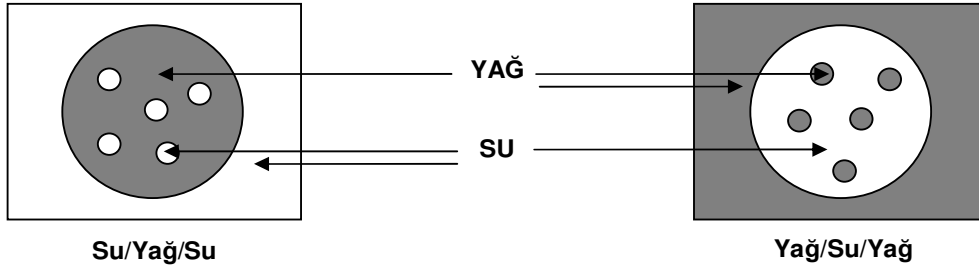


ÇOKLU EMÜLSİYONLAR

Dr. Ecz. M. Sedef Erdal

İ. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
34116 ÜNİVERSİTE, Beyazıt, İstanbul
serdal@istanbul.edu.tr

Çoklu emülsiyon sistemlerinde asılı faz damlacıkları, kendi içlerinde dağılmış halde bulunan daha küçük damlacıklar içerirler. Birbiri ile karışabilen iki sıvı fazın, bunlarla karışmayan bir diğer sıvı faz tarafından ayrılması, su/yağ/su (S/Y/S) ve yağ/su/yağ (Y/S/Y) olmak üzere başlıca iki tip çoklu emülsiyon oluşumuna neden olur. S/Y/S tipi bir çoklu emülsiyonda, iç ve dış su fazları birbirinden yağ fazı ile ayrılırken, Y/S/Y tipi çoklu emülsiyonlarda, iç ve dış yağ fazlarını bir su fazı ayırmaktadır (Şekil) (53, 103, 164, 183).



Su/Yağ/Su ve Yağ/Su/Yağ tipi çoklu emülsiyonlarının şematik gösterimi (183)

Çoklu emülsiyon sistemlerinin oluşması ve kararlılıklarının sağlanması için düşük ve yüksek HLB değerine sahip, en az iki tane yüzey etkin madde kullanılması bir zorunluluktur (76, 168). Çoklu emülsiyon sisteminde iç emülsiyonu oluşturmak için kullanılan yüzey etkin maddeye primer yüzey etkin madde, çoklu sistemi oluşturmak için kullanılan yüzey etkin maddeye de sekonder yüzey etkin madde denilmektedir. Primer yüzey etkin maddenin HLB değeri 2-7, sekonder yüzey etkin maddenin HLB değeri 6-16 arasında olduğunda kararlı bir çoklu emülsiyon sistemi sağlanabilmektedir (216).

Çoklu emülsiyonların karakterizasyonunda, mikroskopik incelemeler, damlacık iriliği dağılımı, reolojik ve termal analiz, işaretleyicilerin izlenmesi, yüzeysel ve yüzeyler arası gerilimin ölçülmesi yöntemleri kullanılmaktadır (37, 216).

Farmasötik ve kozmetik alanlarında pek çok uygulamada potansiyel öneme sahip olan çoklu emülsiyon sistemlerinin, kendilerine özgü bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (51, 53, 80, 98, 115, 152, 166, 183, 192, 216).

Çoklu emülsiyon sistemlerinin avantajları arasında,

- Her faza farklı etkin madde yüklenebilmesi, suda ve yağda çözünen maddelerin taşınabilmesi ve ortam koşullarına hassas etkin maddelerin korunabilmesi,
- Deriye uygulanmalarının ardından iç fazdaki etkin maddenin kontrollü salımını sağlamaları,
- Klasik bir krem viskozitesinde olabilmeleri, doğrudan ve kolay olarak deriye uygulanabilirlikleri,
- Deriyi basit bir sulu emülsiyona göre daha iyi nemlendirirken, klasik yağlı emülsiyon etkisini, yapışkan film oluşturmadan göstermeleri,
- Salım hızının iç ve dış fazdaki maddeler için farklı olabilmesi ve bu durumdan faydalanma imkanı,
- Veziküler özelliklerinden dolayı hedeflendirme amacına yönelik kullanımları,
- Damlacık boyutları ve viskoziteleri geniş bir aralıkta olduğundan farklı yollarla (parenteral, oral, topikal) vücuda verilebilmeleri,
- Polimerik mikropartiküllerin hazırlanmasında önemli bir ara basamak olmaları sayılabilmektedir.

