

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ PROGRAMI

**KOZMETİK AMAÇLA KULLANILACAK NİASİNAMİD İÇEREN
SU/YAĞ/SU TİPİ ÇOKLU EMÜLSİYON FORMÜLASYONUNUN
HAZIRLANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Yeliz Fidan

Tez Danışmanı
Doç Dr. Fahriye Figen Tırnaksız

ANKARA
Şubat 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
KOZMETOLOJİ PROGRAMI

**KOZMETİK AMAÇLA KULLANILACAK NİASİNAMİD İÇEREN
SU/YAĞ/SU TİPİ ÇOKLU EMÜLSİYON FORMÜLASYONUNUN
HAZIRLANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Yeliz Fidan

Tez Danışmanı
Doç Dr. Fahriye Figen Tırnaksız

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 02/2010 – 48 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Şubat 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi:..../..../2010

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi

İmza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Ege Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul Onay	I
İçindekiler	II
Tablolar	V
Şekiller, Resimler, Grafikler	VIII
Eşitlikler	XI
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Çoklu emülsiyonlar hakkında genel bilgi	4
2.2 Çoklu Emülsiyonların Kozmetik Amaçla Kullanımları	8
2.3. Çoklu Emülsiyonların Hazırlama Yöntemleri	11
2.3.1. İki basamaklı Yöntem İle Çoklu Emülsiyon Eldesi	11
2.3.2. Faz dönüşümü ile çoklu emülsiyon eldesi	13
2.3.3. Lameller Faz Dispersiyon Yöntemi ile Çoklu Emülsiyon Eldesi	13
2.3.4. Yağlı isotropik dispersiyon ile çoklu emülsiyon eldesi	13
2.3.5. Membran Yöntemi ile çoklu emülsiyon eldesi	14
2.4.. Çoklu Emülsiyonların Özelliklerini Etkileyen Değişkenler	14
2.4.1. Kullanılan Karıştırıcı	15
2.4.2. Hazırlama Sıcaklığı	15
2.4.3. Karıştırma Hızı	16
2.4.4. Kullanılan yağ fazı, tipi ve oranları	16
2.4.5. Primer ve çoklu emülsiyondaki iç ve dış faz oranları	17
2.4.6. Emülgatör Seçimi ve Oranları	18
2.4.7. Elektrolit Kullanımı	20
2.5. Çoklu emülsiyonlarda yapılan kontroller ve stabilite çalışması	21
2.6. Çoklu Emülsiyonların Olası Bozunma Yolları	23
2.7. Çoklu Emülsiyonlardan Salım	24
2.7.1. Şişme patlama mekanizması ile salım	25
2.7.2. Pasif difüzyon ile salım	26
2.8. Niasinamid ile ilgili bilgiler	26
2.8.1. Niasinamidin deriye uygulanması	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Gereç	32
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler	33
3.2 Yöntem	34
3.2.1 Model Madde Olarak Seçilen Niasinamid ile Yapılan Çalışmalar	34
3.2.1.1 Niasinamidin Analizi	34
3.2.1.1.1 Niasinamidin UV Spektrumunun ve Standart Eğrisinin Çıkarılması	34
3.2.1.1.2 Spektrometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	35
3.2.1.3 Niasinamidin Yağ/ Su Partisyon Katsayısının Saptanması	38
3.2.2 Ara yüzey Gerilimi Ölçümü	39
3.2.3.Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanışı ve Özelliklerinin İncelenmesi	41
3.2.3.1 Primer Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	43
3.2.3.2 Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması	47
3.2.4. Hazırlanan Primer Emülsiyon ve Çoklu Emülsiyonlarda Yapılan Kontroller	48
3.2.4.1 Makroskobik İncelemeler	49
3.2.4.2 Mikroskobik İnceleme	49
3.2.4.3. Damlacık Boyutu Ölçümleri	50
3.2.4.4. Viskozite Ölçümleri	50
3.2.4.5. İletkenlik Ölçümleri	51
3.2.5. İn Vitro Salım Deneyleri	53
3.2.6. Çoklu Emülsiyonların Yapı Analizinin Yapılması	55
4. BULGULAR	64
4.1. Niasinamid Üzerinde Yapılan Çalışmalar	64
4.1.1 Niasinamidin UV Spektrumu ve Standart Eğrinin Çıkarılması	64
4.1.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	67
4.1.3. Niasinamidin Yağ/Su Arası Partisyon Katsayısına Ait Bulgular	73
4.2. Yağ/su Ara Yüzey Gerilimi Değerleri	74

4.3.Etkin Madde Kullanılarak Hazırlanan Çoklu emülsiyonlara Ait Bulgular	78
4.3.1. Makroskobik ve Mikroskobik İnceleme Sonuçları	78
4.3.2 Damlacık Boyutu Sonuçları	80
4.3.3.Viskozite Ölçümleri	82
4.3.4.İletkenlik Ölçümleri	93
4.3.5. Etkin Madde İçeren Çoklu Emülsiyonların Salım Deneyine Ait Bulgular	99
4.5. TPA Analizine Ait Sonuçlar	109
5. TARTIŞMA	112
5.1. Niasinamid ile Yapılan Çalışmalar	112
5.1.1 Niasinamid'in Su ve pH 5,2 Tamponda UV Spektrumunun Alınması ve Standart Eğrisinin Çıkarılması	112
5.1.2. Analitik Validasyon Çalışması	113
5.1.3. Niasinamidin Partisyon Katsayısı ve Formülasyonlarda Kullanılan Yağların Yağ / Su Ara Yüzey Gerilimleri	115
5.2 Formülasyon Çalışmaları	118
5.2.1 Ön çalışmalar ve primer emülsiyonun hazırlanması	118
5.2.2 Çoklu Emülsiyonlar	127
5.2.2.1 İletkenlik	128
5.2.2.2 Damla Boyutu	134
5.2.2.3 Viskozite	137
5.2.2.4 Salım Deneyleri	139
5.3 Yapı Analizi Çalışmaları	154
6. SONUÇ	159
7. ÖZET	162
8. SUMMARY	163
9. KAYNAKLAR	164
10. EKLER	196
10.1 Teşekkür	196
11. ÖZGEÇMİŞ	197

TABLÖLAR

Tablo

- 1:** Çoklu emülsiyonların değişik yollardan kullanımı ile ilgili bazı örnekler
- 2:** Niasinamid ile ilgili bazı patent örnekleri
- 3:** pH 5.2 tampon çözelti
- 4:** Emülsiyonların hazırlama koşulları
- 5:** Primer emülsiyon formülasyonları
- 6:** Ara yüzey geriliminde kullanılan yağ/su örnekleri
- 7:** Salım verilerinin değerlendirilmesi
- 8:** Niasinamidin pH 5.2 tamponda absorpsiyon değerleri (n=3)
- 9:** Niasinamidin pH 5.2 tampondaki kalibrasyon eşitliği ve ilgili istatistik parametreler
- 10:** Niasinamidin suda verdiği absorpsiyon değerleri (n=3)
- 11:** Niasinamidin sudaki kalibrasyon eşitliği ve ilgili istatistik parametreler
- 12:** Değişimler (y) ile artık değerler (y- $\hat{y}$) arasındaki lineer regresyon sonuçları.
- 13:** Niasinamidin analizine ait doğruluk ve geri elde sonuçları
- 14:** Niasinamidin kesinlik sonuçları
- 15:** Saptama sınırı değerleri
- 16:** Stabilité sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi
- 17:** Niasinamidin miglyol/su, sıvı parafin/su, karışım yağ/su partisyon katsayısı değerleri (n = 3, ort $\pm$ SH)
- 18:** Çoklu emülsiyonların oluşum süreleri
- 19:** Primer emülsiyonların damlacık boyutları(nm)(oda sıcaklığında) (ort $\pm$ SH)
- 20:** Miglyol®818 ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (ort $\pm$ SH) (nm) (oda sıcaklığında)
- 21:** Parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (nm) (oda sıcaklığında) (ort $\pm$ SH)
- 22:** Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (nm) (oda sıcaklığında) (ort $\pm$ SH)
- 23:** Primer Emülsiyonların Viskozite Değerleri
- 24:** Çoklu emülsiyon Viskozite Değerleri

- 25:** Hazırlanan Çoklu Emülsiyonların İletkenlik değerlerinden hareketle hesaplanan tutulma yüzdeleri
- 26:** Stabilitate takibi boyunca iletkenlikteki artış hızı (iç fazdan ayrılma hızı) değerleri
- 27:** Miglyol®818 ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı
- 28:** Sıvı parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı
- 29:** Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı
- 30:** Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri (dyne / cm)(ort $\pm$ SH,n=3)
- 31:** Miglyol®818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salınan % salım miktarları
- 32:** Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verileri
- 33:** Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verileri
- 34:** Ticari ürünün salım verileri
- 35:** Miglyol®818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler
- 36:** Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler
- 37:** Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler
- 38:** Ticari ürünün salım verilerine ait bazı parametreler
- 39:** TPA yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata, n: 3)
- 40:** “Back extrusion” yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata, n:3)
- 41:** Sürülebilirliğin incelendiği yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata, n: 3)
- 42:** Plastik akış özelliğinin incelendiği yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata, n: 3)
- 43:** Ağırlıklı HLB değerleri

44: Çoklu emülsiyonlarda niasinamidin efektif difüzyon katsayısı değerleri

45: Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç su damlalarını saran

Miglyol'ün ortalama kalınlığı

ŞEKİLLER

Şekil

- 1: Çoklu emülsiyonun (su/yağ/su) şematik gösterimi
- 2: Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonun deriye uygulanması sonrası durumu
- 3: İki basamaklı yöntem ile su/yağ/su çoklu emülsiyon eldesi
- 4: Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonların olası bozulma yolları
- 5: Niasinamid
- 6: Mikrovorteks karıştırıcı
- 7: Deney düzeneği
- 8: Du Nouy yüzey gerilim cihazı
- 9: Texture Analiz Cihazı
- 10: a. 'Forward Extrusion' yöntemi için özel delikli kap; b. 'Back Extrusion', 'Forward Extrusion' ve 'TPA' yöntemlerinde kullanılan ortak hareketli prob; c. 'Spreadability' testinde kullanılan sabit koni ve hareketli koni prob
- 11: Texture profil analizi, birinci ve ikinci kompresyon döngüsü grafiği
- 12: Tpa analizi deney düzeneği
- 13: Sürülebilirlik testi grafiği
- 14: Yayılabilirlik yönteminde ölçüm öncesi ve sonrası problemler
- 15: Back Extrusion yöntemine ait grafik
- 16: Back Extrusion deney düzeneği
- 17: Forward extrusion yöntemine ait grafik
- 18: Forward Extrusion deney düzeneği
- 19: Niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponunda UV spektrumu ve λ_{maks} değeri
- 20: Niasinamidin pH 5.2 tampondaki kalibrasyon doğrusu
- 21: Niasinamidin sudaki kalibrasyon doğrusu
- 22: Her bir derişim (y) ile artık değerler (y- y[^]) arasındaki ilişki.
- 23: Pluronic F127' nin suda ve pH 5.2 tampon çözeltisi için UV spektrumu
- 24: Sodyum Klorürün suda ve pH 5.2 tampon çözeltisi için UV spektrumu
- 25: Niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponunda 24 saat süresince izlenen konsantrasyonu (n=3)
- 26: Miglyol ile su arası partisyon katsayısı grafiği (n=3)(ortalama $\pm$ SH)
- 27: Sıvı parafin ile su arası partisyon katsayısı grafiği (n=3) (ortalama $\pm$ SH)

- 28:** Karışım yağ ile su arası partiyon katsayısı grafiği (n=3)(ort $\pm$ SH)
- 29:** Primer ve Çoklu emülsiyonlara ait fotoğraf görüntüleri
- 30:** Primer emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı zamanla değişimi
- 31:** Miglyol®818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi
- 32:** Sıvı parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi
- 33:** Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi
- 34:** Çoklu emülsiyonlar için Oswald de Waele eşitliğinin çıkarılması amacıyla çizilmiş grafikler
- 35:** Ticari ürüne ait viskozite grafikleri
- 36:** Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç fazında kalan % iletkenlik değerlerinin zamanla değişimi
- 37:** Parafin ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç fazında kalan % iletkenlik değerlerinin zamanla değişimi
- 38:** Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri
- 39:** Miglyol818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri
- 40:** Sıvı parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri
- 41:** Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri
- 42:** NaCl oranının çoklu emülsiyon damla boyutuna etkisi
- 43:** Primer emülsiyonların (su/yağ) viskozitesi üzerinde iç faz oranının ve kullanılan yağın viskozitesinin etkisi
- 44:** Primer emülsiyonlarda emülgatör oranının damlacık boyutuna etkisi
- 45:** Hidrofilik emülgatör %'sinin artışına bağlı çoklu damla boyutunun değişimi
- 46:** Yağ oranının artışına bağlı olarak niasinamid salımının azalması
- 47:** Yağın viskozitesi ile çoklu emülsiyondan salınan niasinamidin akı değerinin değişimi
- 48:** Primer emülsiyonların damla boyutu ile ilgili çoklu emülsiyonların akı değerleri arasındaki ilişki

EŞİTLİK

1. $K_{yağ/su} = (C_{ilk} - C_{son}) / C_{son}$

2. $\Pi = i.n.R.T$

3. $\ln \eta = \ln K + (n-1). \ln \dot{\gamma}$

4. Suda çözünür maddelerin iç su fazında kalma %'si = $(C_o - C_t) * 100 / C_o$

5. Kohesiflik = 2.kompresyon alanı / 1.kompresyon alanı

6. Elastikiyet = 2. kompresyon için geçen süre (ℓ) / 1. kompresyon için geçen süre (L)

7. $\Delta = [(D^3 / \Phi_{w/o})^{1/3} - D] / 2$

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çoklu emülsiyonlar emülsiyonların emülsiyonu olarak da adlandırılan karmaşık sistemlerdir. Bu emülsiyonların dağılan fazını oluşturan damlalar, bu fazla karışmayan farklı bir fazın daha küçük damlacıklarını içerirler. Bu nedenle çoklu emülsiyonlar, su-içinde-yağ-içinde-su (su/yağ/su) (S/Y/S) veya yağ-içinde-su-içinde-yağ (yağ/su/yağ) (Y/S/Y) olmak üzere iki tipte olabilirler.

Bu sistemler, farklı yapıdaki maddelerin aynı sistem içinde tüketiciye sunulabilmesi açısından ilgi görmektedir. Hazırlandıkları anda deriye uygulanabilecek viskoziteye sahiptirler ve başka bir işleme gereksinim duyulmadan doğrudan kullanılabilirler.

Çoklu emülsiyonlar kozmetik kullanım açısından çok uygun sistemlerdir. Bu tip emülsiyonlarla uzun süre boyunca derinin nemlendirilmesi sağlanabilir, taşıdıkları etkin madde için uzatılmış etki elde edilebilir, oksijene veya UV ışınına karşı hassas maddeler korunabilir, geçimsiz maddelerin farklı fazlara ilavesi ile etkileşimleri önlenir. Hiçbir etkin madde taşımasalar bile bu yapılar deri için iyi bir nemlendirici görevi görürler.

Bu sistemler değişik yöntemlerle hazırlanabilir. Bu yöntemler içinde, araştırmalarda en çok kullanılan yöntem, her bir adımının kolaylıkla denetlendiği bir yöntem olan iki basamaklı hazırlama yöntemidir. Özellikle su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonların hazırlanmasında kullanılan bu yöntemde öncelikle primer emülsiyon (su/yağ) hazırlanır. Bu amaçla düşük HLB değerli bir emülgatör kullanılır. Daha sonra, yağ fazı olarak kullanılan

bu emülsiyonun yüksek HLB'li bir emülgatör ile su fazında dağıtılması ile çoklu emülsiyon oluşturulur.

Çoklu emülsiyonların temel fiziksel özelliklerini (damlacık boyutu, viskozite gibi) ve dolayısıyla fiziksel stabilitelerini etkileyen çok sayıda değişken vardır. İki basamaklı hazırlama yöntemi ile bu değişkenlerin bir kısmını sabit tutarak diğer değişkenlerin sistem üzerindeki etkisini inceleyen oldukça fazla sayıda araştırma bulunmaktadır.

Bu çalışmada amaç, suda çok iyi çözündüğü bilinen niasinamidi iç su fazında taşıyan, niasinamidi yavaş salan, fiziksel olarak dayanıklı su/yağ/su tipi çoklu emülsiyon geliştirmektir. Bu hedefe ulaşabilmek için, değişik formülasyonlar üzerinde çalışılmıştır. Formülasyonlarda üç değişik yağ fazı ve emülgatörler iki farklı yüzde kullanılarak sistemin temel özelliklerindeki değişim incelenmiş ve daha önce çoklu emülsiyonlarda hiç denenmemiş olan TPA (Texture Profile Analysis) olarak bilinen yapı analizi yönteminin çoklu emülsiyonlara uygulanabilirliği araştırılmıştır.

Araştırma boyunca, farklı iki yağ ayrı ayrı ve karışımları halinde farklı oranlarda kullanılarak, seçilen primer ve sekonder emülgatörlerin farklı iki oranı da denenerek bu değişkenlerin sistemin fiziksel özellikleri üzerine etkisi incelenmeye çalışılmıştır. Etkin madde olarak niasinamidin kullanıldığı bu emülsiyonlarda sistemin temel fiziksel özellikleri incelenmiş; niasinamidin salım deneyleri yapılmış ve sonuçlar niasinamid içeren ticari ürünün sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada yağ fazı olarak sıvı parafin, Miglyol®818, ve bu iki yağın yarı yarıya karışımı kullanılmıştır. Primer emülgatör olarak düşük HLB değerli setil dimetikon kopoliol (Abil®EM90) ve sekonder emülgatör olarak yüksek HLB değerli poloxamer

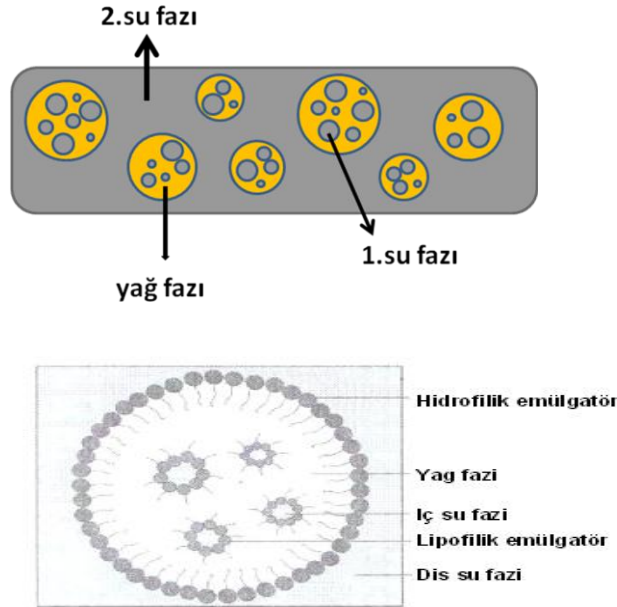
blok kopolimeri (Pluronic®F127) tercih edilmiştir. Etkin madde olarak kullanılan niasinamid uzatılmış salım elde edilmesi amacıyla çoklu emülsiyonun iç su fazına konulmuştur.

Çalışmada hazırlanan her formülasyonun içeriğinin ürünün fiziksel özelliklerine, stabilitesine ve salıma etkisi tek tek incelenmiştir. Oda sıcaklığında bekletilen çoklu emülsiyonlarda viskozite, damlacık boyutu ve iletkenlik ölçümleri yapılmış; bu ölçümler daha sonra belli aralıklarla tekrarlanmış; bu özelliklerin değişip değişmediği takip edilmiştir. Geliştirilen çoklu emülsiyonlar içinden seçilen bazı formülasyonların, bazı temel yapısal özellikleri TPA (yapı analizi) yöntemi ile araştırılmış; çoklu emülsiyonların temel fiziksel özellikleri ve kullanılan yardımcı madde oran ve özelliklerinin TPA analiz sonuçlarını nasıl etkilediği incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Çoklu emülsiyonlar hakkında genel bilgi

Çoklu emülsiyonlar, birbiri ile karışabilen iki sıvı fazın, bunlarla karışmayan diğer bir sıvı faz tarafından ayrılması sonucu su/yağ/su (S/Y/S) veya yağ/su/yağ (Y/S/Y) olmak üzere iki şekilde oluşabildiği emülsiyon sistemlerdir¹ (Şekil 1). Emülsiyonların emülsiyonu olarak da bilinirler^{2,3}.



Şekil 1: Çoklu emülsiyonun (su/yağ/su) şematik gösterimi⁴

Çoklu emülsiyonlar üzerinde ilk yayın 1925 yılında Seifriz tarafından yapılmış ve bu çalışmada basit emülsiyonların faz dönüşümü sırasında bu tip dispersiyonların oluştuğu bildirilmiştir^{2,5,6}. Çoklu emülsiyonların ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceği 1990'lı yıllarda gündeme gelmiştir. Ağızdan alınan, i.m. veya i.p. yoldan uygulanan birçok etkin madde için çoklu emülsiyonlar alternatif ilaç şekli olarak düşünülmüştür. Günümüzde

su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonlar eczacılık ve kozmetik alanında potansiyel bir kullanıma sahiptir^{2,6}.

Çoklu emülsiyonlar ile:

- a) Hidrofilik ve hidrofobik özellikteki iki ayrı etkin maddenin bir formülasyon içinde çözünmüş şekilde verilmesi,
- b) İç fazda hapsedilen etkin maddenin dış ortam koşulları nedeniyle bozulmasının engellenmesi, birbiriyle geçimsiz bileşenlerin tek bir preparatta bir araya getirilmesi ve hapsedilmiş etkin maddenin sürekli ve kontrollü salımının sağlanması,
- c) Tadı hoş olmayan etkin maddelerin tadlarının maskelenmesi mümkündür⁷.

Özellikle ilaç veriliş sistemi olarak önemli sistemlerdir. Etkin madde taşıyıcı sistem olarak çoklu emülsiyonların kullanımı hakkında yapılmış oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Çoklu emülsiyonların değişik yollardan kullanımı ile ilgili bazı örnekler

Çoklu emülsiyon tipi	Etkin madde	Amaç	Çalışmanın içeriği	Referans no
Y/S/Y	Triterpenik türevler	Dermal uygulama	in vitro deriden geçiş	8
Y/S/Y	Triterpenik maddeler	Dermal uygulama	in vitro deriden geçiş	9
Y/S/Y, S/Y/S	Pentazosin	Oral uygulama	Farelerde	10, 11,12
Y/S/Y	C vit.	Dermal uygulama	Formülasyon	13
S/Y/S	C vit. buğday proteini	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	İnsan denek, derinin nem, yağ ve pH kont.	14
S/Y/S	C vit.	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	15,16
S/Y/S	Klorfeniramin maleat	Model madde	Formülasyon	17
Y/S/Y	Hidrokortizon	Dermal uygulama	İn vitro deriden geçiş	18
S/Y/S	Prednisolon	Okular uygulama	tavşan gözünde in vivo	19

Tablo1 (devamı): Çoklu emülsiyonların değişik yollardan kullanımı ile ilgili bazı örnekler

S/Y/S	B ₁₂ vitamini	Model madde	Formülasyon	20
S/Y/S	Glukoz	Model madde	in vitro deriden geçiş	21
Y/S/Y	Flumethrin	Model madde	Formülasyon	22
Y/S/Y	Retinol	Dermal uygulama	Formülasyon	23
S/Y/S	İsoniazid	Model madde	Formülasyon	24
S/Y/S	İsoniasid	Oral uygulama	İnsanlarda	25
Y/S/Y	Kafur	Model madde	Formülasyon	26
Y/S/Y	Benzofenon, kafur	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	27
Y/S/Y	Benzofenon	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	28
S/Y/S	Oralbumin (aşı)	İntranazal ve oral uygulama	sıçanlarda	29
S/Y/S	Kafein	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	30
S/Y/S	Kafein	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	in vitro deriden geçiş	31
S/Y/S	Efedrin HCl, KNO ₃	Model madde	Formülasyon	32
S/Y/S	Sefadroksil, sefradin, antipirin ve türevi	IV uygulama	Sıçanlarda	33
S/Y/S	Diklofenak Na	Model madde	Formülasyon	34
S/Y/S	Diklofenak dietilmain	Model madde	Formülasyon	35
S/Y/S	Diklofenak sodyum	IM uygulama	Sıçanlarda	36
S/Y/S	Laktik asit, benzalkonyum klorür	Vajinal uygulama	in vitro mikrobiyolojik etkinlik	37
S/Y/S	Benzalkonyum klorür, klorheksidin diglukonat	Vajinal uygulama	mikrobiyolojik kontrol	38
S/Y/S	Kolestrol, squalen	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	İnsan denek, deri hidrasyon testi	39
S/Y/S	Meloksikam	Dermal uygulama	Formülasyon	40
S/Y/S	Metotreksat	Model madde	Formülasyon	41
S/Y/S	5-florourasil	Oral uygulama	Sıçanlarda	42
S/Y/S	5-florourasil	IM uygulama	Sıçanlarda	43
S/Y/S	Vankomisin HCl	Model madde	Formülasyon	44
S/Y/S	Vankomisin	İm. İp. Iv uygulama	Sıçanlarda	45
S/Y/S	Doksorubisin HCl	IV uygulama	Sıçanlarda	46
S/Y/S	Cytarabin	Model madde	Formülasyon	47
S/Y/S	Cytarabin	Tümör içi uygulama	Formülasyon	48
S/Y/S	Resveretrol	Oral uygulama	Formülasyon	49
S/Y/S	Lidokain HCl	Model madde	Formülasyon	50
S/Y/S	Naltrekson HCl	SC uygulama	Farelerde, histolojik çalışma	51
Y/S/Y	Naltrekson	Model madde	Formülasyon	52
S/Y/S	Na laktat, spirinolakton	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	53

Tablo1 (devamı): Çoklu emülsiyonların değişik yollardan kullanımı ile ilgili bazı örnekler

S/Y/S	Metronidazol, Ornidazole	Vaginal uygulama için	İn vitro, vajinal mukozadan geçiş	54
S/Y/S	metronidazol	Model madde	İn vitro deriden geçiş	55,56
S/Y/S	Üre	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	57
S/Y/S	Üre,glikolik asit,üre-glikolik konjüгатı	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	İn-vitro koşullarda deri esnekliği testi	58
S/Y/S	İnsulin	Oral uygulama için	Sıçanlarda, in situ emilim çalışması	59
S/Y/S	Teofilin, insulin	Oral uygulama için	Formülasyon	60
S/Y/S	İnsulin	Oral uygulama	Sıçanlarda	61
S/Y/S	Grip virüsü antijeni	SC uygulama	Sıçanda immunizasyon kontrolü	62
S/Y/S	E vit., N-asetil sistein	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	İnsanda deri nemlendirmesi çalışması	63
S/Y/S	Askorbik asit, N-asetil sistein	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	64
S/Y/S	oligonükleotit	Dermal uygulama için		65
S/Y/S	Sinamik asit	Dermal uygulama	İn vivo sıçan derisinden geçiş	66
S/Y/S	A vitamini	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	67
S/Y/S	Sülfasetamit	Model madde	Formülasyon	68
S/Y/S	Na sülfasetamid	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	Formülasyon	69
S/Y/S	Glikolik asit	Dermal uygulama, kozmetik amaçlı	In vivo insan deneklerde deri pH'ı, sebum, deri elastikiyeti	70
S/Y/S	Rifampisin	Oral uygulama	Formülasyon	71
S/Y/S	Rifampicin	İM uygulama	Sıçanlarda	72
S/Y/S	Rifampicin	Oral uygulama	İnsanlarda	73
Mikroküre/Y/S	Tegafur	İV uygulama	Sıçanlarda	74
S/Y/S	Burkholderia gladioli	Zirai amaçlı	İn vitro, antagonistik inceleme	75

Çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitelerinin zayıf olması ve hazırlanmalarındaki zorluklar kullanımlarını sınırlandırmaktadır⁷⁶. Bu nedenle ticari preparatları azdır. Fiziksel stabiliteyi artırıcı değişik çözümler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlara örnek olarak, su fazına jel yapıcı madde ilavesi⁷⁷⁻⁸⁴ veya emülgatör karışımlarının farklı oranlarda kullanılması verilebilir.

2..2 Çoklu Emülsiyonların Kozmetik Amaçla Kullanımları

Çoklu emülsiyonlar kozmetik amaçla kullanımda pek çok fayda sağlayacak sistemlerdir^{69,85}. Çoklu emülsiyonların diğer veziküler sistemler gibi başka bir taşıyıcı içinde sunulmalarına gerek yoktur, krem ve losyonlar gibi doğrudan deriye uygulanırlar¹. Kozmetik amaçla kullanılan çoklu emülsiyonlar, birden fazla ürün ile elde edilecek etkiyi tek bir ürünle oluşturma gibi önemli bir avantaja sahiptirler⁸⁵. Çoklu emülsiyonların sağladığı yararlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Çoklu emülsiyonun her kompartmanına kozmetik amaçla kullanılan farklı bir etkin madde yükleme imkanı vardır^{2,86}.
- 2) Çoklu emülsiyonlar deriye uygulandıktan sonra, yüklenmiş etkin maddenin kontrollü salımına imkan verirler. Etkin maddenin deri yüzeyine sürekli salınmasına olanak sağlarlar².
- 3) Klasik bir krem viskozitesinde oldukları için doğrudan ve kolayca deriye uygulanabilmektedirler^{86,87}.
- 4) Deri için iritan özellikli bazı etkin maddelerin denetimli salımı sağlandığı için bu maddelerden kaynaklanan iritasyonda azalmaya neden olurlar^{2,70}.
- 5) Deriyi basit bir yağ/su emülsiyonuna göre daha iyi nemlendirirler. Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonlar klasik su/yağ tipi emülsiyonun neden

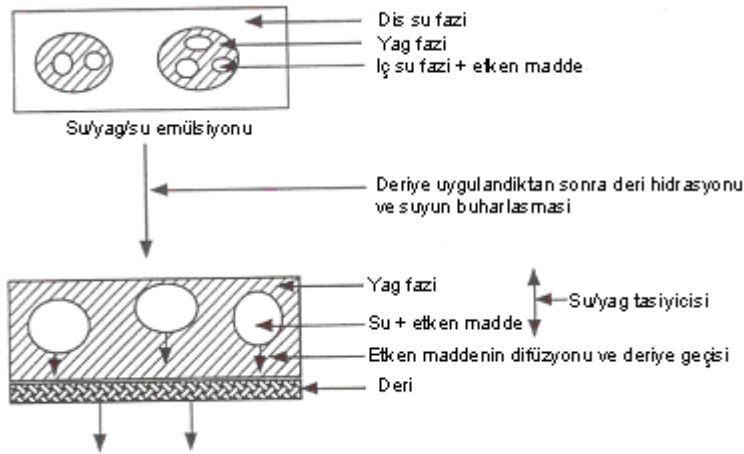
olduğu yağlılık hissini oluşturmazlar^{2,69}. Yağ/su/yağ tipinde olanlar bile su/yağ tipi bir emülsiyona göre daha az yağlılık hissi oluşturur⁸⁸.

6) Su/yağ/su çoklu emülsiyonlara jel yapıcı madde ilavesi ile kullanıcının tercih edeceği kıvamda preparat hazırlama olanağı vardır⁸⁶.

7) Hazırlandıkları anda kullanıma hazır sistemlerdir. Tekrardan başka bir taşıyıcı ile formüle edilmelerine gerek yoktur^{1,89,90}.

8) Kozmetik amaçla kullanılan, suda çözünen bir madde ile yağda çözünen başka bir maddeyi aynı formülasyonda bulundurmak mümkündür^{70,86}.

9) Diğer taşıyıcı sistemlere göre daha yüksek oranda etkin madde taşıyabilirler. Deri yüzeyine uygulanan bir su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonun deri yüzeyindeki olası durumu şematik olarak Şekil 2’de gösterilmiştir⁹¹.



Şekil 2: Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonun deriye uygulanması sonrası durumu⁹¹

Bir antiperspiran ürünün dış fazına alüminyum türevleri, iç fazına triklorokarbonilit konularak çoklu emülsiyonu hazırlanırken, koruyucu bir el kremi formülasyonunda iç su fazına hidrokinon gibi pigmentasyon önleyici, dış fazına ise limon ekstresi konulabilir. Kozmetik amaçlı olarak çoklu emülsiyonların, güneş kremi, nemlendirici, makyaj temizleyici, koruyucu el

kremleri, tıraş kremi ve antiperspiran kullanım için uygun sistemler olduğu bildirilmektedir^{69,85,92-94}.

Raynal ve arkadaşları⁵³, hazırladıkları çoklu emülsiyonun her fazına ayrı etkin madde koyarak akne tedavisi için yeni bir formülasyon geliştirmişlerdir. İç su fazına nemlendirici olarak sodyum laktatı, yağ fazına spironolaktonu, dış su fazına ise antibakteriyel klorhegzidin glukonatı yüklemişlerdir.

Yazan ve arkadaşları⁶⁷, hazırladıkları su/yağ/su tipi çoklu emülsiyon formülasyonunda etkin madde olarak A vitaminini kullanmışlardır. Bu sistemin su fazını jelleştirmenin stabiliteye etkisini incelemişlerdir. Bu amaçla kullandıkları polivinilprolidonun stabiliteyi önemli ölçüde etkilemediği sonucuna varmışlardır. Aynı araştırmacı ve arkadaşları⁷⁰ yaptıkları başka bir çalışmada ise iç su faza glikolik asit yükleyerek çoklu emülsiyonun in vivo ve in vitro testlerini yapmışlardır. Hazırladıkları çoklu emülsiyonun cildi nemlendirip, esnekliğini artırdığı için kuru ciltler için uygun olduğu bulunmuştur.

Tokgöz ve arkadaşları⁶⁴ tarafından yapılan bir çalışmada da S/Y/S tipi çoklu emülsiyonun iç su fazına konulan askorbik asit ve N-asetil sistein'in kimyasal olarak stabilitesinin sağlandığı ve etkin madde salımının kontrollü olduğu gösterilmiştir. Yener ve Öke tarafından yapılan başka bir çalışmada ise N-asetil sistein ile E vitamini aynı çoklu emülsiyon formülünde kullanılmış ve ürünün nemlendirici özelliğinde sinerjik etki olduğu bulunmuştur⁶³.

Jager-Lezer ve arkadaşları⁵⁸ tarafından yapılan çalışmada da çoklu emülsiyonun iç su fazına üre ve glikolik asit konularak, formülasyonların salım ve stabilite özellikleri incelenmiştir. İki etkin maddenin birlikte kullanımında sinerjik etkili olduğu görülmüştür.

Tarımıcı ve arkadaşları⁶⁹ S/Y/S tipi çoklu emülsiyon sisteminde sülfanetamidin iç su fazına konulması ile etkin maddenin daha yavaş salındığını, dış su fazına konulması durumunda sistemden gerçekleşen salımın klasik Y/S tipi emülsiyona benzediğini bildirmişlerdir.

2.3. Çoklu Emülsiyonların Hazırlama Yöntemleri

Çoklu emülsiyonların temelde iki yöntemle hazırlanabildiği bildirilmiştir⁹⁵. Bu yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

a) İki basamaklı yöntem

b) Tek basamaklı yöntem

- Faz dönüşümü yöntemi
- Lameller faz dönüşüm yöntemi
- Yağlı isotropik dispersiyon yöntemi
- Membran yöntemi

2.3.1. İki basamaklı Yöntem İle Çoklu Emülsiyon Eldesi

Çoklu emülsiyon hazırlamada en çok tercih edilen yöntemdir^{70,96}. Bu yöntem ile lipofilik ya da hidrofilik yüzey etkin madde kullanılarak önce S/Y veya Y/S tipi primer emülsiyon elde edilir. İkinci emülsifikasyon basamağında ise; primer emülsiyon hidrofilik veya lipofilik bir yüzey etkin

madde içeren yağlı veya sulu fazda tekrar emülsifiye edilerek S/Y/S veya Y/S/Y tipi çoklu emülsiyon oluşturulur.

İki basamaklı yöntemin avantajı iç ve dış faz temelde ya lipofilik ya da hidrofilik özelliktedir. Ancak bu fazlarda uygun çok çeşitli yardımcı maddeler kullanılabilir. İki ayrı emülsiyon hazırlandığı için en az iki farklı etkin maddeyi kullanmak mümkündür. Bu yöntemin tek basamaklı yöntemden bir diğer farkı çoklu damlacıkların tamamen oluşmasıdır. Oluşan damlacıkların boyutları genelde 10–50 μm arasındır^{2,96}. Bu yöntemde kullanılan karıştırıcı tipi, birinci derecede öneme sahiptir⁶. Bunun yanı sıra sıcaklık, karıştırma hızı, primer emülsiyonun %'si, emülgatör oranları da çok önemlidir. Öyle ki çoklu emülsiyonun damlacık boyutu ve viskozitesi gibi temel özellikleri bu değişkenlerden etkilenir⁶.



Şekil 3: İki basamaklı yöntem ile su/yağ/su çoklu emülsiyon eldesinin basit şematik gösterimi⁸⁰

2.3.2. Faz dönüşümü ile çoklu emülsiyon eldesi

Bu yöntemde yağ fazına hidrofilik emülgatör ilave edildikten sonra su fazı yağ fazına eklenerek basit S/Y emülsiyonu oluşturulur ve uygun koşullar altında oluşan bu emülsiyon suyun fazlası ile unstabil hale gelerek S/Y/S tipi çoklu emülsiyona dönüşür. Bu yöntemin avantajı kolay olması, dezavantajı ise hazırlanan çoklu emülsiyonun fazla dayanıklı olmamasıdır. Bu yöntemle hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu dağılımı geniştir. Bu nedenle bu yöntem homojen büyüklüğe sahip çoklu emülsiyon hazırlamak için uygun değildir^{3,7,97}.

2.3.3. Lameller Faz Dispersiyon Yöntemi ile Çoklu Emülsiyon Eldesi

Bu yöntem noniyonik emülgatörler ile lipozomlara benzer veziküllerin hazırlanması esasına dayanır⁹⁶. Bu yöntemde 70°C'de % 60 emülgatör, %10 yağ ve % 30 elektrolit çözeltisi karışımı 500 rpm'de 10 dakika karıştırılır ve bileşenlerin lameller bir faz oluşturması sağlanır⁹⁷. Bu yöntemin avantajı hazırlama işleminin basit tek bir emülsiyon basamağından oluşması, dezavantajı ise emülgatör miktarının yüksek olmasıdır. Yağ miktarı en fazla % 20 kadardır. Bu yöntemin bir zorluğu etkin maddenin enkapsüle hızının kontrol edilememesidir⁹⁶.

2.3.4. Yağlı isotropik dispersiyon ile çoklu emülsiyon eldesi

Bu yöntemde göre yağlı faz ve uygun bir emülgatör suda disperse edilerek yağlı isotropik faz (su/yağ mikroemülsiyonu) oluşturulmaktadır. Daha sonra bu isotropik faz çoklu emülsiyonun dış su fazıyla emülsifiye edilerek çoklu emülsiyon oluşturulur. Bu yöntemle nm boyutunda çoklu

emülsiyon damlalarının oluşacağı ve bu sistemin de enjektabl olarak kullanılabileceği bildirilmektedir⁹⁶.

2.3.5. Membran Yöntemi ile çoklu emülsiyon eldesi

Membran yöntemi por büyüklüğü bilinen mikro gözenekli bir cam membranın emülsifiye edici bir alet olarak kullanıldığı yeni ve avantajları olan bir yöntemdir⁷. Bu yöntem birbiriyle karışmayan iki fazdan birinin basınç kullanılarak diğer bir faz içinde disperse edilmesi esasına dayanır⁹⁶. Bu tekniğin avantajı istenilen büyüklükte monodispers çoklu emülsiyon elde edilmesi, daha az surfaktan ve enerji kullanılmasıdır⁷. Bu yöntemle 12 ay stabil kalan s/y/s tipi çoklu emülsiyonun hazırlanması mümkün olmuştur⁹⁸.

2.4.. Çoklu Emülsiyonların Özelliklerini Etkileyen Değişkenler

Bu çalışmada çoklu emülsiyon hazırlanması için, iki basamaklı yöntem kullanıldığı için bu bölümde sadece bu yöntem için geçerli olan değişkenlerden bahsedilecektir.

Çoklu emülsiyonlarda formülasyona giren madde çeşitliliği ve hazırlama koşulları göz önüne alındığında çoklu emülsiyonların stabilitesine etki eden pek çok parametre olduğu gözlenir. Çoklu emülsiyonlarla ilgili yapılan değişik çalışmalarda; kullanılan farklı yağların, kullanılan lipofilik ve hidrofilik emülgatör oranının, çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında kullanılan primer emülsiyon oranının, ayrıca iç ve dış sulu fazlar arası osmotik basınç farkının hem stabiliteyi hem de etkin maddenin salımını etkilediği bildirilmiştir^{7,99}.

2.4.1. Kullanılan Karıştırıcı

Çoklu emülsiyonların hazırlanmasında kullanılan karıştırıcının, damlacık boyutu ve viskozite üzerine doğrudan etkisi vardır. Kullanılan karıştırıcı değiştirildiğinde diğer parametreler sabit olsalar bile aynı emülsiyonu elde etmek mümkün değildir¹⁰⁰.

Genel olarak makalelerde çoklu emülsiyon hazırlamak için mikrovorteks her iki basamak için, ultraturraks ikinci basamak için ve rayneri marka karıştırıcı her iki basamak için kullanılmıştır¹⁰⁰. Çoklu emülsiyonda en uygun karıştırıcı tipinin mikrovorteks karıştırıcı olduğu bildirilmiştir¹⁰⁰. Çoklu emülsiyon hazırlanırken karıştırıcı kullanmak yerine ultrasonik enerjinin kullanılması ile yaklaşık 100 nm boyutunda çoklu emülsiyon damlalarının elde edilebildiği de gösterilmiştir¹⁰¹.

2.4.2. Hazırlama Sıcaklığı

Çoklu emülsiyonun hazırlanmasında önemli bir parametre de sıcaklıktır. Sıcaklığın yüzeyler arası gerilim, yüzey etkin maddenin lipofilitesi ve fazlar arası dağılımı üzerinde kritik etkisi vardır. Primer emülsiyonun hazırlanması sırasında sıcaklığın en az 70°C en fazla 90°C ve çoklu emülsiyon için bu değer 10°C ve 25°C olması gerektiği bildirilmiştir. Çoklu emülsiyon hazırlama sıcaklığı 70°C nin altına düştüğünde, primer emülsiyonun karıştırılması bittiği anda koalesans gerçekleşebilir. Eğer formülasyonda polimerik yapı emülgatörler kullanılırsa, emülsiyonlar oda sıcaklığında da hazırlanabilir ve bu sıcaklıkta bozulan maddelerle çalışabilme olanağı da sağlanmış olur¹⁰².

2.4.3. Karıştırma Hızı

Primer emülsiyonun hazırlanmasında kullanılan karıştırma hızı çoklu emülsiyonun karıştırma hızından yüksek olmalıdır. Karıştırma yüksek hızda olmaz ise primer emülsiyon damlacıkları koalese veya kremalaşmaya neden olabilecek şekilde birleşebilir. Primer emülsiyon için minimum karıştırma hızı 800 rpm olarak belirlenmişken genel olarak tercih edilen 1500-2500 rpm olarak belirlenmiştir^{100,103}. Karıştırma hızının en büyük etkisi damlacık boyutu üzerinedir, karıştırma ne kadar hızlı olursa damlacık boyutu o kadar küçülür ve etkin maddenin iç faza hapsedilmesi zorlaşır.

Çoklu emülsiyon oluşumunda karıştırma hızı artıkcı, karıştırma süresi de ona göre değişmektedir¹⁰². Primer emülsiyon için 1500-2000 rpm de 30 dakika, çoklu emülsiyon için 400-1000 rpm de bir saat karıştırma önerilmiştir¹⁰³. Çoklu emülsiyon hazırlanmasında kullanılan karıştırıcı cinsi de karıştırma hızı ve süresini belirlemektedir. Örneğin mikrovorteks kullanıldığında 1000 rpm de 45 dk da çoklu emülsiyon oluşurken, ystral marka mikser kullanıldığında 12000 rpm'de 3 dk karıştırılması gerekmektedir¹⁰³.

2.4.4. Kullanılan yağ fazı, tipi ve oranları

Yağ fazının, viskozitesi, polaritesi ve dansitesi gibi özelliklerinin çoklu emülsiyonlarının oluşumu, damlacık boyutu ve stabilitesi üzerinde önemli etkisi olduğu bildirilmiştir^{97,104,105}. Yağ fazının iç su fazına hapsedilmiş etkin maddenin iç su fazından dış su fazına göç etmesini engellemesi gerekir. Bu nedenle non polar veya az polar yağlar,

hidrokarbonlar, trigliseritler ve esterler sıklıkla kullanılmaktadır. Yağ fazının viskozitesinin çoklu emülsiyonların fizikokimyasal özelliklerini doğrudan etkilediği, viskoz yağların veya farklı viskoziteli yağ karışımlarının kullanımının stabiliteyi artırdığı bulunmuştur⁹⁷. Yağ fazı oranı damlacık boyutu ve etkin maddenin iç fazda tutulma oranını da etkiler¹⁰⁶. Yağ fazı oranı artıkça damlacık boyutu ve viskozitede artar ve etkin maddenin enkapsülasyon yüzdesi azalır.

Yapılan çalışmalarda genellikle yağ fazı olarak sıvı parafinin kullanıldığı görülmektedir⁵⁷. Bunun yanında isoheksadekan, heksadekan, dodekan, oktan ve squalen, isopropil miristat, yağ alkoller, yağ asitleri farklı silikonlar, isostearil neopentonat kullanılan yağlardan bazılarıdır⁹⁷. Ayrıca mumlar, badem yağı, yer fıstığı yağı, soya yağı, susam yağı, lanolin yağı, hint yağı ve zeytinyağı, yağ fazı olarak kullanılmıştır⁹⁷.

2.4.5. Primer ve çoklu emülsiyondaki iç ve dış faz oranları

Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonun oluşumunda primer emülsiyonun hacmi stabiliteyi etkileyen önemli bir parametredir. Primer emülsiyonda (su/yağ) iç su faz oranı artıkça viskozite ve stabilite buna bağlı olarak artar. Yapılan çalışmalarda çoklu emülsiyonda kullanılan primer emülsiyon oranı % 70-80 arasında tercih edilmektedir^{2,107}. Bu oran düşerse çoklu emülsiyonda kısa süre sonra kremalaşma olur. Primer emülsiyon oranı artarsa çoklu damlacık sayısı çok artıracığından çok sıkı yerleşme düzeni nedeniyle viskozite artar³. Bu yapı sayesinde birbirine çok yakın çoklu damlacıkların hareketi zorlanır ve şişme özelliği azalır; bu da stabiliteyi artırır^{107,108}.

2.4.6. Emülgatör Seçimi ve Oranları

Çoklu emülsiyonlarda dayanıklı bir formülasyonun hazırlanması ve iç içe iki emülsiyonun oluşabilmesi için, biri düşük HLB değerli, diğeri yüksek HLB değerli iki adet yüzey etkin madde kullanılmak zorundadır. Düşük HLB değerli yüzey etkin madde ile yüksek HLB değerli yüzey etkin madde arasındaki sinerjik ilişki fazlar arasında çok düşük bir ara yüzey gerilimi yaratırlar böylece dayanıklı emülsiyon oluşur¹⁰⁹. HLB değerinin, s/y/s tipi çoklu emülsiyonda birincil (primer) yüzey etkin madde için 2-7, ikincil (sekonder) yüzey etkin madde için ise 6-16 arasında olması önerilmektedir^{7,110-112}. Stabilite sorunu yaşamamak için her iki emülgatör minimum oranda kullanılmalıdır⁵. Çoklu emülsiyonların stabilitesi için lipofilik emülgatörün yüksek konsantrasyonda (% 10-30), hidrofilik emülgatörün düşük konsantrasyonda (% 0,5-5) kullanılması önerilmektedir¹¹³.

Emülgatör seçimi ve oranı çoklu emülsiyonun stabilitesi için önemli bir parametredir¹¹⁴⁻¹¹⁶. Emülgatör konsantrasyonu iç fazdaki etkin maddenin iç faza hapsedilmesini etkiler. Ayrıca farklı emülgatör kullanımı çoklu emülsiyonun viskozite özelliğinde de değişime neden olur¹¹⁷.

Çoklu emülsiyonlarda lipofilik emülgatör primer emülsiyonda su damlacıkları ile dış yağ fazı ara yüzeyine yerleşir. Oluşturduğu filmin esnek olması, ve geri dönüşümsüz olarak damlaların yüzeyine adsorbe olması gerekir⁷⁸. Hidrofilik emülgatör çoklu emülsiyonun dış su fazı ile primer emülsiyonun dış yağ fazı ara yüzeyine yerleşerek çoklu emülsiyonların oluşumunu ve stabilizasyonunu sağlarlar^{110,111}. Hidrofilik emülgatörlerle birlikte yardımcı bir emülgatörün (coemülsifier) kullanımının

çoklu emülsiyonun stabilitesi üzerinde olumlu bir etki oluşturduğu gösterilmiştir¹¹⁸.

Çoklu emülsiyonların hazırlanması ve stabilitesi üzerinde doğrudan etkisi olan emülgatörler kimyasal yapılarına göre monofonksiyonel, noniyonik amfoterik ve anyonik emülgatörler olarak ayrılmaktadır¹¹⁹. Düşük toksisiteleri ve diğer maddelerle etkileşmeye girmemelerinden dolayı noniyonik yüzey etkin maddelerin kullanılması önerilmektedir⁶⁹.

Hazırlanan çoklu emülsiyonda, oluşan çoklu damlacıkların içindeki iç su faz damlacıklarının güçlü ve kalın bir zarla korunması gerekir. Bunun da ara yüzeye viskoelastik bir akış veren ve kalıcı olarak adsorbe olup stabiliteyi artırabilen polimerik yapılı primer emülgatör ile elde edilebileceği bildirilmiştir^{2,116}.

Seçilecek olan sekonder emülgatör oluşan çoklu damlacıkların etrafında koruyucu kalın film oluşturmalıdır. Bu film çoklu damlacıkların birleşerek koalese olmasını ve iç su fazının dış su fazına göçünü önleyebilmelidir.

Uzun süreli fiziksel stabilitenin sağlanması için uygun emülgatör çifti ve oranlarının saptanması çok önemlidir. Buna örnek olarak Luca ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma verilebilir. Yağ fazı olarak sıvı parafin, lipofilik emülgatör olarak Hypermer A60 ve hidrofilik emülgatör olarak Synperonic PF/127 kullanılarak hazırlanan çoklu emülsiyonların stabilitelerinde oda sıcaklığında 10 yıl kadar süre içinde makroskobik, mikroskobik, iletkenlik ve viskozite değerleri açısından bir farklılık bulunmamıştır¹²⁰.

Çoklu emülsiyon formülasyonlarında makromoleküllerin (proteinler ve hidrokolloidler) monomerik klasik hidrofilik ve lipofilik emülgatörler ile beraber kullanılmasının fazlar arasında daha sağlam bir yapı oluşturup daha dayanıklı çoklu emülsiyonların hazırlanmasına olanak verdiği belirtilmektedir^{76,121-124}. Benzer şekilde çoklu emülsiyon oluşturulurken kullanılan pluronic ile poliakrilik asidin oluşturduğu kompleks yapının da stabiliteyi iyileştirdiği belirtilmektedir^{79,123,125}. Polimerik emülgatörlerin kullanımı ile de hem fiziksel stabilitenin iyileştirildiği hem de damlacık boyutunun küçültüldüğü bildirilmektedir¹¹³.

2.4.7. Elektrolit Kullanımı

Çoklu emülsiyonların hazırlanması sırasında iç su fazına konulan elektrolit salting out etkisi göstererek stabiliteyi artırıcı rol oynar. Elektrolitin su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonun yağ damlaları içindeki su damlacıkları arasında Ostwald ripening olayını engellediği bildirilmektedir¹²⁶.

