

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

**MİKROKAPSÜL ve LİPOZOM
TEKNOLOJİSİ KULLANARAK
KOZMETİK-TEKSTİL ÜRETİMİ**

Güneş SAYIT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN

İkinci Danışman: Prof. Dr. Özgen ÖZER

Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı

Sunuş Tarihi : 21.10.2015

**Bornova-İZMİR
2015**

Güneş SAYIT tarafından yüksek lisans tezi olarak sunulan “Mikrokapsül ve Lipozom Teknolojisi Kullanarak Kozmetik-Tekstil Üretimi” başlıklı bu çalışma E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği ile E.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Eğitim ve Öğretim Yönergesi’nin ilgili hükümleri uyarınca tarafımızdan değerlendirilerek savunmaya değer bulunmuş ve 21.10.2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavında aday oybirliği/oyçokluğu ile başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri:

İmza

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Necdet SEVENTEKİN

Raportör Üye : Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN

Üye : Prof. Dr. Özgen ÖZER

Üye : Prof. Dr. Merih SARIİŞİK

Üye : Prof. Dr. Özlenen ERDEM İŞMAL

EGE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

E.Ü. Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca ~~Yüksek Lisans Tezi~~/ Doktora Tezi olarak sunduğum “Mikrokapsül ve Lipozom Teknolojisi Kullanarak Kozmetik-Tekstil Üretimi” başlıklı bu tezin kendi çalışmam olduğunu, sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı, bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

21 /10 / 2015

İmzası

Güneş SAYIT

ÖZET**MİKROKAPSÜL VE LİPOZOM TEKNOLOJİSİ KULLANARAK
KOZMETİK-TEKSTİL ÜRETİMİ**

SAYIT, Güneş

Doktora Tezi Tezi, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN
2015, 140 sayfa

Günümüzde tüketiciler, tekstil ürünlerinden, temel özelliklerinin yanında sağlık ve güzelliği koruması, yaşam kalitesini arttırması, doğal olması gibi ekstra fonksiyonlara da sahip olmasını, tüm bunları gerçekleştirirken, insana ve çevreye zarar vermemesini beklemektedir.

Yeni bir kavram olan “**Kozmetik Tekstil**”, temel amacı kozmetik etki göstermek olan ve zamanla salınan bir kozmetik ürün taşıyan tekstil ürünü olarak tanımlanmaktadır.

Bu tez çalışması ile tekstil sektörüne yenilikçi bir bakış açısı kazandıran lipozom ve mikropartikül teknolojisi kullanılarak kozmetik tekstil ürünlerinin üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretimi hedeflenen kozmetik tekstil ürünlerinin nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici özellikte atlet, çorap, tayt gibi ürünler olması amaçlanmıştır. Bu etkinin sağlanması amacıyla aktif içerik olarak **allantoin** kullanılmıştır. Aktif içerik kontrollü salınım özelliği kazandırılması amacıyla lipozom ve mikropartikül içine hapsedilmiştir. Tez çalışmasında, atlet, çorap, tayt gibi ürünlerde en çok kullanılan lifler olan poliamid lifleri kullanılmıştır. Üretilen lipozomların ve mikropartiküllerin karakterizasyon testleri yapılmış ve çapraz bağlayıcı olmadan ve farklı çapraz bağlayıcılar kullanılarak poliamid kumaşlara uygulanmıştır.

Tez çalışmasının hedeflenen çıktıları ile teknolojik değerinin yanında, günümüz moda anlayışına uygun, katma değeri yüksek fonksiyonel tekstil üretimi sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: kozmetik tekstil, lipozom, mikrokapsül, allantoin

ABSTRACT**PRODUCTION OF COSMETIC-TEXTILE BY USING
MICROCAPSULE AND LIPOSOME TECHNOLOGY**

SAYIT, Güneş

Phd in Textile Eng.

Supervisor: Prof. Dr. Esen ÖZDOĞAN

2015, 140 pages

Today, consumers request the basic characteristics of textile products alongside having extra functions like health and beauty protection, improving quality of life, being nature, and not damaging human beings and the environment while performing all these functions.

A new concept called “cosmetic textile” is defined as the textile product which has the main purpose of showing cosmetic effects and includes cosmetic product having time-release property.

With this thesis, the production of cosmetic textile products was achieved by using liposome and microparticle technologies which is an innovative perspective to the textile sector. The expected products of the project is aimed to be cosmetic textile products having moisturizing, re-epithelization and relieving cracks effect like shirts, socks, tights products. In order to achieve this effect, **allantoin** was used as the active ingredient. In order to impart controlled release properties to active ingredient, it was encapsulated into liposomes and microparticle. In the thesis, the most commonly used fibers; polyamide was used in the products like shirts, socks, tights. Material characterization tests of produced liposomes and microcapsule were conducted and produced liposomes and microcapsules were applied to the polyamide fabrics without using any cross-linking agents and using different crosslinkers. By means of the intended outcomes of this project, alongside technological value, functional textiles which are suitable for today's fashion sense and high value-added are aimed to be produced.

Keywords: cosmetic textile, liposome, microcapsule, allantoin

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca her zaman desteğiyle yanımda olan, engin bilgi, deneyim ve önerilerinden faydalandığım, enerjisini ve çalışma prensiplerini örnek aldığım ve hayatıma yeni ufuklar açan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Esen Özdoğan'a

Tez çalışmalarım esnasında desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında değerli zamanını ayıran, engin bilgi birikiminden ve tecrübesinden yararlandığım, ilgi ve yardımlarıyla bana her zaman destek olan yardımcı danışmanım Sayın Prof. Dr. Özgen Özer'e

Tezi hazırlamam esnasında bilgisi ve deneyimlerini ile her konuda yardımcı olan, çalışma azmi ve enerjisine hayran olduğum dostum Arş. Gör. Dr. Sakine Tuncay Tanrıverdi'ye

Doktora çalışmalarım boyunca engin bilgi birikiminden ve tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda destek olan çok değerleri hocalarım Sayın Prof. Dr. Necdet Seventekin ve Sayın Doç.Dr.Tülay Gülümser'e

Tez çalışmam esnasında her konuda yardımcı olan değerli dostum Arş. Gör. Ebru Bozacı'ya

Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının kumaşa uygulanması sırasında Ege Üniversitesi Tekstil Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı çalışanlarına, Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi analizini gerçekleştirdiğim E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Bilimler Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına ve yardımlarından dolayı Yüksek Mühendis Çiğdem Yengin'e, Diferansiyel Taramalı Kalorimetre ve Termogravimetrik analiz çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Zeynep Şenyiğit'e

Doktoraya başlamam için desteğini esirgemeyen, çalışmalarını ve azmini takdir ettiğim çok değerli dostum Yrd. Doç. Dr. Gonca Özçelik Kayseri'ye

Doktoraya başlamam ve devam etme sürecinde desteğini esirgemeyen, hayatım boyunca her zaman yanımda olan anneme, bana huzur veren, maddi ve manevi her konuda destek olan hayat arkadaşım, en yakın dostum sevgili eşim Dt. Seyit Kıvanç Sayıt'a ve en değerli varlığım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma Tübitak tarafından 114M031 nolu proje ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 11-Müh-085 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
TEŞEKKÜR	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxxi
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ	2
2.1 DERİ	2
2.1.1. Derinin anatomik yapısı ve fizyolojisi	2
2.1.2. Ekstraselüler matriks	5
2.2 DERİNİN ÖZELLİKLERİ	6
2.2.1 Derinin mekanik özellikleri	6
2.2.2. Derinin termal özellikleri	7
2.2.3 Derinin elektriksel özellikleri	7
2.3 ETKİN MADDELERİN DERİDEN GEÇİŞ YOLLARI	7
2.3.1. Porlardan ya da boşluklardan geçiş	8

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

2.3.2. Hücreleriçi geçiş (Transselüler yol)	8
2.3.3 Hücrelerarası geçiş (İnterselüler yol)	8
2.4 PERKÜTAN (DERİ) EMİLİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	8
2.4.1 Biyolojik faktörler.....	8
2.4.2 Derinin fizyolojik durumu, deri hidrasyonu.....	9
2.4.3 Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri	9
2.4.4 Formülasyon ve kullanılan yardımcı maddelerin etkisi	9
2.5 ETKİN MADDE-DERİ ETKİLEŞİMİ.....	10
2.6 EPİTEL HÜCRELERİNİN YENİLENMESİ.....	10
2.7 DERİ KURULUĞU (KSEROZİS)	11
2.8 DERİ ÇATLAĞI (STRIAE DISTENSEA (SD), STRETCH MARKS).....	12
3. KOZMETİK TEKSTİL.....	14
3.1 KOZMETİK TEKSTİL TANIMI	14
3.2 KOZMETİK TEKSTİLLERİN KARAKTERİZASYONU.....	17
3.3 KOZMETİK TEKSTİLLERİN TARİHÇESİ.....	19
3.4 KOZMETİK TEKSTİL ÜRETİMİNDE KULLANILAN TAŞIYICI SİSTEMLER.....	20

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3.4.2. Mikrokapşüller.....	38
3.5 ALLANTOİN ÖZELLİKLERİ VE KİMYASAL YAPISI.....	49
3.6 TAŞIYICI SİSTEMLERİN KUMAŞA UYGULANMASI.....	50
3.7 KONU İLE İLGİLİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR VE ÜRÜN GRUPLARI....	52
4. MATERYAL ve YÖNTEM	57
4.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	57
4.2 KULLANILAN CİHAZLAR	58
4.3 KULLANILAN KUMAŞ ÖZELLİKLERİ	58
4.4 YÖNTEMLER.....	59
4.4.1. Etkin madde allantoin üzerinde yapılan çalışmalar	59
4.4.2 Formülasyon çalışmaları.....	63
4.4.3. Poliamid ve pamuk kumaşlar ile yapılan çalışmalar	69
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	72
5.1 ETKİN MADDE OLARAK KULLANILAN ALLANTOİNİN KARAKTERİZASYONUNA AİT BULGULAR.....	72
5.1.1 Allantoinin IR spektrumuna ait bulgular	72
5.1.2.Allantoinin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile termal analiz bulguları.....	72

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

5.1.3.Allantoinin UPLC yöntemi ile standart doğrusunun çizilmesine ait bulgular	73
5.1.4. Allantoinin miktar tayini yönteminin analitik validasyonuna ait bulgular ..	73
5.1.5. Allantoinin çözünürlük çalışmalarına ait bulgular.....	77
5.2. Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarına ait bulgular.....	77
5.2.1. Lipozom formülasyonlarının karakterizasyonu	77
5.2.2. Mikropartikül formülasyonlarının karakterizasyonuna ait bulgular	95
5.3 Lipozom ve Mikropartikül Uygulanmış Kumaşlara Ait Bulgular	99
5.3.1. İşlem gören kumaşlardaki ağırlık artışı sonuçları	99
5.3.2. Etkin madde miktar tayini sonuçları	100
5.3.3. Kızıl ötesi fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR) analizi	101
5.3.4. Beyazlık derecesi tayini	106
5.3.5. Hava geçirgenliği tayini	106
5.3.6. Patlama mukavemeti tayini.....	107
5.3.7. Dairesel eğilme dayanımı tayini	108
5.3.8. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi sonuçları.....	108
5.3.9. Yıkama dayanımı tayini	116
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	121

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

KAYNAKLAR DİZİNİ.....	131
ÖZGEÇMİŞ	140

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Derinin Yapısı.....	3
2.2. Epidermisin şematik görünümü.....	4
2.3. Ekstraselüler matriks şematik gösterimi.....	6
2.4. Deriden geçiş yollarının şematik görünümü.....	7
3.1. Kozmetik Tekstil Sınıfları	15
3.2. Kozmetik Tekstillerin Etki Mekanizması.....	16
3.3. Lipozomların yapısı	21
3.4. Fosfolipit Molekülü	21
3.5. Fosfolipitlerin yapısı.....	22
3.6. Lipozomlarda fosfolipitlerin yerleşimi	22
3.7. Lipozom içinde suda ve yağda eriyen etkin maddelerin yerleşimi.....	23
3.8. İlaç tipleri ve bunların liğozomal vezikül içindeki yerleri.....	23
3.9. Lipozomların etken maddeyi bırakması	24
3.10. Lipozomlarla hedef bölgeye ilaç salınımı.....	25
3.11. Lipozomların şematik görünümü.....	28
3.12. Lipozom Sınıfları.....	30
3.13. Lipozom üretiminin şematik gösterimi.....	31
3.14. Lipozomların lipit hidratasyonu metoduna göre üretiminin şematik gösterimi	31
3.15. Çift tabakalı fosfolipit ve lipozom oluşumu	32
3.16. Lipozom oluşturma yöntemlerinden a) Direkt uç sonikatörü b) Küvet tipi sonikatör	33

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.17. Mikroakışkanlaştırıcı çalışma prensibinin şematik gösterimi.....	34
3.18. Lipozomların Hücreye Geçiş Yollarının Şematik Gösterimi.....	36
3.19. Mikroküre ve mikrokapsüllerin şematik gösterimi	39
3.20. Mikrokapsüllerin farklı konfigürasyonları	39
3.21. Mikrokapsüllerin Yapısı	41
3.22. Çeşitli Mikrokapsül Formları.....	41
3.23. Püskürterek Kurutma Yönteminin Şematik Gösterimi	45
3.24. Püskürterek Kurutma Cihazının Şematik Gösterimi.....	46
3.25. Allantoinin kimyasal yapısı	49
3.26. Emdirme İşleminin Şematik Gösterimi.....	50
3.27. Çektirme İşleminin Şematik Gösterimi.....	51
4.1. Perkin Elmer, Spectrum 100 ATR-FTIR Cihazı.....	59
4.2. Perkin Elmer, TGA Cihazı.....	59
4.3. Perkin Elmer, DSC 8000 Cihazı	60
4.4. Malvern Zetasizer Cihazı	64
4.5. Zeta Küveti.....	64
4.6. In-Vitro salım Çalışması	67
4.7. Franz Tipi Difüzyon Hücresi	68
4.8. Logan Yarı Otomatik Franz Tipi Difüzyon Hücresi Çalışma Cihazı	68
5.1. Allantoin'in IR spektrumu	72
5.2. Allantoinin termal analizi.....	73
5.3. Allantoinin UPLC yöntemi ile elde edilen standart doğrusu	73

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.4. Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarı	78
5.5. Lipozom formülasyonlarının yükleme kapasitesi.....	78
5.6. F1 formülasyonunun SEM Görüntüsü.....	81
5.7. F2 formülasyonunun SEM Görüntüsü.....	81
5.8. F3 formülasyonunun SEM Görüntüsü.....	82
5.9. F4 formülasyonunun SEM Görüntüsü.....	82
5.10. F1 formülasyonuna ait % salım grafiği.....	83
5.11. F2 formülasyonuna ait % salım grafiği.....	83
5.12. F3 formülasyonuna ait % salım grafiği	83
5.13. F4 formülasyonuna ait % salım grafiği	84
5.14. F1 formülasyonu partikül boyutunun zamanla değişimi.....	84
5.15. F2 formülasyonu partikül boyutunun zamanla değişimi.....	84
5.16. F3 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi.....	86
5.17. F4 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi.....	86
5.18. F1 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi.....	87
5.19. F2 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi.....	87
5.20. F3 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi	88
5.21. F4 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi.....	88
5.22. F1 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi.....	89
5.23. F2 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi.....	89
5.24. F3 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi.....	90
5.25. F4 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi.....	90

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.26. F1 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi	91
5.27. F2 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi	91
5.28. F3 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi	92
5.29. F4 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi	92
5.30. F1 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi.....	93
5.31. F2 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi.....	93
5.32. F3 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi.....	94
5.33. F4 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi.....	94
5.34. F1 Formülasyonuna Ait Ex-vivo Penetrasyon Testi Grafiği	95
5.35. Mikropartikül formülasyonunun partikül boyutu dağılımı	96
5.36. Mikropartikül formülasyonunun SEM Görüntüsü.....	97
5.37. Mikropartikül formülasyonuna ait % salım grafiği.....	98
5.38. Mikropartikül formülasyonundaki etkin madde miktarının zamanla değişimi.....	99
5.39. F1 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	101
5.40. F2 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	101
5.41. F3 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	102
5.42. F4 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	102

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.43. İşlemsiz Poliamid ve F1 Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 ⁰ C ve 120 ⁰ C’de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	103
5.44. İşlemsiz Poliamid ve F1 Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 ⁰ C ve 120 ⁰ C’de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	103
5.45. İşlemsiz Pamuk ve F1 Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 ⁰ C ve 120 ⁰ C’de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	104
5.46. İşlemsiz Pamuk ve F1 Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 ⁰ C ve 120 ⁰ C’de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları.....	104
5.47. İşlemsiz (a), 20 g/l Çapraz Bağlayıcı ile İşlem Gören (b) Poliamid Kumaş	109
5.48. İşlemsiz (a), 20 g/l Çapraz Bağlayıcı ile İşlem Gören (b) Pamuk Kumaş..	109
5.49. F1 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)	110
5.50. F2 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)	110
5.51. F3 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)	110

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.52. F4 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)	111
5.53. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş.....	111
5.54. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş.....	112
5.55. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş.....	112
5.56. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş.....	113
5.57. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş.....	113
5.58. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş.....	114
5.59. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş.....	114
5.60. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş.....	115
5.61. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş	115
5.62. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaş.....	116

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.63. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	117
5.64. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	117
5.65. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	117
5.66. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	118
5.67. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	118
5.68. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	118
5.69. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	119

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)ŞekilSayfa

5.70. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120 ⁰ C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	119
5.71. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	119
5.72. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü	120

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Lipozom Üretiminde Kullanılan Fosfolipit Örnekleri	26
3.2. Lipozomların Fiziksel Karakterizasyonunda Kullanılan Teknikler	37
3.3. Mikrokapsüllemeye Kullanılan Polimerler.....	40
3.4. Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri	42
4.1. Kullanılan Kimyasal Maddelerin Listesi	57
4.2. Kullanılan Cihazların Listesi	58
4.3. Kumaş Özellikleri.....	58
4.4. Lipozom Formülasyonlarının Terkipleri	63
4.5. Mikropartikül Formülasyonunun İçerikleri	66
5.1. Allantonin saf su ortamında yapılan doğruluk ve geri elde edilebilirlik testine ait	74
5.2. Allantoinin saf su ortamında yapılan tekrar edilebilirlik testi sonuçları.....	75
5.3. Allantoinin saf su ortamında yapılan tekrar elde edilebilirlik testi sonuçları.	76
5.4. Allantoinin saf su ortamında yapılan stabilite testi sonuçları	76
5.5. Allantoinin UPLC yöntemi ile elde edilen LOD ve LOQ değerleri.....	77
5.6. Lipozom Formülasyonlarının İçerikleri.....	77
5.7. Lipozom formülasyonlarına ait ortalama partikül boyutu ve polidispersite indeks değerleri.....	78
5.8. Lipozom formülasyonlarına ait zeta potansiyeli değerleri	79
5.9. Lipozom formülasyonlarına ait pH değerleri	79

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
5.10. Lipozom formülasyonlarına ait iletkenlik değerleri.....	80
5.11. Mikropartikül Formülasyonunun İçerikleri	95
5.12. Mikropartiküllerin ortalama partikül boyutları	96
5.13. Mikropartikül Formülasyonunun Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi ...	99
5.14. Poliamid Kumaştaki Ağırlık Artışı (1 g kumaş için)	99
5.15. Pamuk Kumaştaki Ağırlık Artışı (1 g kumaş için)	100
5.16. Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaştan Ekstrakte Edilen Allantoin Miktarı (1 g kumaş için)	100
5.17. Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaştan Ekstrakte Edilen Allantoin Miktarı (1 g kumaş için)	100
5.18. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Beyazlık Derecesi Sonuçları	106
5.19. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Beyazlık Derecesi Sonuçları	106
5.20. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Hava Geçirgenliği ($l/m^2/s$) Sonuçları.....	106
5.21. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Hava Geçirgenliği ($l/m^2/s$) Sonuçları	107
5.22. İşlemsiz Poliamid Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Patlama Mukavemeti (kPa) Sonuçları.....	107

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
5.23. İşlemsiz Pamuk Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Patlama Mukavemeti (kPa) Sonuçları.....	107
5.24. İşlemsiz Poliamid Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Dairesel Eğilme Dayanımı (N) Sonuçları.....	108
5.25. İşlemsiz Pamuk Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Dairesel Eğilme Dayanımı (N) Sonuçları	108

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SC: Stratum Corneum

TEWL: Transepidermal Su kaybı

SD: Striae Distensea

PE: Fosfatidiletanolamin

PS: Fosfatidilserin

PI: Fosfatidilinositol

PC: Fosfatidilkolin

PL: Fosfolipitler

RES: Retikülo Endotelyal Sistem

PEG: Polietilenglikol

DPPC: Dipalmitoilfosfatidilkolin

DSPC: Distearilfosfatidilkolin

SM: Spingomiyelin

MLV: Çok tabakalı lipozom

LUV: Büyük tek tabakalı lipozom

SUV: Küçük tek tabakalı lipozom

1. GİRİŞ

İnsanların en büyük ve en önemli organı olan cildin bakımlı olması insan sağlığı için çok önemlidir. Derimiz sadece dengede olduğunda sağlıklı olmaktadır. Sağlıklı bir cilt için nem içeriği, koruma fonksiyonu, elastikiyeti ve hücre yenilenmesi gibi çeşitli ön koşullar bulunmaktadır. Tüm bu parametreler cilde ilaç ve sağlık (bakım) maddeleri uygulanarak desteklenebilmektedir. Bakım maddeleri insan yaşamını fiziksel ve ruhsal açıdan geliştiren ve doğal yollarla insan zihnini ve vücudunu senkronize eden maddelerdir.

Bu alandaki son yeniliklerden biri ise kozmetik tekstil adıyla adlandırılan kozmetik ürünleri ile tekstil ürünlerini bir araya getiren teknolojilerdir. Kozmetik tekstil ürünlerinden beklenen temel özellik tüketicilerin (özellikle bayan tüketiciler) cildinde olumlu etkiye neden olmalarıdır. Artan tüketici ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla tekstil üreticileri bu işlevleri yerine getiren ürünler yaratmak istemektedirler. Son yıllarda, kozmetik maddelerini içeren tekstil ürünleri özel aplikasyonlar ile geliştirilmeye devam edilmektedir. “Kozmetik Tekstiller” adıyla yeni bir sektör oluşmuştur ve birçok ticari ürün tüketicilere sunulmuştur.

Kozmetik maddeler ile tekstil materyallerinin bir araya getirilmesi sayesinde tüketiciler günlük hayatlarında tekstil ürünlerini giydiklerinde kozmetik ürünlerden bekledikleri nemlendirme, serin tutma, gençleştirme, UV koruma, yara iyileştirme, selülit önleme, sıkılaştırma, cildin rengini beyazlaştırma veya bronzlaştırma, yağ eritme, ter önleme, vücut kokusunu maskeleyme, kas gevşetme gibi birçok özelliğe de sahip olmaktadır.

Bu tez çalışması ile kozmetik içeriğe sahip lipozom ve mikropartikül teknolojisi kullanılarak kozmetik tekstil ürünlerinin üretilmesi amaçlanmıştır. Üretimi hedeflenen kozmetik tekstil ürünlerinin nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici özellikte olması amaçlanmıştır. Bu etkileri sağlayıcı etken madde olarak seçilen Allantoin pek çok kozmetik üründe güncel olarak kullanılmaktadır. Aktif içerik allantoin kontrollü salınım özelliği kazandırılması amacıyla lipozom ve mikropartikül içine hapsedildikten sonra, üretilen bu lipozom ve mikropartiküller tekstil materyaline uygulanmış ve elde edilen ürünün kozmetik tekstil özellikleri sağlayıp, sağlamadığı yapılan testlerle belirlenmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

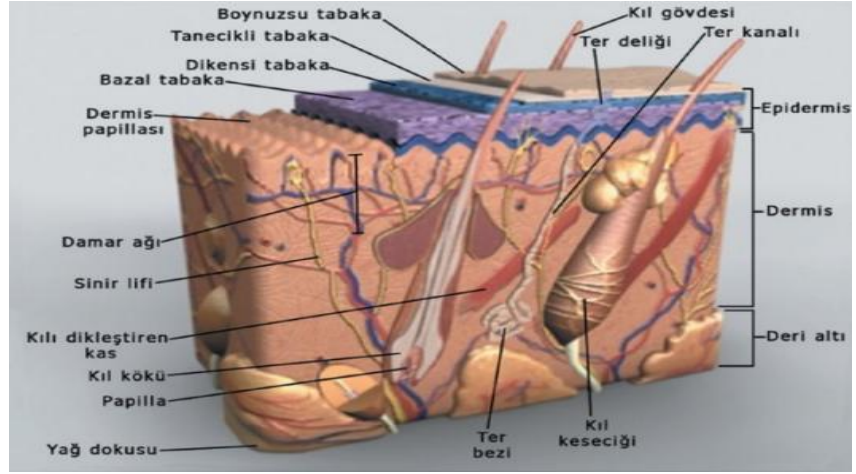
Günümüzde tüketiciler, tekstil ürünlerinden, temel özelliklerinin yanında sağlık ve güzelliği koruması, yaşam kalitesini arttırması, doğal olması gibi ekstra fonksiyonlara da sahip olmasını beklemektedir. Bu tip kozmetik tekstil ürünleri deri tarafından absorbe edilen veya deri yüzeyinde etkili olan terapötik veya kozmetik özelliğe sahip bileşikler içerir. Bu nedenle öncelikle deri konusunda bilgi verilecektir.

2.1 DERİ

2.1.1.Derinin anatomik yapısı ve fizyolojisi

Deri, insan vücudunun dış yüzeyini saran ve aynı zamanda çevre ve organizma arasındaki iletişimi sağlayan bir organdır. Deri yaklaşık 1.8-2 m² yüzey alanı, 9 kg ağırlığı ile (vücut ağırlığının yaklaşık %16'sı) vücudumuzun en büyük organıdır ve yaklaşık 0.5-3 mm kalınlığındadır. Vücut sıcaklığının korunmasında bir termostat gibi rol oynamakta, kan basıncını denetlemektedir. Ayrıca UV ışınlarına karşı iyi bir koruma sağlamaktadır. Derinin pH'ı 5.2-5.6 arasındadır. İnsan vücudunun değişik bölgelerinde derinin rengi, kalınlığı, içerdiği kıl folikülleri ve ter bezlerinin sayısı farklıdır (Acartürk vd., 2007; Gürsoy, 2002; Junginger, 2002).

İnsan derisinin hayli geniş bir yüzeyi kaplaması, ilaç uygulamasında da büyük bir avantaj sağlamaktadır. İnsan derisi, saçlı deri ve glabrate (kılsız) olmak üzere iki tiptir. Deri vücudun birçok yerinde kıl folikülleri, yağ bezleri (sebaceus glandlar) ile birleşmiştir. Deri; epidermis, dermis ve hipodermis olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır (Bkz. Şekil 2.1).

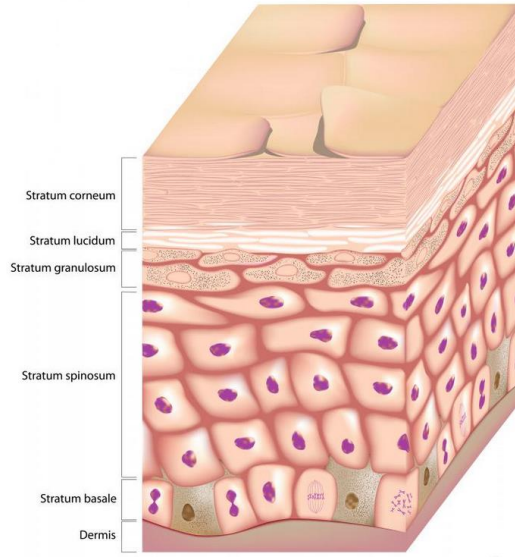


Şekil 2.1. Derinin Yapısı (www.cnx.org)

2.1.1.1. Epidermis

Geçirgen olmayan çok katlı epidermis tabakası, aynı nitelikteki hücrelerin oluşturduğu ve kalınlığı vücudun çeşitli bölgelerine göre değişen bir tabakadır. Ortalama kalınlığı ise yaklaşık olarak 0.1 mm'dir. Histolojik çalışmalar epiderminin en az dört hücre tipinden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar sırası ile keratinositler, melanositler, langerhans hücreleri ve merkel hücreleridir. Epidermis hücrelerinin %95'i keratinositlerdir. Keratinositler bazal tabakadan deri yüzeyine doğru hareketleri sırasında sınırları belirli çok sayıda tabakalar oluşturmaktadır. Epidermis dıştan içe doğru başlıca beş tabakadan oluşmaktadır (Acartürk vd.,2007; Junginger, 2002; Vera vd., 2002) (Bkz Şekil 2.2);

- Stratum corneum (Boynuzsu Tabaka)
- Stratum lucidum
- Stratum granulosum (Tanecikli Tabaka)
- Stratum spinosum (Dikensi Tabaka)
- Stratum bazale (Bazal Tabaka)'dır.



Şekil 2.2. Epidermin şematik görünümü

Stratum Corneum (Boynuzsu Tabaka)

Epidermin en dış tabakasıdır ve boynuzsu hücrelerin (korneosit) üst üste yığılması ile oluşmuştur. Stratum corneum (SC)'un %80'ni korneositler oluşturur ve her bir korneosit, protein yapısındaki keratin filamentleri ile dolmuş amorf bir matrikse gömülmüştür. Bu matriks, çift katlı lipid tabakalarından oluşmuştur. Bu lipid tabakaları, serbest yağ asidi, kolesterol ve seramit gibi polar amfifillerden oluşmuştur. Çift katlı lipid tabakada lipofilik ve hidrofilik yapılar matriks yapı içerisinde farklılaşmıştır. Matriks yapılar ise birbirine zengin disülfid bağları ile bağlanmıştır. Her bir hücre bu şekilde yaprak gibi çevrenmiştir. Bu yapı hem hidrofilik hem de hidrofobik bileşikler için önemli bir bariyer görevi yapmaktadır (Vera vd. 2002; Anand vd., 2001).

Stratum Lucidum

Epidermin ikinci tabakasıdır. Ölü hücrelerden oluşmuştur. Kıl kökleri içermez. Avuç içi ve ayak tabanlarında yer almaktadır.

Stratum Granulosum (Tanecikli Tabaka)

Kalınlığı bölgesel farklılıklar gösterir ve deriye rengini vermektedir. Keratinizasyonun ilk bulguları bu tabakada gözlenmektedir.

Stratum Spinosum (Dikensi Tabaka)

Epidermin lipitce zengin tabakasıdır. Mikroskopik görüntüsünde hücre yüzeyinde çok sayıda dikensi yapılar gözlenmektedir.

Stratum Basale (Bazal Tabaka)

Epiderminin canlı olan ve en altta bulunan tabakasıdır. Tüm keratinositlerin stratum korneuma yükselmesine olanak vermektedir. Diğer tabakalara göre, daha hızlı bölünebilen, çoğalabilen hücreleri içerir ve ayrıca deri pigmentini oluşturan melanositler de bu tabakada mevcuttur.

2.1.1.2. Dermis

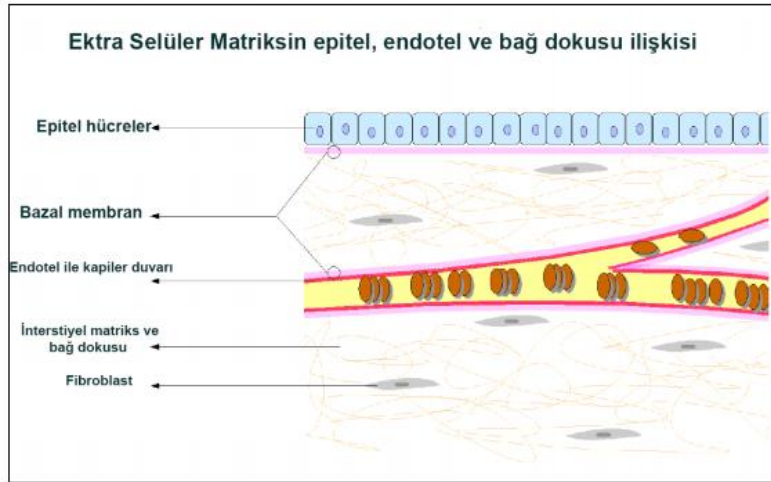
Dermis, epidermisi destekleyen bir tabakadır. Koryum olarak da isimlendirilmektedir. 3-5 mm kalınlığındadır. Kolajen, elastin ve retikülün gibi fibröz proteinlerden dokunmuş olup, bağ dokudan bir matriks içermektedir. Amorf yapıdaki mukopolisakkaritler bu yapının içine gömülmüştür. Sinir hücreleri, kan damarları, lenfatik yollar ve kıl folikülü dermisi delip geçmektedir. Derinin, besin maddelerini taşıması, artık maddeleri uzaklaştırması, kan basıncını ve ısıyı düzenlemesi için yeterli kan akımına gereksinimi vardır. Dermis, damar ağları ile desteklenmiştir. Arterior fleksusun kollarından biri ter bezlerine, tükürük bezlerine ve kıl köklerine kan taşımaktadır (Acartürk vd.,2007; Junginger, 2002). Dermisteki kapiller kan damarlarında, difüze olan molekül çoğaldığında, sink koşul gerçekleşecek şekilde molekülleri uzaklaştırmaktadır (Acartürk vd.,2007; Anand vd., 2001).

2.1.1.3. Hipodermis (deri altı tabaka)

Bu doku derminin hemen altındadır ve büyük miktarlarda yağ üreten ve depolayan hücrelerden oluşmaktadır. Subkütan yağlar ve kolajenler yoluyla deriye esneklik sağlamakta, fiziksel olarak deriyi korumakta ve termal bir bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca ana kan damarları bu tabakada bulunmaktadır.

2.1.2. Ekstraselüler matriks

Epidermal tabakada keratinositler ve dermal tabakada ise bağ dokusu hücreleri olan fibroblastlar ve ekstraselüler matriks (ECM) bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin altında esnek, ince ECM'in özelleşmiş şekli olan bazal lamina (destek tabakası) bulunmaktadır. Bazal lamina; lamina lucida ve lamina densa olmak üzere 2 kısımdan oluşmaktadır. Bazal laminanın; hücre farklılaşması ve gelişmesi, hücre polaritesinin sağlanması ve hasar gören hücrelerin yenilenmesinde önemli rolü vardır (Anand vd., 2001; Barry, 1983; Seal, 2001) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Ekstraselüler matriks şematik gösterimi (www.wikimedia.org)

ECM;

- Su tutup, yumuşak doku gerginliğini ayarlamaktadır.
- Mineral tutup, iskelet dokusunun sağlamlık ve sertliğini sağlamaktadır.
- Büyüme faktörlerini saklamaktadır.
- Hücrelerin yapışma, göç ve proliferasyonunu düzenlemektedir.

2.2 DERİNİN ÖZELLİKLERİ

2.2.1 Derinin mekanik özellikleri

Derinin mekanik özellikleri, stratum korneumun mekanik özellikleri ile bağlantılıdır. Ölü korneositlerin bulunduğu bu tabaka, vücuda uygulanan tüm mekanik kuvvetlerin dirençle ilk karşılaştığı bölgedir. Mekanik özellikler sıcağın, su içeriğinden (hidratasyon) ve kimyasallardan etkilenmektedir.

Stratum korneumun mekanik özellikleri keratin, hücre membranı ile ilişkili çeşitli proteinler, lipidler ve muko-polisakkaritleri de içeren interselüler materyalinde dahil olduğu pek çok madde ile ilgilidir. Desmozomların aracılık ettiği (hücre membranının bağlantı bölgeleri) interselüler bağlar, hücre membranındaki moleküller ve birbiri arasındaki etkileşim stratum korneumun mekanik özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir. Keratinin mekanik yanıttan daha fazla sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak stratum korneumun yırtılması hücrelerin birleşme yerleri boyunca gerçekleşmektedir.

2.2.2. Derinin termal özellikleri

Deride lokal bir bölgenin sıcaklığı büyük ölçüde dış ortam sıcaklığı ile ilişkilidir. Vücudun iç sıcaklığı, lokal kan akımı ve dokuların metabolik faaliyetlerinden etkilenmektedir. Sıcaklık bir alandan, kondüksiyon, konveksiyon veya radyasyon yoluyla nakledilebilmektedir. Sıcaklığı fazla olan bölgelerde membran lipitlerinin esnekliği/akıcılığı daha fazladır ve geçişin fazla olabileceği düşünülebilmektedir.

2.2.3 Derinin elektriksel özellikleri

Derinin mozaik yapısından dolayı karmaşık elektriksel özellikleri vardır. Mekanik deformasyon, sıcaklık, bağıl nem yanında hasarlar ve patolojik durumlar derinin elektriksel özelliklerini etkilemektedir. Derinin değişik tabakaları da kendi aralarında farklı elektriksel özelliklere sahiptir.

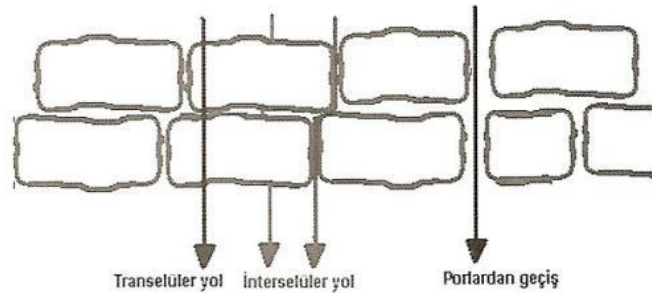
En çok kullanılan modellerde deri dirençler ve kapasitörlerle tanımlanmıştır. İnsan derisi için iki ana direnç terimi kullanılmıştır: Birinci direnç, ter kanalları ve ter bezleri (RS); diğeri de epidermisdir (RE) (Acartürk vd., 2007).

2.3 ETKİN MADDELERİN DERİDEN GEÇİŞ YOLLARI

Etkin maddelerin deriden geçişi için üç değişik yol saptanmıştır (Şekil 2.4).

Bunlar:

- Porlardan ya da boşluklardan geçiş
- Hücreleriçi Geçiş (Transselüler Yol)
- Hücrelerarası Geçiş (İnterselüler Yol)



Şekil 2.4. Deriden geçiş yollarının şematik görünümü

2.3.1. Porlardan ya da boşluklardan geçiş

Polar yol olarak da bilinen bu yol (Transappendageal pathway), kıl folikülü ve ter bezi yoluyla ana bariyeri geçen molekül için düşük dirençli kısa bir yan geçittir (shunt). Bu yol, su dolu ter kanallarına girebilen, yüksek derecede suda çözünebilen ve polar maddeler (elektrolitler gibi) için daha önemli bir geçiş yoludur. Son alışmalar bu yolun ilaçların elektrik akımıyla (iyontoforez) geçişi için önemli olduğunu göstermektedir (Asbill vd., 2000).

2.3.2. Hücreleriçi geçiş (Transselüler yol)

Bu yolda madde bariyer hücrelerin içinden geçmektedir. Hücreler büyük ölçüde korneositlerden oluşmuştur. Keratin ve keratohiyalin bu hücreleri hemen hemen geçirmez yapmaktadır. Bu yoldan daha çok polar olmayan maddeler geçebilmektedir (Banga, 1998).

2.3.3 Hücrelerarası geçiş (İnterselüler yol)

SC’u transselüler yolla geçmek için, madde membrandaki protein ve lipitlerle etkileşmektedir. Eğer interselüler yol baskın ise, madde ile korneositler arasındaki lipit tabakaların içinden bile geçebilmektedir. Oktanol/su dağılım katsayısına dayalı çalışmalar, interselüler yolun penetrasyonun ana yolu olduğunu desteklemektedir (Değim, 1996; Pugh, 2000).

2.4 PERKÜTAN (DERİ) EMİLİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Genel olarak bu faktörler 4 gruba ayrılmaktadır:

- Biyolojik faktörler,
- Derinin fizyolojik durumu,
- Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri,
- Formülasyon ve kullanılan yardımcı maddelerin etkisi.

2.4.1 Biyolojik faktörler

Deriden penetrasyon yaşa, derinin ait olduğu vücut bölgesine ve hidrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Değişik vücut bölgelerindeki derinin lipit içeriği farklıdır ve derinin lipit içeriği ile geçişin ters orantılı olduğu bulunmuştur. Diyete ve cinsiyete bağlı farklılıklarında etkili olduğu belirtilmiştir.

Hidratasyonda derinin esnekliğini ve yumuşaklığını korumada önemli bir unsurdur.

2.4.2 Derinin fizyolojik durumu, deri hidratasyonu

İnsanda deri vücut ağırlığının %16-18'ini oluşturmaktadır. Toplam vücut suyunun %18-20'sini içermektedir. Diğer yumuşak dokulara kıyasla, birimi başına düşük oranda su içermesine rağmen, büyük bir organ olduğu için, suyun önemli bir kısmı deride toplanmaktadır.

Derinin fazla suyu depo gibi biriktirdiği ve fizyolojik gereksinimine göre kullanıma hazır hale getirdiği ispatlanmıştır. Deri proteinleri ve mukopolisakkaritler, özellikle hyaloluronik asit derinin su içeriğini kontrol etmede önemli rol oynamaktadır. Derinin bağ dokusu büyük miktarlarda serbest ve bağlı suyu alabilme kapasitesine sahiptir. Çıkarılmış deri kesildiğinde, dışarı su sızmadığı saptanmıştır. Bu da suyun kimyasal ve fiziksel olarak bağlandığını düşündürmektedir (ödem gibi patolojik durumlar hariç). En sıklıkla kullanılan terim bağlı sudur. Derideki suyun %80'i serbest sudur (kısmen kullanılan non-elektrolitlere bağlıdır). Kalan %20'lik kısım ise en küçük non-elektrolit molekülünü bile çözemez.

2.4.3 Etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri

Etkin maddenin hidrojen bağı yapma yeteneği ve kapasitesi, çözünürlük parametresi, oktanol/su partiyon katsayısı gibi fizikokimyasal özellikleri deriden geçişte oldukça önemlidir. Partiyon kabiliyeti etkin madde molekülü üzerindeki fonksiyonel gruplar ve yapı özellikleri (solvatokromik parametreler) ile bağlantılıdır. Molekülün hidrojen bağı yapma yeteneği arttıkça ve molekül üzerindeki pozitif yük arttıkça yağda çözünürlük de artmaktadır. Yağda iyi çözünen maddeler ise, lipid yapıdaki membranlardan daha kolay geçebilmektedirler.

2.4.4 Formülasyon ve kullanılan yardımcı maddelerin etkisi

Deriden etkin maddelerin geçişi, uygulanan formülasyon ile yakından ilgilidir. Etkin maddenin verildiği formülasyondan öncelikle salınması gerekmektedir. Daha sonra difüzyon teorisinde de anlatılacağı gibi etkin madde önce membrana geçecektir. Bu nedenle etkin maddenin taşıyıcıdan salınması

gerekmektedir. Etkin maddenin taşıyıcıya ilgisinin fazla olması, sevmesi daha az geçişle sonuçlanabilmektedir.

Formülasyonda kullanılan maddeler penetrasyon artırıcı madde de olabilmektedir. Kullanılan yardımcı maddeler etkin maddenin taşıyıcı veya deri tabakalarındaki partisionunu etkileyebilmektedir. Formülasyonun pH'sı, etkin maddenin pKa değeri, molekülün iyonizasyonunu, partisionunu, deriden geçişi etkilemektedir. (Acartürk vd.,2007)

2.5 ETKİN MADDE-DERİ ETKİLEŞİMİ

Etkin madde-deri etkileşimlerinde üç faktör önem taşımaktadır. Bunlar; derinin nemlenmesi, ilaç-deri bağlanması ve ilacın deride metabolizasyonudur. Deri su ile doyduğu zaman yumuşamakta, şişmekte ve geçirgenliği önemli derecede artmaktadır. Derinin su dengesinin sağlanmasında deriden su kaybının (TEWL) önemi büyüktür.

Deriden emilim sırasında etkin maddeler derinin değişik dokularına bağlanabilmektedirler. Reifenhath ve arkadaşları (Reifenhath vd., 1991) tarafından taşıyıcı olarak etanol kullanılarak yapılan çalışmada, parationun deriden geçişi incelenmiştir. In-vitro ve In-vivo olarak yapılan çalışmada, penetre olan maddenin dermis ile etkileştiği bulunmuştur.

2.6 EPİTEL HÜCRELERİNİN YENİLENMESİ

Dış çevreye ve iç ortama bakan epitel yüzey, çeşitli etkenle karşı karşıyadır. Bu etkenler sıcak, soğuk, nem, rüzgar, mikroorganizmalar, sigara dumanı, asit, idrar, basınç, sindirim enzimleri vb. olabilmektedir.

Çevredeki kötü koşullar, yüksek oranda hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu da kaybedilenlerin yerine yenilerinin geçebilmesi için hücre bölünmesini gerektirmektedir. Yeni bölünen genç hücreler hassas olup kendilerini koruyamaz, olgun olanlar ise dış çevre şartlarına karşı kendilerini koruyacak sitoplazmik değişikliklere sahiptir.

Epitellerin çoğu bölünen hücreleri çevrenin zararlı etkisinden korumak ve onların olgunlaşmalarını sağlamak için olgun hücrelerin oluşturduğu bir koruyucu örtüye sahiptir. (Koç, 2015)

Deri kendini yenileme kapasitesine sahiptir (Güveloğlu, 2015). Epidermis hücreleri bazal tabakalarındaki mitoz bölünme ile devamlı olarak yenilenirler ve bu hücreler germinal tabakadan yüzeye doğru ilerlerler ve bu olaylar yaklaşık olarak 28 gün sürmektedir (Cumhuriyet Üniversitesi, 2015). Deride, kendini yenileme özelliği olan ‘kök hücreler’ bulunmaktadır.

Derinin ‘epitel hücreleri’ üreme kapasitesine sahip hücrelerdir ve uyarı aldıklarında üremeye başlayıp, hasarlı alanı doldurmaktadırlar. ‘Granülasyon dokusu’ adlı hasarlı alanının yerini alan doku çok önemlidir. Mikroskop altında incelendiğinde bu dokuda, yeni oluşmuş minik kılcak kan damarları başta olmak üzere bağışıklık hücreleri ve kollajen üreten hücreleri görülmektedir. (Güveloğlu, 2015)

2.7 DERİ KURULUĞU (KSEROZİS)

Sağlıklı deride, yüzeydeki korneositlerin, belirli bir dengede, alttan gelen yeni korneositlere yer açmak üzere dökülmesi olarak tanımlanan deskuamasyon, çok düzenli bir prosestir. Bu sırada dokunun bütünlüğü bozulmaz ya da tehlikeye girmez. Deskuamasyon prosesi, sadece Stratum Corneum (SC) kalınlığının belli bir seviyede kalması açısından gerekli değildir. Korneositlerin sürekli yenilenmesi, çevresel hasar verici etkilere karşı da koruma sağlamaktadır. Kuru deri sendromunda, deskuamasyon süreci bozulur ve korneositler kohezif gruplar halinde derinin yüzeyinde birikmektedir. Bu durumun en önemli nedenlerinden bir tanesi derinin su içeriğinin azalmasıdır. Suyun azalması, deskuamasyon prosesinde görev yapan enzimlerin işleyişinde bozulmaya neden olmakta ve aktivite kaybına yol açmaktadır.

SC, sadece su kaybına karşı bariyer oluşturmakla yükümlü değildir, aynı zamanda dokudaki suyu tutarak plastisitenin, bütünlüğün ve bazı enzimatik faaliyetlerin devamlılığının sağlanmasında da görevlidir. SC da suyun tutulması esas olarak çok higroskopik küçük moleküllerden oluşan NMF ile sağlanmaktadır. Polar bariyer lipidler olan seramidlerin de suyun dokuda kalmasında rol oynadıkları düşünülmektedir. Çoklu tabakalar halinde dizilmiş olan korneositler ve onları çevreleyen organize lipid tabaka deriden su kaybının önlenmesinde ana rolü üstlenmiştir. Deri yüzeyinden buharlaşan suyun (Transepidermal Su Kaybı, TEWL) alt epidermal ve dermal tabakalardan gelen su ile bertaraf edilmesi

gerekmektedir. SC, TEWL dengesini koruyamadığında, deri kuruyarak pürüzlü ve pul pul hissedilmektedir.

Kuru derinin elektron mikrografik çalışmaları, SC'un organizasyonunun bozulduğunu, kalınlaştığını ve çatlaklar içerdiğini göstermiştir.

Derinin kurummasının nedenleri arasında;

- ✓ Dermatit, psoriasis gibi dermatolojik rahatsızlıklar,
- ✓ NMF seviyesinde azalma,
- ✓ Diüretik ilaçların kullanılması,
- ✓ Düşük tiroid aktivitesi,
- ✓ Fazla yıkanma,
- ✓ Kalıtsal faktörler,
- ✓ Hava koşulları (kış aylarında düşük nem seviyesi) ve
- ✓ Bu koşulların herhangi bir kombinasyonu sayılabilmektedir.

Kuru deri; pürüzlü, gergin, kaşınan ve kuru görünen deri yüzeyine sahiptir. Kuru derinin tedavisinde en etkili yöntem derinin yeniden nemlendirilmesinin sağlanmasıdır (Erdal, 2013).

2.8 DERİ ÇATLAĞI (STRIAE DISTENSEA (SD), STRETCH MARKS)

Deri çatlakları yaygın olarak görülen, genellikle tıbbi bir problem yaratmayan, fakat kalıcı deri değişikliğine neden olması nedeniyle genç kadınlarda estetik açıdan sorunlara yol açabilen bir durumdur. SD'de histolojik olarak, kollajen ve elastin kaybı ve rete çizgilerinin düzleşmesine bağlı epidermiste incelme görülmektedir.

Deri çatlağının nedeni henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Hormonal faktörler ile konnektif dokudaki artmış lateral gerginliğin deri çatlağı oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (Mohamed vd., 2009; Canpolat vd., 2010). Literatüre göre deri çatlağının nedenleri şunlardır:

- ✓ Mikrobiyal toksik yolla dokulara hasar veren striatoksinin açığa çıkmasına neden olan enfeksiyonlar
- ✓ Bağ dokusu çevresinin kopmasına neden olan mekanik gerilmeler (örneğin; hamilelik, obezite, kilo alıp verme)

- ✓ Ergenlikte görülen vücudun bazı bölgelerinde boyut artmasına neden olan normal büyüme
- ✓ Steroid hormon seviyelerindeki artış
- ✓ Cushing sendromu, fibroblastlar üzerinde katabolik etkiye sahip lokal veya sistemik steroid tedavisi
- ✓ Genetik faktörler
- ✓ Gebeliğe bağlı hipertansiyon için kullanılan ilaçlar, bağışıklık sistemi yetmezliğine neden olan virüsler veya tüberküloz ve tifo gibi hastalıklar
- ✓ Kronik karaciğer rahatsızlıkları

SD tedavisi için bir dizi yöntem bulunmaktadır. Ancak bunların hiçbiri etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmemiştir. Literatürdeki bazı tedavi yöntemleri aşağıda listelenmiştir:

- ✓ Tretinoin, trofolastin, verum, masaj yağları, glikolik asit ve triklorasetik asit pilinglerinin ve nemlendirici kremlerin topikal olarak uygulanması
- ✓ Diyet ve egzersiz
- ✓ Pulse dye lazer tedavisi
- ✓ Fraksiyonel lazerler
- ✓ Radyofrekans dalgaları
- ✓ İntensive pulse light (IPL) (Mohamed, 2009).