Çoklu emülsiyonların dezavantajları ise,

- Hazırlanmalarının çok kolay olmaması,
- Salım mekanizmasının tam olarak aydınlatılamaması,
- Deriye uygulandıktan sonraki davranışları hakkında net bilgi bulunmaması,
- Kararlılıkları ile ilgili problemlerin üstesinden tam olarak gelinememesi olarak sıralanmaktadır.

5. 3. 3. 1. Çoklu Emülsiyonları Hazırlama Yöntemleri

5. 3. 3. 1. 1. İki basamaklı Emülsifikasyon Yöntemi

Birinci basamakta, lipofilik veya hidrofilik yapıda yüzey etkin madde kullanılarak, genel yöntemler ile su/yağ veya yağ/su tipi bir ön emülsiyon elde edilir. İkinci basamakta ise hazırlanan ön emülsiyon, lipofilik veya hidrofilik bir yüzey etkin madde içeren yağlı veya sulu fazda yeniden emülsifiye edilerek çoklu emülsiyon oluşturulur. Çok yaygın olarak kullanılan iki basamaklı emülsifikasyon yöntemi, iyi kontrol edilebilen bir yöntemdir (41, 183). S/Y emülsiyonu için hidrofobik, Y/S emülsiyonu içinse hidrofilik özellikte bir yüzey etkin madde kullanılır (53). Çoklu emülsiyon oluşumunda özellikle ikinci emülsifikasyon aşaması kritik öneme sahiptir (37).

5. 3. 3. 1. 2. Faz Dönüşüm (İnversiyon) Yöntemi

İki basamaklı emülsifikasyon yöntemi ile benzerlikler taşımaktadır. Faz dönüşüm yönteminde, yağlı bir yüzey etkin madde çözeltisine sulu yüzey etkin madde eklenmektedir. S/Y emülsiyonunun faz dönüşümünden dolayı S/Y/S tipi çoklu emülsiyon oluşmaktadır (53, 121, 183, 221).

5. 3. 3. 1. 3. Üçlü Faz Diyagramı Yöntemi

Su, yağ ve yüzey etkin madde belirli oranlarda karıştırılarak tabakalı veya yağlı izotropik faz oluşturulur. Bu karışıma yüksek hızda karıştırma ile eklenen su, iki fazdan birinde dağılarak çoklu emülsiyon sistemini meydana getirir. Ancak bütün yüzey etkin maddeler tabakalı faz oluşturamamaktadır ve kullanılan yüzey etkin madde miktarı diğer yöntemlere göre daha fazladır (183).

5. 3. 3. 2. Çoklu Emülsiyonların Kararlılığı Üzerinde Yapılan Araştırmalar

Çoklu emülsiyonlar pratikte dayanıklı olmayan sistemlerdir, koalesans, flokülasyon ve kremalaşmaya güçlü eğilimleri vardır. Çoklu emülsiyonların kararlılığına etki eden bir dizi faktör bulunmaktadır (35, 36, 77, 149, 166):

- Hazırlama yöntemi
- Çoklu emülsiyona hapsedilen maddenin özellikleri
- İç emülsiyonda elektrolit varlığının etkisi
- Faz hacmi
- Yüzey etkin madde konsantrasyonu ve tipi
- S/Y/S çoklu emülsiyonlarında, Y/S ikinci ara yüzeyinde meydana gelen yüzey etkin madde etkileşimleri

Çoklu emülsiyonların kararlılığını arttırmaya yönelik birçok çalışma kayıtlıdır. Bazı yaklaşımlar arasında yüzeylerarası filmin güçlendirilmesi için polimerik yüzey etkin maddelerin kullanılması, damlacık büyüklüğünün küçültülmesine yönelik hazırlama yöntemlerinin, jelatin ve PVP gibi polimerler ile yüzey etkin madde karışımlarının kullanılması sayılabilmektedir (29, 40, 46, 53, 103, 120, 129).