Elektrolit olarak genellikle NaCl ve MgSO₄ kullanılmaktadır. Çoklu emülsiyonun iletkenliğindeki ani artış, iç su fazından dış su fazına elektrolit geçişi olduğunu gösterir. Elektrolitlerin dış faza göçü pasif difüzyonla gerçekleşmektedir. Bunun nedeni lipofilik surfaktanların şişerek ters miseller oluşturmasıdır. Bu ters misel yapı sayesinde iç sulu faz dış su fazına taşınabilmektedir¹²¹. Elektrolit, iç su fazı ile dış su fazı arasında osmotik basınç farkı oluşturması nedeniyle stabiliteyi etkiler, fazla konulduğunda iç su damlacıklarının çabuk patladığı görülmüştür^{127,128}. Bu nedenle minimum düzeyde kullanılması gerekmektedir. İç ve dış su faz

arasındaki osmotik basınç farkını dengelemek için dış faza sorbitol, glukoz gibi noniyonik maddelerin konduğu da görülmektedir¹²².

İç sulu faza eklenen NaCl miktarının artmasıyla S/Y/S çoklu emülsiyonun viskozitesinin ilk önce belirgin olarak arttığı bildirilmiştir^{81,129}. Burada osmotik basınç farkından dolayı dış fazdan iç faza doğru bir su akışı olduğu ve iç su damlalarının şişerek birbirlerine daha fazla temas ettiği ve dolayısıyla viskozitede artış olduğu görülmüştür Viskozitedeki artış sonucu salınan madde miktarı azalmaktadır⁹⁹. Kullanılan elektrolitin hidrofobiklik derecesinin de salımı etkilediği belirtilmektedir¹³⁰.

2.5. Çoklu emülsiyonlarda yapılan kontroller ve stabilite çalışması

a) Makroskobik inceleme: Hazırlanan çoklu emülsiyonlarda görünüş, renk, homojenlik ve faz ayrışması olup olmadığı hazırlama anında ve saklama süresi boyunca incelenir. Stabilite şartlarını hızlandırmak amacıyla santrifüjleme işlemi de yapılmaktadır. Ürün yüksek hızda belli süre santrifüj edilerek stabilitesi hakkında ön bilgi edinilebilmektedir.

b) Mikroskobik inceleme: Bu inceleme çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında çoklu damlacıkların oluşup oluşmadığını anlamak ve damlacık boyutu hakkında kabaca bilgi sahibi olabilmek için yapılır².

c) Damlacık boyutu analizi: Bu inceleme ile hazırlanan hem primer hem de çoklu emülsiyonun damlacık boyutu saptanır. Stabilite çalışması için de damlacık boyutunun zamana bağlı olarak değişip değişmediği takip edilir. Çoklu emülsiyon sistemlerinin fiziksel stabilitesinin damlacık boyutu dağılımı ile kolayca saptanabileceği bildirilmiştir¹³¹.

d) İletkenlik: İletkenlik ölçümleri genellikle çoklu emülsiyonlar 1:20 oranında distile suyla seyreltilerek yapılmaktadır. Bu kontrol, s/y/s tipi çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitesi konusunda bilgi veren hızlı bir yöntemdir¹³². Bu test yardımıyla aynı zamanda verim hesabı da yapılmaktadır.

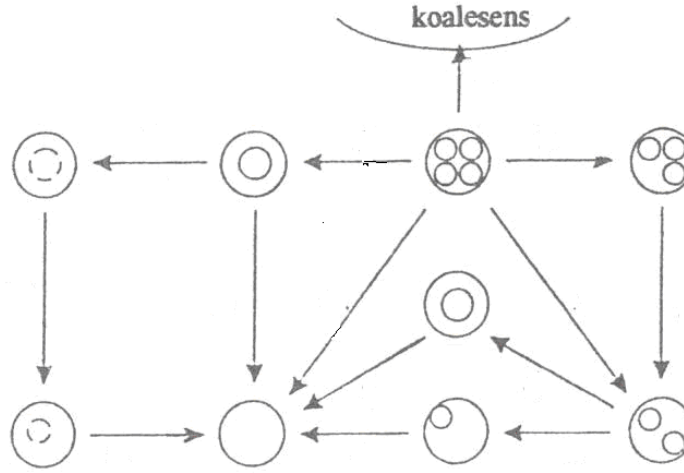
e) Viskozite: Hazırlanan primer ve çoklu emülsiyonların viskozitesi ve viskozitede zamana bağlı olarak gözlenen değişimler bize emülsiyonların fiziksel stabilitesi ve bozulmaları ile ilgili önemli bilgi vermektedir. Çoklu emülsiyonlar yeterli viskozitede olmazsa faz ayrışması gerçekleşir. Çoklu emülsiyonların viskozitesini temelde birincil emülsiyonların hacim fraksiyonu etkiler. Birincil emülsiyonun hacmindeki artış çoklu emülsiyonun viskozitesinin de artışına neden olmaktadır. İç su fazına eklenen elektrolit de viskoziteyi etkiler. Elektrolit çok kısa bir süre viskozitenin artışına daha sonra hızla azalmasına neden olur¹³³.

f) Stabilite çalışmaları: Hazırlanan çoklu emülsiyonda yukarıda belirtilen tüm özelliklerin zaman içindeki değişiminin incelenmesi stabilite hakkında bilgi verir. Stabilite kontrolleri 4°, 25°, 40°C' de belli süre bekletilerek gerçekleştirilir^{30,54,63,117,120}.

g) Salım çalışmaları: Salım deneyleri döner palet yöntemi⁹, diyaliz kese yöntemi^{30,134}, diyaliz tüp yöntemi^{41,44,47,60}, Franz hücresi yöntemi^{31,40} gibi birçok yolla yapılabilir. Yapılan salım deneylerinde belli aralıklarla örnek alınıp zaman içinde değişen konsantrasyona göre bilgi edinilmektedir.

2.6. Çoklu Emülsiyonların Olası Bozunma Yolları

Çoklu emülsiyonların stabilitesinin basit emülsiyonlara göre daha kötü olmasının nedeni sistemin fazla sayıda bozulma yolağına sahip olmasıdır. Şekil 4’de verilmiş olan bozulma yolakları şöyle açıklanmıştır¹³⁵.



Şekil 4: Su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonların olası bozulma yolakları¹³⁵

Çoklu damlacıkların koalesansı: Sisteme konulan ikincil emülgatör, çoklu damlaları koalesansa karşı korumaya yetmez ise, çoklu damlalar birbirleri ile birkaç hafta içinde birleşir. Zamanla damla boyutunun artışı tespit etmek mümkündür. Ancak çoklu emülsiyonun damla boyutu ölçümünde sistemdeki küçük damlalar da ölçümde dikkate alınacağından çoklu emülsiyonun ortalama damla boyutunda anlamlı bir değişim görülmeyebilir. Ayrıca sistemdeki küçük damlacıkların birleşmesi sonucu ortalama damlacık boyutunda anlamlı bir değişim görülmeyebilir.

Çoklu emülsiyon damlacıklarında oluşan diğer değişim iç fazı oluşturan damlacıklarda değişik şekillerde gerçekleşir. Bu değişimler şunlardır:

İç su fazının yer değıştirmesi: Su/yağ/su çoklu emülsiyonunda iç su fazı yağ tabakasından geçerek dış su fazına çıkar. Sonuç olarak çoklu emülsiyonun iç faz hacim oranı azalırken dış su fazı oranı artar. Bu değışim viskozitenin azalmasıyla kendini gösterir.

Dış su fazının yer değıştirmesi: Su/yağ/su çoklu emülsiyonlarında iç su fazı ile dış su fazı arasındaki osmotik basınç farkına bağılı olarak dış fazdaki su, iç su fazına doğru göçer. Bu durum ilk başlarda sistemin viskozitesinin artışına neden olur.

İç damlacıkların birleşmesi: Çoklu damlaların içindeki damlacıkların koalese olma durumudur.

Bütün bu bozulma yolları sonucunda çoklu emülsiyonların viskozite ve damlacık boyutunda zamana bağılı olarak değışimler gözlenir. Bu değışim zamanla sistemin tümüyle değışmesi ile sonuçlanır (faz ayrışması veya yağ/su emülsiyonuna dönüş).

2.7. Çoklu Emülsiyonlardan Salım

Çoklu emülsiyonlar etkin maddeyi ya iç fazında ya da dış fazında taşır. Eğer etkin madde dış su fazına yerleştirilmişse uygulamadan hemen sonra salınabilir. Ancak iç faza yerleştirilmişse bu durumda salımın gerçekleşmesi ile ilgili farklı iki yaklaşım öne sürülmektedir⁴⁴.

2.7.1. Şişme patlama mekanizması ile salım

Bu mekanizma ile salımda iç ve dış su fazları arası osmotik basınç farkı önemli rol oynar. Bu fark sıfır olana kadar yarı geçirgen zar olarak kabul edilen yağ tabakasından su geçişi olacaktır. Elektrolitin iç su fazına konması nedeniyle bu geçiş suyun dış su fazından iç su fazına akışıyla olur.

İç su damlacıklarının osmotik basıncının yüksek olması sonucu önce dış su fazından iç su fazına denge oluşana kadar su akışı gözlenir; sonuçta yağ damlaları şişer. Bu durum kısa bir süre için viskozitedeki hızlı artışla gözlenir. Daha sonra şişen damlacıklar patlar ve bu sefer viskozite azalmaya başlar. Damlacıkların patlaması ile maddenin salımı da gerçekleşmiş olur. Bu olay dış su fazının hipoosmotik olması durumunda gerçekleşir. Dış su fazı ile iç su fazı arasında osmotik basınç farkının olmadığı durumda ise (isoosmotik durum) çoklu damlalarda patlama gerçekleşmemekte ve sistemin viskozitesi değişmemektedir.

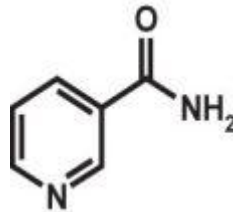
Çalışmalar sonucunda bu mekanizma üzerinde kullanılan lipofilik emülgatörün konsantrasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹²⁹. Konsantrasyon arttıkça damlacıkların şişme kapasitesi artacak ve etkin madde salımı zorlaşacaktır. Tedeja ve arkadaşlarının³⁸ yaptığı çalışmada iç faza konan klorhegzidin diglukonatın şişme ve patlama mekanizmasıyla salındığı tespit edilmiştir.

2.7.2. Pasif difüzyon ile salım

İç ve dış su fazı arasındaki yağ tabakası yarı geçirgen zar gibi davranarak iç fazdaki etkin maddenin basit difüzyonla dış faza geçişine olanak verir. Bu salım 1° kinetik ile açıklanan Fick kanunu'na göre açıklanır⁶⁹. Pasif difüzyon, moleküllerin lipofilitesine ve moleküler ağırlığına bağlıdır⁵⁷.

2.8. Niasinamid ile ilgili bilgiler

Bu çalışmada etkin madde olarak kullanılan niasinamid (Şekil 5) nikotinik asitin amid türevi ($C_6H_6N_2O$) olup molekül ağırlığı 122.13'dür. Erime sıcaklığı 128-131°C'dir¹³⁶. Sulu çözeltisinin (% 5) pH'sı 6 ile 7.5 arasındadır¹³⁷. Sudaki çözünürlüğü yüksektir; 1 gr'ının 1ml suda çözünebildiği bildirilmektedir¹³⁸. Diğer bir çalışmada ise sudaki çözünürlüğünün 750 mg/ml'den fazla olduğu belirtilmektedir¹³⁹. Oktanol / su partisyon katsayısı (log K) -0,40 olarak bildirilmiştir¹⁴⁰. Charman ve arkadaşları ise¹⁴¹ oktanol/su partisyon katsayısını 25°C'de 0.435 olarak saptamışlardır. pKa değeri 3.3'dür (20°C'de)¹⁴². Beyaz toz halindedir. Işıktan etkilendiği için ışıktan korunarak saklanması gerektiği bildirilmiştir^{139,141}. Yapılan çalışmalar^{143,144} niasinamidin hidrotropik bir madde olduğunu göstermektedir. Yüksek oranlarda kullanıldığında suda çözünmeyen maddelerin sudaki çözünürlüğünü artırmaktadır.



Şekil 5: Niasinamid

2.8.1. Niasinamidin deriye uygulanması

Deri rengini açıcı, derideki pigmentasyonu azaltıcı, cilt kırıışıklığını önleyici, kırıışıklık belirtilerini azaltıcı ve aknede tedavi edici olarak kullanılan niasinamid, deride herhangi bir yan etki oluşturmeyen güçlü bir maddedir^{145,146}. B3 vitamini veya Pellegra hastalığını önlediği için PP (pellegra prenative) vitamini olarak da bilinir. Değişik deri hastalıklarında ağızdan veya dermal, tek başına veya diğer etkin maddelerle beraber kullanılmaktadır¹⁴⁷⁻¹⁵². Niasinamidin UV'nin neden olduğu immünosupresyonu engellediği bildirilmektedir¹⁵³. Kimyasal veya fiziksel bir etki ile oluşan DNA hasarının giderilmesinin niasinamid ile aktive edileceği; bu nedenle güneş preparatları içine bu maddenin ilavesi ile istenmeyen deri hastalıklarının önüne geçilebileceği ileri sürülmektedir¹⁵⁴. Niasinamidin¹⁵⁵ krem, losyon, toz veya sprey şeklinde hazırlanmış çok sayıdaki kozmetik üründe (şampuan, saç toniği, deri nemlendirici vs.) kullanıldığı; %10'luk konsantrasyona kadar deride herhangi bir irritasyona ve hassasiyete neden olmadığı ve bu maddenin hem Avrupa Birliği hem de Japonya Sağlık Otoritesi tarafından kozmetik ürünlerde kullanımına onay verildiği bildirilmektedir.

Niasinamid deriden emilebilmektedir. Niasinamid çözeltisinin yedi insan deneğe 4 mg/cm² dozda kol içine 13 cm²' lik alana uygulanmasından sonra 5 gün boyunca toplanan idrar örneklerinde miktar tayininin yapılması sonucu uygulanan dozun %11.08' inin emildiği saptanmıştır¹⁵⁶. Difüzyon hücresi kullanılarak yapılan başka bir in-vitro çalışmada ise uygulanan dozun insan derisinden % 28.8 oranında geçtiği belirlenmiştir¹⁵⁷.

Niasinamid seramid ve diğer stratum corneum lipidlerinin sentezini artırır. Tanno ve arkadaşları¹⁴⁷ yapılan hücre kültürü çalışmaları ile niasinamidin yağ asidi, kolesterol ve seramid sentezini artırdığı; su kaybına karşı epidermal bariyerin güçlendiği görülmüştür. % 2 niasinamid içeren kremin 4 hafta boyunca 12 denekte kullanılması ile deride serbest yağ asidi sentezinin % 67, seramid sentezinin ise % 34 oranında arttığı bulunmuştur. Buna bağlı olarak deriden su kaybı 4 haftada % 27 oranında azalmıştır. Benzer bir çalışma Soma ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Atopik kuru derili 28 deneğe 8 hafta boyunca % 2 niasinamid içeren krem uygulanmış ve deriden su kaybının önemli derecede azaldığı, derinin etkili bir şekilde nemlendirildiği, klinik açıdan da kuruluk hissinin ve pul-pul görüntünün azaldığı tespit edilmiştir¹⁵⁸.

Niasinamidin cilt kırıskılığı üzerindeki olumlu etkisi değişik araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Bissett ve arkadaşları¹⁵⁹ tarafından 50 kadın denek üzerinde yapılan çalışma sonucunda % 5 niasinamid içeren emülsiyonun kullanımı ile 12 hafta sonunda yüzdeki kırıskılıklarda % 5.5 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda ciltteki lekelerin şiddetinde de azalma olduğu gösterilmiştir.

Kawada ve arkadaşları¹⁶⁰ da, % 4 niasinamid içeren Y/S emülsiyon sistemiyle 30 sağlıklı kadında 8 haftalık in vivo çalışma yapmışlar; 4. ve 8. haftalarda göz çevresi kırıskılıklarda % 46.2 ve % 64.3 oranında düzelme olduğunu saptamışlardır.

Chiu ve arkadaşları¹⁶¹ da yaptıkları bir çalışmada kinetin ve niasinamidin kombine kullanımının ciltteki yaşlılık belirtileri üzerinde etkili olup olmadığını incelemişlerdir. Bu çalışmada 52 gönüllüden oluşan 2

denek grubu oluşturulmuş; birinci grupta kinetin ve % 4 niasinamid içeren ürün, ikinci denek grubunda ise sadece % 4 niasinamid içeren ürün kullanılmış; 12 hafta süren çalışmada niasinamid+kinetin'nin sinerjik etki gösterdiği ve 8.haftadan itibaren kırıxıklıklarda % 59.1 düzelme olduğu görölmüşür.

Fu ve arkadaşları¹⁶², benzer bir şekilde niasinamidin kırıxıklık giderici etkisinin peptit ve retinil propionat ile beraber kullanıldığında arttığını; bu etkinin % 0.02 tretinoin içeren bir ürünle elde edilen etkiden anlamlı ölçüde fazla olduğunu göstermişlerdir.

Niasinamidin pigmentasyon giderici özelliğı olduğu da bilinmektedir. Bu etkisini melanositlerden keartinositlere melanozom transferini engelleyerek oluşturduğu ve bu etkinin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca güneş koruyucu ile birlikte kullanımının sinerjik etki gösterdiği tespit edilmiştir^{163,164}. Aynı araştırma grubu tarafından yapılan bir diğör çalışmada ise ultrasonik enerji varlığında C vitamini ve niasinamid içeren jelin cilt lekesini açma üzerindeki etkisi incelenmiş; % 3.5 niasinamid ve % 2 C vitamini içeren jel ile ultrasonik enerjinin uygulanması sonucu etkinlikte % 4.8 artış olduğu saptanmıştır¹⁶⁵. Bisset ve arkadaşları¹⁶⁶ da niasinamidin renk açıcı etkisini kadın deneklerdeki fotoyaşlanma sonucu oluşan lekeler üzerinde incelemiş; % 5 niasinamidin 4 hafta içinde belirtilerde düzelmeye neden olduğunu saptamışlardır.

Niasinamidin akne tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Sardesai ve arkadaşları¹⁶⁷, akneli ciltte niasinamid (% 4) ve klindamisin (% 1) kombine tedavisini sadece clindamisin tedavisi ile antienflamatuvar etki açısından karşılaştırarak incelemişlerdir. Sekiz hafta boyunca

uygulanan tedavi sonucunda kombine uygulama ile başlangıçta belirtilerde iyileşme olduğu; ancak klinik açıdan sadece klindamisin kullanımından farklı bir sonuç alınamadığını belirtmişlerdir. Niasinamidin akne rozase üzerindeki etkisi de Draelos ve arkadaşları¹⁶⁸ tarafından araştırılmış; 50 kişi üzerinde yapılan 4 haftalık çalışmada % 2 niasinamid ile 2. hafta sonunda %79.2; 4. hafta sonunda da %95.7 oranında belirtilerde iyileşme olduğu saptanmıştır. Daha sonra niasinamidin metaboliti olan metilnicotinamidin de akne rozase üzerinde etkili olduğu % 0.25 metilnicotinamidklorür içeren jelin günde iki kez 4 hafta boyuca 34 deneğe uygulanması sonucu gösterilmiştir¹⁶⁹.

Bütün bu çalışmaların yanı sıra niasinamidle yapılan bazı çalışmalara US patenti alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: Niasinamid ile ilgili bazı patent örnekleri

Konu	US Patent No	Ref
Niasinamid içeren ürünün, derinin daha iyi nemlenmesini sağlamak amacıyla, ürünün ısıtılmasına olanak veren bir ambalaj içinde kullanımı	2009-0209600	170
Deri yaşlanması ve bazı deri bozukluklarının tedavisi için niasinamid veya organik asit türevlerinin (niasinamid salisilat) kullanımı	2004-0081672	171
Niasinamid ve niasinamid tridesil salisilik asit esterini içeren vanishing krem	2002-016829 ve 6.565.834	172, 173
Niasinamid, α -OH asit (laktik asit) ve gugulipitin düşük molekül ağırlıklı ekstresini içeren karışımın cilt rengini açma amacıyla kullanımı	2002-0106384	174
Niasinamid ve fındık kabuğu tozu içeren krem	6.432.430	175
Niasinamidi toz şeklinde içeren ruj (partikül çapı<30 μ m)	6.455.055	176
Akne tedavisinde niasinamid ve Na PCA'nın (pirolidon karboksilik asit) sprey şeklinde kullanımı	5.989.523	177
Niasinamid ve pantenolün yağlı ve parlak görünümü cilt için kullanımı	5.980.921 ve 5.833.998	178, 179
Akne tedavisinde niasinamidin topikal sprey şeklinde kullanımı	5.759.559	180
Cildin genel özelliklerinin iyileştirilmesi için niasinamidin kullanımı	5.968.528	181
Selülit belirtilerinin azaltılması için niasinamidin kullanımı	5.962.482	182
Cilt rengini açmak için niasinamid ve güneş filtresi içeren kozmetik formülasyon (krem, losyon, aerosol, spray)	4.096.240	183
Niasinamid içeren hidroalkolik traş sonrası losyonu	4.758.599	184

Türk kozmetik pazarında dermakozmetik olarak satılmakta olan ve Niasinamid içeren ticari preparatlar bulunmaktadır. Bunlara bazı örnekler aşağıda verilmiştir.

- ÜNT Pore Refiner Plus - Niasinamid ve çinko glukonat içermektedir. Ürün çözelti şeklindedir.
- Acnecinamide – Niasinamid ile birlikte pantenol, allantoin, alfa hidroksi asit, polihidroksi asit, glukanolakton ve değişik güneş filtrelerini içermektedir. Ürünler jel ve krem şeklinde hazırlanmıştır.
- Exfoliac NC Gel - Sadece niasinamid (% 4) içeren bir jeldir.
- Acnevit Anti-Akne Serum - Niacinamide ve Sodium ascorbyl fosfat içermektedir.

Türk kozmetik pazarında bulunan niasinamid içeren ticari ürünler içinde dermakozmetik madde olarak sadece niasinamid içeren tek ürünün Exfoliac NC Gel olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, geliştirilecek çoklu emülsiyonların salım özelliklerinin ticari ürünle kıyaslaması yapılırken analizin daha kolay olacak olması nedeniyle jel özelliğindeki bu ürün referans ürün olarak alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

1) Niasinamid	Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş
2) Setil dimetikon kopoliol (ABİL EM 9) Cetyl PEG/PPG -10/1 Dimeticone)	Goldschmidt
3) Poly(ethylene oxide)poly(propylene -Poly(ethylen oxide) blok kopolimeri (PEO-PPO-PEO) (Pluronic®F127) (Polaxamer 407)	BASF
4) Kaprilik/kaprik/linoleik trigliserit (Miglyol®818)	Hànseler, Almanya
5) Sıvı parafin	Merck
6) Sodyum klorür	Merck
7) Ticari ürün (Exfoliac NC jel)	Merck Fransa

3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler

1) Elektriksel iletkenliği ölçen alet (kondüktimetre)	Hanna Instruments, 9033
2) Rotansiyonel viskozimetre	Brookfield RV III + Rheometer
3) Yüzey Gerilim Ölçer	Du Nouy - France
4) Işık mikroskobu	Soif, ANKA, İstanbul
5) Polarize ataşmanlı mikroskop	LEICA DMEP, Almanya
6) Damlacık büyüklüğü ölçüm aleti	ZetaSizer Nano ZS, Malvern
7) UV spektrometresi	Shimadzu UV 1700
8) TA.XT. Plus Texture Analyzer	Stable Micro Systems,UK
9) Karıştırıcı motor	Stuart Scientific Stirrer SS3,UK
10) Microvorteks karıştırıcı uç	özel yapım
11) Franz difüzyon hücreleri	Çalışkan Cam, Ankara- Türkiye
12) pH ölçer	pH Meter CG 840
13) Santrifüj	Mechanika Precyzyjna,MPW, 340 Warszawa/Polonya
14) Termostatlı ısıtıcı	DT Hetotherm
15) Diyaliz membran (cut off: 12000 Dalton)	Sigma, Almanya

3.2 YÖNTEM

3.2.1 Model Madde Olarak Seçilen Niasinamid ile Yapılan Çalışmalar

Çalışmanın bu bölümünde niasinamidin analizi ve yağ/su partisyon katsayısı ile ilgili deneyler gerçekleştirildi. Analizler, koşullarımıza uygun olması nedeniyle UV spektrofotometresi ile yapıldı. Analiz için analitik validasyon gerçekleştirildi ve standart eğri çıkarıldı.

Partisyon çalışması niasinamidin, çoklu emülsiyon formülasyonlarında kullanılacak üç değişik yağ fazı ile su fazı arasındaki dağılım hakkında bilgi sahibi olabilmek için yapıldı.

Çalışma sırasında niasinamidin çözünürlüğü ile ilgili bir çalışma yapılmadı. Niasinamidin suda çok çözünen bir madde olduğu değişik kaynaklarda belirtilmişti^{63,64}. Bu çalışmada da bildirilen bu çözünürlük değeri (1 gr/1 ml) esas alındı.

3.2.1.1 Niasinamidin Analizi

3.2.1.1.1 Niasinamidin UV Spektrumunun ve Standart Eğrisinin Çıkarılması

Niasinamidin pH 5.2 tamponda (Tablo 3) ve distile suda çözeltileri hazırlandı. Çözücü olarak pH 5.2 tampon kullanılmasının nedeni, salım deneyleri sırasında deri pH'sının taklit edilmek istenmesiydi. Suda ve tamponda hazırlanan çözeltilerin 200 nm ve 400 nm arasında maksimum absorpsiyon verdiği dalga boyunun aynı olduğu saptandı. Saptanan

maksimum dalga boyunda (262 nm) 5 µg/mL-40 µg/mL arasında farklı derişimlerde hazırlanan niasinamidin suda ve pH 5.2 tampondaki çözeltilerinin absorbansları okundu. Çalışmalar üç defa tekrarlandı, gerekli hesaplamalar yapıldı ve standart doğru eşitliği bulundu. Niasinamid derişimine karşı absorbans değerleri grafiğe geçirilerek bu verileri tanımlayan standart doğru grafiği çizildi.

Tablo 3: pH 5.2 tampon çözelti¹⁸⁵

KH ₂ PO ₄	0.892 g
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	0.0189 g
Distile su	ym. 100 mL

3.2.1.1.2 Spektrometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, analizi yapılacak etkin bileşenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliğini göstermek için yapılması gereken deneyler ve bu deneylerin sonuçlarından oluşur.

Yöntemin geçerliliğinin ispatlanması için hesaplanacak bazı temel parametreler vardır¹⁸⁶. Bunlar doğrusallık, doğruluk, kesinlik, saptama sınırı, dayanıklılık, özgünlük ve seçicilik parametreleridir. Bu parametreler niasinamidin hem suda hem de tampondaki çözeltilerine uygulanarak yöntemin güvenilirliği saptanmıştır.

a. Doğrusallık (Linearity)

Kalibrasyon verilerinin doğrusallığı, deney bulgularının doğrudan veya dolaylı olarak örnek içindeki madde derişimi veya miktarı ile doğru orantılı

olması demektir. Bu çalışmada da yöntemin doğrusallığını göstermek için niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponda 100 mg/ml lik stok çözeltisinden en düşük 5 mg/ml ve en yüksek 40 mg/ml olacak şekilde 8 farklı derişimde çözeltisi hazırlandı. Her bir derişim için 3 paralel seri hazırlandı ve çözeltilerin absorbensları 262 nm' de okundu. Verilere doğrusal regresyon uygulanarak kalibrasyon denklemi elde edildi. İlgili istatistiksel parametreler saptandı.

b. Doğruluk (Trueness)

Kullanılan analiz yönteminin doğruluğu denince numunenin gerçek konsantrasyonu ile deneysel olarak saptanan konsantrasyonun birbirine yakınlığı anlaşılır. Bu durum geri elde ile hesaplanarak gösterilir¹⁸⁷. Bu amaçla kalibrasyon doğrusu çıkarılırken kullanılmış ve üç paralel seri şeklinde çalışılmış düşük, orta ve yüksek derişimdeki niasinamid çözeltilerinin absorbensları esas alındı. Bu absorbenslara karşılık gelen pratik derişim değerleri hesaplanarak bunların ortalaması, standart sapması (SS) ve % bağıl sapma (% BS) değerleri bulundu. Her bir derişim için hesaplanan % BS değerinin % 2 den az olup olmadığına bakıldı.

c. Kesinlik (Precision)

Kesinlik, bir yöntemin birbirini takip eden ölçümlerinin kendi içindeki tutarlılığının ölçüsüdür. Bu çalışmada analizler, aynı labaratuvar da aynı araştırmacı tarafından yapıldığı için sadece repeatability (tekrarlanabilirlik) olarak isimlendirilen kesinlik değeri hesaplandı. Öncelikle düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 derişim seçildi. Her bir derişim için üç paralel çalışılarak absorbenslar okundu. Okunan absorbensların ortalaması,

standart sapması ve bağıl sapmaları hesaplandı¹⁸⁸. Hesaplanan % BS değerinin % 2 den az olup olmadığına bakıldı.

d. Saptama Sınırı (limit of detection, LOD)

Bir analiz yönteminin saptama sınırı, bir numune içindeki etkin bileşenin uygun incelik ve hassasiyetle saptanabilen en düşük miktarıdır¹⁸⁵. Saptama sınırının belirlenmesi amacıyla kalibrasyon doğrusunun “artık standart sapma” değeri 3.3 ile çarpılıp doğrunun eğimine bölündü¹⁸⁹.

e. Özgünlük ve Seçicilik

Özgünlük ve seçicilik, yöntemin sadece analiz edilmek istenen maddeye özgün olması ve böylece numune içindeki safsızlıklar, yardımcı maddeler ya da bozulma ürünleri varlığında analiz edilmek istenen maddenin doğru bir şekilde saptanmasıdır. Özellikle salım deneyleri sırasında okunan absorbanların gerçekten etkin maddeye ait olup olmadığını göstermesi açısından özgünlük ve seçiciliğin ispatlanması çok önemlidir.

Bu amaçla formülasyonda kullanılan ve salım deneyleri sırasında suda çözünebilen her bir maddenin sudaki ve pH 5.2'deki çözeltilerinin spektrumları alındı. Bu spektrumlar niasinamidin aynı ortamlardaki UV spektrumu ile karşılaştırıldı. Böylece yöntemin özgünlük ve seçiciliği değerlendirildi.

f. Dayanıklılık (Stabilité)

Bu çalışmada niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponunda stok çözeltisi kullanılarak dayanıklılığı takip edildi. Niasinamidin sudaki çözeltisi

25°C’de, pH 5.2 tampondaki çözeltisi ise deri sıcaklığı olan 32°C’ de 24 saat boyunca bekletildi. Belli zamanlarda örnekler alınarak absorbensları okundu. Bu çalışma salım deneyleri ve partisyon deneyleri süresince niasinamidin dayanıklı olup olmadığının anlaşılması amacıyla gerçekleştirildi.

3.2.1.3 Niasinamidin Yağ/ Su Partisyon Katsayısının Saptanması

Çoklu emülsiyon formülasyonlarında niasinamidin iç su fazı ve yağ fazı arası dağılımı hakkında fikir edinebilmek için yağ/su partisyon katsayısı deneyleri yapıldı. Yağ fazı olarak Miglyol®818, sıvı parafin ve ikisinin yarı yarıya karışımı kullanıldı.

Ağız kapaklı bir erlene eşit hacimde distile su ve yağ fazı konup bir gece oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra karışım ayırma hunisine alınarak yağ fazı ayrıldı. Niasinamidin suda 20 µg/ml konsantrasyonda çözeltisi hazırlandı. Daha sonra 3 erlene 20’şer ml ayrılan yağ fazından ve 20’şer ml niasinamid çözeltisi konuldu. Erlenler su banyosuna yerleştirilip 25°C’de manyetik karıştırıcı yardımıyla sabit hızla karıştırılmaya başlandı. Aynı deney tampon (pH 5.2) için 32°C ‘de yapıldı. Karıştırmaya 1. erlende 3. saatte; 2. erlende 6. saatte; 3. erlende 24 saatte son verildi. Daha sonra karışımlar ayırma hunisine alınarak su fazları ayrıldı. Su fazlarının absorbensları 262 nm’ de okundu. Okunan değerler standart doğru denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar hesaplandı. Zamana karşılık su fazındaki niasinamid konsantrasyonu grafiğe geçirildiğinde ilk üç saat içinde yağ ve su fazlarının dengeye geldiği saptandı. Her üç yağ içinde aynı durum gözlemlendi. Daha sonra aşağıdaki eşitlik kullanılarak yağ / su dağılım katsayısı hesaplandı.

$$K_{\text{yağ/su}} = (C_{\text{ilk}} - C_{\text{son}}) / C_{\text{son}}$$

Eşitlik 1

Buradaki C_{ilk} , niasinamidin sudaki ilk konsantrasyonu, C_{son} ise fazlar dengeye ulaştıktan sonra su fazının niasinamid konsantrasyonudur.

3.2.2 Ara yüzey Gerilimi Ölçümü

Ara yüzey gerilimini ölçmek için Du Nouy yüzey gerilim ölçme cihazı kullanıldı. Cihaz, yüzey ve ara yüzey geriliminin ölçümünde halka koparma yöntemi prensibine göre çalışmaktadır. Alette platinden yapılmış ve cihazın sıfır ayarını sağlayan bir gerilim teli bulunmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Du Nouy yüzey gerilim cihazı

Cihazın kullanımı sırasında, ilk olarak söz konusu gerilim telindeki gerilim bir vida ile ayarlanarak cihazın sıfır konumuna getirilmesi sağlandı.

Platin halka, su ile yağ fazı arasındaki yüzeye yerleşecek şekilde ayarlandı ve daha sonra halkanın ara yüzeyden kopması sağlandı. Öncelikle platin halka su fazına daldırılarak ıslatıldı. Cihaz bu durumda iken sıfır ayarı kontrol edildi. Yeterli miktar yağ fazı standart damlalıkla, halkanın hareketine neden olmayacak şekilde yavaş yavaş su fazının üstüne eklendi. Halka tam ara yüzeye yerleştirildi. Her iki sıvıda ve halkada oluşan hareketin durması için ölçümden önce 1 dk beklendi. Daha sonra halkanın ara yüzeyden kopması için gereken kuvvet (dyne / cm) ölçüldü. Platin halka her seferinde suyla yıkanıp alevde yakılarak temizlendi. Her bir ölçüm 2 kez tekrarlandı. Bu çalışmada kullanılan yağ fazı ve su fazı çiftleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Ara yüzey geriliminde kullanılan yağ/su örnekleri

	Yağ fazı / Su fazı	
Miglyol® 818	Yağ / Su Yağ / % 0.5 pluronic®F127 çöz. Yağ / % 1 pluronic®F127 çöz.	Miglyol'de % 4 Abil®EM90 çöz. / su Miglyol'de % 8 Abil®EM90 çöz. / su
Sıvı parafin	Yağ / Su Yağ / % 0.5 pluronic®F127 çöz. Yağ / % 1 pluronic®F127 çöz.	Parafinde % 4 Abil®EM90 çöz. / su Parafinde % 8 Abil®EM90 çöz. / su
Karışım yağ	Yağ / Su Yağ / % 0.5 pluronic®F127 çöz. Yağ / % 1 pluronic®F127 çöz.	Karışım yağda % 4 Abil®EM90 çöz. / su Karışım yağda % 8 Abil®EM90 çöz. / su

3.2.3 Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanışı ve Özelliklerinin İncelenmesi

Bu çalışmada temel olarak, kullanılan emülgatör oranlarının yarı yarıya değişmesi ve kullanılan yağ fazının farklı özelliklerde olmasının, hazırlanan çoklu emülsiyonların temel özelliklerini (viskozite, damlacık boyutu, niasinamidin salımı) etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa ne şekilde etkilediği incelenmeye çalışıldı. Bunun yanı sıra seçilen bazı çoklu emülsiyonların Texture Analyzer aleti kullanılarak uygulanan kuvvete karşı gösterdikleri direnç/dayanıklılık (firmness), sertlik, sıkışabilirlik, elastikiyet, kohesiflik özelliği ve sürülebilirlik özelliği incelendi ve sonuçlar kıyaslanmaya çalışıldı. Ayrıca hazırlanan çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitelerinin nasıl olduğu takip edildi.

Çoklu emülsiyon hazırlamak için her adımı kontrol edilebilir bir yöntem olan iki basamaklı yöntem kullanıldı. Daha önce yapılmış olan tez çalışmaları esas alınarak^{134,190} çoklu emülsiyon hazırlamada kullanılacak maddeler ve oranlarına karar verildi. Gerek primer emülsiyon gerek çoklu emülsiyon hazırlanırken Tablo 4'de belirtilen parametreler ve koşullar esas alındı.

Tablo 4: Emülsiyonların hazırlama koşulları

Karıştırıcı tipi	Mikrovorteks (Şekil 6)
Primer emülsiyonun hazırlama sıcaklığı	75°C
Primer emülsiyonun karıştırma hızı	2000 rpm
Çoklu emülsiyonun hazırlama sıcaklığı	oda sıcaklığı
Çoklu emülsiyonun karıştırma hızı	700 rpm
Yağ fazı	Miglyol® 818
	Sıvı parafin
	Karışım yağ (Miglyol® 818 + sıvı parafin karışımı, 1:1)
Primer emülsiyonda kullanılan lipofilik emülgatör ve % oranı	Abil®EM 90, % 4 ve % 8
Çoklu emülsiyonda kullanılan hidrofilik emülgatör ve % oranı	Pluronic®F127, % 2.5 ve % 5
Çoklu emülsiyondaki primer emülsiyon oranı	% 80
Çoklu emülsiyondaki niasinamid yüzdesi	% 2
Primer emülsiyondaki niasinamid yüzdesi	% 2.5



Şekil 6: Mikrovorteks karıştırıcı

Bu çalışmada noniyonik özellikte olan Abil®EM90 ticari ismi ile satılan setil dimetikon kopoliol, su/yağ primer emülsiyonun hazırlanmasında lipofilik emülgatör olarak kullanıldı. Yapılan literatür incelenmesi sonucunda S/Y/S tipi çoklu emülsiyon hazırlanırken, bu maddenin %1 ve %10 oranları arasında kullanılmış olduğu görüldü. Bu çalışmada da lipofilik emülgatör yüzdesinin, çoklu emülsiyonların temel özelliklerini nasıl etkilediği incelenmek istendiği için % 4 ve % 8 olmak üzere iki farklı oranda kullanılmasına karar verildi. Sıvı özellikte ve HLB'si 5 olan Abil®EM90 doğrudan yağ fazına ilave edilerek kullanıldı.

Çoklu emülsiyon hazırlamak için hidrofilik emülgatör olarak daha önce çoklu emülsiyon hazırlamasında çok sık kullanılmış olan, soğuk suda daha kolay çözünebilen ve noniyonik özellikte emülgatör olup HLB değeri 22 olan Pluronic®F127'nin % 0.5 ve % 1 oranlarında kullanılmasına karar verildi.

3.2.3.1 Primer Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Primer emülsiyonları hazırlamak için kullanılan yağ fazının viskozitesinin ve polaritesinin fiziksel olarak dayanıklı çoklu emülsiyon elde etmede önemli olduğu bilinmektedir⁵⁵. Yağ fazının yağ/su ara yüzey gerilimi yağın polaritesinin bir göstergesidir. Bu nedenle bu çalışmada farklı viskozitelere ve farklı ara yüzey gerilimine, dolayısıyla farklı polariteye sahip üç değişik yağ fazı kullanıldı.

Yapılan çalışmalarda sodyum klorürün su/yağ primer emülsiyonunun su fazına ilave edilerek emülsiyonun viskozitesini artırdığı görülmektedir. Bu çalışmalarda genel olarak sodyum klorür konsantrasyonunun % 0.1-% 1.5

arasında tercih edildiği saptanmıştır. Bu çalışmada ise NaCl % 0.05 oranında kullanıldı. Bu orana karar verebilmek için aşağıda belirtilen çalışma yapıldı:

Öncelikle oluşumu biraz daha zor olan, primer emülsiyondaki yağ oranı en yüksek (% 40), lipofilik surfaktan oranı en düşük (% 4) ve çoklu emülsiyondaki hidrofilik surfaktan oranı en yüksek (%1) olan çoklu emülsiyon sistemi seçildi. Miglyol içeren bu çoklu emülsiyon, primer emülsiyonunda % 0.025, % 0.05, % 0.1 ve % 0.3 oranlarında NaCl içerecek şekilde ayrı ayrı hazırlandı. Primer emülsiyonuna % 0.3 ve % 0.1 NaCl konularak hazırlanan çoklu emülsiyonların hemen damlacık boyutu ölçüldü. Ancak iç su fazının osmotik basıncının yüksek olması nedeniyle damlacıkların hazırlamadan bir süre sonra parçalandığı saptandı. Bu yüzden fiziksel stabiliteyi etkilemeyecek oranda NaCl kullanılmasına karar verildi. Primer emülsiyonunda % 0.025 ile % 0.05 oranında NaCl taşıyan çoklu emülsiyonlarda bu tip bir problemle karşılaşılmadı. Bu çoklu emülsiyonların da damlacık boyutları ve polidispersite indeksi (damlacık boyutu dağılım indeksi) saptandı. Hem damlacık boyutu hem de damlacık boyutu dağılım indeksi en düşük olan çoklu emülsiyonun % 0.05 NaCl içeren primer emülsiyon ile hazırlanan çoklu emülsiyon olduğu görüldü. Bu sonuca göre, hazırlanacak bütün çoklu emülsiyonlarda primer emülsiyona % 0.05 oranında NaCl kullanılmasına karar verildi.

Primer emülsiyonların içeriği Tablo 5’de, hazırlama düzeneği Şekil 7’de görülmektedir.

Tablo 5: Primer emülsiyon formülasyonları

		PE.20		PE.40	
		PE.20.4	PE.20.8	PE.40.4	PE.40.8
Yağ fazı (g)	Miglyol ®818	20	20	40	40
	Parafin				
	Karışım yağ				
Lipofilik emülgatör (g)	Abil EM90	4	8	4	8
Elektrolit (g)	NaCl	0.05			
Etkin madde (g)	Niasinamid	2.5			
Su fazı (g)	Distile su	y.m. 100			
İç su fazının teorik osmotik basınç (atm)		7.15	7.42	9.68	10.33
İç su fazının elektriksel iletkenliği (µS)		1300	1560	1800	1900

Karışım yağ: Miglyol®818 + Parafin (1 : 1)



Şekil 7: Deney düzeneği

Formülasyonların hazırlanması sırasında Abil®EM90 ile yağ fazı, 75°C'lik su banyosunda iyice karıştırıldı. Daha sonra sodyum klorür ve niasinamid içeren su fazı yavaş yavaş yağ fazına ilave edildi. İlave işlemi 5 dakikada tamamlandı. İlave tamamlandıktan sonra karışım 10 dakika daha su banyosunda karıştırılmaya devam edildi. Sonra sıcak kütle su banyosundan dışarı alındı. Oda sıcaklığında 15 dakika daha karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda su/yağ tipi primer emülsiyon elde edilmiş oldu.

Primer emülsiyonun hazırlama sıcaklığında (75°C) niasinamidin dayanıklı olup olmadığını anlamak için 20 µg / ml derişimdeki niasinamid çözeltisi 1 saat boyunca 75°C' de su banyosunda bekletildi. On beş dakika ara ile örnekler alınıp analiz edildi. Sonuçta niasinamidin 75°C' de 1 saat boyunca bozulmadan kaldığı istatistiksel olarak saptandı (p < 0.05).

Her bir primer emülsiyonun su fazının osmotik basıncı teorik olarak hesaplandı. Bunun için aşağıdaki eşitlik kullanıldı. İç fazındaki niasinamid ve NaCl için ayrı ayrı osmotik basınçlar hesaplanıp bunlar toplandı. Bu değer her bir primer emülsiyonun iç su fazının teorik osmotik basıncı olarak alındı.

$$\Pi = i.n.R.T$$

Eşitlik 2

Burada Π , osmotik basınç (atm) ; n, suda çözünen maddenin (NaCl veya niasinamid) molaritesi; R, gaz sabiti (0.082 atm.litre / mol derece); T, Kelvin cinsinden oda sıcaklığı ve i, çözünürlük sabitidir.

3.2.3.2 Çoklu Emülsiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Piyasada bulunan niasinamid içeren kozmetik ürünlerin (krem veya jel), % 2 ve % 4 oranında niasinamid içerdiği belirlendi. Hazırlayacağımız su/yağ/su tipi çoklu emülsiyonların iç su fazı ile dış su fazı arasındaki osmotik basınç farkını en düşük düzeyde tutabilmek için bu çalışmada çoklu emülsiyonların % 2 niasinamid içermesine karar verildi. Çoklu emülsiyon içinde niasinamidin % 2 oranında bulunması için 80 g primer emülsiyon içinde niasinamidin 2 g olması gerekmektedir. Bu durumda primer emülsiyona yüklenmesi gereken niasinamid oranı % 2.5 olarak alındı.

Çoklu emülsiyonların hazırlanmasında öncelikle ilgili primer emülsiyon bölüm 3.2.2.1 de anlatıldığı gibi hazırlandı. Çoklu emülsiyonun dış su fazını hazırlamak için gerekli miktardaki Pluronic®F127 distile su ile karıştırıldı. Bu sırada karışım bir miktar köpürdü ancak çözünmenin daha kolay gerçekleşmesi ve köpüğün sönmesi için bu karışım buzdolabında 15 dakika bekletildi. Daha sonra oda sıcaklığına getirilen bu çözelti oda sıcaklığındaki primer emülsiyona ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 700 rpm'de karıştırılmaya başlandı. Belli zaman aralıklarında karışımdan örnek alınıp mikroskopta çoklu emülsiyon damlacıklarının oluşup oluşmadığı, oluşan çoklu emülsiyonların patlayıp patlamadığı incelendi. Çoklu emülsiyon damlacıklarının oluşum süresi takip edildi (15-80 dk arası). Hazırlanan çoklu emülsiyonların genel içeriği ve ilgili kısaltmalar aşağıda verilmiştir.

Rx		
Primer emülsiyon		80 g
Hidrofilik emülgatör (Pluronic®F127)		0.5 veya 1 g
Distile su	y.m	100 g

Yağ oranı (%)	Lipofilik emülgatör (%)	Hidrofilik emülgatör (%)	Formülasyon Kodu
20	4	0.5	20..4..0,5
20	4	1	20..4..1
20	8	0.5	20..8..0,5
20	8	1	20..8..1
40	4	0.5	40..4..0,5
40	4	1	40..4..1
40	8	0.5	40..8..0,5
40	8	1	40..8..1

3.2.4 Hazırlanan Primer Emülsiyon ve Çoklu Emülsiyonlarda Yapılan Kontroller

Çoklu emülsiyonlarda aşağıda sıralanmış olan temel kontroller yapıldı. Tüm ölçümler hazırlanmalarından sonraki ilk 12 saat içinde tamamlandı. Primer emülsiyonlarda da iletkenlik ölçümü ve salım deneyi hariç diğer tüm ölçümler gerçekleştirildi.

Yapılan kontroller:

- Makroskobik inceleme
- Mikroskobik inceleme
- Damlacık boyutu ölçümü
- Viskozite ölçümü
- İletkenlik ölçümü
- Salım deneyi

Bu kontrollerin çoğu primer ve çoklu emülsiyonların stabilite takip süresi boyunca aksatılmadan yapıldı. Sistemlerin fiziksel stabiliteleri hakkında bilgi sahibi olabilmek için ilgili ölçümlerin 25°C'de 6 ay boyunca belli zaman aralıklarında yapılmasına karar verildi. Ancak Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda 2. ayın sonunda faz ayrışması olduğu görüldü. Bu nedenle faz ayrımı olan sistemlerin stabilite takibi bırakıldı. Primer emülsiyonların stabiliteleri hakkında bilgi sahibi olmak için ise ilgili tüm kontroller primer emülsiyonun hazırlanmasından hemen sonra, 3.ayda, 4. ayda ve 6. ayda yapıldı. Bazı emülsiyonlara ait stabilite çalışması halen devam etmektedir.

3.2.4.1 Makroskobik İncelemeler

Bu çalışmada hazırlanan emülsiyonların görünüşü, homojenliği ve faz ayrışmasının olup olmadığı kontrol edildi. Bunun yanı sıra zorlayıcı koşul olarak, hazırlanan emülsiyonlar 3500 rpm (1163 g)' de 30 dakika santrifüjlendi. Bu uygulamadan sonra faz ayrışmasının oluşup oluşmadığına bakıldı.

3.2.4.2 Mikroskobik İnceleme

Formülasyonlar hazırlanırken gerek su/yağ primer emülsiyon damlacıklarının gerekse çoklu emülsiyon damlacıklarının görüntüsü karıştırma süresince kütleden belli aralıklarla numune alınması ve mikroskop altında incelemesi şeklinde takip edildi. Çoklu emülsiyon için çoklu damlacıklar oluştuğundan sonra karıştırmaya son verildi ve oluşum süreleri belirlendi. Hazırlanan primer ve çoklu emülsiyonların fotoğrafları çekildi.

3.2.4.3. Damlacık Boyutu Ölçümleri

Hazırlanan emülsiyonların damlacık büyüklükleri Malvern Zetasizer aletinde saptandı. Primer emülsiyonların damlacık boyutu ölçümü sırasında, viskozitenin yüksek olması nedeniyle sistem ilgili yağ fazı ile seyreltildi. Hazırlanan çoklu emülsiyonlarda da aynı durum söz konusu oldu. Ölçümün yapılabilmesi için çoklu emülsiyonlar da su fazıyla seyreltildi. Ancak ölçüm sırasında iç su fazı ile seyreltilmede kullanılan su arasındaki osmotik basınç farkının neden olacağı damlaların patlama sorununa neden olmamak için, seyreltme iç su fazının osmotik basıncına denk osmotik basınca sahip NaCl çözeltisi ile yapıldı.

3.2.4.4. Viskozite Ölçümleri

Viskozite ölçümleri için rotasyonel koni plaka viskozimetresi kullanıldı. Bu çalışmada her bir ölçüm % torque değeri 10 - 100 arasında olacak şekilde gerçekleştirildi. Kullanılan viskozimetrenin yazılım programı (Rheocalc V2.4)'nın verdiği kayma hızı ve kayma geriliminden hareketle aşağıda belirtilen grafikler çizildi ve ilgili regresyon hesapları yapıldı.

- a) x eksen: Kayma hızı (1/sn)
- y eksen: Viskozite (mPa.s)

Bu grafik viskozitenin kayma hızının artışına bağlı olarak nasıl değiştiğini göstermekteydi. Sistemin karıştırdıkça viskozitesinin azalıp azalmadığı bu grafikte anlaşıldı.

- b) x eksen: ln kayma hızı (1/sn)
- y eksen: ln viskozite (mPa.s)

Bu grafik “Ostwald de Waele ” eşitliği veya “Power Law” eşitliğinin (Eşitlik 3) çıkarılacağı grafikdir. Bu çalışmada, incelenen emülsiyonların viskozite değeri olarak bu eşitlikten elde edilen akış yoğunluğu indeksinin (K) kullanılmasına karar verildi.

$$\ln \eta = \ln K + (n-1) \cdot \ln \dot{\gamma} \quad \text{Eşitlik 3}$$

$\dot{\gamma}$: Kayma hızı

η : Viskozite (mPa.s)

n : Akış davranışı indeksi (power law index)

K : Akış yoğunluğu indeksi (consistency index) (mPa.s)

$n - 1$: eğim (“-” işaretli)

$0 < n < 1$ ise sistem karıştırıldıkça viskozitesi azalan bir sistemdir (shear thinning özellik).

