

**İBUPROFEN İÇEREN
OFTALMİK Y/S MİKROEMÜLSİYON
FORMÜLASYONU
ve
İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İLKE YAŞAR
Yüksek Lisans Tezi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Mart 2005**

**İBUPROFEN İÇEREN OFTALMİK Y/S MİKROEMÜLSİYON
FORMÜLASYONU**

ve

İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. İlke YAŞAR

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği uyarınca

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı' nda

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

2005

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlke YAŞAR' ın “ Ibuprofen İçeren Oftalmik Y/S Mikroemülsiyon Formülasyonu ve In Vitro Değerlendirilmesi” başlıklı Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi 11.03.2005 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı): Yard.Doç.Dr. Lütfi GENÇ

Üye : Prof. Dr. Yasemin YAZAN

Üye : Doç. Dr. Özgen ÖZER

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun 04.02.2005 tarih ve 06/2 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



ÖZET

Yüksek lisans tezi

IBUPROFEN İÇEREN OFTALMİK Y/S MİKROEMÜLSİYON FORMÜLASYONU ve İN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecz. İlke YAŞAR

Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

2005

Tez çalışmamızın amacı, ibuprofen içeren, oküler kullanıma uygun yeni bir mikroemülsiyon formülasyonunun hazırlanması, in vitro şartlarda değerlendirilmesi ve stabilitesinin takip edilmesidir.

Mikroemülsiyon sistemler, saydam, termodinamik ve fiziksel açılarından kararlı sistemler olarak bilinir. Saydam olmaları, oftalmik uygulamadan sonra hastanın görüşünde bulanıklık yaratmaması açısından önem taşır. Su bazlı mikroemülsiyon sistemler, aynı zamanda, suda çözünürlüğü kısıtlı olan ya da hiç çözünmeyen etkin maddelerin korneadan geçişine olanak tanır. Bu özellik sayesinde piyasada bulunan klasik oftalmik çözeltilere üstünlük sağlamaktadır.

İbuprofen, Non steroidal Antienflamatuar (NSAI) bir ajan olup, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek etki gösterir (1). Cerrahi travmalar ya da konjunktivit kaynaklı inflamasyonun oral yoldan tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Suda az çözünmesi nedeniyle, ibuprofenin oküler dokulara penetrasyonunda korneanın *stroma* tabakası hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. Dolayısıyla, göze sulu çözelti halinde uygulanması beklenen etkiyi göstermezken, y/s mikroemülsiyon halinde uygulanması ile korneadan uygun bir şekilde emilimi mümkün olabilir. Korneadan geçiş ile lokal etki yanında sistemik etki sağlanması da mümkündür.

Tez çalışmamız kapsamında, yağlı faz olarak isopropil miristat (IPM), yüzey etkin madde (YEM) olarak Tween-80® (polioksietilen sorbitan monooleat), yardımcı yüzey etkin madde (Yard. YEM) olarak propilen glikol (PG) ve distile su olmak üzere oküler kullanıma uygunluğu ve non-toksik özellikleri saptanmış olan yardımcı maddeler kullanılmıştır. Y/s mikroemülsiyonunu oluşturan bileşenlerin optimum oranlarının tespit edilmesi amacıyla, yağ, su, YEM ve Yard. YEM'ye ait üçgen faz diyagramları çizilmiştir. Çizim için, şeffaf ve kararlı bir sistem oluşturan mikroemülsiyon formülasyonlarından yararlanılmıştır. Optimize edilen formülasyona %0.1 oranında ibuprofen eklendiğinde saydam ve fiziksel olarak kararlı bir mikroemülsiyon sistemi elde edilmiştir.

Formülasyonun kararlılığı, 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 bağıl nem koşullarında periyodik olarak ölçülen faz ayrışması, fiziksel görünüş, damlacık boyutu, viskozite, pH ve iletkenlik değerleri ile incelenmiştir. Kararlılık çalışmaları sonucunda, ibuprofen içeren y/s mikroemülsiyon sisteminin her saklama koşulu için en az 6 ay kararlı olduğu bulunmuştur.

Hazırlanan preparatın *in vitro* çalışmalarının desteklenmesi için, lokal ve sistemik toksisite değerlendirmesi ile *in vivo* karakteristiklerinin de incelenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Mikroemülsiyon, İbuprofen, Non-Steroidale Antienflamatuar İlaç (NSAİİ), Oftalmik uygulama

ABSTRACT

Master of Science Thesis

FORMULATION and IN VITRO EVALUATION of an O/W OPHTHALMIC MICROEMULSION OF IBUPROFEN

İlke YAŞAR

**Anadolu University
Institute of Health Science
Pharmaceutical Technology Department**

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Lütfi GENÇ

2005

The purpose of the study was to prepare a novel microemulsion formulation containing ibuprofen appropriate for ocular application, in vitro evaluation and follow of its stability.

Microemulsions are known as transparent, thermodynamically and physically stable disperse systems. Transparency is significant since no blurring occurs in the vision of the patient after ocular application. O/w microemulsions also allow the penetration through the cornea of active materials which are sparingly soluble or practically insoluble in water. This feature provides an advantage over regular ophthalmic solutions in the market.

Ibuprofen is a Non Steroidal Antiinflammatory agent (NSAID) which acts by inhibiting the cyclo-oxygenase (COX) enzyme. Systemic administration of ibuprofen by oral route is a common treatment of inflammation in ocular tissues induced by surgical traumas and conjunctivitis. Because of its low solubility in water, corneal *stroma* is the rate-limiting step for the access of ibuprofen into the ocular tissues. Therefore, while the ocular application of the aqueous solution does not lead to the expected effect, absorption through the cornea may be possible by application of an o/w microemulsion. It is also possible to get a systemic effect following corneal absorption.

In the content of our study, a microemulsion system was prepared using IPM as the oily phase, Tween 80[®] as the surface active material, PG as the co-surfactant and distilled water which were all verified to be non-toxic and appropriate for ocular application. To find out the optimum ratio of components in the formation of o/w microemulsions, the triangular phase diagrams of oil, water, surfactant and co-surfactant were constructed. For this construction, clear and stable systems of microemulsion formulations were used. By the addition of % 0.1 ibuprofen to the optimum formulation, a transparent and physically stable microemulsion system was obtained.

The stability of the formulation at 4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 relative humidity was investigated by periodical determination of the phase separation, physical appearance, droplet size, viscosity, electrical conductivity and pH values. As a result of the stability studies, the o/w microemulsion system containing %0.1 ibuprofen was found to be stable at all conditions for at least 6 months.

Further studies are necessary to investigate the *in vivo* characteristics, and the local and systemic toxicities to support the *in vitro* studies.

Key words: Microemulsion, Ibuprofen, Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAID), Ophthalmic application

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince Bölüm' ün tüm imkanlarından yararlanmamı sağlayan, gerektiğinde değerli bilgi ve önerileriyle çalışmalarına destek veren hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yasemin YAZAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Özel sektörde çalışan bir yüksek lisans öğrencisi olmamdan kaynaklanan tüm aksaklıklarda sabır ve anlayışını esirgemeyen, zorluklara rağmen desteğini yitirmedığım danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Literatür araştırmalarımnda çok büyük emeği olan, en önemlisi karşılıksız manevi desteğini sunmuş olan sevgili ev arkadaşım ve dostum Araş. Gör. Uzm. Ecz. Arın Gül DAL'a sonsuz teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarımnda tecrübelerinden önemli ölçüde yararlandığım, bilgi birikimi, destek ve emeğini esirgemeyen sevgili Araş. Gör. Ecz. Evrim AKYIL'a sonsuz teşekkür ederim.

Deneysel süreç boyunca çalışmalarımın başında bulunabilmem için yardımlarını esirgemeyen, gerektiğinde öngörü ve önerilerine rahatlıkla başvurabildiğim Eczacıbaşı Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. Geliştirme Müdürü Sayın Dr. Ecz. Yıldız ÖZALP'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman bana güvenerek hayatımdaki başarıların asıl mimarı olan aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

En az ailem kadar yanımda olan ve manevi desteğini daima hissettiren Cüneyt KURNAZ'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	3
2.1. MİKROEMÜLSİYONLAR.....	3
2.1.1. Tanımı ve Genel Özellikleri.....	3
2.1.2. Tarihçesi.....	5
2.1.3. Mikroemülsiyon Yapısı.....	6
2.1.4. Mikroemülsiyon Tipleri.....	8
2.1.5. Mikroemülsiyonlarda Formülasyon Bileşenleri.....	9
2.1.5.1. Sulu Faz.....	9
2.1.5.2. Yağlı Faz.....	10
2.1.5.3. YEM.....	10
2.1.5.4. Yard.YEM.....	12
2.1.6. Mikroemülsiyon Formülasyonları.....	13
2.1.6.1. HLB Sistemi.....	13
2.1.6.2. Üçgen Faz Diyagramları.....	14
2.1.7. Mikroemülsiyonlarda Fiziksel Yapının İncelenmesi.....	15
2.1.8. Mikroemülsiyonların Farmasötik Kullanım Alanları.....	16
2.1.8.1. Intranazal uygulama.....	16
2.1.8.2. Dermal Uygulama.....	17
2.1.8.3. Oral Uygulama.....	17
2.1.8.4. Parenteral Uygulama.....	18

2.1.9. Mikroemülsiyonların Oftalmik Kullanımları.....	18
2.1.9.1. Gözün Yapısı ve Anatomisi.....	18
2.1.9.2. Gözde Lokal Tedavi Yolları ve Korneal Emilim	19
2.1.9.3. Oftalmik Mikroemülsiyonlar.....	21
2.2. İBUPROFEN.....	22
2.2.1. Yapısı ve Etki Mekanizması.....	22
2.2.2. İbuprofenin Oftalmik Kullanımı.....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	25
3.1. MADDE ve CİHAZLAR.....	25
3.1.1. Kullanılan Maddeler.....	25
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	25
3.2. YÖNTEMLER.....	25
3.2.1. Mikroemülsiyon Formülasyonunun Hazırlanması.....	26
3.2.1.1. Bileşenlerin Seçimi	26
3.2.1.2. Formülasyon Çalışmaları.....	26
3.2.1.2.1. Ön Formülasyonlar.....	26
3.2.1.2.2. Üçgen Faz Diyagramının Çizimi.....	30
3.2.1.2.3. İbuprofen İçeren Mikroemülsiyon Formülasyonunun Hazırlanması.....	31
3.2.2. Hazırlanan Formülasyonlarda Yapılan Kontroller.....	32
3.2.2.1. Fiziksel Görünüş.....	32
3.2.2.2. Tip Tayini.....	32
3.2.2.3. Santrifüj.....	32
3.2.2.4. İletkenliğin Ölçülmesi.....	32
3.2.2.5. pH Değerlerinin Ölçülmesi.....	32
3.2.2.6. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi.....	33
3.2.2.7. Reolojik Analiz.....	33
3.2.2.8. İzotoni Hesabı.....	33
3.2.3. Formülasyonda Yapılan Kararlılık Çalışmaları.....	33
3.2.3.1. Fiziksel Görünüş.....	34
3.2.3.2. Tip Tayini.....	34

3.2.3.3.	Santrifüj.....	34
3.2.3.4.	İletkenliğin Ölçülmesi.....	34
3.2.3.5.	pH Değerlerinin Ölçülmesi.....	34
3.2.3.6.	Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi.....	35
3.2.3.7.	Reolojik Analiz.....	35
4.	BULGULAR ve TARTIŞMA.....	36
4.1.	BULGULAR.....	36
4.1.1.	Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular.....	36
4.1.2.	Formülasyonun Fiziksel Özelliklerine Ait Bulgular.....	37
4.1.2.1.	Fiziksel Görünüş.....	37
4.1.2.2.	Tip Tayini.....	37
4.1.2.3.	Santrifüj.....	38
4.1.2.4.	İletkenliğin Ölçülmesi.....	38
4.1.2.5.	pH Değerlerinin Ölçülmesi.....	38
4.1.2.6.	Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi.....	38
4.1.2.7.	Reolojik Analiz.....	39
4.1.2.8.	İzotoni Hesabı.....	40
4.1.3.	Formülasyonların Kararlılıkları.....	41
4.1.3.1.	Fiziksel Görünüş.....	41
4.1.3.2.	Tip Tayini.....	41
4.1.3.3.	Santrifüj.....	41
4.1.3.4.	İletkenliğin Ölçülmesi.....	41
4.1.3.5.	pH Değerlerinin Ölçülmesi.....	42
4.1.3.6.	Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi.....	42
4.1.3.7.	Reolojik Analiz.....	42
4.2.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	55
4.2.1.	Genel Değerlendirme ve Dozaj Şeklinin Seçimi.....	55
4.2.2.	Çalışılan Maddelere Ait Değerlendirmeler.....	56
4.2.2.1.	İbuprofen.....	56
4.2.2.2.	IPM.....	57
4.2.2.3.	Tween 80®.....	57

4.2.2.4.	PG.....	57
4.2.2.5.	Benzalkonyum Klorür Çözeltisi.....	58
4.2.3.	Üçgen Faz Diyagramının Çizilmesi ve Formülasyonun Hazırlanışı.....	58
4.2.4.	Hazırlanan Formülasyonun Fiziksel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	59
4.2.5.	Hazırlanan Formülasyonda Yapılan Kararlılık Çalışmaları.....	59
4.2.5.1.	Tip Tayini.....	60
4.2.5.2.	İletkenlik Ölçülmesi	60
4.2.5.3.	Santrifüj.....	61
4.2.5.4.	pH Ölçümü.....	61
4.2.5.5.	Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi.....	62
4.2.5.6.	Reolojik Analiz.....	62
4.2.6.	Sonuç.....	62
5.	KAYNAKLAR.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1.3. Küresel misel, küresel ters misel ve lameller misel yapısı.....	6
2.1.3. Bikontinyus tipli mikroemülsiyonlarda sünger yapısı.....	7
2.1.3. Mikroemülsiyonlarda kist ve çubuk yapısı.....	7
2.1.3. Farklı misel tipleri.....	8
2.1.6.2. Üçgen faz diyagramı.....	14
2.1.9.1. Gözün enine ve boyuna kesiti	18
2.1.9.2. Gözde lokal tedavi yolları.....	19
2.1.9.2. Çeşitli salisilat ve diğer NSAİİ' ların korneadan penetrasyonu.....	20
2.2.1. İbuprofen [2-(p-izobutilfenil) propiyonik asit].....	22
4.1.1. Değişen YEM/Yard. YEM oranlarına karşılık gelen mikroemülsiyon alanları.....	36
4.1.1. 2:5 oranında Tween 80®/PG içeren y/s mikroemülsiyon oluşum alanı	37
4.1.2.7.K Formülasyonuna ait 0. zaman damlacık boyutu dağılımı.....	39
4.1.2.7.K _p Formülasyonuna ait 0. zaman damlacık boyutu dağılımı.....	39

4.1.2.8. K formülasyonuna ait 0. zaman kayma hızı-kayma gerilimi grafiği....	40
4.1.2.8. K _p formülasyonuna ait 0. zaman kayma hızı-kayma gerilimi grafiği...	40
4.1.3.6. Damlacık boyutu dağılımı, 25°C kararlılık çalışması sonuçları.....	43
4.1.3.6. Damlacık boyutu dağılımı, 40°C kararlılık çalışması sonuçları.....	44
4.1.3.6. Damlacık boyutu dağılımı, 40°C+% 60 RN kararlılık çalışması sonuçları.....	45
4.1.3.6. Damlacık boyutu dağılımı, 4°C kararlılık çalışması sonuçları.....	46
4.1.3.7. Reolojik ölçüm, 25°C kararlılık çalışması kayma hızı-kayma gerilimi grafikleri.....	51
4.1.3.7. Reolojik ölçüm, 40°C kararlılık çalışması kayma hızı-kayma gerilimi grafikleri	52
4.1.3.7. Reolojik ölçüm, 40°C+% 60 RN kararlılık çalışması kayma hızı-kayma gerilimi grafikleri	53
4.1.3.7. Reolojik ölçüm, 4°C kararlılık çalışması kayma hızı-kayma gerilimi grafikleri	54

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1.4. Değişen bileşen oranlarının mikroemülsiyon tipine etkisi.....	9
2.1.5.4. Farmasötik amaçla kullanılan YEM ve Yard. YEM'ler	12
2.1.6.1. YEM'lerin HLB değerlerine göre etkinlikleri.....	13
2.1.9.3. Oftalmik mikroemülsiyonlarda kullanılan bazı yardımcı maddeler.....	22
3.2.1.2.1. Hazırlanan formülasyonlar (I. Aşama).....	28
3.2.1.2.1. Hazırlanan formülasyonlar (II. Aşama).....	29
3.2.1.2.1. Üçgen faz diyagramı çiziminde kullanılmak üzere hazırlanan formülasyonlar (III. Aşama).....	30
3.2.1.2.3. Ana formülasyon bileşenleri.....	31
4.1.1. Değişen YEM/Yard. YEM oranlarına karşılık gelen mikroemülsiyon alanları.....	37
4.1.2. Mikroemülsiyon formülasyonlarında 0. zaman fiziksel bulguları.....	38
4.1.2.7. K formülasyonuna ait 0. zaman reolojik ölçüm değerleri.....	40
4.1.2.7. K _p formülasyonuna ait 0. zaman reolojik ölçüm değerleri.....	40

4.1.3.4.	Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait elektriksel iletkenlik değerleri	41
4.1.3.5.	Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait pH değerleri ...	42
4.1.3.6.	Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait ortalama damlacık büyüklüğü	42
4.1.3.7.	Reolojik parametreler, 25°C kararlılık çalışması sonuçları....	47
4.1.3.7.	Reolojik parametreler, 40°C kararlılık çalışması sonuçları....	48
4.1.3.7.	Reolojik parametreler, 40°C+% 60 RN kararlılık çalışması sonuçları.....	49
4.1.3.7.	Reolojik parametreler, 4°C kararlılık çalışması sonuçları.....	50
4.2.5.	Mikroemülsiyon formülasyonunun 0. zaman ile 180. gün fiziksel bulgularının karşılaştırılması.....	60

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Å	Angstrom (10^{-10} m)
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
GIS	Gastrointestinal sistem
µm	Mikrometre (10^{-6} m)
HLB	Hidrofilik-Lipofilik Balans
IPM	İzopropil Miristat
K	% 0.1 ibuprofen içeren mikroemülsiyon formülasyonu
K _p	Etkin maddesiz (plasebo) mikroemülsiyon formülasyonu
nm	Nanometre (10^{-9} m)
NSAİİ	Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
PG	Propilen Glikol
PCS	Foton Korelasyon Spektroskopisi (Photon Correlation Spectroscopy)
s/y	Yağ-içinde-su
Yard. YEM	Yardımcı yüzey etkin madde
YEM	Yüzey etkin madde
y/s	Su-içinde-yağ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda farmasötik teknolojide görülen gelişme ile birlikte yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yapılan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Bu çalışmalarda amaç, bilinen tedavi yöntemlerine alternatif çözümler üretmektir.

Lokal etki sağlanması amacıyla sistemik yoldan ilaç sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun nedeni, etkin maddenin hasta bölgeden dokulara penetrasyon sağlayamamasıdır. Örneğin, göz bu bölgelerden birisidir. Gözün *stroma* tabakası suda çözünmeyen etkin maddelere geçirgendir, ancak bu maddeler *stromaya* ulaşmadan kornea epitelini aşamadıkları için emilemezler. Suda çözünürlüğü kısıtlı olan maddeler için oftalmik yol, alternatif bir çözüm üretilmediği sürece tercih edilmez (2).

Günümüzde, oküler ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, gözün anatomik yapısı ve metabolik şartlarının iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Bu düşünceden hareketle, geliştirilecek olan yeni dozaj şekillerinin anatomik ve fizyolojik olarak göz ile uyumlu ve hastaya uygulandığında minimum rahatsızlık verecek şekilde tasarlanması gereklidir. Bunun için en başta, izotonik, izohidrik ve steril özellikler taşınmalıdır.

Bugün piyasada bulunan ruhsatlı oftalmik ürünler, genellikle su bazlı çözelti şeklindeki damlalar, krem veya merhemlerdir. Göz damlaları için sulu çözeltiler, görüşün bulanıklaşmaması açısından önemlidir. Yağ bazlı taşıyıcı sistemler görüşün bulanıklaşmasına yol açacağından tercih edilmemektedir (3). Dolayısıyla, suda çözünmeyen bileşiklerin bu yolla uygulanması kısıtlıdır. Mikroemülsiyonlar, y/s tipinde tasarlandıklarında, hidrofobik maddelerin göz yoluyla emilimi sağlanabilir ve saydam taşıyıcı sistemler olmaları nedeniyle görüşte bir probleme yol açmayacakları öngörülebilir.

Gözden emilimde engel oluşturan bir diğer etken de gözyaşı ile drenaj konusudur. Bu problemin çözülebilmesi için, uygulanan preparatın viskozitesinin artırılması düşünülmüştür. Krem ve merhemler bu nedenle tercih edilmektedir. Ancak, yine görüşte problem yaşanacağından özellikle hastalar tarafından tercih edilmeyen bir uygulamadır.

Mikroemülsiyonlar, kullanılan bileşenlerin özelliğine göre kendiliğinden oluşum gösterebilen, dışarıdan verilmesi gereken enerji miktarının düşük olması dolayısıyla mali avantaj sağlayan, optimize edildiklerinde termodinamik ve fiziksel olarak kararlı olan, en önemlisi de pek çok etkin maddenin mikroemülsiyonunun hazırlanması mümkün olduğundan, sanayi için üretimi ve taşınması kolay, ideal dozaj şekilleri olarak öne çıkmaktadır.

Hazırlanan tez çalışmamız kapsamında, etkin madde olarak ibuprofen tercih edilmiştir. Günümüzde oftalmik preparatı olmayan ibuprofen, bilinen en eski non steroid antiinflamatuvar ajanlardan birisidir. Çeşitli göz hastalıklarında ve göz ameliyatlarından sonra oral yoldan verilerek analjezik-antiinflamatuvar etki sağlayarak, çoğunlukla destekleyici tedavi rolünü üstlenmektedir. Oral yoldan alındığında, %80 kadarı GİS'den hızla emilir. Ancak karaciğerde metabolize edilerek etkisiz hale geçer. Uzun süreli kullanımında, giderek artan miktarda yağ dokusunda birikir. Bu olayın terapötik etkinliğe nasıl yansıdığı henüz bilinmemektedir. Yan etkileri sıklıkla GİS ile ilgilidir. Bulantı, kusma, diyare veya kabızlık, bazen de karın ağrısına yol açtığı bilinmektedir (1). İbuprofenin göze lokal yoldan verilmesi ile bu etkilerin minimize edilmesi sağlanabilir.

Hazırlanan tez çalışmamızda amaçlanan konular şu şekilde özetlenebilir:

- Oftalmik açıdan uyumlu formülasyon bileşenleri ile yola çıkılarak, kararlı bir mikroemülsiyon sisteminin geliştirilmesi ve optimize edilmesi,
- Hazırlanan bu sisteme, %0.1 oranında ibuprofen yüklenerek formülasyonun oftalmik açıdan gerekli parametreleri karşılayıp karşılamadığının tespit edilmesi,
- Hazırlanan formülasyonun *in vitro* değerlendirmesinin yapılması ve 6 ay boyunca çeşitli koşullarda bekletilerek kararlılığının saptanması.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. MİKROEMÜLSİYONLAR

2.1.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

Mikroemülsiyonlar, konvensiyonel emülsiyonlara benzer şekilde lipofilik ve hidrofilik bir sıvı, YEM ve Yard.YEM'den oluşan çok bileşenli taşıyıcı sistemler olarak tanımlanabilir (4).

Bir başka tanıma göre mikroemülsiyonlar, nanometre ölçeğinde damlacık boyutuna sahip, saydam (nadiren yarı-saydam) görünümlü, termodinamik açıdan kararlı, optik anlamda izotropik özellikler taşıyan dispers sistemlerdir (6). Bu özelliklerinden dolayı, fiziksel olarak, miseller çözeltilerden ayırtedilmeleri zordur ve miseller çözelti ile emülsiyon arasında bir konumda değerlendirilmektedirler (5). Mikroemülsiyon terimi, bu sistemlerin gerçek çözelti değil, bir fazın diğer bir faz içindeki dispersiyonu olduğuna dikkat çekmek için seçilmiştir (6).

Mikroemülsiyonlar, yağ, su, YEM ve Yard. YEM karışımından oluşan dispers sistemlerdir. Burada yağ tanımı, su ile karışmayan düşük polariteye sahip sıvıları ifade etmektedir (5). Sulu faz olarak yüksek polariteye sahip hidrofilik çözücüler kullanılır. Sulu ve yağlı faz arasındaki yüzey geriliminin düşürülmesi için anyonik, katyonik veya noniyonik yapıda YEM' ler eklenebilir. Yard. YEM'ler ise, düşük molekül ağırlığına sahip orta ve kısa zincirli alkollerdir (3, 7, 8).

Mikroemülsiyonların en tipik özelliklerinden birisi, yüksek oranda YEM içermeleridir. Formülasyona giren Yard. YEM'ler olası uyumsuzlukları önlemek amacıyla YEM içeriğini önemli ölçüde düşürürler (9).

Mikroemülsiyon sistemler, formülasyona giren yardımcı maddelerin miktar ve kalitesine hassas sistemlerdir (4). Mikroemülsiyon sistemlerinin önemli özelliklerinden bir diğeri, YEM tipi, kalitesi ve oranlarının seçimi doğru yapıldığında dışarıdan enerji gerektirmeksizin kendiliğinden oluşmalarıdır.