3. KOZMETİK TEKSTİL

3.1 KOZMETİK TEKSTİL TANIMI

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetotekstil Ürünlere İlişkin Kılavuzda Kozmetotekstil, temel amacı kozmetik etki göstermek olan ve zamanla salınan bir kozmetik ürün taşıyan tekstil ürünü olarak tanımlanmaktadır. Kılavuz tanımına göre:

Tekstil: Tekstil liflerinden oluşmuş ham, yarı işlenmiş, işlenmiş, yarı üretilmiş, üretilmiş, yarı hazır veya hazır ürünleri,

Kozmetik ürün: 5324 Sayılı Kanunun 2. maddesinde tanımlanan kozmetik ürünleri,

Taşıyıcı sistem: Bir molekül veya formun (partikül vb.) bir madde veya karışımın salımını düzenlemek amacıyla kullanılması durumunu,

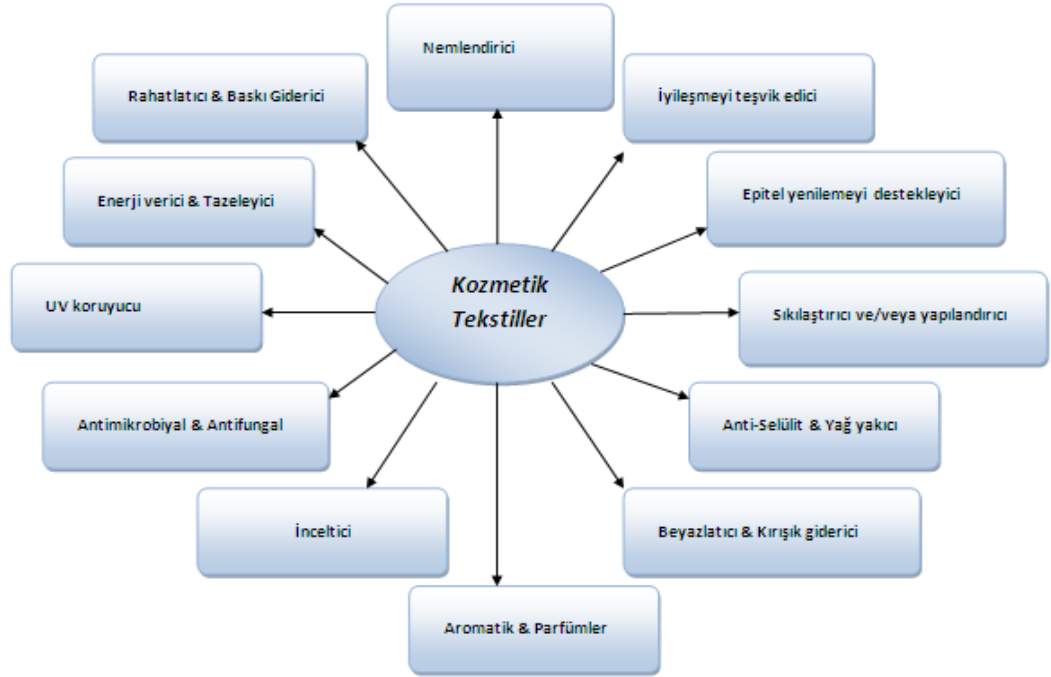
PD CEN/TR 15917:2009: Kozmetotekstil ürünlerinin ürün güvenliğini geliştirmek için oluşturulmuş teknik raporu ifade etmektedir.

Kılavuzun 5. maddesine göre; birincil fonksiyonları kozmetik tanımı içerisinde yer alan kozmetik olarak tanımlanan içeriğe sahip taşıyıcı tekstil ürünler olan kozmetik tekstil ürünleri bu kılavuz kapsamında değerlendirilmektedir. Kozmetik tekstil ürünü, kozmetik ürün formülasyonu ve bu kozmetik ürünün adsorbe edildiği tekstil ürününden oluşmaktadır. Bu kozmetik ürün bir taşıyıcı sistem (siklodekstrin, mikrokapsül vs.) içinde bulunabilmektedir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu).

Tekstil Endüstrisi ve Giyim Standartları Ajansı (BNITH) tanımına göre, "kozmetik tekstil insan vücudu (örneğin; epidermis, saç ve dış organların temizlenmesi, güzel koku yayması, vücut kokularının giderilmesi veya korunmasında) ile temas ettiğinde içerdiği bir madde veya karışım halindeki aktif molekülleri zaman içinde açığa çıkaran tekstil materyali"dir (Rippoll, 2010). Adından anlaşıldığı gibi, Kozmetik Tekstiller, bir kozmetik preparat, tekstil ürünü ve bağlayıcı maddenin bir araya getirilmesiyle elde edilen ve kozmetik ürünler ile aynı özelliklere sahip olan tekstil malzemeleri olarak tanımlanabilmektedir (Shi vd., 2007; Ksilak vd., 2011).

Bilinen kozmetik ürünler gibi kozmetik tekstiller de son kullanım uygulamalarına göre farklı kategorilere ayrılmaktadır. Farklı uygulama amaçları

açısından, kozmetik tekstil sınıfları aşağıda listelenmiştir (Ksilak vd., 2011; Botello, 2011).



Şekil 3.1. Kozmetik Tekstil Sınıfları

Kozmetik tekstile ilişkin yapılan literatür ve ürün grubu araştırmalarında, özellikle selülit giderici, sıkılaştırıcı, inceltici ürünler üzerine yoğunlaşıldığı ve aromaterapi yağları içeren ürünlerin çoğunlukta olduğu görülmüştür.

Kozmetik tekstiller istenen etkiyi sağlayacak kozmetik içeriğin giysinin kumaşına bağlanması sayesinde üretilmektedir. Bahsedilen kozmetik içeriğin çevre koşullarından (ısı, nem, kontaminasyon vb.) korunması için mikrokapsül ve lipozom teknolojileri kullanılarak hapsedilmesi gerekmektedir. Giysinin giyilmesi ve vücudun doğal hareketi ile aktif içeriğin zaman (yavaş salınım) içinde bu taşıyıcı sistemlerden salınması ve açığa çıkmasının sağlanması sayesinde üründen beklenen özellik elde edilmektedir (Shi vd., 2007). (Şekil 3.2)



Şekil 3.2. Kozmetik Tekstillerin Etki Mekanizması (www.basf.com)

Kozmetik tekstil ürünü eldesi çeşitli adımlardan oluşmaktadır. Bu adımlar;

- Farmasötik bileşenlerin tanımlanması: Bu amaçla istenen etkiyi sağlayıcı aktif içeriklerin taranması, avantajlı ve dezavantajlı yönlerinin belirlenmesi ve farmasötik bileşenlere karar verilmesi gerekmektedir.
- Aktif içeriğin taşıyıcı sistemler içine hapsedilmesi: Aktif içeriğin lipozom ve mikrokapsül gibi taşıyıcı sistemlere hapsedilmesi sayesinde, hem yavaş salınım özelliği kazandırılmakta, hem de dış etmenlere karşı korunması sağlanmaktadır.
- Lipozom ve mikrokapsüllerin kumaşa uygulaması: Elde edilen farmasötik taşıyıcı sistemlerin kumaşa uygulaması ile kozmetik tekstil ürünü üretilmektedir.
- Kozmetik tekstil ürününden açığa çıkan aktif içerik miktarının tespiti edilmesidir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetotekstil Ürünlere İlişkin Kılavuza göre; kozmetik tekstil ürünleri, 5324 sayılı Kozmetik Kanunu, Kozmetik Yönetmeliği ve 4703 sayılı Ürünlere İlişkin Teknik Mevzuatın Hazırlanması ve Uygulanmasına Dair Kanun hükümleri ve Kozmetik İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu gereklilikleri yerine getirilerek üretilmelidir. Tüketici için gerekli bilgileri sağlayan ürün ambalaj ve etiketleri ile piyasaya sunulmalıdır.

Kozmetik tekstil ürünlerinin geliştirilmesinde Avrupa Standardizasyon Komitesi (CEN) tarafından yayımlanan CEN/TR 15917 kodlu standart kriterleri dikkate alınmalıdır.

Bir ürünün kozmetik tekstil kapsamında değerlendirilmesi, ürünün kozmetik amaçla vücuda temas etmesini gerektirmektedir. Taşıyıcısı tekstil ürün olan ve kozmetik amaç dışında kullanılan ürünler kozmetik tekstil ürünü olarak değerlendirilmez. Ayrıca tekstil ürününün içeriğinde bulunan ancak vücuda

taşınması amaçlanmayan bağlayıcılar, mikrokapsüller, boyarmaddeler, tekstil yardımcı maddeleri gibi maddeler kozmetik ürün değildir.

Tek kullanımlık ürünler kozmetik tekstil kapsamında değerlendirilmemektedir (örneğin; mendiller) (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu).

3.2 KOZMETİK TEKSTİLLERİN KARAKTERİZASYONU

Avrupa Standardizasyon Komitesi çok fonksiyonlu tekstillerin sınıfı olan kozmetik tekstillerin test standartlarını oluşturmuştur. Avrupa Birliği bu amaçla WG-25 isimli bir grup oluşturmuştur. WG-25 standartların oluşturulması için kozmetik tekstillerin farklı yönleri üzerinde çalışan beş alt gruba ayrılmıştır. Kozmetik tekstillerin hem öznel hem de nesnel değerlendirilmesi kozmetik etkinin test edilmesi ile mümkün olmaktadır.

- ✓ **Kimyasal Özellikler:** Kozmetik Tekstillerin kimyasal özellikleri kozmetikler için geçerli yasal direktifler ve düzenlemeler ile test edilmektedir. Günümüzde, hem tekstil ürünleri, hem de kozmetik ürünler için geçerli olan listelenen ve tanımlanan onüç tane direktif bulunmaktadır.
- ✓ **Toksisite/Çevreye Zararlı Olmama:** Bu alt grup kozmetik tekstillerin ilaç olarak değerlendirelemeyeceği sonucuna varmıştır. Kozmetik ürün ilk olarak tekstil ürününe uygulanmalı ve ardından tekstil ürünü deri ile temas etmelidir. Kozmetik Tekstiller EN ISO 10993, OECD test metodlarında (OECD 405, 406, 407&471) belirtilen testleri geçmek zorundadır. OEKO TEX diğer bir seçenektir. Bu grubun tüm üyeleri faaliyetlerini işleme sokmak için iki adım belirlemiştir:
 1. Adım: Tüm içeriğin kozmetik endüstrisindeki mevcut test standartlarına göre test edilmesi
 2. Adım: Tüm ürünün genel biyolojik testler ile test edilmesi
- ✓ **Etkinlik:** Kozmetik tekstillerin etkinliği kozmetikler için geçerli test cihazları ve test koşulları kullanılarak test edilmelidir. WG-25 bu karışıklığı çözmek amacıyla kılavuz hazırlamıştır. ISO/DIS 11930 testi kozmetikler için tasarlanmış olmasına rağmen kozmetik tekstillerin etkinliğini test etmede oldukça başarılıdır.

- ✓ **Dayanıklılık:** WG-25 kozmetik tekstillerin dayanıklılık yönünü vurgulamak amacıyla ayrı bir alt grup oluşturmuştur. Bu alt grup yıkama haslığı için bir çok test yöntemi önermektedir. Taşıyıcı sistemi tekstil yüzeyine bağlayan binderlerin etkinliği bitim işlemindeki ürünlerin ara yüzlerinin uyumlu olmasına bağlıdır. Taşıyıcı sistemi bağlayan binderin seçimi çeşitli, bileşenlerin neden olduğu yüzey enerjisi bileşenlerini karşılaştırarak yapılabilmektedir. Taşıyıcı sistemin tutunması kimyasal yapıya ve tekstil ürününün yapısına bağlıdır.
- ✓ **Etiket:** WG-5 kozmetik tekstillerin paketlenmesinde etiketleme için oluşturduğu standartları iki bölüme ayırmıştır: birinci kısım kozmetik tekstil ürününe dikilen etiket ve ikincikısım paketin üzerine yazılacak bilgiler ile ilgilidir (Singh,2011).

Etiket ve tanıtım materyallerine ilişkin iddialar ve uyarılar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetotekstil Ürünlere İlişkin Kılavuzu Madde-6'da ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Kılavuza göre tüketicilerin yanıltılmaması amacıyla kozmetik tekstil ürünlerinin kozmetik içeriği, etkinliği, güvenliği ve diğer özellikleri ile ilgili yanıltıcı tanıtım iddialarından kaçınılması gerekmektedir. Etiket üzerinde tüketiciyi yanıltacak şekilde ürünün sahip olmadığı özelliklere ait ifadelerin yer almaması gerekmektedir.

Kozmetik tekstil ürünlerinin ambalaj bilgilerinde; içerdiği kozmetik içerik maddelerinin INCI adlarının kullanım oranının azalan sırasıyla etikette belirtilmesi gerekmektedir. Kozmetotekstil ürünlerin etkinliğini belirten iddialar basit, açık ve anlamlı olmalıdır. Üretici ürünün özelliğine göre uygulama şeklini, uygulama yerini, ürünün hangi koşullarda (örneğin yıkama koşulları, yıkama sayısı) ne kadar kullanılabileceğine dair bilgilendirme kullanma talimatında yer almalıdır.

Tüketici tarafından anlaşılabilir ifadelerle ürünün stabilitesine dair bilgi verilmesi gerekmektedir. Tüketiciyi bilgilendirmek amacıyla ürünün hangi koşullarda saklanacağına, açıldıktan sonra bozulmanın nasıl takip edileceğine ilişkin bilgiler ile ürünün güvenli bir şekilde kullanımının sağlanmasına yönelik uyarılara etikette/ambalajda yer verilmelidir.

Ürünün kullanımı ile meydana gelebilecek istenmeyen etki durumuna yönelik uyarılara da talimatlarda yer verilmesi gerekmektedir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu).

3.3 KOZMETİK TEKSTİLLERİN TARİHÇESİ

Aktif moleküllerin açığa çıkmasını sağlayan emdirilmiş ve/veya kimyasal olarak modifiye edilmiş tekstiller 1990'lı yıllardan bu yana geliştirilmektedir. Bu ürünlere hijen ve/veya bakım amacıyla kullanılan emdirilmiş mendiller, bakteri önleyici ve böcek itici perdeler, uçucu yağlar, parfümler gibi ürünler içeren yatak takımları örnek gösterilebilmektedir.

Kozmetik tekstiller, ilk kez 1999 yılında DIM firması tarafından Fransa'da üretilmiştir. Bu firmanın ilk ürünü nemlendirici ve inceltici özelliğe sahip tayt olmuştur. Aktif içerik koaservasyon metoduna göre enkapsüle edilmiş ve çekirme yöntemine göre çalışılarak tekstil ürününe applike edilmiştir. Enkapsülasyonu yapılan kapsüller tekstil liflerine binder kullanılarak fikse edilmiştir.

2002 yılında, FIRTEX L.L.C. firması doğal liflerin içine girecek büyüklükte nanopartikül kullanarak fonksiyonel tekstil ürünleri üreterek patent almıştır. Nanopartikülleri nişastadan elde etmiştir. Bu partiküller hidrofilik nano boşluklara sahiptir. Bu boşluklar çeşitli fonksiyonlara sahip aktif moleküller içerebilmektedir. Bahsedilen nano boşlukların dolu veya boş olmasına göre tekstil ürünü değişik özellikler kazanmaktadır.

İçerik	Kumaşa kazandırılan özellik
Boş	Koku kontrolü
Silikon	Su itici
Flor hidrokarbon	Yağ itici
Kozmetik ilaç	İlaç salınımı

Aynı yılda, Combe firması binder kullanarak istenen etkiyi sağlayan ilaç formülasyonunu emdirme yöntemine göre kumaşa applike etmiştir. Kullanılan binderlerin örnekleri; guar, ksantan, selüloz türevleridir (metilselüloz, β -hidroksi-etilselüloz, hidroksi-propilselüloz, hidroksi-propil-metilselüloz).

2006 yılında Celessence, 2007 yılında ise Devan Chemicals firması Aromaterapi yağları içeren ve koku yayma özelliğine sahip tekstil ürünlerini üretmişlerdir.

2008 yılında, Cognis firması ilaç enkapsüle ettiği nanopartikülleri kumaşa applike ederek Skin' Up patentini almıştır. Nanopartiküller titanyum veya çinko dioksit, nanokristaller, nanoemülsiyonlar, nanokapsüller, nanoküreler olabilmektedir. Kumaş öncelikle çektirme banyosu veya spreyleme yoluyla emdirilmekte, ardından lifler yıkama dayanımını arttırmak için koruyucu filmojenik polimer ile kaplanmaktadır (Shi, 2007).

Günümüzde yukarıda anlatılan firmaların yanında Lytess ve Sveltesse firması kozmetik tekstil ürünleri üretimini gerçekleştirmektedir.

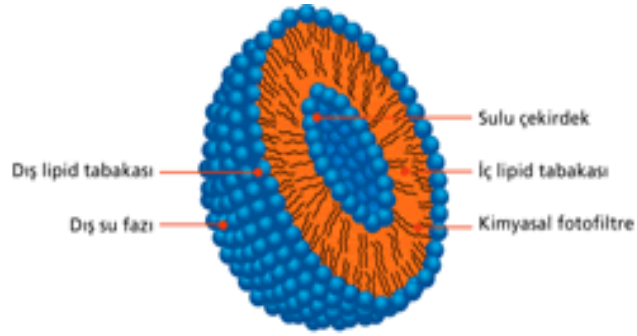
3.4 KOZMETİK TEKSTİL ÜRETİMİNDE KULLANILAN TAŞIYICI SİSTEMLER

Kozmetik tekstil ürününden beklenen etkiyi sağlayan aktif içeriği dış etmenlere karşı korumak, etki süresini uzatmak ve kontrollü salım yapan sistemleri elde etmek amacıyla çeşitli taşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Bu taşıyıcı sistemler lipozom, mikrokapsülasyon ve moleküler enkapsülasyon teknolojileridir.

Tez çalışmaları kapsamında lipozom ve mikrokapsül taşıyıcı sistemleri kullanılacağı için, bunlar hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

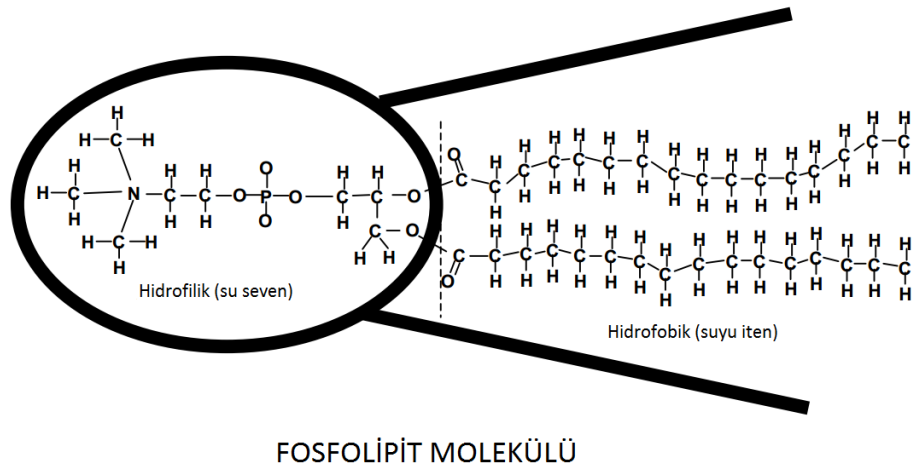
3.4.1 Lipozomlar

Kolloidal taşıyıcı sistemlerden biri olan lipozomlar, yaklaşık 0,02-3,5 µm çapındaki küresel veziküllerdir. Lipozomlarla ilgili ilk çalışma Bangham ver ark. (1964) tarafından yapılmıştır. Sadece hücre membranına model oluşturmak için başlatılan bu çalışmalar, lipozomların etkin madde taşıyıcısı olarak kullanılabileceğinin anlaşılması ile yoğunlaşmıştır (Gürsoy, 2002).



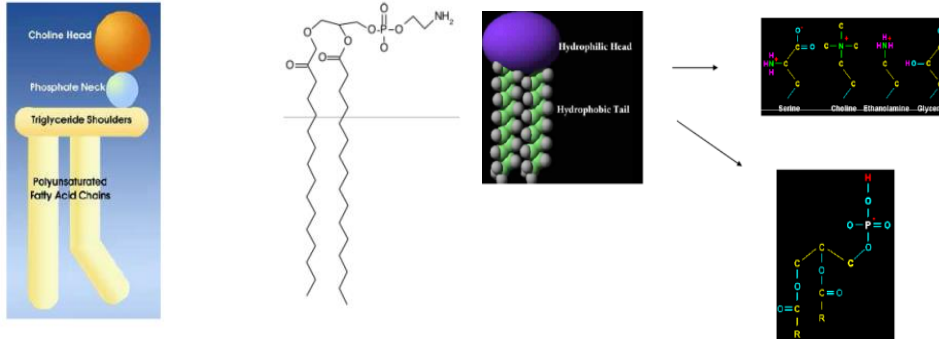
Şekil 3.3. Lipozomların yapısı

Lipozom, biyolojik membranlara benzer şekilde biyoparçalanabilen ve biyogeçimli lipidlerden oluşmaktadır. Genellikle yumurta veya soyadan elde edilmiş, ana komponenti fosfatidilkolin olan lesitinden meydana gelmiştir. Yapısında, fosfolipitin oluşturduğu tek veya çok tabakalı bir membran ve ortada iç kısımda sulu bir boşluk vardır. Lipozomdaki yapılar, non-kovalent bağlarla bir arada tutulurlar (Tanrıverdi, 2012). Lipozomlar, tek veya iç içe geçmiş çok sayıda tabaka ve bu tabakalar arasındaki sulu fazdan oluşan küresel fosfolipit vezikülleridir. Bu fosfolipitler huni şeklinde hidrofil (suda çözünen) ve kuyruk şeklinde lipofil (yağda çözünen) bir bölüm içermektedirler.



Şekil 3.4. Fosfolipit Molekülü (Plantz, 2015)

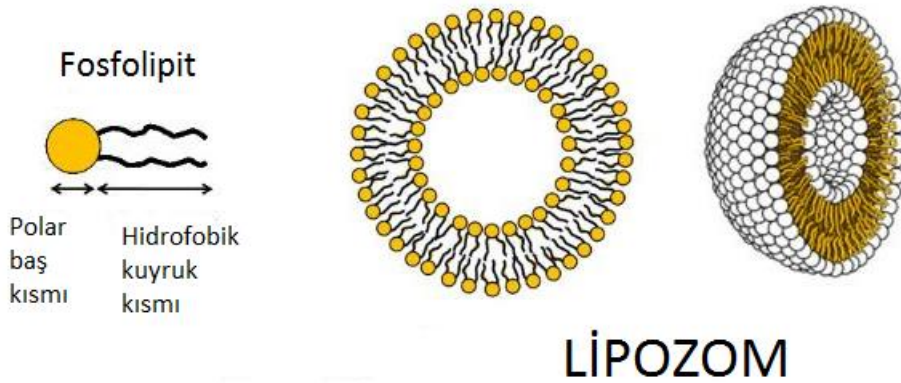
Fosfolipitler, lipidlerin en önemli grubudur. Fosforik asidin (H_3PO_4) diesteridirler. Hücre zarının yapısı oluşurken fosfolipitlerin yağ asidi olan kısmı birbirine dönüktür.



Şekil 3.5. Fosfolipitlerin yapısı

Bir fosfolipit molekülü, hidrofobik (suyu sevmeyen) kuyruk ve hidrofilik (suyu seven) baş kısmından meydana gelmektedir (Basu, 2012; Riaz, 1996; Riaz, 1995).

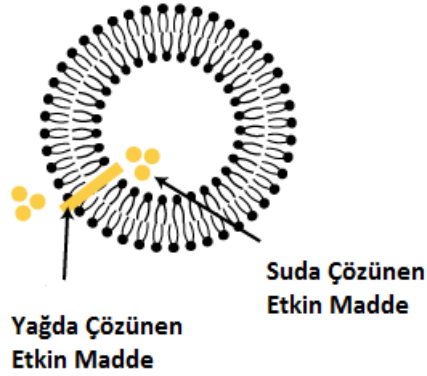
Fosfolipitler suya eklendiklerinde, hidrofilik bölgeleri suya doğru yönelirken, hidrofobik bölgeleri sudan uzaklaşarak vezikül şeklini almaktadır. Fosfolipit ve su molekülleri arasındaki hidrofobik etkileşimler ile fosfolipit molekülleri arasındaki Van der Waals etkileşimleri, çift tabakalı lipozom yapısının oluşmasını sağlamaktadır. Fosfolipitlerin, lipofil sonları yan yana gelerek dış kenarlarda hidrofil (suda çözünen) ve içlerinde (yağda çözünen) lipofil içeren çift zarı oluşturmak suretiyle şekil alırlar. Bu sebepten lipozomun içi de dışı da hidrofil (suda çözünebilen), lipozom zarı ise lipofil (yağda çözünebilen)dir.



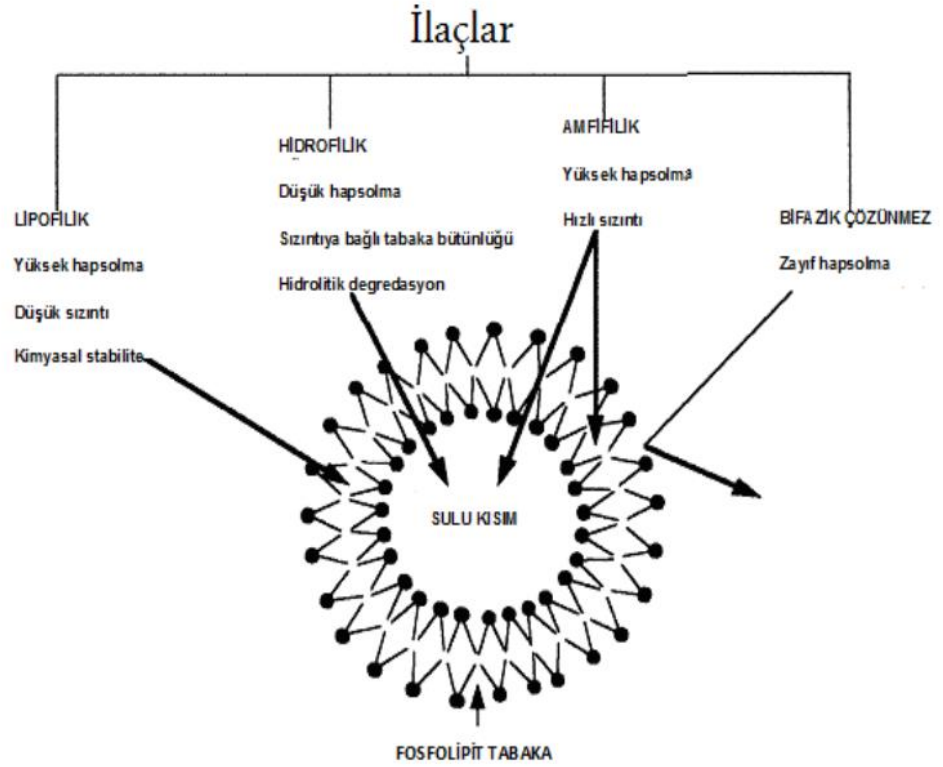
Şekil 3.6. Lipozomlarda fosfolipitlerin yerleşimi

Buna göre lipozomlar, (örneğin vitamin C, kimyasal konserve katkı maddeleri) gibi yağda çözünen maddeleri lipozom zarında toplayabilir ve cildin içerisine taşıyabilmektedir (Singh vd., 2011). Şekil 3.7 ve Şekil 3.8’te görüldüğü üzere lipozomlar biyolojik hücrelere benzer şekilde iç kısımlarında suda eriyen

aktif maddeleri, membranlarında da lipofilik ve amfifilik maddeleri içermektedirler (Tanrıverdi, 2012).



Şekil 3.7. Lipozom içinde suda ve yağda eriyen etkin maddelerin yerleşimi



Şekil 3.8. İlaç tipleri ve bunların lipozomal vezikül içindeki yerleri

Lipozomlar toksik ve immunojenik değildir. Suda ve yağda çözünen etken maddeleri taşıyabilirler, etken maddeleri kontrollü olarak serbestleştirebilirler, hedef bölgeye taşıyabilirler ve biyolojik olarak parçalanabilmektedirler (Bozkır vd., 1996). (Bkz. Şekil 3.9)

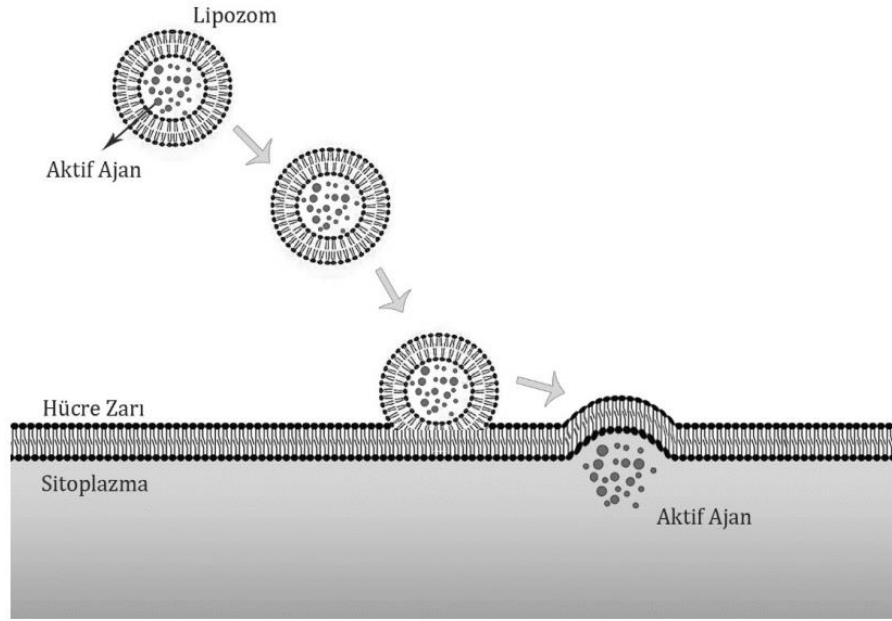


Şekil 3.9. Lipozomların etken maddeyi bırakması

3.4.1.1 Etkin maddelerin lipozom içine hapsedilmesinin avantajları

Etkin maddelerin lipozom içine konulmasının başlıca avantajları şöyle sıralanabilmektedir :

- ✓ Vücudun yapıtaşı olan fosfolipitlerden oluştukları için biyolojik olarak parçalanabilirler, immunojenik ve toksik etki göstermezler. Lipozomları diğer kapsülasyon ajanlarından ayıran en önemli özelliği hücre membranına olan yapısal benzerliğidir. Bu özelliği sayesinde; hücre içi çalışmalarda bazı biyoaktif ajanların vücutta spesifik alanlara (hücrelere) dağıtımını ve salınımını gerçekleştirebildiği görülmüştür (Bkz. Şekil 3.10)
- ✓ Küçük dozlarla terapötik etki sağlayabilirler
- ✓ Etkin madde plazma düzeyini istenilen sürede terapötik değerde tutabilirler
- ✓ Dozlama aralığını uzatırlar
- ✓ Yan ve toksik etkileri çok azaltır veya ortadan kaldırır
- ✓ Etkin maddeyi enzimatik etkilerden korurlar
- ✓ Yarılanma ömrü kısa olan maddelerin yarılanma ömrünü uzatırlar
- ✓ Suda ve yağda çözünen etkin maddeleri taşıyabilirler
- ✓ İlacı hedef bölgeye taşıyabilirler
- ✓ Etkin maddeleri kontrollü olarak serbestleştirebilirler (Gürsoy, 2002; Kırtıl vd., 2014; Bozkır vd., 1996)



Şekil 3.10. Lipozomlarla hedef bölgeye ilaç salınımı

3.4.1.2 Lipozomların yapısı ve özellikleri

Lipozomların lipit tabakası başlıca doğal ve sentetik fosfolipitlerden oluşmaktadır (Gürsoy, 2002). Fosfolipitler negatif yüklü fosfat baş grup ve non-polar doymuş yağ asitlerinden oluşan afifilik lipidlerin bir sınıfıdır. Fosfat baş gruba organik moleküllerin eklenmesi ile fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS), fosfatidilinositol (PI) ve fosfatidilkolin (PC) gibi çeşitli fosfolipit türleri oluşmaktadır. Fosfolipitlerin hücre membranında yapısal bir rolü bulunmaktadır ve sulu çözelti içindeki supramoleküler yapılarda yerleşim gösterme özelliğine sahiptir. Sulu çözeltideki supramoleküler yapı, hidrokarbon zincirlerinin hidrofobik etkileşimleri sayesinde oluşmaktadır (Rutherford, 2011).

Çizelge 3.1. Lipozom Üretiminde Kullanılan Fosfolipit Örnekleri (Lopes, 2013)

Fosfolipit (R ₁)	Hidrofobik Zincir (R ₂ ,R ₃) (Adı)	Lipit Adı (Kısaltması)
Fosfatidilkolin CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ C(O)- (oleil)	Dioleilfosfatidilkolin (DOPC)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ C(O)- (miristoil)	Dimiristoilfosfatidilkolin (DMPC)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ C(O)- (palmitoil)	Dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ C(O)- (stearoil)	Distearoilfosfatidilkolin (DSPC)
Fosfatidiletanolamin CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ C(O)- (oleil)	Dioleoilfosfatidiletanolamin (DOPE)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ C(O)- (stearoil)	Distearoilfosfatidiletanolamin (DSPE)
Fosfatidilgliserol CH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ C(O)- (miristoil)	Dimiristoilfosfatidilgliserol (DMPG)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ C(O)- (palmitoil)	Dipalmitoilfosfatidilgliserol (DPPG)
Fosfatidilserin CH ₂ CHNH ₃ ⁺ COO ⁻	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ C(O)- (palmitoil)	Dipalmitoilfosfatidilserin (DPPS)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ C(O)- (stearoil)	Distearoilfosfatidilserin (DSPS)

Fosfolipitler amfoter özellikte maddelerdir. Molekölün hidrofilik baş grubu ve hidroforik zinciri vardır. Gliserin molekülünün 3 nolu (OH) grubu önce fosforik asit ile esterleşir sonra fosforik asidin bir oksijeni değişik moleküllerle örneğin, gliserin, kolin, etanolamin, serin ve inositol ile tekrar esterleşerek hidrofilik baş grubunu oluşturmaktadır.

Gliserinin 1 ve 2 nolu (OH) grupları uzun zincirli yağ asitleri ile esterleşerek hidrokarbon zincirini oluşturmaktadır. Yağ asitlerinin zincir uzunlukları ve doymamışlık dereceleri fosfolipitlerin özelliklerini belirlemektedir. Fosfolipitlerin içerdikleri başlıca doymamış yağ asitleri, oleik, linoleik, linolenik ve araşidonik asitler, doymuş yağ asitleri ise laurik, miristik, palmitik, stearik ve araşidik asitlerdir.

Lipit tabakanın özelliklerinde değişiklik yapmak için bazı maddeler ilave edilmektedir. Sterollerin katılması ile lipit tabakanın geçirgenliği azaltılmaktadır. Steroller arasında en yaygın kullanılan kolesteroldür. Kolesterol lipit tabakanın kan proteinleri (albumin, makroglobulin) ile birleşmesini engellemektedir. Zira bu proteinler lipozomun stabilitesini bozarak içlerindeki maddelerin salımına neden olmaktadırlar. Lipit tabakaya, doymamış yağ asitlerinin bozulmasını engellemek için tokoferol, lipit tabakanın (+) yük kazanması için stearilamin, (-) yük kazanması için disetilfosfat veya fosfatidik asit ilave edilmektedir. Ayrıca (-) yüklü lipitlerin kullanılması ile örneğin fosfatidilserin, fosfatidilinositol veya fosfatidilgliserin, yapıya (-) yük kazandırabilmektedir. Lipit tabakanın yapısındaki

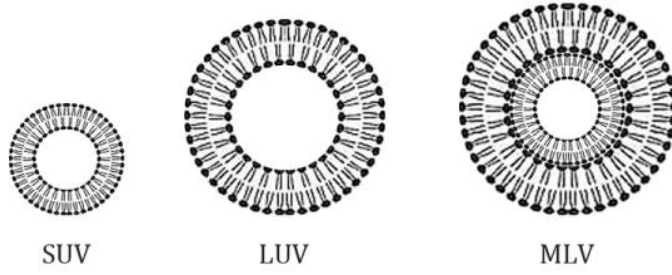
PL ve kolesterol (10:5); (10:3) gibi belli bir oranda kullanılmaktadır. Lipozomların plazmada uzun süre kalabilmesi için hidrofilik uzun zincir polimerler ve hedef bölgeye gönderilebilmeleri için bazı moleküler lipit tabakaya ilave edilmektedir.

Lipozomlar faz değiştirme özelliği gösterirler, jel (katı) veya sıvı kristal (sıvı) faz halinde bulunurlar. Lipozomların faz değiştirme özelliğini fosfolipitlerin yapısı belirlemektedir. Her lipidin bir faz değiştirme sıcaklığı (T_c) vardır. Fosfolipitlerdeki uzunluk, doymuş veya doymamışlık durumuna göre T_c değeri 20°C den 90°C ye kadar değişmektedir. Eğer fosfolipitlerin $T_c > 37^\circ\text{C}$ ise lipozom fizyolojik şartlarda daha sağlam bir yapı gösterir, yani taşıdığı molekülerin dışarı sızması güçtür. Aksi söz konusu olunca yani yapıda $T_c < 37^\circ\text{C}$ olan fosfolipitler varsa etkin madde kaybı çok daha fazladır. Ayrıca $T_c > 37^\circ\text{C}$ fosfolipitlerle hazırlanan lipozomların retikülo endotelyal sistem (RES) tarafından tutulma oranı $T_c < 37^\circ\text{C}$ fosfolipitlerle hazırlananlara göre daha düşüktür. Lipit tabakaya ilave edilen maddeler, örneğin kolesterol, T_c 'yi değiştirerek lipit tabakanın geçirgenliğini değiştirmektedir (Gürsoy, 2002).

3.4.1.3 Lipozomların sınıflandırılması

Lipozomlar çift tabakalı yapı oluşturma özelliğine sahip amfifilik polar lipitlerin su gibi polar bir ortamda dağılması sonucunda oluşan yapılardır. Sıklıkla küre şeklindeirler ve bir veya birden fazla amfifilik membranların çiftlerli tabakalar halinde bir araya gelmesiyle oluşmaktadırlar (Kırtıl vd., 2014).

Lipozomların hazırlanma şartları, hazırlama yöntemi ve kullanılan lipitlere bağlı olarak partikül boyutları, sayıları, lamel yapıları, yükleri v.b. özellikleri farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar lipozomların in-vitro ve in-vivo davranışlarını etkilemektedir. Bu nedenle formülasyon bileşenleri ve hazırlama tekniği dikkatli bir şekilde seçilmeli ve hazırlanan lipozomların karakterizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Lipozomlar büyüklük ve tabaka sayısı esas alınarak sınıflandırılabilir (Gürsoy, 2002) (Bkz. Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Lipozomların şematik görünümü (Kırtıl vd.,2014)

Çok tabakalı lipozomlar (MLV)

İç içe birçok tabakalardan oluşurlar, tabakalar arasında sulu faz vardır ve büyüklükleri 400–3500 nm dir. Hidrofilik etkin maddeler sulu fazda, lipofilik etkin maddeler lipit tabakalarda tutulmaktadır. Ancak lipit tabaka sayısı fazla olduğu için lipofilik maddelerin tutulma oranı diğer lipozom tiplerine göre daha fazladır. Lipit yapıda (+) veya (-) yük veren maddelerin bulunması, tabakalar arası mesafenin genişlemesini ve daha fazla ilaç tutulmasını sağlar ve lipozomların agregat oluşturmasını engellemektedir. Bu lipozomlar RES tarafında çok çabuk uzaklaştırılırlar.

Hazırlanması için ince lipit tabaka veya Bangham yöntemi olarak isimlendirilen yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde lipozomu oluşturacak lipitler organik bir çözücünde çözündürülür sonra vakum altında organik çözücü uzaklaştırılır ve lipitlerin oluşturduğu ince film tabakası tampon çözelti ile çalkalanarak lipozomlar oluşturulmaktadır.

MLV'lerin bir diğer hazırlama yöntemi, lipitlerin çözündürüldüğü organik çözücüye (petrol eteri veya dietileter) sulu tampon çözeltinin ilavesini takiben şiddetle çalkalamak ve organik çözücünün uçurulmasında sonra MLV'lerin sulu fazda kalmasıdır. Bu yöntemle % 40'a kadar madde tutulması sağlanabilmiştir.

Büyük tek tabakalı lipozomlar (LUV)

Tek tabakalı büyük lipozomların tek bir lipit tabakası vardır ve 100 nm'den daha büyüktürler. İçlerindeki sulu faz MLV'lere göre daha fazla olduğu için içlerinde tutulan madde miktarı fazla olmaktadır. Daha az lipit kullanılarak hazırlandıkları için ekonomiktirler. Ters faz buharlaştırma ve deterjan diyaliz yöntemleri ile hazırlanabildikleri gibi çok tabakalı lipozomların küçük porlu polikarbonat membranlardan, yüksek basınç altında defalarca geçirilmesi sonucu

da hazırlanabilirler. Ayrıca yüksek basınçlı homojenizatörler veya mikrofluidizer kullanılarak istenilen boyutta lipozom hazırlanabilir.

Küçük tek tabakalı lipozomlar (SUV)

Büyüklikleri 25-50 nm olan tek tabakalı lipozomlardır. Hazırlanmalarında MLV'lerin azot altında sonikasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir. Küçük tek tabakalı lipozomlar çözücü enjeksiyonu yöntemi kullanılarak da hazırlanabilirler. Çözücü olarak eter ve etanol kullanılabilir.

Özel Karakterli Lipozomlar

Sıcaklığa hassas lipozomlar: Lipozomların lipit tabakasının sıcaklığa bağlı faz değiştirme özelliğinden yararlanılarak hazırlanmaktadır. Zira Tc değerinde lipozom membranının geçirgenliği çok artmaktadır. Özel bir bölgeye ilacı hedeflemek istediğimizde bu bölgenin sıcaklığı lipozomların Tc değerine getirilince buradan geçen lipozomların lipit tabakaları bozularak etkin maddeyi salmaktadır.

pH'a hassas lipozomlar: pH'a hassas lipozomlar, içlerindeki maddeleri sitoplazmaya verebilmeleri için geliştirilmişlerdir. Bu lipozomlara düşük asit özelliği kazandırmak için bazı maddeler ilave edilebilmektedir. Lipozomlar hedef hücre içine girince endozom membranı ile birleşerek veya onu bozarak içeriklerini sitoplazmaya salmaktadır.

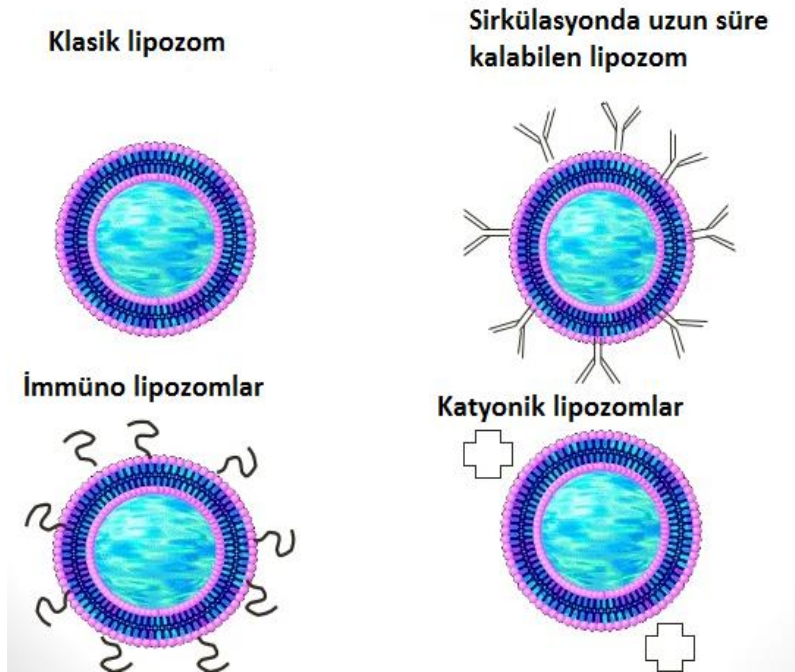
RES korumalı veya sirkülasyonda uzun süre kalabilen veya Stealth® lipozomlar: Lipozomlar intravenöz (sıvı maddenin doğrudan damar yoluyla verilmesi) verilmeyi takiben RES tarafından tutulmaktadır. Bunu engellemek ve sirkülasyonda uzun zaman kalmalarını sağlamak için lipozomun yapısına bazı maddeler ilave edilmektedir. Lipozomlar polietilen glikol (PEG) polimeri ile kaplanmışlarsa Stealth® veya stearik stabil olarak isimlendirilmektedir. Zira lipozom yüzeyindeki uzun PEG zincirleri güçlü bir stearik engel oluşturarak lipozomun hedef hücreye yaklaşmasını engellemektedir.

Katyonik lipozomlar: RES korumalı lipozomların tersine hücre membranına ilgileri çok fazladır ve genellikle genetik maddeleri (RNA, oligonükleotitler gibi) hücre içine taşımak için kullanılmaktadır. Hücre membranı ile füzyon yaparak birleşmektedirler.

Hedef bölgeye gönderilebilen lipozomlar: Lipozomlar etki etmesi istenilen bölgeye gönderilebilmektedirler. Hedeflendirme pasif ve aktif olmak üzere başlıca iki şekilde yapılabilmektedir.

Polimerize lipozomlar: Aşıların oral verilebilmesi için polimerize lipozomlar kullanılmıştır.

Kaplı lipozomlar: Bazı özel amaçlar için örneğin, mukozaya yapışma, belli bir bölgeye gönderilebilme, stabilite arttırma, vücutta dağılım ve farmakokinetiği değiştirme amacıyla lipozomların yüzeyi polimerlerle kaplanabilmektedir. Bu iş için kullanılan polimerler; dekstran, mannan, kitosan gibi polisakkaritler, lektin gibi glikoproteinler, parçalanabilen veya çözünen polimerlerdir (HPMC). Bir polisakkarit olan pulluan ile kaplanan lipozomların oral immunizasyonda kullanılabileceği gösterilmiştir (Gürsoy, 2002).

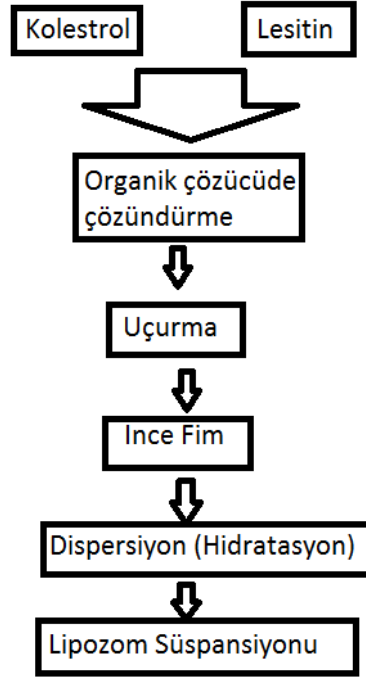


Şekil 3.12. Lipozom Sınıfları (Emeje vd., 2012)

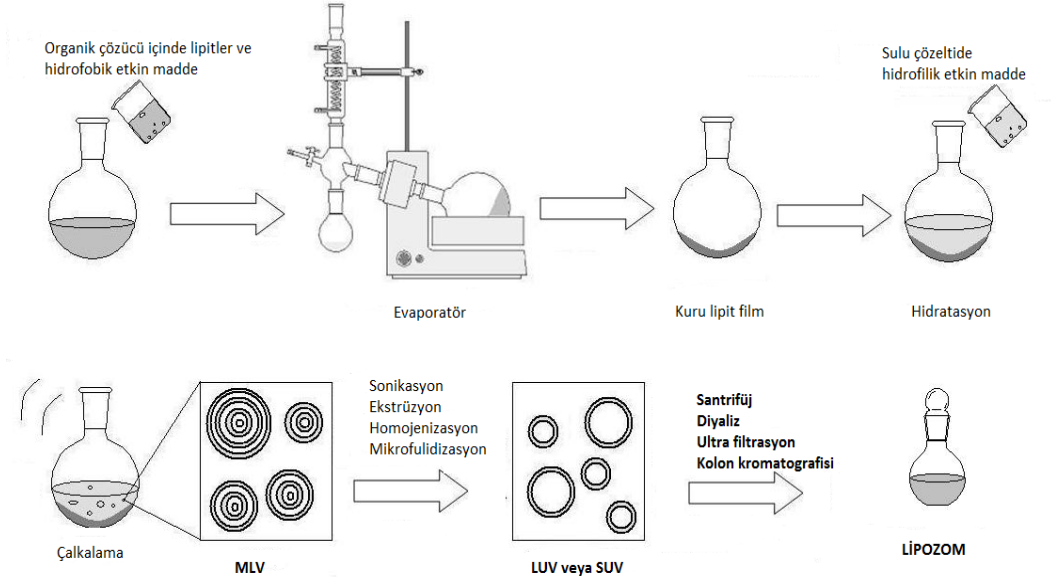
3.4.1.4 Lipozomların üretim yöntemleri

Lipozomlar suda çözünen (hidrofilik) maddelerin sulu çözelti içinde çözündürülüp hapsedilmesi veya ilaç/ilaç çözeltisinin lipozom üretiminin bazı aşamalarında eklenmesi gibi çeşitli işlemler ile üretilmektedir. Yağda çözünen (lipofilik) maddeler uygun organik çözücülerde çözündürülür ve uçurularak etkin madde içeren lipit film elde edilir ve sonra ki aşamada lipit film hidrate

edilmektedir. Bu yöntemler hapsedilen maddelerin üretim işlemi öncesinde veya sırasında eklenmesini içermektedir (Pasif yükleme). Bununla birlikte, hem yağda hem de suda çözünür özellikte iyonize olabilen gruplar içeren bazı bileşikler vezikül oluşumundan sonra lipozomlar içine ilave edilebilmektedir (Endirekt yükleme (remote loading)) (Taylor vd., 2005).



