatörün kombinasyonundaki kompleks film ihmal edilir. Böylece zayıf emülsiyon meydana gelmektedir. Hidrofilik Tween ve lipofilik Span'ın farklı oranlarda birlikte kullanılması ile Y/S veya S/Y emülsiyonu oluşabilir¹. Aynı zamanda polioksietilen sorbitan monooleat palmitat (Tween 40) ve Sorbitan monooleat (Span 80) karışımı dayanıklı emülsiyon oluşumunu da sağlamaktadır¹.



Şekil 15.2 Kompleks Film Oluşması¹

Elektriksel çift tabaka oluşturmak: Birbirine yaklaşan damlalar arasında elektriksel itme kuvvetleri meydana gelir. İtme kuvveti emülsifiye olan globüllerin yüzeyindeki elektriksel yük gruplarının artması ile elektriksel çifte tabakadan kaynaklanmaktadır. Yüzey etkin maddelerin yalnız arayüzeyde konsantr olmaları değil, aynı zamanda polar yapıları da önemlidir. Şekil 15.3'de Y/S arayüzeyindeki elektriksel çift tabakanın şematik şekli görülmektedir. Hidrokarbon zincirinin kuyruk kısmı yağ damlasında çözünmekte, iyonik baş kısmı ise, sürekli sulu faz ile karşı karşıya olmaktadır¹⁶.



Şekil 15.3 Elektriksel çift tabaka

Emülgatör seçimi

Başarılı bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesinde en önemli etken uygun bir emülgatör maddenin seçilmesidir. Emülgatör seçiminde, emülgatörün istenilen özelliklerde olması, emülsiyonun raf ömrü, emülsiyonun tipi ve emülgatörün maliyeti esas alınır.

Emülgatörlerin taşınması gereken özellikler şunlardır³:

- Yüzey etkin olmalı ve yüzey gerilimini 10 dyn/cm'nin altına düşürebilmeli
- Disperse olan damlacıklar etrafında adsorbe olmalı, arayüzeyde film oluşturmalı ve koalesansa engel olmalı
- Emülsiyonun viskozitesini artırmalı,
- Düşük derişimlerde bile emülsiyon oluşturucu etkisi olmalı
- Suyu seven polar ucu ve yağı seven non polar ucu olmalı
- Toksik olmamalı (özellikle oral yoldan kullanılan emülsiyonlar için)

Her emülgatör madde bu özellikleri aynı derecede taşımaz. Bir emülgatör, dağılan damlacıkların etrafında monolayer (tek tabaka) olarak arayüzeyde küçük partiküllerin birikmesini ve adsorpsiyonunu sağlamalıdır.

Emülgatörlerin kondanse bir filmi oluşturması için miktarları çok önemlidir.

Emülgatörlerin sınıflandırılması

Emülgatörler, iki faz arasındaki arayüzeyde oluşturdukları filmin tipine, iyonik yüklerine ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılabilirler. Kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları arasında bazı ilişkiler bulunmaktadır. Örneğin, monomoleküler film oluşturan emülgatörler sentetik ve organik materyallerdir. Multimoleküler film oluşturan emülgatörlerin çoğu doğal kaynaklardan elde edilirler ve organiklerdir. Diğer grup emülgatörler ise, inorganik olup, ince öğütülmüş tozlardır.

Tablo 15.2'de emülgatörlerin oluşturdukları film tipine göre sınıflandırılmaları görülmektedir³.

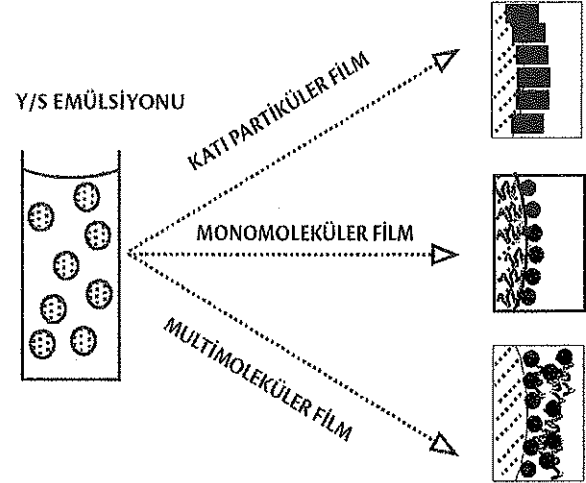
Monomoleküler film oluşturan emülgatörler: Bu tip emülgatörlerin yağ-su arayüzeyinde adsorbe olan mo-

lekülleri veya iyonları bir monolayer (tek tabaka) oluşturarak emülsiyonun stabilitesini sağlarlar. Yüzele-rası gerilimi belirgin bir şekilde azaltırlar (Şekil 15.4).

Multimoleküler film oluşturan emülgatörler: Disperse olmuş yağ damlacıkları etrafında hidrate olmuş liyofilik kolloidler multimoleküler film oluştururlar. Bu hidrofilik kolloidler bir arayüzeyde adsorbe olmaları-na rağmen, yüzey gerilimini düşümezler (Şekil 15.4). Koalesansa karşı çok sıkı, kuvvetli bir film oluştururlar, emülsiyonun viskozitesini artırır-lar.

Katı partikül film oluşturan emülgatörler: Yağ-su fazları tarafından ıslanan küçük katı partiküller emül-gatör olarak etki ederler. Eğer partiküller çok hidrofilik ise, sulu fazda kalırlar, çok hidrofobik ise, tamamen yağ fazında disperse olurlar.

Sentetik Emülgatörler: Yüzey etken maddelerin bü-yük bir grubu emülgatör olarak etki gösterir. Bunlar, anyonik, katyonik ve noniyonik olarak alt gruplara ay-rılırlar³.



Şekil 15.4 Emülgatörlerin oluşturdukları filmler³

Anyonik emülgatörler: Etkin grupları anyon olup negatif yük taşırlar. Laurik ve oleik asidin potasyum, sodyum ve amonyum tuzları ya da bu asitlerin sülfon-lanmış, sülfatlanmış bileşiklerinin sodyum, potasyum ve amonyum tuzlarıdır. Suda çözünürler ve çok iyi Y/S emülsiyon oluştururlar. Ancak bunların iritan özellik-

Tablo 15.2 Emülgatörlerin oluşturdukları film tipine göre sınıflandırılmaları³

TİP	FİLM TİPİ	ÖRNEKLER
Sentetik yüzey-etkin maddeler	Monomoleküler	Anyonik Sabunlar
		Potasyum laurat
		Trietanolamin stearat
		Sülfatlar
		Sodyum lauril sülfat
		Alkil polioksietilen sülfatlar
		Sülfonatlar
		Dioktil sodyum sülfosüksinat
		Katyonik
		Kuaterner amonyum bileşikleri
Setiltrimetilamonyum bromür		
Laurildimetilbenzilamonyum klorür		
Noniyonik		
Polioksietilen yağ alkolü eterleri		
Sorbitan yağ asidi esterleri		
Polioksietilen sorbitan yağ asidi esterleri		
Polioksietilen polioksipropilen blok kopolimerleri (poloksamerler)		
Lanolin alkolleri ve etoksillenmiş lanolin alkolleri		
Doğal	Multimoleküler	Hidrofilik kolloidler
	Monomoleküler	Arap zamkı
	Jelatin	
	Lesitin	
	Kolesterol	
İnce toz edilmiş katılar	Katı partikül	Kolloidal killer
		Bentonit
		Veegum
		Metalik hidroksitler
		Magnezyum hidroksit

leri vardır. Alkali sabunlarının çözeltisi yüksek pH'ya sahiptir. pH 10'un üstünde emülsiyonları dayanıklıdır. Deterjan özelliklerinden dolayı, temizleyici olarak da kullanılmaktadırlar.

Yağ asitlerinin kalsiyum, magnezyum ve alüminyum tuzları metalik sabunlar olarak tanımlanır. Suda çözünmezler, S/Y emülsiyonu oluştururlar. Trietanolaminler, bir yağ asidi ile bir organik aminin oluşturduğu tuzlardır. Y/S emülsiyonu oluştururlar ve daha çok kozmetik ürünlerde kullanılırlar. Alkali sabunlara nazaran daha az iritan özelliğine sahiptirler. İn situ olarak emülsiyon oluştururlar.

Sülfatlanmış alkoller, yağ asitlerinin sülfürik asitle sabunlaşması sonucu elde edilirler. Bu bileşikler emülgatörlerin önemli bir grubudur. İslatıcı özellikleri de bulunmaktadır. Şampuanlarda tercih edilirler.

Sülfonlanmış bileşikler, kükürdün karbon atomuna doğrudan bağlanması ile elde edilen emülsifiyan maddelerdir. Yağ alkollerini sülfürik asidin sabunlaşması sonucu elde edilirler. En çok kullanılanları sodyum lauril sülfattır.

Katyonik emülgatörler: Etkin grupları katyon olup, pozitif yüklüdürler. Bakterisit özellikleri vardır. Antiinfektif losyon ve kremlerde tercih edilirler. Bunlarla hazırlanan emülsiyonların pH'ları 4-6 arasında olup deri pH'sına uyumludur. Bu emülgatörlerin emülsiyon oluşturma özellikleri zayıftır. Genellikle bir stabilize edici madde veya yardımcı bir madde ile birlikte kullanılırlar. Katyonik ve anyonik emülgatörler birlikte kullanılmamalıdır. Çünkü birbirleriyle etkileşirler.

Noniyonik emülgatörler: Uzun zincirli yağ asitlerinin polihidrik alkollerle olan esterleri ve bunların etilen oksitle olan esterleridir. Suda iyonize olmazlar.

Son zamanlarda polioksietilen/polioksipropilen blok kopolimerler, emülgatörler olarak önem kazanmıştır. Bunlar Poloksamerler olarak da bilinirler. Gliseril monostearat bir gliseril esteridir ve çok lipofiliktir. İyi bir emülgatördür. Yardımcı emülgatör olarak da kullanılmaktadır.

Sorbitan yağ asiti esterleri, örneğin sorbitan monopalmitat S/Y emülsiyonu oluşturur. Polioksietilen sorbitan

monopalmitat hidrofildir ve suda çözünür. Y/S emülsiyonu oluşturur.

Doğal kaynaklı emülgatörler: Emülgatörlerin büyük bir çoğunluğu da doğal kaynaklardan (bitki ve hayvan) elde edilir.

Arap zıncığı, jelatin, lesitin, agar, karragen, guar zıncığı, kitre zıncığı (tragacant) ve kolesterol gibi maddeler, doğal kaynaklı emülgatörlerdir. Bunların sakıncaları, hazırlanan emülsiyonlarda seriden seriye değişkenlik göstermeleri ve mikroorganizmaların üremelerine neden olmalarıdır.

İnce Öğütülmüş Tozlar: Küçük katı partiküllerden oluşmaktadır. Oluşturdukları film küçük katı partiküllerden meydana gelir. Filmde, katı partiküllerin büyüklükleri dağılan fazdaki damlacıklardan çok küçüktür. Ara fazda yüzeyde toplanabilmeleri ve dayanıklı bir film oluşturabilmeleri için partiküller her iki faz tarafından da ıslatılmalıdır. S/Y ve Y/S tipi emülsiyon oluşturabilirler. Örneğin, Bentonit, Veegum, Attapulgit, Hektorit, Kaolin ve magnezyum alüminyum silikat gibi hidrokolloidler.