Ancak, noniyonik tipte YEM ile hazırlanmaları sıcaklığa bağlıdır.

Mikroemülsiyonlar, su-içinde-yağ (y/s), yağ-içinde-su (s/y) ve bikontinyus mikroemülsiyonlar olmak üzere 3 tiptir. Mikroemülsiyonların tipini belirleyen en önemli faktör de kullanılan YEM'nin cinsidir (3).

Mikroemülsiyonlar, termodinamik açıdan kararlı olmalarının yanısıra, konvensiyonel emülsiyonlara nazaran çok daha düşük damlacık boyutuna sahip taşıyıcı sistemlerdir. Bu özellik mikroemülsiyonlara dozaj şekline göre etkin madde salımının çok daha hızlı olması ve daha uzun raf ömrü gibi belirgin avantajlar sağlar (5). Aynı zamanda, etkin madde çözünürlüğünü artırma potansiyelleri, hazırlama ve uygulama kolaylıklarından dolayı mikroemülsiyonlar, ilaç taşıyıcı sistemler olarak dikkat çekmektedirler (3).

Konvensiyonel emülsiyonların aksine, mikroemülsiyonlarda damlacık boyutu dağılımı 60-1000 Å gibi dar bir aralıktadır. Bu değer ışığın dalga boyunun 1/4'inden küçük olduğundan dolayı (4200 Å - Mor ışık; 6600 Å - Kırmızı ışık), beyaz ışığın büyük çoğunluğunu geçirerek çok az miktarını yansıtırlar. Bu özellikten dolayı genel olarak saydam, nadiren yarı-saydam görünümündedirler (5, 11).

Mikroemülsiyonlar, nanometre boyutunda ilaç taşıyıcı sistemlerdir ve kontrollü salım sisteminin avantajlarını taşırlar (7, 12). Mikroemülsiyonlarda ayrıca, taşıyıcı sistemin hedef bölgedeki reseptörlerle birleşebilen spesifik bir molekülle kaplanması ile hedeflendirme yapılması da mümkündür (7).

Mikroemülsiyon damlacıklarının ufak olmasının yanısıra viskoziteleri genellikle Newton akış modeline uyum gösterir (3, 7). Çözelti benzeri bu özellik konvensiyonel emülsiyonlara karşıt olarak, mikroemülsiyonlara püskürtülebilirlik ve doz homojenliği açısından üstünlük kazandırmaktadır (13). İçerdikleri YEM'lerin ortalama %20 gibi yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle de emilim artırıcı etki gösterirler (3).

Mikroemülsiyonlar, intravenöz, pulmoner, transdermal, oral ve oftalmik ilaç taşıyıcı sistemler olarak, suda çözünürlüğü düşük olan etkin maddelerin çözünürlüğünü, kararlılığını ve biyoyararlanımını arttırmak ve enzimatik parçalanmayı engellemek için kullanılabilirler. Aynı zamanda, farmasötik ve kozmetik alanlarda deri yolu ile kullanımları mümkündür (7, 8, 12-16).

Yapılan çalışmalar, mikroemülsiyonların yalnızca konvensiyonel emülsiyonlara değil, kimi zaman lipozomlar gibi diğer ilaç taşıyıcı sistemlere de üstünlük sağlayabildiğini göstermektedir (17). İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmalarının yanısıra, mikro ve nanopartiküllerin elde edilmesinde de ara basamak oluşturmaktadırlar (3, 18, 19).

2.1.2. Tarihçesi

Mikroemülsiyonlar ilk kez, 1943 yılında İngiliz bilim adamı J.H.Schulman tarafından yayınlanan bir çalışmayla ortaya konmuştur (3, 16, 20). Bu çalışmada, ilk olarak sabun, su ve hidrokarbon karışımıyla konvensiyonel emülsiyon hazırlanmış ve orta zincirli bir alkol olan pentanol eklenerek saydam görümlü bir karışım elde edilmiştir. Bunun, yüzeylerarası gerilimin geçici olarak düşmesine bağlı bir durum olduğu görüşü benimsenmiştir. Mikroemülsiyon oluşumunda, formülasyon bileşenlerinin miktarları ve oranları ile uygulanan yöntemin önemine dikkat çekilmiştir. Bu görüş, bazı çalışmalarla da desteklenmiştir (16).

1960'larda, Adamson, Schulman'ın yüzeylerarası negatif etkileşme sonucu mikroemülsiyon oluşumu teorisini kabul etmemiş ve mikroemülsiyon terimi yerine miseller çözelti veya şişmiş miseller tanımını ortaya atmıştır (16). Görüşünü, ikinci bir sistem varlığında non-kolloidal fazın dengeye ulaştığı yönündeki çalışmasıyla desteklemiş ve Schulman'ın çalışmasından yola çıkarak Yard. YEM eklenmesiyle damlacık boyutunun azaldığını göstermiştir. Adamson'a göre sistem saydamdır çünkü şişmiş misellerin büyüklüğü görünür ışığın dalga boyundan küçüktür (16).

1970'lerde, Ekwall, Friberg ve arkadaşları (16), mikroemülsiyonları, normal veya ters misellerden oluşmuş koloidal çözeltiler olarak tanımlamışlardır. Bu sistemlerde yüzey geriliminin sıfır olduğunu, dolayısıyla gerçek bir emülsiyon sistemi gibi değerlendirilemeyeceklerini göstermişlerdir. Aynı yıllarda Rosff (16), bu görüşe benzer olarak, mikroemülsiyonların fazlararası denge veya yüzey etkileşimi ile açıklanamayacağını bildirmiştir. Rosff'a göre, bir emülsiyon sisteminin damlacık boyutu belirgin ölçüde düştüğünde, iç fazlar bilinen anlamını

kaybetmektedir. Dolayısıyla, mikroemülsiyon sisteminin yapısı faz dengesi veya yüzey etkileşimi ile açıklanamamaktadır (16).

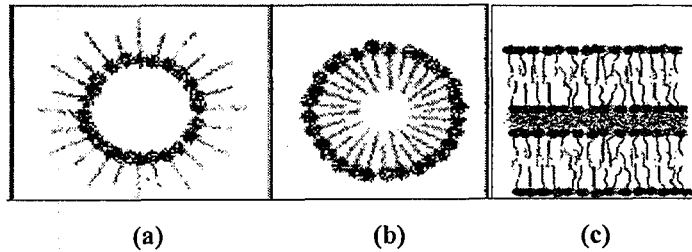
Günümüzde mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak kararlı, optik olarak saydam, birbiri ile karışmayan iki sıvının oluşturduğu izotropik dispers sistemler olarak kabul görmektedir (3, 5, 7, 11).

2.1.3. Mikroemülsiyon Yapısı

Mikroemülsiyonlar, yağ ve su moleküllerinin birbirinden ayrılmasını sağlamak amacıyla ara yüzeylerde oluşan yapıların çeşitliliği nedeniyle son derece ilginç sistemlerdir. Bu yapıların boyutunun nanometrik olması saydam görünüme neden olmaktadır (21).

Mikroemülsiyonlarda en basit yapı misel olarak adlandırılır. Ancak mikroemülsiyon damlacıkları normal miseller yapıdan daha büyük olduğundan, şişkin miseller olarak da anılırlar. Mikroemülsiyon yapısının miseller yapıdan farkı, mikroemülsiyonların oluşması için belirli maddelere ve oranlarına gereksinim olması ve mikroemülsiyonların çözündürme kapasitelerinin daha fazla olmasıdır (3).

Miseller, sudaki yağ damlacıkları (y/s), ters miseller ise yağ içinde bulunan su damlacıkları (s/y) olarak düşünülebilir. Bunlar, küresel biçimli olup, diğer bir misel tipi ise lameller olmaktadır (Şekil 1).

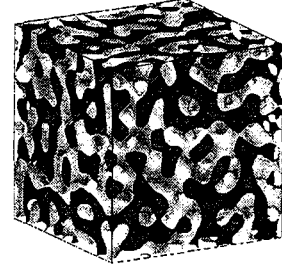


Şekil 1. (a) Küresel misel, (b) küresel ters misel (c) lameller misel yapısı (21)

Bikontinyus yapıya sahip mikroemülsiyonlarda temel yapının sünger biçiminde olduğu düşünülmektedir. Bu durumda sürekli faz tek değildir. Temel yapıdan yola çıkılarak getirilen açıklamalarda, süngerin yüzeyi YEM olarak, dış ortam ve

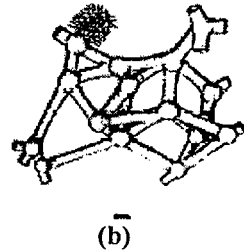
delikler de sürekli faz tarafından doldurulan boşluklar olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2a) (21).

Kolloidal sistemlerle emülsiyon sistemler arasında bir konumda değerlendirilen mikroemülsiyonların yapısal incelenme çalışmalarında, denge halinde bikontinyus yapıda oldukları ileri sürülmüştür (Şekil 2b) (6).



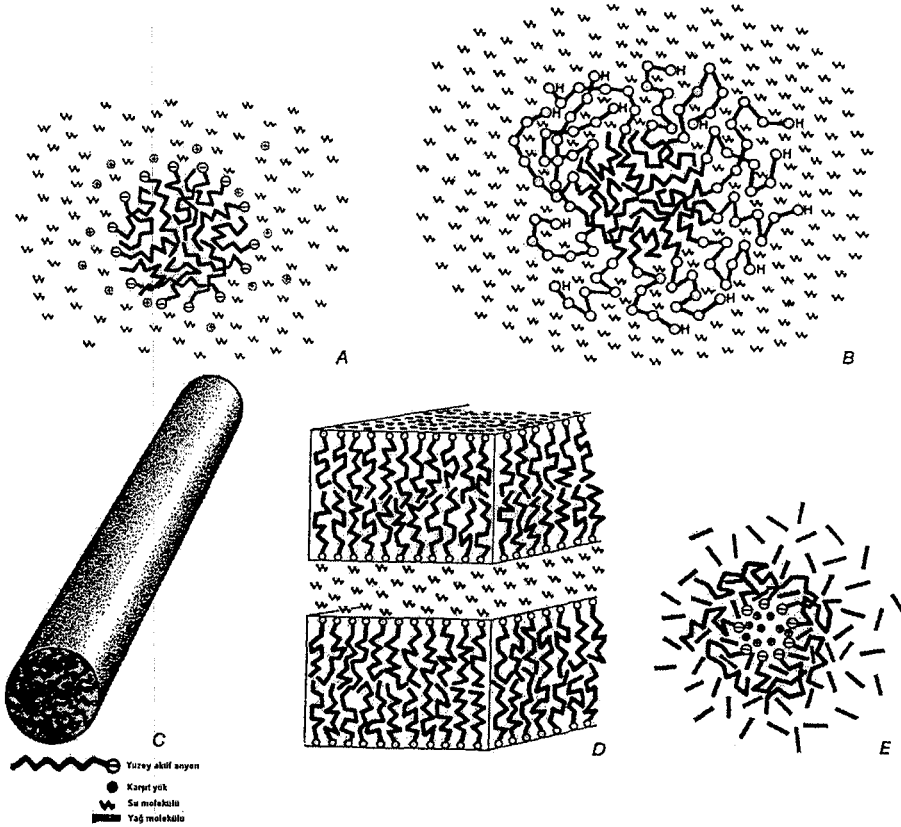
Şekil 2. (a) Bikontinyus tipli mikroemülsiyonlarda sünger yapısı
(b) Bikontinyus tipli mikroemülsiyonların şematik görünümü (6, 22)

Diğer olası mikroemülsiyon yapılarının, çubuk şeklinde bağlanmış miseller veya kist şeklindeki yapılardan oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 3) (21).



Şekil 3. Mikroemülsiyonlarda (a) kist ve (b) çubuk yapısı (21)

Mikroemülsiyon yapısının en basit açıklaması, mikroemülsiyon damlacık modelidir. Bu modelde, mikroemülsiyon damlacıkları, YEM ve Yard. YEM moleküllerinden oluşan yüzeylerarası tabaka ile çevrilmiştir (23). Mikroemülsiyonların yapısal özellikleri incelendiğinde, yapı üzerindeki temel belirleyicinin, YEM özellikleri, sisteme ait entropik enerji koşulları ve sıvı özellikleri (pH, iyonik kuvvet) olduğu görülmektedir (Şekil 4) (5, 21). Mikroemülsiyonların yapısal özellikleri çözme kapasiteleri üzerinde de etkilidir (24).



Şekil 4. Farklı misel tipleri a) Anyonik bir YEM'ye ait küresel misel, b) Noniyonik bir YEM'ye ait küresel misel, c) İyonik bir YEM'ye ait silindirik misel, d) İyonik bir YEM'ye ait lameller misel, e) Anyonik bir YEM'nin yağda oluşturduğu ters misel (5)

2.1.4. Mikroemülsiyon Tipleri

Mikroemülsiyonlar 3 tiptir (25-27):

- Y/S (su-içinde-yağ) mikroemülsiyonlar
- S/Y (yağ-içinde-su) mikroemülsiyonlar
- Bikontinyus mikroemülsiyonlar (yağ ve su fazı birbiri içine geçmiş durumda)

Mikroemülsiyonların tipini belirleyen en önemli faktör kullanılan YEM'nin cinsi ve bileşenlerin karışımdaki oranlarıdır (4, 5). Bu görüşü destekleyen örnek bir mikroemülsiyon formülasyonu Çizelge 1'de verilmektedir. Mikroemülsiyonlarda, iç faz eklenmesi ile veya YEM'nin değiştirilmesiyle tipinin değiştirilmesi mümkündür. İç faz eklenmesi öncelikle mikroemülsiyonun viskoelastik bir jel kıvamına geçmesine ve işleme devam edilerek mikroemülsiyon tipinin tersine çevrilmesine neden olur (3, 5).

Çizelge 1. Değişen bileşen oranlarının mikroemülsiyon tipine etkisi (5)

Bileşen adı	Fonksiyonu	Mikroemülsiyon içindeki oranı	
		y/s	s/y
Sodyum lauril sulfat	YEM	13	10
1-Pentanol	Yard.YEM	8	25
Ksilen	Yağlı faz	8	50
Su	Sulu faz	71	15

2.1.5. Mikroemülsiyonlarda Formülasyon Bileşenleri

Mikroemülsiyon sistemleri genel olarak 4 temel bileşenden oluşur (11, 14):

- Sulu faz
- Yağlı Faz
- YEM
- Yard. YEM

Mikroemülsiyonlar her zaman 4 bileşenli olmak zorunda değildir. Bu durumda, mikroemülsiyonlar su, yağ ve YEM üçlüsünün karıştırılması ile oluşan ağımsı büyük halkalara sıvı kristallerin füzyonu sonucu ortaya çıkan karışık ve sıvı bir yapıdadır. Ancak, füzyon, Yard. YEM'nin eklenmesiyle uyarılmaktadır. Mikroemülsiyonlarda maddelerin birbirine oranı ve yapıları, sürekli fazın yağ veya su olması ile yakından ilgilidir (3).

Üç bileşenli mikroemülsiyonlar, genellikle tersiyer (tertiary) mikroemülsiyonlar olarak bilinir. Yard. YEM eklenmesiyle hazırlanan 4 bileşenli mikroemülsiyonlar ise katerner (pseudoternary, quaternary) sistemler olarak adlandırılır (25).

2.1.5.1. Sulu Faz

Mikroemülsiyonlarda sulu faz denilince, yalnızca su değil, polar fonksiyonel grupları sayesinde su ile karışabilen hidrofilik sıvılar akla gelmelidir. Benzer şekilde, suda çözünen maddelerin çözeltileri mikroemülsiyon sistemlerin sulu fazını oluşturabilir. Örneğin, gliserin polar ve suda çözünen bir madde

olduğundan sulu faz olarak tercih edilebilir. Aynı şekilde sorbitol, glikol çözeltisi ve tampon çözeltiler de mikroemülsiyonlarda sulu faz olarak düşünülebilir (3).

Formülasyona girmesi düşünülen suda çözünen renk maddeleri, elektrolitler, antimikrobiyal, antioksidan gibi yardımcı maddeler sulu faza eklenebilir. Tuzların mikroemülsiyon sistemine eklenmesi dikkat edilmesi gereken bir konudur çünkü, elektrolitlerin eklenmesi genellikle y/s tipindeki sistemde suyun çözünürlük yeteneğini azaltarak yüzey alanın düşmesine yol açar (3).

2.1.5.2. Yağlı Faz

Yağlı faz olarak, su ile karışmayan nonpolar özellikte ve lipofil gruplar taşıyan maddeler kullanılır. Yağlı fazın seçimi, kullanılacak YEM'nin iyonik veya noniyonik olması açısından önem taşır. Doğal yağlar, hidrokarbonlar, ester, eter veya trigliseritler yağlı faz olarak kullanılabilir (3).

Yağlı fazın seçiminde, sistemin kullanım amacı ve dolayısıyla istenen fiziksel özellikler, uygulama yolu ile ilişkili olarak yağın olası toksisitesi, y/s tipinde bir mikroemülsiyonda etkin maddenin yağdaki çözünürlüğü ve olası geçimsizlikler göz önüne alınmalıdır (3). Mikroemülsiyon formülasyonunda kullanılacak yağlar, fazla yağ asidi içermeyen nötral reaksiyon veren yapıda olmalıdır (23).

2.1.5.3. YEM

YEM'ler, birbiri ile karışmayan sulu ve yağlı faz arasındaki yüzey gerilimi düşürerek homojen ve kararlı bir sistem elde etmek amacıyla kullanılırlar. Mikroemülsiyonların başlıca özelliklerinden birisi, oldukça yüksek olan YEM içerikleridir. Bu özellik, kararlılığın artmasına neden olmaktadır (4, 5, 9).

YEM'ler, kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar. Hidrofilik başın taşıdığı eksi veya artı yüke göre anyonik veya katyonik özellik içerirler. İyonik olmayanlar ise hiçbir yük taşımazlar. Amfoterik YEM'ler, buldukları ortamın pH değerine göre yük taşırlar veya taşımazlar (28).

Son dönemlerde, farmasötik amaçlı mikroemülsiyon formülasyonlarında düşük iritasyon özelliği ve yüksek kararlılığa sahip non-iyonik YEM'lere ilgi artmıştır (14).

Yapılan bazı çalışmalar, mikroemülsiyon formülasyonunda tek bir YEM yerine daha fazla YEM'nin karıştırılmasıyla gerekli olan YEM içeriğinin düşürülebildiğini göstermektedir (29).

Mikroemülsiyonların tipini belirleyen en önemli faktör kullanılan YEM'nin cinsidir. Kullanılan YEM'nin belirlenmesinde HLB sistemi yerine ampirik bir yaklaşım olan Üçgen Faz Diyagramı tercih edilmektedir (3).

YEM'lerin sınıflandırılması özetle şöyledir (30):

1. Amfoterikler (Amfolitikler)

- Açıl/dialkil etilendiaminler ve türevleri
- N-alkilamino asitler
- Fosfatitler

2. Anyonikler

- Karboksilatlar (Sabunlar, Açıl laktatlar, Eter karboksilatlar, Anyonik asitlerin açıl amidleri)
- Sülfürik asit esterleri (Alkil sülfatlar, Alkileter sülfatlar)
- Sülfonik asit türevleri (Lineer alkil benzen sülfonat, α -olefin sülfonatlar, Alkil gliseril eter sülfonatlar, Alkil eter sülfonatlar, Açıl izotiyonatlar, Açıl Tauratlar, Sülfosüksinatlar)
- Fosforik asit esterleri

3. Katyonikler

- Katernerler (Alkil benzil dimetilamonyum tuzları, Alkil betainler, Tetraalkilamonyum tuzları, Heterosiklik amonyum tuzları)
- Alkil aminler
- Alkil imidazolinler

4. Noniyonikler

- Alkoller
- Esterler (Etoksillenmiş karboksilik asit, Etoksillenmiş gliseritler, Glikol esterleri, Monogliseritler, Poligliseril esterleri, Polihidrik alkol esterleri, Sorbitan/sorbitol esterleri, Fosforik asit triesterleri)

- Eterler (Etoksillenmiş alkoller, Etoksillenmiş lanolin ve kastor yağı, Etoksillenmiş polisiloksanlar, Propoksillenmiş polioksietilen esterleri, Alkilpoliglikozitler)
- Amino oksitler
- Alkanolamidler

2.1.5.4. Yard. YEM

Mikroemülsiyonların en tipik özelliklerinden birisi, yüksek oranda YEM içermeleridir. Kararlılık anlamında çok büyük avantaj sağlayan bu özellik, farmasötik amaçla hazırlanan mikroemülsiyonlarda YEM'lerin dokulara uyumsuzluğunu ve topik kullanımlarda iritan etkiyi beraberinde getirmiştir. Bu nedenle, farmasötik mikroemülsiyonlarda genellikle 4. bir bileşene ihtiyaç duyulur (5). Bu amaçla, Yard. YEM'ler kullanılır ve YEM içeriğini önemli ölçüde düşürürler (9). Yard. YEM olarak kullanılan alkolün moleküler yapısı mikroemülsiyon oluşumunda önem taşır. YEM'nin Yard. YEM'ye oranı 1:1 ve 1:9 arasında değişebilir (3).

Yard. YEM'ler, genellikle, orta ve kısa zincirli alkollerdir. Farmasötik mikroemülsiyonlarda kullanılan bazı YEM ve Yard. YEM'ler Çizelge 2'de verilmiştir (3).

Çizelge 2. Farmasötik amaçlı kullanılan YEM ve Yard. YEM'ler (3)

YEM	Yard.YEM
Polioksietilen sorbitan esterleri	Benzil Alkol
Polioksietilen eter ve esterleri	Alifatik Polioller
Oksietilen yağ asitleri	Diglikol Esterleri
Poliglikol C8-C10 gliseritleri	Gliserin
Şeker esterleri	Sorbitol
Polietilen glikol eter ve esterleri	Etilen Glikol
Fosfolipitler	Propilen Glikol

2.1.6. Mikroemülsiyon Formülasyonları

Mikroemülsiyon formülasyonunda en kritik parametrelerden birisi, YEM'nin belirlenmesidir. Konvensiyonel emülsiyonlarda bu amaçla kullanılan HLB sistemi yaklaşımı mikroemülsiyon formülasyonu için kullanışlı değildir. Mikroemülsiyon ilaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonunda en önemli işlem üçgen faz diyagramlarının çizilmesidir. Çizilen diyagramlarda en uygun mikroemülsiyon alanı belirlendikten sonra formülasyonda bulunan bileşenler saptanabilir (3).

2.1.6.1. HLB Sistemi

Yüzey gerilimi düşürerek kararlılığı arttıran YEM'ler, hidrofil ve lipofil gruplar taşırlar. Bu grupların molekül içindeki denge oranları YEM'lere özgü fonksiyonlarını sağlar ve HLB adını alır. %100 hidrofilik karakterli molekülün HLB değeri 100'dür, ancak küçük rakamlarla ifade edilebilmesi için bu değer 20 olarak kabul edilmiştir. Buna göre HLB değerleri 0-20 arasında değişmektedir. Genellikle, 8-20 HLB değerine sahip YEM y/s tipi emülsiyon oluşturur (31, 32). YEM'lerin HLB değerlerine bağlı olarak gösterdikleri özellikler Çizelge 3'te verilmiştir (7).

Çizelge 3. YEM'lerin HLB değerlerine göre etkinlikleri (7)

Etkinlik	HLB Değeri	
	En az	En çok
Köpük kırıcı	1.5	3
s/y emülsiyon yapıcı	3	6
Islatıcı	7	9
y/s emülsiyon yapıcı	8	13
Temizleyici	13	15
Peptizan, çözüldürücü	15	18

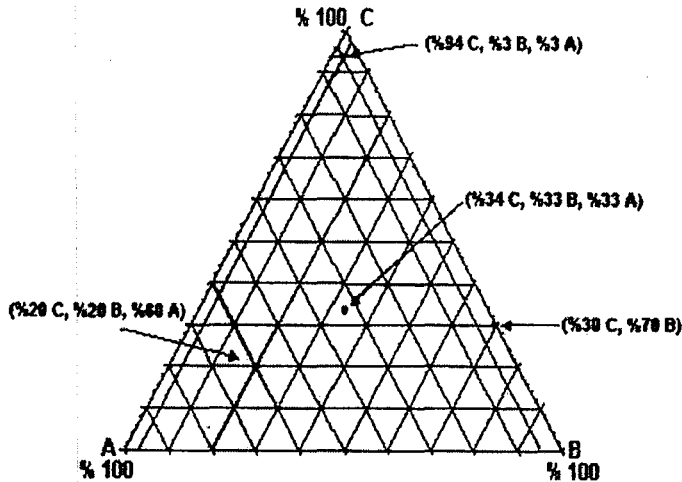
Hidrofilik grubu baskın olan YEM'ler, y/s tipi emülsiyon oluştururlar. Diğer bir deyişle, suda çözünebilir YEM'ler y/s tipini, suda çözünmeyenler de s/y tipini oluştururlar. Formülasyonun amacına göre, birkaç YEM karıştırılarak gerekli olan en uygun HLB değeri'ni elde etmek mümkündür (33).