3.2.4.5. İletkenlik Ölçümleri

İletkenlik ölçümleri sadece çoklu emülsiyonlarda yapıldı. Bu amaçla Hanna Instruments kondüktimetresi kullanıldı. Çoklu emülsiyonlarda iletkenlik, iç su fazından dış su fazına geçişi gösterdiği için sistemin stabilitesi ve her bir yardımcı maddenin çoklu emülsiyon yapısı üzerinde nasıl etkili olduğu hakkında önemli bilgi vermektedir.

Bu çalışmada iletkenlik ölçümleri 2 şekilde gerçekleştirildi:

- a) Yeni hazırlanan çoklu emülsiyon 1:20 oranında distile su ile seyreltilerek
- b) Yeni hazırlanan çoklu emülsiyon 1:20 oranında iç su fazının osmotik basıncı ile aynı osmotik basınca sahip NaCl çözeltisi ile seyreltilerek

Her iki uygulamada da iletkenlik 5 saat boyunca 1'er saat arayla takip edildi. Böylece iç su fazı ile dış su fazı arasındaki osmotik basınç farkının, iç su fazındaki suda çözünmüş moleküllerin dış faza geçişini nasıl etkilediği anlaşılmaya çalışıldı.

Okunan iletkenlik verileri (μS) kullanılarak aşağıda verilen eşitlik yardımıyla suda çözünür maddelerin (NaCl ve Niasinamid) iç su fazında kalma yüzdeleri hesaplandı. Çoklu emülsiyonlar hazırlandıktan hemen sonra yapılan iletkenlik ölçümü ile suda çözünen maddelerin iç su fazında hapsedilme yüzdesi yani % verim değeri bulundu.

Suda çözünür maddelerin

$$\text{iç su fazında kalma \% 'si} = (C_0 - C_t) * 100 / C_0 \quad \text{Eşitlik 4}$$

C_0 : İç su fazının iletkenliği (μS) (Tablo 5)

C_t : Çoklu emülsiyonun seyreltilmesinden sonra t anında saptanan iletkenlik (μS)

İletkenlik ölçümleri hazırlanan çoklu emülsiyonların fiziksel stabiliteleri hakkında bilgi verdiği için, bu sistemler oda sıcaklığında bekletilerek zaman içinde iletkenlik değerlerinde değişim olup olmadığı takip edildi. Bu çalışma çoklu emülsiyonlarda faz ayrışması gözlenene kadar devam ettirildi. Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar için bu süre 2 ay, parafin ve karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar için bu süre 4 ay olarak saptandı. Bu süreler boyunca belli zaman aralıklarında çoklu emülsiyonlar su ile seyreltilerek anında iletkenlik değerleri ölçüldü. Bu değerden hareketle iç su fazında kalan % değerleri hesaplandı.

3.2.5. İn Vitro Salım Deneyleri

Salım deneyleri 6 saat süreyle pH 5.2 tampon ortamında Franz hücreleri kullanılarak yapıldı. Alıcı odanın hacminin 15 ml, salımın gerçekleşeceği yüzey alanının ise 1 cm² olduğu bulundu. Franz hücresinin alıcı odası bir gece önceden tampon çözeltiyle doyurulan diyaliz membran ile kapatılarak üstüne verici oda yerleştirildi. Çoklu emülsiyon (3 ml) verici odaya diyaliz zarın üstüne bir enjektör yardımıyla aktarıldı. Tüm salım deneylerinde her bir formülasyon için kullanılan 3 ml çoklu emülsiyonun kaç mg geldiği daha önceden deneysel olarak bulundu. Böylece her salım deneyinde kullanılan çoklu emülsiyonun kaç mg niasinamid içerdiği (doz) saptandı.

Tampon çözelti içeren alıcı oda sabit hızda karıştırıldı. Belli zaman aralıklarında alıcı odadan örnekler alınarak absorbanları 262 nm'de okundu. Okunan absorbanlar standart doğru denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar hesaplandı. Salım grafikleri kıyaslanırken dozdan kaynaklanan farklılığı ortadan kaldırmak için salınan niasinamid miktarları %'ye dönüştürüldü. Daha sonra salım grafiklerinin birbirleriyle daha doğru karşılaştırılması için doğrusallaştırma işlemi uygulandı. Bunun için değişik kinetik modeller denendi (0° kinetik, matris kinetiği, Magdassi - Garti kinetik modeli). Ayrıca her bir formülasyon için akı (mg/cm²/saat) değeri hesaplandı. Adı geçen kinetik modellere ait parametrelerin bulunması için aşağıdaki tabloda belirtilen x ve y veri takımları arasında lineer regresyon işlemi uygulandı.

Tablo 7: Salım verilerinin değeriendirilmesi

	x	y
0° kinetik model	Saat	% salım
0° kinetik model (Akı hesabı)	Saat	mg / cm ²
1° kinetik model	Saat	ln % salım
Q√t kinetik model	√saat	% salım
Magdassi – Garti kinetik modeli	Saat	B

$$B = 3/2 \{ 1 - (1-F)^{2/3} \} - F$$

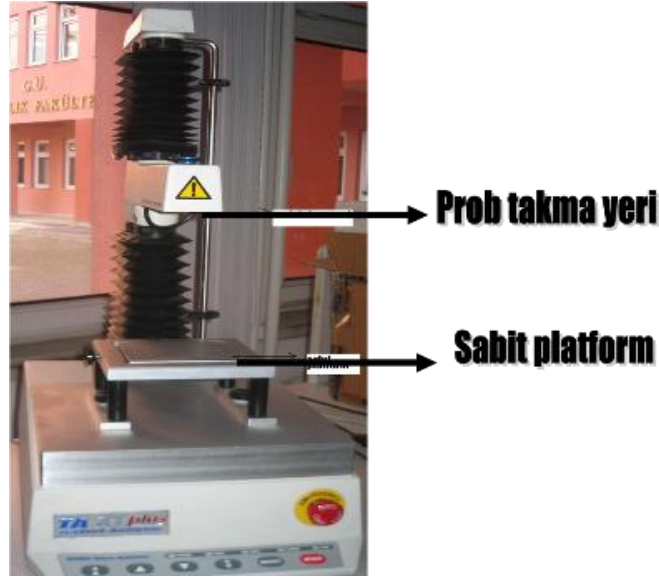
F: Salınan fraksiyon ($F \leq 0$)

Her bir primer emülsiyonun ve hemen sonra çoklu emülsiyonun hazırlanması için geçen toplam süre yaklaşık 3 saatti. Çoklu emülsiyonlar hazırlandıktan sonra her bir formülasyonun salım deneyi için ortak bir süre beklemiş olması amacıyla salım deneylerinin 22 saat sonra yapılmasına karar verildi.

Ticari ürün olan Exfoliac için de yukarıda belirtilen çalışma koşullarında salım deneyi ve viskozite deneyi yapıldı. Aynı hesap yöntemleri kullanıldı. Ticari ürünün salım deneyleri 1.5 ml (1.4 g) örnek kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2.6. Çoklu Emülsiyonların Yapı Analizinin Yapılması

Formülasyonların yapılarının incelenmesinde TAXT Plus Texture Analyzer cihazı (Şekil 9) kullanıldı. Ölçümler oda sıcaklığında yapıldı. Cihaza ait özel yazılım programı ile sonuçlar alınıp değerlendirildi.

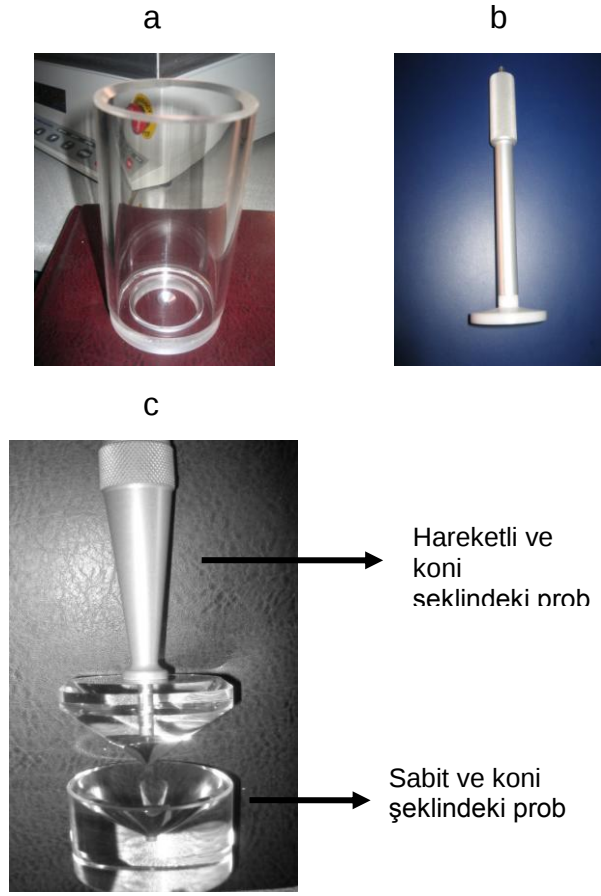


Şekil 9: Texture Analiz Cihazı

Bu çalışmada farklı problar kullanılarak ürünün farklı özellikleri hakkında bilgi elde edilmeye çalışıldı. Temelde iki prob (Şekil 10) kullanılarak farklı dört yöntem üzerinde çalışıldı. Bu yöntemler:

- a: Yapı analizi yöntemi ("TPA" yöntemi)
- b: Ürünün yayılabilirlik özelliğini ölçen yöntem ("Spreadability" yöntemi)
- c) "Back extrusion" yöntemi
- d) "Forward extrusion" yöntemi

Yöntemler uygulanmadan önce her bir yöntemin belirli parametreleri koşullarımıza uygun olarak kalibre edilmeye çalışıldı.

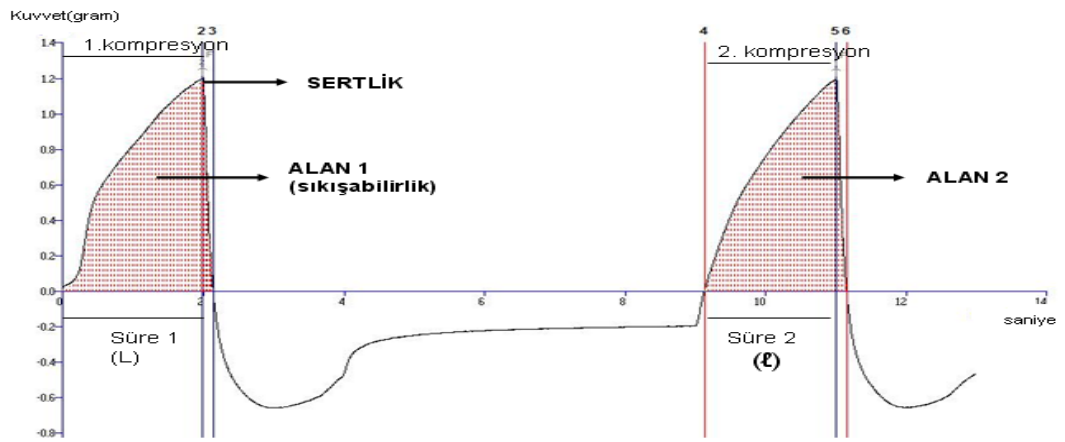


Şekil 10: a. 'Forward Extrusion' yöntemi için özel delikli kap; b. 'Back Extrusion', 'Forward Extrusion' ve 'TPA' yöntemlerinde kullanılan ortak hareketli prob; c. 'Spreadability' testinde kullanılan sabit koni ve hareketli koni prob

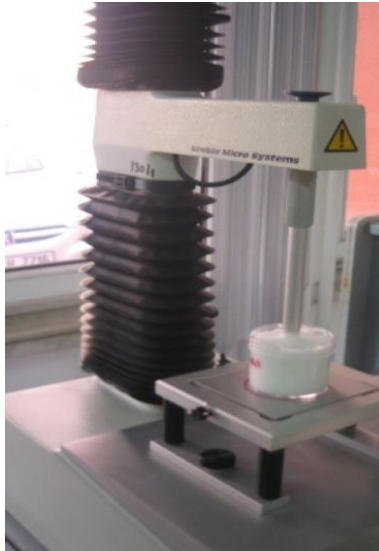
a) Yapı Analizi Yöntemi (TPA Yöntemi)

Özelliği belirlenecek olan çoklu emülsiyon 50 ml hacmindeki bir behere hava kabarcığı oluşturmadan konuldu. Emülsiyon yüksekliğinin 5 cm olmasına dikkat edildi. Önce hareketli probun (Şekil 10-b) belirli hızda çoklu emülsiyonun yüzeyine doğru ilerlemesi (5mm / saniye) ve yüzeye temas ettikten sonra yüzeyi itmesi (15mm) sağlandı. Böylece mekanizma kalibre edildi. Alet otomatik olarak bu olayı 10 sn ara ile iki kere tekrarladı.

Ölçüm sonucunda cihazın kendine ait Texture Exponent 2.0.6.0. yazılım programı sertlik ve sıkışabilirlik değerlerini verdi. Bu sonuçlar kullanılarak Eşitlik 1 ve 2 yardımıyla elastikiyet ve kohesiflik değerleri hesaplandı. Her çalışma üç defa tekrarlandı. Programdan çıkan grafiklerden sadece bir tanesi aşağıda örnek olarak verilmiştir (Şekil 11). Yöntemin uygulanması sırasındaki sistemin görünümü Şekil 12’de görülmektedir.



Şekil 11:Texture profil analizi, birinci ve ikinci kompresyon döngüsü grafiği



Şekil 12: TPA analizi deney düzeneği

Bu yöntemde sertlik (hardness) uygulanan kuvvet sonucunda emülsiyonda oluşan deformasyon olarak tanımlanır. Grafikte ilk döngüye ait “+” alanın tepe noktasının gösterdiği kuvvettir (gram). Bu kuvvetin biraz daha artırılması ile hareketli prob emülsiyon içine batar ve emülsiyonun itmeye karşı gösterdiği direnç bir anda yok olur.

Sıkışabilirlik (Compressibility), ilk kompresyon döngüsündeki “+” alanıdır. Ürünün biçimini bozmak için gereken iş olarak tanımlanır (gram.mm).

Kohesiflik (Cohesiveness) ikinci kompresyon döngüsündeki ‘+’ alan ile birinci kompresyon döngüsündeki ‘+’ alanın birbirine oranı olarak tanımlanır. İncelenen örneğin kendi molekülleri arasındaki çekim gücünü veya etkileşimini gösterir. Birimsiz olan bu değer emülsiyonun kıvamı ile ilgili de bilgi verir.

$$\text{Kohesiflik} = \frac{\text{2.kompresyon alanı}}{\text{1.kompresyon alanı}} \quad \text{Eşitlik 5}$$

Elastikiyet, Birinci ve ikinci kompresyon döngülerindeki maksimum yapısal deformasyonun oluşması için gerekli sürelerin oranı olarak tanımlanır; birimsiz bir değerdir. Bu oranın 1’e yakın olması sistemin elastik özelliğinin gayet iyi olduğunu; 1’den uzaklaşması ise sistemin aynı zamanda akma özelliğine de sahip olduğunu gösterir.

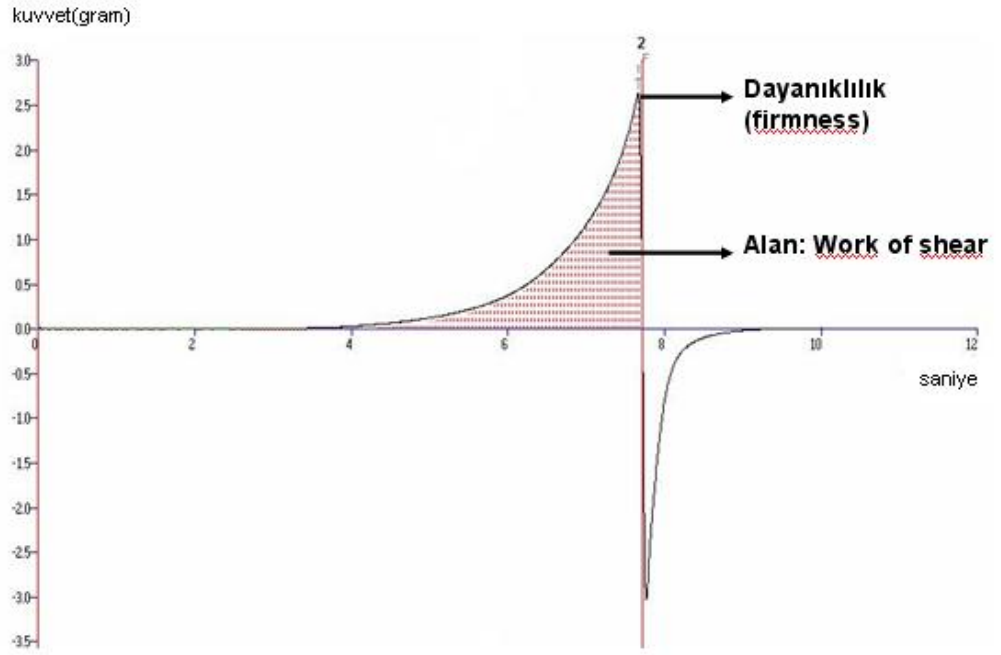
$$\text{Elastikiyet} = \frac{\text{2. kompresyon için geçen süre } (t)}{\text{1. kompresyon için geçen süre } (L)} \quad \text{Eşitlik 6}$$

b) Ürünün Yayılabilirlik Özelliğini Ölçen Yöntem (Spreadability Yöntemi)

Bir ürünün dışarıdan uygulanan bir kuvvete karşı gösterdiği dayanıklılık ve ürünün sürülebilirliği genellikle birbiriyle bağlantılı özelliklerdir. Dayanıklılık ürünün yüzeyinin deformasyonu için uygulanan kuvvetle ölçülürken, sürülebilirlik bir dış kuvvete bağlı olarak yapının tümünde oluşan deformasyondur. Bu durumda iki kremin dayanıklılıkları aynı olmasına rağmen cilt yüzeyine sürülebilirlikleri farklı olabilir.

Sürülebilirlik testinde, sabit ve hareketli olmak üzere iki konik prob kullanılır (Şekil 10-c). Sistemin kalibrasyonu için alete takılan hareketli prob, sabit koni içine doğru indirilir. Sabit koni platforma özel bir düzeneikle tutturulur. Daha sonra hareketli koni, sabit koniye 25 mm mesafeye kadar yaklaşacak şekilde kalibre edilir. Programa bu ayar girildikten sonra hareketli koni sabit koniye dokunup sabit koninin 25 mm üstünde konumlanır. Tüm ölçümler bu pozisyonda yapılır.

Ölçümler sırasında önce çoklu emülsiyon hava kabarcığı oluşmaması için dikkatle sabit koninin içine aktarıldı. Bir sıyrıcı yardımıyla numunenin fazla kısmı yüzeyden sıyrıldı ve üst kısım düzgünleştirildi. Daha sonra mekanizma çalıştırılarak bilgisayar programından dayanıklılık (firmness, gram) ve sürülebilme için gerekli olan iş (work of shear, gram.sn) değerleri alındı. Cihazın yazılım programından elde edilen grafik örneği Şekil 13'da verilmiştir. Yöntemin uygulanması öncesi ve sonrası (hareketli probun içi emülsiyon dolu sabit prob içine girerek emülsiyonu dışarı taşıması) problemlerin görünümü Şekil 14'da görülmektedir.



Şekil 13: Sürülebilirlik testi grafiği



Önce



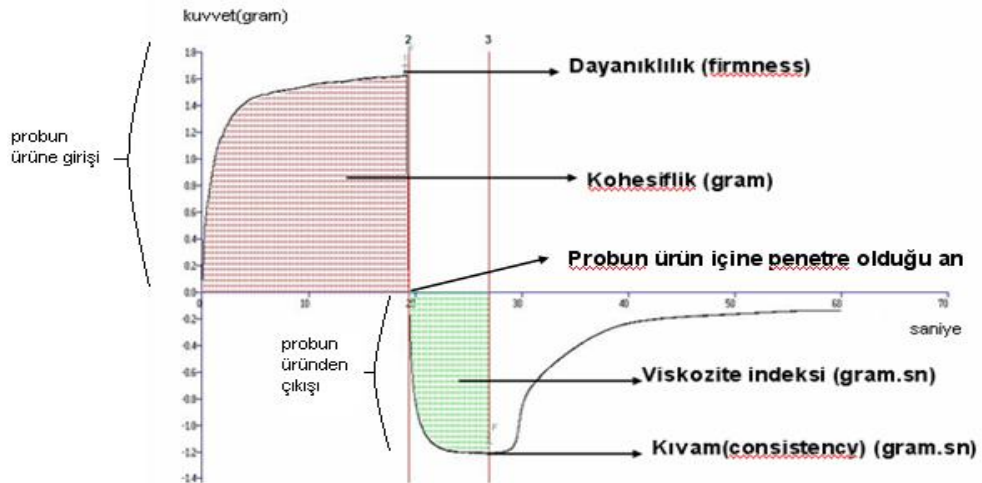
Sonra

Şekil 14: Yayılabilirlik yönteminde ölçüm öncesi ve sonrası problemler

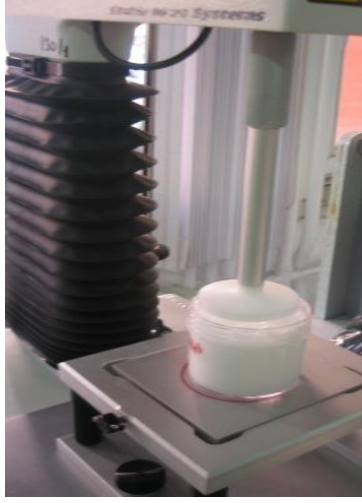
c) “Back Extrusion” Yöntemi

Bu yöntemde önce numunenin koyulacağı hazne % 75 civarında doldurulur. Prob (Şekil 10-b) bu numune haznesi üzerine merkezi olarak konumlandırılır. Prob, emülsiyon yüzeyinden içeriye yaklaşık 30 mm penetre olacak şekilde kalibre edilir. Ölçüme geçildikten sonra prob saptanan derinliğe kadar inip geri çıkar. Bu sırada ölçülen maksimum kuvvet, probun yüzeye değmesinden sonra yüzeyi itmesi ve kütleye penetre olması için uygulanan kuvvete karşı kütlenin gösterdiği direnci gösterir. Bu değer esasında ürünün dayanıklılığının (firmness) bir göstergesidir. Grafikteki '+' alan ürünün kohesifliği hakkında bilgi verir. Bu değer doğal olarak, ürünün kıvamı ve viskozite indeksi ile doğru orantılı bir değerdir. Yazılım programından alınan grafik örneği Şekil 15’da görülmektedir.

Yönteme ait deney düzeneği ve deney öncesi-sonrası problemlerin durumu Şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 15: Back Extrusion yöntemine ait grafik



Önce



Sonra

Şekil 16: Back Extrusion deney düzeneği

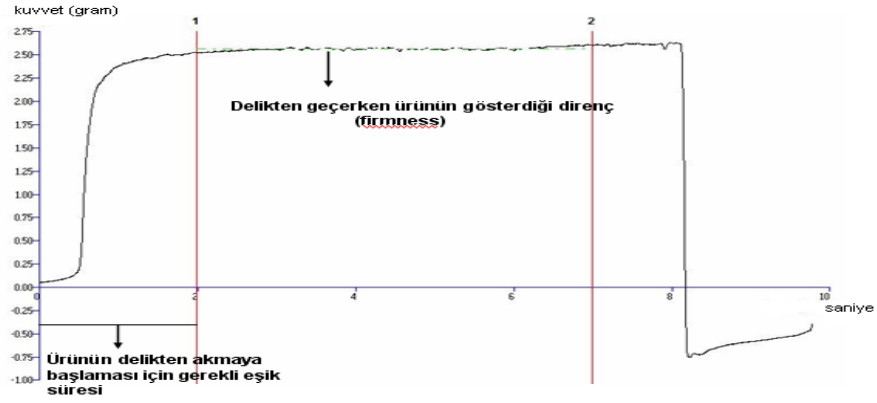
d) Forward Extrusion Testi

Bir ürünün dayanıklılığı (değişikliğe karşı gösterdiği direnç) ile ilgili bilgi veren bir diğer yöntem ise 'Forward Extrusion' yöntemidir. Bu yöntemde yarı katı ürünün uygulanan kuvvetle belli çaptaki bir delikten geçme işlemi değerlendirilir (Şekil 18). Bu amaçla Şekil 10-a'da gösterilmiş olan delikli numune kabı kullanılır.

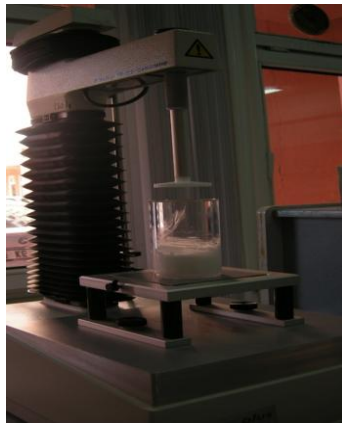
Bu çalışmada önce numunenin koyulacağı kap % 50 civarında ürünle dolduruldu ve üst yüzeyi düzleştirildi. Ürün kaba doldurulurken hava kabarcığı olmamasına dikkat edildi. Bu kap sabit platformun üstüne yerleştirildi. Daha sonra Şekil 10-b'deki hareketli prob belli bir yükseklikte olacak şekilde kalibre edildi. Sistem hazırlandıktan sonra prob ürünü itmeye başladı. Bu anda ürün deforme olmaya başladı. Ürünün delikten dışarı çıkmaya başladığı andaki kuvvet, ürünün bu delikten akması için

gerekli olan kuvveti göstermekteydi. Prob tüm ürünü delikten iterek çıkardıktan sonra aynı yüksekliğe geri döndü.

Bu çalışma yapılırken incelenecek ürünün dibi delikli sabit kaba bulunduğu kendiliğinden delikten akmaması gerekmektedir. Bu nedenle çalışmada, hazırlanan formülasyonların bazıları kendiliğinden delikten akma özelliği gösterdiği için bu yöntemle analizleri yapılamamıştır. Yazılım programından alınan grafik örneği Şekil 17’de görülmektedir. Ayrıca yöntemle ait deney düzeneği Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 17: Forward extrusion yöntemine ait grafik



Önce



Sonra

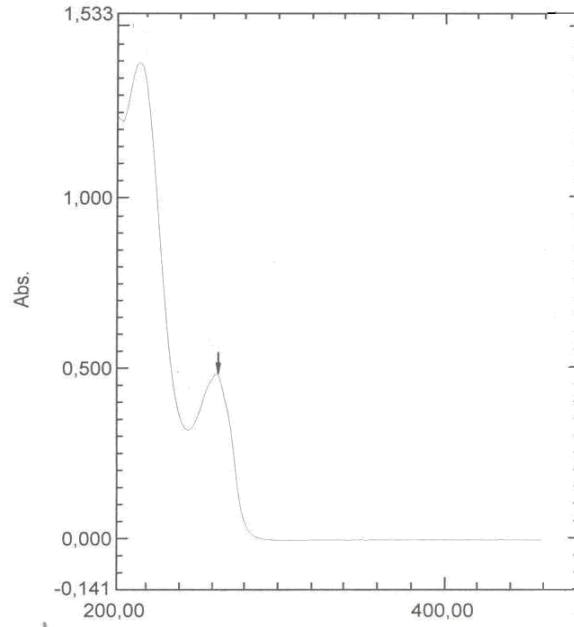
Şekil 18: Forward Extrusion deney düzeneği

4. BULGULAR

4.1. Niasinamid Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.1.1 Niasinamidin UV Spektrumu ve Standart Eğrinin Çıkarılması

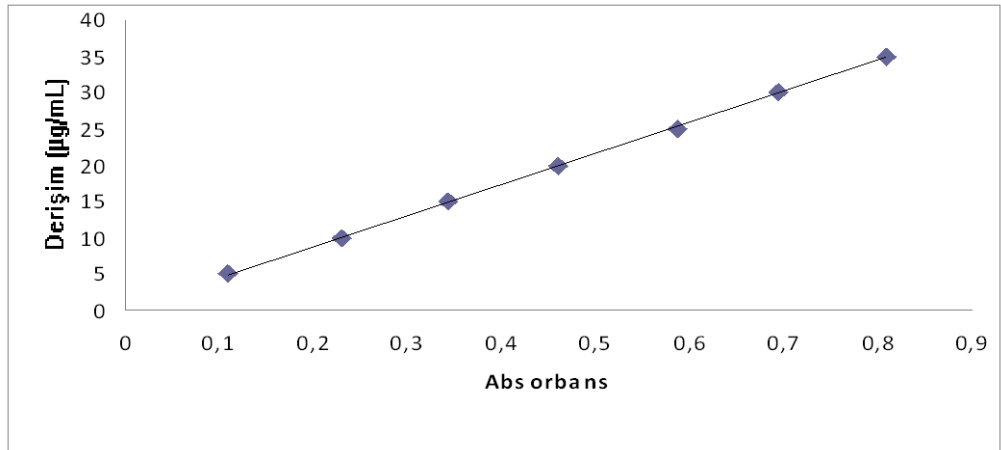
Niasinamidin, distile sudaki ve pH 5.2 tampondaki çözeltilerinde 200-400 nm dalga boyları arasındaki UV spektrumları çekildi. UV spektrumlarının birbiri üzerine çakıştığı ve aynı maksimum dalga boyunu verdiği saptandı. Bu nedenle hem su hem de pH 5.2 tampon için tek bir UV spektrumu verildi (Şekil 19). Saptanan maksimum dalga boyunda değişik konsantrasyonlarda hazırlanan niasinamid örneklerinin absorbansları okundu (Tablo 8 ve 10). Daha sonra standart doğru denklemleri (Tablo 9 ve 11) ve grafikleri çıkarıldı (Şekil 20 ve 21).



Şekil 19: Niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponda UV spektrumu ve λ_{maks} değeri (derişim: 20 μg / ml).

Tablo 8: Niasinamidin pH 5.2 tamponunda absorbans değerleri (n=3)

C (µg/ml)	Ortalama absorbans	Standart sapma (SS)	% bağılı sapma (% BS)	Standart Hata (SH)
35	0.808	0.001	0.124	0.001
30	0.695	0.002	0.220	0.001
25	0.586	0.001	0.099	0.000
20	0.460	0.001	0.126	0.000
15	0.343	0.001	0.168	0.000
10	0.230	0.001	0.251	0.000
5	0.109	0.001	1.056	0.001



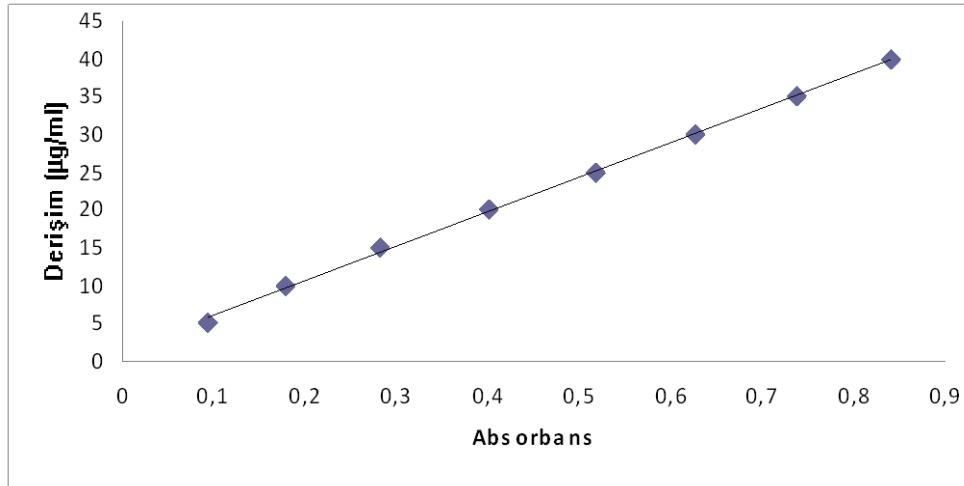
Şekil 20: Niasinamidin pH 5.2 tamponundaki kalibrasyon doğrusu

Tablo 9: Niasinamidin pH 5.2 tamponundaki kalibrasyon eşıtlığı ve ilgili istatistik parametreler

$\text{Derişim } (\mu\text{g / ml}) = 42.8 \times \text{Abs} + 0.237$
r^2 (determinasyon katsayısı) = 0.999
Regresyonun standart hatası = 0.183
Eğim = 42.8
Eğimin standart hatası = 0.296
Kesişim = 0.237
Kesişimin standart hatası = 0.153

Tablo 10: Niasinamidin suda verdiği absorbans değerleri (n=3)

C (µg/ml)	Ortalama absorbans	Standart sapma (SS)	% bağıl sapma (% BS)	Standart Hata (SH)
40	0.840	0.009	1.012	0.005
35	0.737	0.002	0.207	0.001
30	0.627	0.003	0.401	0.001
25	0.517	0.001	0.193	0.001
20	0.401	0.001	0.144	0.000
15	0.281	0.002	0.821	0.001
10	0.178	0.002	0.857	0.001
5	0.093	0.005	5.285	0.003



Şekil 21: Niasinamidin sudaki kalibrasyon doğrusu

Tablo 11: Niasinamidin sudaki kalibrasyon eşitliği ve ilgili istatistik parametreler

Derişim (µg / ml) = 45.7 × Abs + 1.49
r ² (determinasyon katsayısı) = 0.999
Regresyon standart hatası = 0.452
Eğim = 45.7
Eğimin standart hatası = 0.638
Kesişim = 1.49
Kesişimin standart hatası = 0.334

4.1.2. Spektrofotometrik Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Niasinamidin UV sahada yapılan analizinin doğrusallık, doğruluk, kesinlik, saptama sınırı, özgünlük-seçicilik ve dayanıklılık açısından validasyonu gerçekleştirildi.

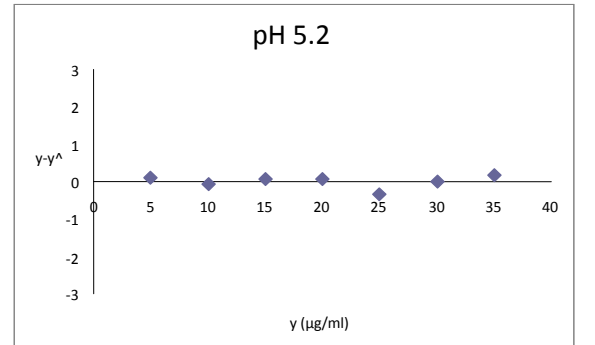
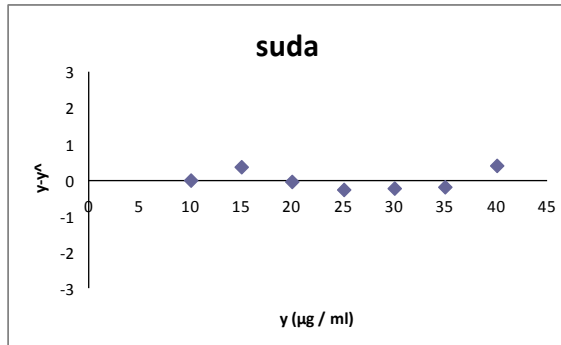
a. Doğrusallık (linearity)

Bölüm 3.2.1.1.2'de anlatıldığı gibi niasinamidin pH 5.2' de ve sudaki kalibrasyon eşitliği, derişimler ve okunan absorbands değerlerine lineer regresyon uygulandıktan sonra elde edildi. İlgili parametreler Tablo 9 ve 11 'de, grafikler ise Şekil 20 ve 21'de verilmiştir. Ayrıca kalibrasyon denklemleri kullanılarak her bir derişim (y) için derişim şapka ($\hat{y}$) ve artık derişim ($y - \hat{y}$) değerleri hesaplanıp (Tablo 12), y değerlerine karşılık ($y - \hat{y}$) değerleri grafiğe geçirildi¹⁸⁷ (Şekil 22). Grafiklerden de anlaşılacağı gibi bütün noktalar yatay bir doğru çevresinde rasgele dağılmış durumdaydı. Bu noktaların "+" veya "-" yönde bir eğilim gösterip göstermediğinin anlaşılabilmesi için y ve ($y - \hat{y}$) değerleri arasında lineer regresyon uygulandı.

Regresyon sonucunda bulunan eğim, eğimin standart hatasına bölündü. Hesapla bulunan t değerlerinin ikisi de tablodan okunan t değerlerinden küçük olduğu için, bu doğruların eğiminin % 95 olasılıkla "0" kabul edilebileceğine karar verildi. Kısaca y ile ($y - \hat{y}$) değerleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptanmış oldu. Bu her iki regresyonun doğrusal olduğunu gösteren diğer bir göstergedi¹⁸⁷.

Tablo 12: Derişimler (y) ile artık değerler (y-ŷ) arasındaki lineer regresyon sonuçları.

suda			pH 5,2'de		
y (µg/ml)	ŷ	y-ŷ	y (µg/ml)	ŷ	y-ŷ
10	10.01	-0.01	5	4.9	0.1
15	14.64	0.36	10	10.08	-0.08
20	20.05	-0.05	15	14.92	0.08
25	25.27	-0.27	20	19.93	0.07
30	30.22	-0.22	25	25.33	-0.33
35	35.17	-0.17	30	29.99	0.01
40	39.58	0.42	35	34.83	0.17
Eğim = 0.000429 eğimin SH = 0.011441 t hesap = eğim/SH = 0.037458 t tablo = 4.0322 Serbestlik Derecesi= n-2 = 7-2= 5 α = 0.05 Sonuç = t hesap < t tablo Eğim % 95 olasılıkla 0'dır.			Eğim = -0.00014 eğimin SH = 0.006877 t hesap = eğim / SH = - 0.02077 t tablo = 4.0322 Serbestlik Derecesi= n- 2 = 7- 2 = 5 α = 0.05 Sonuç = t hesap < t tablo Eğim % 95 olasılıkla 0'dır.		



Şekil 22: Her bir derişim (y) ile artık değerler (y- y^) arasındaki ilişki.

b. Doğruluk (Trueness)

Analitik yöntemin doğruluğu ve geri kazanımına ait sonuçlar Tablo 13 'de gösterildi.

Tablo 13: Niasinamidin analizine ait doğruluk ve geri elde sonuçları

SUDA								
stok: 10 µg / ml			stok: 25 µg / ml			stok: 40 µg / ml		
Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde	Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde	Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde
0.178	10.01	100.1	0.517	25.27	102.1	0.837	39.68	99.2
0.177	9.96	99.6	0.516	25.22	100.8	0.835	39.58	99.0
0.180	10.1	101	0.518	25.31	101.2	0.834	39.54	98.9
ortalama	10.02	100	ortalama	25.27	101	ortalama	39.60	99.0
Standart sapma: 0.7 Standart hata : 0.4 % Bağıl sapma : 0.7			Standart sapma: 0.7 Standart hata : 0.4 % Bağıl sapma : 0.7			Standart sapma: 0.2 Standart hata : 0.1 % Bağıl sapma : 0.2		

pH 5.2 TAMPONDA								
stok: 10 µg / ml			stok: 25 µg / ml			stok: 35 µg / ml		
Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde	Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde	Absorbans	Pratik Derişim	% Geri elde
0.230	10.08	100.8	0.586	25.33	101.3	0.809	34.88	99.7
0.229	10.04	100.4	0.587	25.37	101.5	0.807	34.79	99.4
0.230	10.08	100.8	0.586	25.33	101.3	0.808	34.83	99.5
ortalama	10.07	101	ortalama	25.34	101	ortalama	34.83	99.5
Standart sapma: 0.2 Standart hata : 0.1 % Bağıl sapma : 0.2			Standart sapma: 0.1 Standart hata : 0.7 % Bağıl sapma : 0.1			Standart sapma: 0.2 Standart hata : 0.1 % Bağıl sapma : 0.2		

c. Kesinlik (Precision)

Niasinamide ait kesinlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar Tablo 14'de gösterildi.

Tablo14: Niasinamidin kesinlik sonuçları

	pH: 5.2 tamponda			Suda		
Derişim	10 µg / ml	25 µg / ml	35 µg / ml	10 µg / ml	25 µg / ml	40 µg / ml
Absorbans	0.230	0.586	0.809	0.178	0.517	0.837
	0.229	0.587	0.807	0.177	0.516	0.835
	0.230	0.586	0.808	0.180	0.518	0.834
Ortalama	0.229	0.586	0.808	0.178	0.517	0.835
SS	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.002
% BS	0.251	0.099	0.124	0.856	0.193	0.183

d. Saptama Sınırı (Limit of Detection, LOD)

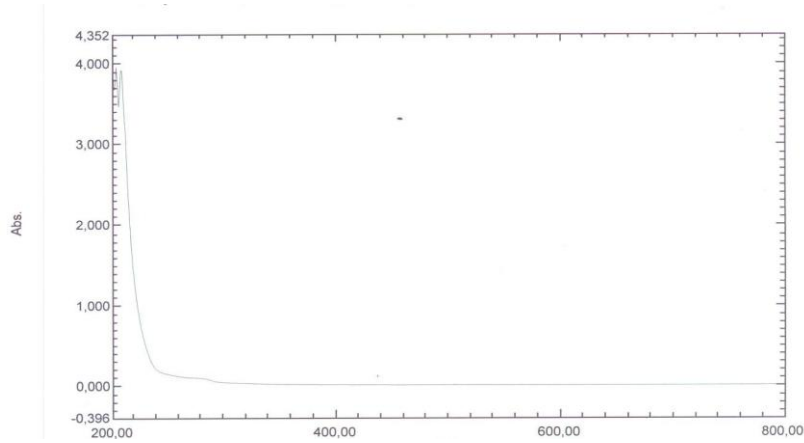
Analitik yöntemin saptama sınırının belirlenmesi için Bölüm 3.2.1.1.2' de anlatılan yöntem uygulandı. Saptama sınırı pH 5.2 tamponda 0.0129 µg / mL, suda ise 0.0886 µg / mL olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo 15: Saptama sınırı değerleri

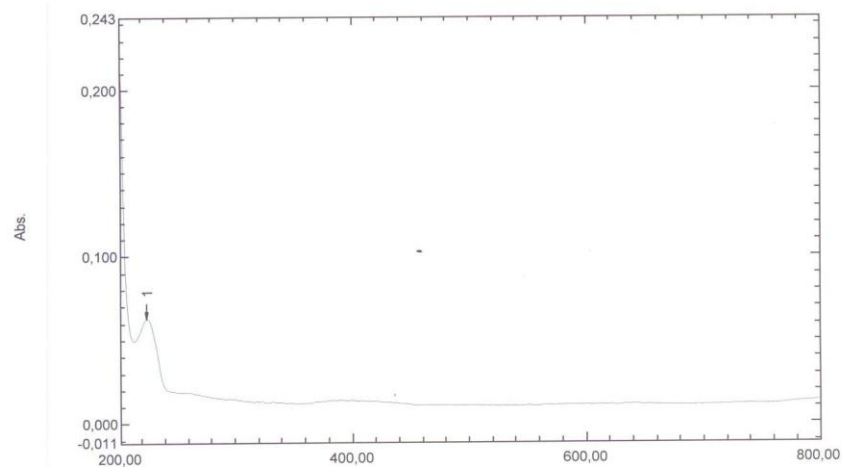
pH 5.2 tamponda	suda
$\mu\text{g/ml} : 42.816 \times \text{Abs} + 0.2372$	$\mu\text{g/ml} : 45.726 \times \text{Abs} + 1.4907$
Kalibrasyonun standart sapması (artık): 0.167	Kalibrasyonun standart sapması (artık): 1.23
Saptama sınırı: 0.0129 µg/ml	Saptama sınırı: 0.0886 µg/ml

e.Özgünlük-Seçicilik (specificity-selectivity)

Spektrofotometrik miktar tayini yönteminin, sadece niasinamidi saptadığını göstermek için formülasyonda kullanılan suda çözünebilen maddelerin (Pluronic®F127 ve NaCl) suda ve pH 5.2 tamponda spektrumları incelendi. Bu yardımcı maddelerin her iki ortamda da niasinamidin maksimum dalga boyunda herhangi bir pik vermediği; tamponda ve suda elde edilen spektrumların üst üste çakıştığı ve yöntemin sadece etkin maddeye özgü olduğu bulundu (Şekil 23 ve 24).



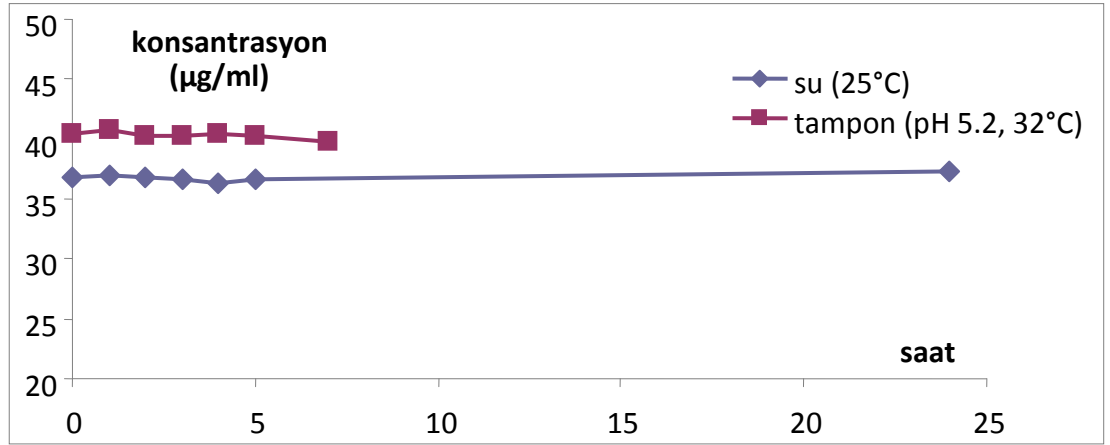
Şekil 23: PluronicF127' nin suda ve pH 5.2 tampon çözeltisi için UV spektrumu



Şekil 24: Sodyum Klorürün suda ve pH 5.2 tampon çözeltisi için UV spektrumu

f. Dayanıklılık:

Niasinamidin stabilitesini incelemek amacı ile Bölüm 3.2.1.1.2' de anlatılan yöntem uygulandı. Zamana karşılık hem 25°C' de hem de 32°C'de ilgili ortamlarda absorbands değerleri grafiğe geçirildi (Şekil 25). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda (Tablo 16) doğruların eğiminin % 95 olasılıkla "0" kabul edilebileceği sonucuna ulaşıldı. Bu bize tampon ve suda niasinamidin ilgili sıcaklıklarda bozulmadan kaldığını gösterdi.



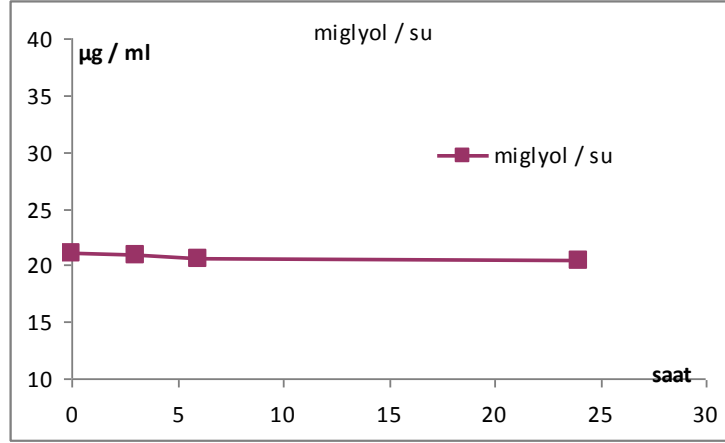
Şekil 25: Niasinamidin suda ve pH 5.2 tamponunda 24 saat süresince izlenen konsantrasyonu (n=3)

Tablo 16: Stabilité sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi

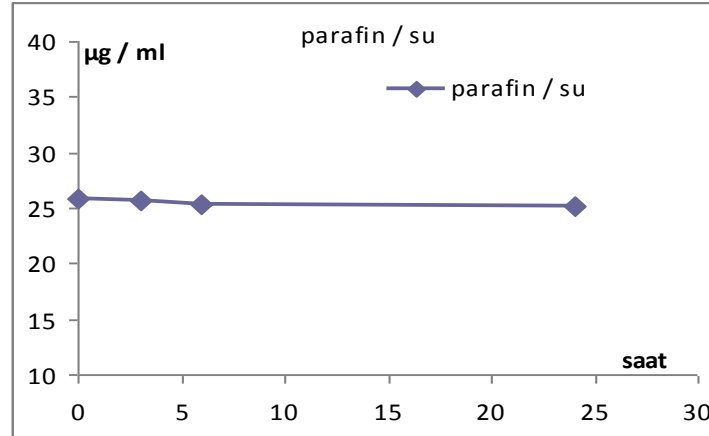
Suda	Tamponda
Eğim = 0.0720 Eğim SH = 0.0317 $t_{\text{hesap}} = \text{eğim} / \text{SH} = 2.26$ $SD = n - 2 = 7 - 2 = 5$ $t_{\text{tablo}} = 2.571$ $\alpha = 0.05$ Sonuç = $t_{\text{hesap}} < t_{\text{tablo}}$ Eğim % 95 olasılıkla '0'dır.	Eğim = 0.0267 Eğim SH = 0.0119 $t_{\text{hesap}} = \text{eğim} / \text{SH} = 2.24$ $SD = n - 2 = 7 - 2 = 5$ $t_{\text{tablo}} = 2.571$ $\alpha = 0.05$ Sonuç = $t_{\text{hesap}} < t_{\text{tablo}}$ Eğim % 95 olasılıkla '0'dır.

4.1.3. Niasinamidin Yağ/Su Arası Partisyon Katsayısına Ait Bulgular

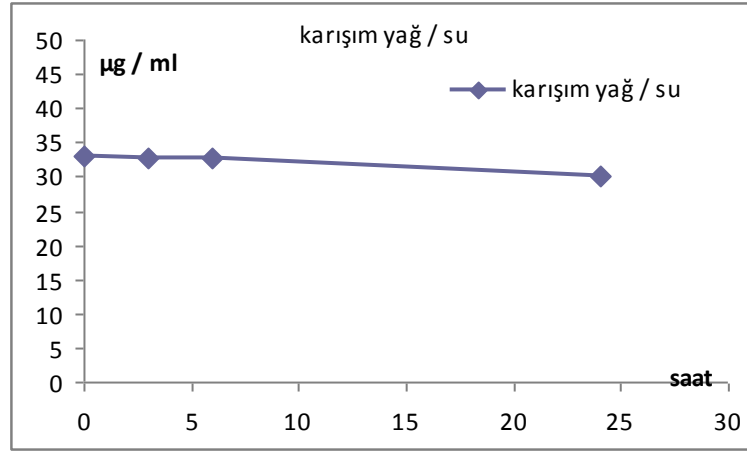
Bölüm 3.2.1.3’de anlatıldığı gibi yapılan deney sonucunda zamana karşılık su fazında kalan niasinamid derişimi grafiğe geçirildi (Şekil 26-28). Veriler incelendiğinde her üç grafikteki noktaların x eksenine paralel olduğu niasinamidin yağ fazı ile su fazı arasında hemen dengeye ulaştığı saptandı. Bu nedenle her bir veri grubu için derişimlerin ortalaması alınarak ilgili partisyon katsayısı hesaplandı (Tablo 17).



