

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKNE TEDAVİSİNİ DESTEKLEMELİK ÜZERE
BENZOİL PEROKSİT YÜKLÜ MİKROSÜNGER
İÇEREN PLASTER TASARIMI



Nihal ATABAY

Ekim, 2019
İZMİR

AKNE TEDAVİSİNİ DESTEKLEMELİK ÜZERE BENZOİL PEROKSİT YÜKLÜ MİKROSÜNGER İÇEREN PLASTER TASARIMI

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

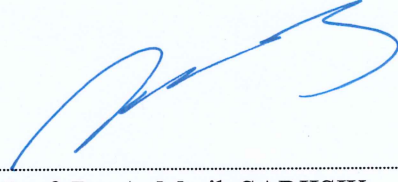
Nihal ATABAY

Ekim, 2019

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

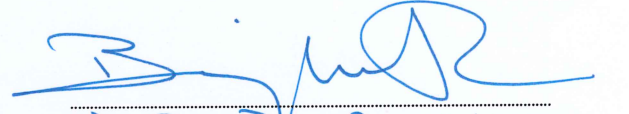
NİHAL ATABAY, tarafından **PROF. DR. AYŞE MERİH SARIİŞİK** yönetiminde hazırlanan “**AKNE TEDAVİSİNİ DESTEKLEMELİK ÜZERE BENZOİL PEROKSİT YÜKLÜ MİKROSÜNGER İÇEREN PLASTER TASARIMI**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. A. Merih SARIİŞİK

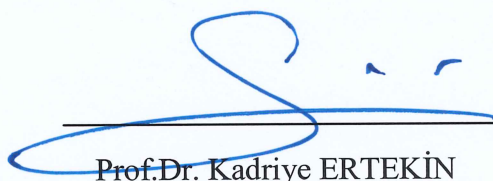
Yönetici


Prof. Dr. Aslı DEMİR

Jüri Üyesi


Dr. Sprühe. Berge UUTCU

Jüri Üyesi


Prof. Dr. Kadriye ERTEKİN

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 117M350 nolu proje kapsamında desteklenmiştir. TÜBİTAK'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Çalışmalarım süresince bana yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Merih SARIŞIK'a, çalışmama katkı sunan ve fikirleri ile destekleyen Doç Dr. Sinem Yaprak KARAVANA'ya ve Dr. Seda RENÇBER'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Teknik bilgileriyle çalışmama büyük katkı sağlayan sevgili kardeşim Kimyager Koray ATABAY'a ve sevgili eşi Kimyager Nihan ATABAY'a teşekkür ediyorum.

Bu çalışmamı, sonsuz manevi desteklerinden dolayı sevgili anne ve babama ve her zaman bilimin yolundan ilerlemelerini dilediğim biricik yeğenlerime adıyorum.

Nihal ATABAY

AKNE TEDAVİSİNİ DESTEKLEMELİK ÜZERE BENZOİL PEROKSİT YÜKLÜ MİKROSÜNGER İÇEREN PLASTER TASARIMI

ÖZ

Yeni ilaç taşıyıcı sistemlerden biri olarak karşımıza çıkan mikrosüngerler, diğer taşıyıcı sistemlere kıyasla sağladığı birçok avantaj sayesinde ilaç ve kozmetik endüstrisinde oldukça ilgi görmektedir. Mikrosüngerlerin, eczacılık ve daha birçok alanda yaygın kullanımı olmakla beraber, tekstil teknolojisi kapsamındaki çalışmaların sınırlı olduğu dikkat çekmektedir. Yapılan bu çalışma ile mikrosünger teknolojisinin tekstil alanındaki potansiyelinin araştırılması ve tekstil endüstrisine bu yönüyle yol gösterici bir literatürün ortaya konulması amaçlanmaktadır.

Bu çalışma, benzoil peroksit etkin maddesi ile üretilen mikrosüngerlerin bir tekstil materyaline applike edilmesiyle oluşturulacak bir plaster tasarımını içermektedir. Etkin madde olarak akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan benzoil peroksit (BPO) seçilmiştir. BPO etkin maddesi ve etil selüloz polimeri kullanılarak emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile mikrosüngerler elde edilmiştir. Elde edilen mikrosüngerlerin karakterizasyon çalışmaları taramalı elektron mikroskobu (SEM), diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), fouier transform kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), X ışını difraktometresi (XRD), porozite ve parçacık boyutu analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Seçilen uygun mikrosünger formülasyonları pamuk ve poliester esaslı kumaşlara emdirme, püskürtme ve daldırma kaplama yöntemleri ile applike edilmiştir. Aplikasyon sonrası kumaş üzerinden *in-vitro* ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Uygun bulunan kumaş örnekleri piyasadan tedarik edilen ipek, bez ve şeffaf yapışkan plaster bantlar ile birleştirilerek günlük kullanıma uygun hale getirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tıbbi tekstil, mikrosüngerler, akne, benzoil peroksit

DESIGN OF A PLASTER CONTAINING BENZOYL PEROXIDE LOADED MICROSPONGES TO SUPPORT ACNE TREATMENT

ABSTRACT

Microsponges, one of the new drug delivery systems, are of interest in the pharmaceutical and cosmetic industries due to their many advantages over other carrier systems. Although microsponges are widely used in pharmaceutical science and many other fields, it is noteworthy that there are limited studies in textile technology. In this study, it is aimed to investigate the potential of microsponges in the textile field and to provide a guiding literature for the textile industry.

This study consists of a plaster design to be created by applying microsponges produced with the benzoyl peroxide active substance to a textile material. As active ingredient was benzoyl peroxide (BPO), which is widely used in acne treatment. Microsponges were obtained by emulsion solvent diffusion method using BPO active substance and ethyl cellulose polymer. Characterization studies were performed by scanning electron microscopy (SEM), differential scanning calorimeter (DSC), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), X-ray diffractometer (XRD), porosity and particle size analysis. Optimum microsphere formulations were applied to cotton and polyester fabrics by impregnation, spraying and dip coating methods. *In-vitro* drug release studies were performed on the treated fabric. The samples were combined with adhesive plaster tapes obtained from commercial suppliers and made of silk, cloth and synthetic transparent materials.

Keywords: Medical textile, microsponges, acne, benzoyl peroxide

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....	1
1.1 İlaç Taşıyıcı Mikropartiküler Sistemlere Genel Bakış	2
1.2 Mikrosüngerler	3
1.2.1 Mikrosünger Oluşturma Yöntemleri	4
1.2.1.1 Süspansiyon Polimerizasyonu.....	4
1.2.1.2 Emülsiyon-Çözücü Difüzyon Yöntemi.....	6
1.2.2 Emülsiyon – Çözücü Difüzyon Yöntemi ile Oluşturulan Mikrosüngerlerin Özelliklerine Etki Eden Önemli Faktörler:.....	8
1.2.2.1 Etkin Madde Seçimi.....	8
1.2.2.2 Çözücü Seçimi	8
1.2.2.3 Emülgatör Seçimi.....	8
1.2.2.4 Etkin Madde / Polimer Oranı	9
1.2.2.5 Polimer / Çözücü Oranı.....	9
1.2.2.6 Karıştırmanın Etkisi	10
1.2.3 Mikrosüngerlerin Uygulama Alanları	11
1.2.4 Mikrosüngerlerin Avantajları ve Diğer Bazı Mikropartiküler Sistemlerle Karşılaştırılması.....	12
1.3 Deri	14
1.3.1 Derinin Yapısı	14
1.3.2 Deriden Etkin Maddelerin Geçışı.....	16
1.4 Akne Vulgaris.....	17
1.5 Benzoil Peroksit ve Akne Tedavisindeki yeri	18

1.6 Mikrosünger Formülasyonunda Kullanılan Polimerler	19
1.6.1 Etil Selüloz (EC)	19
1.6.2 Polivinil Alkol (PVA)	20
1.7 Önceki Çalışmalar	20
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM	25
2.1 Materyal.....	25
2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
2.1.2 Kullanılan Cihazlar.....	26
2.1.3 Kullanılan Kumaşlar.....	26
2.2 Yöntem	27
2.2.1 Etkin Madde ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	28
2.2.1.1 Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	28
2.2.1.2 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile Termal Analiz.....	28
2.2.1.3 Etkin Madde (BPO)’nun UPLC Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesi	28
2.2.1.4 BPO’nun Miktar Tayini Yönteminin Analitik Validasyonu	29
2.2.2 Formülasyonların Hazırlanması ve Yapılan Çalışmalar	32
2.2.3 Mikrosüngerler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları	34
2.2.3.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	34
2.2.3.2 Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)	34
2.2.3.3 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile Termal Analiz.....	35
2.2.3.4 X Işını Difraktometresi (XRD)	35
2.2.3.5 Partikül Boyutu Analizi	35
2.2.3.6 Porozite Tayini	35
2.2.3.7 Gerçek Yoğunluk Tayini.....	36
2.2.3.8 Mikrosüngerlerin In Vitro Salım Profilinin İncelenmesi	36
2.2.4 Mikrosüngerlerin Kumaşa Aplikasyonu	36
2.2.5 Mikrosünger Aplike Edilmiş Kumaşlar Üzerinde Yapılan Testler	39
2.2.5.1 Su Buharı Geçirgenliği Testi.....	39
2.2.5.2 Hava Geçirgenliği Testi	39

2.2.5.3 Plaster Zemin Materyali için Temas Açısı Ölçümü.....	40
2.2.5.4 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların Etkin Madde Miktar Tayini	40
2.2.5.5 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların In Vitro Salım Profilinin İncelenmesi	41
BÖLÜM ÜÇ – ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	42
3.1 Etkin Madde ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	42
3.1.1 FT-IR Spektroskopisi Çalışmalarına Ait Bulgular	42
3.1.2 DSC Analizine Ait Bulgular.....	44
3.1.3 BPO’nun UPLC Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesine Ait Bulgular	46
3.1.4 BPO’nun Miktar Tayini Yönteminin Analitik Validasyonuna Ait Bulgular	47
3.1.4.1 Doğrusallık (Linearity).....	47
3.1.4.2 Doğruluk (Accuracy)	47
3.1.4.3 Kesinlik (Precision).....	48
3.1.4.4 Özgünlük (Specificity).....	49
3.1.4.5 Stabilite	49
3.1.4.6 Duyarlılık (Sensitivity).....	50
3.1.4.7 Sağlamlık (Robustness).....	50
3.2 Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	51
3.3 Optimum Mikrosünger Formülasyonları Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	53
3.3.1 SEM Analizine Ait Bulgular	53
3.3.2 FT-IR Analizine Ait Bulgular	54
3.3.3 DSC Analizine Ait Bulgular.....	55
3.3.4 XRD Analizine Ait Bulgular	57
3.3.5 Partikül Boyutu Analizine Ait Bulgular	58
3.3.6 Porozite Tayinine Ait Bulgular	59
3.3.7 Gerçek Yoğunluk Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular.....	62
3.3.8 Mikrosünger Formülasyonlarının İlaç Salım Çalışmalarına Ait Bulgular	62

3.4 Mikrosünger Aplike Edilmiş Kumaşlar Üzerinde Yapılan Testlere Ait Bulgular	63
3.4.1 SEM Analizine Ait Bulgular	63
3.4.2 Su Buharı Geçirgenliği Testine Ait Bulgular	68
3.4.3 Hava Geçirgenliği Testi.....	69
3.4.4 Plaster Zemin Materyali için Temas Açısı Ölçümü	71
3.4.5 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular	72
3.4.6 Kumaşlara Ait İlaç Salım Çalışmaları.....	72
BÖLÜM DÖRT – SONUÇLAR	77
KAYNAKLAR	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile mikrosüngerlerin hazırlanmasına ait akış şeması	5
Şekil 1.2 Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile mikrosünger oluşum şeması.....	6
Şekil 1.3 Emülsiyon – çözücü difüzyon yöntemi ile mikrosüngerlerin hazırlanması..	7
Şekil 1.4 Mikrosüngerlerin cilt üzerinde çalışma mekanizması	13
Şekil 1.5 Derinin katmanları	15
Şekil 1.6 Deriden potansiyel geçiş yolları.....	16
Şekil 1.7 Normal folikül ve komedon	17
Şekil 1.8 Benzoil peroksitin kimyasal yapısı	18
Şekil 1.9 Etil selülozun kimyasal yapısı	19
Şekil 2.1 Piyasadan temin edilen yapışkan plaster bantlar	27
Şekil 3.1 BPO'ya ait FT-IR spektrumu	42
Şekil 3.2 EC'ye ait FT-IR spektrum	43
Şekil 3.3 PVA'ya ait FT-IR spektrumu	43
Şekil 3.4 BPO: EC: PVA (1:1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu	44
Şekil 3.5 BPO'ya ait DSC termogramı	45
Şekil 3.6 EC'ye ait DSC termogramı	46
Şekil 3.7 BPO'in UPLC ile çizilen standart doğrusu	46
Şekil 3.8 BPO ve mobil faza ait kromatogram	49
Şekil 3.9 Formülasyonların farklı büyütmelerdeki SEM görüntüleri	52
Şekil 3.10 F12 ve F17 mikrosüngerlerinin SEM görüntüleri.....	53
Şekil 3.11 F12 formülasyonuna ait FT-IR spektrumu	54
Şekil 3.12 F17 formülasyonuna ait FT-IR spektrumu	55
Şekil 3.13 F12 formülasyonuna ait DSC termogramı	56
Şekil 3.14 F17 formülasyonuna ait DSC termogramı	56
Şekil 3.15 Etkin madde, polimer ve mikrosünger formülasyonlarının aynı termogram üzerinde gösterimi	57
Şekil 3.16 F12 formülasyonuna ait X-ışını difraktometresi.....	57
Şekil 3.17 F17 formülasyonuna ait X-ışını difraktometresi.....	58

Şekil 3.18 F12 formülasyonuna ait partikül boyutu histogramı.....	59
Şekil 3.19 F17 formülasyonuna ait partikül boyutu histogramı.....	59
Şekil 3.20 F12 formülasyonuna ait civa porozimetresi analiz sonuçları	61
Şekil 3.21 F17 formülasyonuna ait civa porozimetresi analiz sonuçları	61
Şekil 3.22 F12 mikrosünger formülasyonu in vitro dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (1:4)	62
Şekil 3.23 F12 mikrosünger formülasyonu in vitro dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (4:6)	63
Şekil 3.24 F17 mikrosünger formülasyonu in vitro dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (4:6)	63
Şekil 3.25 R112EC, R112EP, R212EC ve R212EP örneklerinin SEM görüntüleri..	64
Şekil 3.26 R312EC, R412EC, R412PC ve R412DC örneklerinin SEM görüntüleri.	65
Şekil 3.27 Mikrosüngerlerde oluşan deformasyonlara ait SEM görüntüleri.....	66
Şekil 3.28 R417DC, R417DP, R517DC, R512DP, R617DC ve R617DP örneklerinin SEM görüntüleri	67
Şekil 3.29 Su buharı geçirgenliği test sonuçları.....	69
Şekil 3.30 Hava geçirgenliği test sonuçlarının	70
Şekil 3.31 R312EC, R412EC, R412PC, R412DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri.....	73
Şekil 3.32 R417EC, R417PC, R417DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri	73
Şekil 3.33 R417EP, R417PP, R417DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri.	74
Şekil 3.34 R412DC, R417DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri.....	74
Şekil 3.35 R412DP, R417DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri	75
Şekil 3.36 R417DC, R517DC, R617DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri	75
Şekil 3.37 R417DP, R517DP, R617DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri	76

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1 Mikrosüngerle kullanılan etkin maddeler ve kullanım amaçları	12
Tablo 1.2 Mikrosüngerlere hapsedilebilen etkin maddeler ve uygun preparatlar.....	12
Tablo 1.3 Mikrosüngerler, lipozomlar ve mikrokapsüllerin karşılaştırması.....	14
Tablo 2.1 Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	25
Tablo 2.2 Çalışmada kullanılan cihazlar	26
Tablo 2.3 Çalışmada kullanılan kumaşlara ait özellikler	27
Tablo 2.4 Emülsiyon Çözücü Difüzyon Yöntemi ile Çalışılan Formülasyonlar	33
Tablo 2.5 Mikrosüngerlerin tekstil materyaline aktarılmasında kullanılan reçeteler	37
Tablo 2.6 Kumaş numunelerine ait kodlama sistemi	38
Tablo 3.1 Doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları	47
Tablo 3.2 Tekrar edilebilirlik bulguları (2,5 µg/mL konsantrasyonda)	48
Tablo 3.3 Tekrar elde edilebilirlik bulguları (2,5 µg/mL konsantrasyonda)	49
Tablo 3.4 BPO'in asetonitril içinde yapılan stabilite bulguları	50
Tablo 3.5 Farklı sıcaklıklarda yapılan sağlamlık bulguları.....	50
Tablo 3.6 F12 ve F17 formülasyonlarının partikül boyutu analizine ait bulgular	58
Tablo 3.7 Mikrosünger formülasyonlarının fiziksel adsorpsiyon ve civalı porozimetre analizlerine ait bulgular	60
Tablo 3.8 F12 ve F17 formülasyonlarının gerçek yoğunluk tayini bulguları	62
Tablo 3.9 Su buharı geçirgenliği ölçüm sonuçları	68
Tablo 3.10 Hava geçirgenliği ölçüm sonuçları	70
Tablo 3.11 Temas açısı ölçüm sonuçları.....	71
Tablo 3.12 Kumaşların etkin madde miktar tayini sonuçları	72

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Tıbbi tekstiller, tekstil teknolojisindeki ve tıbbi yöntemlerdeki sürekli ilerleme ve yeniliklere paralel olarak, tekstil endüstrisinin önemli ve gittikçe büyüyen bir alanı olarak karşımıza çıkmaktadır (Leblebicioğlu ve Khorshid, 2018). Medikal ve kozmetik alanda kullanılan maddeler ile tekstil malzemelerinin bütünleştirilmesi, kullanıcıya fayda sağlayan birçok yeni ürünün geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Bu tez çalışması ile akne tedavisini desteklemek üzere tıbbi alanda kullanılabilecek bir tekstil ürünü tasarlanmıştır. Bu kapsamda modern ilaç taşıyıcı sistemler içerisinde yer alan ve eczacılık alanında önemi gittikçe artan mikrosüngerler ele alınmaktadır. Çalışmada, akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan BPO etkin maddesiyle yüklenmiş mikrosüngerler üretilmiştir. Elde edilen mikrosüngerler muhtelif tekstil materyallerine aktarılmış ve piyasadan temin edilen farklı özellikteki yapışkan bantlarla birleştirilerek bir plaster tasarımı gerçekleştirilmiştir. Eczacılıkta ve daha birçok alanda yaygın kullanımı olmakla beraber, mikrosünger esaslı malzemelerin tekstil teknolojisindeki uygulamalarına yönelik literatür incelendiğinde mevcut kaynakların oldukça az olduğu dikkat çekmektedir. Bu yönüyle tıbbi tekstiller açısından konunun gelişime açık bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir.

İdeal bir ilaç tedavisinde, ilacın istenen süre ve konsantrasyonda hedef dokuya doğrudan ulaşması ve beklenen etkiyi en az yan etki ile göstermesi istenir. Bu amaçla son 20 yıldır birçok yeni ilaç salım sistemi geliştirilmiştir (Köksal, 2003; Türkyılmaz, 2013). Geliştirilen bu sistemlerden biri olan mikropartiküler sistemler birçok farklı sektörde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mikrosüngerler, mikropartiküler sistemlerin bir çeşididir. Etkin maddenin salımı ile birlikte deri üzerindeki yağı emerek uzaklaştırdığı için (Kaş, 2014) kozmetik ve eczacılık alanında dermal olarak kullanılan pek çok üründe bu teknolojiye faydalanılmaktadır.

Tabletler, haplar, kapsüller gibi oral dağıtım sistemlerinde, ilaç mide ve bağırsakta emilir. İlaçların hedef bölgeye ulaşana kadar metabolize edildiğinde etkisini yitirmemesi için nispeten yüksek dozlar gereklidir. Bu ise istenmeyen toksik ve yan etkilere sebep olabilmektedir. Cilt üzerinden uygulanan sistemler yöntem olarak bu doğrultuda iyi bir alternatif olabilmektedir (Nierstrasz, 2007). Bunlar, cilt üzerinden ilaç salan sistemlerdir. Bu sayede etkin maddenin karaciğere uğramadan difüzyon ile sistemik dolaşıma veya lokal olarak hedef bölgeye ulaşması sağlanmış olur (Türkyılmaz, 2013). İlaç taşıyıcı sistemlerde süre ve dozaj kontrolü ile birlikte biyoyoumluluk, biyostabilite ve biyoparçalanabilirlik gibi faktörlerde sistemin etkinliği açısından önemlidir (Nierstrasz, 2007).

1.1 İlaç Taşıyıcı Mikropartiküler Sistemlere Genel Bakış

İdeal bir ilaç tedavisinden beklenen, ilacın hedef bölgeye istenilen süre ve miktarlarda ulaştırılabilmesi (Türkyılmaz, 2013) ve hedef bölgeye ulaştırıldıktan sonra içerisindeki etkin maddenin kontrol edilebilir bir hızda salınmasıdır. Böylece doz aşımı ve toksisite gibi problemlerin ve sistemik yan etkilerin en aza indirgenmesi sağlanır (Uhrich, Cannizzaro, Langer, ve Shakesheff, 1999). Bu amaçla son yıllarda yeni birçok ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Mikropartiküler sistemler, bu yeni taşıyıcı sistemler içerisinde oldukça yaygın bir kullanıma sahiptir. Başlıca mikropartiküler sistemler şunlardır:

Mikrokapsüller (1 - 2000 μ m): Etkin madde çekirdeğinin polimerik bir kaplama ile çeperlenmesi ile elde edilen sistemlerdir. Kimyasal (yüzeyler arası polimerziasyon, *in-situ* polimerizasyon), Fizikokimyasal (Koaservasyon, Kompleks emülsiyon) veya Mekanik (Wurster, Püskürterek kurutma, Vakumda kaplama) yöntemlerle elde edilir.

Mikroküreler (1 - 1000 μ m): Monolitik mikro taşıyıcılardır. Kontrollü salım sağlarlar. Mikrokapsül üretiminde kullanılan yöntemlerle üretilirler.

Mikrosüngerler (5 - 300 μ m): Polimer esaslı ve genellikle topikal uygulanan stabil yapıda çok gözenekli multipartiküler taşıyıcılardır. 25-30 μ m'nin altında olanlar elle hissedilmez. Gözeneklerinin küçük olması nedeniyle bakterilerin

giremediği steril yapılar olarak da tanımlanırlar. Partikül büyüklükleri nedeniyle *stratum corneum* tabakasından geçemezler ve etkin maddenin zamanla salınmasını sağlarlar.

Lipozomlar: 0.02-3.5 µm çapında küresel veziküllerdir. Fosfolipit yapısındadır. Yağ tabakasinda lipofilik, su tabakasinda ise hidrofilik ilaçlar tutunur.

Niozomlar: İyonik olmayan yüzey etkin maddelerden hazırlanan tek veya çok tabakalı, tabakalar arasında sulu faz olan lipozom benzeri veziküllerdir (Türkyılmaz, 2013, s.3).

Çalışmamızda, mikropartiküler ilaç taşıyıcı sistem olarak mikrosüngerler seçilmiştir. Bu sebeple sonraki bölümlerde mikrosüngerlere daha geniş yer verilmektedir.

1.2 Mikrosüngerler

İlaç salım sistemlerinde yeni bir taşıyıcı sistem olarak karşımıza çıkan mikrosüngerler, diğer taşıyıcı sistemlere kıyasla sağladığı birçok avantaj sayesinde artan bir ilgi görmektedir. Mikrosüngerler, mikroskobik boyutta, polimer esaslı, gözenekli mikropartiküler taşıyıcılardır. İlaç ve kozmetik endüstrisinde topikal olarak yaygın kullanılmaktadırlar (Yazıcı, Kaş ve Hıncal, 1994). Mikrosüngerleri, mikrokürelerden ayıran başlıca özellik yüzeylerinin gözenekli bir yapıya sahip olmasıdır (Çomoğlu ve Gönül, 2000). Polimerik esaslı bu parçacıkların boyutları 5 ile 300 µm arasında değişmekte ve 25 mikron büyüklüğündeki bir mikrosüngerin yüzeyinde yaklaşık olarak 25.000 adet gözenek bulunmaktadır (Yazıcı ve diğer., 1994). Toplam gözenek hacminin 1mL/g'ı bulması mikrosüngerin içerisinde geniş bir depo alanı olmasını sağlar (Çomoğlu ve Gönül, 2000). Yüzey gözenekleri dış ortam ile madde alışverişine izin verirken, bakterilerin girişine engel olur. Bu özellik gözeneklerin bakterilerin geçemeyeceği kadar küçük olması ile açıklanır ve sistemi bakteriyel kontaminasyondan korur. Mikrosüngerler biyolojik olarak inert sistemlerdir. Bu nedenle alerjik reaksiyonlara ve irritasyona sebep olmazlar. 130°C'ye kadar olan sıcaklıklarda ve pH 1-11 aralığında iyi bir stabiliteye sahip olması, bir çok taşıyıcı ile geçimli olması ve etkin madde tutma kapasitesinin yüksek

olması mikrosünelere diğr taşıyıcı sistemlerle kıyaslandığında önemli bir avantaj sağlar. (Embil ve Nacht, 1996; Kaş, 2014). Topikal uygulamalarda, partikül boyutlarının büyük olması sayesinde, cilt yüzeyinde kalıp etkin maddeyi zamanla salarak, etkin maddenin epidermiste aşırı birikimi önler (Özer ve diğr., 2016; Kaş, 2014). İlacı serbest bırakırken, aynı zamanda cilt sekresyonlarını absorbe edebilen mikrosüngerler, böylece cilt yüzeyindeki yağlanmayı azaltır ve deriye parlaklık kazandırır. Daha küçük küre kümelerinden oluşan küresel parçacıklar, ağırlıklarının dört katı kadar cilt sekresyonu tutabilir (Mandava ve Thavva, 2012). Mikrosüngerlerin iskelet yapısı gözeneklerinden etkin maddeyi saldıktan sonra da bozulmadan kalır (Çomoğlu ve Gönül, 2000).

Sağladıkları bu pek çok avantaj sayesinde, mikrosünger sistemlerin gelecekte daha çok patentli ürüne sahip olacağı öngörülmektedir (Yazıcı ve diğr., 1994).

1.2.1 Mikrosünger Oluşturma Yöntemleri

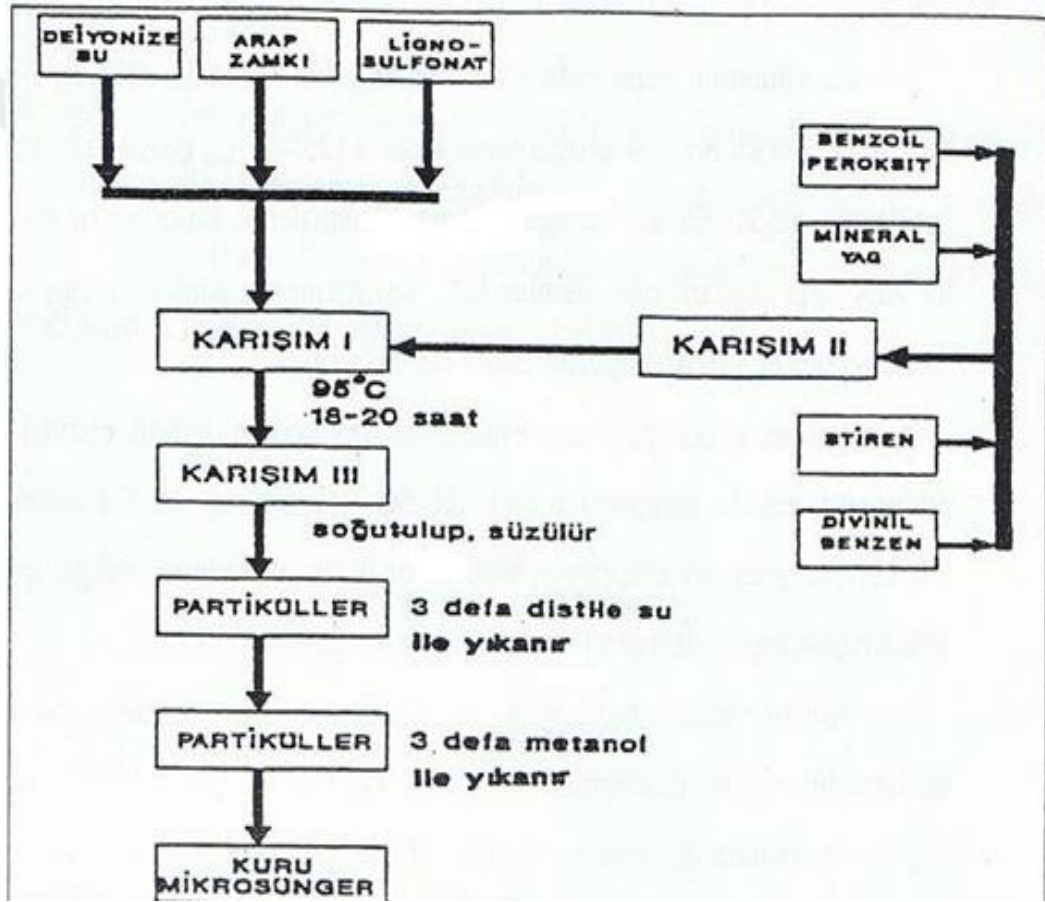
Mikrosüngerlerin oluşturulmasında farklı yöntemler bulunmakla beraber temel olarak 2 yöntem kullanılmaktadır: Süspansiyon polimerizasyon yöntemi ve emülsiyon - çözücü difüzyon yöntemi (Çomoğlu ve Gönül, 2000; Kaity ve diğr., 2010). Kullanılacak yöntem, yüklenecek ilacın fizikokimyasal özellikleri göz önünde bulundurularak seçilmektedir (Singhvi, Manchanda, Hans, Dubey, ve Gupta, 2018). Bu iki yöntem aynı zamanda diğr mikropartiküler sistemlerin üretimlerinde de kullanılabilir (Çomoğlu, 2002).

1.2.1.1 Süspansiyon Polimerizasyonu

Bu yöntemde, monomerlerden hareketle polimerizasyon sağlanmaktadır. Bu nedenle buna olanak sağlayan stiren, metilmetakrilat, metakrilat, hidrojel akrilat gibi monomerler kullanılır (Kaş, 2014).

Süspansiyon polimerizasyonu ile mikrosünger üretimi tek basamaklı ve iki basamaklı olmak üzere 2 farklı şekilde olabilmektedir (Çomoğlu, 2002).

