

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**FLUMETRİNİN DEĞİŞİK HLB DEĞERLERİNE SAHİP SURFAKTANTLAR
YARDIMIYLA SİLİKA PARTİKÜLÜNE KAPSÜLLENMESİ**

**Nebi DOĞAN
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TEMMUZ 2019

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**FLUMETRİNİN DEĞİŞİK HLB DEĞERLERİNE SAHİP SURFAKTANTLAR
YARDIMIYLA SİLİKA PARTİKÜLÜNE KAPSÜLLENMESİ**

Nebi DOĞAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEMMUZ 2019

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FLUMETRİNİN DEĞİŞİK HLB DEĞERLERİNE SAHİP SURFAKTANTLAR
YARDIMIYLA SİLİKA PARTİKÜLÜNE KAPSÜLLENMESİ**

**Nebi DOĞAN
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından FYL-2018-3324 nolu proje ile desteklenmiştir.**

TEMMUZ 2019

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FLUMETRİNİN DEĞİŞİK HLB DEĞERLERİNE SAHİP SURFAKTANTLAR
YARDIMIYLA SİLİKA PARTİKÜLÜNE KAPSÜLENMESİ**

Nebi DOĞAN

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 19/07/2019 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Murat AKARSU (Danışman)

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ

Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN

ÖZET

FLUMETRİNİN DEĞİŞİK HLB DEĞERLERİNE SAHİP SURFAKTANTLAR YARDIMIYLA SİLİKA PARTİKÜLÜNE KAPSÜLLENMESİ

Nebi DOĞAN

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Murat AKARSU

Temmuz 2019; 68 sayfa

Bu çalışmada tip II piretroid insektisit olan flumetrinin gerekli HLB (rHLB) değeri belirlendi ve flumetrinin farklı surfaktantlar yardımıyla, kabuk malzemesi olarak TEOS kullanılarak silika partikülüne kapsülasyonu sağlandı.

Flumetrinin HLB değerinin belirlenmesinde surfaktant olarak Tween80/Span80 ve Tween20/Span20 surfaktant harmanları kullanıldı. Farklı HLB değerlerine sahip surfaktant harmanlarıyla hazırlanan bir dizi emülsiyon ile flumetrinin rHLB değeri 15 olarak belirlendi.

Flumetrinin kapsülasyon aşamasında HLB değeri bilinen noniyonik surfaktantların dışında, anyonik ve katyonik surfaktantlarda kullanılarak emülsiyonları hazırlandı. Noniyonik surfaktant olarak HLB değeri 15'e ayarlanmış Tween20/Span20 harmanı ve Tween 80 kullanılırken, anyonik surfaktant olarak SDS, katyonik surfaktant olarak ise CDMEB kullanıldı. Hazırlanan emülsiyon pH=11,5 olan baz çözeltisine tek seferde dökülerek kapsülasyon işlemi tamamlandı. Baz olarak güçlü bir baz olan NaOH ve zayıf bir baz olan NH₃ kullanıldı.

Hazırlanan emülsiyon ve oluşan kapsüllerin tanecik boyutu DLS cihazıyla ölçüldü. Kapsülleme işleminin gerçekleştiği düşünülen sistemlerde kapsüllenen flumetrin miktarı ve flumetrinin vücut sıvısındaki salınımı HPLC ile tayin edildi. Ayrıca oluşan kapsüller TEM ile görüntülendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Enkapsülasyon, Emülsiyon, Flumetrin, HLB, Sol-jel prosesi, Pestisit

JÜRİ: Doç. Dr. Murat AKARSU

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ

Dr. Öğr. Üyesi Ertan KÜÇÜKSAYAN

ABSTRACT

ENCAPSULATION OF THE FLUMETHRIN INTO THE SILICA PARTICLE WITH THE AID OF SURFACTANTS HAVING DIFFERENT HLB VALUES

Nebi DOĞAN

MSc Thesis in Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Murat AKARSU

July 2019; 68 pages

In this study, the required HLB (rHLB) value of flumethrin, type II pyrethroid insecticide, was determined and flumethrin was encapsulated into silica particle using TEOS as shell material with the help of different surfactants.

Tween80 / Span80 and Tween20 / Span20 surfactant blends were used as surfactants to determine the HLB value of flumethrin. The rHLB value of the flumethrin was determined to be 15 with a series of emulsions prepared with surfactant blends with different HLB values.

The HLB value used in the encapsulation stage of flumethrin was prepared using anionic and cationic surfactants except for the known non-ionic surfactants. Twenty-five blends of Twen20 / Span20 and Tween80 were used as non-ionic surfactants while SDS was used as anionic surfactant and CDMEB as cationic surfactant. The prepared emulsion was poured into the base solution with pH = 11,5 at one time and the capsulation process were completed. NaOH as a strong base and NH₃ as a weak base were used.

The particle size of the prepared emulsion and the capsules formed were measured by the DLS device. The amount of flumethrin encapsulated in the systems considered to be encapsulated and the release of flumethrin in the body fluid was determined by HPLC. In addition, the resulting capsules were visualized with TEM.

KEYWORDS: Encapsulation, Emulsion, Flumethrin, HLB, Sol-gel process, Pesticide

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Murat AKARSU

Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ

Assist. Prof. Dr. Ertan KÜÇÜKSAYAN

ÖNSÖZ

Bana bu konuda çalışma fikrini veren ve beni yönlendirerek çalışma imkanları sunan danışman hocam Doç. Dr. Murat AKARSU'ya, tez çalışması sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ, Doç. Dr. Önder TOPEL, Doç. Sevil AKSU ve diğer tüm bölüm hocalarıma, yüksek lisans süresince desteklerini her zaman hissettiğim tüm arkadaşlarıma ve hayatım boyunca beni her konuda destekleyen aileme teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmayı yapabilmem için flumetrin göndererek destek olan BA-VET firmasına ve FYL-2018-3324 nolu proje numarası ile destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ	iii
AKADEMİK BEYAN	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK TARAMASI	3
2.1. Hidrofilik Liyofilik Denge (HLB).....	3
2.1.1. HLB değerinin anlamı ve uygulamaları	3
2.1.2. HLB kavramındaki gelişmeler.....	7
2.2. Mikrokapsülasyon	9
2.3. Mikrokapsülasyon Prosesleri	11
2.3.1. Atomizasyon	13
2.3.2. Sprey kaplama	15
2.3.3. Koekstrüzyon.....	16
2.3.4. Emülsiyon bazlı	16
2.4. Pestisidlerin Kapsülasyonu ve Kontrollü Salımı.....	29
2.4.1. Pestisitler.....	29
2.4.2. Pestisit formülasyonları	31
2.4.3. Pestisitlerin mikrokapsülasyon formülasyonları (kontrolü salınım).....	36
2.4.4. Geleneksel ve kontrollü salınım formülasyonlarının karşılaştırması	38
3. MATERYAL VE METOT	40
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	40
3.2. Metot	42
3.2.1. Flumetrinin HLB değerinin belirlenmesi.....	42
3.2.2. Flumetrinin kapsüllenmesi.....	43
3.2.3. Yapılan Analizler.....	45
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	49
4.1. Partikül Boyutu Ölçümünden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi	49
4.2. TEM Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi.....	53

4.3. FTIR Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi	56
4.4. Verim Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi.....	58
4.5. Salmım Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi.....	60
5. SONUÇLAR	62
6. KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	



AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Flumetrinin, Değişik HLB Değerlerine Sahip Surfaktantlar Yardımıyla Silika Partikülüne Kapsüllenmesi ” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

19/07/2019

Nebi DOĞAN



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

cm^{-1} : Dalga Sayısı

$^{\circ}\text{C}$: Santigrat Derece

cm : Santimetre

μm : mikrometre

dak : Dakika

g : Gram

mg : Miligram

mm : Milimetre

nm : Nanometre

μm : Mikrometre

,

.

Kisaltmalar

HLB : Hidrofil Liyofil Denge

rHLB : gerekli HLB

TEM : Geçirimli Elektron Mikroskobu

FTIR : Fourier Transform Infrared Spektrometresi

DLS : Dinamic Light Scattering

FAO : Gıda ve Tarım Örgütü

HPLC : Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

LD50 : Ortalama Öldürücü Doz

FM : Flumetrin

ACS : American Chemical Society

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Emülsiyonlar için temsili gösterim.....	3
Şekil 2.2. Mikrokapsüllerin morfolojilerinin temsili gösterimi, a) Mononükleer çekirdek ve homojen kabuk mikrokapsülü, ayrıca çekirdek kabuk mikrokapsülü olarak da adlandırılır; b) Polinükleer çekirdek ve homojen kabuk mikrokapsülü; c) Mononükleer çekirdek ve çok kabuklu mikrokapsül; d) Mikroküre olarak da adlandırılan ve aktif olarak homojen veya heterojen bir şekilde dağılmış olan polimer matrisi	9
Şekil 2.3. Çekirdek malzemeleri.....	10
Şekil 2.4. Kabuk malzemeleri.....	10
Şekil 2.5. Mikrokapsülasyon proseslerinin sınıflandırılması.....	11
Şekil 2.6. Atomizasyon işleminin şekilsel gösterimi	13
Şekil 2.7. Püskürtmeli kurutma prosesiyle oluşan mikro kapsüllerin şekli	14
Şekil 2.8. Püskürtme ile kaplama işleminin gösterimi.....	15
Şekil 2.9. Koekstrüzyon tekniğinin temsili gösterimi.....	16
Şekil 2.10. Emülsiyon temelli proseslerin temsili gösterimi	16
Şekil 2.11. Koaservasyona ilgi duyan hidrofilik kolloidlerin temsili gösterimi.....	17
Şekil 2.12. Sol jel yönteminin sınıflandırılması	21
Şekil 2.13. Etrafı surfaktan molekülleriyle sarılmış metal alkoksit ihtiva eden bir yağ damlacığı.....	25
Şekil 2.14. Şekil 13' te belirtilen dikdörtgen içindeki arayüzeyin genişletilmiş şekli	25
Şekil 2.15. Silis mikrokapsüllerinin oluşum sürecinin reaksiyon hızları tarafından kontrol edilen mekanizma ile şematik çizimi. (a) Yağ-su arayüzünde silika mikrokabuğun oluşumu. (b) Çözelti içinde silika oluşumu.....	27
Şekil 2.16. Hidroliz ve kondenzasyonun reaksiyonlarının gerçekleştiği pH seviyeleri	28
Şekil 2.17. Piretroid sentezinde kullanılan krizantemik asidin molekül formülü.....	30
Şekil 2.18. Polimer salınım mekanizmaları a) Çekirdek kabuk sistemine sahip bir mikrokapsülden salınım; b) Aktif maddenin tek başına polimerik sistem içinde dağıldığı bir matris içerisinden salınım; c) Matrisin parçalanmasıyla aktif maddenin dışarı salınması; d) Aktif maddenin, bir polimer zincirinden salınması;	

e) Kapsülün çözücüye maruz bırakılmasıyla aktif madde salınımı; f) Kapsül yüzeyinde ozmotik basınç nedeniyle gözeneklerin genişlemesiyle ilaç salınımı.....	38
Şekil 2.19. Geleneksel ve kontrollü salınım pestisit formülasyonlarının uygulanan dozaj ve etkinlik süresi yönünden karşılaştırılması.....	39
Şekil 3.1. a) Tween80 ve tween80/span80 harmanı kullanılarak hazırlanan emülsiyonlar b) Tween20 ve Tween20/Span20 harmanı kullanılarak hazırlanan emülsiyonlar.....	43
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan metodun şekilsel gösterimi	48
Şekil 4.1. Surfaktant olarak CDMEB kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH_3 ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması.....	49
Şekil 4.2. Surfaktant olarak CDMEB kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH_3 ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	49
Şekil 4.3. Surfaktant olarak SDS kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	50
Şekil 4.4. Surfaktant olarak SDS kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH_3 ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	50
Şekil 4.5. Surfaktant olarak Tween80 kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	51
Şekil 4.6. Surfaktant olarak powercan kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	51
Şekil 4.7. Surfaktant olarak Tween20/Span20 harmanı kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması	52

Şekil 4.8. CDMEB–NaOH sistemine ait farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri. a) x60000 büyütme, b) x100000 büyütme c) x167000 büyütmede d) x268000 büyütmede çekilen TEM görüntüleri.....	53
Şekil 4.9. CDMEB–NH ₃ sistemine ait farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri, a) x100000 büyütmede, b), c) ve d) x215600 büyütmede çekilen TEM görüntüleri	54
Şekil 4.10. SDS-NH ₃ sistemine ait farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri, a) x35970, b) x100000, c) x167 000, d) x278 400 büyütmede çekilen TEM görüntüleri	55
Şekil 4.11. CDMEB-NaOH sistemi ve katalizör olarak NaOH kullanılarak hazırlanan saf silika partiküllerinin FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	56
Şekil 4.12. CDMEB-NH ₃ sistemi ve katalizör olarak NH ₃ kullanılarak hazırlanan saf silika partiküllerinin FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	56
Şekil 4.13. CDMEB-NH ₃ ve CDMEB-NaOH sistemlerine ait FTIR spektrumlarının karşılaştırılması	57
Şekil 4.14. Çizelge 4.4’teki CDMEB-NaOH sistemine ait flumetrinin salınım testi grafiği	61

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. HLB değerine göre yüzey aktif maddelerin uygulamaları	4
Çizelge 2.2. Farklı emülgatör türleri için HLB değerlerinin belirlenmesinde kullanılan denklemler gösterilmektedir.....	5
Çizelge 2.3. Sudaki dağılımı baz alınarak HLB aralığı ve uygulamaları	5
Çizelge 2.4. Griffin ve Pasquali vd. önerdiği farklı HLB değerlerine sahip bazı surfaktantların HLB değerleri	8
Çizelge 2.5. Mikrokapsülasyon prosesinin yöntemlere göre sınıflandırılması	12
Çizelge 2.6. Mikrokapsülasyon proseslerinin kullanılan teknikler bakımından sınıflandırılması	13
Çizelge 2.7. İnternette 15 yıl boyunca sol-jel kapsülasyonu ile ilgili olarak atıf yapılan makale sayısı	24
Çizelge 2.8. Çekirdek kabuk yapısı ile ilgili çalışmalar	24
Çizelge 2.9. Etki ettiği canlı grubuna göre pestisitlerin sınıflandırılması.....	29
Çizelge 2.10. Flumetrinin kimyasal ve fiziksel özellikleri	31
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları	40
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar ve kullanım amaçları	41
Çizelge 3.3. Tween80 ve Span80 surfaktantları kullanılarak hazırlanan surfaktant harmanlarındaki Tween80 ve Span 80 miktarı ve HLB değeri.....	42
Çizelge 3.4. Tween20 ve Span20 surfaktantları kullanılarak hazırlanan surfaktant harmanlarındaki Tween20 ve Span20 miktarı ve HLB değeri.....	42
Çizelge 3.5. Farklı surfaktantlarla yardımıyla hazırlanan emülsiyon sistemleri	44
Çizelge 3.6. Farklı surfaktantlar yardımıyla hazırlanan kapsülasyon sistemleri	44
Çizelge 3.7. Vücut sıvısı hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve miktarları.....	47
Çizelge 4.1. Katı kısımdaki % flumetrin miktarının hesaplanması için kullanılacak olan veriler	58
Çizelge 4.2. Yıkama suyundaki % flumetrin miktarının hesaplanması için kullanılacak olan veriler	58
Çizelge 4.3. CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH ₃ sistemleri için yapılan verim hesaplardan elde edilen flumetrin miktarı sonuçları	59

Çizelge 4.4. CDMEB-NaOH sisteminde flumetrin salınım testinden elde edilen HPLC sonuçları	60
--	----



1. GİRİŞ

Günümüzde, eskiden olduğu gibi haşere kontrolü için pestisitler kullanılmaktadır. Yeni pestisitlerin tasarımındaki maliyet ve sınırlamalardan dolayı, 1960'lı yıllardan bu yana bilim insanları yeni pestisitler üretmek yerine mevcut pestisitlerin formülasyonlarını iyileştirmek için çalışmaktadırlar (Levis 1977). Pestisit formülasyonları geleneksel ve kontrollü salınım formülasyonları olarak iki kısma ayrılmaktadır.

Kontrollü salınım için geliştirilen formülasyonlar salınım için farklı prensiplere sahip olsa da hepsinin ortak özelliği kontrol edilebilir bir aktif madde salınımıyla hedef canlıyı mümkün olan en az kimyasal madde kullanarak etkisiz hale getirmektir. Bu amaçla geliştirilen kontrollü salınım formülasyonlarından biri mikrokapsüllerdir.

Hali hazırda mevcut kapsülasyon teknikleriyle makro boyuttan nano boyuta kadar çeşitli boyutlarda ve çekirdek-kabuk, matriks ve çok çekirdekli yapıya sahip olmak üzere farklı morfolojilerde kapsüller hazırlamak için çeşitli prosesler geliştirilmiştir. Geliştirilen proseslerin ortak hedefi bir kabuk metaryali içerisine çekirdek malzeme olarak kullanılan aktif maddeyi hapsetmektir.

Kapsülleme proseslerinde kullanılan teknikler (atomizasyon, sprey kaplama, koekstrüzyon ve emülsiyon bazlı) yardımıyla aktif madde temelde üç şekilde kabuk içerisine hapsedilebilmektedir. Birincisi, içi boş kabuk meteryal (kapsül) elde edildikten sonra, çözgen içerisinde çözünmüş aktif maddenin, kabuk madde veya gözenekli yapı içine difüzyonu ile kapsülasyonudur. İkincisi, ilkinin tersi olarak, başlangıç aşamasında çekirdek malzeme oluşturulduktan sonra aktif maddenin kabuk malzeme ile kaplanmasıyla yapılan kapsülasyon işlemidir. Sonuncusu ise çekirdek ve kabuk malzemelerinin aynı anda bir araya getirilmesiyle üretilen kapsülasyon işlemidir. Bu üç farklı kapsülasyon sistemi için emülsiyon bazlı prosesler kullanılabilir.

Emülsiyon tekniğinin kullanıldığı arayüzey kondensasyonu ve sol jel gibi proseslerde, oluşan ürün, emülsiyonun tipi ve boyutuyla ilgilidir. Yağ/su tipi emülsiyon kullanıldığında çekirdek-kabuk veya matriks tipi kapsüller hazırlanabilirken, su/yağ tipi emülsiyonlar kullanıldığında içi boş partiküller hazırlanabilmektedir.

Kapsülasyon işlemi için emülsiyonlar söz konusu olduğunda, ilk olarak akla gelen surfaktantlardır. Bir hidrofil ve bir hidrofob kısımdan oluşan surfaktantlar, emülsiyon oluşumunda ve emülsiyon tipinin belirlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Bu nedenle oluşturulacak olan emülsiyonun tipi belirlendikten sonra yapılması gereken ilk iş doğru emülgatörü seçmektir. Emülgatör seçiminde pratik ve kolay olduğu için hidrofilik liyofilik denge (HLB) değerlerinin kullanılması en çok başvurulan yöntemdir.

HLB değeri surfaktantın yapısındaki etilen oksit sayısına göre surfaktanta atfedilen sayısal bir değerdir. Bu değer sayesinde surfaktantın yağ/su veya su/yağ emülsiyon oluşturacağı önceden tahmin edilebilir. Böylece hazırlanmak istenen

emülsiyon için surfaktant seçimi yapılmış olur. Y/S emülsiyon söz konusu olduğunda HLB değeri sadece surfaktanta değil emülsiyonu hazırlanacak olan yağ faz içinde belirlenmektedir. Bu HLB değerine gerekli HLB (rHLB) değeri denilmektedir.

Bu çalışmada aktif madde olarak flumetrin, kabuk malzemesi olarak TEOS ve surfaktant olarak tween20, span20, tween80, span80, CDMEB, SDS ve LS kullanıldı. Noniyonik surfaktantlar yardımıyla flumetrine ait HLB değeri belirlendi. HLB değeri kullanılarak ve iyonik surfaktantlar yardımıyla hazırlanan Y/S tipi emülsiyondan yararlanılarak sol jel prosesiyle flumetrinin kapsüllenmesi gerçekleştirilmiştir.

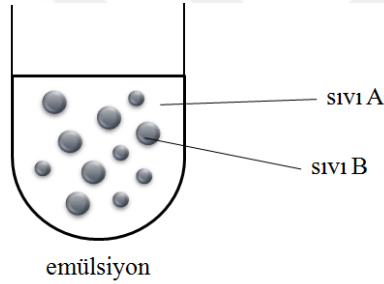


2. KAYNAK TARAMASI

2.1. Hidrofilik Liyofilik Denge (HLB)

Emülsiyonlar, bir emülsiyon oluşturuucu (emülgatör) yardımıyla birbirleriyle karışmayan iki sıvıdan birinin diğeri içinde damlacıklar halinde dağılmasıyla oluşan homojen görünümlü heterojen kolloidal sistemlerdir (Gönül 2000). Bir emülsiyon iç faz (dispers faz veya dağılan faz), emülsiyon oluşturuucu (emülgatör) ve dış faz (dispersiyon ortamı veya sürekli faz) olmak üzere üç kısımdan oluşur.

Emülsiyonlar iki fazlı olarak yağ/su ve su/yağ tipinde; üç fazlı (çoklu emülsiyon) olarak ise su/yağ/su ve yağ/su/yağ tipinde hazırlanabilirler. Hazırlanan emülsiyonun tipini yağ ve su fazı oranlarından çok kullanılan emülgatör türü belirler (Bozkır 2004). Bir A sıvısı ile emülsifiye edici madde arasındaki yüzey gerilimi, bir B sıvısı ile emülsifiye edici madde arasındaki yüzey geriliminden daha düşükse A sıvısı dağıtıcı ve B sıvısı dağılan faz olacaktır (Bancroft 1912).



Şekil 2.1. Emülsiyonlar için temsili gösterim

Kararlı bir emülsiyonun hazırlanmasında en önemli aşama, uygun bir emülgatör maddenin seçilmesidir (Çelebi 2009). Emülgatör seçiminde ise en çok yararlanılan yöntem, 1949 yılında Chicago'da yapılan bir toplantıda, William C. Griffin tarafından tanıtılan ve daha sonra Kozmetik Kimyacılar Derneği Dergisi'nin ilk bölümünde yayınlanan bir makalede sunulan hidrofilik liyofilik denge (HLB) sistemidir (Çelebi 2009; Pasquali vd. 2009). HLB sistemi, emülsiyon haline getirilmek istenen bileşenlerin birleşimine bir sayı atanmasına ve daha sonra aynı sayıya sahip bir emülgatör veya emülgatör karışımının seçilmesine olanak tanır (ICI 1976). Kısaca HLB sistemi, emülgatörün ne yapacağını yani hangi tipte bir emülsiyon veya ürün oluşturacağını söyler (Griffin 1949).

2.1.1. HLB değerinin anlamı ve uygulamaları

"HLB" terimi Hidrofilik Liyofilik Denge anlamına gelen "Hydrophilic Lipophilic Balance" kelimelerinin baş harflerinden meydana gelmektedir. Yüzey aktif maddeler, hem hidrofilik hem de lipofilik grupların bir araya gelmesiyle oluşan

moleküllerdir ve HLB denilen değer bu iki karşıt grubun büyüklüğü ve gücünün dengesidir (Griffin 1949).

Yüzey aktif maddeler, kimyasal tipler ve iyonlaşma türlerine göre farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. HLB sistemine göre oluşturulan sınıflandırma birtakım davranış tahminlerine izin verir. Çizelge 2.1’de görüldüğü gibi yüzey aktif madde emülgatör, ıslatma ajanı veya başka bir yüzey aktif madde tipi olarak seçilmesinde kolaylık sağlar (Griffin 1949).

Çizelge 2.1. HLB değerine göre yüzey aktif maddelerin uygulamaları (Aktaş 2014)

HLB Değeri	Uygulama Alanları	Hidrofobik özellik artar
1,5-3,0	Köpük kesiciler	
3,5-6,0	Yağ fazın içerisinde su faz emülsiyonları (emülgatör)	
4,0-10,0	Köpürtücüler	
7,0-9,0	Islatma ajanları	
8,0-18,0	Su faz içerisinde yağ faz reaksiyonları	
10,0-20,0	Kollektörler	
13,0-15,0	Deterjanlar	
15,0-18,0	Çözündürücüler	Hidrofilik özellik artar

Emülgatörler, yüzey aktif maddelerin en geniş alt bölümlerinden birini oluştururlar. Bu moleküllerin temel olarak iki işlevi vardır. Birincisi, emülsiyonun hazırlanmasını daha kolay hale getirmek için daha küçük boyutlarda parçacık üreterek emülsiyonun stabilitesine yardımcı olmak, diğeri ise ortaya çıkan emülsiyonun tipinin (Y / S veya S / Y) kontrol edilmesini sağlamaktır. Buradaki ikinci eylem, HLB' nin bir fonksiyonu olarak görünmektedir (Griffin 1949).

• Yüzey Aktif Maddelerin HLB Değerinin Belirlenmesi

Yüzey aktif maddenin HLB değerinin belirlenmesi, emülsiyonun kalitesi ve verimi açısından çok önemlidir. HLB değerleri teorik olarak hesaplanabilir veya deneysel olarak belirlenebilir. 1949'da William Griffin tarafından tarif edilen deneysel yöntem çok uzun ve zahmetlidir. Buna mukabil HLB değerini doğru denklemler kullanarak hesaplamak çok daha kolaydır (Gadhav 2014). Çizelge 2.2’de farklı yüzey aktif madde yapıları için HLB değerlerinin elde edileceği denklemler gösterilmektedir (Çelebi 2009).

Çizelge 2.2. Farklı emülgatör türleri için HLB değerlerinin belirlenmesinde kullanılan denklemler gösterilmektedir. Çizelgede E, Emülgatördeki etilen oksit zincirlerin ağırlıkça yüzdesi; S, esterin sabunlaşma sayısı; A, yağ asidinin asit sayısı; P, polihidrik alkol gruplarının ağırlık yüzdesini temsil etmektedir (Çelebi 2009)

Hidrofilik grup polioksietilen	$HLB = \frac{E}{5}$
Polihidrik alkollerin yağ asidi esterleri	$HLB = 20. (1 - \frac{S}{A})$
Sabunlaşma sayısı elde edilemiyorsa	$HLB = (\frac{E + P}{5})$

Emülgatörlerin HLB değeri deneysel olarak sudaki dağılımı gözlemlenerek hangi sınıfta yer aldığı tahmin edilebilir. Aşağıdaki çizelgede emülgatörün sudaki dağılımına göre yaklaşık HLB değerleri ve uygulama alanı gösterilmiştir (Çelebi 2009).