2.1.6.2. Üçgen Faz Diyagramları

Emülsiyon sistemlerde, yağ/su/emülsiyon yapıcı sisteminin en uygun ve en dayanıklı emülsiyon verdiği konsantrasyonlar üçgen faz diyagramları ile gösterilebilir. Faz diyagramlarının bir diğer uygulama alanı da, kararlılık çalışmalarının yürütülmesidir. Yani, emülsiyon sistemlerde kremalaşma ve faz ayrışması şeklinde ortaya çıkan dayanıksızlıkların incelenmesinde, dayanıksız bölgenin bulunmasında ve dayanıksızlığı önlemede yol gösterir. Üç bileşenli sistemlerle çalışırken üçgen faz diyagramlarından yararlanır (7).

Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için en yaygın ve kolay yöntem titrasyondur. Çok sayıda karışımın kısa sürede incelenmesine olanak sağlayan titrasyon yönteminde, örneğin, belli miktardaki YEM/Yard. YEM karışımı yağ ile karıştırılarak tek fazlı bir çözelti oluşturulur. Daha sonra, sabit sıcaklık ve karıştırma hızı kullanılarak su ile titrasyon yapılır ve her su eklenmesinde sistem saydamlık, akış özellikleri ve kararlılık açısından incelenir (3).

Şekil 5'te örnek bir üçgen faz diyagramı gösterilmiştir. Burada, eşkenar üçgenin her köşesi üç ayrı bileşenden birini %100 olarak (a/a) tanımlar, diğerlerini %0 olarak temsil eder. Üçgenin kenar çizgileri her bir bileşenden ikisinin karışımını gösterir. Üçgenin içindeki herhangi bir noktadan her 3 kenara paralel olarak çizilen hatların toplamı üçgenin bir kenar uzunluğundadır. Aynı şekilde üçgenin içindeki herhangi bir noktada bulunan karışımın içindeki üç maddenin toplamı da bütün bileşimin % toplamına eşittir (Şekil 5) (7, 32).



Şekil 5. Üçgen faz diyagramı (7)

Üçgen faz diyagramının çizilmesi için sırasıyla:

- Belirlenmiş oranlarda YEM ve Yard.YEM, uygun yağ ve su kullanılarak etkin madde içermeyen mikroemülsiyonlar hazırlanır.

- Bulunan mikroemülsiyon noktaları diyagram üzerinde işaretlenerek mikroemülsiyon alanı hesabı için değişken bileşenin köşesinden, mikroemülsiyon noktaları ile sınırlı olmak koşuluyla karşı kenara doğru çizilir; bu doğrular ve mikroemülsiyon noktalarının sınırladığı bölge mikroemülsiyon alanını verir.

- Belirlenen alanın ağırlık merkezi bulunur. Bu noktadaki bileşenler optimum formülasyonu temsil etmektedir (13, 23).

Yapılan bazı çalışmalar, mikroemülsiyon sistemlerinin su alma kapasitesi ile kullanılan alkolün karbon sayısı arasında bir ilişki olduğunu, en iyi sonucun izobutanol ve izopentanol ile alındığını öne sürmüştür (34).

2.1.7. Mikroemülsiyonlarda Fiziksel Yapının İncelenmesi

Mikroemülsiyon formülasyonlarında fiziksel yapının incelenmesi için önemli parametreler şunlardır (2):

- Optik özellikler
- Viskozite (Reolojik özellikler)
- Damlacık boyutu dağılımı
- Elektriksel iletkenlik
- pH
- Santrifüj (Faz ayrışması)

Optik özellikler: Mikroemülsiyonlar optik açıdan saydam olmalıdır. Damlacık boyutuyla ilişkili bu özellik mikroemülsiyonlarda karakteristiktir (3, 5).

Viskozite: Mikroemülsiyonların viskoziteleri genellikle Newton akış modeline uygunluk gösterir. Jelleşme sağlayarak, mikroemülsiyonların viskozitesini modifiye etmek olasıdır (3).

Damlacık boyutu dağılımı: Mikroemülsiyonların başlıca özelliklerinden birisi olan damlacık boyutunun ufak olması saydam olmalarına neden olur. Bu özellik sayesinde beyaz ışığı kırarak geçirirler. Tindal etkisi sonucu mavimsi görünen mikroemülsiyonlarda dispersiyon çok iyi demektir (3).

Mikroemülsiyonlarda damlacık boyutu dağılımının ölçülmesi için çeşitli yöntemler denenmektedir. PCS bu yöntemlerden birisidir (35-37).

Elektriksel iletkenlik: Mikroemülsiyonların sahip olduğu iletkenlik özelliği sistemdeki sulu fazın hacminin fonksiyonudur (3). Yapılan çalışmalar, mikroemülsiyonlarda iletkenlik değerlerinin damlacık boyutu ve konsantrasyonu ile ilişkisini ortaya koymuştur (38).

pH: Farmasötik olarak uygulanacak bölgenin özelliklerine göre değiştirilebilir. Gerekli hallerde su fazı tamponlayıcı çözelti olarak seçilebilir. Örneğin göze uygulanacak preparat için ideal pH gözyaşı pH'ına eşit olan 7.4 'tür (5, 39).

Santrifüj: Mikroemülsiyonlarda faz ayrışmasının olup olmadığını incelemek için uygulanan bir yöntemdir (9).

2.1.8. Mikroemülsiyonların Farmasötik Kullanım Alanları

Mikroemülsiyonlar, birçok yoldan vücuda vermeye elverişli ve kararlı sistemler olmalarının yanı sıra, hazırlama-uygulama kolaylığı ve etkin maddenin çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını artırma potansiyellerinden dolayı farmasötik alanda son dönemlerde ilgi çekici bir ilaç taşıyıcı sistem olarak ön plana çıkmaktadır. Mikroemülsiyonlar, parenteral, pulmoner, oral, transdermal, intranazal ve oftalmik yollardan uygulanabilmektedir (3, 12, 40).

2.1.8.1. Intranazal Uygulama

Son yıllarda nazal yol, bir çok etkin maddenin, özellikle büyük molekül ağırlığına sahip veya GİS'de enzimatik parçalanmaya uğrayan peptit/proteinlerin sistemik etki sağlaması amacıyla parenteral yola alternatif olarak düşünülen uygulama yolu olmuştur (3). Mikroemülsiyonların etkin madde çözünürlüğü ve biyoyararlanımı artırma potansiyelleri ile birlikte püskürtülebilirlik ve doz homojenitesinin kolaylıkla sağlanabilmesi ile bu yolla kullanıma uygun oldukları görülmektedir (13).

Yapılan bir çalışmada, diazepam içeren y/s mikroemülsiyonu hazırlanmış ve intranazal sprey şeklinde uygulanarak, emilim intravenöz yolla karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, epilepsinin acil tedavisinde parenteral yola alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (13).

İlk geçiş etkisi nedeniyle oral kullanımı kısıtlı olan nimodipin ile hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonları intranazal yolla uygulandığında, ilk geçiş etkisine uğramadan beyinde tespit edilebilmiştir (41).

2.1.8.2. Dermal Uygulama

Mikroemülsiyonlar, *Stratum corneum*'un engel görevi görmesinden dolayı cilde penetrasyonu kısıtlı etkin maddelerin emilimini artırıcı etki gösterirler (42, 43). Yapılan çalışmalar, noniyonik YEM kullanılarak hazırlanmış mikroemülsiyonların yüksek kimyasal kararlılığa sahip olmaları yanında ciltte penetrasyonu artırıcı etkisi olduğunu göstermiştir (14). Sıvı karakterde olan mikroemülsiyonların cilde uygulanmasını kolaylaştırmak ve sürülebilirliği arttırmak amacıyla viskozite artırıcı çalışmalar da mevcuttur (44-46).

Penetrasyonu çok zor bir bileşik olan sükrozun mikroemülsiyonu hazırlanarak cilt yoluyla vücuda verilebildiği gösterilmiştir (26).

Şiddetli toksisiteye sahip olduğundan klinik kullanımı kısıtlı olan triptolit'in transdermal mikroemülsiyonu hazırlanmış ve uzatılmış etki sağlanmıştır (47).

2.1.8.3. Oral Uygulama

Mikroemülsiyon sistemlerle düşük çözünürlüğe sahip maddelerin oral emilimi artırılmaktadır. Benzer biçimde GİS'de enzimatik parçalanmaya uğrayan peptit/proteinlerin oral kullanımına imkan vermektedir (14).

Bir çalışmada, düşük çözünürlüğe sahip molekül olan nitrendipin'in mikroemülsiyonu hazırlanmış ve oral emilimi incelenmiştir (40). Sonuçta, kullanılan YEM'nin tipine bağlı olarak emilimde artış gözlenmiştir.

Yine düşük çözünürlüğü olan N-4472 adlı molekülün mikroemülsiyon formülasyonu hazırlanarak oral kullanıma uygun hale getirilmiştir (48).

2.1.8.4. Parenteral Uygulama

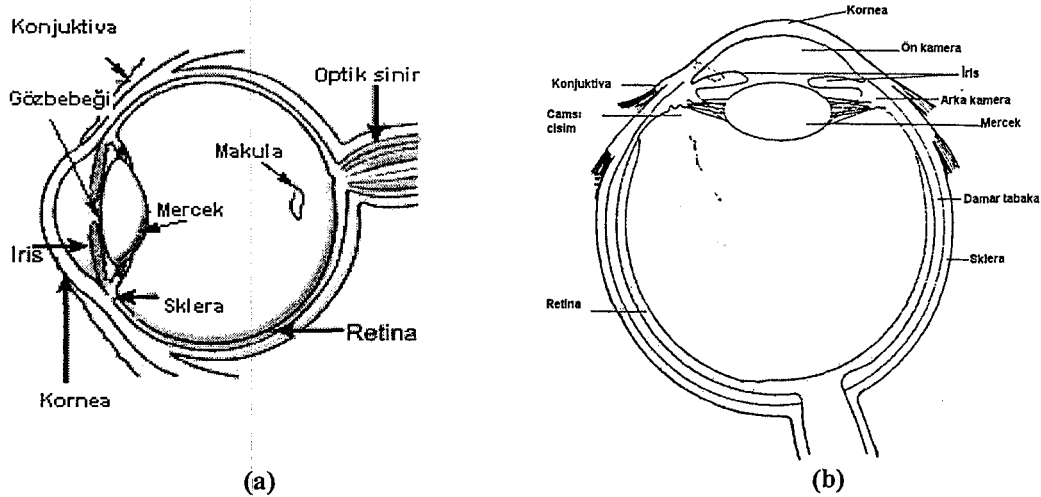
Düşük damlacık boyutu ve sterilize edilebilirlikleri mikroemülsiyonların, parenteral yolla uygulama için uygun ilaç şekilleri olduğunu işaret etmektedir.

Amfoterisin B ile hazırlanan mikroemülsiyonların aynı etkin maddenin piyasadaki intravenöz çözelti şekli (Fungizone®) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, mikroemülsiyonlardan toksisitesi az eşdeğer tedavi elde edilmiştir (15).

İnjesiyon sırasında acıya neden olan kloniksik asitin lizin tuzu çözeltisine alternatif olarak kloniksik asit içeren y/s mikroemülsiyonu hazırlanmış ve uygulama sırasındaki acının azaltılabildiği ortaya konmuştur (49).

2.1.9. Mikroemülsiyonların Oftalmik Kullanımları

2.1.9.1. Gözün Yapısı ve Anatomisi



Şekil 6. Gözün (a) enine ve (b) boyuna kesiti (2, 5)

Göz, üç temel yapıdan oluşur: Ağ tabaka (sklera, göz akı), Damar tabaka, Retina

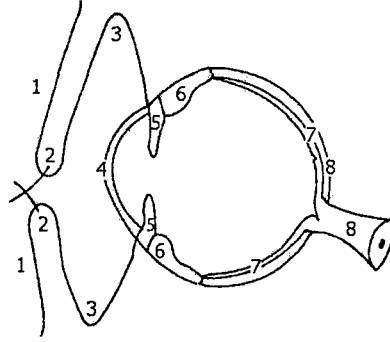
Sklera: Göz küresinin şeklini veren koruyucu kısımdır. Sklera, ön bölümde saydam korneaya dönüşür. Konjunktiva ise korneayı örten ince membrandır (2, 5, 7).

Damar tabaka: Gözü besleyen kan damarların bulunduğu tabakadır. İris ve koroid damar burada yer almaktadır (2).

Retina: Gözün arka kısmında olan, mercekten gelen görüntünün düştüğü ve optik sinirlerin bulunduğu tabakadır (2, 5, 7). Oksijen ve kanda bulunan besinlerle beslenmektedir (50).

2.1.9.2. Gözde Lokal Tedavi Yolları ve Korneal Emilim

Şekil 7’de gözde bilinen lokal tedavi yolları gösterilmektedir (5).

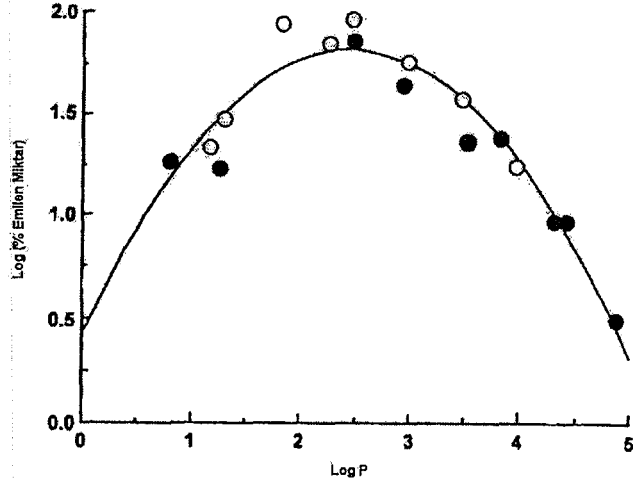


Şekil 7. Gözde lokal tedavi yolları (5); 1-5: Merhem; 3-5: Damla; 4-8: Parenteral enjeksiyon

Oküler emilim başlıca kornea ve konjunktivadan gerçekleşir. Kornea dıştan içe üç ana tabakadan oluşmuştur (2, 7): Epitel, Stroma, Endotelyum.

Etkin maddenin korneadan geçiş hızı ile yapısı ve fizikokimyasal özellikleri arasında yakın ilişki vardır. Lipit çözünürlüğü fazla olan etkin maddeler için stroma, sudaki çözünürlüğü fazla maddeler için ise kornea hız sınırlayıcı görevi görür (2). Son yıllarda yapılan araştırmalar konjunktivanın geçirgenliğinin korneanın 2-30 katı olduğunu göstermiştir. Etkin maddelerin korneadan geçişi, penetrasyon artırıcı maddeler ile artırılabilir (2, 7, 51). Örneğin, süspansiyon şeklinde hazırlanan asetazolamit göz damlası formülasyonunda penetrasyon artırıcı olarak EDTA kullanılmıştır (52).

Etkin maddelerin dağılım katsayısı ve hidrofilik-lipofilik özellikleri korneadan penetrasyon üzerinde etkilidir. Şekil 8'de çeşitli NSAİ maddelerin korneal penetrasyon ve dağılım katsayılarının logaritmik değerlerinin parabolik ilişkisi gösterilmektedir. Benzer parabolik ilişki, steroidler ve beta-blokör maddeler için de bildirilmiştir (2).



Şekil 8. Çeşitli salisilat (içi boş daire) ve diğer NSAİ maddelerin (içi dolu daire) korneadan penetrasyonu (2)

Korneal emilimde pasif difüzyon rol oynamaktadır. İlaç sistemi ilk uygulandığında, konsantrasyon artışı ile penetrasyon artmakta, ancak bir süre sonra konsantrasyon artsa da emilim azalmaktadır. Bunun nedeni ilaç sisteminin nazolakrimal drenaja uğramasıdır. Nazolakrimal drenaj, oküler olarak uygulanan ilacın kaybı ve düşük oküler biyoyararlanımın başlıca sebebidir. Çözelti halinde göze uygulanan etkin maddenin ortalama %5'lik kısmı korneadan geçerek oküler dokulara ulaşabilmektedir. Kalan kısım drenaja uğramaktadır (2, 51, 53). İlaç molekülünün lipit çözünürlüğü arttıkça bu problem azalacak ve hızlı emilim sağlanabilecektir. Korneal emilimi artırmanın bir diğer yolu ilaç taşıyıcı sistemin viskozitesinin artırılarak gözde kalış süresinin uzatılması, önilaç kullanımı veya uzatılmış etkili preparatların hazırlanması olabilir (2, 51, 53, 54).

Retinoik asit ile hazırlanan mikroküre çalışmasında ilaç taşıyıcı sistemin kornea ile temas süresinin arttığı ileri sürülmüştür (55).

Kornea, hem lipofilik, hem hidrofilik yapılar içeren bir membran olduğundan, en etkin emilim benzer yapıdaki etkin maddeler ile gözlenmektedir.

Korneadan emilen etkin maddeler, lokal etki yanında sistemik etki de sağlayabilmektedir. Oküler yoldan sistemik etki, gözyaşı ile burun boşluğuna sürüklenen etkin maddenin bu boşluktan emilimi ile gerçekleşmektedir (2).

Oftalmik bir preparatın, gözün fizyolojisi gereği, steril, izotonik ve izohidrik olması gerekir (5, 50, 56).

Oftalmik çözeltilerde sıvağ olarak genellikle su kullanılır. Lipofilik çözücüler bulanık görmeye neden olduğu için tercih edilmemektedir (7). Oftalmik jeller de nispeten saydam olduklarından kullanılabilir. Lipofilik etkin maddelerin göze uygulanmasında saydam olan mikroemülsiyonlar son dönemde ilgi çekmektedir (7, 20, 51).

Oftalmik preparatlarda sistemin pH'sı önemlidir. İdeal olarak, gözyaşı pH'sı olan 7.4 uygun olsa da, 6-7 aralığı oftalmik uygulamalar için uygun sayılmaktadır. Asidik sistemler gözde yanma, dolayısıyla rahatsızlık hissine neden olabilmektedir. Bu aralığı sağlayabilmek için tamponlayıcı maddeler kullanılabilir (2, 39, 57).

Oftalmik damlalarda yer alabilen yardımcı maddeler, izotoni ayarlayıcı maddeler, pH ayarlayıcı ve tamponlar, stabilizan maddeler, viskozite arttırıcı maddeler, antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır (7). Yapılan çalışmalar, oftalmik formülasyonlarda yardımcı madde seçiminin mikrobiyolojik kontaminasyon ve kemotaktik özelliklerin artışı üzerindeki tetikleyici etkisini ortaya koymaktadır (58, 59).

2.1.9.3. Oftalmik Mikroemülsiyonlar

Mikroemülsiyonlar, saydam, termodinamik olarak dayanıklı, tamponlanabilen ve kontrollü salım sağlanabilen sistemler olduklarından, oküler kullanımlarında birçok yarar vardır. Devamlı fazlarının su olması bulanık görmeye neden olmaz ve etkin maddenin yağda çözünmüş şekilde uygulanabilmesi emilimi ve biyoyararlanımı arttıran bir faktördür (7, 20, 60).

Pilokarpin'in mikroemülsiyon ve çözelti şekillerinin oftalmik biyoyararlanımı karşılaştırıldığında, pilokarpin içeren mikroemülsiyon formülasyonu ile biyoyararlanımda artış olduğu gösterilmiştir (20).

Mikroemülsiyonlar bir çok maddenin oftalmik olarak uygulanabilmesi için uygun taşıyıcı sistemlerdir (20, 61).

Mikroemülsiyonların fazla miktarda YEM içermesi, gözden etkin madde emiliminin artmasını sağlarken, toksik etki de yaratabilmektedir. Göze uygulanabilen YEM'lerden bazıları, oleik asitin sorbitan eter esterleri (Polisorbat veya Tween® 20 ve 80), oksietillenmiş oktil fenol polimerleri (Tyloxapol®) ve Polioksil 40 stearat® olarak sayılabilir (7).

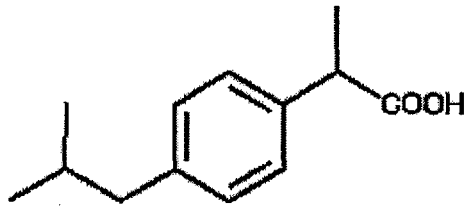
Çizelge 4'te, oftalmik mikroemülsiyonlarda kullanılabilecek bazı yardımcı maddeler sınıflandırılmıştır (7, 20, 23, 62).

Çizelge 4. Oftalmik mikroemülsiyonlarda kullanılan bazı yardımcı maddeler

Yağ	YEM	Co-YEM
IPM (20,23, 62)	Lesitin (16, 20, 23)	PEG 200
Migliol 812 (62)	Macrogol-1500-gliseroltririsinoleat (20)	Propilen glikol (62, 20)
	Tween 20® (7)	Triasetin (62)
	Tween 60® (23, 62)	
	Tween 80® (7, 62)	
	Tyloxapol® (7)	

2.2. İBUPROFEN

2.2.1. Yapısı ve Etki Mekanizması



Şekil 9. İbuprofen [2-(p-izobutilfenil)propiyonik asit] (63-65)

İbuprofen, pratikte suda çözünmeyen, beyaz kristal toz yapıda nonsteroid antiinflamatuvar sınıfında; analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili bir moleküldür (64, 65). pKa değeri 4.43 ± 0.03 olup n-oktanol/su dağılım katsayısı pH 7.4'te 11.7'dir (66). İbuprofen, fenil propiyonik asit türevi (profenler) NSAİ moleküller içinde ilk bulunanıdır (1).

Profenler, aspirin ve asetaminofenden sonra en fazla kullanılan analjezik maddelerdir. Profenler içinde en fazla kullanılan ibuprofendir ve bazı ülkelerde reçetesiz madde konumundadır. İbuprofenin yaygın kullanım yolu oral yoldur (1).

İbuprofen, NSAİ'ların pek çoğu ile ortak özellikte olarak, dokularda araziidonik asitten prostaglandinlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini non-selektif olarak inhibe ederek etki gösterirler. Bu durumun bir sakıncası, inhibe olan siklooksijenazın aynı zamanda dokularda trombosit oluşumunu da inhibe etmesi ve herhangi bir kanama durumunda pıhtılaşmada dolayısıyla kanamanın durdurulmasında problem yaşanmasıdır (1, 67).

İbuprofen'in sistemik etki sırasında bağımlılık yapmaması, aynı zamanda antiinflamatuvar etkisinin bulunması ve terapötik etkisine karşı tolerans oluşmaması terapötik değerini arttırmaktadır (1).

2.2.2. İbuprofenin Oftalmik Kullanımı

İbuprofen'in oftalmik etkisi genellikle oral yoldan sağlanmaya çalışılmaktadır. Piyasada bulunan tablet şekilleri, göz ameliyatları sonrası veya gözde oluşan infeksiyon sırasında kullanılmaktadır. İbuprofen'in lokal tedavi amaçlı oftalmik preparatı bulunmamaktadır. Ancak, lokal kullanımı destekleyici çalışmaları mevcuttur (68-72).

İbuprofen'in oftalmik yoldan lokal etkileri üzerinde yapılan bir çalışmada, %0.8'lik çözeltisi kullanılarak, tavşan gözünde prostaglandin sentezini inhibe ettiği gözlenmiş, dolayısıyla ibuprofenin gözde lokal antiinflamatuvar olarak kullanılabilir olduğu ileri sürülmüştür (68).

Gupta ve Majumdar (69), ibuprofen'in %0.5'lik sulu çözeltisini hazırlamış ve damla şeklinde keçi gözüne uygulamışlardır. Bu dozaj şeklinden korneaya geçişin pH 6.4' te maksimum olduğu öne sürülmüş ve bu değer üzerinde penetrasyonun düştüğü gözlenmiştir. İbuprofen'in damla halindeki dozaj şekli için klorbutanolün uygun bir taşıyıcı olduğu gösterilmiştir (69).

Nanopartiküler süspansiyonlar üzerinde yapılan bir çalışmada, % 0.1 oranında ibuprofen'in gözde kalış süresi uzatılmış ve uzatılmış etkili salım

gözlenmiş; aynı zamanda ibuprofen'in oküler antiinflamatuvar etkisinin, oküler biyoyararlılığının ve farmakolojik aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (70, 71).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. MADDE ve CİHAZLAR

3.1.1. Kullanılan Maddeler

İbuprofen	Eczacıbaşı	Türkiye
IPM	E.Merck	Almanya
Tween 80®	E.Merck	Almanya
Propilen glikol	Carlo Erba	İtalya
Benzalkonyum klorür çözeltisi	Doğu İlaç	Türkiye

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Damlacık Boyutu Dağılım Cihazı	Malvern Mastersizer Hydro2000-S	İngiltere
Derin Dondurucu	Arçelik	Türkiye
Etüv	Elektromag	Türkiye
Hassas Terazi	Libror	Almanya
İletkenlik Ölçer	WTW Multiline P4 Universal	Almanya
Mekanik karıştırıcı	Heidolph RZR2051	Almanya
pH Metre	Profi-Lab WTW 597	Almanya
Reometre	Brookfield	Almanya
Santrifüj	Hettich D-78532	Almanya
Su Banyosu	GFL T-251425	Almanya
Kararlılık Kabini	Aymes	Türkiye
Membran filtre	Schleicher&Schuell (0.2 µm)	Almanya

3.2. YÖNTEMLER

Bu bölümde, mikroemülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi, hazırlanışı ve hazırlanan formülasyonun *in vitro* olarak değerlendirilmesi anlatılacaktır.