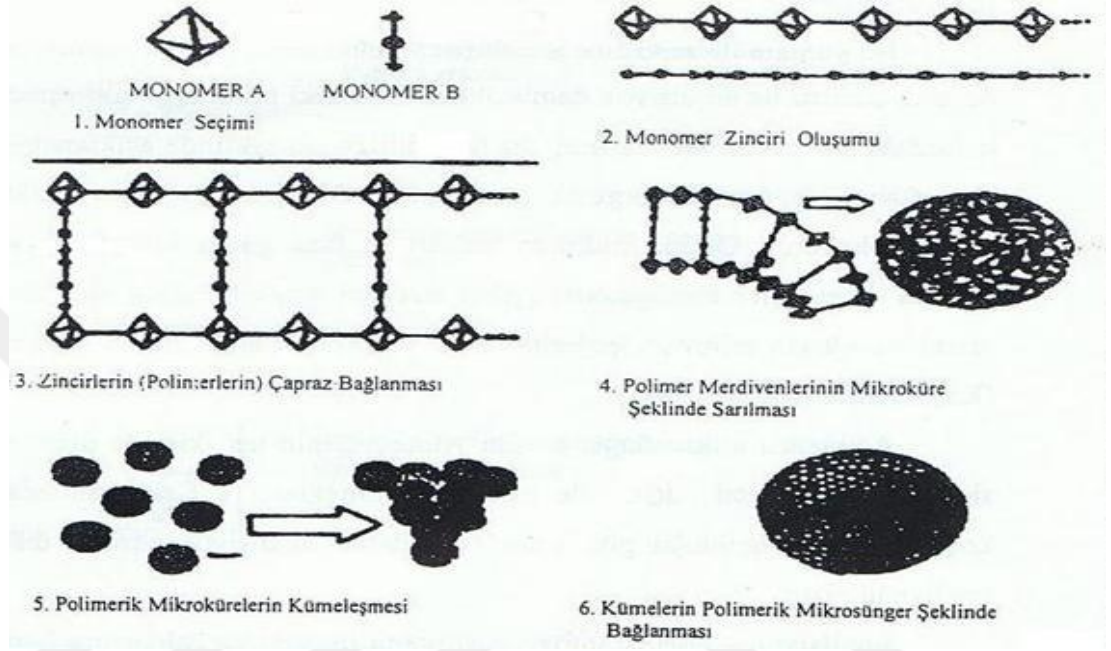
Mikrosüngere hapsedilecek etkin madde esansiyel yağlarda olduğu gibi porojen özelliğe sahip ise tek basamaklı, polimerizasyon koşullarına karşı dayanıksız ise iki basamaklı işlem kullanılmaktadır (Saxena ve Nacht, 2005). Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak mikrosüngerlerin hazırlanmasına ait şema Şekil 1.1’de gösterilmektedir. Bir diğer önemli nokta ise bu yöntem ile hapsedilecek olan etkin maddelerin kullanılan monomerlere karşı inert olması, monomerlerle direkt olarak veya çözücü ilave edildiğinde tamamen karışabilir hale gelebilmesi, suda çözünmemesi veya çok az çözünmesi gerekmektedir (Yazıcı ve diğer., 1994).



Şekil 1.1 Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile mineral yağ içeren mikrosüngerlerin hazırlanmasına ait akış şeması (Yazıcı ve diğer., 1994)

Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile mikrosünger elde edilirken öncelikle seçilen monomer ve etkin maddenin çözeltileri hazırlanır. Hazırlanan çözelti sulu faz içerisinde, gerektiğinde yüzey aktif maddeler de ilave edilerek, karıştırma altında süspanse edilir. Sıcaklık artışı ya da katalizör ilavesi ile polimerizasyon başlatılır ve

belli bir süre sonunda polimer merdivenleri oluşur. Oluşan bu merdivenler, birbiri üzerine sarılarak mikroküreleri, mikroküreler kümeleşerek küresel yapıdaki mikrosüngerleri meydana getirirler (Şekil 1.2), (Çomoğlu ve Gönül, 2000; Patel ve Oswal, 2012).

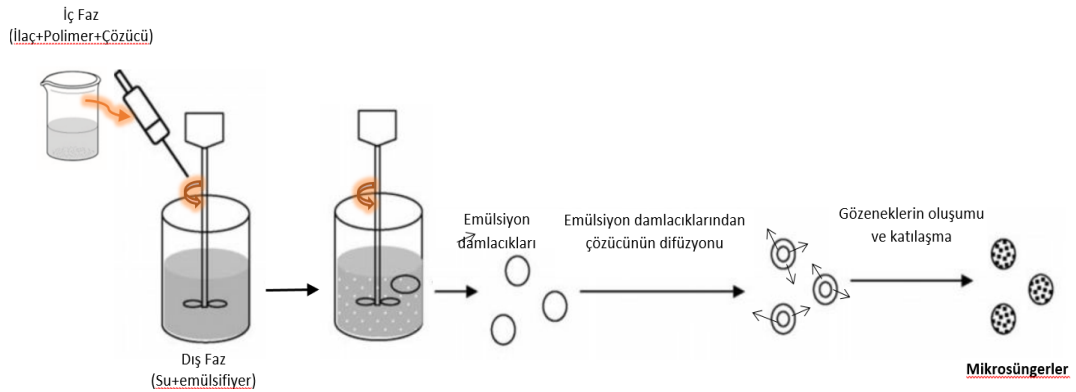


Şekil 1.2 Süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile mikrosünger oluşum şeması (Yazıcı ve diğer., 1994)

1.2.1.2 Emülsiyon-Çözücü Difüzyon Yöntemi

Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi, ilaç taşıyıcı mikrosüngerlerin oluşturulmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Junqueira ve Bruschi, 2018). Bu yöntemin esası, suda çözünmeyen etkin madde ve polimerin, her ikisini de çözebilen bir çözücüde çözündürülmesi ve sonrasında suda çözünen bir emülgatörün sulu çözeltisine ilave edilerek su içinde yağ (Y/S) emülsiyonu oluşturulmasıdır (Orlu, 2003). Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi, aglomerasyona daha az sebebiyet vermesi, basit ve ekonomik bir yöntem olması, oluşturulan partiküllerin yüksek ilaç tutma kapasitesine sahip olması ve kısa sürede üretilebilmesi nedeniyle, mikrosünger oluşturmada yaygın olarak tercih edilir (Nokhodchi, Jelveghari, Siahı ve Dastmalchi, 2005; Orlu, 2003). Çok özel cihazlar gerektirmemesi açısından üretime adapte edilmesi kolay ve yatırım maliyeti düşüktür.

Emülsiyon-çözücü difüzyon yönteminde (Şekil 1.3), başlangıçta iç faz (etkin madde + polimer + organik çözücü) ve dış faz (su + emülsüfier) olmak üzere 2 ayrı çözelti hazırlanmaktadır. Sonrasında iç faz çözeltisi, dış faz çözeltisine kuvvetli karıştırma altında kademeli olarak ilave edilir. Final çözelti içerisinde emülsiyon benzeri damlacıklar oluşur. Bu nedenle literatürde yöntemin adına “quasi (benzer) emulsion- solvent diffusion” olarak da rastlanır. Emülsiyon damlacıklarının içerisindeki organik çözücü dışarı yönde ve dış faz çözeltisi içeri yönde hareket etme eğilimindedir. Bir süre sonra partikül içerisindeki organik çözücü miktarı azalacağı için bu durum etkin maddenin çözünürlüğünün azalarak kristalleşmesine neden olur. Partiküllerin içerisinden çözücünün tamamen difüze olması ve dış çeperin katılaşması ile gözenekli yapıdaki mikrosüngerler elde edilmiş olur (Kawashima ve diğer., 1989; Çomoğlu ve Gönül, 2000; Junqueira ve Bruschi, 2018).



Şekil 1.3 Emülsiyon – çözücü difüzyon yöntemi ile mikrosüngerlerin hazırlanması (Yang, 2003’den yararlanılarak oluşturulmuştur.)

İç fazı hazırlamak için, suda çözünmeyen etkin madde(ler) ile seçilen polimer(ler) organik çözücü(ler)de çözülür. Bu yöntemde polimerizasyonun, süspansiyon polimerizasyon yönteminde olduğu gibi monomerlerden hareketle olma zorunluluğu olmadığı için kullanılacak polimerler açısından seçenek daha fazladır (Çomoğlu, 2002). Sürekli salım yapabilen partiküllerin üretiminde çeşitli akrilik polimerleri (Eudragit RS, Eudragit RL) ve etil selüloz (EC) yaygın olarak kullanılan polimerlerdir (Yang ve diğer., 2003). İç fazın eldesinde organik çözücü olarak etanol, aseton, diklorometan gibi farklı çözücüler kullanılabilir (Kawashima ve diğer., 1989; Nokhodchi, Jelvehgari, Siahı ve Mozafari, 2007; Cui ve diğer., 2003).

Etkin madde mikrosünger içerisine sentez sırasında hapsedildiği gibi, polimerizasyon koşullarına dayanıksız etkin maddeler söz konusu olduğunda mikrosüngerler oluşuktan sonra da etkin madde yüklenebilir (Kaity ve diğer., 2010).

1.2.2 Emülsiyon – Çözücü Difüzyon Yöntemi ile Oluşturulan Mikrosüngerlerin Özelliklerine Etki Eden Önemli Faktörler:

1.2.2.1 Etkin Madde Seçimi

Etkin maddenin çözünürlüğü mikrosünger oluşumunda önemli bir parametredir ve gerek süspansiyon polimerizasyonu yönteminde gerekse emülsiyon- çözücü difüzyon yönteminde suda çözünmeyen bir etkin maddenin seçilmesi gereklidir. Bununla birlikte seçilen etkin madde, kullanılacak olan monomer veya polimerlerle karışır hale getirilebilmeli ve onlara karşı inert olmalıdır (Yazıcı ve diğer., 1994).

1.2.2.2 Çözücü Seçimi

Emülsiyon-çözücü difüzyon yönteminde çözücü seçimi sınırlıdır. Her şeyden önce toksik olmamalıdır. Bununla birlikte, homojen bir iç faz çözeltisi elde etmek için, kullanılan çözücünün içerisinde hem etkin madde hem de polimer çözünebilmelidir. Sonrasında dış faz çözeltisine ilave edileceğinden, bu fazla geçimli olmalı ve karışabilmelidir. Ayrıca geçici emülsiyon damlacıkları oluştuğunda çözücünün hızla difüze olabilmesi özellikle gözeneklerin oluşabilmesi açısından önemlidir (Çomoğlu, 2002).

1.2.2.3 Emülgatör Seçimi

Dış faz çözeltisinde kullanılan emülsiyon yapıcının tipi ve konsantrasyonu mikrosüngerin oluşumunda önemli bir faktördür. Emülgatör kullanılmaksızın mikrosünger oluşturulması mümkün değildir (Nokhodchi ve diğer., 2007). Kullanılan emülgatör, iç faz çözeltisi dış faza ilave edildiğinde geçici emülsiyon damlacıklarının oluşmasını sağlar. Bununla birlikte, oluşan mikrosüngerlerin birbirlerine yapışıp

agregat oluşturmalarının önlenmesinde de önemli bir rol oynar (Orlu, 2003). Emülsiyon-çözücü difüzyon yönteminde en sık kullanılan emülgatörler şeker esterleri (Kawashima ve diğ., 1989) ve polivinil alkollerdir (Jelvehgari, Siahi-Shadbad, Azarmi, Martin ve Nokhodchi, 2006).

1.2.2.4 Etkin Madde / Polimer Oranı

Yükleme etkinliğı, ilaç içeriğı, üretim verimliliğı ve partikül büyüklüğü, ilaç:polimer oranından önemli ölçüde etkilenmektedir. Yapılan çalışmalar (Jelvehgari ve diğ., 2006; Khurshid, Hussain, Masood ve Hussain, 2016), ilaç:polimer oranının artmasıyla yükleme etkinliğı, ilaç içeriğı ve üretim verimliliğinin arttığını, partikül büyüklüğünün ise azaldığını ortaya koymaktadır. İlaç oranının artması ile organik fazın viskozitesi azalacağından, daha küçük boyutlu emülsiyon damlacıkları ve dolayısıyla daha küçük boyutlu mikrosüngerler elde edilmektedir (Nokhodchi ve diğ., 2007). Ayrıca yüksek ilaç konsantrasyonu, dış fazın iç faza difüzyonunu geciktirir ki yüksek üretim verimini sağlayan damlacık oluşumu için de daha fazla zaman gereklidir. Bu durum mikrosüngerlerin yapısında daha fazla ilacın tutulmasını sağlar ve polimer oranına kıyasla ilaç oranını arttırarak gerçek ilaç içeriğini ve yükleme etkinliğini arttırmaktadır (Khurshid ve diğ., 2016).

1.2.2.5 Polimer / Çözücü Oranı

İç fazda kullanılan çözücü oranının değıştirilmesi, etkin madde ve polimer konsantrasyonlarını da değıştireceğı için final ürünün özelliklerine etki etmektedir. Çözücü oranı arttırıldığında polimer konsantrasyonu düşeceğı için daha küçük boyutta mikrosüngerler elde edilecektir. Tam tersi durumda, çözücü oranı düşürüldüğünde, polimer konsantrasyonu artacağı için daha büyük boyutta mikrosüngerler oluşacaktır. Polimer oranı sabit tutularak çözücü oranı arttırıldığında ise etkin madde konsantrasyonundaki değışime bağılı olarak oluşan poröz yapı nedeniyle etkin maddenin salım hızı da artacaktır (Çomoğlu, 2002).

1.2.2.6 Karıştırmanın Etkisi

Emülsiyon-çözücü difüzyon yönteminde karıştırma hızı, partikül büyüklüğünü doğrudan etkileyen bir faktördür. Yapılan çalışmalarda karıştırma hızı arttıkça partikül büyüklüğünün azaldığı görülmüştür (Kawashima ve diğer., 1989; Yüksel ve Baykara, 1997). Benzer şekilde, düşük karıştırma hızında ise partikül büyüklüğünün arttığı görülmüştür. Ortalama partikül büyüklüğünde görülen bu artış, düşük karıştırma hızında damlacıkların birleşme eğilimi göstermesine atfedilmektedir. Öte yandan, yüksek karıştırma hızında kuvvetli bir mekanik etki söz konusu olduğu için damlacıklar daha hızlı bölünmekte ve damlacıkların bir araya gelmesi engellenmektedir (Nokhodchi ve diğer., 2007).

Jelvehgari ve arkadaşlarının farklı karıştırma hızları ile yaptıkları çalışmada, karıştırma hızının artması ile ilaç içeriği artarken üretim veriminin düştüğü görülmüştür. Üretim veriminin düşmesi, karıştırma hızı arttıkça dış fazdaki türbülansı arttırdığı için polimerin karıştırıcı üzerine yapışmasına atfedilmiştir (Jelvehgari ve diğer., 2006). Orlu (2003) ise tez çalışmasında 350 dev/dak, 400 dev/dak ve 500 dev/dak da karıştırma hızının etkilerini incelemiştir. Yapılan çalışmada 350 ve 400 dev/dak da fibröz agregatların oluşarak karıştırıcının pervanesinin etrafında toplandığı, 500 dev/dak da ise türbülans görülmediği için agregatların oluşmadığı ve partiküllerin daha küresel ve homojen bir dağılım gösterdikleri belirtilmektedir (Orlu, 2003). Bu durum Jelvehgari ve arkadaşlarının sonuçları ile çelişir gözükse de esas durumun türbülans yaratmayan optimum bir karıştırma hızının tespiti olduğu kanaati saptanmıştır.

Orlu ayrıca karıştırıcı tipinin etkisini incelemek üzere 2 pervaneli, 3 pervaneli ve 4 pervaneli karıştırıcılarla çalışmış ve karıştırıcıdaki bıçak sayısının artışına bağlı olarak, pervane etrafında toplanan agregat miktarının da arttığını belirtmiştir. Çalışmaya göre iki bıçaklı merkezkaç karıştırıcı kullanıldığında karıştırıcı etrafında çok daha az agregat oluşumu gözlenmiş ve bu nedenle mikrosünger hazırlanmasında iki bıçaklı merkezkaç karıştırıcının uygun olduğu tespit edilmiştir (Orlu, 2003).

1.2.3 Mikrosüngerlerin Uygulama Alanları

Mikrosüngerler ilacın, verimli bir şekilde minimum dozda verilebilmesi, stabilitesinin arttırılması, salımının ayarlanabilmesi ve yan etkilerinin azaltılması gibi avantajları sayesinde medikal ve kozmetiklerin topikal uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Kaity ve diğer., 2010). Geliştirilen ürünlerde mikrosünger teknolojisinden üç ana temelde faydalanılmaktadır (Pradan, 2011):

- (1) Etkin maddeyi uzun sürede serbest bırakan bir depolama aracı olarak
- (2) Cilt yağlarının emilerek uzaklaştırılmasını sağlayan bir hazne olarak
- (3) Yüzeysel etki nedeniyle etkin maddeyi ciltten uzak tutan kapalı yapılar olarak

Topikal olarak uygulanan geleneksel ürünlerde, içerdikleri yüksek dozdaki etkin madde cilt tarafından hızla emilir. Etkin maddenin cilt altına hızla nüfus etmesi deri döküntülerine, iritasyona veya başka yan etkilere neden olabilir. Bu noktada mikrosünger sistemi etkin maddenin dermis ve epidermiste birikmesini engeller (Pradan, 2011; Shaha, Jain, Krishna ve Patel, 2010).

Antifungal, antienflamatuvar, antipruritik etki gösteren ilaçlar, akne, keratosis, hiperpigmentasyon tedavisinde kullanılan maddeler, yağlar ve yumuşatıcılar mikrosüngerler içerisine hapsedilebilmektedir. Ayrıca kepek önleyici ürünlerde, güneş koruyucularda ve koku gideren ürünlerde de mikrosünger teknolojisinden faydalanılmaktadır (Çomoğlu ve Gönül, 2000; Kaş, 2014). Yapılan çalışmalar ve piyasadaki ticari ürünler ile ilgili olarak mevcut literatür incelendiğinde mikrosünger sistemlerinde kullanılan bazı etkin maddeler ve kullanım amaçları Tablo 1.1’de gösterilmektedir. Bununla beraber mikrosüngerler; jel, losyon ve kremler gibi preparatlar içerisinde kullanılabilir (Balamurugan, Kshirasagar ve Govardhan, 2019). Tablo 1.2’de mikrosüngerler içerisine hapsedilebilen bazı etkin maddeler ve bunlara uygun preparatlar gösterilmektedir.

Tablo 1.1 Mikrosünger sistemlerde kullanılan bazı etkin maddeler ve kullanım amaçları (Balamurugan ve diğer., 2019)

Kullanım amacı	Etkin madde
Antifungal	Mikonazol, Klotrimazol, Tiokonazol, Terbinafin
Antienflamatuvar	Hidrokortizon, Naproksen, Ketoprofen, Lornoksikam
Anti-akne	Benzoil peroksit
Kırışıklık önleyici	Retinol
Deri rengini açan ürünler	Hidrokinon
Kepek önleyici maddeler	Çinko piriton, Selenyum sülfür

Tablo 1.2 Mikrosüngerler içerisine hapsedilebilen bazı etkin maddeler ve bunlara uygun preparatlar (Balamurugan ve diğer., 2019)

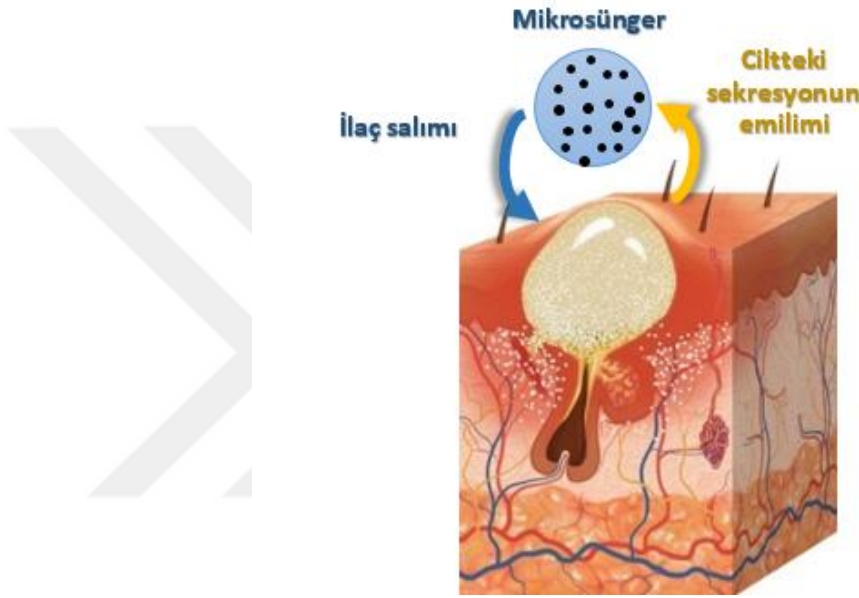
Preparat	Etkin madde
Jel	Benzoil peroksit, Flukonazol, Mupirosin, Diklofenak sodyum
Losyon	Benzoil peroksit
Krem	Hidrokinon, Retinol
Tablet	Ketoprofen, Fenofibrat, Flurbiprofen, Disiklomin, Meloksikam

1.2.4 Mikrosüngerlerin Avantajları ve Diğer Bazı Mikropartiküler Sistemlerle Karşılaştırılması

Mikrosüngerler, biyolojik olarak inert yapılardır. Uygulandıklarında bozunup başka maddelere dönüşmez ya da başka maddelerle etkileşmezler. Dolayısı ile alerjik bir etki oluşturmazlar. Geniş bir sıcaklık (130°C) ve pH (1-11) aralığında stabil olmaları kullanıldıkları alanlarda mikrosüngerlere önemli bir avantaj sağlar. Koruyucu gerektirmezler çünkü gözeneklerinin bakteri geçişine izin vermeyecek kadar küçük olması, sistemin steril kalmasını sağlar. Özelliklerini kaybetmeden ağırlıklarının % 50-60'ı kadar etkin maddeyi yükleyebilme kapasiteleri vardır.

Mikrosüngerlerin yağ absorblama özellikleri vardır. Bu sayede cilt üzerindeki sebumu emerek derinin parlamasını önlerler. *Stratum corneumdan* geçemeyecek

büyükölükte partiköl boyutlarına sahip olmaları sayesinde deri yüzeyinde kalarak etkin maddenin zamanla salımını gerçekleştirirler. (Çomoğlu, 2002; Kaş, 2014; Orlu, 2003; Özer, 2016; Tarımcı, 2004). Bu çift yönlü mekanizma Şekil 1.4'te gösterilmektedir. Mikrosünger hapsedilecek etkin maddenin suda çözünmemesi, kullanılan polimer ya da monomerlerle etkileşime girmeden karışabilmesi gerekmektedir. Bu kısıtlar sebebiyle her etkin maddeye uygulanamazlar (Çomoğlu, 2002).



Şekil 1.4 Mikrosüngerlerin cilt üzerinde çalışma mekanizması (Acne.org, 2019'dan yararlanılarak oluşturulmuştur.)

Mikrosüngerlerin, mikrokapsöl ve lipozomlar gibi etkin maddenin hapsedilebildiği sistemlere göre bir takım avantajları söz konusudur. Mikrosüngerlerin iskelet yapısı, gözeneklerinden etkin maddeyi saldıktan sonra bozulmadan kalır (Çomoğlu ve Gönöl, 2000). Diğer yandan mikrokapsüllerde etkin madde kapsöl duvarının yırtılması ile serbest kalmaktadır ve genel olarak etkin maddenin salım hızı kontrol edilemez (Shaha ve diğer., 2010). Lipozomlar ise etkin madde yükleme kapasitelerinin düşük olması, formölasyonların zorluğu, kimyasal ve mikrobiyal stabilitelerinin sınırlı olması gibi dezavantajlara sahiptirler (Kaity ve diğer., 2010).

Tablo 1.3 Mikrosüngerlerin, lipozomlar ve mikrokapsüllerle karşılaştırılması (Çomoğlu, 2002)

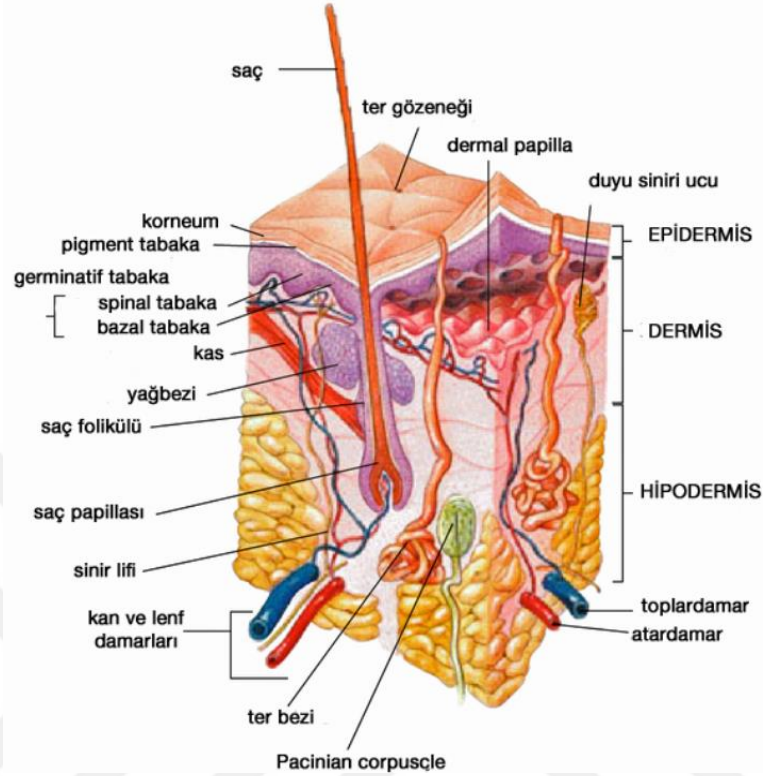
Karakteristik Özellikleri	Lipozomlar	Mikrokapsüller	Mikrosüngerler
Kimyasal kompozisyon	Fosfolipid ya da kolesterol	Doğal, sentetik, yarısentetik polimerler ile metaller ve silikatlar	İnert, non-toksik sentetik polimerler
Kimyasal stabilite	pH'a, etkin maddenin yapısına ya da taşıyıcının kompozisyonuna bağlı stabilite sorunları var.	Kapsül duvarının zedelenmesiyle stabilite sorunları oluşabilir.	Geniş bir pH aralığında stabildirler. Pekçok sıvağ ve yardımcı madde ile geçimlidirler.
Mikrobiyolojik stabilite	Kimyasal koruyuculara ihtiyaç duyarlar.	Koruyucuya ihtiyaç göstermezler.	Koruyucuya ihtiyaç göstermezler.
Etkin madde salım mekanizmaları	Difüzyon ya da kabuk materyalin degradasyonu ile	Çoğunlukla difüzyon ile	Difüzyon, basınç, sıcaklık, çözünürlük ile
Programlanabilir parametreler	Kimyasal kompozisyon, partikül büyüklüğü	Kimyasal kompozisyon, kapsül kalınlığı, kapsül duvarının homojen veya heterojen oluşu, partikül büyüklüğü	Kimyasal kompozisyon, partikül büyüklüğü, elastisite, por hacmi, por çapı
Etkin madde tutma kapasitesi	%30 ya da daha az	Etkin madde katı halde ise % 97-98, dispersiyon halinde ise %50-65	Süspansiyon polimerizasyon yöntemi ile %50-60, emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile %90-95

1.3 Deri

1.3.1 Derinin Yapısı

Deri insan vücudunun en büyük organıdır ve kütlenin yaklaşık %10'unu oluşturur. Derinin, iç ve dış etkenlere karşı koruma, emilim, depolama, duyumsama ve D vitamini sentezi gibi pek çok önemli görevi bulunmaktadır (Önder ve Öztaş, 2004).

Dıştan içe doğru sırasıyla epidermis, dermis ve hipodermis tabakalarından oluşur (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Derinin katmanları (Altun, 2016)

Epidermis, derinin en dışında yer alan, düzenli olarak kendini yenileyen, çok katmanlı ve geçirgen olmayan bir tabakadır. Epidermisin sahip olduğu katmanlardan en üstte yani derinin yüzeyinde yer alan boynuzsu tabaka (stratum corneum) ölü hücrelerden oluşmaktadır. Çünkü en alt katmandan (bazal tabaka) deri yüzeyinde yer alan en üst katmana (boynuzsu tabaka) doğru hücreler farklılaşarak ilerler. Diğer bir deyişle bazal tabakada oluşan genç hücreler yaşlandıkça bir üst tabakaya geçerek derinin en dış tabakasına doğru ilerlemektedirler. Bu duruma keratinizasyon süreci denmektedir ve bu sayede boynuzsu tabaka her 15 günde bir kendini yenileyebilmektedir (Değim, 2007; Michniak-Kohn, Wertz, Al-Khalili ve Meidan, 2005).

Epidermisin hemen altında yer alan dermis tabakasının deriyi destekleyen bir işlevi vardır ve yoğun olarak fibröz yapıda bir protein olan kolajen içerir. Saç folikülleri ve yağ bezlerinin oluşturduğu pilosebace bezleri, ekrin ve apokrin ter

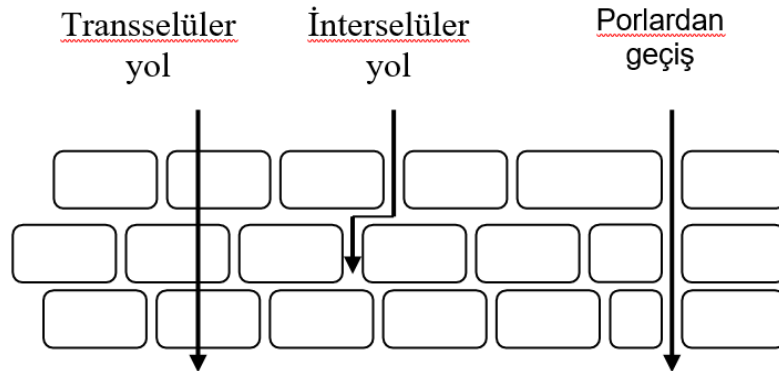
bezleri bu tabakada yer almaktadır. Yağımsı bir salgı olan sebum pilosebase bezler sayesinde deri yüzeyine iletilirken aynı zamanda deriden madde geçişine engel olur (Değim, 2007).

Dermisin altında yer alan ve deri altı tabaka olarak da bilinen hipodermis yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşmaktadır. Isı kaybını önler ve dermisi destekler (Sayıt, 2015).

1.3.2 Deriden Etkin Maddelerin Geçişi

Topikal uygulamalarda etkin maddelerin sistemik dolaşıma katılabilmesi için öncelikle *stratum corneum* tabakasını aşabilmesi gereklidir (Güngör, 2014). Etkin maddenin deri yüzeyine partisyonu sonrasında etkin madde epidermisten pasif difüzyon yoluyla geçer ve dermise penetre olur. Sonrasında ise deri altında bulunan damarlarından emilerek sistemik dolaşıma katılır. Şekil 1.6'da etkin maddenin deriden geçebileceği potansiyel geçiş yolları gösterilmektedir. Deriden geçiş için üç farklı yol saptanmıştır (Değim, 2007):

1. Transselüler yol (hücreler içi geçiş)
2. İnterselüler yol (hücreler arası geçiş)
3. Porlardan ya da boşluklardan geçiş (yan geçit)



Şekil 1.6 Deriden potansiyel geçiş yolları (Değim, 2007'den yararlanılarak oluşturulmuştur.)

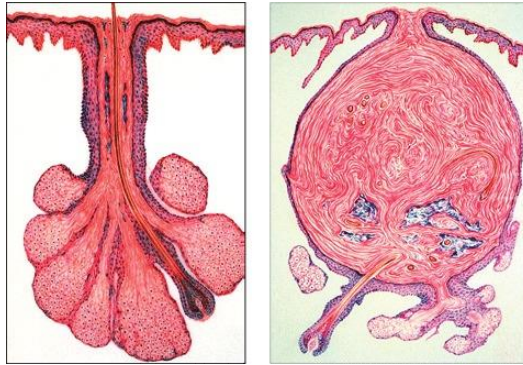
Kıl kökleri ve ter bezleri gibi boşlukların oluşturduğu yan geçitlerin ilaç emilimine katkısı düşüktür. Derinin toplam yüzeyine oranla bu porların alanı çok

düşüktür. İlaçların deriden emilimi için temel yolun hücreler arası geçiş olduğu belirtilmektedir (Güngör, 2014). Hücreler içi geçişte ise etkin maddenin yüksek oranda keratin içeren hücrelerden geçişi söz konusudur. Daha çok polar olmayan maddeler geçebilir (Değim, 2007).

1.4 Akne Vulgaris

Akne vulgaris, derideki kıl ve yağ bezinin birlikte oluşturduğu, pilosebace foliküllerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır. Komedon, papül, püstül ve nodül gibi lezyonlarla karakterizedir (Williams, Dellavalle ve Garner, 2012). 12-24 yaş arası gençlerin yaklaşık %85'ni, 25-34 yaş arası yetişkinlerin %8'ni ve 35-44 yaş arası bireylerin %3'nü etkilemektedir (Leyden, 2003).

Aknede, sebum sekresyonunda artma, anormal foliküler deskuamasyon, *Propionibacterium Acnes* (*P. Acnes*) kolonizasyonu ve inflamasyon olmak üzere dört temel faktör söz konusudur (Güngör, 2012). Akne, yüz, sırt, omuz gibi yağ bezlerinin yoğunlukta olduğu bölgelere yerleşir. Sebum sekresyonundaki artış bakteri kolonizasyonuna uygun bir ortam sağlar. Ayrıca foliküllerdeki keratinize hücrelerin yapımında ve yapışkanlıklarında da değişiklik görülür. Sebumla birleşen bu yapışkan hücreler komedonların oluşumuna neden olur. Aknede en etkili mikroorganizma olan *P. acnes*, folikül içerisine yerleşerek çoğalır ve inflamasyon oluşur (Aydemir, 2011). Şekil 1.7'de folikülün normal hali ile akne sonrası meydana gelen komedon gösterilmektedir.

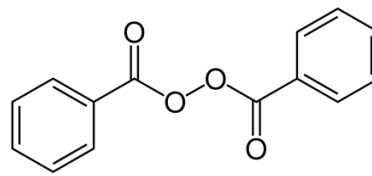


Şekil 1.7 Normal folikül (solda) ve komedon (sağda) (Degitz, Placzek, Borelli, ve Plewig, 2007)

Akne ağrı ve kaşıntı gibi semptomlara neden olsa da asıl problem yaşam kalitesine olan etkisidir (Williams ve diğer., 2012). Çoğunlukla kimlik gelişiminin yaşandığı ergenlik döneminde görülen akne problemi, hastanın günlük yaşamı, sosyal ilişkileri ve kaygı düzeyi üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Yolaç Yarpuz, Demirci Saadet, Erdi Şanlı ve Devrimci Özgüven, 2008). Bunlardan bazıları; özgüven, özsaygı, utanma ve öfke problemleri, depresyon, anksiyete, yaşam tarzında kısıtlanma ve aile ilişkilerinde sorunlar olarak bildirilmektedir (Aktan, Özmen ve Şanlı, 2000).

1.5 Benzoil Peroksit ve Akne Tedavisindeki yeri

Benzoil peroksit (BPO), bir peroksit köprüsü ile köprülenmiş iki benzoil grubundan oluşan etkili bir oksidasyon ajanıdır. Yapısal formülü $(C_6H_5CO)_2O_2$ dir (Şekil 1.8). Beyaz, kristal aglomeratlardan oluşur. Organik çözücülerde çözünür, suda çözünmez (Lee, Chen, Das, Hsieh ve Shu, 2015; SAGRANSKY, Yentzer ve Feldman, 2009). Termal olarak hassas bir malzemedir. Erime noktası $104^{\circ}C$ - $106^{\circ}C$ aralığındadır ve kaynama noktası olan $107^{\circ}C$ 'ye geldiğinde patlar. Bu nedenle BPO ile çalışan işletmelerde güvenlik açısından malzemenin depolanması ve işlemlerin doğru planlanması önemlidir (Aarthi, Ramalingam, Periandy ve Senthil Kannan, 2018; Lee ve diğer., 2015).



Şekil 1.8 Benzoil peroksitin kimyasal yapısı (SAGRANSKY ve diğer., 2009)

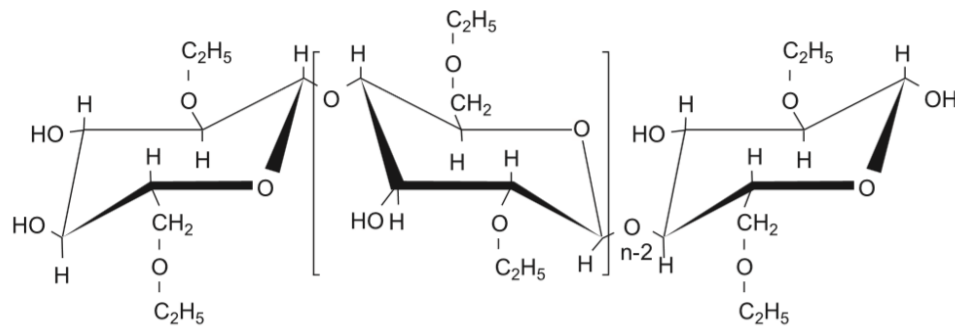
BPO, antibakteriyel, anti-inflamatuar, keratolitik ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle akne tedavisi için etkili bir araç olarak kullanılmaktadır. Bakterilerin hücre zarındaki proteinleri okside etmesi sayesinde bakterilere karşı güçlü bir toksik etki gösterir (SAGRANSKY ve diğer., 2009). Bu sayede akne etyolojisinde rol oynayan *P. Acnes* kolonizasyonunu baskılar. Antibiyotiklerin aksine mikroorganizmalarda direnç

gelişimine de neden olmaz. Bu nedenle akne için kullanılan topikal antibiyotiklerin BPO ile kombine edilerek kullanılması tavsiye edilmektedir. Diğer yandan cilde uygulandığında iritasyon ve kuruluk gibi istenmeyen yan etkileri mevcuttur (Haider and Shaw, 2004; Leyden, 2013). İritasyonun seviyesinin kullanılan ürünün içerisinde bulunan benzoil peroksitin miktarına bağlı olduğu düşünülmektedir. BPO'nun kontrollü salımı ile cilde birim sürede temas eden etkin madde miktarı azaldığından, iritasyonun da hafiflediği görülmüştür. Bundan dolayı benzoil peroksitin enkapsülasyonu ile yan etkilerin önemli derecede azalacağı düşünülmektedir. BPO gibi suda çözünmeyen etkin maddelerin salımını yavaşlatmak için kullanılan yöntemlerden birisi de mikrosüngerlerdir. (Jelvehgari ve diğer., 2006; Nokhodchi ve diğer., 2007).

1.6 Mikrosünger Formülasyonunda Kullanılan Polimerler

1.6.1 Etil Selüloz (EC)

EC çok geniş sıcaklık aralığında mukavemetini ve esnekliğini koruyabilen, alkaliler, tuzlar ve suya karşı dayanıklı, sert, termoplastik ve hidrofob yapıda bir polimerdir. Geciktirilmiş ilaç salım sistemlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. (Topbaş, 2011). Etil selüloz alkol, eter, keton ve ester birçok organik çözücünde çözünür, suda çözünmez. Isıya, ışığa, oksijene, neme ve kimyasallara karşı dayanıklıdır. Toksik olmayan, iritasyon yaratmayan, biyoyumlu bir malzeme olması sebebi ile ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak tercih edilirler (Murtaza, 2012). Kimyasal yapısı Şekil 1.9'da gösterilmektedir. Tez çalışmamızda EC, mikrosünger iskeletinin oluşturulmasında temel polimer malzeme olarak kullanılmıştır.



Şekil 1.9 Etil selülozun kimyasal yapısı (Topbaş, 2011)

1.6.2 Polivinil Alkol (PVA)

Çalışmamızda emülgatör olarak kullanılan PVA, suda çözünebilen bir polihidroksi polimeridir. Çok iyi kimyasal ve termal stabilitesi olan, hidrofil ve kolay çalışılabilir bir polimer olması, ayrıca toksik olmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrolize olmuş PVA'nın erime noktası 255-267°C aralığındadır. Yağa ve çözümlere karşı iyi bir dayanıma sahiptir ve yapıştırma özelliği oldukça iyidir. Yapısında bulunan hidroksi grupları ile güçlü hidrojen bağları oluşturabilir (Akduman, 2015).

1.7 Önceki Çalışmalar

Kawashima ve arkadaşları emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile ibuprofen (etkin madde) yüklü mikrosüngerler elde etmişlerdir. Yapılan çalışmaya göre, etkin madde ve Eudragit RS, 5 ml etanolde çözülerek iç faz çözeltisi hazırlanmış ve dış faz olarak hazırlanan sukroz yağ asidi esterinin sulu çözeltisine ilave edilmiştir. 25°C'de ve 300 rpm hızda 30 dakikalık karıştırma sonrası oluşan partiküller filtre edilip kurutularak ibuprofen yüklü mikrosüngerler elde edilmiştir (Kawashima ve diğer., 1989).

Kumar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metradinazole yüklü mikrosüngerleri w/o/w emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile hazırlamışlardır. Organik fazı oluşturmak için etil selüloz diklorometan içerisinde çözülmüş ve metradinazole ise ksantan zımkı solüsyonu içerisinde disperse edilmiş ve organik faza eklenmiştir. Dış faz olarak PVA'nın sulu çözeltisi kullanılmıştır. Yapılan SEM görüntülemesinde mikrosüngerlerin küresel ve gözenekli bir yapıda olduğu görülmüştür. Gözeneklere, çözücünün mikrosünger yüzeyinden difüzyonu neden olmaktadır. Çalışmada sodyum klorit porojen olarak kullanılmıştır. Sonuçlar ilaç hapsedme etkinliğinin, ksantan zımkı ve porojen konsantrasyonundan etkilendiğini ortaya koymaktadır. Yüksek ilaç hapsedme etkinliği, düşük ksantan zımkı ve düşük porojen seviyesinde gerçekleşmektedir. Çalışılan formülasyonlarda ayrıca partikül büyüklüğünün çözücü ve ksantan zımkından etkilendiği, DCM hacmi arttıkça ve ksantan zımkının konsantrasyonu azaldıkça partikül büyüklüğünün de azaldığı ortaya koyulmaktadır.

Parçacık boyutunun büyümesi dispers fazın yüksek viskozitesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, yüksek viskozitedeki dispers faz dispersiyon ortamına ilave edildiğinde çözücünün hızlı buharlaşmasından dolayı daha büyük partiküllerin oluştuğu şeklinde açıklanmaktadır (Kumar ve Ghosh, 2015).

Khurshid ve arkadaşları kontrollü ilaç salımı yapan bir pansuman malzemesi geliştirmek üzere yaptıkları çalışmada emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi kullanarak kurkumin içeren mikrosüngerler oluşturmuşlardır. Polimer olarak seçilen Eudragit RS 100 etanol içerisinde çözülmüştür. Pansuman malzemesi olarak nonwoven kalsiyum aljinat ve pamuklu dokuma gaze bezi kullanılmıştır. Oluşturulan mikrosüngerler pansuman malzemesi olarak seçilen tekstillere püskürtme tekniği ile aktarılmıştır. Çalışmada ilaç oranının polimer oranına kıyasla artırılması ile üretim verimliliği, ilaç içeriği ve ilaç hapsedme etkinliğinde artış görülmüştür. Bu durum ilaç oranının düşük olduğu durumda dış fazın iç faza hızlı bir şekilde karışması ve çözücünün daha hızlı çıkışına neden olması ile açıklanmaktadır. Öte yandan çalışmada maksimum ilaç seviyesinin kullanıldığı formülasyonda, yüksek ilaç konsantrasyonu dış fazın iç faza difüzyonunu geciktirmektedir. Yüksek üretim verimini sağlayan damlacık oluşumu için daha fazla zaman gereklidir. Polimerin çökeltilmesi için daha fazla zaman mikrosüngerlerin yapısında daha fazla ilacın tutulmasını sağlamakta ve polimer oranına kıyasla ilaç oranını arttırarak gerçek ilaç içeriğini ve hapsedme etkinliğini arttırmaktadır. Çalışmada ayrıca, ilaç oranının polimer oranına kıyasla artışının partikül büyüklüğünü azalttığı görülmüştür. Partikül büyüklüğündeki bu azalma organik fazın viskozitesine bağlı olarak açıklanmaktadır. İlaç oranının artması ile organik fazın viskozitesi azalmış, viskozitedeki bu azalma ise küçük boyutlu emülsiyon damlacıkları ve daha küçük boyutlu mikrosüngerlerin oluşmasına neden olmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, ilaç yüklü mikrosüngerlerin konvansiyonel sistemlerle karşılaştırıldığında pansuman malzemesi olarak kullanımının önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Bu sistemlerin ayrıca, siklodekstrin yapıdaki sistemlerle karşılaştırıldığında fiziksel ve kimyasal stabilitesi, üretim kolaylığı ve maliyeti açısından avantajlı oldukları görülmüştür (Khurshid ve diğer., 2016).

Cui ve arkadaşları nitrendipine mikrokürelerin biyoyararlanımını arttırmak için emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi kullanarak katı dispers ve gözenekli yapıda sürekli salım yapan mikroküreler hazırlamışlardır. Sonuçlar, gözenekli yapıdaki mikrokürelerin parçacık boyutunun karıştırma hızından önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir. Ayrıca nitrendipinin mikrokürelerden salımı, dağıtıcı ajanların artmasıyla önemli ölçüde artmış ve geciktirici ajanlar eklenerek uzatılmıştır. Bu durum, mikrokürelerin salım hızının dağıtıcı ve geciktirici ajanların oranlarının ayarlanmasıyla istenilen şekilde kontrol edilebilirliğini göstermektedir. Nitrendipin'in belirgin olarak geliştirilmiş biyoyararlanımı, mevcut yöntemin, sürekli salım yapan gözenekli mikroküreleri suda çözünmeyen ilaçlar ile tasarlamada etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir (Cui ve diğer., 2003).

Karthika ve arkadaşları çeşitli iltihaplı hastalıkların tedavisinde kullanılan ve steroidal olmayan antienflamatuar bir ilaç olan Lornoxicam ile Eudragit RS100 polimerini kullanarak emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile mikrosüngerler elde etmişlerdir. İki aşamalı olarak ürettikleri mikrosüngerlerde iç fazda çözücü olarak Ethanol ve plastikleştirici olarak trietil sitrat kullanılmıştır. Dış fazda ise emülgatör olarak %0,5 (a/h) oranında PVA ve distile su kullanılmıştır. Farklı ilaç/polimer oranlarında reçeteler çalışılmış ve bu reçeteler üretim ve yükleme verimliliği açısından incelenmiştir. Karıştırmanın etkisini incelemek için farklı karıştırma hızlarında çalışılmış ve karışma hızının artmasıyla partikül boyutunun küçüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca yüksek karıştırma hızının dış fazda türbülansa ve polimerin karıştırıcıya yapışmasına sebep olduğu görülmüştür. Sonuçlar bu durumun üretim verimini düşürürken ilaç içeriğini arttırdığını ortaya koymaktadır. Emülgatör miktarının mikrosüngerler üzerindeki etkisi incelendiğinde emülgatör miktarı arttıkça üretim verimliliğinin ve ilaç içeriğinin azaldığı, partikül büyüklüğünün ise arttığı görülmüştür (Karthika, Elango, Ramesh Kumar ve Rahul, 2013).

Patel ve arkadaşları, yüzeysel ve sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal bir ilaç olan Fluconazole (FLZ) ile emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemini kullanarak mikrosünger elde etmişlerdir. Çalışmada, organik iç fazı oluşturmak için FLZ ve etil selüloz (EC) diklorometan (DCM) içerisinde çözülmüş

ve dış faz çözeltisine eklenmiştir. İç fazda çözücü olarak DCM tercih edilmesinin sebebi hem ilacı hem de polimeri çözebilmesidir. Dış faz çözeltisinde emülgatör olarak PVA kullanılmıştır. Çalışma sonucu, mikrosüngerlere ait özelliklerin, ilaç:polimer oranı, diklorometan hacmi, emülgatör miktarı, karıştırma süresi ve karıştırma hızından büyük ölçüde etkilendiğini ortaya koymuştur. Geliştirilen mikro gözenekli jel formülasyonundan FLZ'nin kontrollü salım yaptığı ve etil selüloz mikrosüngerlerin topikal fungal tedavide FLZ için potansiyel bir taşıyıcı olduğu belirtilmektedir (Patel, Padia, Vadgama, Raval ve Sheth, 2016).

Orlu ve arkadaşları, emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile suda çözünmeyen antienflamatuvar bir ilaç olan flurbiprofen içeren mikrosüngerler hazırlamışlardır. Formülasyonlarda polimer olarak Eudragit RS 100, polimer ve etkin maddenin ortak çözücüsü olarak etanol, emülgatör olarak ise polivinil alkol (PVA Ma=30000-70000) kullanılmıştır. Etkin madde: polimer oranı, emülgatör tipi, çözücü miktarı, karıştırma hızı ve süresi gibi parametreler denenerek mikrosüngerlerin oluşumuna etkileri incelenmiş ve optimum koşullar belirlenmiştir. Pervaneli karıştırıcıda, 500 rpm karıştırma hızında, 1 saat karıştırma süresinde ve ilaç: polimer oranlarının 3:1-4:1-5:1 olduğu formülasyonlarda optimum sonuçlar elde edilmiştir. Partikül büyüklüğü ve dağılımı analizi sonuçlarına bakıldığında formülasyonlardaki etkin madde artışına bağlı olarak mikrosüngerlerin partikül boyutlarının arttığı gözlenmiştir (Orlu, Cevher ve Araman, 2006).

Nokhodchi, Jelvehgari ve arkadaşları, akne tedavisi için yaygın olarak kullanılan benzoil peroksit etkin maddesinin ciltte yarattığı iritasyonu azaltmak amacı ile benzoil peroksitin kontrollü salımını yapabilen mikrosüngerler oluşturmuşlardır. Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen formülasyonlarda polimer olarak EC, iç faz çözücüsü olarak DCM, dış faz çözücüsü olarak distile su ve emülgatör olarak PVA kullanılmıştır. Çalışmada iç faz, dış faz çözeltisine oda sıcaklığında eklenmiş ve oluşan çözelti 4000 rpm hızda 8 saat karıştırılmıştır. İlaç:polimer oranının, karıştırma hızının ve dispers fazın hacminin oluşan partiküllerin boyutu ve salım özellikleri üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Yapılan salım çalışmaları ile BPO mikrosüngerlerin kullanıldığı formülasyonların

daha az iritasyona neden olacağı ortaya konulmuştur (Nokhodchi ve diğer., 2005; Jelvehgari ve diğer., 2006; Nokhodchi ve diğer., 2007).



BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Materyal

2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal malzemeler ve markaları Tablo 2.1’de listelenmiştir.

Mikrosünger oluşumunda iç fazda kabuk polimeri olarak etil selüloz (EC) ve dış fazda emülsifiye edici madde olarak polivinil alkol (PVA) kullanılmıştır. Her ikisi de Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir.

Akne tedavisi için etkin madde olarak kullanılan benzoil peroksit (BPO) Merck (Almanya) firmasından temin edilmiştir.

Tablo 2.1 Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Benzoil Peroksit (BPO)	Merck, Almanya
Etil Selüloz (EC), (46 cP)	Sigma-Aldrich, ABD
Eudragit RS 100	Karadeniz Kimya, Türkiye
Polivinil Alkol (PVA), (Mw 9.000- 10.000)	Sigma-Aldrich, ABD
Diklorometan (DCM)	Merck, Almanya
Etanol	Merck, Almanya
Hidroksipropil Metilselüloz (HPMC)	Dow Chemicals, ABD
Akrilik Binder (Helizarin ET)	BASF, Almanya
Poli(etilenglikol) Diglisidil Eter (PEGDE)	Polyscinces, Almanya
1,2,3,4-Bütan Tetrakarboksilik Asit (BTCA)	Alfa Aesar, ABD
Siyanamid	Alfa Aesar, ABD
Asetonitril	Merck, Almanya
Aseton	Merck, Almanya

2.1.2 Kullanılan Cihazlar

Tez çalışmasında kullanılan cihazlar Tablo 2.2’de listelenmiştir.

Tablo 2.2 Çalışmada kullanılan cihazlar

Mekanik Karıştırıcı	IKA-Werke, Staufen, Almanya
Mekanik Karıştırıcı (Homojenizatör)	Silverson L5M, ABD
Manyetik Karıştırıcı	ISOLAB, Wertheim, Almanya
Etüv	Nüve, Türkiye
FT-IR Spektrofotometre	Perkin Elmer Frontier, ABD
Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)	Perkin Elmer Diamond, ABD
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	Carl Zeiss 300VP, Almanya
Parçacık Boyut Analizörü	Malvern Mastersizer, İngiltere
X Işını Kırınımı (XRD)	Malvern Panalytical Empyrean, İngiltere
Helyum piknometresi	Micromeritics, ABD
Fiziksel Adsorpsiyon Analizi (BET)	Micrometrics 3 Flex, ABD
Civa porozimetresi	Micrometrics Autopore 4, ABD
Çalkalamalı Inkubatör	Infors HT Ekotron, İsviçre
UPLC Cihazı	Thermo Scientific Accela, ABD
Fulard	ATAÇ F-350, İstanbul, Türkiye
Manuel Püskürtme Aparatı	Jinshun JS-980PQ, Çin
Hava Geçirgenlik Test Cihazı	ATI Textest FX 3300, ABD
Su Buharı Geçirgenlik Test Cihazı	SDL Atlas, Stockport, İngiltere
Temas Açısı Ölçümü Test Cihazı	Biolin Scientific Theta Lite T 101, İsveç

2.1.3 Kullanılan Kumaşlar

İlaç yüklü mikrosüngerlerin tekstil yüzeyine aktarılması için %100 pamuklu bezayağı (115 g/m²) ve %100 poliester (35 g/m²) dokusuz yüzey (nonwoven) kumaşlar kullanılmıştır. Bu kumaşlara ait özellikler Tablo 2.3’de gösterilmektedir.

Zemin materyali olarak piyasadaki muhtelif tedarikçilerden cilt renginde bez, ekru renkte ipek ve şeffaf olmak üzere farklı özelliklerde yapışkan bantlar temin edilmiştir. Temin edilen bu malzemeler ve markaları Şekil 2.1’de gösterilmektedir.

Tablo 2.3 Çalışmada kullanılan kumaşlara ait özellikler

Kumaş Cinsi	%100 Pamuk	%100 Poliester
Doku Tipi	1x1 Bezayağı Atkı = 30 tel/cm Çözüğü= 30 tel/cm	Dokusuz yüzey
Gramaj (g/m ²)	115	70



Şekil 2.1 Piyasadan temin edilen ve zemin malzemesi olarak çalışmada kullanılan soldan sağa sırasıyla şeffaf, ipek ve bez yapışkan plaster bantlar (Kişisel arşiv, 2019)

2.2 Yöntem

Tez çalışmasının başlangıcında mikrosünger oluşturmada kullanılacak olan etkin madde ve polimerlerin özellikleri incelenmiştir. Buradan elde edilen bulgular da dikkate alınarak işlem şartları belirlenmiş ve farklı mikrosünger formülasyonları çalışılmıştır.

Çalışılan formülasyonlara ait ürünler SEM görüntüleme ile değerlendirilmiş ve uygun morfolojik özelliklere sahip mikrosünger formülasyonları seçilerek seçilen formülasyonlara ait karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Belirlenen optimum mikrosünger formülasyonlarının tekstil materyallerine uygulaması gerçekleştirilmiş ve mikrosünger apliedilen işlem görmüş tekstil materyalleri üzerinde planlanan testler uygulanmıştır.

2.2.1 Etkin Madde ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

Bu bölümde çalışmada kullanılan etkin madde ve polimerler üzerinde yapılan incelemelere yer verilmiştir.

2.2.1.1 Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Mikrosünger içerisinde etkin madde varlığını ve kullanılan malzemelerin birbirleriyle geçimli olup olmadıklarını göstermek amacıyla FT-IR analizi gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle formülasyonlarda kullanılan etkin madde (BPO), polimer (EC), emülgatör (PVA) ve her üçünün (1:1:1) fiziksel karışımına ait örnekler hazırlanmıştır. Hazırlanan örnekler potasyum bromür (KBr) bileşiği ile homojen olarak karıştırılarak basınç altında sıkıştırılmış ve 650-4000 cm⁻¹ arasında taranıp pik verdiği dalga boyları belirlenerek örneklere ait FT-IR spektrumları oluşturulmuştur.

2.2.1.2 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile Termal Analiz

Mikrosünger oluşturmada kullanılan etkin madde ve polimerlerin termal özelliklerini incelemek amacıyla diferansiyel taramalı kalorimetreden (DSC) yararlanılmıştır.

Analizler 50 ml/dk gaz akış hızı ile azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Numune standart alüminyum pan içerisinde hava geçirmeyecek şekilde sıkıştırılmış ve çalışmalar 10°C/dk ısıtma hızında, 0-350°C aralığında gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.3 Etkin Madde (BPO)'nun UPLC Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesi

2.2.1.3.1 Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (UPLC) Yöntemi.
BPO'nun analizi ve miktar tayini ultra yüksek performanslı sıvı kromatografisi

(UPLC) kullanılarak tayin edilmiştir. Kullanılan UPLC sistemi PDA dedektör, otomatik örnekleyici, degaz ünitesi ve kolon fırınından oluşmaktadır (Thermo Scientific Accela serisi). Analizler için C18 (GL Sciences Inertsil ODS-3 HP, 3 µm, 150x2,1 mm) kolon kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 25°C olarak ayarlanmıştır. Mobil faz olarak su: asetonitril (15:85, v:v) kullanılmıştır. 5 µL örnek enjeksiyon hacminde, 200 µL/dk akış hızında sisteme enjekte edilmiştir. Dalga boyu olarak 235 nm kullanılmıştır.

2.2.1.3.2 Etkin Maddenin UPLC Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesi.

PDA dedektörlü UPLC sistemi ve Intersil C18 kolon kullanılmıştır. Mobil faz olarak, 0,45 µm çapında membrandan filtre edilmiş ve gazı alınmış su: asetonitril (15:85, v:v) kullanılmıştır. Akış hızı 200 µL/dk, enjeksiyon miktarı 5 µL ve PDA dedektörü 200-400 nm aralığında ayarlanmıştır. 1 mg BPO, 1 mL asetonitrilde çözülerek stok hazırlanmıştır. Bu stoktan distile su ile seyreltmeler yapılarak sırası ile 0,5, 1, 2,5, 5, 7,5 ve 10 µg/mL konsantrasyonları hazırlanmıştır. Her bir konsantrasyon için üç paralel örnek hazırlanmıştır. Her enjeksiyondan sonra bulunan eğri altı alan değerleri konsantrasyonlara karşı grafiğe geçirilerek standart doğrusu çizilmiştir. Doğrunun denklemi ve determinasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bulunan denklem, miktar tayini çalışmaları için kullanılmıştır.

2.2.1.4 BPO'nun Miktar Tayini Yönteminin Analitik Validasyonu

Validasyon, etkin maddenin miktar tayini için yöntemin, doğru ve kesin bir şekilde gerçekleştiğinin kanıtlanması için yapılması gereken bütün işlemleri kapsar. Böylece analizi yapılacak maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği kanıtlanmış olur. Miktar tayini yönteminin analitik validasyonuna ait tüm çalışmalar ICH Q2R1 kılavuzuna göre gerçekleştirilmiştir (ICHHT Guideline, 2005).

Bir analitik yöntemin kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametreleri:

- Doğrusallık (Linearity)
- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik (Accuracy and Recovery)
- Kesinlik (Precision)
 - Tekrarlanabilirlik (Repeatability)
 - Tekrar elde edilebilirlik (Reproducibility)
- Özgünlük, Seçicilik (Specificity)
- Stabilitate (Stability)
- Duyarlılık
 - Saptama sınırı (LOD)
 - Miktar tayini sınırı (LOQ)
- Sağlamlık

2.2.1.4.1 *Doğrusallık (Linearity)*. Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun bir göstergesidir. BPO'in asetonitrilde stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden farklı oranlarda seyreltme yapılarak, altı farklı konsantrasyonda çözelti elde edilmiştir. Her konsantrasyon ve karşılık gelen alan değerleri yardımıyla standart doğrunun denklemi bulunmuştur. Determinasyon katsayısı ile doğrusallık değeri tayin edilmiştir.

2.2.1.4.2 *Doğruluk (Accuracy)*. Saptanan değerin gerçeğe yakınlığıdır. Yöntemin doğruluğu geri alma yüzdesine bağlıdır. Bu amaçla; stok çözeltisinden 3 farklı konsantrasyonda 3 paralel örneğin verdiği eğri altı alan değerleri ölçülmüştür. Bu alan değerlerine karşılık gelen konsantrasyon miktarları bulunmuştur. Hesaplanan konsantrasyonlardan % geri elde değerleri aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulunmuştur:

$$\% \text{ Geri Elde} = C_{\text{Pratik}} / C_{\text{Teorik}} \times 100 \quad (2.1)$$

C_{Pratik} : Etkin maddenin standart doğru denkleminden elde edilen konsantrasyon değerleri

C_{Teorik} : 2,5 µg/mL, 5 µg/mL, 7,5 µg/mL

2.2.1.4.3 *Kesinlik (Precision)*. Miktar tayininde kullanılan yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlık derecesidir. Kesinlik, bir yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik derecelerinin bir ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği için istatistiksel açıdan yeterli değerlendirmenin yapılacağı sayıda aynı konsantrasyondaki örnek, arka arkaya altı kez ölçülerek aritmetik ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

- *Tekrarlanabilirlik (Repeatability)*: Standart doğru denklemi oluşturmak için hazırlanan stok çözeltisinden bir konsantrasyon seçilmiş ve bu konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı değeri UPLC ile 6 kez arka arkaya ölçülmüştür. Eğri altı alan değerine karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, standart sapması ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Varyasyon katsayısının %2'den küçük olması yöntemin tekrar edilebilirliğini göstermektedir.