Çizelge 2.3. Sudaki dağılımı baz alınarak HLB aralığı ve uygulamaları (Çelebi 2009)

Sudaki Dağılımı	HLB Değeri	Uygulamaları
Dağılma yok	1-4	-
Zayıf dağılım	3-6	S/Y
Çalkalama ile sütsü dağılım	6-8	Islatma ajanı
Dayanıklı sütsü dağılım	8-10	Islatma ajanı, Y/S
Yarı saydam berrak dağılım	10-13	Y/S
Berrak çözelti	>13	Çözündürme ajanı, Y/S

- **Emülgatörlerin Harmanlanması**

Emülsifiye edici maddeler endüstriyel uygulamalarda neredeyse her zaman harmanlanarak kullanılır. Genellikle lipofilik ve hidrofilik emülsiyonlaştırıcıların (örneğin, tween20, span20) bir araya getirilmesiyle oluşturulmuş harmanların tek başına kullanılan surfaktantlara göre daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Bununla birlikte, bir sistemde, emülsifikasyon derecesi, kullanılan emülgatör miktarının artmasıyla bir noktaya kadar artar. Bu noktadan sonra, emülsiyonlaştırıcının eklenmesi emülsiyonu iyileştirmez veya zarar vermez (Griffin 1949).

Herhangi bir emülgatörün (A) diğer bir emülgatörle (B) harmanlanarak HLB değeri X olan bir surfaktant karışımı elde etmek için, emülgatörlerin gram cinsinden hangi oranda bir araya getirilmesi gerektiği, aşağıdaki formüller yardımıyla hesaplanmaktadır (ICI 1976).

$$\%(A) = \frac{100(X - HLB_{(B)})}{HLB_{(A)} - HLB_{(B)}} \quad (2.1)$$

$$\%(B) = 100 - \%(A) \quad (2.2)$$

- **Gerekli HLB Değeri (rHLB)**

Gerekli HLB değeri, bir yağ fazının dispersiyon ortamında dağılmasını sağlamak amacıyla gerekli olan minimum sürfaktan miktarı için, kullanılan emülgatörün veya emülgatör harmanının HLB değeridir. Esasında bu değer emülgatörler yardımıyla yağ fazı için belirlenen HLB değeridir. Literatürde bu değer kısaca rHLB (required HLB) olarak gösterilmektedir. Eğer hazırlanmak istenen emülsiyon için kullanılan emülgatör veya emülgatörlerin harmanının HLB değeri yağ fazı için gerekli olan rHLB değerine eşit ise kararlı bir emülsiyon elde edilir (ICI 1976).

rHLB değerinin belirlenmesinde, HLB değeri bilinen iki farklı yüzey aktif maddenin farklı oranlarda bir araya getirilmesiyle hazırlanan bir seri emülgatör harmanı kullanılır. Hazırlanan bu harmanların her biri, dağıtıcı ortam içerisinde belli bir yağ fazıyla bir araya getirilir. Sonuç olarak, oluşan emülsiyonlardan en kararlı olanın HLB değeri yağ için “gerekli HLB” değeridir. Bir yağın “gerekli HLB” değeri aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$r_{HLB} = HLB_{yağ} = \frac{W_A HLB_A + W_B HLB_B}{W_A + W_B} \quad (2.3)$$

burada, W_A = kullanılan 1. emülgatörün (A) kütlesi; W_B = en iyi emülsiyonu veren optimum oranda kullanılan 2. emülgatörün (B) kütlesi, HLB_A , HLB_B = A ve B emülsiyonlaştırıcıları için literatürde mevcut olan HLB değerleri; $HLB_{yağ}$ hazırlanan emülsiyonda kullanılan yağın “gerekli HLB” değeridir (Gadhane 2014).

Yağ fazı için HLB değeri olan rHLB’ nin belirlenmesinden sonra farklı türdeki emülgatörlerin karışımıyla elde edilen emülsiyonların kararlılıkları incelenerek en kararlı emülsiyonu meydana getiren tür seçilir. Böylece yağ için emülgatör türü belirlenmiş olur.

2.1.2. HLB kavramındaki gelişmeler

HLB kavramı, emülsiyonlaştırıcı moleküllerin polar karakterinin bir ölçüsü olarak, Griffin (1949) tarafından, sunulduğundan beri, bu değeri, emülgatörlerin yüzey kimyası özelliğine bağlamak için girişimlerde bulunulmuştur. Bu girişimler iki bakış açısıyla yapılmıştır. Birincisi, HLB sayısının hızlı ve kolay belirlenmesi için sade bir yöntem geliştirmek iken diğeri kabul edilen pragmatik indeksi daha sağlam bir kuramsal temede ifade etmektir (Becher ve Birkmeier 1964).

Robbers ve Bhatia (1961) tarafından geliştirilen yöntemle HLB ve rHLB değerleri bir saat içinde basit ve hızlı bir şekilde belirlenebilmektedir. Yöntemde emülsiyonun kararlılığını tespit etmek için 24 saat beklemek yerine farklı santrifüjleme hızlarında, faz ayrımı miktarlarındaki farklılıklardan yararlanılarak HLB ve rHLB değerleri kolayca saptanmıştır (Robbers ve Bhatia 1961).

Pasquali vd. (2008) tarafından yapılan çalışma ise teorinin kuramsal temelleri ile ilgilidir. Çalışmada sorbitan yağlı asit esterleri için Griffin (1954) tarafından sunulan denklemden farklı bir denklem önerilmiştir. HLB değerinin hesaplanması için yararlanılan bu denklemler eşit olmayan HLB değerleriyle sonuçlanmaktadır (Schmidts vd. 2012).

Griffin'in kimyasal sınıflandırma sayılarına (S, A) dayanan, polihidrik alkol yağlı asit esterlerinin HLB değeri için denklem 2.4'ü sunmuştur.

$$HLB = 20. \left(1 - \frac{S}{A}\right) \quad (2.4)$$

Burada S, esterin sabunlaşma sayısı; A, yağ asidinin asit sayısıdır.

Pasquali (2008) ise kimyasal sınıflandırma sayıları yerine emülsiyonlaştırıcının teorik moleküler ağırlığını kullanarak alternatif bir hesaplama ile denklem 2.5'i sunmaktadır.

$$HLB_{\text{Monoester}} = \frac{(M_{r_{\text{monoester}}} - M_{r_{\text{asit}}}).20}{M_{r_{\text{monoester}}}} \quad (2.5)$$

Burada $M_{r_{\text{monoester}}}$ monoesterin nispi moleküler kütlesi; $M_{r_{\text{asit}}}$ asidin nispi moleküler kütlesidir.

Sorbitan yağlı asit esterlerinin HLB değerini hesaplamak için kullanılan bu iki yaklaşım, farklı HLB değerlerine yol açar. Örneğin Span 80 için, Griffin (1954) ve Pasquali vd. (2008) tarafından önerilen denklemler sırasıyla 4,3 ve 6,8 sayılarını verir.

Emülgatörün HLB değeri, gerekli HLB değerinin tayini için temel teşkil ettiğinden dolayı bir yağ fazının gerekli HLB değerinin tespitini tahrif edebilir (Schmidts vd. 2012). Şu anda kullanılan HLB değerlerinin çoğunun teorik kimyasal formüllerden veya Griffin (1954) tarafından yayınlanan makale baz alınarak üretici tarafından hesaplanan değerler olduğu dikkate alınmalıdır. Bu değerler sadece yönlendirici olarak kullanılmalıdır. Kesin olan rHLB değeri deneysel olarak belirlenmelidir (Pasquali vd. 2008).

Çizelge 2.4. Griffin ve Pasquali vd. önerdiği farklı HLB değerlerine sahip bazı surfaktantların HLB değerleri (Pasquali vd. 2008)

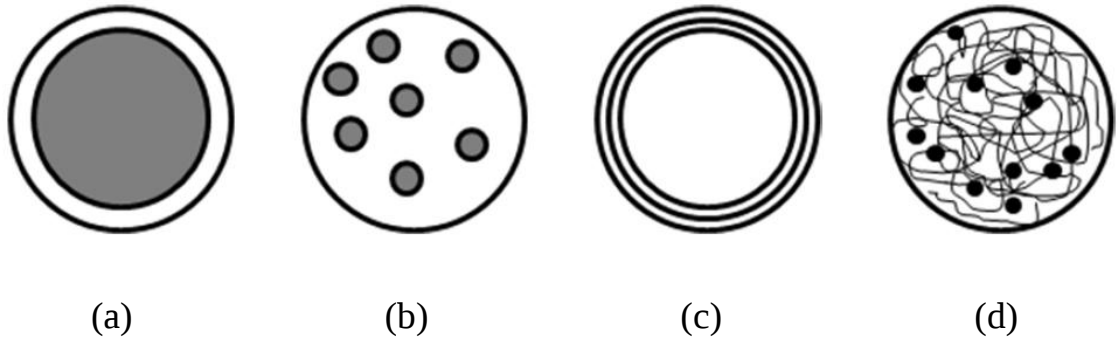
Surfaktantın Ticari İsimi	Griffin(1954)	Pasquali vd. (2008)
Span 85	1.8	2.3
Span 65	2.1	2.3
Span 80	4.3	6.8
Span 60	4.7	6.8
Span 40	6.7	7.3
Span 20	8.6	8.4
Tween 61	9.6	10.6
Tween 81	10.0	11.3
Tween65	10.5	10.7
Tween85	11.0	10.8
Tween21	11.3	12.3
Tween60	14.9	15.7
Tween80	15.0	15.7
Tween40	15.6	16.0
Tween20	16.7	16.7

2.2. Mikrokapsülasyon

• Tanım

Mikrokapsülasyon, uçucuların kaybını önlemek ve kapsüllenmiş malzemenin kontrollü ve hedeflenmiş salımını sağlamak amacıyla bir kaplama veya duvar malzemesi (genellikle polimerler) içinde hassas bileşenlerin ambalajlanması için kullanılan bir tekniktir (Petrovic vd. 2010). Başka bir ifadeyle, mikrokapsülasyon, bir kaplama zarfı veya bir matris içinde küçük katı parçacıklarının, sıvı damlacıklarının veya gaz kabarcıklarının hapsedilmesi işlemidir (Sobel vd. 2014).

Mikrokapsülasyon işlemi sonucunda ortaya çıkan ürün “mikrokapsül” olarak adlandırılır (Das vd. 2011). Mikrokapsül, etrafında homojen bir duvarı olan küçük bir küredir. Uygulama açısından farklı bir tanımla mikrokapsül, bir aktif madde (çekirdek malzeme) bir polimer film tarafından çevrelendiği veya bir polimer matris içinde homojen olarak dağıldığı kontrollü salım sistemi formudur (Shukla ve Sivaram 1999). Çoğu mikrokapsülün büyüklüğü 1 ile 1000 μm arasında değişmektedir. 1000 μm 'den daha büyük kapsüller makrokapsüller olarak adlandırılırken, 1 μm 'den küçük olanlar nanokapsüller olarak adlandırılır (Das vd. 2011). Ancak ürünün boyutundan bağımsız olarak kullanılan prosesler mikrokapsülasyon prosesleri olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.2. Mikrokapsüllerin morfolojilerinin temsili gösterimi, **a)** Mononükleer çekirdek ve homojen kabuk mikrokapsülü, ayrıca çekirdek kabuk mikrokapsülü olarak da adlandırılır; **b)** Polinükleer çekirdek ve homojen kabuk mikrokapsülü; **c)** Mononükleer çekirdek ve çok kabuklu mikrokapsül; **d)** Mikroküre olarak da adlandırılan ve aktif olarak homojen veya heterojen bir şekilde dağılmış olan polimer matrisi (Masuda 2011)

Mikrokapsülün kapsüllenecek kısmı ve kabuk kısmını tanımlamak için çeşitli terminolojiler kullanılmaktadır. Kapsüllenecek olan bileşen genellikle aktif madde, çekirdek, yük, iç faz, kapsüllenen kısım veya dolgu olarak adlandırılır. Aktif olan kısmı örten materyal ise genellikle kabuk, duvar, kaplama, dış faz, destek fazı veya membran olarak adlandırılır. Kabuk malzeme genellikle çekirdek ile çözünmez ve reaktif değildir (Sobel vd. 2014).

- **Çekirdek malzemesi**

Mikrokapsüllerdeki çekirdek malzemeler katı, sıvı veya gaz formunda olabilir. Çekirdek malzeme olarak katı parçacıklar kullanıldığında, bir çözücü içinde disperse edilip, bir sıvı olarak işlenebilirken; çekirdek malzeme sıvı olduğunda ise iki fazlı bir sistemde damlacıklar oluşturmak için emülsiyon haline getirilerek işlenebilir. Viskozite modifiye ediciler veya yüzey aktif maddeler, bir çekirdek malzemenin bir mikrokapsül içerisine dahil edilmesini kolaylaştırmak için sıvı çekirdek faza eklenebilir. Çekirdek oluşumu, kapsülleme işleminden önce veya kapsülleme sırasında meydana gelebilir (Oxley 2014).

Mürekkepler	Yapıştırıcılar
Katalizörler	Yağlar
İlaçlar	Vitaminler
Boyalar	İnsektisitler
Koku ve lezzet vericiler	Faz değişim materyalleri

Şekil 2.3. Çekirdek malzemeleri (Özonur 2004; Tuncer 2014)

- **Kabuk malzemesi**

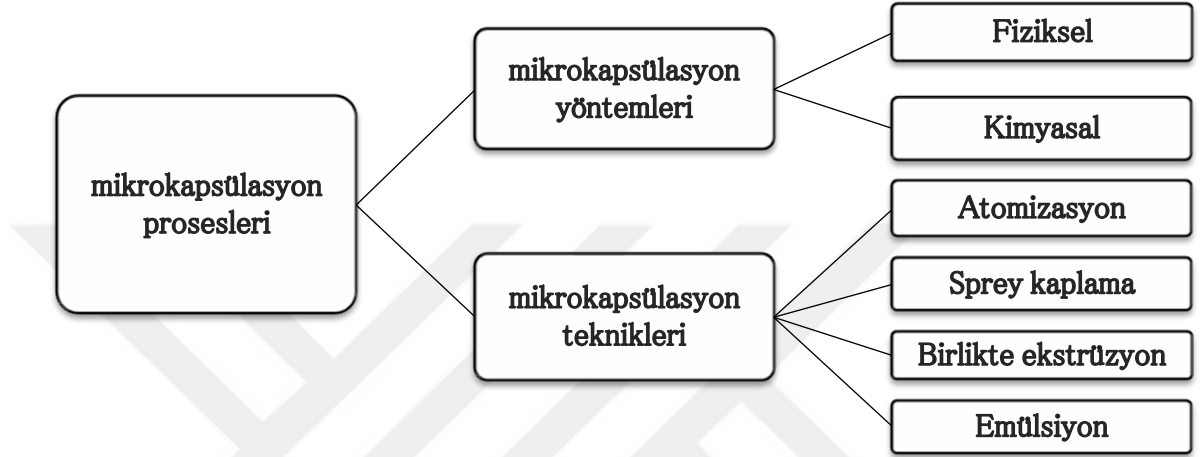
Doğal ve yapay polimerlerin çeşitliliği, geçirgen, yarı geçirgen veya geçirimsiz hale getirilebilen kabuk malzemesinin seçimi için daha geniş bir uygulama alanı sunar. Geçirgen kabuklar salınım uygulamaları için uygundur, yarı geçirgen kabuklar ise genellikle çekirdek malzemeye geçirimsiz olmakla birlikte düşük molekül ağırlıklı sıvılar için geçirgendir. Böylece, bu kapsüller ortamdan maddeleri emmek ve başka bir ortama bırakıldıklarında onları tekrar serbest bırakmak için kullanılabilir. Geçirimsiz kabuk, çekirdek malzemeyi tamamen dış ortamdan yalıtır ve dış ortamdan korur (Ghosh 2006). Sıklıkla kullanılan kabuk malzemeleri aşağıda listelenmektedir.

Jelâtin	Polistrien
Arap sakızı	Poliakril amid
Nişasta	Poliüreler
Karboksimetil selüloz	Polisloksanlar
Polivinil alkol	Epoksi reçineler
Polietilen	İnorganik silikatlar

Şekil 2.4. Kabuk malzemeleri (Özonur 2004)

2.3. Mikrokapsülasyon Prosesleri

Bilimde keşifler yapmak ve yapılan keşifleri doğru kavramlar ile ifade etmek elzem olduğu kadar, bu kavramları doğru şekilde sınıflandırmakta bir o kadar elzemdir. Mikrokapsülasyon proseslerini anlatan bazı yazarlar bu işlemleri proses olarak adlandırırken, bazı yazarlar ise farklı anlama gelen yöntem olarak adlandırmaktadırlar. Mikrokapsülasyon proseslerinin net bir şekilde ifade edilebilmesi için aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.



Şekil 2.5. Mikrokapsülasyon proseslerinin sınıflandırılması (Das vd. 2011; Oxley 2014)

Yirminci yüzyıl boyunca, kapsülleme prosesleri, değişen büyüklükte, morfolojide, yükte ve malzemelerde kapsüller üretmek için evrimleşmiştir. Matris partikülleri, çekirdek-kabuk kapsülleri, katı, sıvı veya gaz nüveleri olan kapsüller ve on nanometreden milimetreye kadar olan büyüklükteki kapsüller hazırlamak için çeşitli prosesler mevcuttur. Seçilen proses, kapsülün tasarımına (morfoloji, boyut) ve işlevine (salınım) büyük ölçüde bağlıdır (Oxley 2014).

Genel olarak, mikrokapsülleme prosesleri fiziksel ve kimyasal yöntemler olmak üzere iki temel kategoriye ayrılır, ikincisi daha sonra fiziko-kimyasal ve fiziko-mekanik olarak iki alt gruba bölünür. Mikrokapsülasyon proseslerinin kullanılan yöntemlere göre sınıflandırılması detaylı bir şekilde aşağıdaki çizelgede listelenmiştir (Das vd. 2011).

Çizelge 2.5. Mikrokapsülasyon prosesinin yöntemlere göre sınıflandırılması (Das vd. 2011)

Kimyasal	Fiziksel	
	Fizikokimyasal	Fiziko mekaniksel
• Polimerizasyon • İn situ Emülsiyon • Süspansiyon, • Dispersiyon, • Arayüz Polikondenizasyon	• Koaservasyon • Çözücü Buharlaştırma • Çözücü Ekstraksiyonu • Çok Tabakalı Adsorpsiyon • Kompleks Çöktürme • İyonik Jelasyon • Süperkritik Akışkan Çöktürme	• Sprey Kurutma ve Dondurma • Elektrostatik Enkapsülasyon • Kazanda Kaplama • Vakumda enkapsülasyon • Ekstrüzyon • Havalı süspansiyon • Çok Kanallı santrifuj

Birinci kategori, başlangıç materyallerinin monomer /ön-polimer olduğu prosesleri içerir. Bu proseslerde, kapsül oluşumu monomerlerin kimyasal reaksiyonlar bir araya gelmesiyle gerçekleşmektedir (Dubey vd. 2009). Emülsiyon, süspansiyon, dispersiyon polimerizasyonu ve arayüz polikondensasyonları gibi in-situ prosesler, mikro kapsülleme için kullanılan en önemli kimyasal proseslerdir (Das vd. 2011). İkinci kategori, başlangıç materyallerinin polimer olduğu proseslerden oluşur. Dolayısıyla, bu proseslerde kimyasal reaksiyon söz konusu değildir ve sadece şekil üretimi gerçekleşir (Dubey vd. 2009).

Genelde mikrokapsülasyon prosesinin seçimi, kullanılan monomerik/polimerik malzemenin yapısına bağlıdır. Bu nedenle, başlangıç malzemelerinin ve proseslerin uygun kombinasyonu, çok çeşitli bileşim ve morfolojik özelliklere sahip mikrokapsüllenmiş ürünler üretmek için kullanılabilir. Örneğin, poli(alkil siyanoakrilat) nanokapsüller emülsiyon polimerizasyonu ile elde edilirken, rezervuar tipi naylon mikrokapsüller genellikle arayüzey polimerizasyonu ile hazırlanır. Benzer şekilde albümin mikrokapsülleri, süspansiyon çapraz bağlama, polilaktit mikrokapsüller çözücü buharlaştırma veya çözücü ekstraksiyonu ve jelatin gibi ilgili ürünler koaservasyon prosesleri ile hazırlanır. (Dubey vd. 2009).

Mikrokapsülasyon prosesleri çizelge 2.6'da görüldüğü üzere proste kullanılan yöntemler dışında, proste esas alınan tekniklere göre sınıflandırılmaktadır. Bu teknikler, atomizasyon, sprej kaplama, koekstrüzyon ve emülsiyon tabanlı teknikler olarak kategorize edilmektedir. İlk üç genel teknik, esas olarak bir kabuk malzemesinin kurutulması, jelleştirilmesi veya dondurulması yoluyla parçacıklar oluşturmak için fiziksel değişikliklere dayanır. Dördüncü kategori olan emülsiyon tabanlı işlemler, ana kabuk katılma yöntemi olarak kimyasal reaksiyonlara dayalı katılaştırma yöntemlerini kullanır (Oxley 2014). Bu tekniklere göre yapılan sınıflandırma detaylı olarak çizelge 2.6'da listelenmiştir.

Çizelge 2.6. Mikrokapsülasyon proseslerinin kullanılan teknikler bakımından sınıflandırılması (Oxley 2014)

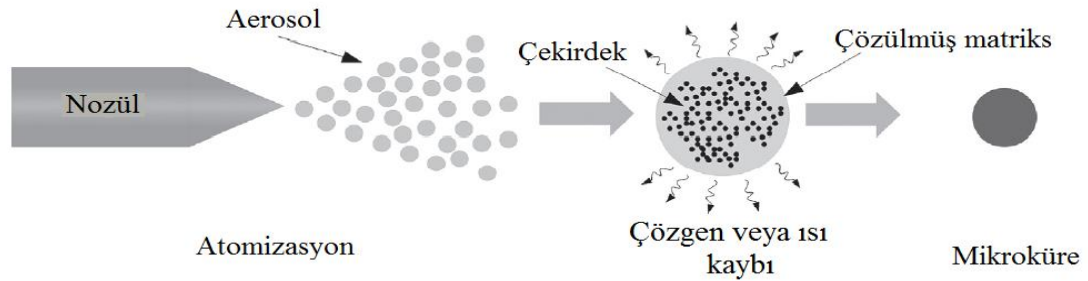
Atomizasyon	Sprey kaplama	Ko-Ekstrüzyon	Emülsiyon
Sprey Kurutma Sprey Soğutma Döner disk	Akışkan Yatak Kazanda Kaplama Granülasyon	Sabit nozül Titreşimli Nozül Santrifüjlü Nozül Daldırılmış Nozül EHD Nozül	Koaservasyon İn-situ polimerizasyon Arayüz polimerizasyon Çözücü Buharlaştırma Lipozom Sol-jel

Aşağıda, belirtilen teknikler açıklandıktan sonra mikrokapsülasyon proseslerinin gelişimi (koaservasyon, sprey kurutma, arayüz polimerizasyonu) ve tez çalışması (sol jel) için önemli olan prosesler, teknikler yönünden yapılan sınıflandırma baz alınarak açıklanmıştır.

2.3.1. Atomizasyon

Atomizasyon, bir gaz fazında bir aerosol veya süspansiyonunun küçük damlacıklarının oluşmasını sağlayan bir tekniktir. Kapsülleme amacıyla, gaz fazı genellikle havadır ve bu faz içinde oluşan küçük damlacıklar bir kabuk malzemesi ile çekirdek malzemesinin karışımıdır. Şekil 2.6’da bir nozül aracılığıyla çekirdek ve kabuk malzemelerinin oluşturduğu homojen bir karışımın atomize edildiği işlemin bir örneği gösterilmektedir (Oxley 2014).

Bu teknik, sprej kurutma, sprej soğutma, sprej congealing, döner disk atomizasyonu, elektrospreyleme ve prilling gibi çok daha özel proseslerin temelini oluşturur (Oxley 2014).



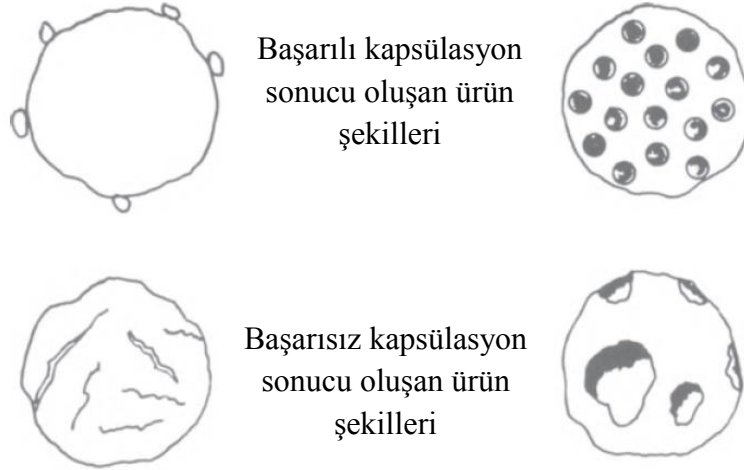
Şekil 2.6. Atomizasyon işleminin şekilsel gösterimi (Oxley 2014)

Püskürtmeli Kurutma

1927' lerin başlarında A. Bolk Roberts “Drydex” kapsüller hazırlamak için akasya sakızı içinde aroma verici gıda maddelerinin emülsiyonlarını püskürterek kuruttu. Daha sonra, 50'li yılların başlarında teknolojik ilerlemeler ile birlikte süt, kahve ve diğer gıda ürünleri ticari olarak kurutuldu (Fanger 1974).

Püskürtmeli kurutma, hem sıvıları hem de katı maddeleri kapsüllemek için kullanılabilir (Bakan 1986). Çoğunlukla kokuların, yağların ve aromaların kapsüllemesi için kullanılan düşük maliyetli bir ticari procestir (Das vd. 2011). Püskürterek kurutma işleminin, kaplama çözeltisinden büyük miktarlarda suyu uzaklaştırmak için ısıya ihtiyaç duyduğu düşünüldüğünde, uçucu sıvıların katı bir matris içinde yakalanmasında ve oksidatif ve termal bozunmaya karşı stabilize edilmesinde inanılmaz başarılar elde edilmiştir (Fanger 1974). Buna mukabil, spreyci kurutma teknikleriyle üretilen mikrokapsüller, hızlı çözücü buharlaşması nedeniyle çok gözenekli olma eğilimindedir. İşlem sonucu 5 ila 600 mikron aralığında yaklaşık olarak küresel bir yapıya sahip mikrokapsüller üretilir (Bakan 1986).

Koaservasyon ve faz ayrımı ile hazırlanan kapsüllerin aksine, spreyci kurutulmuş kapsüller tek damlacık kapsüller değildir, bunun yerine suda çözünebilir polimer matriksinde dağılmış yüzlerce küçük yağ damlacıklarından oluşur (şekil 2.7) (Fanger 1974). Likopen, bu proses kullanılarak jelatin mikrokapsüller içinde kapsüllenmiştir (Shu vd. 2006).