3.2.1. Mikroemülsiyon Formülasyonunun Hazırlanması

3.2.1.1. Bileşenlerin Seçimi

Mikroemülsiyon formülasyonunda yağlı faz olarak IPM, YEM olarak Tween 80[®], Yard. YEM olarak PG (72) ve sulu faz olarak distile su kullanılmıştır. Tüm yardımcı maddelerin seçiminde oftalmik açıdan kullanılabilir olmaları dikkate alınmıştır.

Ön formülasyonlar toplam 10 gram olarak hazırlanmıştır. Etkin madde içermeyen mikroemülsiyon formülasyonu optimize edildikten sonra etkin madde olarak bir antiinflamatuvar ajan olan ibuprofen seçilmiş ve kullanılmıştır.

3.2.1.2. Formülasyon Çalışmaları

3.2.1.2.1. Ön Formülasyonlar

Çalışmalar 3 aşamada yapılmıştır.

I. Aşama: Amaç, belirlenen yardımcı maddelerle mikroemülsiyon sistemi oluşturulabilmesi için çalışılması gereken aralığı belirlemektir. Çalışmada, farklı oranlarda yağ içeren (% 10, % 20, % 30, % 40, % 50, % 60, % 70, % 80, % 90) 9 ana formülasyon, toplam formülasyon 10 gram olmak üzere çeşitli oranlarda YEM/Yard. YEM karışımları (1:2, 1:1, 2:1) kullanılarak hazırlanmıştır. Bu karışım yine belirlenen oranda yağ ile aynı beherde su banyosunda bekletilerek 60°C'ye ısıtılmıştır. Bu formülasyon, mekanik karıştırıcı ile 1000 rpm hızda karıştırılırken büret vasıtasıyla damla damla distile su eklenerek mikroemülsiyon sistemleri meydana getirilmiştir. Sisteme su eklenmesinden önce hafif bulanıklık gözlenirken, su eklenmesi ile sistemin saydamlaştığı ilk noktada ve tekrar bulanıklaşmanın gözlendiği noktalarda harcanan su miktarı kaydedilmiş ve su ekleme işlemi kesilmiştir. Bu değer sistemin su alma kapasitesi olarak adlandırılır. Elde edilen değerler Çizelge 5' te verilmiştir. Mikroemülsiyon oluşumu gözlenen ön formülasyonlar tespit edilerek çalışma aralığı daraltılmıştır.

II. Aşama: I. Aşama sonucunda belirlenen aralıkta, yeni YEM/Yard.YEM oranları belirlenmesi ve aynı yöntemle mikroemülsiyon sistemlerinin oluşturularak su alma kapasitelerinin belirlenme aşamasıdır. Farklı oranlarda yağ içeren (% 5, % 10, % 15, % 20, % 25, % 30, % 35, % 40, % 45) 9 ana formülasyon, toplam formülasyon 10 gram olmak üzere çeşitli oranlarda YEM/Yard. YEM karışımları (1:1, 1:2, 2:1, 1:3, 3:1, 2:3, 3:2, 2:5) kullanılarak hazırlanmıştır. Bu karışımlar, belirlenen oranda yağ ile aynı beherde su banyosunda bekletilerek 60°C'ye ısıtılmıştır. Bu formülasyon, mekanik karıştırıcı ile 1000 rpm hızda karıştırılırken büret vasıtasıyla damla damla distile su eklenerek mikroemülsiyon sistemleri meydana getirilmiştir. Sisteme su eklenmesinden önce hafif bulanıklık gözlenirken, su eklenmesi ile sistemin saydamlaştığı ilk noktada ve tekrar bulanıklaşmanın gözleendiği noktalarda harcanan su miktarı kaydedilmiş ve su ekleme işlemi kesilmiştir.

Mikroemülsiyon oluşumu gözlenen ön formülasyonlar tespit edilerek yeniden hazırlanmış ve sistem berraklaştıktan sonra, bulanıklık oluşumu gözlenmeden hemen önce su ekleme işlemi kesilmiştir. Hazırlanan bu formülasyonlar normal koşullarda bir süre kendi halinde cam flakonlar içerisinde bekletilmiş ve bazılarında faz ayrışması gözlenmiştir. Faz ayrışması görülmeyen aralık tespit edilerek, üçgen faz diyagramına geçirilecek değerlerin tespit edilmesi amacıyla bir sonraki aşama için çalışma aralığı yeniden daraltılmıştır. Elde edilen değerler Çizelge 6' da verilmiştir

III. Aşama: II. Aşama sonunda tespit edilen aralıkta faz ayrışması gözlenmeden mikroemülsiyon sistemi oluşturan formülasyonların hazırlanarak su alma kapasitelerinin belirlenmesi ve üçgen faz diyagramının çizilmesi aşamasıdır. Yine farklı oranlarda yağ içeren 10 ana formülasyon, toplam formülasyon 10 g olmak üzere çeşitli oranlarda YEM/ Yard. YEM karışımları (1:2, 2:5, 1:3) kullanılarak hazırlanmıştır. Daha sonra, II. aşamadaki işlemler aynen tekrarlanmıştır.

Mikroemülsiyon ana formülasyonu için YEM/Yard.YEM, yağ ve su oranları üçgen faz diyagramına geçirilmiştir. Her bir YEM/Yard.YEM oranı için ayrı faz diyagramları çizilmiş, diyagramlardan en geniş mikroemülsiyon alanına sahip oran (YEM/Yard.YEM= 2:5) uygun formülasyon olarak seçilmiştir.

3 farklı YEM/Yard.YEM oranında diyagram çizilmiştir. Çalışılan oranlar Çizelge 7'de gösterilmiştir. Bu oranlar faz diyagramına geçirilirken, su eklendikten sonra hesaplanan % değerleri dikkate alınmıştır. Diyagramlardan en büyük mikroemülsiyon alanına sahip olanı seçilmiş ve ağırlık merkezi hesaplanmıştır. Hesaplanan ağırlık merkezindeki bileşenler kullanılarak mikroemülsiyon hazırlanmıştır. Sistemin kararlılığının gözlenmesi için, normal koşullarda bir süre kendi halinde cam flakonlar içerisinde bekletilmiş ve kararlılığı görsel olarak uygun olduğundan çalışmalara bu formülasyon ile devam edilmesine karar verilmiştir.

Çizelge 5. Hazırlanan formülasyonlar (I. Aşama)

YEM/Yard. YEM = 1:1									
Bileşen	Formülasyon								
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈	A ₉
YEM+Yard.YEM	% 90	% 80	% 70	% 60	% 50	% 40	% 30	% 20	% 10
Yağ	% 10	% 20	% 30	% 40	% 50	% 60	% 70	% 80	% 90
Distile Su*	-	3,9 g	2,4 g	2,2 g	-	-	-	-	-
YEM/Yard. YEM = 2:1									
Bileşen	Formülasyon								
	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉
YEM+Yard.YEM	% 90	% 80	% 70	% 60	% 50	% 40	% 30	% 20	% 10
Yağ	% 10	% 20	% 30	% 40	% 50	% 60	% 70	% 80	% 90
Distile Su*	-	-	3,5 g	0,8 g	-	-	-	-	-
YEM/Yard. YEM = 1:2									
Bileşen	Formülasyon								
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉
YEM+Yard.YEM	% 90	% 80	% 70	% 60	% 50	% 40	% 30	% 20	% 10
Yağ	% 10	% 20	% 30	% 40	% 50	% 60	% 70	% 80	% 90
Distile Su*	0,4 g	0,6 g	1,3 g	1,6 g	1,6 g	0,6 g	0,4 g	0,3 g	0,3 g

* I. Aşamadaki distile su miktarları, sistemin bulanıklaştığı noktadaki değerleri (maksimum su alma kapasitesi) göstermektedir.

Çizelge 6. Hazırlanan formülasyonlar (II. Aşama)

YEM/Yard. YEM = 1:1									
Bileşen	Formülasyon								
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈	A ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	-	-	-	1.5 g	1.6 g	1.3 g	1.4 g	1.3 g
YEM/Yard. YEM = 2:1									
Bileşen	Formülasyon								
	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	-	-	-	-	2.8 g	2.5 g	0.5 g	0.5 g
YEM/Yard. YEM = 1:2									
Bileşen	Formülasyon								
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	0.3	0.3 g	0.5 g	0.8 g	0.9 g	0.9 g	1.2 g	1.2 g
YEM/Yard. YEM = 3:1									
Bileşen	Formülasyon								
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	-	-	-	-	-	-	-	-
YEM/Yard. YEM = 1:3									
Bileşen	Formülasyon								
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.4 g	0.5 g	0.4 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g
YEM/Yard. YEM = 2:5									
Bileşen	Formülasyon								
	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	K ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.4 g	0.7 g	0.8 g	0.7 g	0.8 g	0.8 g
YEM/Yard. YEM = 2:3									
Bileşen	Formülasyon								
	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	L ₆	L ₇	L ₈	L ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	-	-	0.1 g	1.1 g	1.1 g	1.2 g	1.0 g	1.0 g
YEM/Yard. YEM = 3:2									
Bileşen	Formülasyon								
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	M ₆	M ₇	M ₈	M ₉
YEM+Yard.YEM	% 95	% 90	% 85	% 80	% 75	% 70	% 65	% 60	% 55
Yağ	% 5	% 10	% 15	% 20	% 25	% 30	% 35	% 40	% 45
Distile Su	-	-	-	-	-	1.7 g	1.4 g	1.7 g	-

Çizelge 7. Üçgen faz diyagramı çiziminde kullanılmak üzere hazırlanan formülasyonlar (III. Aşama)

YEM/Yard. YEM = 1:2										
Bileşen	Formülasyon									
	C _I	C _{II}	C _{III}	C _{IV}	C _V	C _{VI}	C _{VII}	C _{VIII}	C _{IX}	C _X
YEM+Yard. YEM	% 95	% 94	% 92.5	% 92	% 90	% 89	% 87.5	% 86	% 85	% 82.5
Yağ	% 5	% 6	% 7.5	% 8	% 10	% 11	% 12.5	% 14	% 15	% 17.5
Distile Su	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.2 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.3 g
YEM/Yard. YEM = 2:5										
Bileşen	Formülasyon									
	K _I	K _{II}	K _{III}	K _{IV}	K _V	K _{VI}	K _{VII}	K _{VIII}	K _{IX}	K _X
YEM+Yard. YEM	% 99	% 98	% 97	% 96	% 9.4	% 92.5	% 9.1	% 90	% 88	% 86
Yağ	% 1	% 2	% 3	% 4	% 6	% 7.5	% 9	% 10	% 12	% 14
Distile Su	0.3 g	0.3 g	0.3 g	0.4 g	0.5 g	0.4 g	0.5 g	0.4 g	0.5 g	0.5 g
YEM/Yard. YEM = 1:3										
Bileşen	Formülasyon									
	E _I	E _{II}	E _{III}	E _{IV}	E _V	E _{VI}	E _{VII}	E _{VIII}	E _{IX}	E _X
YEM+Yard. YEM	% 99	% 98	% 97	% 96	% 95	% 9.4	% 93	% 92	% 9.1	% 90
Yağ	% 1	% 2	% 3	% 4	% 5	% 6	% 7	% 8	% 9	% 10
Distile Su	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.5 g	0.6 g	0.6 g	0.6 g

3.2.1.2.2. Üçgen Faz Diyagramının Çizimi

YEM, Yard. YEM ve yağlı faz seçildikten sonra hazırlanan ön formülasyonlardan elde edilen uygun değerler üçgen faz diyagramına geçirilmiş, böylece mikroemülsiyon meydana getirdikleri bölge ve bu bölgedeki bileşenlerin oranı tespit edilmiştir. Bunun için sırasıyla:

1. Ön formülasyon çalışmaları sonucunda belirlenen YEM/Yard. YEM oranlarında (1:2, 2:5, 1:3) hazırlanan her formülasyona girecek olan su miktarları tespit edilerek (Çizelge 7) formülasyon bileşenlerinin karışımdaki % oranları hesaplanmıştır.
2. Elde edilen tüm değerler, her bir YEM/Yard. YEM oranı için ayrı üçgen faz diyagramına geçirilmiş ve en yüksek mikroemülsiyon alanını veren

YEM/Yard. YEM oranı belirlenmiştir. Seçilen orana ait (2:5) alanın ağırlık merkezi belirlenerek optimum formülasyon bileşenleri (yağ, YEM/ Yard. YEM, su) tespit edilmiştir. Sistem normal koşullarda 2 ay bekletildiğinde kararlı olduğu görüldüğünden çalışmalara bu formülasyon üzerinde devam edilmiştir

3.2.1.2.3. İbuprofen İçeren Mikroemülsiyon Formülasyonunun Hazırlanması

Çizelge 8’de ön çalışmalar sonucunda optimize edilen etkin maddesiz (K_p) ve etkin maddeli (K) ana formülasyon bileşenleri gösterilmektedir.

Çizelge 8. Ana Formülasyon Bileşenleri

Maddeler	Miktar % (a/a)	
	Etkin madde içermeyen mikroemülsiyon formülasyonu	Etkin madde içeren mikroemülsiyon formülasyonu
	K_p	K
İbuprofen	-	0.1
IPM	9.0	9.0
Tween 80®	25.43	25.4
PG	63.57	63.5
Distile su	2.0	2.0
Benzalkonyum klorür çözeltisi	0.01	0.01

K formülasyonunun hazırlanmasında, ibuprofen, IPM, Tween 80®, PG, distile su ve benzalkonyum klorür çözeltisi kullanılmıştır. Suda çözünmeyen bir molekül olduğu için ibuprofen yağlı faza eklenmiştir. YEM ve Yard. YEM de yağlı faza eklenerek karışım 60°C sıcaklığa gelinceye kadar su banyosunda mekanik karıştırıcı yardımıyla 1000 rpm sabit hızda karıştırılarak bekletilmiştir. Hazırlanan bu karışıma, hesaplanan miktarda su ve benzalkonyum klorür çözeltisi damla damla eklenmiştir. Hafif bulanık bir görüntü alan mikroemülsiyon sistemi oda sıcaklığına getirildiğinde berraklaşmıştır. Hazırlanan mikroemülsiyon 0.2 µm membran filtreden süzülerek sterilize edilmiştir.

3.2.2. Hazırlanan Formülasyonlarda Yapılan Kontroller

İbuprofen içeren mikroemülsiyon (K) ve etkin maddesiz (K_p) mikroemülsiyon üzerinde sistemin fiziksel özelliklerini belirlemek ve kararlılığını saptamak üzere çeşitli kontroller yapılmıştır. Buna göre, görünüş, tip tayini, santrifüj, iletkenlik tayini, pH, damlacık boyutu dağılımı, reolojik analiz kontrolleri ve izotoni hesabı yapılmıştır.

3.2.2.1. Fiziksel Görünüş

Taze hazırlanmış formülasyonların, normal koşullardaki görünüşleri incelenmiş, faz ayrımı olup olmadığı ve saydamlıkları gözlenmiştir.

3.2.2.2. Tip Tayini

Taze hazırlanmış formülasyonların tipi, dış fazları su ile seyreltilerek belirlenmiştir.

3.2.2.3. Santrifüj

Taze hazırlanmış formülasyonlar 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Faz ayrımı olup olmadığı incelenmiştir.

3.2.2.4. İletkenliğin Ölçülmesi

Taze hazırlanmış formülasyonlarda iletkenlik ölçer ile elektriksel iletkenlik ölçümü yapılmıştır.

3.2.2.5. pH Değerlerinin Ölçülmesi

Taze hazırlanmış formülasyonlarda pH-metre ile ölçüm yapılmıştır.

3.2.2.6. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi

Taze hazırlanmış formülasyonlar distile su ortamında disperse edilerek mikroemülsiyon sistemlerinin damlacık boyutu dağılımı lazer kırınım yöntemiyle ölçülmüştür.

3.2.2.7. Reolojik Analiz

Taze hazırlanmış formülasyonlarda oda sıcaklığında (25°C) reolojik ölçüm yapılarak akış tipi belirlenmiştir.

3.2.2.8. İzotoni Hesabı

%0.1 ibuprofen içeren taze hazırlanmış K formülasyonunda izotoni hesabı, donma noktası tayini (Raoult Kanunu ve TF 1974) yöntemine göre yapılmıştır (73).

3.2.3. Formülasyonda Yapılan Kararlılık Çalışmaları

Formülasyonun fiziksel kalitesinin incelenmesi amacıyla, hazırlanan etkin maddeli formülasyon (K), farklı sıcaklık koşullarında bekletilerek kararlılık çalışmaları yapılmıştır. Buna göre kararlılık çalışmaları için belirlenen koşullar şöyledir:

1. 4°C
2. 25°C
3. 40°C
4. 40°C + %60 Bağıl Nem

Hazırlanan K formülasyonunda kararlılık testleri belirlenen periyotlarda (15., 30., 60., 90, ve 180. günlerde) gerçekleştirilmiştir. Kararlılık testlerinde ölçülmesi gereken parametreler taze hazırlanmış formülasyon için belirlenen parametrelerle aynıdır. Buna göre, kararlılığın tespit edilebilmesi için yapılan

ölçümlerde görünüş, tip tayini, santrifüj, iletkenlik tayini, pH, damlacık boyutu dağılımı, reolojik analiz kontrolleri yapılmıştır.

3.2.3.1. Fiziksel Görünüş

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem’de bekletilen formülasyonların 15., 30., 60., 90, ve 180. günlerde görünüşleri incelenmiş, faz ayrımı olup olmadığı ve saydamlıkları gözlenmiştir.

3.2.3.2. Tip Tayini

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem’de bekletilen formülasyonların tipi 15., 30., 60., 90., ve 180. günlerde dış fazları su ile seyreltilerek belirlenmiştir.

3.2.3.3. Santrifüj

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem’de bekletilen formülasyonlar 180. günde 3000 rpm’de 15 dakika santrifüj edilerek faz ayrımı olup olmadığı incelenmiştir.

3.2.3.4. İletkenliğin Ölçülmesi

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem’de bekletilen formülasyonların 15., 30., 60., 90., ve 180. günlerde iletkenlik ölçer ile elektriksel iletkenlik ölçümleri yapılarak iletkenlikte değişim olup olmadığı gözlenmiştir.

3.2.3.5. pH Değerlerinin Ölçülmesi

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem’de bekletilen formülasyonlarda 15., 30., 60., 90., ve 180. günlerde pH-metre ile ölçüm yapılarak pH değişimi olup olmadığı gözlenmiştir.

3.2.3.6. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem'de bekletilen formülasyonlar 15., 30., 60., 90., ve 180. günlerde distile su ortamında disperse edilerek damlacık boyutu dağılımları lazer kırınım yöntemiyle ölçülerek izlenmiştir.

3.2.3.7. Reolojik Analiz

4°C, 25°C, 40°C ve 40°C+%60 Bağıl Nem'de bekletilen formülasyonlar 15., 30., 60., 90., ve 180. günlerde reolojik ölçüm yapılarak akış tipleri izlenmiştir.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

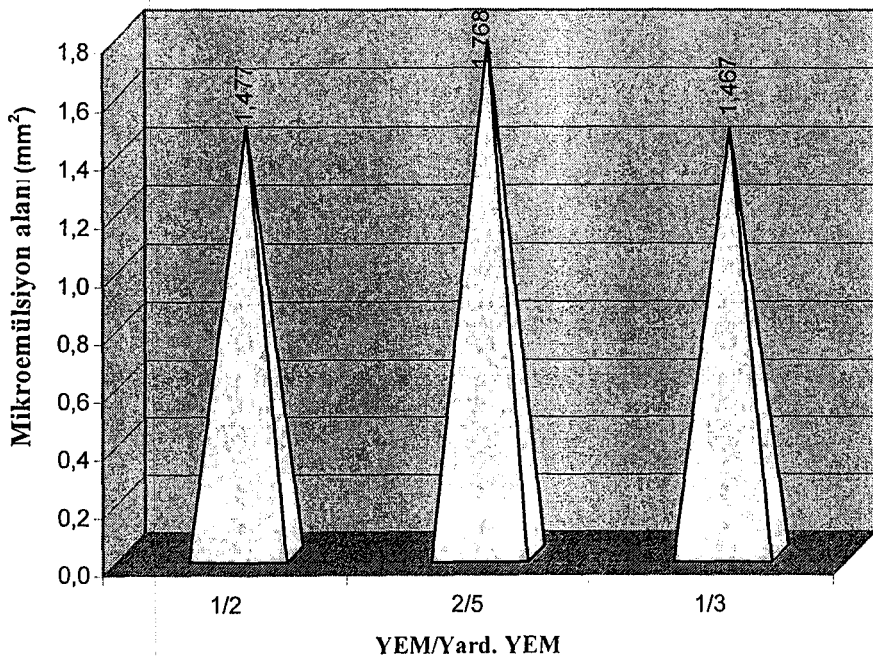
4.1. BULGULAR

Bu bölümde, üçüncü bölümde anlatılan deneylerin sonuçları tablolar ve grafikler halinde gösterilmiştir.

4.1.1. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Hazırladığımız değişik tiplerdeki mikroemülsiyon sisteminde temel mikroemülsiyon bileşenlerinden yağlı faz olarak IPM, YEM olarak Tween 80[®], Yard. YEM olarak PG ve sulu faz olarak distile su kullanılmıştır. Bu dört bileşen ile saydam ve 6 ayı aşkın süre kararlılığını sürdüren ve damlacık büyüklüğü 0.1-0.2 µm olan mikroemülsiyon sistemi elde edilmiştir.

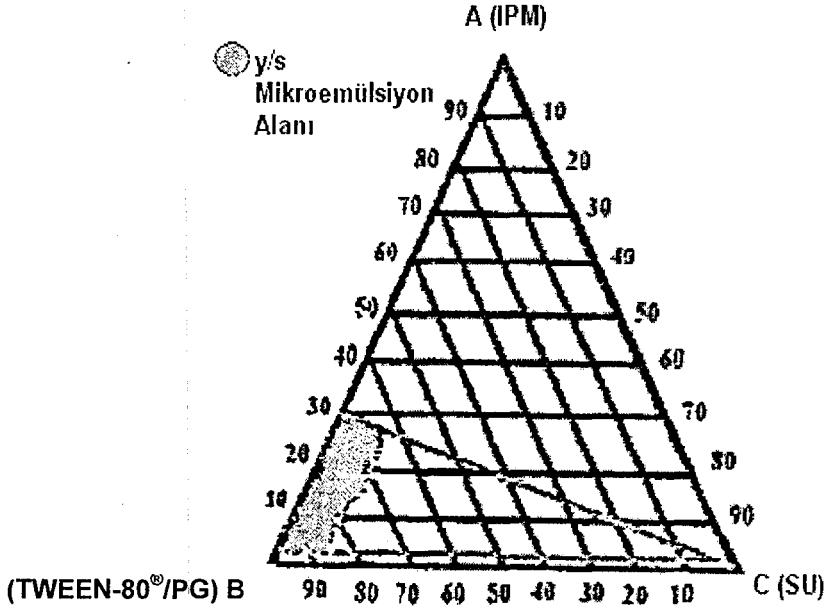
Bölüm 3.2.1.2.'de anlatıldığı şekilde formülasyonlar hazırlanmış ve üçgen faz diyagramlarında bulunan alanlar Şekil 10 ve Çizelge 9'da verilmiştir. En büyük mikroemülsiyon alanını veren YEM/Yard. YEM oranına ait üçgen faz diyagramı ve bu bileşenlere ait mikroemülsiyon oluşum alanı Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 10. Değişen YEM/Yard. YEM oranlarına karşılık gelen mikroemülsiyon alanları

Çizelge 9. Değişen YEM/Yard. YEM oranlarına karşılık gelen mikroemülsiyon alanları

YEM/Yard.YEM oranı	Mikroemülsiyon alanı (mm ²)
1/2	1.477
2/5	1.768
1/3	1.467



Şekil 11. 2:5 oranında Tween 80/PG içeren y/s mikroemülsiyon oluşum alanı

4.1.2. Formülasyonun Fiziksel Özelliklerine Ait Bulgular

4.1.2.1. Fiziksel Görünüş

Bölüm 3.2.2.1'de anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonlarının normal koşullardaki görünüşü incelenmiş, mikroemülsiyon sisteminin saydam ve homojen olduğu gözlemlenmiştir.

4.1.2.2. Tip Tayini

Bölüm 3.2.2.2'de anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonlarının tipi su içinde yağ (y/s) olarak belirlenmiştir.

4.1.2.3. Santrifüj

Bölüm 3.2.2.3'te anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonları 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve faz ayrımı gözlenmemiştir.

4.1.2.4. İletkenliğin Ölçülmesi

Bölüm 3.2.2.4'te anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonlarında iletkenlik ölçer ile elektriksel iletkenlik ölçümü yapılmıştır. 0. zaman ölçüm sonuçları Çizelge 10'da gösterilmiştir.