- *Tekrar Elde Edilebilirlik (Reproducibility)*. Tekrar elde edilebilirlik için, aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki çözeltinin eğri altı alan değerleri ölçülmüş ve ortalama, standart sapma ve varyasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bulunan varyasyon katsayısının % 2'den küçük olması tekrar elde edilebilirlik için geçerli koşuldur.

2.2.1.4.4 *Özgünlük (Specificity)*. UPLC yönteminin analiz edilmesi istenen yapıyı formülasyondaki veya ortamdaki diğer maddelerden ayırabilmesi gerekmektedir. Maddelerin eğrilerinin etkin maddenin eğrisi ile çakışıp çakışmadığını tayin için, etkin madde içermeyen diğer bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak sistemde etkin madde eğrisinin olduğu noktada herhangi bir eğri oluşturup oluşturmadıkları tayin edilmiştir.

2.2.1.4.5 *Stabilite*. BPO'in belli konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri, deney koşullarında incelenmiş ve stabiliteleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla etkin maddenin belirli konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve bu çözelti hazırlandığı andan itibaren 0, 1 ve 2. günlerde eğri altı alan değerleri okunarak konsantrasyonda meydana gelen değişimler saptanmıştır.

2.2.1.4.6 *Duyarlılık (Sensitivity)*. Analizi yapılan maddenin kalitatif olarak saptandığı ve kabul edilebilir kesinlik ve doğruluk ile tayin edilebildiği en düşük konsantrasyonlardır:

- *Saptama Sınırı (LOD; Limit of Detection)*: Analizi yapılan maddenin kalitatif olarak saptanabildiği en düşük konsantrasyondur. Bu değer, sinyal: gürültü oranının 3:1 olduğu konsantrasyon ile ifade edilmektedir. Doğrudan yapılan deneylerden veya hesaplama bulunabilir.

- *Miktar Tayin Sınırı (LOQ; Limit of Quantification)*: Analitik yöntemin belirlenen şartlarda, analizi yapılan maddenin kabul edilebilir kesinlik ve doğruluk ile tayin edilebildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. Bu değer, sinyal: gürültü oranının 10:1 olduğu konsantrasyon ile ifade edilmektedir. Doğrudan yapılan deneylerden veya hesaplama bulunabilir.

2.2.1.4.7 *Sağlamlık (Robustness)*. Yöntemin, parametrelerdeki ufak değişimlerden etkilenmeden kalabilme kapasitesidir. Bu parametreler organik çözücü yüzdesi, pH, iyonik güç, sıcaklık gibi etkenlerdir. Kararlılık yöntem geliştirilirken değerlendirilmesi gereken bir aşamadır. Orijinal yöntem ile değişiklik yapılan yöntem sonuçları arasındaki fark $\leq$ % 3 olmalıdır. Yöntemde verilen sistem uygunluk parametrelerini sağlamalıdır.

2.2.2 *Formülasyonların Hazırlanması ve Yapılan Çalışmalar*

BPO yüklü mikrosüngerlerin üretimi, emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Jelvehgari ve diğer., 2006). Güncel literatür araştırması doğrultusunda etkin madde, çözücü, polimer, emülgatör ve suyun farklı oranlarıyla ve farklı karıştırma koşullarında Tablo 2.4'te verilen formülasyonlar hazırlanmıştır.

Tablo 2.4 Emülsiyon çözücü difüzyon yöntemi ile çalışılan formülasyonlar

	İÇ FAZ			DIŞ FAZ		
	BPO (g)	Polimer (g)	Çözücü (ml)	Su (ml)	PVA (g)	Karıştırma Hızı (rpm) / Karıştırıcı tipi
F1	2,4	EC / 0,2 g	DCM 15 ml	60	5,6	3500 / homojenizatör
F2	2,4	EC / 0,2 g	DCM 15 ml	60	6,7	3500 / homojenizatör
F3	2,4	EC / 0,2 g	DCM 15 ml	60	2,8	3500 / homojenizatör
F4	2,4	EC / 0,2 g	DCM 15 ml	120	2,8	3500 / homojenizatör
F5	2,4	EC / 0,2 g	DCM 20 ml	60	5,6	3500 / homojenizatör
F6	2,4	EC / 0,2 g	DCM 20 ml	60	5,6	2800 / homojenizatör
F7	1	EC / 0,2 g	DCM 10 ml	60	2,8	1000 / homojenizatör
F8	1	EC / 0,2 g	DCM 10 ml	60	2,8	1500 / homojenizatör
F9	0,5	Eudragit RS 100 / 0,5 g	DCM 10 ml	100	0,75	1000 / homojenizatör
F10	0,75	Eudragit RS 100 / 0,25 g	DCM 5 ml + Etanol 5 ml	100	0,075	500 / pervaneli
F11	1,5	EC / 0,5 g	DCM 5 ml + Etanol 5 ml	100	0,075	Yüksek agregasyon, mikrosünger oluşmadı. 500 / pervaneli
F12	0,5	EC / 0,25 g	DCM 5 ml	30	0,225	500 / pervaneli
F13	0,5	Eudragit RS 100 / 0,25 g	Etanol 5ml	30	0,225	Emülsiyon damlacıkları oluşmadı. 500 / pervaneli
F14	0,5	Eudragit RS 100 / 0,25 g	DCM 5 ml	30	0,225	500 / pervaneli
F15	0,5	Eudragit RS 100 / 0,25 g	DCM 5 ml	30	0,225	500 / homojenizatör
F16	1	EC / 0,2 g	DCM 20 ml	60	2,8	500 / pervaneli
F17	0,5	EC / 0,25 g	DCM 5 ml	30	0,075	500 / pervaneli

İç fazı hazırlamak üzere, tabloda belirtilen oranlar doğrultusunda polimer ve etkin madde (BPO) hassas terazide tartılmış ve uygun büyüklükte bir beher içerisine önce polimer konularak çözücü ilave edilmiştir. Çözücünün uçmasını engellemek için beherin ağzı parafilm ile sıkıca kapatılarak bir balık yardımıyla oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda çözünmesi sağlanmıştır. Polimer çözündükten sonra etkin madde çözeltiye ilave edilerek karıştırmaya devam edilmiştir. Dış faz çözeltisini hazırlamak üzere, tabloda belirtilen oranlar doğrultusunda emülgatör (PVA) hassas terazide tartılmış ve uygun büyüklükte ayrı bir behere konularak üzerine saf su ilave edilmiştir. Ağzı parafilm ile sıkıca kapatılarak oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Dış faz çözeltisi mekanik karıştırıcıya yerleştirilmiş ve karışmakta olan dış faz çözeltisine damlalık yardımı ile iç faz çözeltisi ilave edilmiştir. Çözelti 2-3 saat karıştırılmış, oluşan partiküller filtre edilmiş ve distile su ile yıkanarak 40°C'de 12 saat kurutulmuştur.

2.2.3 Mikrosüngerler Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmaları

Çalışılan mikrosünger formülasyonları sonucu elde edilen ürünlerin SEM görüntüleri incelenmiş ve uygun bulunan formülasyonlar belirlenerek karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2.2.3.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Mikrosüngerlerin morfolojik özelliklerini incelemek amacıyla, Katip Çelebi Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan Carl Zeiss 300VP model taramalı elektron mikroskobu kullanılarak görüntü alınmıştır. SEM'de görüntü alınmadan önce örnekler iletkenlik kazandırmak için QUORUM Q150 RES marka kaplama cihazı ile altın kaplama işlemi yapılmıştır.

2.2.3.2 Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

Seçilen formülasyonlara ait FT-IR spektrumu bölüm 2.2.1.1'de belirtilen aynı model cihaz ve yöntem ile 0-4000 cm⁻¹ dalga boyu aralığında oluşturulmuştur.

2.2.3.3 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) ile Termal Analiz

Seçilen formlasyonların DSC analizi bölüm 2.2.1.2’de belirtilen aynı model cihaz ve yöntem ile standart alüminyum pan içerisinde, 10°C/dk ısıtma hızında, 50ml/dk gaz akış hızı ve azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir.

2.2.3.4 X Işını Difraktometresi (XRD)

Seçilen formlasyonların kristal ve amorf yapılarının belirlenmesi için XRD analizi yapılmıştır. Analiz Panalytical marka Empyrean model XRD xihazında Cu ışık kaynağı kullanılarak ve $0^{\circ} < 2\theta < 60^{\circ}$ tarama açısı aralığında gerçekleştirilmiştir.

2.2.3.5 Partikül Boyutu Analizi

Seçilen formlasyonların partikül boyutu ve dağılımının belirlenmesi amacıyla Malvern marka Master Sizer cihazı kullanılmıştır. Toz halindeki mikrosüngerlerin sulu çözeltisi hazırlanmış ve içerisinden geçirilen lazer ışığının parçacıklardan yansıması ve kırılması sonucu parçacık boyutları belirlenmiştir.

2.2.3.6 Porozite Tayini

Mikrosüngerlerin gözenek yapıları hakkında bilgi edinmek amacıyla fiziksel adsorpsiyon ve civa porozimetresi analizleri gerçekleştirilmiştir.

Porozite tayininde önce fiziksel adsorpsiyon analizi yapılmıştır (Micrometrics 3 Flex, USA). Analiz, azot gazı ile 765 mmHg basınç altında gerçekleştirilmiştir. Yüzey alanı ve gözenek apı BET metodu, gözenek hacmi ise BJH metodu ile incelenmiştir. Analiz öncesinde numuneler, degaz nitesinde 30°C de 12 saat vakum altında tutulmuştur.

Civa porozimetresi ile porozite tayini Micrometrics Autopore 4 model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Cihaza numuneler yerleştirildikten sonra basınç 0,1 psia'dan 60.000 psia'ya kadar kademeli olarak arttırılmış ve bu sayede mikrosüngerlerin en küçük gözeneklerine kadar civanın girebilmesi sağlanmıştır. Civanın gözeneklerden içeri nüfuz etmesi ile cihazın hacimsel olarak kalibre edilmiş hücresi içerisindeki civa hacmi gittikçe azalmış ve bu değişim ölçülerek cihaza ait yazılım tarafından analiz edilmiştir.

2.2.3.7 Gerçek Yoğunluk Tayini

Seçilen formülasyonların gerçek yoğunluk tayini Micromeritics marka piknometrede helyum gazı altında gerçekleştirilmiştir.

2.2.3.8 Mikrosüngerlerin In Vitro Salım Profiline İncelenmesi

In vitro karakterizasyon çalışmaları sonucunda ideal olarak seçilen F12 mikrosünger formülasyonunun *in vitro* salım profiline incelenmesi amacıyla 0,05 g mikrosünger formülasyonu, 37°C'de 200 mL aseton: PBS (1:4) ortamında 70 rpm de karıştırılmıştır. Belirli aralıklarla ortamdaki 1 mL örnek alınmış ve alınan örnekler valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Ortam hacminin sabit tutulması için her seferinde salım ortamına gerekli miktar vasat ilave edilmiştir. Mikropartiküllerin *in vitro* salım profilleri 3 saat boyunca izlenmiş ve çalışma 3 kez tekrarlanmıştır. Salım oranları düşük bulunduğu için literatürler de incelenerek salım çalışmasının aseton: PBS (4:6) ortamında yapılmasına karar verilmiştir. Yeni çalışma için 0,05 g mikrosünger formülasyonu, 37°C'de 200 mL aseton: PBS (4:6) ortamında 70 rpm de karıştırılmıştır. Belirli aralıklarla ortamdaki alınan örnekler valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir (n=3).

2.2.4 Mikrosüngerlerin Kumaşa Aplikasyonu

Mikrosüngerlerin tekstil materyallerine aplikasyonunda öncelikle aktarma reçeteleri hazırlanmıştır (Tablo 2.5). Aktarma reçetelerinde farklı çapraz bağlayıcılar kullanılmış ve sonuçları açısından kıyaslanmıştır.

Tablo 2.5 Mikrosüngerlerin tekstil materyaline aktarılmasında kullanılan reçeteler

Reçete Malzeme	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Mikrosünger	50 g/L	50 g/L	50 g/L	50 g/L	50 g/L	50 g/L
HPMC			5 g/L	3 g/L	3 g/L	3 g/L
Halizerin ET 95	10 g/L	40 g/L	40 g/L	40 g/L		
PEGDE					40 g/L	
BTCA						40 g/L
Siyanamid						20 g/L
Su	1 L	1 L	1 L	1 L	1 L	1 L

Yapılan çalışmalarda aktarma reçetesi, mikrosünger formülasyonu, kumaş cinsi ve aplikasyon yöntemi gibi değişkenler mevcuttur. Bunun sonucu olarak çalışma süresi boyunca çok sayıda numune hazırlanmıştır. Numunelere ait bulguların doğru bir şekilde takip edilebilmesi ve değerlendirilebilmesi için tüm numuneler belli bir sistematik ile Tablo 2.6’da gösterildiği şekilde kodlanmıştır.

Mikrosüngerlerin tekstil materyallerine aktarılmasında çalışma boyunca emdirme, püskürtme (sprey) ve daldırma kaplama (dip coating) olmak üzere 3 farklı yöntem denenmiştir. İşlem görmüş kumaşlar üzerinde yapılan testler doğrultusunda en etkin yöntem belirlenmiş ve çalışmalara bu yöntem ile devam edilmiştir.

Mikrosüngerlerin emdirme yöntemi ile tekstil yüzeyine aktarılması işlemi, belirli basınç altında laboratuvar tipi bir fulara (ATAÇ F-350) gerçekleştirilmiştir. Silindir basıncının ayarı pamuk ve poliester kumaşlar için alınan flotte (AF) %100 olacak şekilde ayarlanmıştır. Kumaşlar 30°C’de kurutulup, 65°C’de 20 dakika fiksaj işlemine maruz bırakılmıştır.

Püskürtme yöntemi ile mikrosüngerlerin tekstil yüzeyine aktarılmasında Jinshun JS-980PQ marka manuel püskürtme aparatı kullanılmıştır. Aktarım öncesinde pamuk ve poliester kumaşlar uygun büyüklüklerde kesilerek aktarım yapılacak numuneler hazırlanmıştır. Hazırlanan numuneler kondisyonlanmış ve tartımları yapılarak sonuçları kaydedilmiştir. Aktarma reçetesine ait çözelti püskürtme aparatının haznesine yerleştirilmiştir. Alınan flotte miktarının eşit olması için numune

kumaşların üzerine kendi ağırlıkları kadar çözelti püskürtülmüştür. Aktarımı yapılan numune kumaşlar 30°C'de kurutularak 65°C'de 20 dakika fiksaj işlemine tabi tutulmuştur.

Daldırma kaplama işleminde aktarım reçetesine göre hazırlanan çözelti uygun büyüklükte bir kap içerisinde konulmuştur. Numuneler çözelti içerisinde daldırılarak 5 dk bekletilmiş ve çözelti içerisinde çıkarılarak dikey konumda 2 dk bekletilmiştir. Hazırlanan numuneler 30°C'de kurutularak 65°C'de 20 dakika fiksaj işlemine maruz bırakılmıştır.

Tablo 2.6 Kumaş numunelerine ait kodlama sistemi

Numune Kodu	Aktarma Reçetesi	Mikrosünger Formülasyonu	Aktarma Yöntemi	Kumaş Cinsi
R112EC	R1	F12	Emdirme	Pamuk
R112EP	R1	F12	Emdirme	Poliester
R212EC	R2	F12	Emdirme	Pamuk
R212EP	R2	F12	Emdirme	Poliester
R212PC	R2	F12	Püskürtme	Pamuk
R212PP	R2	F12	Püskürtme	Poliester
R312EC	R3	F12	Emdirme	Pamuk
R412EC	R4	F12	Emdirme	Pamuk
R412PC	R4	F12	Püskürtme	Pamuk
R412DC	R4	F12	Daldırma	Pamuk
R417EC	R4	F17	Emdirme	Pamuk
R417EP	R4	F17	Emdirme	Poliester
R417PC	R4	F17	Püskürtme	Pamuk
R417PP	R4	F17	Püskürtme	Poliester
R417DC	R4	F17	Daldırma	Pamuk
R417DP	R4	F17	Daldırma	Poliester
R517DC	R5	F17	Daldırma	Pamuk
R517DP	R5	F17	Daldırma	Poliester
R617DC	R6	F17	Daldırma	Pamuk
R617DP	R6	F17	Daldırma	Poliester

2.2.5 Mikrosünger Aplike Edilmiş Kumaşlar Üzerinde Yapılan Testler

2.2.5.1 Su Buharı Geçirgenliği Testi

Çalışmada kullanılan kumaşlar ve kumaşlarla birleştirilen plaster malzemeler için su buharı geçirgenliği testi yapılmıştır. Su buharı geçirgenliği testi SDL atlas firmasına ait M261 model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Test edilecek kumaşlar numune kabının büyüklüğünde kesilerek her bir örnek için 3 tekrarlı numuneler hazırlanmıştır. Numune kabının içerisine 46 ml saf su konmuş ve örnekler su ile temas etmeyecek şekilde numune kabının üzerine yerleştirilerek kumaşların kenarları yapıştırıcı ile kabın kenarlarına sabitlenmiştir. Yanlardan su buharı kaçağını önlemek amacı ile üzerine alüminyum bir bilezik yerleştirilerek yan yüzeyi yumuşak bir bant ile kapatılmıştır. Örneklerin 1 saat sonunda tartımları yapılarak tekrar cihaza yerleştirilmiş ve 24 saat sonra tekrar tartımları yapılmıştır. Su buharı geçirgenliği alttaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$WVP = \frac{24.M}{A.t} \quad (2.2)$$

WVP = Su buharı geçirgenliği (g/m²/gün)

M = Tartımlar arası ağırlık kaybı

A = 0,0054113 m² (örnek alanı)

t = tartımlar arasındaki zaman (saat)

2.2.5.2 Hava Geçirgenliği Testi

Çalışmada kullanılan kumaşlar ve kumaşlarla birleştirilen plaster malzemeler için hava geçirgenliği testi yapılmıştır. Hava geçirgenliği testi Textest FX 3300 cihazı ile 200 Pa basınç altında TS EN ISO 9237:1995 standardına göre gerçekleştirilmiştir. Her numune için 10 tekrar yapılarak ortalama hava geçirgenlik değerleri belirlenmiştir.

2.2.5.3 Plaster Zemin Materyali için Temas Açısı Ölçümü

Temas açısı ıslanabilirlik derecesinin bir göstergesi olarak bir sıvı damlasının katı yüzey ile oluşturduğu açı olarak ifade edilir (Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçümü, b.t.). Plasterlerin ıslanmaya karşı davranışını incelemek amacıyla temas açısı ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler 25°C’de ve Biolin Scientific marka Theta Lite T 101 model temas açısı cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cihaza ait bir kamera sayesinde ölçümü yapılacak yüzeye damlatılan yaklaşık 5 µL hacmindeki su damlacığının görüntüsü 10 saniye boyunca kaydedilmiştir. Cihaza ait yazılım kullanılarak her bir numune için 10 saniye boyunca ortalama 200 adet veri kaydedilmiş ve aritmetik ortalaması alınmıştır.

2.2.5.4 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların Etkin Madde Miktar Tayini

Farklı reçete ve yöntemlerle işlem gören pamuk ve poliester kumaşların ağırlık artışlarının hesaplanabilmesi amacıyla işlem öncesi ve sonrası kumaşlar kondisyonlanmış ve tartımları yapılmıştır. Her örnek 3 tekrarlı çalışılmış ve ağırlık artışı hesaplanarak üzerinde kalan mikrosünger miktarı hesaplanmıştır.

Hazırlanma aşamasında meydana gelebilecek etkin madde kaybını belirlemek amacıyla mikrosünger aktarılmış kumaşlara etkin madde miktar tayini çalışması yapılmıştır. Bu amaçla, 4*4 cm kesilmiş kumaş, 50 mL aseton içine konulmuştur. Yatay çalkalayıcıda oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldıktan sonra çözelti, 0,45 µm membran filtreden süzölmüştür. UPLC ile içerik miktarı tayini yapılmış ve deney 5 kez tekrarlanmıştır.

İşlem görmüş kumaşlara ait etkin madde yükleme etkinliği aşağıda belirtilen formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Etkin Madde Miktar Tayini (\%)} = \frac{\text{Kumaş üzerindeki pratik etkin madde miktarı}}{\text{Kumaş üzerindeki teorik etkin madde miktarı}} \times 100 \quad (2.3)$$

2.2.5.5 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların *In Vitro* Salım Profiline İncelenmesi

Mikrosünger aktarılmış kumaşların *in vitro* salım profillerinin incelenmesi amacıyla, 4*4 cm kesilmiş kumaşlar 150 mL hacminde beherlere yerleştirilmiş ve üzerlerine 100 mL aseton: PBS (1:4) ilave edilmiştir. Beherler 37°C’de 70 rpm de karıştırılmıştır. Belirli aralıklarla ortamdan 1 mL örnek alınmış ve alınan örnekler valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir. Ortam hacminin sabit tutulması için her seferinde salım ortamına gerekli miktar aseton: PBS (1:4) ilave edilmiştir. Mikrosüngerlerin *in vitro* salım profilleri 3 saat boyunca izlenmiş ve çalışma 3 kez tekrarlanmıştır. Salım oranları düşük olduğu için salım çalışmasına ortam değişikliği yapılarak devam edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda en uygun salım ortamının 100 mL PBS:Aseton (6:4) olduğuna karar verilmiştir. Bundan sonraki bütün salım çalışmaları 37°C’de 100 mL PBS:Aseton (6:4) ortamında 70 rpm’de gerçekleştirilmiştir. Belirli aralıklarla ortamdan alınan örnekler valide edilmiş UPLC yöntemi ile analiz edilmiştir (n=3).

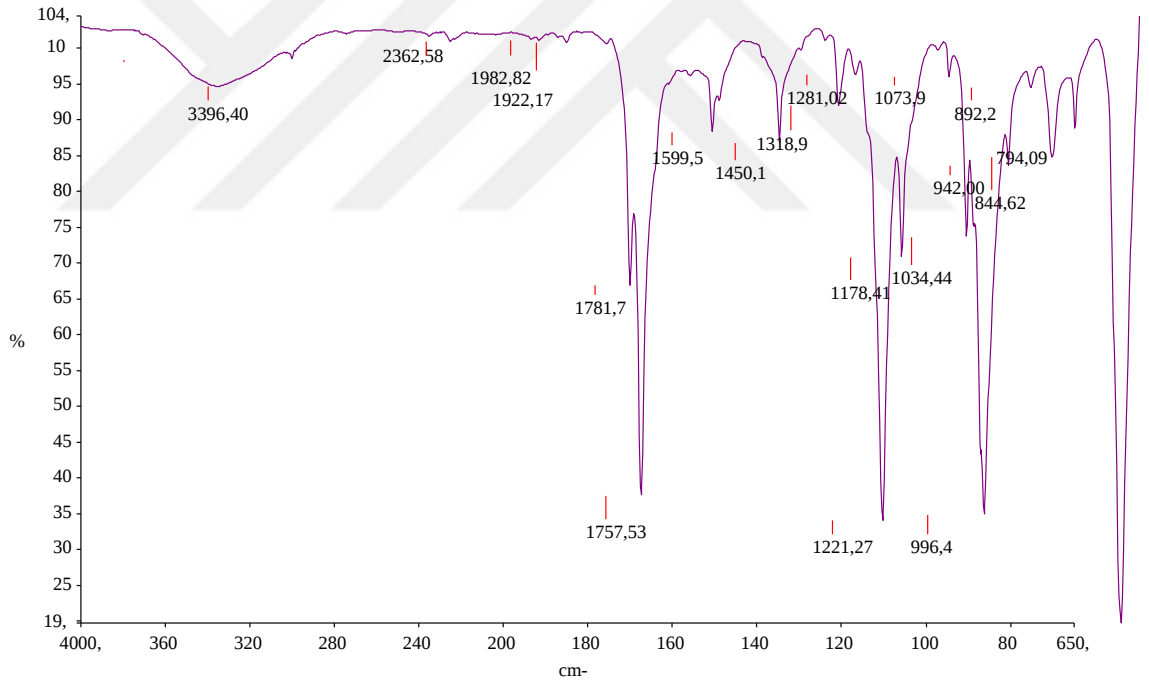
BÖLÜM ÜÇ

ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

3.1 Etkin Madde ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

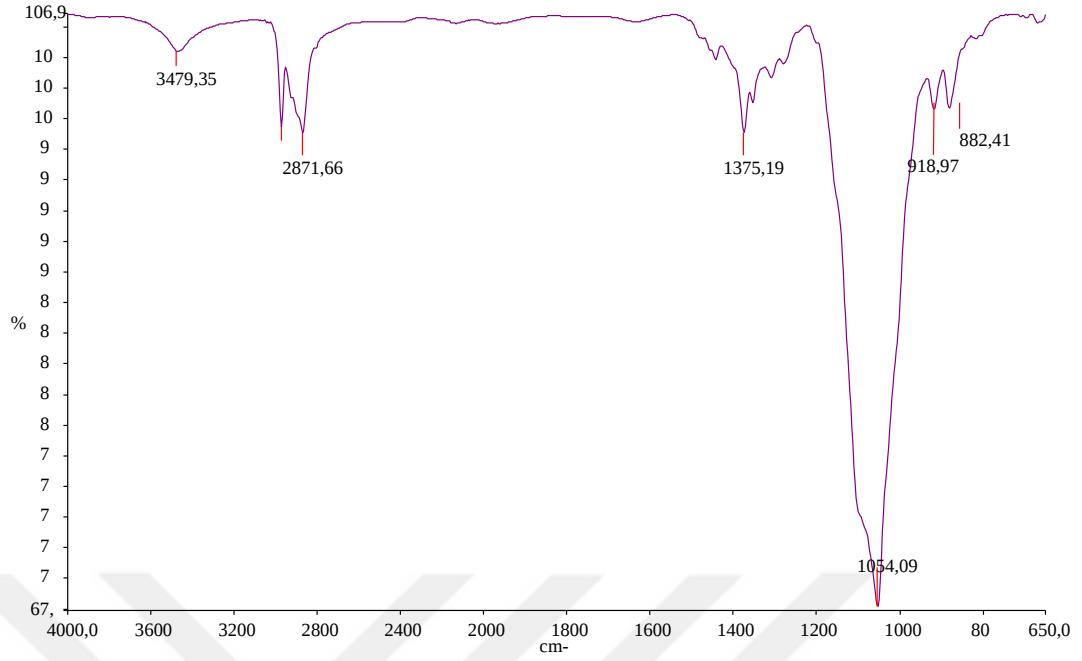
3.1.1 FT-IR Spektroskopisi Çalışmalarına Ait Bulgular

Formülasyonlarda kullanılan etkin madde ve polimerlerin birbirleri ile geçimli olup olmadıklarını görebilmek amacıyla Yöntem 2.2.1.1’de belirtilen yöntem doğrultusunda FT-IR spektrumları oluşturulmuştur. (BPO), polimer (EC), emülgatör (PVA) ve her üçünün (1:1:1) fiziksel karışımlarına ait FT-IR spektrumları Şekil 3.1 - Şekil 3.4’de verilmiştir.



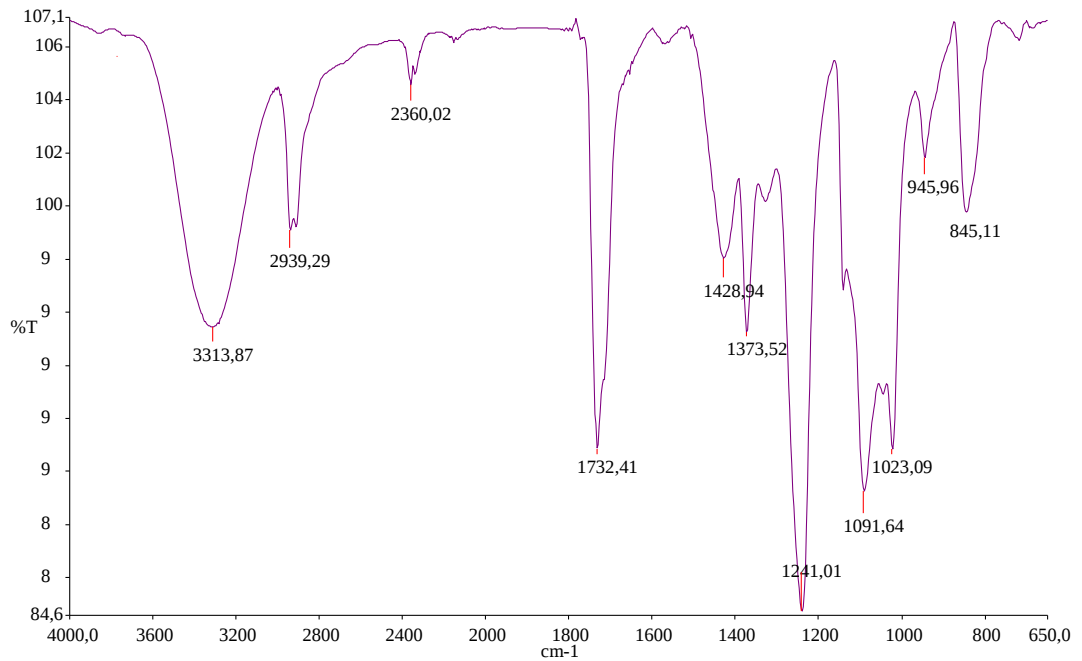
Şekil 3.1 BPO'ya ait FT-IR spektrumu

BPO'nun FT-IR spektrumu (Şekil 3.1) incelendiğinde 1757 cm^{-1} , 1221 cm^{-1} ve 996 cm^{-1} 'de BPO'ya ait karakteristik pikler görülmektedir. Elde edilen değerlerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (Shatalebi ve Roostaei, 2015).



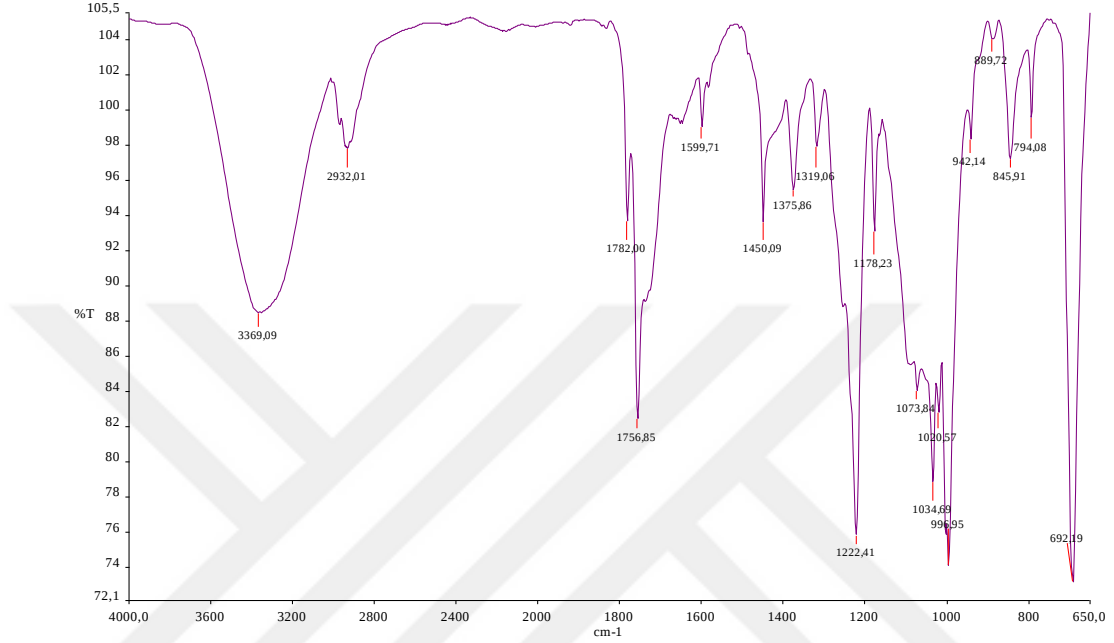
Şekil 3.2 EC'ye ait FT-IR spektrum

Etil selülozun FT_IR spektrumu (Şekil 3.2) incelendiğinde elde edilen spektrum değerleri literatürle aynı doğrultudadır (Pektaş, 2016). 1375 cm^{-1} 'de C-H bükülmesi, 1054 cm^{-1} 'de C-O-C bandının, 2871 cm^{-1} ve 2972 cm^{-1} 'de ise C-H bandının karakteristik gerilme titreşimleri görülmektedir.