Yardımcı Maddeler: Bu maddeler viskoziteyi ayarlamak ve fiziksel stabiliteyi sağlamak amacıyla emülsiyonların formülasyonlarında yardımcı olarak kullanılırlar. Setil alkol, gliseril monostearat, metil selüloz, hidroksipropil selüloz, stearik asit, aljinatlar, poliakrilik asit (Karbomer) gibi. Bunlar daha çok losyon ve kremlerde kullanılmaktadırlar.

Hidrofilik-Lipofilik Denge (HLB)

Emülgatör seçiminde en çok kullanılan yöntem 1949 yılında *Griffin* tarafından önerilen hidrofilik lipofilik denge (HLB-Hydrophilic Lipophilic Balance) sistemidir¹⁶⁻¹⁸.

HLB değeri emülgatörün hidrofilik ve lipofilik eğilimini göstererek numaralandırılır. Bu değer hidrofilik grubun mol yüzdesinin beşe bölünmesi ile elde edilen değer olarak ifade edilir. Sıfır ile 20 arasında derecelendirilir. 20'ye doğru yaklaştıkça hidrofilik özellik artar. Örneğin oleik asidin HLB değeri 1, potasyum oleatın HLB değeri 20'dir¹⁹. Tablo 15.3'de HLB değerleri ile emülgatörlerin kullanım amaçları arasındaki ilişki görülmektedir²⁰.

Emülgatörler düşük HLB değerlerinde (≤ 6) daha çok yağ fazında çözünebilmekte ve dayanıklı S/Y emülsiyonu; yüksek HLB değerlerinde (> 8) ise dayanıklı Y/S emülsiyonları oluşturmaktadırlar²⁰.

Daha öncede belirtildiği gibi hidrofilik ve lipofilik emülgatör karışımlarının kullanılması ile daha dayanıklı Y/S emülsiyonlar elde edilebilir.

İki emülgatör (A ve B) karışımı kullanarak emülsiyonun oluşması için istenilen HLB değeri aşağıda verilen eşitlikle hesaplanabilir²⁰:

$$HLB_{\text{karışım}} = f_A HLB_A + (1-f_A) HLB_B \quad (15.2)$$

Burada; f_A karışımdaki A emülgatörünün ağırlık kesridir.

Tablo 15.3 HLB değerine göre emülgatörlerin kullanım amacı²⁰

HLB	Suda dağılımı	Uygulama
1-4	Hiç	
3-6	Zayıf	s/y emülgatör
6-8	Çalkalama ile sütsü dağılım	Islatma ajanı
8-10	Dayanıklı sütsü dağılım	Islatma ajanı, y/s emülgatör
10-13	Yarısaydam-berrak dağılımlar	y/s emülgatör
>13	Berrak çözelti	y/s emülgatör, çözüldürme ajanı

HLB değerleri kimyasal yapılar esas alınarak çeşitli formlerle hesaplanabilir.

Eğer hidrofilik grup polioksietilen ise HLB değeri:

$$HLB = \frac{E}{5} \quad (15.3)$$

E: Emülgatördeki oksietilen zincirinin ağırlıkça yüzdesidir.

Polihidrik alkollerin yağ asidi esterlerinin HLB değeri aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right) \quad (15.4)$$

S, Esterin sabunlaşma sayısı; A, yağ asidinin asit sayısıdır.

Eğer sabunlaşma sayısı elde edilemiyorsa (örneğin lanolin ve balmumu), HLB değerlerini hesaplamak için;

$$HLB = \frac{E+P}{5} \quad (15.5)$$

Burada, P polihidrik alkol gruplarının ağırlık yüzdesidir.

Emülgatörlerin hidrofilik ve lipofilik grup sayısı (HGS, LGS) esas alınarak HLB, *Davies ve Rideal* tarafından açıklanan aşağıdaki eşitlikle hesaplanabilir^{2,3}:

$$HLB = \sum (HGS) - \sum (LGS) + 7 \quad (15.6)$$

Noniyonik emülgatörlerin HLB değerlerinin değerlendirilmesinde diğer yaklaşım, dielektrik değişiminin logaritması ile HLB arasında doğrusal bir ilişkinin bulunmasıdır³.

Sorbitan serilerine ait HLB değerlerinin $C_{su}/C_{yağ}$ dağılıma katsayıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³.

Emülsiyon seçiminde bir diğer yaklaşım da *faz değişim sıcaklığı- (FDS)'nin* esas alınmasıdır^{16,17}. Emülgatörlerin emülsiyon oluşturma özellikleri sıcaklıkla değişmektedir. Bu yöntemle göre, emülgatörler hangi sıcaklıkta Y/S emülsiyonunu S/Y emülsiyonuna dönüştürdüklerine göre derecelendirilmiştir¹⁷. Noniyonik emülgatörlerin seçimi için uygun bir yöntemdir. FDS'na, noniyonik emülgatörlerin polietilen zincir uzunluğu, hidrokarbon zincir uzunluğu ve sulu fazdaki tuz konsantrasyonu etki eder. Emülgatörün hidrokarbon zincir uzunluğu arttıkça FDS'da artar¹⁹.

Antimikrobiyal ve Koruyucu Maddelerin Seçimi: Emülsiyon formülasyonlarında yer alan, karbonhidrat, protein ve sterol gibi maddeler mikroorganizmaların üremesine neden olurlar. Bunu önlemek için koruyucu maddeler formülasyonlara ilave edilir. Mikrobiyal kontaminasyon, bir emülsiyonun üretimi sırasında veya kullanımı sırasında oluşabilir. Koruyucu bir maddenin seçiminde, düşük toksisite, sıcağa karşı dayanıklılık, kimyasal geçimlilik, kabul edilebilir tat, koku ve renk gibi özellikler dikkate alınır¹⁶. Bir emülsiyon formülüne birden fazla koruyucu madde ilave edilir. Koruyucunun biri su fazında, diğeri ise yağ fazında çözünebilir.

Koruyucuların kombinasyon şeklinde kullanılması ile sinerjik etki elde edilebilir. Bazen yağ fazında çözülmüş olan koruyucu su fazına geçip görevini yapamamaktadır. Bunun için toplam koruyucu miktarı belirlenmelidir. Toplam koruyucu miktarı Y/S arasındaki dağılıma katsayısına bağlıdır. P-hidroksi benzoik asit esterleri, özellikle iyi bir ömektir. Çünkü metil esterleri suda çözünmekte, propil esterleri ise suda çözünmemektedir. Emülsiyonlarda koruyucu olarak sıklıkla kullanılan alkil hidroksi benzoatların formülasyonlardaki diğer maddelerle etkileştiği saptanmıştır. Örneğin, metil ve propil hidroksi benzoatlar, polioksietilen sorbitan monolaurat, polioksietilen monostearat ve jelatin ile etkileşirler¹⁶.

Koruyucuların etkinliğine etki eden faktörler: faz oranı, pH, hazırlama sırasında havanın girmesi, tat, koku ve veren maddeler ve özellikle kozmetik ürünlerde parfümlerin bulunmasıdır.

Antioksidan seçimi: Emülsiyonların görünüşünün bozulması doymuş hidrokarbonların kolaylıkla oksidasyona uğramasındandır. Oluşan oksidasyon yağın acımasına ve emülsiyonun bozulmasına neden olmaktadır. Antioksidanlar genellikle % 0.001-0.1 konsantrasyonlarda kullanılırlar¹⁷. Tablo 15.4'de emülsiyonlarda sıklıkla kullanılan antioksidanlar görülmektedir.

En çok kullanılan antioksidanlar bütilhidroksianisol (BHA), butilhidroksitoluen (BHT), l-tokoferol ve alkil gallatlardır. BHT VE BHA' ın kokularının iyi olmamasından dolayı düşük konsantrasyonlarda kullanılmakta-

dırlar. Alkil gallatların da kötü tatları bulunmaktadır. İki veya daha fazla antioksidanın kullanılması sinerjik etki göstermektedir.

Tablo 15.4 Emülsiyonlarda kullanılan antioksidanlar

Askorbik asit
Gallik asit
Propil gallat
α -tokoferol
l-tokoferol
Butil hidroksi toluen (BHT)
Butil hidroksi anisol (BHA)
Süfitler (sodyum süfit, sodyum meta-bisüfit)
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)
Fenil alanin
Triptofan
Tioller (sistein HCl, Tiogliserol)

Emülsiyonların Fiziksel Stabilitesi

Emülsiyonlar termodinamik olarak dayanıksızdır. Fiziksel olarak dayanıklı bir emülsiyon, raf ömrü boyunca, dağılmış olan fazda hiçbir ayrılma göstermemeli, az bir çalkalama ile homojen olarak ilk durumuna gelebilmeli ve kolaylıkla akabilmelidir. Bekleme sırasında emülsiyonlarda görülen instabilite sorunları aşağıda verilmiştir^{1,16,21}.

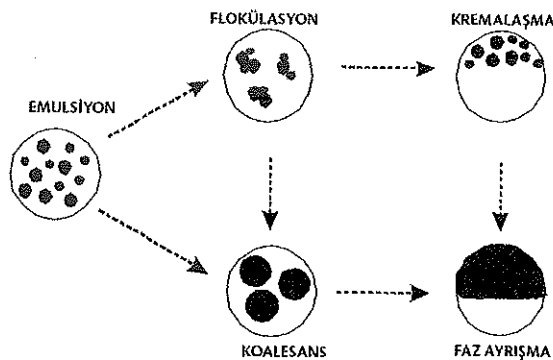
- Kremalaşma
- Flokülasyon
- Koalesans
- Faz ayrışması
- Faz dönüşümü

a) Kremalaşma: Stokes eşitliği ile ilgilidir. Bu eşitliğe göre, dispers faz sürekli fazdan daha az yoğunlukta ise (genellikle Y/S emülsiyonlar), çökme hacmi negatif olur ve damlacıklar üstte toplanır. Kremalaşma aynı büyüklükte olmayan damlacıkların hareketi olarak da kabul edilir. Hareketler birbirini etkiler ve damlacıklar deforme olurlar. Stokes eşitliğinde de görüldüğü gibi, kremalaşma hızı viskozite ile ters orantılıdır. Dış fazın viskozitesi artırılarak emülsiyonun fiziksel stabilitesi artırılabilir. İki faz arasında yoğunluk farkı büyük olduğunda, dış fazın viskozitesi daha azdır. Büyük damlacıklar küçüklere nazaran daha hızlı kremalaşmaya uğrarlar ve kremalaşma hızı daha azdır²⁰. Damlacıkların çapı

kremalaşma hızının tayini için en önemli faktördür¹. Damlacık çapını ve sürekli fazın yoğunluğunu azaltmak ile kremalaşma hızı minimuma getirilebilir²⁰.