Şekil 26: Miglyol ile su arası partisyon katsayısı grafiği (n=3)(ortalama $\pm$ SH)



Şekil 27: Sıvı parafin ile su arası partisyon katsayısı grafiği (n=3) (ortalama $\pm$ SH)



Şekil 28: Karışım yağ ile su arası partisyon katsayısı grafiği (n=3)(ortalama ± SH)

Tablo 17: Niasinamidin miglyol/su, sıvı parafin/su, karışım yağ/su partisyon katsayısı değerleri (n = 3, ortalama ± SH)

		Yağ / su partisyon katsayısı (P)	*Yağ fazına geçen %
Miglyol / su	25°C	0.0695 ± 0.0019	% 3.05
Parafin / su	25°C	0.0249 ± 0.0043	% 2.42
Karışım yağ / su	25°C	0.0315 ± 0.0035	% 2.49

*Yağ fazına geçen % : $100 \times (C_{ilk} - C_{son}) / C_{ilk}$

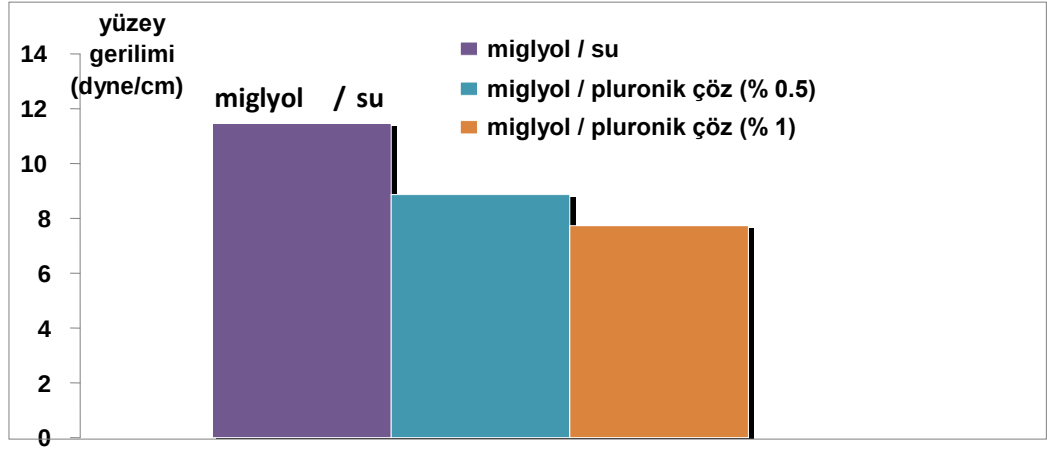
4.2. Yağ/su Ara Yüzey Gerilimi Değerleri

Ara yüzey gerilimi ölçümleri deneysel bölümde anlatıldığı şekilde ve belirtilen yağ ve su fazları ile yapıldı. Veriler Tablo18 ve Şekil 29' de gösterildi.

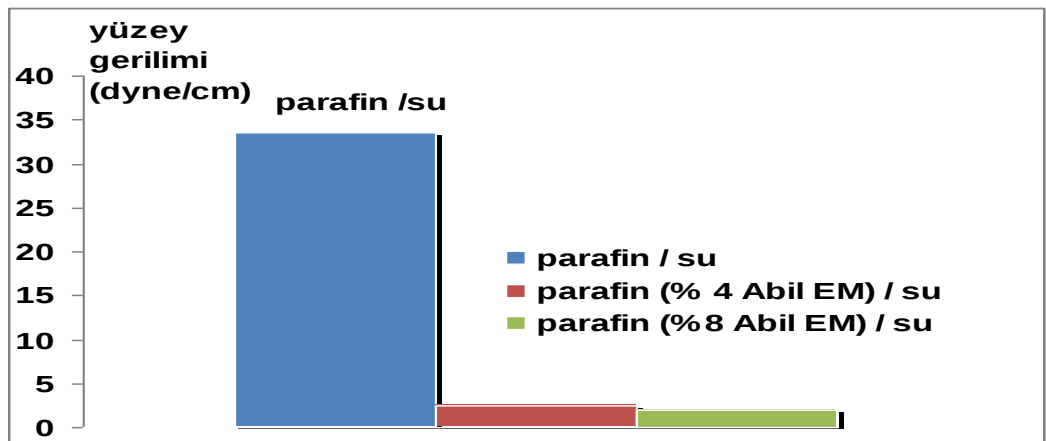
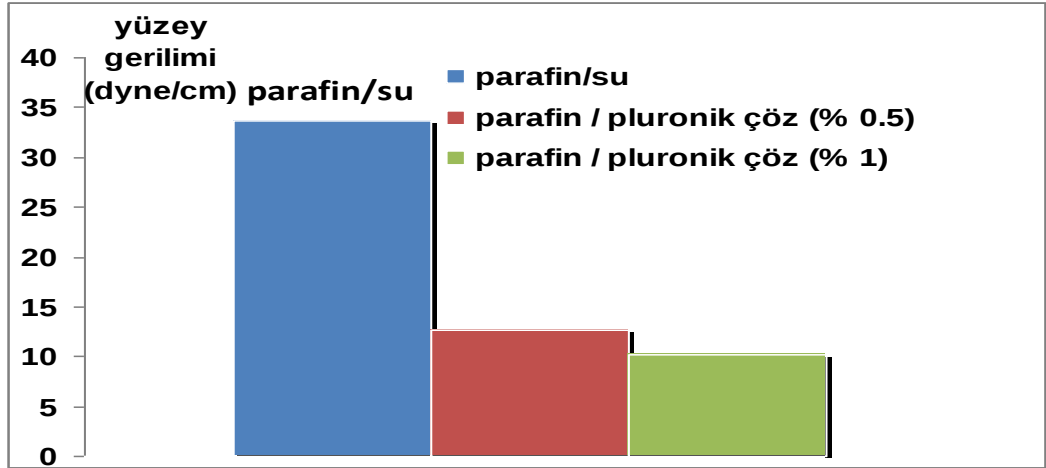
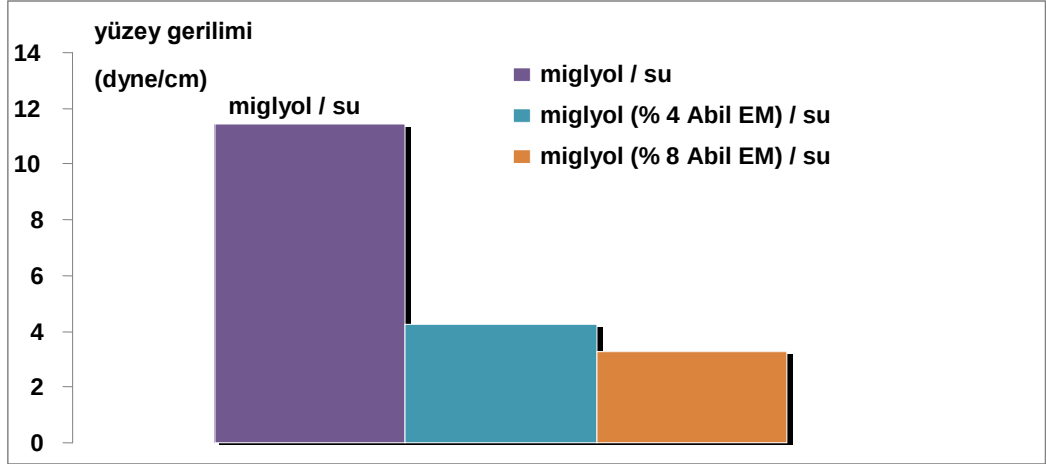
Tablo 18: Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri (dyne / cm) (ort ± SH, n= 3)

	Lipofilik emülgatör (Abil®EM90) (%)	Hidrofilik emülgatör (Pluronic®F127) (%)		
		–	0.5	1
Miglyol®818 / su	–	11.45 ± 0.85	8.85 ± 0.35	7.75 ± 0.45
	4	4.25 ± 0.35	–	–
	8	3.25 ± 0.55	–	–
Sıvı parafin / su	–	33.6 ± 1.9	12.7 ± 0.1	10.25 ± 0.25
	4	2.5 ± 0.1	–	–
	8	1.95 ± 0.25	–	–
Karışım / su	–	12.75 ± 1.75	8.15 ± 0.15	6.95 ± 0.15
	4	2.65 ± 0.15	–	–
	8	1.7 ± 0.1	–	–

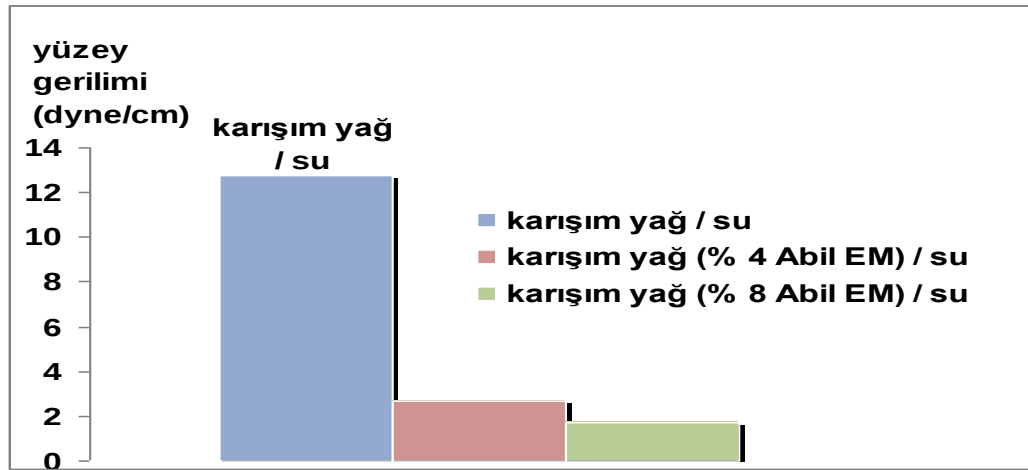
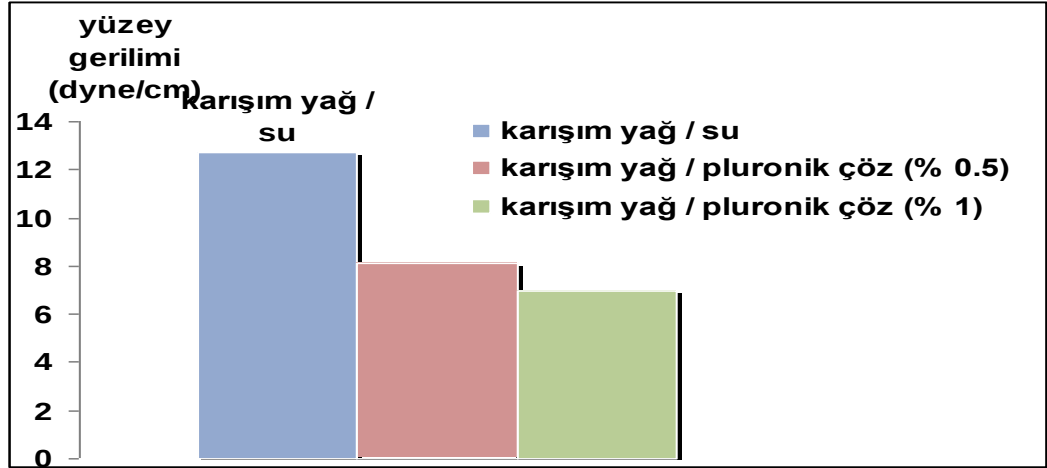
Karışım: Miglyol + Sıvı parafin (1:1)



Şekil 29: Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri



Şekil 29 (devamı): Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri



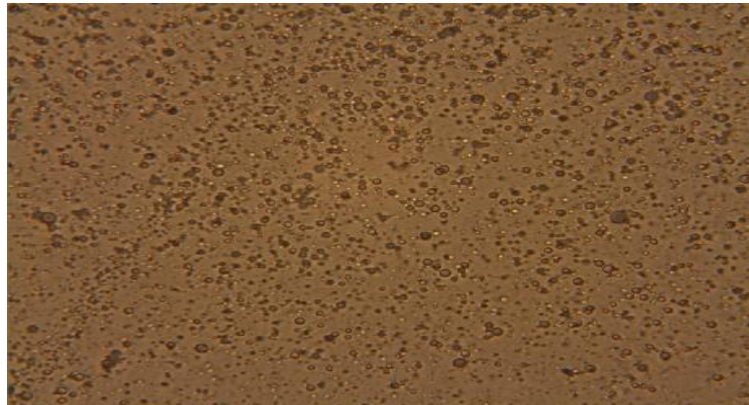
Şekil 29 (devamı): Yağ fazı / su fazı ara yüzey gerilimi değerleri

4.3.Etkin Madde Kullanılarak Hazırlanan Çoklu emülsiyonlara Ait Bulgular

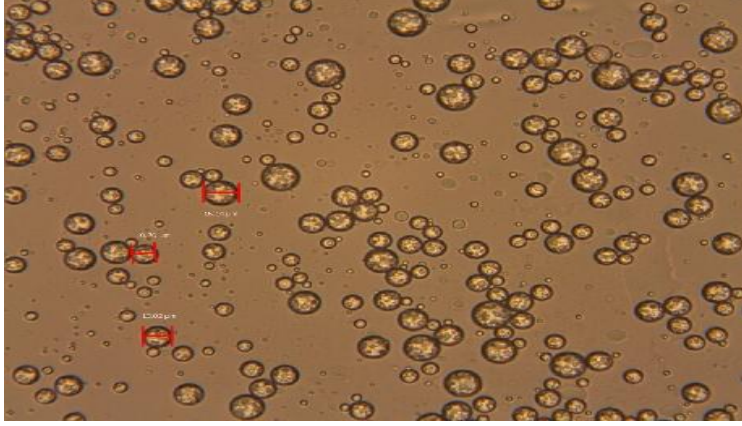
4.3.1. Makroskobik ve Mikroskobik İnceleme Sonuçları

Primer emülsiyonların ne kadar sürede oluştuğu hazırlama sırasında mikroskopla takip edildi. Tüm primer emülsiyonların yaklaşık 15 dakika içinde oluştuğu saptandı. Ancak karıştırma süresi yapılan diğer çalışmalardan yola çıkarak tüm primer emülsiyonlar için 30 dakika olarak alındı^{30,134}.

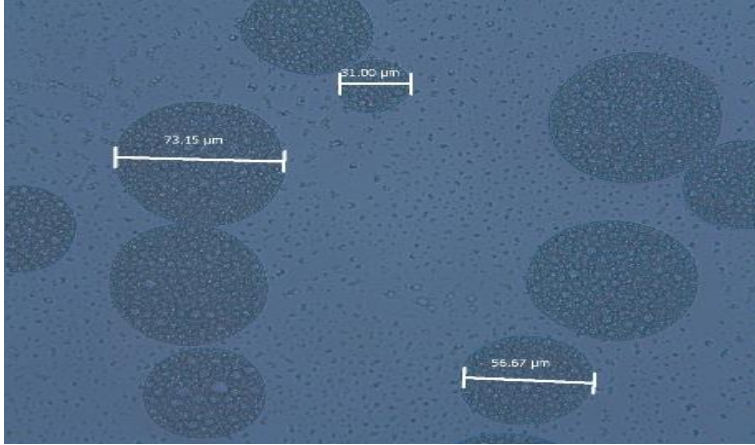
Çoklu emülsiyonlar hazırlanırken yapılan mikroskobik incelemelerde ise her bir formülasyon için farklı bir karıştırma süresinin gerektiği saptandı (Tablo 19). Bu nedenle her bir formülasyonun hazırlanmadan önce tek tek oluşum süreleri belirlenip sonra esas formülasyon çalışmalarına geçildi. Hazırlanan primer ve çoklu emülsiyonların hazırlandıktan sonra mikroskobik olarak fotoğrafları çekildi. Primer emülsiyonlara ait damlacık boyutu fotoğraflarından bir tanesi, çoklu emülsiyonlara ait damlacık boyutu fotoğraflarından da her bir yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlara ait sadece birer örnek Şekil 30'de verildi.



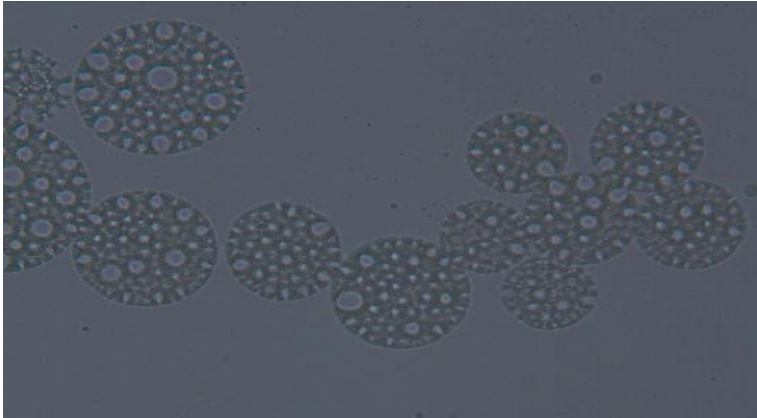
Miglyol ile hazırlanan 20..8 kodlu primer emülsiyon (x 40)



Miglyol ile hazırlanan 40..4..1 kodlu çoklu emülsiyon



Parafin ile hazırlanan 40..8..1 kodlu çoklu emülsiyon



Karışım yağ ile hazırlanan 40..4..1 kodlu çoklu emülsiyon

Şekil 30: Primer ve çoklu emülsiyonlara ait örnek fotoğraf görüntüleri (x 40)

Tablo 19: Çoklu emülsiyonların oluşum süreleri (dakika)

Oluşum süresi	40..4..0,5	40..4..1	40..8..0,5	40..8..1	20..4..0,5	20..4..1	20..8..0,5	20..8..1
Miglyol®818 ile	20	15	17	20	20	30	18	18
Sıvı parafin ile	80	50	45	45				
Karışım yağ ile	15	20	20	15				

Hazırlanan tüm primer emülsiyonlar ve çoklu emülsiyonlarda yapılan santrifüj deneyi (1163 g'de 30 dak.) sonucunda hiçbir emülsiyon sisteminde faz ayrışması saptanmadı.

4.3.2 Damlacık Boyutu Sonuçları

Primer emülsiyonların damlacık boyutu sonuçları Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Primer emülsiyonların damlacık boyutları (nm)(oda sıcaklığında)(ort ± SH)

		Lipofilik surfaktan (Abil®EM90) oranı	0	1.ay	3. ay	4. ay	6. ay
% Miglyol®818	20	% 4	674 ± 125	—	1320 ± 30	—	1370 ± 119
		% 8	994 ± 157	—	1096 ± 100	—	1150 ± 141
	40	% 4	1005 ± 77	—	1400 ± 135	—	1457 ± 33
		% 8	758 ± 48	—	1220 ± 64	—	1315 ± 85
% sıvı parafin	40	% 4	1707 ± 9	1950 ± 61	—	2017 ± 45	—
		% 8	1723 ± 147	1863 ± 79	—	1920 ± 16	—
% karışım yağ	40	% 4	623 ± 43	1633 ± 15	—	—	—
		% 8	816 ± 53	1250 ± 75	—	1320 ± 134	—

Çoklu emülsiyonların damlacık boyutu sonuçları da Tablo 21-23'de verilmiştir.

Tablo 21: Miglyol®818 ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (ort ± SH) (nm) (oda sıcaklığında)

Miglyol®818 oranı	Lipofilik surfaktan oranı (Abil®EM90)	Hidrofilik surfaktan oranı (Pluronic®F127)	t= 0	t= 1. ay	t= 2.ay
% 20	% 4	% 0.5	8530 ± 510 PDI: 0.6	5143 ± 398 PDI: 0.29	4810 ± 261 PDI:0.15
		% 1	3855± 595 PDI: 0.91	5243 ± 1485 PDI: 0.63	8543 ± 783 PDI: 0.15
	% 8	% 0.5	6423 ± 147 PDI: 0.14	4970 ± 177 PDI: 0.14	4470 ± 21 PDI:0.21
		% 1	5717 ± 329 PDI: 0.29	7725 ± 555 PDI: 0.18	5243 ± 72 PDI: 0.32
% 40	% 4	% 0.5	5000 ± 379 PDI: 0.32	4190 ± 66 PDI: 0.21	4413 ± 215 PDI: 0.17
		% 1	4540 ± 1020 PDI: 0.35	5070 ± 20 PDI: 0.15	5207 ± 64 PDI: 1
	% 8	% 0.5	4030 ± 60 PDI: 0.33	2343 ± 27 PDI: 0.23	2383 ± 83 PDI: 0.3
		% 1	3930 ± 181 PDI: 0.25	2320 ± 95 PDI: 0.38	2980 ± 25 PDI: 0.27

*PDI: Polidispersite indeksi

Tablo 22: Parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (nm) (oda sıcaklığında) (ort ± SH)

Sıvı parafin oranı	Lipofilik surfaktan oranı (Abil®EM90)	Hidrofilik surfaktan oranı (Pluronic®F127)	t= 0	t= 1. ay	t= 4. ay
% 40	% 4	% 0.5	8340 ± 90 PDI: 1	4710 ± 286 PDI: 0.46	6133 ± 581 PDI: 0.25
		% 1	2575 ± 825 PDI: 1	5710 ± 1858 PDI: 0.56	6820 PDI: 0.77
	% 8	% 0.5	7407 ± 196 PDI: 0.72	6850 ± 751 PDI: 0.57	6415 ± 535 PDI: 0.66
		% 1	4200 ± 1109 PDI: 0.9	1720 ± 181 PDI: 1	4367 ± 1339 PDI: 0.5

*PDI: Polidispersite indeksi

Tablo 23: Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların damlacık boyutu ölçümleri (nm) (oda sıcaklığında) (ort ± SH)

Karışım yağ oranı	Lipofilik surfaktan oranı (Abil®EM90)	Hidrofilik surfaktan oranı (Pluronic®F127)	t= 0	t= 1. ay	t= 4. ay
% 40	% 4	% 0.5	3883 ± 49 PDI: 0.07	4027 ± 50 PDI: 0.21	4247 ± 255 PDI: 0.12
		% 1	4665 ± 731 PDI: 0.25	4563 ± 162 PDI: 0.36	4623 ± 368 PDI: 0.17
	% 8	% 0.5	3863 ± 214 PDI: 0.74	4330 ± 155 PDI: 0.24	4465 ± 95 PDI: 0.34
		% 1	4273 ± 1011 PDI: 0.34	4430 ± 970 PDI: 0.39	4810 ± 270 PDI: 0.23

*PDI: Polidispersite indeksi

4.3.3.Viskozite Ölçümleri

Bütün viskozite ölçümleri emülsiyonlar hazırlandıktan hemen sonra ve herhangi bir faz ayrışması oluşana kadar belli zaman aralıklarında yapıldı. Viskozite ölçümleri sonunda, akış grafiklerinin çizilmesi ile bütün primer ve çoklu emülsiyonların artan kayma hızıyla viskozitelerinde az veya çok azalma olduğu saptandı. Bu durumun zaman içinde değişmediği de görüldü. Bu bulguya ait grafikler içinden primer emülsiyonlara ait olanlar Şekil 31’de; % 40 yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlara ait olanlar ise Şekil 32–34’de verilmiştir. Bu durum hazırlanan sistemlerin nonlineer akış özelliğine uyduğunu ve her bir sistem için sabit bir viskoziteden bahsedilemeyeceğini göstermektedir. Bu nedenle sistemi tamamıyla tanımlayabilecek bir viskoziteden bahsedebilmek için Oswald de Waele eşitliğinden yararlanıldı. Bunun için $\ln$ kayma hızına karşılık $\ln$ viskozite değerleri grafiğe geçirildi. Burada örnek olması açısından sadece çoklu emülsiyonlara ait grafiklere yer verildi (Şekil 35). Sonuçta noktaların lineer bir doğru oluşturduğu saptandı. Bu verilere lineer regresyon uygulanarak akış yoğunluğu indeksi (K, mPa.s) bulundu ve bu değer her

bir sistemin viskozitesini tanımlayan esas viskozite değeri olarak alındı. Bu eşitlik yardımıyla ayrıca matematiksel değeri 0 ile 1 arasında olan ve akış davranışı indeksi (n) olarak tanımlanan bir parametre de bulundu. Bu parametrenin 0'a yaklaşması sistemin, karıştırıldıkça viskozitesi azalan bir sistem olduğunu (shear thinning) göstermekteydi. Bulunan K ve n değerleri Tablo 24-25'de verilmiştir. Ticari ürün için de aynı grafikler çizildi ve ilgili hesaplar yapıldı (Şekil 36).

Tablo 24: Primer Emülsiyonların Viskozite Değerleri

			0			3.ay			6. ay		
Lipofilik emülgatör (Abil®EM90) oranı			K(mPa.s)	n	r ²	K(mPa.s)	n	r ²	K(mPa.s)	n	r ²
% Miglyol®818	20	% 4	21103.57	0.485	0.999	16503.81	0.494	0.998	17778.95	0.511	0.999
		% 8	16726.55	0.592	0.999	14612.98	0.587	0.996	12356	0.610	0.999
	40	% 4	860.01	0.739	0.957	578.581	0.751	0.994	353.645	0.796	0.826
		% 8	812.3	0.755	0.900	455.3	0.769	0.999	348.6	0.902	0.989

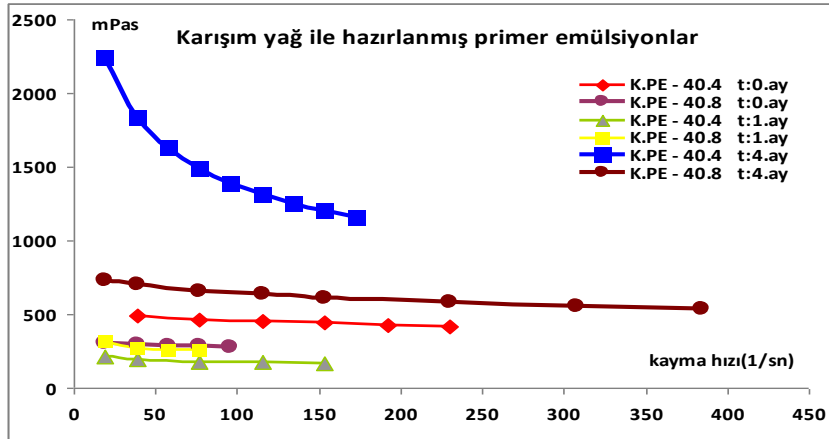
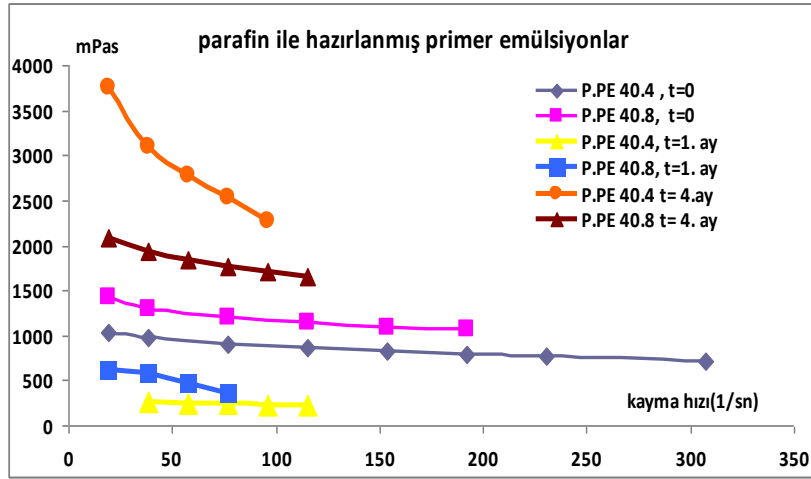
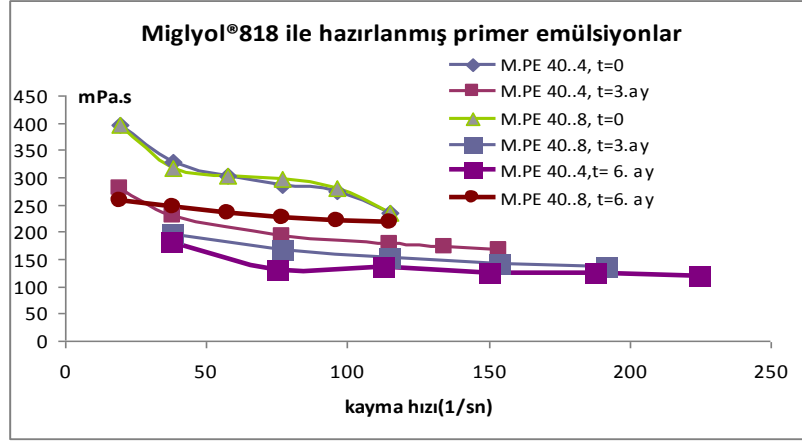
			0			1. ay			4. ay			
			Lipofilik emülgatör (Abil®EM90) oranı	K (mPa.s)	n	r²	K (mPa.s)	n	r²	K (mPa.s)	n	r²
Sıvı parafin	40	% 4	1556	0.871	0.968	393.2	0.882	0.999	9171.8	0.701	0.990	
		% 8	2060.2	0.875	0.995	2094.8	0.615	0.812	3091.2	0.870	0.994	
Karışım yağ	40	% 4	680.63	0.913	0.987	283.3	0.898	0.990	5489.3	0.699	0.999	
		% 8	374.9	0.936	0.988	425.3	0.888	0.702	1031.6	0.894	0.977	

Tablo 25: Çoklu emülsiyon Viskozite Değerleri

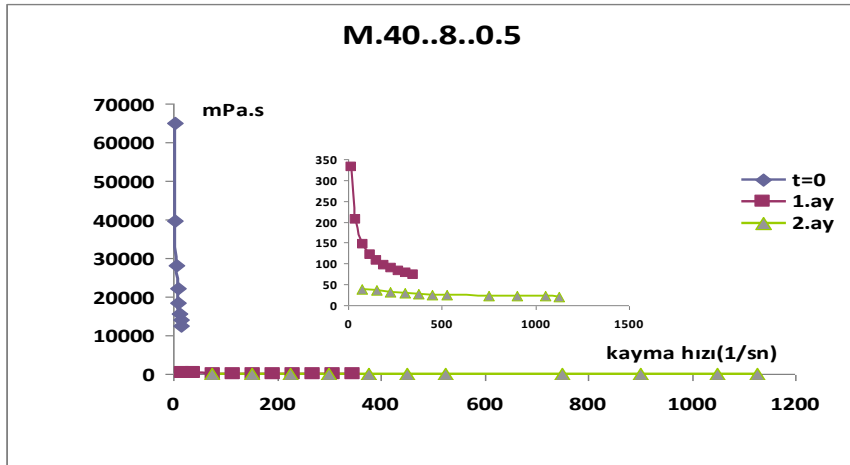
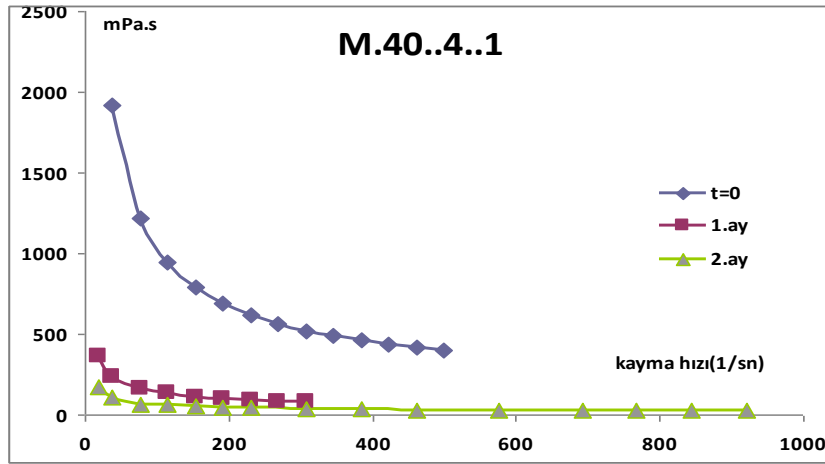
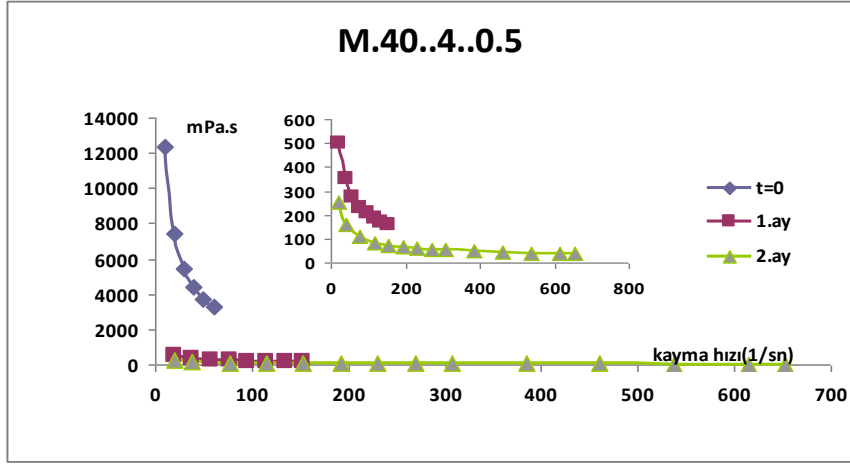
			0			1. ay			2. ay		
Miglyol®818 oranı	Lipofilik emülgatör oranı (Abil®EM90)	Hidrofilik emülgatör oranı (Pluronic®F127)	K (mPa.s)	n	r ²	K (mPa.s)	n	r ²	K (mPa.s)	n	r ²
% 20	% 4	% 0.5	44298	0.302	0.999	448.7	0.644	0.992	46.2	0.850	0.981
		% 1	7713	0.387	0.996	1029	0.569	0.995	29.08	0.868	0.981
	% 8	% 0.5	63064	0.284	0.999	209.2	0.689	0.935	13.02	0.898	0.851
		% 1	21328	0.367	0.999	110.8	0.743	0.978	11.6	0.918	0.936
% 40	% 4	% 0.5	67845	0.261	0.999	2639	0.442	0.999	1077.3	0.475	0.991
		% 1	17543	0.387	0.999	1748.7	0.459	0.999	648.9	0.507	0.987
	% 8	% 0.5	117171	0.194	0.999	1375.2	0.494	0.994	112.6	0.763	0.990
		% 1	52259	0.284	0.999	273.9	0.735	0.990	162.2	0.710	0.996

Tablo 25 (devamı): Çoklu emülsiyon Viskozite Değerleri

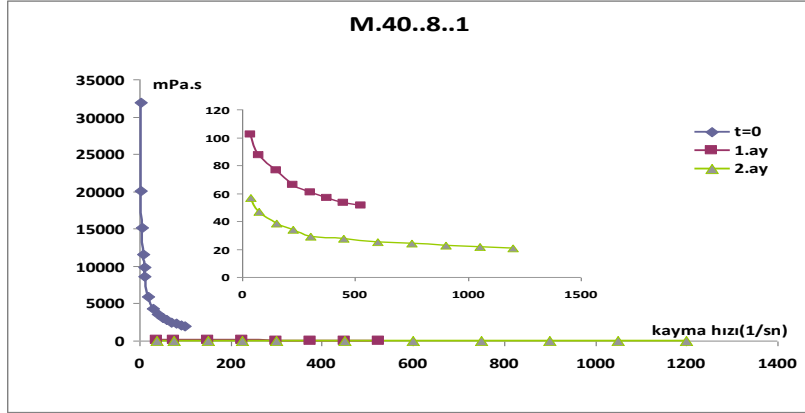
Yağ fazı	Lipofilik surfaktan oranı (Abil®EM90)	Hidrofilik surfaktan oranı (Pluronic®F127)	0			1. ay			4. ay		
			K (mPa.s)	n	r ²	K (mPa.s)	n	r ²	K (mPa.s)	n	r ²
% 40 sıvı parafin	% 4	% 0.5	43247	0.329	0.999	25243	0.377	0.999	13419.6	0.424	0.999
		% 1	21220	0.373	0.998	11285	0.447	0.999	4510.23	0.501	0.999
	% 8	% 0.5	50751	0.324	0.999	20067	0.400	0.999	10099.2	0.450	0.999
		% 1	10895	0.495	0.998	5494	0.510	0.999	2011.96	0.512	0.999
% 40 Karışım yağ	% 4	% 0.5	89134	0.376	0.991	5334	0.356	0.999	153.01	0.769	0.996
		% 1	44213	0.268	0.998	503.9	0.603	0.999	32.69	0.864	0.979
	% 8	% 0.5	55345	0.279	0.999	743.5	0.581	0.981	80.13	0.773	0.993
		% 1	36497	0.310	0.997	319.8	0.643	0.990	41.87	0.835	0.997



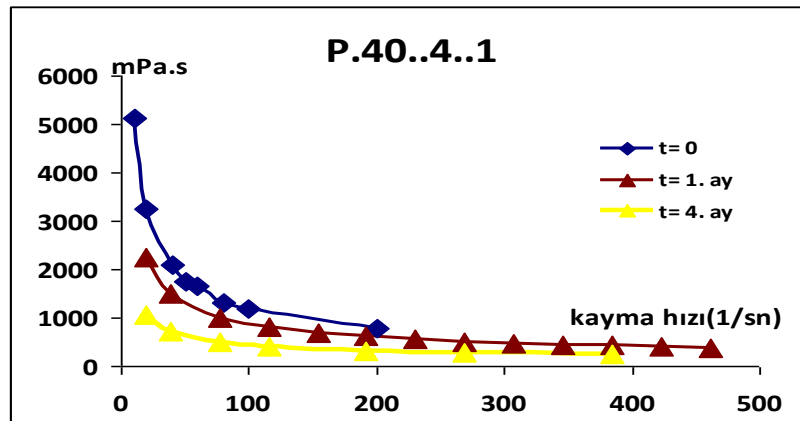
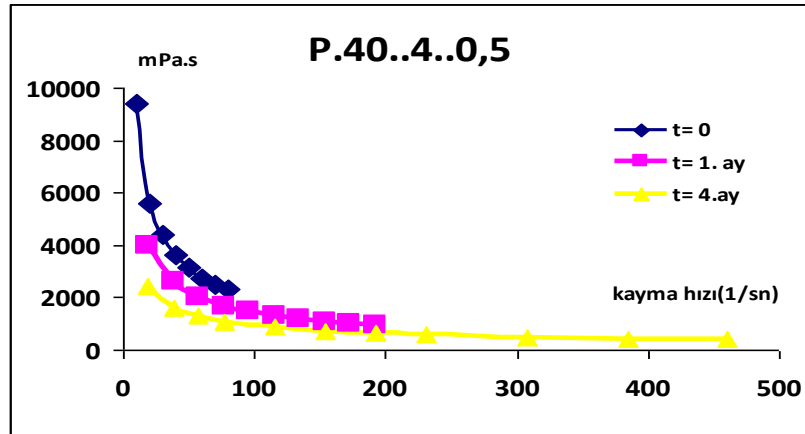
Şekil 31: Primer emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı zamanla değişimi



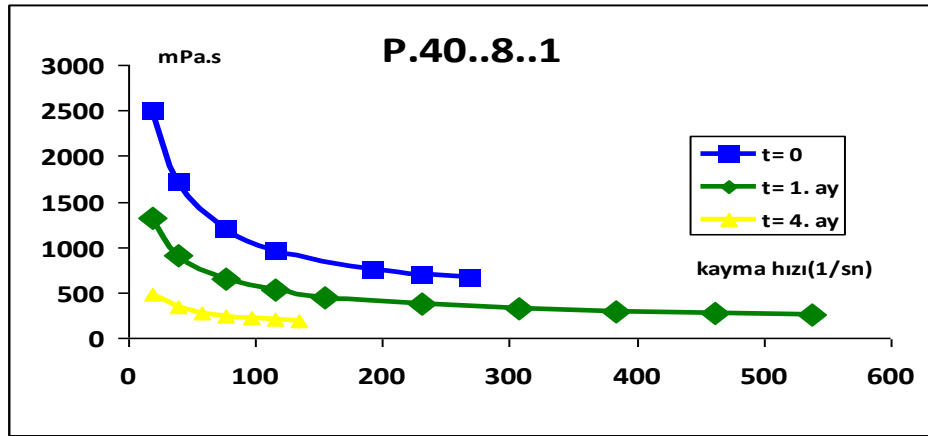
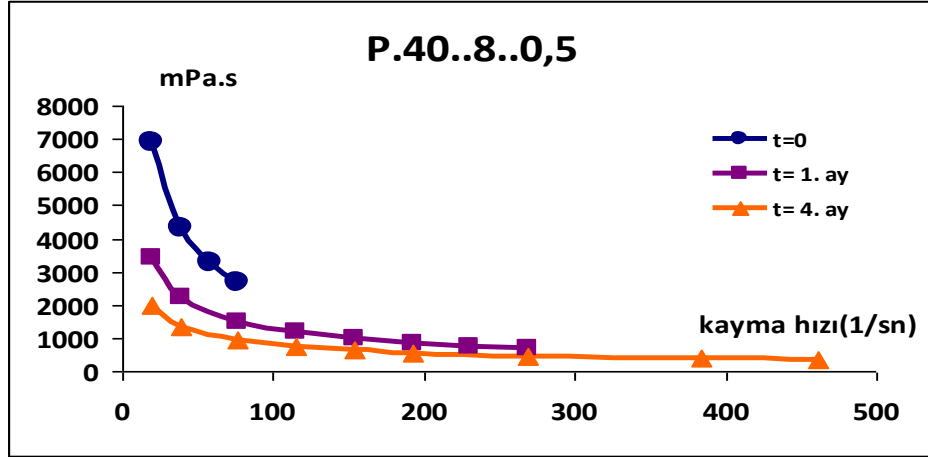
Şekil 32: Miglyol® 818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



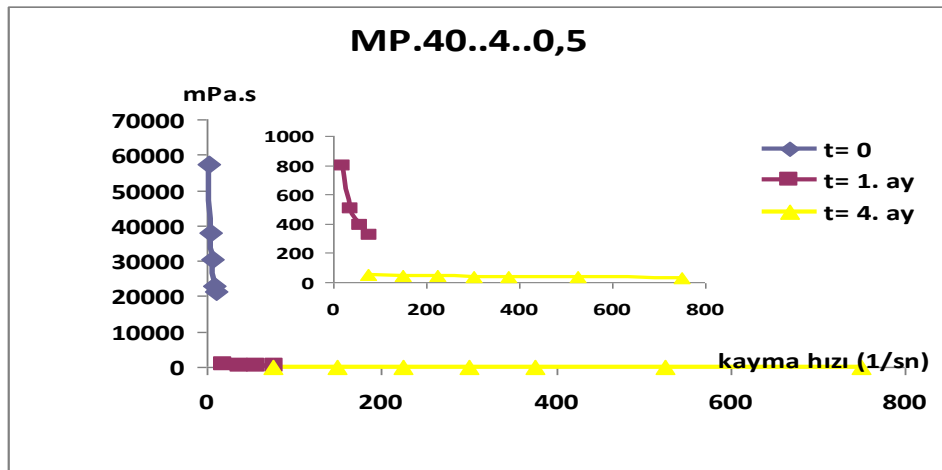
Şekil 32 (devamı): Miglyol® 818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



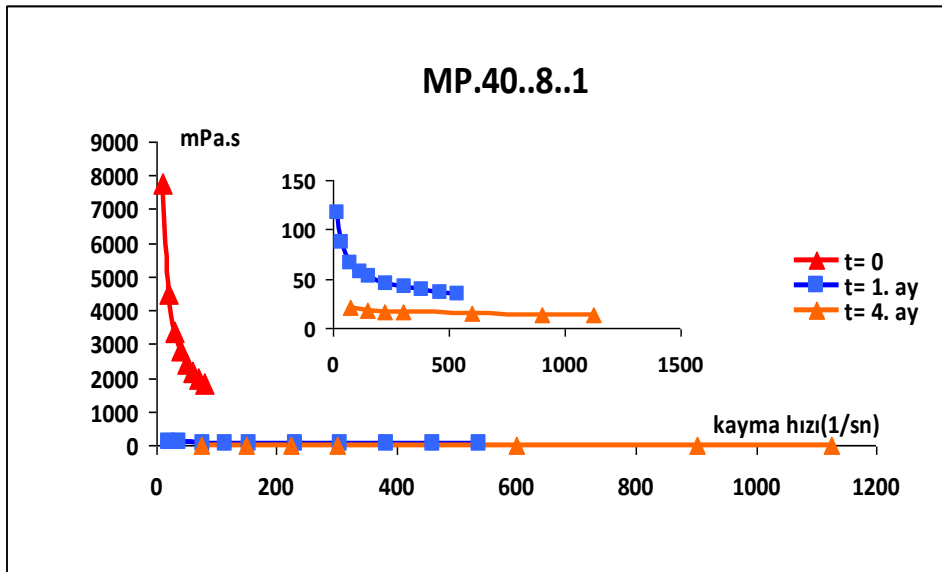
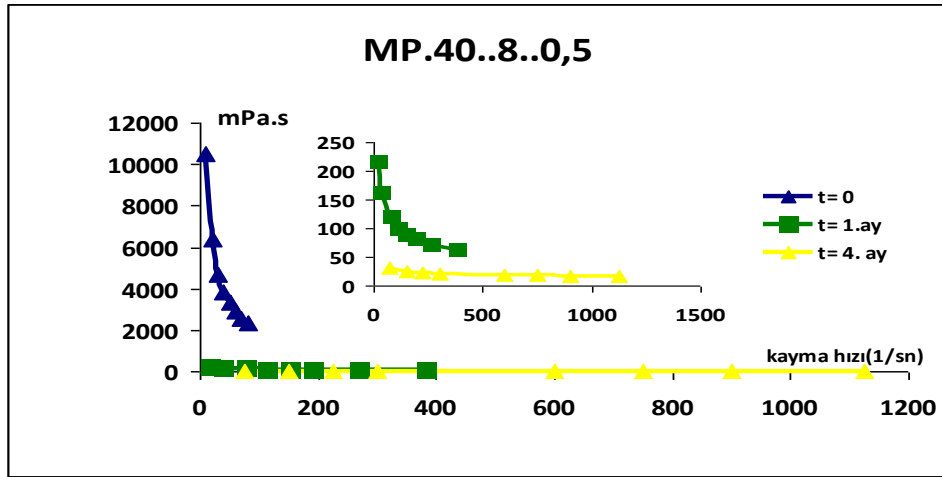
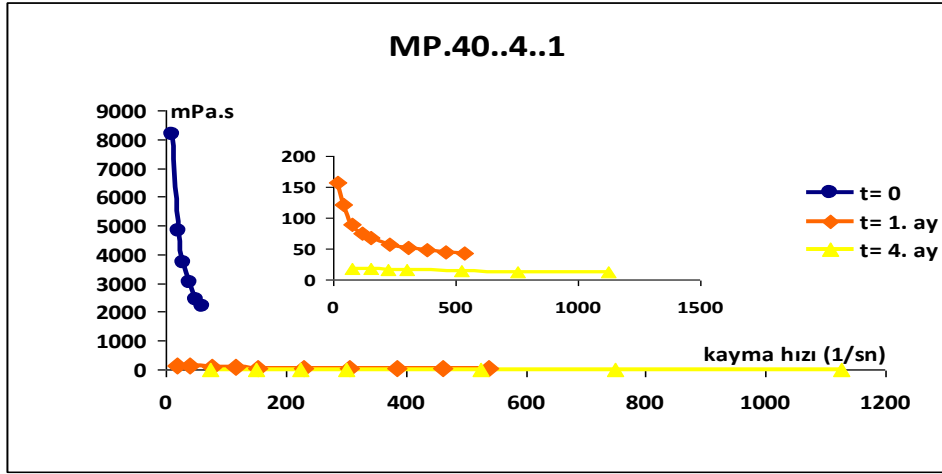
Şekil 33: Sıvı parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



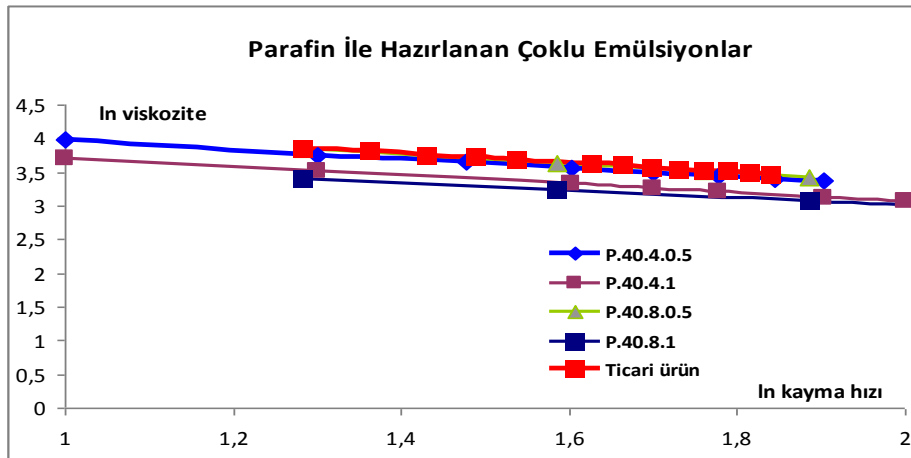
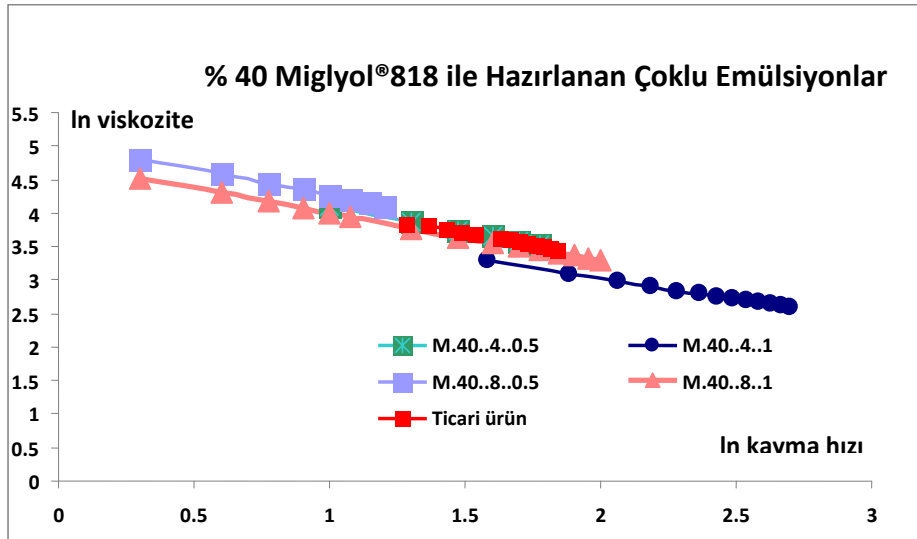
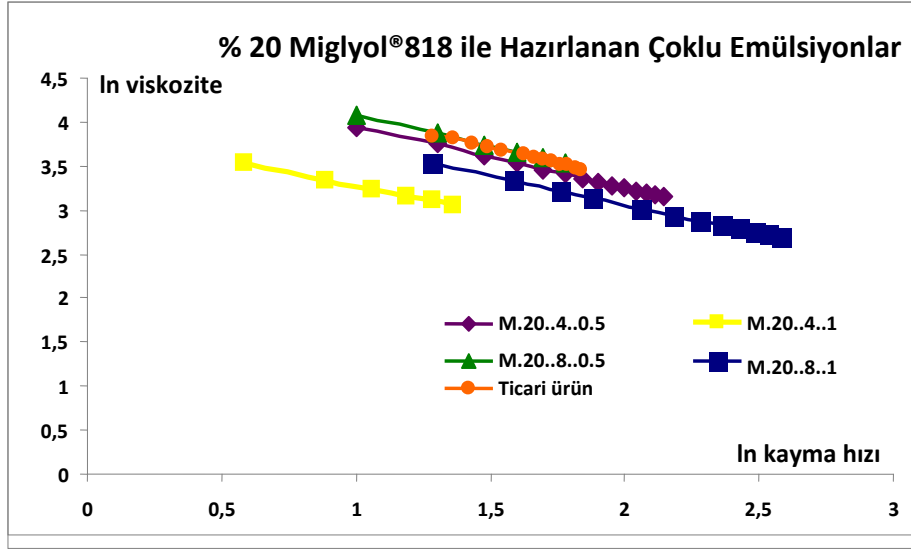
Şekil 33 (devamı): Sıvı parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



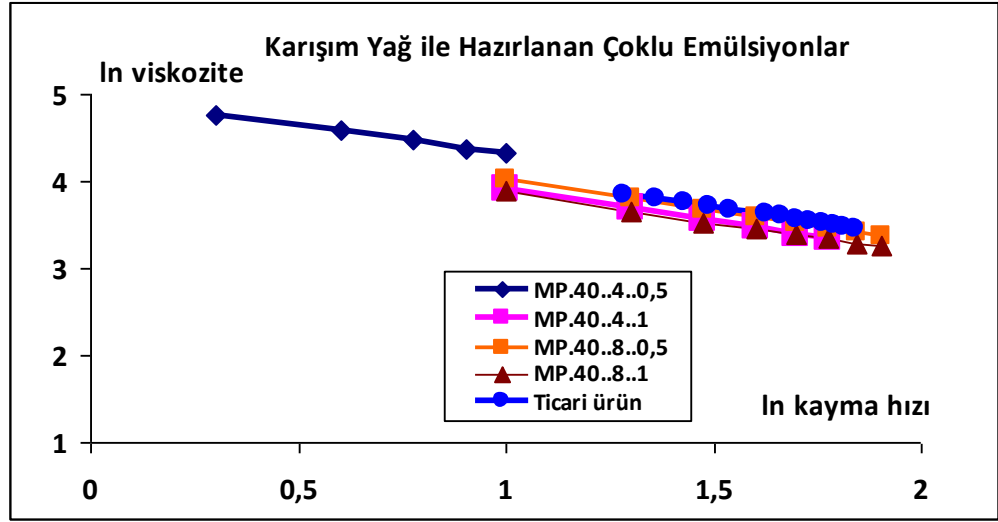
Şekil 34: Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



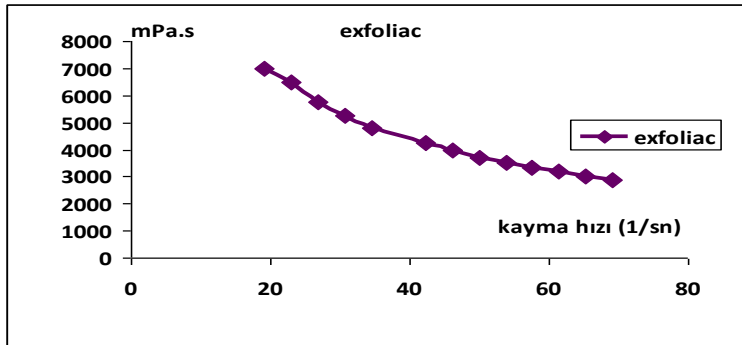
Şekil 34 (devamı): Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların viskozitelerinin artan kayma hızı ve zamanla değişimi



Şekil 35: Çoklu emülsiyonlar için Oswald de Waele eşitliğinin çıkarılması amacıyla çizilmiş grafikler



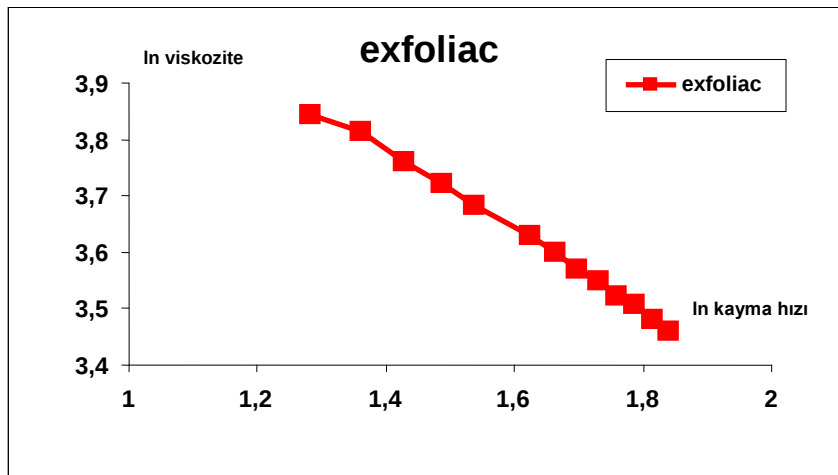
Şekil 35 (devamı): Çoklu emülsiyonlar için Oswald de Waele eşitliğinin çıkarılması amacıyla çizilmiş grafikler



$$K = 58334 \text{ mPa.s}$$

$$n = 0.3$$

$$r^2 = 0.997$$



Şekil 36: Ticari ürüne ait viskozite grafikleri

4.3.4.İletkenlik ölçümleri

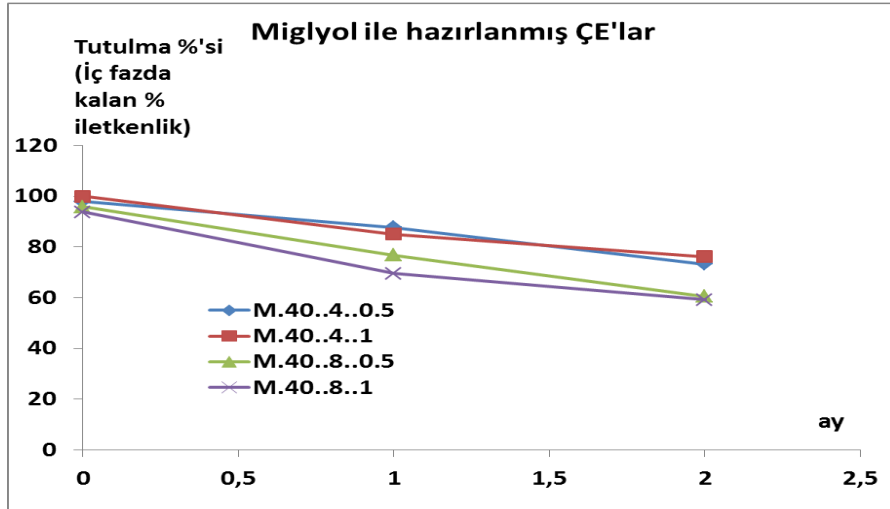
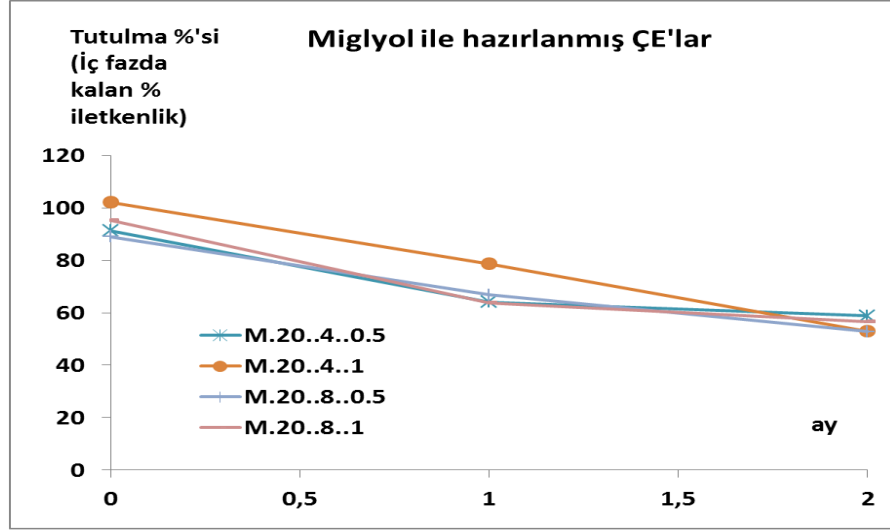
İletkenlik çalışması hem hazırlanan çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitelerinin takibi için hem de çoklu emülsiyonu oluşturan her bir maddenin oranlarının (yağ ve emülgatör oranı) iç su fazından dış su fazına çıkışı nasıl etkilediğini anlayabilmek için yapıldı.