Şekil 3.3 PVA'ya ait FT-IR spektrumu

Polivinil alkolün FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.3) polivinil alkolün karakteristik pikleri olan 3313 cm^{-1} 'de O-H gerilmesi, 2939 cm^{-1} 'de C-H gerilmesi, 1732 cm^{-1} 'de C-O gerilmesi, 1241 cm^{-1} 'de ve 1091 cm^{-1} 'de ise C-C gerilmesi görülmektedir (Mansur, Sadahira ve Souza, 2008).

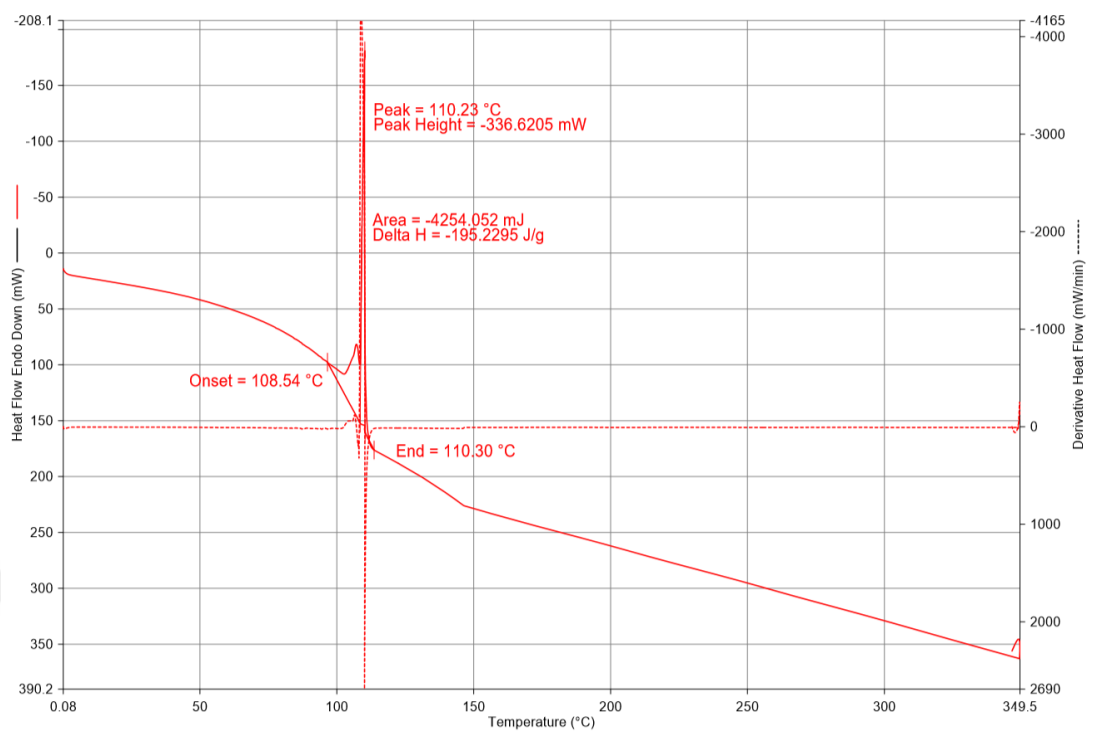


Şekil 3.4 BPO: EC: PVA (1:1:1) fiziksel karışımına ait FT-IR spektrumu

Çalışmada kullanılan etkin madde ve polimerler arasında bir etkileşim olup olmadığını görebilmek için malzemelerin eşit oranda fiziksel karışımlarına ait FT-IR spektrumu oluşturulmuştur (Şekil 3.4). BPO, EC ve PVA'ya ait karakteristik pikler her üçünün fiziksel karışımına ait spektrumda ihmal edilebilir kayma ve değişimlerle görülebilmektedir. Bu durum malzemelerin birbirleri ile etkileşmediğine işaret etmektedir.

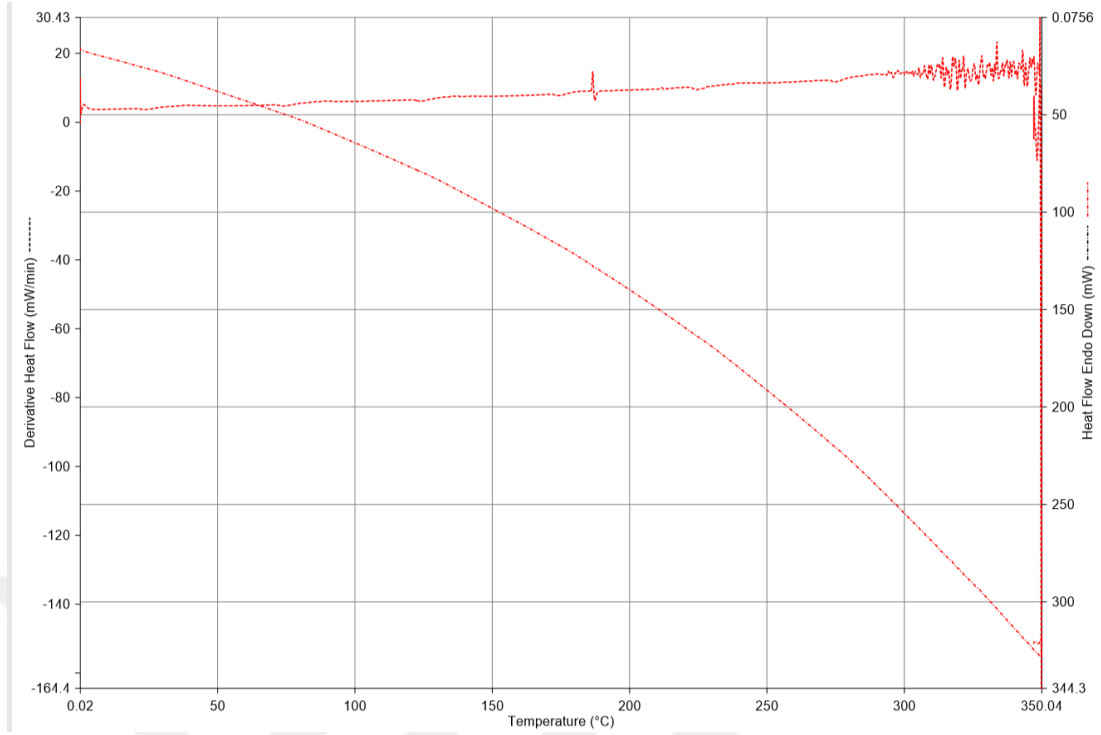
3.1.2 DSC Analizine Ait Bulgular

Mikrosüngerin yapısında yer alan etkin madde (BPO) ve polimerin (EC) termal özelliklerini görebilmek amacıyla bölüm 2.2.1.2'de belirtilen yöntem doğrultusunda DSC termogramları oluşturulmuştur (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6).



Şekil 3.5 BPO'ya ait DSC termogramı

Benzoil peroksite ait ekzotermik pik 110,23°C'de görülmektedir. Faz değişimi incelendiğinde erimenin 108,54°C–110,30°C aralığında gerçekleştiği görülmektedir. Elde edilen bu değerler ile literatürde bahsedilen değerlerin birbirine yakın olduğu görülmüştür (Lee ve diğer., 2015; Shatalebi ve Roostaei, 2015). Benzoil peroksit basınç ve sıcaklık değişimlerine karşı çok hassas bir malzemedir ve belli bir sıcaklığın üzerinde patlayıcıdır (Lee ve diğer., 2015). DSC analizinde 110,23°C'de görülen keskin ekzotermik pik sonrasında eğrinin aşağı doğru seyri alüminyum pan içerisindeki BPO'da patlama nedeni ile kütle kaybı olduğunu düşündürmektedir.

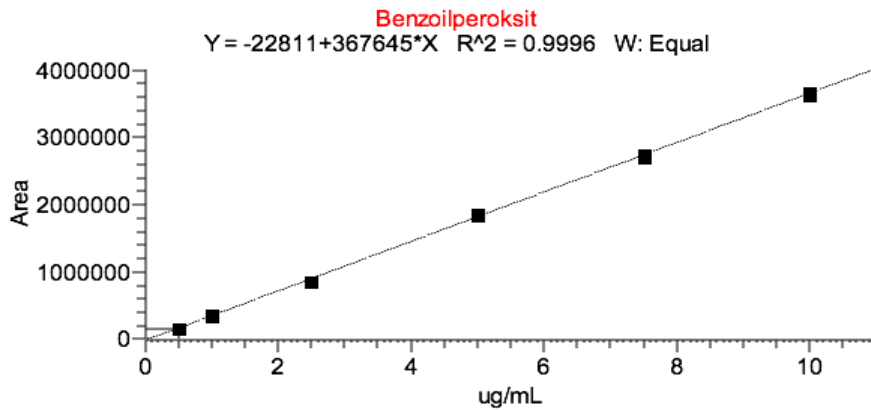


Şekil 3.6 EC'ye ait DSC termogramı

Zhang ve arkadaşlarının (1997) yaptıkları çalışmada da belirtildiği gibi etil selülozün DSC termogramı incelendiğinde belirgin bir camsı geçiş gözlenememiştir.

3.1.3 BPO'nun UPLC Yöntemi ile Standart Doğrusunun Çizilmesine Ait Bulgular

Yöntem 2.2.1.3.1 ve 2.2.1.3.2'de anlatıldığı şekilde UPLC analizi ile BPO'nun standart doğrusunun çizimi yapılmış ve sonuçlara göre çizilen standart doğru Şekil 3.7'de gösterilmiştir.



Şekil 3.7 BPO'in UPLC ile çizilen standart doğrusu

3.1.4 BPO'nun Miktar Tayini Yönteminin Analitik Validasyonuna Ait Bulgular

3.1.4.1 Doğrusallık (Linearity)

BPO'nun standart doğrusu Şekil 3.7'de gösterilmiştir. Elde edilen determinasyon katsayısı (R^2) değeri 0.9996 olarak bulunmuştur.

3.1.4.2 Doğruluk (Accuracy)

Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama (ORT) ve standart sapma (SS) değerleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 Doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları

Konsantrasyon	Hesaplanan değer	% Geri Elde
2,5	2,356	94,240
2,5	2,404	96,160
2,5	2,363	94,520
ORT	2,374	94,973
SS	0,026	1,037
VK	1,092	1,092
5	5,072	101,44
5	5,078	101,56
5	5,066	101,320
ORT	5,072	101,440
SS	0,006	0,120
VK	0,118	0,118
7,5	7,408	98,773
7,5	7,409	98,787
7,5	7,456	99,413
ORT	7,424	98,991
SS	0,027	0,366
VK	0,369	0,369

Ortalama geri kazanım farkı $\pm\%$ 10 aralığına girmektedir. Varyasyon katsayıları (VK) da %2'den küçük bulunmuştur.

3.1.4.3 Kesinlik (Precision)

Tekrarlanabilirlik (Repeatability). Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Tablo 3.2'de gösterilmiştir. VK % 2'den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır.

Tablo 3.2 Tekrar edilebilirlik bulguları (2,5 µg/mL konsantrasyonda)

Örnek No	Hesaplanan Konsantrasyon
1	2,323
2	2,284
3	2,297
4	2,324
5	2,357
6	2,346
ORT	2,322
SS	0,028
%VK	1,199

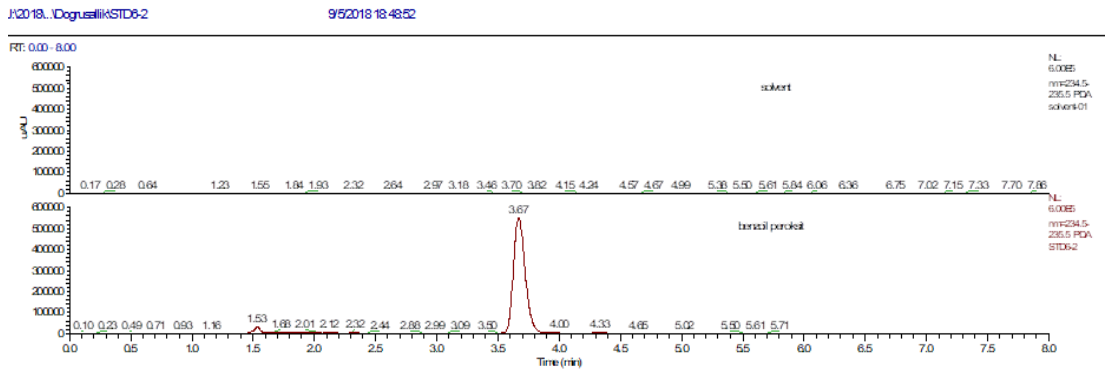
Tekrar Elde Edilebilirlik (Reproducibility). Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ORT ve SS değerleri Tablo 3.3'de gösterilmiştir. VK % 2'den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır.

Tablo 3.3 Tekrar elde edilebilirlik bulguları (2,5 µg/mL konsantrasyonda)

Örnek No	Hesaplanan
1	2,369
2	2,316
3	2,360
4	2,323
5	2,3338
6	2,387
ORT	2,349
SS	0,028
%VK	1,182

3.1.4.4 Özgünlük (Specificity)

Etkin maddenin ve mobil fazın piklerinin çakışmadığı Şekil 3.8’de görülmektedir. Böylece yöntemin BPO’ya özgün olduğu bulunmuştur.



Şekil 3.8 BPO ve mobil faza ait kromatogram

3.1.4.5 Stabilité

Elde edilen konsantrasyon değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. ($p>0.05$). Bulgular Tablo 3.4’de verilmiştir.

Tablo 3.4 BPO'in asetonitril içinde yapılan stabilite bulguları

Zaman (gün)	Konsantrasyon (3 µg/mL)
0	3,66
1	3,66
2	3,65
ORT	3,65
SS	0,01
VK	0,273

3.1.4.6 Duyarlılık (Sensitivity)

Saptama Sınırı (LOD; Limit of Detection): BPO'in saptama sınırı 0.242 µg/mL olarak bulunmuştur.

Miktar Tayin Sınırı (LOQ; Limit of Quantification): BPO'in kabul edilebilir kesinlik ve doğruluk ile tayin edilebildiği en düşük konsantrasyon 0.403 µg/mL olarak bulunmuştur.

3.1.4.7 Sağlamlık (Robustness)

Elde edilen konsantrasyon değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ($p>0.05$). Bulgular Tablo 3.5'de verilmiştir.

Tablo 3.5 Farklı sıcaklıklarda yapılan sağlamlık bulguları

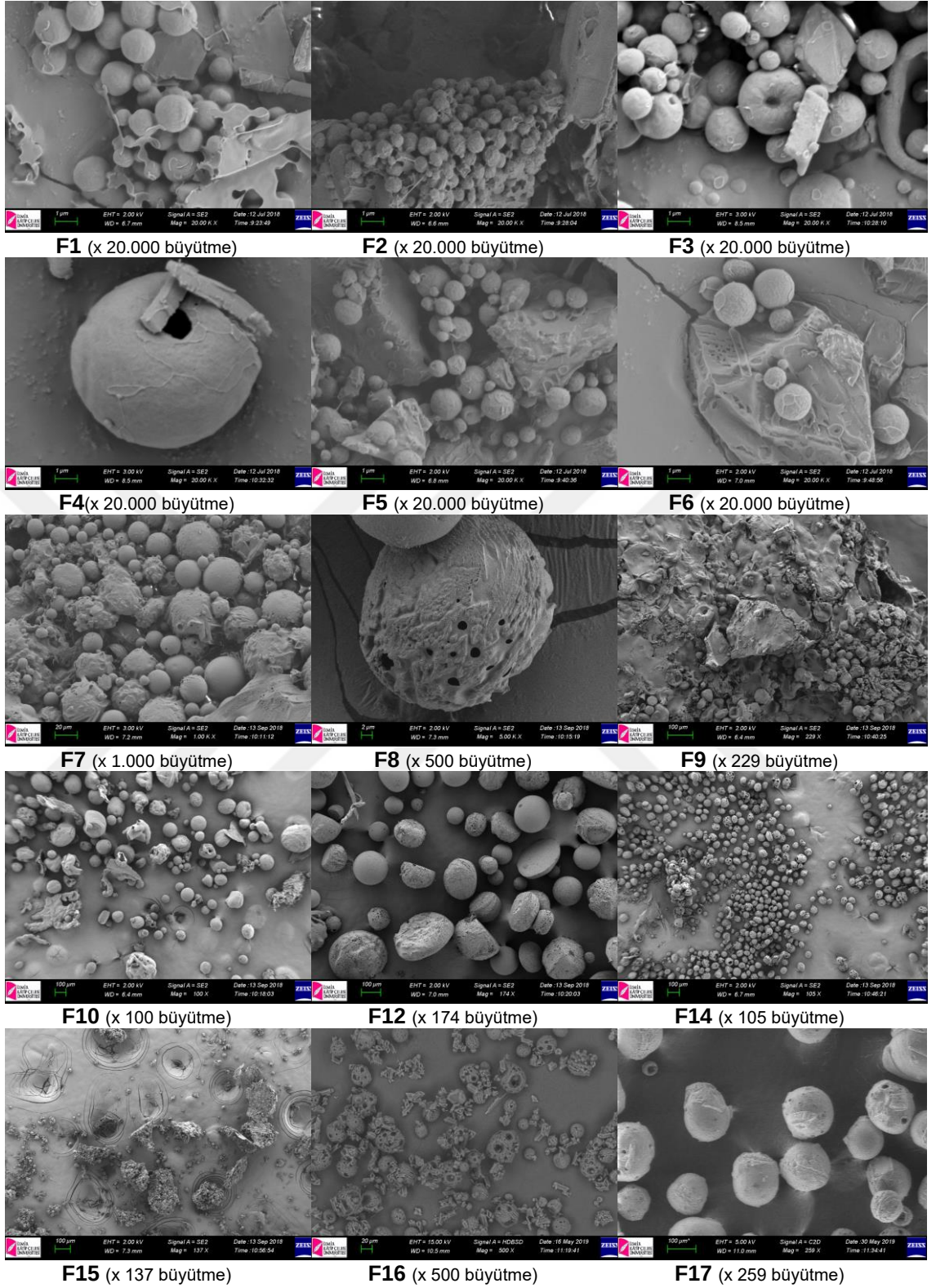
Örnek No	Konsantrasyon (2.5 µg/mL) - 20 °C	Konsantrasyon (2.5 µg/mL) - 25 °C	Konsantrasyon (2.5 µg/mL) - 30 °C
1	2,490	2,362	2,378
2	2,472	2,388	2,461
3	2,435	2,390	2,462
ORT	2,466	2,380	2,434
SS	0,028	0,015	0,048
%VK	1,135	0,630	1,972

3.2 Formülasyon Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemine göre Tablo 3.9’da belirtilen formülasyonlar çalışılmıştır.

Çalışılan formülasyonlar içerisinde F11 ve F13 formülasyonları sonucunda partikül elde edilememiştir. F11 formülasyonunda, iç fazın karıştırma altındaki dış faza damlatması sırasında, yüksek agregasyon meydana gelmiştir. F13 formülasyonunda ise geçici emülsiyon damlacıklarının oluşmadığı gözlenmiştir. Çalışılan diğer formülasyonlar sonucunda elde edilen BPO yüklü mikrosüngerlerin SEM görüntüleri alınmıştır (Şekil 3.9).

Çalışmanın amacı göz önünde bulundurduğunda oluşturulan mikropartiküllerin küresel bir şekle sahip olmaları, yüzeylerinin gözenekli olması ve *stratum corneumdan* geçemeyecek büyüklükte partikül boyutlarına sahip olmaları gerekmektedir. Bazı formülasyonlarda mikrosünger oluştuğu görülmüş fakat aynı zamanda bir miktar polimerin mikrosünger üretimine dahil olmayarak yapışık ve blok halde kaldığı gözlenmiştir. Belirtilen bu kriterler doğrultusunda formülasyonlar değerlendirilerek F12 ve F17 formülasyonları optimum formülasyonlar olarak belirlenmiş ve bundan sonraki karakterizasyon çalışmalarına belirlenen optimum formülasyonlar ile devam edilmiştir.

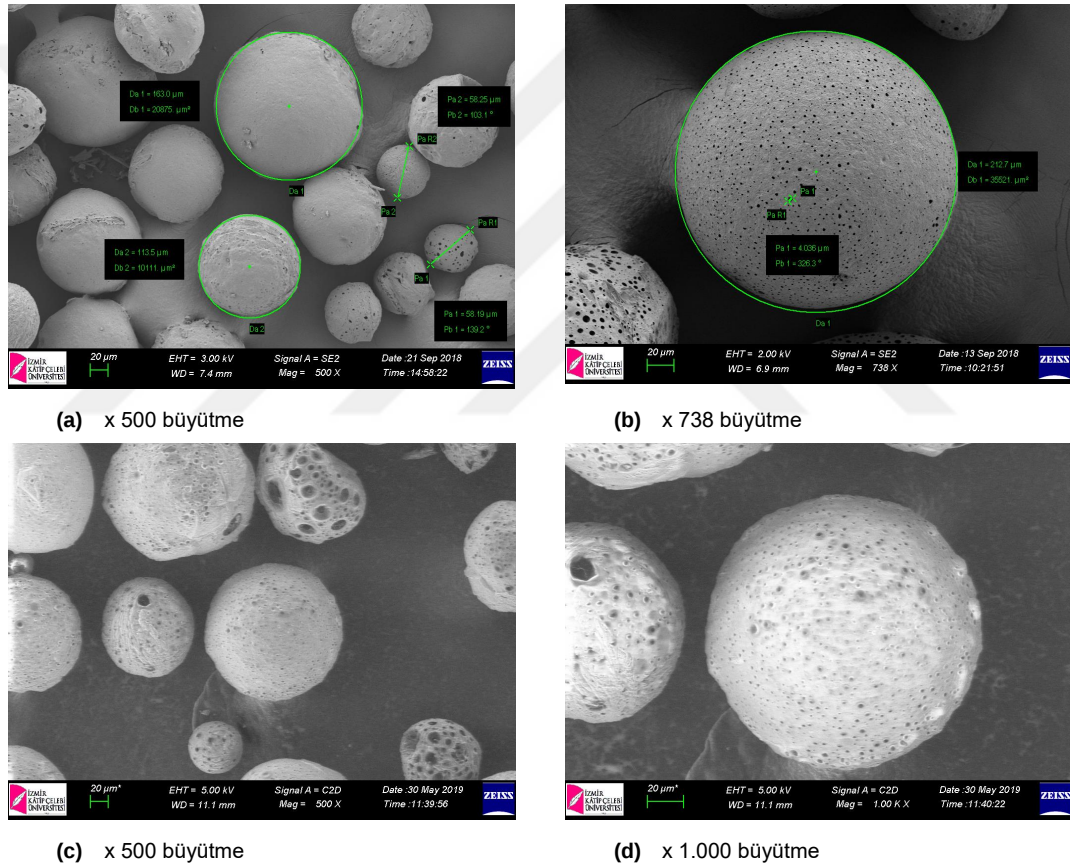


Şekil 3.9 Çalışılan formülasyonların farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri

3.3 Optimum Mikrosünger Formülasyonları Üzerinde Yapılan Karakterizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

3.3.1 SEM Analizine Ait Bulgular

Bölüm 3.2’de açıklanan kriterler doğrultusunda seçilen F12 ve F17 mikrosünger formülasyonlarının SEM görüntüleri alınarak yüzey morfolojileri incelenmiştir. Optimize edilmiş mikrosünger formülasyonlarının SEM görüntüleri Şekil 3.10’da verilmiştir.



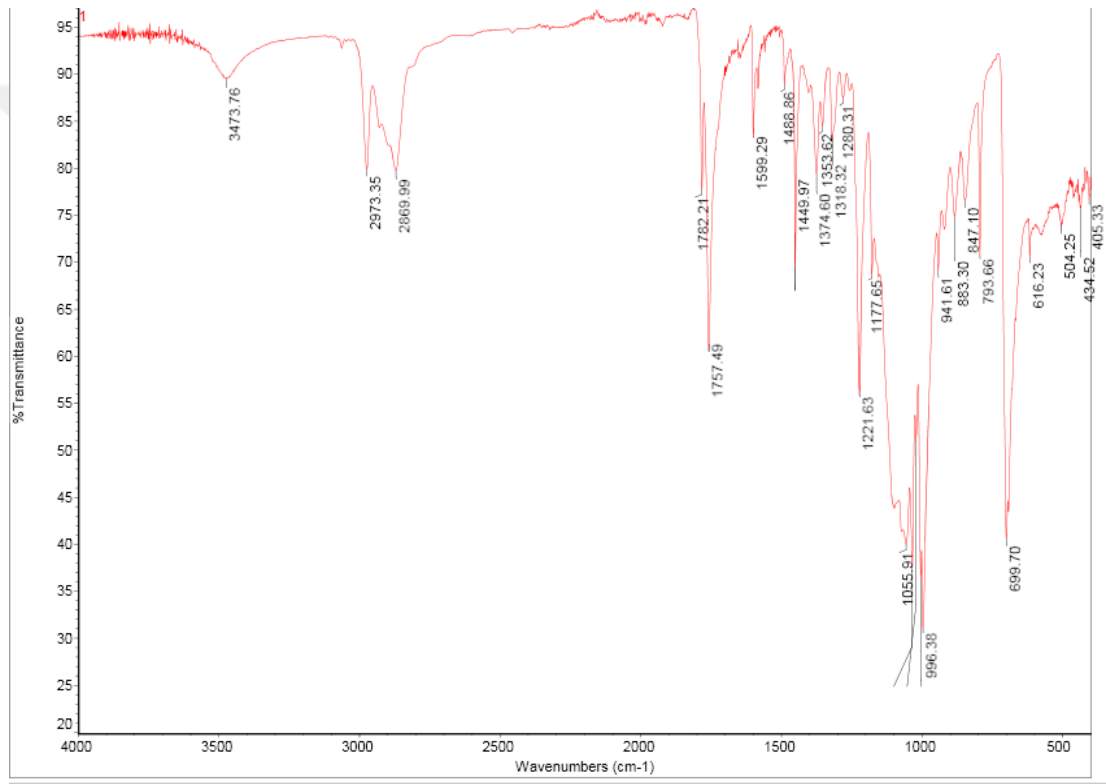
Şekil 3.10 F12 mikrosüngerlerinin (a ve b) ve F17 mikrosüngerlerinin (c ve d) farklı büyütme oranlarındaki SEM görüntüleri

SEM görüntüleri her iki mikrosünger formülasyonunun da literatüre uygun olarak düzgün, küresel bir şekle ve gözenekli bir yüzeye sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Çomoğlu ve Gönül, 2000).

3.3.2 FT-IR Analizine Ait Bulgular

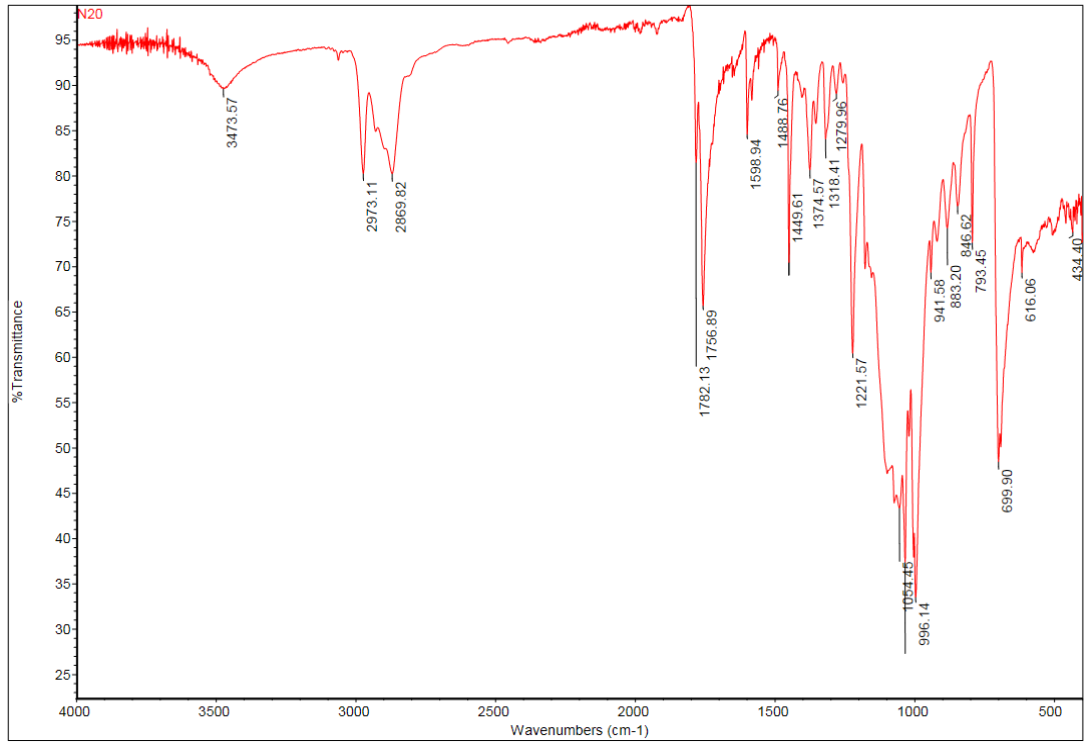
F12 ve F17 optimum formülasyonları ile oluşturulan mikrosüngerlere ait FT-IR spektrumları Şekil 3.11 ve Şekil 3.12’de verilmiştir.

Mikrosüngerlere ait spektrumlar Bölüm 3.1.1’de verilen BPO ve EC’ye ait spektrumlar ile karşılaştırılarak aralarında herhangi bir geçimsizlik olup olmadığı değerlendirilmiştir.