Stokes eşitliğindeki faktörler bir emülsiyonun kremalaşma hızını azaltmak için değiştirilebilir. Dış fazın viskozitesi, metil selüloz, kitre zamkı, sodyum aljinat gibi viskozite arttırıcı maddeler ilave edilerek kabul edilebilir bir kıvama getirilebilir. Damlacıkların boyutu homojenizasyon işlemi ile azaltılabilir. Eğer ortalama damlacık boyutu $1 \mu m$ veya orijinal değerinin beşte birine düşürülürse, kremalaşma hızı günde 0.014 cm , yaklaşık olarak da yılda 5 cm azalır. Damlacıkların boyutu $2-5 \mu m$ 'nin altına indiği zaman Brown hareketleri oda sıcaklığından etkilenir ve üstte kremalaşma görülür. Eğer agregasyon olmadan bir kremalaşma olursa, çalkalama veya karıştırma ile emülsiyon tekrar oluşabilir.

b) Flokülasyon: Disperse olan fazın flokülasyonu, kremalaşmadan önce, kremalaşma sırasında veya daha sonra meydana gelebilir¹⁶. İç faz, damlacıklarının geri dönüşümlü agregasyonu olarak tanımlanır. Emülsifiye olan globüllerin yüzey yüklerinden etkilenir. Arayüzeyde koruyucu bir mekanik bariyerin olmadığı durumlarda, örneğin, emülgatör miktarı yeterli değilse, emülsiyon damlacıkları hızla topaklanırlar ve koalesansa uğrarlar. Emülsiyon damlacıklarının flokülasyonu, mekanik ve elektriksel bariyerin, damlanın koalesansını önlemeye yeterli olduğu zaman ortaya çıkabilir. Diğer bir deyişle, koalesanstan farklıdır. Flokülasyonda, yüzeylerarası film ve partiküllerin herbiri bireyselliğini korur. Bu tip agregasyonun geri dönüşümlü olması partiküller arasındaki etkileşmenin kuvvetine bağlıdır. Bu etkileşme, emülsifiyanların kimyasal özellikleri, faz hacim oranı, elektrolit ve iyonik emülgatörler gibi çözünebilir maddelerin derişimi ile saptanır.



Şekil 15.5 Emülsiyonlarda görülen instabilite

Flokülasyonun emülsiyonun viskozitesi ve kayma incilmesi ile yakından ilişkisi bulunmaktadır. Yüksek viskozite, damlacıkların hareketlerini önler ve sıkı bir ağ örgüsü şeklinde olan flokülasyona neden olur. Çalkalama ile damlacıklar arasındaki etkileşmeler bozulur ve viskozite düşer.

c) Koalesans (Biaraya gelme-yığılma): Emülsiyon damlacıklarının birleşerek büyük damlacıkları oluşturmaya koalesans denir. Emülsifiye olmuş damlacıklar zamanla üst üste yığılarak daha büyük damlacıkları oluştururlar ve sonuçta emülsiyon tamamen fazlarına ayrışır. Bu olay büyük damlacıkların oluşmasını önlemek için elektriksel bariyerlerin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır²⁰. Floküle olmuş veya olmamış emülsiyonlarda koalesansın önlenmesinde en önemli etken arayüzey bariyerinin mekanik dayanıklılığıdır. Elektriksel etkilerin ihmal edilebileceği, noniyonik yem içeren S/Y veya Y/S tipinde hazırlanmış emülsiyonlarda bu olay özellikle geçerlidir¹⁶. Koalesans, makromolekül veya katı partikülleri içeren kalın arayüzey filmin oluşumu ile önlenir²⁰.

d) Faz ayrışması (Breaking): Kremalaşma faz ayrışmasından farklı olarak düşünülmelidir; çünkü kremalaşma geridönüşümlü (reversibl) bir olay olduğu halde, faz ayrışması geridönüşümsüzdür. Krema flokları çalkalama ile kolaylıkla tekrar dağılabilir (redisperse edilebilir) ve homojen bir karışım elde edilebilir; çünkü yağ globülleri, emülsifiyanın oluşturduğu koruyucu bir film ile hala çevrilmiş durumdadır. Damlacıkları çevreleyen film bozulduğu zaman karıştırma ile globüller dağıtılamaz. Faz ayrışması, damlacık büyüklüğüne, dispersiyon ortamının viskozitesine ve faz hacim oranına bağlıdır. Faz hacim oranı, ürünün stabilitesi üzerine ikinci derece etkilidir. Y/S tipi emülsiyonda yağ oranının %74'ten fazla olması durumunda yağ globülleri birleşir ve emülsiyon fazlarına ayrışır¹. Bu değer kritik nokta olarak tanımlanır.

d) Faz dönüşümü (Phase inversion): Bir emülsiyonun S/Y tipinden Y/S tipine dönmesine veya aksi olaya faz dönüşümü (inversiyonu) denir. Bu olay, emülsiyonun hazırlanması sırasında iki fazın karıştırılması, ısıtılması ve emülsiyonun soğutulması sırasında görülebilir³. Emülsiyon hazırlandıktan sonra faz dönüşümünün oluşması önemli sorunlara neden olabilir. Faz hacim

oranının değişmesi ve bir elektrolit ilavesi faz dönüşümüne neden olabilir³. Sodyum stearat ile stabilize edilen bir Y/S emülsiyonuna kalsiyum klorür ilave edildiği zaman kalsiyum stearat oluşur ve emülsiyon S/Y tipine dönüşebilir. Emülsiyon pH'sının zamanla değişmesi faz dönüşümüne neden olabilir. Su ve yağ oranlarının değiştirilmesi ile de faz dönüşümü meydana gelebilir.

Emülsiyonlarda DLVO Teorisi

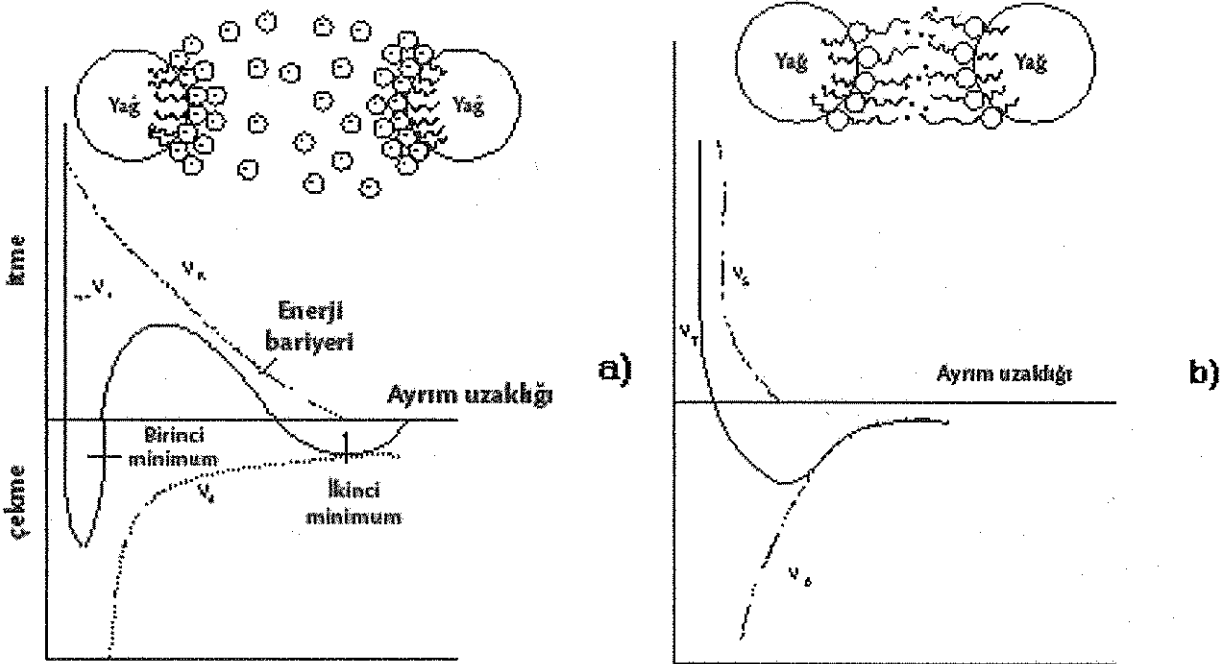
DLVO teorisi, daha önce kolloidler bölümünde açıklandığı gibi (Bkz. Bölüm 14) liyofobik partiküllerin stabilitesi ve iyonik emülgatör ile stabilize edilen emülsiyonlar için geçerlidir. Emülsiyonlar için bu teoriyi şu şekilde açıklayabiliriz:

Emülsiyon damlacıklarının yükü, emülsifiyanın adsorpsiyonu ile artar ve elektriksel çift tabaka meydana gelir. Damlacıklar arasındaki kuvvetler *van der Waals* (V_A) çekme ve *elektrostatik itme* (V_R) kuvvetlerin toplamı olarak düşünülebilir. Başlangıçta her kuvvet değerinden bağımsızdır. Her biri ayrı ayrı değerlendirilir. İki damlacık arasındaki etkileşimin total potansiyeli $V_T = V_A + V_R$ dir²¹. Etkileşimin potansiyel enerji eğrisi Şekil 15.6.a'da görülmektedir.

Damlacıklar arasındaki uzak mesafelerde ikinci enerji minimum ile gösterilen zayıf çekim, yakın mesafelerde ise (çok derin primer minimumda) kuvvetli bir çekim oluşur. Orta mesafelerde itme baskındır ve eğrinin maksimum değeri vardır. Flokülasyon sekonder minimumda meydana gelir. Burada çekim kuvvetleri zayıftır ve floklar, düşük bir enerji ile çalkalandıklarında kolaylıkla ayrılırlar. Potansiyel enerji bariyeri ile damlacıkların yaklaşmaları önlenir. Yakın mesafede eğrinin birinci minimum bölgesinde oluşan agregatlar ayrılır²¹.

Emülsiyonun stabilizasyonu için önemli olan enerji bariyerinin yüksekliği, emülgatörün iyonizasyonuna bağlıdır. Yüzey etkin maddelerin iyonize olan pH değerlerinde yüzey potansiyelleri yüksektir ve yüksek enerji bariyeri verirler. Yüzey potansiyel enerjisi doğrudan ölçülemez; ancak zeta potansiyel ölçülerek değerlendirilebilir.

Parenteral olarak kullanılan lipit besleme emülsiyonlarında, elektrostatik bariyer, yağ-su arayüzeyindeki emülgatör filminde negatif yüklü fosfolipitlerin iyonizasyonu ile sağlanır. Emülsiyonun stabitesinin sağlanabilmesi için zeta potansiyelin 30-60 mV arasındaki değerleri yeterlidir.



Şekil 15.6 Y/S emülsiyonunda iki damlacığın ayrılma yüzeyinin mesafesi olarak V_T total potansiyel enerji etkileşimi²¹

a) iyonik emülgatörün elektrostatik stabilizasyonu

b) noniyonik emülgatörün sterik stabilizasyonu.

V_R = Elektrostatik itme kuvveti, V_A : Van der Waals çekme kuvveti, V_S : sterik itme kuvveti

Emülsiyonların Stabilitésinin Değerlendirilmesi

Emülsiyon formülasyonlarının geliştirilmesinde kabul edilebilir raf ömrünün saptanması önemlidir. Emülsiyonun instabilitesini ölçebilecek hızlı ve duyarlı tek bir yöntem bulunmamaktadır. Stabilité programını hızlandırmak için emülsiyon zorlanmış koşullarda (stress) tutulur. Fiziksel instabilitenin değerlendirilmesinde uy-gulanan zorlanmış koşullar: zamanla bozunma (yaşlanma-aging) ve sıcaklık, santrifüj, ultrasantrifüj ve karıştırmadır¹⁶.