4.1.2.5. pH Değerlerinin Ölçülmesi

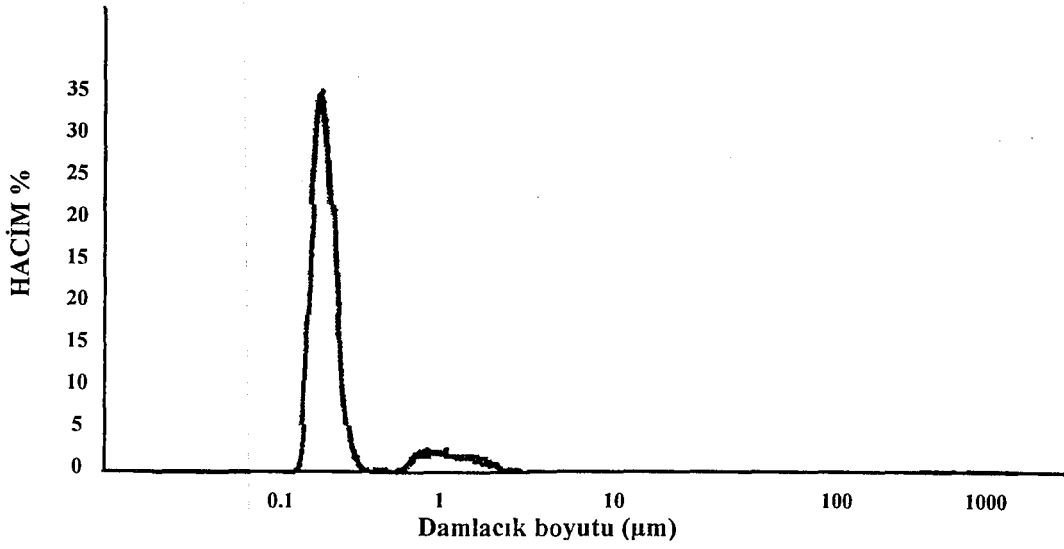
Bölüm 3.2.2.5'te anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonlarında pH Metre ile ölçüm yapılmıştır. 0. zaman sonuçları Çizelge 10'da gösterilmiştir.

4.1.2.6. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi

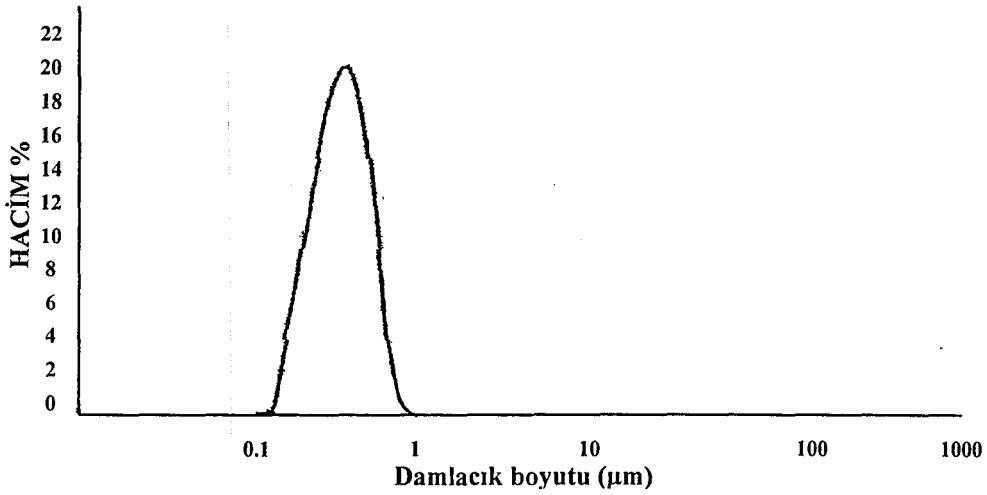
Bölüm 3.2.2.6'da anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış K ve Kp formülasyonlarının damlacık boyutu dağılımı ölçülmüştür. Her iki formülasyonun da 0. zaman damlacık büyüklüğü dağılımı Şekil 12a, 12b ve Çizelge 10'da verilmiştir.

Çizelge 10. Mikroemülsiyon formülasyonlarında 0. zaman fiziksel bulguları

Parametre	K _p	K
Fiziksel görünüş	Saydam	Saydam
Tip tayini	y/s	y/s
Santrifüj	Çökme yok	Çökme yok
pH (n=3)	6.56±0.00	6.78±0.00
İletkenlik ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)(n=3)	3.56±0.00	3.55±0.00
Damlacık boyutu ortalaması (μm) (n=3)	0.194 ± 0.000	0.196 ± 0.000



Şekil 12a. K Formülasyonuna ait 0. zaman damlacık boyutu dağılımı (n=3)



Şekil 12b. K_p Formülasyonuna ait 0. zaman damlacık boyutu dağılımı (n=3)

4.1.2.7. Reolojik Analiz

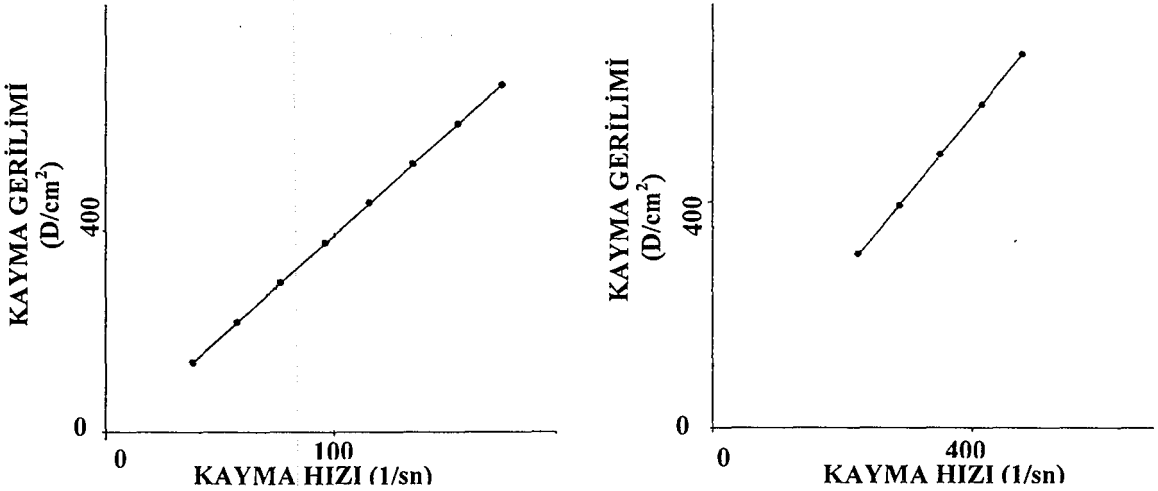
Bölüm 3.2.2.7'de anlatıldığı gibi, taze hazırlanmış formülasyonda oda sıcaklığında reolojik ölçüm yapılarak akış tipinin Newton akış modeline uygun olduğu belirlenmiştir. Her iki formülasyonun da 0. zaman reolojik ölçüm değerleri Çizelge 11a ve 11b'de; kayma hızına karşı çizilmiş kayma gerilimi grafikleri de Şekil 13a ve 13b'de verilmiştir.

Çizelge 11a. K formülasyonuna ait 0.zaman reolojik ölçüm değerleri

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	270.2	10.0	108.1	35.4	25.1°C
2	292.1	15.0	158.6	56.5	25.1°C
3	300.2	20.0	200.7	77.2	25.1°C
4	303.6	25.0	268.5	93.1	25.1°C
5	306.2	30.0	338.9	113.0	25.0°C
6	308.4	35.0	399.5	129.8	25.1°C
7	310.5	40.0	433.6	142.2	25.1°C
8	312.3	45.0	522.4	168.7	25.0°C

Çizelge 11b. K_p formülasyonuna ait 0.zaman reolojik ölçüm değerleri

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	116.9	70.0	314.3	268.8	25°C
2	115.1	90.0	397.8	345.6	25°C
3	115.4	110.0	487.3	422.4	25°C
4	114.8	130.0	572.9	499.2	25°C
5	114.7	150.0	660.4	576.0	25°C
6	114.7	150.0	660.4	576.0	25°C
7	114.7	150.0	660.4	576.0	25°C
8	114.7	150.0	660.4	576.0	25°C



Şekil 13. (a) K formülasyonuna ait 0. zaman Kayma Hızı-Kayma Gerilimi Grafiği
 (b) K_p formülasyonuna ait 0. zaman Kayma Hızı-Kayma Gerilimi Grafiği

4.1.2.8. İzotoni Hesabı

Bölüm 3.2.2.8'de anlatıldığı gibi izotoni hesabı yapılmış ve etkin maddeli mikroemülsiyon formülasyonu hipertonik bulunmuştur.

4.1.3. Formülasyonların Kararlılıkları

4.1.3.1. Fiziksel Görünüş

180. gün sonuçlarına göre, ibuprofen içeren ve 4 farklı koşulda bekletilmiş olan mikroemülsiyon sistemin görünüşünde değişiklik gözlenmemiş, saydam görünümünü ve homojenliğini koruduğu tespit edilmiştir.

4.1.3.2. Tip Tayini

Her periyot sonunda mikroemülsiyon sisteminin tipinin değişmediği ve su- içinde-yağ (y/s) olduğu belirlenmiştir.

4.1.3.3. Santrifüj

Bölüm 3.2.3.3.'te anlatıldığı gibi, 4°C, 25°C, 40°C, 40°C + %60 Bağıl Nem' de bekletilen mikroemülsiyon 180. günde santrifüj edilmiş ve faz ayrışması gözlenmemiştir.

4.1.3.4. İletkenliğin Ölçülmesi

İletkenlik ölçüm sonuçları Çizelge 12'de gösterilmektedir.

Çizelge 12. Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait elektriksel iletkenlik değerleri (n=3)

Elektriksel iletkenlik ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$) \pm Standart Sapma				
Zaman (gün)	4°C	25°C	40°C	40°C + %60 Bağıl Nem'
15	3.56 \pm 0.01	3.56 \pm 0.00	3.56 \pm 0.01	3.56 \pm 0.00
30	3.50 \pm 0.01	3.33 \pm 0.01	3.65 \pm 0.00	3.58 \pm 0.01
60	3.45 \pm 0.00	3.35 \pm 0.00	3.47 \pm 0.00	3.49 \pm 0.00
90	3.21 \pm 0.01	3.32 \pm 0.01	3.40 \pm 0.00	3.43 \pm 0.01
180	3.50 \pm 0.00	3.45 \pm 0.01	3.70 \pm 0.01	3.50 \pm 0.00

4.1.3.5. pH Değerlerinin Ölçülmesi

pH ölçüm sonuçları Çizelge 13'te gösterilmektedir.

Çizelge 13. Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait pH değerleri (n=3)

pH Değeri ± Standart Sapma				
Zaman (gün)	4°C	25°C	40°C	40°C + %60 Bağıl Nem
15	6.9 ± 0.1	6.6 ± 0.1	6.6 ± 0.0	6.6 ± 0.0
30	6.7 ± 0.0	6.7 ± 0.0	6.3 ± 0.1	6.7 ± 0.0
60	6.6 ± 0.0	6.8 ± 0.0	6.8 ± 0.1	6.9 ± 0.0
90	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.0	6.9 ± 0.0	6.9 ± 0.1
180	6.6 ± 0.0	6.4 ± 0.1	6.5 ± 0.0	6.5 ± 0.0

4.1.3.6. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi

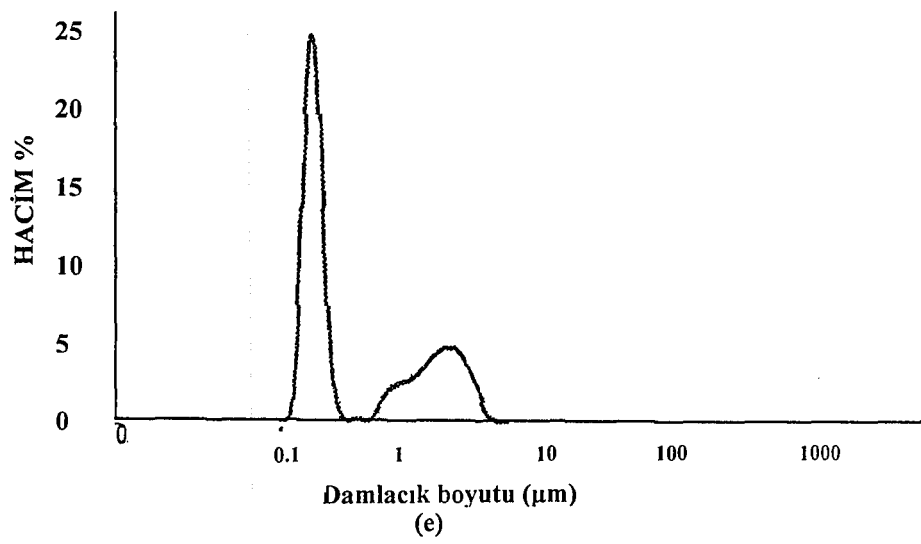
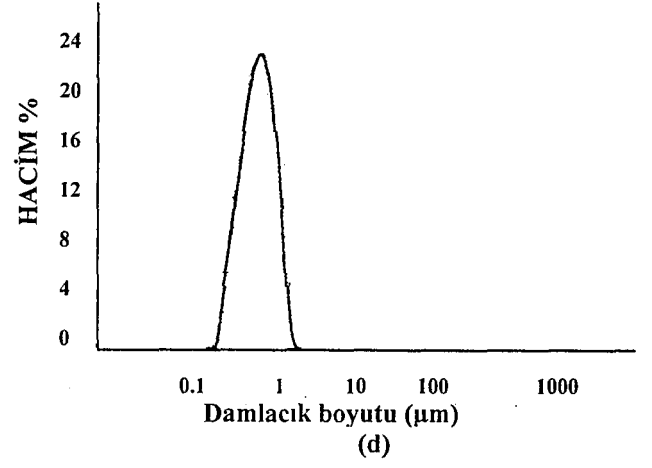
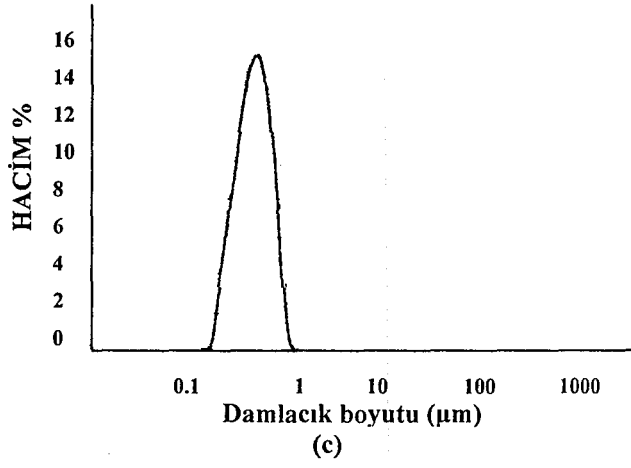
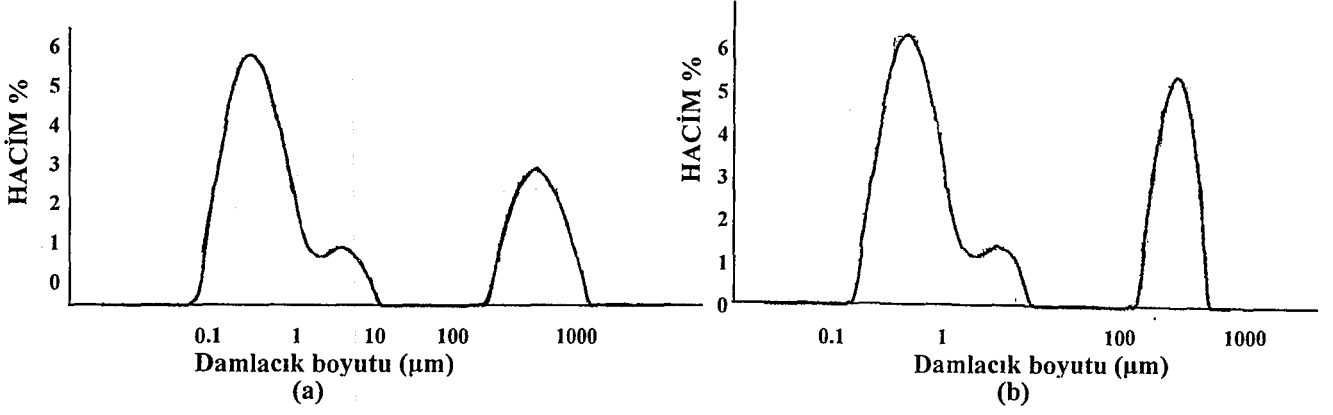
Formülasyona ait ortalama damlacık boyutu ölçüm sonuçları Çizelge 14 ve Şekil 14-17' de verilmiştir.

Çizelge 14. Farklı koşullarda saklanmış formülasyona ait ortalama damlacık büyüklüğü d(0.5) (n=3)

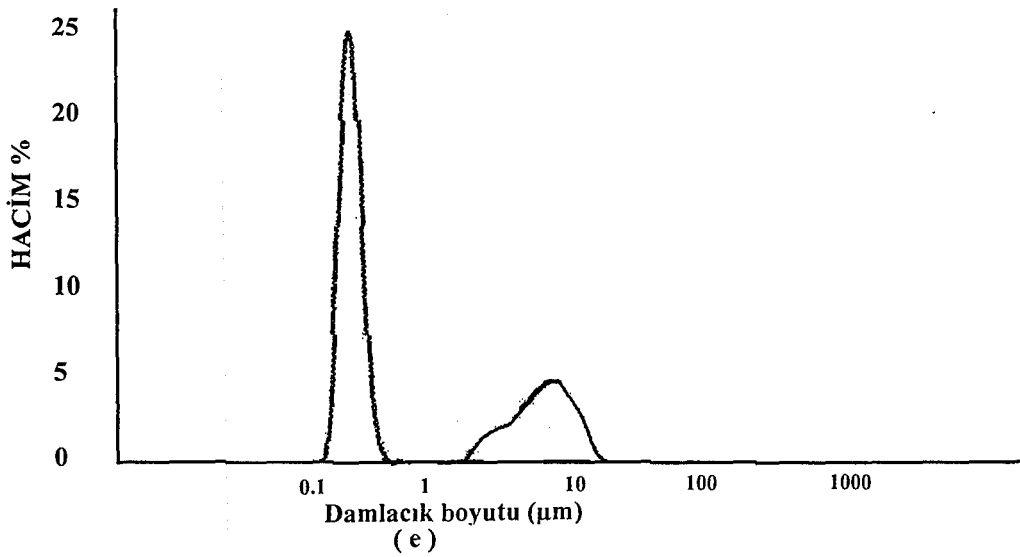
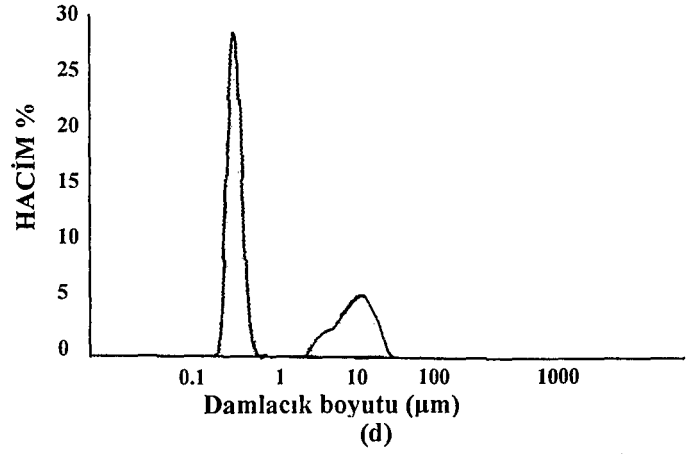
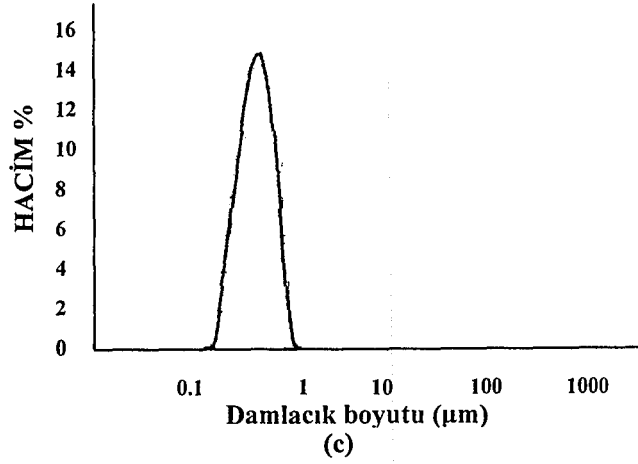
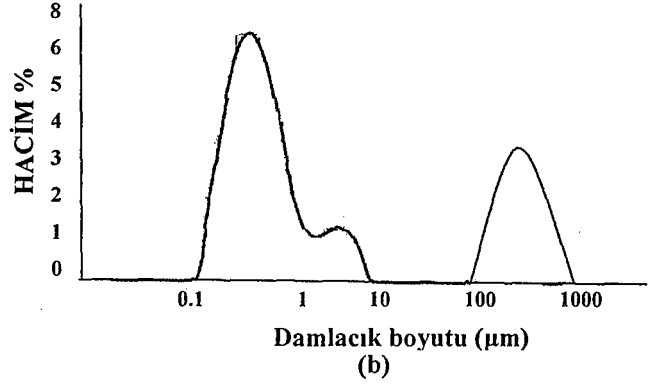
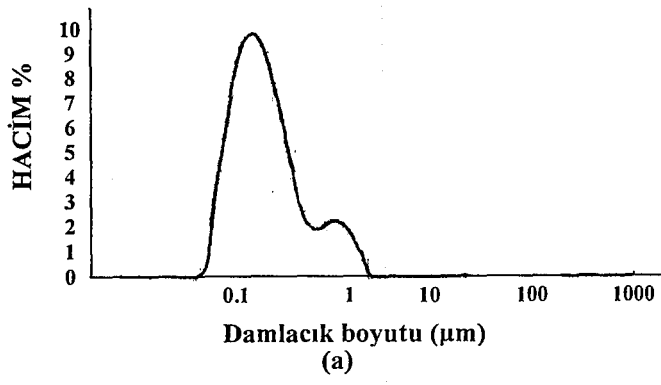
Ortalama Damlacık Büyüklüğü(µm) ± Standart Sapma				
Zaman (gün)	4°C	25°C	40°C	40°C + %60 Bağıl Nem
15	0.452 ± 0.000	0.742 ± 0.000	0.483 ± 0.000	0.502 ± 0.000
30	0.478 ± 0.000	0.798 ± 0.000	0.727 ± 0.000	0.670 ± 0.000
60	0.185 ± 0.000	0.349 ± 0.000	0.364 ± 0.000	-
90	0.218 ± 0.000	0.191 ± 0.000	0.206 ± 0.000	0.191 ± 0.000
180	0.237 ± 0.000	0.219 ± 0.000	0.222 ± 0.000	0.220 ± 0.000

4.1.3.7. Reolojik Analiz

180. gün sonunda, akış tipinin Newton modeline uygun olduğu belirlenmiştir. Formülasyona ait ölçüm sonuçları Şekil 18-21 ve Çizelge 15-19' da verilmiştir.