Çoklu emülsiyonların hazırlanması ve maddeleri enkapsüle etme yeteneği alet, sıcaklık, karıştırma hızı ve süresi, faz hacmi gibi çeşitli parametrelerden etkilenmektedir (43, 98, 183). Ancak bütün parametreler hep birlikte değerlendirildiğinde, kararlı bir çoklu emülsiyon sistemi için öncelikle iki şartın gerektiği görülmektedir. Bunlardan ilki son derece kararlı bir iç emülsiyon ile çalışılmasıdır (80, 103). İkincisi ise HLB değerleri farklı en az iki yüzey etkin madde kullanılmasıdır (88, 183). İç emülsiyon, ultrasonifikasyon, homojenizasyon gibi yüksek devirde karıştırma ile hazırlanırken, ikinci emülsiyon oluşturma basamağında basit karıştırma uygulanması gerekmektedir. İç emülsiyonun dış faz ile karıştırılması işleminde aşırıya kaçılması, çoklu damlacıkları parçalayarak, Y/S veya S/Y tipi basit emülsiyon oluşmasına neden olabilir (53, 189).

S/Y/S tipi çoklu emülsiyonların kararlılığında, ikinci su fazında çözünen yüzey etkin madde miktarının artmasının olumsuz etkisi olduğu ve çoklu damlacıkların sayısının azaldığı görülmüştür. Bu durum, hidrofilik yüzey etkin maddenin yüksek miktarlarının, S/Y iç emülsiyonunu koruyan lipofilik yüzey etkin maddenin bir kısmını çözerek, sistemi bozduğunu düşündürmektedir (50, 74, 80, 204). Çoklu emülsiyon sisteminde sorbitan mono-oleat (Span 80) ve polioksietilen sorbitan mono-oleatın (Tween 80) yüzey etkin madde olarak kullanıldığı bir çalışmada, %90 oranında çoklu

emülsiyon elde edebilmek için lipofilik yüzey etkin madde olan Span 80'in, hidrofilik yüzey etkin madde Tween 80'in en az iki katı kadar fazla miktarda kullanılması gerektiği görülmüştür (109).

Çoklu emülsiyon sisteminin yapısına bağlı olarak çeşitli yüzey etkin maddeler kullanılabilmesine rağmen, toksisitelerinin düşük olması ve emülsiyon sistemindeki diğer maddelerle etkileşime girmemeleri nedeni ile noniyonik yüzey etkin maddeler tercih edilmektedirler (216). Ayrıca, iç emülsiyonda su içeriği arttığında, çoklu emülsiyon oluşumunun azaldığı gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, iç emülsiyondaki su miktarı %20 veya daha az olduğunda ve yağ olarak mineral yağ ve skualen seçildiğinde en iyi sonuçlar elde edilmiştir (50).

Jelatin gibi doğal makro moleküller veya arap zıncığı gibi hidrokolloidler, monomerik özellikte olan klasik yüzey etkin maddelerle birlikte kullanıldıklarında, su ve yağ fazı üzerindeki film oluşumunu iyileştirmektedir. Termodinamik kararlılık bu şekilde artmaktadır (53, 103, 205). Çalışmalarda, çoklu emülsiyon sisteminin viskozitesini ve kararlılığını arttırmak amacı ile amino asitler, selüloz ve türevleri, kitre zıncığı, jelatin gibi maddeler iç veya dış sulu faza eklenmişlerdir (84, 216). Jelatin, PVP ve sorbitan mono oleat arasında yüzey arası-kompleks film oluşumu ile çoklu S/Y/S tipi emülsiyonların kararlılığının arttığı bildirilmiştir (53, 179).

Çoklu emülsiyonun verimi ve kararlılığında, seçilen lipofilik ve hidrofilik yüzey etkin madde cinsi, HLB değeri ve konsantrasyonu oldukça etkilidir. Hem iç hem de dış fazda yüzey etkin madde karışımlarının kullanılması kararlılık üzerinde olumlu etkiye sahiptir (53, 216).