İletkenlik ölçümleri çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitesinin belirlenmesi için yapılan önemli ölçümlerdir. Zaman içinde çoklu emülsiyonun elektrik iletkenliğindeki değişim yapının fiziksel stabilitesi hakkında önemli bilgiler verir. Stabilitate takibi için yapılan inceleme sonucunda iletkenlik değerlerinden hareketle hesaplanan iç su fazında tutulma oranları Tablo 26'da verilmiştir. Bu tabloda çoklu emülsiyonların hazırlanmasından hemen sonra (t:0) yapılan ölçüm ile bulunan % değerler hazırlama işleminin ne kadar başarılı olduğunu ve iç faza yüklenmek istenen maddelerin % kaçının iç faz içinde hapsedilebildiğini gösteren % verim değerleridir.

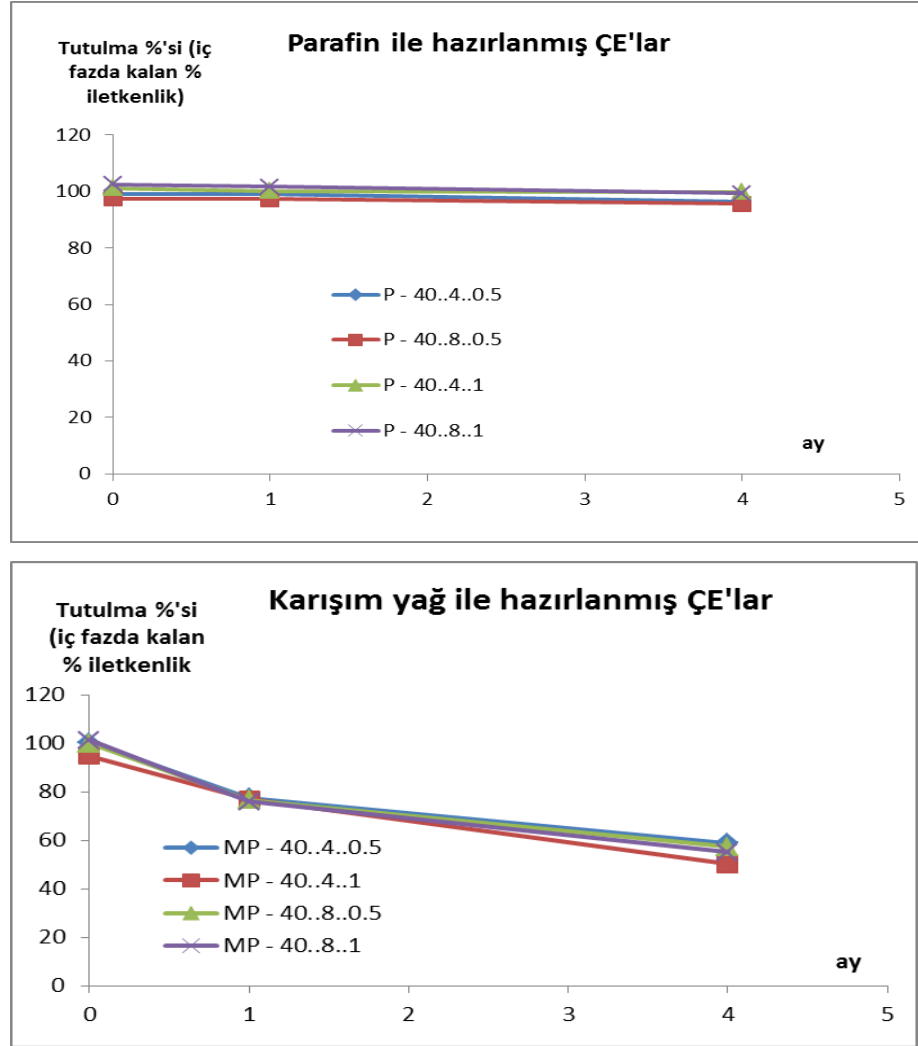
Oda sıcaklığında bekletilen çoklu emülsiyonların iç fazlarında kalan % değerler (tutulma yüzdeleri) zamana karşı grafiğe geçirildiğinde değişkenler arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu gözlemlendi (Şekil 37 ve 38) . Veri sayısının çok az olmasına rağmen bir fikir vermesi açısından zaman ve tutulma yüzdeleri arasında doğrusal regresyon uygulandı. Sonuçlar Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 26: Hazırlanan Çoklu Emülsiyonların İletkenlik değerlerinden hareketle hesaplanan tutulma yüzdeleri

Yağ fazı ve oranları	Lipofilik emülgatör (Abil®Em90)	Hidrofilik emülgatör (Pluronic® F127)	t: 0 (%verim)	t: 1. ay	t: 2.ay	t: 4.ay
% 20 Miglyol®818	% 4	% 0,5	% 91.3	% 64.1	% 58.8	Faz ayrışması
		% 1	% 100	% 78.7	% 52.9	Faz ayrışması
	% 8	% 0.5	% 89	% 66.8	% 52.9	Faz ayrışması
		% 1	% 95.2	% 63.8	% 56.6	Faz ayrışması
% 40 Miglyol®818	% 4	% 0.5	% 97.9	% 87.7	% 73.3	Faz ayrışması
		% 1	% 99.2	% 85.1	% 76.2	Faz ayrışması
	% 8	% 0.5	% 95.8	% 76.8	% 60.6	Faz ayrışması
		% 1	% 93.8	% 69.4	% 59.2	Faz ayrışması
% 40 Sıvı parafin	% 4	% 0.5	% 100	-	-	% 96.3
		% 1	% 100	-	—	% 99.8
	% 8	% 0.5	% 97.4	% 97.3	—	% 95.6
		% 1	% 100	% 100	—	% 99
% 40 Karışım yağ	% 4	% 0.5	% 100	% 77.4	—	% 58.7
		% 1	% 94.9	% 76.9	—	% 50.1
	% 8	% 0.5	% 100	% 76.6	—	% 57.3
		% 1	% 100	% 75.9	—	% 55



Şekil 37: Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç fazında kalan % iletkenlik değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 38: Parafin ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç fazında kalan % iletkenlik değerlerinin zamanla değişimi

Tablo 27: Stabilite takibi boyunca iletkenlikteki artış hızı (iç fazdan ayrılma hızı) değerleri

Çoklu emülsiyonlar		İç su fazından ayrılan % / ay	
Miglyol ile	40..4..0.5	12.3	(r^2 : 0.990)
	40..4..1	11.9	(r^2 : 0.979)
	40..8..0.5	17.6	(r^2 : 0.998)
	40..8..1	17.3	(r^2 : 0.947)
	20..4..0.5	16.2	(r^2 : 0.867)
	20..4..1	19.3	(r^2 : 0.999)
	20..8..0.5	18.1	(r^2 : 0.983)
	20..8..1	24.6	(r^2 : 0.883)
Parafin ile	40..4..0.5	0.473	(r^2 : 0.957)
	40..4..1	0.274	(r^2 : 0.724)
	40..8..0.5	0.751	(r^2 : 0.964)
	40..8..1	0.785	(r^2 : 0.999)
Karışım yağ ile	40..4..0.5	9.45	(r^2 : 0.888)
	40..4..1	10.6	(r^2 : 0.972)
	40..8..0.5	9.71	(r^2 : 0.892)
	40..8..1	10.5	(r^2 : 0.890)

Çoklu emülsiyonlarda kullanılan yağın özelliği ve oranı ile kullanılan emülgatör oranlarının iç su fazına hapsedilen suda çözünebilir özellikteki maddelerin (niasinamid ve NaCl) dış su fazına çıkışını nasıl etkilediğini anlamak için, çoklu emülsiyonlar, deneysel bölümde anlatıldığı gibi, iç su fazının osmotik basıncına denk osmotik basınca sahip NaCl çözeltisi ile 1:20 oranında seyreltildi. İletkenlik 5 saat boyunca takip edildi ve sonuçta iletkenliğin hiç değişmediği saptandı.

Ancak seyreltme işinin distile su ile yapılması sonucu iletkenliğin belirgin şekilde arttığı gözlemlendi. Yağ olarak miglyol veya karışım yağın kullanıldığı çoklu emülsiyonların iletkenlik değerlerinde belirgin bir artışın olduğu; iç fazda kalan % iletkenlik değerlerinin de buna bağlı olarak hızla

azaldığı bulundu. Bu azalmanın hızı, iç fazdaki suda çözünen maddelerin dış su fazına geçiş hızını gösterdiği için, bu hızın hesaplanabilmesi amacıyla zamana karşılık iç fazda kalan % değerleri (tutulma yüzdeleri) grafiğe geçirildi ve aradaki ilişkinin doğrusal olmadığı gözlemlendi. Sonuç olarak grafiklerin doğrusallaştırılması amacıyla birinci derece kinetiğe göre zamana karşılık ve $\ln$ (tutulma %'si) değerleri grafiğe geçirildi ve verilere lineer regresyon uygulandı. Sonuçta bulunan eğim değerleri iç su fazından dış su fazına iletkenliği oluşturan moleküllerin çıkış hızını, kısaca birim saatte iç fazdan ayrılan %'yi göstermekteydi (Tablo 28-30). Bu durum bize, iç su fazındaki maddelerin dış su fazına geçişinde su fazları arasındaki osmotik basıncın çok önemli olduğunu; iç su fazı ve dış su fazı arasındaki tabakanın yapısının ve özelliğinin bu geçişi etkileyen çok önemli değişkenler olduğunu gösterdi.

Tablo 28: Miglyol818 ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı

Miglyol®818 ile Hazırlanan Çoklu Emülsiyonlar	İletkenlik Değişim Hızı ($\ln$ iç fazda tutulma %'si / saat)
40..4..0,5	5.51×10^{-3} (r^2 : 0.811)
40..8..0,5	3.57×10^{-3} (r^2 : 0.998)
20..4..0,5	3.40×10^{-3} (r^2 : 0.999)
20..8..0,5	2.69×10^{-3} (r^2 : 0.992)
40..4..1	4.64×10^{-3} (r^2 : 0.985)
40..8..1	3.88×10^{-3} (r^2 : 0.878)
20..4..1	4.57×10^{-3} (r^2 : 0.976)
20..8..1	2.36×10^{-3} (r^2 : 0.969)

Tablo 29: Sıvı parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı

Sıvı parafin ile Hazırlanan Çoklu Emülsiyonlar	İletkenlik Değişim Hızı (ln iç fazda tutulma %'si / saat)
40..4..0,5	İletkenlik 5 saat boyunca değişmedi ($p<0.05$)
40..8..0,5	İletkenlik 5 saat boyunca değişmedi ($p<0.05$)
40..4..1	İletkenlik 5 saat boyunca değişmedi ($p<0.05$)
40..8..1	İletkenlik 5 saat boyunca değişmedi ($p<0.05$)

Tablo 30: Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların distile su ile seyreltilmesiyle saptanan iletkenlik değişim hızı

Karışım yağ ile Hazırlanan Çoklu Emülsiyonlar	İletkenlik Değişim Hızı (ln iç fazda tutulma %'si / saat)
40..4..0,5	3.95×10^{-3} ($r^2: 0.905$)
40..8..0,5	2.81×10^{-3} ($r^2: 0.939$)
40..4..1	7.09×10^{-3} ($r^2: 0.962$)
40..8..1	3.75×10^{-3} ($r^2: 0.941$)

4.3.5. Etkin Madde İçeren Çoklu Emülsiyonların Salım Deneyine Ait Bulgular

Hazırlanan çoklu emülsiyonlar ve ticari üründe yapılan salım deneyi sonuçları Tablo 31–34’de, salım profilleri de Şekil 39–41 ‘de verilmiştir.

Her bir veri takımı 3 paralel deneyin ortalamasıdır. Grafiklerde her bir veriye ait standart hata değeri, çok küçük olması nedeniyle işaretlenmesine rağmen görülmemektedir.

Bu çalışmada her bir salım profilinin hangi kinetik modele uyduğunu anlamak için sıfır derece, birinci derece ve $Q/\sqrt{t}$ kinetiğine göre doğrusallaştırma işlemi yapıldı. Regresyonun standart hatası açısından en küçük ve r^2 değeri açısından en yüksek değere sahip olan $Q/\sqrt{t}$ modelinin salım profillerini en iyi tanımlayan model olduğuna karar verildi. Birinci derece kinetik model, kıyaslanan parametreler açısından

uygun olmaması nedeniyle incelemeye alınmadı. Bu iki kinetik modelin yanı sıra Magdassi - Garti eşitliği ile ilgili olarak gerekli hesaplar yapıldı ve modeli tanımlayan eşitliğe ait parametreler saptandı. İlgili tüm veriler Tablo 35–38’de verilmiştir.

Tablo 31: Migylol®818 ile Hazırlanmış çoklu emülsiyonların salınan % salım miktarları

Zaman (saat)	M.20..4..0.5		M.20..4..1		M.20..8..0.5		M.20..8..1	
	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH
0.25	7.59	0.09	6.23	0.22	8.38	0.44	6.77	0.16
0.5	12.3	0.5	11.3	0.3	14.9	1.3	11.9	0.5
1	22.1	0.8	20.28	0.28	25.4	1.7	19.9	0.9
2	38.9	1.9	34.3	0.2	37.9	2.9	33.8	0.5
3	48.2	1.9	44.08	1.09	46.6	2.3	42.9	0.7
4	54.8	2.2	51.2	0.9	54.05	2.07	50.27	0.81
5	60.21	0.86	56.6	0.7	57.5	1.8	55.6	0.3
6	64.4	1.6	61.5	1.7	61.1	0.5	60.03	0.62

Zaman (saat)	M.40..4..0.5		M.40..4..1		M.40..8..0.5		M.40..8..1	
	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH
0.25	6.32	0.40	7.86	0.35	13.4	0.5	7.39	0.52
0.5	8.84	0.65	13.6	1.4	20.35	1.01	11.9	0.5
1	15.9	0.9	22.3	2.3	27.5	1.9	20.44	1.21
2	24.8	1.3	34.6	1.8	37.9	1.6	32.5	2.0
3	42.2	2.5	43.9	1.1	46.2	1.4	41.7	2.0
4	46.3	2.8	51.8	1.3	50.87	1.84	49.4	1.8
5	54.07	1.94	56.9	0.7	55.2	1.5	54.2	2.3
6	54.9	1.2	60.56	0.81	58.9	1.4	58.8	1.8

Tablo 32: Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verileri

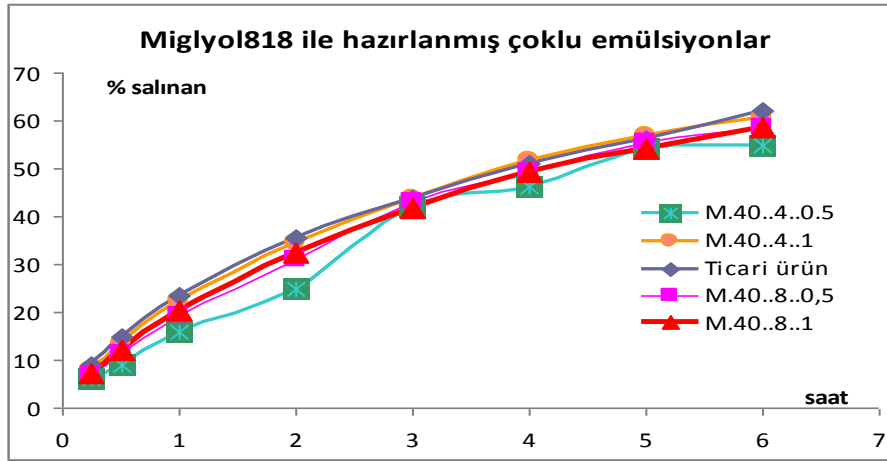
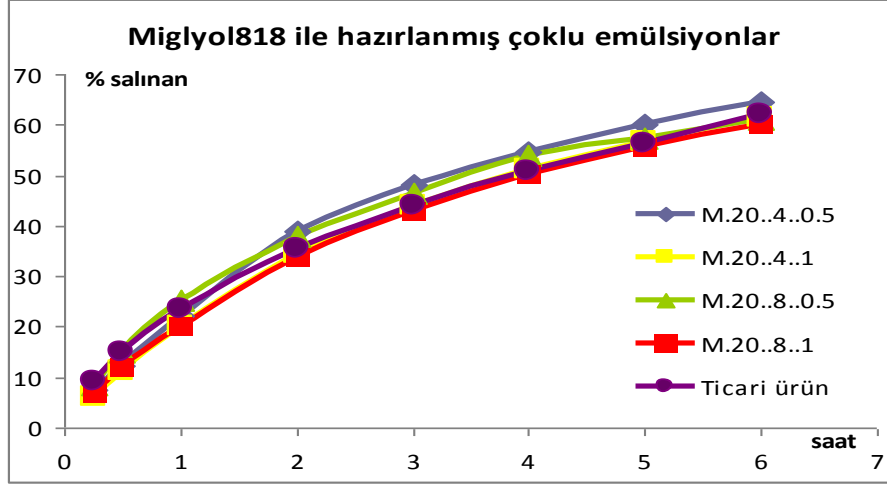
Zaman (saat)	P.40.4.0.5		P.40.4.1		P.40.8.0.5		P.40.8.1	
	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH
0.25	4.096	0.224	4.14	0.15	3.35	0.12	4.16	0.26
0.5	5.68	0.17	6.13	0.12	5.17	0.01	6.2	0.4
1	8.72	0.47	8.93	0.09	8.075	0.117	9.34	0.6
2	13.3	0.5	13.8	0.1	11.9	0.4	14.1	0.7
3	18.004	0.696	19.4	0.5	16.5	0.5	19.2	1.4
4	24.3	0.9	24.8	0.9	21.5	0.9	24.2	1.5
5	30.31	1.34	29.5	0.9	26.2	0.8	28.3	1.9
6	37.5	1.7	35.2	1.4	30.79	1.00	33.5	2.2

Tablo 33: Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verileri

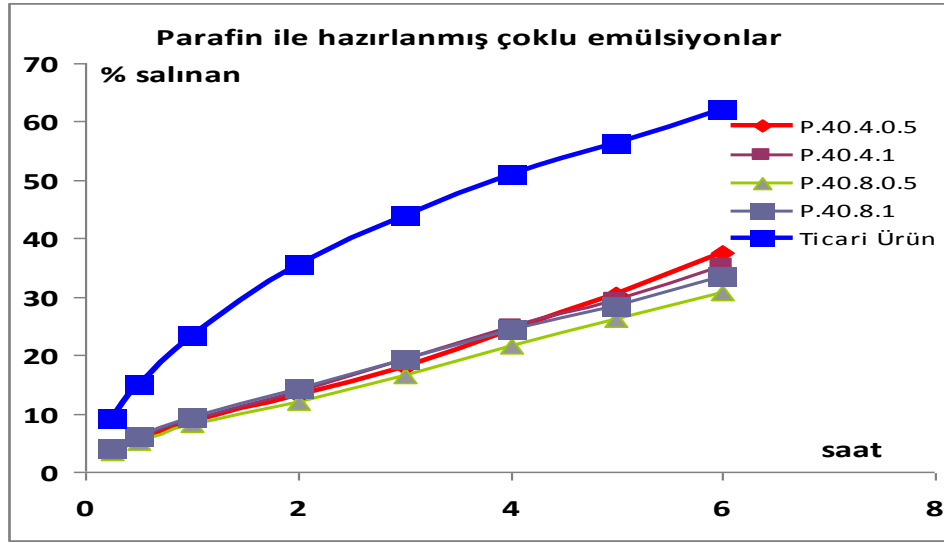
Zaman (saat)	K.40.4.0.5		K.40.4.1		K.40.8.0.5		K.40.8.1	
	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH	Ort	SH
0.25	6.89	0.17	6.101	0.204	5.59	0.36	5.016	0.24
0.5	10.19	0.48	7.97	0.22	7.83	0.47	7.78	0.46
1	16.7	0.9	11.5	0.1	11.7	0.7	11.3	0.6
2	32.4	1.5	18.03	0.13	19.2	1.4	19.01	1.18
3	44.2	0.7	29.7	0.8	29.9	3.5	26.9	1.31
4	50.88	0.75	36.07	1.27	40.29	3.12	35.7	2.1
5	55.4	0.7	46.04	1.23	47.9	1.7	43.2	1.7
6	60.61	0.81	49.9	0.4	53.8	1.9	51.03	1.3

Tablo 34: Ticari ürünün salım verileri

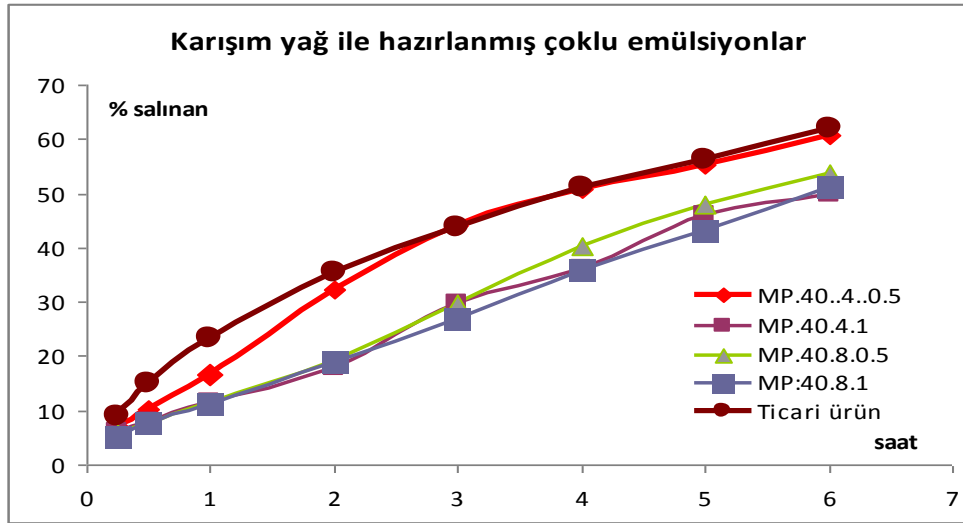
Zaman (saat)	EXFOLİAC	
	Ort	SH
0.25	9.104	0.326
0.5	14.9	0.3
1	23.4	0.2
2	35.5	0.2
3	43.9	0.3
4	50.9	0.7
5	56.3	0.8
6	62.09	0.77



Şekil 39: Miglyol818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri



Şekil 40: Sıvı parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri



Şekil 41: Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım profilleri

Tablo 35: Miglyol® 818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler

		M.20..4..0,5	M.20..4..1	M.20..8..0,5	M.20..8..1
0° Kinetik model	Eğim (%salım /saat)	9.96	9.61	8.99	9.27
	Kesişim	11.5	9.57	13.8	9.95
	r ²	0.935	0.952	0.925	0.954
	Regresyon SH	6.095	5.017	5.94	4.731
Q√t modeli	Eğim (%salım/ √saat)	30.5	29.3	27.7	28.2
	Kesişim	-7.33	-8.34	-3.4	-7.31
	r ²	0.99	0.996	0.989	0.997
	Regresyon SH	2.34	1.352	2.305	1.232
Magdassi-Garti modeli	Eğim (1 / saat)	0.0183	0.0161	0.016	0.0152
	Kesişim	-0.006	-0.0064	-0.0027	-0.0058
	r ²	0.998	0.997	0.995	0.997
	Regresyon SH	0.002	0.002	0.003	0.002
Akı hesabı	Akı (mg/cm ² / saat)	5.84	5.71	5.32	5.56
	Kesişim	6.74	5.69	8.16	5.97
	r ²	0.935	0.952	0.925	0.954
	Regresyon SH	3.572	2.98	3.516	2.839
6 saatte % salınan		% 64.4	% 61.5	% 61.1	% 60.02

Tablo 35 (devamı): Miglyol® 818 ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler

		M.40..4..0,5	M.40..4..1	M.40..8..0,5	M.40..8..1
0° Kinetik model	Eğim (%salım / saat)	9.15	9.15	7.6	8.96
	Kesişim	6.804	11.6	18.1	10.2
	r ²	0.953	0.951	0.936	0.958
	Regresyon SH	4.72	4.83	4.61	4.365
Q√t modeli	Eğim (%salım / √saat)	27.6	27.9	23.3	27.2
	Kesişim	-9.85	-5.5	3.71	-6.42
	r ²	0.979	0.997	0.993	0.998
	Regresyon SH	3.18	1.281	1.549	1.026
Magdassi-Garti modeli	Eğim (1 / saat)	0.0133	0.0157	0.0147	0.0144
	Kesişim	-0.0064	-0.005	-0.006	-0.005
	r ²	0.971	0.997	0.993	0.997
	Regresyon SH	0.005	0.002	0.003	0.002
Akı hesabı	Akı (mg/cm ² / saat)	5.49	4.99	4.39	5.18
	Kesişim	4.082	6.32	10.47	5.89
	r ²	0.953	0.951	0.936	0.958
	Regresyon SH	2.83	2.638	2.67	2.52
6 saatte % salınan		% 54.9	% 60.6	% 58.9	% 58.8

Tablo 36: Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler

		P.40..4..0,5	P.40..4..1	P.40..8..0,5	P.40..8..1
0° Kinetik model	Eğim (% salım / saat)	5.63	5.31	4.69	4.99
	Kesişim	2.42	3.29	2.69	3.81
	r ²	0.995	0.999	0.999	0.998
	Regresyon SH	0.911	0.324	0.383	0.563
Q $\sqrt{t}$ modeli	Eğim (% salım / $\sqrt{\text{saat}}$)	16.4	15.6	13.8	14.7
	Kesişim	-6.91	-5.74	-5.28	-4.81
	r ²	0.949	0.974	0.972	0.982
	Regresyon SH	2.948	1.997	1.822	1.54
Magdassi-Garti modeli	Eğim (1 / saat)	0.0045	0.0040	0.0030	0.0036
	Kesişim	-0.0036	-0.0027	-0.0021	-0.0022
	r ²	0.899	0.945	0.943	0.958
	Regresyon SH	0.003	0.002	0.002	0.002
Akı hesabı	Akı (mg/cm ² / saat)	3.18	3.003	2.69	2.88
	Kesişim	1.37	1.86	1.54	2.19
	r ²	0.995	0.999	0.999	0.998
	Regresyon SH	0.514	0.183	0.22	0.324
6 saatte % salınan		% 37.6	%35.2	% 30.8	%33.5

Tablo 37: Karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerine ait bazı parametreler

		MP.40..4..0,5	MP.40..4..1	MP.40..8..0,5	MP.40..8..1
0° Kinetik model	Eğim (%salım / saat)	9.67	8.013	8.73	7.98
	Kesişim	8.36	3.89	3.301	3.31
	r ²	0.954	0.992	0.995	0.999
	Regresyon SH	4.894	1.619	1.388	0.355
Q√t modeli	Eğim (%salım / √saat)	29.3	23.5	25.6	23.4
	Kesişim	-9.48	-9.74	-11.5	-10.2
	r ²	0.991	0.966	0.969	0.969
	Regresyon SH	2.185	3.43	3.572	3.216
Magdassi-Garti modeli	Eğim (1 / saat)	0.0157	0.0096	0.0113	0.0094
	Kesişim	-0.007	-0.007	-0.0086	-0.0073
	r ²	0.994	0.948	0.948	0.931
	Regresyon SH	0.003	0.005	0.006	0.006
Akı hesabı	Akı (mg/cm ² / saat)	5.43	4.73	4.90	4.63
	Kesişim	4.7	2.29	1.86	1.92
	r ²	0.954	0.992	0.995	0.999
	Regresyon SH	2.751	0.955	0.780	0.206
6 saatte % salınan		% 60.6	% 49.9	% 53.8	% 51

Tablo 38: Ticari ürünün salım verilerine ait bazı parametreler

		Ticari Ürün (EXFOLIAC)
0° Kinetik model	Eğim (%salım / saat)	8.97
	Kesişim	12.6
	r ²	0.959
	Regresyon SH	4.309
Q√t modeli	Eğim (%salım / √saat)	27.2
	Kesişim	-3.97
	r ²	0.999
	Regresyon SH	0.698
Magdassi- Garti modeli	Eğim (1 / saat)	0.0159
	Kesişim	-0.0049
	r ²	0.997
	Regresyon SH	0.002
Akı hesabı	Akı (mg/cm ² / saat)	5.02
	Kesişim	7.08
	r ²	0.959
	Regresyon SH	2.413
6 saatte % salınan		% 62.1

4.5. TPA Analizine Ait Sonuçlar

Hazırlanan oklu emülsiyonların yapıları hakkında daha ayrıntılı bilgi sahibi olabilmek için deneysel bölümde açıklandığı gibi farklı problemler kullanılarak yapı analizi (texture analysis) yapılmış; ilgili aletin yazılım programından da aşığıdaki tablolarda verilmiş olan değişik parametreler elde edilmiştir (Tablo 39-42). Veriler incelendiğinde her üç yöntemde de sertlik parametresinin olduğu; ikisinde ise kohesiflik parametresinin verildiğı görülmektedir. Bazı parametrelerin birkaç yöntemde verilmiş olması her bir yöntemin kendi içinde incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

TPA analizine ait sonuçlar Tablo 39’da verilmiştir. Deney sırasında görülmüştür ki; TPA analizi, probun ürüne batmadığı, ürüne değerek sistemi sıkıştırdığı yarı katı veya elastik özellikli katılar için uygun bir inceleme yöntemidir. Bu nedenle bu çalışmada çoklu emülsiyonlar için TPA analizine ait tüm veriler verilmiş olmasına rağmen sadece elastikiyet parametresinin değerlendirmeye alınmasına karar verilmiştir. Aynı probun kullanıldığı ancak probun ürün içine batıp çıktığı bir analiz olan “back extrusion” yöntemine ait sertlik, kıvam, kohesiflik ve viskozite indeksi parametrelerinin çoklu emülsiyonların yapısı hakkında daha doğru bilgi vereceğı düşünülmektedir (Tablo 40). Bu parametrelerin yanı sıra ürünün srlebilirliğı hakkında bilgi veren yöntem ile saptanan kayma işi parametresi de incelenmiş ilgili değerler Tablo 41’de verilmiştir.

Çoklu emlsiyonlarınların plastik akış özelliğı hakkında bilgi veren “forward extrusion” yöntemine ait veriler de Tablo 42’de verilmiştir. Bu incelemenin yapılması sırasında yöntemin, delikli kabın delik kısmından kendiliğinden akmayan ürünler için uygun olduğu saptanmıştır. Bu nedenle incelenen bazı ürünlerde gerekli inceleme yapılamamıştır.

Tablo 39: TPA yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ standart hata, n: 3)

	Çoklu emülsiyon	Sertlik (g)	Kohesiflik	Sıkışabilirlik (g.mm)	Elastikiyet
Miglyol®818	40..4..0.5	1.67 $\pm$ 0.12	1.19 $\pm$ 0.03	1.03 $\pm$ 0.08	1.25 $\pm$ 0.02
	40..4..1	1.14 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.01	1.47 $\pm$ 0.04	1.05 $\pm$ 0.01
	40..8..0.5	1.61 $\pm$ 0.10	1.06 $\pm$ 0.01	1.47 $\pm$ 0.21	1.18 $\pm$ 0.02
	40..8..1	1.52 $\pm$ 0.02	1.04 $\pm$ 0.01	1.54 $\pm$ 0.10	1.13 $\pm$ 0.01
Parafin	40..4..0.5	0.116 $\pm$ 0.001	0.988 $\pm$ 0.003	0.413 $\pm$ 0.002	1.03 $\pm$ 0.00
	40..4..1	0.426 $\pm$ 0.007	1.19 $\pm$ 0.13	0.587 $\pm$ 0.009	1.04 $\pm$ 0.00
	40..8..0.5	0.531 $\pm$ 0.005	0.97 $\pm$ 0.01	0.751 $\pm$ 0.009	1.04 $\pm$ 0,00
	40..8..1	0.614 $\pm$ 0.005	0.963 $\pm$ 0.024	0.843 $\pm$ 0.002	1.05 $\pm$ 0.01
Karışım	40..4..0.5	0.72 $\pm$ 0.15	1.12 $\pm$ 0.07	1.70 $\pm$ 0.31	1.20 $\pm$ 0.02
	40..4..1	1.26 $\pm$ 0.02	1.06 $\pm$ 0.01	1.27 $\pm$ 0.02	1.12 $\pm$ 0.00
	40..8..0.5	0.71 $\pm$ 0.02	0.993 $\pm$ 0.015	0.94 $\pm$ 0.03	1.07 $\pm$ 0.00
	40..8..1	0.66 $\pm$ 0.02	0.976 $\pm$ 0.013	0.88 $\pm$ 0.04	1.06 $\pm$ 0.00

Tablo 40: “Back extrusion” yöntemine ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ SH, n:3)

	Çoklu emülsiyon	Sertlik (g)	Kıvam (g.sn)	Kohesiflik (g)	Viskozite indeksi (g.sn)
Miglyol®818	40..4..0.5	228.5 $\pm$ 1.2	-177.1 $\pm$ 2.3	3529 $\pm$ 114	-818.4 $\pm$ 140.2
	40..4..1	289.4 $\pm$ 1.2	-227.2 $\pm$ 3.4	4494 $\pm$ 87	-874.3 $\pm$ 17.6
	40..8..0.5	160.5 $\pm$ 3.1	-114.4 $\pm$ 4.8	2625 $\pm$ 135	-639.5 $\pm$ 116.2
	40..8..1	363.7 $\pm$ 2.8	-292.2 $\pm$ 2.8	5544 $\pm$ 146	-1126 $\pm$ 66
Parafin	40..4..0.5	33.2 $\pm$ 0.2	-15.9 $\pm$ 0.2	593 $\pm$ 4	-102.9 $\pm$ 2.3
	40..4..1	52.2 $\pm$ 0.9	-28.5 $\pm$ 0.2	971 $\pm$ 5	-350.9 $\pm$ 14.1
	40..8..0.5	67.4 $\pm$ 0.6	-39.6 $\pm$ 0.5	1224 $\pm$ 12	-476.7 $\pm$ 11.9
	40..8..1	79.9 $\pm$ 0.3	-51.2 $\pm$ 0.5	1371 $\pm$ 23	-282.4 $\pm$ 77.6
Karışım yağ	40..4..0.5	383.7 $\pm$ 0.4	-319.2 $\pm$ 3,3	6171 $\pm$ 104	-4117 $\pm$ 38
	40..4..1	184.9 $\pm$ 0.3	-147 $\pm$ 1	3053 $\pm$ 54	-1955 $\pm$ 34
	40..8..0.5	90.4 $\pm$ 0.7	-60.2 $\pm$ 1.4	1248 $\pm$ 25	-737.6 $\pm$ 22.5
	40..8..1	84.9 $\pm$ 0.3	-55.6 $\pm$ 1.3	1139 $\pm$ 42	-671.5 $\pm$ 29.5

Tablo 41: Sürülebilirliğin incelendiği yönteme ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ SH, n: 3)

	Çoklu emülsiyon	Sertlik (g)	Kayma işi (g.sn)
Miglyol	40..4..0.5	277.5 $\pm$ 4.0	238.8 $\pm$ 4.1
	40..4..1	113.6 $\pm$ 1.2	99.7 $\pm$ 1.7
	40..8..0.5	232.8 $\pm$ 4.3	202.8 $\pm$ 3.9
	40..8..1	160.2 $\pm$ 1.9	141.1 $\pm$ 7.3
Parafin	40..4..0.5	41.4 $\pm$ 1.8	30.8 $\pm$ 1.2
	40..4..1	78.9 $\pm$ 2.1	60.4 $\pm$ 1.56
	40..8..0.5	81.7 $\pm$ 0.78	63.9 $\pm$ 0.7
	40..8..1	134.3 $\pm$ 0.7	104.1 $\pm$ 0.7
Karışım yağ	40..4..0.5	450.8 $\pm$ 2.4	393.2 $\pm$ 7.1
	40..4..1	232.3 $\pm$ 4.3	185 $\pm$ 3
	40..8..0.5	234.4 $\pm$ 2.1	178.8 $\pm$ 1.3
	40..8..1	137.03 $\pm$ 5.06	101.5 $\pm$ 3.2

Tablo 42: Plastik akış özelliğinin incelendiği yönteme ait yapı analizi sonuçları (Ortalama $\pm$ SH, n: 3)

	Çoklu emülsiyon	Sertlik (g)
Miglyol	40..4..0.5	492.7 $\pm$ 3.3
	40..4..1	265.1 $\pm$ 2.7
	40..8..0.5	402.5 $\pm$ 3.9
	40..8..1	315.8 $\pm$ 9.2

5.TARTIŞMA

5.1. Niasinamid ile Yapılan Çalışmalar

5.1.1 Niasinamid'in Su ve pH 5.2 Tamponda UV Spektrumunun Alınması ve Standart Eğrisinin Çıkarılması

Niasinamidin spektrometrede hem suda hem de tamponda 262 nm dalga boyunda pik verdiği bulundu. Çözücünün su veya tampon olmasının maximum dalga boyunu veya pikin şeklini değiştirmedeği de saptandı. Elde edilen pikin şeklinin ve $\lambda_{\max}$ değerinin literatür bilgisi ile benzer olduğu görüldü^{138,140,142}.

Çalışmamızda kalibrasyon eşitliklerini çıkarırken niasinamidin 5 ile 40 µg /ml derişimleri arasında çözeltileri kullanıldı. Yapılan literatür araştırması sırasında suda niasinamidin 24 µg/mL ile 240 µg/mL arasındaki çözeltilerinde kendi kendine miseller agregat oluşturduğunu ve buna bağlı olarak sistemin bulanıklık değerinde artış olduğunu gösteren bir çalışmaya rastlandı¹⁴³. Araştırmacılar her ne kadar niasinamidin agregat oluşturduğunu göstermiş olsalar da en azından çalışılan derişim aralığında niasinamidin % 98'inin ortamda moleküler olarak bulunduğu sonucuna varmışlardır. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada da % 10 a/h derişimden sonra niasinamidin miseller agregat oluşturduğu gösterilmiştir¹⁹¹. Bu nedenle çalışmamızda niasinamidin agregat oluşturma durumunun UV alanda yapılacak olan analizlerde sıkıntı yaratabileceği akılda tutularak gerekli kalibrasyon grafikleri çıkarıldı. Özellikle agregat oluşup oluşmadığını gösterecek olan derişim ile absorbans değerleri arasındaki doğrusallıktan sapma olup olmama durumu incelendi. Ancak gerek kalibrasyon grafikleri (Şekil 20,21) açısından gerekse kalibrasyon verilerinin istatistiksel olarak doğrusal olduğunu gösteren parametreler açısından (Tablo 9,11) herhangi bir değişikliğin olmadığı görüldü.

Bu durum esasında niasinamidin bizim çalıştığımız derişim sınırlarında agregat oluşturmada bulunduğunu; çalıştığımız dalga boyu ve derişim aralığı için analizlerimizde bir sorun oluşmayacağını göstermekteydi. Bu bilgi Sanghvi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bulgularını doğrular nitelikteydi¹⁹¹.

Niasinamidin sudaki çözeltisine ait regresyon eşitliğinin çıkarılmasında kullanılan veriler incelendiğinde 5 µg/mL derişime ait paralel deneyler arası % bağıl sapmanın % 5.29 olduğu görülmektedir. Bu veri bize bu derişim ve bu derişimin altındaki derişimlerde çalışıldığında paralel çalışmalar arasında büyük farklılıklar olabileceğini göstermekteydi. Tamponda yapılan çalışmada ise böyle bir durumun söz konusu olmadığı saptandı.

5.1.2. Analitik Validasyon Çalışması

UV sahada 262 nm dalga boyunda yapılacak olan analizin geçerli olup olmadığını gösteren validasyon çalışmasında, incelenen tüm parametrelerin istenen sınırlar içinde olduğu saptanmıştır.

Derişimle absorbans arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu hem kalibrasyon grafikleri çizilerek (Şekil 20,21) hem de ilgili regresyon eşitlikleri çıkarılarak (Tablo 9,11) gösterilmiştir. Her bir eşitlik için bulunan r^2 değerleri ve regresyonun standart hatası, verilerin doğrusal olduğunu göstermektedir. Ayrıca ilgili regresyon eşitliği kullanılarak, her üç veri takımı için derişim değerlerine (y) karşılık, hesapla bulunan artık değerler (y- $\hat{y}$) grafiğe geçirilmiş (Şekil 22); ilgili istatistik inceleme sonucunda her iki doğrunun da doğrusal olduğu bu şekilde de gösterilmiştir¹⁸⁷.

Kullanılan analitik yöntemin doğruluğu, geri kazanım değerleri hesaplanarak gösterilmiştir. Su için 5 µg/mL’de çalışıldığında doğruluğa ait % BS değeri % 1; tampon için aynı derişimde bu değer % 0.229 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada çözücü olarak su ya da tampon kullanılması durumunda 5 µg/mL’nin üzerindeki derişimlerde analizin doğru sonuç vereceği ispatlanmıştır (Tablo 13).

Yöntemin kesinliği düşük, orta ve yüksek derişimlerdeki çözeltiler kullanılarak saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen verilerde % bağıl sapmanın her iki çözücüde de % 2’den düşük olduğu bulunmuş olup; her derişimdeki çözeltilerin hem suda hem de pH 5.2 tamponda istenen kesinlikte okunabileceğini göstermektedir (Tablo 14).

Saptama sınırı kullanılan spektrofotometre ile niasinamidin saptanabilecek en düşük derişim değerini göstermektedir. Tablo 15’de verilen değerler incelendiğinde niasinamidin tamponda, suya göre daha düşük derişiminin saptanabildiğini işaret etmektedir.

Özgünlük ve seçiciliğin incelenmesi özellikle salım deneyleri süresince salım ortamına salınabilecek herhangi bir formülasyon maddesinin, niasinamidin UV sahadaki spektrofotometrik analizini bozup bozmayacağını tespit etmek açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda salım çalışmalarında salım ortamına sadece suda çözünebilen formülasyon maddeleri geçebilir. Bunlar da Pluronic®F127 ve NaCl’dür. Bu yardımcı maddelerin UV sahada, özellikle niasinamidin maksimum dalga boyunda, herhangi bir pik vermediği ve okunan absorbanların sadece niasinamide ait olduğu bulunmuştur.

Dayanıklılık çalışmaları, niasinamidin çalışılan ortamlarda (su ve pH 5.2 tampon) ve sıcaklıklarda (25°C, 32°C) en azından çalışma süresi boyunca bozulmadan kaldığını ispatlamak için yapılmıştır. Niasinamidin stabilitesi suda 25°C'de ve salım deneyleri koşullarında (32°C, pH 5.2 tampon) incelenmiş ve Şekil 25'de görüldüğü gibi niasinamidin ilgili çözeltilerde absorpsiyon değerlerinin değişmediği saptanmıştır.

5.1.3. Niasinamidin Partisyon Katsayısı ve Formülasyonlarda Kullanılan Yağların Yağ / Su Ara Yüzey Gerilimleri

Niasinamidin partisyon katsayısı 25°C'de, yağ fazı olarak Miglyol, sıvı parafin veya karışım yağ kullanılarak saptanmıştır. Bulunan değerler niasinamidin neredeyse tümünün su fazını tercih ettiğini göstermektedir (Tablo 17). Yağ fazı değişikçe doğal olarak partisyon katsayısı da değişmektedir. Bunun, her bir yağ fazının polaritesinin bir diğerinden farklı olması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Partisyon katsayısının etkin maddenin yağ ve su fazları arasındaki geçişi etkileyen önemli bir parametre olduğu bilinmektedir. Çoklu emülsiyonun iç su fazında bulunan niasinamidin yağ tabakasından dış su fazına geçişinde doğal olarak partisyon katsayısı etkili olacaktır. Niasinamidin salımı sırasında bu olayın ne derece etkili olduğunu anlamak için öncelikle formülasyonda kullanılan üç değişik yağ fazının polariteleri saptanmaya çalışıldı. Daha önce bu amaç için kullanılmış olan yüzey gerilimi ölçümünden yararlanılmıştır^{38,192-196}.