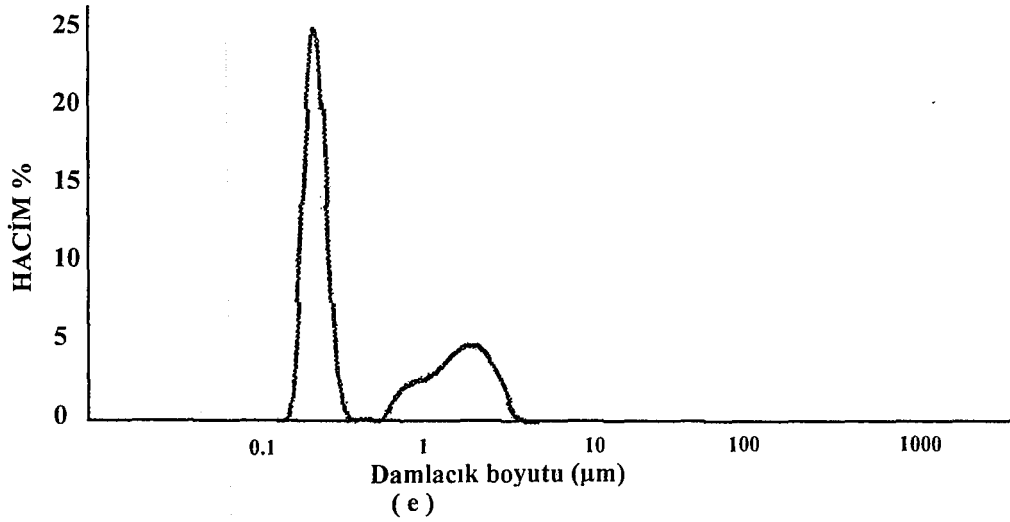
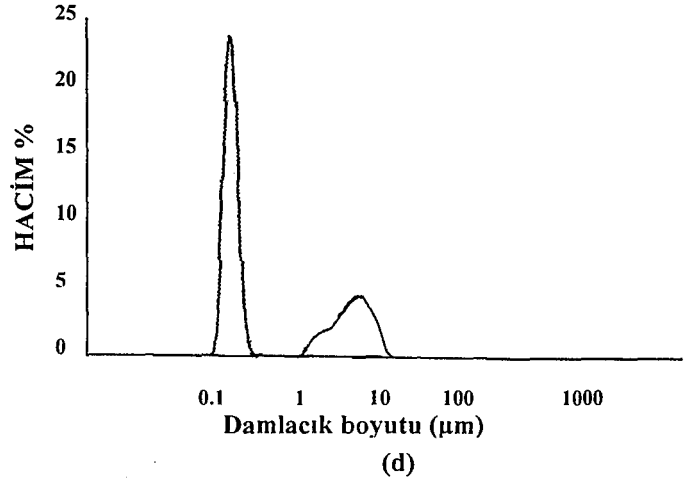
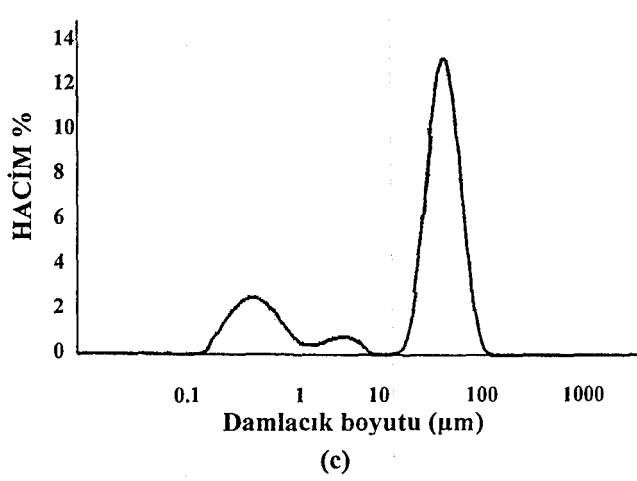
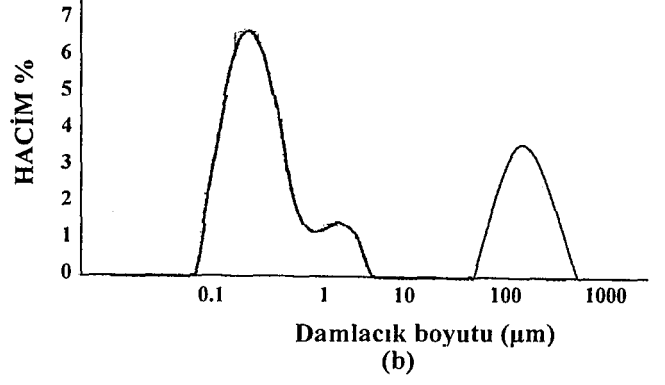
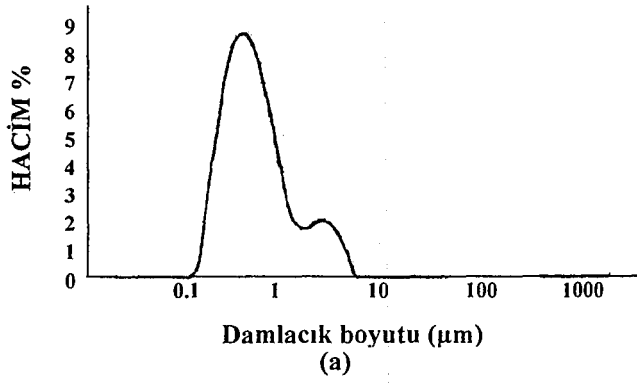


Şekil 14. Damlacık boyutu dağılımı 25°C kararlılık çalışması sonuçları:
 (a) 15. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu
 (b) 30. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu
 (c) 60. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu
 (d) 90. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu
 (e) 180. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

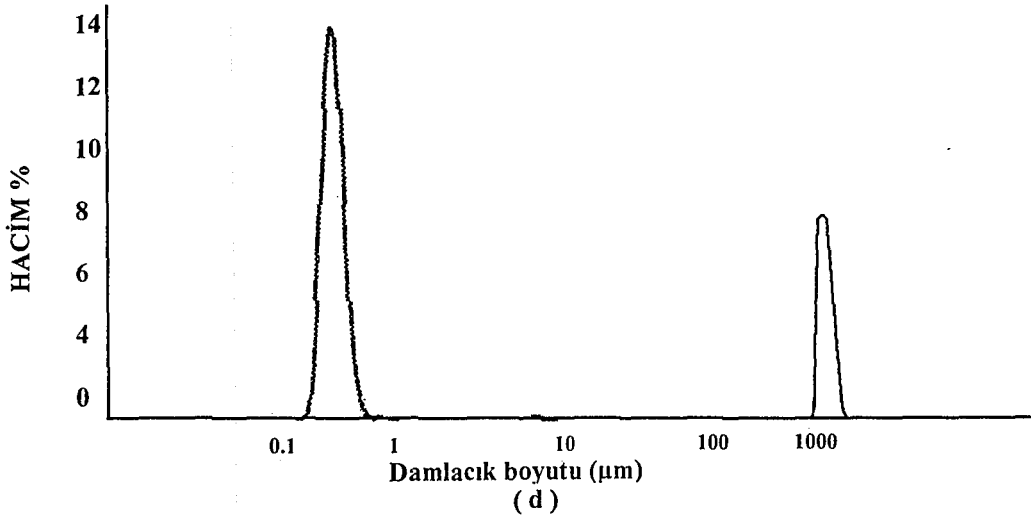
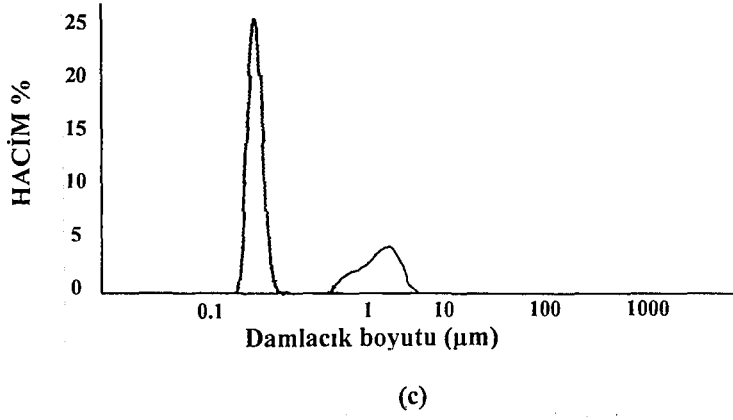
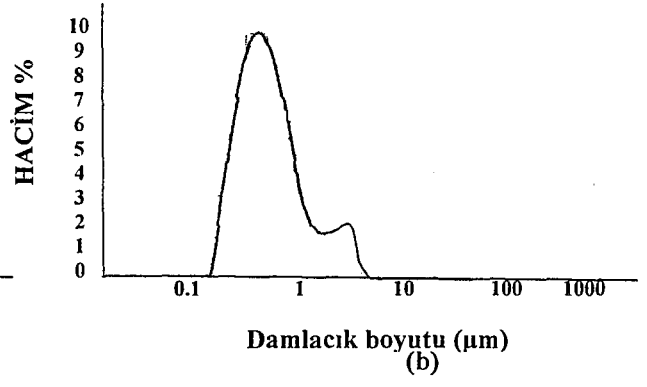
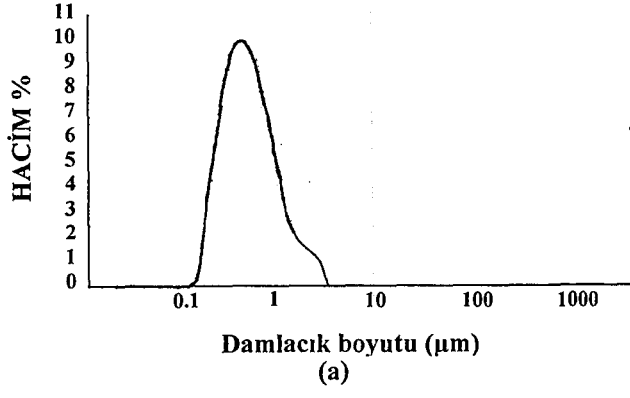


Şekil 15. Damlacık boyutu dağılımı 40°C kararlılık çalışması sonuçları:

- (a) 15. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu
- (c) 60. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu
- (d) 90. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu
- (e) 180. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu



Şekil 16. Damlacık boyutu dağılımı 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonuçları:
 (a) 15. gün 40°C + %60 bağıl nem °C kararlılık çalışması sonucu
 (b) 30. gün 40°C + %60 bağıl nem °C kararlılık çalışması sonucu
 (c) 60. gün 40°C + %60 bağıl nem °C kararlılık çalışması sonucu
 (d) 90. gün 40°C + %60 bağıl nem °C kararlılık çalışması sonucu
 (e) 180. gün 40°C + %60 bağıl nem °C kararlılık çalışması sonucu



Şekil 17. Damlacık boyutu dağılımı 4°C kararlılık çalışması sonuçları:

- (a) 15. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu
- (c) 90. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu
- (d) 180. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

Çizelge 15. Reolojik parametreler 25°C kararlılık çalışması sonuçları

(a) 15. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

(b) 30. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

(c) 60. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

(d) 90. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

(e) 180. gün 25°C kararlılık çalışması sonucu

(a)

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	100.6	70.0	270.5	268.8	25.1°C
2	108.2	90.0	374.0	345.6	25.1°C
3	106.4	110.0	449.5	422.4	25.1°C
4	102.8	130.0	513.2	499.2	25.1°C
5	96.7	150.0	557.0	576.0	25.1°C
6	97.0	150.0	558.9	576.0	25.1°C
7	101.2	150.0	582.8	576.0	25.1°C
8	100.8	150.0	580.8	576.0	25.1°C

(b)

1	111.7	70.0	300.4	268.8	25.3°C
2	88.1	90.0	304.3	345.6	25.3°C
3	82.9	110.0	350.1	422.4	25.3°C
4	81.3	130.0	405.8	499.2	25.3°C
5	84.1	130.0	419.7	499.2	25.2°C
6	88.1	110.0	372.0	422.4	25.2°C
7	97.3	90.0	336.2	345.6	25.2°C
8	87.3	70.0	234.7	268.8	25.2°C

(c)

1	130.2	70.0	350.1	268.8	25.1°C
2	125.5	90.0	433.6	345.6	25.1°C
3	124.3	110.0	525.1	422.4	25.1°C
4	125.9	130.0	628.6	499.2	25.1°C
5	122.2	150.0	704.1	576.0	25.1°C
6	122.6	150.0	706.1	576.0	25.1°C
7	124.7	150.0	718.1	576.0	25.1°C
8	126.0	150.0	726.0	576.0	25.0°C

(d)

1	122.1	70.0	328.2	268.8	25.1°C
2	127.8	90.0	441.6	345.6	25.1°C
3	117.3	110.0	495.3	422.4	25.1°C
4	116.0	130.0	578.8	499.2	25.1°C
5	116.7	150.0	672.3	576.0	25.1°C
6	117.8	150.0	678.3	576.0	25.1°C
7	115.0	150.0	662.4	576.0	25.1°C
8	120.9	150.0	696.2	576.0	25.1°C

(e)

1	242.7	70.0	652.4	268.8	25.1°C
2	231.4	90.0	799.6	345.6	25.1°C
3	244.9	110.0	1034	422.4	25.1°C
4	240.3	130.0	1199	499.2	25.1°C
5	243.8	150.0	1404	576.0	25.1°C
6	242.1	150.0	1394	576.0	25.1°C
7	246.9	150.0	1422	576.0	25.1°C
8	240.4	150.0	1384	576.0	25.1°C

Çizelge 16. Reolojik parametreler 40°C kararlılık çalışması sonuçları

(a) 15. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu

(b) 30. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu

(c) 60. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu

(d) 90. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu

(e) 180. gün 40°C kararlılık çalışması sonucu

(a)

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	98.4	70.0	264.6	268.8	25.2°C
2	109.9	90.0	379.9	345.6	25.1°C
3	101.2	110.0	427.7	422.4	25.1°C
4	98.4	130.0	491.3	499.2	25.1°C
5	99.5	150.0	572.9	576.0	25.1°C
6	97.7	150.0	562.9	576.0	25.1°C
7	94.3	150.0	543.0	576.0	25.1°C
8	96.7	150.0	557.0	576.0	25.1°C

(b)

1	122.8	70.0	330.2	268.8	25.1°C
2	97.8	90.0	338.2	345.6	25.2°C
3	102.7	110.0	433.6	422.4	25.2°C
4	94.8	130.0	473.4	499.2	25.1°C
5	98.1	150.0	564.9	576.0	25.1°C
6	98.8	130.0	493.3	499.2	25.1°C
7	101.2	110.0	427.7	422.4	25.2°C
8	97.3	90.0	336.2	345.6	25.2°C

(c)

1	125.8	70.0	338.2	268.8	25.1°C
2	133.0	90.0	459.5	345.6	25.1°C
3	123.8	110.0	523.1	422.4	25.1°C
4	124.3	130.0	620.6	499.2	25.1°C
5	121.9	150.0	702.2	576.0	25.1°C
6	121.6	150.0	700.2	576.0	25.1°C
7	120.5	150.0	694.2	576.0	25.1°C
8	121.9	150.0	702.2	576.0	25.0°C

(d)

1	117.7	70.0	316.3	268.8	25.1°C
2	124.3	90.0	429.6	345.6	25.1°C
3	116.3	110.0	491.3	422.4	25.1°C
4	118.3	130.0	590.8	499.2	25.1°C
5	114.3	150.0	658.4	576.0	25.1°C
6	116.4	150.0	670.3	576.0	25.1°C
7	115.0	150.0	662.4	576.0	25.1°C
8	116.4	150.0	670.3	576.0	25.1°C

(e)

1	147.3	70.0	395.8	268.8	25.1°C
2	137.6	90.0	475.4	345.6	25.1°C
3	135.6	110.0	572.9	422.4	25.1°C
4	133.9	130.0	668.3	499.2	25.1°C
5	134.3	150.0	773.8	576.0	25.1°C
6	130.9	150.0	753.9	576.0	25.1°C
7	133.0	150.0	765.8	576.0	25.1°C
8	134.0	150.0	771.8	576.0	25.1°C

Çizelge 17. Reolojik parametreler 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonuçları

(a) 15. gün 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonucu

(b) 30. gün 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonucu

(c) 60. gün 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonucu

(d) 90. gün 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonucu

(e) 180. gün 40°C + %60 bağıl nem kararlılık çalışması sonucu

(a)

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	123.2	90.0	425.7	345.6	25.2°C
2	124.8	110.0	527.1	422.4	25.1°C
3	121.1	130.0	604.7	499.2	25.2°C
4	124.0	150.0	714.1	576.0	25.2°C
5	124.3	150.0	716.1	576.0	25.2°C
6	120.5	150.0	694.2	576.0	25.1°C
7	120.9	150.0	696.2	576.0	25.1°C
8	121.6	150.0	700.2	576.0	25.1°C

(b)

1	123.7	90.0	427.7	345.6	25.1°C
2	126.7	110.0	535.1	422.4	25.1°C
3	121.5	130.0	606.7	499.2	25.1°C
4	121.9	150.0	702.2	576.0	25.1°C
5	1259	130.0	628.6	499.2	25.1°C
6	122.4	110.0	517.2	422.4	25.1°C
7	124.9	90.0	431.6	345.6	25.1°C
8	128.8	70.0	346.1	268.8	25.2°C

(c)

1	57.7	70.0	155.2	268.8	25.1°C
2	65.0	90.0	224.8	345.6	25.1°C
3	62.2	110.0	262.6	422.4	25.1°C
4	55.4	130.0	276.5	499.2	25.0°C
5	59.4	150.0	342.1	576.0	25.1°C
6	60.1	150.0	346.1	576.0	25.1°C
7	58.7	150.0	338.2	576.0	25.1°C
8	54.2	150.0	312.3	576.0	25.1°C

(d)

1	130.1	90.0	449.5	345.6	25.1°C
2	126.7	110.0	535.1	422.4	25.1°C
3	125.5	130.0	626.6	499.2	25.1°C
4	130.9	150.0	753.9	576.0	25.1°C
5	125.4	150.0	722.1	576.0	25.1°C
6	128.1	150.0	738.0	576.0	25.1°C
7	128.8	150.0	741.9	576.0	25.1°C
8	128.1	150.0	738.0	576.0	25.1°C

(e)

1	79.9	70.0	214.8	268.8	25.1°C
2	80.6	90.0	278.5	345.6	25.1°C
3	77.2	110.0	326.2	422.4	25.1°C
4	80.5	130.0	401.8	499.2	25.1°C
5	74.9	150.0	431.6	576.0	25.1°C
6	79.1	150.0	455.5	576.0	25.1°C
7	74.9	150.0	431.6	576.0	25.1°C
8	75.6	150.0	435.6	576.0	25.1°C

Çizelge 18. Reolojik parametreler 4°C kararlılık çalışması sonuçları

(a) 15. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

(b) 30. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

(c) 60. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

(d) 90. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

(e) 180. gün 4°C kararlılık çalışması sonucu

(a)

No	Viskozite (mPas.sn)	Hız (rpm)	Kayma gerilimi (D/cm ²)	Kayma hızı (1/sn)	Sıcaklık (°C)
1	99.6	90.0	344.1	345.6	25.1°C
2	100.8	110.0	425.7	422.4	25.1°C
3	96.8	130.0	483.4	499.2	25.1°C
4	96.3	150.0	555.0	576.0	25.1°C
5	97.7	150.0	562.9	576.0	25.1°C
6	100.5	150.0	578.8	576.0	25.1°C
7	95.7	150.0	551.0	576.0	25.1°C
8	95.7	150.0	551.0	576.0	25.1°C

(b)

1	97.7	70.0	262.6	268.8	25.3°C
2	112.2	90.0	387.9	345.6	25.3°C
3	102.2	110.0	431.6	422.4	25.3°C
4	95.2	130.0	475.4	499.2	25.2°C
5	99.5	150.0	572.9	576.0	25.2°C
6	101.2	130.0	505.2	499.2	25.2°C
7	97.0	110.0	409.8	422.4	25.2°C
8	108.0	70.0	290.4	268.8	25.1°C

(c)

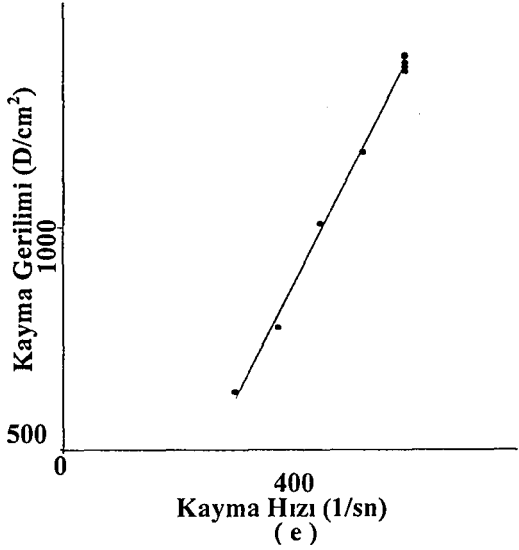
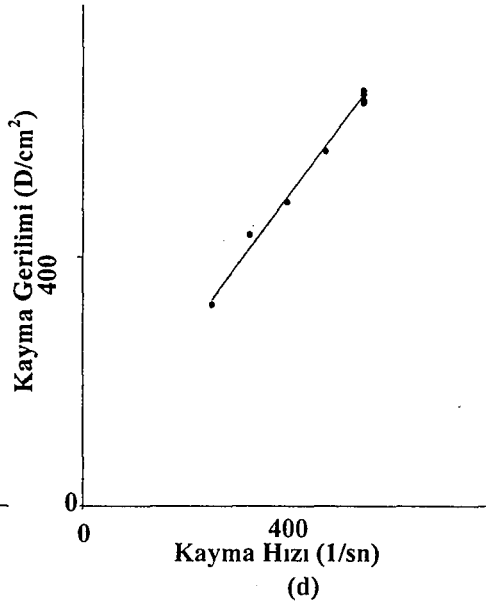
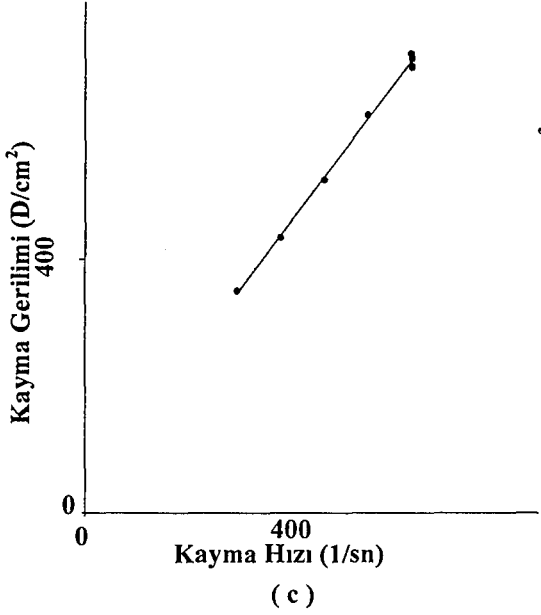
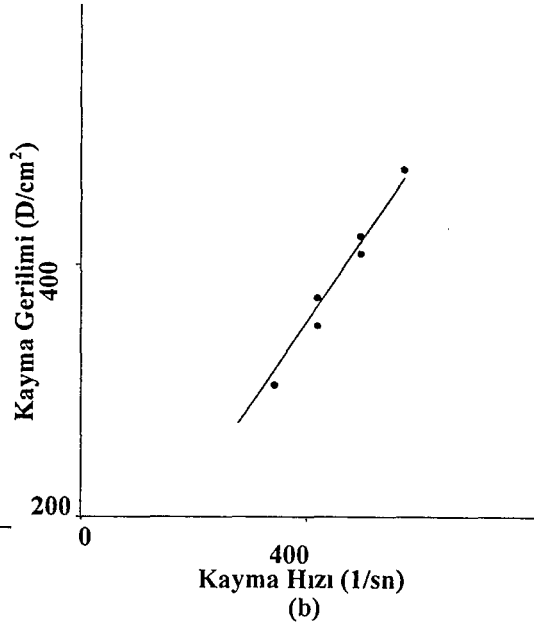
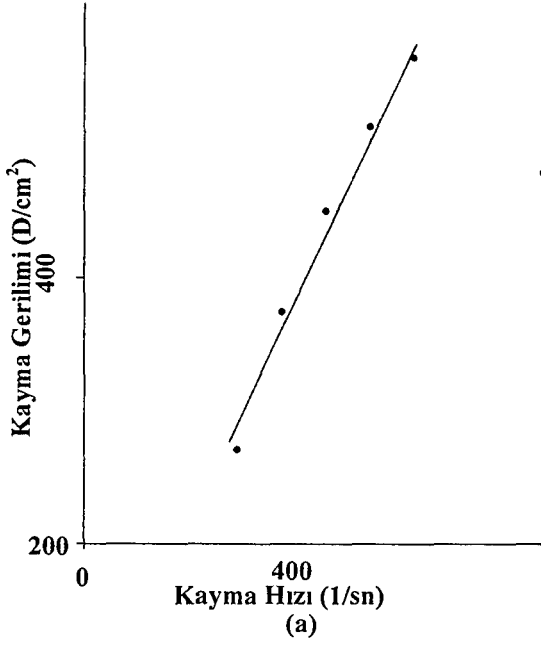
1	124.3	90.0	429.6	345.6	25.1°C
2	125.3	110.0	529.1	422.4	25.1°C
3	121.5	130.0	606.7	499.2	25.0°C
4	122.6	150.0	706.1	576.0	25.1°C
5	124.7	150.0	718.1	576.0	25.1°C
6	124.0	150.0	714.1	576.0	25.1°C
7	121.2	150.0	698.2	576.0	25.1°C
8	122.9	150.0	708.1	576.0	25.1°C

(d)

1	145.0	60.0	331.2	230.4	25.0°C
2	130.7	67.0	336.2	257.3	25.0°C
3	133.0	74.0	377.9	284.2	25.1°C
4	132.4	81.0	411.7	311.0	25.1°C
5	141.9	88.0	479.4	337.9	25.0°C