Şekil 3.11 F12 formülasyonu ile oluşturulan mikrosüngerlere ait FT-IR spektrumu

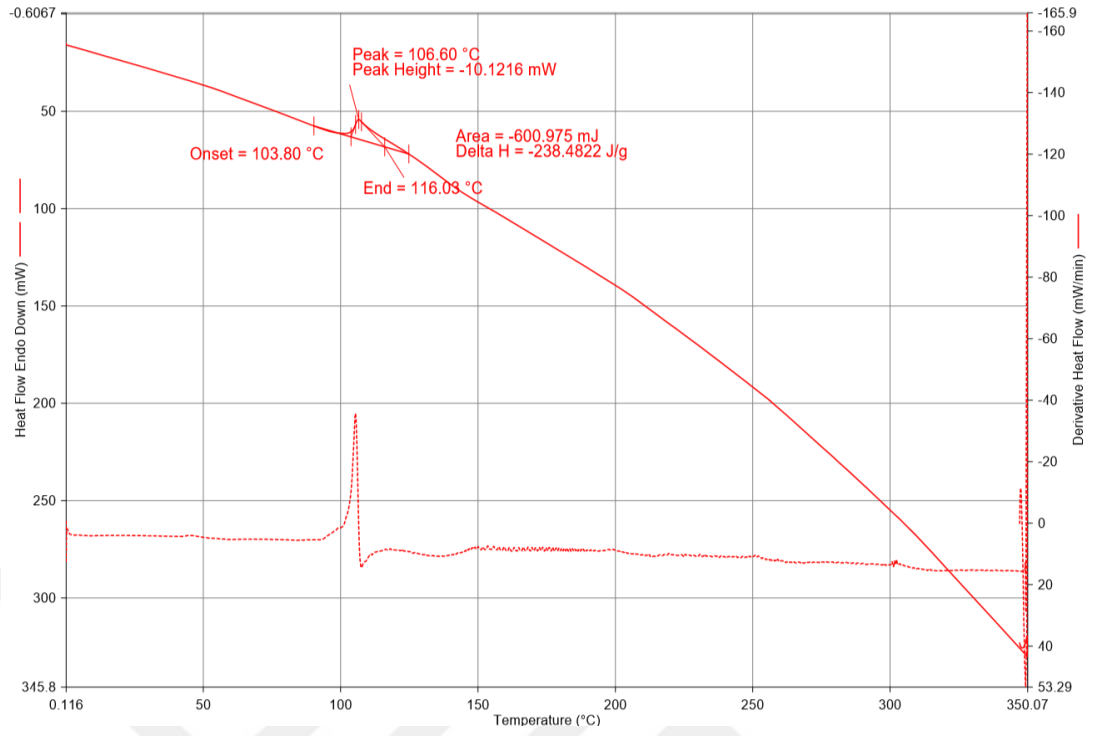
Her iki formülasyonuna ait spectrumda da BPO’ya ait karakteristik pikler (1757 cm⁻¹, 1221 cm⁻¹ ve 996 cm⁻¹) ile EC’ye ait karakteristik pikler (375 cm⁻¹, 1054 cm⁻¹, 2871 cm⁻¹ ve 2972 cm⁻¹) görülmüştür. Bu durum mikrosünger oluşumu sonrasında etkin maddenin yapısını koruduğu ve stabil olarak kaldığını göstermektedir.



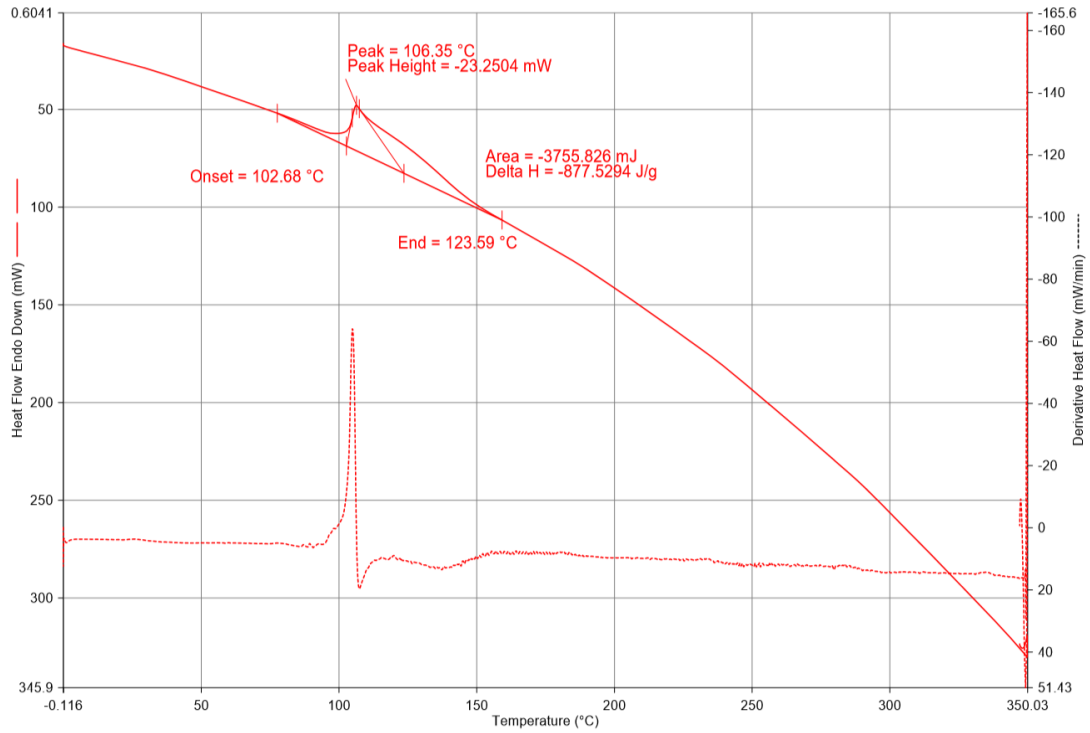
Şekil 3.12 F17 formülasyonu ile oluşturulan mikrosüngerlere ait FT-IR spektrumu

3.3.3 DSC Analizine Ait Bulgular

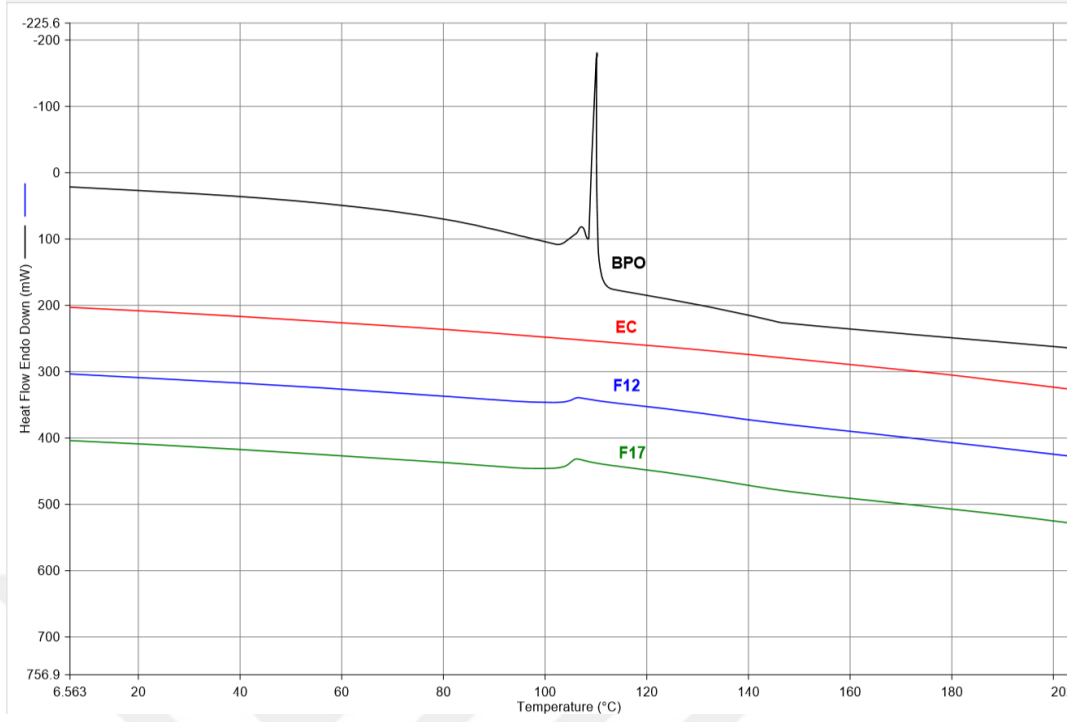
F12 ve F17 optimum formülasyonları ile oluşturulan mikrosüngerlere ait DSC termogramları Şekil 3.13 ve Şekil 3.14’de verilmiştir. Sonuçlar BPO ve EC’nin DSC termogramları ile karşılaştırılmıştır (Şekil 3.15). Yapılan analizlerin sonuçları değerlendirildiğinde her iki mikrosünger formülasyonunda da BPO’nun erime derecesinde kayda değer bir değişim gözlenmemiştir. Bu durumun mikrosünger oluşumu sonrasında etkin maddenin stabilitesini koruduğu yönündeki FT-IR sonuçlarını destekler nitelikte olduğu kanaati oluşmuştur.



Şekil 3.13 F12 formülasyonu ile oluşturulan mikrosüngerlere ait DSC termogramı



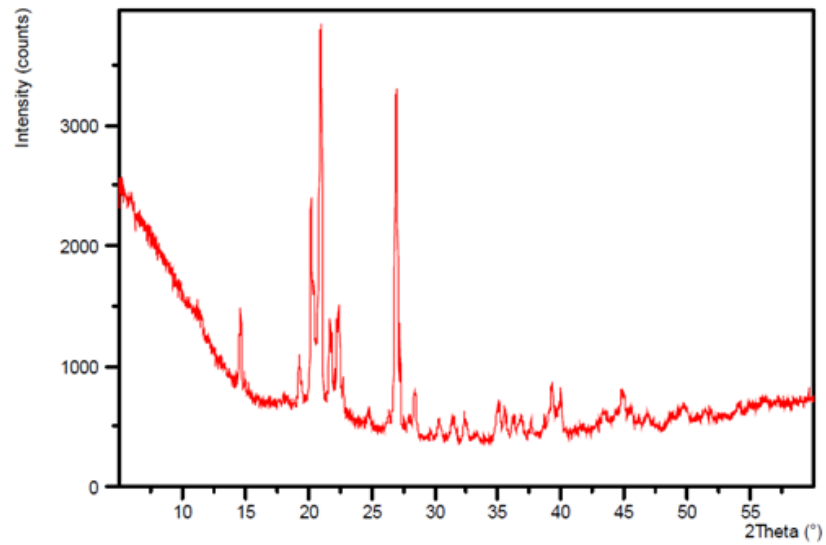
Şekil 3.14 F17 formülasyonu ile oluşturulan mikrosüngerlere ait DSC termogramı



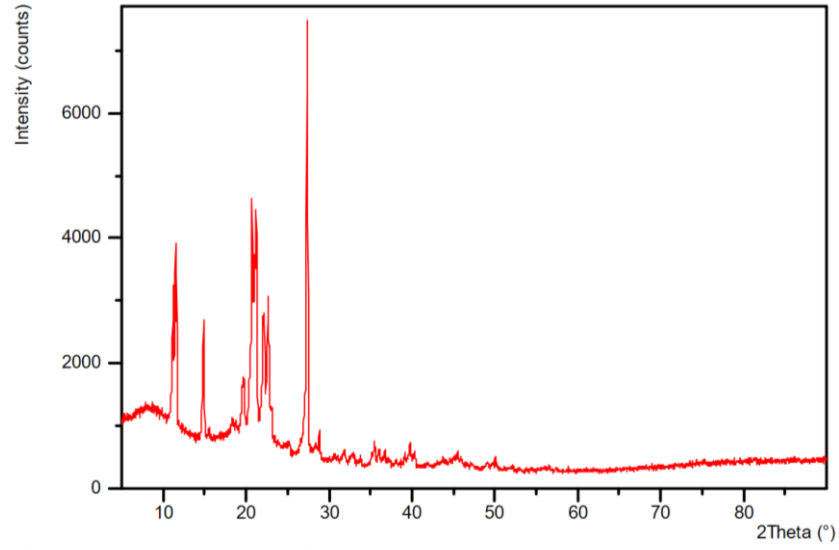
Şekil 3.15 Etkin madde ve polimer ile oluşturulan mikrosünger formülasyonlarının aynı termogram üzerinde gösterimi

3.3.4 XRD Analizine Ait Bulgular

F12 ve F17 formülasyonları ile oluşturulan mikrosüngerlerin kristalin ya da amorf yapıda olduğuna karar vermek için Yöntem 2.2.3.4’de anlatıldığı şekilde X ışını analizleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.16 F12 formülasyonuna ait X-ışını difraktometresi



Şekil 3.17 F17 formülasyonuna ait X-ışını difraktometresi

Her iki formülasyona ait X-ışını difraktometreleri incelendiğinde BPO'nun kristalin yapısından (Lee ve diğer., 2015) kaynaklanan keskin pikler görülmektedir.

3.3.5 Partikül Boyutu Analizine Ait Bulgular

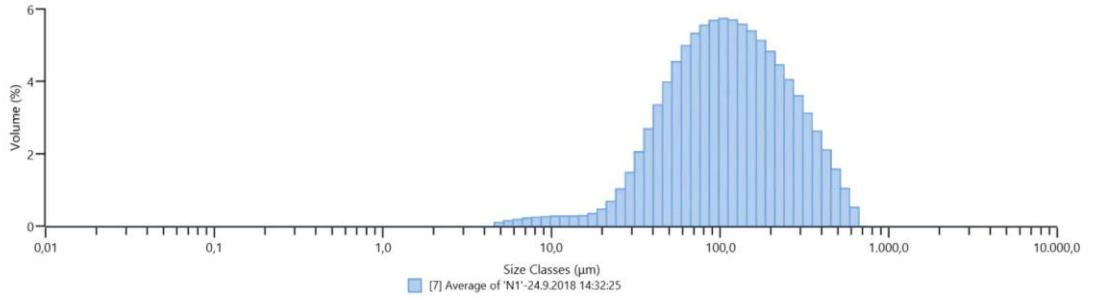
Yöntem 2.2.3.5'de anlatıldığı şekilde partikül boyutu analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 3.6'da özetlenmiştir.

Hacimce median partikül boyutu olarak tanımlanan Dv50, numune hacminin %50'sinin partikül çapını ifade etmektedir. F12 formülasyonunun parçacık büyüklüğünün (Dv50), 111 µm ve yayılma (span) değerinin 2,567 olduğu, F17 formülasyonunun parçacık büyüklüğünün (Dv50), 78,4 µm ve yayılma değerinin 3,013 olduğu görülmektedir.

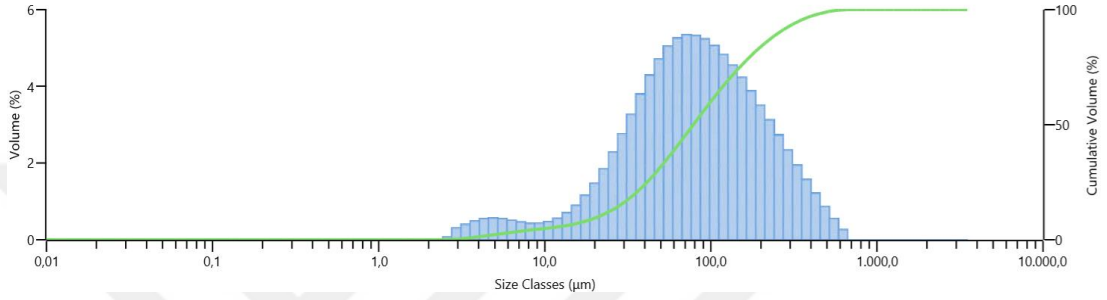
Tablo 3.6 F12 ve F17 formülasyonlarının partikül boyutu analizine ait bulgular

Formülasyon Kodu	Dv50	Span
F12	111 µm	2,567
F17	78,4 µm	3,013

Elde edilen veriler doğrultusunda partikül boyutu histogramları oluşturulmuştur (Şekil 3.18 ve Şekil 3.19).



Şekil 3.18 F12 formülasyonuna ait partikül boyutu histogramı



Şekil 3.19 F17 formülasyonuna ait partikül boyutu histogramı

Jelvehgari ve arkadaşları (2006) yaptıkları çalışmada emülgatör oranındaki azalmanın partikül büyüklüğünde düşüşe neden olduğunu belirtmektedir. F17 ve F12 formülasyonlarının ilaç: polimer oranları aynı olmakla beraber emülgatör oranı F17 formülasyonunda çok daha düşüktür. Bu durum F17 formülasyonu ile hazırlanan mikrosüngerlerin F12'ye kıyasla daha küçük partikül büyüklüğüne sahip olmasını açıklamaktadır.

3.3.6 Porozite Tayinine Ait Bulgular

Mikrosüngerlerin gözenek yapıları hakkında bilgi edinmek amacıyla önce F12 formülasyonu ile fiziksel adsorpsiyon analizi gerçekleştirilmiştir.

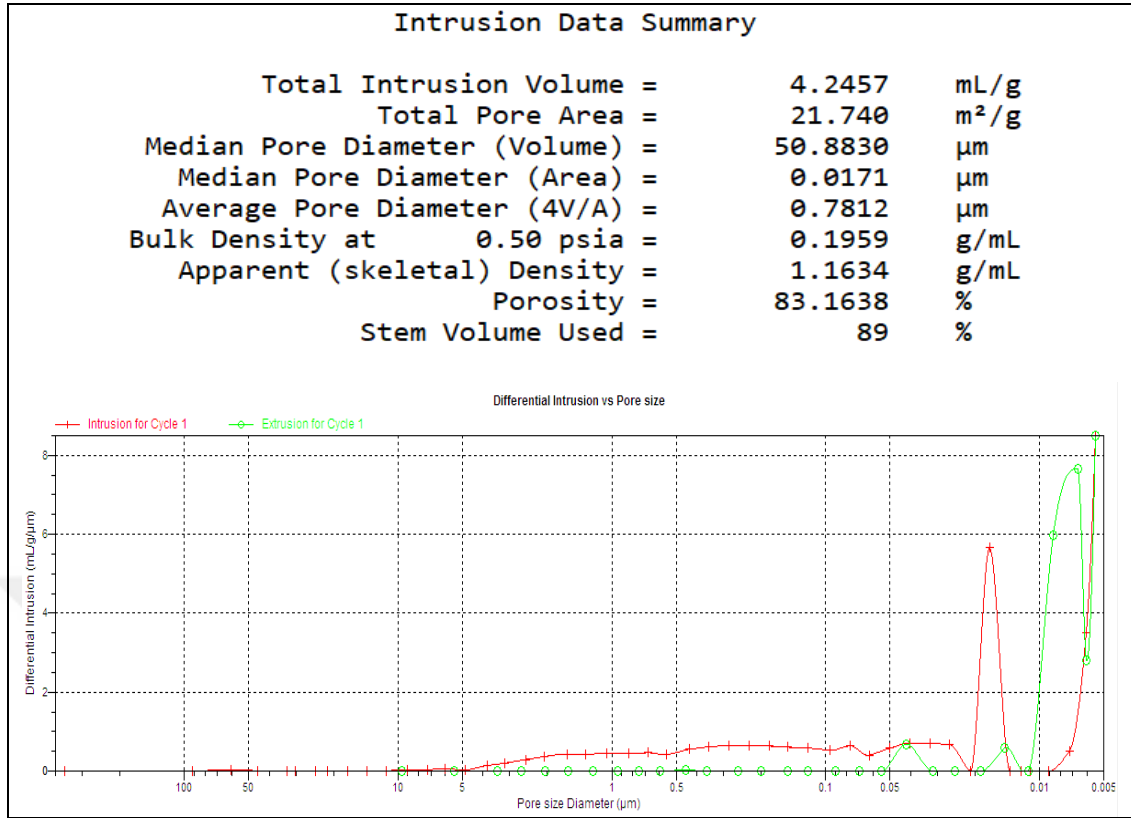
Fiziksel adsorpsiyon analizi sonucu elde edilen sonuçlar (Tablo 3.7) değerlendirildiğinde partiküllerin gözenek çapı ve hacminin literatüre kıyasla çok küçük olduğu görülmüştür (Jelvehgari ve diğer., 2006). Bu durumun, fiziksel adsorpsiyon cihazının mikro ve mezo gözenekleri ölçebilirken makro gözenekleri ölçmekte yetersiz kalması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple, 4 nm ile 10 µm arası gözeneklere sahip örnekler için yüksek ve düşük basınç analizi

yapılabilen civa porozimetresi ile analiz tekrarlanmıştır (Tablo 3.7 ve Şekil 3.20-Şekil 3.21).

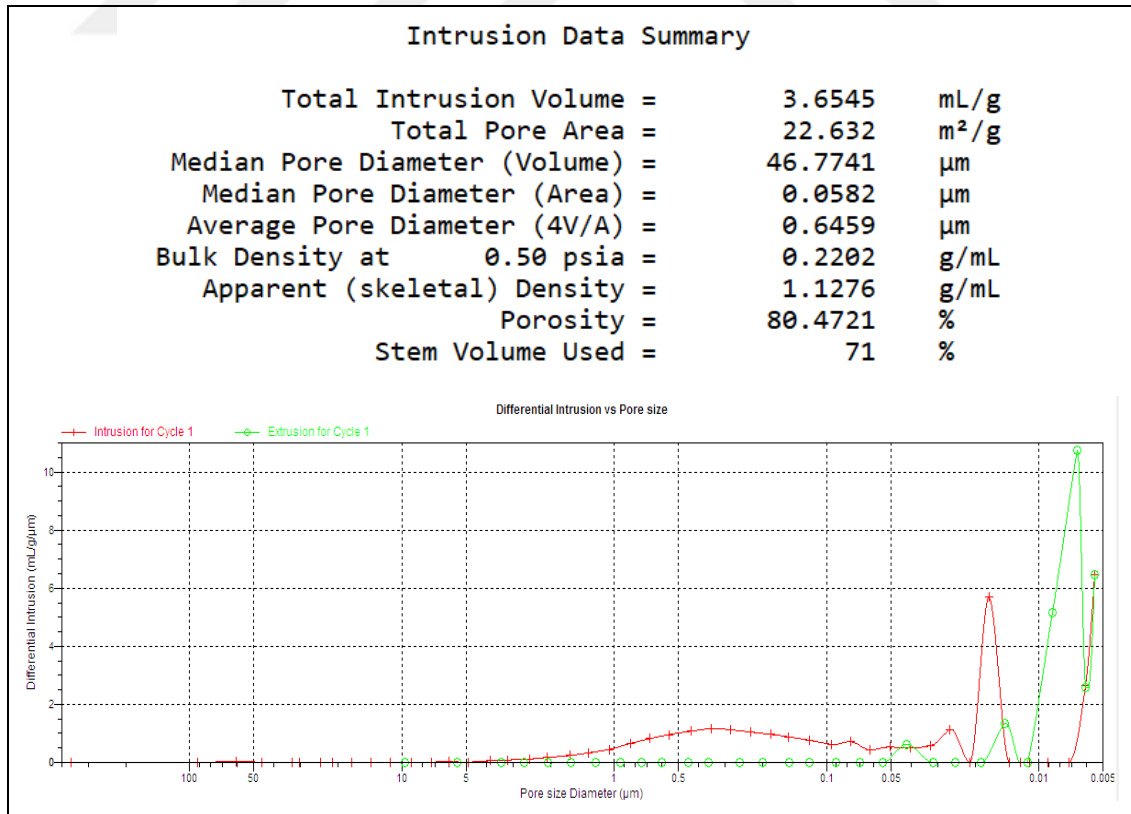
Tablo 3.7 Mikrosünger formülasyonlarına ait fiziksel adsorpsiyon ve civa porozimetresi analiz sonuçları

<i>Yöntem</i>	<i>Kod</i>	<i>Yüzey Alanı</i>	<i>Ortalama Gözenek Çapı</i>	<i>Kümülatif Gözenek Hacmi</i>	<i>Porozite Yüzdesi</i>
Fiziksel Adsorpsiyon	F12	0,9446 m ² /g	42,188 Å	0,001017 cm ³ /g	–
Civa Porozimetresi	F12	21,740 m ² /g	0,7812 µm	–	%83,16
Civa Porozimetresi	F17	22,632 m ² /g	0,6459 µm	–	%80,47

Civa porozimetresi analizi ile elde edilen sonuçların literatürle uyumlu olduğu (Jelvehgari ve diğer., 2006; Orlu, 2003) ve porozite yüzdelerinin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca Şekil 3.10’da verilmiş olan SEM görüntüleri mikrosüngerlerin oldukça gözenekli bir yapısı olduğunu ortaya koyan civa porozimetresi analiz sonuçlarını desteklemektedir.



Şekil 3.20 F12 formülasyonuna ait civa porozimetresi analiz sonuçları



Şekil 3.21 F17 formülasyonuna ait civa porozimetresi analiz sonuçları

3.3.7 Gerçek Yoğunluk Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

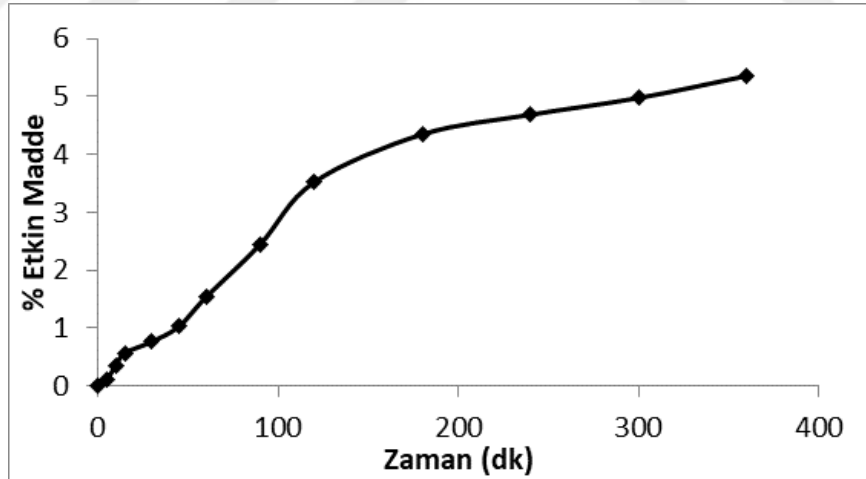
Helyum gazı altında piknometre ile gerçekleştirilen gerçek yoğunluk tayinine ait bulgular Tablo 3.8’de verilmiştir.

Tablo 3.8 F12 ve F17 mikrosünger formülasyonlarına ait gerçek yoğunluk tayini bulguları

Formülasyon Kodu	Ortalama Hacim	Ortalama Yoğunluk
F12	1,2566 cm ³ +/- 0,0013 cm ³	1,2965 g/cm ³ +/- 0,0014 g/cm ³
F17	1,7886 cm ³ +/- 0,0038 cm ³	1,2993 g/cm ³ +/- 0,0028 g/cm ³

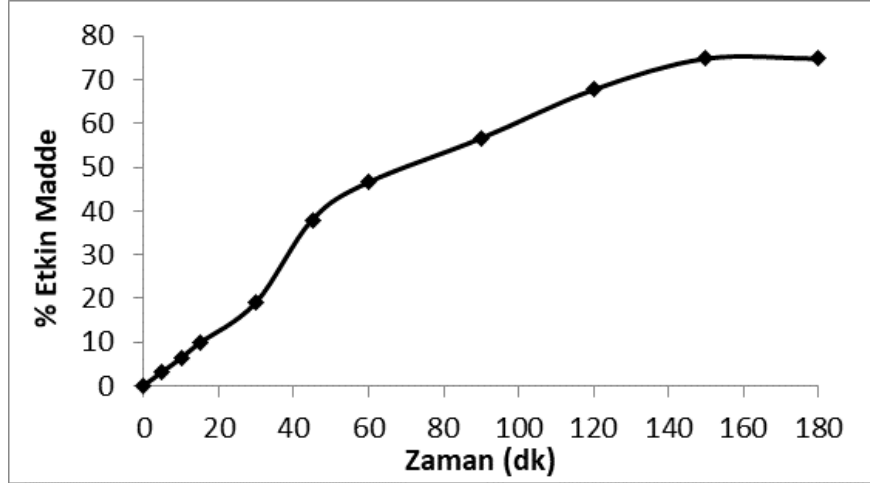
3.3.8 Mikrosünger Formülasyonlarının İlaç Salım Çalışmalarına Ait Bulgular

Mikrosünger formülasyonlarının *in vitro* salım profilleri Yöntem 2.2.3.8’de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Etkin maddenin birim süredeki salım yüzde oranları belirlenerek *in vitro* salım grafikleri oluşturulmuştur (Şekil 3.22, Şekil 3.23 ve Şekil 3.24).

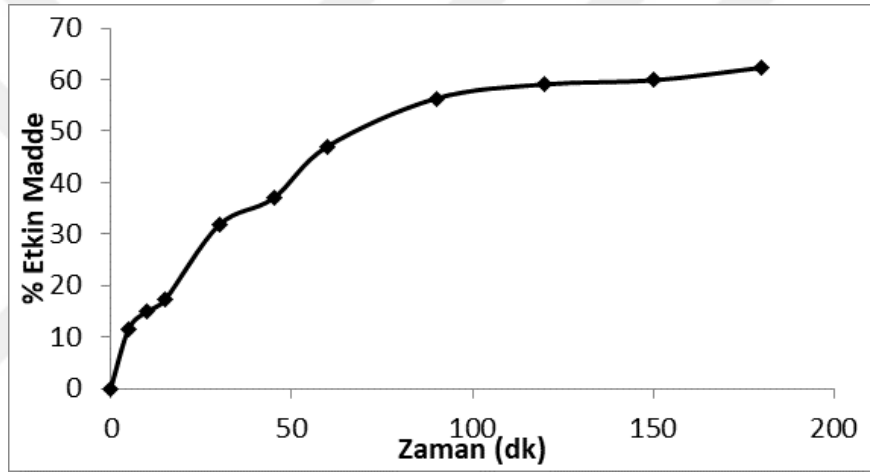


Şekil 3.22 F12 mikrosünger formülasyonu *in vitro* dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (1:4)

İlk olarak F12 mikrosünger formülasyonunun aseton: PBS (1:4) ortamında salımı incelenmiştir. Salım oranının % 5,3 gibi çok düşük bir seviyede olduğu görülmüş ve salım çalışmasına aseton: PBS (4:6) olacak şekilde ortam değişikliği yapılarak devam edilmiştir. Mikrosünger formülasyonların salımı 3 saat boyunca izlenmiş ve salım oranlarının önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür.