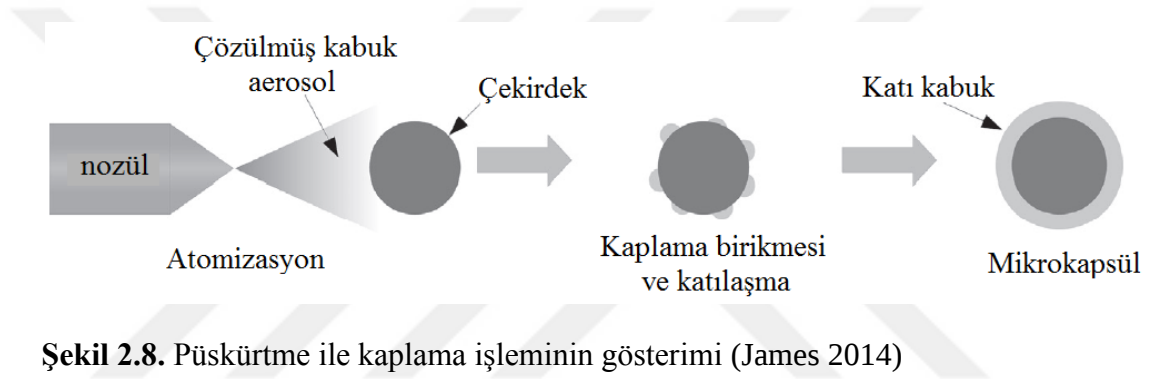


Şekil 2.7. Püskürtmeli kurutma prosesiyle oluşan mikro kapsüllerin şekli (Fanger 1974)

2.3.2. Sprey kaplama

Sprey kaplama, atomize edilmiş damlacıkların katı bir parçacık üzerine çökeltilmesidir. Bu teknik, Würster kaplama, akışkan yataklı kaplama, havalı süspansiyon kaplama, granülasyon ve kazanda kaplama (pan kaplama) dahil olmak üzere birçok biçimde ve birçok isim altında uygulanmaktadır. Prosesin genel bir gösterimi Şekil 2.8'de gösterilmektedir (Oxley 2014).

Katı çekirdek parçacıkları havada (akışkan yataklı kaplama) süspanse edilir veya bir tamburda (kazanda kaplama) döndürülür, ardından bir kabuk malzemesi içeren aerosolün eklenmesi sağlanır. Aerosol, solvent bazlı veya eriyik bir materyal olabilir. Damlacıklar ıslaktır ve katı çekirdek parçacıklarının etrafına yayılır, ardından kurutma ya da donma yoluyla katılaşır. Bu da katı çekirdeğin etrafında bir kabuk malzemesi birikmesini sağlar (Oxley 2014).



Şekil 2.8. Püskürtme ile kaplama işleminin gösterimi (James 2014)

Kazanda kaplama (Pan kaplama)

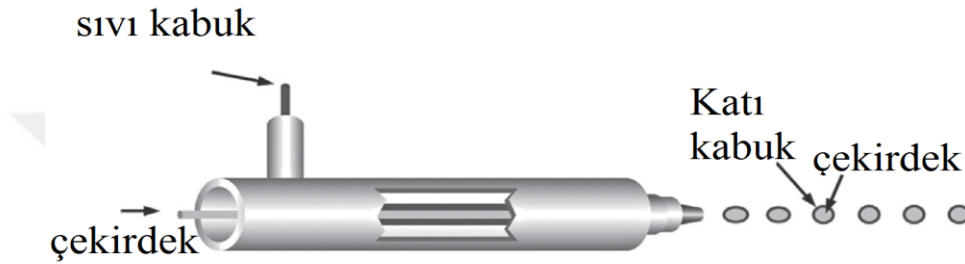
Kazanda kaplama 1880'lerde geliştirilen eski bir yöntemdir. Kazanda kaplama yöntemi mikrometre ile birkaç milimetre arasında bir boyuta sahip katıların kaplanması için kullanışlıdır ve bu mikrokapsüller topraklar olarak tanımlanabilir. Genellikle 600 mikrondan daha büyük katı parçacıkların mikrokapsüllenmesinde kullanılmasının uygun olduğu düşünülmektedir.

Bu teknikte, kaplama malzemesi, kaplama kazanındaki katı çekirdek malzemeye bir çözelti veya bir sprej olarak uygulanır. Genellikle kaplama malzemesi yan taraftan kazana bir açıyla püskürtülür. Süreç homojen bir kaplama oluşuncaya kadar devam eder (Das vd. 2011). Kaplama işlemi tamamlandığında, çözücüsünün uzaklaştırılması için, kazandaki kaplanmış malzemelerin üzerinden ılık hava geçirilir (Bakan 1986). Bazı durumlardaysa çözücünün son uzaklaştırılması kurutma fırınında gerçekleştirilir (Das vd. 2011).

Kazanda kaplama (Pan kaplama), farmasötik endüstrisinde makro boyutlarda kapsüller (haplar) hazırlamak için yaygın olarak kullanılan mekanik bir prosestir. Ayrıca bu proses, yavaş salınan (slow-releasing) gübrelerin üretimi için kullanılmaktadır (Fanger 1974).

2.3.3. Koekstrüzyon

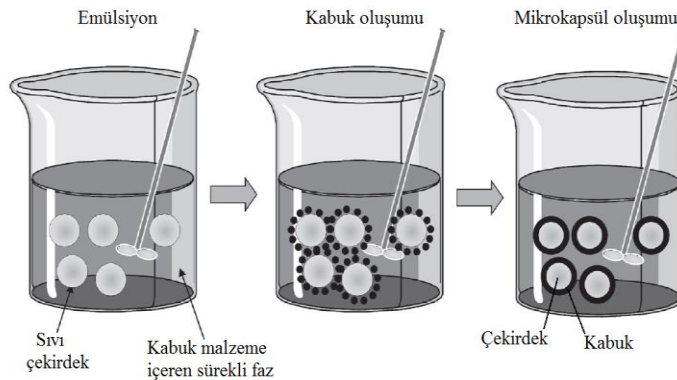
Alternatif bir atomizasyon biçimi, aynı zamanda koekstrüzyon olarak da adlandırılan halkasal-jet (halkasal püskürtme) atomizasyonudur. Bu işlemin bir örneği Şekil 2.9'da gösterilmiştir. Eşmerkezli bir nozul sistem kullanılarak, çekirdek-kabuk damlacıkları ilk olarak bir dairesel jetin simetrik ayrılmasıyla oluşturulur. Dış kabuk damlacık daha sonra bir mikrokapsül kabuğu oluşturmak için katılır. Sabit koekstrüzyon, titreşimli nozul koekstrüzyon, santrifüj koekstrüzyon, daldırılmış nozul koekstrüzyon, elektrohidrokinamik (EHD) koekstrüzyon veya akış odaklı koekstrüzyon dahil olmak üzere koekstrüzyon için çoklu konfigürasyonlar mevcuttur (Oxley 2014).



Şekil 2.9. Koekstrüzyon tekniğinin temsili gösterimi (Oxley 2014)

2.3.4. Emülsiyon bazlı

Yukarıda tanımlanan ilk üç işlem, mikrokapsül oluşumu, mikroküre oluşumu veya katı parçacıkların kaplanması için damlacıklar oluşturmak amacıyla atomizasyon gerektirir. Alternatif bir damlacık oluşumu tekniği, iki fazlı bir sıvı sistemi içinde damlacıkların oluşturulduğu emülsiyonların kullanılmasıdır (Oxley 2014).



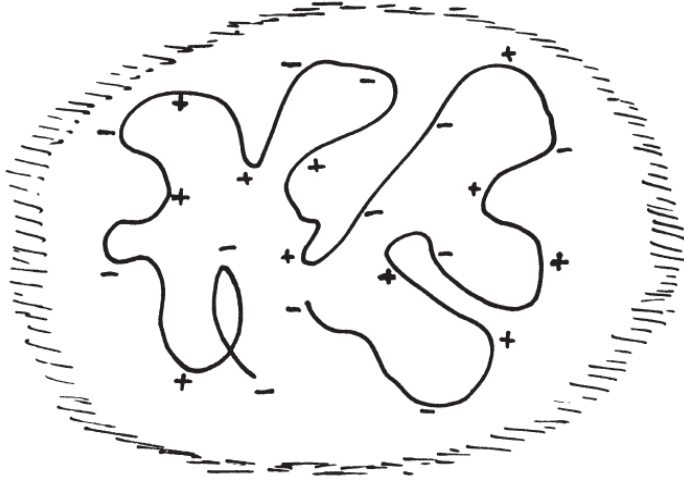
Şekil 2.10. Emülsiyon temelli proseslerin temsili gösterimi (Oxley 2014)

Emülsiyon tekniğinin birinci kısmı, sıvı bir çekirdek malzeme fazını, çözünmüş kabuk malzemesi içerebilen karışmaz bir sıvı faza dağıtılmasıyla emülsiyon oluşumudur. Daha sonra, dağınık faz damlacıkları etrafında kabuk oluşumunu indüklemek için iki fazlı sisteme ayarlamalar yapılır. Su içinde yağ (y/s) sistemi kapsülleme için kullanılan en yaygın iki fazlı sistemdir (Oxley 2014).

Bu işlemin varyasyonları arasında basit koaservasyon, kompleks koaservasyon, in situ polimerizasyon, arayüzey polimerizasyonu, lipozomlar, katman-katman emülsiyonları, miseller, çözücü buharlaştırma, su içinde kurutma, katı lipid nanopartiküller ve sol-jel kimyası bulunmaktadır (Oxley 2014).

Koaservasyon

Bu kapsülleme yönteminin açıklamasına geçmeden önce, hidrofilik kolloidler ve bunların koaservasyona uğrama yollarını tanımak önemlidir. Hidrofilik kolloidler, suda ya da sulu çözeltilerde dağılabilen veya çözünür olan büyük moleküllerdir. Koaservasyona ilgi duyan hidrofilik kolloidler (jelâtin, alginatlar, albümin, kazein, agar-agar, arap zımkı, nişasta, karboksimetilselüloz, poliakrilik asit, poliakrilamid), su içersinde gevşek bir şekilde kıvrılmış, dolaşık bobinler biçiminde şekil 2.11'de gösterildiği tasavvur edilebilir (Vandegaer 1974).



Şekil 2.11. Koaservasyona ilgi duyan hidrofilik kolloidlerin temsili gösterimi (Vandegaer 1974)

Makromolekülerden oluşan kolloidi çözelti içinde tutmaya yardımcı olan şey çevresindeki kısmen bağlı sudur. Bu kolloidler, zincirleri boyunca sahip olduğu protonları ve diğer iyonları, kendisini çevreleyen sulu ortam ile değiştirebilen ve böylece pozitif veya negatif yük almalarını sağlayan birkaç iyonize edilebilir gruba sahiptir. Bu nedenle, bir kolloidin çözünürlüğü veya dağılılabirliği, onun yükünün, yükte ortam pH' sının bir fonksiyonudur (Vandegaer 1974).

1930'larda iki Hollandalı bilim adamı kolloidal sistemlerde gerçekleşen faz ayrışması olgusunu tanımlamak için ilk kez koaservasyon adını önermiş ve bunu sistematik bir şekilde tanımlamışlardır. Koasevasyon terimi, latince kolloidal parçacıkların önceki birleşimini gösteren "co" öneki ve agregasyon anlamına gelen "acervus" kelimelerini oluşturmaktadır. Koaservatlar kolloid açısından zengin çözeltilerdir (Vandegaer 1974).

Koaservasyon, kapsül duvarı oluşumunun temel işlemini tarif etmek için kullanılan bir terimdir (Das vd. 2011). Koaservasyon sistemlerinin benzersiz özelliği, iki fazın çözücü bileşeninin aynı olmasıdır. Bu, iki karışmaz sıvının yer aldığı, iki fazlı sistemlere kıyasla bir koaservatın en temel ayırt edici özelliğidir. Böylece, iki fazlı bir koaservat sistemin arayüzünden göç eden kolloidal bir çözünmüş parçacık kendisini arayüzün diğer tarafındaki aynı bileşene sahip fazda bulur. Kompozisyon açısından iki faz arasındaki fark, çözünen türlerin konsantrasyonundaki bir farklılıktır (Vandegaer 1974).

Koaservatlar esasen basit ve kompleks koaservasyon olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. Bunlar arasındaki en önemli fark, basit koaservasyonda, tek bir koloidal çözünen madde bulunurken, karmaşık koaservasyonda, iki veya daha fazla koloidal çözünen maddenin sürekli fazda bulunmasıdır (Fanger 1974; Das 2011).

Koaservasyon, basit koaservasyon durumunda inorganik tuzların eklenmesi, seyreltme veya sıcaklık değişimleriyle; kompleks koaservasyon durumunda ise seyreltme, sıcaklık veya pH değişimleriyle meydana gelebilir (Fanger 1974). Her iki koaservasyon işlemi için mikrokapsül oluşum mekanizması, faz ayrılmasının gerçekleşme şekli dışında aynıdır (Vandegaer 1974).

Faz ayrışması, basit koaservasyon prosesinde, sulu solvasyon tabakasının hidrofilik kolloidler etrafından uzaklaştırılmasını içerir. Bu, tuzlar veya alkol gibi su için büyük bir afiniteye sahip kimyasal bileşiklerin eklenmesiyle gerçekleştirilebilir. Bu bileşikler, ilişkili su molekülleri için kolloid ile rekabet edecektir. Kolloid zinciri, etrafını saran su molekülleri yeterince uzaklaştırıldığında, diğer kolloid zincirleri ile koaservasyon oluşur ve artık kolloid zincirleri birbirinden ayrı değildir. Sonuç olarak bu daha az hidrofilik zincirler birbirlerinin etki alanına nüfuz ederek iç içe geçme eğilimindedirler (Vandegaer 1974). Basit koaservasyon, sulu veya organik ortamda sırasıyla jelatin veya etil selüloz gibi tek bir polimerin kullanımını içerir (Dubey vd. 2009).

Karmaşık koaservasyondaki faz ayrımı, genellikle sulu ortamda gözlenen karışık yüklü polielektrolitlerin kendiliğinden sıvı / sıvı faz ayrılmasıdır (Thies 1975). Bu nedenle kolloid üzerindeki yükler ve bunların nötralizasyonu ile ilgilidir (Vandegaer 1974). Bu proses, her ikisi de sulu ortamda çözünür olan, jelatin ve akasya gibi karşılıklı olarak yüklü iki polimerik malzemenin kullanımını içerir (Dubey vd. 2009).

Koaservasyon prosesi, Ulusal Yazar Kasa Şirketi (National Cash RegisterCo.) kimyagerleri Barrett Green ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve geliştirilmiştir (Das vd. 2011). Burada kullanılan mikrokapsülasyon prensipleri hem basit hem de karmaşık koaservasyonu içerir (Luzzi 1970).

Arayüzey Kondensasyonu

1959'da DuPont firması araştırmacıları, ulusal bir ACS konferansında naylon filmin arayüzey polimerizasyonu ile ilgili dikkat çekici bir sunum yaptıktan sonra alandaki hemen hemen herkes, mikrokapsülleme için arayüzey polimerizasyonunu uygulamakla ilgilendi (Fanger 1974). Arayüzey kondensasyonu ile gerçekleşen mikrokapsülasyon prosesi, bir monomerin, birbiri ile karışmayan iki maddenin arayüzeyinde polimerize hale getirildiği bir işlemdir (Luzzi 1970). Başka bir deyişle, biri yağda çözünür, diğeri suda çözünür olan iki monomerin kullanıldığı ve damlacık yüzeyinde bir polimerin oluşturulduğu prosesdir (Dubey vd. 2009).

Kapsüllenecek olan iç faz malzemesinin sıvı olması durumunda, genellikle monomerin iç fazdan dış faza doğru göç etmesi beklendiğinden ve çapraz bağlayıcı maddenin iç faza aktarılması tercih edilmediğinden dış faza bir çapraz bağlayıcı madde eklenerek polimerizasyonun ara yüzeyde gerçekleşmesi sağlanır (Luzzi 1970). Polikondensasyon işlemi ile birlikte kapsül oluşumu sırasında damlacıkların birleşmesini önlemek için az miktarda uygun bir stabilizatör kullanılması da gereklidir. Arayüzeyde oluşan polimerik yapının damlacık fazındaki çözünürlüğüne bağlı olarak, hem tek çekirdekli (monocore) hem de matriks tipi mikrokapsüller üretmek için arayüz polikondensasyon yöntemi kullanılabilir. Böylece eğer polimer, sürekli fazda dağılmış olan damlacıklar içinde çözünürse, matriks tipi mikrokapsüller oluşurken, polimer çözünür değilse, damlacıkların etrafında çöker ve tek çekirdekli mikrokapsüllerin oluşumuna yol açar (Dubey vd. 2009).

Arayüzey polimerizasyon tekniği ile oluşturulan kapsüller, küresel bir geometri ile sürekli bir çekirdek kabuk yapısına sahiptir. Bununla birlikte oluşturulan birçok kapsülün dış yüzeyi pürüzsüz ve düzgündür, oysa iç yüzey genellikle düzensizdir (Das vd. 2011).

Arayüzey polimerizasyonları sıvı yağları, boya öncüllerini, proteinleri, peptidleri, enzimleri, antikorları, hücreleri ve pestisidleri (Scher 1982; 1998) kapsüllemek için kullanılmıştır. Bu prosesin dezavantajı, reaktif çekirdek malzemede çözünmesidir, bu nedenle reaktif madde çekirdek malzemeyle kimyasal olarak reaksiyona girip, çekirdek malzemenin bozulmasına neden olabilir (Das vd. 2011).

Sol Jel Prosesi

Kısa Tarihçe

1640'da, Van Helmont, silikat materyallerini alkali içinde çözerek “cam suyu”nu keşfetti ve ardından elde ettiği sıvıyı asitlendirerek silika jelini çöktürmeyi başardı. 1846'da Ebelmen, SiCl_4 ve etanolden elde edilen bir silan bileşiğinin atmosfere maruz kaldıktan sonra şeffaf bir cam oluşturduğunu gözlemledi. “Sol-gel” terimi, 1864 yılında silika soler üzerinde yaptığı çalışma sırasında Graham tarafından ortaya atıldı (Ciriminna vd. 2013). 1930'ların başlarında, Kistler sol-gel yönteminin ilk pratik uygulaması olarak kabul edilen aerogelleri hazırladı. 1960'lı yılların ortalarında Schroeder, camın optik özelliklerini SiO_2 ve $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ filmleri ile değiştirmek için soda-kireç camının sol-gel kaplamasını geliştirmiştir. 1960'ların sonunda sol-gel kaynaklı tozlar sinterleme tekniğiyle seramiklerinin kaynağı olarak kullanılmıştır (Sakka 2013).

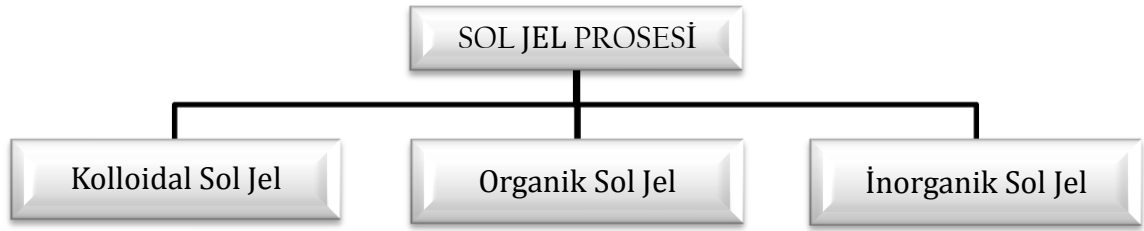
Tanım

Tanım olarak sol jel prosesi, kolloidal süspansiyonların jelleştirilmesiyle katı bir fazın elde edilmesini içeren proseslerin tamamına verilen isimdir (Akarsu 2000). Sol-gel terimi, işlemin bir sol ile başlatılmasını gerektirse de, genellikle prosesin başlangıç noktası sıvı bir çözeltidir (Wang vd. 2006). Proseste, çeşitli kimyasal öncülerin kullanan birçok farklı ürünü hazırlamak için çok sayıda reaksiyon sürecine atıfta bulunmaktadır. Kakihana' ya göre, aslında sol jel yöntemi kolloidal sol jel, inorganik sol jel ve polimerik sol jel olmak üzere üç kısma ayrılmaktadır (Driessche ve Hoste 2006).

-Kolloidal sol-jel: Bu sollerdeki parçacıklar arası etkileşimlerde van der Waals kuvvetleri, elektrostatik kuvvetler ve Brown hareketleri gibi fiziksel kuvvetler hakim olduğundan, kolloidal sol-jel yöntemi "fiziksel" jel hazırlama yöntemi olarak adlandırılır.

-Organik sol-jel: Bu organik yapıdaki bir polimerik ağların oluşumunu içerir. Bu, iki şekilde gerçekleştirilebilir. Birincisi, jel ağının organik monomerlerin polimerizasyonu ile yapıldığı bir "in-situ" polimerizasyondur. İkincisi, metal iyonları, polimerler ve uygun bir çözücü ihtiva eden bir çözelti sistemidir.

-İnorganik sol jel: Bu inorganik yapıdaki polimerik jeller ya organik çözücüler içindeki metal alkoksitlerden ya da sulu veya organik çözücüler içinde çözünmüş ve şelatlama ligandları ile stabilize edilmiş metal tuzlarından olmak üzere iki şekilde üretilir. Her iki şekilde süreç, metal katyonlarının yüksek elektropozitif karakteri tarafından yönetilmektedir.



Şekil 2.12. Sol jel yönteminin sınıflandırılması

Sınıflandırılmış olan sol-jel proseslerinin tümünde birincil ortak hedef, homojen bir katı bileşiğin elde edilebileceği, homojen bir ön-madde çözeltisinin hazırlanmasıdır.

Bu yöntemler arasında, su ile kolayca tepki gösteren metal alkoksitlerin kullanıldığı inorganik sol jel yöntemi en popüler olanıdır. En çok kullanılan metal alkoksitler, tetrametoksisilan (TMOS) ve tetraetoksisilan (TEOS) gibi alkoksisilanlardır. Bununla birlikte, alüminatlar, titanatlar ve boratlar gibi diğer alkoksitler de sıklıkla inorganik sol-jel işleminde kullanılan malzemelerdir (Driessche ve Hoste 2006).

İnorganik Sol Jel

Yöntem içerisinde kullanılan temel kavramlar olan sol, jel ve metal alkoksit kavramların tanımı aşağıda verilmiştir.

Sol, sıvı içindeki katı parçacıkların koloidal bir süspansiyonudur. Buna paralel olarak aerosol, bir gaz içindeki parçacıkların bir koloidal süspansiyonu olarak tanımlanırken, emülsiyon ise sıvı damlacıklarının başka bir sıvı içerisindeki bir süspansiyonudur.

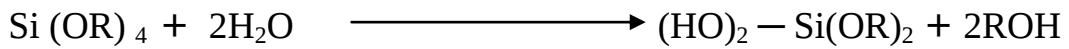
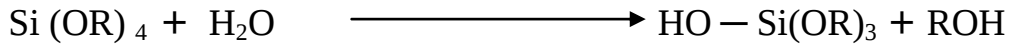
Metal alkoksitler, bir metal veya metaloid atomuna bağlı bir organik ligand içeren metal-organik bileşik ailesinin üyeleridirler. Organometalik bileşikler, metal alkoksitlerde olduğu gibi metalojen-karbon (metal-oksijen-karbon) bağlantılarına değil, doğrudan metal-karbon bağlarına sahip bileşikler olarak tanımlanır. Bu nedenle, alkoksitler organometalik bileşikler değildir, ancak bu kullanım literatürde sıklıkla görülmektedir (Brinker ve Scherer 1990a).

Temel Prensipler

Silika bazlı malzemelerin sol-gel işleminin arkasındaki temel kimyasal prensip, Si-OR ve Si-OH içeren türlerin kondenzasyon reaksiyonları ile siloksan (Si-O-Si) bileşiklerine dönüşümüdür (Schubert 2015). Fonksiyonel grup seviyesinde, sol-gel işlemini tarif etmek için genellikle üç reaksiyon kullanılır (Brinker ve Scherer 1990b).

- **Hidroliz**

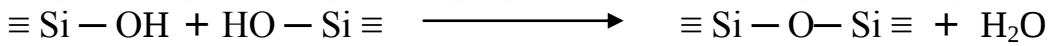
Metal alkoksitler suyla kolay bir şekilde reaksiyon verdiklerinden dolayı popüler başlatıcılardır. Suyla gerçekleşen bu reaksiyona hidroliz adı verilir. Genel olarak, hidroliz reaksiyonu, su eklenerek, alkoksit gruplarının (OR) hidroksil grupları (OH) ile yer değiştirmesiyle gerçekleşir (Driessche ve Hoste 2006). Reaksiyon mevcut su ve katalizör miktarına bağlı olarak aşağıda gösterildiği gibi, tüm alkoksit grupları hidrolize oluncaya kadar devam edilebilir veya alkoksit gruplarının bir kısmı hidroliz edildikten sonra hidroliz durdurulabilir (Brinker ve Scherer 1990a).



- **Alkol Kondenzasyonu**



- **Su Kondenzasyonu**



Sol Oluşumu

Bir alkoksit su ile reaksiyona girdiğinde üç reaksiyon meydana gelir ve gerçekleşen reaksiyonlar silis nanoparçacıklarının oluşmasıyla sonuçlanır (bunlar daha sonra bir jel oluşturmak için birbirine bağlanırlar). Bu reaksiyonlardan birincisi, silanol (Si-OH) grupları oluşturmak için bir silisyum alkoksitin suyla reaksiyona girdiği hidroliz reaksiyonudur. Reaksiyon sonucu meydana gelen silanol grupları daha sonra siloksan bağları (Si-O-Si) oluşturmak üzere birbirleriyle veya bir alkoksit grubuyla (Si-OR) reaksiyona girerek iki molekülün daha büyük bir moleküle dönüşmesine neden olur (Steiner ve Walker 2008). Kondenzasyon reaksiyonu olarak adlandırılan bu reaksiyonlarda yan ürün olarak su veya alkol meydana gelir (Brinker ve Scherer 1990a).

Kondenzasyon reaksiyonlarının sürekliliği birçok küçük molekülün, binlerce silisyum-oksijen bağı içeren dev moleküllere bağlanmalarını sağlar. Bu işlem sonucunda oluşan devasa yapılara silika nanopartikülleri adı verilir ve çapları yaklaşık birkaç nanometre büyüklüğündedir. Oluşan silika nanopartiküller ampirik olarak SiO₂

formülü veya bir silisyum atomunun diğerine dört tek bağ ile bağlanmış olmasından dolayı polimer formülü olarak $(\text{SiO}_4)_n$ şeklinde gösterilebilir (Steiner ve Walker 2008).

Silika nanoparçacığın oluşumu sırasında, her bir silisyum atomu dört siloksan bağı oluşturmaz ve bunun yerine hidroksil (-OH) veya alkoksi (-OR) grubu şeklinde nanoparçacıkların yüzeyini örter. Bunlara “terminal gruplar” denir (Steiner ve Walker 2008).

Sol'den Jel Oluşumu

Nano partiküller, bir noktada boyutlarını büyütmeyi bıraktıkları ve bunun yerine diğer nano partiküller ile aglomere oldukları kritik bir boyuta ulaşırlar. Bu, pH, sıcaklık ve çözeltideki diğer türlerin konsantrasyonu gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Nano partiküllerin yüzeyindeki terminal hidroksil ve alkoksi grupları, nano partiküllerin birbirine bağlanmasına izin verir. Nano parçacıkların yeterince bir araya gelmesiyle sürekli yapıdaki bir ağın sıvı çözeltiyi kaplayıp bir araya gelmesiyle oluşan yapıya jel denir. (Steiner ve Walker 2008). Bu yüzden oluşan jel ağının yapısı büyük ölçüde sol partiküllerinin boyutuna ve şekline bağlıdır (Salaiin 2013).