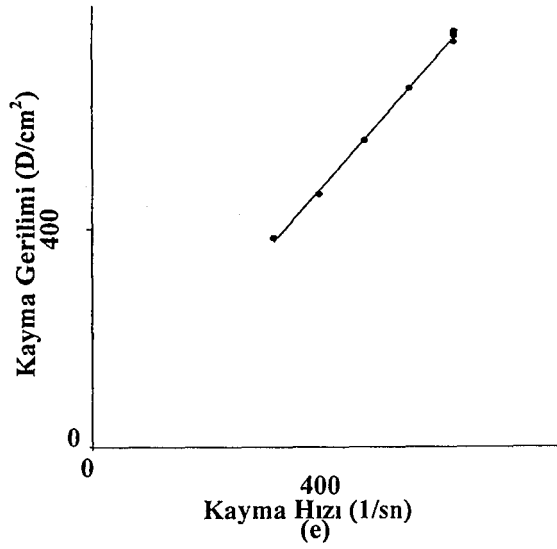
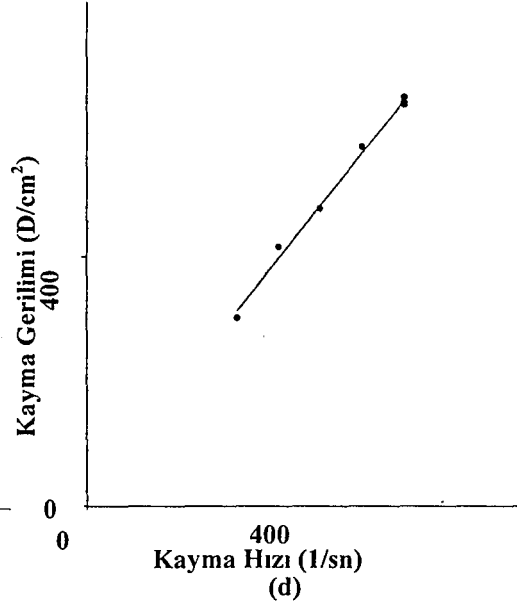
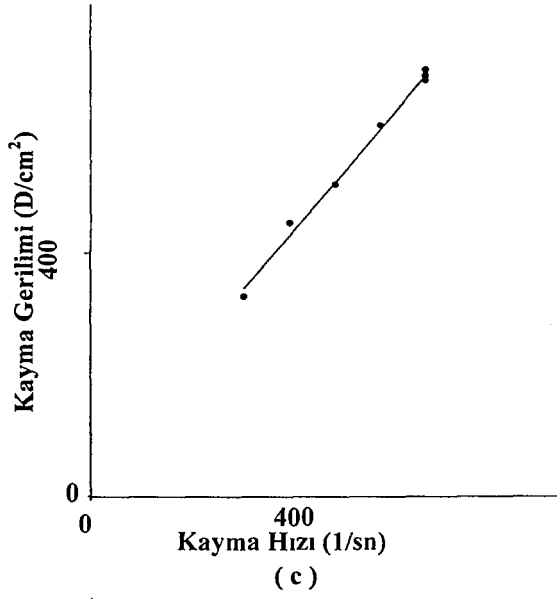
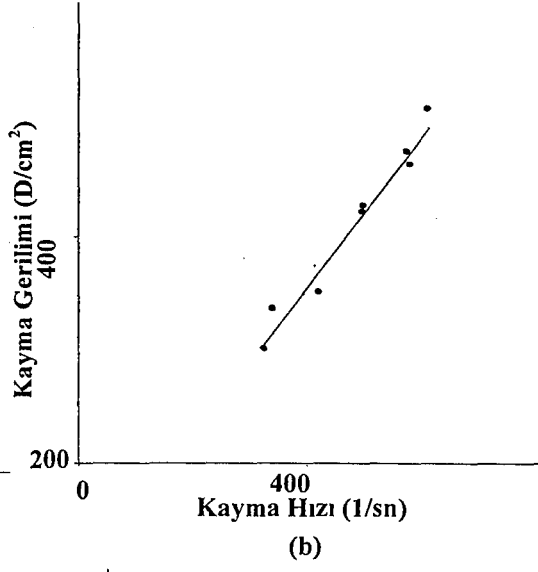
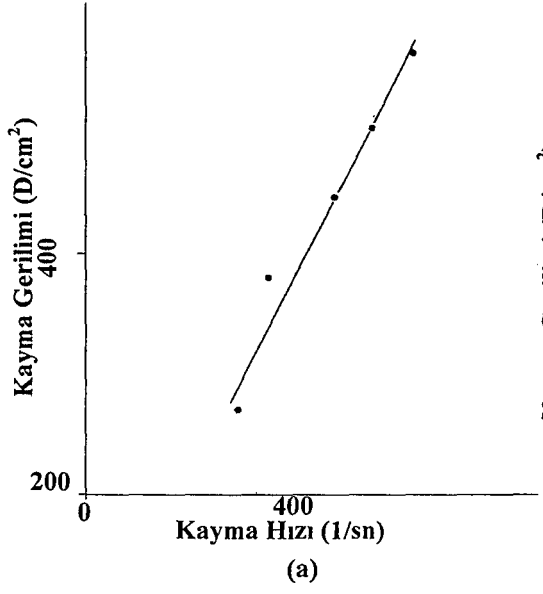
(e)

1	171.7	70.0	461.5	268.8	25.1°C
2	163.5	90.0	564.9	345.6	25.1°C
3	160.6	110.0	678.3	422.4	25.1°C
4	158.2	130.0	789.7	499.2	25.1°C
5	159.5	150.0	919.0	576.0	25.1°C
6	159.9	150.0	921.0	576.0	25.1°C
7	157.5	150.0	907.0	576.0	25.1°C
8	159.5	150.0	919.0	576.0	25.1°C



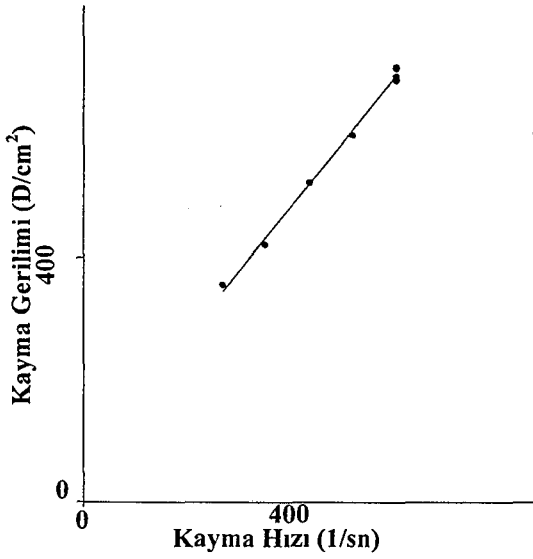
Şekil 18. Reolojik ölçüm 25°C kararlılık çalışması
Kayma Hızı-Kayma Gerilimi grafikleri

- (a) 15. gün kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün kararlılık çalışması sonucu
- (c) 60. gün kararlılık çalışması sonucu
- (d) 90. gün kararlılık çalışması sonucu
- (e) 90. gün kararlılık çalışması sonucu

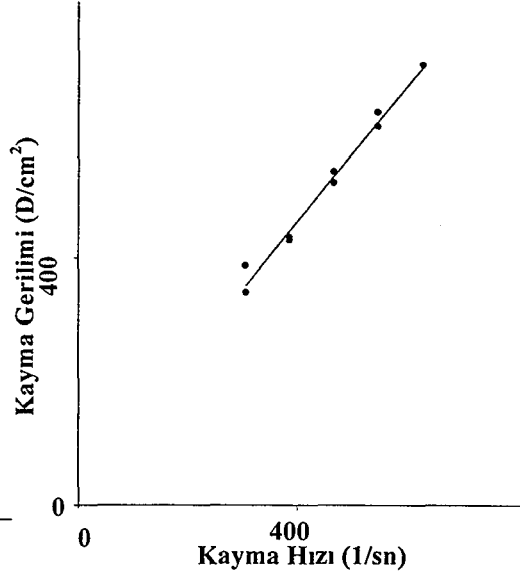


Şekil 19. Reolojik ölçüm 40°C kararlılık çalışması
Kayma Hızı-Kayma Gerilimi grafikleri

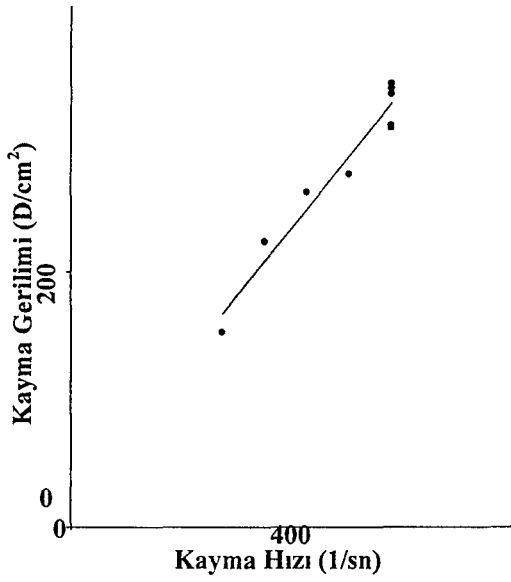
- (a) 15. gün kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün kararlılık çalışması sonucu
- (c) 60. gün kararlılık çalışması sonucu
- (d) 90. gün kararlılık çalışması sonucu
- (e) 180. gün kararlılık çalışması sonucu



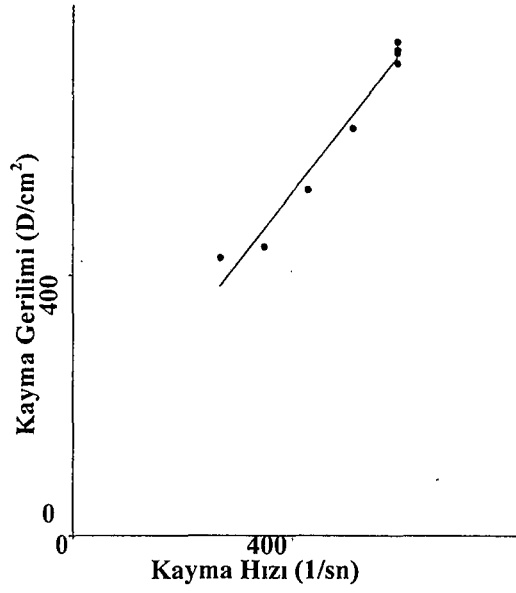
(a)



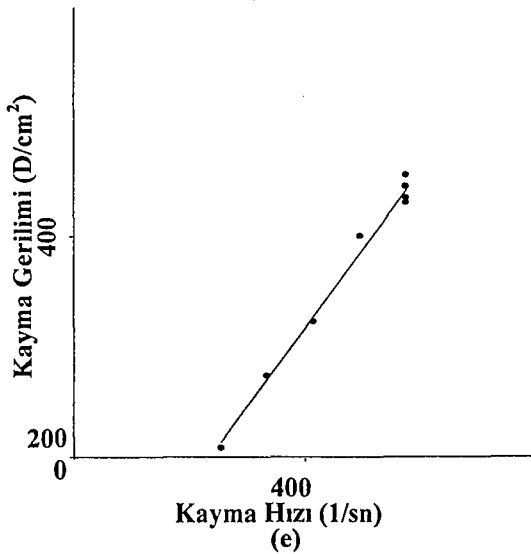
(b)



(c)



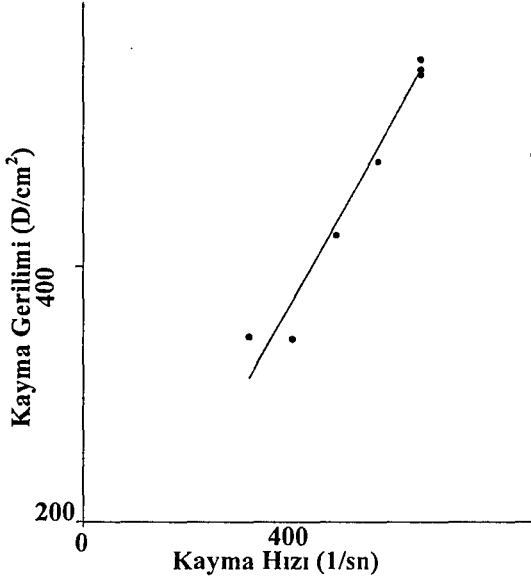
(d)



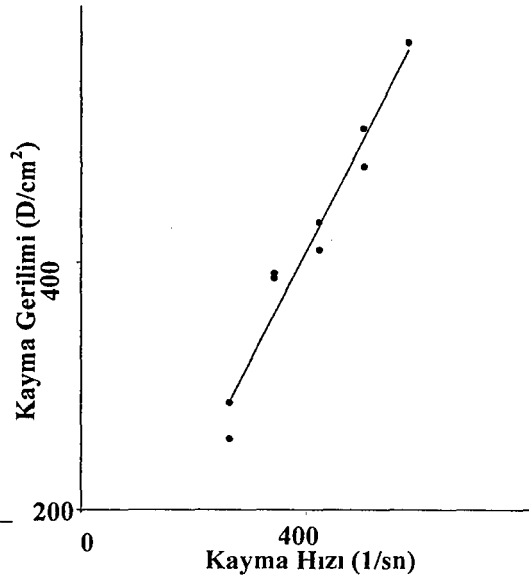
(e)

Şekil 20. Reolojik ölçüm 40°C+ %60 bağıl nem kararlılık çalışması Kayma Hızı - Kayma Gerilimi grafikleri

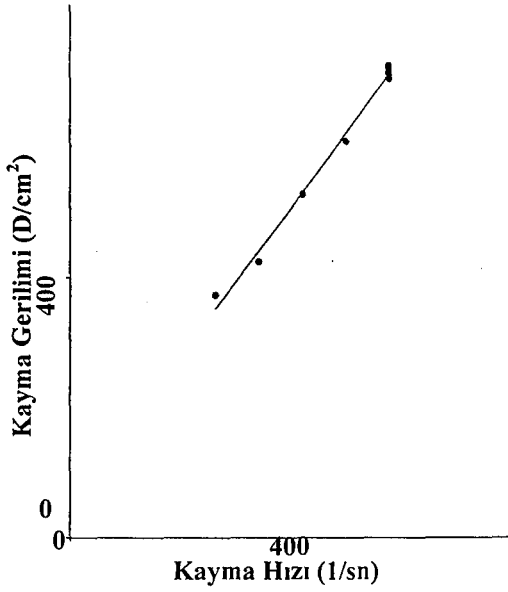
- (a) 15. gün kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün kararlılık çalışması sonucu
- (c) 60. gün kararlılık çalışması sonucu
- (d) 90. gün kararlılık çalışması sonucu
- (e) 180. gün kararlılık çalışması sonucu



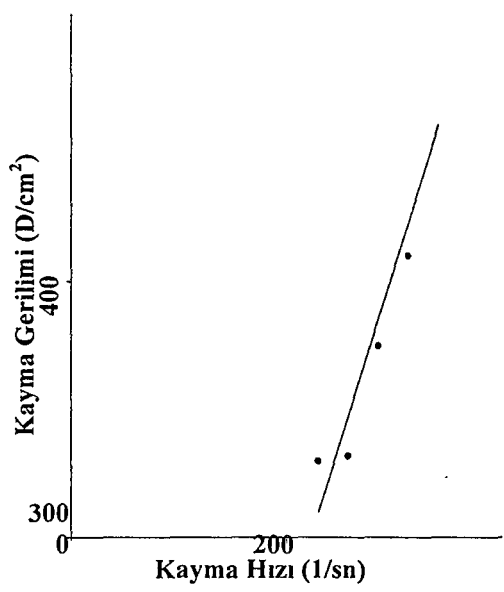
(a)



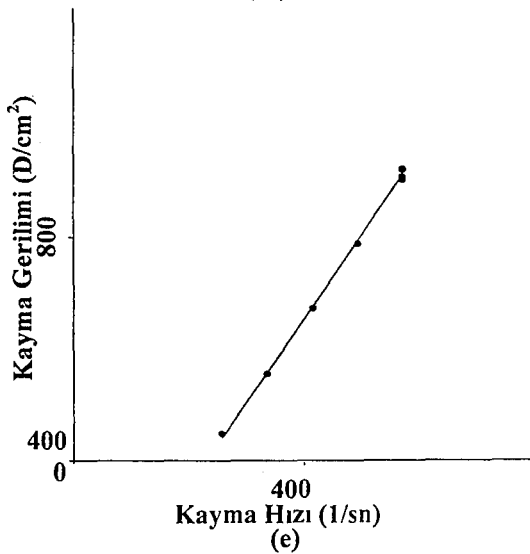
(b)



(c)



(d)



(e)

Şekil 21. Reolojik ölçüm 4°C kararlılık çalışması
Kayma Hızı - Kayma Gerilimi grafikleri

- (a) 15. gün kararlılık çalışması sonucu
- (b) 30. gün kararlılık çalışması sonucu
- (c) 60. gün kararlılık çalışması sonucu
- (d) 90. gün kararlılık çalışması sonucu
- (e) 180. gün kararlılık çalışması sonucu

4.2. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu bölümde, tez çalışmamızda kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin tercih nedenleri ile mikroemülsiyon sistemleri üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalara ait bulgular tartışılacaktır.

4.2.1. Genel Değerlendirme ve Dozaj Şeklinin Seçimi

Son yıllarda, başta farmasötik alanda olmak üzere, kozmetik ve biyoteknolojik alanda da ilgi gören mikroemülsiyonlar, konvensiyonel emülsiyon ve diğer lipit taşıyıcı sistemlerle karşılaştırıldıklarında, saydam ve izotropik olmalarının yanısıra formülasyonda kullanılan etkin maddenin çözünürlüğünü arttırmaları ve çok ufak damlacık boyutuna sahip olmaları gibi çok önemli üstünlükler taşırlar (12, 40).

Mikroemülsiyonların tipik özelliklerinden birisi, fazla miktarda YEM içermeleridir. Bu nedenle, etkin maddenin kullanılan YEM ile geçimsizliğinin yanında, YEM'nin uygulanacak dokuda toksik etki yaratma riski taşırlar (3). Oldukça önemli olan bu risk, formülasyona eklenecek Yard. YEM ile YEM konsantrasyonu düşürülerek önlenabilir. Bu amaçla kullanılan kısa ve orta zincirli alkollerin kullanılması da toksik ve iritan özellik yaratabilir (8). Bu tip mikroemülsiyonların farmasötik amaçla kullanılması mümkün değildir. Dolayısıyla, kullanılacak olan YEM ve Yard. YEM'lerin farmasötik amaçla kullanılabilirliği öncelikli olarak belirlenmelidir. YEM olarak, retinol, retinolasetat, fosfotidilkolin türevleri (lesitin), Tween 20[®], Tween 60[®], Tween 80[®] gibi biyolojik olarak kabul edilebilir YEM'lerin yanısıra triasetin, PG ve PEG türevleri Yard. YEM olarak kullanılarak, oküler, oral ve parenteral kullanıma uygun mikroemülsiyon sistemleri geliştirilmiştir. Bu çalışmalar gözönüne alındığında, tez çalışmamızda oküler amaçla hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonunda biyolojik olarak kabul edilebilir YEM olan Tween 80[®], Yard. YEM olarak da PG kullanılmıştır. Böylece hazırlanan sistemin kullanımında herhangi bir fizyolojik uyumsuzluk beklenmemektedir.

Yapılan çalışmalarda, özellikle dış fazı su olan mikroemülsiyon sistemlerinin oküler amaçla kullanımının uygun olduğu belirlenmiştir. Bunun

nedeni, y/s mikroemülsiyon sistemlerinin oldukça kararlı yapıda olması, suda çözünmeyen etkin maddenin iç fazda tutularak emilimin artmasının sağlanması ve sistemin saydamlığından dolayı görme yetisinde olumsuz etki yaratmamasıdır (3).

Mikroemülsiyonlarda, diğer tüm kolloidal sistemlerde olduğu gibi, etkin maddenin kontrollü salımı sağlanabilmektedir. Oküler kullanımda kontrollü salım sağlandığında konvensiyonel oküler sistemlerin aksine ilacın sık dozlama gereksinimi ortadan kalkacaktır.

Oküler sistemler izotonik olmalıdır. Hazırlanan sistemin hipotonik veya hipertonicliği incelenmelidir. Hipertonik preparatlar göz tarafından tamponlanabilirse de hipotonik sistemlerin kullanılması sakıncalıdır (2).

4.2.2. Çalışılan Maddelere Ait Değerlendirmeler

4.2.2.1. İbuprofen

İbuprofen, NSAİ ajan olarak, romatizmal hastalıklar ve enfeksiyonların tedavisinde, analjezik, antiinflamatuvar etki amacıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda cerrahide göz ameliyatlarından sonra, konjuktivit, göz iltihabı gibi oftalmik hastalıklarda da oral yoldan, analjezik, antiinflamatuvar etkisi nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (1). İbuprofen'in oftalmik bir preparatının bulunmaması ve günümüzde sistemik yolla kullanımının yaygın olması çalışmamızın amacının belirlenmesinde temel neden teşkil etmiştir. Buradan yola çıkarak, ibuprofen'in lokal olarak uygulanabilecek oftalmik formülasyonunun geliştirilmesi gerekliliği düşünülmüştür. Suda çözünürlüğü kısıtlı olan ibuprofen'in göze penetrasyonunun sağlanması için en uygun dozaj şeklinin de y/s mikroemülsiyon sistemi olduğuna karar verilmiştir. Yapılan çalışmalar, bu görüşümüzü teorik olarak desteklemektedir. Ancak, y/s mikroemülsiyon sistemlerinin oküler biyoyararlanımı konusunda az sayıda *in vivo* çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle hazırladığımız formülasyonun *in vivo* çalışmaları da planlanmaktadır.

4.2.2.2. IPM

Bu çalışma kapsamında hazırlanan mikroemülsiyon formülasyonunda yağlı faz olarak IPM seçilmiştir. Toksik ve iritan olmaması nedeniyle, yağlı fazı IPM olan birçok mikroemülsiyon çalışması mevcuttur (23). Çalışmanın başlangıcında, ibuprofen IPM içinde çözündürülmüş ve çökme veya renk değişimi gibi herhangi bir fiziksel geçimsizlik gözlenmemiştir.

4.2.2.3. Tween 80®

Emülsiyon tipi sistemlerde iki temel bileşen olarak bulunan yağ ve su arasındaki yüzey geriliminin düşürülmesi amacıyla ortama YEM eklenmelidir. Yağ ve su arasındaki yüzey gerilim, disperse olmuş damlacıkların boşluktaki durumları, serbest enerji durumları ve dağılmış damlacıklar arasındaki Van Der Waals kuvvetleri dolayısıyla meydana gelen etkileşim gibi pek çok etkene bağlıdır. Bu etkileşimi ortadan kaldırmak amacıyla, temel olarak iyonik ve noniyonik olmak üzere iki tip YEM bulunmaktadır. YEM moleküllerinin hidrofilik ve hidrofobik grupları, onların fizikokimyasal özelliklerini kontrol etmektedir (32).

YEM seçimi formülasyonun iç fazının su veya yağ olmasını belirler. Noniyonik YEM'ler iyonik olanlara nazaran daha az toksik olduklarından farmasötik amaçlı kullanımları yaygındır. Yapılan bir çok çalışmada, y/s tipi mikroemülsiyon hazırlanmasında polisorbata türevi YEM'ler kullanılmıştır (7, 23, 62). Polisorbat türevlerinin oküler kullanıma uygun olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu çalışmada oküler toksisite riskinin en aza indirilmesi amacıyla, YEM olarak polisorbata türevi olan Tween 80® kullanılmıştır. Tween 80® ile hazırlanan formülasyonun kararlı bir yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir.

4.2.2.4. PG

Mikroemülsiyonlarda, genel olarak, yüksek olan YEM içeriğinin düşürülmesi amacıyla Yard. YEM'lere ihtiyaç duyulur. YEM'lerin göze uygulandığında iritan etki gösterme riskinin de yüksek olduğu göz önüne

alındığında, Yard. YEM kullanılması kaçınılmazdır (2). Bu amaçla, bu çalışmada PG seçilmiş ve Tween 80[®] ile 5:2 (PG:Tween 80[®]) oranındaki karışımı kullanarak mikroemülsiyon formülasyonunun YEM içeriğini önemli ölçüde azaltmıştır.

4.2.2.5. Benzalkonyum Klorür Çözeltisi

Hazırlanan mikroemülsiyonun oküler yoldan kullanılacağı göz önünde tutulduğunda, steril olması yanında sulu fazda oluşacak herhangi bir mikroorganizmanın üremesini engellemek amacıyla formülasyona %0.01 derişimde benzalkonyum klorür çözeltisi eklenmiştir.

4.2.3. Üçgen Faz Diyagramının Çizilmesi ve Formülasyonun Hazırlanışı

Üç aşamalı olarak planlanmış olan ön çalışmalar sonucu belirlenmiş YEM/Yard. YEM oranları kullanılarak, herbiri için 10 farklı formülasyon hazırlanarak, su eklendikten sonraki bileşen oranları tespit edilmiştir. Formülasyonların hazırlanmasında pratik bir yöntem olarak kabul gören titrasyon yöntemi kullanılmıştır (23). Faz diyagramının çiziminde kullanılan formülasyonlar 3. Bölümde anlatılmıştır. Elde edilen değerler üçgen faz diyagramına geçirilmiş ve en yüksek mikroemülsiyon alanını veren YEM/Yard. YEM oranı tespit edilmiştir. Optimum formülasyon bileşenleri çizilen alanın ağırlık merkezi bulunarak hesaplanmıştır. Optimum bileşenlerle hazırlanan mikroemülsiyon sistemin kararlılığı saptandıktan sonra etkin madde içeren formülasyon hazırlanmıştır.

%0.1 oranında ibuprofen içeren mikroemülsiyon formülasyonunun hazırlanması "3. Gereç ve Yöntemler" kısmında anlatılmıştır. Hazırlanan formülasyonlarda kullanılan YEM noniyonik yapıda olduğundan, 60°C sıcaklıkta çalışılmıştır. Etkin madde içeren formülasyon hazırlandığında, bu sıcaklıkta çok hafif bulanık görüntü ortaya çıkmış, ancak sistem sıcaklığı normal koşullara geldiğinde yeniden saydamlaştığı tespit edilmiştir. Mikroemülsiyon formülasyonuna %0.01 oranında koruyucu olan benzalkonyum klorür çözeltisi

eklenmiştir. Formülasyon, 0.2 µm membran filtreden süzülerek sterilize edilmiştir.

4.2.4. Hazırlanan Formülasyonun Fiziksel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Taze hazırlanan mikroemülsiyon sistemi, görünüş, tip, iletkenlik, pH, santrifüj, damlacık boyutu dağılımı ve viskozite açısından değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, oftalmik açıdan uygulanmasında sakınca yaratacak sonuçlara rastlanmamıştır.

Oküler sistemlerde incelenmesi gereken önemli bir diğer parametre de sistemin izotonikliğidir. Göz preparatları ideal olarak izotonik olmalı veya belli bir sınırdan hipertonic olmalıdır. Hipotonik bir preparat göz dokusunda hemoliz yoluyla hücre ölümüne neden olacağından kesinlikle izotoni ayarlayıcı madde eklenmesi gereklidir. Hipertonik bir preparat ise geri dönüşümlü bir etki olarak hücrelerde büzölmeye neden olur.

İzotonik bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için çeşitli yöntemler vardır. Öncelikle hazırlanan sistemin izotoni hesabı yapılmalı ve değerlendirilmelidir. Elde edilen bulguya göre ilaç taşıyıcı sisteme izotoni ayarlayıcı madde ilave edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. Bu amaçla, donma noktası alçalması, sodyum klorür ekivalanı ve elektrolit çözeltiler için kullanılan miliekivalan ayarı yöntemleri kullanılabilir. Bu çalışmada, etkin madde içeren formülasyonun izotoni hesabı donma noktası alçalması tayini (73) (Raoult kanunu ve TF 1974) yöntemine göre yapılmış ve mikroemülsiyon formülasyonu hipertonic bulunmuştur. Göz, % 0.6 ile % 2 konsantrasyondaki sodyum klorür çözeltisi arasındaki değerleri rahatsızlık hissetmeden tamponlayabilir (3, 8). Bu nedenle, hazırlanan formülasyona izotoni ayarlayıcı madde ilave edilmemiştir.

4.2.5. Hazırlanan Formülasyonda Yapılan Kararlılık Çalışmaları

Hazırlanan mikroemülsiyon sisteminin, 15., 30., 60., 90. ve 180. günlerde yapılan kararlılık çalışmaları ile, fiziksel özelliklerinde değişim olup olmadığı izlenmiştir. 6 ay süre izlenen mikroemülsiyon sisteminin fiziksel özelliklerinde

değişme gözlenmemiştir. Çizelge 19'da etkin madde içeren mikroemülsiyon formülasyonuna ait başlangıç ve 180. gün ölçüm sonuçları verilmektedir.

Çizelge 19. Mikroemülsiyon formülasyonunun 0. zaman ile 180. gün fiziksel bulgularının karşılaştırılması

Parametre	0. zaman	180. gün			
		25 ° C	40 ° C	40° C+%60 RN	4° C
Fiziksel Görünüş	Saydam	Saydam	Saydam	Saydam	Saydam
Tip tayini	y/s	y/s	y/s	y/s	y/s
Santrifuj	Çökme yok	Çökme yok	Çökme yok	Çökme yok	Çökme yok
pH (n=3)	6.6 ± 0.0	6.4 ± 0.1	6.5 ± 0.0	6.5 ± 0.0	6.6 ± 0.0
İletkenlik (µs.cm⁻¹) (n=3)	3.50 ± 0.00	3.45 ± 0.01	3.70 ± 0.01	3.50 ± 0.00	3.50 ± 0.00
Ortalama Damlacık Boyutu (µm) (n=3)	0.196±0.000	0.219±0.000	0.222±0.000	0.220±0.000	0.237±0.000

4.2.5.1. Tip Tayini

Mikroemülsiyon sistemlerde tip tayini için dış fazın saptanması yeterlidir. Bu amaçla, sıklıkla kullanılan yöntemlerden bazıları seyreltme, hidrofilik ortam kullanımı, elektriksel iletkenlik ölçümüdür. Bu çalışmada, hazırlamış olduğumuz mikroemülsiyon sisteminin tip tayini dış faz su ile seyreltilerek gözlenmiştir. Kararlılık çalışması için belirlenen zamanlarda mikroemülsiyonların su ile seyreltilmesi sonucu süt görünümlü emülsiyon oluşması dış fazının su olduğunu ve 6 ay boyunca tipinin değişmediğini göstermiştir.

4.2.5.2. İletkenlik Ölçülmesi

Mikroemülsiyon sistemlerinin elektriksel iletkenliği, tipinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Y/s tipi mikroemülsiyon sisteminin elektriksel iletkenliğinin, s/y tipi bir sisteme göre çok daha fazla olduğu yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (3). Ancak, hazırladığımız mikroemülsiyon

sisteminde kullandığımız YEM'nin noniyonik karakterde olmasından dolayı ölçüm değerleri düşük çıkmaktadır.

4.2.5.3. Santrifüj

Mikroemülsiyon sistemlerde santrifüj, stres koşullarında sistemin kararlılığının incelenmesine olanak verir. Hazırladığımız mikroemülsiyon sisteminde 180. gün sonunda yapılan santrifüj deneyi sonucu fazların ayrışmadığı gözlenmiştir.

4.2.5.4. pH Ölçümü

Hazırlanan mikroemülsiyonların başlangıç pH değerleri 6.8 civarındadır. Gözyaşı pH'sı 7.2-7.8'dir (Ortalama 7.4) ve bu değer dışındaki pH'ları gözün tamponlama yeteneği vardır. Preparatın göze uygulanması, göz yaşı akışını stimüle eder ve göz yaşının tamponlama özelliği ile, hidrojen veya hidroksil iyonlarının fazlası hızla nötralize olur. Ancak, göze uygulanan preparatlarda pH değerinin önemli etkileri olduğu unutulmamalıdır (3, 8).

pH < 2.5	zararlı,
pH 2.5-5.8	şiddetli ağrılı,
pH 5.8-7.3	hafif ağrılı,
pH 7.4-9.6	ağrısız,
pH 9.6-11.4	hafif ağrılı,
pH >11.4	zararlı.

Bu nedenle, mikroemülsiyonlara pH ayarlamak için herhangi bir madde ilave edilmemiştir. Çoğu oftalmik ilaç sistemi zayıf baz karakterlidir. Ancak bazı hallerde etkin maddenin kararlılığının korunması amacıyla, preparat hafif asit karakterde hazırlanabilir. Gözyaşı bu pH'yı tamponlayacağı ve etkin madde serbest bazı haline geçeceği için sorun olmaz (2).

4.2.5.5. Damlacık Boyutu Dağılımının Ölçülmesi

Mikroemülsiyonlarda saydam görünüm, damlacık boyutunun çok ufak olması ile ilişkilidir (3, 5, 11). Dolayısıyla kararlılık çalışmaları sırasında damlacık boyutunun analizi önem taşımaktadır. Mikroemülsiyonlarda damlacık boyutu analizi PCS ve lazer kırınım yöntemi ile saptanabilmektedir (23, 37, 74).

Bu çalışmada hazırlanan ibuprofen içeren mikroemülsiyon formülasyonunun damlacık boyutu dağılımı, belirlenen zamanlarda ölçülerek 180. günde damlacık boyutu dağılımının 200 nm civarında olduğu saptanmıştır.

4.2.5.6. Reolojik Analiz

Mikroemülsiyonların viskozitesi, genellikle psödoplastik akış gösteren makroemülsiyonların aksine Newton akış modeline uygunluk gösterir (3). Kararlılık çalışmalarında önemli bir parametre olan viskozite, damlacık büyüklüğü, damlacık şekli ve damlacıklar arası etkileşimler hakkında bilgi verir (74).

Çalışmamızda, reolojik ölçümler koni-tabla viskozimetresi ile artan kayma hızına karşılık kayma geriliminde meydana gelen değişiklikler ölçülerek yapılmıştır. Hazırlanan formülasyon üzerinde yapılan kararlılık çalışmaları sonucunda, mikroemülsiyon sisteminin Newton modeline uygun akış özellik gösterdiği tespit edilmiştir.

4.2.6. Sonuç

Bu çalışma sonucunda, başlangıçta amaçlanan, suda çözünmeyen etkin madde olan ibuprofen'in kararlı y/s tipi mikroemülsiyonu hazırlanarak oküler kullanıma uygun yeni bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlanması hedefine ulaşılmıştır.

Ön formülasyonlar hazırlandıktan sonra su ile titrasyon yöntemi ve üçgen faz diyagramı çizilerek belirlenen noktalar arasında kalan en geniş mikroemülsiyon alanını veren bölgenin 1:2.5 (YEM/Yard. YEM) oranına ait olduğu saptanmıştır. Üçgen faz diyagramında belirlenen alanın ağırlık merkezindeki bileşen miktarları hesaplanarak ana formülasyon belirlenmiş ve

fiziksel olarak kararlı olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra ana formülasyona, günümüzde oral yoldan kullanımı yaygın bir NSAİ ajan olan ibuprofen yüklenmiştir. %0.1 oranında ibuprofen içeren mikroemülsiyon hazırlanırken, piyasada oftalmik preparatı bulunmayan ve suda çözünürlüğü kısıtlı olan etkin maddenin göz yoluyla emiliminin artırılması ve konjunktivit ve enfeksiyona bağlı ödemde oftalmik yoldan antiinflamatuvar etki sağlanması amaçlanmıştır. Etkin madde ile hazırlanan formülasyonun fiziksel kontrolleri yapıldıktan sonra göze uygulanabilir özellikler taşıdığı saptanmış ve 6 ay boyunca kararlılığı incelenmiştir. 4°C, 25°C, 40°C, 40°C + %60 RN koşullarında bekletilen formülasyonda, 15. 30., 60., 90. ve 180. günlerde tip tayini, pH ölçümü, elektriksel iletkenlik ölçümü, damlacık boyutu dağılımı ve reolojik ölçümler yapılmıştır. Bunun dışında mikroemülsiyon 0. zaman ve 180. günlerde santrifüj edilmiş ve kararlılık çalışması desteklenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmanın amacını oluşturan ibuprofen içeren y/s tipinde oftalmik olarak uygulanabilecek mikroemülsiyon sistemi hazırlanmış ve *in vitro* olarak değerlendirildiğinde, kararlılığı konusunda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sistemin biyoyararlılığının da incelenmesi planlanmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. KAYAALP, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara, s.1043-1044, (2000)
2. REDDY, K., *Ocular therapeutics and Drug Delivery*, Technomic Publishing, Pennsylvania, USA, s. 3-50, (1995)
3. YAZAN, Y., *Emülsiyon Sistemler*, Kontrollü Salım Sistemleri, Gürsoy, A.(ed.), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını I, Elma Bilgisayar Basım San. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, s. 137-141, (2002)
4. MEINZER, A., MUELLER, E., VONDERSCHER, J., *Microemulsion-a suitable galenical approach for the absorption enhancement of low soluble compounds*, B.T.Gattefossè N° 88, s. 21-25, (1995)
5. SCHOTT, H., *Colloidal dispersions*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, A. R.(ed.), USA, s. 288-314, (2000)
6. GAUTIER, J. C., *Microemulsions: something of interest at research laboratory scale as well as for industrial applications*, B.T.Gattefossè N° 88, 1995, s. 61-64
7. YAZAN, Y., *Emülsiyon Sistemler*, Farmasötik Teknoloji –Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Gürsoy, A. (ed.), Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını II, Pikel Bilişim, İstanbul, s. 273-286, (2004)
8. OSBORNE, W., WARD, A., O'NEILL, K., *Surfactant Association Colloids as Topical Drug Delivery Vehicles*, Topical Drug Delivery Formulations, OSBOURNE, D.(ed), AMANN, A. (ed), Marcel Dekker, Inc., New York, USA, s. 349-377, (1990)
9. DJORDJEVIC, L., PRIMORAC, M., STUPAR, M., KRAJISNIK, D., *Characterization of caprylocaproyl macrogolglycerides based microemulsion drug delivery vehicles for an amphiphilic drug*, International Journal of Pharmaceutics, 271(1-2), s. 11-19, (2004)
10. CRAIG, D.Q.M., *The Use of Self- Emulsifying Systems as a means of improving drug delivery*, B.T.Gattefossè N° 86, s. 21-31, (1993)

11. SINTOV, A.C., SHAPIRO, L., *New Microemulsion vehicle facilitates percutaneous penetration in vitro and drug bioavailability in vivo*, Journal of Controlled Release, 95(2), s. 173-183, (2004)
12. KAWAKAMI, K., YOSHIKAWA, T., MOROTO, Y., KANAOKA, E., TAKAHASHI, Y., NISHIHARA, Y., MASUDA, K., *Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs, I: Prescription Design*, Journal of Controlled Release, 81(1-2), s. 65-74, (2002)
13. LI, L., NANDI, I., KIM, K., *Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam*, International Journal of Pharmaceutics, 237(1-2), s. 77-85, (2002)
14. HO, H., HSIAO, C., SHEU, M., T., *Preparation of microemulsions using Polyglycerol Fatty Acid Esters as Surfactant for the Delivery of Protein Drugs*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 85(2), s. 138-143, (1996)
15. BRIME, B., MORENO, M., A., FRUTOS, G., BALLESTEROS, P., FRUTOS, P., *Amphotericin B in oil-water Lecithin based microemulsions: Formulation and Toxicity Evaluation*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 91(4), s. 1178-1185, (2002)
16. BHARGAVA, H., N., NARURKAR, A., LIEB, L., M., *Using microemulsions for drug delivery*, Pharmaceutical Technology, 11, s. 46-52, (1987)
17. CORTESI, R., ESPOSITO, E., MAIETTI, A., MENEGATTI, E., NASTRUZZI, C., *Formulation study for the antitumor drug camptothecin: liposomes, micellar solutions and a microemulsion*, International Journal of Pharmaceutics, 159(1), s. 95-103, (1997)
18. HE, Y., YANG, B., CHENG, G., PAN, H., *Influence of the thermodynamic stability of microemulsion on the size of nanoparticles prepared by a coupling route of microemulsion with homogeneous precipitation*, Materials Letters, 58, s. 2019-2022, (2004)
19. LÓPEZ-QUINTELA, M., A., TOJO, C., BLANCO, M., C., GARCIA RIO, L., LEIS, J., R., *Microemulsion dynamics and reactions in microemulsions*, Current Opinion in Colloid and Interface Science, 9(3-4), s. 264-278, (2004)

20. HAßE, A., KEIPERT, S., *Development and Characterization of microemulsion for ocular application*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutisc, 43(2), s. 179-183, (1997)
21. DAOUD, M., WILLIAMS, C., *Soft Matter Physics*, Springer-Verlag Berlin, Germany, (1999)
(<http://www.fisica.unam.mx/liquids/tutorials/microemulsions.html>)
22. PIERUSCHKA, P., MARCELJA, S., *Monte Carlo simulation of curvature-elastic interfaces*, Langmuir 10, s. 345-350, (1994)
(<http://www.rsphysse.anu.edu.au/~stm110/microemulsion.html>)
23. HÜNER, E., D., *Siklosporin A içeren mikroemülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi ve in vitro değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, (2003)
24. GARTI, N., YAGHMUR, A., ASERIN, A., SPERNATH, A., ELFAKES, R., EZRAHI, S., *Solubilization of active molecules in microemulsions for improved environmental protection*, Colloids and Surfaces A, 230(1-3), s. 183-190, (2003)
25. TAHA, M., GHAZAWI, M., AMARA, H., KHALIL, E., *Development of quantitative structure-property relationship models for pseudoternary microemulsion formulated with non-ionic surfactants and cosurfactants: application of data mining and molecular modeling*, European Journal Of Pharmaceutical Sciences, 15(5), s. 461-478, (2002)
26. DELGADO-CHARRO, M., B., IGLESIAS-VILAS, G., LIZ-MARZÁN, L., M., BLANCO-MENDEZ, J., LÓPEZ QUINTELA, M., A., MARTY, J., P., GUY, R., H., *Drug Delivery to and through the skin from novel microemulsion systems*, B. T.Gattefossè N° 88, s. 55-59, (1995)
27. SCHERLUND, M., MALMSTEN, M., HOLMQVIST, P., BRODIN, A., *Thermosetting microemulsions and mixed micellar solutions as drug delivery systems for periodontal anesthesia*, International Journal of Pharmaceutics, 194(1), s. 103-116, (2000)
28. ŞENTÜRK, Z., GERLACHE, M., KAUFFMANN, J., M., *Potentiometric Analysis of Surfactants*, FABAD Journal of Pharmaceutical Science, 22, s. 131-140, (1997)

29. Lİ, X., KUNIEDA, H., *Catanionic surfactants: microemulsion formation and solubilization*, Current Opinion in Colloid and Interface Science, 8, s. 327-336, (2003)
30. YAZAN, Y., *Kozmetik Hammaddeler*, Kozmetik Bilimi, Yazan, Y.(ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, s.66-76, (2004)
31. SCHUELLER, R., ROMANOWSKI, P., *Understanding emulsions*, Cosmetics and Toiletries Magazine, 113, s. 39-44, (1998)
32. İZGÜ, E., *Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 52, s. 176-283, (1985)
33. TABIBI, E., RHODES, C., *Disperse Systems*, Modern Pharmaceutics, 3rd Edition, BANKER, S.(ed.), RHODES, T.(ed.), Marcel Dekker, New York, USA, s. 299-327, (1996)
34. NANDI, I., BARI, M., JOSHI, H., *Study of Isopropyl Myristate microemulsion systems containing cyclodextrins to improve the solubility of 2 model Hydrophobic drugs*, AAPS Pharmaceutical Science and Technology, 4(1), Article 10, (2003)
35. MÜLLER, B., W., MÜLLER, R., H., *Particle size distributions and particle size alterations in microemulsions*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(7), s. 919-922, (1984)
36. PODLOGAR, F., GAŠPERLIN, M., TOMŠIČ, M., JAMNIC, A., ROGAČ, B., *Structural characterisation of water-Tween 40/Imwitor 308-isopropyl myristate microemulsions using different experimental methods*, International Journal of Pharmaceutics, 276(1,2), s. 115-128, (2004)
37. MÜLLER, B., W., MÜLLER, R., H., *Particle size analysis of latex suspensions and microemulsions by photon correlation spectroscopy*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 73(7), s. 915-918, (1984)
38. BUMAJDAD, A., EASTOE, J., *Conductivity of water-in-oil microemulsions stabilized by mixed surfactants*, Journal of Colloid and Interface Science, 274(1), s. 268-276, (2004)

39. CHIANG, C-H., TUNH, S-M., LU, D-W., YEH, M-K., *In Vitro and in vivo evaluation of an ocular delivery system of 5-fluorouracil microspheres*, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 17(6), s. 545-553, (2001)
40. KAWAKAMI, K., YOSHIKAWA, T., MOROTO, Y., KANAOKA, E., TAKAHASHI, Y., NISHIHARA, Y., MASUDA, K., *Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs, II. In vivo study*, Journal of Controlled Release, 81(1, 2), s. 75-82, (2002)
41. ZHANG, Q., JIANG, X., JIANG, W., LU, W., SU, L., SHI, Z., *Preparation of nimodipine-loaded microemulsion for intranasal delivery and evaluation on the targetting efficiency to the brain*, International Journal of Pharmaceutics, 275(1, 2), s. 85-96, (2004)
42. MUELLER, C., C., KRIWET, K., EDER, I., PAPANTONIOU, I., *Microemulsions and related systems for the dermal application of drugs*, B.T.Gattefossè N° 88, s. 43-53, (1995)
43. LEHMANN, L., KEIPERT, S., GLOOR, M., *Effects of microemulsions on the stratum corneum and hydrocortisone penetration*; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52(2), s. 129-136, (2001)
44. OSMAN-GARDABBOU, H., PELLETIER, J., SFAR-GANDOURA, S., MARTINI, M., C., *Thickening of hydrophilic/lipophilic and lipophilic/hydrophilic microemulsions I. Comparative study of the gelling agent influence on the physical characteristics of the H/L and L/H microemulsions*, S. T. P. Pharma Sciences, 10(3), s. 220-223, (2000)
45. OSMAN-GARDABBOU, H., PELLETIER, J., SFAR-GANDOURA, S., MARTINI, M., C., *Thickening of hydrophilic/lipophilic and lipophilic/hydrophilic microemulsions II. Comparative study of the thickening influence on H/L and L/H microemulsions as enhancers for a lipophilic tracer*, S. T. P. Pharma Sciences, 10(3), s. 224-228, (2000)
46. VALENTA, C., SCHULTZ, K., *Influence of carrageenan on the rheology and skin permeation of microemulsion formulations*, Journal of Controlled Release, 95(2), s. 257-265, (2004)

47. CHEN, H., CHANG, X., WENG, T., ZHAO, X., GAO, Z., YANG, Y., XU, H., YANG, X., *A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide*, Journal of Controlled Release, 98(3), s. 427-436, (2004)
48. ITOH, K., TOZUKA, Y., OGUCHI, T., YAMAMOTO, K., *Improvement of physicochemical properties of N-4472 part I formulation design by using self-microemulsifying system*, International Journal of Pharmaceutics, 238, s. 153-160, (2002)
49. LEE, J-M., PARK, K-M., LIM, S-J., LEE, M-K., KIM, C-K., *Microemulsion formulation of clonixic acid: solubility enhancement and pain reduction*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 54, s. 43-49, (2002)
50. CHIOU, G., LAM, D., *Ophthalmic compositions for treating nerve degeneration*
US Patent 4865599, www.freepatentsonline.com/4865599.html
51. DING, S., *Recent developments in ophthalmic drug delivery*, Pharmaceutical Science and Technology Today, 1, s. 328-335, (1998)
52. KAUR, I., P, SINGH, M., KANWAR, M., *Formulation and evaluation of ophthalmic preparations of acetazolamide*, International Journal of Pharmaceutics, 199(2), s. 119-127, (2000)
53. CHAUHAN, A., GULSEN, D., *A novel ophthalmic drug delivery vehicle: dispersion of nanoparticles in soft contact lens*
Patent application, www.freshpatents.com/Ophthalmic-drug-delivery-system-dt200412_02ptan20040241207.php
54. PIGNATELLO, R., BUCOLO, C., PUGLISI, G., *Ocular tolerability of Eudragit RS100 and RL100 nanosuspensions as carriers for ophthalmic controlled drug delivery*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 91(12), s. 2636-2641, (2002)
55. ÇIRPANLI, Y., ÜNLÜ, N., ÇALIŞ, S., HINCAL, A.A., *All-trans-retinoic acid loaded microspheres: preparation and in-vitro characterization*, Controlled Release Society 30th Annual Meeting Proceedings, (2003)
56. LALLEMAND, F., FELT-BAEYENS, O., BASSEGHIR, K., BEHAR-COHEN, F., GURNY, R., *Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 56(3), s. 307-318, (2003)

57. PEYMAN, G., A., *Process and composition for temporarily suppressing pain*, United States Patent, 6726922, www.patft.usp.to.gov
58. ABUQUADDOM, A., I., DARWISH, R., M., MUTI, H., *The effects of some formulation factors used in ophthalmic preparations on thiomersal activity against pseudomonas aeruginosa and staphylococcus aureus*, Journal of Applied Microbiology, 95(2), s. 250-255, (2003)
59. ÖZDAL, P., DESCHÊNES, J., RUDZINSKI, M., ANTECKA, E., BAINES, M., *Chemotactic and chemokinetic properties of topical ophthalmic preparations*, Current Eye Research, 25(6), s. 363-368, (2002)
60. RICHTER, T., KEIPERT, S., *In vitro permeation studies comparing bovine nasal mucosa, porcine cornea and artificial membrane: androstenedione in microemulsions and their components*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 58(1), s. 137-143, (2004)
61. GALLARATE, M., GASCO, M., R., TROTTA, M., CHETONI, P., SAETTONI, M., F., *Preparation and evaluation in vitro of solutions and o/w microemulsions containing levobunolol as ion-pair*, International Journal of Pharmaceutics, 100(1,3), s. 219-225, (1993)
62. RADOMSKA, A., DOBRUCKI, R., *The use of some ingredients for microemulsion preparation containing retinol and its esters*, International Journal of Pharmaceutics, 196(2), s. 131-134, (2000)
63. USP 27 / NF 22, United State Pharmacopeial Convention, Inc., Canada, s. 952-954, (2003)
64. MERCK INDEX, 13th Edition, Merck&Co., INC., USA, s. 876, (2001)
65. European Pharmacopeia 4th Edition, 2002, Council of Europe, France, s. 1359-1360, (2001)
66. Physican's Desk Reference, 58th Edition, Thomson PDR, USA, s. 1881, (2004)
67. BAYER, A., ULUDAĞ, H., A., SOBACI, G., MUTLU, F., M., *Comparision of anti-allergic drugs in an experimental model of ocular anaphylaxis*, Ophthalmologica, 217(2), s. 119-123, (2003)

68. TJEKES, G., W., van DELFT, J., L., BARTHEN E., R., van HAERINGEN, N., J., *d-Ibuprofen in ocular inflammation induced by paracentesis of the rabbit eye*, Prostaglandins, 40(1), s. 29-33, (1990)
69. GUPTA, M., MAJUMDAR, D., K., *Effect of concentration, pH and preservative on in vitro transcorneal permeation of ibuprofen and flurbiprofen from non-buffered aqueous drops*, Indian Journal of Experimental Biology, 35(8), s. 844-849, (1997)
70. PIGNATELLO, R., BUCOLO, C., FERRARA, P., MALTESE, A., PULEO, A., PUGLISI, G., *Eudragit RS100 nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 16(1,2), s. 53-61, (2002)
71. BUCOLO, C., MALTESE, A., PUGLISI, G., PIGNATELLO, R., *Enhanced ocular anti-inflammatory activity of ibuprofen carried by an Eudragit RS100 nanoparticle suspension*, Ophthalmic Research, 34(5), s. 319-323, (2002)
72. WADE, A., WELLER, P., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, Great Britain, s. 27, 243, 375, 407, (1994)
73. TF 74 *Türk Farmakopesi*, Milli Eğitim Basım evi-İstanbul, s. 842-843, (1974)
74. TÜRKYILMAZ, A., *Epidermal Büyüme Faktörünün Gastrointestinal sistem üzerine etkisinin incelenmesi*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, 1998