Şekil 3.23 F12 mikrosünger formülasyonu in vitro dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (4:6)



Şekil 3.24 F17 mikrosünger formülasyonu in vitro dissolüsyonu, ortam: 200 mL aseton: PBS (4:6)

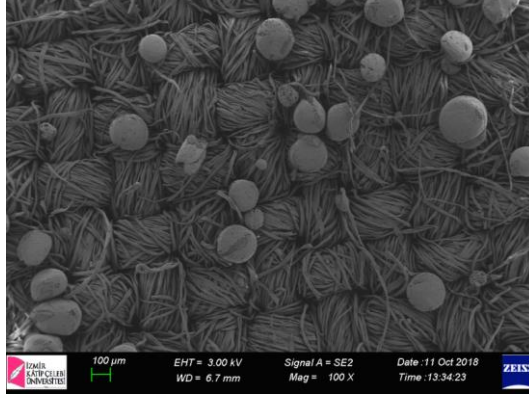
3.4 Mikrosünger Aplike Edilmiş Kumaşlar Üzerinde Yapılan Testlere Ait Bulgular

3.4.1 SEM Analizine Ait Bulgular

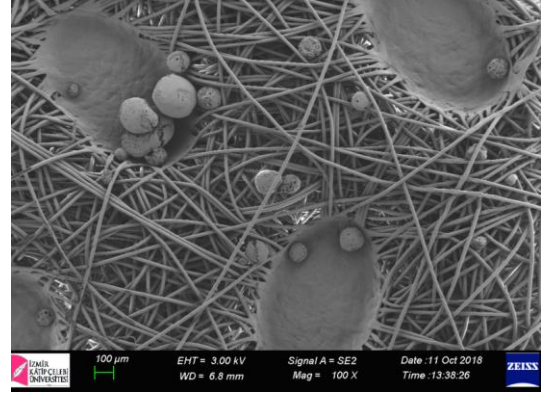
Elde edilen SEM görüntüleri incelendiğinde mikrosüngerlerin başarılı bir şekilde tekstil yüzeyine aktarılabilirdiği görülmüştür.

İlk çalışmada F12 mikrosünger formülasyonu ve farklı oranlarda akrilik binder içeren R1 ve R2 reçeteleri pamuk ve poliester kumaşlar üzerine emdirme ve

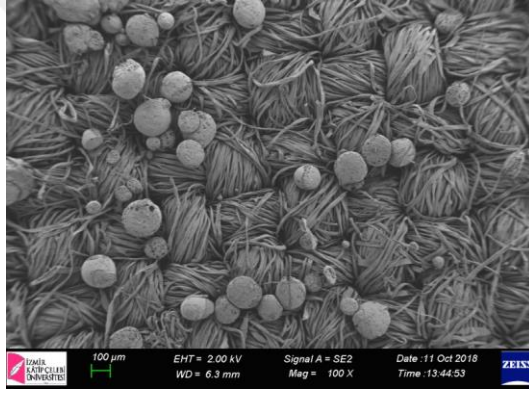
püskürtme yöntemleri kullanılarak aktarılmıştır. Aktarımı yapılan kumaşlar üzerinde mikrosünger varlığı açıkça görülmektedir (Şekil 3.25).



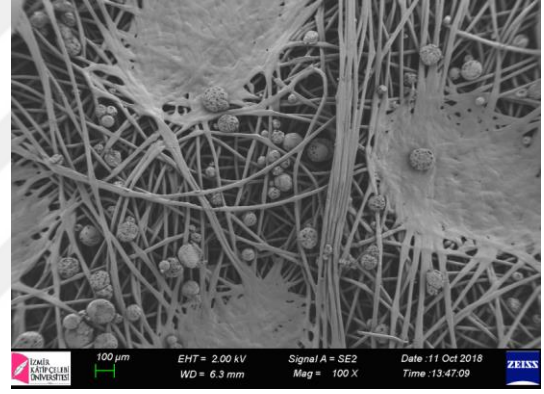
R112EC



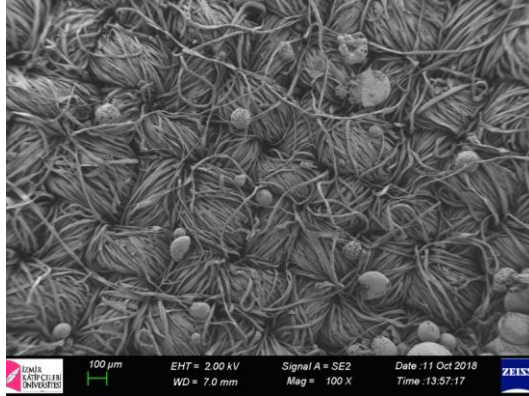
R112EP



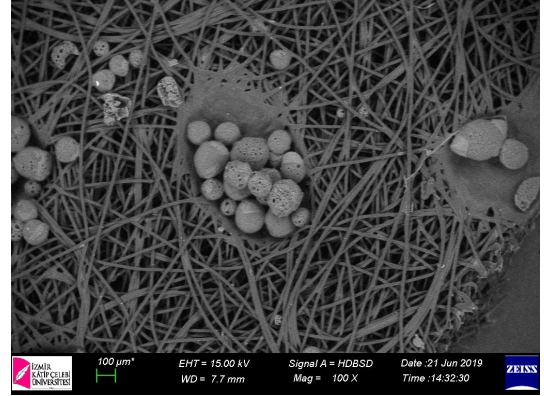
R212EC



R212EP



R212PC



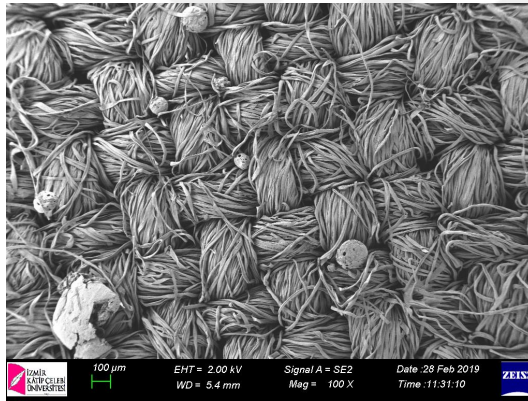
R212PP

Şekil 3.25 R112EC, R112EP, R212EC, R212EP, R212PC, R212PP ait SEM görüntüleri (x 100)

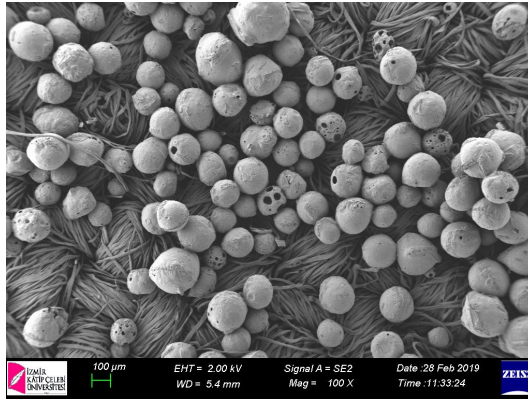
R1 ve R2 reçeteleri ile mikrosüngerlerin kumaş üzerine aktarımı başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Ancak partiküllerin kumaş üzerinden az bir miktar döküldüğü görülmüştür. Çalışmanın amacı düşünüldüğünde mikrosüngerlerin deri yüzeyinde kalması gerektiğinden partikül boyutları nispeten daha büyüktür. Partikül

boyutunun büyük olması mikrosüngerlerin kumaş yüzeyinde tutunmasını zorlaştırmaktadır. Dökülme problemini gidermek amacıyla reçetelere HPMC ilavesiyle çalışmalara devam edilmiştir. HPMC, oral ve topikal olarak farmasötik formülasyonlarda yaygın kullanılan, tahriş edici ve toksik olmayan bir polimerdir (El-Kattan, Asbill ve Michniak, 2000). HPMC'nin tekstilde binder olarak kullanılabildiği (Pekel, Yoshii, Kume ve Güven, 2004) belirtilmekle beraber literatürde bununla ilgili tekstil alanında yapılmış çalışmalara rastlanmamıştır.

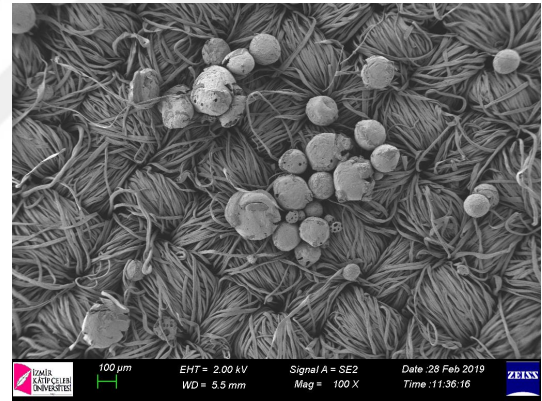
HPMC ilavesiyle oluşturulan R3 ve R4 reçeteleri pamuk ve polyester kumaşlar üzerine applike edilmiştir. Bu çalışmada emdirme ve püskürtme yöntemlerine ilaveten daldırma kaplama yöntemiyle de aplikasyon gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonucunda elde edilen numunelerde dökülme problemi görülmemiş ve SEM görüntüleri ile kumaş üzerindeki mikrosünger varlığı ortaya konulmuştur (Şekil 3.26)



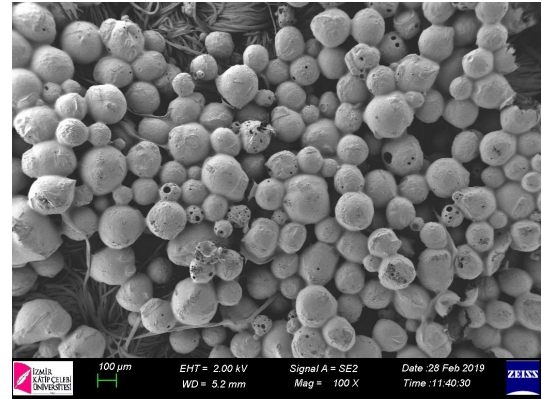
R312EC



R412PC



R412EC

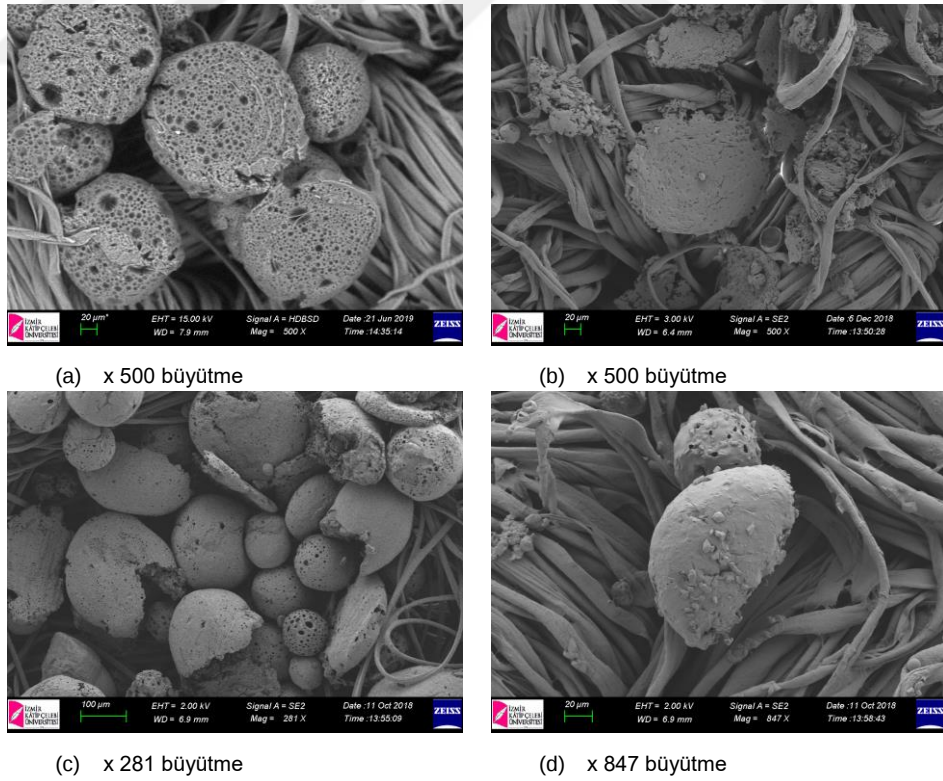


R412DC

Şekil 3.26 R312EC, R412EC, R412PC ve R412DC numunelerine ait SEM görüntüleri (x 100)

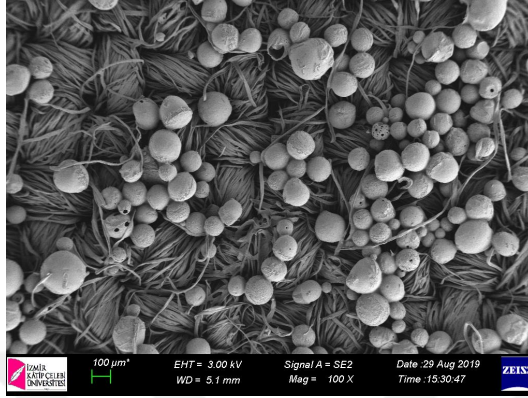
R3 ve R4 reçeteleri incelendiğinde mikrosüngerlerin kumaşa daha iyi tutunmalarını sağlamak amacıyla HPMC nin farklı oranlarda kullanıldığı görülecektir. R31EC ve R412EC numunelerinin her ikisinde de bunun sağlandığı görülmüştür. Bu nedenle sonraki çalışmalara HPMC oranının daha düşük olduğu R4 reçetesi ile devam edilmiştir.

Aktarmada kullanılan yöntemle göre tekstil yüzeyine aktarılan mikrosünger yapısında değişiklikler olabilmektedir. Bu anlamda emdirme ve püskürtme yöntemlerinde bazı örneklerde mikrosünger yapısında deformasyon olduğu görülmüştür. Diğer partiküler sistemlerle çalışıldığında gözlenmeyen bu durumun mikrosüngerlerin daha büyük partikül boyutlarına sahip olmasından ötürü, emdirme yönteminde silindir basıncına maruz kalması ve püskürtme yönteminde düzelerde meydana gelebilecek sıkışma nedeniyle, olabileceği düşünülmektedir. Emdirme ve püskürtme yöntemlerinde rastanan bu deformasyona ait SEM görüntüleri Şekil 3.27’de verilmiştir.

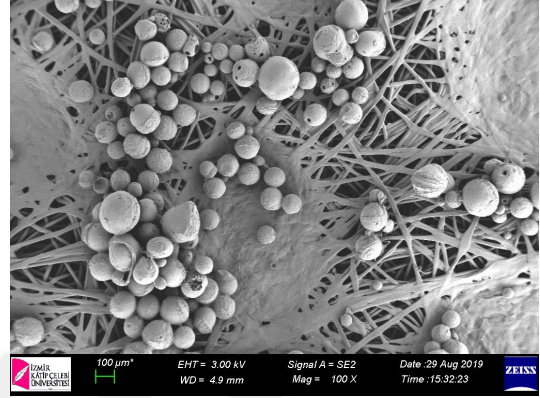


Şekil 3.27 Emdirme (a ve b) ve püskürtme (c ve d) yöntemleri ile gerçekleştirilen kumaş uygulamalarından sonra mikrosüngerlerde oluşan deformasyonlara ait SEM görüntüleri

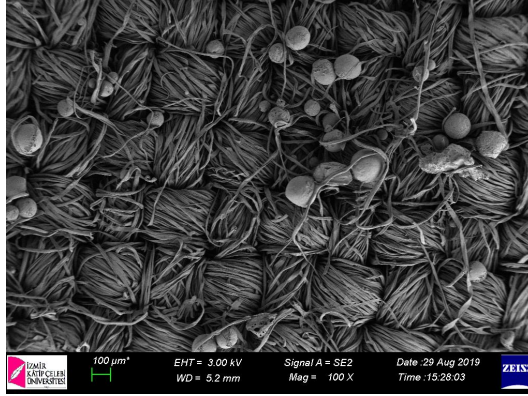
Mikrosüngerlerde oluşan deformasyonun salım çalışmalarına ait sonuçları etkileyeceği öngörülmüş ve aplikasyon yöntemi olarak sonraki çalışmalara daldırma kaplama yöntemiyle devam edilmiştir.



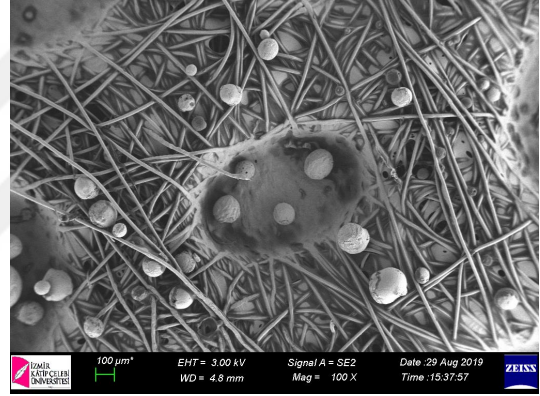
R417DC



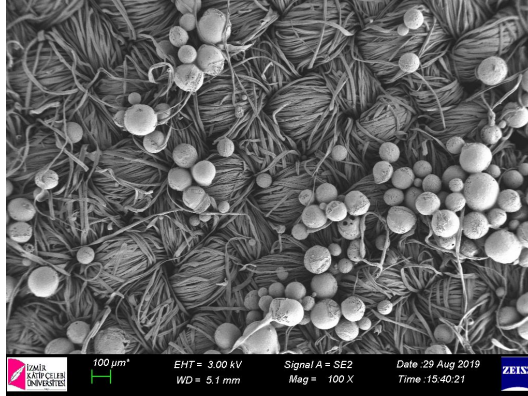
R417DP



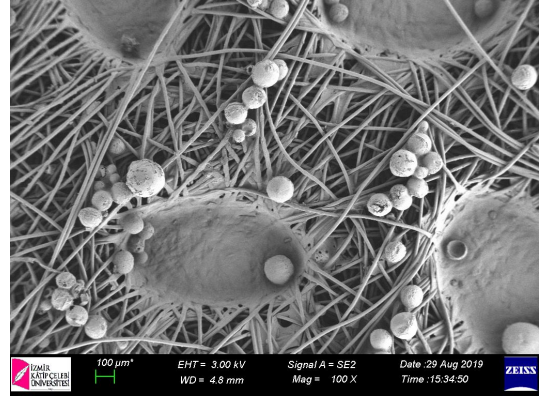
R517DC



R517DP



R617DC



R617DP

Şekil 3.28 R417DC, R417DP, R517DC, R512DP, R617DC ve R617DP numunelerine ait SEM görüntüleri (x 100)

Farklı çapraz bağlayıcıların etkisini görebilmek amacıyla akrilik binder kullanılan R4 reçetesinin yanısıra PEGDE ve BTCA kullanılarak sırasıyla R5 ve R6 reçeteleri oluşturulmuş ve daldırma kaplama yöntemi kullanılarak mikrosüngerlerin kumaş üzerine aplikasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen numunelerin SEM görüntüleri alınarak mikrosüngerlerin kumaş üzerine başarılı bir aktarıldığı ve aktarım sonucunda yapılarını korudukları ortaya konulmuştur (Şekil 3.28).

3.4.2 Su Buharı Geçirgenliği Testine Ait Bulgular

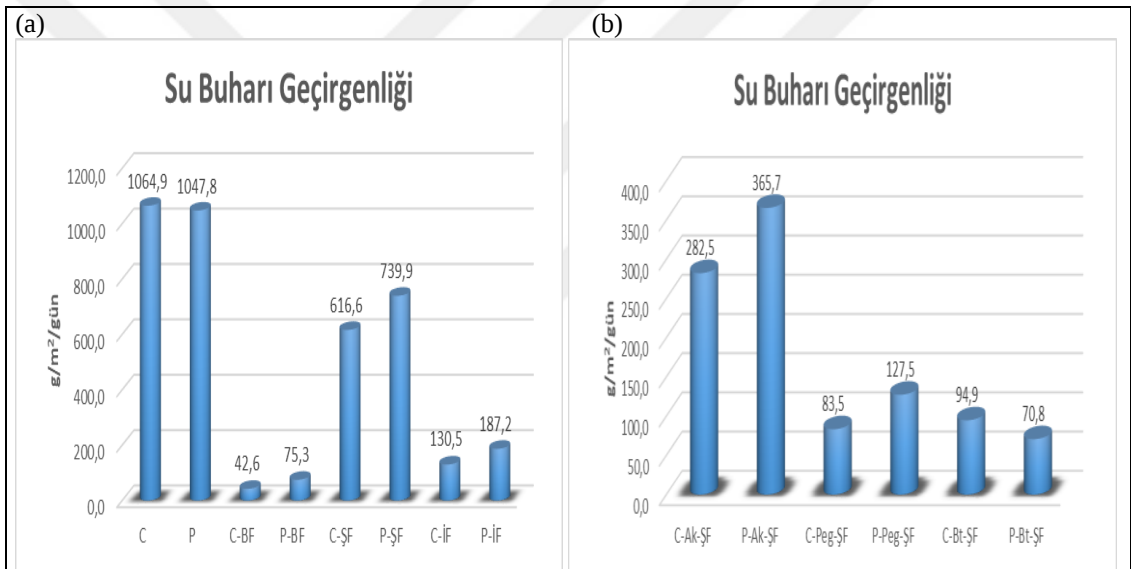
Su buharı geçirgenliği testi Yöntem 2.2.5.1’de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.9’da verilmiş ve sonuçlara ait görsel grafikler oluşturulmuştur (Şekil 3.29).

Tablo 3.9 Su buharı geçirgenliği ölçüm sonuçları

Numune Kodu	Tekstil Materyali	Zemin Materyali	İşlem	Su Buharı Geçirgenliği (g/m ² /gün)	Standart Sapma
C	Pamuk	Yok	Yok	1064,9	19,3
P	Poliester	Yok	Yok	1047,8	12,8
C-BF	Pamuk	Bez plaster	Yok	42,6	0,9
C-ŞF	Pamuk	Şeffaf plaster	Yok	616,6	21,5
C-İF	Pamuk	İpek plaster	Yok	130,5	36,5
P-BF	Poliester	Bez plaster	Yok	75,3	8,3
P-ŞF	Poliester	Şeffaf plaster	Yok	739,9	25,1
P-İF	Poliester	İpek plaster	Yok	187,2	45,7
C-Ak-ŞF	Pamuk	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + Akrilik Binder	282,5	14,7
P-Ak-ŞF	Poliester	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + Akrilik Binder	365,7	16,1
C-Peg-ŞF	Pamuk	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + PEGDE Binder	83,5	6,2
P-Peg-ŞF	Poliester	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + PEGDE Binder	127,5	12,7
C-Bt-ŞF	Pamuk	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + BTCA Binder	94,9	13,9
P-Bt-ŞF	Poliester	Şeffaf plaster	Mikrosünger(F17) + BTCA Binder	70,8	7,9

Analiz sonuçları incelendiğinde çalışmada kullanılan şeffaf plasterin su buharı geçirgenliğinin çalışmada kullanılan diğer bez ve ipek plasterlere göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Bez plasterin özellikle çalışmada kullanılan pamuk kumaş ile kombine kullanıldığında neredeyse geçirimsiz olduğu görülmektedir. Çalışmada kullanılan ipek plasterin bez plastere göre su buharı geçirgenliğinin daha yüksek olmasına karşın yüzeysel değişkenliğinin fazla olduğu söylenebilir.

Farklı çapraz bağlayıcılarla işlem görmüş kumaşlar üzerinde yapılan testlerde ise çalışmada kullanılan akrilik binder ile hazırlanan numunelerde su buharı geçirgenliğinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir.



Şekil 3.29 (a) Çalışmada kullanılan plaster malzemelere ait, (b) Şeffaf plaster ile birleştirilen farklı çapraz bağlayıcılarla işlem görmüş kumaşlara ait su buharı geçirgenliği sonuçları

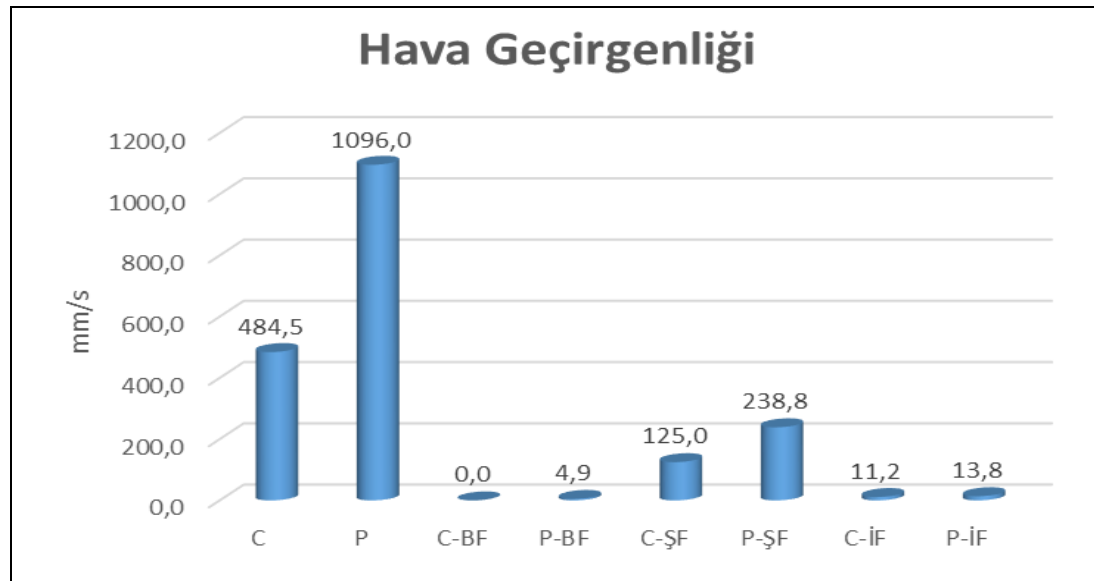
3.4.3 Hava Geçirgenliği Testi

Hava geçirgenliği testi Yöntem 2.2.5.2’de belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir. Cihazın hava akış yönü, plasterden kumaşa doğru olacak şekilde ayarlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 3.10’da verilmiş, ayrıca grafiksel olarak Şekil 3.30’da gösterilmiştir.

Kumaşlar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, boşluklu yapısı nedeniyle çalışmada kullanılan poliester kumaşın pamuklu kumaşa göre daha yüksek hava geçirgenliğine sahip olması beklenen bir sonuçtur. Su buharı geçirgenliğinde olduğu gibi hava geçirgenliğinde de çalışmada kullanılan bez plasterin geçirimsiz olduğu görülmektedir. Bu durumun cildin nefes alabilmesi açısından istenmeyen bir özellik olacağı düşünülmektedir. Çalışmada kullanılan şeffaf plaster ile poliester kumaşın kombine edilmesiyle en yüksek hava geçirgenliği değeri elde edilmiştir.

Tablo 3.10 Hava geçirgenliği ölçüm sonuçları

Numune Kodu	Tekstil Materyali	Zemin Materyali	İşlem	Hava Geçirgenliği (mm/s)	Standart Sapma
C	Pamuk	Yok	Yok	484,5	29,6
P	Poliester	Yok	Yok	1096,0	119,2
C-BF	Pamuk	Bez plaster	Yok	Geçirimsiz	-
C-ŞF	Pamuk	Şeffaf plaster	Yok	125,0	19,4
C-İF	Pamuk	İpek plaster	Yok	11,2	6,4
P-BF	Poliester	Bez plaster	Yok	4,9	0,3
P-ŞF	Poliester	Şeffaf plaster	Yok	238,8	23,2
P-İF	Poliester	İpek plaster	Yok	13,8	6,4



Şekil 3.30 Hava geçirgenliği test sonuçlarının grafiksel karşılaştırması

Testlerin gerçekleştirildiği hava geçirgenliği cihazı vakum prensibi ile çalışan hassas bir cihaz olması sebebi ile mikrosünger aplike edilmiş kumaşlar ile bir çalışma gerçekleştirilememiştir.

3.4.4 Plaster Zemin Materyali için Temas Açısı Ölçümü

Çalışmada kullanılan malzemeler kullanılarak oluşturulan plaster tasarımlarına ait temas açısı ölçümleri Tablo 3.11 'de gösterilmiştir. Temas açısının 90°C'den büyük olması hidrofobik, 140°C'den büyük olması süper hidrofobik olduğunu göstermektedir (Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçümü, b.t.). Çalışmada kullanılan pamuk ve poliester kumaşlarla kombine edilen bez plaster ile pamuk kumaşla kombine edilen şeffaf plasterin hidrofobik yapıda olduğu görülmektedir. Bu özellik, plasterin cilt üzerinde kullanımı sırasında su ile temas etmesi halinde ıslanmayarak kullanım açısında konfor sağlayacağını düşündürmektedir.

Tablo 3.11 Temas açısı ölçüm sonuçları

Kod	Üst Kısım	Alt Kısım	Sol Temas Açısı	Sağ Temas Açısı	Ortalama Temas Açısı	0,5. Saniyede Alınan Görüntü	10. Saniyede Alınan Görüntü
BC	Bez Plaster	Pamuk	134,5	135,5	135,0		
BP	Bez Plaster	Poliester	116,9	115,3	116,1		
ŞC	Şeffaf Plaster	Pamuk	91,5	93,3	92,4		
ŞP	Şeffaf Plaster	Poliester	85,2	87,2	86,2		
İC	İpek Plaster	Pamuk	83,5	81,8	82,7		
İP	İpek Plaster	Poliester	69,7	74,9	72,3		

3.4.5 Mikrosünger Aktarılmış Kumaşların Etkin Madde Miktar Tayinine Ait Bulgular

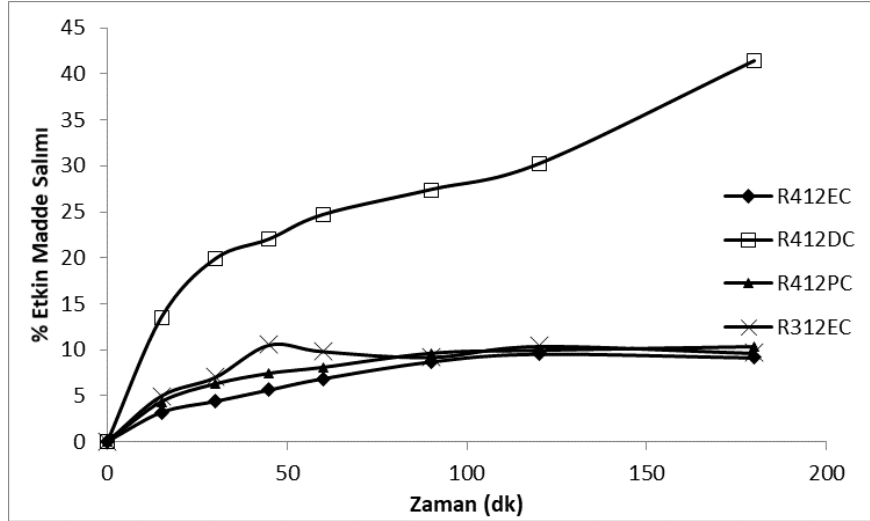
Mikrosünger aktarılmış kumaşlara ait etkin madde miktar tayinin Yöntem 2.2.5.4’de açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışılan numunelere ait elde edilen bulgular Tablo 3.12’de verilmiştir.