Yaşlanma ve sıcaklık: Bir emülsiyonun raf ömrü yüksek sıcaklıklarda farklı sürelerde bekletilerek saptanır. Sıcaklık değişimi emülsiyonun fiziksel ve kimyasal stabilitésini etkiler. Özellikle, yüksek sıcaklıkta bekletilen bir emülsiyonun vizkozitesinde anlamlı olarak azalma gözlenir. Ayrıca sıcaklık değişimi formülasyonda yer alan polimer ve kolloidal maddelerin hidrasyonuna, emülgatörün dağılımına, fazların dönüşümüne ve bazı lipidlerin kristalizasyonuna neden olabilir.

Raf ömrü değerlendirilmesinde iki sıcaklık arasındaki döngü önemlidir. Bu döngü 4-45°C arasında olmalıdır. Yüksek sıcaklık koalesans veya kremalaşma hızının artmasına neden olur. Ayrıca viskozitede de değişimler görülür.

Bazı emülsiyonlar 40-45°C'de dayanıklı olabilirler; ancak 55-60°C'nin üzerinde birkaç saat bile kalmaları bozulmalarını sağlar. Yüksek sıcaklık aynı zamanda koalesans ve kremalaşma hızını arttırır.

Dondurma işlemi zorlanmış koşul olup, emülsiyonun dayanıklılığına yüksek sıcaklıktan daha çok etki eder. Nedeni de donmanın emülgatörlerin çözünürlüğüne etki etmesidir ve buz kristallerinin emülsiyon damlacıklarının küresel şeklini bozmasıdır.

Santrifüj ve ultrasantrifüj: Santrifüj ve ultrasantrifüj ile emülsiyonlarda belli bir stres yaratarak emülsiyonların stabilitésini değerlendirilebilir. Santrifüj ile faz ayrışması çok hızlı olur. Genel olarak santrifüj, emülsiyonun raf ömrünü önceden tahmin etmek için yararlı bir yöntemdir; ancak çok viskoz veya yarıkatı ürünler için uygun olmayabilir. Stokes yasasına göre kremalaşma yerçekiminin bir fonksiyonudur. Ultrasantrifüj kuvveti emülsiyonlardaki damlacıkların yapısının bozulmasına

neden olur. Santrifüjleme hızının emülsiyon stabilitésini üzerine etkisi bulunmaktadır.

Bir emülsiyonun ultrasantrifüjünde üst (koagüle yağ), orta (koagüle olmamış emülsiyon) ve alt tabaka (su tabakası) olmak üzere üç tabaka görülür.

Karıştırma: Bir emülsiyonda, emülsiyon damlacıkları arasında Brown hareketleri nedeni ile çarpışma olmadığı sürece koalesans görülmez. Basit mekanik karıştırma iki damlacığın birbiriyle çarpışmasına neden olur. Emülsiyonların çok hızlı ve aşırı çalkalanmaları durumunda emülsiyon oluşumu sağlandığı gibi emülsiyonun parçalanması da görülebilir¹⁶.

Emülsiyonların zorlanmış koşullar altında stabilitésini değerlendirmek:

Bunun için faz ayrışması, reolojik özellikleri, elektroforetik özellikleri ve partikül büyüklüğü incelenmelidir.

Faz ayrışması: Saklamadan sonra faz ayrışması, görsel veya ayrılan fazın hacminin ölçülmesi ile elde edilebilir. Genel olarak kremalaşma, flokülasyon ve koalesans, faz ayrışmasından önce görülür. Faz ayrışmasında emülgatörün miktarı önemlidir. Düşük emülgatör derişiminde örneğin % 0.1'in altında yağ fazının görünür koalesansı sadece 1 aylık bekleme sonunda görülebilir. Emülgatör derişimi % 2 veya % 5 olduğunda 2 yıllık bekleme sonunda bile görünür koalesans ihmal edilebilecek değerdedir.

Reolojik özellikler: Emülsiyonların stabilitésinin değerlendirilmesinde reolojik özellikler ve viskozite çok önemlidir. Raf ömrü çalışmalarında bekleme ile viskozitedeki ve reolojik özelliklerdeki değişimler esas alınır. Damlacık çapı dağılımındaki herhangi bir değişiklik, flokülasyon derecesi veya faz ayrışması viskozitedeki değişimlere neden olur. Emülsiyonlar genellikle Newtonian olmayan akış gösterirler (Bkz:Bölüm21).

S/Y tipi emülsiyonlarda globüller hızlı foküle olur. Sonuç olarak viskozite hızlı bir şekilde düşer ve düşmeye devam eder. Daha sonra (oda sıcaklığında 5-15 gün) bağıl olarak sabit kalır. Y/S tipi emülsiyonlarda ise farklıdır. Bu durumda, globüllerin flokülasyonu aniden artan viskoziteye neden olur.

Elektriksel özellikler: Emülsiyonların stabilitelelerinde emülsifiye olan damlacıkların yüzey yük ve zeta potansiyellerinin ölçülmesi önemli bir göstergedir; çünkü elektrostatik itme kuvvetinin flokülasyon ve koalesansın önlenmesinde anlamlı katkısı bulunmaktadır²⁰. Partiküller arasındaki elektriksel yükler flokülasyon hızını etkiler. Bu nedenle zeta potansiyel flokülasyonun değerlendirilmesinde önemlidir. Eğer instabilite koalesansa dayanıyor ise, partiküllerin yüzey yüklerinin saptanması raf ömrünün önceden hesaplanmasında yardımcı değildir¹⁶.

Emülsiyonların hazırlandıktan kısa bir süre sonra elektriksel iletkenliklerinin ölçülmesi stabilitelelerinin değerlendirilmesinde önemli bir kanıttır. Y/S veya S/Y emülsiyonlarının elektriksel iletkenliği Pt (platin) elektrot ile tayin edilir. Elektriksel iletkenlik dispersiyonun derecesine bağlıdır. Küçük damlacıklardan oluşan Y/S emülsiyonlar düşük direnç gösterirler. Direnç arttıkça damlacıklar agregasyona uğrar.

Damlacık büyüklüğü: Ortalama damlacık büyüklüğü veya damlacıkların büyüklük dağılımının değişmesi emülsiyonların stabilitesinin değerlendirilmesinde önemli parametrelerdir; ancak emülsiyonların raf ömrünün saptanmasında damlacık büyüklüğü tayini her zaman kesin bir ölçüt değildir. Dayanıklı iki emülsiyon sisteminde, damlacık büyüklüğünde başlangıçta hızlı bir artış ve bunu takiben yavaş bir değişme gözlenmiştir. Düşük emülgatör derişimi içeren emülsiyonlar kabul edilebilir bir koalesans göstermelerine rağmen partikül büyüklüklerinde değişme gözlenmemiştir. Damlacık büyüklüğü, damlacık yüzey alanı veya damlacık hacmi zamanla doğrusal olarak değişebilmektedir¹⁶.

Emülsiyonların raf ömrü değerlendirmelerindeki stabilite programlarında fiziksel parametrelerine ilave olarak kimyasal bileşimlerdeki değişmeler ve mikrobiyolojik kontrollerin de yapılması gerekmektedir.

Emülsiyonların Hazırlanması

Dayanıklı bir emülsiyonun hazırlanmasında en önemli basamak emülsiyon oluşumu (emülsifikasyon) işlemidir. Başarılı bir emülsifikasyon işlemine etki eden etkenlerin başında uygun bir emülgatör seçimi gelir. Bu konu ile ilgili bilgiler daha önce verilmişti. Gerçekten

bir emülsiyonun oluşumunda emülgatörün tipi çok önemlidir. Uygun olarak seçilen emülgatörler emülsiyonda stabilize edilen yağ veya su damlacığına göre S/Y veya Y/S tipi emülsiyonlar oluştururlar. Diğer etkenler ise, iki fazın birbirine ilave edilme sırası, sıcaklık, karıştırma şiddeti ve süresidir. Emülsiyonun iç ve dış fazı değişik yöntemlerle bir araya getirilebilir. Eğer dış faz su ve iç faz yağ ise, suda çözünebilir maddeler suda ve yağda çözünebilir maddeler yağda çözünür. Yağ fazı yavaş yavaş su fazı karışımına ilave edilir ve karıştırılır.

Dış fazın iç faza ilavesinde ise, Y/S emülsiyonunda su (dış faz) yağa (iç faza) ilave edilir. Bu yöntem özellikle arap zamkı, kitre zamkı ve metil selüloz gibi hidrofilik maddelerin bulunduğu emülsiyonlarda başarılı sonuçlar verir.

S/Y tipi emülsiyonları suyun yağa, Y/S emülsiyonları ise yağın su fazına ilavesi ile hazırlanabilir.

Mum ve diğer katı maddeleri içeren emülsiyonların hazırlanmasında ise, bu maddelerin eritilmesinden sonra yağda çözünebilir emülgatör maddeler karıştırılır. Suda çözünebilir diğer maddeler suda çözünür ve hafif bir sıcaklıkta yağ fazına ilave edilir. Daha sonra iki faz karıştırılır. Soğuyuncaya kadar da karıştırmaya devam edilir. Bu yöntem daha çok emülsiyon bazlı merhem ve kremlerin hazırlanmasında kullanılır³.

Diğer bir hazırlama yönteminde ise, eğer Y/S tipi emülsiyon hazırlanacaksa, bir kısım yağ suda çözünebilir emülgatöre ilave edilir ve karıştırılır. Daha sonra suda çözünebilir emülgatörü içeren eşit miktardaki su emülsiyon oluşuncaya kadar karıştırılır³.

Sıcaklık, emülsifikasyon işlemine etki eden önemli bir faktördür. Emülsifikasyonda sıcaklık değişimi yüzeyler arası gerilimi ve viskoziteyi değiştirir. Yüksek sıcaklık emülsiyon oluşumunu kolaylaştırır; ancak sıcaklığın fazla yükselmesi ve düşmesi emülsiyonda damlacıkların koagülasyonuna neden olur. Fazlar genellikle 70-72°C'de karıştırılır. Emülsifikasyonda karıştırma süresince sıcaklık ve soğutma hızları emülgatörün arayüzeye göç etmesine neden olduğu için çok önemlidir²¹. Fazların birbirine ilavesinden sonra soğutma işleminin

genellikle yavaş yapılması gerekir. Böylece etkin madenin dış fazda kristallenmesi önlenir.

Daha öncede belirtildiği gibi emülgatörlerin faz değişim sıcaklığı (FDS) emülsiyon oluşumunu etkiler. Bu nedenle seçilecek emülgatörlerin faz değişim sıcaklığı değerlerinin dikkate alınması gerekmektedir.

Karıştırma şiddeti ve karıştırma süresi özellikle emülsiyonların damlacık büyüklüklerine etki eder. Bunun dışında damlacık büyüklüğü; emülgatörün tipine, emülsifikasyon için kullanılan alete fazların ilave edilme hızlarına ve fazın hacmine göre değişir.