Kararlı bir jel elde etmek için, siloksan bağlarının sayısı maksimize edilirken nanopartikül yüzeyindeki silanol (Si-OH) ve alkoksi (Si-OR) gruplarının sayısı minimize edilmelidir (Salaiin 2013).

Kapsülleme Yöntemi Olarak Sol-Jel Prosesinin Kullanımı

Mikrokapsüllerin sentezi için çeşitli yollar geliştirilmiş ve bilimsel literatürde ve patentlerde 200'den fazla mikro kapsülleme yöntemi tarif edilmiştir (Salaiin 2013). Tarif edilen bu yöntemler kimyasal ve fiziksel yöntemler olarak iki ana kategoride sınıflandırılmıştır (Ghosh 2006). Ancak bu sınıflandırma biraz yanıltıcı olabilir; çünkü mekanik olarak sınıflandırılan bazı yöntemler kimyasal reaksiyon içerebilirken ve bazı kimyasal yöntemler fiziksel olaylara dayanmaktadır (Salaiin 2013). Sol jel yöntemiyle mikrokapsülasyon söz konusu olduğunda bu durum dikkat çekmektedir.

Sol-jel silika matrisleri söz konusu olduğunda, kontrol edilebilir boyut aralığına sahip partiküller sol-jel çözeltisinin mikro-damlacıklara parçalanması ve oluşan parçacıkların jelleşme sırasında mikroreaktör olarak kullanılmasıyla mikro-reaktörleriyle karşılaştırılabilir boyutlarda silis parçacıkları sentezlenebilir. Bu işlemi gerçekleştirmek için sprey kurutma ve emülsiyon polimerizasyon olmak üzere iki yaklaşım kullanılmıştır (Barbe' vd. 2008).

Kapsülleme, etkileri ve kullanımı ile ilgili fikirler 1993 yılından itibaren sol-jel bilimi alanında gelişmeye başlamıştır ve bilimsel araştırma makalelerinin azlığı bu alanda yeterince çalışma yapılmadığını göstermektedir (Driessche ve Hoste 2006).

Çizelge 2.7. İnternette 15 yıl boyunca sol-jel kapsülasyonu ile ilgili olarak atıf yapılan makale sayısı (Driessche ve Hoste 2006)

Yıllar	Makale sayısı	Yıllar	Makale sayısı	Yıllar	Makale sayısı
1991	0	1996	4	2001	8
1992	0	1997	1	2002	7
1993	1	1998	8	2003	8
1994	2	1999	7	2004	11
1995	1	2000	4	2005	9

2006 yılına kadar çizelge 2.8’de belirtilen makaleler dışında yapılan diğer tüm çalışmalarda, içi boş seramik mikro kürelerin üretimi yapılmıştır (Wang vd. 2006).

Çizelge 2.8. Çekirdek kabuk yapısı ile ilgili çalışmalar (Wang vd. 2006)

Editör	Ön başlatıcı	Emülsiyon tipi
Sarıkaya ve Akıncı(1988)	Alüminyum Nitrat	S/Y
Liu ve Wilcox(1995)	Böhmite, Ludox LS	S/Y
Schacht vd. (1996)	TEOS	Y/S
Singh ve Kosuge (1998)	TEOS	Y/S
Ono ve Takahashi (1998)	TEOS	S/Y

Çizelge 2.7 ve çizelge 2.8 görüldüğü üzere 2005 yılına kadar literatürde yapılan sol jel mikrokapsülasyon çalışmalarından sadece %7’si çekirdek kabuk yapılı mikrokapsül üretimine yönelik olduğu söylenebilir.

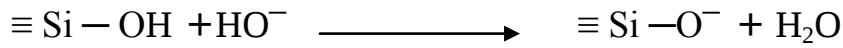
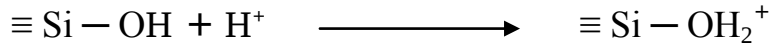
Sol-Jel Prosesinde Kabuk Oluşum Mekanizması

Yukarıda bahsedildiği gibi sol jel prosesi temel olarak, hidrolize olmuş metal alkoksit bileşiklerinin bir biri ardınca gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonlarıyla sol denilen siloksan ağını oluşturarak katılaşması amaçlanmaktadır. Mikrokapsül üretiminde, emülsiyon yöntemiyle birleştirilmiş sol jel prosesinde ise amaç, sol jel prosesin kondenzasyon işlemini sürekli faz ile emülsiyon damlacığı arayüzeyinde gerçekleştirerek, damlacık şekline uygun küresel siloksan ağı içerisine hapsedmektir.

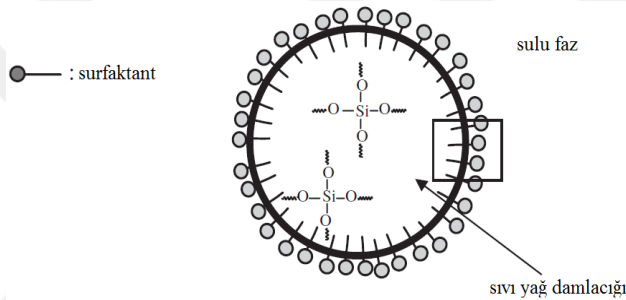
Bu işlemi gerçekleştirmek için yük kontrollü mekanizma (Schacht ve arkadaşları 1996) ve hız kontrollü mekanizma (Brinker ve Scherer 1990) olmak üzere iki potansiyel yol vardır. Bunlar sırasıyla aşağıda şematik olarak gösterilmektedir (Wang vd. 2006).

- **Yük Kontrollü Mekanizma**

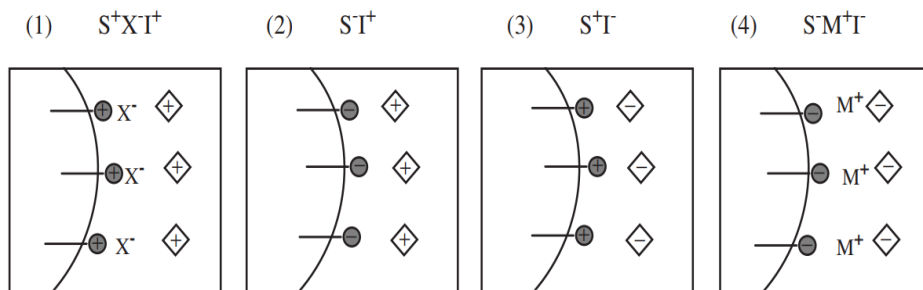
Hidrolize edilmiş alkoksitlerin izoelektrik noktasının nin altındaki bir pH'a asitleştirilmesi, silisli türlerin pozitif olarak yüklendiğini ve pH'nin izoelektrik noktası üzerinde artırılması türlerin negatif olarak yüklendiği anlamına gelir (Schubert 2015).



Yük kontrollü mekanizmada amaç, pozitif veya negatif yüklü iyonik surfaktantlar aracılığıyla yüklü silika türlerini, kullanılan surfaktanın yüküne zıt olarak emülsiyon damlacığı yüzeyinde biriktirip kondenize olmasını sağlamaktır (Wang vd. 2006).

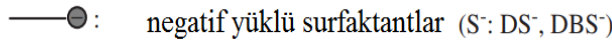
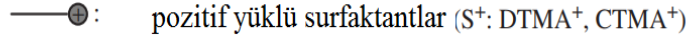
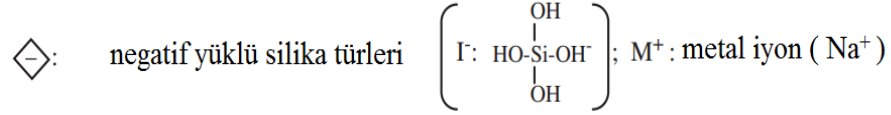
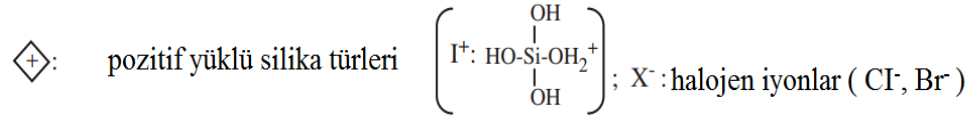


Şekil 2.13. Etrafı surfaktan molekülleriyle sarılmış metal alkoksit ihtiva eden bir yağ damlacığı (Wang vd. 2006)



Şekil 2.14. Şekil 13’ te belirtilen dikdörtgen içindeki arayüzeyin genişletilmiş şekli (Wang vd. 2006)

Sembollerin Anlamı



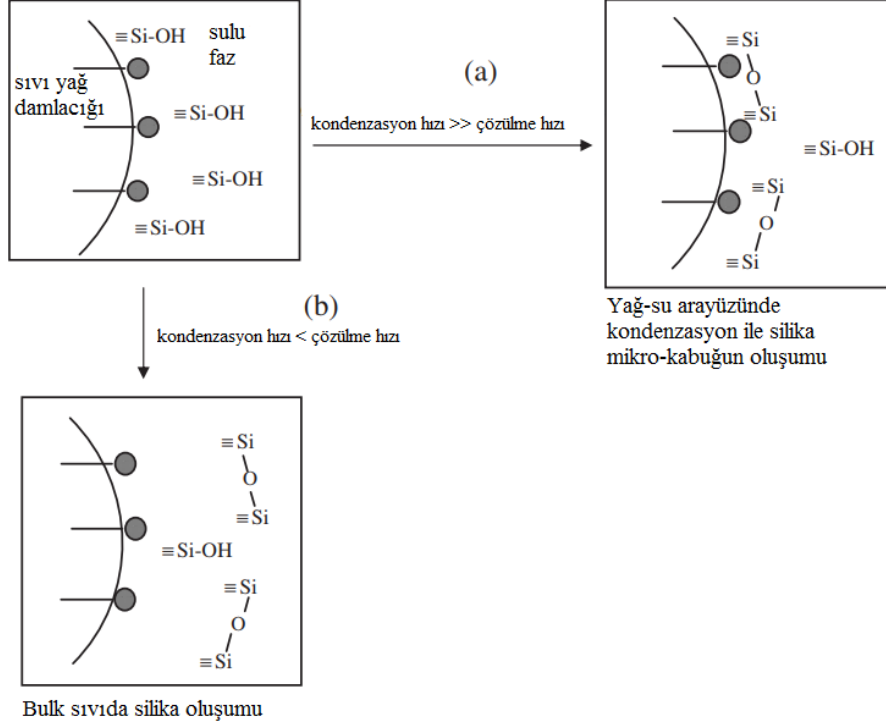
Şekil 2.14(1)' de, halojenür iyonlarının (X), elektrostatik kuvvetlerle katyonik surfaktantlar ve pozitif yüklü silika türleri arasındaki etkileşime ($\text{S}^+\text{X}^-\text{I}^+$) aracılık ettiğini göstermektedir. Koordinasyon iyonları tarafından oluşturulan bu stabilize edilmiş inorganik-organik emülsiyon, yağ-su ara yüzünde bir silika mikro kabuğunun oluşmasından sorumlu olabilir, çünkü silika küresel partikülleri genellikle kararlı bir silikon emülsiyonunda silikon esterlerin kontrollü hidrolizi ile elde edilir.

Diğer yandan, şekil 2.14.(2)'de gösterilen oluşumun, pozitif yüklü silika türleri (I^+) ile negatif yüklü yüzey aktif madde (S^-) arasındaki moleküler etkileşimler aracılığıyla domine edildiğini göstermektedir. Benzer sebeplerle (S^+I^+) ve ($\text{S}^-\text{M}^+\text{I}^+$) durumları için Şekil 2.14. (3) ve (4) benzer şekilde yorumlanabilir (Wang vd. 2006).

Wang ve vd. (2006)' nin farklı surfaktant ve farklı pH seviyelerinde yaptıkları çalışmadaki deney sonuçları, olası yük kontrollü mekanizmanın yalnızca Şekil 2.14 (1)'de, gösterilen $\text{S}^+\text{X}^-\text{I}^+$ etkileşimleriyle gerçekleşebileceğini ortaya koymaktadır. (Wang vd. 2006).

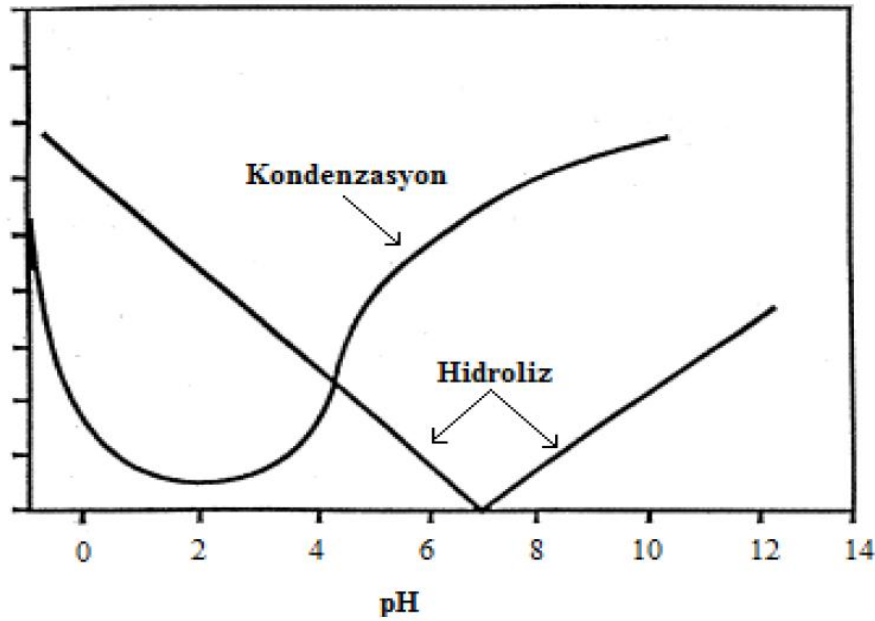
• Reaksiyon Hız Kontrollü Mekanizma

Yağ-su arayüzünde asit katalizli hidroliz yoluyla oligomerik ara ürünlerin üretilmesi



Şekil 2.15. Silis mikrokapsüllerinin oluşum sürecinin reaksiyon hızları tarafından kontrol edilen mekanizma ile şematik çizimi. **(a)** Yağ-su arayüzünde silika mikrokabuğun oluşumu. **(b)** Çözelti içinde silika oluşumu (Wang vd. 2006)

Şekil 2.15'te gösterildiği gibi, reaksiyon hız kontrollü mekanizma, kondenzasyon hızının, yağ-su arayüzünde bir silika mikro-kabuğunun oluşumu için çözünme hızından çok daha büyük olması gerektiğini savunmaktadır. Kondenzasyon hızı çözülme hızından daha küçükse, arayüzey yerine sürekli fazda (bulk sıvıda) silika oluşumu meydana gelebilir. (Wang vd. 2006).



Şekil 2.16. Hidroliz ve kondenzasyonun reaksiyonlarının gerçekleştiği pH seviyeleri (Toygun vd. 2013)

pH = 2'nin altında, hem hidroliz hem de kondenzasyon, protonlanmış alkoksit grupları içeren bimoleküler nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları (SN_2) ile meydana gelir. Bu koşullar altında, hidroliz oranı, kondenzasyon oranına kıyasla büyüktür.

Orta seviye pH değerleri (3-8), bir geçiş yapıları spektrumunun beklenebileceği koşulları temsil eder. Şekil 2.16 da görüldüğü üzere, çözünme ve yoğunlaşma oranları, pH ile sorunsuz bir şekilde artarken, hidroliz oranı, yaklaşık olarak nötr pH'da minimum bir seviyeden geçer. Artan r, herhangi bir pH değerinde çözünme ve hidroliz oranlarını arttırır. Orta pH koşullarında, çözünme hızı yoğunlaşma hızını aşabilir. Bu nedenle, silika mikro kabukları, yağ-su arayüzeyinde meydana gelmez.

Hidroliz reaksiyonu için H_2O 'nun TEOS'a stokiometrik molar oranının (r) 4' tür. 4'ten büyük olan r değerleri için, hidrolizin erken bir aşamada tamamlanması beklenmektedir. Monomerler tükendikten sonra, tamamen hidrolize edilmiş türler arasındaki kondenzasyon reaksiyonu, dallanmış yapılara neden olur. Çözünme oranı trimerler ve daha yüksek polisilikat türleri için düşük olduğundan, yoğunlaşma reaksiyonu geri dönüşümsüz olarak devam eder. Böylece, silika mikro-kabuk oluşumu beklenir (Wang vd. 2006).

2.4. Pestisidlerin Kapsüllasyonu ve Kontrollü Salımı

2.4.1. Pestisitler

Haşere kontrolü şüphesiz, medenileşmiş insan kadar eski bir bilim dalıdır (Cardarelli 1976). Mezapotamya’da Sümerler döneminde (M.Ö. 2500) böcek ve akarları kaçırmak için kokusundan dolayı kükürt kullanmışlardır. Eski Mısırdı (M.Ö.1550) Ebers papirüslerinde 800 den fazla zehir ve pestisit olarak tanımlanmış ilaç tarif edilmiştir (Daş ve Aksoy 2016).

Pestisitler böcekler, kemirgenler, mantarlar ve istenmeyen bitkiler (yabani otlar) dahil zararlıları öldürmek için kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Bu bileşikler doğası gereği insanlar dahil diğer organizmalar için potansiyel olarak toksiktir bu yüzden güvenli bir şekilde kullanılmaları ve doğru bir şekilde imha edilmeleri gerekir (Yadav ve Devi 2009).

Pestisitler etki ettikleri canlı gruplarına göre, etkilediği canlının biyolojik dönemlerine göre, zararlılara etki yollarına göre, toksik özelliklerine göre kullanma tekniğine göre ve etken madde grubuna göre sınıflandırıldıktan sonra alt gruplara ayrılmaktadırlar. Etkilediği canlı grubuna göre insektisit akarsit nematisit mollusisit, rodensit, avesit vb. olmak üzere çizelge 2.9’da görüldüğü gibi sınıflandırılmaktadır (Yadav ve Devi 2009).

Çizelge 2.9. Etki ettiği canlı grubuna göre pestisitlerin sınıflandırılması

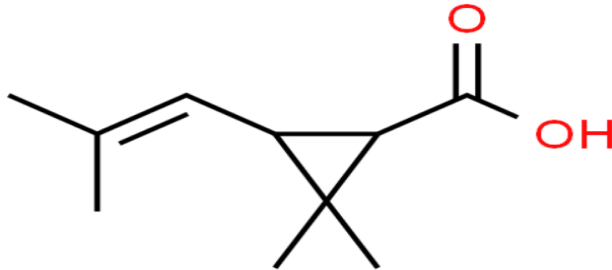
Pestisit türü	Etki ettiği canlı grubu	Pestisit türü	Etki ettiği Canlı grubu
İnsektisitler	Böcekler	Larvasitler	Larvalar
Rodendisitler	Kemiriciler	Nematositler	Solucanlar
Fungusitler	Mantarlar	Akarisitler	Örümcekler
Bakterisitler	Bakteriler	Mollusitler	Salyangozlar
Mitisitler	Keneler	Herbisitler	Yabancı otlar

İnsektisitler

İnsektisitler böceklerin kontrolü amacıyla kullanılan pestisit alt grubu maddelerdir. Günümüzde kullanılan kimyasal insektisitlerin hemen hemen hepsi hedef canlı sinir sistemi üzerinden etki gösteren sinir zehirleridirler (Daş ve Aksoy 2016). En büyük insektisit gruplarından biri, iç mekân zararlılarını ve tarım zararlılarını kontrol etmek için dünya çapında kullanılmakta olan sentetik piretroid insektisitlerdir.

Sentetik insektisitlerin kökeni veya ana bileşikleri, antik çağlardan beri hamamböceği, sinek kuşları ve sivrisinekler gibi böcekleri kontrol ederek insan ve hayvan sağlığı koruması için yaygın olarak kullanılan papyta ailesinin üyesi *tanacetum cinerariaefolium*' un çiçeklerinde bulunan insektisidal bileşen olan doğal piretrinlerdir. Doğal piretrinler, altı bileşikten (piretrin I ve II, jasmolin I ve II ve siner I ve II) oluşur. Bu bileşiklerin kimyasal yapılarının incelenmesi 1920'lerde başlamış ve bunların mutlak stereo kimyası 1970'lerin başlarında tamamlanmış ve aydınlatılmıştır. İncelemelerin yanı sıra, kimyasal yapıların modifiye edilmesine yönelik kapsamlı çabalar, birçok laboratuarda, çevredeki (hava, ışık ve ısı) stabilitesini ve biyolojik performans açısından kimyasal özelliklerini geliştirmek için yapılmıştır (Kaneko 2010).

Sentetik piretroidler, birinci ve ikinci nesil piretroidler olarak sınıflandırılabilir. Furan halkası ve terminal yan zincir kısımlarına sahip alkollerin ve krizantemik asit türevlerinin esterleri olan birinci nesil piretroidler ısı, ışık ve havaya karşı oldukça hassas olmasından dolayı iç mekân zararlılarının kontrolü için kullanılır. Öte yandan, alkol kısmı yaygın olarak 3-fenoksibenzil alkol türevlerine sahip olan ikinci nesil piretroidler, ışığa karşı dayanıksız kısımlarının diklorovinil, dibromovinil ve aromatik halkalarla değiştirilmesiyle dış ortam koşullarında mükemmel böcek öldürücü aktiviteye ve yeterli stabiliteye sahiptir. Bu nedenle, ikinci nesil piretroidler dünya çapında tarımsal zararlılar için kullanılmıştır. (Kaneko 2010).



Şekil 2.17. Piretroid sentezinde kullanılan krizantemik asidin molekül formülü

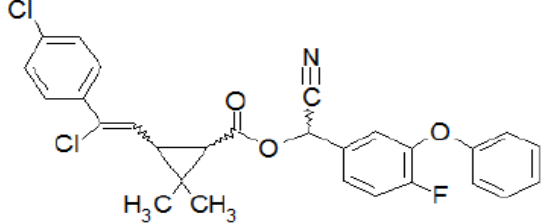
Bugüne kadar araştırılan tüm piretroid insektisitler, memelilerde hızla metabolize edilmektedir ve bulaşmadan birkaç gün sonra idrar ve dışkıda neredeyse tamamen atılır. Piretroidlerin başlıca metabolik reaksiyonları metil gruplarının ve aromatik halkaların oksidasyonu, ester bağının hidrolizi ve çeşitli konjugasyon reaksiyonları olarak sıralanabilir (Kaneko 2010).

Flumetrin

Flumethrin, kimyasal grup olarak tip II sentetik piretroid insektisittir (İNCHEM 2019). Sığır, koyun, keçi, at ve köpeklerde ektoparazitlerin kontrolünde geleneksel daldırma, sprey ve dökme yöntemlerle kullanılan yağda çözünür böcek öldürücüdür (FAO 2019; Dewangan vd. 2012). Buna ek olarak, flumetrin arı kovanlarında varora teşhis ve kontrolü için şeritler halinde pazarlanmaktadır (İNCHEM 2019). Flumetrin

arılardaki varora mücadelesindeki etkinliği yüksek ilaçlardan biridir (Akkaya 2014). Flumetrinin genel özellikleri çizelge 2.10'da gösterilmiştir (Healt Canada 2016).

Çizelge 2.10. Flumetrinin kimyasal ve fiziksel özellikleri (Healt Canada 2016)

ÖZELLİK	SONUÇ																		
Renk	Sarı																		
Koku	Ayırt edici bir koku yok																		
Molekül kütlesi	510,38 g/mol																		
Erime aralığı	156.4 ° C																		
Kaynama noktası	> 250 ° C																		
20 °C' deki yoğunluk	1,383 g / cm ³																		
Ultraviyole (UV) görünebilir spektrum	$\lambda_{max} = 268 \text{ nm}$, (pH'tan bağımsız)																		
31 °C' de suda çözünürlük	Su = 0.067 mg / L pH 4 = 0.046 mg / L pH 7 = 0.47 mg / L pH 9 = 0.33 mg / L																		
21 °C' de organik çözücüler içinde çözünürlük	<table> <tr> <th>Solvent</th><th>Çözünürlüğü (g / L)</th></tr> <tr> <td>Aseton</td><td>199</td></tr> <tr> <td>Asetonitril</td><td>> 200</td></tr> <tr> <td>Diklorometan</td><td>> 200</td></tr> <tr> <td>Dimetil sülfoksit</td><td>44</td></tr> <tr> <td>Etanol</td><td>44</td></tr> <tr> <td>Etil asetat</td><td>> 200</td></tr> <tr> <td>Hekzan</td><td>22</td></tr> <tr> <td>Tolüen</td><td>> 200</td></tr> </table>	Solvent	Çözünürlüğü (g / L)	Aseton	199	Asetonitril	> 200	Diklorometan	> 200	Dimetil sülfoksit	44	Etanol	44	Etil asetat	> 200	Hekzan	22	Tolüen	> 200
Solvent	Çözünürlüğü (g / L)																		
Aseton	199																		
Asetonitril	> 200																		
Diklorometan	> 200																		
Dimetil sülfoksit	44																		
Etanol	44																		
Etil asetat	> 200																		
Hekzan	22																		
Tolüen	> 200																		
Kararlılık (sıcaklık, metal)	Ortam sıcaklığında demir, demir asetat, alüminyum, alüminyum asetat varlığında ve yüksek sıcaklıklarda kararlıdır.																		
Kimyasal yapısı																			

2.4.2. Pestisit formülasyonları

Pestisitler genellikle saf halleriyle değil, özel karışım formülasyonları şeklinde doğrudan veya seyreltilerek kullanılırlar. Kimyasal bir pestisit formülasyonu 3 temel kısımdan oluşur (Çetinkaya 2015).

Etkin Madde

İlaç formülasyonu içindeki zehirleyici ana bileşen olan, böcek öldürücü maddedir ve formülasyona göre miktarı farklılık gösterebilir.

Dolgu maddesi

Formülasyondaki etkin maddeyi seyreltmek ve hacim katmak için kullanılan, formülasyon içerisindeki diğer bileşenlere karşı inert olan kısımdır.

Diğer maddeler

İlaç formülasyonundaki etkin madde olan haşere öldürücünün etkinliğini ve dayanımını arttıran, çevre ve insan üzerindeki dezavantajları azaltan ve ilacın kullanımını kolaylaştıran katkı maddeleridir (Çetinkaya 2015).

Yeni pestisitlerin tasarımındaki maliyet ve sınırlamalardan dolayı, 1960'lı yıllardan bu yana bilim insanları yeni pestisitler üretmek yerine mevcut pestisitlerin formülasyonlarını iyileştirmek için çalışmaktadırlar (Levis 1977). Pestisit formülasyonu bilimi, formülasyonun geliştirilmesi, üretimi ve depolanması ile birlikte üretilen pestisit bitkiler, böcekler, memeliler, toprak, hava ve su dâhil olmak üzere çevreyle olan etkileşimi ile ilgilenir. Bu yüzden pestisit formülasyonu bilimi çok geniş bir alandır ve pestisit formülasyonları aşağıdaki tiplere göre sınıflandırılabilir (Scher 1984; Markus ve Linder 2006).