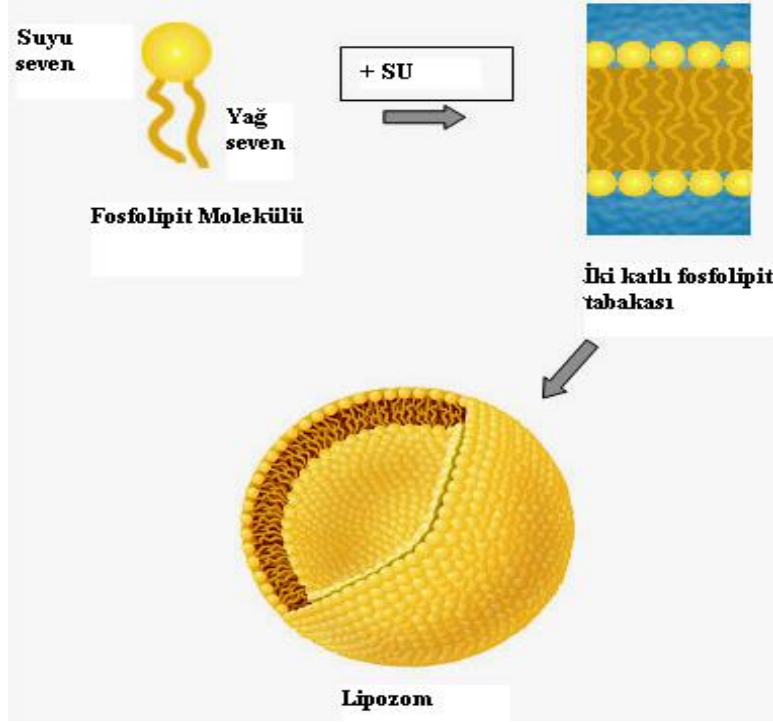
Şekil 3.13. Lipozom üretiminin şematik gösterimi



Şekil 3.14. Lipozomların lipid hidratasyonu metoduna göre üretiminin şematik gösterimi (Lopes vd., 2013)

Lipozomların yapısındaki fosfolipitlerin fosfat kısmı suyu sevdiği için suyun olduğu kısımda durmaya çalışır, ancak lipid kısmı ise sudan kaçma eğilimindedir. Fosfolipitler suya eklendiklerinde, hidrofilik bölgeleri suya doğru

yönelirken, hidrofobik bölgeleri sudan uzaklaşarak vezikül şeklini almaktadır. Fosfolipit ve su molekülleri arasındaki hidrofobik etkileşimler ile fosfolipit molekülleri arasındaki Van der Waals etkileşimleri, çift tabakalı lipozom yapısının oluşmasını sağlamaktadır.



Şekil 3.15. Çift tabakalı fosfolipit ve lipozom oluşumu

Lipozomlar bu ikili lipit tabakalarının parçalanıp kürecikler halinde kapanması ile oluşmaktadır (Bkz. Şekil 3.15). Lipozomların oluşması için sisteme enerji uygulamak gerekmektedir. Lipozomlu sistemin, önceki haline kıyasla serbest enerjisi daha yüksektir. Lipozomlar bu nedenle termodinamik açıdan stabil yapılar değildirler. Oluşturulmak istenen lipozoma göre koyulması gereken enerji miktarı belirgin şekilde değişmektedir. Örneğin MLV’ler suya eklenen fosfolipitlerin hafif karıştırılması ile oluşabilirken, LUV ve SUV üretmek için sisteme önemli miktarda enerji vermek gerekmektedir.

Genellikle lipozomlar, emülsiyonlar gibi, fiziksel stabilitelerin belirli bir süre koruyabilmektedir. Buna “kinetik olarak stabil” denilmektedir. Zaman içinde partiküller birleşir ve partikül boyutu artmaktadır. Emülsiyonlara olan bu benzerlikleri hazırlanma biçimlerinde de kendini göstermektedir.

Hazırlama yöntemleri oluşturulacak lipozomların tabaka sayısı ve büyüklük dağılımını etkilemektedir. Bu nedenle kullanım amacına yönelik yöntemin seçilmesi gerekmektedir. Bunun yanında lipozom formülasyonunun özellikleri;

- ✓ lipozom hazırlık yöntemleri
- ✓ lipit yapısı
- ✓ lipitin yükü
- ✓ etken maddeler

gibi parametrelere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tüm bu parametrelerin elde edilen lipozomal ürünün davranışı üstünde önemli etkisi bulunmaktadır (Wang, 2005).

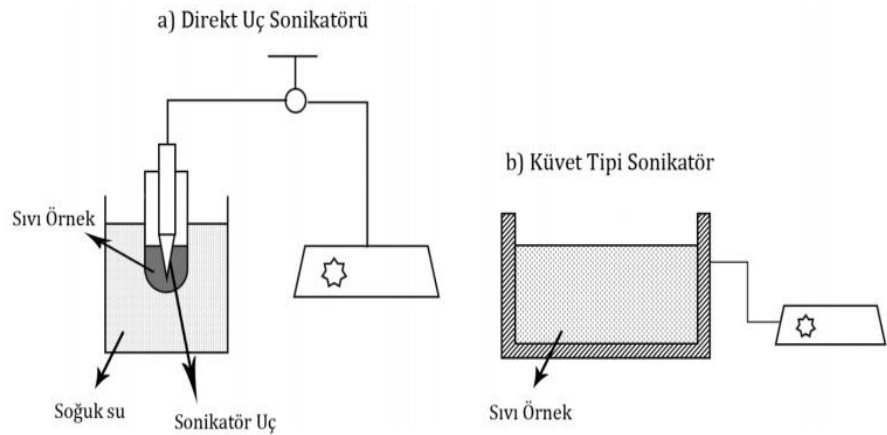
Lipozomlar; mekanik yöntemler ile oluşturulabilecekleri gibi, mekanik olmayan metotlarla da oluşturulabilmektedir.

Mekanik Metodlar

Yüksek Şiddetli Ultrasonikasyon:

Bu yöntemle SUV ve LUV'ler üretilebilmektedir. Yöntemin ana prensibi frekansı 16 ile birkaç yüz kHz arasında değişen ses dalgalarının çözeltiye uygulanması sonucunda sistemde ufak oyuklar oluşturulması fikrine dayanmaktadır. Ses dalgaları ile oluşup tekrar dağılan bu küresel oyuklar, her dağılmada yakın çevresinde yüksek basınç ve sıcaklık artışlarına ve beraberinde de yüksek hızda bir türbülans akışa neden olmaktadır. Bu ufak ve geçici türbülans akışların çevresine uyguladığı baskı sonucunda büyük boyutlu lipozomlar parçalanır, böylece LUV ve SUV'ler elde edilmektedir.

Lipozom üretimi için, direk uç sonikatörüne indirekt küvet tipi sonikatör olmak üzere iki çeşit ultrasonikasyon sistemi kullanılabilmektedir. (Kırtıl vd.,2014; Taylor vd.,2005; Payne vd.,1986). (Şekil 3.16)

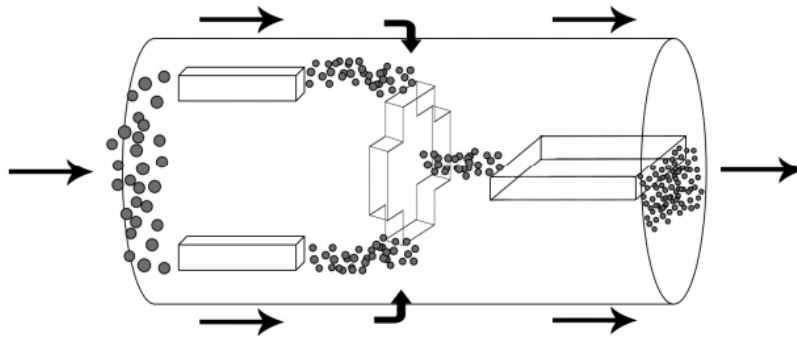


Şekil 3.16. Lipozom oluşturma yöntemlerinden a) Direkt uç sonikatörü b) Küvet tipi sonikatör

Küvet tipi sonikatörler, MLV ve MVV veya mikro boyutlarda LUV oluşturmak için daha uygunken; direkt tipi sonikatörler ise nano boyutlu LUV ve SUV üretimi için daha idealdir. (Kırtıl vd.,2014).

Yüksek Basınç Homojenizasyonu:

Yüksek basınç homojenizatörleri, 10 ile 100 MPa arasında basınç içeren bir halka içinden 200 m/s'den yüksek hızlarla geçen dispersiyonların; partikül boyutlarını belirgin bir şekilde düşürebilmektedir. Sistemin verimi giriş ve çıkış arasındaki basınç farkıyla bağıntılıdır. Özel bir yüksek basınç homojenizatörü olan mikroakışkanlaştırıcı'da (Bkz. Şekil 3.17) ise, partikül boyutunda azalma, sisteme giren sıvının öncelikle iki ayrı mikroakışa ayrılması ve sonrasında bu iki yüksek hızlı akışların çarpışması sonucunda olmaktadır. Mikroakışkanlaştırıcı kullanımı yüksek kapsülasyon verimi sağlar ve çoğunlukla benzer yüksek basınç homojenizatörlere kıyasla daha küçük partiküller elde edilebilmektedir.



Şekil 3.17. Mikroakışkanlaştırıcı çalışma prensibinin şematik gösterimi

Mikroakışkanlaştırıcı, ultrasonikasyon ile birlikte en sıklıkla kullanılan lipozom hazırlama metotlarından biridir. Elde edilen lipozomların partikül boyutu, sistemin uyguladığı basınç ve dispersiyonun sistemden geçirilme sayısı ile ters orantılıdır. Mikroakışkanlaştırıcılarda diğer homojenizasyon metotlarına göre işlem süresi daha kısadır. En önemli avantajı düşük ve büyük ölçekteki cihazların çalışma prensiplerinin benzerliği sayesinde, laboratuvar seviyesi (düşük ölçekte) üretimin, endüstriyel seviyeye (büyük ölçekte) kolaylıkla yapılabilmesidir (Kırtıl vd.,2014; Rodriguez vd.,2003).

Ekstrüzyon Homojenizasyonu:

Ekstrüzyon veya membran homojenizasyonu yönteminde, büyük boyutlu lipozomlar içeren akışkan sistem, eşit gözenek boyutlu bir filtreden geçmeye zorlanmaktadır. Böylece daha küçük ve homojen yapıda lipozomlar içeren

numuneler elde edilmektedir (Taylor vd.,2005). Madde kaybını önlemek için ekstrüzyon hapsedilecek maddenin yüksek konsantrasyonda var olduğu bir ortamda yapılmalıdır (Rodriguez vd.,2003). Metodun çalışması için lipozomların akışkanlığı daha yüksek olan sıvı-kristal fazda olmaları gerekmektedir. Bu nedenle ekstrüzyon ve membran homojenizasyonu sıcaklık ve basınç gibi dış etkenlerden dolayı olarak etkilenmektedir.

Mekanik Olmayan Metotlar

Ters Faz Buharlaşması:

Çift tabakalı vezikül oluşturma potansiyeline sahip polar lipitler (fosfolipitler gibi) düşük kaynama noktalı organik bir sıvıda (dietil eter, isopropil eter, kloroform veya metanol gibi) dağıtılmaktadır. Sonrasında hapsedilecek maddeyi içeren sulu bir çözelti bu organik faza eklenir ve karışım kısa bir homojenizasyon işleminden geçmektedir. Oluşan emülsiyonda su ile temas halinde iken yağ asit zincirleri ise organik çözücü ile temas halindedir. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldığında, geride suda dağılmış lipit vezikülleri kalmaktadır.

Dondurarak Kurutma-Tekrar Sulandırma:

Daha ziyade oluşmuş lipozomları modifiye etmek ve özelliklerini geliştirmek amaçlı kullanılmaktadır. Hazırlanmış lipozomlara uygulanan dondurarak kurutma ve ardından jel-sıvı dönüşüm sıcaklığının (T_M) üstünde tekrar sulandırma ile yüksek verimli (%45'e kadar) büyük boyutlu (çoğunlukla $>1 \mu m$) MLV'ler elde edilebilmektedir (Kırtıl vd.,2014).

3.4.1.5 Lipozomların hücreye geçiş yolları

Lipozomlar içine hapsedilen maddelerin hücrelere geçişi aşağıdaki yollar ile olmaktadır:

Adsorbsiyon:

Hücre yüzeyine lipozomun tutunması esasına dayanmaktadır. Lipozomdan difüze olan maddeler hücre membranını geçerek içeri girmektedir.

Endositoz:

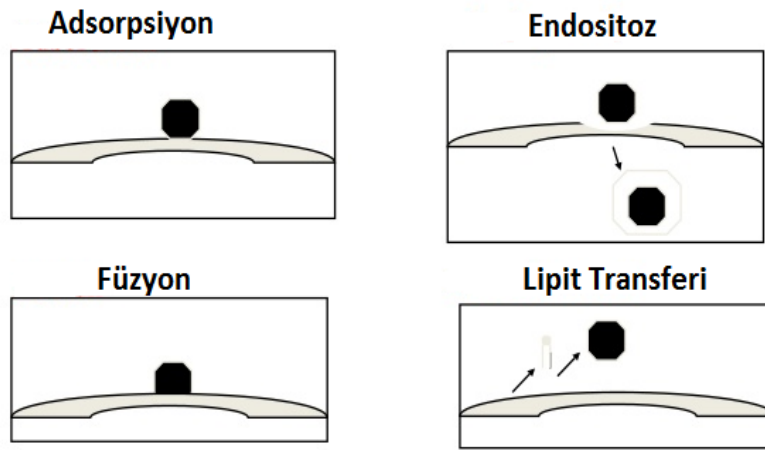
Çok tabakalı veya tek tabakalı lipozomlar, fagositik hücre membranı yanına gelince membranın lipozomu hücre içine almasıdır. Hücredeki lizozomun lipozomu parçalaması sonucu madde salınmaktadır.

Lipit değişimi:

Hücre ve lipozom yapısındaki lipitlerin yer değiştirmesi sonucu lipozomlar hücre membran yapısına katılmaktadır.

Füzyon:

Lipozom lipit tabakası ile hücre membranının eriyerek birleşmesidir. Tek tabakalı lipozom hücre membranı ile füzyon yapınca sulu fazda çözünmüş maddeler hücre sitoplazmasına geçmektedir. Çok tabakalı lipozomlar hücre membranı ile füzyon yapınca birleşen tabakanın altındaki sulu faz hücreye geçer ve lipozomun geri kalan kısmı olduğu gibi hücre içine alınır ve hücre organelleri tarafından parçalandıktan sonra etkin madde serbest hale geçmektedir (Gürsoy, 2002; Tanrıverdi, 2012).



Şekil 3.18. Lipozomların Hücreye Geçiş Yollarının Şematik Gösterimi (Nanjwade, 2015)

3.4.1.6 Lipozomların karakterizasyonu

Lipozomların fiziksel ve kimyasal özellikleri, hem in vivo hem de in vitro davranışlarını etkilediği için oldukça önemlidir. Bu sebeple karakterizasyonun lipozomların hazırlanmasından hemen sonra tam ve doğru olarak yapılması gerekmektedir.

Lipozomların fizikokimyasal özellikleri; lipitlerin çeşidi, lipozomun büyüklüğü, yüzeydeki yük (pozitif, negatif veya nötr), pH duyarlılığı, sıcaklık duyarlılığı, membran akışkanlığı gibi özelliklerdir. Lipozomların davranışını etkileyen fizikokimyasal parametreler ise büyüklük, lamel sayısı, morfolojisi, yüzey yükü, tabakaların akışkanlık özellikleridir.

Lipozomların fiziksel karakterizasyonunda kullanılan teknikler Çizelge 3.2’de belirtilmiştir (Tanrıverdi, 2012).

Çizelge 3.2. Lipozomların fiziksel karakterizasyonunda kullanılan teknikler

Parametre	Teknik
Vezikül Boyutu	Elektron mikroskopisi Dinamik ışık saçılımı Ultrasantrifüj Moleküler elek kromatografisi Coulter counter
Lamel sayısı	Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi Dar açılı x ışını saçılımı Elektron mikroskopisi
Tabaka akışkanlığı	Floresan polarizasyonu ESR (Electron Spin Rezonans) spektroskopisi Yük Mikroelektroforez

3.4.1.7 Lipozomların kullanım alanları

İlk defa 1964 yılında tanımlanmış olan lipozomlar, yapılarının hücre zarına olan benzerliği, toksik olmayışı, içeriğinin ve yapısının amaca yönelik olarak düzenlenebilmesi ve hedefe yönelik kontrollü madde salınımı yapabilmesi gibi özellikleri sayesinde tıp, biyomühendislik, gıda sanayi ve kozmetik gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Wang, 2005). Uzun yıllardır lipozomların; vücuttaki belirli hücrelerde hedefe yönelik ilaç aktarımı, hücre dışı çalışmalarda model membran sistemi olarak, kozmetik endüstrisinde etkin maddelerin deri yoluyla aktarımı, biyoteknolojik çalışmalarda hücrelere DNA transferi gibi birçok uygulamaları bulunmaktadır (Kırtıl vd.,2014).

Lipozomların sistemik ve topikal ilaç taşıyıcı sistemleri olarak kullanımları artmaktadır. Lipozomlar sıvı (süspansiyon), katı (kuru toz) veya yarı katı (jel, krem) formda olabilmektedir. In vivo olarak topikal veya parenteral yol ile uygulanabilmektedirler (Laouini vd., 2012).

3.4.1.8 Lipozomların topikal kullanımları

Topikal uygulama için lipozomal sistemler üzerinde yoğun bir çalışma mevcuttur. Piyasada kozmetik ve farmasötik alanda kullanılan veya klinik aşamada olan ürünler bulunmaktadır. Birçok klinik çalışma ile lipozomların deri hastalıklarında kullanımının yararları ortaya konulmuştur.

Lipozomlar deriye üç mekanizma ile penetre olabilirler. Bunlar sırasıyla; difüzyon, deri transepidermal osmotik eğilim, kıl folikülleridir. Difüzyon yolu membran ile veziküllerin lipit değişimi esasına dayanmaktadır. Lipitler karbon sayılarına bağlı olarak birkaç dakika ile birkaç gün arasında bir süre ile yer değiştir.

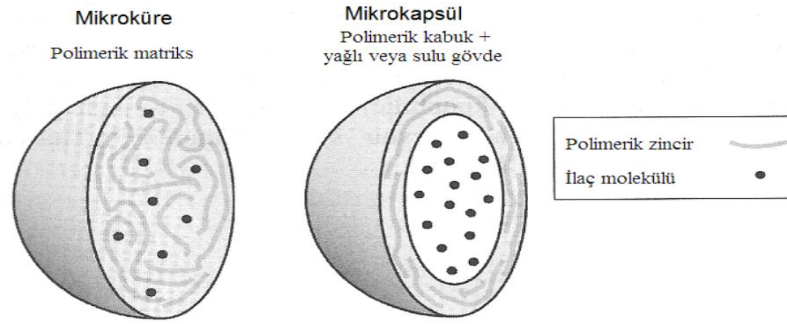
Transepidermal osmotik basınç farkından dolayı lipozom epidermis içine emilebilmektedir. Kıl folikülleri bir diğer geçiş yoludur. Lipozomların uygulama sonrası deride birikmesi, özellikle topikal bir etki istendiği durumda avantaj oluşturmaktadır (Tanrıverdi, 2012).

3.4.1.9 Lipozomların tekstil endüstrisinde kullanımları

Tekstil üreticileri hafif ve fonksiyonel kumaşların üretimi için koku, nemlendirici gibi maddeler içeren nanopartiküller ile tekstil ürünlerini birleştirme çalışmalarına büyük ilgi göstermektedir. Lipozomlar; enkapsülasyon ve aktif içeriği hücre membranına taşıyan kontrollü salım özellikleri sayesinde, kozmetik tekstiller, akıllı tekstiller ve tıbbi tekstillerde kullanılabilir. Aktif içeriğin lipozomlar içine enkapsülasyonu kozmetik tekstillere istenen etkinin sağlanması özelliğini kazandırmaktadır. Lipozomların çok çeşitli maddeleri hapsedme ve sulu ortamda kendiliğinden oluşma özellikleri sayesinde tekstil işlemlerinin çeşitli aşamalarında kullanımları olanağı bulunmaktadır. Lipozomlar kullanılacağı tekstil uygulamasına bağlı olarak üretilmektedir. Boyama ve bitim işlemlerinde düzgünleştirici, geciktirici, ıslatıcı yardımcı maddeler olarak da kullanılabilir. Yıkama ve ağartma işlemlerinde kullanımlarında alifatik yapıya sahiptirler. Yıkama işlemlerinde yüzey aktif madde olarak lipozom kullanımı ile kirliliklerin %14,7 ye yakın bir kısmı uzaklaşmaktadır (Barani, 2008).

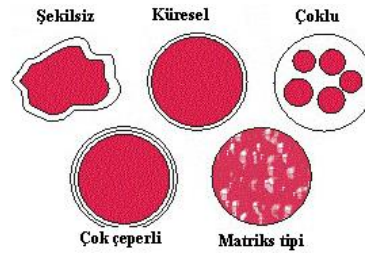
3.4.2. Mikrokapsüller

Mikropartiküller, çapları birkaç μm 'den birkaç yüz μm 'ye kadar değişebilen ilaç taşıyıcı sistemler olup, polimerik yapıları nedeniyle etkin maddenin kontrollü ve uzatılmış salımını sağlamaktadır. Mikropartiküller, mikrokapsül veya mikroküre şeklinde bulunmaktadır. Mikrokapsülde çekirdek etkin madde bir polimerik bir çeperle çevrilidir. Mikrokürede ise etkin madde matriks sistem içinde homojen olarak dağıtılmıştır (Bkz. Şekil 3.19).



Şekil 3.19. Mikroküre ve mikrokapsüllerin şematik gösterimi

Mikropartiküler sistemlerin ilki olarak kabul edilen mikrokapsüller, bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Mikrokapsülleme ise, katı, sıvı ve gazın inert, polimerik bir madde ile bir film halinde kaplanması işlemidir. Farklı mikrokapsül konfigürasyonları Şekil 3.20’de görülmektedir.



Şekil 3.20. Mikrokapsüllerin farklı konfigürasyonları

Enkapsülasyon; bir maddenin veya karışımın başka bir madde veya sistem ile kaplanması veya hapsedilmesi olarak tanımlanmaktadır. Mikroenkapsülasyon ise aktif bir maddenin (çekirdek materyal) çevresinin bir veya daha fazla kaplama maddesi (duvar materyali) ile sarılıp mikrometre ile milimetre aralığında büyüklüğe sahip kapsüllerin (mikrokapsül) elde edilmesinde kullanılan bir teknolojidir. Mikrokapsüller küre şeklinde olup çevresinde homojen bir duvar yer almaktadır (Koç vd., 2010).

Mikrokapsülleme işleminin amacı, sıvıların kolay taşınmasını sağlamak için katı hale getirmek, uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak, istenmeyen tat ve kokuyu gizlemek, geçimsizliği gidermek, atmosfer koşullarından korumak, stabiliteyi arttırmak, etki süresini uzatmak ve kontrollü salan sistemleri üretmektir (Gürsoy, 2002).

3.4.2.1 Mikrokapsüllerde kullanılan çekirdek ve çeper maddeleri

Genel olarak etkin madde “çekirdek”, kaplama maddesi de “çeper adını almaktadır. Çekirdek maddesi ve çeper kapsül duvarı olmak üzere iki kısımdan oluşan mikrokapsülün iç kısmında bulunan çekirdek maddesi tüm kapsülün ağırlık olarak % 70-99’unu oluşturmaktadır. Kapsül duvarının kalınlığı genellikle 0.1-200 µm arasında değişmektedir (Anon, 2005).

Çekirdek maddeleri katı, sıvı, gaz, süspansiyon, emülsiyon şeklinde olabilmektedir. Farklı farmakolojik gruplara ait maddeler; örneğin, antibiyotikler, analjezikler, antihistaminikler, vitaminler, kardiyovasküler ilaçlar, sedatifler, proteinler, peptitler, hormonlar, enzimler, bakteriler, antikorlar, hücreler, insektisitler, boyalar, deterjanlar, esanslar, pigmentler, mürekkep, adsorbanlar, polielektrolitler, fotoğrafçılık maddeleri ve gıda maddeleri kapsüllenebilmektedir (Gürsoy, 2002).

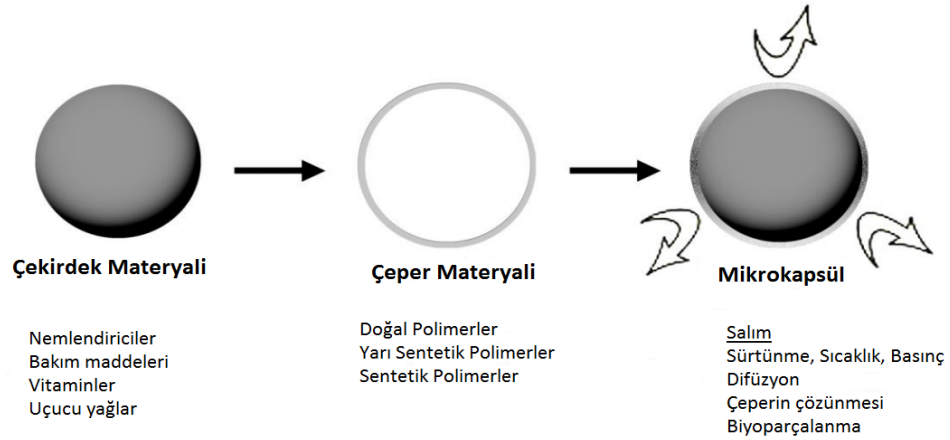
Çeper maddeleri olarak doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler kullanılabilmektedir. Çizelge 3.3’te çeper maddesi olarak kullanılan bazı polimer örnekleri görülmektedir.

Çizelge 3.3. Mikrokapsüllemede kullanılan polimerler

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler	Yarı Sentetik Polimerler
Agar	Akrilik polimerler	Selüloz asetat
Albumin	Alifatik poliesterler	Etil selüloz
Aljinat	CMC	Hidroksipropil selüloz
Arap Zamkı	PEG	
Dekstran	Poliamidler	
Gluten	Poli orto esterler	
Jelatin	Poliüretanlar	
Kazein	Polilizin	
Kitozan	Polistiren	
Kollajen	PVA	
Nişasta	PVP	
Mum	Selüloz ve selüloz türevleri	
Pektin	Silikonlar	
Zein	Şellak	

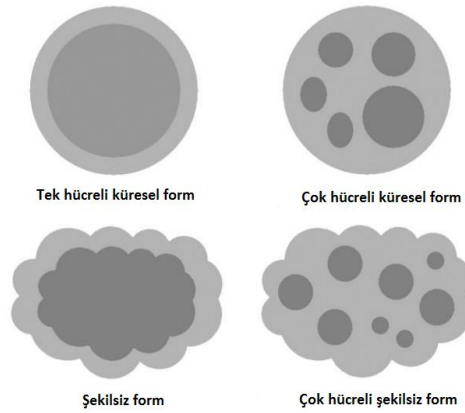
Çekirdek içeriğini serbest bırakma mekanizması kabuk materyaline, kullanılan aktif maddeye ve daha da önemlisi son kullanım yerine bağlı olarak

değişmektedir. Çekirdek materyali; sürtünme, basınç, sıcaklık değişimi, polimer duvarı boyunca difüzyon veya biyoparçalanma ile serbest bırakılabilmektedir (Cheng vd., 2009).



Şekil 3.21. Mikrokapsüllerin Yapısı

Genellikle küresel yapıda olan mikrokapsüller, farklı formlarda üretilmektedir. Mikrokapsüllerin formları tek hücreli küresel, çok hücreli küresel, şekilsiz ve çok hücreli şekilsiz form olarak adlandırılabilir. (Bkz. Şekil 3.22)



Şekil 3.22. Çeşitli Mikrokapsül Formları

Mikrokapsül şekilleri genellikle çekirdek maddesinin şekline bağlı olarak değişmektedir. Katı veya kristalin maddeler enkapsüle edildiğinde mikrokapsüller çekirdek maddesinin şeklini alma eğiliminde olduğu için, şekilsiz bir yapı oluşmaktadır. Çekirdek maddesi sıvı ise küresel yapıda mikrokapsüller elde edilmektedir (Anon, 2005).

3.4.2.2 Mikrokapsül üretim yöntemleri

Mikrokapsülleme yönteminin seçiminde; mikrokapsülün kullanılma amacı, büyüklüğü, çekirdek maddesinin fiziksel özellikleri, çekirdek maddesi ile çözücü veya çeper maddesi arasındaki tepkime, çeper maddesinin özellikleri veya çekirdek maddesinin salım özellikleri, göz önünde tutulması gereken en önemli hususlardır. Mikrokapsüllerin hazırlama yöntemleri kimyasal, fizikokimyasal ve mekanik yöntemler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Çizelge 3.4. Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri

Kimyasal Yöntemler	Fizikokimyasal Yöntemler	Mekanik Yöntemler
Yüzeylerarası Polimerizasyon	Sulu Çözücünden Faz Ayrımı • Basit koaservasyon • Kompleks koaservasyon	Wurster Yöntemi
In-situ Polimerizasyon	Organik Çözücünden Faz Ayrımı=Koaservasyon	Püskürterek Kurutma
Delik Yöntemi	Kompleks Emülsiyon Yöntemi	Vakumda Kaplama
	Eriyebilir Dispersiyon ve Soğutma Yöntemi	Elektrostatik Aerosol Yöntemi

Kimyasal Yöntemler

Kimyasal yöntemlerde, reaksiyonlar genellikle çeper maddesinin polimerizasyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Bu yöntemler; In-Situ Polimerizasyon Yöntemi, Delik yöntemi, Koaservasyon şeklinde sıralanabilir. Yüzeylerarası Polimerizasyon Yöntemi en çok tercih edilen yöntemlerden biridir (Gürsoy,2002; Shi vd., 2007).

-Yüzeylerarası Polimerizasyon Yöntemi:

Bu yöntemde biri suda, diğeri yağda çözünen iki ayrı monomerin kullanımıyla damlacık yüzeyinde polimer oluşumu sonucunda mikrokapsül elde edilmektedir. Bu yöntem ile sulu çözücüler, suyla karışmayan sıvı veya katılar kapsüllenebilmektedir. Yöntemde partikül ve damlacıklar, monomerlerin arayüzeyde polimerizasyonu sonucu oluşan film ile kaplanmaktadır. (Gürsoy,2002).

- In-Situ Polimerizasyon Yöntemi:

Bu yöntemde sıvı veya katı haldeki madde ve katalizör polimerizasyon ortamında dispers edilmektedir. Uygun polimerizasyon koşullarında monomerler damlacık veya partiküllerin etrafında polimerleşmektedir. (Gürsoy,2002).

- Delik (Orifice) Yöntemi:

Bu yöntemde çözündürülen polimer ve çekirdek maddesi sertleştirici madde eklenmiş ortama ilave edilir ve film oluşmaktadır. Bu yöntemde kullanılan polimerler arasında, aljinatlar, kitozan, jelatin, polivinilalkol sayılabilir. Sertleştirici olarak, kalsiyum klorür ve tripolifosfat en çok kullanılan maddelerdir (Gürsoy,2002).

- Faz Ayrımı (Koaservasyon) Yöntemi:

"Koaservasyon" terimi Latince'de flokülasyon anlamına gelen "acervus" ve ön ek olarak "co" kelimelerinden oluşmaktadır ve kolloidal partiküllerin birleşmesi anlamına gelmektedir. Koaservasyon=Faz Ayrımı; sıcaklık değişmesi, non-solvent yada tuz eklenmesi, geçimli olmayan polimer eklenmesi ve polimer-polimer etkileşimi sonucu üçgen faz diyagramlarıyla elde edilmektedir. Bu yöntem, sulu ve organik çözücünden faz ayrımı olmak üzere iki grup altında incelenmektedir. Sulu çözücünden faz ayrımı ise, basit ve kompleks koaservasyon olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir (Gürsoy,2002).

-Sulu Çözücünden Faz Ayrımı Yöntemi:

Bu yöntem, suda çözünürlüğü olmayan katı veya sıvı özellikteki maddelerin kaplanması için kullanılmaktadır. Burada, çeper maddesi suda çözülür ya da dağıtılır ve hidrofobik çekirdek maddesi bu sulu çözeltide dispers edilir. Bu yöntem basit ve kompleks koaservasyon olarak ikiye ayrılmaktadır.

Basit koaservasyon: Bu yöntemde, tuz veya alkol gibi suya ilgisi yüksek olan maddeler eklenmektedir. Sıcaklık, pH, çözücü (alkol) ve tuz (susuz sodyum sülfat) uygun oranlarda seçilmiş ise herhangi bir sulu polimer çözeltisi basit koaservasyona uğramaktadır. Eklenen maddeler, biri kolloid damlacıklar açısından yoğun, diğeri ise seyreltik iki fazın oluşmasına neden olmaktadır. En önemli nokta, sistemin tümünde suyun yetersiz hale getirilmesi ve çekirdek maddelerinin su ve alkolde çözünmemesidir.

Kompleks Koaservasyon: Kompleks koaservasyon, genel olarak pH'a ve kolloidlerin yüklerinin nötralizasyonuna bağlıdır. Bu da farklı yükteki iki kolloidin birlikte kullanımı ile sağlanmaktadır. Bu yönteme göre mikrokapsülleme süreci başlıca 4 aşamadan oluşmaktadır:

- ✓ Hidrofilik kolloidin çözeltisinin hazırlanması,
- ✓ Koaservasyonu oluşturmak için farklı yüklü ikinci bir hidrofilik kolloid çözeltisinin eklenmesi,
- ✓ Çekirdek madde etrafında toplanması
- ✓ Jelleşen çeper maddesinin sertleşmesidir.

- Organik Çözücüden Faz Ayırımı:

Organik çözücülerden faz ayırımı yönteminde çeper maddesi hidrofobik, çekirdek maddesi ise hidrofilik özelliktedir. Suda çözünen sıvı veya katı özellikteki maddeler organik çözücüde çözünmüş çeper maddesiyle, bir polimeri çözmeyen sıvı veya ikinci bir polimerin eklenmesiyle oluşan faz ayırımı sonucunda kaplanmaktadır. (Gürsoy,2002).

Fiziksel Yöntemler

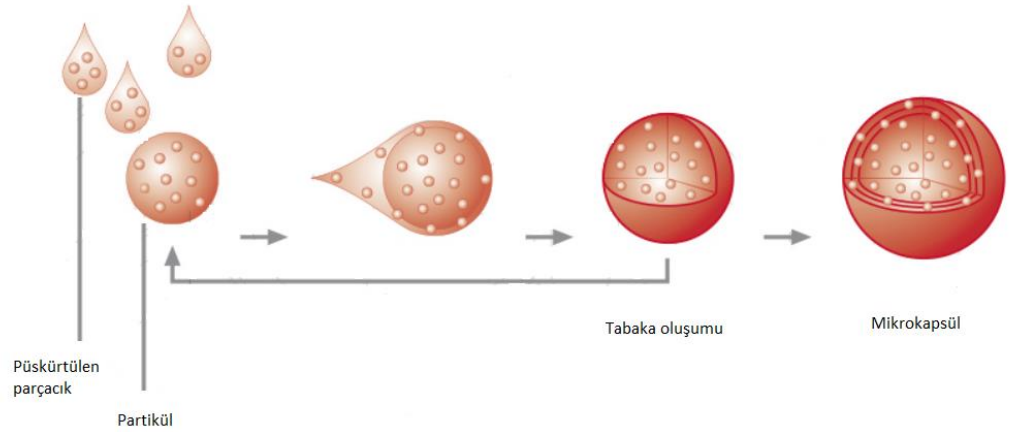
Fiziksel yöntemler; püskürtme, kurutma gibi mekanik etkilerle mikrokapsül oluşumu esasına dayanmaktadır. Bu yöntemler arasında, Wurster Yöntemi ve Püskürterek Kurutma Yöntemi, Vakumda Kaplama ve Elektrostatik Aerosol Yöntemi yer almaktadır (Gürsoy,2002, Shi vd., 2007).

-Wurster Yöntemi:

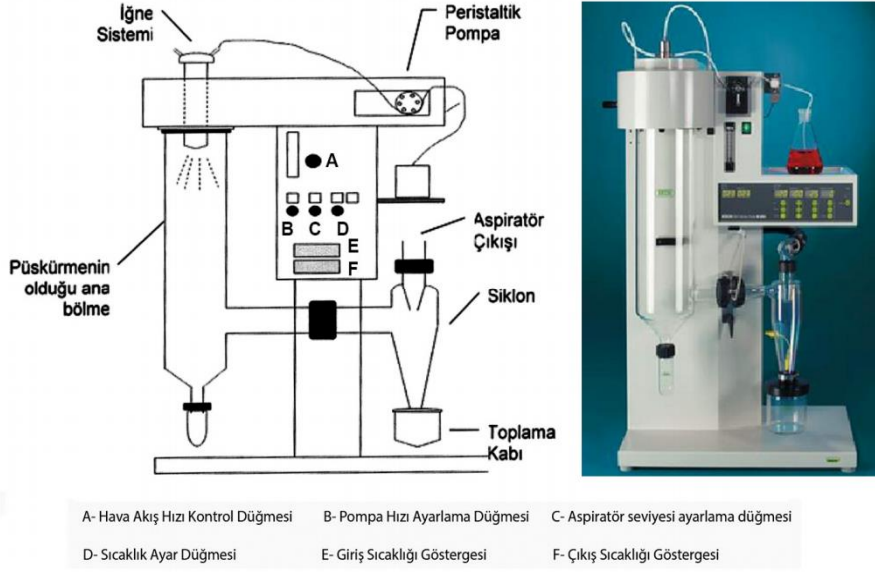
Fiziksel mikrokapsülleme yöntemleri arasında sıralanan ve patentli bir yöntem olan Wurster Yöntemi, endüstriyel boyutta mikrokapsül üretimi için çok kullanılmaktadır. Burada toz halindeki çekirdek madde, akışkanlaştırıcı yatak kullanılarak havada süspande edilir ve üzerine kapsül çeperini oluşturacak şekilde, süspansiyon veya emülsiyon halindeki kaplama çözeltisi püskürtülmektedir. Partikülleri çevreleyen sıvı fazdan çözücü, sıcak havanın etkisiyle uzaklaştırılır ve çeperin kurumasıyla kaplama tamamlanmaktadır. Üretim kapasitesinin yüksek olması, her şekildeki partikülün enkapsülasyonuna olanak sağlaması ve uygun kurutma koşulları, bu yöntemin üstünlükleri arasında sayılmaktadır. Bu yöntemin en önemli sakıncası ise 75 mikrometreden küçük parçacıkların kaplanmasında dispersiyon oluşturma güçlüğü olmasıdır.

- Püskürterek Kurutma Yöntemi:

Püskürterek kurutma yönteminde, çeper maddesinin çözündürüldüğü fazda çekirdek maddesi dağıtılmaktadır ya da sıcak çeper maddesi içinde emülsiye edilmektedir. Emülsiyonun püskürtme ile kurutulması sonucunda kuru toz halinde mikrokapsüller elde edilmektedir. Püskürterek kurutma, mikrokapsül etrafındaki filmin sertleşmesine dayalı bir yöntem olup; sertleştirme, polimerizasyon veya kondenzasyon ile yapılmaktadır. Kurutulması istenen, pompalanabilir akışkanın kurutma ortamı olarak kullanılacak yüksek sıcaklıktaki gazın akışkana püskürtülmesi ile katı/yarı katı hale geçmesi sağlanmaktadır. Ürünün yüzey alanı püskürtme işlemi ile artırıldığından, 3-40 saniye gibi kısa sürede çok hızlı bir kurutma sağlanarak ürün elde edilmektedir. Püskürterek kurutma yöntemi ile ilaçlar ve özellikle ısıya duyarlı ilaçlar, kozmetik ürünler ve gıda maddeleri kapsüllenebilmektedir (Gürsoy,2002; Shi vd., 2007; Özer vd., 2014)



Şekil 3.23. Püskürterek Kurutma Yönteminin Şematik Gösterimi (www.glatt.com, 2015)



Şekil 3.24. Püskürterek Kurutma Cihazının Şematik Gösterimi

3.4.2.3 Mikroapsüllerin karakterizasyonları

Çeper kalınlığı, geçirgenlik, zeta potansiyeli, partikül boyutu, salım, mekanik ve akış özellikleri mikroapsüllerin başlıca fizikokimyasal özellikleridir.

- Çeper Kalınlığı:

Çekirdek:çeper oranı değiştirilerek farklı çeper kalınlığında mikroapsüller üretilebilmektedir. Çeper kalınlığı, difüzyon hızını ve etkin maddenin mikroapsüllerden salım hızını etkilemektedir. Çeper kalınlığı mikroapsülün hazırlandığı yöntem, çeper maddesinin konsantrasyonuna ve partikül büyüklüğüne göre değişmektedir. Çekirdek:çeper oranı değiştirilerek, çeper kalınlığı ve dolayısıyla etkin maddenin salım hızı ayarlanabilmektedir (Gürsoy,2002).

- Geçirgenlik:

Elektron mikroskobu fotoğrafları, mikroapsüllerin gözenekli bir yapıda olduğunu göstermektedir. Etkin maddenin mikroapsül çeperinden difüzyonu etkin maddenin salımda önemli bir basamaktır (Gürsoy,2002).

- Partikül Boyutu:

Mikroapsül partikül büyüklükleri yaklaşık olarak 5-500 μm arasında olmasına rağmen 2000 μm 'nin üzerinde veya 1 μm 'nin altında boyuta sahip partiküller de bulunabilmektedir. Mikroapsül boyutu mikroapsül hazırlama

yöntemine ve yöntemdeki değişikliklere göre farklılık göstermektedir. Mikrokapsül boyutu etkin maddenin salımını etkileyen önemli etkenlerden biridir. Mikrokapsül büyüklüğünün artması, etkin madde salımını geciktirmektedir (Gürsoy,2002).

Mikropartiküllerin boyutu; mikroskop ile inceleme, eleme, sedimentasyon, ışık saçılımı ve kırınımı, elektriksel alan algılanması, ışık engelleme, X-Işını yöntemleri ile saptanabilmektedir. Günümüzde ağırlıklı olarak Foton korelasyon spektroskopisi veya lazer difraktometre cihazlarıyla saptanmaktadır. Bu yöntemler ışık saçılması prensibine göre çalışmaktadır. Dinamik ışık saçılımı yöntemi, seyreltik çözelti içerisindeki küçük parçacıklardan saçılan ışığın şiddetinin ve değişiminin ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Mikroskobik yöntemlerle de (SEM veya TEM), mikropartiküllerin büyüklükleri ve morfolojik özellikleri belirlenebilmektedir (Özer vd., 2014).

- Salım Özellikleri:

Mikrokapsüllerden etkin madde salımı, dispers faza eklenen polimeri çözmeyen çözücü miktarı, kullanılan çeper maddesi konsantrasyonu, mikrokapsül boyutu ve çeper kalınlığına bağlı olarak değişmektedir. Çözmeyen çözücü ilavesi, mikrokapsül boyutunu azaltmakta, daha kaba bir yüzey oluşturmakta ve etkin madde salımını artırmaktadır. Polimer konsantrasyonunun artması, mikrokapsül boyutunu artırmakta ve salımı azaltmaktadır.

- Zeta Potansiyeli:

Zeta potansiyeli, tanecikler arasındaki itme veya çekme değeri ölçümüdür. Zeta potansiyeli ölçümü dağılma mekanizmaları ile ilgili ayrıntılı bilgi vermektedir ve elektrostatik dağılma kontrolünün anahtarıdır. Belli bir yükteki tane, süspansiyon içerisindeki karşı yükteki iyonları çeker, sonuç olarak, yüklü tanenin yüzeyinde güçlü bir bağ yüzeyi oluşur ve daha sonra da yüklü tanenin yüzeyinden dışa doğru yayılmış bir yüzey oluşmaktadır. Yayılmış bu yüzey içerisinde "kayma yüzeyi" diye adlandırılan bir sınır bulunmaktadır. Yüklü tane ve onun etrafında bulunan iyonların kayma yüzey sınırına kadar olan kısmı tek bir parça olarak hareket etmektedir. Bu kayma yüzeyindeki potansiyel zeta potansiyeli olarak isimlendirilir ve hem tanenin yüzey yapısından hem de içinde bulunduğu sıvının içeriğinden etkilenmektedir. Tanelerin polar sıvılar içerisindeki

davranışlarını yüzeylerindeki elektrik yükü değil, zeta potansiyel değerleri belirlemektedir (ODTÜ, 2015).

Mikrokapsüller katı halde ve süspansiyon olarak kullanılmaktadır. Zeta potansiyel süspansiyonların stabilitesinde önemli bir özelliktir. Yüzeyler arası polimerizasyonla hazırlanan mikrokapsüller sulu ortamda dağıtıldıklarında, elektriksel alan içinde anot veya katoda doğru yönelmektedirler. Yönleri, kapsüllenmiş polielektrolitlerin elektriksel yüklerine bağlı olarak değişmektedir. Zetametre yardımıyla elektroforetik bobiliteleri ölçülen mikrokapsüllerin Heilmholtz–Smoluchowski eşitliği ile zeta potansiyelleri hesaplanabilmektedir (Gürsoy, 2002).

3.4.2.4 Mikrokapsüllerin uygulama alanları

Mikrokapsüllerin ortaya çıkışı 1950’lerde, basınca duyarlı karbonsuz kopya kağıdı üretilmesi yönünde gerçekleştirilen araştırmalar sonucunda başlamıştır. Enkapsülasyon teknolojisi günümüzde farmasötik, kimya, kozmetik, biyoteknoloji, tekstil, gıda ve boya gibi farklı birçok sektörde kullanılmaktadır (2, Koç vd., 2010).

Tekstil Endüstrisinde mikrokapsüllerin geliştirilmesi ve kullanımı ile ilgili çalışmalar 1990’lı yıllarda başlamıştır. 21. yy da özellikle Batı Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika’da mikrokapsüllerin kullanıldığı ticari tekstil uygulamalarında artış olmuştur. Tekstil alanında mikrokapsül teknolojisi kullanımı ile koku, nemlendirici, böcek itici, boyarmadde, faz değiştirici maddeler, tıbbi uygulamalarda kullanılan antibiyotikler, hormonlar ve diğer ilaçlar kapsül içine hapsedilebilmektedir (Nelson, 2002). Günümüzde, çok yönlü ve esnek olması nedeniyle mikroenkapsülasyon kimyasal işlemler alanında hızla geliştiren bir teknolojidir (Cheng vd., 2008).

Mikrokapsülasyon uzun yıllardan beri kozmetik aktif içeriğin kapsüllenmesinde kullanılan bir teknolojidir. Kozmetik tekstil aplikasyonları için kullanılan mikrokapsüllerin çapı yaklaşık 1-10 µm civarındadır. Bunun nedeni, tek bir tekstil lifinin çapının mikrolifler için yaklaşık 5 µm, kalın yün lifi için ise 30 µm olmasıdır.

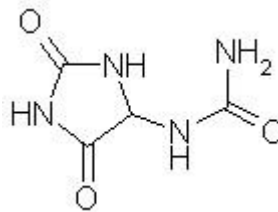
Üre veya melamin-formaldehit esaslı mikrokapsülasyon teknolojileri fiyat açısından uygunluğundan dolayı, en yaygın kullanılan tekniklerden biridir. Ancak bu teknolojide dikkat edilmesi gereken husus, ürün elde edildikten sonra Oeko-

Tex Standard 100 kriterlerine uymasındır. Özellikle (poliüre, poliüretan, poliester veya poliamid gibi) katı kabuk materyalinin kozmetik çekirdek etrafında polikondenzasyonu ve kompleks koaservasyon gibi başka teknikler de kullanılmaktadır. Kompleks koaservasyon doğal polimerler kullanılabilmesi ve aktif içerik ve mikrokapsül duvarının kimyasal reaksiyona girme riskinin olmaması nedeniyle çok uygun bir yöntemdir. Ancak bu yöntemle elde edilen kapsüllerin mekanik dayanımları üre veya melamin-formaldehit mikrokapsüllerine göre daha düşük olmaktadır (Mathis, 2011).

3.5 ALLANTOİN ÖZELLİKLERİ VE KİMYASAL YAPISI

Çalışmada aktif içerik olarak Allantoin kullanılmıştır. Allantoin hayvanlar, bakteriler ve bitkiler gibi birçok organizma tarafından üretilen doğal bir kimyasal bileşiktir (www.examiner.com, 2014). İnsan ve primatlar dışında kalan memeli hayvanların sütünde ve tedavi edici özelliğe sahip karakafes otunun ekstraktında bulunmaktadır (www.skin-store.com, 2014). Allantoin pürinin oksidasyonu yoluyla kimyasal olarak sentezlenebilmektedir. Kimyasal yol kullanılarak elde edilen allantoin, doğal allantoin ile tamamen aynıdır ve dolayısıyla güvenlidir ve toksik değildir (www.examiner.com, 2014).

Allantonin $C_4H_6N_4O_3$ kimyasal formülasyonlu bir bileşiktir ve 5-Üreidohidantoin; 2,5-Diokso-4-imidazolidinilüre; Glioksilik asit diüreid; Üreidohidantoin olarak da tanımlanmaktadır. Renksiz kristal yapıda toz bir görüntüye sahiptir. Yoğunluğu $1,45 \text{ g/cm}^3$ 'tür ve erime noktası 230°C 'dir. Allantoin kozmetik ürünlerin sulu fazlarında çözünür, fakat çoğunlukla kullanılan kozmetik yağlarda çözünmez. 25°C suda % 0.5 oranında çözünürlüğe sahiptir. Sulu çözeltileri pH 4-9 arasında stabildir. Kuvvetli asit ve bazların sulu çözeltilerinde bozunmaktadır (http://en.wikipedia.org, 2014; www.Innovadex.com, 2014).



Şekil 3.25. Allantoinin kimyasal yapısı

Allantoin anti enflamatuar ve deri iritasyonunu önleyici özelliğe sahiptir. Bu nedenle kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılan bir aktif içeriktir.