Tablo 3.12 Mikrosünger aktarılmış kumaşların etkin madde miktar tayini sonuçları

Reçete Kodu	Etkin Madde Miktar Tayini (%)
R312EC	28,785 ± 8,446
R412EC	26,570 ± 8,808
R412PC	84,193 ± 9,483
R412DC	67,801 ± 7,171
R417EC	45,607 ± 3,452
R417EP	41,124 ± 3,124
R417PC	38,651± 4,812
R417PP	56,719 ± 0,325
R417DC	100,866 ± 2,544
R417DP	83,879 ± 2,708
R517DC	102,873 ± 2,766
R517DP	51,757 ± 2,632
R617DC	68,512 ± 3,857
R617DP	50,169 ± 2,646

3.4.6 Kumaşlara Ait İlaç Salım Çalışmaları

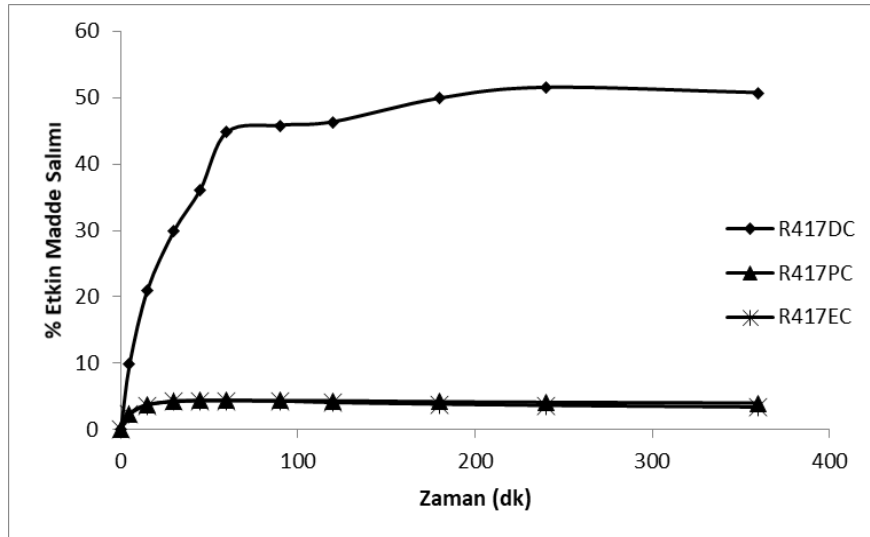
F12 formülasyonu R3 ve R4 reçeteleri ile pamuklu kumaş üzerine emdirme yöntemi ile aktarılmıştır (R312EC ve R412EC). Bu çalışma ile HPMC’nin salıma etkisi incelenmiştir. Sonrasında ise F12 formülasyonu R4 reçetesi ile emdirme, püskürtme ve daldırma kaplama yöntemleri kullanılarak kumaş üzerine aktarılmıştır (R412EC, R412PC, R412DC). Bu çalışma ile aktarma yöntemlerinin salım davranışına etkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular Şekil 3.31’de yer almaktadır.



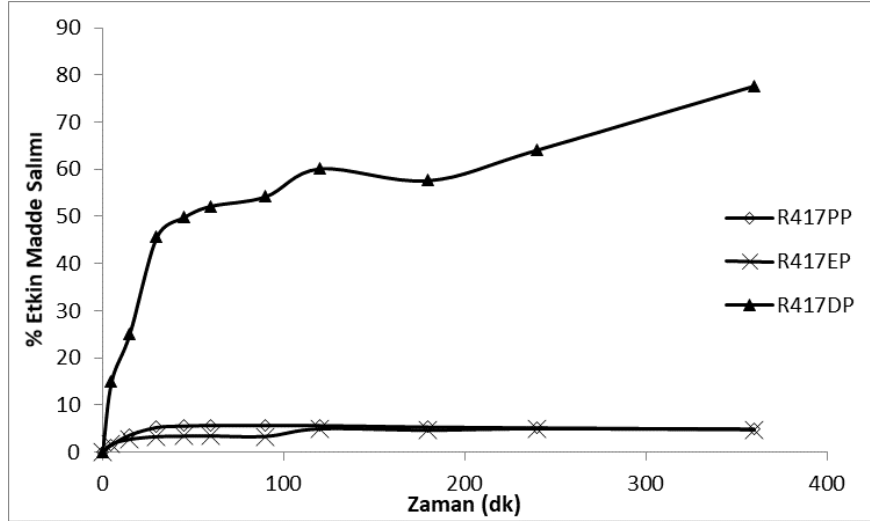
Şekil 3.31 Mikrosünger aktarılmış R312EC, R412EC, R412PC, R412DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri

Mikrosünger aktarılmış R312EC, R412EC, R412PC, R412DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri incelendiğinde R412EC kodlu formülasyonun salım oranının diğerler formülasyonlardan daha yüksek olduğu görülmektedir.

Benzer şekilde F17 formülasyonu R4 reçetesi ile emdirme, püskürtme ve daldırma kaplama yöntemleri kullanılarak pamuklu dokuma (Şekil 3.32) ve poliester dokusuz yüzey (Şekil 3.33) kumaşlar üzerine aktarılmıştır.



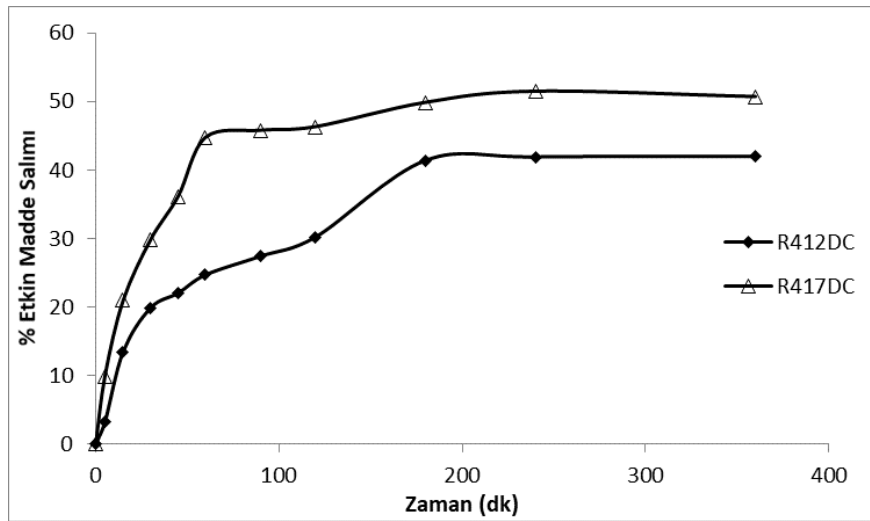
Şekil 3.32 Mikrosünger aktarılmış R417EC, R417PC, R417DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri



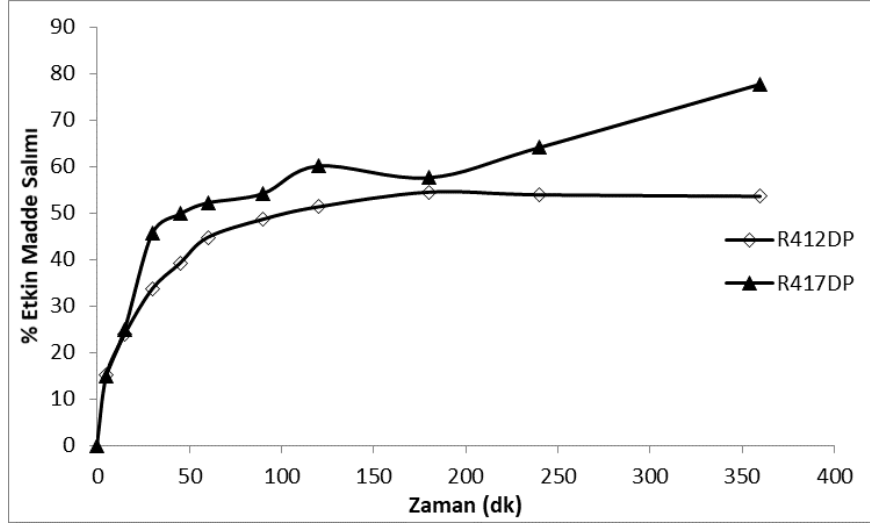
Şekil 3.33 Mikrosünger aktarılmış R417EP, R417PP, R417DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde bir önceki çalışmada olduğu gibi daldırma kaplama yönteminde daha yüksek oranda etkin madde salımının gerçekleştiği görülmüştür. Bu nedenle çalışmalara daldırma kaplama yöntemi ile devam edilmiştir.

F12 ve F17 formülasyonlarının salım profillerini kıyaslamak amacıyla mikrosüngerler R4 reçetesi ve daldırma kaplama yöntemi kullanılarak pamuklu dokuma (Şekil 3.34) ve polyester dokusuz yüzey (Şekil 3.35) kumaşlar üzerine aktarılmıştır.



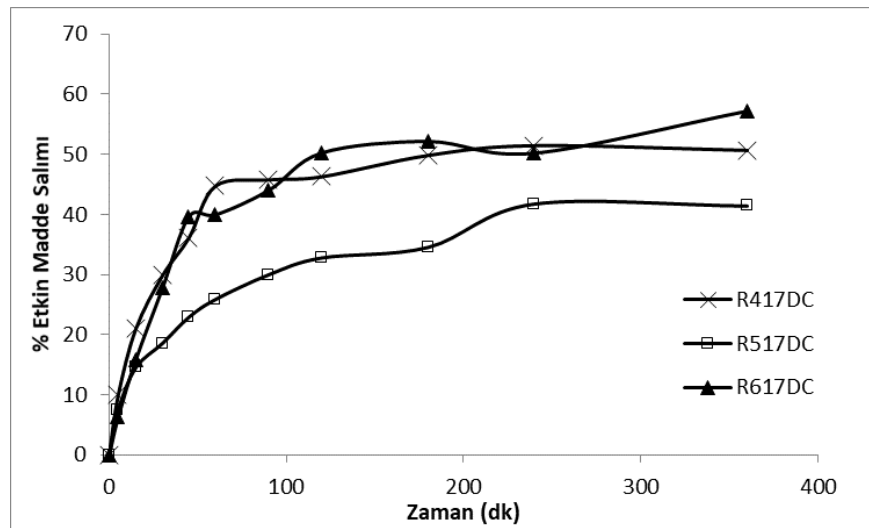
Şekil 3.34 Mikrosünger aktarılmış R412DC, R417DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri



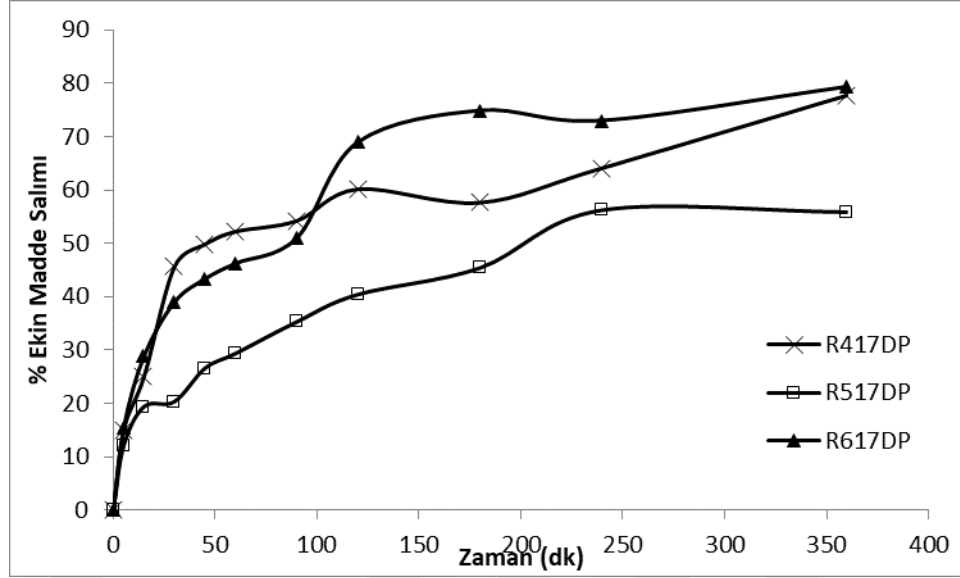
Şekil 3.35 Mikrosünger aktarılmış R412DP, R417DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde F17 mikrosünger formülasyonunun F12'ye göre 6 saat sonunda daha yüksek oranda etkin madde salımı gerçekleştirdiği görülmüştür.

Çalışmada kullanılan bağlayıcıların salım profillerini kıyaslamak amacıyla mikrosüngerler R4, R5 ve R6 reçeteleri ve daldırma kaplama yöntemi kullanılarak pamuklu dokuma (Şekil 3.36) ve poliester dokusuz yüzey (Şekil 3.37) kumaşlar üzerine aktarılmıştır.



Şekil 3.36 Mikrosünger aktarılmış R417DC, R517DC, R617DC kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri



Şekil 3.37 Mikrosünger aktarılmış R417DP, R517DP, R617DP kumaş örneklerinin in vitro salım profilleri

Elde edilen sonuçlar incelendiğinde BTCA içeren R6 reçetesi ile elde edilen R617DC ve R617DP numunelerinin 6 saat sonunda daha yüksek oranda etkin madde salımı gerçekleştirdiği görülmüştür.

BÖLÜM DÖRT

SONUÇLAR

Medikal ve kozmetik sektörlerindeki sürekli büyümeye paralel olarak bu alanda kullanılan tekstil malzemeleri üzerine yapılan çalışmalar gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Özellikle teknolojik alanda yaşanan hızlı gelişme ve farklı disiplinlerin ortak çalışmalarda bulunma kültürünün gelişmesi yeni ve değerli çalışmalara zemin hazırlamaktadır.

Mikrosüngerler yüksek stabilite özelliği ve ilacın kontrollü salımına olanak tanınması açısından eczacılıkta yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Özellikle bazı etkin maddelerin istenmeyen yan etkilerini bu sistemler sayesinde azaltmak mümkündür.

Bu tez çalışması kapsamında, akne tedavisi için medikal bir plaster geliştirilerek mikrosüngerlerin tekstil alanındaki potansiyeli araştırılmıştır. Etkin madde olarak antibakteriyel, antienflamatuar, keratolitik ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan benzoil peroksit seçilmiştir.

Çalışmanın ilk bölümünde etkin madde ve polimerlere ait karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İlaç ve polimerler arasında herhangi bir etkileşim olup olmadığını görebilmek amacıyla FT-IR spektrumları alınmıştır. Elde edilen spektrumların her üç malzemenin fiziksel karışımlarına (1:1:1) ait FT-IR spektrumu ile karşılaştırılması sonucu malzemelerin birbirleriyle geçimli olduğu anlaşılmıştır. Mikrosünger oluşumu ve sonrasında kumaş üzerine yapılacak aplikasyon çalışmaları sırasında uygulanacak olan işlem sıcaklıklarına karar vermemek amacıyla DSC analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda benzoil peroksitin ısıya karşı hassasiyeti göz önünde bulundurularak kurutma ve fiksaj sıcaklıkları düşük tutulmuştur. Benzoil peroksitin miktar tayini UPLC yöntemi ile analiz edilerek standart doğrusu oluşturulmuş ve yöntemin güvenilirliğini ortaya koyabilmek amacıyla validasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi kullanılarak 17 adet formülasyon çalışması yapılmış ve elde edilen ürünlerin taramalı elektron mikroskobu ile morfolojik yapıları incelenmiştir. F12 ve F17 formülasyonları ile oluşturulan mikrosüngerlerin gözenekli bir yüzeye ve küresel bir şekle sahip oldukları SEM mikrograflarıyla gösterilmiştir.

Seçilen optimum mikrosünger formülasyonlarına ait karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda her iki formülasyonun FT-IR analizleri, DSC termal analizleri, XRD analizleri, partikül boyutu ve dağılımı, gerçek yoğunluk tayini ve ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucu kristalin yapıdaki benzoil peroksit etkin maddesinin mikrosünger içerisinde yapısını koruduğu, mikrosüngerlerin gözenekli bir yapısının olduğu ve cilt yüzeyinde kalarak etkin madde salımını gerçekleştirebilecek partikül boyutlarına sahip olduğu görülmüştür.

Elde edilen mikrosüngerler emdirme, püskürtme ve daldırma kaplama yöntemleri kullanılarak çalışmada kullanılan pamuklu dokuma ve poliester dokusuz yüzey kumaşlar üzerine aktarılmıştır. Aktarımda ayrıca akrilik binder, poli(etilenglikol) diglisidil eter ve 1,2,3,4-bütan tetrakarboksilik asit olmak üzere 3 farklı bağlayıcı kullanılmıştır. Ayrıca hazırlanan mikrosüngerlerin kumaşa aktarılmasında verimi arttırmak ve büyük partiküllerin kumaş üzerinde daha iyi tutunmasını sağlamak amacı ile hidroksipropil metil selüloz kullanılmıştır.

Aktarma yapılan kumaşlar üzerindeki mikrosünger varlığı taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. İşlem gören kumaşlar üzerinde mikrosüngerlerin başarılı bir şekilde tutunduğu ve yapılarını önemli ölçüde korudukları görülmüştür.

Aktarım yapılan kumaş numuneleri ile *in vitro* salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan kumaş, mikrosünger formülasyonu, aktarma yöntemi, binder gibi değişkenlerin *in vitro* salım sonuçlarına etkisi incelenmiştir. Çalışmada kullanılan kumaşların cinsine göre salım sonuçları analiz edildiğinde poliester kumaşın 6 saat sonundaki etkin madde salım yüzdesinin pamuklu kumaşa göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Mikrosünger

formülasyonlarının kumaş üzerinden salım profilleri birbirine yakın görünse de F17 formülasyonunun F12 'ye göre nispeten daha yüksek etkin madde salımı yapması nedeniyle takip eden salım çalışmalarına F17 formülasyonu ile devam edilmiştir. Aktarma yöntemine göre salım yüzdeleri incelendiğinde, daldırma kaplama yönteminin etkin madde salım yüzdesi emdirme ve püskürtme yöntemlerine göre önemli ölçüde yüksek bulunmuş ve takip eden salım çalışmalarına daldırma kaplama yöntemi ile devam edilmiştir. Bağlayıcı tipinin salıma etkisi incelenmiş ve PEGDE ile işlem görmüş kumaşların akrilik binder ve BTCA'ya göre 6 saat boyunca daha düşük etkin madde salımı yaptığı, akrilik binder ve BTCA'nın ise salım yüzdelerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür. Sonuç olarak R617DP'nin %79,3 ve R617DC'nin %77,7 ile en iyi salım değerlerine sahip olduğunu söylemek mümkündür. Elde edilen bu sonuç bundan önce elde edilen verilerle uyum içindedir. Yöntem, yüklenen formülasyon ve etkin madde miktarına bağlı olarak salım özellikleri değişmektedir.

Piyasadan temin edilen bez, ipek ve şeffaf bantlar, kullanılacak bölgeye göre değişen muhtelif ebatlarda kesilmiş ve bandın yapışkan olan tarafına yine uygun ölçülerde kesilen işlem görmüş, mikrosünger içeren kumaşlar yerleştirilerek farklı plaster tasarımları oluşturulmuştur.

Çalışmada gerçekleştirilen plaster tasarımının cilt yüzeyinde kullanılacak bir ürün olması sebebiyle konfor özellikleri araştırılmıştır. Bu doğrultuda, aktarma yapılan kumaşlara ve oluşturulan plaster tasarımlarına ait su buharı geçirgenliği, hava geçirgenliği ve temas açısı testleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan testler sonucunda akrilik binder ve daldırma kaplama yöntemi ile aktarımı yapılmış olan poliester kumaşın şeffaf plaster ile kullanıldığında su buharı ve hava geçirgenlik değerlerinin yüksek olması, ayrıca dış yüzeyinin hidrofob özellikte olması sebebi ile daha iyi konfor sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında yapılan çalışmalar ile ilaç taşıyıcı mikrosünger sistemlerin özellikle medikal ve kozmetik tekstiller için dikkat çekici bir potansiyele sahip olduğu ortaya koyulmuştur.

KAYNAKLAR

- Aarthi, R., Ramalingam, S., Periandy, S. ve Senthil Kannan, K. (2018). Molecular structure-associated pharmacodynamic investigation on benzoyl peroxide using spectroscopic and quantum computational tools. *Journal of Taibah University for Science*, 12(1), 104-122.
- Akduman, Ç. (2015). *Elektrolif çekim yöntemi ile elde edilen ve ilaç salımı yapabilen tekstil yüzeylerinin geliştirilmesi*. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Aktan, S., Özmen, E. ve Şanlı, B. (2000). Anxiety, depression and nature of acne vulgaris in adolescents. *International Journal of Dermatology*, 39, 354-357.
- Altun, Y. (2016). *Cilt bakımı*. 25 Ağustos 2019, <http://dryesimaltun.com/cilt-bakimi>
- Aydemir, E. H. (2011). Akne vulgaris; etyolojiden tedaviye. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*, 46, 132-134.
- Balamurugan, K., Kshirasagar, N. ve Govardhan, P. (2019). Microsponges: as a drug delivery system. *The Pharma Innovation Journal*, 8(1), 139-143.
- Cui, F., Yang, M., Jiang, Y., Cun, D., Lin, W., Fan, Y. ve Kawashima, Y. (2003). Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Controlled Release*, 91(3), 375-384.
- Cystic Acne, (b.t). 1 Nisan 2019, <https://www.acne.org/what-is-an-acne-cyst.html>.
- Çomoğlu, G. (2002). *Ketoprofen yüklenmiş mikrosüngerlerin modifiye salım tablet formülasyonlarının geliştirilmesi ve in vitro – in vivo incelenmesi*. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara.

Çomoğlu, T. ve Gönül, N. (2000). Mikrosünger taşıyıcı sistemler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 29(2), 75-86.

Degitz, K., Placzek, M., Borelli, C. ve Plewig, G. (2007). Pathophysiology of acne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5(4), 316-323.

Değim, T. 2007. Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar. *Modern farmasötik teknoloji içinde* (337-361). Ankara: Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını.

El-Kattan, A. F., Asbill, C. S. ve Michniak, B. B. (2000). The effect of terpene enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in HPMC gel systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 198 (2), 179-189.

Embil, K. ve Nacht, S. (1996). The microsphere delivery system (MDS) : a topical delivery system with reduced irritancy incorporating multiple triggering mechanisms for the release of actives. *Journal of Microencapsulation*, 13, 575-588.

Güngör, E. (2012). Akne. *Turkish Journal of Dermatology*, 6(4), 138-149.

Güngör, S. (2014). Topikal uygulanan nano taşıyıcılar. A. Zırh-Gürsoy, (Ed.), *Nanofarmasötikler ve uygulamaları içinde* (333-345). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını.

Haider, A. ve Shaw, J. C. (2004). Treatment of acne vulgaris. *Jama*, 292, 726-735.

ICHHT Guideline. (2005). *Validation of analytical procedures Q2(R1)*. 9 Mart 2019, https://pacificbiolabs.com/wp-content/uploads/2017/12/Q2_R1_Guideline-4.pdf

- Jelvehgari, M., Siahi-Shadbad, M. R., Azarmi, S., Martin, G. P. ve Nokhodchi, A. (2006). The microsphere delivery system of benzoyl peroxide: preparation, characterization and release studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 308(1), 124-132.
- Junqueira, M. V. ve Bruschi, M. L. (2018). A review about the drug delivery from microspheres. *Journal of The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 19, 1501-1511.
- Kaity, S., Maiti, S., Ghosh, A. K., Pal, D., Ghosh, A. ve Banerjee, S. (2010). Microspheres: a novel strategy for drug delivery system. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(3), 283.
- Karthika, R., Elango, K., Ramesh Kumar, K. ve Rahul, K. (2013). Formulation and evaluation of lornoxicam microspheres tablets for the treatment of arthritis. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*, 3(2), 29-40.
- Kaş, S.H. (2014). İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. A. Zırh-Gürsoy, (Ed.), *Kontrollü salım sistemleri* (2. Baskı) içinde (94-99). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Handa, T., Takeuchi, H., Iwamoto, T. ve Itoh, Y. (1989). Preparation of prolonged-release spherical micro-matrix of ibuprofen with acrylic polymer by the emulsion-solvent diffusion method for improving bioavailability. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37, 425-429.
- Khurshid, M. F., Hussain, T., Masood, R. ve Hussain, N. (2016). Development and evaluation of a controlled drug delivery wound dressing based on polymeric porous microspheres. *Journal of Industrial Textiles*, 46, 986-999.
- Köksal, M. (2003). İntravitreal yavaş ilaç salım sistemleri. *Journal of Retina-Vitreous*, 11(1), 83-91.

- Kumar, P. M. ve Ghosh, A. (2015). Development and evaluation of metronidazole loaded microsphere based gel for superficial surgical wound infections. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 30, 15-29.
- Leblebicioğlu, H. ve Khorshid, L. (2018). Hemşirelik bakımında tekstil teknolojisi kullanım alanları ve hemşirenin sorumlulukları. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21, 218-223.
- Lee, M. H., Chen, J. R., Das, M., Hsieh, T. F. ve Shu, C. M. (2015). Thermokinetic parameter evaluation by DSC and TAM III along with accountability of mass loss by TG from the thermal decomposition analyses of benzoyl peroxide. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 122, 1143-1150.
- Leyden, J.J. (2003). A Review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 49 (3), 200-210.
- Mandava, S. S. ve Thavva, V. (2012). Novel approach: microsphere drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3, 967.
- Mansur, H. S., Sadahira, C. M., Souza, A. N. ve Mansur, A. A. (2008). FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde. *Materials Science and Engineering: C*, 28(4), 539-548.
- Michniak-Kohn, B., Wertz, P. W., Al-Khalili, M. ve Meidan, V. M. (2005). Skin: physiology and penetration pathways. M. R. Rosen, (Ed.), *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products* içinde (77-100). New York: William Andrew.
- Murtaza, G. (2012). Ethylcellulose microparticles: a review. *Polish Pharmaceutical Society*, 69(1), 11-22.

- Nierstrasz, V.A. (2007). Textile-based drug release systems. L. Van Langenhove, (Ed.), *Smart textiles for medicine and healthcare* içinde (50-73). Cambridge: Woodhead Publishing.
- Nokhodchi, A., Jelveghari, M., Siah, M. R. ve Dastmalchi, S. (2005). The effect of formulation type on the release of benzoyl peroxide from microsponges. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(3), 131-142.
- Nokhodchi, A., Jelveghari, M., Siah, M. R. ve Mozafari, M. R. (2007). Factors affecting the morphology of benzoyl peroxide microsponges. *Micron*, 38, 834-840.
- Orlu, M. (2003). *Metakrilik asit kopolimerleri ile kolona hedeflendirilen mikropartiküler sistemlerin hazırlanması ve in vitro değerlendirilmesi üzerine çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Orlu, M., Cevher, E. ve Araman, A. (2006). Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges. *International Journal of Pharmaceutics*, 318(1-2), 103-117.
- Önder, M. Ve Öztaş, M. Ö. (2004). Kozmetoloji ve deri. Y. Yazan, (Ed.), *Kozmetik bilimi* içinde (13-20). İstanbul: Kozmetik Araştırmacıları Derneği Yayını.
- Özer, Ö., Gökçe, E., Karavana, S. Y., Tanrıverdi, S., Yurdasiper, A., Şenyiğit, Z., Rençber, S., Azizoğlu, E. ve Azizoğlu, G. (2016). *Kozmetoloji ders teksiri* (2. Baskı). İzmir: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayını.
- Patel, E. K. ve Oswal, R. J. (2012). Nanosponge and micro sponges: a novel drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2, 2281-2781.

- Patel, N., Padia, N., Vadgama, N., Raval, M. ve Sheth, N. (2016). Formulation and evaluation of microsphere gel for topical delivery of fluconazole for fungal therapy. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(3), 221-238.
- Pekel, N., Yoshii, F., Kume, T. ve Güven, O. (2004). Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropyl methylcellulose. *Carbohydrate Polymers*, 55 (2), 139-147.
- Pektaş, K. (2016). *Kapsül esaslı malzemelerin tekstil materyallerine fiksaj işlemlerinde UV kürlemenin etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Pradhan, S. K. (2011). Microspheres as the versatile tool for drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1(2), 243-258.
- Sagransky, M., Yentzer, B.A. ve Feldman, S.R. (2009) Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10, 2555-2562.
- Saxena, S. ve Nacht, S. (2005). Polymeric porous delivery systems. M. R. Rosen, (Ed.), *Delivery system handbook for personal care and cosmetic products* içinde (338-344). New York: William Andrew.
- Sayıt, G. (2015). *Mikrokapsül ve lipozom teknolojisi kullanarak kozmetik-tekstil üretimi*. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
- Shaha, V., Jain, H., Krishna, J. ve Patel, P. (2010). Microsphere drug delivery: a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 1(2), 212-218.

- Shatalebi, M. A. ve Roostaei, M. (2015). Preparation and physicochemical evaluation of benzoyl peroxide 5% foamable emu oil emulsion. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 10(3), 1-6.
- Singhvi, G., Manchanda, P., Hans, N., Dubey, S. K. ve Gupta, G. (2018). Microsponge: an emerging drug delivery strategy. *Drug Development Research*, 80(2), 200-208.
- Tarımcı, N. (2004). Modern kozmetik taşıyıcı sistemler. Y. Yazan, (Ed.), *Kozmetik bilimi içinde* (267-269). İstanbul: Kozmetik Araştırmacıları Derneği Yayını.
- Topbaş, Ö. (2011). *Mikrokapsülasyon tekniği ile iyileştirici bandaj üretimi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Türkyılmaz, A. (2013). *Yeni ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi*. 28 Ocak 2019, <http://kimyakongreleri.org/ilac2013/ILAC2013-014.pdf>
- Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S. ve Shakesheff, K. M. (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical reviews*, 99, 3181-3198.
- Williams, H.C., Dellavalle, R.P. ve Garner, S. (2012). Acne vulgaris. *The Lancet*, 379, 361-372.
- Yang, M. S., You, B. G., Fan, Y. L., Wang, L., Yue, P. ve Yang, H. (2003). Preparation of sustained-release nitrendipine microspheres with Eudragit RS and Aerosil using quasi-emulsion solvent diffusion method. *International Journal of Pharmaceutics*, 259(1-2), 103-113.
- Yazıcı, E., Kaş, S.H. ve Hıncal, A.A. (1994). Mikrosüngerler. *Fabad Farmasötik Bilimler Dergisi*, 19, 121-128.

Yolaç Yarpuz, A., Demirci Saadet, E., Erdi Şanlı, H. ve Devrimci Özgüven, H. (2008). Akne vulgaris hastalarında sosyal kaygı düzeyi ve bunun klinik değişkenler ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 19(1), 29-37.

Yüksel, N. ve Baykara, T. (1997). Preparation of polymeric microspheres by the solvent evaporation method using sucrose stearate as a droplet stabilizer. *Journal of Microencapsulation*, 14, 725-733.

Yüzey gerilimi ve temas açısı ölçümü, (b.t.). 8 Eylül 2019, <http://depo.btu.edu.tr/dosyalar/kimyamuh/Dosyalar/1-YGTAO.pdf>.

Zhang, L., Deng, X. ve Huang, Z. (1997). Miscibility, thermal behaviour and morphological structure of poly (3-hydroxybutyrate) and ethyl cellulose binary blends. *Polymer*, 38, 5379-5387.