1. Sulu çözeltiler
2. Emülsiyonlaştırılabilir konsantreler
3. Dispersiyon konsantreleri
4. Islanabilir tozlar
5. Kuru akıcı malzemeler (suda dağılabilir granüller)
6. Kontrollü salım formülasyonları
7. Diğerleri (tozlar, aerosoller, vb.)

Formülasyon seçimini etkileyen faktörler, pestisit fiziksel özellikleri (erime noktası, çözünürlük, uçuculuk), pestisit kimyasal özellikleri (hidrolitik stabilite, termal stabilite, ışınlanma stabilitesi), formülasyonun uygulama şekli (toprak, yaprak), muamele edilecek ürün ve tarımsal uygulamalar, pestisit biyolojik özellikleri (ürün seçiciliği, toprak veya ot örtüsü yoluyla taşıma ve memeliler ve memeli olmayan türler için LD50) ve ekonomik faktörlerdir (Scher 1984; Markus ve Linder 2006). Bu nedenle bir böcek öldürücü formülasyonu etkinliğin çok yönlü taleplerini, uygulanma biçimine

uygunluğunu ve çevreye verilen zararı en aza indirmek üzere tasarlanmalıdır (Tsuji 2001).

Pestisit Formülasyonlarının Amaçları

Pestisit formülasyonlarının geliştirilmesinin amaçları aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

1. Böcek ilaçlarının işlenmesini ve uygulanmasını kolaylaştırmak.
2. En yüksek biyolojik etkinliği elde etmek.
3. Varsa pestisitlerin olumsuz etkilerini iyileştirmek.
4. Pestisitleri üreticiler ve kullanıcılar için daha güvenli hale getirmek.
5. Hedefte olmayan organizmalar ve çevre üzerindeki zararlı etkilerini azaltmak.
6. Emek tasarrufu ile sonuçlanan iş verimliliğini arttırmak.
7. Uygulama alanlarını genişletmek için pestisitlere çeşitli fonksiyonlar kazandırmak.

Bu amaçlar doğrultusunda pestisit formülasyonları aşağıdaki koşulları sağlaması beklenmektedir (Tsuji 2001).

1. Daha yüksek güvenlik: Pestisitler, işçiler için güvenli olmakla beraber hedef olmayan organizmalar ve çevre üzerinde zararlı etkisi olmamalıdır.
2. Daha yüksek etkinlik: Pestisitler, düşük dozda iyi başlangıç etkinliği göstermelidir.
3. Daha düşük fiyat: Üretim maliyetleri ve maliyet / performans oranı düşük olmalıdır.
4. Emek tasarrufu: Uygulaması kolay ve verimliliği yüksek olmalıdır.

Aday bileşiklerin tüm bu gereklilikleri yerine getirmeleri kolay değildir ve yeni pestisitlerin geliştirilmesi için maliyet ve zaman önemli ölçüde arttığından yeni pestisitler geliştirmek çok zor hale gelmiştir. Bu nedenle, yeni ve mevcut aktif bileşenleri kullanarak yukarıdaki gereklilikleri yerine getirmek için formülasyon ve uygulama teknolojisini geliştirmek çok önemlidir (Tsuji 2001)

Geleneksel Pestisit Formülasyonları

Tarihsel olarak, ilk pestisit formülasyonları, zehirli ve cezbedici maddelerin karıştırılmasıyla yapılan basit yemlerdi. Böceklerin ve diğer zararlıların kimyasal olarak kontrolünün mümkün olduğu keşfedildikten sonra, aktif ajanı hedefe ulaştırmanın etkili yolları arandı. Bu suda çözünen hidrofilik pestisitlerle nispeten kolay olmasına rağmen, çözünmeyen hidrofobik pestisitlerle çok daha zordu (Cardarelli 1976).

19. yüzyılın sonlarında, pestisit endüstrisi, böceklerin ve diğer zararlıların kontrolü için kullanılan etkin maddenin temas süresinin uzatılmasının önemli ve verimli olduğunu keşfetti (Cardarelli 1976).

20. yüzyılın başlarına gelindiğinde modern organik pestisitlerin çoğu suda çözünür olmadığı için genellikle petrol bazlı çözücülerde çözündürülerek sprey olarak kullanılıyordu. Daha sonraki zamanda ise çözgen olarak petrol türevlerinin kullanıldığı çözelti formülasyonları yerine su içinde hazırlanan emülsifiye sistemler geliştirildi. Bu formülasyonlarda emülgatör olarak genellikle anyonik (Alkil aril sülfonatların tuzları) ve iyonik olmayan yüzey aktif ajanların harmanları kullanıldı. (Cardarelli 1976).

Geleneksel yöntem olarak emülsifiye sistemlerden başka aktif maddenin taşıyıcı bir materyal ile hedeflendirildiği formülasyonlardan faydalanılmaktadır. Bu sistemlerde etkin maddenin seyreltilmesini ve dağıtılmasını sağlamak için bazı taşıyıcı malzemeler kullanılır. Taşıyıcılar, inert materyaller olmasına rağmen pestisit-haşere etkileşiminde aktif bir rol oynarlar. Taşıyıcılar inorganik mineraller (killer, talklar, karbonatlar, sülfatlar ve fosfatlar gibi) ve bitkisel ürünler (mısır koçanı, botanikler fındıkkabuğu, odun tozu vb.) olarak sınıflandırılabilir. Bu formülasyonlar tozlar (kuru, ıslatılabilir), sisler ve granüller olarak kullanılabilir (Cardarelli 1976).

Geleneksel yöntemler kullanıldığında iki büyük dezavantaj ortaya çıkmaktadır. Doğal detoksifikasyon sürecinde, hedef maruziyeti birkaç saat ya da en fazla birkaç gün ile sınırlı olduğundan dolayı yeterli mortalite için aşırı miktarda doz kullanılmaktadır. Süreçte uçucu ajanlar kullanıldığında nispeten kısa aralıklarla sürekli yeniden uygulama gerektirirken, uçucu olmayan ajanların kullanımı ciddi ve uzun süreli ekolojik zarara yol açmaktadır. İkincisi, zararlı organizma, pestisit uygulanan ortamın sadece küçük bir kısmında yaşamasına rağmen belirli bir alandaki bütün çevre toksik maddeye maruz kalır. Bu faktör, büyük dozajlara olan ihtiyaçla birleştiğinde, genellikle hedef dışı yaşamın tahrip olmasına ve besin zinciri üzerinde istenmeyen etkilere neden olur. (Cardarelli 1976). Bu yüzden pestisit formülasyonu, etkinliğin çok yönlü taleplerini, uygulanma biçimine uygunluğunu ve çevreye verilen zararı en aza indirmek üzere tasarlanmalıdır (Markus ve Linder 2006)

Kontrollü Salınım Formülasyonları

Kontrollü salınım formülasyonları, belirli bir süre zarfında aktif maddenin kontrollü bir hızda hedefe verilmesine izin verecek şekilde düzenlenmiş, biyolojik olarak aktif bir madde ve eksipiyan olan bir polimer kombinasyonu olarak tanımlanır. Formülasyondaki aktif madde, tasarıma bağlı olarak hızlı veya yavaş bir salınım ya da sabit veya değişen bir salım sergileyebilir (Lewis ve Cowsar 1977). 1964'te halojenlenmiş hidrokarbonlar, karbamatlar ve çeşitli organofosfor ajanları bir elastomerik veya plastik matris ile uygun bir şekilde birleştirilerek ve salım hızı kontrol edilmiştir (Cardarelli 1976).

Kontrollü salınan formülasyonlar, belirli bir zaman aralığında pestisitlerin daha az miktarda ve daha etkili bir şekilde kullanılmasına olanak tanır ve şiddetli çevresel etkilere, yani buharlaştırma ve fotolitik, hidrolitik ve mikrobik bozunmalara karşı koymalarını sağlar (Markus ve Linder 2006).

Kontrollü salınım formülasyonları, difüzyon-çözünme, üç fazlı taşıyıcı sistemler, çözeltme, pul pul dökülme, uçuculukta gecikme, sindirilebilir yemler, temaslı yemler, toksik olmayan yemler ve mikroenkapsülasyon şeklinde çeşitli uygulamalara sahiptir (Cardarelli 1976).

✓ **Difüzyon –Çözünme**

Bu kontrollü salınım türü, çeşitli elastomerlerin çözme özelliklerine dayanmaktadır. Birçok pestisit, doğal kauçukta ve elastomerler ile aynı termodinamik özelliklere sahip polimerlerde çözünür. Aktif madde elastomerik matris içerisine çözelti eşığının altındaki seviyelerde eklendiğinde, bir çözelti dengesi durumu oluşur. Etken madde uçucuysa, yüzeydeki veya yakınındaki moleküller hava ortamına salınır. Eğer toksik madde suda çözünür ise, elastomer yüzeyindeki veya yakınındaki moleküller çözünme yoluyla su ara yüzüne geçer. Her iki durumda da elastomerik madde içi çözelti basıncı, elastomerik madde içinde çözünen moleküllerin tükenme yüzeyine göç etmesine yol açacak ve ara yüzde sürekli bir toksik madde kaybı meydana gelecektir (Cardarelli 1976).

✓ **Üç Fazlı Taşıyıcı Sistemler**

Tercih edilen toksik maddenin elastomerik ya da daha yaygın olarak plastik bir matris içinde çözünür olmadığı durumlarda, üçüncü bir madde ilavesi yapılır. Bu "taşıyıcı malzeme" genellikle matriste çözünür olup, toksik maddenin çözünmesini veya dağılmasını sağlar. Taşıyıcı, çözelti basıncı veya termodinamik dengesizlikten yüzeye doğru hareket ederken, kendisiyle birlikte böcek ilacını da taşır. Buharlaşma ile yüzeyden pestisit kaybı meydana gelir (Cardarelli 1976).

✓ **Yıkayarak uzaklaştırma**

Matris olmayan çözünebilir malzemeler, mekanik bağlanma yoluyla elastomerler veya plastikler içine ilave edilir. Suyla maruz kaldığında, polimer yüzeyine yakın toksik moleküller yavaşça çözeltiye geçer. Yüzey tabakalarındaki toksik madde tükendiğinde, bir gözenek yapısı oluşturulur. Böylece su, gözenek yapısına nüfuz eder ve toksik madde yüklemesinin yeterince yüksek olması koşuluyla gözeneklerden yeni ortaya çıkan toksik molekülleri temizler. Süreç sürekli olmakla birlikte, genellikle büyüyen gözenek yapısı ve diğer faktörler ile kayıp oranı değişir (Cardarelli 1976).

✓ **Eksfoliasyon (pul pul dökülme)**

Çeşitli elastomerler ve plastik maddeler çevreye maruz kaldıklarında bozunurlar. Bu tür bir bozulma fiziksel, kimyasal veya biyolojik olaylardan kaynaklanabilir. Matris, çözünmeyen veya çözünür bir toksik madde içeriyorsa, matrisin tahrip olması, pestisit kaybına(salınımına) neden olur. Serbest bırakma oranı çeşitli çevresel faktörlere bağlıdır, bu yüzden toksik madde salınımı sabit ve sürekli değildir (Cardarelli 1976).

✓ **Buharlaştırma Geciktirme**

Etken madde, çeşitli film oluşturuucu polimerik çözeltilere ilave edilebilir. Çözgenlerin buharlaştırılmasından sonra yapışkan film bir substrat üzerine serilir, bu film aktif maddeyi mekanik bağlanma veya çözelti halinde tutar. Daha sonra aktif madde, film yüzeyinden çevre ortamına, genellikle havaya, difüzyon ve buharlaştırma işlemleri yoluyla geçer. Film aktif maddenin buharlaşmasını geciktirdiği için kullanım ömrü artar (Cardarelli 1976).

✓ **Yutulabilir Yemler**

Haşere çekici (feromonlar) ve toksik bir madde, bir elastomer veya başka bir yenilebilir madde aracılığıyla birbirine bağlanır. Faydalı bir etki için çekici madde yavaşça salınır ve hedefin çeşitli kemoreseptörlerini etkiler. Zararlı organizma yemi bulur ve öldürücü bir doz ile başarı sağlanır (Cardarelli 1976).

✓ **Toksik Olmayan Yemler**

Matris elemanı, doğası gereği hedef veya diğer türler için toksik olmayan, ancak zararlı böcek nüfusunu azaltacak şekilde hedef davranışını değiştiren biyolojik olarak aktif bir madde içerir (Cardarelli 1976).

✓ **Mikroenkapsülasyon**

Bu örnekte, haşere kontrol ajanı, geçirgen veya yarı geçirgen bir polimerik kabuk içine yerleştirilir. Toksik madde, polimer duvarı boyunca difüzyon işlemleriyle hareket eder ve dış yüzeyden salınım gerçekleşir (Cardarelli 1976).

2.4.3. Pestisitlerin mikrokapsülasyon formülasyonları (kontrolü salınım)

Birçok kontrollü salım formülasyonunun önemli bir eksiklikliği, kullanım ömrünü tamamladığında hala üzerinde kalan nispeten büyük insektisit miktarıdır. Bu kontrollü salınan kimyasallar için ciddi bir ekonomik problemdir. Bundan kaçınmak için, saf aktif kimyasalın bir miktar rezervuar içinde yer aldığı ve ince bir plastik filminden salındığı formülasyonların geliştirilmesine önem verildi. Bu kavramın en basit tezahürü mikrokapsülleme oldu. (Allan ve Carroll 1993).

Mikrokapsüllerin kullanıldığı kontrollü salınım formülasyonlarında, pestisit (insektisitler, herbisitler, fungusitler, fumigantlar, juvenil hormon taklitleri, böceklerle yönelik çekiciler vb), geçirgen veya yarı geçirgen bir polimerik zarf içine yerleştirilir. İlaç, polimer duvarı boyunca difüzyon işlemleriyle hareket eder ve dış yüzeyden salınım gerçekleşir. Çoğunlukla bir pestisit mikrokapsülasyonu, aktif maddenin yavaş veya kontrollü salınım istendiği durumlarda, kullanılır. (Herbert B. Scher 1977; Markus ve Linder 2006). Ayrıca pestisit kendisine ek olarak, mikrokapsüllerin çekirdeği, ultraviyole hasarını en aza indirmek için titanyum dioksit veya çinko oksit gibi malzemeleri de içerebilir (Markus ve Linder 2006).

Pestisit mikrokapsül formülasyonları, memeli toksisitesini azaltmak ve aktiviteyi arttırmak, buharlaşmayı kontrol etmek, fitotoksisiteyi azaltmak, pestisiti hızlı çevresel bozulmadan korumak ve ortamdaki pestisit seviyelerini azaltmak için kullanılabilir. Formülasyonda pestisit salınım oranı, değişen mikrokapsül parçacık boyutu dağılımı, duvar kalınlığı ve duvar geçirgenliği ile geniş sınırlar içinde farklılık gösterebilir (Scher 1977).

Mikrokapsülasyon yönteminde çeşitli kabuk malzemeleri kullanılmaktadır. Pestisitlerin mikrokapsül formülasyonlarında duvar malzemeleri için kullanılan çeşitli polimerler aşağıdaki koşulları sağlamalıdır.

- ✓ Uygun bir salım hızı elde etmek için uygun molekül ağırlığına, camsı geçiş sıcaklığına ve moleküler yapıya sahip olmalıdır.
- ✓ Böcek ilacı ile reaksiyona girmemelidir.
- ✓ Bozunma ürünleri çevre kirliliğine neden olmamalıdır.
- ✓ Polimerin depolanması ve kullanımı sırasında genellikle stabil olmalıdır
- ✓ Düşük maliyetlerle kolayca üretilebilmelidir
- ✓ Tarımsal uygulamalarda, çevre kirliliğini önlemek için polimerler biyolojik olarak parçalanabilir olmalıdır.

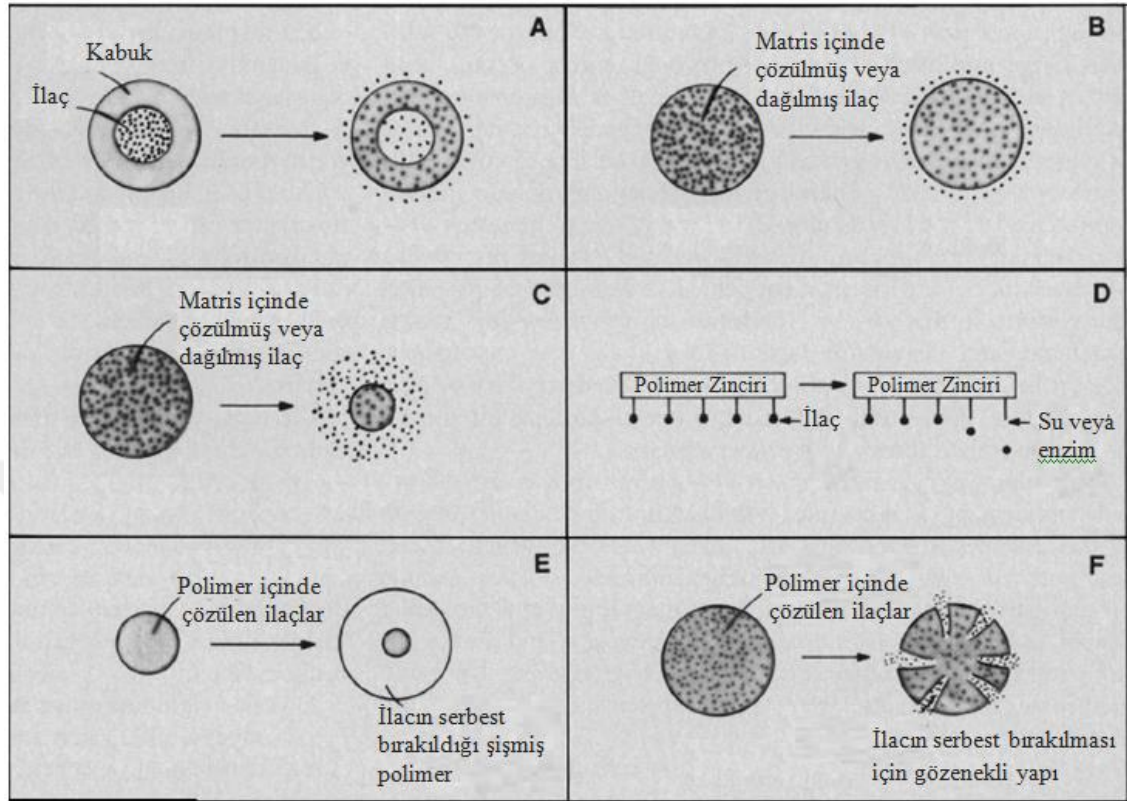
Mikrokapsülasyon Formülasyonlarının Avantajları

- Pestisitlerin dış etmenlere karşı uzun süreli dayanımı sağlanabilir
- Su veya sıvı gübreler ile seyreltilebilir ve geleneksel ekipmanlarla püskürtülebilir.
- Monolitik cihazlara göre pestisit başına daha az polimerik bileşen gerektirir.
- Sürekli ve kontrollü bir pestisit salım oranı oluşturabilir.

Mikrokapsülden Salınım Mekanizmaları

Polimer sistemlerden salım hızları, polimerik malzemenin doğası (örneğin, difüzyon kontrollü sistemler için kristallik veya gözenek yapısı; bağların kararsızlığı veya kimyasal olarak kontrol edilen sistemler için monomerlerin hidrofobikliği) ve

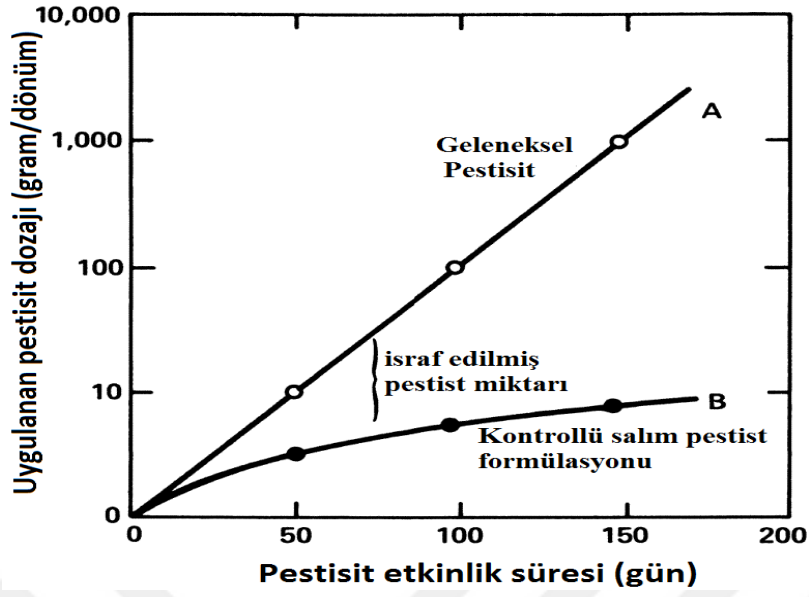
kimyasal sistemlerin tasarımı ile kontrol edilebilir. Şekil 2.18'de mikrokapsülden salınım şekilleri gösterilmiştir (Langer 1990).



Şekil 2.18. Polimer salınım mekanizmaları **a)** Çekirdek kabuk sistemine sahip bir mikrokapsülden salınım; **b)** Aktif maddenin tek başına polimerik sistem içinde dağıldığı bir matris içerisinden salınım; **c)** Matrisin parçalanmasıyla aktif maddenin dışarı salınması; **d)** Aktif maddenin, bir polimer zincirinden salınması; **e)** Kapsülün çözücüye maruz bırakılmasıyla aktif madde salınımı; **f)** Kapsül yüzeyinde ozmotik basınç nedeniyle gözeneklerin genişlemesiyle ilaç salınımı (Langer 1990)

2.4.4. Geleneksel ve kontrollü salınım formülasyonlarının karşılaştırması

Geleneksel bir formülasyon ve kontrollü salimli bir formülasyon için uygulama yoğunluğu ve böcek ilacının etki süresi arasındaki ilişki, Şekil 2.19'de gösterilmiştir (Lewis ve Cowsar 1977). A ve B eğrileri sırasıyla geleneksel ve kontrollü salınım pestisit formülasyonlarını göstermektedir. İki eğri arasındaki alan boşa giden pestisit miktarını temsil etmektedir. Etkinlik süresi kısa olduğunda, örneğin bir hafta ya da daha kısa sürelerde, geleneksel yöntemin etkinliğinin yeterli olduğu söylenebilir ancak etkinlik süresi arttıkça, geleneksel sistemin etkinliğinin katlanarak azaldığı aşîkârdır.



Şekil 2.19. Geleneksel ve kontrollü salınım pestisit formülasyonlarının uygulanan dozaj ve etkinlik süresi yönünden karşılaştırılması (Lewis ve Cowsar 1977)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve kullanım amaçları

No	Kimyasal Adı	Kısa İsmi	Kimyasal Formülü	Marka	Kullanım Amacı
1	Flumetrin	<i>Flumetrin</i>	$C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$	-	Aktif Madde
2	<i>Tetra etoksi silan</i>	<i>TEOS</i>	$Si(OC_2H_5)_4$	Fluka	Kabuk Malzemesi
3	Polioksietilen (20) sorbitan monooleat	<i>Tween80</i>	$C_{64}H_{124}O_{26}$	Merck	Surfaktant
4	Polioksietilen (20) sorbitan monolaurat	<i>Tween20</i>	$C_{58}H_{114}O_{26}$	Merck	Surfaktant
5	Sorbitan monolaurate	<i>Span20</i>	$C_{18}H_{34}O_6$	Sigma Aldrich	Surfaktant
6	Sorbitan monooleat	<i>Span80</i>	$C_{24}H_{44}O_6$	Merck	Surfaktant
7	Setildimetil etil amonyum bromür	<i>CDMEB</i>	$C_{20}H_{44}BrN$	Sigma aldrich	Surfaktant
8	Sodyumdodesil sülfat	<i>SDS</i>	$CH_3(CH_2)_{11}OSO_3Na$	Merck	Surfaktant
9	Sodyum lignosülfonat	<i>Powercon100</i>	$C_{20}H_{24}Na_2O_{10}S_2$	-	Surfaktant
10	Amonyak	-	NH_3	-	Katalizör
11	Hidroklorik Asit	-	HCl	-	Katalizör
12	NaCl	-	NaCl	Merck	Vücut sıvısı hazırlamak amacıyla kullanıldı.
13	Sodyum Bikarbonat	-	$NaHCO_3$	Merck	
14	Potasyum Klorür	-	KCl	Merck	
15	Potasyum Hidrojen Fosfat Trihidrat	-	$KHPO_4 \cdot 3H_2O$	Merck	
16	Magnezyum Klorür Hegzahidrat	-	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	Merck	
18	Kalsiyum Klorür Dihidrat	-	$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	Merck	
19	Sodyum Sülfat	-	Na_2SO_4	Merck	
20	Tris(Hidroksimetil)amino metan	-	$NH_2C(CH_2OH)_3$	Merck	

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan cihazlar ve kullanım amaçları

No	Cihazın Adı	Cihazın Markası	Çalışmalardaki Kullanım Alanı
1	Terazi	İsolab-602.31.002	Tartım işlemlerinde kullanıldı.
2	Hassas terazi	Precisa XB220A	Surfaktant harmanlarının hazırlanmasında kullanıldı.
3	Manyetik Karıştırıcı	Variomag Multipoint	Karıştırma işlemlerinde kullanıldı.
4	Manyetik Karıştırıcı	IKA RCT Basic	Isıtmalı karıştırma işlemlerinde kullanıldı.
5	FT-IR spektrofotometresi	Bruke Tensor	Kapsül oluşumunu analizi
6	Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)	Akdeniz Üniversitesi	Kapsüllerin şekil ve boyut analizi
7	Çalkalayıcı	Heidolph Promax 2020	Hazırlanmış kapsülleri evücut sıvısında dağıtmak için kullanılmıştır.
8	HPLC	SHIMADZU	Kapsüllenen aktif madde miktar tayini ve salınımı
9	Homojenizatör	Ultra Turax	Kapsülasyon öncesi emülsiyon hazırlamak için kullanılmıştır.
10	Zeta sizer	Malvern Zeta sizer Nano series	Partikül boyutu analizi
11	Vakum Etüvü	Binder VD 23	Sentezlenen mikrokapsüllerin kurutulması
12	Ultrasonik kırıcı	Branson Sonifier 250	Oluşan kapsülleri kırmak için kullanıldı
13	Santrifüj	HITACHI	Çöktürme için kullanıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Flumetrinin HLB değerinin belirlenmesi

- **Surfaktant Harmanlarının Hazırlanması**

Flumetrinin gerekli HLB değerini (rHLB) belirlemek için, HLB değeri 15 olan Tween80 ve HLB değeri 4,3 olan Span80 çizelge 3.3’de belirtildiği miktarlarda kullanılarak, HLB değeri 7, 9, 11, 13, 15 olan surfaktant harmanları hazırlanmıştır.