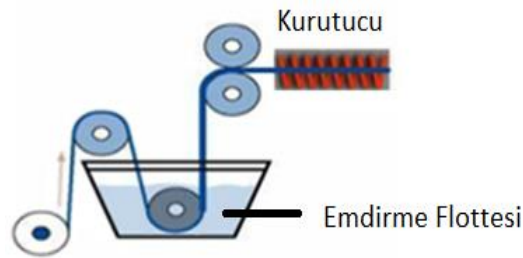
Deri bakım ürünlerinde, allantoin derinin nemlenmesine ve yumuşamasına yardımcı olmaktadır ve keratinolitik olarak etki göstermektedir. Keratinolitikler epidermiste bulunan keratini ve esnek yapıda olmayan proteini yumuşatmaktadır. Keratini yumuşamasıyla deride suyun tutulumu artmaktadır. Bu durum derinin daha yumuşak ve nemli kalmasını sağlamaktadır (www.skin-store.com, 2014).

Allantoin yara, yanıklar ve güneş yanıkları, akne ve cilt döküntüleri, deri iltihabı, sedef, egzama, çatlaklar ve sıyrıkların tedavisinde faydalıdır. Allantoin yüz gençleştirme ürünlerinde kullanılan yaşlanma karşıtı bir aktif içeriktir. Sağladığı etkiler, toksik olmaması ve düşük konsantrasyonlarda da etkili olması ve kozmetik ürünlerde ve tıbbi ürünlerde kullanılan aktif maddelerin çoğu uyumlu olması nedeniyle allantoin çeşitli yüz temizleyicilerinde, akne giderici ürünlerde, güneş kremlerinde, nemlendiricilerde, deodorantlarda, saç bakım ürünlerinde, tıraş ürünlerinde, diş macunlarında ve diğer özel cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır (www.naturawellbeing.com, 2014; Rubio, 2010).

3.6 TAŞIYICI SİSTEMLERİN KUMAŞA UYGULANMASI

Mikrokapsüller ve lipozomlar tekstil mamulüne emdirme, çektirme, kaplama, püskürtme gibi farklı şekillerde uygulanabilmektedir.

Emdirme işlemi sırasında, kumaş ilk olarak emdirme banyosuyla işleme tabi tutulmaktadır. Bu emdirme banyosu binder, yumuşatıcı, ıslatıcı gibi yardımcı maddeler ile birlikte mikrokapsüllerin sulu dispersiyonundan oluşmaktadır. Emdirme banyosu ile işlem ardından kumaş istenen flotte miktarının alınmasını sağlamak için basıncı ayarlanmış bir çift kauçuk silindir arasından geçirilerek sıkılmaktadır. Kumaşın kurutulması ve binderin kumaşa bağlanması amacıyla kumaş kurutucuya sokulmaktadır. Kumaş 105-140°C'de birkaç saniye ile 1-2 dakika arasında işleme tabi tutulmaktadır.



Şekil 3.26. Emdirme İşleminin Şematik Gösterimi

yumuşatıcılar kullanılabilmektedir. Fakat bu işlem hem toplam süreyi, hem maliyeti artırmakta hem de tekstil yüzeyine aplikasyonu engellemektedir. Binderlerin tutumu sertleştirme gibi olumsuz etkilerinden kaçınmak için günümüzde alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri pamuklu kumaşların katyonik hale getirilmesi ve ardından anyonik mikrokapsüllerin applike edilmesidir. İşlem sırasında kumaş ile mikrokapsüller arasında bağlar olduğundan mamulün yıkama dayanımı artarken, kumaşın tutumunda negatif etki söz konusu olmamaktadır (Mathis vd., 2011).

3.7 KONU İLE İLGİLİ BİLİMSEL ÇALIŞMALAR VE ÜRÜN GRUPLARI

Nemlendirici, yara iyileştirici ve epitel yenilemeyi hızlandırıcı, çatlak giderici kozmetik tekstil üretilmesi amacıyla konu ile ilgili bilimsel çalışmalar incelenmiş ve ilgili patentlere ulaşılmıştır. İnternet sitelerinden kozmetik tekstil üretimi yapan ticari firmaların ürün katalogları incelenmiş ve piyasadaki ürünler ve kullanım amaçları, kullanılan enkapsülasyon teknolojileri ve özellikleri araştırılmıştır. Pazardaki ürün grubunun genellikle selülit giderici, sıkılaştırıcı ve inceltici ürünler olduğu, bunun yanında aromaterapi yağları içeren ürünlerin de bulunduğu görülmüştür.

Rubio ve arkadaşları kozmetik tekstil üretimi için lesitinden elde edilen %1 kafein içeren ve çapı 200-250 nm olan lipozomlar kullanılmıştır. Enkapsülasyon yüzdesi % 63-65 çıkmıştır. Lipozomlar pamuklu kumaşa damlatılarak uygulanmıştır (Rubio vd.,2010).

Martí ve arkadaşları Lipotec firmasından alınan o/w emulsiyon yöntemine göre kabuk materyali silika asidi ve ksantan zımkı, çekirdek materyali %38 Etil hekzil metoksi sinnamat, %56.8 su olan mikrokapsül ve Lipotec firmasından alınan %1 EHMC, %3 lesitin, %25 katyonik bileşik içeren lipozomlar pamuk, poliamid, poliester ve akrilik olmak üzere dört farklı tipte kumaşa binder kullanılmadan emdirme yöntemi ile uygulamıştır (Marti vd., 2012).

Martí ve arkadaşları gallik asit içeren misel ve lipozomları pamuk ve polamid liflerine uygulamış ve in vitro salım testine göre değerlendirmişlerdir (Marti, 2013; Marti, 2012).

Alonso ve arkadaşları resveratrol ve trolox maddelerini su:etanol karışımına ekledikten sonra pamuk ve poliamid kumaşa uygulamışlar ve in vitro salım testine göre değerlendirmişlerdir (Alonso, 2013).

Botello ve arkadaşları Antarticine, Decelerine, Liporeductly, Serilesine, hyaluronic asit+D-panthenol, Lipochroman-6+Preventhelia+ Parsol MCX+ Uvinul A Plus içeren ve emülsiyon yöntemine göre elde edilen lipozomlar kullanılmıştır. Lipozom çapı 100-300 nm olarak bulunmuştur. Lipozomları non-woven viskon, poliamid, pamuk, poliester kumaşlara uygulamışlardır (Botello vd., 2011).

Bonet ve arkadaşları Color Center firmasından alınan Center Finish Lavanda adlı ticari mikrokapsül kullanmıştır. Kabuk materyali melamin formaldehit, çekirdek materyali lavanta kokusudur. Mikrokapsüller pamuklu kumaşa emdirme ve çektirme olmak üzere iki farklı yöntemle uygulanmıştır (Bonet vd.,2011).

Rodrigues ve arkadaşları kabuk materyali olarak poliüretan/üre (PUU), çekirdek materyali olarak limon, vetiver (Hindistan ve Endonezya'da yetişen bir bitki), yasemin ve misk otu kokusu kullanılarak ara yüz polimerizasyon yöntemine göre çapı 1-10 µm olan mikrokapsüller elde edilmiştir. Enkapsülasyon etkinliği % 55 olarak bulunmuştur. Mikrokapsüller yün/poliester karışımı kumaşlara emdirme yöntemi ile yumuşatıcı ve çapraz bağlayıcı ile uygulanmıştır. Kumaş kurutulmuş ve ardından termofikse edilmiştir (Rodriguez vd., 2009).

Monllor ve arkadaşları kabuk materyali melamin formalin, çekirdek materyali nane kokusu olan Center Finish 164/01 adlı ticari mikrokapsülü akrilik reçine kullanarak pamuklu kumaşa emdirme yöntemi ile uygulamıştır (Monllor vd.,2010).

Sarışık ve arkadaşları kabuk materyali olarak etilselüloz, çekirdek materyali olarak diklofenak sodyum, yöntem olarak spreyle kurutma kullanarak, 6.9-7.4 µm çapında, % 76-93 enkapsülasyon etkinliğine sahip mikrokapsül üretmiş ve %65 yün+akrilik, %21 poliester, %14 elastan karışımı ortopedik destek materyaline çapraz bağlayıcı kullanarak emdirme metodu ile uygulamıştır. Ardından kumaş kurutulmuş ve termofikse edilmiştir (Sarışık vd.,2010).

Voncina ve arkadaşları faz ayrımı yöntemini kullandıkları çalışmada, kabuk materyali olarak etilselüloz, çekirdek materyali olarak gül yağı ile elde edilen

mikrokapsüller pamuklu kumaşlara 1,2,3,4 bütantetrakarboksilik asit (BTCA) kullanılarak aşılanmıştır (Voncina vd., 2009).

Hong ve arkadaşları kabuk materyali olarak poli(L-lactide), çekirdek materyali olarak forest shower kokusunu kullanarak (su/yağ)/su emülsiyonundan solvent uçurma yoluyla ara yüz çöktürme metoduna göre çapı 5.2-11.4 µm arasında değişen mikrokapsül elde etmiş ve pamuklu kumaşa baskı yöntemine göre uygulamış, ardından kurutma yapmıştır (Hong vd., 2000).

Salaün ve arkadaşları in situ polimerizasyonuna göre elde ettikleri mikrokapsüllerde kabuk materyali olarak melamin formaldehit, çekirdek materyali olarak n-hegzadekan, n-eicosane, tetraetilortosilikat kullanmıştır. Çapları 1.5-5 µm arasında değişen mikrokapsüller pamuk ve poliester kumaşlara emdirme yöntemi ile uygulanmıştır. Emdirme ardından kurutma ve fiksaj yapılmıştır. En iyi sonuçlar poliüretan binder kullanımı ile elde edilmiştir (Salaün vd., 2009).

Nachiappan ve arkadaşları kabuk materyali sodyum aljinat ve jelatin, çekirdek materyali lavanta ve yasemin yağları olan ve koaservasyon yöntemine göre elde ettikleri mikrokapsülleri pamuklu kumaşa emdirme yöntemiyle binder kullanılarak uygulamış ve fikse etmiştir (Nachiappan vd., 2010).

Teixeira, Rodrigues ve arkadaşları ara yüz polimerizasyon kullanarak kabuk materyali olarak poliüretan/üre (PUU), çekirdek materyali olarak limon, vetiver (Hindistan ve Endonezya'da yetişen bir bitki), galaksolit ve MDJ kokusu ile elde ettikleri mikrokapsülleri yün/poliester karışımı kumaşlara çapraz bağlayıcı kullanarak emdirme metodu ile uygulamıştır (Teixeira vd., 2008; Rodrigues vd., 2008).

Li ve arkadaşları limon kokusu içeren TX2-P adlı ticari mikrokapsülleri kullanmıştır. Mikrokapsüller pamuklu kumaşlara emdirme yöntemi ile akrilik binder ve PUR binder kullanılarak uygulanmıştır. Akrilik binderin yıkama dayanımının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Lia vd., 2008).

Monllor ve arkadaşları kabuk materyali melamin formalin, çekirdek materyali nane ve elma kokusu, çapı 5-10 µm olan Color Center firmasından alınan Center Finish 164/01 adlı ticari mikrokapsülleri pamuklu kumaşlara emdirme yöntemi ile uygulamıştır (Monllor vd., 2009; Monllor vd., 2007).

Kozmetik Tekstil pazarında selülit giderici, sıkılaştırıcı, inceltici, nemlendirici, enerji verici, ayak yorgunluğunu giderici, böcek itici, çeşitli vitaminler (A, D, E vb.) ve yağlar içeren, serinleten özellikte yatak kumaşları, iç giyim (sütyen, atlet) ürünleri, T-shirt, korse, tayt, kapri ve çorap gibi tekstil ürünleri bulunmaktadır (Cheng vd., 2008). Bu ticari ürünlerin dışında koku giderici, antimikrobiyal özellikte çoraplar da yer almaktadır. Aşağıda piyasadaki bulunan bazı üretici ve kozmetik tekstil ürün örnekleri verilmiştir:

Cognis – Skintex®

Cognis mikrokapsül esaslı kozmetik tekstil ürünlerini Skintex ® adıyla piyasaya sürmüştür. Bu ürün serisi nemlendirme, serinletme, enerji verme, rahatlatma, ayak yorgunluğunu giderme ve böcek itici özellikleri ile pazarda yer almaktadır. Aktif içerik kitosan kullanılarak enkapsüle edilmektedir.

Lytess

Lytess firması birçok amaç için kullanılan kozmetik tekstil ürünlerinin üretimini yapmaktadır. Bu ürünler inceltici, selülit giderici, sıkılaştırıcı, nemlendirici kozmetik maddesini içeren mikrokapsüller sütyen, korse, tayt, kapri, atlet, külot gibi konfeksiyon ürünlerine applike edilmesi ile elde edilmiştir.

Speciality Textile Product (STP) – BioCap

Vitamin A, D, E ve aloe vera içeren aktif içerik cildi koruma ve gençleştirme gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Kumaş cilt ile temas sonucu sürtünürken, aktif içerik açığa çıkmakta ve insan cildi tarafından absorbe edilmektedir. Bu işlem yatak kumaşları, iç giyim, T-shirt ve çorap gibi ürünlere uygulanabilmektedir.

Devan Cemicals

Bu firma, güç tutuşur, antimikrobiyal, nem dengeleyici, antibakteriyel tekstil ürünleri üretmektedir.

Woolmark Development International Ltd (WDI) – Sensory Perception Technology

Bu ürünlerde mikrokapsüller cilt nemlendirici, böcek itici, anti-bakteriyel ve anti-fungal etkili ve selülitlere etki eden çeşitli ürünler içermektedir. Bu

ürünlerin konfeksiyon, ayakkabı ve iç çamaşırlarındaki tüm kumaşlar ile geniş bir aplikasyon potansiyeli vardır.

Sveltesse

Bu firma, Vitamin E ve kafein içeren mikrokapsülleri korselere uygulayarak inceltici, selülit giderici ve serinletici ürünler üretmektedir.

Yukarıda bahsedilen ticari ürünler dışında, ayak çatlağı ve koku giderici, nemlendirici, antimikrobiyal özellikte çoraplar kozmetik tekstil pazarında yer almaktadır.

Piyasada bulunan ürün grupları ve daha önce yapılan bilimsel araştırmaların incelenmesi sonucunda mikrokapsülasyon teknolojisi kullanılarak selülit giderici, sıkılaştırıcı ve inceltici, aromaterapi yağları içeren ürünler üzerine yapılan çalışmaların çoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle tez çalışmasında, **lipozom** ve **mikrokapsül** teknolojileri kullanılarak **nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici** özellikte kozmetik tekstil ürünleri üzerine çalışılmasına karar verilmiştir. Nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici aktif içerik olarak **allantoin** kullanılmıştır. Literatür taramalarında allantoinin kozmetik ürünlerde yaygın kullanılan doğal bir bileşik olduğu, fakat **kozmetik tekstil ürünlerinde kullanımının olmadığı** görülmüştür.

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Tezde kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 4.1’de a markaları ve kullanım amaçlarıyla birlikte verilmiştir.

Çizelge 4.1. Kullanılan kimyasal maddelerin listesi

Kimyasal Madde	Marka	Kullanım Amacı
Potasyum dihidrojenfosfat	Merck (Almanya)	PBS hazırlama
Ultra saf su	Merck (Almanya)	PBS hazırlama, formülasyon hazırlama
Asetonitril	Merck (Almanya)	Mobil faz
Etil alkol	Merck (Almanya)	Mikropartikül hazırlama, formülasyonları çözündürme
Yumurta Lesitini	Applichem (Almanya)	Lipozom formülasyonlarını hazırlama
Kolesterol	Applichem (Almanya)	Lipozom formülasyonlarını hazırlama
Kloroform	Merck (Almanya)	Lipozom formülasyonlarını hazırlama
Allantoin	Applichem (Almanya)	Lipozom formülasyonlarını hazırlama
Luviquat Style AT1	BASF	Lipozom formülasyonlarını hazırlama
Polietilenglikol	SigmaAldrich (Almanya)	Mikropartikül hazırlama
Etülselüloz	SigmaAldrich (Almanya)	Mikropartikül hazırlama

4.2 KULLANILAN CİHAZLAR

Tezde kullanılan cihazlar Çizelge 4.2’de markaları ve kullanım amaçlarıyla birlikte verilmiştir.

Çizelge 4.2. Kullanılan Cihazların Listesi

Cihaz	Marka	Kullanım Amacı
Manyetik karıştırıcı	IKA Labortechnik RCT Basic	Formülasyon hazırlama, salım çalışması
pH metre	Hanna Instruments HI 221	Formülasyon karakterizasyonu
Rotary evaporatör	IKA RV 10	Formülasyon hazırlama
Sonikatör	Bandelin Electronic	Formülasyon hazırlama
Su banyosu	Buchi	Salım çalışması
UPLC cihazı	Thermo Scientific Accela 1250	Etkin madde tayini
TGA	Perkin Elmer	Etkin madde karakterizasyonu
Partikül Boyutu tayin cihazı	Malvern Zetasizer	Formülasyon karakterizasyon
Hassas terazi	Sartorius Basic	Tartım
Diferansiyel Taramalı Kalorimetrisi	Perkin Elmer Diamond DSC	Lipozomların ve mikropartiküllerin termal analizi
Püskürterek Kurutma Cihazı Lab	(Büchi Mini Spray Dryer B-290)	Mikrokapsüllerin üretilmesi
Santrifüj	Beckman Coulter Allegra X-15R	Formülasyon karakterizasyon
Etüv	WTC Binder	Kumaşların kurutulması

4.3 KULLANILAN KUMAŞ ÖZELLİKLERİ

Tez çalışmasında hedeflenen kozmetik tekstil ürünleri, atlet, çorap, tayt gibi ürünlerdir ve piyasada genellikle bu ürünlerde poliamid ve pamuk liflerinin kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle çalışmada bu liflerden yapılmış kumaşlar seçilmiştir. Kullanılan kumaşlar ve özellikleri Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Kumaş Özellikleri

Kumaş	Gramaj(g/m ²)	İplik Numarası
% 100 Poliamid İnterlok Örgü Kumaş	135	Ne 70/1 (75 Denye)
%100 Pamuk İnterlok Örgü Kumaş	150	Ne 60/1 (Nm 107,4)

4.4 YÖNTEMLER

4.4.1. Etkin madde allantoin üzerinde yapılan çalışmalar

4.4.1.1 Etkin madde allantoinin kızıl ötesi fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR) analizi

Etkin madde Allantoinin Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm spektrumları ATR-FTIR (Perkin Elmer, Spectrum 100) kullanılarak alınmıştır. Spektrumlar 4 cm^{-1} çözünürlükte $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında 25 ölçümün ortalaması olarak verilmiştir.



Şekil 4.1. Perkin Elmer, Spectrum 100 ATR-FTIR Cihazı

4.4.1.2. Etkin madde allantoinin termogravimetrik analizi (TGA)

Allantoinin termogravimetrik analizi için Perkin Elmer marka TGA cihazı kullanılmıştır. $30\text{--}300\text{ }^{\circ}\text{C}$ çalışma aralığında çalışılmıştır. Cihazın ısıtma hızı $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{dk}$ olarak ayarlanmıştır. Çalışma başlangıcı ve sonundaki allantoin miktarı tespit edilmiştir (Xiaopeng vd., 2015).



Şekil 4.2. Perkin Elmer, TGA Cihazı

4.4.1.3 Etkin madde allantoinin DSC analizi

Allantoinin DSC analizi için Perkin Elmer marka DSC cihazı kullanılmıştır. 25-255°C çalışma aralığında çalışılmıştır. Cihazın ısıtma hızı 20°C/dk olarak ayarlanmıştır.



Şekil 4.3. Perkin Elmer, DSC 8000 Cihazı

4.4.1.4 Allantoinin ultra performanslı sıvı kromatografisi ile (UPLC) analizi

Allantoinin analizi ve miktar tayini UPLC cihazı kullanılarak tayin edilmiştir. Kullanılan UPLC sistemi Thermo Accela PDA dedektör, Thermo Accela otomatik örnekleyici, ve pompadan oluşmaktadır. Analizler için HILIC kolon (150x4,6 mm, 5 µm), mobil faz olarak %97 distile su, %3 asetonitril kullanılmıştır. 10 µl örnek 1 ml/dakika akış hızında sisteme enjekte edilmiş, dalga boyu olarak 200 nm kullanılmıştır. Veriler bilgisayar yazılımı ile analiz edilmiştir (Thermo Dionex Application Note:198). Yöntemin güvenilirliğinin belirlenmesi için validasyon çalışmaları aşağıdaki parametreler test edilerek yapılmıştır:

- Doğrusallık (Linearity)
- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik (Accuracy and Recovery)
- Kesinlik (Precision)
 - Tekrar edilebilirlik (repeatability)
 - Tekrar elde edilebilirlik (reproducibility)
- Özgünlük, Seçicilik (Specificity)
- Stabilitate (Stability)

-Doğrusallık

Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun göstergesidir. Bu amaçla, Allantoin'in standart doğrusunun

izilmesi alışmaları gerçekleştirilmiş, determinasyon katsayısı ile doğrusallık değeri tayin edilmiştir.

- Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Saptanan değerin gerçek değere yakınlığıdır. Miktar tayini yönteminin doğruluğunu göstermekte ve geri elde ile hesaplanmaktadır. Yöntemin doğruluğu geri alma yüzdesine bağlıdır. Bu amaçla Allantoin'in stok zeltisinden 4 farklı konsantrasyonda (20, 15, 10 ve 5 µg/ml) 6 seri zelti hazırlanmış ve eğri altı alanları standart denkleminde yerine konularak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Hesaplanan konsantrasyonlardan % geri elde değerleri aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulunmuştur.

$$\% \text{ Geri Elde} = (C \text{ pratik}) / (C \text{ teorik}) \times 100 \text{ (Eşitlik 1)}$$

C Pratik: Etkin maddelerin kalibrasyon denkleminde elde edilen konsantrasyon değerleri

C Teorik: 20, 15, 10 ve 5 µg/ml

- Kesinlik

Miktar tayininde kullanılan yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlık derecesidir. Standart sapma ve varyasyon katsayısı (bağıl sapma) ile ifade edilmektedir. Kesinlik, bir yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik derecelerinin de bir ölçüsüdür. Analitik yöntemin kesinliği için istatistiksel açıdan yeterli değerlendirmenin yapılacağı sayıda aynı konsantrasyondaki örnek arka arkaya ölçülerek aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanarak değerlendirilmiştir.

- Tekrar Edilebilirlik

Standart doğru denklemi oluşturmak için hazırlanan stok zeltiden bir konsantrasyon seçilmiş ve bu konsantrasyondaki zeltinin eğri altı değeri arka arkaya 6 kez llmştir. Eğri altı alan değerlerine karşılık gelen konsantrasyonların ortalaması, SS ve VK hesaplanmıştır.

- Tekrar Elde Edilebilirlik

Tekrar elde edilebilirlik için, aynı stoktan hareket edilerek seyreltmeyle hazırlanan 6 adet aynı konsantrasyondaki zeltinin eğri altı alan değerleri

ölçülmüş ve bunlara karşılık gelen konsantrasyon değerlerinin ortalama, SS, VK hesaplanmıştır.

- Özgünlük, seçicilik

UPLC yönteminin analiz edilmesi istenen yapıyı formülasyondaki veya ortamdaki diğer maddelerden ayırabilmesi gerekmektedir. Maddelerin eğrilerinin etkin maddenin eğrisi ile çakışıp çakışmadığının tayini için etkin madde içermeyen diğer bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak sistemde etkin madde eğrisinin olduğu noktada herhangi bir eğri oluşturup oluşturmadıkları tayin edilmiştir.

- Teşhis ve Tayin Sınırları (LOD ve LOQ)

Teşhis sınırı (limit of detection: LOD) analizi yapılan etkin maddenin kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlikle tayin edilebileceği en düşük konsantrasyondur. Signal/noise oranı genellikle 3:1 oranında kullanılmaktadır.

Tayin sınırı (limit of quantitation: LOQ) analizi yapılan maddenin saptanabileceği en düşük konsantrasyondur.

LOD ve LOQ değerleri allantoinin kalibrasyon eğrisi için hazırlanan çözeltilerin SN değerlerinden hesaplanmıştır.

4.4.1.5. Allantoinin çözünürlük çalışması

Allantoinin PBS çözeltisindeki çözünürlüğünü hesaplamak amacıyla; 1 g Allantoinin 30 ml PBS çözeltisinde hazırlanan çözeltisi 150 rpm hızda 25 °C'de 24 saat boyunca yatay çalkalayıcıda karıştırılmıştır. Allantoinin PBS çözeltisindeki çözünürlük testi belirlenmesi için üç paralel ile çalışılmıştır. Örnekler 0.45 µm membran filtreden süzülerek 1'er ml örnek alınmış ve UPLC metodu ile etkin madde miktarları belirlenmiştir.

4.4.2 Formülasyon çalışmaları

4.4.2.1 Lipozomların hazırlanması

Lipozomların üretimi ince film hidratasyonu yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Cheng vd., 2008). Tekstil liflerine tutunabilme özelliğinin arttırılması amacıyla üretilen lipozomların dış yüzeyi katyonik polimerle kaplanmıştır (Botello vd., 2011). Fosfolipit olarak yumurta lesitini kullanılmıştır. Toplam lipid (fosfolipit ve kolesterol) miktarı değiştirilerek ve katyonik polimerle kaplayarak dört farklı formülasyon hazırlanmıştır. Her denemeden sonra lipozomların enkapsülasyon etkinliği hesaplanarak ve partikül boyutu ölçülerek uygun lipid miktarı belirlenmiştir.

Çizelge 4.4'te verilen formülasyonlarda belirtilen miktarlarda fosfolipit ve kolesterol kloroformda çözündürüldükten sonra, rotary evaporatör kullanılarak organik çözen uçurulmuştur. Balon çevresinde oluşan ince lipid oda sıcaklığında distile su içinde çözündürülmüş, allantoin çözeltisi eklenip çalkanarak hidrate edilmiştir. Oluşan lipozom süspansiyonu sonikatör kullanılarak homojenleştirilmiştir. (prob; SH 70 G, Bandelin Sonoplus UW 2070, Berlin, Germany). Bu şekilde elde edilen lipozomların dışını katyonik polimerle kaplamak için kullanılacak katyonik polimerler distile suda çözündürülmüş ve lipozom çözeltisine eklenip manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır (Mathis vd., 2011).

Çizelge 4.4. Lipozom Formülasyonlarının terkipleri

Kod	Yumurta lesitini (g)	Kolesterol (g)	Kloroform (ml)	Allantoin (g)	Distile Su (ml) (allantoin çözeltisi için)	Katyonik Polimer (ml)	Distile Su (ml) (katyonik polimer çözeltisi için)
F1	3	0,5	50	0,5	100	-	-
F2	3	0,5	50	0,5	100	10	10
F3	2	0,5	50	0,5	100	-	-
F4	2	0,5	50	0,5	100	10	10

4.4.2.2. Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarının tespiti

Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarını tespit etmek amacıyla 20 µl lipozom formülasyonu 10 ml'lik balonjojeye konulmuş ve 50:50 etanol:su karışımı eklenerek 10 ml'ye seyreltilmiştir. Hazırlanan çözelti vortekste

karıştırılmış ve 1 ml örnek alınarak çözeltideki allantoin miktarı UPLC ile tayin edilmiştir.

4.4.2.3. Lipozom formülasyonlarının partikül boyutu ve polidispersite indeksi ölçümü

Lipozomların partikül boyutu ve polidispersite indeksleri (PI), lipozomların distile su ile seyreltme sonrasında dinamik ışık saçılımı yöntemi ile Malvern Zetasizer 1000 HS (Malvern Instruments, England) kullanılarak belirlenmiştir. Ölçümler 25 °C’de, 3 tekrarlı olarak yapılmıştır.



Şekil 4.4. Malvern Zetasizer Cihazı

4.4.2.4. Lipozom formülasyonlarının zeta potansiyeli ölçümü

Lipozomların zeta potansiyel ölçümleri Malvern Zetasizer 1000 HS (Malvern Instruments, England) kullanılarak belirlenmiştir. Lipozom formülasyonları herhangi bir seyreltme yapılmadan ölçümleri zeta kuvvetleri içinde, 25°C’de, 3 tekrarlı olarak yapılmıştır.



Şekil 4.5. Zeta Küveti

4.4.2.5. Lipozom formülasyonlarının pH değerlerinin ölçümü

Lipozom formülasyonlarının pH değerleri Hanna Instruments HI 221 pHmetre kullanılarak belirlenmiştir.

4.4.2.6. Lipozom formülasyonlarının iletkenlik değerlerinin ölçümü

Lipozom formülasyonlarının iletkenlik değerleri WTW marka iletkenlik ölçüm cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

4.4.2.7. Lipozom formülasyonlarının yükleme kapasitesi ölçümü

Lipozom formülasyonlarının etkin madde yükleme kapasitesi ve enkapsülasyon etkinliğini belirlemek amacıyla 0,5 ml alınan lipozomlar distile su ile seyreltildikten sonra 14000 rpm’de 30 dakika santrifüj yapılmış ve üstteki sıvı kısım ayrılmıştır. Bu sıvı kısımdan alınan örneklerde UPLC’de etkin madde miktarı tayin edilmiştir. Santrifüjleme sonrası tüpte kalan katı kısma 10 ml etanol eklenerek ve 14000 rpm’de 30 dakika santrifüj yapıldıktan sonra üstteki sıvı kısımdan örnek alınarak UPLC’de etkin madde miktarı tayin edilmiştir (Emami vd., 2007).

Enkapsülasyon etkinliği, pratik olarak bulunan etkin madde miktarının, teorik olarak yüklenen etkin maddeye yüzde oranının hesaplanması ile belirlenmiştir. Yükleme kapasitesi ise pratik olarak bulunan etkin madde miktarının, formülasyon bileşenlerinin toplam miktarına yüzde oranının hesaplanması ile bulunmuştur.

4.4.2.8. Mikropartikül formülasyonlarının hazırlanması

Mikropartiküller, püskürterek kurutma (spray drying) yöntemi ile Buchi B290 püskürtmeli kurutucu cihazı kullanılarak hazırlanmıştır. Kabuk materyali olarak etilselüloz, plastizan madde olarak polietilen glikol (PEG), çekirdek materyali olarak allantoin kullanılmıştır. Bu amaçla etilselüloz 80:20 etanol:su çözeltisinde çözündürülmüş, elde edilen çözeltiye PEG eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda 24 saat süre ile karıştırılmıştır. Allantoin distile su içinde çözündürülmüş ve elde edilen etanol-PEG çözeltisine eklenerek manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Elde edilen çözelti, püskürtmeli kurutucu cihazına verilmiştir. Toplama kabında elde edilen mikropartiküller tartılarak yüzde verim hesaplanmış ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır (Bizhan vd., 2011). Bu şekilde hazırlanan mikropartikül formülasyonunun içerikleri Çizelge 4.5’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Mikropartikül Formülasyonunun İçerikleri

Etilselüloz (g)	PEG-200 (g)	Etanol: Su (ml) (EC-PEG çözeltisi için)	Allantoin (g)	Distile Su (ml) (allantoin çözeltisi için)
4	8	800	1	200

4.4.2.9. Mikropartikül formülasyondaki etkin maddenin tespiti

Mikropartikül formülasyonundaki etkin madde miktarını tespit etmek amacıyla 0,01 g mikropartikül tartılmış ve 100 ml 50:50 etanol:su karışımında çözündürülmüştür. Hazırlanan çözeltiden 1 ml alınmış ve UPLC yöntemine göre formülasyondaki allantoin miktarı tespit edilmiştir.

4.4.2.10. Mikropartikül formülasyonunun partikül boyutu ölçümü

Spray-drying yöntemine göre üretilen mikropartiküllerin partikül boyutu lazer difraksiyon dağılımı yöntemi ile Mastersizer 3000 cihazı kullanılarak 3 tekrarlı olarak ölçülmüştür. Bu amaçla mikropartikül formülasyonundan 0,05 g tartılmış, distile su ile seyreltilmiş 3000 rpm hızda 5 dk vortekste karıştırılmış ve Mastersizerda partikül boyutu ölçülmüştür.

4.4.2.11. Mikropartikül formülasyonunun yükleme kapasitesi ölçümü

Mikropartikül formülasyonunun etkin madde yükleme kapasitesi ve enkapsülasyon etkinliğini belirlemek amacıyla 10 mg mikropartikül falkon tüpe konulmuş ve üstüne 10 ml distile su eklendikten sonra 3 dakika karıştırılmıştır. 14000 rpm'de 30 dakika santrifüj yapıldıktan sonra üstteki sıvı kısım ayrılmış ve bu sıvı kısımdan örnekler alınarak UPLC'de etkin madde miktarı tayin edilmiştir. Santrifüjleme sonrası tüpte kalan katı kısma 10 ml etanol eklenmiş ve 14000 rpm'de 30 dakika santrifüj yapıldıktan sonra üstteki sıvı kısımdan örnek alınarak UPLC'de etkin madde miktarı tayin edilmiştir.

Yükleme kapasitesi ve enkapsülasyon etkinliği lipozomlar için yapılan hesaplama ile aynı şekilde belirlenmiştir.

4.4.2.12. Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının in-vitro salım çalışmaları

Salım çalışmaları için 1 ml lipozom ve 50 mg mikropartikül ayrı ayrı diyaliz membranlara (Spectra/Por®, MW 12000-14000, Spectrum, Kanada) konulmuştur. Allantoin 40 mg tartılarak 10 ml PBS çözeltisi içinde çözündürülmüş ve bu

çözeltiden 1 ml alınarak her iki uç kısmı kapaticılar ile kapatılan diyaliz membran içine konulmuştur. Diyaliz membranlar içerisinde 100 ml fosfat tamponu (PBS) bulunan beherlere yerleştirilmiştir. Beherler parafilm ile kapatılarak 37°C'deki manyetik karıştırıcılı su banyosuna konulmuştur. Belirli zamanlarda (0, 30 dakika, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24 saat) 1 ml örnek alınmış ve örneklerdeki etkin madde miktarı UPLC cihazında tayin edilmiştir. Alınan örneğin yerine 1 ml PBS çözeltisi eklenmiştir.



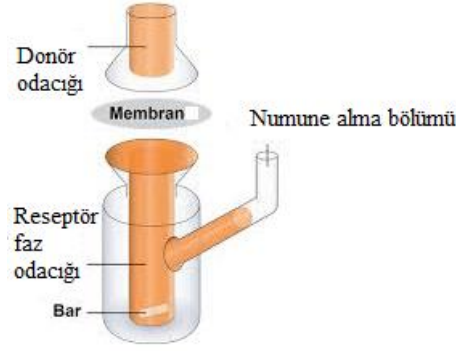
Şekil 4.6. In-Vitro salım Çalışması

4.4.2.13. Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının stabilite çalışmaları

Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının 40 °C % 75 rölatif nemde ve 25 °C, % 60 rölatif nemde stabilite kabininde, 4 °C buzdolabında bekletilerek stabilite çalışmaları başlatılmıştır. Stabilite süresince lipozom formülasyonlarının etkin madde, pH, iletkenlik, partikül boyutu ve zeta potansiyeli özellikleri değerlendirilmiştir. Mikropartikül formülasyonunun ise etkin madde ve partikül boyutu ölçülmüştür.

4.4.2.14. Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının ex-vivo penetrasyon testi

Lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının Ex-vivo penetrasyon testleri Logan Marka Yarı Otomatik Franz Tipi Difüzyon Hücresi Çalışma Cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ex-vivo penetrasyon testi çalışmalarında domuz veya sıçan derisi temin edilemediği için yapay membran kullanılmıştır. Selüloz asetat yapay membran Franz tipi difüzyon hücrelerine takılmıştır.



Şekil 4.7. Franz Tipi Difüzyon Hücresi

Reseptör taşıyıcı olarak fosfat tampon (PBS) kullanılmıştır. Formülasyonlar Franz difüzyon hücrelerinin donör bölümüne yerleştirilmiştir.

Lipozom formülasyonu ile yapılan çalışmalarda hazırlanan lipozom formülasyonundan 0,5 ml alınıp Franz Tipi Difüzyon hücresinin donör kısmına yerleştirilmiştir.

Mikropartikül formülasyonu ile yapılan çalışmalarda 0,01 g mikropartikül tartılıp 5 ml distile suya eklenmiş ve vortekste karıştırılmıştır. Elde edilen süspansiyondan 0,5 ml alınıp Franz Tipi Difüzyon hücresinin donör kısmına yerleştirilmiştir.

Belli aralıklarla PBS tampon çözeltisinden 1 ml alınmış ve UPLC yöntemi ile tampon çözeltiye Allantoin miktarının tespit edilmesi sağlanmıştır.



Şekil 4.8. Logan Yarı Otomatik Franz Tipi Difüzyon Hücresi Çalışma Cihazı

4.4.3. Poliamid ve pamuk kumaşlar ile yapılan çalışmalar

4.4.3.1. Lipozomların kumaşa aktarımı

Lipozom formülasyonlarının pamuk ve poliamid kumaşa uygulanması için emdirme ve çektirme yöntemine göre çalışılmıştır.

Emdirme yöntemi ile yapılan çalışmalarda 20 g/l çapraz bağlayıcı (Baypret Nano PU) lipozom formülasyonlarına eklenip karıştırılmıştır. Kumaşa aplikasyon için Rapid Marka PA-1 model yatay fulard kullanılmıştır. Alınan flotte oranının %100 olması için silindirlerin sıkma basıncı 0,6 kg/cm², 5 rpm hızda dönecek şekilde ayarlanmıştır. Aplikasyon ardından kumaş Ataç Marka GK-4 model laboratuvar tipi ramözde 60 °C’de 5 dk kurutma ve 120 °C’de 3 dk kurutma+fiksaj olacak şekilde işleme tabi tutulmuştur.

Çektirme yöntemi ile yapılan çalışmalarda 20 g/l çapraz bağlayıcı (Baypret Nano PU) lipozom formülasyonlarına eklenip karıştırılmıştır. Kumaşa aplikasyon için Atlas Marka Linitest Plus cihazı kullanılmıştır. Kumaş lipozom çözeltisi ile 40 °C’de 30 dk işleme görmüştür. Aplikasyon ardından kumaş Ataç Marka GK-4 model laboratuvar tipi ramözde 60 °C’de 5 dk kurutma ve 120 °C’de 3 dk kurutma+fiksaj olacak şekilde işleme tabi tutulmuştur.

Lipozom uygulanmış kumaşlara SEM analizi yapılmış ve sonuçlar kıyaslanmıştır.

4.4.3.2 Mikropartiküllerin kumaşa aktarımı

1 g alınan mikropartikül formülasyonu 100 ml distile su içerisinde 2 g/l dispergatör-emülgatör (Permulsion ERD) konularak disperse edilmiştir. Elde edilen dispersiyona 20 g/l çapraz bağlayıcı (Baypret Nano PU) ilave edilmiş ve pamuk ile poliamid kumaşlara 30 dk süre ile uygulandıktan sonra 120°C’de 4-5 dk fiksaj yapılmıştır. Mikropartikül uygulanmış kumaşlara SEM analizi yapılmış ve sonuçlar kıyaslanmıştır.

4.4.3.3. İşlem gören kumaşların ağırlık artış yüzdesinin tespit edilmesi

Lipozomlar ile emdirme ve çektirme yöntemine göre işlem gören kumaşlardaki ağırlık artışının hesaplanması amacıyla; işlem öncesinde ve sonrasında pamuk ve poliamid kumaşların ağırlıkları tartılmıştır. Her bir örnekte

üç tekrarlı çalışılmıştır. Ağırlık artışı hesaplanarak kumaşta kalan lipozom formülasyonu miktarı hesaplanmaya çalışılmıştır.

4.4.3.4. İşlemsiz ve işlem gören kumaşlardaki etkin madde miktarının tayini

İşlemsiz kumaşta allantoinin olmadığını test edilmesi amacıyla 0,1 g kumaş numunesi 50 ml PBS tampon çözeltisine konulmuş ve 24 saat boyunca 600 rpm hızda karışacak şekilde 37 °C su banyosuna yerleştirilmiştir. 24 h sonunda çözeltiden 1ml alınarak UPLC yöntemine göre test edilmiş ve allantoin varlığı kontrol edilmiştir.

Formülasyonlar ile emdirme ve çektirme yöntemine göre işlem gören pamuk ve poliamid kumaşlardaki Allantoinin tespit edilmesi amacıyla 0,25 g kumaş numunesi 25 ml 50:50 metanol:su çözeltisine konulmuş ve oda sıcaklığında 200 rpm hızla 24 h boyunca yatay çalkayıcıda işleme tabi tutulmuştur ve işlem gören kumaştan allantoinin ekstrakte edilmesi sağlanmıştır. İşlem sonunda elde edilen çözeltiden 1 ml alınmış ve UPLC yöntemine göre allantoinin miktar analizi yapılmıştır.

4.4.3.5. İşlem gören kumaşların kızıl ötesi fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR) analizi

Lipozom, mikropartikül formülasyonları, işlemsiz pamuk ve poliamid kumaş, lipozom ve mikropartikül ile işlem gören pamuk ve poliamid kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm spektrumları ATR-FTIR (Perkin Elmer, Spectrum 100) kullanılarak alınmıştır. Spektrumlar 4 cm⁻¹ çözünürlükte 4000-400 cm⁻¹ dalga boyu aralığında 25 ölçümün ortalaması olarak verilmiştir.

4.4.3.6. Beyazlık derecesi tayini

Lipozomlar ile işlem gören ve görmeyen pamuk ve poliamid kumaşların beyazlık indeksleri (CIELAB) HunterLabColorQuest II spektrofotometresi kullanılarak (HunterLab, USA) D₆₅ ışık kaynağında ölçülmüş ve beyazlık indekslerindeki değişimler kıyaslanmıştır.

4.4.3.7. Hava geçirgenliği tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların hava geçirgenliği analizleri TS 391 EN ISO 9237 standardına uygun olarak Textest FX3300 cihazında yapılmıştır. Her numune için 20 ölçüm yapıp ortalaması alınmıştır.

4.4.3.8. Patlama mukavemeti tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların patlama mukavemeti Truburst James Heal cihazında ISO 13938-2 standardına göre belirlenmiştir.

4.4.3.9. Dairesel eğilme dayanımı tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların yumuşaklık-sertlik özelliklerini belirlemek amacıyla SDL Atlas Dairesel Eğilme Dayanımı Ölçüm Cihazı kullanılarak ASTM D4032 standartına göre dairesele eğilme dayanımı ölçülmüştür. Her numune için 5 ölçüm yapıp ortalaması alınmıştır.

4.4.3.10. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

Lipozomların ve mikropartiküllerin uygulaması ile elde edilen kozmetik tekstil ürünü ve işlem görmeyen poliamid örme kumaşların yüzeyindeki lipozomların varlığının tespit edilmesi amacıyla İYTE Malzeme Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nde bulunan Philips XL-30S FEG SEM ile 5-12 kV voltaj ile görüntüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

4.4.3.11. Yıkama dayanımı tayini

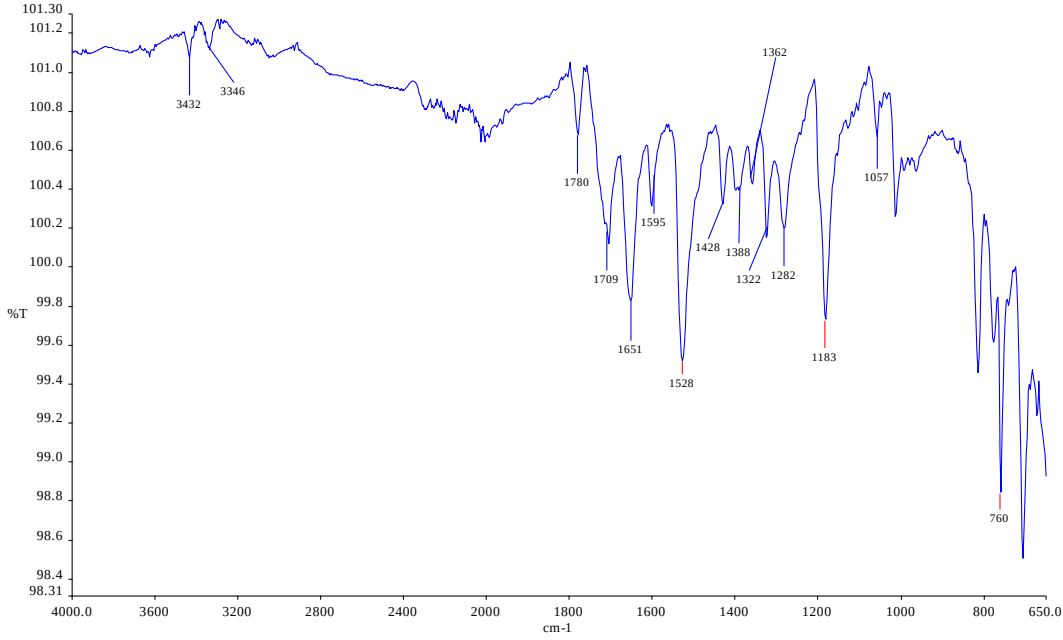
İşlem gören poliamid ve pamuk kumaşlarda yıkama sonrası lipozomların kumaş yüzeyinde kalma derecelerini belirlemek amacıyla 1-5-10 yıkamaya karşı dayanıklılıkları test edilmiştir. Yıkama işlemleri TS EN ISO 105-C06 Tekstil–Renk Haslığı Deneyleri-Bölüm C06 Evsel Yıkamaya ve Ticari Müesseselerde Yıkamaya Karşı Renk Haslığı standardına göre 4 g/l detarjan çözeltisi ile 40°C'de 30 dk. süre ile gerçekleştirilmiş ve yıkanmış kumaşlarına SEM analizi yapılmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1 ETKİN MADDE OLARAK KULLANILAN ALLANTOİNİN KARAKTERİZASYONUNA AİT BULGULAR

5.1.1 Allantoinin IR spektrumuna ait bulgular

Allantoinin IR spektumunun gösterdiği absorpsiyon bantları cm^{-1} olarak bulunmuştur (Bkz. Şekil 5.1).

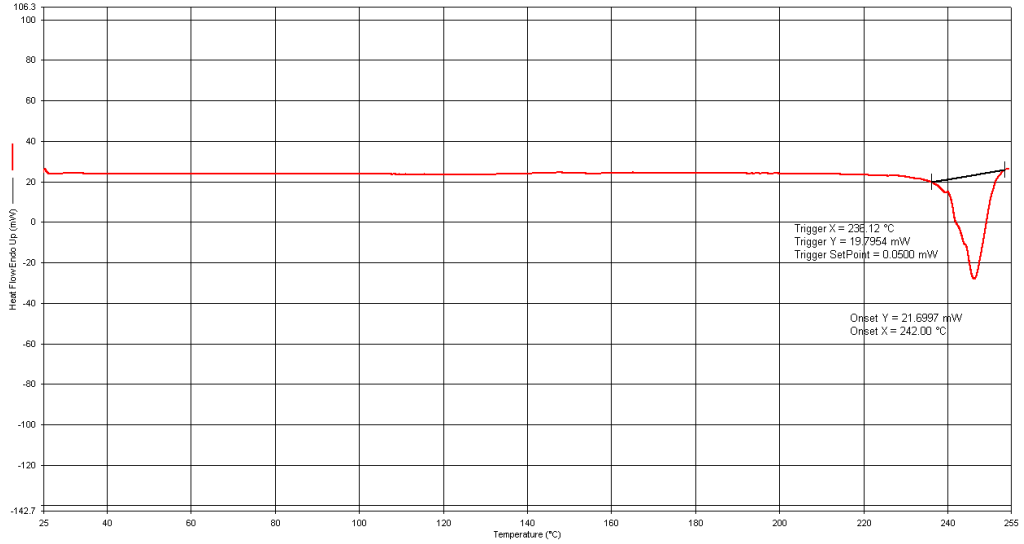


Şekil 5.1. Allantoin'in IR spektrumu

Elde edilen değerler, literatürlerde verilmiş IR bantları ile uyumludur (Alam vd., 2015; Bizhan vd., 2011).

5.1.2. Allantoinin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ile termal analiz bulguları

Allantoinin termal analizi ile elde edilen sonuçlar Şekil 5.2’de gösterilmiştir.

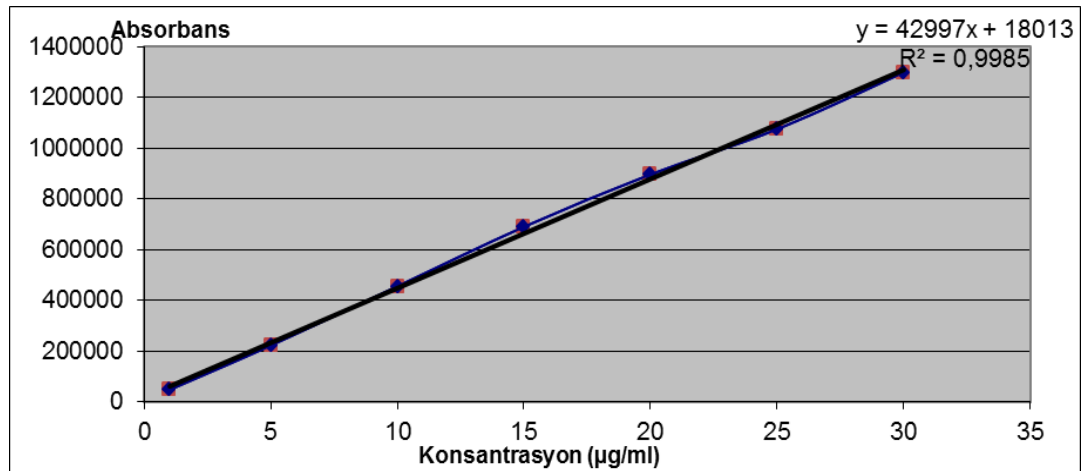


Şekil 5.2. Allantoinin termal analizi

Termal analiz sonucunda Allantoinin erime derecesi 236,120C olarak bulunmuş olup, literatürlerle uyumlu olduğu gözlenmiştir (www.akema.it, 2014; www.en.wikimepia.org, 2014).

5.1.3. Allantoinin UPLC yöntemi ile standart doğrusunun çizilmesine ait bulgular

Allantoinin standart doğrusunun çizimi UPLC analizinde belirtildiği gibi yapılmış olup, Şekil 5.3’te ultra saf su ortamındaki standart doğrusu verilmiştir.



Şekil 5.3. Allantoinin UPLC yöntemi ile elde edilen standart doğrusu

5.1.4. Allantoinin miktar tayini yönteminin analitik validasyonuna ait bulgular

5.1.4.1. Doğrusallık

Bölüm 4.4.1.4.1’de anlatıldığı gibi Allantoin’in saf su ortamında standart doğrusu çizilmiştir. Elde edilen standart doğrular ve determinasyon katsayıları (R^2) Şekil 5.3’te gösterilmiştir.

5.1.4.2. Doğruluk ve geri elde edilebilirlik

Allantoinin saf su ortamında 20, 15, 10 ve 5 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan örnekleri, YBSK ile 200 nm dalga boyunda 6 kez art arda okunmuş ve bu değerlere karşılık gelen konsantrasyon değerleri (µg/ml) standart doğrular yardımıyla hesaplanmıştır. Geri elde edilebilirlik değerleri de bölüm 4.4.1.4.2’de belirtildiği gibi konsantrasyon değerlerinden hareketle hesaplanmış, elde edilen sonuçlar Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Allantoinin saf su ortamında yapılan doğruluk ve geri elde edilebilirlik testine ait veriler

Örnek No	1.Konsantrasyon (20 µg/ml)		2.Konsantrasyon (15 µg/ml)		3.Konsantrasyon (10 µg/ml)		4.Konsantrasyon (5 µg/ml)	
	Hesap Değeri	% Geri Elde	Hesap Değeri	% Geri Elde	Hesap Değeri	% Geri Elde	Hesap Değeri	% Geri Elde
1	20,41	102,05	16,16	107,75	10,19	101,96	4,88	97,74
2	20,59	102,95	15,42	102,85	10,15	101,52	4,49	89,90
3	20,27	101,37	15,29	101,95	10,19	101,90	4,88	97,65
4	20,32	101,64	15,82	105,52	10,09	100,96	4,92	98,42
5	19,64	98,22	15,36	102,41	9,91	99,142	4,87	97,44
6	19,49	97,48	15,39	102,63	10,01	100,09	4,91	98,36
Ort.		100,62		103,85		100,93		96,58
S.S.		2,22		2,28		1,11		3,29
V.K.		2,20		2,20		1,10		3,41

5.1.4.3. Keskinlik

- *Tekrar Edilebilirlik*

Saf su ortamında 15 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan Allantoin örnekleri YBSK ile 200 nm dalga boyunda 6 kez art arda okunmuş, bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama (ORT) ve standart sapma (SS) değerleri ile varyasyon katsayıları (VK) Çizelge 5.2’de verilmiştir. VK % 2’den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır.

Çizelge 5.2. Allantoinin saf su ortamında yapılan tekrar edilebilirlik testi sonuçları

Örnek No	Alan Değeri (15µg/ml)
1	695836
2	700764
3	700524
4	703782
5	698591
6	693276
ORT	698796
SS	3768,109
VK	0,539229

- *Tekrar Elde Edilebilirlik*

Yöntem 4.4.1.4.5’te anlatıldığı gibi, hazırlanan stok çözeltiden alınan 15 µg/ml konsantrasyonda hazırlanan altı paralel örneğin gösterdiği eğri altı alan değerleri YBSK’de 200 nm dalga boyunda okunmuştur. Bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama ve standart sapma (SS) değerleri ile varyasyon katsayıları (VK) Çizelge 5.3’te verilmiştir. VK değerinin % 2’den küçük olması yöntemin tekrar elde edilebilir olduğunu göstermektedir.

Çizelge 5.3. Allantoinin saf su ortamında yapılan tekrar elde edilebilirlik testi sonuçları

Örnek No	Alan Değeri (15µg/ml)
1	683869
2	660370
3	665408
4	646479
5	671455
6	662526
ORT	665018
SS	12397,22
VK	1,864194

5.1.4.4. Özgünlük, seçicilik

Özgünlük tayini Yöntem 4.4.1.4.6’da anlatıldığı gibi yapılmış, uygun çözücülerde çözündürülmüş etkin madde içeren ve içermeyen formülasyonların 200 nm dalga boyunda HLPC grafikleri incelenmiştir. Etkin madde içermeyen formülasyonlarda, Allantoinin pikinin görüldüğü noktada herhangi bir pik görülmediği için, yöntemin Allantoine özgü olduğu belirlenmiştir.

5.1.4.5. Stabilité

Etkin maddenin çözünme ortamlarındaki stabilitesini incelemek için, UPLC analizinde anlatıldığı gibi çalışılmış ve örneklerde elde edilen alan değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bulgular Çizelge 5.4’te verilmiştir.

Çizelge 5.4. Allantoinin saf su ortamında yapılan stabilite testi sonuçları

Konsantrasyon (µg/ml)	1. Ölçüm	2. Ölçüm	% Fark
5	228360	229893	-0,6715
10	445105	467588	-5,0512
15	673737	679701	-0,8852

5.1.4.6. Teşhis ve tayin sınırları

Elde edilen teşhis ve tayin sınırları sonuçları Çizelge 5.5’te verilmiştir.

Çizelge 5.5. Allantoinin UPLC yöntemi ile elde edilen LOD ve LOQ değerleri

	Konsantrasyon (µg/ml)
LOD	0,592
LOQ	0,9868

Elde edilen sonuçlara göre, allantoinin maddesinin kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlikle tayin edilebileceği en düşük konsantrasyon 0,592 µg/ml, saptanabileceği en düşük konsantrasyon ise 0,9868 µg/ml olarak hesaplanmıştır.

5.1.5. Allantoinin çözünürlük çalışmalarına ait bulgular

Allantoinin PBS ortamında çözünürlüğünü tayin etmek için Yöntem 4.4.1.5'te anlatıldığı gibi çalışılmış, üç paralel örnekten elde edilen konsantrasyonların ortalama değeri hesaplanmıştır. Sonuç olarak Allantoinin PBS tamponundaki çözünürlüğü 0,41 mg/ml bulunmuştur.

5.2. Lipozom ve Mikropartikül Formülasyonlarına ait Bulgular

5.2.1. Lipozom formülasyonlarının karakterizasyonu

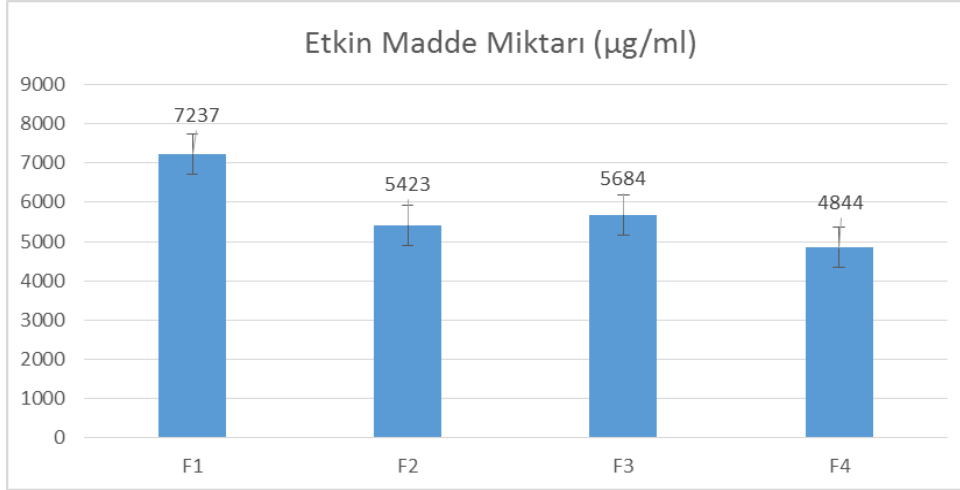
Allantoin yüklü lipozom formülasyonları yumurta lesitini ve kolesterol ile hazırlanmıştır. İnce film yöntemi kullanılarak farklı lipit miktarlarında ve katyonik polimerle kaplayarak 4 adet lipozom formülasyonu hazırlanmıştır. Bu şekilde hazırlanan formülasyonların içerikleri Çizelge 5.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 5.6. Lipozom Formülasyonlarının içerikleri

Kod	Yumurta lesitini (g)	Kolestrol (g)	Kloroform (ml)	Allantoin (g)	Distile Su (ml) (allantoin çözeltisi için)	Katyonik Polimer (ml)	Distile Su (ml) (katyonik polimer çözeltisi için)
F1	3	0,5	50	0,5	100	-	-
F2	3	0,5	50	0,5	100	10	10
F3	2	0,5	50	0,5	100	-	-
F4	2	0,5	50	0,5	100	10	10

5.2.1.1. Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarının ölçümü

Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarı Yöntem 4.4.2.2’de anlatıldığı gibi UPLC yöntemine göre tespit edilmiştir. Şekil 5.4’te lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarına ait bulgular gösterilmiştir.



Şekil 5.4. Lipozom formülasyonlarındaki etkin madde miktarı

Etkin madde miktarına ait sonuçlar incelendiğinde, lipozom formülasyonundaki lipit miktarı arttıkça formülasyondaki etkin madde miktarının arttığı görülmüştür.

5.2.1.2. Lipozom formülasyonlarının partikül boyutu ve polidispersite indeksi ölçümü

Lipozom formülasyonlarının partikül boyutu ve polidispersite indeksi ölçümü Yöntem 4.4.2.3’te belirtildiği gibi yapılmış, sonuçlar Çizelge 5.7’de verilmiştir.

Çizelge 5.7. Lipozom formülasyonlarına ait ortalama partikül boyutu ve polidispersite indeks değerleri

Formülasyon Kodu	Partikül Boyutu	Polidispersite İndeksi (Pd)
F1	404 nm±17,01	0,896±0,08
F2	11270 nm±592,5	0,541±0,11
F3	252,1 nm±5,803	0,455±0,015
F4	10520 nm±423,6	0,872±0,006

Lipozom formülasyonlarının partikül boyutu, kullanılan lipit miktarı arttıkça artmıştır. Bunun yanında katyonik polimer ile kaplanan lipozom formülasyonlarının partikül boyutunun da arttığı tespit edilmiştir.

Polidispersite indeksi, partikül büyüklüğü dağılımı ile ilgili bir parametredir ve 1’in altında olması gerekmektedir (Jia vd., 2008; Mura, 2007). Çizelge 5.8’de

görüldüğü gibi tüm formülasyonların polidispersite indeksleri 1 değerinin altında bulunmuştur.

5.2.1.3. Lipozomların zeta potansiyeli değerlerinin ölçümü

Lipozom formülasyonlarının zeta potansiyeli ölçümü yöntemde belirtildiği gibi yapılmıştır. Formülasyonlara ait sonuçlar Çizelge 5.8’de verilmiştir.

Çizelge 5.8. Lipozom formülasyonlarına ait zeta potansiyeli değerleri

Formülasyon Kodu	Zeta Potansiyeli
F1	-5±0,731
F2	12,2±1,80
F3	-1,27±1,38
F4	25,2±4,55

Zeta potansiyeli ölçümleri, veziküller sistemlerin kolloidal stabilitesi hakkında bilgi vermektedir. Lipozom hazırlamada kullanılan fosfolipitlerin fonksiyonel gruplarının negatif değerde olması nedeni ile zeta potansiyel genellikle negatif değerlerdir (Salvati vd., 2007). Lipozomların zeta potansiyel değerleri negatif değer olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, katyonik polimer ile kaplanmış lipozom formülasyonlarının zeta potansiyeli değerleri pozitif değer olarak bulunmuştur.

5.2.1.4. Lipozomların pH değerlerinin saptanması

Lipozom formülasyonlarının pH değerlerine ait sonuçlar Çizelge 5.9’da verilmiştir.

Çizelge 5.9. Lipozom formülasyonlarına ait pH değerleri

Formülasyon Kodu	pH
F1	3,87
F2	5,26
F3	3,82
F4	5,28

Etkin madde içeren lipozom formülasyonlarının (F1, F2, F3, F4) pH değeri sırasıyla 3,87-5,26-3,82-5,28 olarak bulunmuştur. Sonuçlar incelendiğinde, lipid miktarındaki değişimin pH üzerinde etkisi olmadığı, ancak katyonik polimer eklenen lipozom formülasyonlarının pH değerinin yükseldiği görülmüştür.

5.2.1.5. Lipozomların iletkenlik değerlerinin ölçümü

Lipozom formülasyonlarının iletkenlik değerlerine ait sonuçlar Çizelge 5.10’da gösterilmiştir.

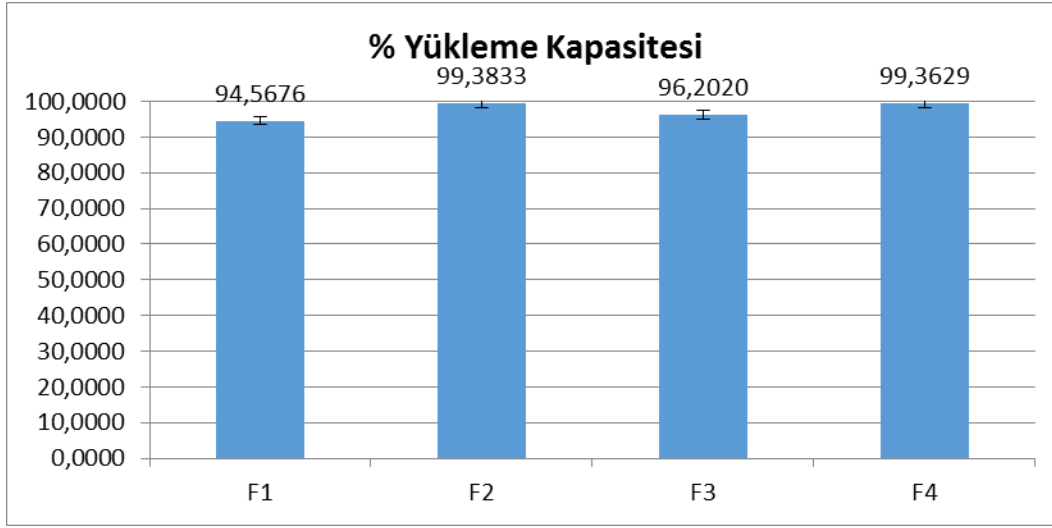
Çizelge 5.10. Lipozom formülasyonlarına ait iletkenlik değerleri

Formülasyon Kodu	İletkenlik ($\mu\text{s}/\text{cm}$)
F1	518
F2	4640
F3	463
F4	3240

Lipozomların iletkenlik değerlerine ait sonuçlar incelendiğinde, katyonik polimer eklenen lipozom formülasyonlarının iletkenlik değerinin yükseldiği saptanmıştır.

5.2.1.6. Lipozomların yükleme kapasitesinin ölçümü

Lipozomların yükleme kapasitesi diyaliz torba yöntemi ve ultrasantrifüj yöntemi ile tayin edilmektedir. Çalışmada etkin madde yüklenmiş formülasyonların yükleme kapasitesi yöntem verildiği şekilde ultrasantrifüj yöntemi ile tespit edilmiştir. Şekil 5.5’te formülasyonlara ait sonuçlar gösterilmiştir.

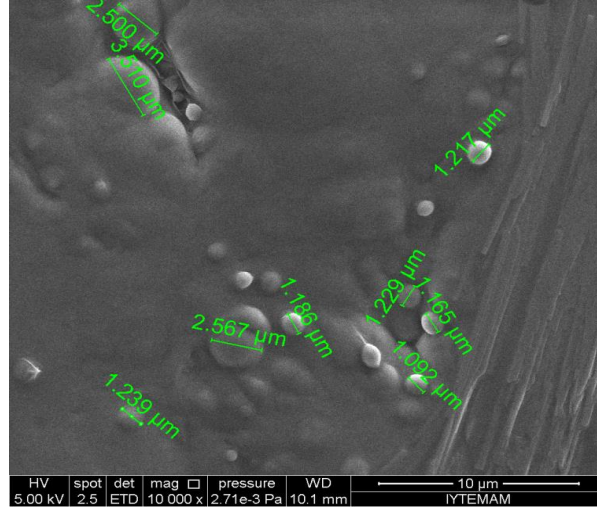


Şekil 5.5. Lipozom formülasyonlarının yükleme kapasitesi

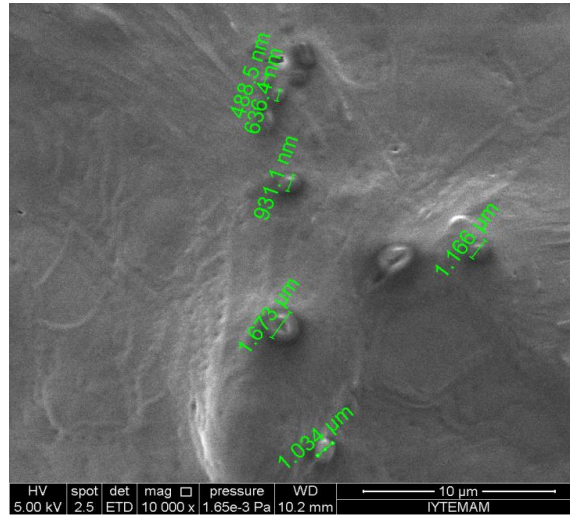
Lipozom formülasyonlarının yükleme kapasitesi %94-99 arasında bulunmuştur.

5.2.1.7. Lipozom formülasyonlarının taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntüleri

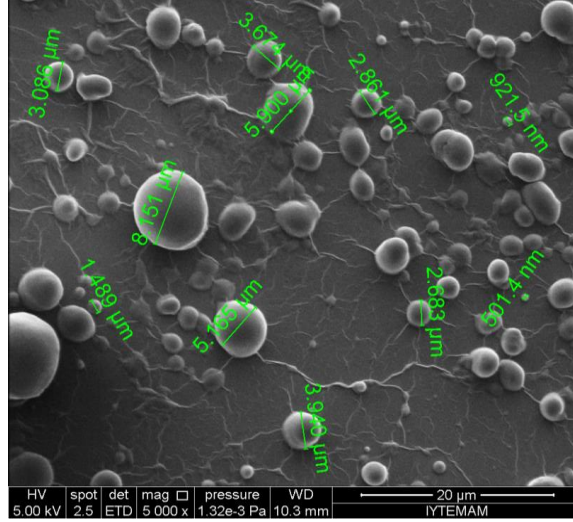
Hazırlanan lipozom formülasyonlarının etüvde suyu uzaklaştırıldıktan sonra, lipozomlar SEM cihazı kullanılarak yüzey görüntüsü ve boyutları incelenmiştir. Elde edilen görüntüler, küresel partiküllerin varlığını ispat etmektedir. Dört farklı lipozom formülasyonlarına ait morfolojik görüntüler Şekil 5.6, Şekil 5.7, Şekil 5.8 ve Şekil 5.9'da verilmiştir.



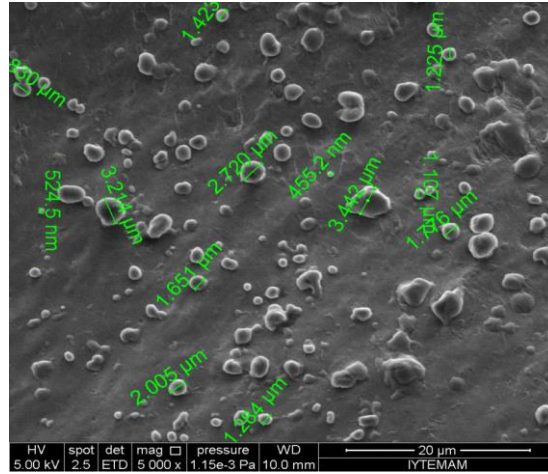
Şekil 5.6. F1 formülasyonunun SEM Görüntüsü



Şekil 5.7. F2 formülasyonunun SEM Görüntüsü



Şekil 5.8. F3 formülasyonunun SEM Görüntüsü



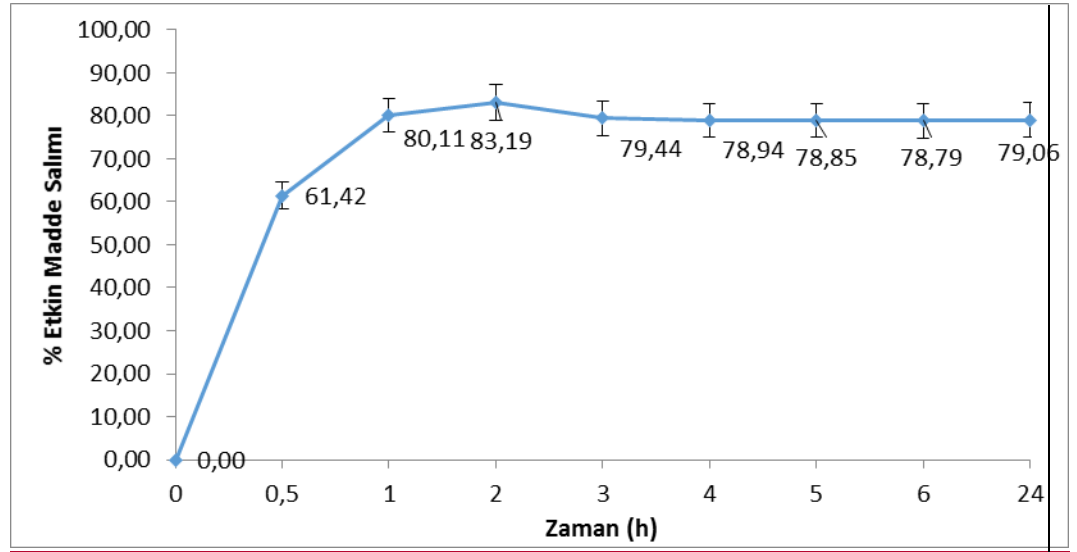
Şekil 5.9. F4 formülasyonunun SEM Görüntüsü

Lipozom formülasyonlarının SEM kullanılarak yapılan partikül büyüklüğü ölçümlerinin, lazer ışık saçılımı yöntemi ile yapılan sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

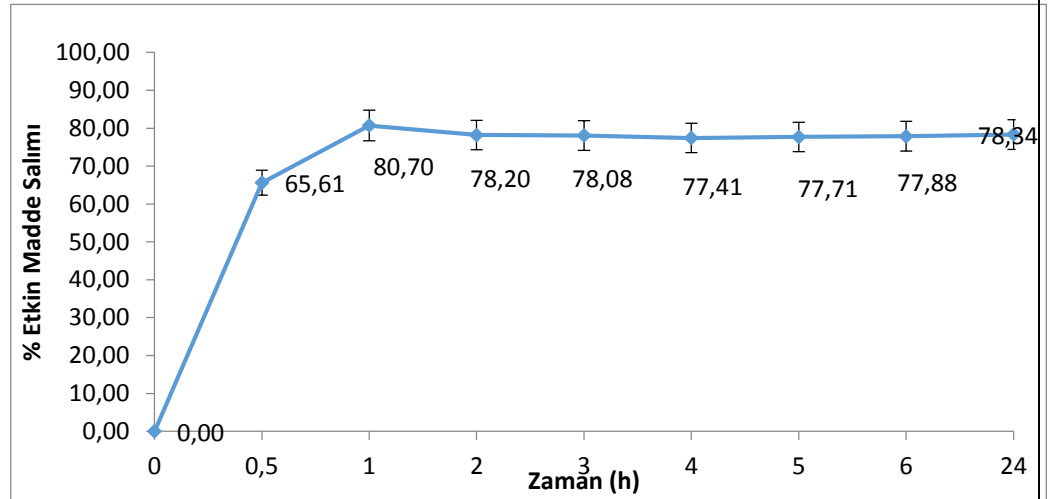
5.2.1.8. Lipozom formülasyonlarının in-vitro salım çalışmaları

Lipozom formülasyonlarının in vitro salım çalışmaları diyaliz torba yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Diyaliz torba metodu veziküller sistemlerin in-vitro salım özelliklerini belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem kullanılarak hazırlanmış olan tüm lipozom formülasyonları (F1-F2-F3-F4) ile salım çalışmaları yapılmış ve etkin maddenin birim zamandaki

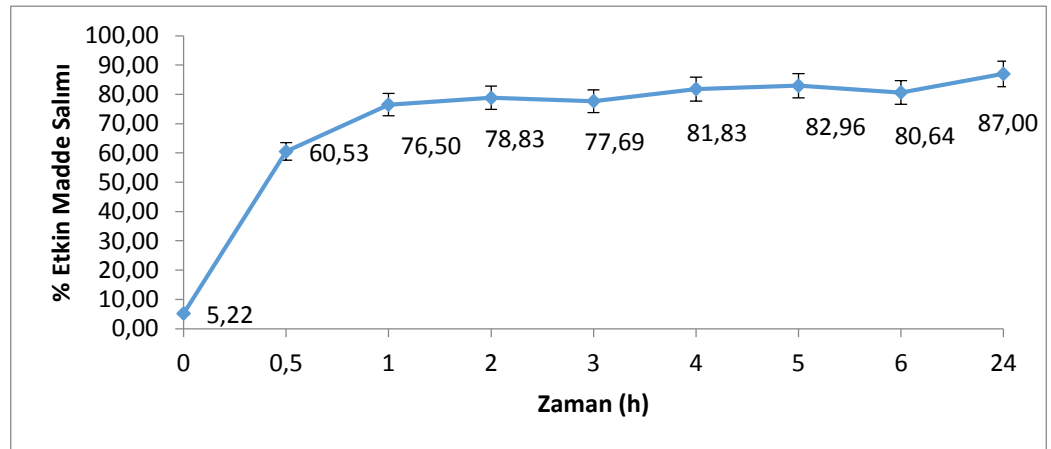
salım yüzde oranları belirlenmiştir. Salım çalışmalarına ait % etkin madde salım grafikleri Şekil 5.10, Şekil 5.11, Şekil 5.12 ve Şekil 5.13'te gösterilmiştir.



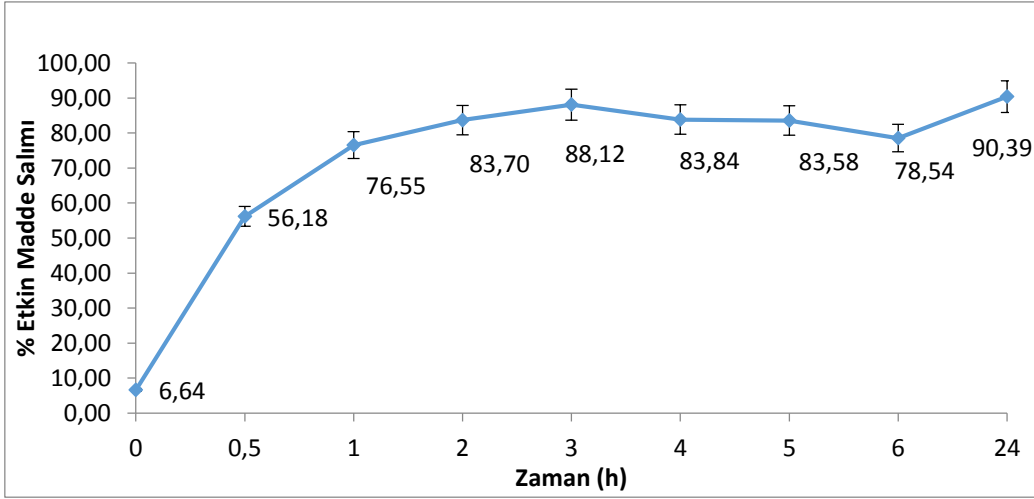
Şekil 5.10. F1 formülasyonuna ait % salım grafiği



Şekil 5.11. F2 formülasyonuna ait % salım grafiği



Şekil 5.12. F3 formülasyonuna ait % salım grafiği

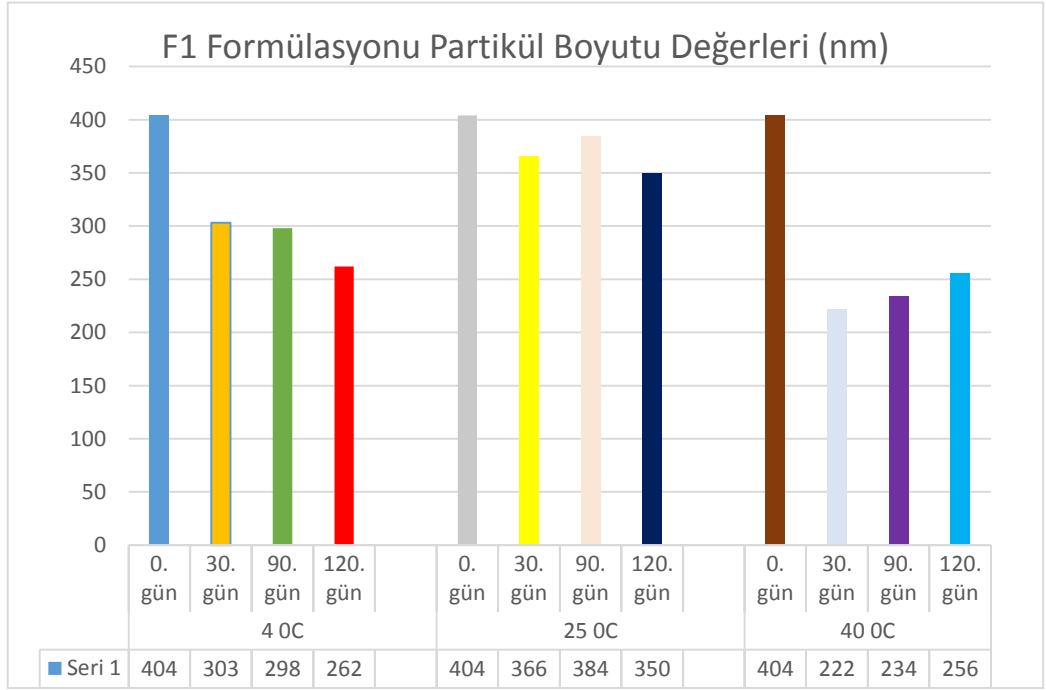


Şekil 5.13. F4 formülasyonuna ait % salım grafiği

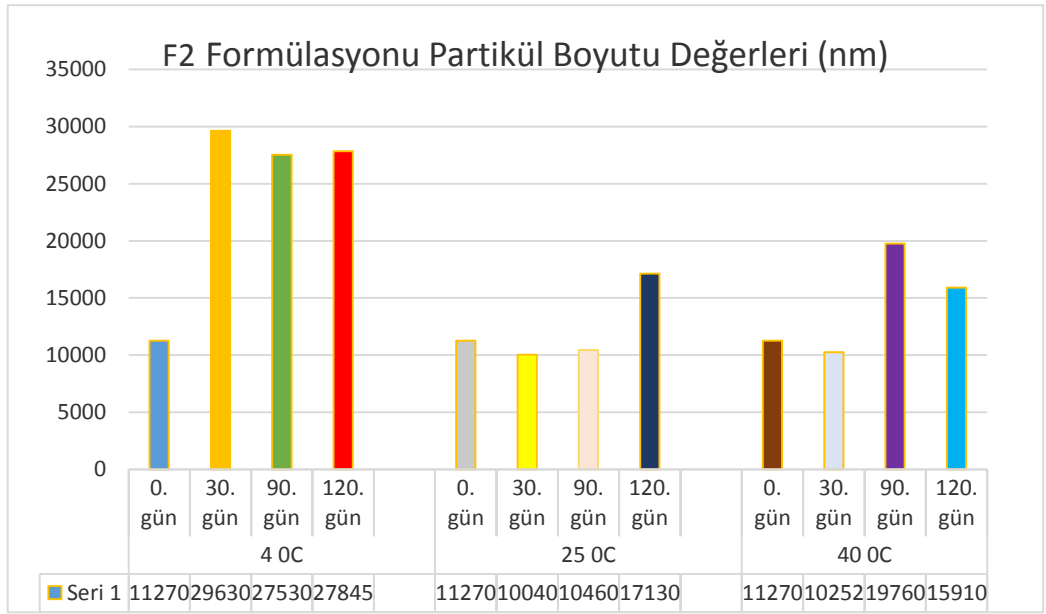
Lesitin miktarı düştükçe formülasyondan salınan etkin madde miktarının arttığı, katyonik polimer ile kaplanan lipozom formülasyonlarında ise salım yapan etkin madde miktarında önemli bir değişme olmadığı gözlenmiştir.

5.2.1.9. Lipozom formülasyonlarının stabilite çalışmaları

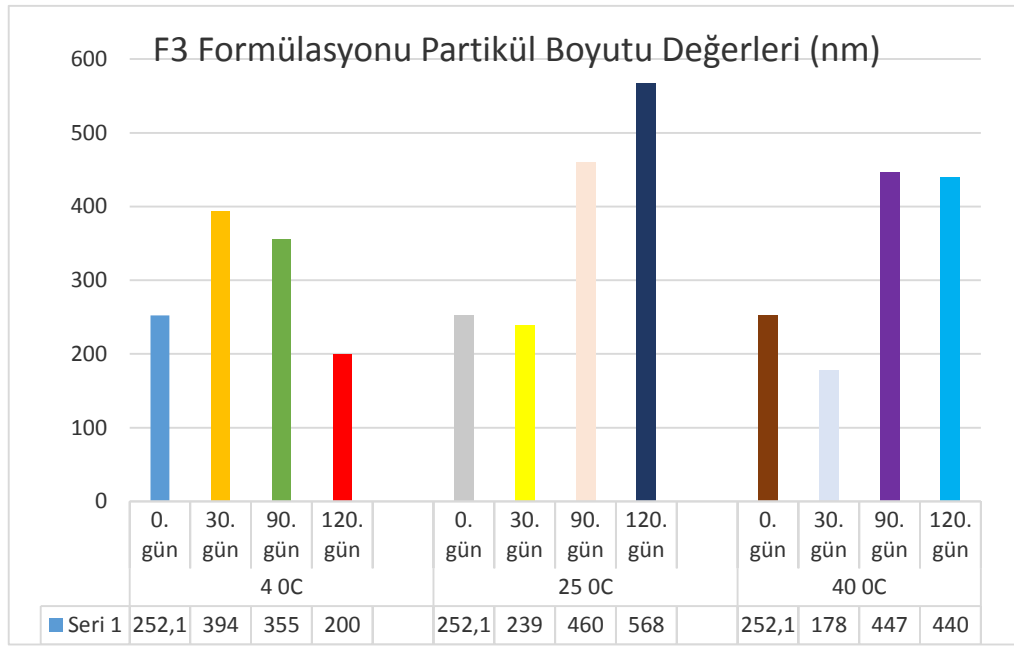
Lipozom formülasyonlarının stabilite çalışmaları, Yöntem 4.2.13'te verildiği gibi gerçekleştirilmiştir. 4°C, 25°C ve 40°C'de bekletilen formülasyonların zamana bağlı partikül boyutu, zeta potansiyeli, etkin madde miktarı, pH ve iletkenlik değişimleri Şekil 5.14, Şekil 5.15, Şekil 5.16, Şekil 5.17, Şekil 5.18, Şekil 5.19, Şekil 5.20, Şekil 5.21, Şekil 5.22, Şekil 5.23, Şekil 5.24, Şekil 5.25, Şekil 5.26, Şekil 5.27, Şekil 5.28, Şekil 5.29, Şekil 5.30, Şekil 5.31, Şekil 5.32 ve Şekil 5.33'te verilmiştir.



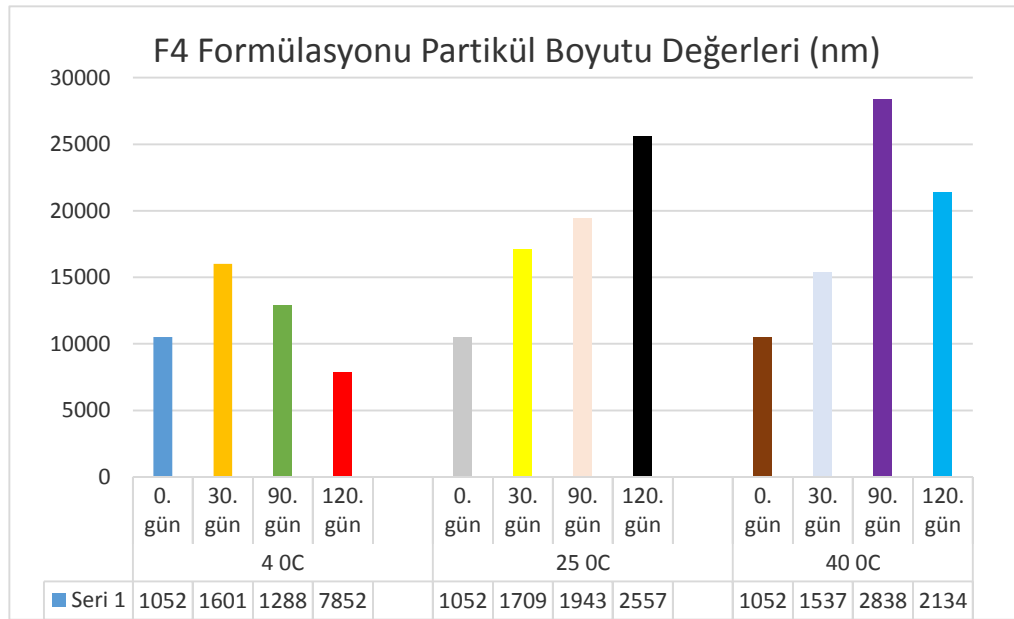
Şekil 5.14. F1 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi



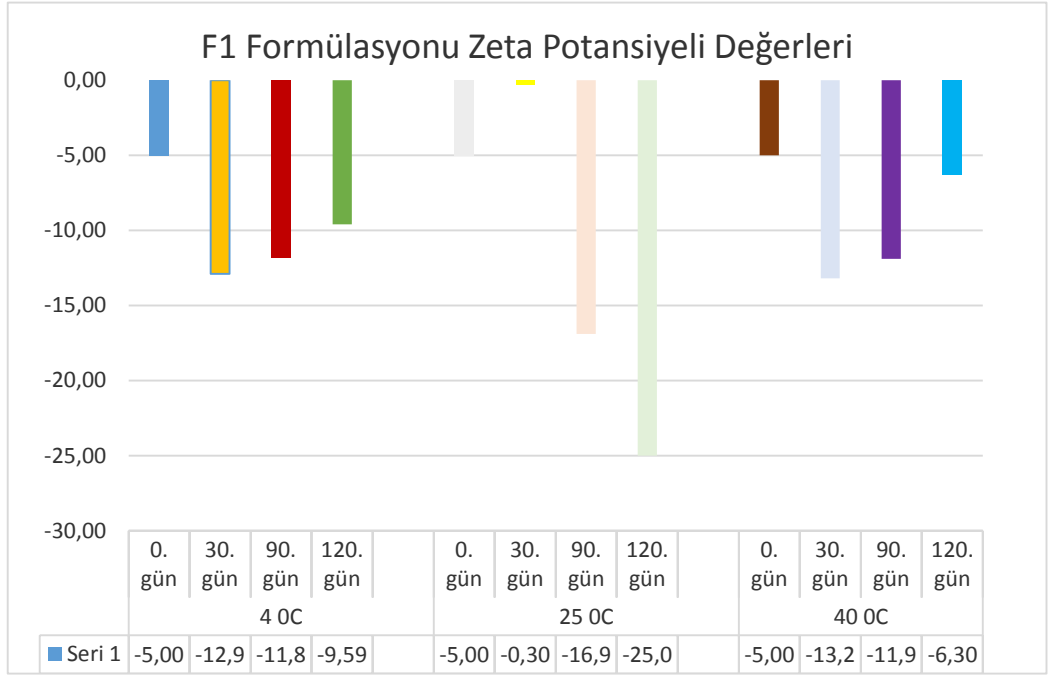
Şekil 5.15. F2 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi



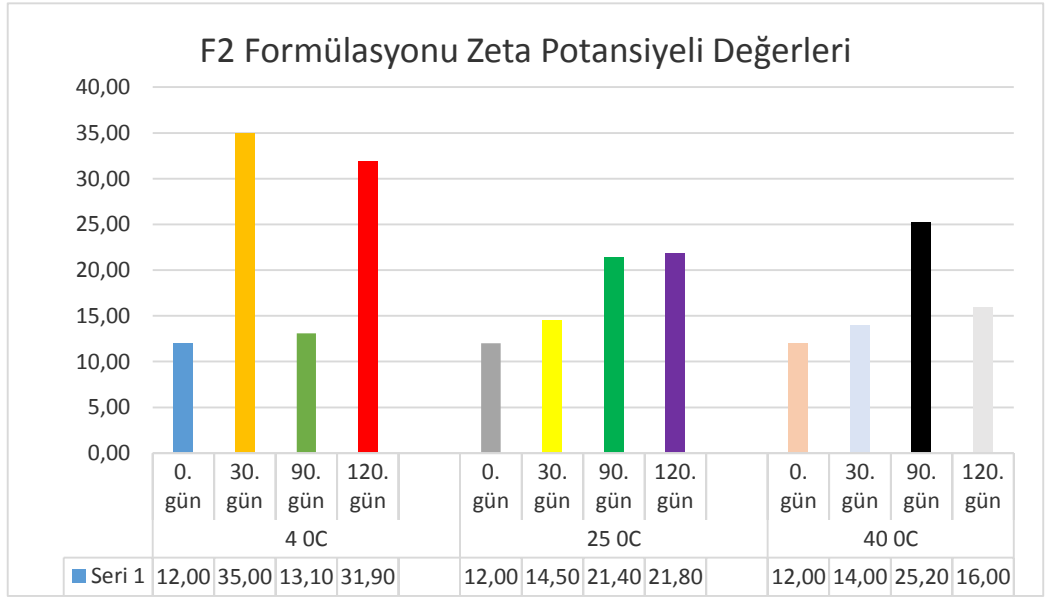
Şekil 5.16. F3 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi



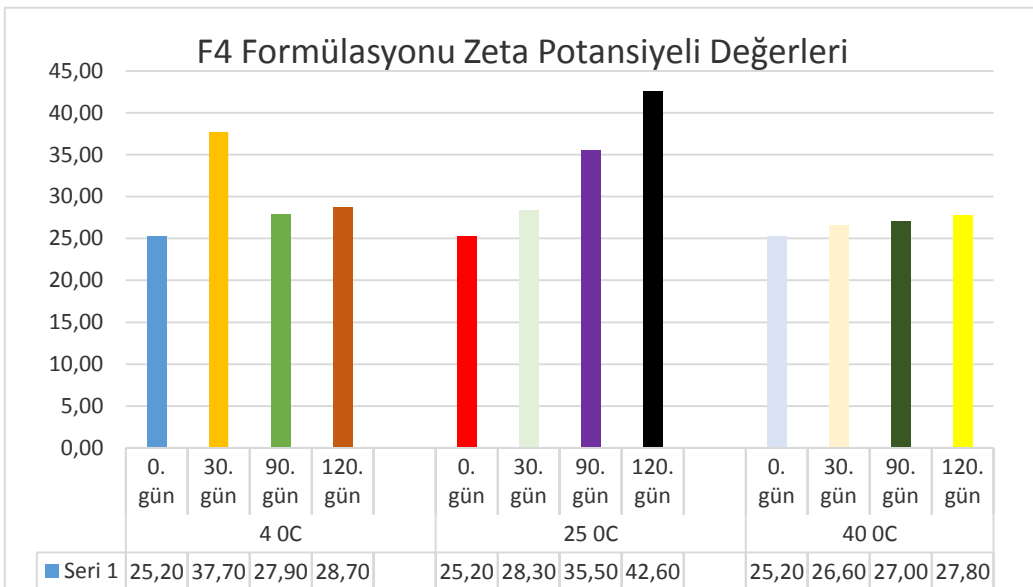
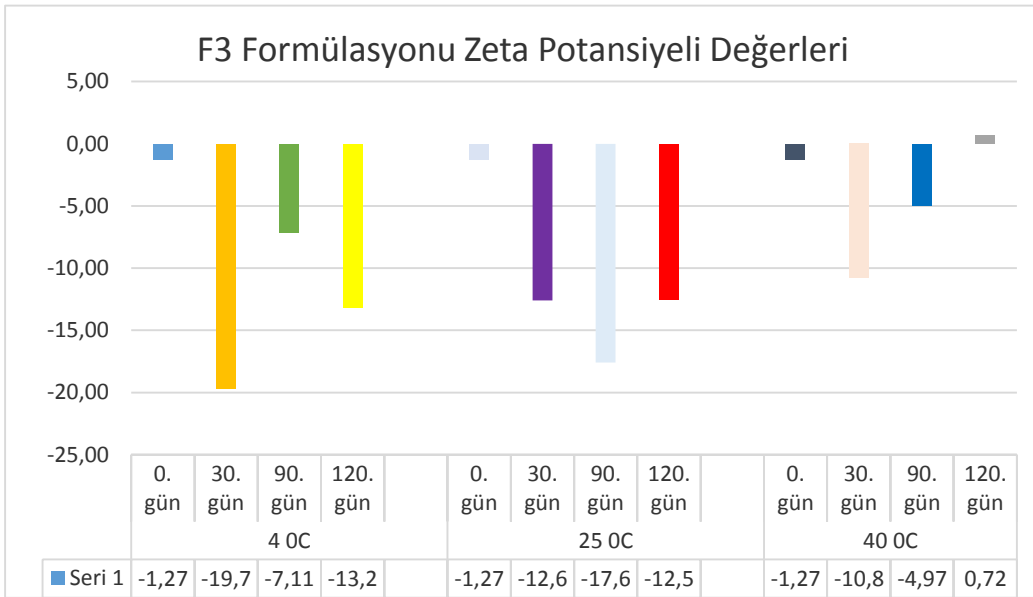
Şekil 5.17. F4 Formülasyonu Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi

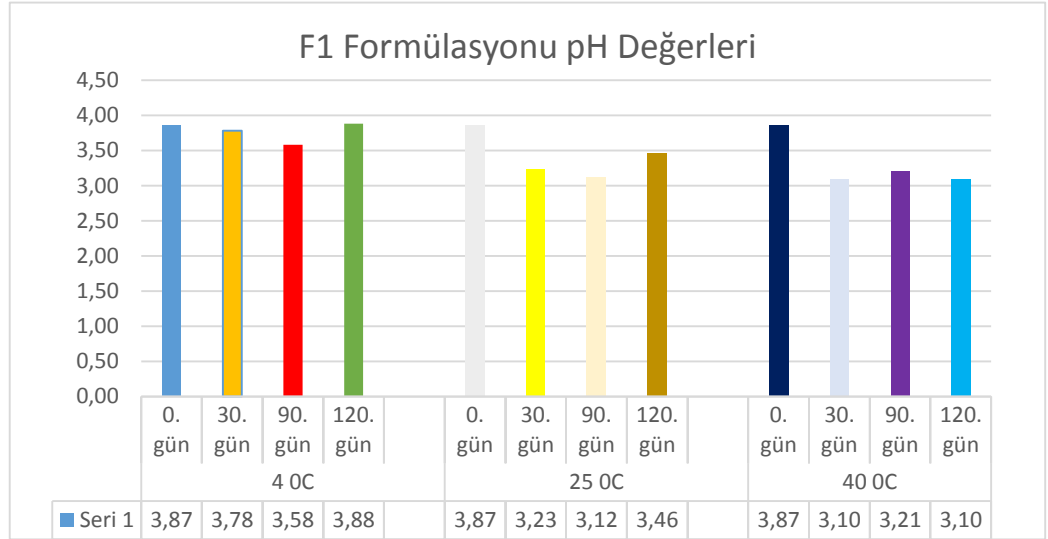


Şekil 5.18. F1 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi

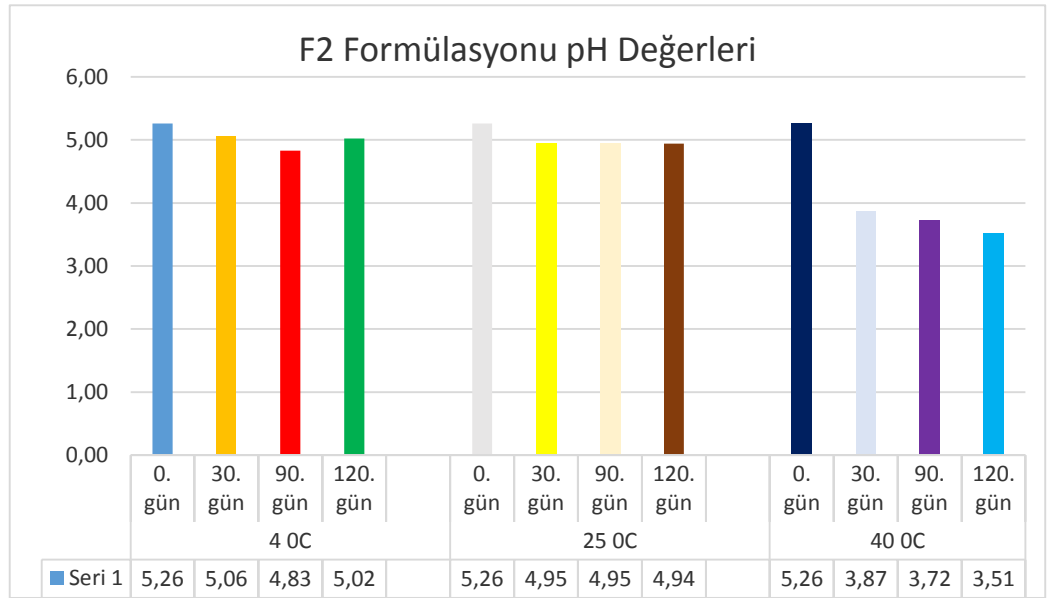


Şekil 5.19. F2 Formülasyonu Zeta Potansiyelinin Zamanla Değişimi

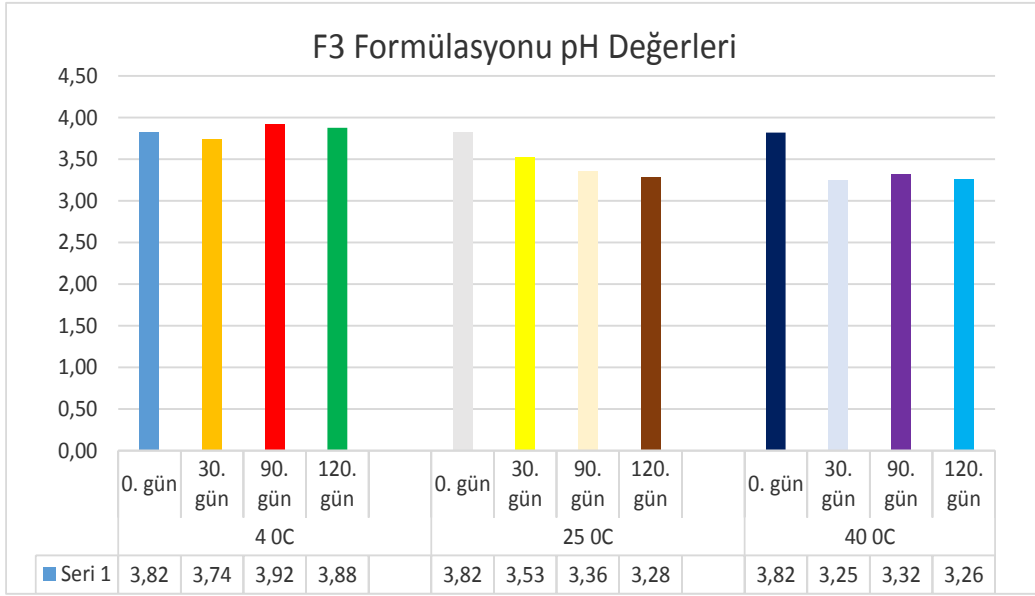




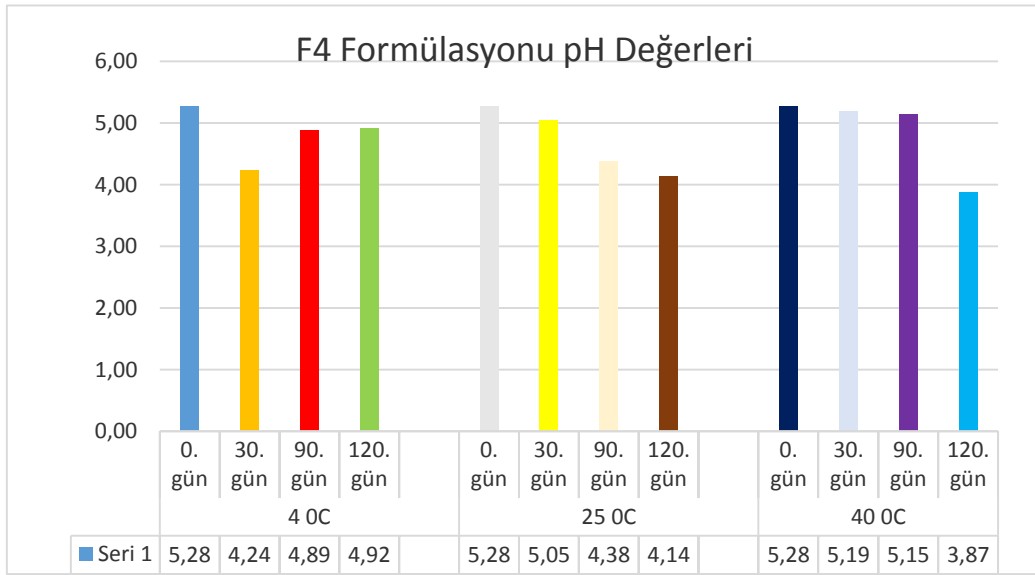
Şekil 5.22. F1 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi



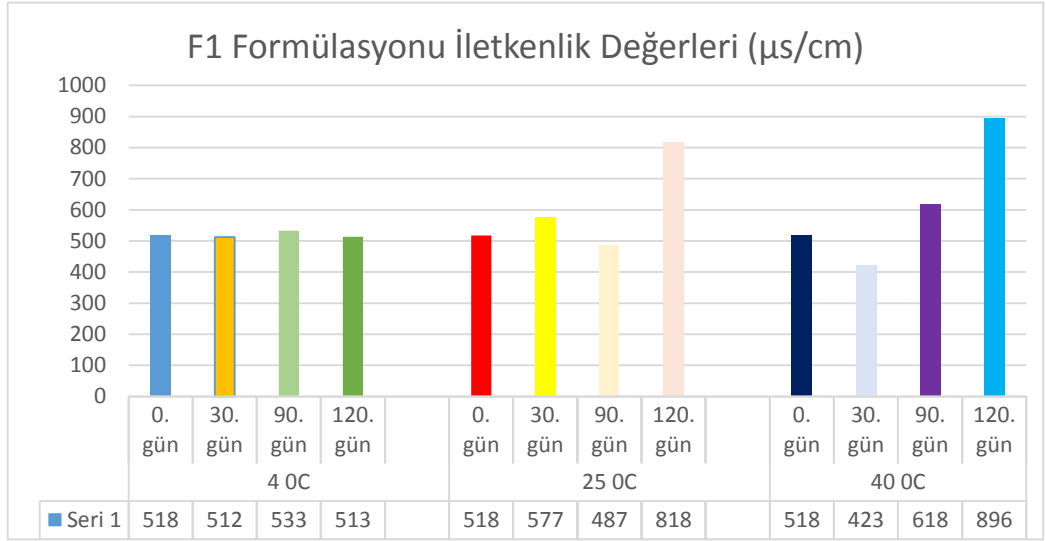
Şekil 5.23. F2 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi



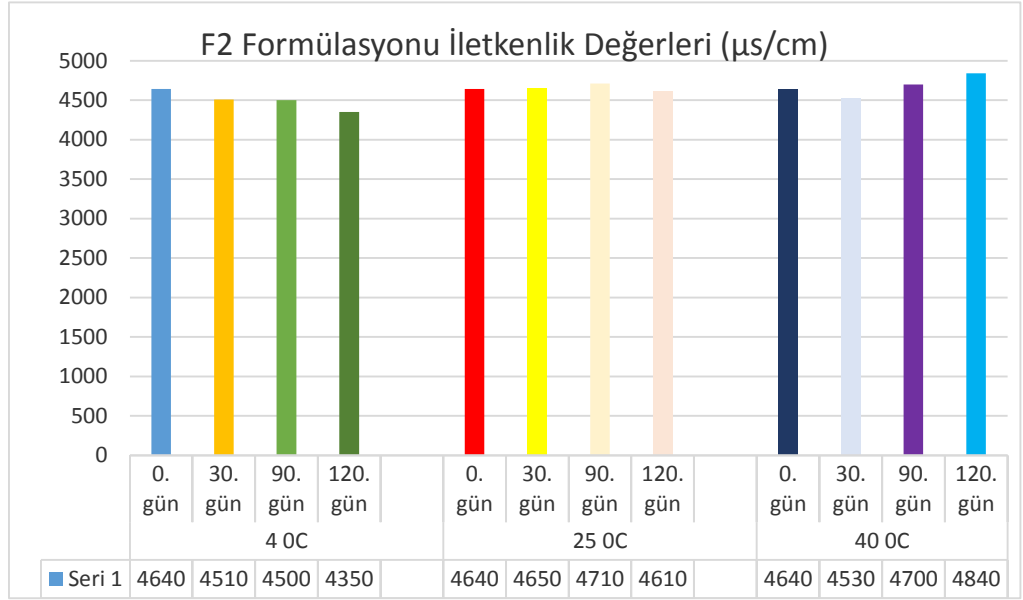
Şekil 5.24. F3 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi



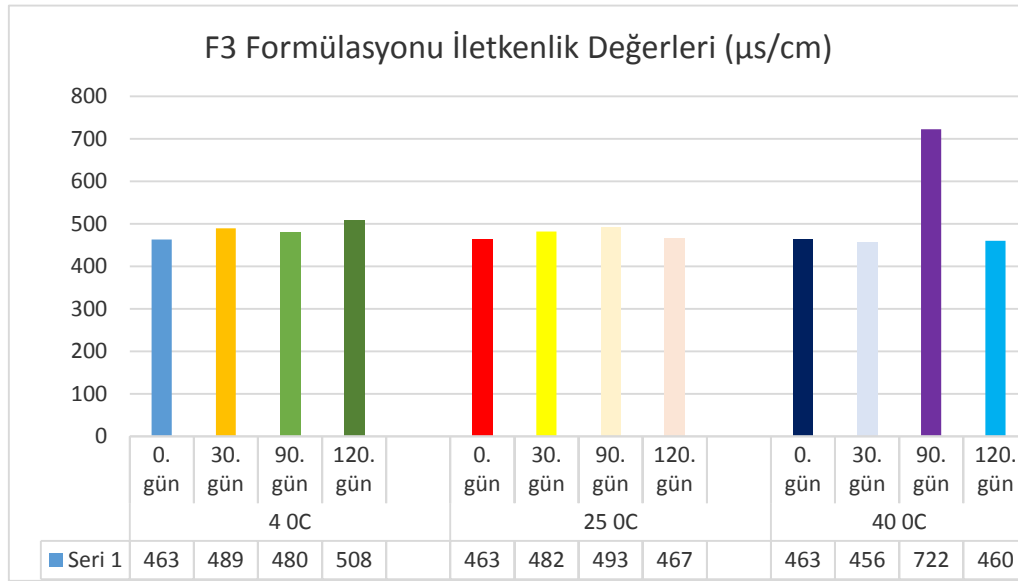
Şekil 5.25. F4 Formülasyonu pH Değerinin Zamanla Değişimi



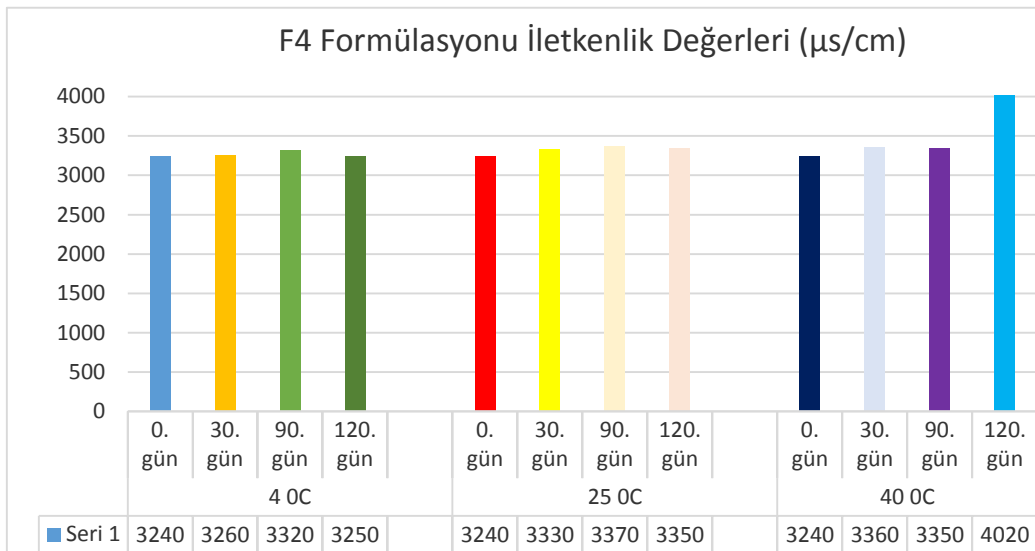
Şekil 5.26. F1 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi



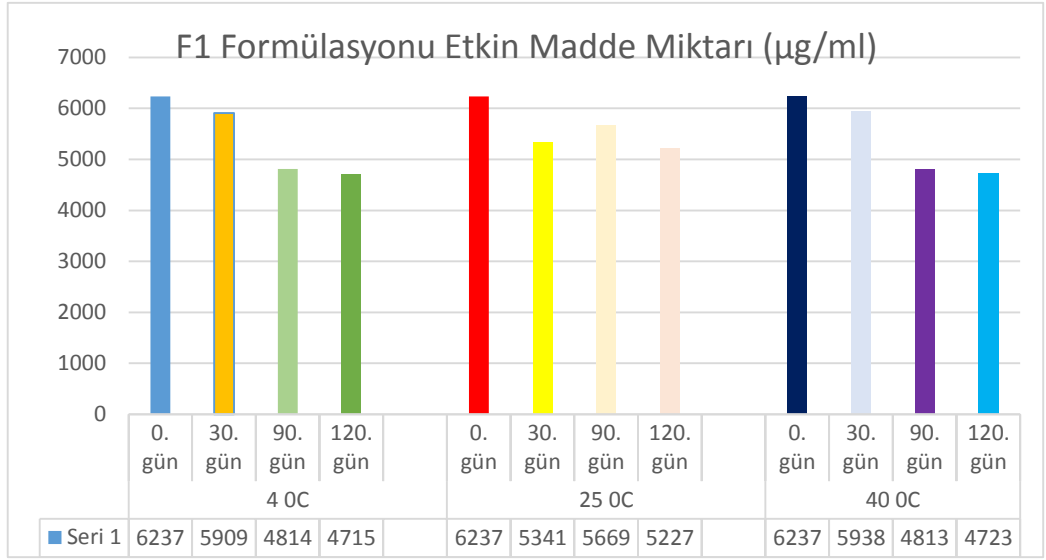
Şekil 5.27. F2 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi



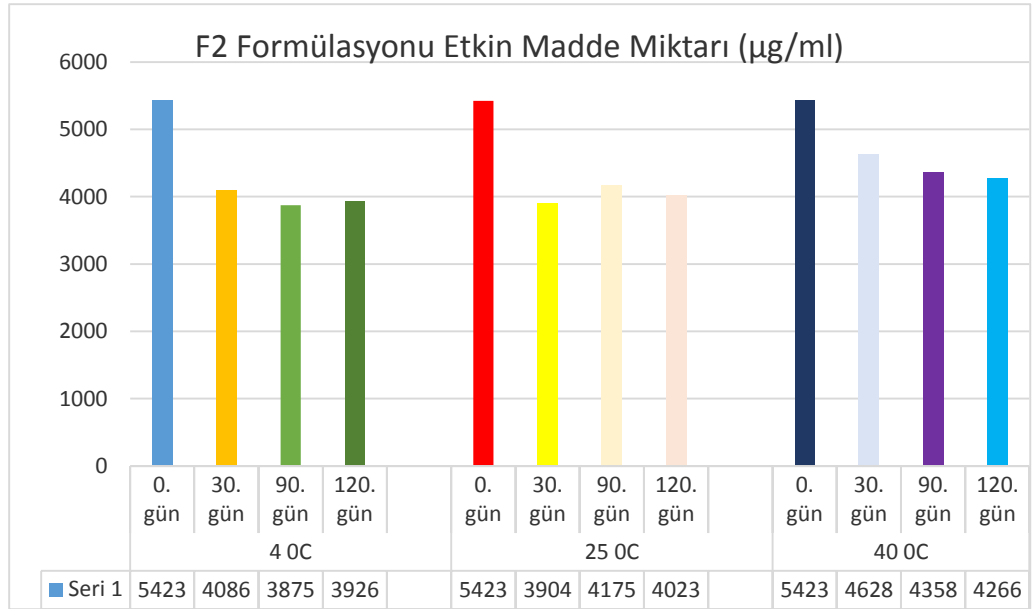
Şekil 5.28. F3 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi



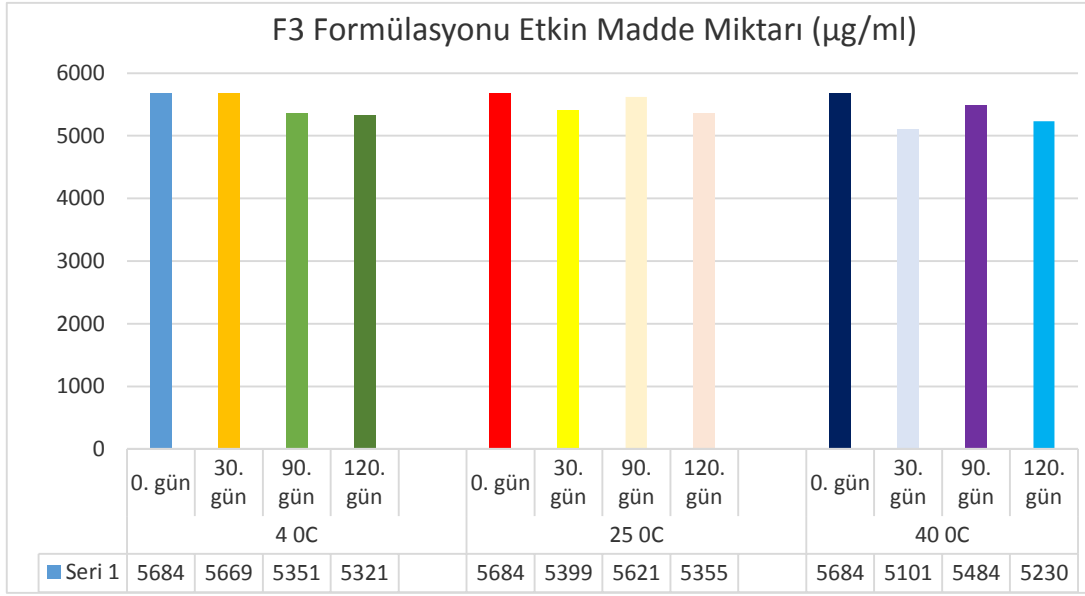
Şekil 5.29. F4 Formülasyonu İletkenlik Değerinin Zamanla Değişimi



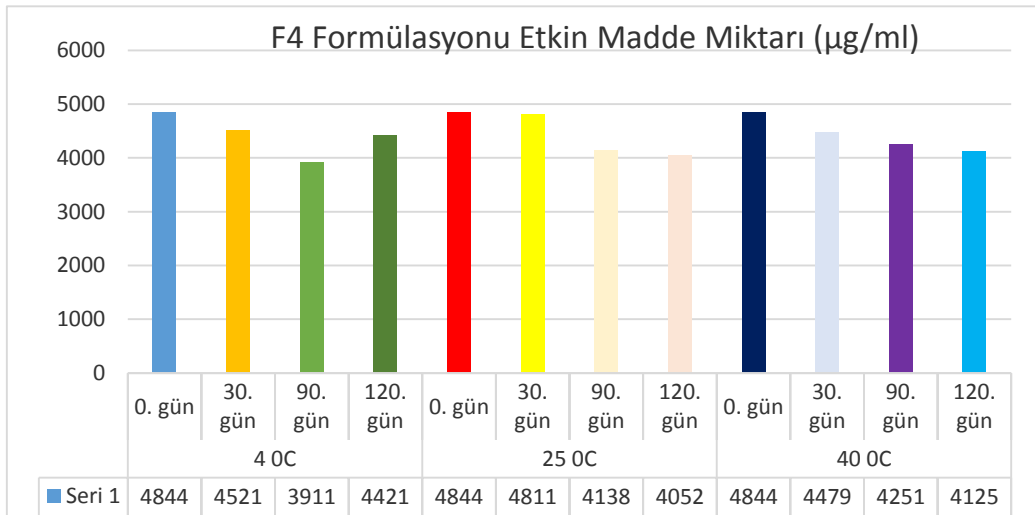
Şekil 5.30. F1 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi



Şekil 5.31. F2 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi



Şekil 5.32. F3 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi

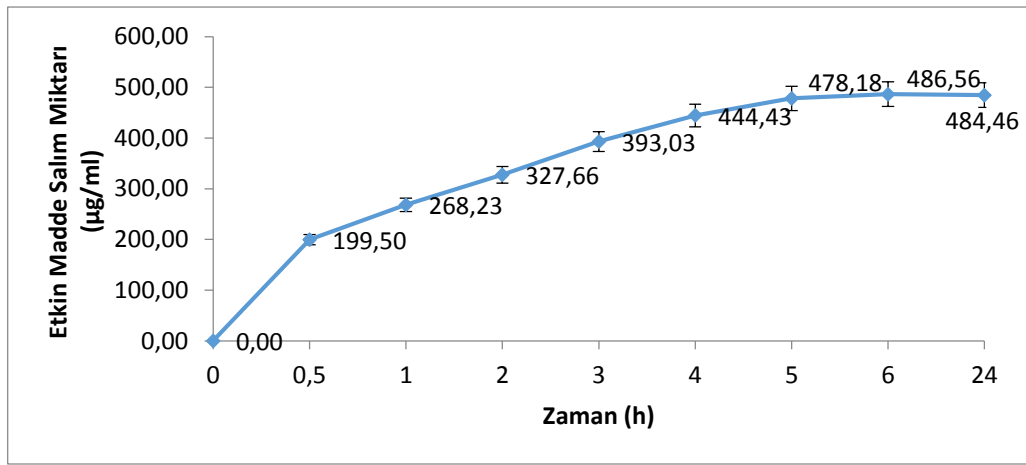


Şekil 5.33. F4 Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi

Lipozom formülasyonlarının stabilite sonuçları incelendiğinde, zamana bağlı olarak partikül boyutunun gittikçe arttığı, bunun yanında formülasyonların pH ve iletkenlik değerlerinde önemli bir değişme olmadığı, etkin madde miktarlarında ise az miktarda düşüş olduğu görülmüştür. Formülasyonlar makroskobik olarak incelendiğinde 40°C’de stabilite kabininde bekletilen numunelerde sararma olduğu gözlenmiştir.

5.2.1.10. Lipozom formülasyonlarının ex-vivo penetrasyon testine ait bulgular

In-vitro salım özelliklerinin diğer formülasyonlara göre daha iyi olması nedeniyle en uygun lipozom formülasyonunun F1 olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle daha sonraki çalışmalar F1 formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir. F1 formülasyonunun Ex-vivo penetrasyon testi Yöntem 4.4.2.14'te anlatıldığı gibi Logan Marka Yarı Otomatik Franz Tipi Difüzyon Hücresi Çalışma Cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ex-vivo difüzyon çalışma grafiği Şekil 5.34'te görülmektedir.



Şekil 5.34. F1 Formülasyonuna Ait Ex-vivo Penetrasyon Testi Grafiği

Sonuçlar incelendiğinde formülasyondan salım yapan miktarın 6 saat sonunda sabitlendiği görülmektedir.

5.2.2. Mikropartikül formülasyonlarının karakterizasyonuna ait bulgular

Mikropartiküller, püskürterek kurutma (spray drying) yöntemi ile hazırlanmıştır. Kabuk materyali olarak etilselüloz, plastizan madde olarak polietilen glikol (PEG), çekirdek materyali olarak allantoin kullanılmıştır. Hazırlanan mikropartikül formülasyonunun içerikleri Çizelge 5.12'de verilmiştir.

Çizelge 5.12. Mikropartikül Formülasyonunun İçerikleri

Etilselüloz (g)	PEG-200 (g)	Etanol: Su (ml) (EC-PEG çözeltisi için)	Allantoin (g)	Distile Su (ml) (allantoin çözeltisi için)
4	8	800	1	200

5.2.2.1. Mikropartikül formülasyonundaki etkin madde miktarı tayini

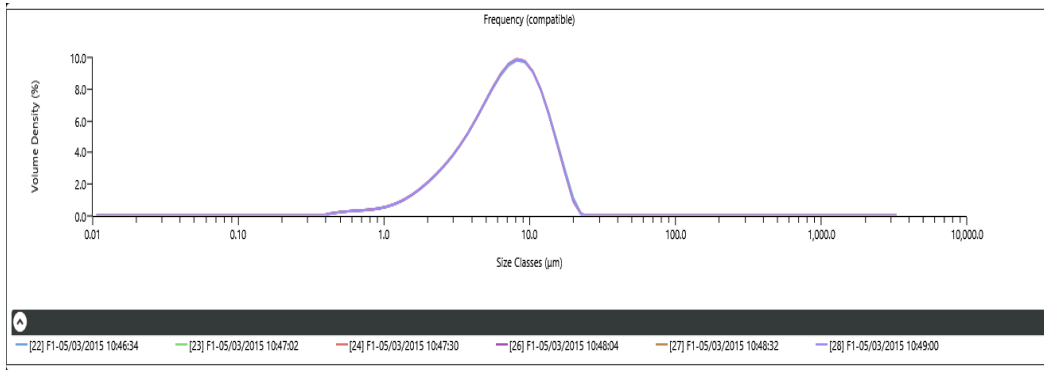
Mikropartikül formülasyonundaki etkin madde miktarı tayini Yöntem 4.2.9'da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Yapılan hesaplama sonucunda 1 g mikropartikül formülasyonunda 144,5 mg etkin madde olduğu bulunmuştur.

5.2.2.2. Mikropartikül formülasyonlarının partikül boyutuna ait sonuçlar

Allantoin yüklü mikropartiküllerin ortalama partikül büyüklüğü sonuçları Çizelge 5.13'te verilmiştir.

Çizelge 5.13. Mikropartiküllerin ortalama partikül boyutları

Partikül Boyutu (µm)			Span
d (0.1)	d (0.5)	d (0.9)	
2.42±0.005	6.82±0.02	13.4±0.02	0.293±0.02



Şekil 5.35. Mikropartikül formülasyonunun partikül boyutu dağılımı

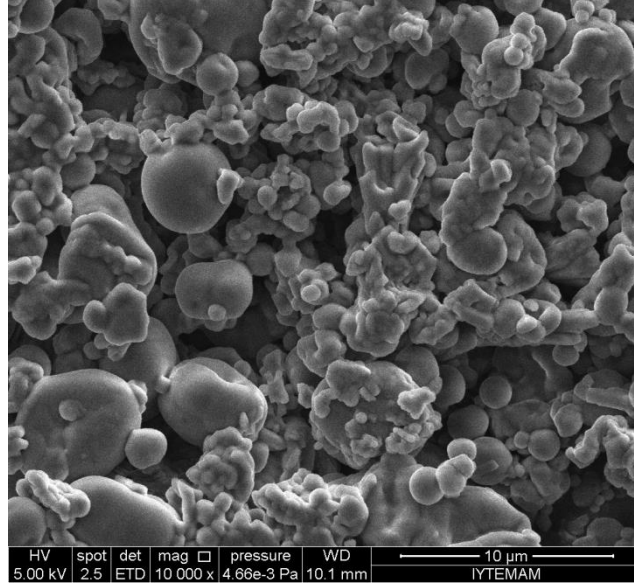
Dinamik ışık saçılımı tekniği kullanılarak yapılan partikül büyüklüğü ölçümlerinde, Allantoin içeren mikropartiküllerin partikül büyüklüğü $6,82 \pm 0,02$ µm olarak bulunmuştur. Bu partikül boyutu tekstil materyaline aplikasyon için istenen partikül boyutu sınırlarındadır.

5.2.2.3. Mikropartikül formülasyonunun yükleme kapasitesine ait bulgular

Yöntem 4.2.11'de belirtildiği gibi etkin madde yükleme etkinliğinin belirlenmesinde ultrasantrifüj yöntemi kullanılmıştır. UPLC ile yapılan çalışma sonucunda mikropartikül formülasyonu için yükleme kapasitesi % 97,15 olarak bulunmuştur.

5.2.2.4. Mikropartiküllerin taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülemeleri

Elde edilen mikropartiküller SEM cihazı kullanılarak yüzey görüntüleri ve boyutları incelenmiştir. Elde edilen görüntüler küresel partiküllerin varlığını ispat etmektedir. Mikropartikül formülasyonuna ait morfolojik görüntüler Şekil 5.36’da gösterilmiştir.

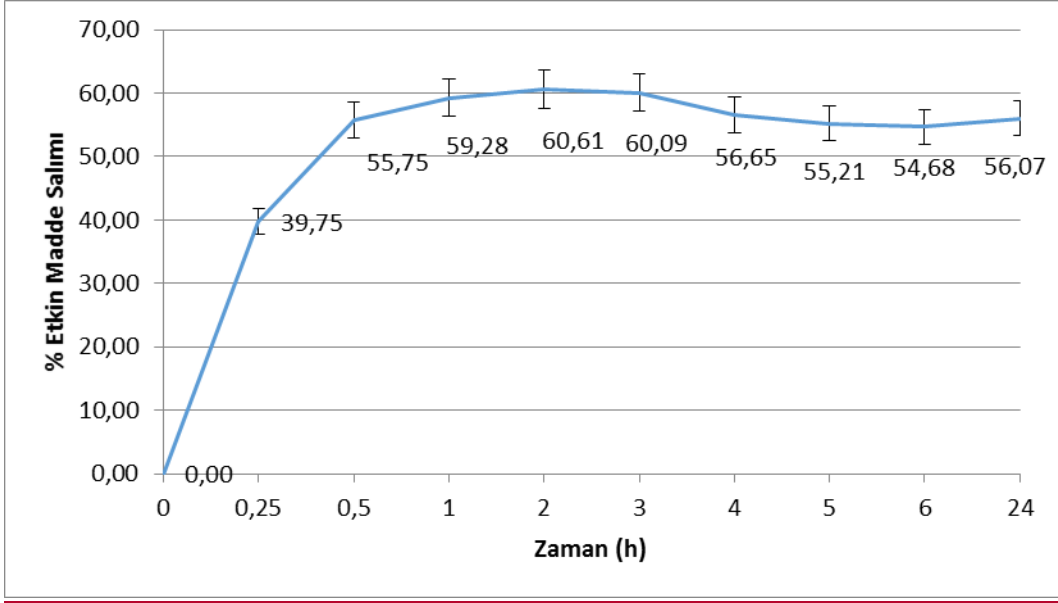


Şekil 5.36. Mikropartikül formülasyonunun SEM Görüntüsü

SEM kullanılarak yapılan yüzey görüntüleme analizi sonucunda mikropartiküllerin düzgün bir şekilde elde edilebildiği saptanmıştır.

5.2.2.5. Mikropartikül formülasyonunun in-vitro salım çalışmalarına ait bulgular

Mikropartikül formülasyonunun In-vitro salım çalışmaları Yöntem 4.2.12’de verildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Salım çalışmalarına ait % etkin madde salım grafikleri Şekil 5.37’de gösterilmiştir.

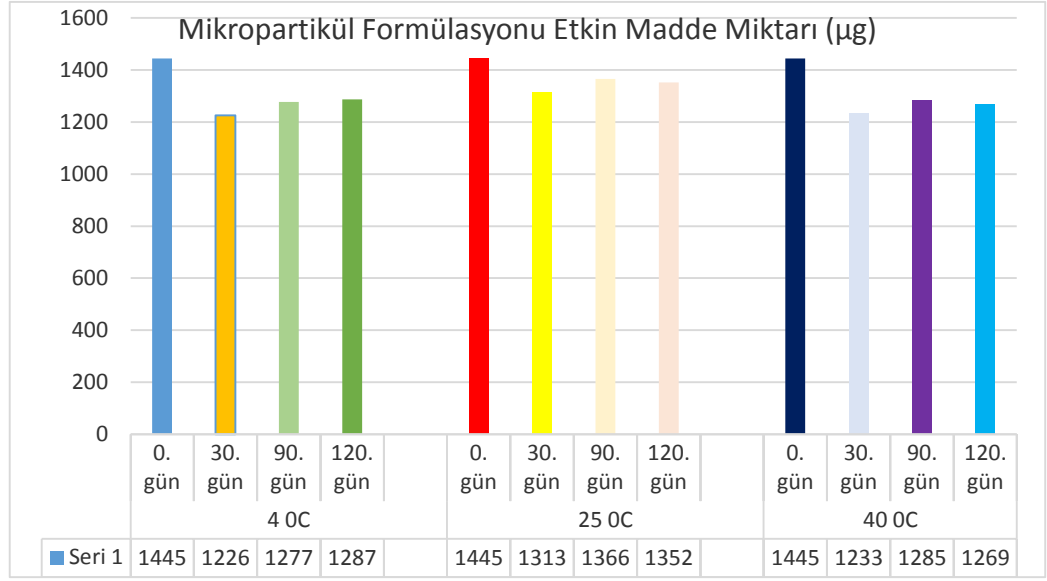


Şekil 5.37. Mikropartikül formülasyonuna ait % salım grafiği

Mikropartikül formülasyonunun in-vitro salım çalışmaları diyaliz torba yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Hazırlanmış olan mikropartikül formülasyonunun salım çalışmaları ile etkin maddenin birim zamandaki salım yüzde oranları belirlenmiştir. Mikropartikül formülasyonundan 24 saat sonunda salım yapan Allantoin miktarının formülasyondaki miktarın yaklaşık % 60'ı olduğu hesaplanmıştır.

5.2.2.6. Mikropartikül formülasyonunun stabilite çalışmaları

Mikropartikül formülasyonlarının stabilite çalışmalarında Yöntem 4.2.13'de anlatıldığı gibi 4°C, 25°C ve 40°C'de bekletilen mikropartiküllerin partikül boyutu ve etkin madde miktarı değişimleri incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 5.38 ve Çizelge 5.13'te görülmektedir.



Şekil 5.38. Mikropartikül Formülasyonundaki Etkin Madde Miktarının Zamanla Değişimi

Çizelge 5.13. Mikropartikül Formülasyonunun Partikül Boyutunun Zamanla Değişimi

Süre	Partikül Boyutu (µm)
Hazırlandığı gün	6,82±0,02
1. Ay 25 °C	6,81±0,09
1. Ay 40 °C	5,95±0,008
1. Ay 4 °C	6,51±0,2

Mikropartiküllerin stabilite sonuçları incelendiğinde, 25°C ve 4°C stabilitelerinde zamana bağlı olarak partikül boyutunda önemli bir değişiklik olmadığı, etkin madde miktarlarında ise düşüş olduğu görülmüştür.

5.3 Lipozom ve Mikropartikül Uygulanmış Kumaşlara Ait Bulgular

5.3.1. İşlem gören kumaşlardaki ağırlık artışı sonuçları

Lipozomlar ile emdirme ve çektirme yöntemine göre işlem gören kumaşlardaki ağırlık artışının hesaplanması Yöntem 4.3.3'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Hesaplanan artış miktarı 1 g kumaş için hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 5.14 ve Çizelge 5.15'te verilmiştir.

Çizelge 5.14. Poliamid Kumaştaki Ağırlık Artışı (1 g kumaş için)

İşlem	Ağırlık Artışı (mg)
Emdirme ile işlem, 60 °C'de kurutma	105,09
Emdirme ile işlem, 120 °C'de kurutma+fiksaj	96,98
Çektirme ile işlem, 60 °C'de kurutma	179,93
Çektirme ile işlem, 120 °C'de kurutma+fiksaj	170,09

Çizelge 5.15. Pamuk Kumaştaki Ağırlık Artışı (1 g kumaş için)

İşlem	Ağırlık Artışı (mg)
Emdirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	80,65
Emdirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	77,11
Çektirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	163,56
Çektirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	152,96

Sonuçlar incelendiğinde; poliamid kumaştaki ağırlık artışının pamuk kumaşa göre daha fazla olduğu, ayrıca çektirme işleminde hem poliamid hem de pamuk kumaştaki ağırlık artışının emdirme yöntemi ile çalışmaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

5.3.2. Etkin madde miktar tayini sonuçları

İşlemsiz kumaşta UPLC analizi ile yapılan etkin madde tayini sonucunda, işlemsiz kumaşta Allantoin olmadığı tespit edilmiştir.

Lipozomlar ile işlem gören kumaş numunelerinden Yöntem 4.3.4’e göre ekstraksiyon yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar 1 g kumaş için hesaplanmış, sonuçlar Çizelge 5.16 ve Çizelge 5.17’de verilmiştir.

Çizelge 5.16. Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaştan Ekstrakte Edilen Allantoin Miktarı (1 g kumaş için)

İşlem	Allantoin Miktarı (µg/ml)
Emdirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	3847,24
Emdirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	3451,07
Çektirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	5763,14
Çektirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	5163,59

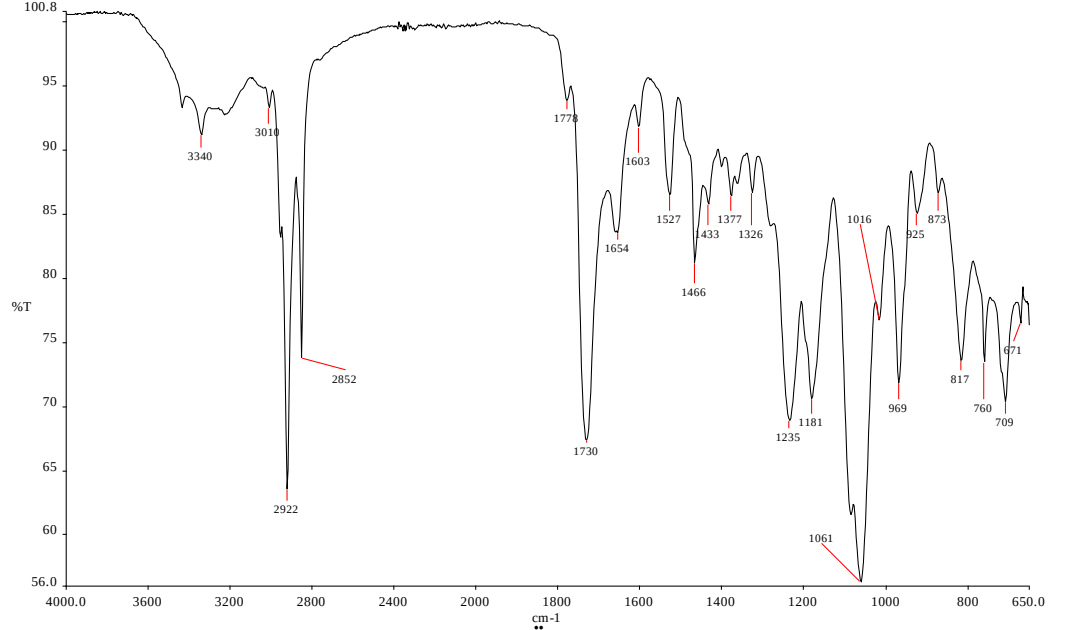
Çizelge 5.17. Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaştan Ekstrakte Edilen Allantoin Miktarı (1 g kumaş için)

İşlem	Allantoin Miktarı (µg/ml)
Emdirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	4840,57
Emdirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	4733,23
Çektirme ile işlem, 60 °C’de kurutma	6078,96
Çektirme ile işlem, 120 °C’de kurutma+fiksaj	6059,63

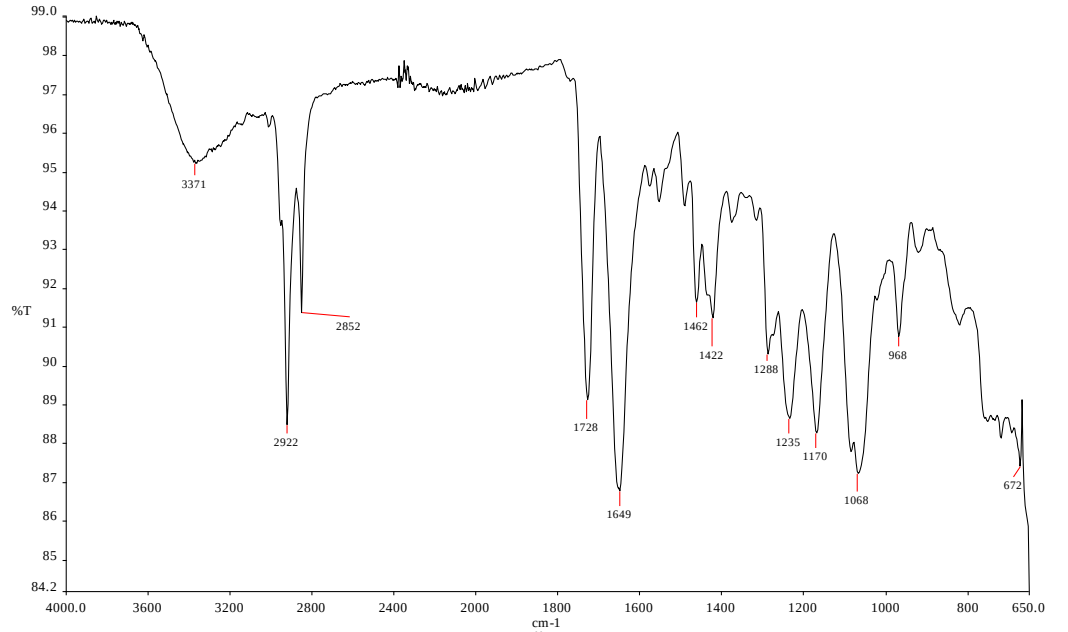
Etkin madde miktarına ait sonuçlar incelendiğinde; pamuklu kumaştaki etkin madde miktarının, poliamid kumaşa göre daha fazla olduğu, ayrıca çektirme işleminde hem poliamid hem de pamuk kumaştaki etkin madde miktarının emdirme yöntemi ile çalışmaya göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

5.3.3. Kızıl ötesi fourier dönüşüm spektroskopisi (FT-IR) analizi

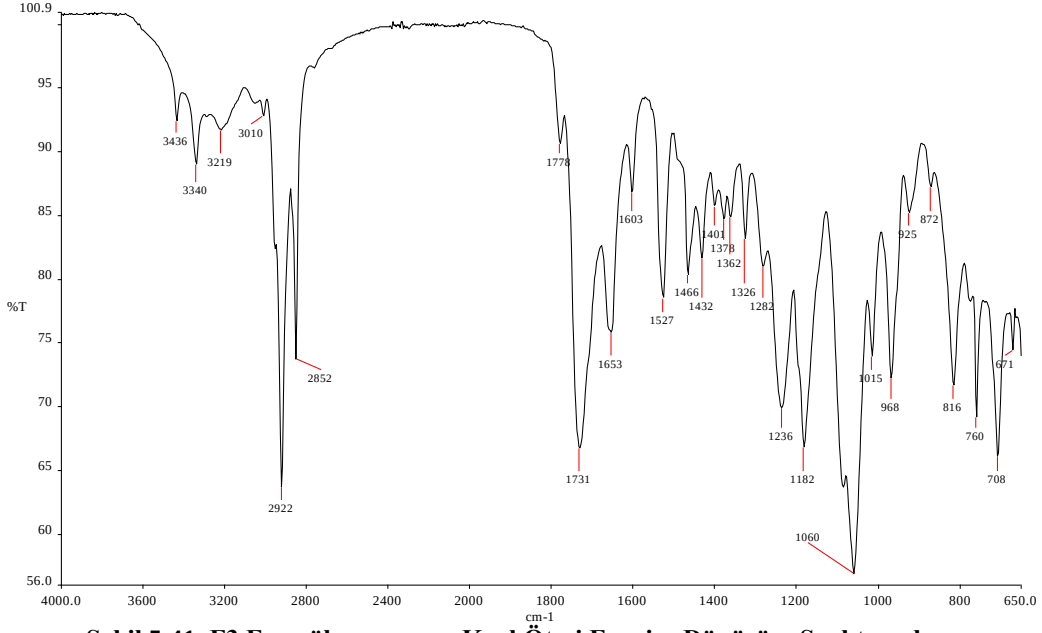
Lipozom formülasyonları, işlemsiz pamuk ve poliamid kumaş, lipozom ile işlem gören pamuk ve poliamid kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları Şekil Şekil 5.39, Şekil 5.40, Şekil 5.41, Şekil 5.42, Şekil 5.43, Şekil 5.44, Şekil 5.45, Şekil 5.46’da verilmiştir.



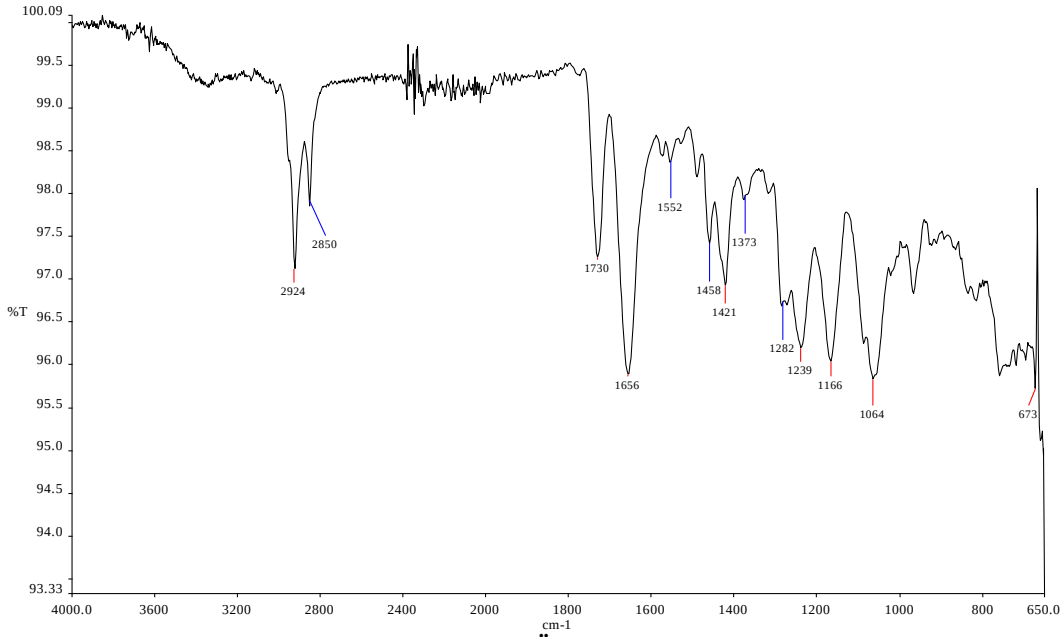
Şekil 5.39. F1 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



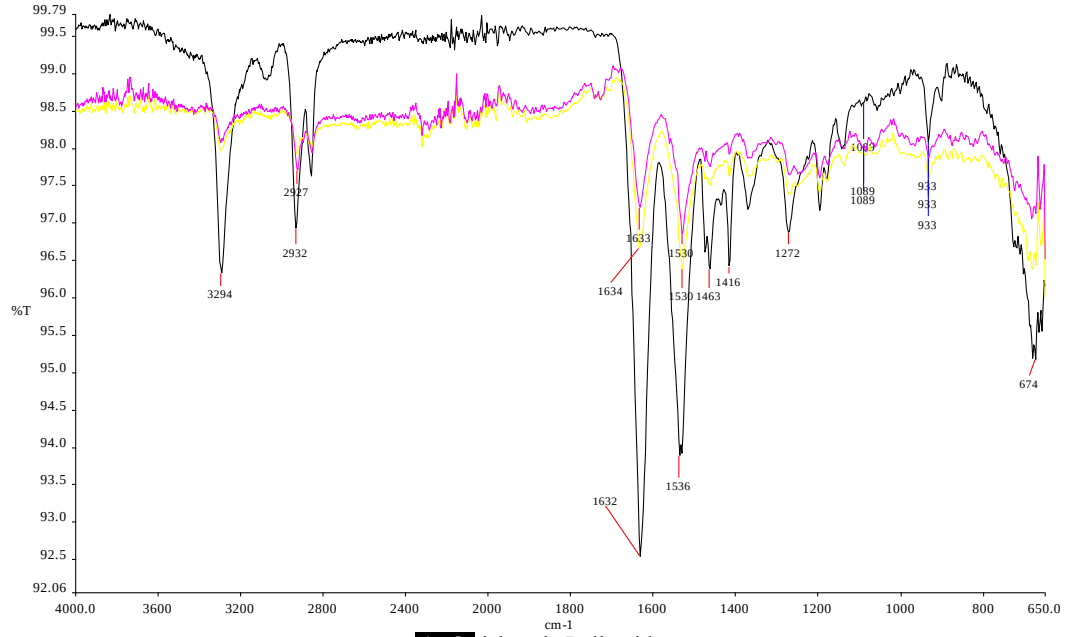
Şekil 5.40. F2 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



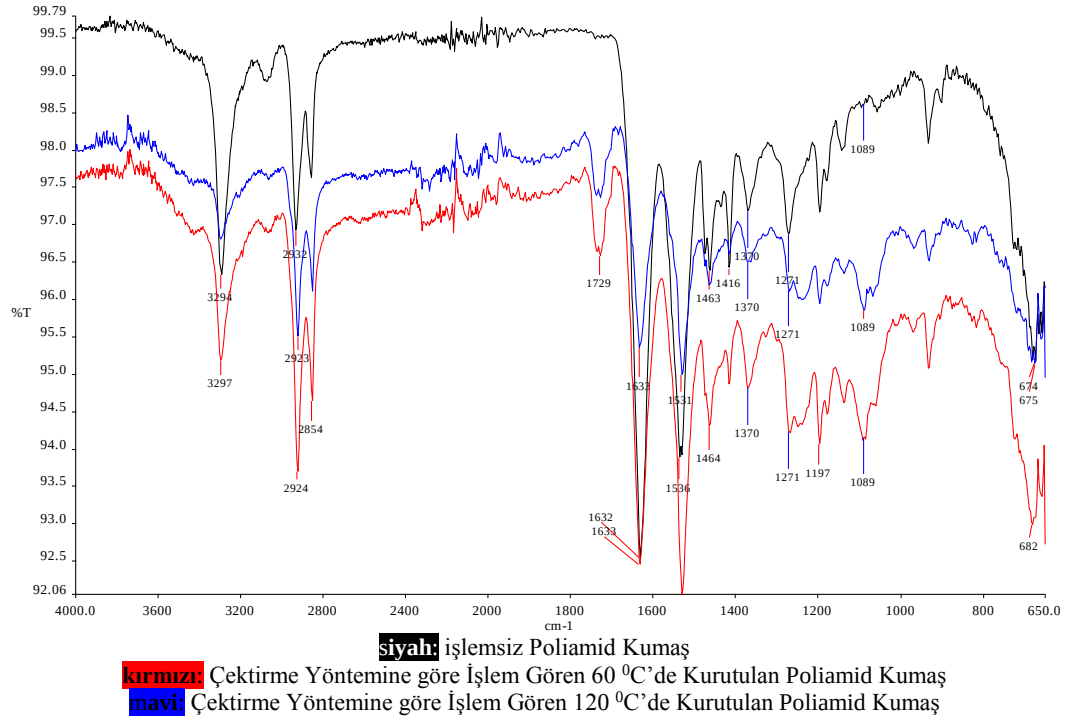
Şekil 5.41. F3 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



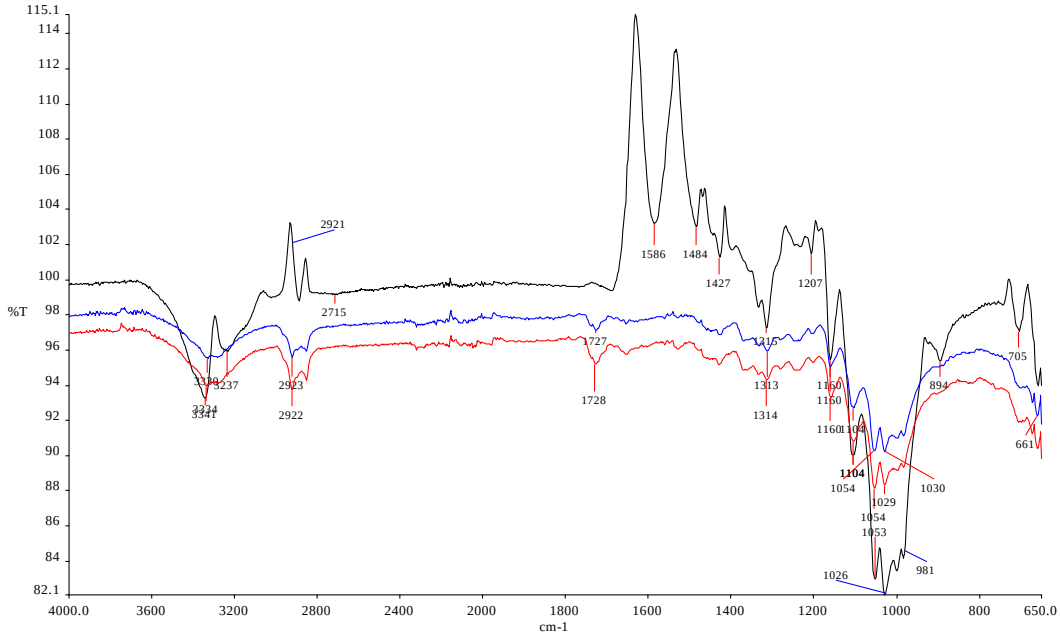
Şekil 5.42. F4 Formülasyonunun Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



Şekil 5.43. İşlemsiz Poliamid ve F1 Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 60°C ve 120°C'de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları

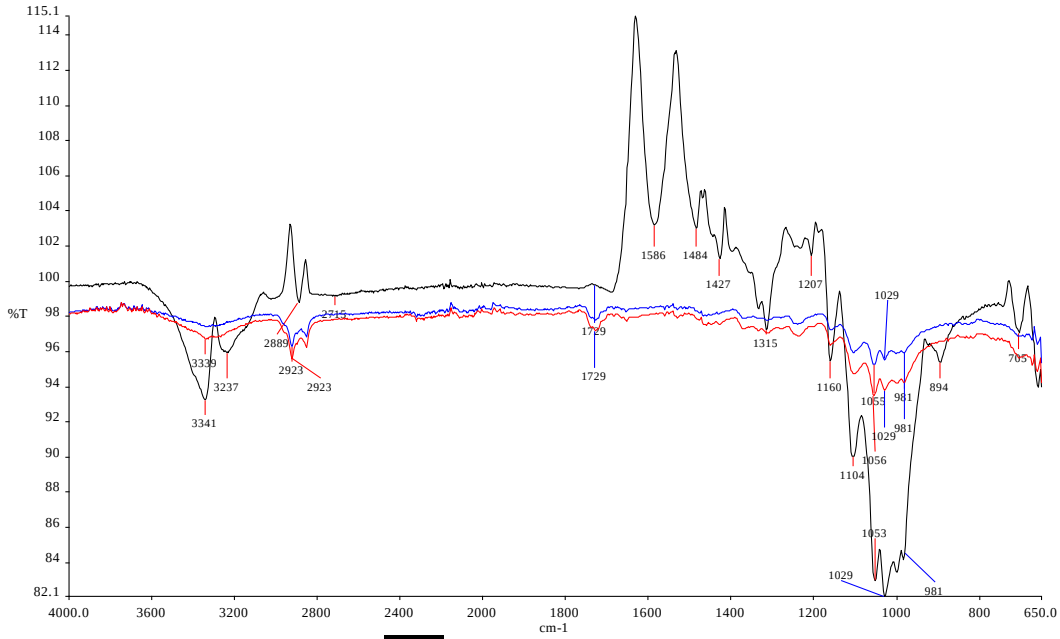


Şekil 5.44. İşlemsiz Poliamid ve F1 Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 60°C ve 120°C'de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



siyah: işlemsiz Pamuk kumaş
mavi: Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 °C'de Kurutulan Pamuk Kumaş
kırmızı: Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 120 °C'de Kurutulan Pamuk Kumaş

Şekil 5.45. İşlemsiz Pamuk ve F1 Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine göre İşlem Gören 60°C ve 120°C'de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları



siyah: işlemsiz Pamuk kumaş
mavi: Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 60 °C'de Kurutulan Pamuk Kumaş
kırmızı: Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 120 °C'de Kurutulan Pamuk Kumaş

Şekil 5.46. İşlemsiz Pamuk ve F1 Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine göre İşlem Gören 60°C ve 120°C'de Kurutulan Kumaşların Kızıl Ötesi Fourier Dönüşüm Spektrumları

Lipozom formülasyonlarına ait FTIR spektrumları incelendiğinde, 2922, 2852, 1730 ve 1464 cm^{-1} 'de yumurta lesitininden elde edilen lipozomlara ait

karakteristik pikler olduğu görülmüştür. 2920 cm^{-1} 'de C-H (CH_2) asimetric grubuna ait pikler ve 2850 cm^{-1} C-H (CH_2) simetric grubuna ait piklerdir. Formülasyonlara ait FTIR sonuçları literatür ile uyumludur (Silverstein vd., 1981; Duangjit vd., 2011; Barenholz vd., 1996).

Poliamid kumaşlara ait FTIR spektrumlarında 3296 , 3078 , 2930 , 2860 , 1630 ve 1580 cm^{-1} 'de Poliamid liflerinin karakteristik pikleridir. Güçlü olarak 3296 cm^{-1} 'de ve daha zayıf olarak 3078 cm^{-1} 'de görülen pikler ikincil amidlerin, $\nu(\text{N-H})$, trans-vibrasyonunu vermektedir. 2930 ve 2860 'da görülen daha düşük yoğunluktaki pik $\nu(\text{C-H})$ 'ın asimetric ve simetric titreşimlerini vermektedir. 1630 cm^{-1} 'de görülen amid pikine bitişik olarak ortaya çıkan 1730 cm^{-1} 'deki pik, $\nu(\text{C=O})$ bandını göstermektedir. 1640 cm^{-1} 'de amid I adı verilen ve katı fazda C=O grubuna ait pikler gözlenirken, amid II piki 1540 cm^{-1} 'de düzlemsel N-H deformasyon titreşimidir. Fakat büyük olasılıkla $\nu(\text{C=O})$ ve $\nu(\text{C-N})$ titreşimlerini kapsamaktadır. Bu iki modun dışında yüksek olasılıkla orijini kompleks olan ve 1280 cm^{-1} 'de amid III piki de naylon için spesifiktir. 1460 cm^{-1} 'de $\delta(\text{C-N})$ deformasyon titreşimi görülmektedir. Spektrada 3300 cm^{-1} 'de görülen pik O-H veya N-H grubuna ait olan piktir. 3300 cm^{-1} 'deki sekonder amid guruplarının N-H gerilim modu ve 3070 cm^{-1} 'deki amid II modunun pikleriyle beraber diğer piklerin hepsi birlikte naylonun bir sınıf olarak tanınması için güvenilir bir metot olarak kabul edilir (Yılmazer vd., 2009; Seventekin vd., 2008; Silverstein vd., 1981). İşlemsiz poliamid ve lipozom formülasyonu ile işlem gören ve $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de kurutulan poliamid kumaşların hepsi bu karakteristik piklere sahiptir (Bkz. Şekil 5.43, 5.44).

Pamuk liflerine ait karakteristik pikler, $3700\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ 'deki OH, $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$ 'deki CH, $1600\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ 'deki asimetric COO- ve 1315 cm^{-1} 'deki CH pikleridir (Silverstein vd., 1981, Karahan vd., 2007, Allen vd., 2007). İşlemsiz pamuk ve lipozom formülasyonu ile işlem gören ve $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de kurutulan pamuklu kumaşlar bu karakteristik piklere sahiptir (Bkz. Şekil 5.45, 5.46).

5.3.4. Beyazlık derecesi tayini

Lipozomlar ile işlem gören ve görmeyen pamuk ve poliamid kumaşların beyazlık indeksleri (CIELAB) HunterLabColorQuest II spektrofotometresi kullanılarak (HunterLab, USA) D₆₅ ışık kaynağında ölçülmüştür. Her örnek için üç ölçüm yapılarak ortalaması alınmıştır. Beyazlık derecesine ait sonuçlar Çizelge 5.18 ve Çizelge 5.19’da verilmiştir.

Çizelge 5.18. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Beyazlık Derecesi Sonuçları

İşlem	Beyazlık Derecesi (WI CIE)
İşlemsiz Poliamid Kumaş	62,63
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	61,33
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	59,85
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	61,7
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	61,56

Çizelge 5.19. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Beyazlık Derecesi Sonuçları

İşlem	Beyazlık Derecesi (WI CIE)
İşlemsiz Pamuk Kumaş	69,66
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	66,15
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	65,23
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	66,07
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	65,15

Beyazlık derecesine ait sonuçlar incelendiğinde, lipozom ile işlem gören kumaşlar ile işlemsiz kumaşların beyazlık dereceleri arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır.

5.3.5. Hava geçirgenliği tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların hava geçirgenliği analizleri TS 391 EN ISO 9237 standardına uygun olarak Textest FX3300 cihazında yapılmıştır. Her numune için 20 ölçüm yapıp ortalaması alınmıştır. Hava geçirgenliğine ait sonuçlar Çizelge 5.20 ve Çizelge 5.21’de verilmiştir.

Çizelge 5.20. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Hava Geçirgenliği (l/m²/s) Sonuçları

İşlem	Hava Geçirgenliği (l/m ² /s)
İşlemsiz Poliamid Kumaş	404,6
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	403,6
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	403,8
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	401,0
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	401,05

Çizelge 5.21. İşlemsiz ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Hava Geçirgenliği (l/m²/s) Sonuçları

İşlem	Hava Geçirgenliği (l/m²/s)
İşlemsiz Pamuk Kumaş	719,8
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	631,4
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	649,1
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	616,0
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	626,4

Hava geçirgenliğine ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlara göre işlem gören özellikle pamuklu kumaşların hava geçirgenliğinin bir miktar düştüğü görülmüştür.

5.3.6. Patlama mukavemeti tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların patlama mukavemeti Truburst James Heal cihazında ISO 13938-2 standardına göre belirlenmiştir. Patlama Mukavemetine ait sonuçların ortalamaları Çizelge 5.22 ve Çizelge 5.23’te verilmiştir.

Çizelge 5.22. İşlemsiz Poliamid Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Patlama Mukavemeti (kPa) Sonuçları

İşlem	Patlama Mukavemeti (kPa)
İşlemsiz Poliamid Kumaş	1305,4
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	1302,5
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	1305,7
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	1254,7
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	1251,9

Çizelge 5.23. İşlemsiz Pamuk Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Patlama Mukavemeti (kPa) Sonuçları

İşlem	Patlama Mukavemeti (kPa)
İşlemsiz Pamuk Kumaş	800,9
Emdirme Yöntemi 60°C’de kurutma	798,1
Emdirme Yöntemi 120°C’de kurutma	791,6
Çektirme Yöntemi 60°C’de kurutma	791,2
Çektirme Yöntemi 120°C’de kurutma	795,8

Kumaşların patlama mukavemetine ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlar ve formülasyonlar ile işlem gören kumaşlar arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür.

5.3.7. Dairesel eğilme dayanımı tayini

İşlem gören ve görmeyen kumaşların yumuşaklık-sertlik özelliklerini belirlemek amacıyla SDL Atlas Dairesel Eğilme Dayanımı Ölçüm Cihazı kullanılarak ASTM D4032 standartına göre dairese eğilme dayanımı ölçülmüştür. Her numune için yapılan 5 ölçümün ortalaması Çizelge 5.24 ve Çizelge 5.25'te verilmiştir.

Çizelge 5.24. İşlemsiz Poliamid Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaşlara Ait Dairesel Eğilme Dayanımı (N) Sonuçları

İşlem	Dairesel Eğilme Dayanımı (N)
İşlemsiz Poliamid Kumaş	1,13
Emdirme Yöntemi 60°C'de kurutma	0,97
Emdirme Yöntemi 120°C'de kurutma	0,97
Çektirme Yöntemi 60°C'de kurutma	1,00
Çektirme Yöntemi 120°C'de kurutma	1,02

Çizelge 5.25. İşlemsiz Pamuk Kumaş ve Lipozom Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaşlara Ait Dairesel Eğilme Dayanımı (N) Sonuçları

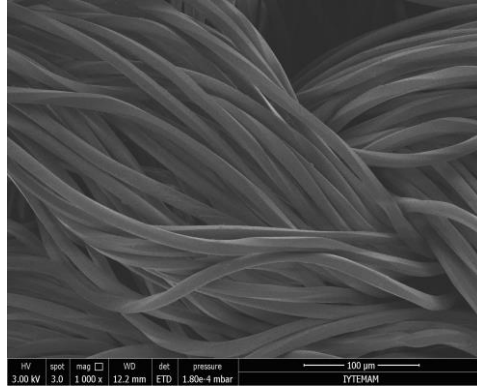
İşlem	Dairesel Eğilme Dayanımı (N)
İşlemsiz Pamuk Kumaş	2,56
Emdirme Yöntemi 60°C'de kurutma	2,40
Emdirme Yöntemi 120°C'de kurutma	2,40
Çektirme Yöntemi 60°C'de kurutma	2,48
Çektirme Yöntemi 120°C'de kurutma	2,46

Kumaşların dairese eğilme dayanımına ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlar ve formülasyonlar ile işlem gören kumaşlar arasında önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

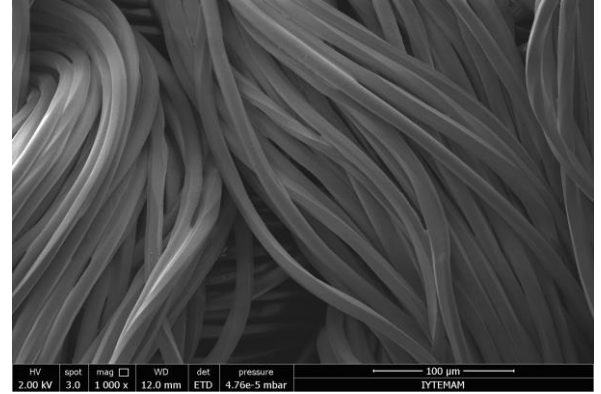
5.3.8. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi sonuçları

İşlem görmeyen poliamid ve pamuk örme kumaşların, formülasyonlar ile işlem gören kumaşların yüzey görüntülerinin kıyaslanması amacıyla sadece 20 g/l çapraz bağlayıcı ile işleme tabi tutulan kumaşlar, lipozomlar ve mikropartiküller ile işlem gören kumaşların yüzeyinin görüntülenmesi amacıyla SEM görüntüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda kullanılacak lipozom formülasyonunun seçilmesi amacıyla yapılan ön çalışmalarda kumaş F1, F2, F3 ve F4 formülasyonları ile çapraz bağlayıcı kullanılmadan ve çapraz bağlayıcı

kullanarak ayrı ayrı işlem görmüş ve SEM görüntüleri kıyaslanmıştır. Formülasyonlar ile işlem gören kumaşların yüzey görüntülerinde bir farklılık olmadığı için formülasyonların karakterizasyonları kıyaslanmış ve en uygun lipozom formülasyonunun F1 olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle daha sonraki çalışmalar F1 formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Kumaşlara ait SEM görüntüleri Şekil 5.47, Şekil 5.48, Şekil 5.49, Şekil 5.50, Şekil 5.51, Şekil 5.52, Şekil 5.53, Şekil 5.54, Şekil 5.55, Şekil 5.56, Şekil 5.57, Şekil 5.58, Şekil 5.59, Şekil 5.60, Şekil 5.61 ve Şekil 5.62’de gösterilmiştir.

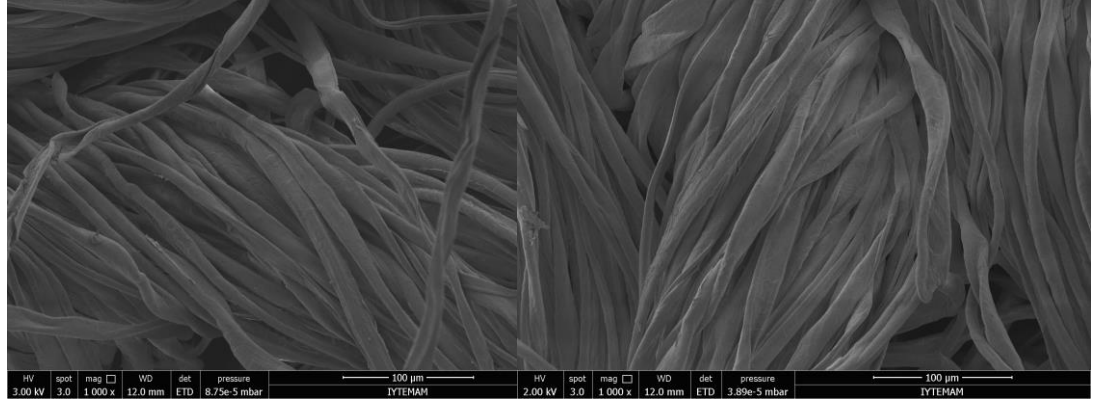


(a)

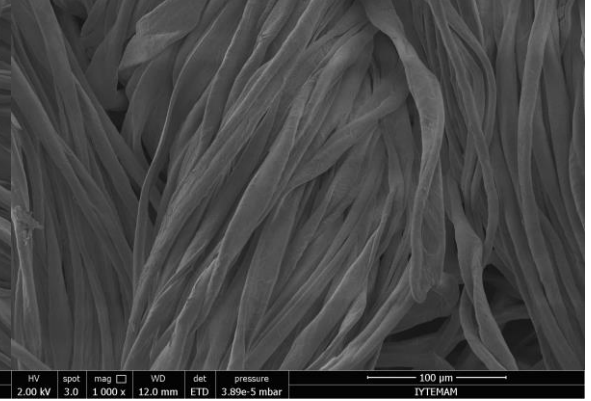


(b)

Şekil 5.47. İşlemsiz (a), 20 g/l Çapraz Bağlayıcı ile İşlem Gören (b) Poliamid Kumaş

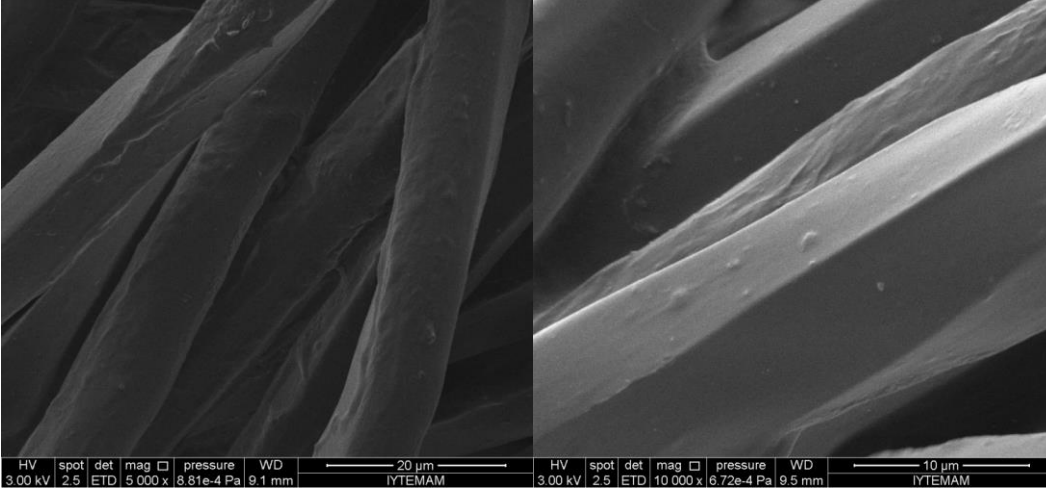


(a)



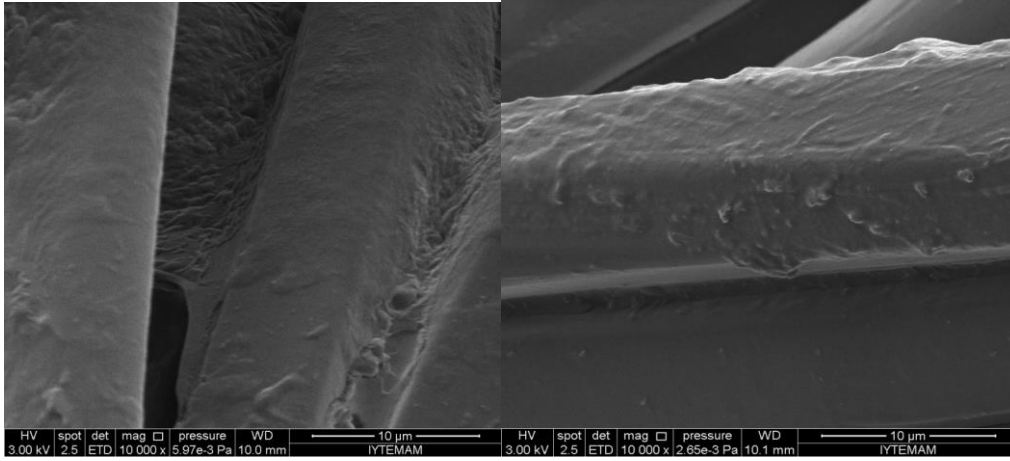
(b)

Şekil 5.48. İşlemsiz (a), 20 g/l Çapraz Bağlayıcı ile İşlem Gören (b) Pamuk Kumaş



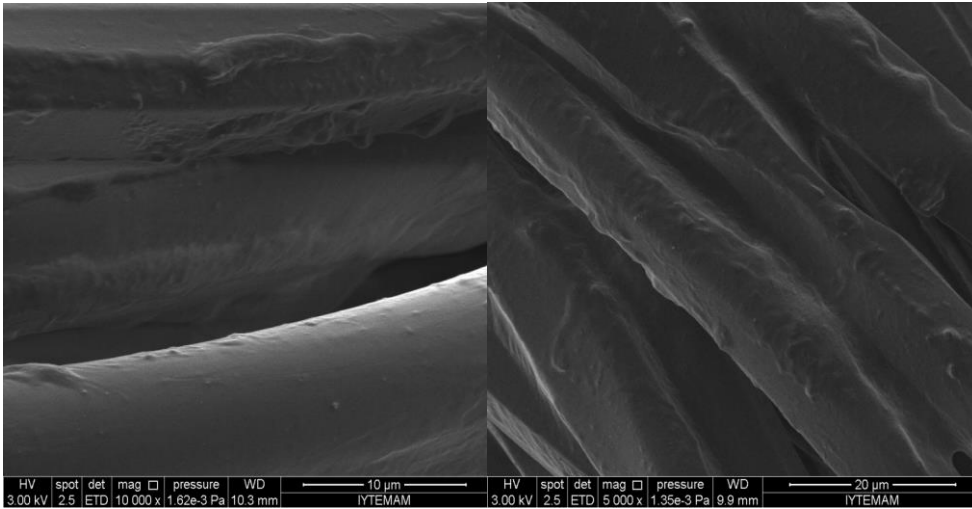
(a) Çapraz bağlayıcı kullanılmamış numune

(b) Çapraz bağlayıcı kullanılan numune

Şekil 5.49. F1 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)

(a) Çapraz bağlayıcı kullanılmamış numune

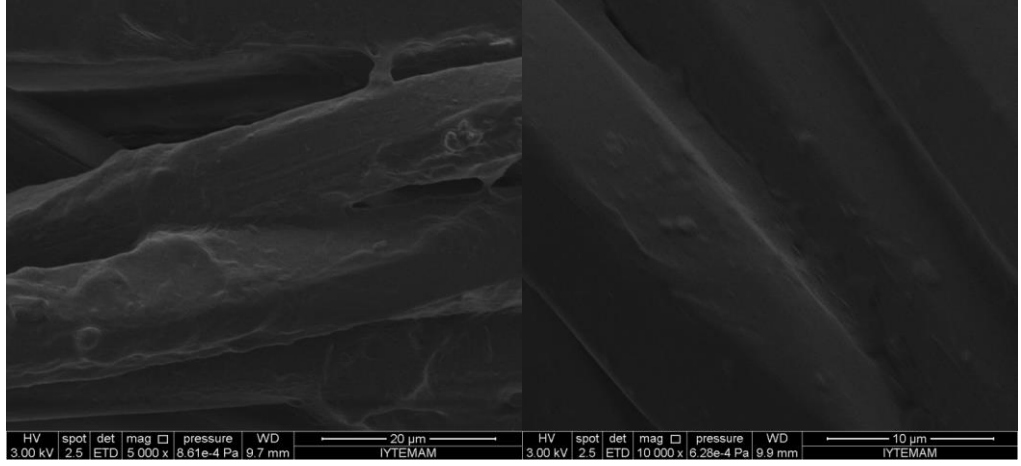
(b) Çapraz bağlayıcı kullanılan numune

Şekil 5.50. F2 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)

(a) Çapraz bağlayıcı kullanılmamış numune

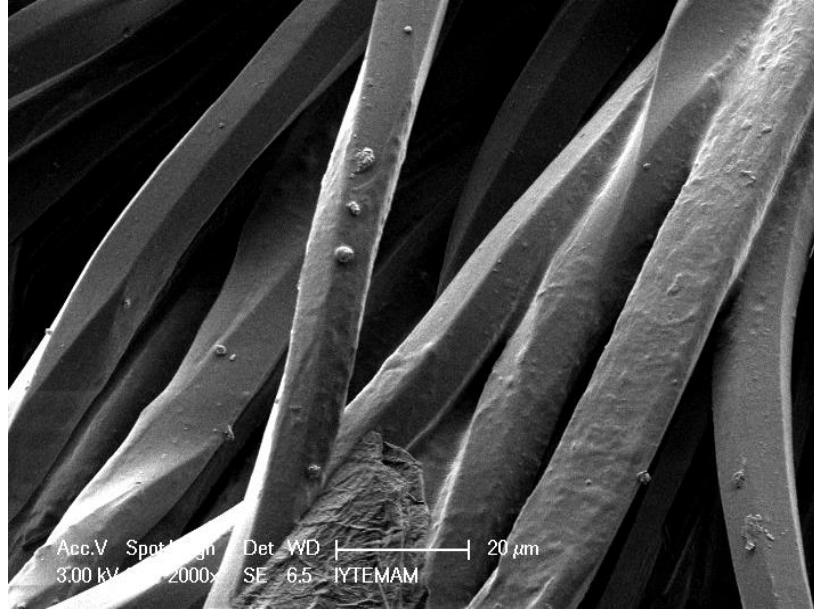
(b) Çapraz bağlayıcı kullanılan numune

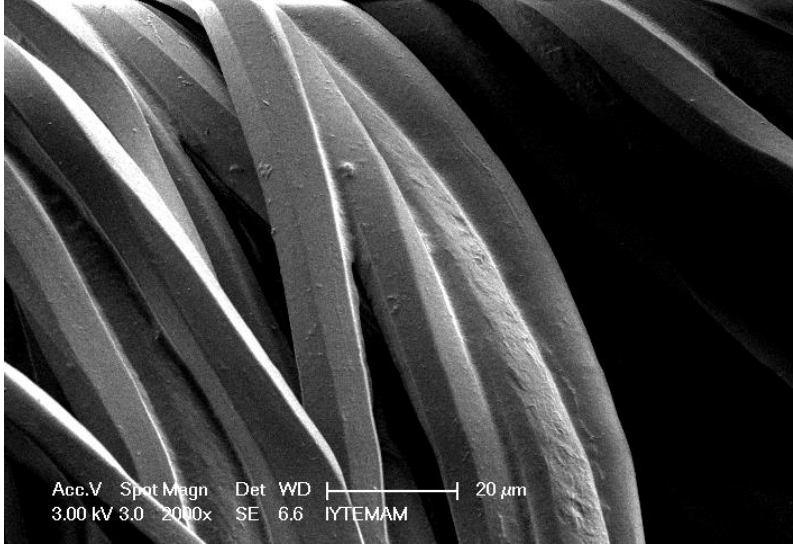
Şekil 5.51. F3 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)



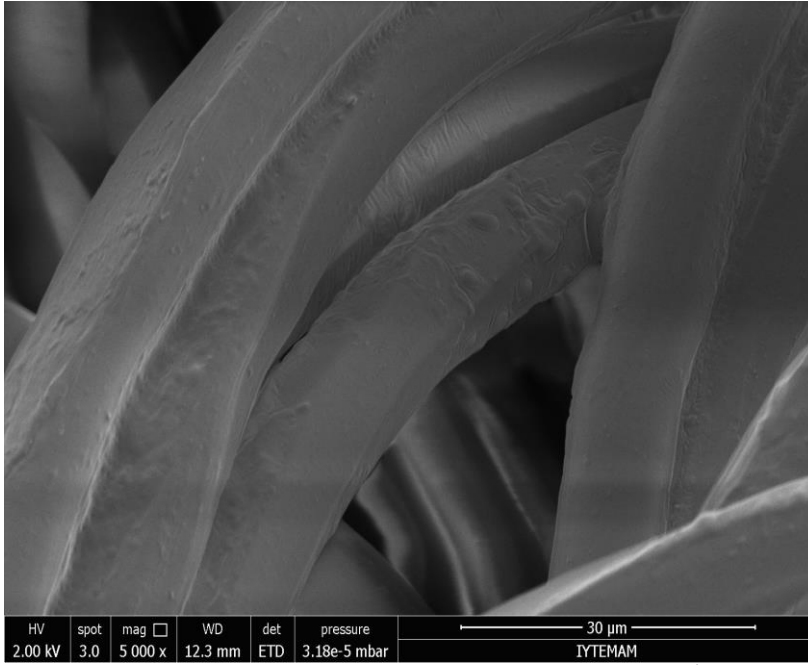
(a) Çapraz bağlayıcı kullanılmamış numune

(b) Çapraz bağlayıcı kullanılan numune

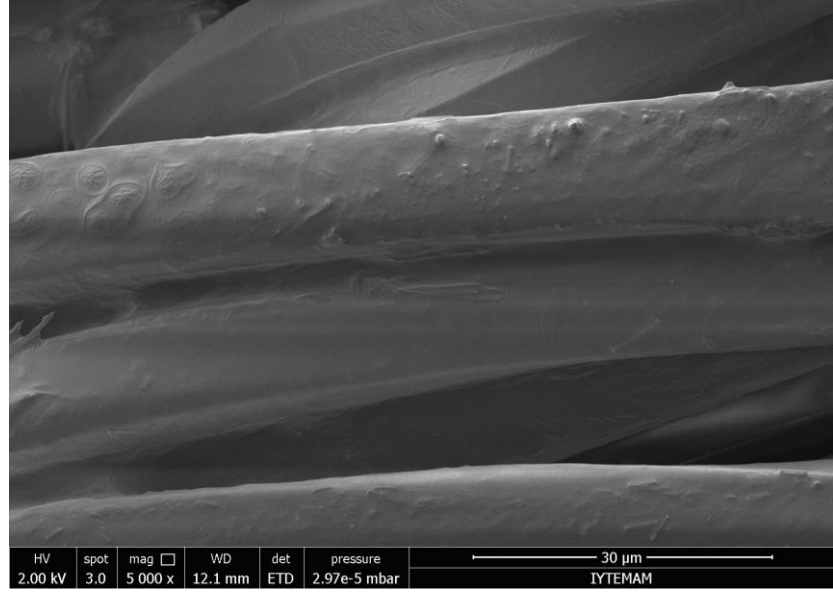
Şekil 5.52. F4 Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş (ön deneme sonuçları)**Şekil 5.53. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş**



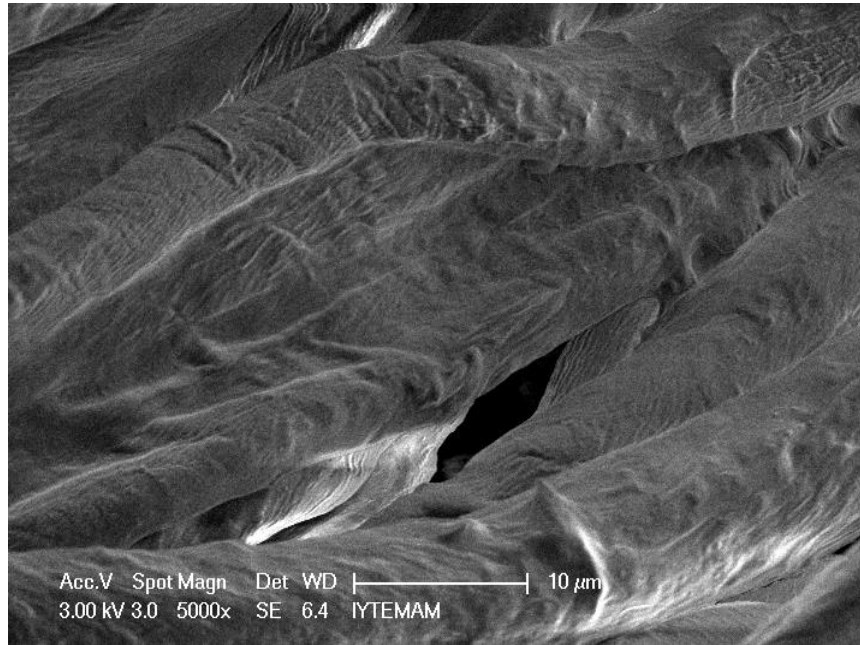
Şekil 5.54. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş



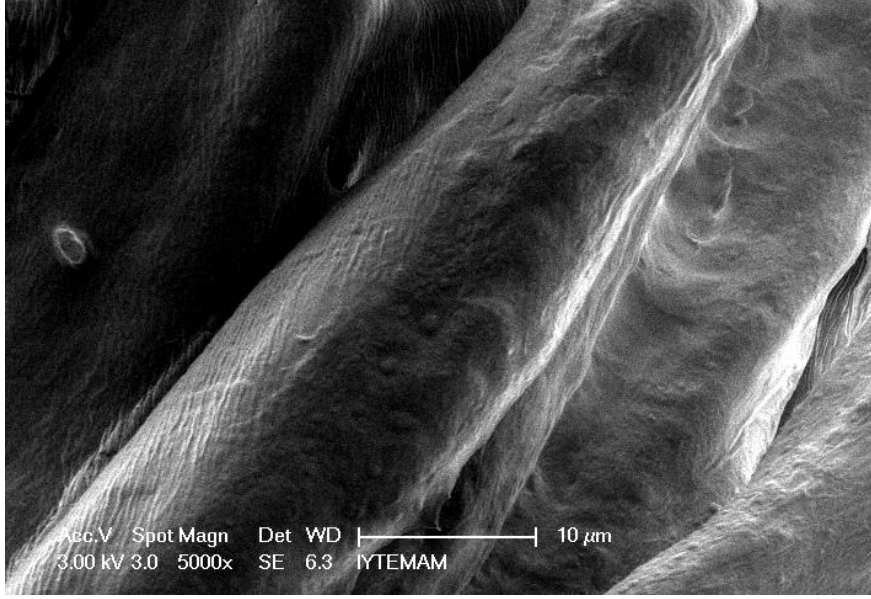
Şekil 5.55. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş



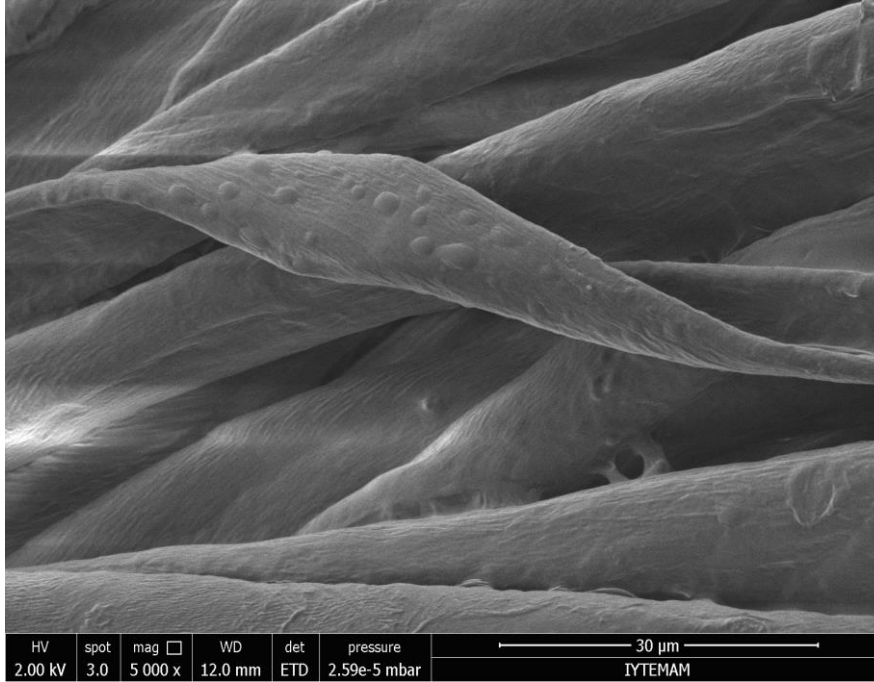
Şekil 5.56. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C’de Kurutulan Poliamid Kumaş



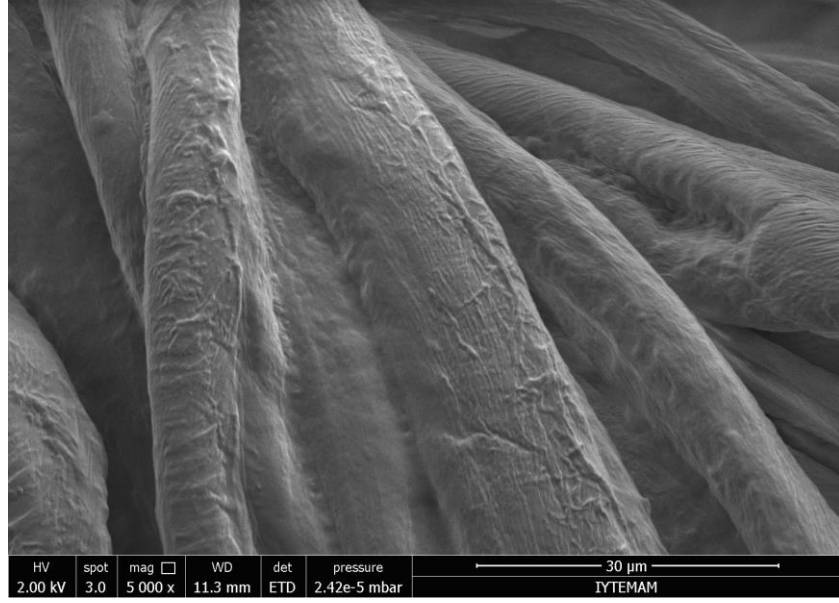
Şekil 5.57. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş



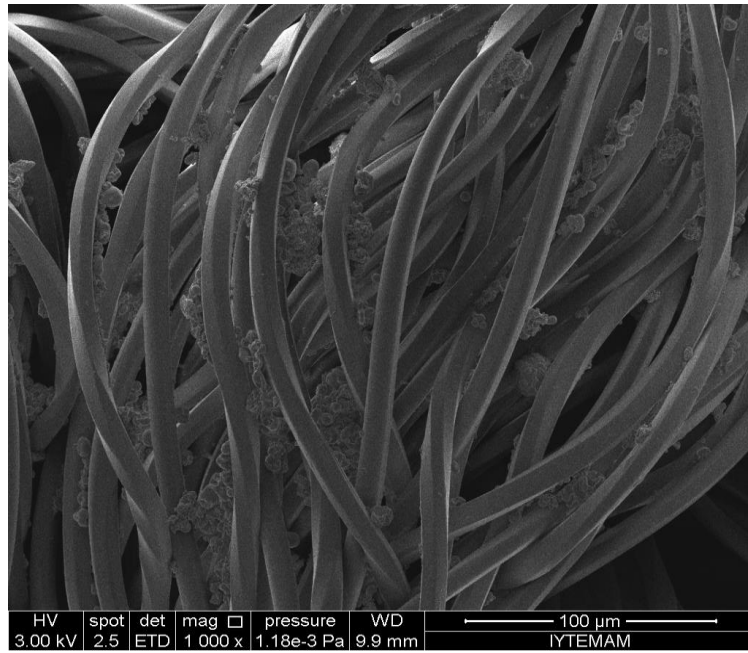
Şekil 5.58. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş



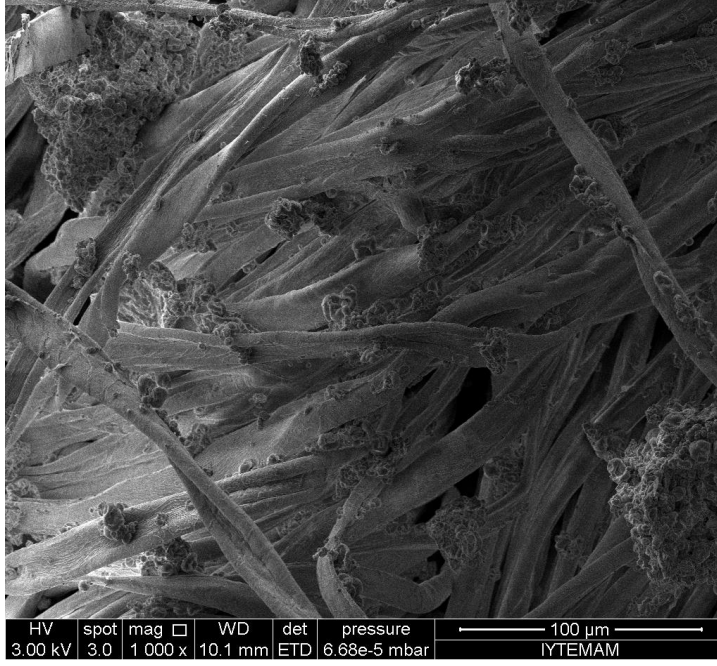
Şekil 5.59. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş



Şekil 5.60. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş



Şekil 5.61. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş



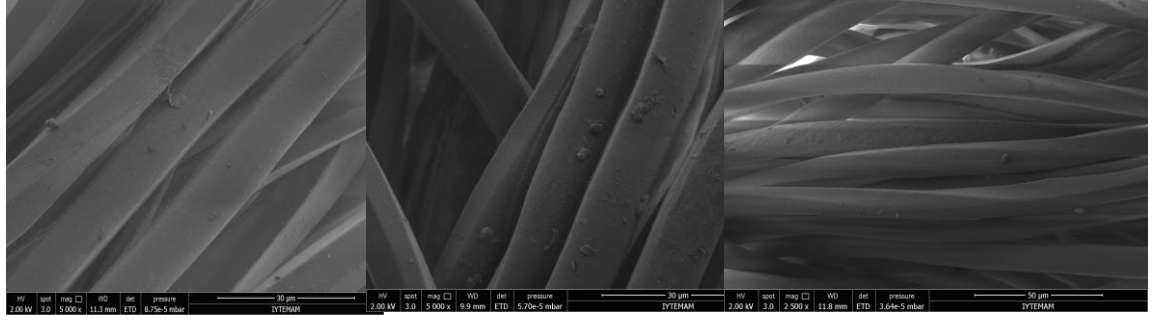
Şekil 5.62. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaş

Yapılan SEM analizi sonucunda; lipozom uygulanan poliamid ve pamuk kumaşların yüzeyinde lipozomların bulunduğu saptanmıştır. Katyonik polimerle kaplanarak elde edilen lipozomlar ile kaplanmamış lipozomların SEM görüntüleri arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. 60⁰C ve 120⁰C kurutma sonrası iki sıcaklık arasında önemli bir farklılık görülmemiştir. Poliamid ve pamuk kumaşlara yapılan aplikasyon sonucunda lipozomlar her iki kumaşa da görüntülenebilmiştir.

Mikropartiküller ile yapılan çalışmaların SEM görüntüleme sonuçlarına göre; Spray Drying yöntemine göre üretilen mikropartiküllerin üretiminin gerçekleştirilebildiği ve kumaşa yapılan aplikasyon sonucunda mikropartiküllerin hem poliamid, hem de pamuk kumaş yüzeyinde görüntülenebildiği görülmüştür.

5.3.9. Yıkama dayanımı tayini

İşlem gören poliamid ve pamuk kumaşlarda yıkama sonrası lipozomların ve mikropartiküllerin kumaş yüzeyinde kalma durumunu belirlemek amacıyla 1-5-10 yıkamaya karşı dayanıklılıkları test edilmiştir. Yıkanmış kumaşların SEM sonuçları Şekil 5.63-Şekil 5.72 arasında gösterilmiştir.

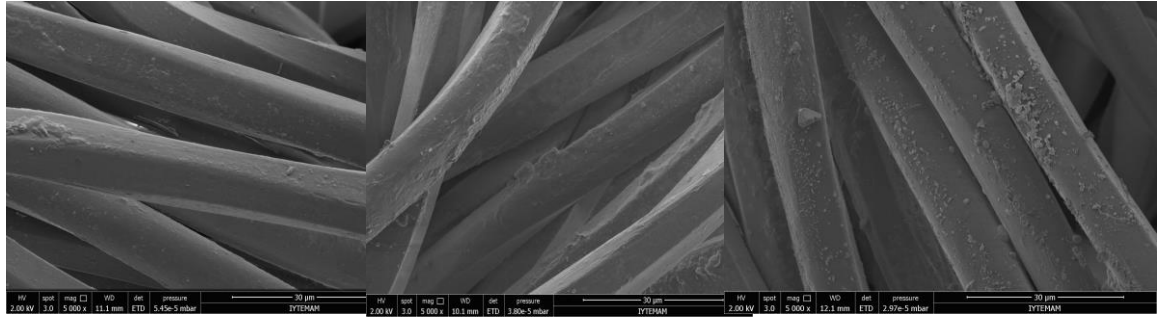


(a)

(b)

(c)

Şekil 5.63. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

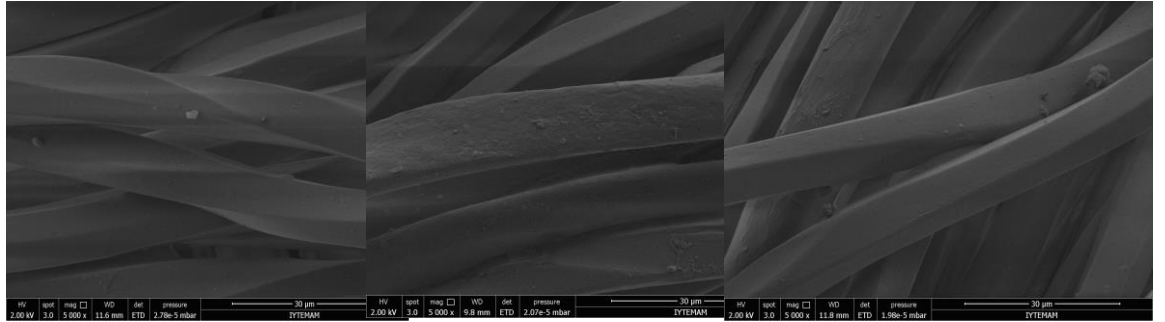


(a)

(b)

(c)

Şekil 5.64. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

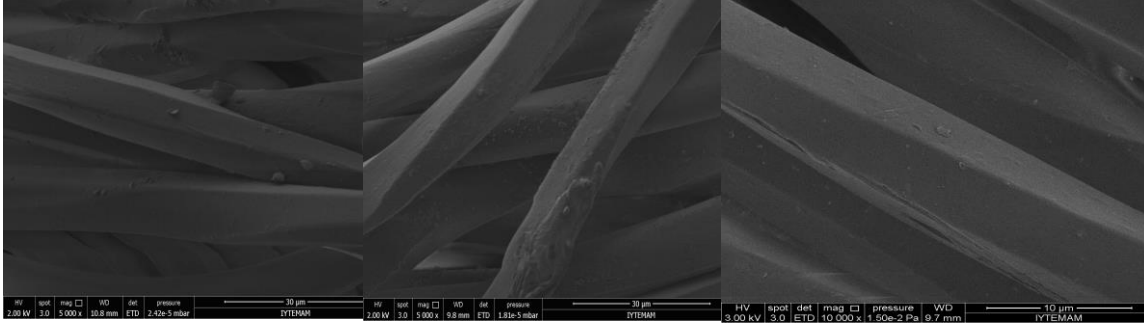


(a)

(b)

(c)

Şekil 5.65. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C'de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

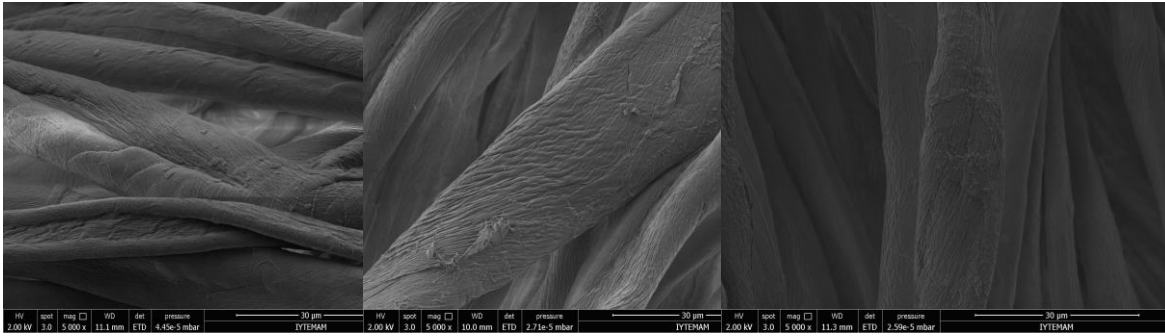


(a)

(b)

(c)

Şekil 5.66. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C’de Kurutulan Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

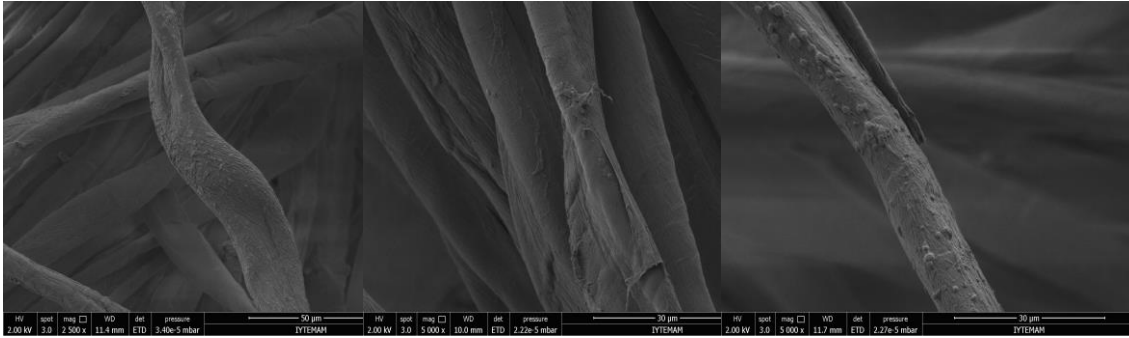


(a)

(b)

(c)

Şekil 5.67. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

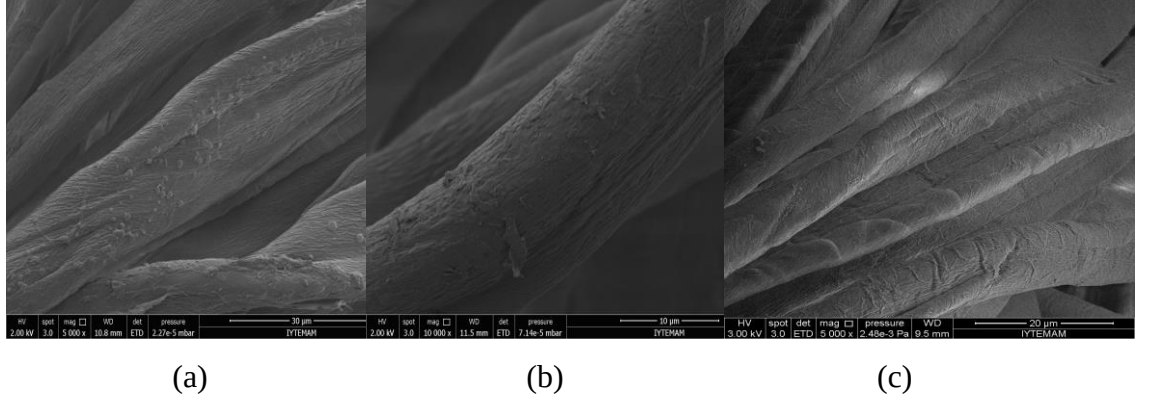


(a)

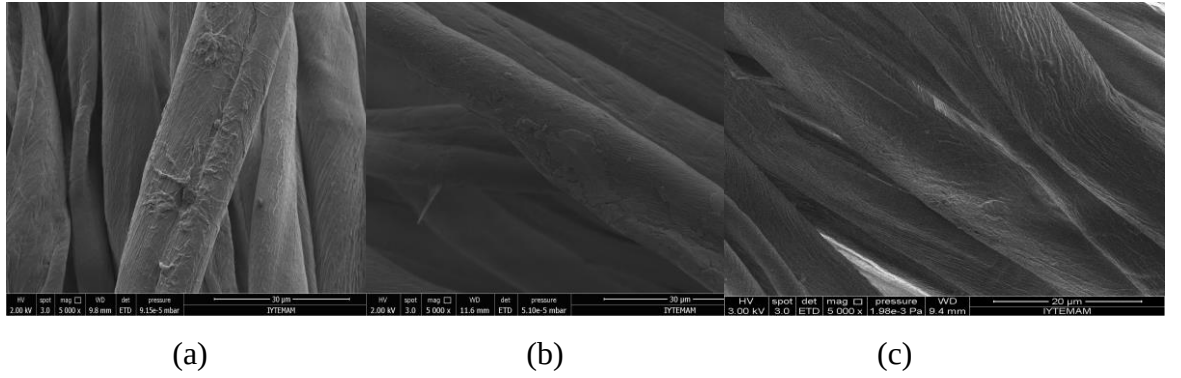
(b)

(c)

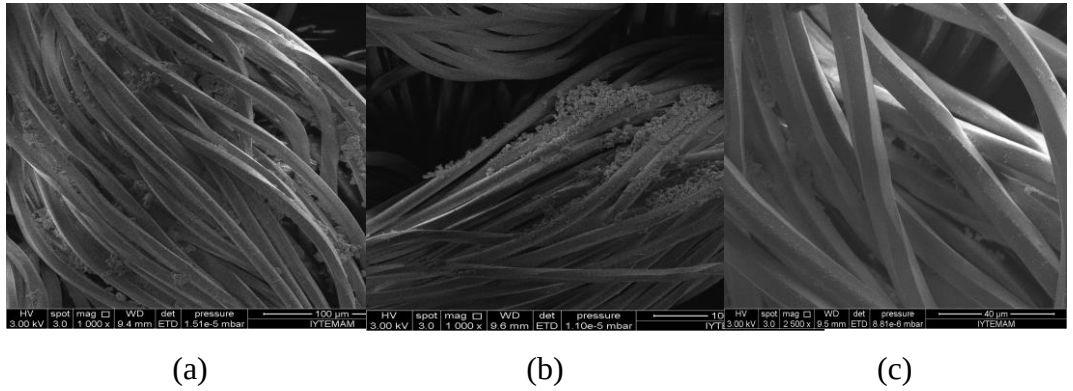
Şekil 5.68. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Emdirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C’de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü



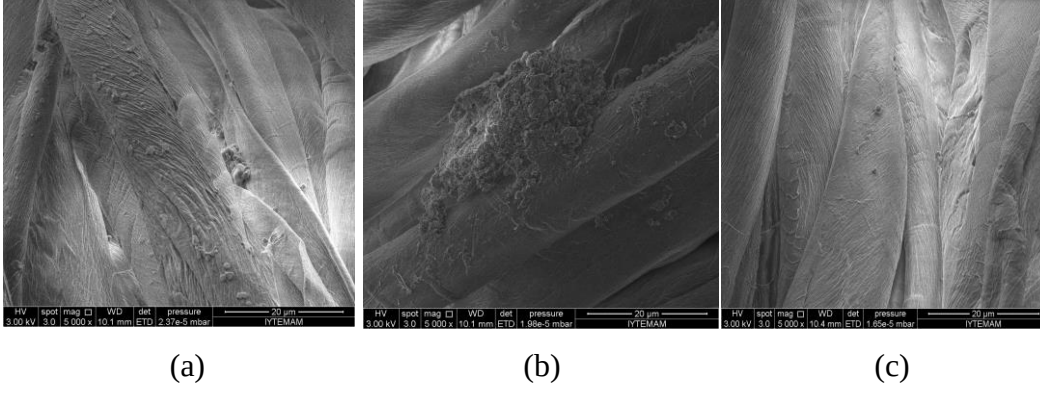
Şekil 5.69. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 60°C'de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü



Şekil 5.70. Lipozom (F1) Formülasyonu ile Çektirme Yöntemine Göre İşlem Gören 120°C'de Kurutulan Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü



Şekil 5.71. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Poliamid Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü



Şekil 5.72. Mikropartikül Formülasyonu ile İşlem Gören Pamuk Kumaş 1 (a), 5 (b), 10 (c) Yıkama Sonrası Görünümü

Lipozom uygulanmış ve yıkanmış kumaşlara yapılan SEM analizi sonucunda; 1-5-10 yıkama sonrasında poliamid ve pamuk kumaşların yüzeyinde lipozomların bulunduğu saptanmıştır. Yıkama sayısı arttıkça yüzeye tutunan lipozomlarda azalma olduğu, 60 °C ve 120 °C kurutma sonrası yıkama sonuçları arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. Yıkanan poliamid ve pamuk kumaşlar kıyaslandığında, lipozomların yüzey tutunmasının poliamid liflerinde daha fazla olduğu görülmüştür.

Mikropartikül uygulanan ve 1-5-10 yıkama yapılan kumaşların SEM görüntüleme sonuçlarına göre; yıkama sayısı arttıkça yüzeye tutunan mikropartikül miktarında azalma olduğu ve mikropartiküllerin poliamid liflerinin yüzeyine tutunmasının daha fazla olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüketiciler tekstil ürünlerinden, sıcak tutma ve konfor gibi temel özelliklerinin yanında; artık sağlık ve güzelliği koruması, daha doğal ve yaşam kalitesini arttırması gibi ekstra fonksiyonlara sahip olmasını istemektedir. Kozmetik maddeler ile tekstil materyallerinin bir araya getirilmesi sayesinde kozmetik ürünlerin sunumu için eşsiz bir platform oluşmuştur. Böylece tüketiciler tekstil ürünlerini günlük hayatlarında giydiklerinde kozmetik ürünlerden bekledikleri nemlendirme, serin tutma, gençleştirme, UV koruma, yara iyileştirme, selülit önleme, sıkılaştırma, cildin rengini beyazlaştırma veya bronzlaştırma, yağ eritme, ter önleme, vücut kokusunu maskeleyme, kas gevşetme gibi birçok özelliğe de sahip olmaktadır.

Kozmetik tekstil ne %100 bir tekstil ürünü, ne de bir kozmetik üründür. Bu nedenle kozmetik tekstil ürünlerinin üretilmesi için **eczacılık** ve **tekstil** bilgilerinin birleştirilmesi gerekmektedir. Bu tez çalışmasında, eczacılık ve tekstil bilgileri bir araya getirilerek nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici kozmetik tekstil ürününün üretimi sağlanmış ve kozmetik tekstil üretimi için üretilen lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının karakterizasyonları hem eczacılık hem de tekstil bilimi yönünden incelenmiştir. Bu nedenle proje çalışması multi disiplinler bir çalışmadır.

Kozmetik tekstil üretiminde, mikrokapsül uygulaması üzerine dünyada çok sayıda çalışma yapılmasına karşın, Türkiye’de az sayıda çalışma bulunmaktadır. Mikropartiküller, farmasötik teknoloji alanında sıklıkla hazırlanan ilaç taşıyıcı sistemler olup, polimerik yapıları nedeniyle etkin maddenin kontrollü ve uzatılmış salımını sağlamaktadırlar (Esposito vd., 2002).

Kozmetik tekstillerin üretiminde lipozomların kullanılması yeni bir teknolojidir ve Türkiye’de bu konuyla ilgili yapılmış bilimsel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu proje çalışması, mikropartikül ve lipozom formülasyonlarının kozmetik tekstil ürünü üretiminde kullanılmasını sağlamıştır. Bu yönüyle Türk Tekstil Sanayi’ne ve firmaların Ar-Ge faaliyetlerine rehberlik edileceği düşünülmektedir.

Kozmetik Tekstil pazarında mikrokapsülasyon teknolojisi kullanılarak üretilen selülit giderici, sıkılaştırıcı ve inceltici, aromaterapi yağları içeren ürünlerin çoğunlukta olduğu tespit edilmiştir. Tez çalışmasında ise, **lipozom** ve

mikrokapsül teknolojileri kullanılarak **nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici** atlet, çorap, tayt gibi kozmetik tekstil ürünlerinin üretimi amaçlanmaktadır. Bu tez çalışması ile, **yeni fonksiyonlara sahip bir ürünün üretimine öncülük edilmesi amaçlanmıştır.**

Nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici aktif içerik olarak **allantoin** seçilmiştir. Yapılan literatür taramalarında allantoinin kozmetik ürünlerde yaygın kullanılan doğal bir bileşik olduğu, fakat **kozmetik tekstil ürünlerinde kullanımının olmadığı** görülmüştür.

Tüm bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasında, mikropartiküller ve lipozomların tekstil ürününe uygulanmasıyla nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici özelliğe sahip yenilikçi bir kozmetik tekstil ürünü üretilmesi amaçlanmıştır. Tüm bu etkilerin sağlanması amacıyla, aktif madde olarak allantoin kullanılmıştır. Allantoin yüklü mikropartiküller püskürterek kurutma yöntemi, lipozom formülasyonları ise ince film hidrasyonu yöntemi ile hazırlanmıştır. Literatürde allantoin yüklü mikropartikül ve lipozom formülasyonlarının kozmetik tekstil ürünlerine aplikasyonu ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

-Etkin Madde Üzerine Yapılan Çalışmalar

Bu amaçla önce etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. Allantoin'in, IR spektrumunda kimyasal yapıya bağlı olan karakteristik pikler, tespit edilmiştir. (Bkz. Şekil 5.1) Bu durum maddenin saf olduğunu göstermektedir.

DSC ile yapılan termal analiz sonucunda ise Allantoinin erime derecesi 236.12°C olarak belirlenmiştir. Bu değer literatürle uyumlu bulunmuştur (www.akema.it, 2014; www.en.wikimipia.org, 2014).

Allantoin miktar tayini için UPLC (Thermo Scientific Accela Pump 1250) cihazı kullanılmıştır. Allantoinin UPLC ile miktar tayininde kullanılmak üzere standart doğrularının çizilmesi için, ultra saf su içinde stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden saf su ile gerekli seyreltmeler yapılmıştır. Analizler için HILIC kolon (150x4,6 mm, 5 µm), mobil faz olarak %97 distile su, %3 asetonitril kullanılmıştır. 10 µl örnek 1 ml/dakika akış hızında sisteme enjekte edilmiş, dalga boyu olarak 200 nm kullanılmıştır. Veriler bilgisayar yazılımı ile

analiz edilmiştir (Thermo Dionex Application Note:198). UV dedektör kullanılarak okunan eğri altı alan değerleri ile konsantrasyon arasında doğrusal bağlantı elde edilmiş ve miktar tayininde kullanılmak üzere standart doğru denklemi bulunmuştur. Allantoinin ultra saf su ortamındaki standart doğru denklemi; $y = 42997x + 18013$ olarak bulunmuştur. (Şekil 5.3)

Allantoinin UPLC miktar tayini yönteminin, doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak bekleneni gerçekleştirdiğinin kanıtlanması için yöntemin validasyonu yapılmıştır. Böylece analizi yapılacak maddenin miktar tayininde kullanılan yöntemin güvenilirliği kanıtlanmıştır. Analitik validasyonun kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametrelerinden; doğrusallık, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik, özgünlük, seçicilik ve stabilite parametreleri test edilmiştir.

Örnekteki maddenin belli sınırlar içindeki derişimi ile elde edilen yanıtın orantılı olduğunun göstergesi olan Doğrusallık parametresi için, konsantrasyona karşılık gelen eğri altı alan değerlerinin doğrusal regresyon yöntemi ile regresyon doğrusu hazırlanmıştır. Bu amaçla, Allantoinin standart doğrusunun çizilmesi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Determinasyon katsayısı ile doğrusallık değeri tayin edilmiştir. Çalışılan konsantrasyon aralığında konsantrasyon eğri altı alan ilişkisinin doğrusal olduğu görülmüş, bu doğrusallığın göstergesi olan determinasyon katsayısı $R^2 = 0,9985$ olarak bulunmuştur.

Miktar tayini yönteminin doğruluğunu gösteren doğruluk ve geri elde edilebilirlik çalışmaları dört farklı konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen değerlerle hesaplanan % geri elde değerlerinin ortalaması ve bu dağılımının standart sapması, yöntemin doğruluğunu onaylamaktadır. (Çizelge 5.1)

Birbirini takip eden ölçümler arasındaki yakınlık derecelerini ifade eden kesinlik tayininde, yöntemin tekrar edilebilirlik ve tekrar elde edilebilirlik dereceleri ölçülmüştür. Saf su ortamında 15 µg/ml konsantrasyonunda hazırlanan Allantoin örnekleri YBSK ile 200 nm dalga boyunda 6 kez art arda okunmuş, bu ölçümlerde okunan eğri altı alan, ortalama (ORT) ve standart sapma (SS) değerleri ile varyasyon katsayıları (VK) hesaplanmıştır. VK % 2'den küçük olduğu için yöntemin tekrar edilebilir olduğu saptanmıştır. (Çizelge 5.2)

UPLC yönteminin etkin maddeye özgünlüğün saptanabilmesi için; etkin madde içeren ve içermeyen bileşenlerin çözeltileri hazırlanarak UPLC

cihazına enjekte edilmiş, 200 nm dalga boyunda etkin madde pikin görüldüğü noktada herhangi bir pike rastlanmamıştır. Böylece UPLC yönteminin Allantoine özgü olduğu bulunmuştur.

Salım çalışmalarında reseptör faz olarak PBS (pH 7.4) kullanıldığı için etkin maddenin bu ortamdaki çözünürlüğü bulunmuştur. Üç paralel örnekten elde edilen konsantrasyonların ortalama değeri 0.41 mg/mL olarak bulunmuştur.

-Allantoin Yüklü Lipozom ve Mikropartikül Formülasyonlarının Hazırlanması

Analitik çalışmalardan sonra formülasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Formülasyon çalışmalarında öncelikle Allantoin yüklü lipozom ve mikropartikül formülasyonları hazırlanmıştır.

İlk olarak allantoin yüklü lipozom formülasyonları yumurta lesitini ve kolesterol ile hazırlanmıştır. Bunun için ince film yöntemi kullanılarak farklı lipit miktarlarında ve lipozomları katyonik polimerle kaplayarak 4 adet lipozom formülasyonu hazırlanmıştır. Böylece lipit miktarının ve katyonik polimer ile kaplamanın lipozom formülasyonlarının özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. Etkin maddenin etkisinin daha yüksek olması amacıyla; formülasyonlarda kullanılan etkin madde miktarı Allantoinin sudaki maksimum çözünürlüğü olan %0.5 (25°C'de) seçilmiştir.

Mikropartiküller ile yapılan çalışmalarda, mikropartikül formülasyonu ara yüz polimerizasyonu ve püskürterek kurutma (spray drying) yöntemi ile hazırlanmıştır. Ara yüz polimerizasyonu ile yapılan çalışmalarda mikropartiküller istenen boyutta ve küresel formda üretilemediği için, çalışmalara püskürterek kurutma yöntemi ile devam edilmiştir. Spray drying yönteminde; kabuk materyali olarak etilselüloz, plastizan madde olarak polietilen glikol (PEG), çekirdek materyali olarak allantoin kullanılmıştır. Bu amaçla etilselüloz 80:20 etanol:su çözeltisinde çözündürülmüş, elde edilen çözeltiye PEG eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Allantoin distile su içinde çözündürülmüş ve elde edilen etanol-PEG çözeltisine eklenerek manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Elde edilen çözelti, püskürtmeli kurutucu cihazına verilmiştir. Elde edilen mikropartiküllere yapılan SEM analizi ve partikül boyutu analizi sonucunda kozmetik tekstil üretimi için istenen 1-10 µm boyutunda olduğu saptanmıştır.

- Allantoin Yüklü Lipozom ve Mikropartikül Formülasyonlarının Karakterizasyonu

Lipozom formülasyonları hazırlandıktan sonra karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. İlk olarak formülasyonlardaki etkin madde içeriği tayin edilmiştir. Hazırlanan lipozom formülasyonlarının fizikokimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla, formülasyonların, partikül boyutları, polidispersite indeksleri, zeta potansiyelleri, pH değerleri ölçülmüştür, yükleme kapasiteleri hesaplanmış ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile morfolojik görüntülemeleri yapılmıştır.

Lipozom ve mikropartiküller sistemlerin hazırlanmaları aşamasında meydana gelebilecek etkin madde kaybını belirlemek amacıyla etkin madde miktar tayini yapılmıştır. Şekil 5.4 ve Bölüm 5.2.2.1’de verildiği üzere etkin maddeler yüksek oranlarda, formülasyonlardan geri elde edilmiştir.

Lipozomların partikül boyutu ve polidispersite indeksleri (PI), lipozomların distile su ile seyreltme sonrasında dinamik ışık saçılımı yöntemi ile belirlenmiştir. Lipozom formülasyonlarının partikül boyutlarına ait sonuçlar (Çizelge 5.7) incelendiğinde, katyonik polimer ile kaplanan lipozom formülasyonlarının partikül boyutunun da arttığı tespit edilmiştir.

Polidispersite indeksi, partikül büyüklüğü dağılımı ile ilgili bir parametredir ve 1’in altında olması gerekmektedir (Jia vd., 2008; Mura vd., 2007). Hazırlanan formülasyonların hepsinin polidispersite indeksleri 1 değerinin altında bulunmuştur. (Çizelge 5.7)

Lipozomların zeta potansiyel ölçümleri, herhangi bir seyreltme yapılmadan zeta kuvvetleri içinde, Malvern Zetasizer 1000 HS kullanılarak belirlenmiştir. Zeta potansiyeli ölçümleri, veziküller sistemlerin koloidal stabilitesi hakkında bilgi vermektedir. Lipozom hazırlamada kullanılan fosfolipitlerin fonksiyonel gruplarının negatif değerde olması nedeni ile zeta potansiyel genellikle negatif değerlerdir (Salvati vd., 2007). Çalışmada da lipozomların zeta potansiyel değerleri negatif değer olarak bulunmuştur. Bununla birlikte katyonik polimer ile kaplanmış lipozom formülasyonlarının zeta potansiyeli değerlerinin pozitif olduğu görülmüştür. (Çizelge 5.8)

Lipozom vezikülleri distile su içerisinde süspanse halde bulunmaktadır. Etkin madde içeren lipozom formülasyonlarının (F1, F2, F3, F4) pH değeri sırasıyla 3,87-5,26-3,82-5,28 olarak bulunmuştur. Sonuçlar incelendiğinde lipit miktarındaki değişimin pH üzerinde etkisi olmadığı, ancak katyonik polimer

eklenen lipozom formülasyonlarının pH değerinin yükseldiği görülmüştür. (Çizelge 5.9)

Lipozom formülasyonlarının (F1, F2, F3, F4) iletkenlik değerleri sırasıyla 518, 4640, 463, 3240 olarak bulunmuştur. Lipozomların iletkenlik değerlerine ait sonuçlar incelendiğinde, formülasyonda kullanılan lipit miktarı arttıkça iletkenlik değerinde artış olduğu görülmüştür. Ayrıca katyonik polimer eklenen lipozom formülasyonlarının iletkenlik değerinin yükseldiği saptanmıştır. (Çizelge 5.10)

Lipozomların yükleme kapasitesi iki yöntem ile tayin edilmektedir. Bunlar diyaliz torba yöntemi ve ultrasantrifüj yöntemidir. Çalışmada etkin madde yüklenmiş formülasyonların yükleme kapasitesinin tespit edilmesi amacıyla ultrasantrifüj yöntemi kullanılmıştır. Lipozom formülasyonlarının yükleme kapasitesi % 94-99 arasında bulunmuştur. (Şekil 5.5)

Hazırlanan lipozom formülasyonlarının etüvde suyu uzaklaştırıldıktan sonra, lipozomlar SEM cihazı kullanılarak yüzey görüntüsü ve boyutları incelenmiştir. Elde edilen görüntüler, küresel partiküllerin varlığını ispat etmektedir. Lipozom formülasyonlarına SEM kullanılarak yapılan partikül büyüklüğü ölçümlerinin, lazer ışık saçılımı yöntemi ile yapılan sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmiştir. (Şekil 5.6-5.9)

Lipozomların in-vitro salım çalışmaları diyaliz torba yöntemi kullanılarak yapılmış, ve formülasyonlar salım hızları bakımından değerlendirilmiştir. Diyaliz torba metodu veziküller sistemlerin in-vitro salım özelliklerini belirlemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Çalışmada bu yöntem kullanarak formülasyonların in-vitro salım özellikleri belirlenmiştir. Hazırlanmış olan tüm lipozom formülasyonları (F1-F2-F3-F4) ile salım çalışmaları yapılmış ve etkin maddenin birim zamandaki salım yüzde oranları belirlenmiştir. Lesitin miktarı düştükçe formülasyondan salınan etkin madde miktarının arttığı, katyonik polimer ile kaplanan lipozom formülasyonlarında ise salım yapan etkin madde miktarında önemli bir değişme olmadığı gözlenmiştir. (Şekil 5.10-5.13)

Lipozom formülasyonlarının stabilitesi 40 °C % 75 rölatif nemde ve 25 °C, % 60 rölatif nemde stabilite kabininde, 4 °C buzdolabında 3 ay süre ile izlenmiştir. Başlangıçta ve belirli zaman aralıklarında alınan örnekler; partikül büyüklüğü, pH, etkin madde içeriği ve fiziksel kontroller açısından incelenmiştir. Lipozom formülasyonlarının stabilite sonuçları incelendiğinde, zamana bağlı olarak partikül boyutunun gittikçe arttığı, pH ve iletkenlik değerlerinde önemli bir değişme

olmadığı, etkin madde miktarlarında ise az miktarda düşüş olduğu görülmüştür. Formülasyonlar makroskobik olarak incelendiğinde 40°C’de stabilite kabiniinde bekletilen numunelerde sararma ve sedimentasyon olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle lipozom formülasyonlarının 4°C veya 25°C’de saklanması önerilmektedir.

Lipozom formülasyonlarına yapılan FTIR analizi sonucunda elde edilen spektrumlar incelendiğinde, yumurta lesitininden elde edilen lipozomlara ait karakteristik pikler olduğu görülmüştür. Formülasyonlara ait FTIR sonuçları literatür ile uyumludur (Silverstein vd., 1981 , Duangjit vd., 2011, Barenholz vd., 1996).

Mikropartikül formülasyonları spray drying yöntemine göre hazırlandıktan sonra karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Allantoin içeren etil selüloz mikropartikülleri üzerinde fizikokimyasal karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar, partikül büyüklüğü dağılımı belirlenmesi, morfolojik çalışmalar ve yükleme kapasitesinin belirlenmesi üzerine olmuştur.

Dinamik ışık saçılımı tekniği kullanılarak yapılan partikül büyüklüğü ölçümlerinde, Allantoin içeren mikropartiküllerin partikül büyüklüğü $6,82 \pm 0,02$ µm olarak bulunmuştur. Bu partikül boyutu tekstil materyaline aplikasyon için istenen partikül boyutu sınırlarındadır.

Mikropartikül formülasyonlarına SEM kullanılarak yapılan yüzey görüntüleme analizi sonucunda mikropartiküllerin düzgün bir şekilde elde edilebildiği saptanmıştır.

Hazırlanan mikropartikül formülasyonları için, etkin madde yükleme etkinliğinin belirlenmesinde ultrasantrifüj yöntemi kullanılmıştır. Etil selüloz mikropartiküllerindeki Allantoin’in yükleme kapasitesi % 97.15 ± 0.5 olarak bulunmuştur.

Mikropartikül formülasyonunun In-vitro salım çalışmaları diyaliz torba yöntemi kullanılarak yapılmış ve salım hızları bakımından değerlendirilmiştir. Hazırlanmış olan mikropartikül formülasyonu ile salım çalışmaları yapılmış ve etkin maddenin birim zamandaki salım yüzde oranları belirlenmiştir. Mikropartikül formülasyonundan 24 saat sonunda salım yapan Allantoin miktarının formülasyondaki miktarın yaklaşık %60’ı olduğu hesaplanmıştır.

Mikropartiküllerin stabilite sonuçları incelendiğinde, 25°C ve 4°C stabilitelerinde zamana bağlı olarak partikül boyutunda önemli bir değişiklik olmadığı, etkin madde miktarlarında ise az miktarda düşüş olduğu görülmüştür.

40 °C stabilite kabinlerine konulan numunelerin partikül boyutlarındaki düşüş daha fazla olmuştur. Bu durum mikropartiküllerin yüksek sıcaklıkta uzun süre bekletilme sonucunda parçalanmaya başlamış olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle mikropartiküllerin 25 °C veya 4 °C saklanması önerilmektedir.

-Allantoin Yüklü Lipozom ve Mikropartikül Formülasyonlarının Kumaş Uygulamalarına Ait Sonuçlar

Lipozom formülasyonunun seçilmesi amacıyla yapılan ön çalışmalarda kumaş F1, F2, F3 ve F4 formülasyonları ile çapraz bağlayıcı kullanılmadan ve çapraz bağlayıcı kullanarak ayrı ayrı işlem görmüş ve SEM görüntüleri kıyaslanmıştır. Formülasyonlar ile işlem gören kumaşların yüzey görüntülerinde bir farklılık olmadığı için formülasyonların karakterizasyonları kıyaslanmış ve In-vitro salım özelliklerinin diğer formülasyonlara göre daha iyi olması nedeniyle en uygun lipozom formülasyonunun F1 olduğuna karar verilmiştir. Bu nedenle daha sonraki çalışmalar F1 formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Lipozom formülasyonu Yöntem 4.3.1’de anlatıldığı gibi emdirme ve çektirme yöntemine göre poliamid ve pamuk kumaşa uygulanmıştır. Lipozom uygulanmış kumaşlara etkin madde ve FTIR analizi, beyazlık derecesi, hava geçirgenliği, patlama mukavemeti, dairesel eğilme dayanımı ölçümleri yapılmış, yıkamasız ve 1-5-10 yıkanan kumaşlara SEM analizi yapılmış ve sonuçlar kıyaslanmıştır.

Lipozom formülasyonu ile işlem gören kumaşların ağırlık artışı sonuçları incelendiğinde; poliamid kumaştaki ağırlık artışının pamuk kumaşa göre daha fazla olduğu, çektirme yönteminde hem poliamid hem de pamuk kumaştaki ağırlık artışının, emdirme yöntemi ile çalışmaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (Çizelge 5.14, Çizelge 5.15)

Lipozom ile işlem gören kumaşlarda etkin madde miktarı içeriğine ilişkin sonuçlar incelendiğinde; pamuk kumaştaki etkin madde miktarının poliamid kumaşa göre daha fazla olduğu, çektirme işleminde hem poliamid hem de pamuk kumaştaki etkin madde miktarının emdirme yöntemi ile çalışmaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. (Çizelge 5.16, Çizelge 5.17)

FTIR analizi sonuçlarına göre; işlemsiz poliamid ve lipozom formülasyonu ile işlem gören ve 60°C ve 120°C’de kurutulan poliamid kumaşların hepsi poliamid liflerinin karakteristik piklerine sahiptir (Şekil 5.42, 5.43)

(Yılmaz vd., 2009; Seventekin vd., 2008; Silverstein vd., 1981). İşlemsiz pamuk ve lipozom formülasyonu ile işlem gören ve 60 °C ve 120 °C'de kurutulan pamuk kumaşlar da pamuk liflerine ait karakteristik piklere sahiptir (Bkz. 5.44, 5.46) (Silverstein vd., 1981, Allen vd., 2007; Karahan vd., 2007).

Beyazlık derecesine ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlar ve formülasyonlar ile işlem gören kumaşlar arasında beyazlık derecesinde önemli bir değişiklik olmadığı, ancak işlem sonrası kurutma sıcaklığının artmasının beyazlık derecesinde düşmeye neden olduğu görülmüştür. (Çizelge 5.18, Çizelge 5.19)

Kumaşların hava geçirgenliğine ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlara göre işlem gören özellikle pamuklu kumaşların hava geçirgenliğinin bir miktar düştüğü görülmüştür. (Çizelge 5.20, Çizelge 5.21)

Kumaşların patlama mukavemetine ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlar ve formülasyonlar ile işlem gören kumaşlar arasında önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. (Çizelge 5.22, Çizelge 5.23)

Kumaşların dairesel eğilme dayanımına ait sonuçlar incelendiğinde, işlemsiz kumaşlar ve formülasyonlar ile işlem gören kumaşlar arasında önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. (Çizelge 5.24, Çizelge 5.25)

Lipozom uygulanan kumaşlara yapılan SEM analizi sonucunda; lipozom uygulanan poliamid ve pamuk kumaşların yüzeyinde lipozomların bulunduğu saptanmıştır. Katyonik polimerle kaplanarak elde edilen lipozomlar ile kaplanmamış lipozomların SEM görüntüleri arasında önemli bir farklılık saptanmamıştır. Bunun yanında 60 °C ve 120 °C kurutma çalışmaları arasında önemli bir farklılık görülmemiştir. (Şekil 5.47, Şekil 5.60)

Lipozom uygulanmış ve yıkanmış kumaşlara yapılan SEM analizi sonucunda; 1-5-10 yıkama sonrasında poliamid ve pamuk kumaşların yüzeyinde lipozomların bulunduğu saptanmıştır. Yıkama sayısı arttıkça yüzeye tutunan lipozomlarda azalma olduğu, 60 °C ve 120 °C kurutma çalışmaları ile elde edilen kumaşların yıkama sonuçları arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. 10 kez yıkanan poliamid ve pamuk kumaşlarda da lipozomlar kumaş yüzeyinde görüntülenebilmiştir. (Şekil 5.63, Şekil 5.70)

Spray Drying yöntemine göre üretilen mikrokapsüller Yöntem 4.3.2'deki gibi kumaşa uygulanmış ve SEM analizi yapılmıştır. SEM sonuçları kıyaslandığında

spray drying yöntemine göre üretilen mikropartiküllerin üretiminin gerçekleştirilebildiği ve kumaşa yapılan aplikasyon sonucunda mikropartiküllerin kumaş yüzeyinde görüntülenebildiği; bunun yanında, mikropartiküllerin poliamid liflerinin yüzeyine tutunmasının daha fazla olduğu görülmüştür. (Şekil 5.61, Şekil 5.62)

Mikropartikül uygulanan ve 1-5-10 yıkama yapılan kumaşların SEM görüntüleme sonuçlarına göre; yıkama sayısı arttıkça yüzeye tutunan mikropartikül azalma olduğu ve mikropartiküllerin poliamid liflerinin yüzeyine tutunmasının daha fazla olduğu görülmüştür. (Şekil 5.71, Şekil 5.72)

Sonuç olarak, literatür araştırmaları sonucunda, tekstil uygulamaları ile ilgili çalışmaların genellikle mikrokapsülleme üzerine yapıldığı görülmüştür. Bunun yanında, kozmetik tekstillerin üretiminde lipozomların kullanılması yeni bir teknolojidir ve tez çalışması Türkiye’de bu konuyla ilgili bilimsel olarak yapılmış çalışmaların ilkinin oluşturmaktadır.

Üretilmesi hedeflenen nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici kozmetik tekstil ürünü için lipozom ve mikrokapsüller içine hapsedilecek olan aktif içerikler ve miktar tayini yöntemleri araştırılmıştır. Kozmetik ürünlerde kullanılan aktif maddelerin dermatolojik olarak uyumlu olması, toksik ve allerjen olmaması, düşük miktarlarda kullanıldığında bile etkili olması, dolayısıyla ekonomik olması gerekmektedir.

Tez çalışmasında, lipozom ve mikrokapsül teknolojisi kullanılarak nemlendirici, epitel yenilemeyi hızlandırıcı ve çatlak giderici özellikte kozmetik tekstil üretiminde kullanılabilecek yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Çektirme ve emdirme yöntemlerine göre lipozom ve mikropartikül formülasyonlarının kumaşa uygulanabileceği saptanmıştır. İstenen etkilerin sağlanması amacıyla aktif içerik olarak allantoin seçilmiştir. Yapılan literatür taramalarında allantoinin kozmetik ürünlerde yaygın kullanılan doğal bir bileşik olduğu, fakat kozmetik tekstil ürünlerinde kullanımının olmadığı görülmüştür.

Bu tez çalışması ile yenilikçi ve katma değeri yüksek, biofonksiyonel kozmetik tekstil ürününün üretimi sağlanmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Acartürk, F., Ağaabeyoğlu, İ., Çelebi N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S. and Tırnaksız, F., 2007, Modern Farmasötik Teknoloji: Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar, Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, Ankara, s. 337-361.

Alam M. J. and Ahmad S., 2015, FTIR, FT-Raman, UV-Visible spectra and quantum chemical calculations of allantoin molecule and its hydrogen bonded dimers, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 136, 961-978.

Allen A., Foulk J. and Gamble G., 2007, Preliminary Fourier-Transform Infrared Spectroscopy Analysis of Cotton Trash, The Journal of Cotton Science 11:68–74, <http://journal.cotton.org>

Alonso C., Marti M., Martinez V., Rubio L., Parra J.L. and Coderch L., 2013, Antioxidant cosmeto-textiles: Skin assessment, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 84, 192-199

Anand, B., Pisal, S.S., Paradkar. A.R. and Mahadik K.D., 2001, Applications of organogels in pharmaceuticals. Journal of Scientific&Industrial Research (60) 311-318.

Anon R., 2005, Microencapsulation: For Enhanced Textile Performance, Publisher: Textiles Intelligence Ltd. 12

Asbill, C.S. and Michniak, B.B., 2000, Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity, PSTT, 3: 36-41.

Banga, K.A., 1998, Percutaneous absorption and its enhancement: Electrically assisted transdermal and topical drug delivery, Taylor&FrancisLtd., London, s. 1-55.

Bangham A.D. and Horne R.W., 1964, Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface active agents as observed in the electron microscopy, Mol. Biol, 8: 660-668.

Barani H. and Montazer M., 2008, A Review on Applications of Liposomes in Textile Processing, Journal of Liposome Research, 18:249-262

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Barenholz Y. and Lasic D. D., 1996, Handbook of Nonmedical Applications of Liposomes, 3. cilt

Barry, B.W., 1983, Basic principles of diffusion through membranes, Dermatological Formulations. Marcel Dekker Inc., NewYork, s. 49-94.

Barry, B.W., 1983, Properties that influence percutaneous absorption, dermatological formulations: Marcel Dekker Inc. New York, s.127-234.

Basu S.C. and Basu M., 2002, Liposome Methods and Protocols (Methods in molecular biology; v.199), Humana Press Inc., New Jersey,:3-14

Bizhan Malaekhe-Nikouei, Shiva Golmohammadzadeh, Mahshid Hosseini and Horiyeh Nassirli, 2011, Preparation and Characterization of Liposomes Encapsulated with Clindamycin and Tretinoin, Pharmacie Globale International Journal of Comprehensive Pharmacy 6 (04)

Bonet M.A., Capablanca L., Monllor P., Diaz P. and Montava I., 2011, Studying bath exhaustion as a method to apply microcapsules on fabrics, Journal Of Textile Institute, iFirst 1-7

Botello F., Petit N., Gonzalez D. and Uraquijo C., 2011, Liposomes for the Treatment Textile Materials, WO2011101153

Botello F., Petit N., Gonzalez D. and Uraquijo C., 2011, Liposomes for the Treatment Textile Materials, WO2011101153

Bozkır A. and Duman E., 1996, Lipozomların Kan ve Plazmadaki Stabiliteleri, J. Fac. Pharm. Ankara

Canpolat F., Akış H. K., Cemil B. Ç. and Eskioğlu F., 2010, Türk Toplumunda Primipar Gebelerde Stria Gravidarum ile İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması, TURKDERM. 2010; 44(1): 28-31

Cheng S.Y., Yuen C.W., Kan C.W., Cheuk K.K. L., Chui C. H. and Lam K. H., 2009, Gelatin microcapsules containing Vitamin C, International Journal Of Molecular Medicine 24: 411-419

Cheng S.Y., Yuenm.C.W., Kan C.W. and Cheuk K.K. L., 2008, Development of Cosmetic Textiles Using Microencapsulation Technology, RJTA Vol. 12 No. 4

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Cheng S.Y., Yuen C.W.M., Kan C.W. and Cheuk K.K.L., 2008, Development of Cosmetic Textiles Using Microencapsulation Technology, RJTA Vol. 12, No. 4, Pp: 41-51

Değim, I.T., 1996, Physico-chemical determinants of skin penetration, Ph.D. Thesis, Welsh School of Pharmacy, University of Wales College of Cardiff, Cardiff, U. K.

Duangjit S., Opanasopit P., Rojanarata T. and Ngawhirunpat T., 2011, Characterization and In Vitro Skin Permeation of Meloxicam-Loaded Liposomes versus Transfersomes, Journal of Drug Delivery <http://dx.doi.org/10.1155/2011/418316>

Emami J., Varshosaz J. and Ahmadi F., 2007, Preparation and evaluation of a liquid sustained-release drug delivery system for theophylline using spray-drying technique, Research in Pharmaceutical Sciences, 2:1-11

Emeje M. O., Obidike I. C., Akpabio E. I. and Ofoefule S. I., 2012, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, Chapter 4 Nanotechnology in Drug Delivery, ISBN 978-953-51-0810-8, Published: October 31

en.wikipedia.org/wiki/Allantoin

Erdal S., 2013, Temel Krem ve Nemlendirici Formül Tasarımı, 3. Kozmetik Kongresi, 15-17 Şubat Antalya

Esposito, E., Cervellati, F., Menegatti, E., Nastruzzi, C. and Cortesi, R., 2002, Spray dried Eudragit microparticles as encapsulation devices for vitamin C, Int J Pharm. 21, 329-334.

Gürsoy, A.Z., 2002, Kontrollü Salım Sistemleri: Transdermal Sistemler, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul, s.239-260.

Güveloğlu E., Hücre Yenilenmesi, <https://elifguveloglu.com.tr> (Erişim Tarihi: 26.07.2015)

Hong K., Park S., 2000, Preparation of Pol(L-lactide) Microcapsules for Fragrant Fiber and Their Characteristics, Polymer 41, 4567-4572

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Extracellular_Matrix.png

<http://en.wikipedia.org/wiki/Allantoin>

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

<http://merlab.metu.edu.tr/zeta-potansiyel-ve-mobilite-olcum-cihazı> [Zeta-Potansiyel ve Mobilite Ölçüm Cihazı](#) (Erişim Tarihi: 31.07.2015)

<http://www.glatt.com/en/processes/spray-encapsulation/> (Erişim Tarihi: 31.07.2015)

<http://www.skin-care-forum.basf.com>

Jia Y., Joly H and Omri A., 2008, Liposomes as a carrier for gentamicin delivery: development and evaluation of the physicochemical properties, Int. J. Pharm. 359 (1-2):254-63.

Junginger, H.E., 2002, Human-skin-The medium of touch, Advanced Drug Delivery Rev., 54(1):S1-S2.

Karahan H. A. and Özdoğan E., 2007, Atmosferik Plazma Kullanılarak Doğal Liflerin Yüzeysel Özelliklerinin Değiştirilmesi Üzerine Bir Araştırma, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Entitüsü Yüksek Lisans Tezi

Kırtıl E. and Öztop M. H., 2014, Enkapsülasyon Maddesi Olarak Lipozom ve Gıdalarda Kullanımı: Yapısı, Karakterizasyonu, Üretimi ve Stabilitesi, Akademik Gıda 12(4) 41-57, <http://www.academicfoodjournal.com>

Koç H., Epitel Doku, www.hasankoc.net/dersnot/histoloji_epitel.pdf (Erişim Tarihi: 26.07.2015)

Koç M., Sakin M. and Ertekin F. K., 2010, Mikroenkapsülasyon ve Gıda Teknolojisinde Kullanımı, Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi Cilt 16, Sayı 1, Sayfa 77-86

Ksilak D., Lajnscek M., Golobd. and Voncina B., 2011, Cosmetotextile as Innovation in the Production Of Protective Clothing, Sigurnost 53 (2), 103-108

Kuş N., Bayari S. H. and Fausto R., 2009, Thermal decomposition of allantoin as probed by matrix isolation FTIR spectroscopy, Tetrahedron 65 9719-9727.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Laouini A., Jaafar-Maalej C., Blouza I. L., Sfar S., Charcosset C. and Fessi H., Preparation, Characterization and Applications of Liposomes: State of the Art, Journal of Colloid Science and Biotechnology Vol. 1, 147–168, (2012)

Lia S., Lewisa J.E., Stewart N.M. and Qiana L. , 2008, Boytera H., Effect of Finishing Methods on Washing Durability of Microencapsulated Aroma Finishing, Journal of The Textile Institute, Volume 99, Issue 2, 177-183

Lopes S. C. A., Giuberti C., Rocha T. G. R., Ferreira D., Leite E. A. and Oliveira M. C., 2013, Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches, Chapter 4 Liposomes as Carriers of Anticancer Drugs, May, DOI: 10.5772/55290

Marti M., Alonso C., Martinez V., Lis M., Maza A., Parra J.L. and Coderch L., 2013, Cosmetotextiles with Gallic Acid: Skin Reservoir Effect, Journal of Drug Delivery

Marti M., Alonso C., Martinez V., Lis M., Maza A., Parra J.L. and Coderch L., 2012, Skin Delivery of Gallic Acid From Cosmeto-Textiles: Cotton/Polyamide Fabrics, International Federation of Societies of Cosmetic Chemists Congress

Marti M., Rodriguez R., Carreras N., Lis M., Valldeperas J., Coderch L. and Parra J.L., 2012, Monitoring of the Microcapsule/Liposome Application on Textile Fabrics, Journal of the Textile Institute, Vol. 103, No.1, Pp: 19-27

Mathis R. and Mehling A., 2011, Textiles with Cosmetic Effects, Handbook of Medical Textiles, Woodhead Publishing Limited, 153-172

Mathis R. and Mehling A., 2011, Textiles with Cosmetic Effects, Handbook of medical textiles, Woodhead Publishing Limited, 153-172

Mohamed L. E. MD, Leslie B. MD and Lotfy T. E. MD, 2009, Striae Distensae (Stretch Marks) and Different Modalities of Therapy: An Update, 2009 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wiley Periodicals, Inc. ISSN: 1076-0512 Dermatol Surg 2009; 35: 563–573 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01094.x563

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Monllor P., Bonet M. A. and Casese F., 2007, Characterization of the Behaviour of Flavour Microcapsules in Cotton Fabrics, European Polymer Journal, 43, 2481-2490

Monllor P., Capablanca L., Gisbert J., Diaz P., Montava I. and Bonet A., 2010, Improvement of Microcapsule Adhesion to Fabrics, Textile Research Journal, Vol. 80 (7), 631-635

Monllor P., Sanchez L., Cases F., Angeles M. and Bonet M., 2009, Thermal Behaviour of Microencapsulated Fragrances on Cotton Fabrics, Textile Research Journal, Vol 79(4): 365–380

Mura P., Maestrelli F. and Gonzalez-Rodriguez M.L., 2007, Development, characterization and in vivo evaluation of benzocain-loaded liposomes, Eur. J. Pharm. Biopharm, 67:86-95.

Nachiappan S. and Lakshmikantha C.B., Methods of Encapsulation and Their Evaluation of the Natural Aromatic Oils in Textile Materials, International Journal of Applied Sciences

Nanjwade B. K., 2015, KLE University Herbal Drug Formulation and Evaluation, Jan 02 (2015), <http://www.slideshare.net/bknanjwade/herbal-drug-formulation-and-evaluation> (Erişim Tarihi: 30.07.2015)

Nelson G., 2002, Application of Microencapsulation in Textiles, International Journal of Pharmaceutics 242, 55-62

Payne, N.I., Browning, I. and Hynes, C.A., 1986, Characterization of proliposomes. Journal of Pharmaceutical Sciences 75(4): 330-333.

Plantz P.E., High-Concentration Liposome and Micelle Suspensions: Measurement by Dynamic Light Scattering, Microtrac Inc., www.microtrac.com (Erişim Tarihi: 27.07.2015)

Pugh, W.J., Değim, T. and Hadgraft, J., 2000, Epidermal permeability-penetrant structure relationship: 4. QSAR of permeant diffusion across human stratum corneum in terms of molecular weight, H-bonding and electronic charge, Int. J. Pharm.,197: 203-211.

Reifenrath, W.G., Hawkins, G.S. and Kurtz, M.S., 1991, Percutaneous penetration and skin retention of topically applied compounds: An in vitro-in vivo study, J. Pharm. Sci., 80: 526-532.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Riaz M., 1995, Stability and Uses of Liposomes, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 8(2), 69-79 July

Riaz M.,1996, Liposomes Preparation Methods, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 19(1), , 65-77 January

Ripoll L.,Bordes C., Etheve S., Elaissari A. and Fessi H., 2010, Cosmeto-textile from formulation to characterization: an overview, e-Polymers no.040

Rodrigues S., Fernandes I., Martins I. M., Mata V.G., Barreiro F. and Rodrigues A.E., 2008, A Microencapsulation of Limonene for Textile Application, Ind. Eng. Chem. Res., 47, 4142-4147

Rodriguez S.N., Martins I.M., Fernandes I.P., Gomes P.B., Mata V.G., Barreiro M.F. and Rodriguez A.E., 2009, Scentfashion: Microencapsulated Perfumes for Textile Application, Chemical Engineering Journal, 149, 463-472

Rodriguez, R.B. and Xamani, M.S., 2003, Liposomes prepared by high-pressure homogenizers. Liposomes: Part A367: 28-46.

Rubio L., Alonso C., Coderch L., Parra J.L., Marti M., Cebrian J., Navarro J.A., Lis M. and Morell J.V., 2010, Skin Delivery of Caffeine Contained in Biofunctional Textiles, Textile Research Journal, Vol 0(0):1-8

Rubio L., Alonso C., Coderch L., Parra J.L., Martı M., Cebrian J., Navarro J.A., LIS M. and Morell J.V., 2010, Skin Delivery of Caffeine Contained in Biofunctional Textiles, Textile Research Journal, Vol 0(0):1-8

Rutherford H., 2011, Structural Investigations of Liposomes: Effect of Phospholipid Hydrocarbon Length and the Incorporation of Sphingomyelin, Saskatchewan Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi

Salaün F.,Devaux E., Bourbigot S. and Rumeau P., 2009, Application of Contact Angle Measurement to the Manufacture of Textiles Containing Microcapsules, Textile Research Journal, Vol 79(13): 1202–1212

Salvati A., Ristori S. and Oberdisse J., 2007, Small angle scattering and zeta potential of liposomes loaded with octa(carboranyl)porphyrine, J. Phys Chem., 111(35):10357-64

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Sarışık M., Arıcı M., Topbaş Ö. and Karavana S.Y., 2010, A Design of Support Material Containing Diclofenac Sodium Microparticles, 4th International Technical Textiles Congress 16-18 May 2010 İstanbul-Turkey

Seal, B.L., Otero, T.C. and Panitch A., 2001, Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration, Mater Sci Eng R 34 147-230

Seventekin N. and Özdoğan E., 2008, Atmosferik Plazma Tekniğinin Sentetik Tekstil Materyallerine Uygulanabilirliğinin Araştırılması, Tübitak MAG Proje No: 107M527

Shi H. and Xin J. H., 2011, Cosmetic Textiles: Concepts, Application and Prospects

Silverstein, R.M., Bassler, G.C. and Morrill, T.C., 1981, Spectrometric Identification of Organic Compounds. 4th ed. New York: John Wiley and Sons, 1981. QD272.S6 S55

Singh M. K., Varun V.K. and Behera B.K., 2011, Cosmetotextiles: State of Art, Fibres&Textiles in Eastern Europe Vo. 19 No. 4(87) pp. 27-33

Tanrıverdi S.T. and Özer Ö., 2012, Onikomikoz Tedavisi İçin Tranungual Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı, Doktora Tezi

Taylor, T.M., P.M., Davidson, B.D. and Bruce, Weiss, J., 2005, Liposomal nanocapsules in food science and agriculture. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 45(7-8): 587-605.

Teixeira M., A., Rodriguez O., Rodrigues S., Martins I. and Rodrigues A., 2010, A Case Study of Product Engineering: Performance of Microencapsulated Perfumes on Textile Applications, American Institute of Chemical Engineers, Vol.00, No.0, 1-12

Thermo Dionex Application Note:198, Determination of Urea and Allantoin in Cosmetics Using the Acclaim Mixed-Mode HILIC Coloumn
tipeu.cumhuriyet.edu.tr/epitel_dokusu.doc (Erişim Tarihi: 26.07.2015)

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kozmetotekstil Ürünlere İlişkin Kılavuz

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Wang G., 2005, Liposomes as Drug Delivery Vehicles, John Wiley&Sons Inc., 411-434.

Vera, B., Lemperle, G. and Gallao, R.L., 2002, Phagocytosis of Different Particulate Dermal Filler Substances by Human Macrophages and Skin Cells, Dermatol Surg, 28:484-490.

Voncina B., Kreft O., Kokol V. and Chen W.T., 2009, Encapsulation of Rosemary Oil Ethylcellulose Microcapsules, Textile and Polymer Journal, Vol.1. No.1., 13-19

www.akema.it, Allantoin a safe and effective skin protectant

www.cnx.org

www.cyrene.com.tr , Cildin yapısı ve fonksiyonları

www.encapsula.com

www.examiner.com

www.innovadex.com

www.naturawellbeing.com/learning-center/Allantoin

www.skinstore.com/allantoin.aspx

Xiaopeng Xu, Si Chen, Bozhen Wu, Meng Ma, Yanqin Shi and Xu Wang, 2015, Effect of allantoin on the stabilization efficiency of Ca–Zn thermal stabilizers for poly(vinyl chloride), J. Therm Anal Calorim 119:597–603

Yılmaz D. and Kanık M., 2009, Poliamid Liflerinde Meydana Gelen Kimyasal Hasarın Tespitinde Kullanılan Test Yöntemlerinin İncelenmesi, Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi, Cilt 14, Sayı 2

Özer Ö., Gökçe E. H., Özcan İ., Tanrıverdi S. T., Gökçe G. and Tekmen I., 2014, Antioksidan Yüklü Mikropartiküller İçeren Dermal Matriks Sistemlerden Doku Onarımı Üzerine Sinerjik Etkilerinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Final Raporu, Proje No: 2012/BİL/001, (2014) pp. 36-41

ÖZGEÇMİŞ

Güneş SAYIT, 1979 yılında Salihli’de doğmuştur. Lise öğrenimini Salihli Lisesi’nde tamamlamıştır. 1996 yılında Ege Üniversitesi Tekstil Mühendisliği bölümünde başladığı lisans eğitimini, 2001 yılında bitirmiştir. Aynı bölümde yaptığı yüksek lisansı 2005 yılında tamamlamıştır. Bildiği yabancı dil İngilizce’dir.