Bir emülsiyon, bir sıvıyı diğeri içerisinde çok sayıda damlacıklara bölerek hazırlanır. Bunun için damlacıkların birbirlerine yaklaşmalarını önlemek ve oluşan damlacıkların stabilizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Bu amaç için kullanılan aletler dört kategoride incelenebilir^{16,17}:

- Mekanik karıştırıcılar
- Homojenizatörler
- Kolloit değirmenleri
- Ultrasonifikasyon aletleri

Emülsiyonlar üretim boyutuna bağlı olarak değişik yöntemlerle hazırlanabilirler. Küçük ölçekli emülsiyonlar laboratuvarında, havanda veya el tipi karıştırıcı aletlerle hazırlanabilirler. Endüstride ise, büyük ölçekli emülsiyon hazırlamak için yukarıda belirtilen aletler kullanılır.

Mekanik karıştırıcılar: Emülsiyonların hazırlanmasında çeşitli tipte mekanik karıştırıcılar kullanılmaktadır. Pervane ve türbin tipi karıştırıcılar kullanılır. Genelde karıştırma işlemi bir kabın içinde şaft, pervane veya bir elektrik motoruna bağlanarak çalışması ile yapılır. Pervane tipi karıştırıcılar sıvıyı aşağı yukarı hareket ettirir. Karışım hızlanır ve turbulan bir akış olur. Pervane tipi karıştırıcılarla daha çok düşük viskoziteye sahip emülsiyonlar karıştırılır. Türbin tipi karıştırıcılar düşük ve orta viskoziteye sahip sıvılar için kullanılabilir (Bkz. Bölüm 2, Karıştırma). Her iki tipteki karıştırıcının karıştırma derecesi; dönme hızına, sıvının akışına ve kap içindeki pozisyonuna bağlıdır^{16,17}. Karıştırıcıların kulla-

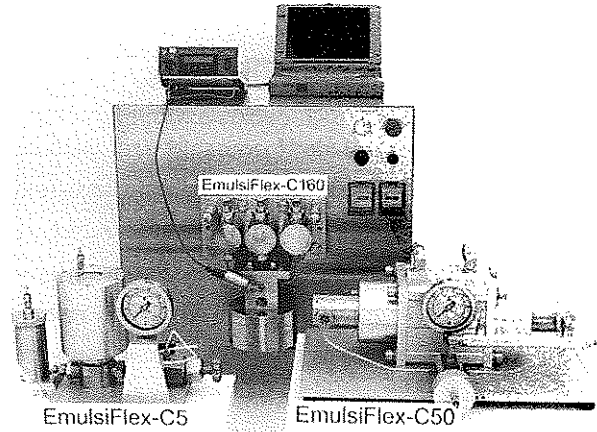
nılma sırasında sıcaklıkları artar. Bu nedenle soğutma sistemlerinin bulunması gerekir.

Homojenizatörler: Sıvı dispersiyonlar çok küçük bir açıklıktan yüksek basınç altında geçiren aletlerdir. Homojenizatörler iki amaç için kullanılabilir^{16,17}:

- Emülsiyon içindeki yardımcı maddeler karıştırılır ve daha sonra sonuç ürünü oluşturmak için geçirilir.
- Emülsiyon diğer yollardan biri ile hazırlanır ve damlacık çapını küçültmek için kullanılabilir. Yani damlacıkların tektür olmalarını ve stabilitelelerini sağlamak için kullanılır.

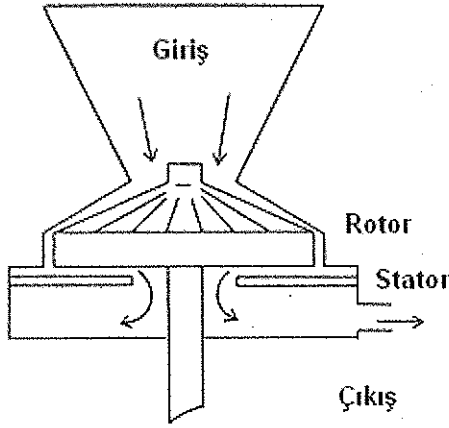
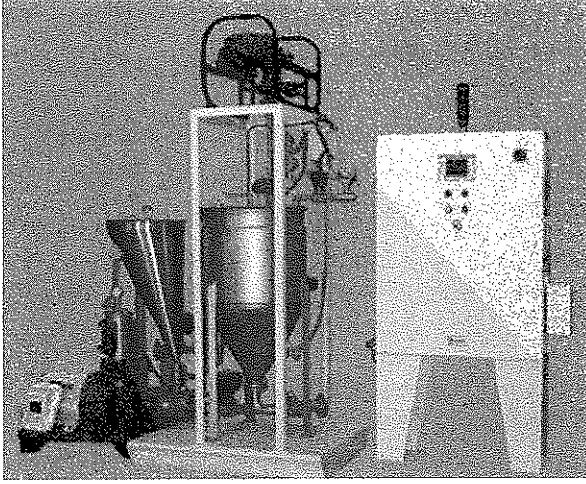
Homojenizatörden sıvılar 1000-5000 psi'lik basınçta geçirilerek çok ince dispersiyonlar elde edilebilir¹⁷. Homojenizatör kullanarak 1 nm damlacık çapına sahip emülsiyonlar hazırlanabilir. Bu aletlerle birden fazla emülsifikasyon işlemi yapılabilir. Çeşitli kapasitede olan değişik modelleri bulunmaktadır.

Şekil 15.7'de Endüstride kullanılan bir homojenizatör tipi görülmektedir.



Şekil 15.7 Endüstride kullanılan bir homojenizatör

Kolloit değirmenleri: Kolloit değirmenlerinin çalışma prensibi; bir emülsiyonun karışmış fazlarının, değirmenin stator ve rotor arasında yüksek bir hızla geçmeleridir¹⁷. Rotorun hızı dakikada 3000-20000 devirdir. Rotor ve stator arasındaki açıklık 25µm'dir (Şekil 15.8).



Şekil 15.8 Kolloit değirmeni

Ultrasonik aletler: Emülsiyonların üretimi için ultrasonik enerji ile çalışan çeşitli modeller bulunmaktadır. Yüksek frekanslı (100-500 kHz) bir ossilatör piezoelektrik kuartz tabla üzerine yerleştirilmiş iki elektrot ile bağlanmıştır. Kuartz tabla ve elektrotlar bir yağ banyosuna daldırılır ve daha sonra ossilatör çalışır. Yüksek frekanslı ses dalgaları sıvıdan geçer. Emülsifikasyon, emülsiyonu içeren maddeleri içeren basit bir tüpün yağ banyosuna daldırılması ile sağlanır¹⁶. Düşük viskoziteli sıvılarla hazırlanan emülsiyonlar için bu yöntem geçerlidir; fakat bu yöntem emülsiyonların büyük ölçekli üretimleri için pratik değildir.

Emülsiyon Tipini Tayin Yöntemleri

Emülsiyon formülasyonlarının geliştirilmesinde emülsiyonun tipi çok önemlidir. Emülsiyonun özellikleri tipine göre değişiklik gösterebilir ve çeşitli yöntemlerle tayin edilebilir. Bir yöntemin doğruluğu her zaman ikinci bir yöntemle kanıtlanmalıdır. En çok kullanılan yöntemler kısaca aşağıda açıklanacaktır:

Dilüsyon testi: Yöntemin esası; emülsiyonun dış fazı ile seyreltilmesidir. Dış fazı yağ olan (S/Y) bir emülsiyon yağ ile seyreltildiğinde, yağ emülsiyon ile karışıyor, bu emülsiyonun dış fazı yağdır. Bunun aksi ise, yani su ile karışmıyor ve ayrılıyorsa yine dış fazı yağdır³. Bu yöntem mikroskopik olarak da incelenebilir.

Boya testi: Suda çözünebilir bir boya emülsiyona ilave edilir ve boya emülsiyonun tamamı ile karışıyor, bu emülsiyonun dış fazı, sudur (Y/S). Eğer boya sürekli fazda sabit olarak kalmıyorsa, test küçük miktarlarda yağda çözünebilir bir boya kullanılarak tekrarlanmalıdır. Sürekli faz bu boya ile renklenirse emülsiyon S/Y tipidir. Bu amaç için pratikte en çok, suda çözünen metilen mavisi ve yağda çözünen Sudan III boya kullanılır. Bu yöntem ile iyonik yapıdaki emülgatörler ile hazırlanan emülsiyonlarda başarılı sonuçlar alınmaz¹⁶.

İletkenlik testi: Bu yöntemde dıştan bir elektrik kaynağı ile bağlanmış bir çift elektrot emülsiyona daldırılır. Akım geçerse emülsiyonun dış fazı sudur. Noniyonik emülgatör içeren Y/S tipi emülsiyonlara uygulanmaz¹⁷.

Floresan testi: Yağlar UV ışığı altında floresan özellik gösterdikleri için dış fazı yağ olan bir emülsiyon UV ışığı ile yayılırsa dış fazı yağdır¹⁶. Bu yöntem her zaman uygulanmaz.

CoCl₂/filtre kağıdı yöntemi: Y/S tipi bir emülsiyona CoCl₂ emdirilen filtre kağıdı uygulandığında, mavi renk pembe renge dönüşür. Eğer emülsiyon stabil değilse veya elektrotlar varlığında bozunuyorsa, bu yöntemle başarılı sonuçlar alınmaz^{16,17}.

Mikroemülsiyonlar

Son yıllarda oldukça önem kazanan mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak dayanıklı, düşük viskoziteli, saydam, çok küçük damlacık büyüklüğüne sahip (5-140 nm) ve kendiliğinden oluşan sistemlerdir²²⁻²⁵. Genellikle yağ fazı, su fazı, sürfaktan (yüzey etkin madde) ve ko-sürfaktan olmak üzere dört bileşen içermektedirler. Mikroemülsiyonlar bazen kosürfaktan kullanmadan da oluşabilmektedir. Bunlar kendiliğinden emülsiyon oluşturabilen sistemler olarak (self emulsifying drug delivery system-SEDDS) tanımlanmaktadır²⁶. Bu sistemler yağ ve sürfaktanın karıştırılması ile oluşan

Tablo 15.5 Mikroemülsiyonlar ile klasik (makro) emülsiyonların karşılaştırılması

Özellik	Mikroemülsiyon	Klasik (makro) emülsiyon
İç fazın damlacık büyüklüğü	<0.2 µm	0.2 µm -10 µm
Görünüş	Saydam	Süt görünümünde
Oluşum	Kendiliğinden oluşur	Enerji vermek gerekir
Stabilite	Termodinamik olarak dayanıklı	Termodinamik olarak dayanıksız

sistemler olup, emilimi düşük olan etkin maddelerin biyoyararlanımını artırır²⁷.

Mikroemülsiyonların üstünlükleri arasında, kolayca hazırlanıp uygulanmaları, vücutta kalış sürelerinin uzun olması, ilaç yükleme kapasitelerinin yüksek olması, sürfaktan ve ko-sürfaktanların etkisiyle hücre permeabilitesini artırmaları ve dolayısı ile emilimi kolaylaştırmaları sayılabilir. Tablo 15.5'de mikroemülsiyonlar ile klasik (makro) emülsiyonlar arasındaki farklar görülmektedir²⁵.

Mikroemülsiyonların oluşabilmesi için üç önemli koşul gerekmektedir²⁸. Bunlar:

- Yağ ve suyun birbiri içinde kendiliğinden karışarak emülsifiye olabilmesi için yağ-su arayüzeyindeki gerilimin çok düşük olması (10^{-3} N/m'den küçük) gerekmektedir.
- Sürfaktanın konsantrasyonu optimum olmalıdır.
- Mikroemülsiyonun dayanıklılığını arttırmak için arayüzey akıcı ve esnek olmalıdır.

Mikroemülsiyonlarda Kullanılan Maddeler: İritan özelliklerinin düşük, kimyasal stabilitelerinin yüksek olması nedeniyle, noniyonik sürfaktanların, özellikle de polioksietilen türevlerinin mikroemülsiyonlarda kullanılması oldukça yaygındır. Bazı noniyonik sürfaktanlarla, ko-sürfaktana gerek olmadan da mikroemülsiyon hazırlanabilmektedir. Fosfolipidler biyolojik olarak uyumlu olmaları nedeni ile en çok kullanılan sürfaktanlardır. Özellikle lesitin membran lipidlerinin başlıca bileşeni olması nedeni ile çok tercih edilmek-

tedir. Daha çok parenteral ve oral yolla verilmek üzere hazırlanan mikroemülsiyonlarda kullanılırlar.

Mikroemülsiyonların Yapısı

Mikroemülsiyonlar Y/S, S/Y ve geçişli (bicontinuous) olmak üzere üç tipte olabilirler. S/Y veya Y/S tipindeki mikroemülsiyonlarda, damlacıklar ko-sürfaktan ve sürfaktan moleküllerinden oluşan bir film ile çevrilmiştir. Dış fazın su olduğu Y/S mikroemülsiyon sisteminde, amfifil moleküllerin hidrofobik kısımları yağ damlacığının içine yönelmiş, hidrofilik kısımları ise dış faza yönelmiş halde bulunmaktadır. S/Y mikroemülsiyon sisteminde ise, amfifilik molekülün hidrofobik kısmı dış faza, hidrofilik kısmı ise su damlacığının içine yönelmiş durumdadır. Bu tip mikroemülsiyonlar ters miseller veya L_2 faz (likit faz) olarak da bilinmektedir. Su ve yağ oranının yüksek olduğu durumlarda ise farklı bir yapı, geçişli (bicontinuous) modelde mikroemülsiyonlar oluşmaktadır. Bu model, çok köşeli poligonları içermekte olup, yağ ve su fazları amfifilce zengin bir tabaka ile ayrılmış durumdadır^{28,29}.

Yağ ve su fazları arasında çok düşük yüzeylerarası gerilimin bulunması, sürfaktan ve ko-sürfaktan ilavesi ile sağlanmaktadır.

Mikroemülsiyonlarda Faz Oluşumu

Bir mikroemülsiyonun hazırlanmasında en önemli basamak üçgen faz diyagramının çizilmesi ve buradan hareketle en uygun mikroemülsiyon alanının, dolayısı ile formülasyondaki bileşenlerin miktarının saptanmasıdır (Bkz: Bölüm7).

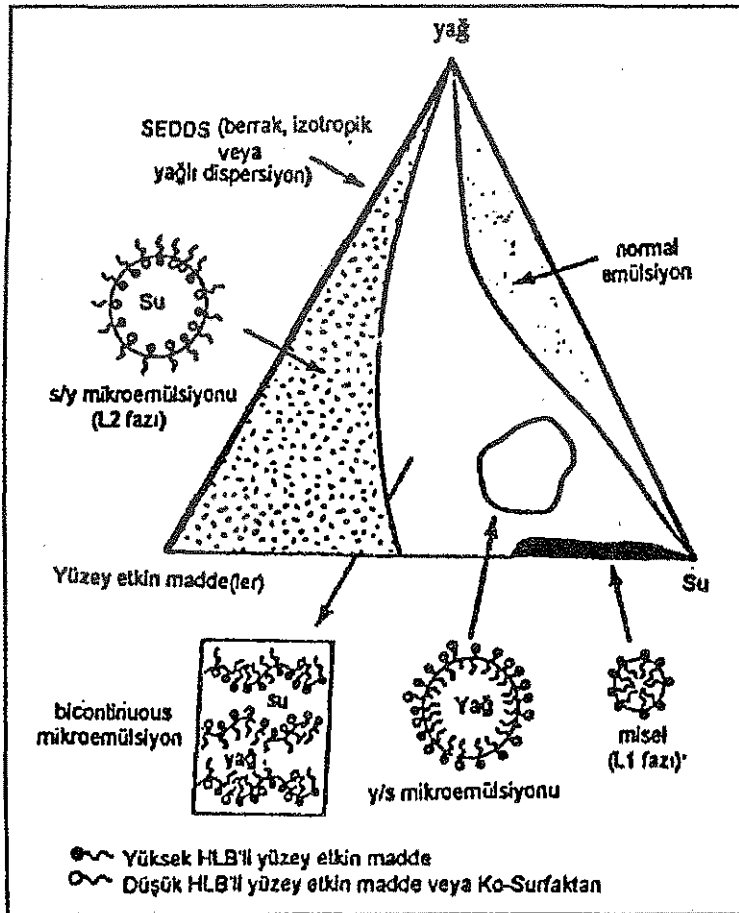
Tablo 15.6 Mikroemülsiyon formülasyonlarında kullanılan maddeler

Yağlı faz	Bitkisel yağlar, sentetik yağlar, trigliseritler, yağ asitlerinin esterleri
Sulu faz	Su, sodyum klorür çözeltisi, tamponlar, propilen glikol, polietilen glikoller veya bunların kombinasyonları
Sümfaktan	Non-iyonik ve iyonik sümfaktanlar, lesitin, poligliserol, yağ asidi esterleri
Ko-sümfaktan	Alkoller, glikollerin türevleri, poligliseroller ve propilen glikoller

Üçgen faz diyagramları, su, yağ, sümfaktan/ko-sümfaktan fazlarının değişik oranlarda karıştırılması ile elde edilmektedir. Tablo 15.6'da mikroemülsiyon formulas-

yonunda genel olarak kullanılan maddeler görülmektedir. Üçgen faz diyagramı, S/Y emülsiyonu, lameller veya hegzagonal sıvı kristaller, S/Y mikroemülsiyonu, Y/S emülsiyonu ve Y/S mikroemülsiyonun dengesinde oluşmaktadır. Şekil 15.9'da mikroemülsiyon bölgeleri üçgen faz diyagramında gösterilmiştir.

Üçgen faz diyagramları, sümfaktan, kosümfaktan ve yağ karışımının su ile titre edilmesi ile veya su, yağ ve sümfaktan karışımının kosümfaktanla titre edilmesi ile tayin edilir. Her iki yöntemde de mikroemülsiyonun dayanıklı ve berrak kaldığı bölge esas alınır²⁴. Şekil 15.9'da görüldüğü gibi yağ derişimi yüksek olduğunda ters miseller oluşur. Sisteme su ilave edildiği zaman S/Y mikroemülsiyonları oluşur. Su damlacıkları sümfaktan/kosümfaktan karışımının yüzeylerarası tabakası tarafından çevrelenir ve dayanıklı hale gelir. Sisteme su ilave etmeye devam edilirse sıvı kristaller meydana gelir. Su molekülleri sümfaktanın çifte tabakası arasında kalır. Su miktarı artırıldığında tabakalı (lameller) yapı kırılır ve sümfaktan/kosümfaktan ara yüzey filmi tarafından sarı-

**Şekil 15.9** Mikroemülsiyon oluşum alanları²²

lan yağ damlacıklarını içeren bicontinuous (çift geçişli) yapı meydana gelir^{24,25}.

Faz diyagramı içinde mikroemülsiyonların oluşum alanı ve büyüklüğüne sıcaklık, çözücüler, sürfaktanın yapısı ve sulu fazdaki tuzun etkisi bulunmaktadır^{24,29}.

Mikroemülsiyonların Karakteristik Özellikleri: Mikroemülsiyonların yapısı değişik yöntemlerle incelenebilir. Özellikle damlacık büyüklüklerinin tayin yöntemlerinde ve miseller yapılarının incelenmesinde küçük açılı X-ışını saçılımı (small angle X-ray scattering-SAXS), küçük açılı nötron saçılımı (small angle neutron scattering-SANS), statik ışık saçılımı (static light scattering), kuasielastik ışık saçılımı (quasielastic light scattering-QELS), geçirici elektron mikroskop (transmission electron microscopy-TEM), gibi yöntemler kullanılır³⁰⁻³². Mikroemülsiyonların viskozite, bulanıklık (türbidite) ve elektriksel iletkenlik, pH, dansite, faz ayrışması gibi fiziksel özelliklerinin incelenmesi stabiliteyi açısından çok önemlidir. Viskozite sürfaktan filmin kalınlığı, damlacık büyüklüğü ve şekli^{29,33}, kondüktivite mikroemülsiyonun dış fazı ve faz dönüşümü, dielektrik ölçümü ise sistemin yapısı ve dinamik özellikleri hakkında bilgi verir.

Mikroemülsiyonların Veriliş Yolları

Mikroemülsiyonlar denetimli ilaç salımı sağlamak ve ilaçların sistemik emilimlerini artırmak için kullanılmaktadırlar. Ayrıca topikal olarak da ilaçların etkinliğini arttırmaktadırlar.

Oral uygulamaları: Oral yol en çok tercih edilen yoldur. Emilimin artırılması, ilaçların klinik potenslerinin artırılması ve ilacın toksisitesinin azaltılması gibi nedenlerden dolayı hormonlar, steroidler, diüretikler, antibiyotikler ve çözünürlüğü düşük olan etkin maddeler için ideal ilaç şekilleridir. Özellikle, peptit/protein gibi gastrointestinal kanalda enzimatik parçalanmaya uğrayan maddeler için uygun ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Peptitlerin mikroemülsiyon formülasyonlarına en başarılı örnek siklosporindir. *Sandimmune*®, *Neoral*® ticari adları ile pazarlanan ilaç, karaciğer, böbrek gibi organ nakillerinden sonra rutin olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, siklosporin S/Y tipi mikroemülsiyon formülasyonu içinde oral yolla uygulandığında biyoyararlanımının arttığı görülmüştür^{34,35}. S/Y tipi

mikroemülsiyon formülasyonu ile uygulanan insulin, vasopressin ve siklosporinin oral biyoyararlanımının çözelti formülasyonundan fazla olduğu saptanmıştır^{36,37}. Labrafil, lesitin ve etanol kullanılarak hazırlanan S/Y tipi mikroemülsiyon formülasyonu içinde oral yoldan uygulanan insülinin, sıçanlarda subkütan uygulamaya benzer şekilde kan glukoz düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür³⁸. Peptit yapısında olan epidermal Büyüme Faktörü (EGF)³⁹ ve Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)⁴⁰'nin mikroemülsiyon formülasyonu Labrafil M 1944 CS, Arlacel 186, Brij 35 ve etanol kullanılarak hazırlanmıştır. Stres ve asetik asit ile mide ülseri oluşturulan sıçanlara oral olarak uygulanmıştır. Her iki büyüme faktörünün de yara iyileştirme etkisi, biyokimyasal ve histolojik bulgular esas alınarak değerlendirildiğinde mikroemülsiyon çözelti formülasyonlarına göre daha etkili bulunmuştur^{39,40}.

Mikroemülsiyonların topikal uygulamaları

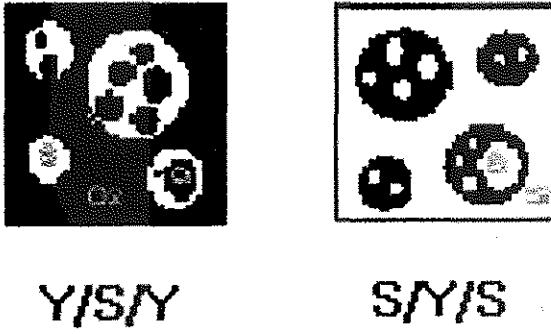
Mikroemülsiyonların kolay uygulanmaları açısından topikal uygulamaları tercih edilmektedir. Topikal uygulanan mikroemülsiyon formülasyonlarının klasik emülsiyon ve jellere göre daha etkili oldukları saptanmıştır⁴¹. Topikal yolla, hidrofilik bir ilaç olan difenhidramin hidroklorürün, izopropil miristatla S/Y mikroemülsiyonu insan derisine uygulanmıştır. Bu formülasyona kolesterol ilave edildiğinde emilimin arttığı saptanmıştır⁴².

Mikroemülsiyonların diğer veriliş yolları

Mikroemülsiyonlar oral ve topikal veriliş yolu dışında, parenteral^{43,44}, oküler⁴⁵ rektal³⁶ ve pulmoner⁴⁶ yollarla da uygulanmaktadır.

Çoklu Emülsiyonlar

Üretim ve stabiliteledeki sınırlamalar nedeniyle son 30 yıldır en fazla çalışma yapılan emülsiyonlardır. Karmaşık sistemler olup, emülsiyonların emülsiyonu olarak tanımlanırlar. S/Y/S veya Y/S/Y olmak üzere iki tipte hazırlanabilirler¹⁹.



Şekil 15.10 Çoklu Emülsiyonlar

Dispers faz içinde dış faz ile aynı yapıya sahip daha küçük damlacıkların dağıldığı emülsiyon sistemleridir. Sistemde iki emülsiyon bulunduğu için çift emülsiyonlar olarak da bilinirler⁴⁷. En iç faz ile en dış faz aynı olabileceği gibi, birbiri ile karışabilen iki farklı maddeden de oluşabilirler. $S_1/Y/S_2$ veya $Y_1/S/Y_2$ şeklinde gösterilebilirler. Hem farmasötik, hem de kozmetik amaçla kullanıma uygun ve ümit verici olarak kabul edilirler^{48,49}.

Çoklu emülsiyonların üstünlükleri aşağıda belirtilen şekilde sıralanabilir^{50,51}:

- Etkin madde çevresel etkenlerden korunabilmektedir.
- Birbiri ile geçimsiz bileşiklerin farklı fazlara konularak tek bir preparatta biraraya getirilebilmesi mümkün olmaktadır.
- Etkin maddelerin sürekli ve kontrollü salımı sağlanabilmektedir.
- Veziküler sistemler oldukları için hedefleme amacıyla kullanılabilirlerdir.

Fiziksel ve termodinamik olarak dayanıklı olmamaları, hazırlanmalarının zor ve üretimlerinin tekrarlanabilir olmaması, salım mekanizmalarının tam olarak anlaşılmamış olması nedeniyle endüstride büyük ölçekli üretimleri sınırlıdır^{49,52}.

Çoklu emülsiyon hazırlanmasında en önemli nokta, yüzey etkin maddenin seçimi ve oranlarının belirlenmesidir. Bu maddelerin HLB değeri çok önemlidir. HLB değerleri birbirinden çok farklı iki emülgatör kullanılır. Lipofilik emülgatör, Y/S tipi primer emülsiyonun oluşumunda, su damlacıkları ile dış faz yağ arayüzeyine

yerleşir. Hidrofilik emülgatörler ise, S/Y/S tipi çoklu emülsiyonlarda, dış su fazı ile primer emülsiyonun dış fazı olan yağ fazı arayüzeyine yerleşerek çoklu emülsiyonların oluşumunu sağlarlar⁵³. Genellikle S/Y/S tipi çoklu emülsiyon sistemi için primer yüzey etkin maddenin HLB değerinin 2-7 arasında, sekonder yüzey etkin maddeninkinin ise, 6-16 arasında olması önerilmektedir⁵⁴. Düşük derişimlerdeki yüzey etkin maddelerle hazırlanan emülsiyonlar dayanıklı olmaz, hızla parçalanırlar. Yüksek derişimde ise, sistemin viskozitesi ve dayanıklılığı artar; ancak toksisitesi yönünden zararlı olabilir. Çoklu emülsiyonların dayanıklılığını artırmak üzere iç faza hidrofilik makromoleküller (proteinler, aminoasitler, karboksivinil türevleri vb), dış faza viskozite arttırıcı ve jel yapıcı (arap zamkı, jelatin, Avicel RC 591, Carbopol 1342, koloidal mikrokristalin sellüloz vb) maddeler eklenebilir^{55,56}.

Ayrıca soya lesitini ve poligliseril yağ asiti esterleri de ve yağ fazına ilave edilen alüminyum tuzlarının da dayanıklılığı arttırdığı gösterilmiştir^{57,58}. S/Y/S tipi çoklu emülsiyonların iç fazına ilave edilen elektrolitler (NaCl, $MgCl_2$ gibi) osmotik etki ile dayanıklılığı artırırlar⁵⁹.

Farklı tipte ve derişimlerde primer emülsiyonların incelendiği S/Y/S çoklu emülsiyonlarında, etkin madde salımının ve formülasyonun fiziksel stabilitesinin değişken olduğu bulunmuştur⁶⁰.

Çoklu Emülsiyonların Hazırlanması

Genel olarak iki basamaklı emülsifikasyon, tek basamaklı emülsifikasyon ve faz dönüşüm yöntemleri ile hazırlanır^{61,62}. Formülasyon geliştirilmesinde, karıştırma hızı, süresi ve sıcaklık çok önemlidir. Karıştırıcının tipi ve karıştırma hızı, emülsiyonun damlacık büyüklüğü ve viskozitesine ve dolayısı ile emülsiyonun stabilitesine etki eder. Primer emülsiyon hazırlanırken karıştırma hızının yüksek, sekonder emülsiyon için ise düşük olması önerilmektedir⁶³. Hem primer, hem de çoklu emülsiyon hazırlanırken sıcaklığın kontrol edilmesi gerekmektedir. Primer emülsiyonu hazırlama süresinde sıcaklığın yüzeylerarası gerilim, sürfaktanın lipofilitesi ve bir fazın diğeri içinde dağılması üzerine çok önemli etkileri bulunmaktadır. Primer emülsiyon için sıcaklığın genellikle 70°C, sekonder (çoklu emülsiyon) emülsiyon için ise 25°C olması istenir. Sıcaklıktan etkilenen maddeler için oda sıcaklığında iki basamaklı hazırlama yöntemi

en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, ilk basamakta, istenen çoklu emülsiyonun tipine uygun olarak (S/Y veya Y/S) primer emülsiyon hazırlanır. Hazırlanan bu primer emülsiyon daha sonra sekonder emülgatör içeren dış faz içinde tekrar emülsifiye edilir. Sonuçta S/Y/S veya Y/S/Y tipi çoklu emülsiyon oluşur. Tek basamaklı yöntem iki basamaklı yöntemle göre daha kolaydır. Bu yöntemde iç ve dış faz aynı yapıdadır. (S₁/Y/S₁ veya Y₁/S/Y₁). Yüzey etkin madde içeren iç faza dış faz ilave edilebilir veya yüzey etkin madde içeren dış faza iç faz ilave edilebilir⁶³. Bileşenlerin lameller sıvı kristal fazı veya yağlı izotropik fazı oluşturulduğunda, bu yöntem uygulanabilmektedir.

Faz dönüşüm yöntemi iki basamaklı emülsiyon yöntemine benzer. İki basamaklı emülsifikasyonda primer emülsiyon dış faza eklenirken, hazırlanmalıdır. Faz dönüşüm yönteminde, dış su fazı primer emülsiyona eklenir.

Sıcaklık etkisi ile noniyonik yüzey etken maddeler suda daha az çözünür hale gelir ve arayüzeyden geçerken Y/S emülsiyonları faz inversiyonuna uğrar ve S/Y/S emülsiyonu oluşur⁶⁰.

Çoklu Emülsiyonların Uygulanması

İlk çalışmalar aşılardan uygulanması ile ilgilidir. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar (metotreksat sodyum, sitozin arabinozid ve vinblastin sülfat) taşınmasında etkili oldukları bildirilmiştir⁵².

Protein ve peptid yapısındaki maddelerin örneğin kalsitonin ve insülinin çoklu emülsiyon formülasyonlarının oral yoldan verilmesi ile bu maddelerin yıkıma uğramadan gastrointestinal yoldan emilebileceği gösterilmiştir^{64,65}.

Çoklu emülsiyonların kozmetik amaçla kullanımları ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda güneş kremlerinin, selülit kremlerinin nemlendirici ve koruyucu el kremlerinin, makyaj temizleyicilerin, traş kremlerinin ve antiperspiranların çoklu emülsiyon formülasyonlarının hazırlanabileceği ileri sürülmüştür⁵².

Yapılan bir araştırmada hidrofilik sürfaktan kullanılarak kafein içeren ve kozmetik amaçla kullanılması planlanan çoklu emülsiyon formülasyonu geliştirilmiştir⁶⁶.

Kaynaklar

1. Martin A, Busmante P, Chun AHC, "Coarse dispersions", Physical Pharmacy (Fourth Ed.), Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, s.477- 511.
2. Lawrence HB, "Emulsions and microemulsions", Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Vol.2), (Eds: HA Lieberman, MA Rieger, GB Banker), Marcel Dekker Inc., New York, 1989, s.335-378.
3. Swarbrick J, Rubino J, Rubino OP, "Coarse dispersions", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th Ed) (Ed: Gennaro A), University of the Sciences in Philadelphia, 2000, s.316-334.
4. Rollet M, Bardon J, "Dry adsorbed emulsions", Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, s.361-381.
5. Christensen KL, Pedersen GP, Kristensen HG, "Technical optimisation of redispersible dry emulsions" Int. J.Pharm.212,195-202,2001.
6. Nasirideen S, Öner F, Kaş HS, "Perflorokarbon emülsiyonları" FABAD J.Pharm.Sci.,22,119-130,1997.
7. Buszello K, Müller B.W, "Emulsions and drug delivery systems", Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, s.191-228.
8. Piemi M.P, Korner D, Benita S, Marty J.P, "Positively and negatively charged submicron emulsions for enhanced topical delivery of antifungal drugs", J.Control.Rel., 58, 177-187,1999.
9. Bjerregaard S, Pedersen H, Vedtesen H, Vermehren C, Söderberg I, Frokjaer S, "Parenteral water/oil emulsions containing hydrophilic compounds with enhanced in vivo retention: formulation, rheological characterization and study of in vivo fate using whole body gamma- scintigraphy", Int.J.Pharm.,215,13-27, 2001.
10. Han J, Davis SS, Washington C, "Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol", Int.J.Pharm.,215,207-220, 2001.
11. Kawakami S, Yamashita F, Hashida M, "Disposition characteristics of emulsions and incorporated drugs after systemic or local injection", Adv Drug Del. Rev., 45,77-88,2000.
12. Saettone M.F, Giannaccini B, Monti D, "Ophthalmic Emulsions and Suspensions", Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, 2000 s.303- 322.
13. Muchtar, S., Almong S., Toraccia MT., Benita S., A submicron emulsion as ocular vehicle for delta-8-tetrahydrocannabinol: effect on intraocular pressure in rabbits. Ophthalmic Res.24, 142-149,1992.
14. Klang S.H., Siganos CS, Benita S, Frucht-Pery J, "Evaluation of a positively charged submicron emulsions of piroxicam on the

- rabbit corneum healing process following alkali burn", *J.Control. Rel.*, 57,19-27, 1999.
- 15- Mitra R, Pezron I, Chu WA, Mitra AK, "Lipid emulsions as vehicles for enhanced nasal delivery of insulin", *Int.J.Pharm.*, 205, 127-134, 2000.
 - 16- Rieger M, "Emulsions", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, (Eds: L Lachman, H Lieberman, J.L Kanig), Lea and Febiger, Philadelphia, 1986, s.502-533.
 - 17- Idson B, "Pharmaceutical emulsions", *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, (vol.1) (Eds: H.A Lieberman, M.A Rieger, G.B Banker), Marcel Dekker Inc. New York 1988, s.199-243.
 - 18- İzgü E, "Emülsiyonlar-sübyeler", *Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I*, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, 52, Ankara, 1984, s.247-282.
 - 19- Salager J.L, "Formulation concepts for the emulsion maker", *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, s.19-72.
 - 20- Im-Emsap W, Siepmann J, "Disperse systems", *Modern Pharmaceutics*, (Ed: G.S Banker, C.T Rhodes), Marcel Dekker Inc., New York, 2002. s.237-285,
 21. Eccleston GM "Emulsions and microemulsions" *Encyclopedia of pharmaceutical Technology*, Sec. Ed. Vol.2 (Eds: Swarbrick J, Boylan JC) Marcel Dekker, Inc.2002, s.1066-1085
 22. Çilek A, Türkyılmaz A, Çelebi N, "Mikroemülsiyonlar: Genel özellikleri ve farmasötik amaçla kullanımları", *FABAD J.Pharm.Sci.*, 27,27-41, 2002.
 23. Garti N, Aserin A, "Pharmaceutical emulsions, double emulsions and microemulsions", *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*, Ed: S Benita, Marcel Dekker Inc., New York, 1996 s.411-534.
 24. Bagwe RP, Kanicky JR, Palla BJ, Patanjali PK, Shah DO, "Improved drug delivery using microemulsions: Rationale, recent progress, and new horizons". *Crit.Rev.Ther Drug Carr.Syst.*, 18, 77-140, 2001.
 25. Tenjarla S, "Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications", *Crit.Rev.Ther Drug Carr. Syst.*, 16,461-521, 1999.
 - 26- Pouton C.W, "Self-emulsifying drug delivery systems: Assessment of the efficiency of emulsification", *Int.J.Pharm.*, 27,335-348, 1985.
 - 27- Craig DQM, Patel M.J, Ashford M, "Administration of emulsions to the gastrointestinal tract", *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*, (Eds: Nielloud F, Martimestres G), Marcel Dekker, Inc. New York, 2000, s.323-360.
 - 28- Attwood D, "Microemulsions", *Colloidal Drug carrier Systems*, (Ed: J Kreuter), Marcel Dekker Inc. New York, 1994, s.31-71.
 - 29- Lawrence MJ, Rees GD, "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems", *Adv.Drug Del.Rev.*, 45,89-121, 2000.
 - 30- Jahn W, Strey R, "Microstructure of microemulsions by freeze fracture electron microscopy", *J.Phy.Chem.*, 92,2294-2301, 1988.
 - 31- Kahlweit M, Strey R, Haase D, Kunieda H, Schmeling T, Faulhaber B, Borkovec M, Eicke HF, Busse G, Eggers F, Funck TH, Richmann H, Magid L, Söderman O, Stilbs P, Winkler J, Dittrich A, Jahn W, "How to study microemulsions" *J.Coll. Inter. Sci.*, 118,436-453, 1987.
 - 32- Green JL, "Electron microscopic study of glass forming water/oil pseudo-three-component microemulsion system", *J.Phy. Chem.*, 94,5647- 5649, 1990.
 - 33- Baker RC, Florence AT, Ottewill RH, Tadros FT, "Investigations into the formation and characterization of microemulsions", *J.Colloid Interface Sci.*, 100,332-349, 1984.
 - 34- Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL, "Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation", *Drugs*, 61,1957-2016, 2001.
 - 35- Kim CK, Ryuu SA, Park KM, Lim SJ, Hwang SJ, "Preparation and physicochemical characterization of phase inverted water/oil microemulsion containing cyclosporin A" *Int.J.Pharm.*, 147, 131-134, 1997.
 36. Ritschel WA, "Microemulsions for improved peptide absorption from gastrointestinal tract", *Meth.Find.Exp.Clin.Pharmacol.*, 13,205-220 1991.
 - 37- Elias AN, Gwnup G, "Oral insulin", *Lancet*, 335,355 1990.
 - 38- Çilek A, Çelebi N, Tırnaksız F, Tay A, "A lecithin-based microemulsion of rh-insulin with aprotinin for oral administration: Investigation of hypoglycemic effects in non-diabetic and STZ-induced diabetic rats", *Int. J. Pharm.*, 295,176-185, 2005.
 39. Çelebi N, Türkyılmaz A, Gönül B, Özoğul C, "Effects of epidermal growth factor microemulsion formulation on the healing of stress-induced gastric ulcers in rats", *J.Control.Rel.*, 83,197-210, 2002.
 40. Yetkin G, Çelebi N, Özer Ç, Gönül B, Özoğul C, "The healing effect of TGF- α on gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid in rats", *Int.J.Pharm.*, 277,163-172, 2004.
 41. Linn EE, "Microemulsion for intradermal delivery of cetyl alcohol and octyl dimethyl PABA", *Drug Dev.Ind.Pharm.*, 16,899-920, 1990.
 42. Schmalfuß U, Neubert R, Wohlrab W, "Modification of drug penetration into human skin using microemulsions", *J.Control. Rel.*, 46,279-285, 1997.

43. Corswant C,Von,Thoren P,Engstrom S,"Triglyceride-based micro-emulsion from intravenous administration of sparingly soluble substances, *J.Pharm.Sci.*,87,200-208, 1989.
44. Park KM,Kim CK,"Preparation and evaluation of flurbiprofen-loaded microemulsions for parenteral delivery, *Int. J.Pharm.*,181,173- 179,1999.
45. Habe A, Keipert S,"Development and characterization of micro-emulsions for ocular application", *Eur.J.Pharm.Biopharm*,43,179-183,1997.
46. Patel N,Marlow M, Lawrence MJ,"Microemulsion for aerosol delivery", *J.Pharm.Pharmacol.*,51 suppl.,321,1999.
47. Yazan Y, "Emülsiyon Sistemler", *Kontrollü Salım Sistemler*, (Ed: A Gürsoy), *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No 1*,Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San.Tic.Ltd.Şti, İstanbul, 2002, s.133-150.
48. Ollivon M,Potier-Gumery L,"Yield value measurements and stability evaluation tests for multiple emulsion quality control", *Multiple Emulsions: Structure, Properties and Application*, (Ed: SS David, Editions de Sante), Paris, s.195-222 1998.
49. Tadros TF,"Future developments in cosmetic formulations", *Int. J.Cosm.Sci.*,14,93-111,1992.
50. Raynal S, Grossiord JL,Seiller M,Clausse D,"A topical W/O/W multiple emulsion containing several active substances: Formulation, characterization and study of release", *J.Control.Rel.*,26,129-140,1993.
51. Mishra B, Pandit JK,"Multiple water-oil-water emulsions as prolonged release formulations of pentazocine", *J.Control. Rel.*,14,53- 60,1990.
52. Soytürk BF, Tarımcı N,"Çoklu emülsiyonlar ve kozmetiklerde kullanımı", *FABAD J. Pharm.Sci.*, 25,11-20,2000.
53. Hameyer P, Jenni KR, "Emulsifiers for multiple emulsions" *Cosmetic and Toiletries*,111,39-48,1996.
54. Florence AT, Whitehill D,"The Formulation and stability of multiple emulsions" *Int.J.Pharm.*,11,277- 308,1982.
55. Yazan Y, Seiller M, Arslan K, Grossiord JL,"PVP in multiple emulsion", *Cosmetic and Toiletries*,110,53- 56,1995.
56. Oza KP, Frank SG,"Multiple emulsions stabilized by colloidal microcrystalline cellulose", *J.Disper.Sci.Tech.*,10,163- 185,1989.
57. Davis SS, Illum L,Walker IM, "The in vivo evaluation of emulsions formulations administration intramuscularly", *Int. J.Pharm.*,38,133- 137,1987.
58. Garti N,Magdassi S, Whitehill D,"Transfer phenomena across the oil phase in water-oil-water multiple emulsions evaluated by Coulter Counter", *J.Coll. Inter. Sci.*,104,587-591,1985.
59. Özer Ö, Baloğlu E, Ertan G, Muguet V,Yazan Y, "The effect of the type and concentration of the lipophilic surfactant on the stability and release kinetics of the w/o/w multiple emulsions", *Int. J.Cosmetic Sci.*,22,459-470, 2000.
60. Seiller M, Grossiord JL, Silva-Cunha A, "Obtaining multiple emulsions", *Multiple Emulsions: Structure, Properties and Application*,Ed: SS Davis, Editions de Sante,Paris, 1998 P.57-80.
61. Matsumoto S, Kang WW,"Formation and applications of multiple emulsions", *J.Disper.Sci.Tech.*, 10,455-482,1982.
62. Magdassi S, Garti N., "Multiple emulsions" *Novel Cosmetic Delivery Systems*, (Eds. Magdassi S, Toutou E.), Marcel Dekker, Inc. New York on Basel, 1999, s.145-167
63. Yazan Y, Seiller M, Puisieux F, "Multiple emulsions", *Boll.Chim. Farmaceutico*, 132, 187-195, 1993.
64. Doğru ST, Çaliş S, Öner F, "Oral multiple w/o/w emulsion formulation of a peptide salmon calcitonin: in vitro - in vivo evaluation", *J. Clin. Pharm. Ther.*, 25,435-443,2000.
65. Cournarie F, Savelli MP, Rosilio V, Bretez F, Vauthier C, Grossiord JL, Seiller M, "Insulin-loaded w/o/w multiple emulsions: comparison of the performances of systems prepared with medium-chain-triglycerides and fish oil" *Eur.J.Pharm. Biopharm.*, 58,477-482,2004
66. Tınaksız F, Kalsın Ö, "A topical w/o/w multiple emulsions prepared with tetronic 908 as a hydrophilic surfactant: Formulation, characterization and release study" *J. Pharm.Pharmaceut. Sci*(www.cspCanada.org)8,299-315,2005.