Çizelge 3.3. Tween80 ve Span80 surfaktantları kullanılarak hazırlanan surfaktant harmanlarındaki Tween80 ve Span 80 miktarı ve HLB değeri

Sistem adı	Tween80 (gram)	Span80 (gram)	Harmanın HLB değeri
S ₁	0,76	2,24	7
S ₂	1,33	1,67	9
S ₃	1,90	1,10	11
S ₄	2,46	0,54	13
S ₅	3,0	-	15

HLB değeri 16,7 olan Tween20 ve HLB değeri 8,6 olan Span20 kullanılarak HLB’ si 15,2, 16 ve 16,7 olan surfaktant harmanları Çizelge 3.4’de belirtilen miktarlarla hazırlandı.

Çizelge 3.4. Tween20 ve Span20 surfaktantları kullanılarak hazırlanan surfaktant harmanlarındaki Tween20 ve Span20 miktarı ve HLB değeri

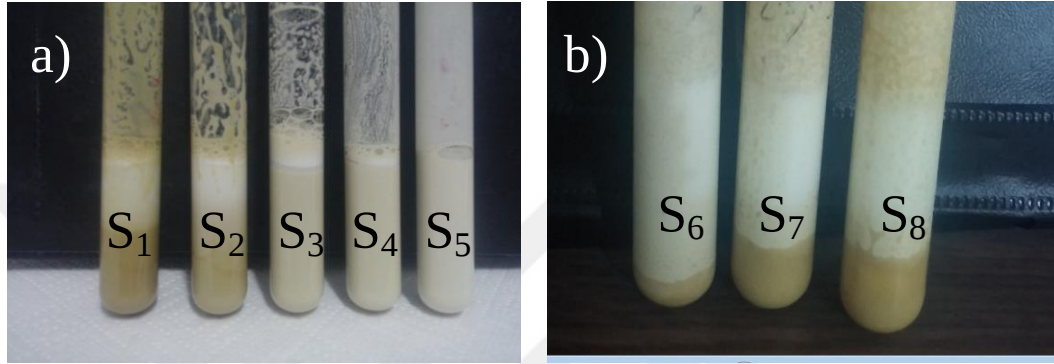
Sistem adı	Tween20 (gram)	Span20 (gram)	Harmanın HLB değeri
S ₆	3,41	0,59	15,5
S ₇	3,65	0,35	16
S ₈	3	-	16,7

- **Flumetrinin Gerekli HLB (rHLB) Değerinin Belirlenmesi**

8 farklı ağzı kapaklı deney tüpünün her birine sırasıyla 3,8 gram flumetrin, önceden hazırlanmış S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ surfaktant karışımlarından ayrı ayrı 0,4 gram ve 3,8 gram saf su eklendi. Flumetrinin viskozitesinden dolayı 70 °C sıcaklıkta su

banyosunda 2 dakika bekletildikten hemen sonra hızlıca çalkanarak karışım emülsiyon haline getirildi. 1 gece bekletildikten sonra en kararlı sistem seçildi.

Farklı HLB değerlerine sahip surfaktant karışımlarıyla hazırlanmış 8 farklı emülsiyon arasından en kararlısı, HLB değeri 15 olan Tween80'in kullanıldığı S₅ sistemi olduğu gözlemlendi. Böylece flumetrine ait rHLB değeri kabaca 15 olarak belirlendi. Daha sonra Tween20 ve Span20 surfaktantları kullanılarak hazırlanan HLB değeri 14,9, 15, 15,1, 15,2 olan surfaktant karışımlarıyla denemeler yapıldı. Yapılan bu denemeler sonrasında flumetrinin HLB değerinin 15 olduğu kesinleşti.



Şekil 3.1. a) Tween80 ve tween80/span80 harmanı kullanılarak hazırlanan emülsiyonlar
b) Tween20 ve Tween20/Span20 harmanı kullanılarak hazırlanan emülsiyonlar

3.2.2. Flumetrinin kapsüllenmesi

Çalışmada kullanılacak çözeltilerin hazırlanması

- **Surfaktant çözeltilerinin hazırlanması**

200 mL'lik 5 farklı cam kavanoz içerisine ayrı ayrı CDMEB, Powercon100, SDS, Tween80 ve HLB değeri 15 olacak şekilde hazırlanmış Tween20/Span20 harmanı kullanılarak %1,22'lik 41 gram surfaktant/saf su çözeltisi hazırlandı.

- **Katalizör çözeltilerinin hazırlanması**

0,0632 gram NaOH 500 mL'lik balon joje içerisine konuldu. Üzerine bir miktar saf su eklenip NaOH çözüldükten sonra, saf suyla 500 mL'ye tamamlanarak pH=11,5 olan NaOH çözeltisi hazırlandı.

Yoğunluğu 0,92 g/cm³ olan % 24'lük NH₃ çözeltisinden 4,34 mL alınıp balon joje içersinde 100 mL'ye seyreltilerek pH= 11,5 olan NH₃ çözeltisi hazırlandı. (NH₃ için K_b= 1.8x10⁻⁵)

- **Flumetrin/TEOS Çözeltisinin Hazırlanması**

0,33 gram flumetrin, 8,76 gram TEOS içerisinde çözüldükten sonra aktif madde içeren kabuk çözeltisi hazırlandı.

Sol Jel Prosesiyle Flumetrinin Kapsülenmesi

Hazırlanan 41 gram surfaktant çözeltisi buz banyosu içerisinde homojenizatör ile 13500 rpm hızda karıştırılırken, hazırlanmış olan flumetrin/TEOS çözeltisinden 9 gram alınıp damla damla surfaktant çözeltisi üzerine ilave edildi. Oluşan emülsiyon daha sonra homojenizatörün hızı 20500 rpm hıza yükseltilerek 5 dk boyunca homojenize edildi. İşlem sonunda farklı surfaktantlar kullanılarak hazırlanan emülsiyonların damlacık boyutu DLS cihazıyla ölçüldü.

Çizelge 3.5. Farklı surfaktantlarla yardımıyla hazırlanan emülsiyon sistemleri

Sistem adı	Sistemlerin İçeriği			
	Surfaktant	Aktif Madde	Kabuk Malzemesi	Dağıtıcı Ortam
CDMEB	CDMEB	Flumetrin	TEOS	Saf Su
SDS	SDS	Flumetrin	TEOS	Saf Su
T80	Tween80	Flumetrin	TEOS	Saf Su
T20/S20	Tween20/Span20	Flumetrin	TEOS	Saf Su
Powercan	Powercon100	Flumetrin	TEOS	Saf Su

Oluşan emülsiyonlar önceden hazırlanmış pH=11,5 olan 50 gram katalizör çözeltisi içerisine tek seferde boşaltıldı. Ardından 24 saat boyunca 600 rpm hızda karıştırıldıktan sonra 50 °C sıcaklıkta 3 saat daha manyetik karıştırıcı ile aynı hızda karıştırılmaya devam edildi. İşlem sonucunda DLS cihazı ile oluşan silika partiküllerinin boyutu ölçüldü. T80, T20/S20 ve Powercon100 kullanılan sistemlerin düşük kararlılıklarından dolayı katalizör olarak NH₃ ile denemeler yapılmadı. Hazırlanan kapsülasyon sistemlerin içeriği çizelge 3.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. Farklı surfaktantlar yardımıyla hazırlanan kapsülasyon sistemleri

Sistem Adı	Sistem İçeriği				
	Surfaktant	Aktif Maddde	Kabuk Malzemesi	Dağıtıcı Ortam	Katalizör
CDMEB-NaOH	CDMEB	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NaOH
CDMEB- NH ₃	CDMEB	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NH ₃

Çizelge 3.6' nın devamı.

SDS-NaOH	SDS	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NaOH
SDS-NH ₃	SDS	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NH ₃
T80-NaOH	Tween80	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NaOH
T20/S20-NaOH	Tween20/Span20	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NaOH
Powercan-NaOH	Powercon100	Flumetrin	TEOS	Saf Su	NaOH

Saf Silika Partiküllerinin Hazırlanması

200 mL'lik cam kavanoz içinde 40,5 gram saf su 20.500 rpm hızda karıştırılırken üzerine 8,76 gram TEOS damla damla ilave edildi. Hemen ardından tek seferde 50 gram katalizör çözeltisi (pH=11,5 olan NaOH çözeltisi) içerisine tek seferde dökülerek 1 gece 600 rpm hızda karışmaya bırakıldı. Aynı işlem katalizör olarak NH₃ ile tekrarlandı. Hazırlanan partiküller FTIR analizinde flumetrin içeren silika partikülleri ile karşılaştırmak için kullanıldı.

3.2.3. Yapılan analizler

- **Partikül Boyutu Analizi**

Emülsiyon çözeltileri hazırlandıktan hemen sonra, her birinden 0,5 gram alınıp 10 grama seyreltildi ve DLS cihazı ile flumetrin damlacığının boyutu ölçüldü.

Kapsülleme işlemi tamamlandıktan sonra yukarıdaki seyreltme işlemi yapılarak DLS cihazıyla oluşan silika partikülünün boyutu ölçüldü.

- **TEM Analizi**

Hazırlanan kapsülleme çözeltilerinden CDMEB-NaOH, CDMEB-NH₃, SDS-NH₃ sistemlerinden 0,5 gram alınıp saf suyla 10 grama seyreltildikten sonra karbon kaplı grid üzerine kaplama yapıldı. 1 gün sonra geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ile incelendi.

- **FTIR Analizi**

Hazırlanan CDMEB-NH₃, CDMEB-NaOH sistemleri üç defa 10.000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edilip yıkandıktan sonra vakum etüvünde 40 °C'de kurutulup FTIR spektrumu alındı. Diğer sistemlerde santrifüj işlemi sonrasında elde edilen çökelti homojen olmadığı için FTIR spektrumu alınmadı.

Hazırlanan saf silika partikülleri 90 C⁰ sıcaklıkta kurutularak FTIR spektrumu alındı. Elde edilen spektrum flumetrin içeren silika partikülleri ile karşılaştırmak amacıyla kullanıldı.

- **Verim Analizi**

CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemlerin kapsüllenen flumetrin miktarı analizi HPLC cihazı ile yapıldı. Bu sistemlerden 20 gram alınıp 3 defa 10.000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edilip yıkandı. Santrifüj edildikten sonra ıslak katı ve yıkama suyundan HPLC cihazıyla aşağıda belirtilen şekilde kalibrasyon eğrisi oluşturulduktan sonra flumetrin miktarı tayin edildi.

HPLC Analizi İçin Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

% 92,5 flumetrinden 0,0365 gram alınıp 10 ml lik balon joje içerisine konuldu ve üzerine mobil faz eklenerek 10 ml ye tamamlandı. Böylece 3376,25 ppv'lik stok çözeltisi elde edildi. Daha sonra bu çözelti kullanılarak 20, 40, 60, 80 ve 100 ppv standart çözeltiler hazırlandı. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan bu çözeltiler ile flumetrin için $\lambda_{\max}=268$ nm dalga boyunda kalibrasyon eğrisi oluşturuldu ve bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak kapsülasyon verimi analiz edildi. Oluşturulan eğrinin regresyon katsayısı 0,999 olarak hesaplandı.

a) Katı Kısımdan Yapılan Analizler

CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemlerine ait katı kısımlar üzerine ayrı ayrı mobil faz eklendi. Elde çalkalandıktan sonra 3 dakika, 8 şiddetinde ultrasonik kırımda tutuldu. Bu sayede katı kısımda bulunan kapsüllerin kırılıp flumetrinin çözünmesi sağlandı. Sonra CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemleri için sırasıyla 11,922 g ve 11,797 gram '*FM çözeltisi*' elde edildi. Çözelti 10.000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edildikten sonra aynı sırayla 0,2123 ve 0,2162 gram alınıp mobil faz ile 10 ml ye tamamlandı. HPLC cihazı ile flumetrin miktarı tayin edildi.

b) Yıkama Suyundan Yapılan Analizler

CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemlerine ait yıkama suları üzerine ayrı ayrı mobil faz eklendi. Elde çalkalandıktan sonra 3 dakika, 8 şiddetinde ultrasonik kırımda tutuldu. Bu sayede yıkama suyu içinde olası kapsüllerin kırılıp flumetrinin çözünmesi sağlandı. Sonra CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemleri için sırasıyla 10,064 g ve 10,337 g '*FM çözeltisi*' elde edildi. Ardından bu çözeltiden aynı sırayla 4,0360 g ve 4,0331g alınıp, mobil faz ile 10 ml ye seyreltildi ve HPLC cihazı ile flumetrin miktarı tayin edildi.

• Salınım Testi

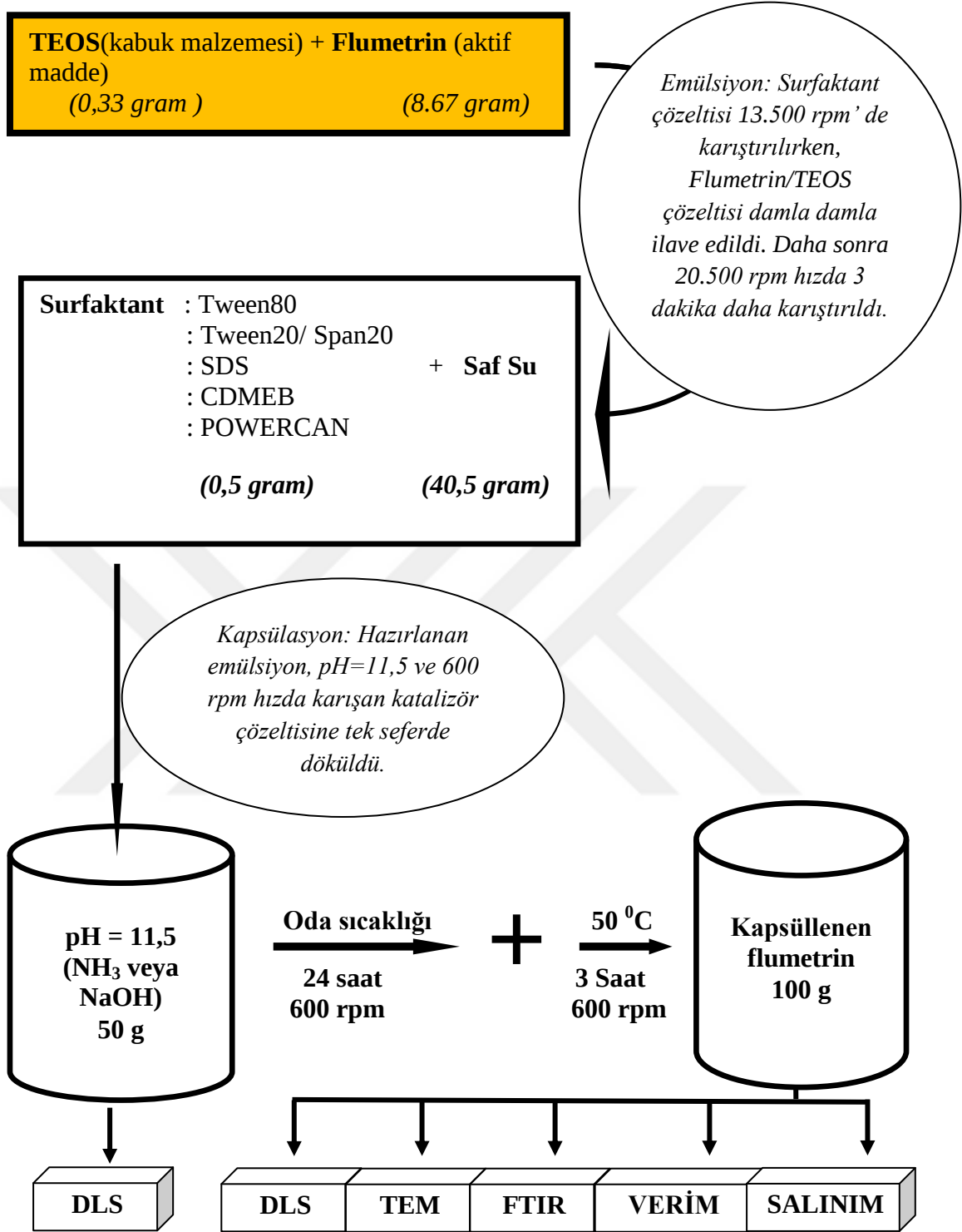
Salınım sadece CDMEB-NaOH sistemi üzerinde yapıldı. Hazırlanan CDMEB-NaOH sisteminden üç farklı falkon tüpüne 20'şer gram konulup üç defa 10.000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilip yıkandı. Bu işlemi 3 defa tekrarlandı. Daha sonra vakum etüvünde 40⁰C'de kurutuldu. Kurutulan katıların üzerine falkon tüpünde bulunan katı miktarı %2 olacak şekilde vücut sıvısı eklendi. Daha sonra çalkalayıcı üzerine çalkalanmaya bırakıldı. Farklı gün aralıklarında çalkalama durdurulup, sistemler 10.000 rpm hızda 20 dakika santrifüj edildikten sonra HPLC cihazıyla sıvı kısımdan flumetrin analizi yapıldı.

Vücut sıvısının hazırlanması

Çizelge 3.7. Vücut sıvısı hazırlanmasında kullanılan kimyasallar ve miktarları

No	Kimyasallar	Miktar (gram)
1	NaCl	16,1512
2	NaHCO ₃	0,7065
3	KCl	0,450
4	KHPO ₄ .3H ₂ O	0,4620
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0,6065
6	1M HCl	(48 + 30) mL
7	CaCl ₂ .2H ₂ O	0,7275
8	Na ₂ SO ₄	0,1431
9	Tris(Hidroksimetil)aminometan	12,1136
10	1M HCl	30

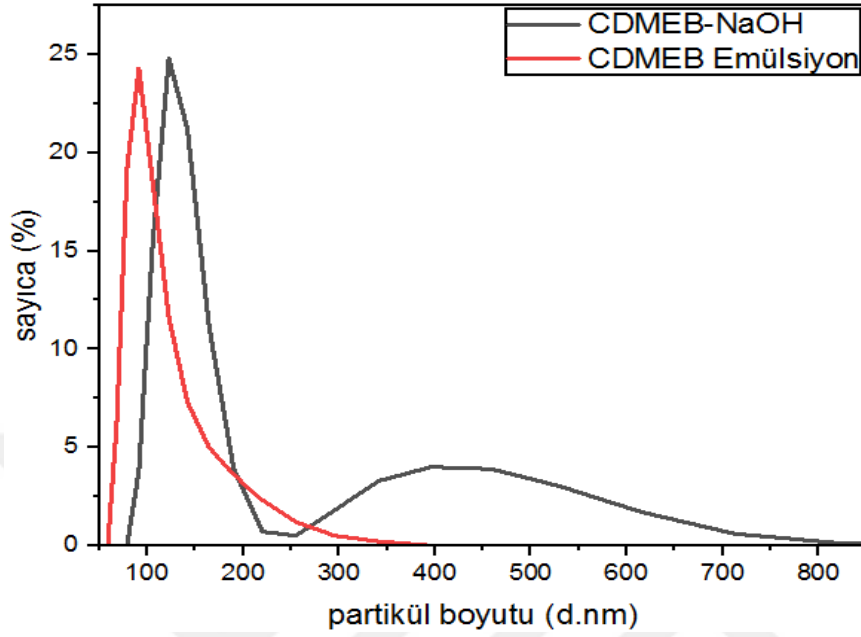
İlk olarak 2 litrelik balon joje içerisine 1,5 litre saf su konuldu ve su banyosunda 37 ⁰C' ye kadar ısıtıldı. 1, 2, 3, 4, 5 numaralı kimyasallar belirtilen miktarlarda, her biri eklendikten sonra çözünmesi beklemek şartıyla 500 rpm karıştırma hızında sırasıyla eklendi. Hazırlanan çözelti içerisine pH kontrol edilerek (pH >2 olmalı), dikkatli bir şekilde HCl (6 numara) eklendikten sonra, 7 ve 8 numaralı kimyasallar ilave edildi. pH kontrol edilerek (7.42-7.45 arasında olmalı) yavaş bir şekilde 9 numaralı kimyasal eklendi. pH 7,45 üzerine çıktığında 6 numaralı kimyasaldan kalan 30 mL ile pH ayarlandı (Kokubo ve Takadama 2006).



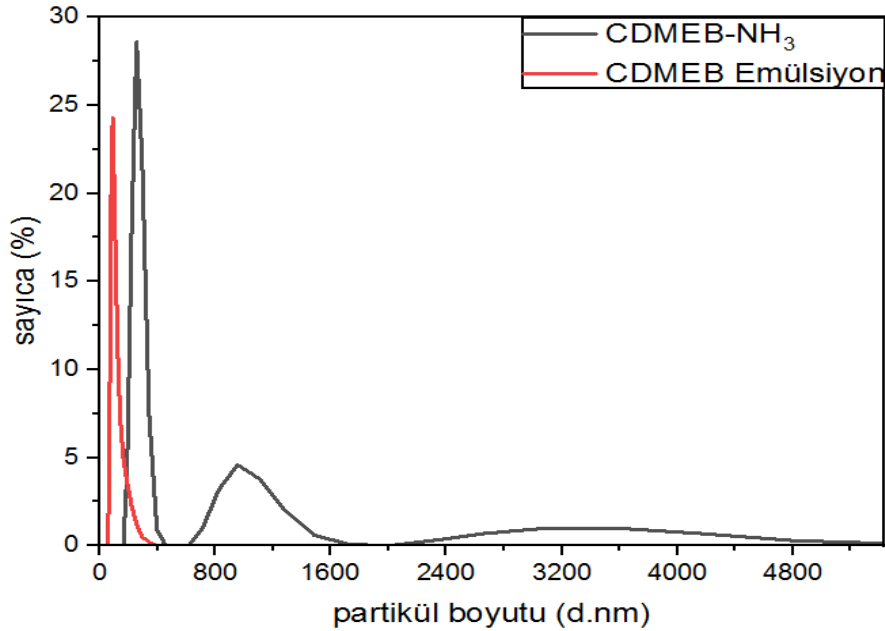
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan metodun şekilsel gösterimi

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

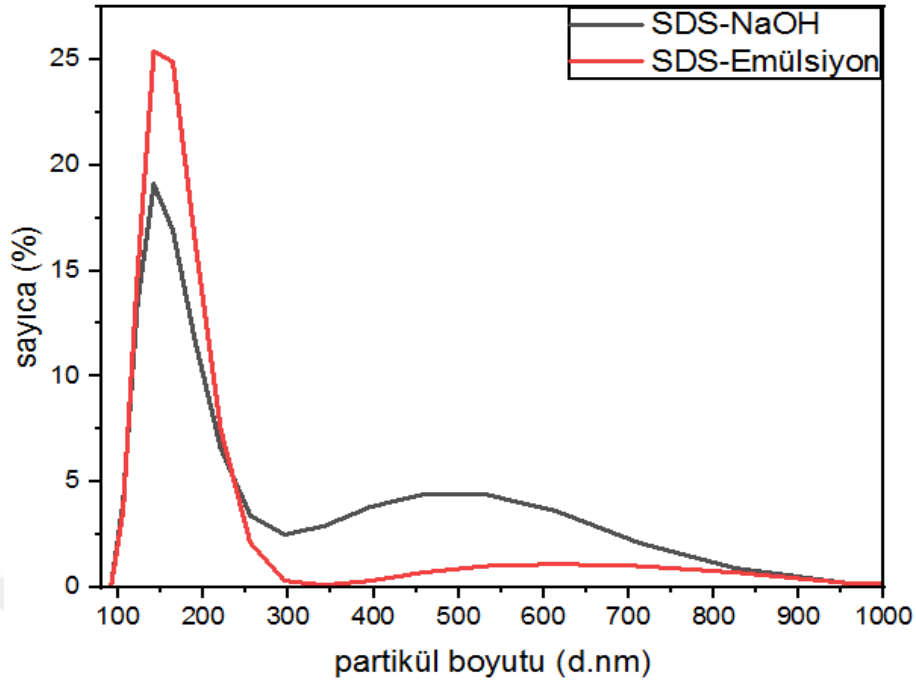
4.1. Partikül Boyutu Ölçümünden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi



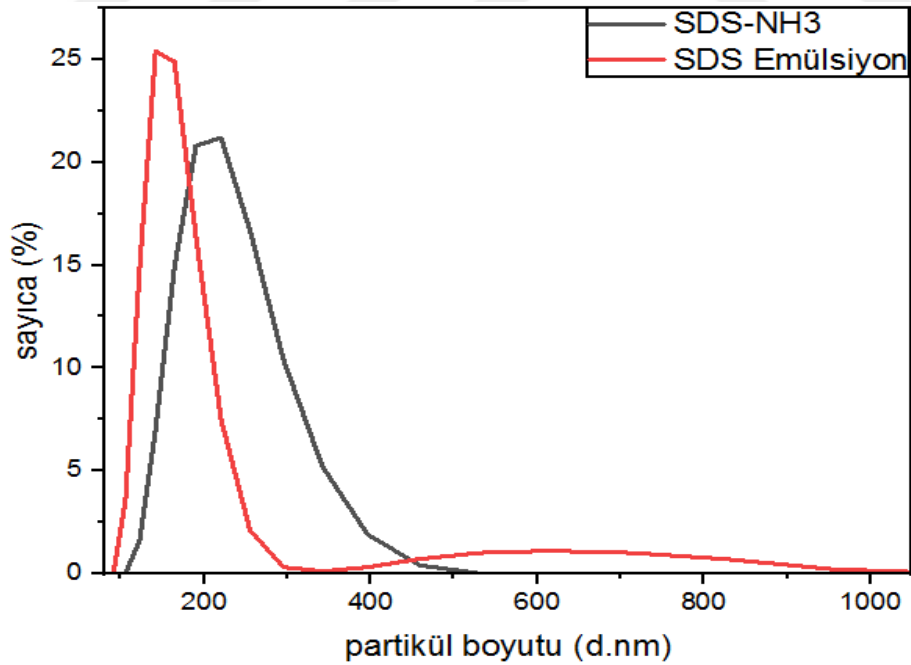
Şekil 4.1. Sürfaktant olarak CDMEB kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH_3 ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