Şekil 29 ve Tablo 18'de verilmiş olan değerler incelendiğinde, yağ fazına eklenen lipofilik emülgatörün (AbilEM90) yüzey gerilimini düşürme gücünün, su fazına eklenen hidrofilik yüzey etkin maddenin ilavesi ile gözlenenden çok daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Non-polar olduğu bilinen

sıvı parafine ait ara yüzey geriliminin (33.6 dyne/cm) Miglyol veya karışım yağa göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İncelenen literatürlerde sıvı parafin/su ara yüzey geriliminin 51.7 dyne/cm (20°C, asılı damla yöntemi ile)¹⁹² ve 52.9 dyne/cm (25°C, Wilhelmy plaka yöntemi ile)^{194,197} olarak ölçüldüğü görülmüştür. Kullandığımız aletin farklı bir teknikle yüzey gerilimini ölçüyor olması (halka koparma yöntemi) ve çalışmayı yaptığımız laboratuvar sıcaklığının 27-30°C arasında olması nedeniyle bizim bulgumuzun bu değerlerden farklı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda polar bir yağ olduğu bilinen Miglyol'e ait yağ/su ara yüzey geriliminin 11.5 dyne/cm olduğu saptanmıştır. Bu değer de yine daha önce başka araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda bulunan 25.6 dyne/cm (20°C, asılı damla yöntemi ile)¹⁹², 25.4 dyne/cm (25°C, Wilhelmy plaka yöntemi ile)¹⁹⁴ ve 23.8 dyne/cm (20°C, damla yöntemi ile) değerlerinden farklıdır. Bunun da farklı çıkmasının bir nedeninin sıcaklık olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda araştırmacılar Miglyol genel ismi ile bilinen ancak moleküler içerikleri birbirinden farklı olan kaprilik/kaprik/trigliserit yağını kullanmışlardır. Çalışmamızda kullandığımız Miglyol % 4 oranında linoleik asit içeren kaprilik/kaprik/trigliserit'tir. Yağın içeriğinin değişimine bağlı olarak yüzey geriliminde de değişim olacağını biliyor olmamıza rağmen diğer çalışmalarda kullanılan yağın içeriği makalelerden tam anlaşılamadığı için bu konuda bir kıyaslama yapmanın çok doğru olmayacağını düşünüyoruz. Ancak yine de çalışma sıcaklığının ve kullanılan alet farklılığının önemli değişikliklere neden olduğunu düşünmekteyiz.

Formülasyonları hazırlarken kullandığımız karışım yağa ait yağ/su ara yüzey geriliminin ise 12.8 dyne/cm olduğu saptanmıştır. Literatür araştırması sırasında sıvı parafin ve Miglyol'ün bir karışım şeklinde çoklu emülsiyon

formülasyonlarında denendiğini gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Miglyol ve sıvı parafin için saptadığımız ara yüzey gerilimi değerleri ile bir karşılaştırma yaptığımızda karışımdaki Miglyol'ün, yarı yarıya kullanılıyor olmasına rağmen, yüzey gerilimi değeri üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak kullandığımız yağları polarite açısından sıralarsak Miglyol'ün en polar yağ olduğu, bunu karışım yağın takip ettiğini; sıvı parafinin de non-polar özellikte olduğu ara yüzey gerilimi sonuçlarına bakılarak tekrar söylenebilir. Miglyol ve sıvı parafin için bulunan sonuçlar literatürde bu konuda çalışmış araştırmacıların^{38,192,194} bulgularını doğrular niteliktedir.

Kullanılan yağların polaritesi ile niasinamidin yağ/su partisyon katsayısı değerlerini birlikte değerlendirirsek, non-polar yağ olan parafinin kullanıldığı çalışmada en küçük partisyon katsayısı değeri bulunmuştur. Niasinamidin suda çok çözünen bir madde olması nedeniyle bu mantıklı bir sonuçtur. Miglyol sıvı parafine göre daha polar olması nedeniyle daha büyük bir partisyon katsayısının elde edilmesine neden olmuştur. Bu, polar özellikteki yağa niasinamidin bir miktar daha fazla ilgi duymasından kaynaklanır. Karışım yağ kullanıldığında ise hesaplanan partisyon katsayısı değeri diğer iki yağın değerleri arasındadır. Dengede yağ fazına geçen % niasinamid değerleri de bu partisyon katsayıları ile ilişkili olarak sıralanmıştır. Partisyon katsayıları birbirine oldukça yakın olan parafin/su ve karışım yağ/su sistemleri için 25°C'de niasinamidin % 2.42 ve % 2.49'u yağ fazına geçebilmektedir. Miglyol/su sistemi için bu oran % 3.05'e çıkmaktadır. Formülasyonlar açısından düşünüldüğünde aynı koşullarda ve içerikte olan sistemlerde niasinamidin dış su fazına geçişi parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda diğerlerine göre daha zor ve yavaş olacaktır. Gerçekten de salım miktarları açısından bir kıyaslama yapılırsa parafinle hazırlanmış çoklu

emülsiyonlardan 6.saatte salınan % niasinamid miktarları diğer formülasyonlardan çok daha azdır. Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda da karışım yağ ile hazırlanmış emülsiyonlardan salınan % niasinamid değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir.

5.2 Formülasyon Çalışmaları

Çoklu emülsiyonların viskozite ve damlacık boyutu gibi temel özellikleri gerek içerdikleri maddelerden gerekse hazırlama koşullarından etkilenmektedir. Stabil bir çoklu emülsiyon sisteminin hazırlanması için öncelikle hazırlama koşullarının (sıcaklık ve karıştırma hızı, karıştırıcı tipi) belirlenmesi ve tüm formülasyon geliştirme aşaması boyunca bu parametrelerin değiştirilmemesi gerekir. Bu çalışma kapsamında daha önce yapılmış araştırmalarda^{8,57,134,190,198} kullanılmış olan mikrovortex karıştırıcı kullanılmıştır. Gerek primer emülsiyon gerekse çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında yine daha önceki çalışmalardaki sıcaklıklar esas alınmıştır.

5.2.1 Ön çalışmalar ve primer emülsiyonun hazırlanması

Hazırlama koşulları sabitlendikten sonra kullanılan yağın ve emülgatörlerin oranlarına, iç su fazının osmotik basıncına bağlı olarak değişiklik gösterebilen karıştırma süresine karar verilmeye çalışılmıştır. Öncelikle tüm primer emülsiyonlar için 75°C'de 15 dakika, 15 dakika da oda sıcaklığında karıştırma süresinin yeterli olduğu görülmüştür. Çoklu damlaların oluşum süresi açısından ise daha önce yapılmış çalışmalarda sabit sürelerin esas alındığı saptanmıştır. Ancak mikroskopta çoklu emülsiyon damlacıklarının oluşup oluşmadığının veya hangi süreden sonra patladığının tespiti çok önemlidir. Damlaların oluşması için sistem yeterince uzun süre

karıştırılmalı ancak bu süre çoklu damlacıkların patlamasına neden olmayacak kadar kısa olmalıdır.

Yaptığımız inceleme sırasında sıvı parafinin yağ fazı olarak kullanıldığı çoklu emülsiyonların oldukça uzun sürede (45–80 dak.) oluştuğu buna karşılık Miglyol ve karışım yağın kullanıldığı formülasyonlarda bu sürenin (15–30 dak.) oldukça kısa olduğu tespit edilmiştir. Buna benzer bir bulguya Cournarie ve arkadaşlarının¹⁹⁹ yaptığı bir çalışmada da rastlanmıştır. Bu araştırmacılar çoklu emülsiyonun rahat hazırlanması için primer emülsiyonunun hazırlandığı yağın düşük viskoziteli olması gerektiğini; bunun tersi durumda damlaların uzun karıştırma süresi ile patlayabileceğini ve primer emülsiyonun dış su fazında zorlukla emülsifiye olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında çoklu damlacıkların oluşum süresi üzerinde, kullanılan yağın viskozitesinin ve ara yüzey geriliminin, yağın polaritesinin de önemli derecede etkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yağların polaritesinin bir göstergesi olarak kabul edilen^{38,192-196} yağ ile su ara yüzey gerilimi her üç yağ için ölçülmüş; kullanılan yağlar içinde viskozitesi ve ara yüzey gerilimi en yüksek olan yağın sıvı parafin olduğu (68.8 mPa.s, 33.6 dyne/cm); en yüksek çoklu damla oluşum süresinin de bu yağa ait olduğu görülmüştür. Buna karşılık Miglyol (20.2 mPa.s, 11.45 dyne/cm) ve karışım yağın (31.7 mPa.s, 12.8 dyne/cm) viskoziteleri birbirine yakın; yüzey gerilimleri ise neredeyse aynıdır. Bu nedenle bu iki yağ ile hazırlanan formülasyonlarda çoklu emülsiyon damlacıklarının oluşum süresi de neredeyse aynıdır. Daha polar özellikte bir yağ olan Miglyol ile çoklu emülsiyon daha kolay ve kısa sürede hazırlanabilmiştir. Bu bulgu daha önce yapılan bir çalışmayı doğrular niteliktedir¹⁹⁵. Su ile ara yüzey gerilimi farklı olan yağlarla yapılan bu çalışmada, daha polar bir yağla yağ/su emülsiyonunun hazırlanmasında emülgatörün ara yüzeye adsorbsiyonu için daha az enerji gerekeceği

bulunmuş; bunun da işlem süresini kısaltacağı belirtilmiştir. Çalışmamızda, formülasyonlarda kullanılan üç yağın polarite açısından sıralanmasının (Miglyol > karışım yağ > parafin) daha önce buna benzer çalışmalarla benzer olduğu saptanmıştır^{38,192,194}.

Çalışmamızda kullanılan yağın viskozitesi ve polaritesinin çoklu emülsiyon damlalarının oluşum süresini etkilediği; karıştırma süresinin bu durum dikkate alınarak saptanması ve her bir formülasyon için ayrı bir sürenin temel alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

* * *

Primer emülsiyon, çoklu emülsiyonun formülasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bu emülsiyonun küçük damlacık boyutlu ve stabil olması çoklu emülsiyonun fiziksel stabilitesini de etkiler.

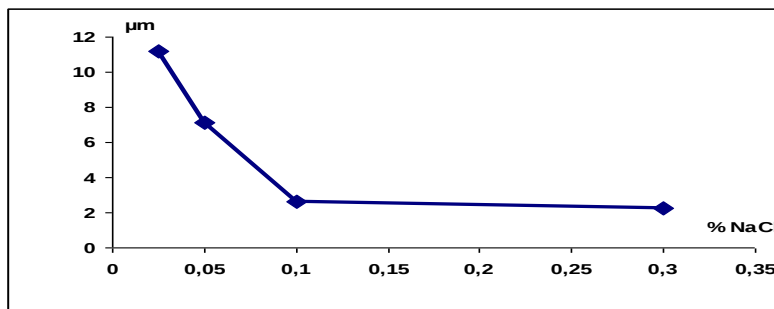
Çalışmamızda primer emülsiyonlar aynı koşullarda (75°C, 2000 rpm, % 2.5 niasinamid, %0.05 NaCl) farklı yağ ve yağ oranları (Miglyol, parafin, karışım yağ, % 20 ve % 40), farklı emülgatör oranları (% 4 ve % 8) kullanılarak hazırlanmıştır. Hazırlanan primer emülsiyonların su fazlarının teorik osmotik basınçları doğal olarak birbirinden farklıdır (7.15 ile 10.33 atm arası) (Tablo 5).

Primer emülsiyonların damlacık boyutları incelendiğinde zaman içinde hepsinin damlacık boyutunun büyüdüğü görülmektedir (koalesans). Buna rağmen çalışma süresince oda sıcaklığında bekletilen primer emülsiyonlarda herhangi bir faz ayrışması saptanmamıştır.

Çalışmanın başında, çoklu emülsiyonun iç su fazı ile dış su fazı arasında osmotik basınç farkını en düşük düzeyde tutmak için primer emülsiyonun su fazına NaCl'ün konulmaması düşünülmüştü. Bu şekilde sadece niasinamid içerecek şekilde primer emülsiyonlar hazırlandı. Santrifüj

testi ile kontrol edilerek bu sistemlerin stabil olduğuna karar verildi. Ancak NaCl ilavesinin su/yağ emülsiyonların fiziksel stabilitesini artırdığı yapılan değişik çalışmalarda gösterilmiştir^{109,128,197,200-203}. Bu çalışmalarda NaCl ilavesinin su ile yağ arasındaki yüzey gerilimi düşürdüğü; lipofilik yüzey etkin maddenin ara yüzeyde viskoelastik bir tabaka oluşumuna neden olduğu ve ayrıca birbirinden ince bir yağ tabakası ile ayrılan su damlalarının arasındaki çekme kuvvetini azalttığı belirtilmektedir. Her ne kadar hazırladığımız primer emülsiyonlarda stabilite sorunu saptanmamışsa da daha sonra bu primer emülsiyonlardan hazırlanan çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indeksinin çok düşük olduğu gözlenmiştir. Jiao ve arkadaşları¹³³ da iç su fazında elektrolit olarak NaCl veya Na salisilat içerecek şekilde hazırladıkları su/yağ/su çoklu emülsiyonlarda benzer bir durumla karşılaşmışlardır. Elektrolitin uygun bir konsantrasyonda kullanılması ile istenen viskozitede çoklu emülsiyon elde edilebileceğini belirtmişlerdir. Bundan dolayı çalışmamızda NaCl'ün kullanılmasına karar verilmiştir. Primer emülsiyona ilave edilmesi gereken NaCl miktarının ne olması gerektiği çoklu emülsiyonun damlacık boyutu, damlacık boyutu dağılımı ve stabilitesi incelenerek belirlenmiştir (Bölüm 3.2.2.1).

Bu aşamada deneysel bölümde anlatıldığı gibi çoklu emülsiyonlar değişik oranlarda (% 0,025 ile %0,3 arasında) NaCl içerecek şekilde hazırlanmış; hazırlamadan hemen sonra damlacık boyutları incelenmiş ve NaCl oranının artmasına bağlı olarak damlacık boyutunun küçüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 42).



Şekil 42: NaCl oranının çoklu emülsiyon damla boyutuna etkisi (Miglyol: %40, Abilem90: % 4, PluronicF127: % 1)

Buna benzer bir bulgudan Schmidts ve arkadaşlarının⁶⁵ yaptıkları bir çalışmada da bahsedilmektedir. Araştırmacılar elektrolit olarak NaCl veya MgSO₄ kullanıldığında, hidrofilik emülgatörün çeşidinden bağımsız olarak elektrolit konsantrasyonu arttıkça çoklu damlaların boyutunda belirgin bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Keza Kawashima ve arkadaşları²⁰⁴ ve Bjerregaard ve arkadaşları²⁰⁵ da iç fazdaki NaCl konsantrasyonunun artışı ile çoklu damlaların boyutunda azalma olduğunu bulmuşlardır. NaCl konsantrasyonunun artması ile su damlacıklarının boyutunun küçüldüğü Rosano ve arkadaşları¹²⁶ tarafından da gösterilmiştir.

Ancak Hina ve arkadaşları²⁰², Marquez ve Wagner¹⁰⁸ ve Kim ve arkadaşları⁴⁸ bunun tam tersi bir sonuç bulduklarını beyan etmişlerdir. Bu şekilde farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasının nedeninin, formülasyonlarda kullanılan maddelerin veya oranlarının ayrıca çoklu emülsiyondaki iç faz oranlarının her bir çalışmada farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda NaCl miktarının artışına bağlı olarak damla boyutunun küçülmesinin nedeni aşağıdaki gibi 3 şekilde açıklanabilir:

1) Yüksek oranda NaCl ile çoklu emülsiyon hazırlama sırasında, ilk aşamada oluşan çoklu emülsiyon damlaları yüksek osmotik basınç farkı nedeniyle patlamış olabilir. Böylece iç su fazı dış ortamla karışır; ancak karıştırma devam ederken yeni çoklu emülsiyon damlaları oluşur. Bu damlaların iç su fazı ile dış su fazı arasındaki osmotik basınç değeri arasındaki fark çok azalmış olacağından dış su fazından iç su fazına su akışı çok az olacaktır. Bu nedenle damlalar büyüyemeyeceği için sonuçta karıştırma süresi sonunda daha küçük boyutlu çoklu emülsiyon damlaları oluşmuş olabilir. Muguet ve arkadaşları²⁰⁶ ile Olivieri ve arkadaşlarının¹²⁵ yaptıkları çalışmalar belirtilen bir olasılığı destekler niteliktedir. Şöyle ki; bu

Çalışmalarda her ne kadar osmotik basınç farkı incelenmemiş olsa da çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında karıştırmaya hızının artması ile çoklu damlaların parçalanıp daha sonra küçük boyutta çoklu damlaların oluştuğu ispatlanmıştır. Bizim alışmamızda ise parçalanma osmotik basınç farkından oluşmaktadır.

2) Yüksek oranda NaCl ile çoklu emülsiyon hazırlama sırasında, dış su fazından iç su damlaları içine osmotik basınç farkı nedeniyle su akışı olacaktır. Sonuçta oklu damlalar içindeki su damlaları büyüyüp birbirlerine daha sıkı temas edecekler ve bunlar birleşeceklerdir. Dolayısıyla çok sayıda küçük iç su damlacığı birleşerek tek bir iç su damlasına dönecektir. Bu, temelde bir hacim azalmasına neden olacağı için çoklu damlaların boyutu da küçülmüş olur. Ayrıca iç su damlalarının birleşmesi sırasında her bir küçük iç su damlasını çevreleyen lipofilik emülgatör yağ fazına dağılacaktır. Lipofilik emülgatör, Matsumoto ve arkadaşlarının¹²⁹ belirttiği lamellar emülgatör tabakasından geçiş veya ters misel vasıtasıyla yağ tabakasından geçiş ya da Papadopoulos ve arkadaşlarının²⁰⁷⁻²⁰⁹ belirttiği hidrate emülgatör mekanizması ile suyun yağ fazından dış su fazına doğru taşınması mekanizması ile iç su fazını dış su fazına taşımış olabilir. Hazırlama sırasında gerçekleşen bu olaylar sonucunda çoklu damlalar iç su fazını kaybedecekleri için daha küçük çoklu emülsiyon damlaları oluşmuş olabilir.

3) Yüksek oranda NaCl ile primer emülsiyon hazırlama sırasında, iç su fazındaki yüksek NaCl konsantrasyonu, kullanılan lipofilik emülgatörü dehidrate ederek yapının lipofilitesinin artmasına neden olabilir. Sonuçta lipofilik emülgatör molekülleri daha da birbirlerine yaklaşırlar ve su/yağ emülsiyonunda kısaca iç su damlacıklarının boyutu küçülür. Buna bağlı olarak da bu primer emülsiyon ile çoklu emülsiyon hazırlanırken daha küçük çaplı çoklu emülsiyon damlaları oluşmuş olabilir.

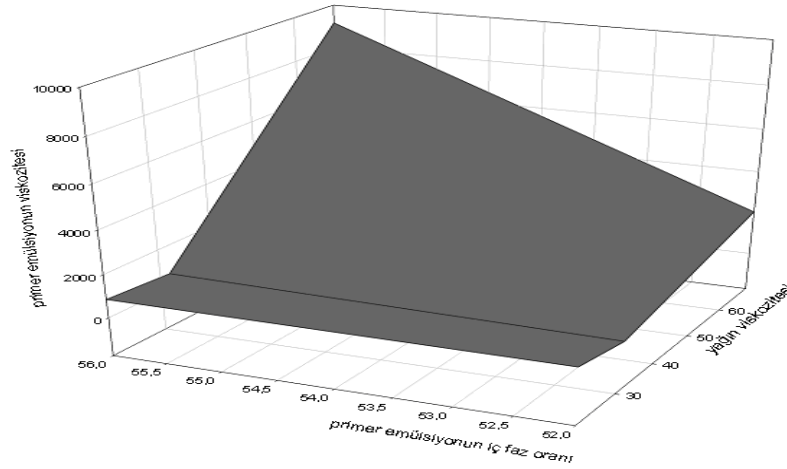
* * *

Miglyol ile hazırlanan primer emülsiyonlar iç faz oranı % 52 ile % 76 arasında olan su/yağ emülsiyonlarıdır. Bu emülsiyonlar iç faz oranına göre

sıralandığında 20..4 (% 76) > 20..8 (% 72) > 40..4 (% 56) > 40..8 (% 52) sırası elde edilir. Sıcaklık sabit olduğu sürece iç faz oranının yüksek olması doğal olarak sistemin viskozitesinin de yüksek olmasına neden olur^{79,210}. Bu genel doğruya göre aynı sıra viskozite için de geçerlidir. Bulgularımızda da iç faz oranı en yüksek primer emülsiyonun (PE20..4), en yüksek akış yoğunluğu indeksine, iç faz oranı en düşük primer emülsiyonun (PE40..8), en düşük akış yoğunluğu indeksine sahip olduğu bulunmuştur (Tablo 24).

Sıvı parafin ve karışım yağ ile hazırlanmış primer emülsiyonlar için de aynı durum söz konusudur. İç faz oranı % 56 olan 40..4 nolu primer emülsiyonların akış yoğunluğu indeksi iç faz oranı % 52 olan 40..8 nolu primer emülsiyonlardan daha fazladır.

% 40 yağ içerecek şekilde hazırlanmış tüm primer emülsiyonlar birlikte incelendiğinde sıvı parafinle hazırlanmış primer emülsiyonların daha büyük damlalara sahip olmasına rağmen oldukça viskoz olduğu, Miglyol ile hazırlananların akış yoğunluğu indeksinin en düşük primer emülsiyonlar olduğu görülmektedir. İç faz damlalarının daha büyük olduğu emülsiyonların akış yoğunluğu indeksi değerlerinin daha fazla olması dikkat çekicidir. Bunun sebebi, kullanılan yağların viskozitelerinin birbirinden farklı olmasıdır. Parafinin viskozitesi 68.8 mPa.s, Miglyol'ün viskozitesi 20.2 mPa.s ve karışım yağın viskozitesi 31.7 mPa.s olarak bulunmuştur. Buna bağlı olarak, parafinin kullanıldığı primer emülsiyonların akış yoğunluğu indeksi, daha az viskoz olan diğer iki yağın kullanıldığı primer emülsiyonların akış yoğunluğu indeksinden çok daha fazladır. Burada yağların viskozitesinin, primer emülsiyonun iç faz oranından ve damlacık boyutundan çok daha fazla akış yoğunluğu indeksini etkilediği anlaşılmaktadır (Şekil 43).



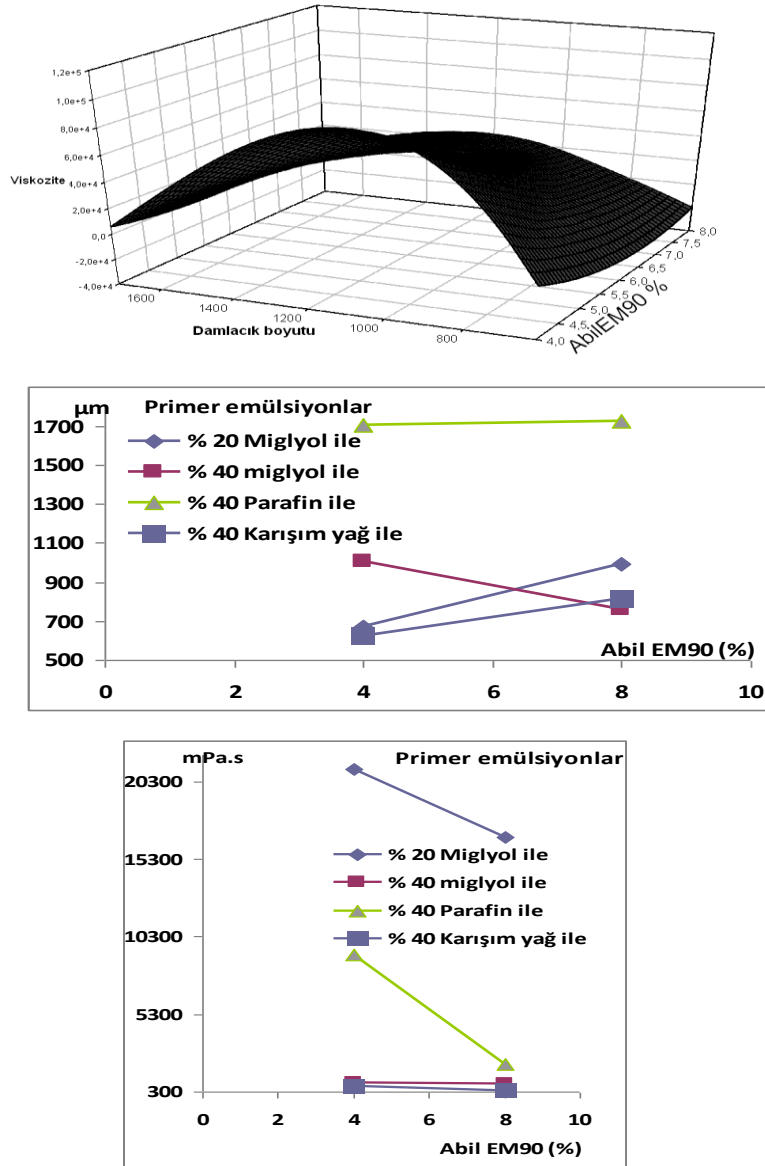
Şekil 43: Primer emülsiyonların (su/yağ) akış yoğunluğu indeksi üzerinde iç faz oranının ve kullanılan yağın viskozitesinin etkisi

Primer emülsiyonların akış yoğunluğu indekslerinin zaman içindeki değişimi incelendiğinde Miglyol ile elde edilen sonuçların tutarlı olmasına karşılık diğer yağlarla hazırlanan primer emülsiyonların akış yoğunluğu indeksi stabilite verilerinde tutarsızlıklar olduğu görülmüştür. Miglyol ile hazırlanmış primer emülsiyonların zaman içinde damlacık boyutları büyürken bunla orantılı olarak akış yoğunluğu indeksleri de azalmıştır. Ancak diğer primer emülsiyonlar için bu genel doğruya uygun bir durum gözlenmemektedir. Bu durumun sebebinin ne olduğu anlaşılamamıştır.

* * *

Çalışmamızda hem primer emülsiyon hem de çoklu emülsiyonların akış özelliklerini incelerken tüm sistemlerin non-lineeer akış özelliğine sahip olduğu; kayma hızının artışına bağlı olarak sistemlerin viskozitelerinin azaldığı (shear thinning) saptanmıştır. Bu, iç faz oranı (% 80) yüksek olan tüm emülsiyon sistemlerde olan bir durumdur²¹¹. Dolayısıyla bu sistemler için sabit bir viskozite değerinden bahsedilemez. Bu nedenle Ostwald de Waele eşitliği esas alınarak her bir sistem için hesaplanan akış yoğunluğu indeksi (K), viskozite değeri olarak alınmıştır. Tablo 24 ve 25’de de görüldüğü gibi emülsiyonların bu akış modeline uyumu çok iyidir.

Primer emülsiyonların akış yoğunluğu indeksleri içerdikleri lipofilik emülgatör açısından incelendiğinde (sabit yağ oranında), emülgatör miktarı arttıkça akış yoğunluğu indekslerinin azaldığı saptanmıştır. Bu durum damlacık boyutu ile beraber değerlendirildiğinde de % 40 Miglyol içeren primer emülsiyonlar hariç diğerlerinde lipofilik emülgatör oranının artması ile damla boyutunda artma olduğu tespit edilmiştir (Şekil 44). Dolayısıyla su/yağ emülsiyonlarda damla boyutunun büyümesi akış yoğunluğu indeksinin azalmasına neden olmuştur; ki bu durum bilinen genel bir doğrudur.



Şekil 44 :Primer emülsiyonlarda emülgatör oranının damlacık boyutuna etkisi

5.2.2 Çoklu Emülsiyonlar

Bu çalışmada değişik özellikte üç yağ kullanılarak ayrıca hidrofilik ve lipofilik emülgatörün iki farklı oranını deneyerek farklı özelliklere sahip çoklu emülsiyonların hazırlanmasına çalışılmıştır. Amaç, hazırlanan bu çoklu emülsiyonların yağ çeşidi ve yağ oranlarının, ayrıca emülgatör oranlarının değişimine bağlı olarak % verim, damlacık boyutu, viskozite ve salım özelliklerinin ne şekilde değiştiğinin incelenmesinin yanı sıra hazırlanan çoklu emülsiyonların oda sıcaklığında stabilitelerinin takip edilmesidir.

* * *

Çoklu emülsiyonlarda kullanılan emülgatörlerin HLB değerlerinin, kullanım oranlarının ve primer emülsiyon oranının birlikte değerlendirilmesi gerektiği; tümünün sistemin fiziksel stabilitesinin sağlanmasında önemli olduğu bildirilmiştir²¹².

Çoklu emülsiyonlarda HLB hesabı, klasik emülsiyonlarda olduğu gibi yapılamamakta; bunun için aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır. Bu eşitlikte HLB_w (ağırlıklı HLB) denilen bir değer bulunur. Bu değer 10'dan küçük olması ile stabil bir çoklu emülsiyon formülasyonu hazırlanabileceği belirtilmiştir²¹².

$$HLB_w = \frac{HLB_1 \cdot \varnothing_{PE} \cdot \% E_1 + HLB_2 \cdot \% E_2}{\varnothing_{PE} \cdot \% E_1 + \% E_2}$$

Bu eşitlikteki kısaltmalar aşağıda açıklanmıştır:

HLB_1 = Lipofilik emülgatörün HLB'si

HLB_2 = Hidrofilik emülgatörün HLB'si

$\% E_1$ = Primer emülsiyondaki lipofilik emülgatör %'si

$\% E_2$ = Çoklu emülsiyondaki hidrofilik emülgatör %'si

$\varnothing_{PE}$ = Çoklu emülsiyonda kullanılan primer emülsiyonun hacim fraksiyonu (<1)

Bu çalışmada kullanılacak emülgatörlerin HLB değerleri ve %'leri, ayrıca primer emülsiyon hacim fraksiyonu (0.8) yardımıyla formülasyonlarımızın ağırlıklı HLB değerleri hesaplanmıştır (Tablo 43).

Tablo 43: Ağırlıklı HLB değerleri

$HLB_1 = 5$ (AbilEM90) $HLB_2 = 22$ (PluronicF127) $\phi_{PE} = 0.8$ (% 80)	
$\% E_1 = \% 4$ ve $\% 8$ $\% E_2 = \% 0.5$ ve $\% 1$	
$\% E_1 = \% 4$ $\% E_2 = \% 0.5$	$HLB_w = 7.30$
$\% E_1 = \% 4$ $\% E_2 = \% 1$	$HLB_w = 9.05$
$\% E_1 = \% 8$ $\% E_2 = \% 0.5$	$HLB_w = 6.23$
$\% E_1 = \% 8$ $\% E_2 = \% 1$	$HLB_w = 7.29$

Görüldüğü gibi HLB_w değerlerinin tümü 10'dan azdır. Bu durumda hazırlanacak çoklu emülsiyonların stabil olabilmesi için bir koşul sağlanmış bulunmaktadır. Doğal olarak çoklu emülsiyonların fiziksel stabilitelerinin sağlanmasında yağ oranı, iç faz osmotik basıncı gibi parametreler de çok önemlidir. Dolayısıyla HLB_w değerinin uygun olması, stabil bir çoklu emülsiyonun hazırlanacağını garanti etmez.

5.2.2.1 İletkenlik

Bilindiği gibi iletkenlik ölçümleri hem çoklu emülsiyonun verimi için hem de çoklu emülsiyonun stabilitesinin takibi için yapılan ölçümlerdir. Çoklu emülsiyonun iletkenliğinin zamanla artması ya iç fazda hapsedilen ve iletkenlik artışına neden olan moleküllerin dış su fazına yağ tabakasından difüzlenererek çıktığını gösterir ya da iç su fazı ile dış su fazı arasındaki

osmotik basınç farkı nedeniyle iç su fazını oluşturan damlaların patlayarak hapsettikleri moleküllerin dış su fazına geçişini gösterir.

İletkenlik artışının stabilite sorunu olarak değerlendirilebilmesi için muhakkak sistemin viskozitesinin takip edilmesi gerekir. İletkenliğin artışı ile sistemin viskozitesinde azalma meydana gelmesi;

- a) Osmotik basınç farkı nedeniyle iç su fazı damlacıklarının patlayıp içeriklerinin dış su fazı ile birleştiğini ve sistemin dış su fazı oranının arttığını veya
- b) İç su fazından, iletkenlik artışına neden olacak moleküllerin su ile beraber (ters misel içinde) dış su fazına taşındığını gösterir.

Çalışmamızda iletkenlik ölçümleri ($t=0$ 'da) ile hazırlanan tüm çoklu emülsiyonlar için elde edilen verimin % 90 ve üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 26). Bu, iç faza yüklenmeye çalışılan niasinamid ve NaCl'ün en az % 90 oranında iç su fazına hapsedilebildiğini göstermektedir. Verim değerlerinin birbirine oldukça yakın olması, yağ ve yağ oranının veya emülgatör oranlarının değişiminin verimi anlamlı derecede etkilemediğini göstermiştir.

Çoklu emülsiyonlarda zamanla iletkenlik değerlerindeki değişim faz ayrışması görülene kadar takip edilmiş ve bütün çoklu emülsiyonlarda iletkenlik değerlerinin önemli ölçüde arttığı; dolayısıyla iç su fazında tutulan % değerlerin gittikçe azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın hemen hemen tüm çoklu emülsiyonlarda 0° kinetiğe göre gerçekleştiği görülmektedir (Tablo 27).

Faz ayrışması Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda 2 ayda oluşurken, sıvı parafin ve karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda faz ayrışması 4. ayda bile saptanmamıştır. Sıvı parafin ve Miglyol ile hazırlanan emülsiyonlar için mikroskopik inceleme yapıldığında sistemde çoklu emülsiyon damlalarının bozulmadığı ve dış fazlarının su olduğu tespit

edilmiştir. Sıvı parafinle hazırlanan çoklu emülsiyonların % tutulma değerleri 4. ayda % 95'den fazladır. Buna karşılık karışım yağla hazırlanan çoklu emülsiyonlar için bu değer % 50 ile % 59 arasındadır; bu emülsiyonlar, % tutulma değerleri neredeyse yarıya inmesine rağmen çoklu emülsiyon yapılarını korumuşlardır.

Tutulan %'lerdeki bu değişimin hızı hesaplandığında da (Tablo 27) parafinle hazırlanan çoklu emülsiyonlar için değişim hızının diğer yağlar ile hazırlananlara göre çok küçük olduğu; 1 ay içinde iç su fazından ayrılan %'nin 0.274 ile 0.785 arasında kaldığı bulunmuştur. Bu, non-polar özellikteki sıvı parafinin iç su damlacıkları çevresinde suda çözünen moleküllerin geçişine izin vermediğinin bir göstergesidir.

Tüm çoklu emülsiyonlar 1 ayda iç su fazından ayrılan % değerler açısından incelendiğinde kullanılan yağın polaritesi arttıkça iç su fazından ayrılan % değerlerin de arttığı dikkati çekmektedir. 1 ay içinde iç su fazından ayrılan % değerleri, esasında iletkenlikteki artış hızının bir göstergesidir. İletkenlikteki artışın bir fiziksel stabilite sorunundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını anlamak için sistemlerin akış yoğunluğu indeksindeki azalma hızları da değerlendirmeye alınmıştır. Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indekslerindeki azalmanın % 98-99 civarında, parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda ise bu azalmanın % 69-82 arasında olduğu saptanmıştır. Görüldüğü gibi akış yoğunluğu indeksindeki azalma hızı iletkenliklerdeki artış hızından çok daha fazladır. Bu durum iletkenlikteki artışın şişme ve patlama mekanizması ile çoklu damlaların parçalanmasından kaynaklandığını göstermektedir. Burada çoklu emülsiyonların iç su fazlarının osmotik basıncı çok etkilidir. Tablo 5'de görüldüğü gibi primer emülsiyonların iç su fazlarının osmotik basınçları farklıdır. Osmotik basıncın fazla olması ilgili çoklu damlaların daha hızla patlayacağını gösterir. Nitekim iç su fazının osmotik basıncı yüksek olan

çoklu damlalardan 1 ay içinde daha yüksek bir %'de ayrılma gerçekleşmiştir. Nonpolar özellikteki parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlarda, hem iletkenlikteki artışın yavaş olması hem de akış yoğunluğu indeksindeki azalma oranının çok daha düşük olması bu yağın çoklu emülsiyon formülasyonu için daha uygun olabileceğini göstermektedir.

Bunun yanı sıra çoklu emülsiyonlardaki lipofilik emülgatör oranı ile iç su fazından ayrılan % değerleri arasında belirgin bir ilişki olduğu dikkati çekmektedir. Primer emülsiyonun hazırlanmasında kullanılan lipofilik emülgatör oranının artmasıyla iç fazdan ayrılan % de artmaktadır. Yağ oranı ve hidrofilik emülgatör oranının aynı olduğu ancak lipofilik emülgatör oranının farklı olduğu Miglyol veya parafinle hazırlanmış sistemlerde bu açık olarak görülmektedir. Lipofilik emülgatör oranı yüksek olan çoklu emülsiyonlarda iletkenliğin artış hızının daha fazla olması, AbilEM90' nın yağ fazında ters misel oluşturarak suda çözünen molekülleri (iletkenlik artışını sağlayacak) iç su fazından dış su fazına taşıma olasılığını akla getirmektedir. Gerçi Tedajo³⁸ ve arkadaşları ile Jager –Lezer⁵⁸ ve arkadaşları, Abil EM90 gibi polimerik yapıdaki bir emülgatörün ters misel oluşturmasının çok zor olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Sela ve arkadaşları³², AbilEM90'nın yağ fazında ters misel oluşturarak suyu ve içindeki çözünmüş molekülleri dış su fazına taşıyabileceğini; emülgatör oranının artışı ile iç fazdaki NaCl'ün daha fazla miktarda ve hızla dış su fazına çıktığını göstermişlerdir. Bu bulgu bizim deney sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların zaman içinde akış yoğunluğu indekslerindeki azalmanın çok ciddi ve keskin olduğu görülmektedir. Bu emülsiyonlar için, hem zaman içinde akış yoğunluğu indekslerindeki azalma hem de iç su fazlarından ayrılan yüksek % değerleri bu çoklu emülsiyonların çoklu damlacıklarının osmotik basınç farkı nedeniyle hızla patladığını göstermektedir. Miglyol'ün polar bir yağ olması, dış su

fazından iç su fazına suyun geçişine ve iç su damlalarının şişip patlamasına karşı daha az direnç göstermesine neden olmuştur.

Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların zaman içinde iletkenliklerindeki düşük artış hızı ve akış yoğunluğu indekslerindeki kısmen daha yavaş olan değişim birlikte değerlendirildiğinde non-polar olan parafinin iç su damlacıkları çevresinde polar yağa göre daha iyi bir koruyucu tabaka oluşturduğunu göstermektedir.

Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda ise iç su fazından ayrılan % değerlerinin birbirine çok yakın; Miglyol' e göre neredeyse yarı yarıya az olduğu görülmektedir. Bu formülasyonlarda parafinin non-polar özelliğinin Miglyol'ün polar özelliğini azalttığı anlaşılmaktadır. Ancak yine de karışım yağın polaritesi Miglyol'e çok yakındır (Tablo 18). Karışım yağ da tıpkı Miglyol gibi damlaları şişme ve patlamaya karşı koruyamamıştır. Yağ fazında parafinin varlığına bağlı olarak bu çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indeksinde, Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlarda olduğu kadar büyük bir azalma gerçekleşmemiştir.

* * *

Çoklu emülsiyonların hazırlandıktan hemen sonra 1:20 oranında distile su ile seyreltilmesini takiben 5 saat boyunca iletkenliklerinin takip edilmesi, yağlarının polaritesinin ve kullanılan lipofilik emülgatör oranının iletkenlik değişim hızını nasıl etkilediğini göstermiştir (Tablo 28-30). Her ne kadar iletkenlik değişim hızları birbirine yakın değerler de olsa, Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar için lipofilik emülgatör oranının % 4'den % 8'e çıkarılmasının iletkenlik değişim hızında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlarda ise iletkenliğin 5 saat boyunca değişmemesi, yağın non-polar olması nedeniyle iç su fazında bulunan polar özellikli niasinamid ve NaCl'ün geçişine izin vermediğini göstermektedir. Bu sistemde iç su damlacıklarını çevreleyen parafinin lipofilik

bir zar gibi davrandığı anlaşılmaktadır. 5 saat boyunca iletkenliğin değişmemesi aynı zamanda, ters misel oluşumuna bağlı olarak dış su fazına iletkenliği oluşturacak moleküllerin geçmediğini de göstermektedir.

Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlar için iletkenlik belli bir hızda artmıştır. Bu iç fazda hapsedilmiş Niasinamid ve NaCl'ün dış su fazına geçtiğinin bir göstergesidir. İletkenlikteki artışta kullanılan lipofilik emülgatör miktarının etkili olduğu bulunmuştur.

Miglyol ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlarda Abil EM90'nın iki kat fazla kullanılması büyük bir ihtimalle iç su damlacıklarını çevreleyen yağ tabakası içinde ters misel oluşumuna neden olmuştur. Doğal olarak polar ve yarı polar özellikteki bu yağ tabakasında Niasinamid ve NaCl moleküller halinde difüzenirken, ayrıca ters misel içine girmiş Niasinamid ve NaCl de hızlandırılmış olarak bu yağ tabakasını aşabilmişlerdir. Bu nedenle lipofilik emülgatör oranı fazla olan sistemlerde iç fazda tutulma oranı çok daha düşük olarak tespit edilmiş ve iç fazda tutulma %'si de azalmıştır. Buna benzer bir sonuca Florence ve Whitehill¹³⁵ tarafından da değinilmiştir. Araştırmacılar isopropilmiristat kullanarak hazırladıkları çoklu emülsiyonlarda suyun yağ fazındaki difüzyon katsayısının, ters miselin difüzyon katsayısına çok yakın olduğunu; ancak ters miselin biraz daha hızlı difüzlendiğini, su ve suda çözünen yapıların ters misel içinde dış su fazına çıkabildiklerini bildirmişlerdir.

Ayrıca yine Garti ve arkadaşları²¹³ da bizim bulgumuza benzer bir şekilde, lipofilik emülgatör miktarının artmasıyla yağ fazının osmotik permeabilitesinin arttığını göstererek ters misel oluşumunun bu şekilde artarak daha fazla suyu dış su fazına taşıyabildiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmalar bizim deney sonuçlarımızı desteklemektedir.

5.2.2.2 Damla Boyutu

Hazırlanan çoklu emülsiyonların damla boyutları incelendiğinde tümünün 2.575 μm ile 8.530 μm arasında olduğu görülmektedir. Miglyol'ün yağ fazı, AbilEM90'nın lipofilik emülgatör PluronicF127'inde hidrofilik emülgatör olarak kullanıldığı, çoklu emülsiyon makaleleri incelendiğinde^{60,83,104} bizim hazırladığımız çoklu emülsiyonların damla boyutunun diğerlerine^{60,83} göre çok daha küçük olduğu görülmektedir. Bu farklılığın, yağ, emülgatör ve elektrolit oranlarının farklı olmasından formülasyondaki bazı yardımcı maddelerin kullanılmasından ve hazırlama koşullarındaki bazı farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda stabilite takibi boyunca damlacık boyutlarındaki değişim belli bir düzeni takip etmemektedir. Damla boyutundaki değişim düzensizdir.

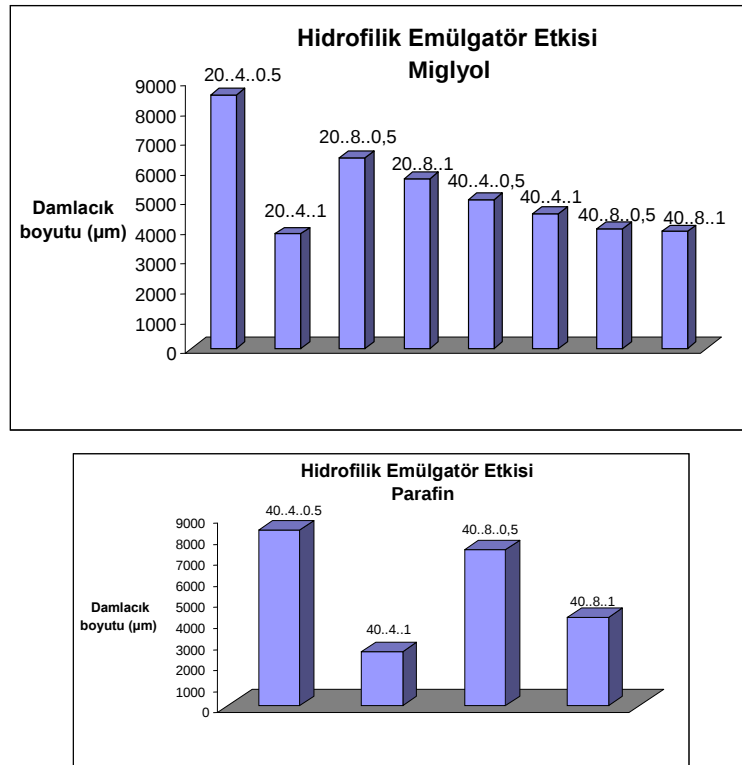
Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar içinde % 40 yağ % 8 lipofilik emülgatör içeren çoklu emülsiyonların (40..8..0,5 ve 40..8..1) damla boyutu grafiklerinin ikili veya üçlü dağılım gösterdiği saptanmıştır. Bu durum parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlar için de aynı olmuştur. Ancak karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar bu özellikte değildir.

Damla boyutlarına ait polidispersite indeksleri (PDI) incelendiğinde ikili ve üçlü dağılım gösteren formülasyonlara ait bu indeksin 0.9 - 1 arasında olduğu; bunun haricindeki emülsiyonların PDI değerlerinin ise 0.1 – 0.7 arasında olduğu görülmüştür. Sonuç olarak hazırlanan çoklu emülsiyonlar orta düzeyde polidispersite özelliğine sahip sistemlerdir. Bu durum zaten ışık mikroskobu görüntülerinden de açık olarak anlaşılmaktadır.

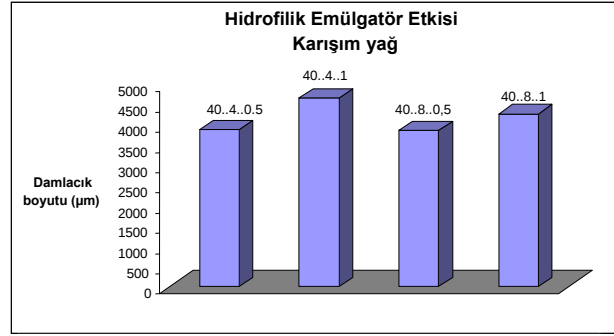
* * *

Tüm çoklu emülsiyonlarda çoklu damlacıkların boyutu üzerine hidrofilik emülgatörün %'sinin etkili olup olmadığı incelendiğinde karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlarda hidrofilik emülgatör %'sinin damlacık boyutu

üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığı, Miglyol ve parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar için PluronicF127'nin artırılmasının damlacık boyutunun azalmasına neden olduğu saptanmıştır (Şekil 45). Okochi ve arkadaşları⁴⁵, Schmidts ve arkadaşları²¹⁴, Shima ve arkadaşları²¹⁵ da yaptıkları çalışmalarda buna benzer bir bulguyu bildirmişlerdir. Shima ve arkadaşları, ancak yüksek %'deki hidrofilik emülgatör kullanımı ile çoklu emülsiyondaki damlaların birbirinden yeterince uzaklaştırılabildiğini, düşük %'de ise damlaların flock oluşturduğu için büyüdüğünü bildirmişlerdir. Bu, araştırmacıların kullandıkları hidrofilik emülgatörün (dekagliserol monolaurat) çalıştıkları yüksek konsantrasyonda misel oluşturmadığını, kritik misel konsantrasyonun altındaki konsantrasyonlarda çalışmayı yaptıklarını ve damlaların çevresinde emülgatör moleküllerinin serbest olarak bulunabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da PluronicF127'nin %1 oranında kullanılmasının çoklu damlacıklar üzerinde böyle bir etki oluşturma olasılığı düşünülebilir.



Şekil 45: Hidrofilik emülgatör %'sinin artışına bağlı çoklu damla boyutunun değişimi



Şekil 45 (devamı): Hidrofilik emülgatör %'sinin artışına bağlı çoklu damla boyutunun değişimi

Bu durumu daha iyi açıklayabilmek için PluronicF127'nin kritik misel konsantrasyonu ve su/yağ arası yüzey gerilimi değerlerini de göz önüne almak gerekir. PluronicF127 blok-kopolimer yapısında non-iyonik bir emülgatördür. Yapılan çalışmalarda kritik misel konsantrasyonunun sıcaklığa bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir²¹⁶⁻²¹⁹. Öyle ki düşük sıcaklıkta kritik misel konsantrasyonu büyük, yüksek sıcaklıkta düşüktür²²⁰. Kritik misel konsantrasyonunun 42°C'de % 0.005²²⁰, 26.5°C'de % 0.5, 24°C'de % 1, 21.5°C'de % 2.5, 19.5°C'de ise % 5 olduğu bildirilmektedir^{216,220}. Yaptığımız yüzey gerilimi çalışması sonucunda yağ/PluronicF127 çözeltisi yüzey gerilimi değerleri incelendiğinde (Tablo 18) PluronicF127'nin iki konsantrasyonu arasında yüzey gerilimi açısından bariz bir farklılık olmadığı görülmektedir. Ancak yüksek PluronicF127 konsantrasyonu ile daha düşük yüzey gerilimi elde edildiği de anlaşılmaktadır. Blok-kopolimer yapısındaki emülgatörlerin misel oluşum sürelerinin oldukça uzun olduğu²¹⁷ (~1 saat) ve konsantrasyonları ile yüzey gerilimi arasındaki ilişkide kritik misel konsantrasyonuna ait keskin bir noktaya sahip olmadıkları³² da bildirilmektedir.

Bütün bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde formülasyonları hazırlarken ~25-30°C arasındaki oda sıcaklığındaki çalışmamız ve çoklu emülsiyonlarda kullandığımız PluronicF127'nin, tüm sistem içindeki

konsantrasyonunun % 0,5 ve % 1 olması, çalışma koşullarımızın PluronicF127'nin misel oluşturma için sınır koşullarda olduğunu göstermektedir. Ancak tabii ki bu konuda bir çalışma yapmadan kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Yüzey gerilimi değerlerini esas aldığımızda kullandığımız PluronicF127 konsantrasyonlarının kritik misel konsantrasyonun altındaki konsantrasyonlar olduğu söylenebilir. Bu nedenle % 1 PluronicF127 konsantrasyonu ile çoklu damlaların flok oluşturma engellendiği için damla boyutları daha küçük olarak bulunmuş olabilir. Ayrıca kullandığımız yüksek PluronicF127 konsantrasyonu (% 1) kritik misel konsantrasyonunun altında olmasa, yüzey gerilimini daha fazla düşürerek daha küçük çoklu damlaların oluşmasına neden olamazdı. Bu, "yağ ile su arası yüzey gerilimi düştükçe daha küçük damlalar oluşur" genel bilgisini de doğrulamaktadır.

Bütün bunların yanı sıra yüksek konsantrasyonda PluronicF127 kullanımının, iç su damlacıkları çevresindeki lipofilik emülgatörü ara yüzeyden ayırarak daha küçük boyutlu çoklu damlacık oluşturma olasılığı da akılda tutulmalıdır. Bu durumda iç su damlacıkları AbilEM90'ın yetersiz olması nedeniyle birleşmiş ve çoklu damlanın içini daha küçük hacimli damla/damlalar doldurmuş olabilir. Bu da doğal olarak çoklu damlanın boyutunda bir azalmaya neden olacaktır.

5.2.2.3 Viskozite

Çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indeksleri içerdikleri hidrofilik emülgatör oranına bağlı olarak incelendiğinde, hidrofilik emülgatörün artışına bağlı olarak akış yoğunluğu indeksinde azalma olduğu görülmüştür. Aynı zamanda sistemde hidrofilik emülgatör miktarı arttıkça damla boyutunda azalma olduğu saptanmıştır. Damla boyutunun azalması temelde akış yoğunluğu indeksinin artışına neden olur. Ancak bizim çalışmamızda bunun

tam tersi bir durum ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni şu şekilde açıklanabilir: Çoklu emülsiyonun dış su fazında kullanılan hidrofilik emülgatör çoklu emülsiyonun hazırlanması sırasında iç su fazının yüzeyine yerleşmiş lipofilik emülgatörü buradan sökebilir. Bunun sonucunda çoklu damlalar bütünlüklerini koruyamayarak parçalanırlar ve çoklu emülsiyonun akış yoğunluğu indeksi dış su fazına katılan iç su fazı nedeniyle azalır. Akış yoğunluğu indeksinin bu azalması çoklu emülsiyonlardan niasinamidin akı değerinin artışına da neden olmuştur.

* * *

Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indekslerinin, içerdikleri lipofilik emülgatör %'si ile ilişkisi incelendiğinde, lipofilik emülgatör miktarının artmasıyla akış yoğunluğu indekslerinde bir artışın olduğu saptanmıştır. Buna benzer bir bulgu da Jiao ve Burger¹³³ tarafından da bildirilmiştir.

Çoklu emülsiyonlarda lipofilik emülgatör miktarının artmasıyla çoklu emülsiyonun viskozitesindeki artış Vasiljevic ve arkadaşları³⁵ ve Jager-Lezer ve arkadaşları²²¹ tarafından da bildirilmiştir. Özellikle Jager-Lezer ve arkadaşlarının²²¹ yaptıkları çalışma bizim çalışmamıza çok benzerdir; aynı emülgatörler kullanılmıştır. Araştırmacılar lipofilik emülgatörün sadece primer emülsiyonda su ile yağ ara yüzeyinde etkili olmadığını; aynı zamanda, osmotik basınç farkı nedeniyle iç su damlalarının şişmesi sonucu genişleyen çoklu emülsiyon damlaların çevresindeki hidrofilik emülgatör kılıfında oluşan hasarı da giderdiğini belirtmişlerdir.

Kısaca fazla lipofilik emülgatörün bir kısmının çoklu emülsiyon damlalarının çevresine içten destek vermesi nedeniyle çoklu damlaların büyümesine neden oldukları belirtilmiştir. Çoklu damlaların büyümesi birbirleriyle daha sıkı temas etmelerine neden olmuş ve sonuçta akış yoğunluğu indeksi de artmıştır.

Geiger ve arkadaşları'nın²²² yaptığı çalışmada yine lipofilik emülgatör artışına bağlı olarak viskozitenin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada çoklu emülsiyonun damla boyutu da incelenmiş ve lipofilik emülgatör artışı ile damla boyutunun da arttığı gösterilmiştir. Bu bulgu bizim bulgularımız gibidir. Araştırmacılar bu sonucun nedenini fazla lipofilik emülgatörün çoklu emülsiyon damlalarının yüzeyine göç etmesi olarak açıklamışlardır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda benzer bir mekanizma ile lipofilik emülgatör oranının artışı, viskozite artışına neden olmuş olabilir.

5.2.2.4 Salım Deneyleri

Çoklu emülsiyonlar salım özellikleri açısından iç faza konan etkin maddenin salımını geciktirerek uzatılmış etki göstermesi beklenen sistemlerdir^{2,5,69}. Kullanılan yüzey etkin maddelerin özelliklerine ve kullanım oranlarına göre çoklu emülsiyonların fiziksel özellikleri ve salım özellikleri değişmektedir.

Bu çalışmada salım deneyleri ile, kullanılan yağın farklı olmasının ve kullanılan yağın oranının değişik olmasının, lipofilik ve hidrofilik emülgatörlerin oranlarının farklı olmasının salımı ne ölçüde etkilediği incelenmeye çalışılmıştır. Ayrıca ticari ürünün de salımı incelenmiş; salım özellikleri, geliştirilen çoklu emülsiyon formülasyonları ile kıyaslanmıştır.

Salım profilleri incelendiğinde niasinamidin salımının çoklu emülsiyonlardan 6 saat boyunca yavaş yavaş gerçekleştiği görülmüştür. Emülgatörleri farklı oranda içeren ancak aynı yağı aynı oranda içeren çoklu emülsiyonların salım profilleri arasında anlamlı bir farklılık yokmuş gibi görünmektedir. Bilindiği gibi formülasyonların birbiriyle salım verileri açısından kıyaslanabilmesi için eğrilerin doğrusallaştırılması ve hepsini en iyi

şekilde tanımlayan ortak bir matematiksel eşitliğin bulunması gereklidir. Bu nedenle bulgular bölümünde de belirtildiği gibi temel olarak 2 model (0° kinetik ve matris kinetiği) üzerinde durulmuştur. 0° kinetik modelinin uygulanması ile 1 saatte salınan niasinamid %'si (% salım/saat) ve akı ($\text{mg}/\text{cm}^2/\text{saat}$) değerleri bulunmuştur.

Uygulanan matematiksel modellerin salım verilerini ne derece tanımladığını gösteren r^2 değerleri incelendiğinde formülasyonlar arasında r^2 değerleri açısından çok dikkat çekici farklılıklar olmadığı görülmektedir; r^2 değerlerinin tümü % 90'ın üstündedir. Kısaca salım verilerinin hangi modele uyduğu ve niasinamidin hangi mekanizma ile salındığına karar verilmesi r^2 değerleri arasındaki farkların az olması nedeniyle kolay değildir.

* * *

Akı birim zamanda birim alandan salınan madde miktarını gösterir. 0° kinetiğine göre Akı değerleri hesaplanırken zamana karşılık birim alandan salınan niasinamid miktarlarına lineer regresyon uygulanmıştır. Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların lineer regresyonlarına ait r^2 değerlerinin 0.925 ile 0.958 arasında regresyonun standart hatasının ise 2.52 ile 3.57 arasında olduğu görülmektedir. Sıvı parafinle hazırlanmış çoklu emülsiyonlara ait akı değeri hesabındaki r^2 değerinin 0.995- 0.999 arasında olduğu bulunmuştur. Bu yağla hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verilerinin 0° kinetik modele uyumunun, Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlardan daha fazla olduğu görülmektedir.

Ayrıca yine 0° kinetik modele göre, zamana karşı salınan % niasinamid verilerinin lineer regresyonu sonucunda da doğal olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu hesaplama ile bulunan salım hızları (% salım/saat) ile akı değerleri doğal olarak birbirleri ile paralellik göstermektedir. Yani bu değerler birbirleri yerine kullanılabilir.

Çoklu emülsiyonlara ait salım verilerini 0° kinetik modele göre değerlendirildiğinde bu modele en iyi uyum gösteren formülasyonların parafin ve karışım yağ ile hazırlanmış olanlar olduğu saptanmıştır (r^2 : en büyük, regresyonun SH: en düşük). Bu durum bu formülasyonlar ile zamanla değişmeyen sabit bir salım hızının elde edildiğini; bu salım hızının da en az 6 saat boyunca değişmediğini gösterir.

Teorik olarak niasinamid iç su fazında olduğuna göre salımını temelde iç su damlacıklarını çevreleyen yağlı tabaka kontrol etmektedir. Bu tabakadan geçtikten sonra niasinamid çoklu emülsiyonun dış su fazı içinde rahatlıkla difüzenip salım ortamına salınacaktır. Bu koşullarda non-polar özellikteki yağ tabakası niasinamid geçişini kontrol eden bir zardır. Bu nedenle parafinin ve karışım yağın kullanıldığı çoklu emülsiyonlarda salım 0° kinetiğe uymuştur. Miglyol için de salım açısından doğal olarak aynı durum geçerlidir. Ancak bu yağ polar olması nedeniyle kısmen su fazı ile karışabildiği için su fazı ile aralarında parafindeki gibi kesin bir sınır oluşturamaz. Dolayısıyla niasinamidin salımı Miglyol'ün kullanıldığı çoklu emülsiyonlarda diğer iki yağda olduğu gibi zarın kontrol ettiği salım olamayacaktır. Bu nedenle bu yağla hazırlanmış çoklu emülsiyonların salım verileri 0° kinetik modele uymamaktadır.

Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonların matris kinetiğine uyduğu, r^2 değerleri incelendiğinde anlaşılmaktadır. Bu aşamada veriler Higuchi Matris modeli ve Magdassi-Garti (modifiye Higuchi) Matris modeli için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Salım deneyi yapılmış ve verilerin bir kinetik model ile açıklanmaya çalışıldığı makalelerde çoğunlukla bu iki yaklaşımın olduğu görülmektedir^{24,25,30,32,35,53,122,215,223}. Ancak bazı araştırmacılar 1° kinetik ve 0° kinetiği esas alarak verileri değerlendirmişlerdir⁵⁷.

Magdassi ve Garti²²³ çoklu emülsiyonların yapısının homojen monolitik matris özelliğine uyduğunu; iç su fazındaki etkin maddenin, çevresindeki yağ tabakasında çözünmediğini; bu nedenle etkin maddenin yağ fazında çözünmeyen disperse katı tanecikler gibi değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir.

Higuchi matris modelinde etkin madde miktarının, matris içindeki çözünürlüğünden fazla olması durumunda salımın öncelikle yüzeyden başlayacağı ve zaman içinde etkin madde moleküllerinin salınmak için kat edeceği mesafenin artacağı belirtilmiştir. Tabakasal (slab) model için, salınan fraksiyonun zamanın karekökü ve $t=0$ 'daki etkin madde konsantrasyonun tersi ile doğrusal ilişkili olduğu bilinmektedir²²⁴. Magdassi ve Garti²²³ çoklu emülsiyonlar küresel damlalardan oluştuğu için bu modelin küresel sistemler için olan şeklini alıp modifiye etmişlerdir.

Miglyol ile elde edilen salım verilerinin Higuchi ve Magdassi-Garti kinetik modellere göre değerlendirilmesi sonucunda r^2 açısından salımın hangi modele daha iyi uyum sağladığına karar vermenin zor olduğu görülmektedir. Khopade ve Jain de yaptıkları çalışmada bu sıkıntıdan bahsetmişlerdir²⁵. Ancak verilerimize göre Magdassi-Garti'nin belirttiği gibi modele uyumun 1. koşulu (B ile zaman arasındaki lineer ilişki) sağlanmış bulunmaktadır. İkinci koşulun sağlanıp sağlanmadığını gösteren farklı $1/C_0$ değerleri ile değişen B değerlerinin lineer bir ilişki göstermesi durumu bizim çalışmamızda incelenmemiştir. Salımı tanımlayan matris kinetiğine karar verememiş olursa da bunun önemli olmadığını düşünmekteyiz. Çünkü salımın % 50'sini oluşturan verilerin slab geometriye göre incelenmesi ile elde edilen sonucun, küresel geometri için de geçerli olduğu; salımın temel olarak zamanın karekökü ve sistemde yüklenmiş olan etkin madde konsantrasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir^{223,224}.

Magdassi-Garti modeli salım olayında esasında damla boyutunun da etkisini incelememize olanak vermesi açısından önemlidir. Bu eşitlikten bulunabilecek olan efektif difüzyon katsayısı ($D \times C_s$), iç faza yüklenen suda çözünür maddenin yağ tabakasındaki çözünürlüğü (C_s) ve difüzyon katsayısını (D) içeren bir değerdir. Bu değer yüksek olması molekülün yağ tabakasından hızla dış su fazına geçebileceğini gösterir²¹⁴. Kendi verilerimizi efektif difüzyon katsayısı açısından değerlendirmek amacıyla her bir formülasyonun salım verilerinin bu model için yapılan lineer regresyonu sonucu saptanan eğim değerleri ($3 \times D \times C_s / r_o^2 \times C_o$) esas alınmıştır. Her bir çoklu emülsiyon için çoklu damlanın ortalama yarıçapı (r_o) saptandığı ve formülasyonda kullandığımız niasinamid konsantrasyonu (C_o , 2g/100g) sabit olduğu için her bir eğim değerinden hareketle efektif difüzyon katsayısı hesaplanmıştır (Tablo 44).

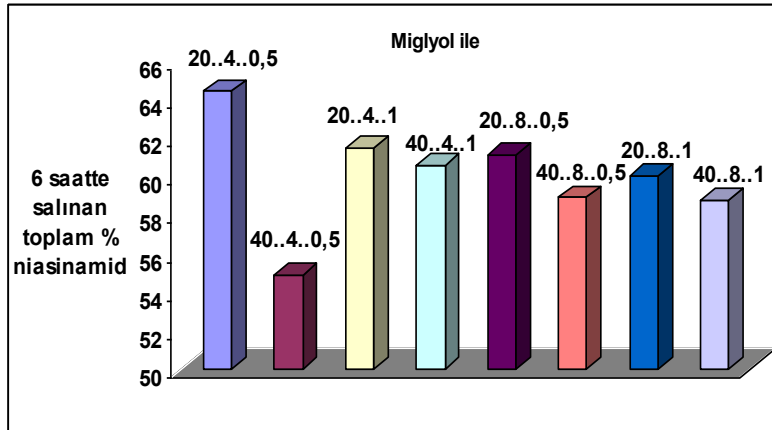
Tablo 44: Çoklu emülsiyonlarda niasinamidin efektif difüzyon katsayısı değerleri

	Çoklu emülsiyonlar	Efektif difüzyon katsayısı ($\text{cm}^2/\text{saat})(\text{g/g})$
Miglyol	20..4..0,5	2.22×10^{-11}
	20..4..1	1.39×10^{-11}
	20..8..0,5	1.10×10^{-11}
	20..8..1	0.828×10^{-11}
	40..4..0,5	0.554×10^{-11}
	40..4..1	0.539×10^{-11}
	40..8..0,5	0.397×10^{-11}
	40..8..1	0.371×10^{-11}
Parafin	40..4..0,5	0.395×10^{-11}
	40..4..1	0.0442×10^{-11}
	40..8..0,5	0.274×10^{-11}
	40..8..1	0.106×10^{-11}
Karışım yağ	40..4..0,5	0.522×10^{-11}
	40..4..1	0.348×10^{-11}
	40..8..0,5	0.286×10^{-11}
	40..8..1	0.281×10^{-11}

Bu değerler ile akı değerleri kıyaslandığında, bu değerlerin damlacık boyutunu da birebir hesaba kattığı için yorum yapabilme açısından daha sağlıklı sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

* * *

Çoklu emülsiyon formülasyonlarında, salım üzerine yağ %'sinin etkili olup olmadığını anlayabilmek için, Miglyol'ü iki farklı oranda içeren çoklu emülsiyonlar incelemeye alınmıştır. Bu çoklu emülsiyon formülasyonlarında yağın daha yüksek oranda kullanılması, niasinamidin salım hızının (% salım/saat), akı değerinin ve 6 saatte salınan toplam %'nin azalmasına neden olmuştur (Şekil 46).



Şekil 46: Yağ oranının artışına bağlı olarak niasinamid salımının azalması

Temelde salımı zorlaştıran iki neden olabilir. Bunlar, iç su damlacıkları çevresindeki yağın kalınlığı ve sistemin genel olarak akış yoğunluğu indeksidir. İç su damlacıkları çevresinde daha kalın bir yağ tabakasının olması doğal olarak niasinamidin bu tabakadan geçişini zorlaştırmış olabilir. Bunu ispatlayabilmek için, her bir iç su damlacığının çevresinde ortalama kaç nm'lik bir Miglyol tabakası oluştuğu aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmıştır (Tablo 45).

$$\Delta = [(D^3 / \Phi_{w/o})^{1/3} - D] / 2$$

Eşitlik 7

Bu eşitlikte Δ , yağ tabakasının ortalama kalınlığı (nm); $\Phi_{w/o}$ primer emülsiyonun iç faz oranı; D, primer emülsiyonun iç fazını oluşturan ortalama su damlalarının ortalama çapıdır²²⁵ (nm).

Tablo 45: Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların iç su damlalarını saran Miglyol'ün ortalama kalınlığı

Çoklu emülsiyonlar	İç su damlacıklarını saran Miglyol tabakasının ortalama kalınlığı (nm)	Ortalama iç su damla boyutu (nm)
20..4..0,5 20..4..1	65.3 nm	674 nm
40..4..0,5 40..4..1	164.5 nm	1005 nm
20..8..0,5 20..8..1	107.6 nm	994 nm
40..8..0,5 40..8..1	137.3 nm	758 nm

Tablodaki değerler formülasyonda yağ oranının fazla kullanılması ile iç su damlalarını saran yağın kalınlığında bir artış olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla yağ oranının artışı ile salım hızının azalmasının önemli bir sebebi budur.

Bu çoklu emülsiyonlar ayrıca akış yoğunluğu indeksleri açısından da değerlendirildiğinde % 40 Miglyol içeren çoklu emülsiyonların akış yoğunluğu indekslerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Akış yoğunluğu indeksinin yüksek olması doğal olarak salım hızını yavaşlatan diğer bir etkidir. İç su damlacıklarını saran yağın kalınlığı ile efektif difüzyon katsayısı arasında birebir ilişki olduğu da görülmektedir. Miglyol'ün az kullanıldığı (% 20) çoklu emülsiyonlar için niasinamidin efektif difüzyon katsayısı, yağın % 40 oranında kullanıldığı çoklu emülsiyonlar için hesaplanan efektif difüzyon katsayısından daha büyük bulunmuştur. Yağın kalınlığının artması, niasinamidin difüzyonunu zorlaştırmıştır. Bu zaten beklenen bir durumdur.

* * *

% 40 yağ içeren çoklu emülsiyonlardan 6. saatin sonunda en fazla % 61 oranında niasinamid salınmıştır. Bu durumda hazırlanan çoklu emülsiyonların iç su fazında bulundurdıkları niasinamidin salımını yavaşlattıkları söylenebilir. Ticari ürünle, bu çoklu emülsiyonlar karşılaştırıldıklarında; Miglyol içeren çoklu emülsiyonların niasinamidi ticari ürünle yaklaşık aynı hızda saldıkları görülmüştür. Salım grafiklerinin neredeyse aynı olması Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonların da aynı etkiyi oluşturabileceğini düşündürmüştür. Ancak parafin ve karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların salım özellikleri (grafikler, akı, salım hızı) ile ticari ürünün salım özellikleri arasında bazı farklar bulunmaktadır.

Ticari ürün sulu, alkollü, viskoz ve opak jel özelliğinde bir üründür. Bu üründe niasinamid salımını geciktirecek tek faktör formülasyonun viskozitesidir. Ticari üründe alkol, lauril alkol polieter (laureth-12, yüzey etkin madde), magnezyum alüminyum silikat, HPEC, sitrik asit ve su bulunmaktadır. Yağlı bir yapı taşımamaktadır. Ticari ürünün taşıyıcısı, niasinamidi çözünmüş halde taşıyan homojen matris yapısındadır. Ticari ürün salımın uyduğu kinetik model açısından incelendiğinde Huguchi'nin $Q\sqrt{t}$ salım modeline (homojen matris) uyduğu görülmektedir ki zaten bu da beklenen bir durumdur.

Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlardan niasinamid temelde 0° kinetik modele göre salınmamaktadır. $Q\sqrt{t}$ veya Magdassi-Garti modeline daha iyi uyum olması, bu sistemlerin matris özelliğine sahip olduğunu göstermektedir.

* * *

Bütün çoklu emülsiyonlar için birim zamanda birim alandan salınan niasinamid (mg) miktarları (akı) ve salım hızları incelendiğinde bu değerlerin formülasyondaki lipofilik emülgatör miktarı arttıkça azaldığı gözlenmiştir. Bu ilişki efektif difüzyon katsayıları açısından düşünüldüğünde aynı sonuca

varılmaktadır. Yani lipofilik emülgatör miktarı artınca niasinamidin efektif difüzyon katsayısı da azalmaktadır. Esasında bu bulgu Sela ve arkadaşlarının³² yaptıkları ayrıntılı çalışmanın sonucu ile çelişmektedir. Bu araştırmacılar lipofilik emülgatör miktarının artışı ile daha fazla ters misel oluşacağını ve bunların suda çözünen maddeyi iç su fazından alıp dış su fazına yağ özelliğindeki zardan geçirerek taşıyacaklarını bildirmişlerdir. Ancak bu konuda bizim bulgumuza benzer sonuç bulan araştırmacılar da vardır^{5,121,226}. Bu araştırmacılar Fredro-Kumbaradzi²²⁶, artan lipofilik emülgatör ile salınan madde miktarının azalmasını şu şekilde açıklamıştır: Lipofilik emülgatör miktarının artışına bağlı olarak oluşan ters miseller yağ tabakası içinden içten dışa doğru hareket ederler. Ancak bu arada iç su fazı ile dış su fazı arasındaki osmotik basınç farkı nedeniyle yağ fazında dış su fazından iç su fazına doğru su göçü de gerçekleşir. Birbirine zıt olan bu iki hareket nedeniyle, ters misellerin hareketi zorlaşmakta ve salım hızı azalmaktadır. Öyle ki bu araştırmacılar dıştan içe su göçünün hızını yavaşlatabilmek için dış su fazına glukoz ekleyerek osmotik basınç farkını azaltmışlar ve böylece salımın hızlanmasını ve salınan miktarın artmasını sağlamışlardır. Bizim formülasyonlarımızda da böyle bir durumun olup olmadığını anlamak için iç su fazlarının osmotik basınçları ile akı arasındaki ilişki incelenmiştir. Tablo 5’de görüldüğü gibi ‘PE.20..8’ ve ‘PE.40..8’ kodlu primer emülsiyonların su fazlarının osmotik basıncı ‘PE.20..4’ ve ‘PE.40..4’ kodlu primer emülsiyonlardan daha fazladır. Bu durumda iç su fazının osmotik basıncı fazla olan çoklu emülsiyonlardan niasinamidin salım hızının az olmasının ters yönde su hareketinin daha hızlı olmasından kaynaklandığı doğrulanmaktadır.

Konu ile ilgili olarak, salım hızının azalmasının, iç su damlalarını çevreleyen yağ tabakasının kalınlığında olası bir artışın da etkisinin olduğu düşünülmektedir. Çoklu emülsiyonların salımları hazırlandıktan belli bir süre (22 saat) sonra incelenmiştir. Bu bekleme sırasında iç su fazı ile dış su fazı

arası osmotik basınç farkı nedeniyle dış su fazından iç su fazına su akışı gerçekleşmiş; sonuçta şişen iç su damlaları birbirleri ile daha sıkı temas ederek koagüle olmuş olabilirler. Bu olay içteki suyun toplam yüzey alanının küçülmesine ve bu da çoklu emülsiyon damlalarının boyutunun/çapının küçülmesine neden olur. Sonuçta çoklu emülsiyon damlalarının büzülmesiyle iç su damlalarını çevreleyen yağın kalınlığında artış meydana gelir. Bu ise niasinamidin daha kalın bir yağ tabakasından geçiş yapmak zorunda olacağını gösterir. Sonuçta bu zorlayıcı koşul da niasinamidin salım hızını veya salınan miktarını azaltmış olabilir.

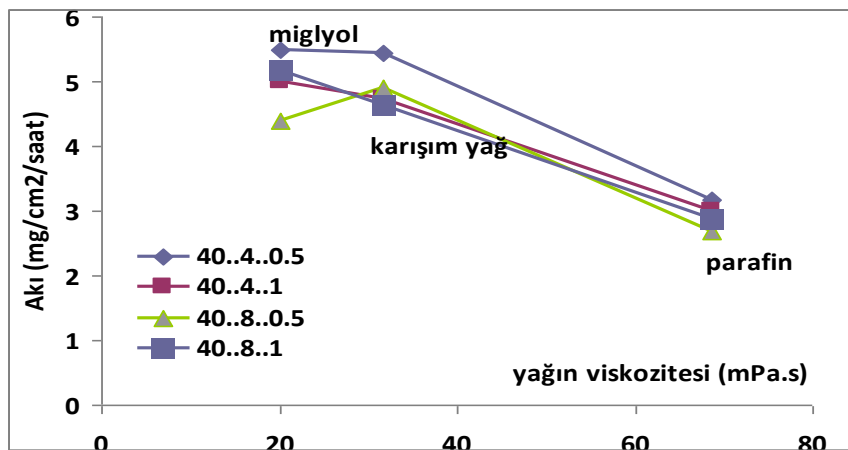
Sonuç olarak lipofilik emülgatör miktarı ile salım hızı arasındaki ilişki incelenirken osmotik basınçların da muhakkak dikkate alınması gerekmektedir.

* * *

Çalışmamızda formülasyonda kullanılan yağın özelliklerinin farklı olmasının niasinamidin salımını etkilediği görülmüştür. Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlarda niasinamidin akı değeri ve salım hızı daha yüksek iken parafinle hazırlanmış çoklu emülsiyonların akı değerlerinin çok daha düşük olduğu görülmektedir. Karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonlardan niasinamid salım hızı ise iki yağın arasındadır. 6. saatte salınan toplam niasinamid %'si değerlendirmeye alındığında yine paralel bir sonuca varılmıştır. Su/yağ yüzey gerilimi ölçümlerinden de anlaşılabacağı gibi (Tablo 18) kullanılan yağlar içinde polaritesi en az olan yağ parafindir. Bu nedenle sıvı parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonlardan salınan %, Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlardan salınan %'ye göre neredeyse yarı yarıya azdır. Sonuç olarak non-polar yağdan salım çok daha yavaş gerçekleşirken daha polar yağlardan salım daha hızlı olmaktadır. Toplam salınan % açısından da benzer bir durum söz konusudur. Salınan %, yağın polaritesi arttıkça artmaktadır. Çalışmamıza benzer şekilde çoklu emülsiyonda polar yapıdaki yağın kullanılması ile salınan madde %'sinin, non-polar yağın

kullanıldığı çoklu emülsiyonlara göre daha fazla olduğu Omotosho ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir^{41,42,43,227,228}. Öyle ki bu araştırma grubu yaptıkları bu çalışmalarda zincir uzunluğu fazla bir yağın veya non-polar bir yağın kullanılması ile etkin maddenin salımının azaldığını/geciktirildiğini; buna bağlı olarak in-vivo etkinliğinin de uzadığını göstermişlerdir.

Kullanılan yağın polaritesinin yanı sıra yağın viskozitesinin de niasinamidin salımını etkilediği anlaşılmaktadır. % 40 yağ içerecek şekilde hazırlanan çoklu emülsiyonların akı değerleri veya 6. saatte salınan toplam niasinamid %'leri üzerinde, içerdikleri yağın viskozitesinin etkili olup olmadığı incelendiğinde, Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlardan niasinamidin salımının çok daha hızlı ve fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda Miglyol'ün viskozitesi 20.2 mPa.s, karışım yağın viskozitesi 31.7 mPa.s ve parafinin viskozitesi 68.6 mPa.s olarak saptanmıştır. Bu viskozite sırasına göre viskozitesi en yüksek olan parafinle hazırlanan çoklu emülsiyonlardan salım hızının diğer yağlardan çok daha az olduğu bulunmuştur. Konu ile ilgili grafik Şekil 47'de verilmiştir. Bu bulgumuza benzer bir bulguyu Bonnet ve arkadaşları²²⁹ da bildirmiştir.



Şekil 47: Yağın viskozitesi ile çoklu emülsiyondan salınan niasinamidin akı değerinin değişimi

*

*

*

Bütün formülasyonlar, zamana karşılık salınan % niasinamid açısından 0° kinetik modele göre incelendiğinde, hepsi için belli bir kesişim değerinin olduğu görülmektedir. Bu kesişim değeri esasında matematiksel olarak tüm formülasyonlar için t=0 anında az veya çok belli bir niasinamid %'sinin zaten salım ortamında var olduğunu gösterir. Matematiksel olarak doğru olup pratik anlam bakımından mantıksız olan bu durum esasında "patlama etkisi" dediğimiz olayı işaret etmektedir. Bu durum esasında salım deneyi öncesi, çoklu emülsiyonun yapısının ve taşıdığı etkin maddenin fazlar arası hareketindeki değişimlerin bir göstergesidir. Bunun, birlikte değerlendirilmesi gereken iki nedeninin olduğu düşünülmektedir:

1) Hazırlama sırasında ikinci emülsifikasyon aşamasında bazı çoklu damlaların patlaması ve iç su fazına hapsedilen niasinamidin bir kısmının dış su fazına katılması, salım deneyi sırasında da dış su fazındaki bu niasinamidin ilk anda hızla salınması: Bu olasılık bizim çalışmamız için kısmen mümkün olabilir. Çünkü Tablo 26'de de görüldüğü gibi % verim değerleri oldukça yüksektir. Verimin % 100 olduğu az formülasyon olmasına rağmen bütün çoklu emülsiyonlarda verim % 90'ın üstündedir. Bu niasinamid ve NaCl'ün en az % 90'ının iç faza hapsedildiğini gösterir.

2) Salım deneylerinin çoklu emülsiyonlar hazırlandıktan hemen sonra yapılmamış olması (22 saat sonra), bu süre içinde iç su fazındaki niasinamidin yağ tabakasından ya moleküler difüzyon veya ters misel vasıtasıyla geçip dış su fazında birikmesi, salım deneyine başlandığında da dış su fazında birikmiş niasinamidin hızla ve hemen salınması. Bu açıklama doğrultusunda salım deneyine başlamadan hemen önce viskozite ölçümü yapmadığımız için, niasinamidin sadece bu iki mekanizma ile dış su fazına geçtiği düşünülmüştür.

Sonuçta her formülasyon için t=0'da hemen salınmış belli bir niasinamid yüzdesi vardır. Bu değerler incelendiğinde Miglyol ile hazırlanmış

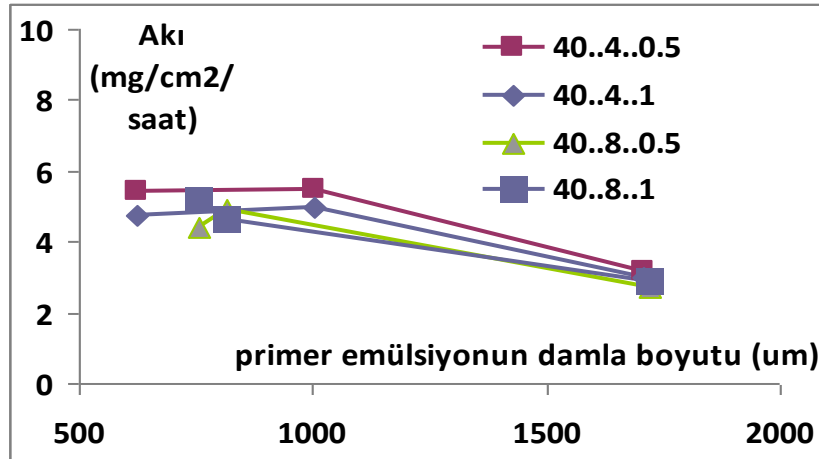
çoklu emülsiyonlarda bu değerlerin özellikle parafin ile hazırlanmış, keza karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlara göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun bir nedeni, formülasyonda kullanılan yağın polar veya non-polar olmasıdır. Yağın polaritesi arttıkça niasinamidin yağ tabakasından moleküler difüzyonu kolaylaşmakta ve çoklu emülsiyonun dış su fazında daha fazla niasinamid birikmektedir. Burada niasinamidin farklı polariteye sahip yağlara partisyonu da dikkate alınmalıdır (Tablo 17). Partisyon deneyleri sonucunda oda sıcaklığında denge durumunda niasinamidin polar özellikteki yağ olan Miglyol'e % 3.05 oranında, non-polar olan parafine % 2.42 ve yarı-polar özellikte olan karışım yağa ise % 2.49 oranında geçtiği bulunmuştur. Çoklu emülsiyonun genel yapısını taklit etmesi için yağ ve su fazlarına ilgili emülgatörlerin konulması durumunda ise bu değerlerin çok daha yüksek çıkması kuvvetle muhtemeldir. Laugel ve arkadaşları⁵⁷ bu fikir doğrultusunda bir çalışma yaparak, emülgatör varlığında polar özellikteki ürenin yağ fazına partisyonunun çok arttığını ve buna bağlı olarak % salınan miktarın arttığını göstermişler; partisyonun çoklu emülsiyondan salımı etkileyen bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgiye göre, niasinamidin Miglyol'e daha fazla ilgi duymasıyla bu yağ tabakasından daha kolay olarak moleküler difüzyona uğrayacağı söylenebilir. Bu da dış su fazında daha fazla birikimin olacağını bir göstergesidir. Bu nedenle Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar için patlama etkisini gösteren kesişim değeri diğer yağlarla hazırlanan çoklu emülsiyonlara nazaran çok daha fazladır. Non-polar parafinle hazırlanan çoklu emülsiyonlarda bu değer belirgin derecede azdır.

Diğer bir nedeni de lipofilik emülgatörün daha yüksek oranda kullanılmış olmasıdır. Çoklu emülsiyonları incelediğimizde lipofilik emülgatörün daha yüksek oranda kullanılması, ilk anda salınan niasinamid %'sinin de (kesişim) fazla olmasına neden olmuştur. Bu esasında, AbilEM90'nın yüksek oranda kullanılmasının yağ fazında daha fazla sayıda ters misel oluşturduğunu ve salım deneyinden önce çoklu emülsiyonun

bekleme süresi boyunca daha fazla miktardaki niasinamidi dış su ortamına taşıyabildiğini göstermektedir.

* * *

Çalışmamızda akı değerleri ile primer emülsiyonlardaki (su/yağ) su damlalarının boyutu arasında ilişki olduğu da saptanmıştır. % 40 yağ içeren tüm çoklu emülsiyonlar bu açıdan incelendiğinde, primer emülsiyonun damla boyutunun küçük olmasının, çoklu emülsiyondan niasinamidin salım hızını veya salınan toplam % değerini arttırdığı görülmüştür. Birbirine yakın damla boyutu değerleri için bu ilişki çok belirgin olmamakla beraber, damlacık boyutunun oldukça büyük olduğu primer emülsiyonlarda bu durum belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu durum Omotosho ve arkadaşları²³⁰ tarafından da vurgulanmıştır. Araştırmacılar salımda, yağın polaritesinin etkili olmasının yanı sıra iç su damlacık boyutu küçüldükçe salınan %'nin arttığını göstermişlerdir. Bunu da, kullanılan yağın polaritesinin azalması ile iç su damlalarının boyutunda azalma olmasına bağlanmışlardır. Bu ilişki bizim çalışmamızda da geçerlidir (Şekil 48).



Şekil 48: Primer emülsiyonların damla boyutu ile ilgili çoklu emülsiyonların akı değerleri arasındaki ilişki

Bu zaten mantiken doğru olan bir bulgudur. İç su damlalarının boyutundaki azalma her bir çoklu damla içine daha fazla sayıda su

damlasının girebileceğini gösterir. Bu ise iç su damlalarının toplam yüzey alanını artırır ve niasinamidin salımı için daha geniş bir yüzey alanını kullanabileceğini gösterir. Sonuçta salınan miktar artmış olur.

* * *

Salım verileri incelenirken, kullanılan hidrofilik emülgatör miktarının salım hızını ve toplam salınan %'yi etkilediği fark edilmiştir. Sadece PluronicF127 %'si farklı olan çoklu emülsiyonlar kendi aralarında kıyaslandığında PluronicF127'nin % 0.5'den %1'e çıkartılmasının genel olarak salım hızını ve toplam salınan yüzdeyi azalttığı görülmüştür. Buna uymayan % 20 Miglyol, % 8 AbilEM90 içeren çoklu emülsiyonlar ile % 40 parafin, % 8 AbilEM90 içeren çoklu emülsiyonlardır. Ancak efektif difüzyon katsayısı değerleri bu açıdan incelenirse bu sapmanın da ortadan kalktığı görülmektedir. Kullanılan hidrofilik emülgatörün %'sine bağlı olarak çoklu emülsiyondan etkin maddenin salımının nasıl değiştiğinin incelendiği çalışmalarda^{24,45,50,222,230,231} hidrofilik emülgatör miktarının artışına bağlı olarak salınan miktarın da arttığı bildirilmektedir. Çalışmaların bir kısmında bu artışın çoklu damla boyutunun küçülmesinden kaynaklandığı^{45,50,215} belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar^{41,221,230,232} fazla hidrofilik emülgatörün ara yüzeydeki lipofilik emülgatörü çözüp ara yüzeyden ayırarak iç su fazdaki etkili moleküllerin hemen dış ortama çıkmasını sağlayıp, hızlı salımı gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir. Buna karşılık Okochi ve Nakono⁴⁴ hidrofilik emülgatör olarak PluronicF88'i kullandıkları çoklu emülsiyonlarda yaptıkları salım çalışması sonucunda emülgatör konsantrasyonun artışı ile salınan %'de de önemli bir azalma olduğunu bulmuşlardır. Bizim bulgularımız da bu çalışmaya benzer bir sonuç ortaya çıkarmıştır. Bu araştırmacılar, fazla hidrofilik emülgatörün yağ damlaları yüzeyine absorbe olduğunu bu nedenle hızlı salımın önünde bir engel oluştuğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda buna benzer bir durum söz konusu olabilir Her ne kadar fazla hidrofilik emülgatör ile daha küçük damlalar oluştu ise de sonuçta su fazında serbest

halde kalan polimerik yapıdaki hidrofilik emülgatör moleküllerinin çoklu damlalar yüzeyine tabaka şeklinde yerleşmiş olması muhtemeldir.

5.3 Yapı Analizi Çalışmaları

TA.XT. Plus Texture Analyzer aleti kullanılarak yapılan yapı analizi, temelde alete takılan değişik uçların yardımıyla, incelenen yapının sertliği, kohesiflik veya adhesiflik özelliği, sıkışabilirliği, elastikiyeti, kıvamı ve sürülebilirliği gibi mekanik özelliklerinin nasıl olduğunu gösteren bir analizdir.

Bu yöntemin özellikle gıda endüstrisinde çok kullanıldığı bilinmektedir²³³. Bu nedenle konu ile ilgili bilimsel çalışmaların büyük bir kısmı bu disipline ait dergilerde yayınlanmıştır. Ancak tıp ve eczacılık alanında da bu konu ile ilgili olarak değişik malzeme veya sistemlerle çalışmaların yapıldığı görülmektedir^{234,235}. Çalışmalar incelendiğinde bunların önemli bir kısmının jel ve yarı katı sistemlerle yapıldığı gözlenmiştir²³⁴⁻²³⁶. Öyle ki bir çalışmada jelleşen tabletlerin jel kalınlığı bu yöntemle tespit edilmiştir²³⁷.

Emülsiyonların bu yöntemle özelliklerinin incelenmesine ise çok az sayıdaki makalede rastlanmaktadır²³⁸⁻²⁴¹. Gıda alanında yapılan çalışmaların bazılarında emülsiyon veya yağ yapısındaki sistemler kullanıldığı için çalışmamızın verilerini yorumlarken bu makalelerden de yararlanılmıştır^{233,242-246}.

* * *

Çalışmalar sırasında görülmüştür ki, Bölüm 3.2.6'da belirtildiği gibi TPA analizinde kullanılan probun incelenen yapı içine batmaması gerekmekte sadece yüzeye temas edip belli bir mesafeye kadar sistemi ittirilmesi gerekmektedir. Emülsiyonların incelendiği ve ulaşabildiğimiz çalışmalarda TPA analizi için alet olarak Haake – Rheo Taxt2i aleti ve bizim

çalışmamızda kullandığımız alet kullanılmıştır²³⁸⁻²⁴¹. Temelde elde edilen grafikler ve incelenen parametreler benzerdir. Ancak bizim saptadığımız bu durumdan bu çalışmalarda bahsedilmemiştir.

TPA analizinde bir döngüye ait bir (-) alan oluşmakta ve bu alanın matematiksel değeri aletin yazılımı tarafından hesaplanmaktadır. Yaptığımız çalışma sırasında grafiklerde “-” alan oluşmasına rağmen yazılım programının bunu hesaplamadığı saptanmıştır. Buna benzer bir durum Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da görülmektedir²⁴⁶. Krema ile yapılan bu çalışmada incelemeye ait herhangi bir grafik verilmemiş ve ilgili verilerde de adhesiflik parametresinden bahsedilmemiştir. Yağ/su emülsiyonun kullanıldığı başka bir çalışmada da aynı yöntem kullanılmış olmasına rağmen sadece sertlik parametresi incelenmeye alınmış²⁴²; yine krema ile yapılan bir çalışmada da TPA analizi yerine back extrusion yönteminin parametreleri incelenmiştir²⁴⁴.

Görüldüğü gibi hangi sistemle çalışılması, hangi analiz yönteminin seçilmesi ve hangi parametrelerin esas alınması gerektiği konusunda bir mutabakat yoktur.

Çalışmalar incelendiğinde su/yağ ile yağ/su tipi emülsiyonlar arasında dış fazın yağ olması durumunda sertlik değerlerinin hep yüksek çıktığı^{238,239}, buna karşılık dış fazın su olması durumunda bu değerlerin çok azaldığı saptanmıştır. Uygulanan kuvvet sonucunda üründe oluşan deformasyonu ifade eden sertlik değerleri bizim çalışmamızda da incelediğimiz tüm çoklu emülsiyonlar için çok düşüktür. Hazırladığımız çoklu emülsiyonların dış fazının su olması sistemin sertliğinin çok küçük olmasına neden olmuştur. Çünkü prob su ile kolayca ıslanabilmekte ve uygulanan çok küçük bir kuvvetle emülsiyon içine bataabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında bu bulgu diğer çalışmaları doğrular niteliktedir.

*

*

*

Back extrusion yönteminde ise sertlik olarak bildirilen değer probun ürüne battığı anda karşılaştığı dirençtir. Kısaca ürünün probun ittirmesine karşı gösterdiği kuvvettir. Formülasyonlar incelendiğinde parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların bu açıdan en yumuşak ürünler olduğunu söyleyebiliriz. Proba karşı en fazla direnci ise Miglyol ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlar göstermiştir. Ayrıca formülasyonda yüksek oranda hidrofilik yüzey etkin madde ve yağ kullanımı sistemin bu açıdan sertliğini artırmıştır. Ancak formülasyonda karışım yağın kullanımı, sertlik açısından benzer bir durumu oluşturmamıştır. Bunun yanı sıra K viskozite değerleri ile (Tablo 25) sertlik değerleri arasında beklenenin aksine bir paralellik bulunamamıştır.

Bu yöntemde kohesiflik, her bir formülasyonu oluşturan elemanların birbiri ile etkileşimini göstermektedir. Sistemdeki damlaların, dış su fazı ve birbirleri ile olan ilişkisinin boyutu kohesiflik değerini oluşturur. Damlacık sayısının fazla olması veya hidrofilik emülgatör miktarının fazla olması kohesifliği artıracak özelliklerdir. Çalışmamızda, çoklu emülsiyondaki damla sayısı bu açıdan değerlendirmeye alınmamıştır.

Parafin ve Miglyol ile hazırlanan formülasyonlarda daha fazla hidrofilik emülgatör kullanımı sistemin kohesifliğini artırmıştır. Formülasyonlarda kullandığımız PluronicF127 %'si, PluronicF127'nin 25°C deki kritik misel konsantrasyonuna yakındır^{216,220,247}. Bu, çoklu emülsiyonun dış su fazında çoklu emülsiyon damlalarının oluşmasından sonra bile PluronicF127'nin misellerinin var olabileceğini veya PluronicF127'nin serbest moleküller halinde olacağını gösterir. Dış su fazında büyük molekülü PluronicF127'nin bu varlığı sistemin kendi içindeki etkileşimlerini arttıracaktır. Bu nedenle PluronicF127 oranı arttıkça kohesiflik de artmıştır. Karışım yağın kullanıldığı formülasyonlarda ise PluronicF127 oranının artması kohesifliği artırmamıştır.

Bu yöntemle formülasyonların kıvamının hazırlandıkları yağa göre büyük farklılık gösterdiği saptanmıştır. Miglyol ile hazırlananların en kıvamlı sistemler olduğu, bunu karışım yağ ile hazırlanan çoklu emülsiyonların ve parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların takip ettiği görülmektedir.

Miglyol ve parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların kıvam, kohesiflik ve viskozite indeksi parametreleri ile viskometrik çalışma sonucunda bulunan K viskozite değerleri birlikte incelendiğinde Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonların temelde çok daha viskoz olduğu ortaya çıkmaktadır.

Back extrusion yöntemi ile saptanan parametrelerden özellikle kıvam, kohesiflik ve viskozite indeksi değerlerinin, deneysel olarak bulduğumuz K viskozite değerleri ile karşılaştırılması ile tutarlı sonuçların elde edilemediği görülmüştür. Formülasyonlar açısından farklılığın daha iyi görülebilmesi için, büyük bir ihtimalle, yöntemin daha farklı kalibrasyon parametreleri ile denenmesi gerektiği ve sisteme en uygun kombinasyonun bulunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

* * *

Ürünün yayılabilirliğinin incelendiği yöntemde ise temel olarak kayma işi olarak verilen parametre incelemeye alınmıştır. Ürünün kolay yayılması, kayma için daha az işin uygulanması demektir. Yağlar açısından formülasyonlar incelendiğinde parafin ile hazırlanan çoklu emülsiyonların diğer yağlara göre çok daha kolay yayılabildiği görülmüştür. Zaten bu yöntemle saptanan sertlik değerleri de bunu doğrulamaktadır. Sistemin yayılabilirlik veya sertlik özelliği esasında viskozitesi ile ilişkili olmayabilir. Bu bal ve mayonez gibi iki farklı yapı düşünüldüğünde daha iyi anlaşılacaktır. Şöyle ki, mayonez sürülebilirliği kolay ama viskozitesi düşük akmayan bir sistemdir. Buna karşılık bal yüksek viskoziteli sürülebilirliği zor olan bir sistemdir. Bu açıdan yaklaşıldığında temelde Miglyol ile hazırlanan çoklu

emülsiyonların viskozluğu yüksek ama sürülebilirliği düşük sistemler olduğu söylenebilir. Parafin ile hazırlanmış çoklu emülsiyonlar ise daha düşük viskoziteli olmalarına rağmen sürülebilirlik özelliği daha iyi olan sistemlerdir.

* * *

Forward extrusion yönteminin denendiği yapı incelemesinde, daha önce belirtildiği gibi, parafin ve karışım yağ ile hazırlanmış çoklu emülsiyonların kullanılan probdan akması üzerine bu yöntemle formülasyonlar incelemeye alınmamıştır. Ancak Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonlar ile inceleme yapılabilmiş ve ürünlerin sertliği tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

A) Niasinamidle Yapılan Çalışmalar

Niasinamid UV sahada analiz edilmiş, analitik validasyon çalışması sonuçlarına göre yapılan analizin doğru olduğuna karar verilmiştir. Partisyon çalışmaları ile niasinamidin, daha polar olduğunu gösterdiğimiz Miglyol'ü diğer yağlara göre tercih ettiği sonucuna varılmıştır.

B) Formülasyon Geliştirme Çalışmaları

Formülasyonlarda kullanılan yağın viskozitesinin ve polaritesinin çoklu damlaların oluşum süresini etkilediği; iki basamaklı yöntemde, çoklu damlaların oluşacağı ikinci basamak aşamasında karıştırma süresinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır. Karıştırma süresi tüm üretim süresince kritik bir parametredir.

* * *

Hazırlanan tüm primer emülsiyonların zaman içinde iç su fazı damlalarının büyüdüğü saptanmıştır. Primer emülsiyonun iç su fazına konan NaCl'ün gerekli olduğu; bu faz aynı zamanda niasinamidi de içerdiği için, tuz konsantrasyonun mümkün olan en düşük %'de olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

* * *

Primer emülsiyonlarda iç faz oranı arttıkça akış yoğunluğu indeksinin arttığı; kullanılan yağın viskozitesinin de bu artışta önemli olduğu; kullanılan lipofilik emülgatör miktarı arttıkça damla boyutunun büyüdüğü ve sonuçta sistemin akış yoğunluğu indeksinde azalma olduğu saptanmıştır.

Hem primer hem de çoklu emülsiyonların karıştırıldıkça viskozitesi azalan sistemler olduğu; akış verilerinin Oswald de Waele eşitliği ile tanımlanabileceği bulunmuştur.

Hazırlanan tüm çoklu emülsiyonlar için ağırlıklı HLB değerlerinin olması gereken sınırlar içinde olmasının, sistemin fiziksel stabilitesinin sağlanması için yeterli olamayacağı sonucuna varılmıştır.

* * *

Çoklu emülsiyon formülasyonunda hidrofilik emülgatör miktarının artması çoklu damlaların boyutunda azalmaya neden olurken, aynı zamanda akış yoğunluğu indeksinde de azalmaya neden olmuştur. Bu hidrofilik emülgatörün çoklu damlacıklardaki lipofilik emülgatörü ara yüzeyden söktüğü ve çoklu damlaların parçalanarak akış yoğunluğu indeksinin azalmasına neden olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

C) Salım Deneyi Çalışmaları

Salım deneyleri sonucunda, hazırlanan çoklu emülsiyonlardan niasinamidin 6 saat içinde en fazla % 61 oranında yavaş yavaş salındığı bulunmuştur. Yağın özelliklerinin (viskozite, polarite) salımda önemli olduğu; Miglyol ile hazırlanan çoklu emülsiyonun ticari preparata benzer salım verileri oluşturması nedeniyle bu emülsiyonların ticari ürüne denk bir etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır.

Çoklu emülsiyonlar için önerilen Magdassi-Garti matris modelinin, salım verilerinin kıyaslanmasında önemli bir model olduğu; özellikle her bir formülasyon için hesaplanan akı değerinden ziyade, bu kinetik modelden hareketle bulunan efektif difüzyon katsayısı değerinin esas alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bütün veriler toptan değerlendirildiğinde;

- a) Çoklu emülsiyon formülasyonunda seçilecek yağın özelliklerinin (viskozite, polarite) ve kullanılma oranının,
- b) Kullanılan emülgatörlerin oranlarının,
- c) Çoklu emülsiyonun iç su fazının osmotik basıncının,

formülasyonun tüm fiziksel özelliklerini etkilediği; çalışma süresince üzerinde çalışılan formülasyonların fiziksel stabilitesinin iyileştirilebilmesi için emülgatör ve yağ oranlarını değiştirmeden, iç su fazının, yağ fazının veya dış su fazının viskozitesinin artırılması üzerinde çalışılmasının da gerektiği anlaşılmıştır.

Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde primer emülsiyonu (su/yağ) % 40 sıvı parafin ve % 8 lipofilik emülgatör (AbilEM90) ile, çoklu emülsiyonu ise % 0,5 hidrofilik emülgatör içeren su fazı ile hazırlanan 40..8..0,5 kodlu çoklu emülsiyonun uzun süre stabil kaldığı ve kontrollü yavaş salım yaptığı için en uygun formülasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

D) Yapı Analizi Çalışmaları

Değişik problemler kullanılarak yapılan yapı analizinin ana yapının sertlik, yumuşaklık, kıvam veya sürülebilirlik gibi tüketici kullanımına yönelik olabilecek bilgileri vermesi açısından yararlı olabileceği görülmüştür. Bu inceleme ile saptanan bulguların temelde formülasyonların viskoziteleri veya damlacık boyutu ile ilişkilendirilebilmesinin en azından bizim çalışma için mümkün olamayacağı saptanmıştır. Çoklu emülsiyon formülasyonlarının değişkenlerinin yapı özellikleri üzerine etkili olup olmadığını anlamak için daha ayrıntılı bir çalışma yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı çoklu emülsiyonların (ÇE) karakteristik özellikleri ile içerikleri arasındaki ilişkiyi incelemek ve ÇE'ların yapı özellikleri üzerinde emülgatör %'sinin ve yağ tipinin etkisini gözlemektir. ÇE'lar iki basamaklı emulsifikasyon yöntemiyle oda sıcaklığında hazırlandı. Parafin, Miglyol818 ve paraffin ve Miglyol karışımı yağ fazı olarak kullanıldı. Abilem90 ve PluronicF127 lipofilik ve hidrofilik emülgatör olarak kullanıldı. Niasinamid suda çözünebilen dermakozmetik etkin madde olarak kullanıldı. ÇE'lar yüksek iç faz içeriği ile hazırlandı. ÇE'ların stabilitesi viskozite, iletkenlik ve damlacık boyutu ölçümleri ile değerlendirildi. Yapı analizi parametreleri olan sertlik, kohesiflik ve kıvam farklı problemler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar yağ fazının özelliğinin ÇE'ların özelliklerini etkilediğini gösterdi. Özellikle yağın polaritesi niasinamidin iç sulu fazdan dış faza geçişinde önemli bir rol oynadı. Salım verileri iç sulu fazda hapsedilmiş niasinamidin salım hızının yavaş ve altı saat içinde salınan miktarının % 60'dan az olduğunu gösterdi. Efektif difüzyon katsayısı emülgatör konsantrasyonundan ve yağ miktarından etkilendi. Lipofilik emülgatörün artışı ile salım hızının gecikmesi doğrusallık gösterdi. Bununla beraber hidrofilik emülgatörün miktarının artması salım hızını azalttığı bulundu. Zamanla ÇE'ların viskoziteleri azaldı ve elektriksel iletkenlikleri arttı. Yapı analizi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre emülgatörün miktarının elastikiyet üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı ancak hidrofilik emülgatörün miktarının kohesiflik üzerinde az bir etkisi olduğu bulundu. Sertlik ve kayma işi arasında negative bir korelasyon bulundu. ÇE'ların yapı analizleri ile ilgili kesin bilgileri elde etmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı. Sonuç olarak Miglyol veya Miglyol/sıvı parafin karışımı kullanılarak niasinamid içeren su/yağ/su ÇE'lar formüle edilebildi. Ancak daha stabil çoklu emülsiyonlar için daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çoklu emülsiyonlar, niasinamid

8. SUMMARY

The aim of this research was to investigate the relation between the composition and the characteristic properties of multiple emulsion(ME) and to observe the effects of oil type and percentage of emulsifiers on the textural characteristics of multiple emulsions. MEs were prepared by a two step emulsification procedure at room temperature. Paraffin, Miglyo818 and the mixture of paraffin and Miglyol were used as an oil phases. Abilem90 and PluronicF127 were used as lipophilic and hydrophilic emulgators. Niacinamide was used water soluble dermocosmetic substance. MEs were prepared with high content of inner phase. Evaluations the stability of MEs were done by viscometric, conductometric and granulometric methods. Textural properties such as hardness, cohesiveness, consistency and work of shear were measured with different probs. The results indicated that; the nature of oil phase affected the characteristics of MEs. Especially oil polarity played an important role in the transport of niacinamide from internal aqueous phase to external phase. Drug release data indicated that the release of niacinamide entrapped in the internal aqueous phase was slow and the percentage of released amount was less than 60 % for six hours. The effective diffusion coefficient was affected by the concentration of the emulsifiers and oil amount. The more the lipophilic emulgator is increased, the more the release is delayed. The release rate decreased with increasing the amount of hydrophilic emulgator. Viscosities of the MEs were decreased and the electrical conductivity values were increased with time. The results of textural analysis indicated that the emulsifier amount did not exert a significant influence on elasticity, but the amount of hydrophilic emulsifier had little influence on cohesiveness. A negative correlation was found between the hardness and the work of shear. It was concluded that the more work is required in order to elucidate the exact textural properties of MEs.

As a result w/o/w MEs containing niacinamide could be formulated using Miglyol or oil Miglyol/liquid paraffin mixture. However, further studies are needed to obtain more stable MEs.

Key words: Multiple emulsion, niacinamide

9. KAYNAKLAR

- 1)** Yazan Y. New trends in cosmetics formulations in Proceedings of second international cosmetics symposium. Başer KHC, Yazan Y. Anadolu Üniversitesi yayınları. Eskişehir :1995 ;161-191.
- 2)** Tealman MC, Loll P. Multiple emulsions in cosmetics ICI Surfaktants, Teknik broşür no:rp112/94e 1994
- 3)** Magdassi S, Garti N. Multiple emulsions in novel cosmetic delivery systems. Ed. Magdassi S, Toutou E. p: 145-167, Marcel Dekker, New York and Basel 1999.
- 4)** Kovacs A, Csoka I, Konya M, Csanyi E, Feher A, Eros I. Structural analysis of W/O/W multiple emulsions by means of DSC. J Therm Anal Calorim 2005; 82: 491-497.
- 5)** Matsumoto S, Kang W.W. Formulation and applications of multiple emulsions . J Disp Sci Tech 1989 ; 10 (4-5): 455-482.
- 6)** Garti N, Influence of the formulation on the characteristics and stability of multiple emulsions in 'Multiple Emulsions : Structure , Properties and Applications' Ed. DAVID S.S. p: 81-116, Paris: Editions de Sante 1992.
- 7)** Khan AY, Talegaonkar S, Iqbal Z, Ahmed JF, Khar K.R. Multiple emulsions :An overview Current Drug Delivery 2006; 3: 429-443.
- 8)** Laugel C, Baillet A, Ferrier D. Incorporation of triterpenic derivatives within an o/w/o multiple emulsion: structure and release studies. Int J Cosmet Sci 1998; 20: 183-191.

- 9)** Laugel C, Rafidison P, Potard G, Aguadisch L, Baillet A. Modulated release of triterpenic compounds from a O/W/O multiple emulsion formulated with dimethicones: infrared spectrophotometric and differential calorimetric approaches. *J Cont Rel* 2000; 63: 7-17.
- 10)** Mishra B, Pandit J.K. Prolonged release of pentazocine from multiple o/w/o emulsions. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15(8): 1217-1230.
- 11)** Mishra B, Pandit JK. Prolonged tissue levels of pentazocine from multiple w/o/w emulsions in mice. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(6): 1073 -1078 .
- 12)** Mishra B, Pandit JK. Multiple water-oil-water emulsions as prolonged release formulations of pentazocine. *J Control Rel* 1990; 14: 53-60.
- 13)** Silva MR, Contente DML, Oliveira A, Filho PAR. Ascorbic acid liberation from o/w/o multiple emulsions. *Cosmet & Toilet* December 1997;112: 85-87.
- 14)** Akhtar N, Yazan Y. Formulation and in vivo evaluation of a cosmetic multiple emulsion containing vitamin C and wheat protein. *Pak J Pharm Sci* 2008; 21(1): 45 -50.
- 15)** Gallarate M, Carlotti M.E, Trotta M, Bovo S. On the stability of ascorbic acid in emulsified systems for topical and cosmetic use. *Int J Pharm* 1999; 188: 233 -241.
- 17)** Ghosh LK, Ghosh NC, Thakur RS, Pal M, Gupta BK. Design and evaluation of controlled-release w/o/w multiple emulsion oral liquid delivery system of chlorpheniramine maleate. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23(11): 1131-1134.

- 18)** Laugel C, Baillet A, Piemi MPY, Marty JP, Ferrier D. Oil – water – oil multiple emulsions for prolonged delivery of hydrocortisone after topical application: comparison with simple emulsions. *Int J Pharm* 1998; 160: 109 - 117.
- 19)** Safwat SM, Kasem MA, Attia MA, Mahdy ME. The formulation-performance relationship of multiple emulsions and ocular activity. *J Cont Rel* 1994; 32: 259-268.
- 20)** Fechner A, Knoth A, Scherze I, Muschiolik G. Stability and release properties of double-emulsions stabilised by caseinate-dextran conjugates. *Food Hydrocolloids* 2007; 21: 943-952.
- 21)** Ferreira LAM, Seiller M, GRossiord JL, Marty JP, Wepierre J. Vehicle influence on in vitro release of glucose: w/o, w/o/w and o/w systems compared. *J Cont Rel* 1995; 33: 349-356.
- 22)** Benichou A, Aserin A, Garti N. O/W/O double emulsions stabilized with WPI – polisaccharide conjugates. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Aspects* 2007; 297: 211-220.
- 23)** Hwang YJ, Oh C, Oh S.G. Controlled release of retinol from silica particles prepared in o/w/o emulsion: The effects of surfactants and polymers. *J Cont Rel* 2005; 106: 339-349.
- .
- 24)** Khopade AJ, Jain NK. A stable multiple emulsion system bearing Isoniazid: Preparation and characterization. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24(3): 289 – 293.

- 25)** Khopade AJ, Jain NK. Effects of drug concentration in inner aqueous phase and additives in oleaginous phase on release and bioavailability of isoniazid from multiple emulsion. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24(7): 677-680.
- 26)** Yu SC, Bochot A, Bas GL, Cheron M, Mahuteau J, Grossiord JL, Seiller M, Duchene D. Effect of Camphor/cyclodextrin complexation on the stability of o/w/o multiple emulsions. *Int J Pharm* 2003; 261: 1-8.
- 27)** Yu SC, Bochot A, Bas GL, Cheron M, Grossiord JL, Seiller M, Duchene D. Influence of introduction of two hydrophobic molecules (benzophenone and camphor) on o/w/o multiple emulsions stability containing natural cyclodextrins as the emulsifier. *Proc. 3rd World Meeting APV / APGI Berlin* 2000.
- 28)** Yu SC, Bochot A, Bas GL, Cheron M, Grossiord JL, Seiller M, Duchene D. Stability and X-ray diffraction studies of O/W/O multiple emulsions containing benzofenon using natural cyclodextrins as the emulsifier. *Proceed Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater* 27th. Poster no: 5008, 2000.
- 29)** Shahiwala A, Amiji MM. Enhanced mucosal and systemic immune response with squalene oil-containing multiple emulsions upon intranasal and oral administration in mice. *J Drug Target* 2008; 16(4):302-310.
- 30)** Tırnaksız F, Kalsın O. A topical w/o/w multiple emulsions prepared with Tetronic 908 as a hydrophilic surfactant: Formulation, characterization and release study. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8(2):299-315.
- 31)** Doucet O, Ferrero L, Garcia N, Zastrow L. O/W emulsion and W/O/W multiple emulsion: physical characterization and skin pharmacokinetic

comparison in the delivery process of caffeine. *Int J Cosmet Sci* 1998; 20: 283 -295.

32) Sela Y, Magdassi S, Garti N. Release of markers from the inner water phase of W/O/W emulsions stabilized by silicone based polymeric surfactants. *J Cont Rel* 1995;33: 1 -12.

33) Miyakawa T, Zhang W, Uchida T, Kim N.S, Goto S. In vivo release of water – soluble drugs from Stabilized water-in-oil-in-water type multiple emulsions following intravenous administrations using rats. *Biol Pharm Bull* 1993;16(3): 268 -272.

34) Lindenstruth K ,Müller BW. W/O/W multiple emulsions with diclofenac sodium *Eur J Pharm Biopharm* 2004; 58: 621-627.

35) Vasiljevic D, Parojcic J, Primorac M , Vuleta G . An investigation into the characteristics and drug release properties of multiple W/O/W emulsion systems containing low concentration of lipophilic polymeric emulsifier *Int J Pharm* 2006; 309: 171-177

36) Talegaonkar S, Vyas SP. Multiple emulsion based system for controlled delivery of diclofenac sodium: in vitro and in vivo characterization. *Cont Rel Soc 29th Annual Meeting Proceedings poster no:662, 2002.*

37) Tedajo GM, Bouttier S, Grossiord JL, Marty JP, Seiller M, Fourniat J. In vitro microbicidal activity of W/O/W multiple emulsion for vaginal administration. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20: 50-56.

- 38)** Tedajo GM, Bouttier S, Fourniat J, Grossiord JL, Marty JP, Seiller M. Release of antiseptics from the aqueous compartments of a w/o/w multiple emulsion. *Int J Pharm* 2005; 288: 63-72.
- 39)** Araman A, Erdal MS. Development and evaluation of multiple emulsion systems containing cholesterol and squalene. *Turkish J Pharm Sci* 2006; 3(2): 105-121.
- 40)** Yener G, Dal Ö, Üner M. Effect of vehicles on release of meloxicam from various topical formulations. *The Open Drug Delivery Journal* 2009; 3: 19-23 2009
- 41)** Omotosho JA, Whateley TL, Florence AT. Methotrexate transport form the internal phase of multiple w/o/w emulsions. *J Microencapsulation* 1989; 6(2): 183-192.
- 42)** Omotosho JA, Florence AT, Whateley TL. Absorption and lymphatic uptake of 5-fluorouracil in the rat following oral administration of w/o/w multiple emulsions. *Int J Pharma* 1990; 61: 51-56.
- 43)** Omotosho JA, Whateley TL, Florence AT. Release of 5-fluorouracil from intramuscular w/o/w multiple emulsions. *Biopharm&Drug Disposition* 1989; 10: 257-268.
- 44)** Okochi H, Nakano M. Basic studies on formulation, method of preparation and characterization of water-in-oil-water type multiple emulsions containing vancomycin. *Chem Pharm Bull* 1996; 44(1) : 181-186.
- 45)** Okochi H, Nakano M. Preparation and evaluation of w/o/w type emulsions containing vancomycin. *Adv Drug Deliv Rev* 2000; 45: 5-26.

46) Lin SY, Wu WH, Lui WY. In vitro release, pharmacokinetic and tissue distribution studies of doxorubicin hydrochloride (Adriamycin HCl) encapsulated in lipiodolized w/o emulsions and w/o/w multiple emulsions. *Pharmazie* 1992; 47 (6): 439-443.

47) Fukushima S, Nishida M, Nakano M. Preparation of and drug release from w/o/w type double emulsions containing anticancer agents using an oily lymphographic agent as an oil phase. *Chem Pharm Bull* 1987; 35(8): 3375-3381.

48) Kim CK, Kim SC, Shin HJ, Kim MK, Oh KH, Lee YB, Oh IJ. Preparation and characterization of cytarabine – loaded w/o/w multiple emulsions. *Int J Pharm* 1995; 124: 61-67.

49) Hemar Y, Cheng LJ, Oliver CM, Sanguansri L, Maryan A. Encapsulation of resveratrol using water-in-oil-in-water double emulsions. *Food Biophysics* 2010; 5:120-127.

50) Kumbaradzi EF, Pavlovska FP, Simov A, Gorocinova K, Glavas M, Mladenovska K. Formulation and release of lidocaine HCl from multiple w/o/w emulsions. *Bull Chem Tech Macedonia* 1998; 17(2): 119-123.

51) Oliveira BF, Ferreira AER, Fialho SL, Cunha SA. Preparation and evaluation of w/o/w multiple emulsion containing naltrexone hydrochloride: A pilot study. *L Am J Pharm* 2009; 28(3): 409-414.

52) Brodin AF, Frank SG. Drug release from o/w/o multiple emulsion systems. *Acta Pharm. Suec.* 1978; 15: 111-118.

- 53)** Raynal S, Grossiord JL, Seiller M, Clausse D. A topical w/o/w multiple emulsion containing several active substances: formulations characterization and study of release. *J Cont Rel* 1996; 38: 59-67.
- 54)** Özer Ö, Özyapıcı M. W/O/W multiple emulsions containing nitroimidazole derivatives for vaginal delivery. *Drug Delivery* 2007;14: 139-145.
- 55)** Ferreira LAM, Doucet J, Seiller M, Grossiord JL, Marty JP. In vitro percutaneous absorption of metronidazole and glucose: comparison of w/o/w and w/o systems. *Int J Pharm* 1995;121: 169-179.
- 56)** Ferreira LAM, Seiller M, Grossiord JL, Marty JP, Wepierre J. Vehicle influence on in vitro release of metronidazole: role of w/o/w multiple emulsion. *Int J Pharm* 1994; 109: 251-259.
- 57)** Laugel C, Chaminade P, Baillet A, Seiller M, Ferrier D. Moisturizing substances entrapped in w/o/w emulsions: analytical methodology for formulation, stability and release studies. *J Cont Rel* 1996; 38: 59-67.
- 58)** Jager-Lezer N, Denine R, Grossiord JL, Wepierre J, Roult S, Seiller M. Formulating multiple emulsions with moisturizing actives, *Cosmet & Toilet* 1996; 111: 53-58.
- 59)** Morishita M, Matsuzawa A, Takayam K, Isowa K, Nagai T. Improving insulin enteral absorption using water-in-oil-in-water emulsions. *Int J Pharm* 1998; 172: 189-198.
- 60)** Cole ML, Whataley ML, Release rate profiles of theophylline and insulin from stable multiple w/o/w emulsions. *J Cont Rel* 1997; 49: 51-58.

- 61)** Cunha AS, Cheron M, Grossiord JL, Puisieux F, Seiller M. W/O/W multiple emulsions of insulin containing a protease inhibitor and an absorption enhancer: biological activity after oral administration to normal and diabetic rats. *Int J Pharm* 1998; 169: 33-44.
- 62)** Bozkir A, Hayta G. Preparation and evaluation of multiple emulsions w/o/w as delivery system for influenza virus antigens. *J Drug Target* 2004; 12(3):157-164.
- 63)** Yener G, Öke T. Development of a w/o/w emulsion containing n-acetylcysteine for cosmetic use. *Sci Pharm* 2009; 77: 639-649.
- 64)** Tokgöz NS, Prognon P, Fructus AE, Grossiord JL, Marty JP, Seiller M. Advantages of a new cosmetic form for the use of alpha hydroxy acids, in *Proceedings of Second International Cosmetics Symposium (ICoS)*. Başer, KHC, Yazan Y (eds), Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir, s, 211, 1995
- 65)** Schmidts T, Dobler D, Schlupp P, Nissing C, Garn H, Runkel F. Development of multiple w/o/w emulsions as dermal carrier system for oligonucleotides: Effect of additives on emulsion stability. *Int J Pharm* 2010; 398: 107-113.
- 66)** Özer Ö, Mutlu B, Tömek S. Development and in vitro evaluation of topically applied cinnamic acid formulations. *Pharmazie* 2007; 68:138-144.
- 67)** Yazan Y, Aralp Ü, Seiller M, Grossiord JL. PVP in multiple emulsions, *Cosmet & Toilet* 1995;110(9): 53-57.
- 68)** Kumbaradzi EF, Stupar M, Vuleta G, Simov A. Release of sulfacetamide sodium from multiple w/o/w emulsions. *Pharmazie* 1991; 46(8): 607-608

- 69)** Soytürk FB, Tarımcı N, Çoklu emülsiyonlar ve kozmetiklerde kullanımı, Fabad J Pharm Sci 2000; 25: 11-20.
- 70)** Yazan Y, Seiller M, Arslan K. Formulations and evaluation of a multiple emulsion containing glycolic acid. Drug Cosm Ind January 1997; 30-37.
- 71)** Nakhare S, Vyas SP. Prolonged release multiple emulsion based system bearing rifampicin : In vitro characterisation. Drug Dev Ind Pharm 1995; 21(7):869-878.
- 72)** Nakhare S, Vyas SP. Multiple emulsion based systems for prolonged delivery of rifampicin: in vitro and in vivo characterization. Pharmazie 1997; 52: 224-226.
- 73)** Khopade AJ, Jain NK. Multiple emulsions containing rifampicin. Pharmazie 1999; 54: 915-919.
- 74)** Oh I, Kang YG, Lee YB, Shin SC, Kim CK. Prolonged release of tegafur from w/o/w multiple emulsion. Drug Dev Ind Pharm 1998; 24(10): 889-894.
- 75)** Jin KH, Cho YH, Bae EK, Shin TS, Choi SW, Choi KH, Park J. Development of w/o/w multiple emulsion formulation containing Burkholderia gladioli. J Microb Biotechnol 2005; 15(1): 29-34.
- 76)** Garti N, Aserin A. Double emulsions stabilized by macromolecular surfactants. advances in colloid and interface science 1996; 65: 37-69.

- 77)** Olivieri L, Seiller M, Bromberg L, Ron E, Couvreur P, Grossiord JL. Study of the breakup under shear of a new thermally reversible water-in-oil-in-water (w/o/w) Multiple Emul Pharm Res 2001; 18(5): 689-693.
- 78)** Kanouni M, Rosano HL, Naouli N. Preparation of a stable double emulsion ($W_1/o/W_2$): role of the interfacial films on the stability of the system. Adv Coll Interface Sci 2002; 99: 229-254.
- 79)** Florence AT, Whitehill D. Stabilization of water/oil/water multiple emulsions by polymerization of the aqueous phases. J Pharm Pharmacol 1982; 34:687-691.
- 80)** Tadros THF, Py C, Rouviere J, Taelman MC, Loll P. Fundamental investigations of the stability of w/o/w multiple emulsions for cosmetics applications. Teknik broşür no: rp128/95e 1995.
- 81)** Elbary AA, Nour SA, Ibrahim I. Physical stability and rheological properties of w/o/w emulsions as a function of electrolytes. Pharm Ind 1990; 52: 3
- 82)** Muguet V, Seiller M, Barratt G, Ozer O, Marty JP, Grossiord JL. Formulation of shear rate sensitive multiple emulsions. J Cont Rel 2001; 70: 37-49.
- 83)** Benna-Zayani M, Kbir-Ariguib N. , Trabelsi-Ayadi M , Grossiord JL. Stabilisation of w/o/w double emulsion by polysaccharides as weak gels. Colloids Surf A 2008; 316: 46-54.

- 84)** Ozer O, Muguet V, Roy E, Grossiord JL, Seiller M. Stability study of w/o/w viscosified multiple emulsions. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26(11): 1185-1189.
- 85)** Sonchal PB, Kothekar SC, Momin SA. Multiple emulsions: applications in Cosmetics. *Cost&Toilet* 2008; 123(8): 57-66.
- 86)** Tadros TF. Future developments in cosmetic formulations. *Int J Cosmet Sci* 1992; 14: 93-111.
- 87)** Tadros TF. Pederen C , Taelman MC. A new polymeric emulsifier. *Cosmet Toilet* April 1997; 112: 75-86.
- 88)** Laugel C, Baillet A, Ferrier D. Similar qualitative and quantitative o/w/o and w/o emulsions: improvement of cosmetic properties. *STP. Pharm Sci* 1996; 6(5): 376-380.
- 89)** Seiller M, De Luca M, Vauton, C, Grossiord JL, Rabaron A. Multiple emulsions. *Nouv Dermatol* 1991; 10(1): 88-94.
- 90)** Seiller M, Tokgoz NS, Grossiord JL. Multiple emulsions as promising preparations in cosmetics science, *Proceeding of first international cosmetics symposium(IcoS)*. Ed: Baser KHC, YAZAN Y, Anadolu Universitesi Yayınları, Eskişehir 1993; 157-184.
- 91)** Piemi MPY, Luca MD, Grossiord JL, Seiller M, Marty JP. Transdermal delivery of glucose through hairless rat skin in vitro: effect of multiple and simple emulsions. *Int J Pharm* 1998; 171: 207-215.

- 92)** Seiller M, De Luca M, Vaution C, Grossiord JL. Rabaron A. Les emulsions multiples en cosmetologie. Actual Pharm 1991; 289: 41-43.
- 93)** Tarımcı N. Kontrollü salım sistemlerinin kozmetolojide kullanımları, kontrollü salım sistemleri Ed. GÜRSOY A. 1.basım İstanbul: Elma bilgisayar basım ve ambalaj san tic ltd şti; 2002. p.335-339.
- 94)** Yazan Y. Emülsiyon sistemler kontrollü salım sistemleri. Ed. Gürsoy A. 1. Basım İstanbul: Elma bilgisayar basım ve ambalaj san tic ltd şti; 2002. p.133-147.
- 95)** Matsumoto S. Fundamental aspects of the formation and stability of multiple emulsions in "Multiple emulsions: structure, properties and applications". Ed. David S.S. Paris, France: Editions de Sante; 1996. p. 19-54.
- 96)** Garti N, Lutz R. Recent progress in double emulsions. Emulsions: structure stability and interactions. Ed. Petsev D.N. 14: 557-605.
- 97)** Seiller M., Grossiord J.L., Silva-Cunha A.:Obtaining multiple emulsions, multiple emulsions: structure, properties and applications. Ed. Davis SS. Paris, France: Editions de Sante; 1996. p. 55-72.
- 98)** Muschiolik G, Scherze I, Preissler P, Weiss J, Knoth A, Fechner A. Multiple emulsions- preparation and stability. IUFoST 2006; 123-137.
- 99)** Garti N, Pariente AR, Aserin A. The effect of additives on release from w/o/w emulsions. Coll Surf 1987; 24: 83-94.

- 100)** Prybilski C, Luca M. Grossiord LJ, Vaitn C, Seiller M. W/O/W multiple emulsions manufacturing and formulation consideration. Cosmet& Toilet1991; 106: 97-100.
- 101)** Figiel TB. The formation of stable w/o, o/w, w/o/w cosmetic emulsions in an ultrasonic field. Trans I ChemE, Part A, Chem Eng Res and Design 2007; 85(A5): 730-734.
- 102)** Magdassi S, Frenkel M, Garti N, : Correlation between nature of emulsifiers and multiple emulsion stability. Drug Dev Ind Pharm 1985; 11(4): 791-798.
- 103)** De Luca M., Grossiord JL, Medard JM, Vauton C: A stable w/o/w multiple emulsions. Cosmet.& Toilet 1990; 105: 65-69.
- 104)** Yazan Y, Ozer O, Aydın B. Effect of oil type on stability of w/o/w emulsions Cosmet & Toilet 2006; 121(7): 57-64.
- 105)** Lin SY, Wu WH. Physical parameters and release behaviors of w/o/w multiple emulsions containing cosurfactants and different specific gravity of oils. Pharm Acta Helv 1991; 66(12): 342-347.
- 106)** Davis SS, Walker I. Measurement of the yield of multiple emulsion droplets by a fluorescent tracer technique. Int J Pharm 1983; 17: 203-213.
- 107)** Pal R. Viscosity models for multiple emulsions. Food Hydrocolloids 2008; 22: 428-438.

- 108)** Marquez LA, Wagner RJ. Rheology of double (w/o/w) emulsions prepared with soybean milk and fortified with calcium. J Texture Stud 2010; 41(5): 651-671.
- 109)** Vasudevan TV, Naser MS, Some aspects of stability of multiple emulsions in personel cleansing systems. J Coll Int Sci 2002; 256: 208-215.
- 110)** Pays K, Kahn J, Pouligny B, Bibette J, Calderon FL. Double emulsions: How does release occur. J Cont Rel 2002; 79(1-3): 193-205.
- 111)** Nianxi Y, Mingzu Z, Peihong N, : A study of the stability of w/o/w multiple emulsions. J Microencapsulation 1992; 9: 143-151.
- 112)** Golha S, Muller A, Neilsen J. W/O/W emulsions. Us Patent: 5.750.124, 1996.
- 113)** Garti N, Bisperink C. Double emulsions: progress and applications. Curr Opirivon in Coll. Interface Sci 1998; 3:657-667.
- 114)** Muguet V., Seiller M., Barratt G., Ozer O., Marty J.P., Grossiord J.L.: Formulation of shear rate sensitive multiple emulsions, J. Cont.Rel. 2001; 70; 37-49.
- 115)** Vasiljevic D, Vuleta G, Primorac M. The characterization of the semi-solid w/o/w emulsions with low concentrations of the primary polymeric emulsifier. Int J Cosm Sci 2005; 27: 81-87.
- 116)** Ozer O, Baloğlu E, Ertan G. The effect of the type and the concentration of the lipophilic surfactant on the stability and release kinetics of the w/o/w multiple emulsions. Int J Cosm Sci 2000; 22: 459-470.

- 117)** Korhonen M, Niskamen H, Kiesvaara J, Yliruusi J. Determination of optimal combination of surfactants in creams using rheology measurements. *Int J Pharm* 2000; 197: 143-151.
- 118)** Terrisse I, Seiller M, Grossiord J.L, Magnet A, Ferrenbach CLH. Application of rheological analysis to w/o/w multiple emulsions: effect of the incorporation of a coemulsifier. *Colloid and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 1994; 91: 121-128.
- 119)** Hameyer P, Jenni KR. Emulsifiers for multiple emulsions. *Cosmet &Toilet* 11 July 1996; 38-48.
- 120)** Luca De M, Grossiord JL, Seiller M, A very stable w/o/w multiple emulsion *Int J Cosm Sci* 2000; 22: 157-161.
- 121)** Omotosho JA, Law TK, Whateley TL, Florence TS. The stabilization of w/o/w emulsions by interfacial interaction between albumin and nonionic surfactants. *Colloids and Surfaces* 1986; 20: 133-144.
- 122)** Garti N, Aserin A, Cohen Y. Mechanistic considerations on the release of electrolytes from multiple emulsions stabilized by BSA and nonionic surfactants. *J Cont Rel* 1994; 29: 41-51.
- 123)** Law TK, Whateley TL, Florence AT. Stabilisation of w/o/w multiple emulsions by interfacial complexation of macromolecules and nonionic surfactants. *J Cont Rel* 1986; 3: 279-290.
- 124)** Garti N. Double emulsions-scope, limitations and new achievements. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 1997; 123:233-246.

- 125)** Olivieri L, Seiller M, Bromberg L, Besnard M, Duong TNL, Grossiord JL. Optimization of a thermally reversible w/o/w multiple emulsion for shear-induced drug release. *J Cont Rel* 2003; 88: 401-412.
- 126)** Rosano HL, Gandolfo FG, Hidrot JDP. Stability of $W_1/O/W_2$ multiple emulsions Influence of ripening and interfacial interactions. *Colloid and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 1998;138:109-121.
- 127)** Geiger SS, Fructus A, Lezer NJ, Seiller M, Lacombe C, Grossiord JL. Kinetics of swelling- breakdown of a w/o/w multiple emulsion: possible mechanisms for the lipophilic surfactant effect. *J Cont Rel* 1998; 52: 99-107.
- 128)** Cardenas A, Castro E. Breaking of multiple emulsions under osmotic pressure and the effect of W_1/O relation. *Interciencia Sep* 2003; 28(9): 534-538.
- 129)** Kita Y, Matsumoto S, Yonezawa D. Viskometric method for estimating the stability of w/o/w type multiple-phase emulsions. *J Coll Int Sci* 1977; 62: 87-94.
- 130)** Magdassi S, Garti N. Release of electrolytes in multiple emulsions: coalescence and breakdown or diffusion through oil phase. *Colloids and Surfaces* 1984; 12:367-373.
- 131)** Ursica LD, Tita B, Vlaia V. Particle size analysis of some water/oil/water multiple emulsions . *J Pharm Biomed Analysis* 2005; 37: 931-936.

- 132)** Korhonen M, Helen L, Hirvonen J, Yliiruusi J. Rheological properties of creams with four different surfactant combinations –effects storage time and conditions Int J Pharm 2001; 221: 87-196
- 133)** Jiao J, Burgess DJ. Rheology and stability of water in oil in multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80 AAPS Pharmsci 2003; 5(1) Article 7, <http://www.pharmsci.org>.
- 134)** Sever S. Kozmetik Amaçlı Kullanılan Su/Yağ/Su tipi çoklu emülsiyonların formülasyonları ve fiziksel stabilitelerinin İncelenmesi, yüksek lisans tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara (2000).
- 135)** Florence A.T, Whitehill D. Some features of breakdown in water-in-oil-in water multiple emulsions. J Coll Int Sci 1981; 79: 243-256.
- 136)** The United States Pharmacopeia 18th edition. Official monographs niasinamide. Committee of revision and published by the board of trustees, 1970. p.446.
- 137)** European pharmacopoeia sixth edition. Niasinamide. Druckerei CH. Beck, Nördlingen, Germany. 2008; 2: 2499-2500.
- 138)** The Merck Index, Ninth Ed. 1623, Merck&Co, Inc., Rahway, NJ USA. 1976, p.930.
- 139)** Nicoli S, Zani F, Bilzi S, Bettini R, Santi P. Association of nicotinamide with parabens: Effect on solubility, partition and transdermal permeation. Eur J Pharm Biopharm 2008; 69: 613-621.

140) Clarke's Isolation and Identification of Drugs Second Ed., Jackson JV, Moss MS, Widdop B, London 1984, p.807.

141) Charman NW, Lai SC, Finnin BC, Reed LB. Self – association of nicotinamide in aqueous solution: Mass transport, freezing – point depression and partition coefficient studies. Pharm Res 1991; 8(9): 1144-1150.

142) Analytical profiles of drug substances. Ezzat M, Moety A, Tariq M and Al-Badr A. USA. 1991; 20: 475-555.

143) Coffman RE, Kildsig DO. Self – Association of nicotinamide in aqueous solution: light –scattering and vapor pressure osmometry studies. J Pharma Sci 1996; 85(8): 848 - 853.

144) Cui Y, Xing C, Ran Y. Molecular dynamics simulations of hydrotropic solubilization and self – aggregation of nicotinamide. J Pharm Sci 2010; 99(7): 3048-3059.

145) Gehring W. Nicotinic acid / Niacinamide and the skin. J Cosmet Dermatol 2004; 3: 88-93.

146) Bissett D.L. Vitamin B₃ . Clin Dermatol 2009; 27(5): 435-445.

147) Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. British J Dermatol 2000; 143: 524-531.

- 148)** Wolf R, Orion E, Matz H, Tüzün Y, Tüzün B. Miscellaneous treatments II: Niacin and heparin: unaapproved uses, dosages or indications. Clin Dermatol 2002; 20: 547-557.
- 149)** Namazi RM. Nicotinamide as a potential addition to the anti-atopic dermatitis armamentarium. Int Immunopharmacol 2004; 4: 709-712.
- 150)** Alternative Medicine Review. Niacinamide. Thorne Research Inc. 2002; 7(6): 525-529.
- 151)** Bernstein JE. Nicotinamide and Sulfapyridine. Drug Therapy in Dermatology 2000; 236-241.
- 152)** Chaidemenos GC. Tetracycline and niacinamide in the treatment of blistering skin diseases. Clinics Dermatol 2001; 19: 781-785.
- 153)** Kim N, Yang A, Kirsner RS. Topical nicotinamide prevents uv immunosuppression. J Investigative Dermatol 2008;128: 447-454.
- 154)** Namazi RM. Nicotinamide-containing sunscreens for use in Australasian countries and cancer-provoking conditions. Medical Hypotheses 2003; 60(4): 544-545.
- 155)** Anonim, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of safety assessment of niacinamide and niacin. Int J Toxicol 2005; 24(5):1-31.
- 156)** Feldmann RJ, Maibach HL. Absorption of some organic compounds through the skin in man. J Investigative Dermatol 1970; 54(5).

157) Franz TJ. Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *J Investigative Dermatol* 1975; 64: 190-195.

158) Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical niacinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44: 197-202.

159) Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin *Int J Cosmet Sci* 2004; 26: 231-238.

160) Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol* 2008; 35: 637-642.

161) Chiu PC, Chan CC. The clinical anti-aging effects of topical kinetin and niacinamide in asians: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative trial. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 243-249.

162) Fu JJJ, Hillebrand GG, Raleigh P, Li J, Marmor MJ, Bertucci V, Grimes PE, Mandy SH, Perez MI, Weinkle SH, Kaczvinsky JR. A randomized, controlled comparative study of wrinkle reduction benefits of a cosmetic niacinamide/peptide/ retinyl propionate product regimen. *British J Dermatol* 2010; 162: 647-654.

163) Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A. The effects of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British J Dermatol* 2002; 147: 20-31.

- 164)** Greatens A, Hakozaki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005; 14: 498-508.
- 165)** Hakozaki T, Takiwaki H, Miyamoto K, Sato Y, Arase S. Ultrasound enhanced skin-lightening effect of vitamin C and niacinamide. *Skin Res Technol* 2006; 12: 105-113
- 166)** Donald L, Bissett E, Oblong A. BS Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin. *Am Soc Dermatol Sur Dermatol* 2005; 31:860-865.
- 167)** Sardesai VR, Kambli VM. Comparison of efficacy of topical clindamycin and nicotinamide combination with plain clindamycin for the treatment of acne vulgaris and acne resistant to topical antibiotics. *Indian J Dermatol* 2003; 69(2): 138-139.
- 168)** Draelos ZD, Ertel K, Berge C. Niacinamide-containing facial moisturizer improves skin barrier and benefits subjects with rosacea. *Cutis* 2005; 76: 135-141.
- 169)** Wozniacka A, Wieczorkowska M, Gebicki J, Jedrzejowska AS. Topical application of 1-methylnicotinamide in the treatment of rosacea: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 632-635.
- 170)** Edward P. Moisturization improvement via a heated niacinamide containing flowable cosmetic transferred onto skin. US Patent A1 20090209600. 2009

- 171)** Gupta SK. Niacinamide, niacin and niacin esters based delivery systems for treating topical disorders of skin and skin aging. US Patent A1 20040081672. 2004
- 172)** Kini M. Skin composition. US Patent: 20020168329, 2002
- 173)** Kini M. Skin composition. US Patent: 6,565,834, 2003
- 174)** Zhang KH. Cosmetic compositions and methods for lightening the skin. US Patent: 20020106384. 2002
- 175)** Fitzjarrell E. Exfoliating scrub with niacinamide. US Patent: 6,432,430 2002
- 176)** Walling DW. Cosmetic compositions. US Patent: 6,455,055. 2002
- 177)** Fitzjarrell E. Topical spray for treating acne containing niacinamide and NaPCA. US Patent: 5989523.1999
- 178)** Biedermann. Topical compositions for regulating the oily / shiny appearance of skin. US Patent: 5980921.1999
- 179)** Biedermann . Topical compositions for regulating the oily / shiny appearance of skin. US Patent: 5833998.1998
- 180)** Fitzjarrell E. Method and composition for treating acne. US Patent: 5759559. 1998
- 181)** Deckner. Skin care compositions. US Patent: 5968528. 1999

182) Bissett DL. Method of reducing cellulite in mamalian skin. US Patent: 5962482. 1999

183) Mathur GP. Skin lightening composition and method. US Patent: 4096240. 1978

184) Minetti D.C. Clear hydroalcoholic aftershave lotion which moisturizes, conditions and prevents irritation. US Patent: 4758599. 1988

185) Cornelius CL. Geigy Scientific Tables. Physical Chemistry 1984; 3: 59-60.

186) United States Pharmacopeia 26. General Information (1225) Validation of Compendial Methods 2439-2442

187) Taverniers I, Loose MD, Bockstaele EV. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. Trends Anal Chem 2004; 23 (8): 535-551

188) Peters FT, Drummer OH, Musshoff F. Validation of new methods Forensic Sci Int 2007; 165: 216-224.

189) ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Methodology; 1996.

190) Kalsin O. Kozmetik amaçlı Su/Yağ/Su tipi çoklu emülsiyonun geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Uni Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara 2003.

- 191)** Sanghvi R, Evans D, Yalkowsky SH. Stacking complexation by nicotinamide: A useful way of enhancing drug solubility. *Int J Pharm* 2007; 336: 35-41.
- 192)** Frelichowska J, Bolzinger M.A, Chevalier Y. Pickering emulsions with bare silica. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 2009; 343:70-74.
- 193)** Chanamai R, Horn G, McClements DJ. Influence of oil polarity on droplet growth in oil-in-water emulsions stabilized by a weakly adsorbing biopolymer or a nonionic surfactant. *J Coll Int Sci* 2002; 247: 167-176.
- 194)** Robert MM, Rosilio V, Bolzinger M.A, Chaminade P, Grossiord JL. Assessment of oil polarity: Comparison of evaluation methods. *Int J Pharm* 2008; 348: 89-94.
- 195)** Vijayendran BR, Bursh TP. Effect of oil phase polarity on the saturation adsorption of sodium lauryl sulfate at oil/water interfaces. *J Coll Int Sci* 1979; 68(2).
- 196)** Baloch MK, Hameed G. Emulsification of oil in water as affected by different parameters. *J Coll Int Sci* 2005; 285: 804-813.
- 197)** Opawale FO, Burgess DJ. Influence of interfacial properties of lipophilic surfactants on water-in-oil emulsion stability. *J Coll Int.Sci* 1998; 197: 142-150.
- 198)** Terrisse I, Seiller M, Rabaron A, Grossiord J.L, Magnet A, Ferrenbach C.H. Rheology: how to characterize and predict the evolution of w/o/w multiple emulsions. *Int J Cosmet Sci* 1993; 15: 53-62.

- 199)** Cournarie F, Savelli M.P, 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 Biopharma* 2004.
- 200)** Pawlik A, Cox PW, Norton IT. Food grade duplex emulsions designed and stabilised with different osmotic pressures. *J Coll Int Sci* 2010; 352: 59-67.
- 201)** Park CI, Cho WG, Lee SJ. Emulsion stability of cosmetic creams based on water-in-oil high internal phase emulsions. *Krea Australia Rheology J* 2003; 15(3): 125-130.
- 202)** Hino T, Kawashima Y, Shimabayashi S. Basic study for stabilization of w/o/w emulsion and its application to transcatheter arterial embolization therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2000; 45: 27-45.
- 203)** Jiao J, Rhodes DG, Burgess DJ. Multiple emulsion stability: pressure balance and interfacial film strength. *J Coll Int Sci* 2002; 250: 444-450.
- 204)** Kawashima Y, Hino T, Takeuchi H, Niwa T. Stabilization of water/oil/water multiple emulsion with hypertonic inner aqueous phase. *Chem Pharm Bull* 1992; 40(5): 1240-1246.
- 205)** Bjerregaard S, Söderberg I, Vermehren C, Frøkjær S. The effect of controlled osmotic stress on release and swelling properties of a water-in-oil emulsion. *Int J Pharm* 1999; 183: 17-20.

- 206)** Muguet V, Seiller M, Barratt G, Ozer O, Marty JP, Grossiord JL. Formulation of shear rate sensitive multiple emulsions. *J Contr Rel* 2001; 70: 37-49.
- 207)** Wen L, Papadopoulos KD. Effects of osmotic pressure on water transport in $w_1/o/w_2$ emulsions. *J Coll Int Sci* 2001; 235: 398-404.
- 208)** Wen L, Papadopoulos KD. Visualization of water transport in $w_1/o/w_2$ emulsions. *Coll Surf A: Physicochem Eng Asp* 2000; 174:159-167.
- 209)** Cheng J, Chen J.F, Zhao M, Luo Q, Wen L.X, Papadopoulos KD. Transport of ions through the oil phase of w/o/w double emulsions. *J Coll Int Sci* 2007; 305:175-182.
- 210)** Farah MA, Oliveria RC, Caldas JN, Rajagopal K. Viscosity of water-in-oil emulsions: Variation with temperature and water volume fraction. *J Petr Sci Eng* 2005; 48: 169-184.
- 211)** Miner PE. "Emulsion Rheology: Creams and Lotions" içinde Rheological properties of cosmetics and toiletries, Ed. Laba D, Deller M. NY, 1993.
- 212)** Frenkel M, Schwartz R, Garti N. Multiple emulsions I. Stability: inversion, apparent and weighted HLB. *J Coll Int Sci* 1983; 94.
- 213)** Transfer phenomena across the oil phase in water-oil-water multiple emulsions evaluated by coulter counter 1. Effect of emulsifier 1 on water permeability. *J Coll Int Sci* 1985; 104(2).

- 214)** Schmidts T, Dobler D, Nissing C, Runkel F. Influence of hydrophilic surfactants on the properties of multiple w/o/w emulsions. *J Coll Int Sci* 2009; 338: 184-192.
- 215)** Shima M, Kobayashi Y, Kimura Y, Adachi S, Matsuno R. Effect of the hydrophilic surfactants on the preparation and encapsulation efficiency in course and fine w/o/w type emulsions. *Colloids And Surface A: Physicochem Eng Aspects* 2004; 238: 83-90.
- 216)** Alexandridis P, Holzwarth JF, Hatton TA. Micellization of poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) triblock copolymers in aqueous solutions: thermodynamics of copolymer association. *Macromolecules* 1994; 27: 2414-2425.
- 217)** Malmsten M, Lindman B. Self-assembly in aqueous block copolymer solutions. *Macromolecules* 1992; 25: 5440-5445.
- 218)** Attwood D, Collett J.H, Tait C.J. The micellar properties of the poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) copolymer PluronicF127 in water and electrolyte solution. *Int J Pharm* 1985; 26: 25-33.
- 219)** Malmsten M, Lindman B. Effects of homopolymers on the gel formation in aqueous block copolymer solutions. *Macromolecules* 1993; 26:1282-1286.
- 220)** Wanka G, Hoffmann H, Ulbricht W. Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solutions. *Macromolecules* 1994; 27: 4145-4159.
- 221)** Jager-Lezer N, Terrisse I, Bruneau F, Tokgoz S, Ferreira L, Clausse D, Seiller M, Grossiord JL. Influence of lipophilic surfactant on the release

kinetics of water-soluble molecules entrapped in a w/o/w multiple emulsion. J Cont Rel 1997; 45:1-13.

222) Geiger S, Lezer NJ, Tokgoz S, Seiller M, Grossiord JL. Characterization of the mechanical properties of a water/oil/water multiple emulsion oily membrane by a micropipette aspiration technique. Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects 1999; 157: 325-332.

223) Magdassi S, Garti N. A kinetic model for release of electrolytes from w/o/w multiple emulsions. J Contr Rel 1986; 3: 273-277.

224) Roseman TJ, Cardarelli NF. "Monolithic polymer devices", Ed. Kydonieus AF. Controlled Release Technologies : Methods, theory and applications 1980; Vol1: CRC Press, FL,1980.

225) Matsumoto S, Kita Y, Yonezawa D. An attempt at preparing water-in-oil-in-water multiple-phase emulsions. J Collo Int Sci 1976; 57(2).

226) Kumbaradzi EF, Pavlovska FP. Osmotically affected release of lidocaine HCl from multiple w/o/w emulsion. Bull Chem Technol Macedonia 2000;19(2): 117-124.

227) Matsumoto S, Inoue T, Kohda M, Ikura K. Water permeability of oil layers in w/o/w emulsions under osmotic pressure gradients. J Coll Int Sci 1980; 77(2).

228) Omotosho JA, Whateley TL, Law TK, Florence AT. The nature of the oil phase and release of solutes from multiple (w/o/w) emulsions. J Pharm Pharmacol 1986; 38: 865-870.

- 229)** Bonnet M, Cansell M, Berkaoui A, Ropers MH, Anton M, Calderon FL. Release rate profiles of magnesium from multiple W/O/W emulsions. Food Hydrocolloids 2009; 23: 92-101.
- 230)** Opawale F, Burgess DJ. Influence of interfacial rheological properties of mixed emulsifier films on the stability of water-in-oil-in-water emulsions. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 965-973.
- 231)** Muguet V, Seiller M, Barratt G, Clausse D, Marty JP, Grossiord JL. W/O/W multiple emulsions submitted to a linear shear flow: correlation between fragmentation and release. J Coll Int Sci 1999; 218: 335-337.
- 232)** Magdassi S, Frenkel M, Garti N. On the factors affecting the yield of preparation and stability of multiple emulsions. J Dispers Sci Technol 1984; 5(1): 49-59.
- 233)** Szczesniak AS. Texture is a sensory property. Food Quality and Preference 2002; 13: 215-225.
- 234)** <http://www.texturetechnologies.com/papers-posters-pharmaceuticals.php>
- 235)** http://128.121.92.221/pharmaceutical_papers.html
- 236)** Cevher E, Taha MAM, Orlu M, Araman A. Evaluation of mechanical and mucoadhesive properties of clomiphene citrate gel formulations containing carbomers and their thiolated derivatives. Drug Delivery 2008; 15:57-67.
- 237)** Li H, Gu X. Correlation between drug dissolution and polymer hydration: A study using texture analysis. Int J Pharm 2007; 342:18-25.

- 238)** Tamburic S, Craig DQM, Vuleta G, Milic J. An investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the evaluation of W/O creams stabilized with a silicone emulsifier. *Pharm Dev Technol* 1996; 1(3): 299-306.
- 239)** Aghazarian VL, Piccerelle P, Reynier JP, Joachim J, Luu RPT, Sergent M. Texture optimization of the water-in-oil emulsions. *Pharm Dev Technol* 2004; 9(2): 125-134.
- 240)** Gallarate M, Mittone E, Carlotti ME, Trotta M. Formulation of dry emulsion for topical applications. *J Dispersion Sci Technol* 2009; 30:823-833.
- 241)** Masmoudi H, Dreau YL, Piccerelle P, Kister J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR *Int J Pharm* 2005; 289: 117-131.
- 242)** Batista AP, Raymundo A, Sousa I, Empis J. Rheological characterization of coloured oil-in-water food emulsions with lutein and phycocyanin added to the oil and aqueous phases. *Food Hydrocolloids* 2006; 20: 44-52.
- 243)** Calleros CL, Perez AS, Tafoya JR, Castilla OS, Alonso CP, Carter EJV. Structural and textural characteristics of reduced- fat cheese-like products made from $W_1/O/W_2$ emulsions and skim milk. *LWT- Food Science and Technology* 2008; 41: 1847-1856.
- 244)** Piazza L, Gili J, Rojas C, Ballabio D, Todeschini R, Tripaldi P. Dairy cream response in instrumental texture evaluation processed by multivariate analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2009; 96:258-263.

245) Panouille M, Eve AS, Loubens C, Deleris I, Souchon I. Understanding of the influence of composition, structure and texture on salty perception in model dairy products. *Food Hydrocolloids* 2010; 1-8.

246) Zhao Q, Zhao M, Yang B, Cui C. Effect of xanthan gum on the physical properties and textural characteristics of whipped cream. *Food Chemistry* 2009; 116: 624-628.

247) Iglesias RB, Lorenzo CA, Concheiro A. Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. *J Cont Rel* 2001; 77: 59-75.

10. EKLER

10.1 Teşekkür

Yüksek lisans tezimi planlayıp yöneten, yaptığım bütün çalışmalarda bana yol gösteren, bana hiçbir şeyin zor olmadığını öğreten, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam,

Doç Dr. F. Figen Tırnaksız'a,

Gösterdikleri candan ilgi, sevgi ve yardımlarından dolayı **Sayın Prof. Dr. Nevin Çelebi'ye, Sayın Prof. Dr. Füsün Acartürk'e, Sayın Prof Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Sevgi Takka'ya, Sayın Prof. Dr. İ. Tuncer Değim'e ve Sayın Prof. Dr. Zeliha Değim'e, Doç. Dr. Zeynep Şafak Teksin'e,**

Hiçbir zaman bana olan desteklerini esirgemeyen ve zor anlarıma çözüm olan **Dr. Ecz. Tuğba İnceçayır'a, Uzm. Ecz. Sibel İlbasmış-Tamer'e ve Uzm. Ecz. Başaran Mutlu'ya ve Fatma Çelik'e,**

Aletlerin kullanılmasını bana öğreten ve çalışmalarım boyunca bana hep moral veren **Uzm. Ecz. Şeyda Akkuş'a,**

Texture Analiz ölçümlerimi yapan ve aleti öğrenmemi sağlayan **Dr. Ecz. Fatmanur Tuğcu-Demiröz'e,**

Yüzey gerilim ölçümlerimizin yapılması için AÜEF'de çalışmamıza izin veren **Prof. Dr. Asuman Bozkır'a ve yüzey gerilimi ölçümlerini yapmada yardımcı olan Dr. Ecz. Özge İnal'a,**

Tüm sıkıntılarımı benimle paylaşan ve her zaman yanımda olan sevgili eşim **Ozan Fidan'a ve aileme,**

teşekkür ederim.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Yeliz

Soyadı: Fidan

Doğum Yeri ve Tarihi: ORDU - Fatsa 28.06.1983

Eğitimi

- Gemlik Süper Lisesi – 2001
- İstanbul Üniv. Ecz. Fak – 2005 (Lisans)
- Gazi Üniv. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı – 2008
devam ediyor
(yüksek lisans)
Tez konusu: Niasinamid in çoklu emülsiyon formülasyonu

Yabancı Dili

- İngilizce

Üye Olduğu Kuruluşlar

- TÜFTAD (Türk Farmasötik Teknoloji Araştırmacıları Derneği)
- AEO (Ankara Eczacı Odası)

Katıldığı Bilimsel Toplantılar

- Kozmetik Ürünler Eğitim Toplantısı-Saç ve Saç Bakım Preparatları, 16 Ekim 2009, Ankara – Türkiye.
- Kozmetik Ürünler Eğitim Toplantısı-Cilt Yaşlanması ve Cilt Bakım Ürünleri, 24 Ekim 2008, Ankara-Türkiye.

İletişim Adresi

Mustafa Kemal Mah. Barış sitesi 68. Sok. Ticaret merkezi no:6 Eskişehir yolu
Çankaya-ANKARA

Telefon: 530 607 99 10 - 312 287 80 61

Fax: +90 312 287 80 62 e-mail: yelizyilmaz52@hotmail.com