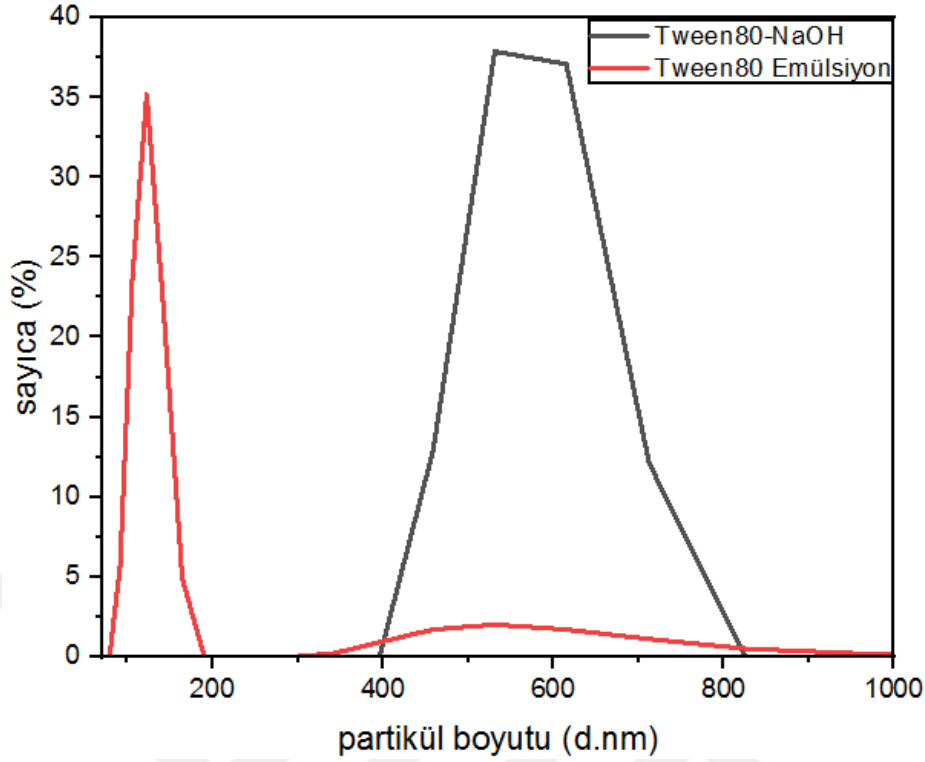
Şekil 4.2. Sürfaktant olarak CDMEB kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH_3 ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



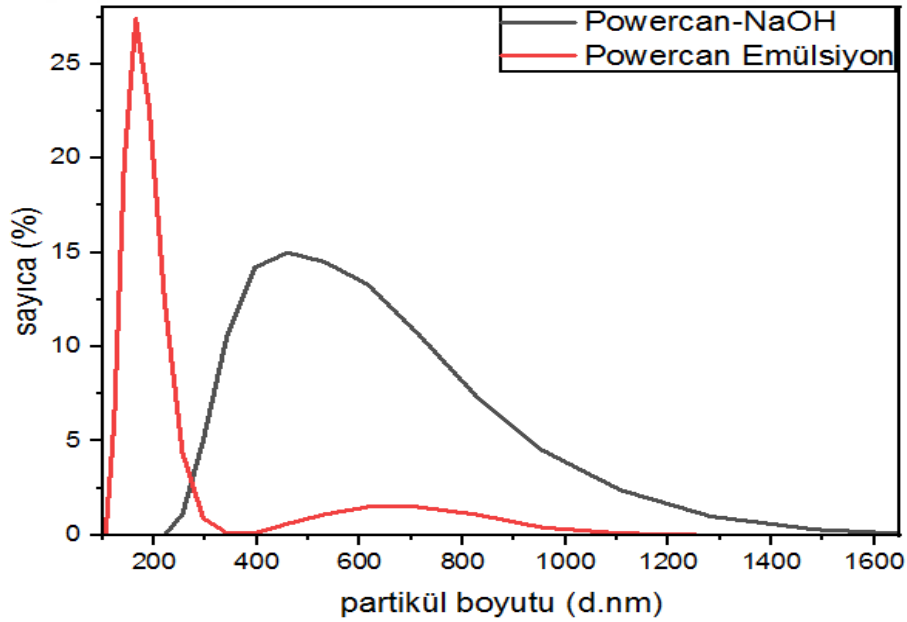
Şekil 4.3. Surfaktant olarak SDS kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



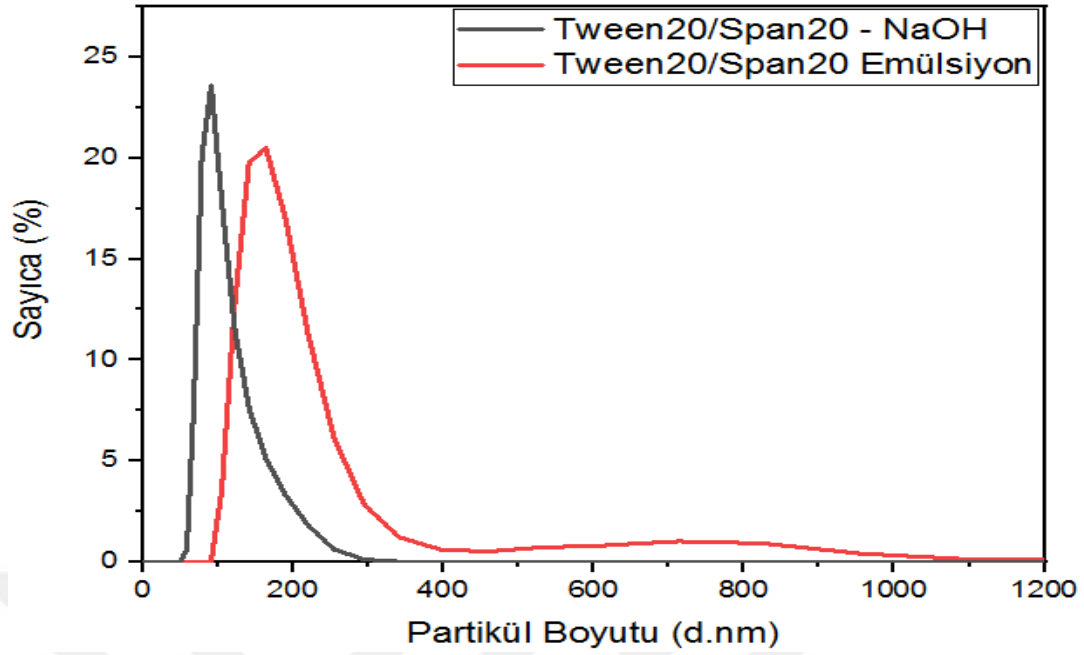
Şekil 4.4. Surfaktant olarak SDS kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NH₃ ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



Şekil 4.5. Surfaktant olarak Tween80 kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



Şekil 4.6. Surfaktant olarak powercan kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması



Şekil 4.7. Sürfactant olarak Tween20/Span20 harmanı kullanılarak hazırlanmış emülsiyonun ve emülsiyon içerisine NaOH ilavesiyle elde edilen kapsül karışımının partikül boyutu dağılımının karşılaştırılması

Yukarıdaki şekillerde, farklı sürfactantlar yardımıyla aynı işlemler sonucunda hazırlanan emülsiyonlar ve daha sonra katalizör (NaOH ve NH_3) ilavesiyle elde edilen kapsülasyon karışımların tanecik boyutu grafiklerinin karşılaştırması verilmiştir. Grafiklerde emülsiyonların tanecik boyutu dağılımının dar bir aralığa sahip olması meydana gelen emülsiyon damlacıklarının veya silika partiküllerinin homojen yapıda olduğunu göstermektedir.

Katalizör ilavesinden iki gün sonra ölçülen kapsülasyon çözeltilerinin boyutunda artma görülmüştür. Bu artış powercon100-NaOH, Tween80-NaOH sistemlerinde aşırı ve düzensiz bir şekilde olduğu görünmektedir. Ayrıca bu sistemlerde çökme gözlenmiştir.

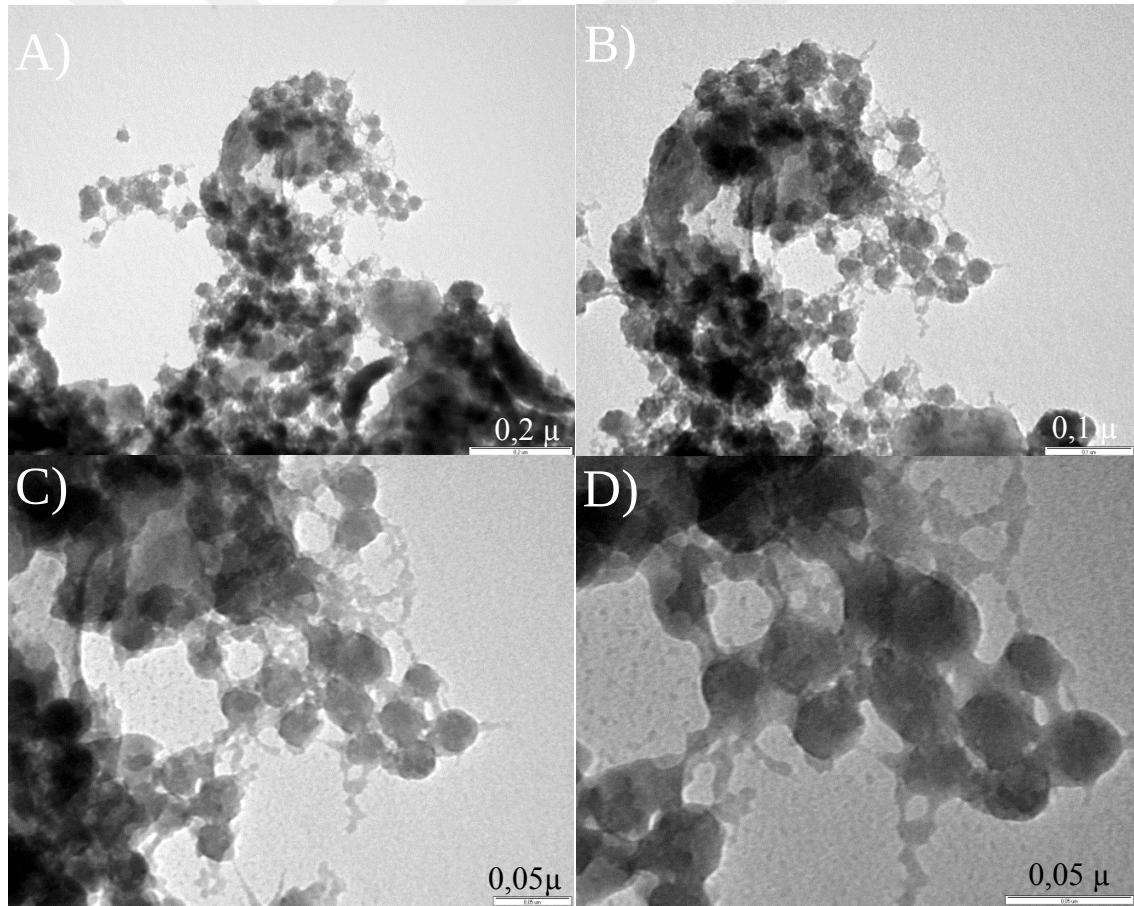
Sürfactant olarak tween20/span20 harmanı kullanıldığında ise kapsülasyon aşamasında flumetrinin yüzeye çıktığı gözlenmiştir. Şekil 4.7 de emülsiyonun damlacık boyutu oluşan silika partikülünün damlacık boyutundan daha büyük olduğu görülmektedir. Bu durum, emülsiyon damlacığında bulunan TEOS'un sulu ortama göç etmesi ve burada hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları ile silika partikülünü oluşturması nedeniyle daha küçük partikül boyutuna sahip olduğu söylenebilir.

Çökmenin gözlenmediği CDMEB-NAOH ve CDMEB- NH_3 sistemlerde partikül boyutu artışının diğer sistemlere göre daha düzenli olduğu şekil 4.1 ve 4.2 de görülmektedir. Bu durum emülsiyon damlacıklarının birleşmesinden önce

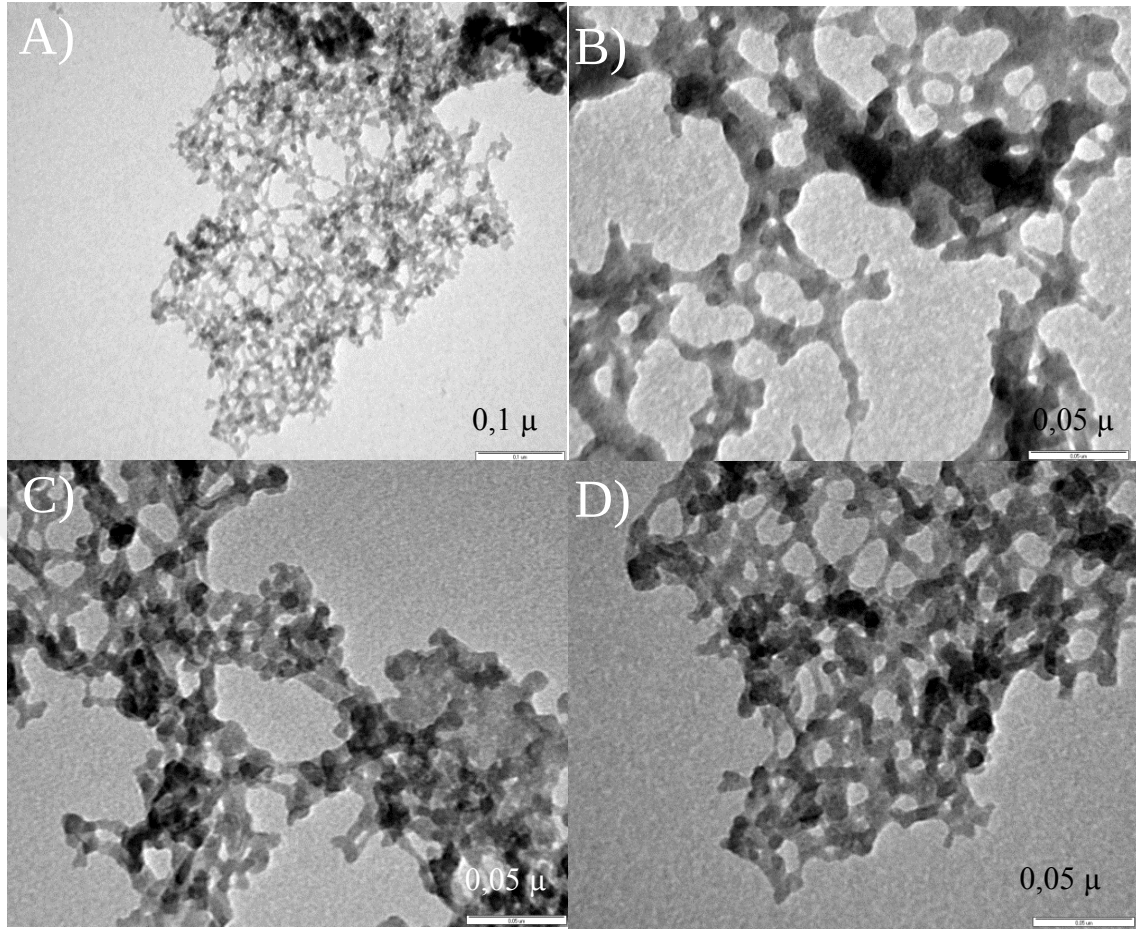
kapsülasyonun gerçekleştiği ve oluşan silika yapının dış fazda rastgele bir şekilde değil, emülsiyon arayüzeyinde gerçekleştiği şeklinde yorumlanabilir.

4.2. TEM Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi

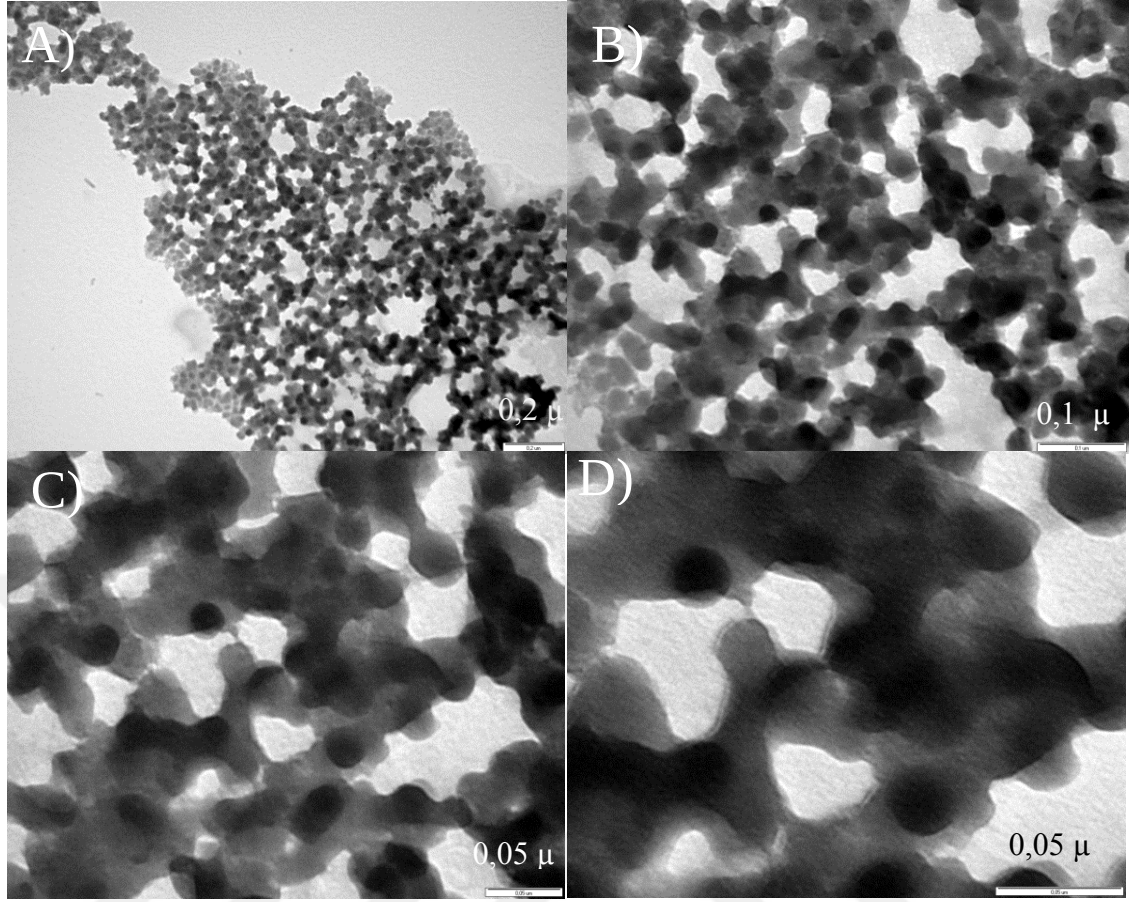
Geçirimli elektron mikroskobunun çalışma prensibi ışık mikroskobuyla aynı olmasıyla birlikte, temel fark burada ışık yerine elektronların dalga özelliğinin kullanılmasıdır. TEM mikroskobundan elde edilen görüntü, numuneyle etkileşen elektronların numune içinden geçip geçmemesi ile oluşturulur. Oluşan görüntü siyah, gri ve beyaz olmak üzere üç farklı tondaki renkten meydana gelmektedir. Beyaz kısımlar, TEM elektronlarının numuneyle etkileşmesiyle herhangi bir engelle karşılaşmadan, geçerek oluşturduğu bölgelerdir. Gri bölgeler, tek başına bulunan yani altında kendine benzer herhangi taneciğin bulunmadığı durumda oluşur. Eğer görüntü alınan bölgede, üst üste binmiş çok sayıda tanecikler varsa resim daha koyu gri veya siyah olur. Bu sayede renk tonlarından faydalanılarak incelenen numunenin boyutu ve şekli hakkında bilgi edinilmektedir.



Şekil 4.8. CDMEB–NaOH sistemine ait farklı büyütmelerdeki TEM görüntüleri. **a)** x60000 büyütme, **b)** x100000 büyütme **c)** x167000 büyütmede **d)** x268000 büyütmede çekilen TEM görüntüleri



şekil 4.9. CDMEB–NH₃ sistemine ait farklı büyütmelerdeki TEM görüntüleri, **a)**x100000 büyütmede, **b), c)** ve **d)** x215600 büyütmede çekilen TEM görüntüleri

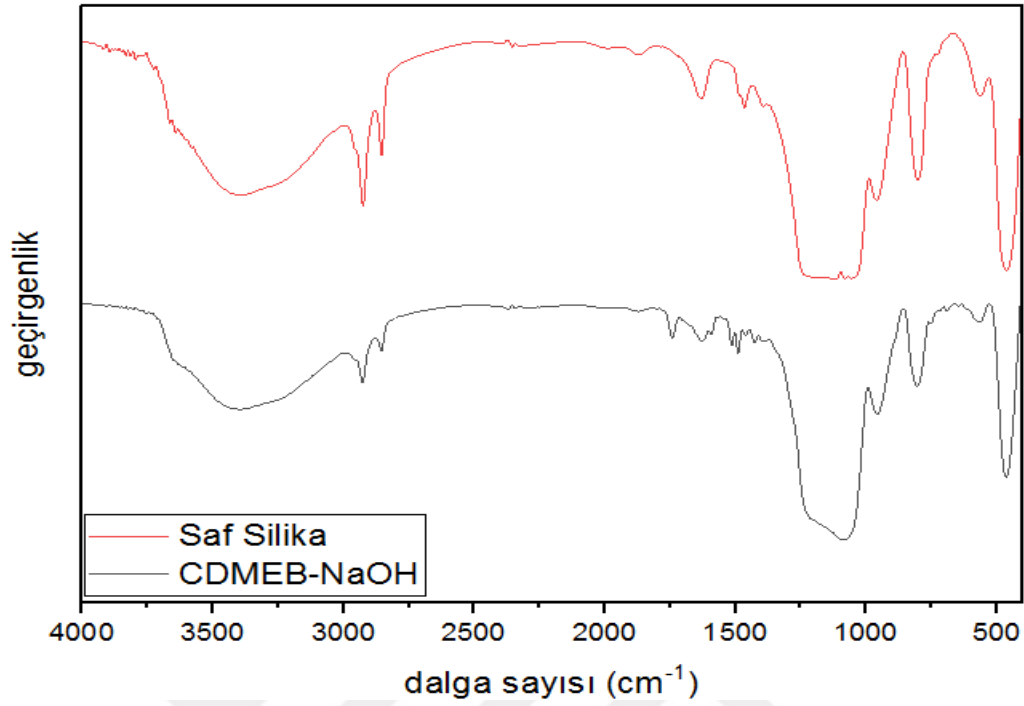


Şekil 4.10. SDS-NH₃ sistemine ait farklı büyütmelelerdeki TEM görüntüleri, **a)** x35970, **b)** x100000, **c)** x167 000, **d)** x278 400 büyütmede çekilen TEM görüntüleri

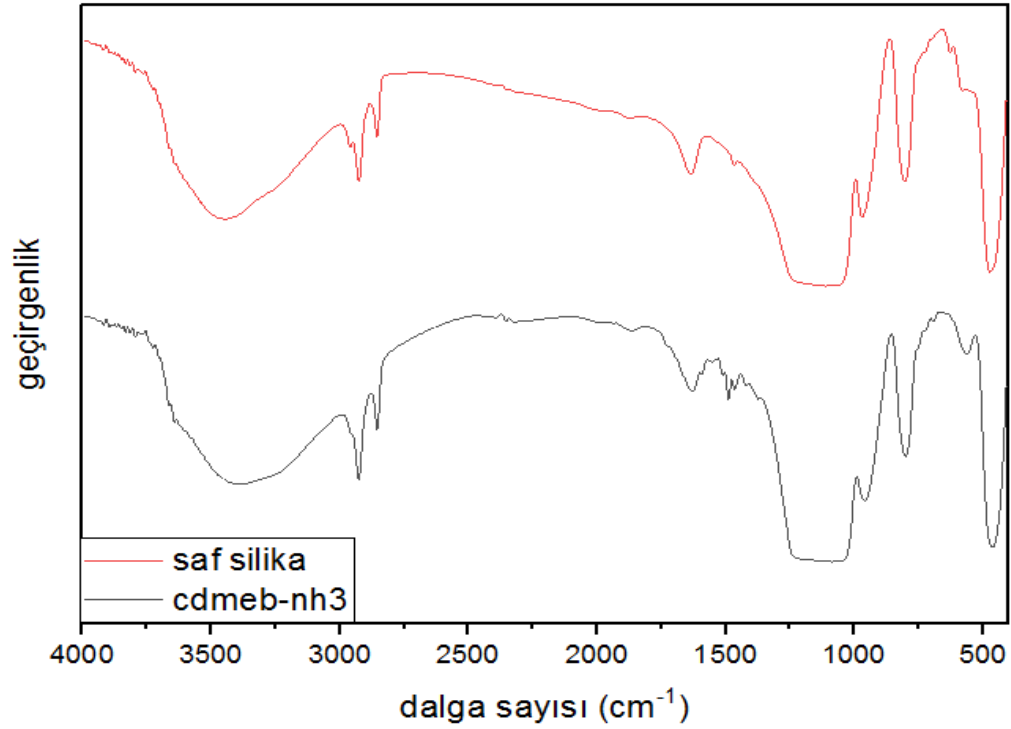
Hazırlanan kapsülasyon sistemlerinden olumlu sonuçlar CDMEB-NaOH, CDMEB-NH₃ ve SDS-NH₃ sistemlerinden elde edilmiştir. Bu sistemlerde karışım kabında gözle görülür çöken flumetrin kalıntısı gözlenmemiştir. Diğer sistemlerde flumetrin, kap tabanına veya kap içindeki balık üzerine çöktüğü görülmüştür. Bu nedenle TEM analizi, belirtilen üç sistem ile yapılmıştır.

TEM görüntülerinden silika taneciklerinin boyutları, CDMEB-NaOH sistemi için ortalama 67 nm, CDMEB-NH₃ sistemi için ortalama 8,3 nm ve SDS-NH₃ sistemi için ortalama 25 nm olarak belirlenmiştir. Buna ilaveten oluşan taneciklerin küresel olduğu görülmektedir.

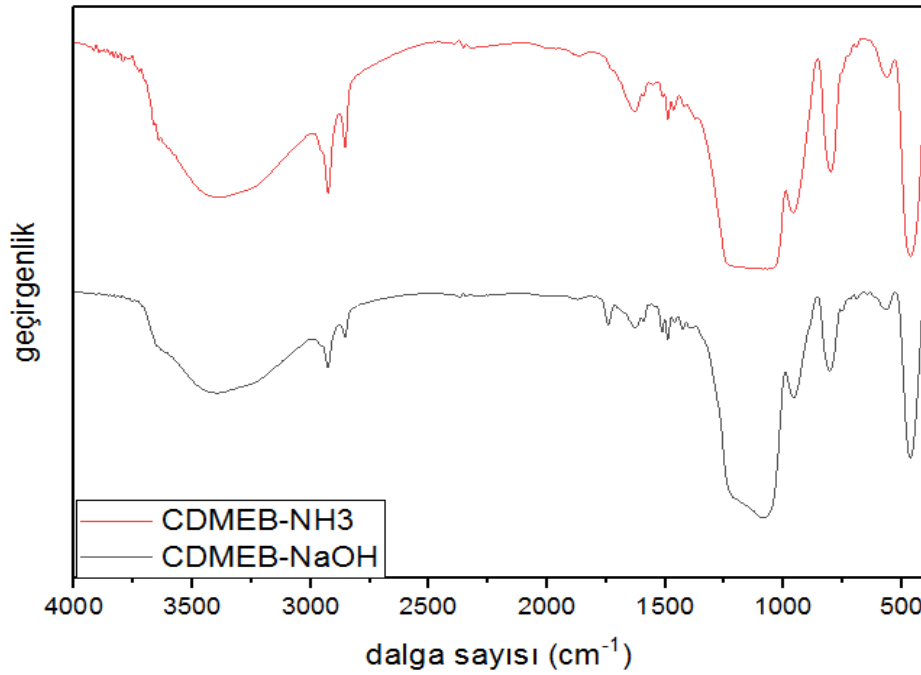
4.3. FTIR Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi



Şekil 4.11. CDMEB-NaOH sistemi ve katalizör olarak NaOH kullanılarak hazırlanan saf silika partiküllerinin FTIR spektrumlarının karşılaştırılması



Şekil 4.12. CDMEB-NH₃ sistemi ve katalizör olarak NH₃ kullanılarak hazırlanan saf silika partiküllerinin FTIR spektrumlarının karşılaştırılması



Şekil 4.13. CDMEB-NH₃ ve CDMEB-NaOH sistemlerine ait FTIR spektrumlarının karşılaştırılması

Silika (Kabuk Malzemesi)

1097, 802 ve 468 cm⁻¹ deki pikler Si-O-Si bağlarının asimetrik gerilme veya bükülme titreşimlerine aittir. 1630 cm⁻¹ da gelen pik silika üzerindeki OH bükülme, 950 cm⁻¹ de gelen pik Si-OH titreşiminden kaynaklanmaktadır (Li vd. 2014). 3442 cm⁻¹ de gelen OH piki(1), 3421 cm⁻¹ de gelen silika parçacıkları üzerindeki OH gerilme titreşimlerine ait piki örtmektedir (Yu vd. 2017).

1465 cm⁻¹ de gelen pik CH₂ yapısındaki C-H düzlem içi asimetrik gerilmesini temsil etmektedir. 2923 ve 2852cm⁻¹ civarı oluşan pikler alifatik C-H gerilmesine aittir (Erdik 2008).

Flumetrin (Aktif Madde)

Flumetrine ait FTIR spektrumu almak için yapılan denemelerde sağlıklı sonuçlar elde edilememiştir. Literatürde karşılaştırma amacıyla yapılan araştırmada flumetrinin FTIR spektrumuna rastlanmamıştır.

1590 cm⁻¹'deki pik flumetrin molekülü üzerindeki mono ve tri subsütie aromatik halkaların, oksijen üzerindeki elektron çifti ile konjuge olmuş fenil grubuna ait C=C gerilmesini göstermektedir. 1426 cm⁻¹ ve 1740 cm⁻¹ de görülen pik, sırasıyla C-O ve ester bağlarını temsil etmektedir. 1509 cm⁻¹'de gelen pik aromatik C=C iskelet gerilmesidir. 1365 ila 1385 cm⁻¹ deki pikler karbon atomuna bağlı iki tane metil grubu olduğunu göstermektedir.

Aromatik gruba ait 1275 ile 1175 cm^{-1} ve 1070 ile 1000 cm^{-1} arasında beklenen 1-4 di substitue aromatik yapıya ait pik ve 1275-1175 cm^{-1} , 1175-1125 cm^{-1} , 1070-1000 cm^{-1} ve 1000-960 cm^{-1} bölgelerinde gelen tri substitue 1,2,4 piki Si-O-Si veya Si-OH piki nedeniyle görünmemektedir. Ayrıca 3080 cm^{-1} civarında gelmesi beklenen flumetrine ait C=C-H gerilmesi -OH pikinden dolayı kaybolmuştur. 1650 ile 1600 cm^{-1} arasında gelmesi beklenen flumetrin yapısındaki alken piki üzerinde taşıdığı sübsitie gruplardan dolayı çok belirgin değildir (Erdik 2008).

4.4. Verim Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi

Materyal metot kısmında belirtilen FM çözeltisi miktarı, analizlerde kullanılan miktar ve analiz sonuçları katı kısım ve yıkama suyu için hesaplamalarda kullanılmak üzere Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Katı kısımdaki % flumetrin miktarının hesaplanması için kullanılacak olan veriler

Etiket	Flumetrin çözeltisi (g)	Analiz için kullanılan miktar(g)	Analiz sonucu (ppv)
CDMEB- NaOH	11,922	0,2123	89,075
CDMEB- NH ₃	11,797	0,2126	93,85

Çizelge 4.2. Yıkama suyundaki % flumetrin miktarının hesaplanması için kullanılacak olan veriler

Etiket	Flumetrin çözeltisi (g)	Analiz için kullanılan miktar (g)	Analiz sonucu (ppv)
CDMEB- NaOH	10,064	4,0360	5,527
CDMEB- NH ₃	10,337	4,0331	6,417

- Katı kısımdaki flumetrin miktarının hesaplanması**

CDMEB-NaOH için çöken kısımdaki yani silika partikülü içindeki flumetrin miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanarak 50,01 mg olarak bulunmuştur.

$$\frac{89,075 \text{ mg FM}}{1000 \text{ mL}} \times 10 \text{ mL} = 89,075 \times 10^{-2} \text{ mg FM}$$

$$\frac{89,075 \times 10^{-2} \text{ mg FM}}{0,2123 \text{ g FM çözeltisi}} \times 11,92 \text{ g FM çözeltisi} = 50.01 \text{ mg FM}$$

Başlangıçta hazırlanan 100 gram kapsülasyon çözeltisinin %92,5'lik 0,33 gram flumetrin içerdiği ve bu çözeltiden 20 gram alındığı düşünüldüğünde buradaki toplam flumetrin miktarının ~60 mg olduğu hesaplanır. Bu durumda kapsüllenmiş flumetrin miktarı % 83,35 olduğu bulunur.

$$\% \text{Kapsülleme} = \frac{50,01 \text{ mg FM}}{60 \text{ mg FM}} \times 100 = \%83,35$$

Benzer şekilde yapılan hesaplama ile kapsüllenen flumetrin miktarı CDMEB-NH₃ sistemi için 50,08 mg olarak hesaplanır. Bu durumda kapsülasyon verimi 83,47 olarak bulunur.

- **Yıkama suyundaki flumetrin miktarının hesaplanması**

CDMEB-NaOH için çöken kısımdaki yani kapsül içindeki flumetrin miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanarak 0,94 mg olarak bulunmuştur.

$$\frac{5,527 \text{ mg FM}}{1000 \text{ mL}} \times 10 \text{ mL} = 5,527 \times 10^{-2} \text{ mg FM}$$

$$\frac{5,527 \times 10^{-2} \text{ mg FM}}{4,036 \text{ g FM çözeltisi}} \times 68,31 \text{ g FM çözeltisi} = 0,94 \text{ mg FM}$$

Yukarıda anlatıldığı şekilde 20 gram kapsülasyon çözeltisi içinde 60 mg FM olduğu düşünüldüğünde yıkama suyundaki % FM miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanarak 1,57 olarak bulunur.

$$\% \text{FM Miktarı} = \frac{0,94 \text{ mg FM}}{60 \text{ mg FM çözeltisi}} \times 100 = 1,57 \text{ mg FM}$$

Benzer şekilde yapılan hesaplama ile yıkama suyundaki flumetrin miktarı CDMEB- NH₃ sistemi için 0,16 g ve yıkama suyu içindeki % FM miktarı %0,27 olarak bulunur.

Çizelge 4.3. CDMEB-NaOH ve CDMEB-NH₃ sistemleri için yapılan verim hesaplardan elde edilen flumetrin miktarı sonuçları

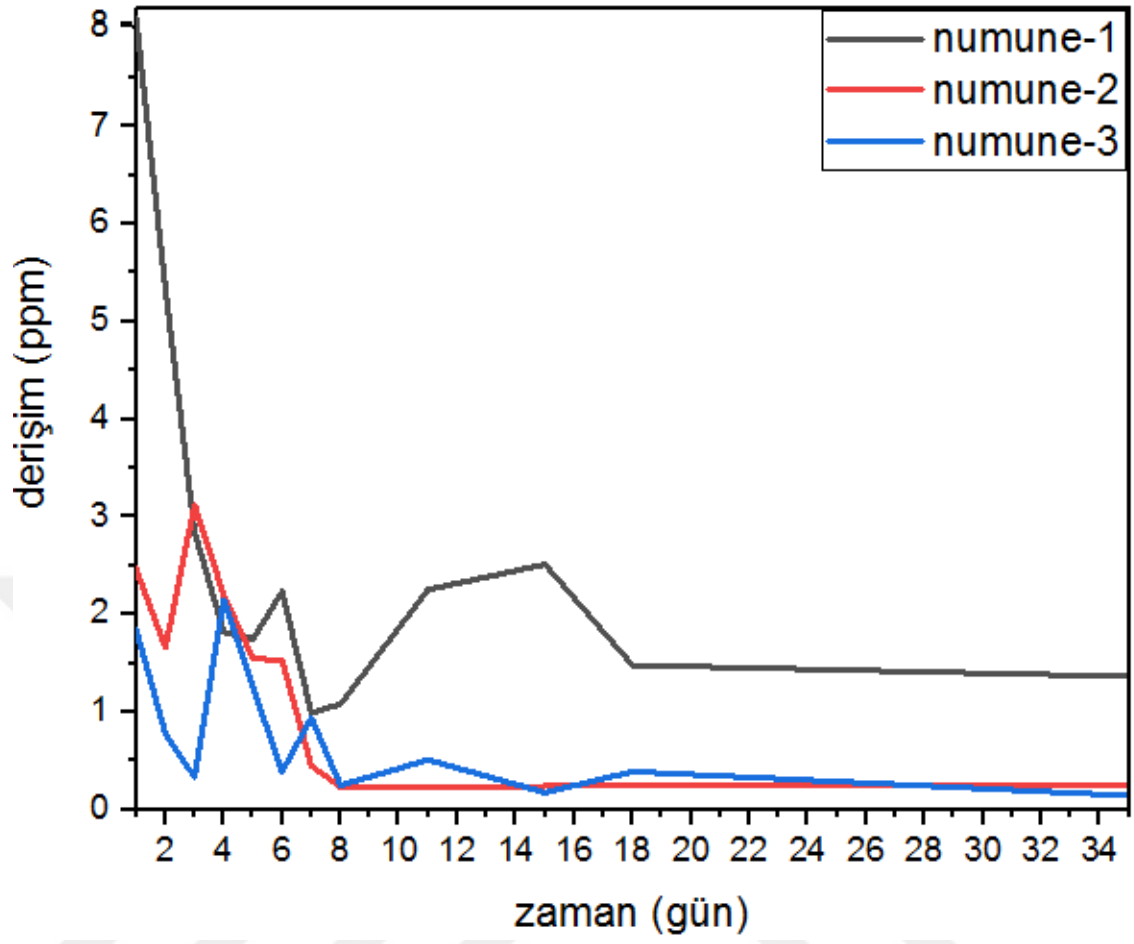
Sistem adı	Flumetrin Miktarları			
	Katı kısım (mg)	Yıkama suyu (mg)	DeneySEL sonuç (mg)	Teorik sonuç (mg)
CDMEB-NaOH	50,01	0,94	50,95	60
CDMEB-NH ₃	50,08	0,16 g	50,24	60

4.5. Salınım Analizinden Elde Edilen Bulgular ve Değerlendirilmesi

Çizelge 4.4. CDMEB-NaOH sisteminde flumetrin salınım testinden elde edilen HPLC sonuçları

Zaman (gün)	CDMEB-NaOH Sistemine Ait Numunelerin HPLC Sonuçları		
	1. Numune (ppm)	2. Numune (ppm)	3. Numune (ppm)
1	8,106	2,464	1,846
2	5,333	1,658	0,777
3	2,845	3,123	0,331
4	1,817	2,198	2,149
5	1,748	1,550	1,251
6	2,230	1,524	0,388
7	0,990	0,448	0,940
8	1,081	0,230	0,249
11	2,252	0,237	0,508
15	2,510	0,239	0,174
18	1,478	0,256	0,388
35	1,361	0,242	0,141

Salınım analizde beklenen durum kapsül içerisindeki flumetrinin yavaş bir salınmasıyla tüp içindeki miktarının artmasıdır. Ancak beklenenden farklı olarak başlangıçta ölçülen değerden daha düşük değerlere doğru düzensiz ve azalan bir trend göstermiştir. Analiz sonuçlarının azalan bir trend göstermesinin nedeni kapsül içinden vücut sıvısına salınan aktif maddenin buharlaşması olarak yorumlanabilir.



Şekil 4.14. Çizelge 4.4'teki CDMEB-NaOH sistemine ait flumetrimin salınım testi grafiği

5. SONUÇLAR

Çalışmanın birinci aşamasında, flumetrinin HLB değeri deneysel olarak, tween80, span80, tween20 ve span20 surfaktantları kullanılarak, Griffin'in yayınladığı prosedüre göre 15 olarak belirlendi. Ancak elde edilen emülsiyonların kararlılığının arttırmak için, HLB değerini belirlemede kullanılan Tween80 (oleat esterleri) ve Tween20/Span20 (laurat esterleri) surfaktantları yerine başka bir çalışmada palmitat veya stearat esterleri kullanılabilir. Buna ilaveten Griffin'in HLB değerleri dışında, Pasquali'ye ait HLB değerleri kullanılarak kapsülasyon için denemeler yapılabilir. Bu değerler temel alınarak flumetrinin HLB değeri düşünüldüğünde, Tween80'in HLB değeri üzerinden flumetrine ait HLB değerinin 15,7 olduğu görülebilir.

Çalışmanın ikinci aşamasında kapsülasyon için HLB değerlerinin kullanıldığı Tween80, Tween20/Span20 harmanı ile SDS, powercon100 ve CDMEB yardımıyla hazırlanan emülsiyonlardan CDMEB kullanılarak yapılan denemede flumetrinin kapsülasyonu başarılı olmuştur. Katalizör olarak NH_3 ve NaOH kullanıldığında işlem sonunda TEM verilerine göre sırasıyla boyutu 8 nm ve 67 nm olan kapsüller ve bununla birlikte % 83,35 ve % 83,47 verimle kapsülasyon gerçekleşmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Aktaş, A. İ. 2014. Silikon Emülsiyonlarında HLB Değerleri. *Turkchem Dergisi*, sayı 39: 52-58.
- Akarsu, M. 2000. Metal Alkolatların Değişik Ligantlar ile Kompleksleştirilmesi ve Komplekslerin Hidroliz Tepkimelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, 3s.
- Akkaya, H. 2014. Arıcılıkta İlaç Kullanımı: Varroasis. *Arıcılık Araştırma Dergisi*, sayı 12: 19-21.
- Allan, G.G., Carroll, J.P. 1993. Controlled Release Delivery of Agrochemicals: Looking Back and Looking, Research and development of controlled release formulations of pesticides Vol. 1: Development and evaluation of controlled release formulations of pesticides, pp.13-22, 6-9 September, International Atomic Energy Agency, Viyana.
- Benichou, A. and Aserin, A. 2007. Recent Developments in O/W/O Multiple Emulsions. In: Abraham Aserin (Ed.), Multiple Emulsions : Technology and Applications, Wiley-Interscience, Canada, pp. 168.
- Bancroft, W. D. 1912. The Theory of Emulsification, V.. *The Journal of Physical Chemistry*, 17(6):501–519.
- Bakan, J.A. 1986. Microencapsulation. In: Lachman L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (eds). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 412-429.
- Barbe', C. J., Kong, L., Finnie, K. S., Calleja, S., Hanna, J. V., Drabarek, E., Cassidy, D. T., Blackford M.G. 2008. Sol–gel matrices for controlled release: from macro to nano using emulsion polymerisation. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 46(3): 393–409.
- Becher, P. and Birkmeier, R. L. 1964. The Determination of Hydrophile-Lipophile Balance by Gas-Liquid Chromatography. *The Journal of the American Oil Chemists' Society*, 41(3):169-172.
- Bozkır, A. ve ark. 2004. Farmasötik Teknoloji Deneysel Uygulamalar Kitabı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 95, Ankara, 91 s.
- Brinker, C.J. and Scherer^A, G.W. 1990. Sol–Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol–Gel Processing, Academic Press, San Diego, CA, 1-10 s.
- Brinker, C.J. and Scherer^B, G.W. 1990. Sol–Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol–Gel Processing, Academic Press, San Diego, CA, 108 s.
- Cardarelli, N. F. 1976. Controlled release pesticide formulations, Taylor & Francis Group, CRC Press, Boca Raton, pp.1-6
- Ciriminna, R., Sciortino, M., Alonzo, G., Schrijver, A. and Pagliaro, M. 2011. From Molecules to Systems: Sol-Gel Microencapsulation in Silica-Based Materials. *Chemical Reviews*, 111(2): 765–789.
- Çelebi, N. 2009. Emülsiyon. In: Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S., Tırnaksız, F. (Eds.). Modern Farmasötik

- Teknoloji(2. Baskı), Türk Eczacılar Birliği Yayını, Ankara, 284,285 s.
- Çetinkaya Açar, Ö. 2015. Eğitim notu pestisit analizleri, T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Ulusal Gıda Referans Laboratuvarı Kalıntı/Pestisit Birimi s.6
<https://gidalab.tarimorman.gov.tr/gidareferans/Belgeler/B%C3%B6l%C3%BCmler/Pestisit-Egitim-Notu2015.pdf> son erişim tarihi: [13.05.2109]
- Das, S. K., David, S. R. N., Rajabalaya, R., Mukhopadhyay, H. K., Halder, T., Palanisamy, M., Khanam, J., Nanda A. 2011. Microencapsulation Techniques and Its Practice. *International Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2):1-23
- Daş, Y. K. ve Aksoy, A. 2016. Pestisitler. Türkiye Klinikleri, *Journal of Veterinary Sciences Pharmacology and Toxicology Special Topics*, 2(2):1-17.
- Dewangan, G., Patra, P.H., Mishra, A., Singh, A.K., Datta, B.K., Sar, T.K., Chakraborty, A.K. and Mandal T.K. 2012. Hematobiochemical, immunological, antioxidant status, and residues of flumethrin following weekly dermal application in goats. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 94(2): 377–387.
- Driessche, I. and Hoste, S. 2006. Encapsulations Through the Sol-Gel Technique and their Applications in Functional Coatings. In: Ghosh S. K., Functional Coatings by Polymer Microencapsulation, Wiley-VCH, Weinheim, pp.259-296.
- Dubey, R., SHAMI, T.C. and Rao, K.U.B. 2009. Microencapsulation Technology and Applications. *Defence Science Journal*, 59 (1): 82-95.
- Erdik, E., 2008. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. Gazi Kitabevi, Ders Kitabı, Ankara, 82-133 s.
- Fanger, G. O. 1974. Microencapsulation: A Brief History and Introduction. In: Vandegaer, J. E. (Ed.), Microencapsulation: Processes and Applications. Plenum Press, New York, pp. 1-20.
- FAO. 2019. <http://www.fao.org/docrep/W3727E/w3727e0l.htm#4.15> flumethrin (195) (t,r) son erişim tarihi: [13.05.2019]
- Gadhav, A. 2014. Determination of Hydrophilic-Lipophilic Balance Value. *International Journal of Science and Research*, 3(4): 573-575.
- Ghosh, S. K. 2006. Functional Coatings and Microencapsulation: A General Perspective. In: Ghosh, S. K., Functional Coatings by Polymer Microencapsulation, Wiley-VCH, Weinheim, pp.1-28.
- Gönül, N. 2000. Süspansiyon ve Emülsiyon Teknolojisi. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 82, Ders Kitabı, Ankara, 59 s.
- Griffin, W.C. 1949. Classification of Surface-Active Agents by HLB. *Journal of The Society of Cosmetic Chemists*, 1(5):311–326.
- ICI Americas Inc. 1976. The HLB System A time-saving guide to emulsifier selection.
- İNCHEM <http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid66.htm> son erişim tarihi: [13.05.2019]

- Steiner, S. and Walker, W. 2008. "Silica Aerogel." <http://www.aerogel.org/?p=16> son erişim tarihi: [13.05.2019]
- Health Canada. 2016. Flumethrin. Pest Management Regulatory Agency, Ottawa, Ontario.
- Kaneko, H. 2010. Pyrethroid Chemistry and Metabolism. In: Krieger, R. I.(Ed.). Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition), Academic Press, pp.1635–1663.
- Kokubo, T., & Takadama, H. 2006. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity. *Biomaterials*, 27(15), 2907–2915.
- Langer, R. 1990. New Methods of Drug Delivery. *Science*, 249(4976): 1527–1533.
- Lewis, D. H. and Cowsar, D. R. 1977. Principles of Controlled Release Pesticides. ACS Symposium Series 53: Controlled Release Pesticides, pp.1-16, 21-22 March, New Orleans, La.
- Li, K.-M., Jiang, J.-G., Tian, S.-C., Chen, X.-J. and Yan, F. 2014. Influence of Silica Types on Synthesis and Performance of Amine–Silica Hybrid Materials Used for CO₂ Capture. *The Journal of Physical Chemistry*, 118(5), 2454–2462.
- Luzzi, L. A. 1970. Microencapsulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(10): 1367-1376
- Markus, A. and Linder, C. 2006. Advances in the Technology for Controlled-Release Pesticide Formulations. In: Benita, S. (Ed.). Microencapsulation (Second Edition), CRC Press, Boca Raton, pp.55-77
- Masuda, M. 2011. Microencapsulation of Pesticides for Controlling Release from Coatings. PhD Thesis, Chalmers University of Technology, Göteborg, Sweden, 16 p.
- Oxley, J. 2014. Overview of Microencapsulation Process Technologies. In: Gaonkar, A.G., Vasisht, N., Khare, A. and Sobel, R. Microencapsulation in the Food Industry, Elsevier Academic Press, San Diego pp. 35–46.
- Özonur, Y. Düşük Sıcaklıkta Termal Enerji Depolamasına Uygun Faz Değiştiren Maddelerin Mikrokapsüllenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 10 s.
- Pasquali, R. C., Taurozzi, M. P., and Bregni, C. 2008. Some considerations about the hydrophilic–lipophilic balance system. *International Journal of Pharmaceutics*, 356(1-2):44–51.
- Pasquali, R.C., Sacco, N., and Bregni, C. 2009. The Studies on Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB): Sixty Years after William C. Griffin's Pioneer Work (1949-2009). *Latin American Journal of Pharmacy*, 28(2): 313-317.
- Petrovic, L. B., Sovilj, V. J., Katona, J. M., Milanovic, J. L. 2010. Influence of polymer–surfactant interactions on o/w emulsion properties and microcapsule formation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 342(2): 333–339.
- Robbers, J. E. and Bhatia, V. N. 1961. Technique for the Rapid Determination of HLB and Required-HLB Values. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(8):708-709.

- Sakka, S. 2013. Sol-Gel Process and Applications. In: Somiya, S. (Ed), Handbook of Advanced Ceramics (Second Edition) , Elsevier, Academic Press, Amsterdam, 883-910
- Salaiin, F. 2013. Microencapsulation by Interfacial Polymerization. In: Mittal, V.(Ed.), Encapsulation Nanotechnologies, Scrivener Publishing LLC, pp.137-174.
- Scher, H. B. 1977. Microencapsulated Pesticides. In: Scher, H.B.(Ed.), ACS Symposium Series 53: Controlled Release Pesticides, American Chemical Society, Washington, 126–144.
- Scher, H. B. 1982. Microencapsulation of Pesticides by Interfacial Polymerization: Process and Performance Considerations. Proceedings of the 5th International Congress of Pesticide Chemistry, pp. 295-300, 29 August - 4 September, Kyoto, Japan.
- Scher, H. B. 1984. Advances in Pesticide Formulation Technology An Overview. In: Scher, H. B., ACS Symposium Series 254: Advances in Pesticide Formulation Technology, Washington, pp.1-7,
- Scher, H. B., Rodson, M. and Lee, K.-S. 1998. Microencapsulation of pesticides by interfacial polymerization utilizing isocyanate or aminoplast chemistry. *Pesticide Science*, 54(4): 394–400.
- Markus, A. and Linder, C. 2006. Advances in the Technology for Controlled-Release Pesticide Formulations. In: Benita S. (Ed.). Microencapsulation (Second Edition), CRC Press, Boca Raton, pp.55-77
- Schmidts, T., Schlupp, P., Gross, A., Dobler, D. and Runkel, F. 2012. Required HLB Determination of Some Pharmaceutical Oils in Submicron Emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 33(6):816–820.
- Schubert, U. 2015. Chemistry and Fundamentals of the Sol–Gel Process. In: Levy, D., Zayat, M. The Sol-Gel Handbook, Part One: Sol–Gel Chemistry and Methods, Wiley-VCH, Weinheim, pp.1-27.
- Toygun, Ş., Köneçoğlu, G., Kalpaklı, Y. 2013. Sol- Jel Yöntemi Genel Prensipleri. *Journal of Engineering and Natural Sciences-Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, Sigma, 31:456-476
- Sobel, R., Versic. R. and Gaonkar, A. G. 2014. Introduction to Microencapsulation and Controlled Delivery in Foods. In: Gaonkar, A.G., Vasisht, N., Khare, A., and Sobel, R. Microencapsulation in the Food Industry, Academic Press, San Diego, pp. 3-12.
- Shu, B., Yu, W., Zhao, Y., and Liu, X. 2006. Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying. *Journal of Food Engineering*, 76(4): 664–669.
- Shukla, P. G. and Sivaram, S. 1999. Microencapsulation of the water-soluble pesticide Monocrotophos by an oil in oil interfacial poly addition method. *Journal of Microencapsulation*, 16(4): 517-521.
- Thies, C. 1975. Physicochemical Aspects of Microencapsulation. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 5(1):1-22.
- Tsuji, K. 2001. Microencapsulation of pesticides and their improved handling safety.

Journal of Microencapsulation, 18(2):137-147

- Tuncer, M. 2014. Evsineği (*Musca domestica* L.) Kovucu Kapsüllenmiş Aktif Maddeleri İçeren Kaplamalar. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, 18 s.
- DeSavigny, C. B. and Ivy, E. E. 1974. Microencapsulated Pesticides. In: Vandegaer, J. E. (Ed.), *Microencapsulation: Processes and Applications*. Plenum Press, New York, pp. 89-94.
- Vandegaer, J.E. 1974. Encapsulation by Coacervation. In: Vandegaer, J. E. (Ed.), *Microencapsulation: Processes and Applications*. Plenum Press, New York, pp. 21-37.
- Wang, L.-Y., Tsai, P.-S. and Yang, Y.-M. 2006. Preparation of silica microspheres encapsulating phase-change material by sol-gel method in O/W emulsion. *Journal of Microencapsulation*, 23(1): 3–14.
- Shukla, P. G. and Sivaram, S. 1999. Microencapsulation of the water-soluble pesticide Monocrotophos by an oil in oil interfacial poly addition method. *Journal of Microencapsulation*, 16(4): 517-521.
- Yadav, I. C. and Devi, N. L. 2009. Pesticides Classification and Its Impact on Human and Environment. In: Kumar, A., et al. (Eds.), *Environmental Science and Engineering*, Vol. 6: Toxicology, Studium Press LLC, pp.140-1.
- Yu, C., Wang, F. Lucia, L. A. and Fu, S. 2017. Induction of Superhydrophobicity in a Cellulose Substrate by LbL Assembly of Covalently Linked Dual-Sized Silica Nanoparticles Layers. *Advances in Materials Physics and Chemistry*, 7, 395-410.

ÖZGEÇMİŞ

Nebi DOĞAN

nb_dgn@hotmail.com



ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2015-2019	Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Antalya
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2012-2016	Fen Fakültesi, Fizik Bölümü, Antalya
Lisans	Akdeniz Üniversitesi
2011-2015	Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya