

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİKROKAPSÜLASYON TEKNİĞİ İLE
İYİLEŞTİRİCİ BANDAĞ ÜRETİMİ

Özlem TOPBAŞ

Ocak, 2011
İZMİR

MİKROKAPSÜLASYON TEKNİĞİ İLE İYİLEŞTİRİCİ BANDAĞ ÜRETİMİ

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Tekstil Mühendisliği Bölümü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı**

Özlem TOPBAŞ

Ocak, 2011

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

ÖZLEM TOPBAŞ tarafından **PROF. DR. A. MERİH SARIŞIK** yönetiminde hazırlanan “**MİKROKAPSÜLASYON TEKNİĞİ İLE İYİLEŞTİRİCİ BANDAJ ÜRETİMİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Merih SARIŞIK

Danışman

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Mustafa SABUNCU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında engin bilgi ve fikirlerinden yararlandığım, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Merih SARIŞIK'a,

Çalışmalarım boyunca bilgi ve yardımlarıyla bana yol göstererek rehberlik eden ve desteklerini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Mesut ARICI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sinem Yaprak KARAVANA'ya,

Bu çalışmayı gerçekleştirme olanağını sağlayan Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Gökhan ERTAN ve Sayın Prof. Dr. Tamer GÜNERİ'ye,

Ortopedik destek malzemesinin kullanım alanlarının belirlenmesi ve uygulanabilirlik çalışmaları konusunda danışmanlık yapan Sayın Doç. Dr. Cihat ÖZTÜRK'e,

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen Sayın Araş. Gör. Dr. Gökhan ERKAN'a,

Çalışmalarım için püskürterek kurutma cihazının kullanılmasını sağlayan Sayın Prof. Dr. Ufuk Yücel'e sonsuz teşekkürler.

109M272 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında, bu tez çalışmasına desteğinden dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederiz.

Sahip olduğum bütün değerlerin yaratıcısı canım aileme, tüm zor anlarımda her zaman yanımda olan biricik kardeşime sevgilerin en yücesiyle...

Özlem TOPBAŞ

MİKROKAPSÜLASYON TEKNİĞİ İLE İYİLEŞTİRİCİ BANDAĞ ÜRETİMİ

ÖZ

İnsanlığın başlangıcından beri tekstil ürünleri insanları çevresel koşullardan korumak amacıyla üretilmekte ve kullanılmaktadır. Yıllar geçtikçe tekstil ürünlerinin özellikleri, kalitesi ve kullanılma konforu artmış, sonunda günümüzde tekstil ürünleri günlük hayatımızda önemli bir yer edinmiştir. Tüm bu gelişmelerin sonucu olarak da, tekstil ürünleri bandajlar ya da yapay dokular gibi tıp alanında da kendine bir yer bulmuştur. Bununla birlikte, ilaç taşıyıcı sistemleri taşıyan tekstil ürünleri geçen yüzyılın sonuna kadar geliştirilememiştir. Klasik dozaj formlarının yanı sıra, tıbbi tekstillere tedavide yer verilmesinin en önemli sebeplerinden biri, bazı etkin maddelerin tabletler ya da kapsüller gibi oral dozaj formları halinde alındığında metabolizasyondan sonra inaktif hale gelebilmesi ya da etki gösterebilmeleri için çok yüksek dozda alınmalarının gerekli olmasıdır.

Bu çalışmanın amacı antienflamatuvar etkin madde içeren mikropartiküllerin oluşturulması ve bu mikropartiküllerin ortopedik destek materyaline applike edilmesidir. Antienflamatuvar etkin madde ve etil selüloz polimeri emülsiyon/solvent uzaklaştırma ve püskürterek kurutma yöntemi ile kapsülendirilerek ilaç yüklü mikropartiküller hazırlanmıştır. Elde edilen mikropartiküller üzerinde diferansiyel taramalı kalorimetri, FT-IR (Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi), X ışını difraktometresi, partikül boyutu analizi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Uygun niteliğe sahip mikropartiküller ortopedik destek materyaline applike edilmiştir. Etkin madde miktar tayinleri ise in-vitro ilaç salım çalışmaları ile belirlenmiştir. Aplikasyon ve tekrarlı yıkamalar sonrasında mikropartikül varlığı ve durumu taramalı elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Anti-enflamatuvar, mikrokapsülasyon, ortopedik destek materyali, kontrollü salım, tıbbi tekstil

PRODUCTION OF WOUND DRESSING WITH MICROCAPSULATION TECHNICS

ABSTRACT

Since the dawn of mankind textile materials have been produced and used to protect people from the surrounding environment. Over the years, textile properties like quality and wearing comfort have improved, and it is true to say that textile materials are an important aspect of our everyday lives. Logically, textile materials have found their way in the medical field as well, e.g., artificial aortas and bandages. However, advanced functional textile drug delivery systems were not developed until the end of the last millennium. Besides the classic dosage forms, one of the most important reasons of using the textiles in medical industry is that, some active agents become inactive after metabolism or they should be taken rather high dosage to influence.

The aim of this study is to form microparticles which contains anti-inflammatory and to apply the resultant to the orthopedic support material. Drug loaded microparticles were prepared anti-inflammatory active material encapsulated with ethyl cellulose polymer by emulsion/solvent evaporation and spray drying method. Characterization studies were performed on the resulting microparticles by differential scanning calorimeter, FT-IR (Fourier transformation – infrared spectroscopy), X-ray diffractometer, particle size analyze and scanning electron microscope. The microparticles which are appropriate properties were applied onto the orthopedic support material. The release of the active substances from the prepared textile material was investigated by in-vitro drug release studies. After the application and washing cycles, the presence and the situation of the particle was analyzed with the use of scanning electron microscope.

Keywords: Anti-inflammatory, microencapsulation, orthopedic support materials, controlled release, medical textiles

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
BÖLÜM BİR – GİRİŞ	1
1.1 Mikrokapsülasyon	2
1.1.1 Mikrokapsülasyon Teknikleri	3
1.1.1.1 Ara Yüzey Polimerizasyonu	4
1.1.1.1.1 Emülsiyon Polimerizasyonu	4
1.1.1.1.2 Misel Polimerizasyonu	5
1.1.1.1.3 Radikal Zincir Polimerizasyonu	5
1.1.1.1.4 Polikondenzasyon Polimerizasyonu	5
1.1.1.2 İn-situ Polimerizasyon	5
1.1.1.3 Faz Ayrımı Metodu (Koaservasyon)	6
1.1.1.3.1 Basit Koaservasyon	6
1.1.1.3.2 Kompleks Koaservasyon.....	7
1.1.1.4 Süperkritik Akışkan Yöntemi	7
1.1.1.5 Moleküler Kapsülleme Yöntemi	7
1.1.1.6 Püskürterek Kurutma Yöntemi	8
1.1.1.7 Soğutarak Kurutma Yöntemi	9
1.1.1.8 Sıcak Eriyik Mikrokapsülasyonu – Ekstrüder Yöntemi	9
1.1.1.9 Santrifuj Yöntemi	9
1.1.1.10 Rotasyonel Süspansiyon Ayırma – Döner Disk Metodu	9
1.1.1.11 Akışkan Yatak Yöntemi	10
1.1.2 Mikrokapsülasyon Teknolojisinin Tekstil Alanındaki Uygulamaları ...	10
1.2 Tekstil Esaslı İlaç Salım Sistemleri	13

1.2.1 Bazı İlaç Salım Mekanizmaları	15
1.2.1.1 Hemen Salım	16
1.2.1.2 Kontrollü Salım	16
1.2.1.3 Geciktirilmiş salım	17
1.2.2 İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Kinetiği	19
1.3 Tıbbi Tekstil Olarak Ortopedik Destek Materyalleri	23
1.4 Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar	25
1.5 Diklofenak Sodyum	26
1.6 Etil Selüloz	28
1.7 Önceki Çalışmalar	30
BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM	35
2.1 Materyal	35
2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	35
2.1.2 Kullanılan Cihazlar	36
2.1.3 Kullanılan Kumaş	36
2.2 Yöntem	36
2.2.1 Etkin Maddeler ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	37
2.2.1.1 FTIR Spektrumu (Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi) ...	37
2.2.1.2 Termal Analiz, DSC (Diferansiyel taramalı kalorimetri)	37
2.2.1.3 Etkin Maddenin UV spektrumu	38
2.2.2 Formülasyon Çalışmaları	39
2.2.2.1 Ön Formülasyon Çalışmaları	39
2.2.2.2 Formülasyonların Hazırlanması ve Yapılan Çalışmalar	39
2.2.2.2.1 Emülsiyon/Solvent Uzaklaştırma Yöntemi	39
2.2.2.2.2 Püskürterek Kurutma (Spray Drying) Yöntemi	41
2.2.3 Elde Edilen Partiküllerin Kumaşa Aktarımı	42
2.2.4 Ürünlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	43
2.2.4.1 XRD (X -ışını difraktometresi)	43
2.2.4.2 Partikül Boyutu Analizi	43

2.2.4.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)	43
2.2.4.4 Yıkama Dayanımı	43
2.2.4.5 Mikropartiküllerin İçerdiği Diklofenak Sodyum Miktarının ve Kapsülasyon Veriminin Belirlenmesi	44
2.2.4.6 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinin Yüzey Morfolojisi	44
2.2.5 İlaç Salım Çalışmaları	45
2.2.5.1 pH 7.4 tampon çözeltisinin hazırlanması	45
2.2.5.2 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinde Diklofenak Sodyum Tayini	45
2.2.5.3 İn-vitro İlaç Salımı	45
BÖLÜM ÜÇ – ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	47
3.1 Etkin Maddeler ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	47
3.1.1 FTIR Spektrumu (Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi)	47
3.1.2 Termal Analiz, DSC (Diferansiyel taramalı kalorimetri)	49
3.1.3 Etkin Maddenin UV spektrumu	52
3.2 Ön Formülasyon Çalışma Sonuçları	53
3.3 Ürünlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	55
3.3.1 XRD (X -Işını difraktometresi)	55
3.3.2 Partikül Boyutu Analizi	57
3.3.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)	59
3.3.4 Mikropartiküllerin İçerdiği Diklofenak Sodyum Miktarının ve Kapsülasyon Veriminin Belirlenmesi	67
3.3.5 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinin Yüzey Morfolojisi	67
3.3.6 Yıkama Dayanımı	69
3.4 İlaç Salım Çalışmaları	72
3.4.1 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinde Diklofenak Sodyum Miktarının Belirlenmesi	72

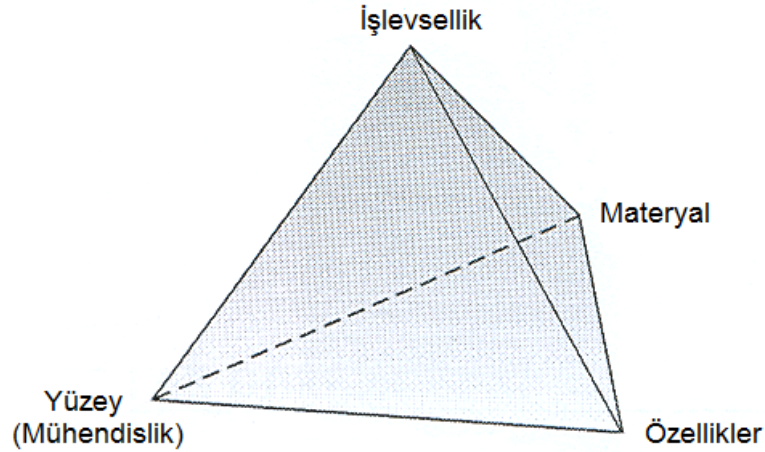
3.4.2 In-vitro ilaç salımı	72
BÖLÜM DÖRT – SONUÇLAR	75
KAYNAKLAR	79
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	90

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Tekstil sektöründe katma değer kazandıran, rekabet ortamı ve farklılık yaratan, pazar payını arttıran fonksiyonel işlemlerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Tüketicinin isteklerini sadece estetik özellikler değil aynı zamanda fonksiyonel özellikler de belirlemektedir. Tıbbi tekstiller ve bununla ilgili olan bakım ve hijyen sektörü, tekstil endüstrisinin önemli ve büyüyen alanlarından biridir. Büyüme hem tekstil teknolojisindeki hem de tıbbi yöntemlerdeki sürekli devam eden ilerleme ve yenilikler sayesinde olmaktadır.

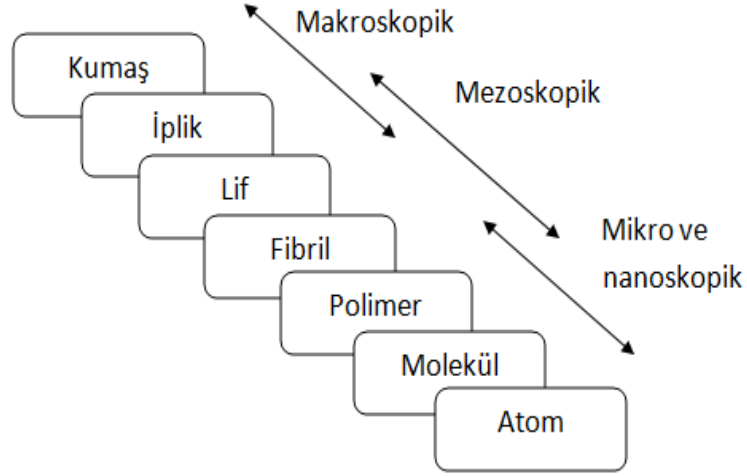
İnsanlığın başlangıcından beri tekstil ürünleri insanları çevresel koşullardan korumak amacıyla üretilmekte ve kullanılmaktadır. Yıllar geçtikçe tekstil ürünlerinin özellikleri, kalitesi ve kullanılma konforu artmış, sonunda günümüzde tekstil ürünleri günlük hayatımızda önemli bir yer edinmiştir. Tüm bu gelişmelerin sonucu olarak da, tekstil ürünleri bandajlar ya da yapay dokular gibi tıp alanında da kendine bir yer bulmuştur. Bununla birlikte, ilaç taşıyıcı sistemleri taşıyan tekstil ürünleri geçen yüzyılın sonuna kadar geliştirilememiştir (Nierstras, 2007).



Şekil 1.1 Tekstil materyallerinde işlevsellik (Nierstras, 2007)

Tekstil ürünleri farklı materyal ve yapılarla birleşebilen çok yönlü ürünlerdir. Tekstillerin özellikleri ve fonksiyonellikleri mikro-, nano-, meso- ve makroskopik

uzunluk ölçümlerinde hem kimyasal hem fiziksel özelliklerinden etkilenmektedir.



Şekil 1.2 Farklı uzunluk ölçüleri (Nierstrasz, 2007)

Tekstil materyalleri gerçekte üretim yöntemlerine bağlı olmasına rağmen, emici kapasiteleri ile birlikte nispeten açık ve gevşek geçirgen yapılarıdır. Özellikle açık geçirgen yapısı ve geniş yüzey alanı tekstil materyallerini *in-* ve *ex-vivo* ilaç taşıyıcı uygulamalar için kullanışlı bir temel materyal yapmaktadır. Tekstil ilaç taşıyıcı sistemler bu yüzden daha iyi ve kaliteli bir yaşam için katkıda bulunabilirler (Nierstrasz, 2007).

1.1 Mikrokapsülasyon

Mikrokapsülasyon fonksiyonel işlemlerin etkisini uzun süre koruması için kullanılan önemli bir araçtır. Mikrokapsülasyon sayesinde çevre koşullarına ve yıkamaya dayanıksız ürünler koruma altına alınabilmekte, tat ve kokular gizlenebilmekte, toksik materyaller güvenli bir şekilde taşınabilmekte ve ürünlere kontrollü salım özelliği kazandırılabilir (Sarışık ve Cireli, 2002).

Mikropartiküler sistemlerin ilki olarak kabul edilen mikrokapsüller, bir çekirdeğin çeperle kaplanması sonucu oluşan dozaj şeklidir. Partiküllerin mikrokapsül olarak sınıflandırılması için evrensel olarak kabul edilen kesin bir boyut aralığı tanımlaması

mevcut değildir. Bununla birlikte pek çok kişi mikrokapsülleri 1 µm'den küçükse nanokapsül, 1000 µm'den büyükse makrokapsül olarak sınıflandırır. Yaygın olarak kullanılan çekirdek materyalleri kokular, kozmetikler, mürekkepler, aktif enzimler, ilaçlar, faz değiştiren materyaller, gıda maddeleri ve zirai kimyasallardır. Pek çok kaplama materyali organik karakterli polimerik maddeler olup, yağlar ve mumlar da bu amaçla kullanılır (Thies, 1996).

1.1.1 Mikrokapsülasyon Teknikleri

Literatürde birçok mikrokapsülasyon yöntemi bulunmaktadır. Tablo 1.1'de sık kullanılan kimyasal ve mekanik mikrokapsülasyon teknikleri verilmiştir. Mikrokapsülasyon tekniğinin seçiminde, çekirdek materyalin tipi, istenilen partikül boyutu, çeper materyalinin geçirgenliği vb. özellikler önemlidir. Hedeflenen etkiye göre mikrokapsülasyon tekniği seçilmelidir. Tablo 1.2'de mikrokapsülasyon tekniklerine göre elde edilebilecek partikül boyutları verilmiştir (Ghosh, 2006).

Tablo 1.1 Yaygın olarak kullanılan mikrokapsülasyon teknikleri

Kimyasal Yöntemler	Mekanik yöntemler
Ara Yüzey Polimerizasyonu	Püskürterek Kurutma Yöntemi
- Emülsiyon Polimerizasyonu	Soğutarak Kurutma Yöntemi
- Misel Polimerizasyonu	Sıcak Eriyik Mikrokapsülasyonu
- Radikal Zincir Polimerizasyonu	Santrifuj Yöntemi
- Polikondenzasyon Polimerizasyonu	Rotasyonel Süspansiyon Ayırma
<i>İn-Situ</i> Polimerizasyonu	Akışkan Yatak Yöntemi
Faz Ayrımı Metodu (Koaservasyon)	
- Basit Koaservasyon	
- Kompleks Koaservasyon	
Süperkritik Akışkan Yöntemi	
Moleküler Kapsülleme Yöntemi	

Tablo 1.2 Mikrokapsülasyon tekniklerine göre partikül boyutları

Mikrokapsülasyon Tekniği	Partikül Boyutu (μm)
Ekstrüder	250–2500
Püskürterek Kurutma	5–5000
<i>İn-situ</i> Polimerizasyon	0.5–1100
Ara Yüzey Polimerizasyonu	0.5–1000
Koaservasyon	2–1200
Döner Disk Metodu	5–1500
Akışkan Yatak Yöntemi	20–1500

1.1.1.1 Ara Yüzey Polimerizasyonu

Ara yüzey polimerizasyonu birbiri ile karışmayan iki sıvı fazın ara yüzeyinde çeşitli monomerlerin birbiri ile reaksiyona girerek dispers fazı hapsedecek şekilde film oluşturmasıdır. Genellikle iki reaktif monomer bulunmaktadır. Bunlardan biri çekirdek materyalin çözeltisini veya dispersiyonunu içeren sulu fazda çözülmüştür, diğeri ise emülsifiye adımından sonra sulu olmayan fazda çözülmektedir. Su/yağ (W/O) emülsiyonun oluşması için uygun bir emülgatörün stabilizatör olarak ilavesi gerekmektedir. Monomerler birlikte difüze olup ara yüzeyde ince bir kaplama oluşturacak şekilde polimerleşmektedirler. Ortalama polimerizasyon derecesi monomerlerin reaktifliğine, konsantrasyonlarına, fazları oluşturanlara ve ortam sıcaklığına bağlıdır (Deasy, 1984; Kaş, 2002).

1.1.1.1.1 Emülsiyon Polimerizasyonu. Emülsiyon polimerizasyonu, süspansiyon polimerizasyonuna benzese de üç farklı noktası vardır: Başlatıcı başlangıçta sulu fazda yer alır, daha şiddetli karıştırma uygulanması sonucunda partikül büyüklüğü genellikle 100 μm 'nin altında çoğu kez de 1 μm 'nin altında yani nanometre bölgesindedir, yüzey aktif madde konsantrasyonu çok daha fazladır. Emülsiyon

polimerizasyonunun diğer polimerizasyon yöntemlerine göre üstün tarafları şunlardır: çok yüksek hızda yüksek moleküler ağırlıklı polimerizasyon, reaksiyonun sıcaklığı reaksiyon sırasında azalmasıdır. Dezavantajı ise yüksek konsantrasyonda reaksiyona girmemiş monomer bulunabilir (Deasy, 1984).

1.1.1.1.2 Misel Polimerizasyonu. Monomer ve çekirdek materyali polimerizasyon başlamadan önce karboksimetilselülozdan çok daha yüksek konsantrasyondaki misellerin içerisinde. Dıştaki çözgen olmayan faz tarafından, monomerin misellerden difüzyonu engellenir. Bu sayede partikül boyutları oldukça küçük olur.

1.1.1.1.3 Radikal Zincir Polimerizasyonu. Akrilik temelli ürünler radikal zincir polimerizasyonunda çok kullanılmaktadır. Bunların başında akrilik asit, metakrilik asit, krotonik (Crotonic) asit, akrilamid, akrilik ve metakrilik asidin ester türevleri (etil akrilat, metil metakrilat v.b.) oldukça kullanılmaktadır. Başlatıcı olarak benzoil peroksit, azobisisobutyronitril (azobisisobutyronitrile), amonyum persülfat kullanılabilir. Radikal zincir polimerizasyonu bir poliadiyon polimerizasyonudur ve bundan dolayı reaksiyon ortamında yan ürün bulunmaz. Reaksiyon monomerlerden birinde bulunan çift bağın açılması ve diğer monomerin açılan çift bağa katılmasıyla oluşur.

1.1.1.1.4 Polikondenzasyon Polimerizasyonu. Polimerizasyon sırasında yan ürünler ortaya çıkmaktadır. Poliamid 6.6 ve polietilentereftalat (PET) üretimi sırasında kullanılmaktadır.

1.1.1.2 İn-situ Polimerizasyon

İn-situ polimerizasyonu, arayüzey polimerizasyonuna oldukça benzemektedir. Arayüzey polimerizasyonunda monomerler her iki fazda bulunmaktadır ve polimerizasyon reaksiyonu kapsülasyon reaktörünün içerisinde meydana gelmektedir. Fakat in-situ polimerizasyonunda çekirdek materyalinin olduğu fazda hiçbir reaktif ajan bulunmamaktadır. Polimerizasyon sadece sürekli fazda ve dispers çekirdek materyali ile sürekli fazın oluşturduğu arayüzeyin devamlı faz kısmında

gerçekleşir. Düşük moleküler ağırlıklı ön polimerin polimerleşmesiyle boyutu büyümekte ve sürekli fazdan dispers çekirdek materyalin üzerine çökmekte ve böylece mikrokapsülasyon gerçekleşmektedir. *İn-situ* polimerizasyonunda en çok kullanılan monomerler üre-formaldehit, melamin-formaldehit ve üre-melamin-formaldehit monomerleridir. Suda çözünmeyen sıvı çekirdek materyallerinin ve katı çekirdek materyallerinin mikrokapsülasyonunda kullanılır. Arayüzey polimerizasyonunda olduğu gibi, uygun bir karıştırıcı ve yüzey aktif madde ile çekirdek maddenin sulu emülsiyonu oluşturulur. Emülsiyon oluştuktan sonra ön polimer ilave edilir ve polimerizasyonun devam etmesi için pH ve sıcaklık uygun şartlara getirilir.

1.1.1.3 Faz Ayrımı Metodu (Koaservasyon)

Faz ayrımı metodunda çekirdek materyali polimer çözeltisi içerisinde dispers haline getirilmektedir. Polimer çözeltisinin çözülebilirliği karıştırılırken sıcaklığın düşürülmesi, pH'ın değiştirilmesi, iyon gradiyentinin yaratılması vb. yöntemlerle faz ayrımı gerçekleştirilerek çeper materyali oluşturulmaktadır. Bir çok doğal polimer bu metoda uygundur (Holme, 2003; Aggarwal, Dayal, ve Kumar, 1998).

Bu yöntem sulu ve organik faz ayrımı olmak üzere iki grup altında incelenmektedir. Sulu çözücüden faz ayrımı ise, basit ve kompleks koaservasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Kaş, 2002).

1.1.1.3.1 Basit Koaservasyon. Basit koaservasyon, tuz veya alkol gibi suya ilgisi yüksek olan maddelerin eklenmesiyle gerçekleştirilir. Sıcaklık, pH, çözücü ve tuz 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. Ayrı fazların oluşmasından dolayı polimer katılarak çekirdek maddenin çevresini sarmaktadır. Kullanılan polimere ve sisteme göre ilave çapraz bağlayıcılarla çeperi sertleştirilmektedir (Kaş, 2002).

1.1.1.3.2 Kompleks Koaservasyon. Farklı yüklere sahip iki kolloid kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Hidrofilik kolloidin sulu çözeltisi hazırlandıktan sonra ortama farklı yükteki ikinci kolloid ilave edilmektedir. İkinci kolloidin ilavesinden sonra kolloidler çekirdek madde etrafında toplanmaktadır. Böylece kompleks koaservasyona göre mikrokapsülasyon gerçekleşmektedir (Kaş, 2002).

1.1.1.4 Süperkritik Akışkan Yöntemi

Süperkritik akışkanlar, hem sıvıların hem de gazların özelliklerini gösteren ve çok fazla sıkıştırılma kabiliyetine sahip gazlardır. En çok kullanılan bileşikler CO₂, alkanlar (C₂ – C₄) ve azot oksitlerdir (N₂O). Sıcaklıkta veya basınçta çok küçük değişimler süperkritik akışkanların yoğunluğunda çok büyük değişikliklere yol açtığından birçok endüstri uygulamasında kullanılmaktadır. Süperkritik CO₂, toksik ve yanıcı özelliklerinden, ucuza ve yüksek saflıkta elde edilebilmesinden ve düşük kritik sıcaklık değerine sahip olmasından dolayı en çok kullanılan süperkritik akışkandır. Pestisitler, pigmentler, ecza maddeleri, vitaminler, koku ve tat veren maddeler ve boyalar bu yöntem ile kapsüllenebilmektedir. Çözünen (akrilatlar, polietilen glikol) veya çözünmeyen (proteinler, polisakkaritler) birçok materyal kullanılmaktadır (Ghosh, 2006).

1.1.1.5 Moleküler Kapsülleme Yöntemi

Kapsülasyon yöntemlerinden bir diğeri ise içerik (inklüzyon) kompleksleri hazırlanmasıdır. Bu komplekslerin hazırlanmasında yoğun olarak siklodekstrin adı verilen maddelerden yararlanır. Siklodekstrinler, nişastanın enzimatik degradasyonu ile oluşan hidrofobik bir iç boşluk ve hidrofilik dış yüzeye sahip α -D-glukopiranoz ünitelerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Siklodekstrinler boşluklarının şekline uyan moleküller ile içerik kompleksleri oluşturmak üzere etkileşirler (Taneri, 2004). Tekstil materyallerine antimikrobiyal etki, koku gibi değerlerin kazandırılmasında siklodekstrinlerin bu etkileşimlerinden yararlanılmaktadır. Siklodekstrinlerin bazı tiplerinin fiksajı, selülozun hidroksil grupları üzerinden herhangi bir bağlayıcıya gerek olmadan gerçekleşmektedir

(Voncina ve Le Marechal 2004; Voncina ve Chen, 2007).

1.1.1.6 Püskürterek Kurutma Yöntemi

Püskürterek kurutma tekniği daha çok ısı duyarlı besinler, eczacılıkla ilgili maddeler ve diğer etkin maddelerin kurutulması için kullanılmaktadır. Püskürterek kurutma bir koruyucu matriks içerisine etkin maddenin hapsedildiği bir kapsülasyon metodudur. Diğer konvansiyonel mikrokapsülasyon teknikleri ile karşılaştırıldığında, püskürterek kurutma yönteminde nispeten basit ve sürekli bir proses işlemi içinde mikrokapsüllerin üretilmesi cazibeli bir avantaj sunmaktadır (Ré, 1998).

Püskürterek kurutmada materyal bir polimer çözeltisinin içerisinde çözülür. Elde edilen çözelti sistemi memeciğin içerisinden pompalanarak içinde sıcak hava bulunan bir kabine aerosol halinde püskürtülmektedir. Kabin içerisindeki sıcak hava nedeniyle çözgen uzaklaştırılmakta ve mikrokapsül oluşturulmaktadır. Çekirdek - materyal oranı, viskozite, konsantrasyon ve başlangıç çözeltisinin sıcaklığı mikrokapsüllerin özelliklerini etkilemektedir (Mathiowitz, Chickering, Jong, ve Jacop, 2000; Aggarwal, Dayal, ve Kumar, 1998, Ghosh, 2006; Thies, 1996).

Genelde, püskürterek kurutma yöntemiyle üretilen mikrokapsüller mikroküre formundadırlar. Mikrokapsülasyon boyunca kapsül büyüklüğü dağılımı birçok parametreye bağlı olmasına rağmen, bu yöntemle partikül büyüklüğü 100µm'den küçük olan mikrokapsüller elde edilir. Püskürterek kurutmanın potansiyel kullanımı, özellikle mikropartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında yaygındır.

Püskürterek kurutma yönteminde atomizerin seçimi çok önemli parametrelerden biridir ve partikülün büyüklük dağılımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Atomizerlerin genel formları; basınç atomizerleri, santrifüj atomizerleri ve iki akışkanlı atomizerlerdir (Ré, 1998).

1.1.1.7 Soğutarak Kurutma Yöntemi

Prensip olarak püskürterek kurutma ile aynıdır. Kurutma işlemi sıcak hava yerine soğutulmuş yapılır.

1.1.1.8 Sıcak Eriyik Mikrokapsülasyonu – Ekstrüder Yöntemi

Sıcak eriyik mikrokapsülasyonu, çekirdek materyalinin, eriyik halindeki polimerin içerisine karıştırılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Eriyik polimer cam sıcaklığının altında soğumaya başlayarak materyalini oluşturur (Mathiowitz, 2000). Kabuk materyali uygun bir solvent içerisinde çözülerek istenen viskozitede ekstrüdere gönderilebilir. Bu durumda çözgen ekstrüder çıkışında sıcak hava ile uzaklaştırılarak katılaştırılır veya kogülasyon banyosuna aktararak jelleşmesi sağlanır (Thies, 1996; Ghosh, 2006).

1.1.1.9 Santrifuj Yöntemi

Yöntem olarak ekstrüder yöntemine benzemektedir. Birbiriyle karışmayan iki sıvıyı dönen memeciklerden geçirerek mikrokapsülasyon sağlanır. Memecikten çıkan materyal hızla soğuyarak katılaşır ve çekirdek materyalinin etrafını kaplar. Kabuk materyalinin eriyik halde göreceli olarak düşük viskoziteye sahip olması, soğutma sırasında hızlı kristalizasyonunu sağlar. Çekirdek madde olarak en uygun olanlar sulu çözeltiler gibi polar yapıdaki çözeltilerdir (Ghosh, 2006).

1.1.1.10 Rotasyonel Süspansiyon Ayırma – Döner Disk Metodu

Bu yöntem ekstrüder, püskürterek kurutma ve santrifuj yöntemine oldukça benzemektedir. Çekirdek materyali, formülasyonu içerisinde dispers halde birlikte döner disk üzerine beslenir. Diskin kenarında kabuk materyali ile fırlayan çekirdek materyali, materyalinin soğutulup katılaşmasıyla kapsül içerisine hapsedilir. Düz, konik veya kâse şeklinde diskler kullanılabilir. Bu yöntemin düşük maliyetli, hızlı ve yüksek besleme hızlarıyla çalıştığı ve elde edilen mikrokapsüllerin 150 µm altında

boyutlara sahip olduğu belirtilmektedir. Bu metotta iyi sonuç alınabilmesi için çekirdek materyalinin kre formunda cihaza verilmesi gerekmektedir. Kabuk materyalinin viskozitesi önemlidir. Sıcak eriyik halindeki birçok kabuk materyali ile çalışılabilmesine rağmen, viskozitenin 5000 cP den düşük olması gerekmektedir (Thies, 1996).

1.1.1.11 Akışkan Yatak Yöntemi

Bu yöntem aynı zamanda Wurster yöntemi olarak da adlandırılmaktadır. Toz halindeki çekirdek madde akışkan yatak kullanılarak havada süspanse edilir ve üzerine kapsül çeperini oluşturacak çözelti, sspanسیون veya emülsiyon halindeki kaplama maddesi püskürtülür. Çözücü uzaklaştırılarak kaplama maddesinin çekirdek materyalini kaplaması sağlanır. Bu yöntemle etil selüloz, metil selüloz, stearil alkol, selüloz asetat ftalat, zamklar, mumlar ve reçineler kaplama maddesi olarak kullanılabilir. Üretim kapasitesinin yüksek olması, her şekildeki partikülün kapsüllenmesine olanak sağlaması ve uygun kurutma koşulları bu yöntemin avantajlarındanır. Ancak 75 m'den küçük partiküllerin kaplanmasında dispersiyon güçlüğü bulunmaktadır (Kaş, 2002; Erkan, 2008).

1.1.2 Mikroapslasyon Teknolojisinin Tekstil Alanındaki Uygulamaları

Tekstil mamullerine fonksiyonel özellikler kazandırmada uygun kimyasal, fizikokimyasal ve biyolojik teknikler kullanılmaktadır. Bu zelliklerin geliştirilmesinde bitim işlemleri en önemli alternatif yaklaşım olarak yerini korumaktadır. Aktarma ve yüksek enerji kullanılan fizikokimyasal yöntemler artık klasik yaş işlemlerin yerini almıştır. Kumaş veya lif özelliklerinin geliştirilmesi, fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemlerle performansın geliştirilmesiyle sağlanmaktadır. Bu durum kullanım süresince ürüne rahatlık, yumuşaklık, estetik ve konfor gibi özellikler kazandırmaktadır. İyileştirilen zelliklerin başlıcaları; buruşmazlık, güç tutuşurluk, kir ve su iticilik, mikroorganizma, böcek, güve ve mantarlara dayanım, ışık ve ısıya dayanım, çekmezlik, hava şartlarına dayanım gibi özelliklerdir. Bu zelliklerin kazandırılmasında kullanılan yeni yöntemler ise

kaplama, plazma tekniği, mikrokapsülasyon, graft ve/veya homopolimerizasyon, çapraz bağ oluşturan maddeler veya reçine ile işlem gibi teknikleri kapsamaktadır (Vigo, 1997).

Mikrokapsülasyon teknolojisi, gıda, ilaç, kozmetik, ziraat ve diğer alanlarda geniş kullanım alanı bulmaktadır. Tıbbi ve teknik tekstillere getirdiği yeni özellikler ve değerlerle dikkat çeken mikrokapsülasyon, tekstil mamullerine diğer yöntemlerle kazandırılmayacak veya mümkün olsa bile maliyeti çok yüksek olacak bitim işlemlerinin vereceği etkileri kazandırmaktadır. Mikrokapsülasyon tekniği ile hoş kokulu, sıcaklıkla renk değiştiren, böcek uzaklaştırma etkisi olan, güç tutuşan giysiler ve vücuda nemlendirici, dinlendirici özellik veren, kas gevşetici özelliği olan, selülit oluşumunu engelleyen, kıl uzamasını geciktiren veya bronzlaşma etkisi veren çorapların üretimi mümkün olmakta ve bu ürünlere olan ilgi de her geçen gün artmaktadır (Sarıışık ve Cireli, 2002).

1990'lı yılların başında araştırma ve geliştirme düzeyinde kalmış birkaç ticari uygulama sayılmazsa, tekstil endüstrisinin mikrokapsülasyon imkânlarından yararlanmakta çok yavaş hareket ettiği söylenebilir. Ancak 2000 yılıyla beraber, Batı Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'da tekstil endüstrisinde bu konuda ciddi gelişmeler olduğu görülmektedir. Gelişmekte olan ülkeleri kapsayan bir ilgi de, tıbbi ve teknik tekstillere yeni özellik ve artı değerlerin diğer yöntemlere nazaran tek çözüm veya çok daha ucuz olarak kazandırılması yönündedir. Bu alanda en ilginç konu dayanıklı koku vericiler ve nemlendiricilerdeki uygulamalardır. Diğer uygulamalar ise insektisidler, boyarmaddeler, vitaminler, antimikrobiyal maddeler, faz değişim materyalleri, antibiyotik, hormon ve diğer ilaçlar gibi uygulamalardır (Nelson, 2002).

Mikrokapsülasyon teknolojisi ilk olarak 1980'li yıllarda Amerika Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi (NASA) tarafından incelemeye alınmıştır. Astronotların uzaydaki görevleri esnasında karşılaştıkları ekstra sıcaklık değişimlerine karşı giysilerin etkilenmesini azaltmak amacıyla faz değişim materyallerine (PCM) mikroenkapsülasyon uygulanmıştır. Bu faz değiştiren kapsüller, özellikle dış giysiler

(gömlek, yelek, kar giysisi) ve evlerde halı, yorgan ve yastık yüzleri için kullanılmaktadır. Kore’de bulunan bir polimer araştırma enstitüsünde faz değişim materyallerini içeren mikrokapsüllerin sentezine yönelik çalışmalar yapılmıştır (Nelson, 2002). Faz değiştiren materyal içeren tekstil yapılarının sıcaklık düzenleme faktörlerinin saptanması, performanslarının tespiti ve çok katlı kumaş sistemlerinde kullanımına yönelik birçok çalışma mevcuttur (Bendkowska, Tysiak, Grabowski ve Blejzyk, 2005; Sarier ve Önder, 2007; Bo-an, Yi-Lin, Yi, Chap-Yung ve Qing-wen, 2004).

1979 yılından bu yana Ronald T. Dodge firması geniş bir endüstriyel alanda kullanılan mikrokapsülleri üretmekte ve geliştirmektedir. Ana çalışma alanları bayan giysi ve çorapları üzerinedir. Bayan giysilerinde 8-20, çoraplarda 10 yıkamaya dayanıklı mikrokapsül ömürlerine ulaşmışlardır. The Matsui Shikiso Chemical Co. firması koku bileşiklerini kumaşa mikrokapsül kullanarak fikse eden bir yöntem geliştirmiştir. Kapsüllenen bileşikler genellikle misk, amber, ananas, meyva kokusu içermektedir. LJ Specialities firması İngiltere ve diğer ülkelerde çarşaf, havlu ve giysilik gibi ürünlere serinlik hissi veren kolonya, elma ve portakal gibi meyve kokuları yanında, pizza veya kola kokusu veren mikrokapsüller de üretmektedir. 1989 yılında Kanebo firması tarafından fotokromik baskılı kumaştan üretilen tişörtler piyasaya sunulmuştur. Fransa’daki bir grup araştırmacı bandaj ve destek çoraplarına kapsüllenmiş gliserol stearat ve ipek protein nemlendiricilerini applike etmişlerdir. Elde edilen materyalin deri ile direk temas etmesi durumunda rahatlık ve konfor sağlanmıştır (Nelson, 2002).

Aromatik ve koku veren yağların melamin formaldehit, poli (L-laktid) ve siklodekstrin içerisine mikrokapsülasyonu, tekstil materyallerine aplikasyonu, karakterizasyon çalışmaları ve yıkama dayanımlarına yönelik birçok çalışma bulunmaktadır (Hong ve Park, 1999; Wang ve Chen, 2005; Hong ve Park, 2000; Monlorr, Bonet ve Cases, 2007; Lee, H.Y., Lee, S.J., Cheong ve Kim, 2002). Mentol de rahatlatıcı etkisi nedeniyle kapsüllemeye en çok kullanılan çekirdek materyallerden birisidir (Liu, Furuta, Yoshii, Linko ve Coumans, 2000; Soottitantawat ve diğer., 2005).

Mikroenkapsülasyon tekniğinin tekstil uygulamalarındaki bir başka alan ise güç tutuşurluktur. Pamuklu mamullere güç tutuşur özellik kazandırmada uzun yıllardır kullanılan diamonyumfosfat bileşikleri, poliüretan (PU) ve polivinil alkol (PVA) ile kapsülendirilerek tekstil materyallerine applike edilmekte ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir (Giraud ve diğer., 2002; Reshetnikov ve diğer., 1998; Saihi, Vroman, Giraud ve Bourbigot, 2006).

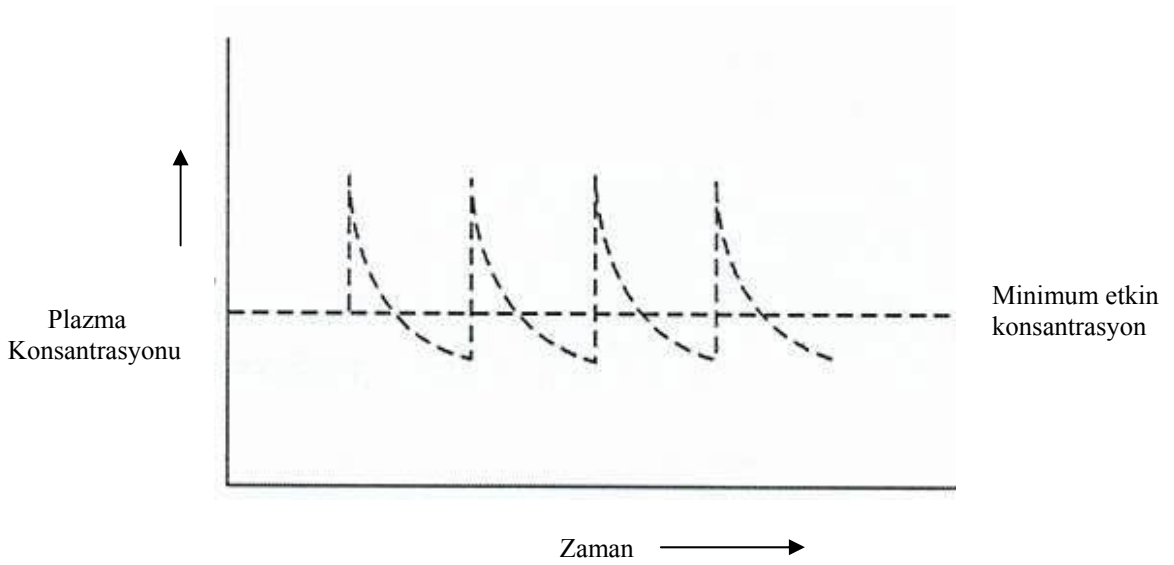
Isı, ışık ve pH ile renk değiştiren lifler ve optik, manyetik ve elektrik özelliklerine sahip kaplamalar da askeri ve ticari uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Townes, 1999; Vikova, 2007). Ayrıca boyama işlemlerinde de boyarmaddelerin mikroenkapsülasyonu ile elde edilen lipozomların, özellikle yün boyamacılığındaki uygulamalarına yönelik birçok çalışma mevcuttur (El-Zawahry, El-Shami ve El-Mallah, 2006).

1.2 Tekstil Esaslı İlaç Salım Sistemleri

İlaç taşıyıcı sistemlerin amacı doğru periyod aralığında ve ilaç etkisini gösterecek belirlenmiş bir büyüklükte ilacı teslim etmektir. Tekstil ilaç salım sistemlerinde ev-sahibi moleküller ya da uygun taşıyıcıların seçimiyle kontrollü salımın oranı ve/ya zamanı ayarlanabilir ve düzenlenebilir. Tekstil esaslı ilaç salım sistemleri; siklodekstrin taşıyan tekstiller, iyon değiştirici lifler, ilaç içeren (mikrokapsüllenmiş) lifler, mikropartiküller ve elektroçekim yöntemiyle üretilmiş ilaç içeren (biyoparçalanabilen) nano-lifler gibi yavaş salım sistemlerine ya da gelecek vaat eden fonksiyonel tekstil ilaç taşıyıcı sistemler üzerine odaklanmıştır (Nierstrasz, 2007; Breteler, Nierstrasz ve Warmoeskerken, 2002).

Klasik dozaj formlarının yanı sıra, tıbbi tekstillere tedavide yer verilmesinin en önemli sebeplerinden biri, bazı etkin maddelerin tabletler ya da kapsüller gibi oral dozaj formları halinde alındığında metabolizasyondan sonra inaktif hale gelebilmesi ya da etki gösterebilmeleri için çok yüksek dozda alınmalarının gerekli olmasıdır. Ayrıca çocuklar, yutma güçlüğü olan kişiler ya da çok yaşlı kişilerin oral yolla ilaç alımı her zaman uygun olmayabilir. Transdermal ilaç uygulamasını sağlayan tekstil

materyalleri bu tip durumlarda oral ilaç taşıyıcı sistemlere uygun bir alternatif olabilir. Ayrıca uzun süreli ilaç salımının gerektiği durumlarda bu tip ilaç taşıyıcı sistemler günlük enjeksiyon uygulamalarına ya da tablet alımlarına göre tercih edilebilir. Tıbbi tekstil materyallerinin transdermal uygulaması, hem uygulama sıklığını azaltarak hem de uygulanan dozu düşürerek diğer sistemlere göre daha avantajlı olabilir (Nierstrasz, 2007).



Şekil 1.3 Konvansiyonel bir ilaç taşıyıcı sistemde zaman-plazma konsantrasyon grafiği

Ağız yolu ile kullanılan tablet türü katı dozaj şekilleri tüm farmasötik formüller arasında en büyük ve en önemli yeri işgal ederler. Oldukça yaygın olarak kullanılan bu farmasötik şeklin avantajları:

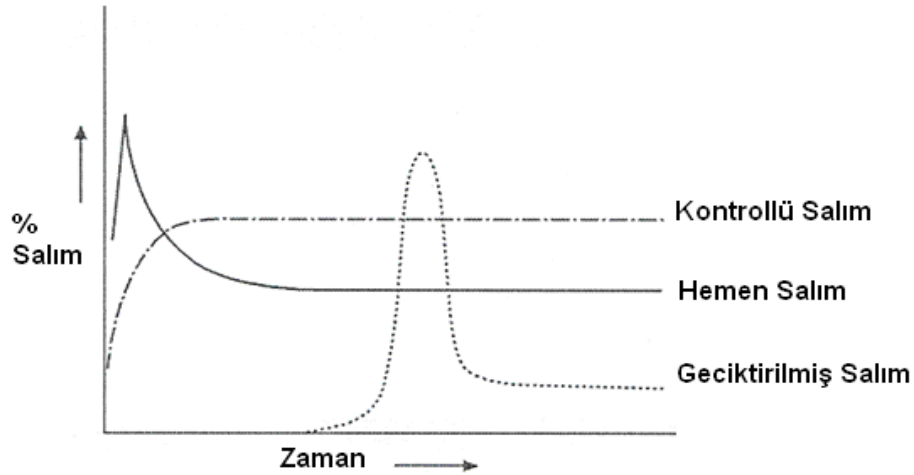
- Katı ilaç şekillerinin daha stabil olması nedeniyle uzun ömürlü preparatlardır.
- Doğru formüle edilip, doğru hazırlandığında tam ve değişmez doz alımı sağlarlar.
- Küçük hacimde olduğundan hasta tarafından kullanılması kolay, hafif olması nedeniyle kolay taşınan ve diğer preparatlardan daha ucuz ilaç şekilleridir.

Dezavantajları ise, bazı hastalar özellikle çocuklar ve ağır hastalar tablet yutmada güçlük çekebilirler. Bu sorun tek doz yerine yarı dozda iki tablet olacak şekilde hazırlanarak giderilebilir ama yeterli çözüm değildir (Acartürk, 2007).

Tıbbi tekstil materyallerinin transdermal olarak uygulaması, hem uygulama sıklığını azaltarak hem de uygulanan dozu düşürerek diğer farmasötik dozaj şekillerine göre avantajlı olabilir. Oral uygulamadan sonra karaciğerden ilk geçiş etkisi görülürken, etkin madde transdermal yolla verilirse ilk geçiş etkisi görülmez. Ayrıca, transdermal uygulama ile etkin maddenin sürekli ve denetimli plazma düzeyi sağlanabildiği için, yan etki görülme olasılığının azalması ve hasta uyuncunun arttırılması mümkündür. Tedavide istenmeyen bir etki görüldüğünde, dozaj formunun deriden basitçe uzaklaştırılması ile sonlandırılabilir. Bununla birlikte, ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanırken bütün ilaçların kontrollü salım sistemlerinin hazırlanamayacağı ve her etkin maddeye uygun tek bir hazırlama yönteminin olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır (Gürsoy, 2002; Nierstrasz, 2007).

1.2.1 Bazı İlaç Salım Mekanizmaları

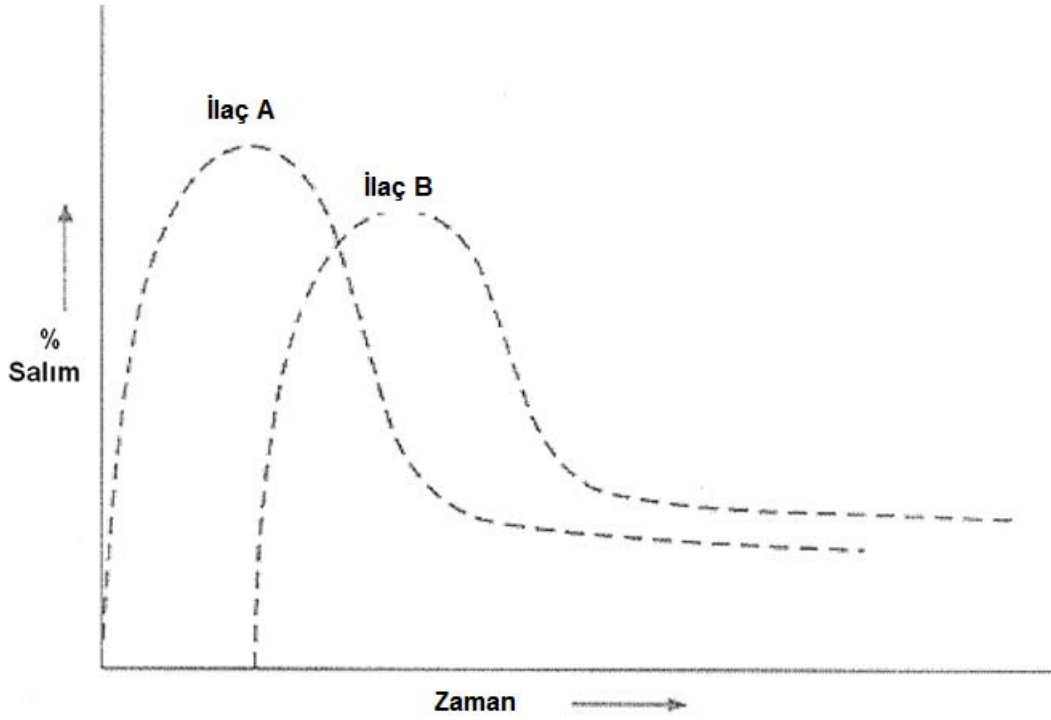
Tekstil esaslı ilaç taşıyıcı sistemlerde; kontrollü salım, hemen salım ve geciktirilmiş salım olmak üzere farklı salım mekanizmaları yer almaktadır.



Şekil 1.4 Farklı salım mekanizmalarına ait zaman -% salım grafiği

1.2.1.1 Hemen Salım

Hemen salım formülasyonlarında, ilaçlar nispeten kısa bir zaman içinde etkisini gösterebilir. Başlangıçta konsantrasyon, süratle artar, hemen ardından Şekil 1.5'te şematik olarak gösterilen keskin bir inişle azalmaya başlar. İstenilen etkiyi sağlamak için nispeten yüksek konsantrasyon ve sıkça dozaj alımı gereklidir. Bu salım çeşidi hemen salım istendiği durumlarda gereklidir. Diğer taraftan, ilaçların hemen salımında çoğu kez konvansiyonel sistemlerin tekstil ilaç sistemlerinden daha uygun ve etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 1.5 Çoklu ilaç kombinasyonlarının kontrollü salımı

1.2.1.2 Kontrollü Salım

Kontrollü salım, başından sonuna kadar aynı seviyede sürdürülen salım olarak adlandırılır. Etkin maddenin salımı, derhal salım sistemleriyle karşılaştırıldığında uzun bir zamanda ve daha düşük konsantrasyonlarda sağlanmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinde, ilaç genellikle azalan dozaj sıklığından dolayı uzatılmış bir zaman periyodunda, saatler, günler ve hatta yıllar, çok yavaş bir hızda salım

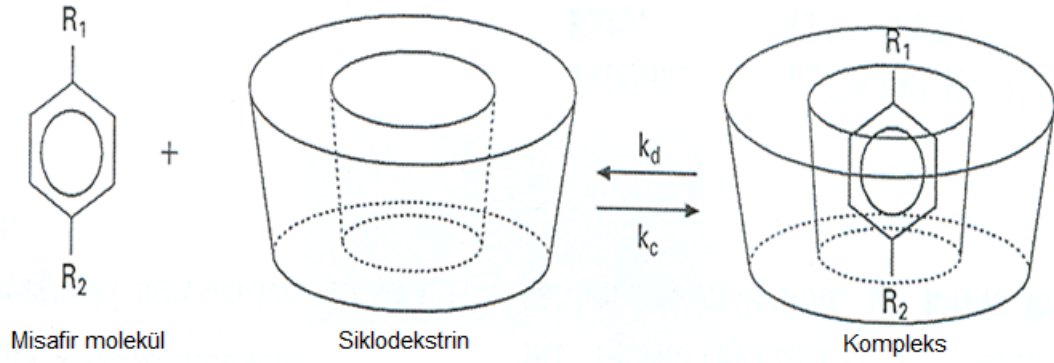
yapılmaktadır. Bu sistemlerde örneğin, difüzyon, dekompleksasyon, çözülme, iyon değişimi, aşınma ve bozulma gibi farklı prensipler salım oranını kontrol etmek için kullanılır.

1.2.1.3 Geciktirilmiş salım

Geciktirilmiş salım sistemlerinde ilaçların salımı bir (dış) tetik/uyarıcı ya da zamanla tanımlanmaktadır. Salım sonucu seçilen materyallere ve tasarıma bağlı olarak hemen salım ya da yavaş salım tipi olabilir. Aşınma, bozunma ya da çözünmenin derecesi ve oranı bir yana, pH, sıcaklık, iyonik mukavemet ve hatta ışık bu tetiklenmiş salım sistemlerinde zaman ertelemesini tanımlayan bir fonksiyondur. Salım sistemlerinden ilacın salımı, özel bir olay, durum ya da çevredeki değişiklikler örneğin pH, sıcaklık, iyonik mukavemet ya da hatta bir dış kontrol tetik örneğin ultrases gibi faktörlerle tetiklenmiş olabilir (Gürsoy, 2002; Nierstrasz, 2007).

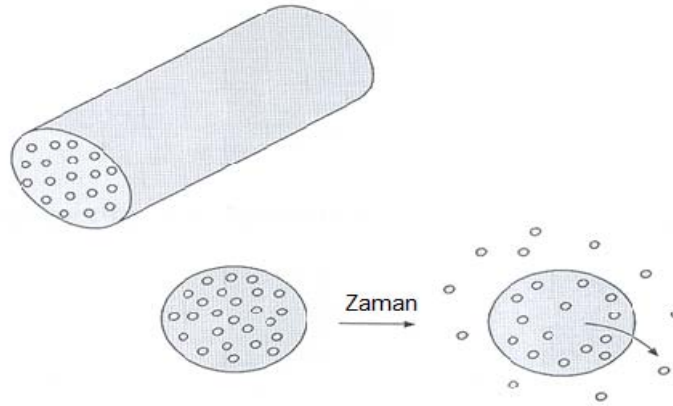
Geciktirilmiş salım sistemleri çoğunlukla yavaş salım sistemleridir. Bu sistemlerde örneğin, difüzyon, dekompleksasyon, çözülme, iyon değişimi, aşınma ve bozulma gibi farklı etmenler salım oranını kontrol etmek için kullanılır.

Difüzyon kontrollü salım sistemlerinde, oyuklu lifler ya da kapsüllenmiş(mikro) ilaçlar içeren liflerde, ilaçlar tekstil liflerinin polimer matriksi içine dahil edilir. Polimer materyaldeki ilacın difüzyon katsayısı ve konsantrasyon derecesi salım oranını tanımlar. Dekompleksasyon kontrollü salım sistemlere tipik bir örnek (Şekil 1.6) siklodekstrin taşıyan tekstil materyalleridir. Dekompleksasyon kontrollü sistemlerde, ilaçlar tekstil liflerine bağlanan bir ev sahibi moleküle katılmış olabilir. Kompleksasyon ve dekompleksasyon sabitleri, sırasıyla k_c ve k_d , ilaç, misafir molekül ve siklodekstrin, ev sahibi molekül, arasındaki etkileşime bağlıdır.



Şekil 1.6 Siklodekstrin-misafir kompleks oluşumunun şematik gösterimi

Kapsüllenmiş ilaç taşıyan lifler çözülme kontrollü sistemlere bir örnektirler (Şekil 1.7). Çözülme kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilaçlar polimerin çözülmesiyle salınmaktadır. Bu yüzden salım oranı, ilacı kapsüllemek için kullanılan polimerin çözülme oranıyla belirlenmektedir. Bu tip sistemler tetiklenmiş sistemler tasarlanırken amaca uygun olabilir.



Şekil 1.7 Lif içerisinde kapsüllenmiş ilaçların salımı

İleri tekstil ilaç taşınabilir sistemlerinin tasarlanmasında ve geliştirilmesinde ilaç etkisinin istenilen büyüklükte taşınmasıyla beraber, tam ve tanımlı zaman periyodunun (kontrol edilebilirliği: dozaj kontrolü, oran kontrolü ve zaman kontrolü) yanı sıra biyoyumluluğu, biyostabilitesi ve biyoparçalanabilirliği gibi çeşitli faktörler salım sistemlerinin performansını etkileyecektir (Breteler, Nierstrasz ve Warmoeskerken, 2002).

1.2.2 İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Kinetiği

Bütün ilaç taşıyıcı sistemleri hazırlarken iki temel amaç söz konusudur. İlaç taşıyıcı sistem etkin maddeyi vücutta istenen organ veya dokuya taşıyarak, en kısa zamanda istenen kan konsantrasyonunu sağlamalı ve bu konsantrasyonu öngörülen süre zarfında devam ettirmelidir. Etkin maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere, *hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler*, etkin maddenin salım hızını kontrol eden sistemlere ise *kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler* adı verilir.

Kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler, membran kontrollü ve matriks kontrollü olmak üzere ikiye ayrılır. İlaç salımının membrandan difüzyonla kontrol edildiği sistemlerde, sistem suda çözünmeyen polimerik bir membranla kaplanmıştır. Etkin madde, bu membrandan sistemi çevreleyen ortama difüze olur. Bu sistemlerde etkin maddenin salımı, Fick'in birinci yasasına göre gerçekleşir.

$$J = -Ddc_m/d_x$$

Bu eşitlikte J, etkin maddenin azalan konsantrasyon yönünde membrandan akımını $g.cm^{-2}.saniye^{-1}$ (miktar/yüzey.zaman), D, membrandan etkin maddenin difüzyon katsayısını $cm^2.saniye^{-1}$ (alan/zaman) ve dc_m/d_x ise membran içindeki ilaç konsantrasyonunun x uzaklığındaki değişimini göstermektedir.

Matriks kontrollü sistemlerde ise, kullanılan polimerler; çözücüye dayanıklı olduğu için çözücü yavaş yavaş matriksin yüzeyinden başlayarak içine doğru nüfuz etmekte, ilaç çözünerek dışarı difüze olmaktadır. Dolayısıyla, difüzyon mesafesinin zamanla artmasından dolayı ilaç salımı da zamanla azalmaktadır. Bunlara ait salım profilleri, $Q = k\sqrt{t}$ olarak ifade edilen Higuchi kinetiğine uygun çıkar (Q, kümülatif ilaç salımı; k, Higuchi salım hız sabiti ve t, zaman).

Matriksin geometrik şekline bağlı olarak difüzyon mekanizması ise Peppas eşitliği ile açıklanmıştır. Bu eşitlik:

$$Mt/M_\infty = kt^n$$

M_t/M_∞ , t anında ilacın salım kesri; k, salım hız sabiti ve n, salım mekanizmasını belirleyen sabittir. n sayısı, etkin maddenin transport mekanizması hakkında bilgi verir.

Küre şeklindeki matriks tipi sistemlerde n sayısı 0.43 tür ve bu sistemlerde ilaç difüzyonu Fick yasasına uygundur.

Ortama dayanıklı olmayan polimerlerle hazırlanan mikrokapsüllerde ise gevşeme ve jelleşme olmaktadır. Aşınma sonucu etkin madde serbestleşmektedir. Bunların Peppas eşitliğine göre n sayısı 0.5'in üstünde çıkmakta ve non-Fick olarak kabul edilmektedir. Bu çeşit mikrokapsüllerden etkin madde salım profilleri Higuchi eşitliği dışındaki birinci derece, Hixson- Crowell, RRSBW gibi modellere uygun olmaktadır (Çapan, 2002).

İlaç salımını, şişme, parçalanma/erozyon gibi Fick difüzyon mekanizması dışında da çok çeşitli faktörler kontrol etmektedir. İlaç salımının matematik modellenmesi, ilaç transport mekanizmasını tanımlamada ve ilaç taşıyıcı sistemin salım kinetikleri üzerindeki etkisini anlamaya yardımcı olmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemin seçimi, ilacın ve matriksin özellikleri ile ilgilidir. Baker-Lonsdale eşitliği de kullanılan bu matematiksel modellerden biridir. Bu eşitlik:

$$\frac{3}{2} [1-(1-M_t/M_{inf})^{2/3}] - M_t/M_{inf} = (3DC_{s,m}/r_o^2 C_o)t$$

M_t : t zamanında salınan ilaç miktarı

M_{inf} : Mikropartiküllerde yüklü ilaç miktarı

D : Etkin maddenin difüzyon katsayısı

$C_{s,m}$: Matrikste çözünen ilaç miktarı

C_o : Yüklenen ilaç miktarı

r_o : Kürenin yarıçapı

t : Salım için geçen süredir.

Baker-Lonsdale eşitliğine göre, etkin maddenin küresel şekilli matriks içinde homojen olarak dağılmış halde bulunduğu durumlarda, salım mekanizması öncelikli

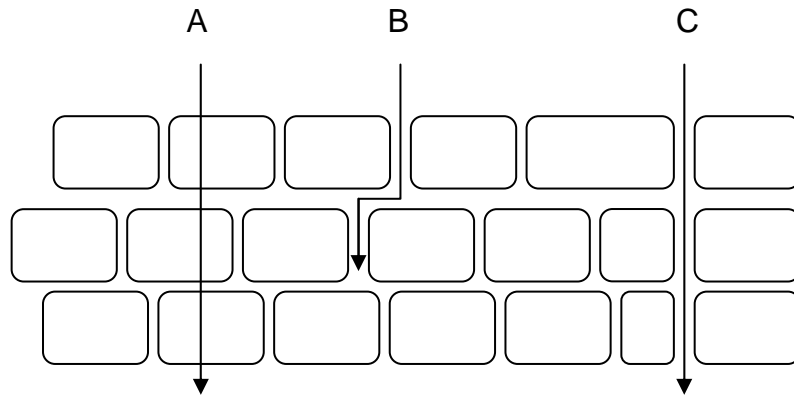
olarak difüzyona dayalıdır ve toplam yüklenen ilaç miktarı matriksin içinde çözünen ilaç miktarından fazla olmalıdır (Costa, Manuel ve Lobo, 2001). Zayıf asit karakterli diklofenak sodyum ve indometazin (pKa değerleri 3.8 ve 4.5) içeren PHBHV/PCL mikropartikülleri ile gerçekleştirilen bir çalışmada salım verilerinin Baker-Lonsdale eşitliğine uygulanması ile difüzyon katsayıları ve matriks içerisinde ilaç çözünürlükleri hesaplanmıştır (Poletto, Jager, Re, Guterres ve Pohlman, 2007).

Etkin maddenin polimer içindeki çözünürlüğü, hem etkin maddenin mikropartiküler sisteme yüklenmesini hem de etkin maddenin salım karakteristiklerini etkileyen önemli bir konudur. Her etkin maddenin her polimerdeki çözünürlüğüne ait bilgiler, özellikle yeni etkin maddeler ve yeni polimerler söz konusu olduğunda mümkün olmayabilir. Panyam ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir yöntemde, teorik modellerdeki çözünürlük parametreleri kullanılarak etkin maddenin polimerdeki çözünürlüğü saptanmıştır. Bu basit ve yarı-nicel yöntemle göre etkin maddenin polimerdeki çözünürlüğünü ilaç-polimer faz ayrışmasına dayanılarak saptanmaktadır. Aynı çalışmada, DSC kullanılarak nicel olarak da etkin maddenin polimer içindeki çözünürlüğü saptanmış ve iki çalışmanın sonuçlarının etkin maddenin mikropartiküler sistemden in vitro salımına etkisi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, etkin maddenin polimer içindeki çözünürlüğü arttıkça, mikropartiküler sisteme daha yüksek oranda ilaç yüklenebilmektedir. Mikropartiküler sistemlerle yapılan çalışmalarda; doğru etkin madde polimer kombinasyonunu bulmak, etkin maddenin polimer içinde kristalleşmeden en yüksek oranda yüklenmesini sağlamak ya da etkin maddenin mikropartiküler sistemden kontrollü salımını sağlamak için etkin maddenin polimer içindeki çözünürlüğünün araştırılması gerekir (Panyam, Williams, Dash, Leslie-Pelecky ve Labhasetwar, 2004).

Etkin maddeler deriye lokal veya sistemik etki göstermesi için uygulanırlar. Öncelikle deriye etkin maddenin uygulanması söz konusudur. Stratum korneumun dış tabakasına etkin maddenin partiyonu ilk aşamadır. İkinci aşamada etkin madde epidermisten pasif difüzyonla geçer, üçüncü aşamada ise dermise penetre olur. Etkin madde, epidermisten ve üst dermisten difüze olduktan sonra deri altı damarlarından

emilerek sistemik dolaşıma katılır. Deriden geçiş için üç değişik yol saptanmıştır (Değim, 2006):

1. Transselüler yol (polar olmayan maddeler) (A)
2. İnterselüler yol (değişik nikotinik asit esterleri ve yağda çözünen floresan bileşikler gibi maddeler) (B)
3. Porlardan ya da boşluklardan geçiş (yüksek derecede suda çözünebilen ve polar maddeler) (C)



Şekil 1.8 Membrandan geçiş yolları

Genel olarak, stratum korneum'dan geçiş, geçen molekülün lipid/su partiyon katsayısından ve molekül ağırlığından tahmin edilebilir. Ancak, düşük molekül ağırlıklı ve polar maddelerin lipid/su partiyon katsayısı ile orantılı olmadan porlardan geçebildiği de saptanmıştır (Ackerman, Flynn ve Smith, 1987).

Deriye ait biyolojik faktörler (derinin fizyolojik durumu ya da hidrasyonu gibi) deriden geçişi etkiler. Bunun dışında etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri, formülasyon ve kullanılan yardımcı maddeler de deriden geçişi etkiler. Etkin maddenin hidrojen bağı yapma yeteneği ve kapasitesi, çözünürlük özellikleri, lipid/su partiyon katsayısı gibi fizikokimyasal özellikler de deriden geçişte oldukça önemlidir. Molekülün hidrojen bağı yapma yeteneği arttıkça ve molekül üzerindeki pozitif yük arttıkça yağda çözünürlük azalmaktadır. Yağda iyi çözünen maddeler ise, lipid yapıdaki membranlardan daha kolay geçebilmektedir. Maddenin iyonize olması da pH'ya bağlıdır. Maddeler kendi pH'larına yakın pH'larda daha fazla non-iyonize durumdadırlar. Maddelerin non-iyonize halde iken lipid tabakalara ve membranlara

geçişleri daha kolay olmaktadır.

Bu nedenle bir etkin maddenin sistemik etki amacıyla deriden geçebilmesi için fizikokimyasal özelliklerinin uygun olması gerekmektedir. Deriden geçiş hızı;

$$\text{Deriden geçiş hızı (birim yüzeyden)} = dQ/Dt = P_s \cdot (C_d - C_r)$$

eşitliği ile belirlenir. Bu eşitlikte P_s , geçirgenlik katsayısı; C_d , etkin maddenin deri üzerindeki derişimi; C_r etkin maddenin alıcı kompartmandaki derişimi olmaktadır. Ayrıca $C_d - C_r$, derişim gradyanı olarak da tanımlanır.

Geçirgenlik katsayısı,

$$P_s = K_s \cdot D_{ss} / h_s$$

olmaktadır. K_s , etkin maddenin deri üzerinde bulunduğu ortam ile deri arayüzeyindeki partisyon katsayısı; D_{ss} , etkin maddenin denge durumundaki difüzyon katsayısını göstermekte ve h_s 'de, geçişin olduğu derinin kalınlığını belirtmektedir (Değim, 2006).

1.3 Tıbbi Tekstil Olarak Ortopedik Destek Materyalleri

Belirli ihtiyaçları karşılamak üzere üretilen tekstil materyalleri ve ürünleri mukavemet, esneklik ve bazen de nem ve hava geçirgenliği özelliklerinin birlikte istendiği tıbbi ve cerrahi uygulamalar için uygundur. Kullanılan materyaller monofilament veya multifilament iplikler, dokuma, örme ve nonwoven ve kompozit yapılarıdır. Uygulamalar ameliyat ipliklerinden, kemik naklinde kullanılan karmaşık kompozit yapılara ve basit temizlik bezlerinden ameliyathanelerde kullanılan gelişmiş koruyucu önlük kumaşlarına kadar çok geniş ve farklıdır. Bu materyaller dört ayrı ve özel uygulama alanına göre sınıflandırılabilir:

- İmplant edilemeyen materyaller: yara sargıları, bandajlar, plasterler (flasterler)
- Vücut dışı aletler: yapay böbrek, karaciğer ve akciğer

- İmplant edilebilen materyaller: ameliyat iplikleri, damar greftleri, yapay bağlar ve yapay eklemler vs.
- Bakım/hijyen ürünleri: yatak örtüleri, giyecekler, ameliyat önlükleri, kumaşlar, temizlik bezleri vs (Horrocks ve Anand, 2003).

Destek materyalleri ve bandajlar son tıbbi ihtiyaçlara bağlı olarak özel fonksiyonları yerine getirmek için tasarlanırlar. Dokuma, örme veya nonwoven yapıda elastik veya elastik olmayan türde üretilirler. Örme bandajlar çeşitli çaplarda atkılı veya çözümlü örme makinalarında tüp formunda üretilebilirler. Dokuma hafif destek bandajları ligament ve tendon burkulmalarının veya kas incinmelerinin tedavisinde kullanılır. Elastik özellikler, biri normal gerginliğe diğeri yüksek gerginliğe sahip olan iki çözümlü levendinin beraber dokunması ile sağlanabilir. Yeterli gerginlik uygulandığında, bandajın esneklik ve eski haline dönme özellikleri yaralanmış organa destek sağlar (Horrocks ve Anand, 2003).

Ortopedik destek materyalleri vücudun çeşitli bölgelerinde eklemleri koruma ve destekleme için kullanılmaktadır. Uygulamanın en genel alanları şunlardır:

- diz destekleri,
- el bileği destekleri,
- ayak bileği destekleri,
- dirsek destekleri,
- omuz destekleri,
- bel destekleri.

Ortopedik destek materyallerinin tıbbi uygulaması çoğunlukla:

- operasyondan ya da travmadan sonra,
- dejeneratif ve inflamatuvar eklem hastalıklarında (gonartroz, romatoid artrit vb.),
- ligaman ve tendon zorlanmalarında,
- bazı eklemlerdeki özel sorunlarda kullanılmaktadır.

Düz örgü destek materyalleri,

- iki yönlü esneme yapılarından dolayı destekleme ve sıkıştırma etkisinde,
- hematoma ve ödemin emilimini ve kan dolaşımını düzeltmede,
- stabilizasyon, destek ve masaj etkileri için yumuşak maddeden yapılmış koruyucuların ya da yapışkan elastik profillerin kombinasyonunda

oldukça yaygın kullanılmaktadır (Horrocks ve Anand, 2003).



Şekil 1.9 Çeşitli ortopedik destek materyalleri (<http://www.interfarma.com.tr/urunler.php?ID=04-04#>)

1.4 Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kısaca NSAİİ'ler, analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar etkili ilaçlardır. Ağrı, ateş ve inflamasyonu azaltırlar. *Non-steroidal* terimi bu ilaçları benzer etkileri olan (çok daha geniş etki alanları vardır) steroidlerden ayırmak için kullanılır.

1829'un başlarında , salisilik asitin izolasyonu ile birlikte NSAİİ'ler ağrının (düşük dozlarda) ve enflamasyonun (yüksek dozlarda) ilaçla tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaya başladı. NSAİİ'ler genellikle ağrı ve enflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde endikedir. Kolorektal kanserin önlenmesi ve kanser ile kardiyovasküler hastalık gibi diğer durumların tedavisindeki önleme potansiyelleri ile ilgili çalışmalar ise sürmektedir.

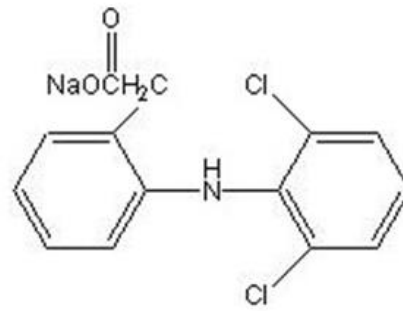
NSAİİ'ler genellikle şu durumlarda semptomatik rahatlama için endikedirler:

- Romatoid artrit
- Osteoartrit
- İnflamatuvar artropatiler (örneğin: spondilit, psöriyatik artrit, Reiter's sendromu)
- Akut gut
- Dismenore
- Metastatik kemik ağrısı
- Baş ağrısı ve migren
- Ameliyat sonrası ağrı
- İltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar
- Ateş
- Böbrek sancısı

(http://www.ansiklopedika.org/Non-steroidal_antienflamatuvar_ila%C3%A7lar)

1.5 Diklofenak Sodyum

Diklofenak sodyum, molekül ağırlığı 318.1, erime derecesi 280°C ve kapalı formülü $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ olan analjezik ve antipiretik etkili asetik asit türevi non-steroidal antienflamatuvar bir ilaçtır. Kimyasal yapısı Şekil 1.10'de gösterilmiştir.



Şekil 1.10 Diklofenak sodyum kimyasal yapısı

Diklofenak sodyum beyazdan açık sarıya değişen renkte, higroskopik, kristalize bir tozudur. Suda az çözünür; alkolde çözünür; asetonunda hafifçe çözünür; eterde pratik olarak çözünmez; metil alkolde serbestçe çözünür (British Pharmacopoeia, 2007).

Osteoartrit, romatoid artrit, kemik ağrısı, artralji tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Oral yoldan düşük biyoyararlanımı olan (%60), kısa plazma yarılanma ömrü olan (1.2-2 saat) bir ilaçtır. Esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Oral yoldan kullanılan normal ve gecikmeli salım tablet, oftalmik çözelti, enjektabl ampul ve jel formunda topikal uygulanan şekilleri vardır (Martindale, 2002).

Güçlü bir non-steroidal antiinflamatuar ilaç olan diklofenak'ın, gastrointestinal sistemde neden olduğu yan etkilerden dolayı (gastrik irritasyon, bazı hastalarda ülser geliştirmesi veya mide kanaması durumu) çeşitli tuzları halinde topikal olarak uygulamaları yaygın olup, tedavide birçok preparatı bulunmaktadır (Parsaee, Sarbolouki ve Parnianpour, 2002).

Tablo 1.3 Ülkemizde satışa sunulan diklofenak sodyum etkin maddesi içeren ilaçların ticari adları ve buldukları formlar (http://www.1ilac.com/Etken.Madde/D/Diklofenak_Sodyum.htm)

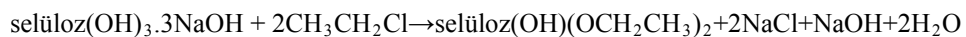
Ticari İsmi	Bulduğu form
Actinoma	Jel
Arthrotec	Tablet
Deflamat	Ampul
Diclomec	Ampul
Diclomec SR	Tablet

Tablo 1.3 (devamı)

Difenak	Enterik Tablet
Dikloron	Enterik Tablet
Dikloron	IM Ampul
Dikloron	IV Ampul
Dikloron Retard	Tablet
Dikloron	Supozituar
Inflased	Göz Damlası
Miyadren	IM Ampul
Miyadren Retard	Film Tablet
Miyadren	Enterik Draje
Ocubrax	Göz Damlası
Romatim	Jel
Voltaren	Enterik Tablet
Voltaren	IM Ampul
Voltaren	IV Ampul
Voltaren Ophtha	Göz Damlası
Voltaren	Retard Tablet
Voltaren	Supozituar
Voltaren SR	Tablet

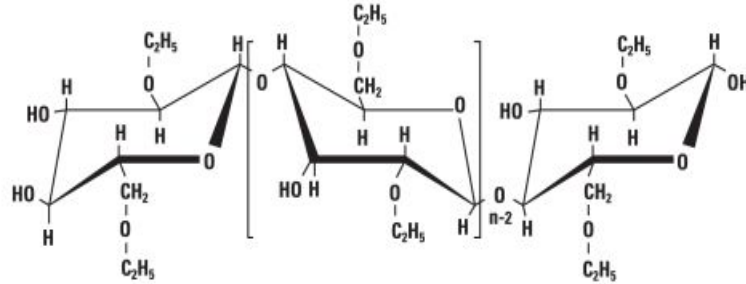
1.6 Etil Selüloz

Etil selüloz, selüloz makromolekülünün alkalilerle işleme tabi tutulmasından sonra oluşan alkali selülozun etil klorür ile reaksiyona girmesiyle elde edilir (Savage, Young ve Maasberg, 1954).



Etil selüloz, sert, termoplastik ve hidrofob yapıda bir polimerdir. Alkaliler, tuzlar ve suya karşı dayanıklıdır. Çok geniş sıcaklık aralığında mukavemetini ve esnekliğini korumaktadır. Ucuz çözümlerde çözülebilmemesinden dolayı endüstriyel uygulamalarda geniş kullanım olanağı bulmaktadır. Yapıştırıcılarda, seramiklerde,

iletkenlerde, elektroniklerde, gıda endüstrisinde, eczacılıkta, gıda paketlemede, mürekkeplerde kullanılmaktadır.



Şekil 1.11 Etil selülozun kimyasal yapısı

Tablo 1.4’de farklı viskozitelere sahip etil selüloz tipleri verilmiştir.

Tablo 1.4 Ethocel Standart Premium tipleri

(<http://www.dow.com/dowexcipients/products/ethocel.htm>)

Çeşit	Çözelti Viskozitesi	Etil Selüloz İçeriği
Ethocel Standart 4 Premium	3 - 5.5	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 7 Premium	6 - 8	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 10 Premium ²	9 - 11	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 14 Premium ²	12.6 - 15.4	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 20 Premium ²	18 - 22	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 45 Premium ²	41 - 49	48.0 - 49.5
Ethocel Standart 100 Premium ²	90 - 110	48.0 - 49.5

Etil selüloz, geciktirilmiş ilaç salım uygulamaları için sıklıkla kullanılan hidrofobik bir polimerdir. Etil selüloz aslında bir organik çözeltinin içinde katı dozaj formunda bulunur. Toksikite ve çevresel kaygıların yanı sıra, organik polimer çözeltilerinin viskozitesi etil selülozun konsantrasyonunun ve moleküler ağırlığının artmasıyla hızla artmaktadır. Alternatif olarak, etil selüloz sulu dispersiyon formlarında bulunabilir ve viskozitesi polimerin moleküler ağırlığı ve konsantrasyonundan bağımsızdır. Aquacoat[®] ECD and Surelease[®] olmak üzere ticari olarak iki kolloidal etil selüloz dispersiyonu bulunmaktadır. Bu sulu dispersiyonlar

polimerce yüksek konsantrasyondan ve organik çözeltilerden kaçınmamızı sağlar (Pearnchob ve Bodmeier, 2003).

1.7 Önceki Çalışmalar

Mikropartiküllerden ilaç salımı üzerine iki faktör önem taşımaktadır. İlki, kullanılan polimerik maddenin karakteri (kristallik derecesi, çapraz bağ yoğunluğu ve gözenek yapısı): kristallik derecesi ve çapraz bağ yoğunluğu arttıkça ilaç salım hızı düşmektedir. İkinci faktör ise, dış çevre koşullarıdır. Mekanik etkileşme, kimyasal etkileşme ve sıcaklık ilaç salımı üzerinde etkili olmaktadır (Ghosh, 2006; Sen ve Thomas, 2004).

İlaçların mikrokapsülasyonuna yönelik araştırmalar çerçevesinde, insektisid ve antibiyotiklerin kontrollü salım çalışmaları incelenmiştir (Blanchemain ve diğer., 2007; Abdel-Mohdy, Fouda, Rehan ve Aly, 2008; Hirech, Payan, Carnelle, Brujes, ve Legrand, 2003).

Antienflamatuvar etkili ilaçların değişik kaplama (çeper) materyalleri kullanılarak (etil selüloz, sodyum aljinat, kitozan, metakrilik asit kopolimerleri, polilaktik asit, polilaktik-glikolik asit kopolimerleri gibi) hazırlanan mikropartiküler ilaç taşıyıcı sistemler mevcuttur (Sajeev, Vinay, Archana ve Saha, 2002; Kumbar, Kulkarni, ve Aminabhavi, 2002; González-Rodríguez, Holgado, Sánchez-Lafuente, Rabasco, ve Fini, 2002; Lin, Chen, Teng ve Li, 2000; GURSOY ve CEVİK 2000; ZAGHLOUL, FALTINEK, VAITHIYALINGAM, REDDY ve KHAN, 2001; Kim, Paxton ve Tomasko, 1996).

Antienflamatuvar etkili ilaçların değişik siklodekstrin türevleriyle hazırlanan inklüzyon kompleksleri mevcuttur (Valero, Carrillo ve Rodríguez, 2003; Iliescu, Baia ve Miclăuș, 2004; Astilean ve diğer., 1998).

Erkan ve Sarıışık tarafından yapılan bir çalışmada da, antifungal etkili ketokonazol maddesi monoklortriazin beta-siklodekstrin ve melamin formaldehit polimer duvarına sahip mikrokapsüllere ayrı ayrı yüklenmiş, en iyi mol oranları

saptanarak kontrollü salım özellikleri incelenmiştir (Erkan ve Sarıışık, 2007).

Bir başka çalışmada selüloz tabanlı yara örtü malzemelerinde antimikrobiyal performans üzerine matriks geliştirilmiştir. Antibiyotik salımı ve antimikrobiyal aktivite sonuçlarına dayanılarak, geliştirilen matriksin yaralara ve yanık bölgelere yara örtü materyali olarak başarıyla uygulanabileceği gösterilmiştir (Beyhan, Cireli ve Mutlu, 2007).

Ciach tarafından yapılan bir çalışmada da elektrohüdrodinamik atomizasyon yöntemi ile taxol içeren poli(laktik asit), budezonid ve parasetamolden oluşan mikropartiküller hazırlanmıştır. Bu mikropartiküllerin ilaç salım hızının katı ilaç şekillerine oranla daha yüksek olduğu ve suda çözünen polimer ilavesiyle ilaç salım hızının arttığı gözlenmiştir (Ciach, 2006).

Soğuk algınlığının semptomatik tedavisinde kullanılan lipofilik karakterli eterik yağlardan özellikle sineol, mentol ve kafur içeren nanosolün kumaşa aktarıldığı bir başka çalışmada ise soğuk algınlığının semptomatik tedavisinde transdermal ilaç salımı sağlayan bir sistem geliştirilmiştir (Wienforth, Landrock, Schindler, Siegert ve Kirch, 2007).

Göğüs kanseri tedavisinde kullanılan tamoxifen etkin maddesinin jelatin B ve akasya zımkı kullanılarak kompleks koaservasyon yöntemiyle kapsüllendiği bir araştırmada; ilaç/polimer oranı, polimer konsantrasyonu ve karıştırma oranları üzerinde çalışmalar yapıldıktan sonra oluşturulan kapsüller kaplama yöntemiyle tekstil materyaline applike edilmiştir. Oluşturulan sistemin etkisini araştırmak için yıkama testi ile hava geçirgenliği testi uygulanmış ve ilaç içeren kumaşların görünüşleri incelenmiştir. Polimer konsantrasyonu arttıkça mikrokapsüllerin kalınlaştığı ve ilaç salımının azaldığı, aynı zamanda kapsül çapının tamoxifen salımını önemli derecede etkilediği ortaya çıkmıştır. Yıkama testi sonrası dayanımlarına bakıldığında, 10 yıkamadan sonra bile ilaç yüklü kapsüllerin kumaş yüzeyinde kaldığı saptanmıştır (Ma ve diğ., 2009).

Dangprasirt ve arkadaşının yaptığı çalışmada etil selüloz, metaakrilik asit kopolimeri (Eudragit), kitosan, hidroksipropil metilselüloz, tek taşıyıcı olarak karbomer ve birleşik taşıyıcı olarak etil selüloz-kitosan kullanılarak yapılan çalışmada; diklofenak sodyum püskürterek kurutma yöntemiyle kontrollü salım katı dispersiyonu olarak hazırlanmıştır. Uygun bir bilgisayar programı ve çoklu lineer regresyon kullanılarak diklofenak sodyumun kontrollü salımı için elde edilen katı dispersiyon sisteminde farklı parametrelerle optimizasyon çalışması yapılmış olup tekli ve birleşik taşıyıcı sistemler kendi aralarında karşılaştırılmıştır. En ideal çalışma sonunda diklofenak sodyumlu katı dispersiyonun dissolüsyon profilinin Higuchi modeline uygun olduğu tespit edilmiştir (Dangprasirt ve Ritthidej, 1995).

Zandi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada solvent uzaklaştırma yöntemiyle etil selüloz polimeri kullanılarak ferfenazin içeren mikrokapsüller hazırlanmıştır. Mikrokapsüllerin morfolojisi, büyüklüğü ve kapsülasyon verimi üzerinde polimerin etkisini araştırmak amacıyla üç farklı moleküler ağırlıkta etil selüloz kullanılmıştır. Oluşturulan sistemlerde ferfenazinin salım oranı ve hangi tip salım yaptığı incelenmiştir. Polimerin moleküler ağırlığının oluşan mikrokapsüllerin yüzey karakteristiğini ve boyut dağılımını etkilediği sonuca varılmıştır. Düşük moleküler ağırlıktaki polimerin daha küçük boyutta mikrokapsüller oluşturduğu gözlemlenmiştir. Daha küçük kapsüllerin daha büyük yüzey alanına sahip olmasından dolayı mikrokapsüllerin parçacık boyutunun azalması ile ilaç salım oranının artırdığı ortaya çıkmıştır (Zandi, Pourjavadi, Hashemi ve Arabi, 1998).

Yapılan başka bir çalışmada farklı çöktürme teknikleri kullanılarak etilselüloz/metilselüloz karışımları üretilmiş ve non-steroidal antiinflamatuar ilaç olan naproksen absorbe edilmiştir. Burada emülsiyon solvent uzaklaştırma sadece etilselüloz/metilselüloz mikrokürelerin hazırlanmasında değil aynı zamanda naproksenin kapsülasyonunda da kullanılmıştır. Bir de süper kritik akışkan emdirme yöntemi naproksen yüklü mikrokürelerin hazırlanmasında uygulanmıştır. Naproksen yüklü mikrokürelerden in-vitro çalışmaları pH 7.4 ve 1.2'de değerlendirilmiş ve sonuçlar difüzyonun Fick ve Power kurallarına göre modellenmiştir. Süper kritik antisolvent yöntemiyle hazırlanmış mikrokürelerde daha yüksek yükleme kapasitesi

elde edilmiş ve daha düşük salım profili gözlemlenmiştir (Duarte, Costa, Simplicio, Cardoso ve Duarte, 2006).

Sajeev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, siklohekzan içerisinde farklı oranlarda etil selüloz kullanılarak koaservasyon-faz ayrımı yöntemi ile diklofenak sodyum mikrokapsülleri elde edilmiştir. Oluşturulan mikrokapsüller oral formülasyonların kontrollü salımı için sıkıştırılarak tablet formuna dönüştürülmüştür. Elde edilen mikrokapsüllerin ve tabletlerin fiziksel karakteristikleri incelenmiş ve in-vitro salım davranışları USP dissolüsyon aleti kullanılarak değerlendirilmiştir. Mikrokapsüllerden diklofenak sodyum salımı süresince etil selüloz oranının direk olarak orantılı olduğu anlaşılmış ve bütün formülasyonların son derece stabil olduğu saptanmıştır (Sajeev, Vinay, Archna ve Saha, 2002).

Rattes ve arkadaşı tarafından yapılan çalışmada, sodyum diklofenak etkin maddesi kontrollü salım polimerleri olarak değerlendirilen etil selülozun sulu çözeltisi Surelease® ve Eudragit RS 30 D® kullanılarak püskürterek kurutma yöntemiyle kapsüllenmiştir. Bu çalışmada mikropartikül formunu etkileyen parametrelerin (giriş sıcaklığı, besleme oranı vb.) ürünün özelliklerini (boyut dağılımı, morfolojisi, toplam ilaç oranı, kapsülasyon verimi vb.) nasıl etkilediği araştırılmıştır. Aynı zamanda Surelease® ve Eudragit®'in mikropartiküler formları ve ilaç salım özellikleri karşılaştırılmıştır (Rattes ve Oliveira, 2007).

Erkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antifungal etkili ketokonazol maddesi monoklortriazin beta-siklodekstrin ve melamin formaldehit polimer duvarına sahip mikrokapsüllere ayrı ayrı yüklenmiş, en iyi mol oranları saptanarak kontrollü salım özellikleri incelenmiştir. Oluşturulan mikrokapsüllerin kapsül karakterizasyonu, antifungal özellikleri, aplikasyon, 10 ve 20 yıkama sonrası dayanımları tespit edilmiştir (Erkan, Sarıışık ve Pazarlıoğlu, 2008).

Yapılan diğer bir çalışmada ise, kontrollü salım formülasyonlarının hazırlanmasında kullanışlı olan Eudragit NE 30D kullanılarak püskürterek kurutma yöntemiyle diklofenak sodyum mikropartikülleri elde edilmiştir. Mikropartiküller

ürün yüzdesi, ortalama partikül büyüklüğü ve akışkanlığı yönlerinden değerlendirilmiş ve tablet formuna getirilmiştir. Oluşturulan bu tabletlerde ilaç tayini ve dissolüsyon profilleri üzerinde çalışılmıştır (Thakare ve Singh, 2009).

Valot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lipofilik karakterli ibuprofen (non-steroid antienflamatuar ilaç) emülsiyon-solvent buharlaştırma yöntemi kullanılarak kapsüllenmiştir. Kapsülleme işleminde biyouyumlu Eudragit RSPO ve etil selüloz polimerleriyle çalışılmış ve yöntemin optimum formülasyonunu belirlemek için çeşitli proses parametrelerinin etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonunda ibuprofenin kapsülasyon ürününün verimli olduğu tespit edilmiştir (Valot, Baba, Nedelec ve Sintes-Zydowicz, 2009).

Bu çalışmada antienflamatuar etkin madde içeren mikropartiküller oluşturulmuş ve bu mikropartiküller ortopedik destek materyaline applike edilmiştir. Antienflamatuar etkin madde ve etil selüloz polimeri emülsiyon/solvent uzaklaştırma ve püskürterek kurutma yöntemi ile kapsülendirilerek ilaç yüklü mikropartiküller hazırlanmıştır. Elde edilen mikropartiküller üzerinde diferansiyel taramalı kalorimetri, FT-IR (Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi), X ışını difraktometresi, partikül boyutu analizi ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Uygun niteliğe sahip mikropartiküller ortopedik destek materyaline applike edilmiştir. Etkin madde miktar tayinleri ise in-vitro ilaç salım çalışmaları ile belirlenmiştir. Aplikasyon ve tekrarlı yıkamalar sonrasında mikropartikül varlığı ve durumu taramalı elektron mikroskobu kullanılarak analiz edilmiştir.

BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Materyal

Antienflamatuvar etkin madde içeren mikropartiküllerin oluşturulması ve elde edilen mikropartikülleri içeren ortopedik destek materyalinin geliştirilmesi çalışmalarını içeren bu tez kapsamında, ilk önce kullanılacak etkin madde belirlenmiştir. Mikropartikülleri oluşturmak için çeşitli sarf malzemeler kullanılmıştır. Antienflamatuvar içeren mikropartiküllerin uygulaması için ortopedik destek materyali temin edilmiştir.

2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Diklofenak Sodyum	Amoli Organics, Hindistan
Etil Selüloz Premium-4	Dow Chemicals, İstanbul, Türkiye
Etil Selüloz Premium-7	Dow Chemicals, İstanbul, Türkiye
Etil Selüloz N-10	Hercules Powder Company, U.S.A
Surelease	Colorcon, İngiltere
Diklorometan	Riedel-de-Haén, Almanya
Aseton	Riedel-de-Haén, Almanya
Methanol	Merck, Darmstadt, Almanya
Etil alkol	Merck, Darmstadt, Almanya
Sodyum Hidroksit	Merck, Darmstadt, Almanya
Monobazik Potasyum Fosfat	Merck, Darmstadt, Almanya
Sodyum Aljinat	Sigma, U.S.A.
Propilen Glikol	Sigma, U.S.A
Aerosil	Türkiye
Sodyumdihidrojen fosfatdihidrat	Merck, Darmstadt, Almanya
Sodyum Klorür	Billur Tuz, Türkiye
L-histidine monohidroklorid monohidrate	Merck, Darmstadt, Almanya

2.1.2 Kullanılan Cihazlar

Mekanik Karıştırıcı	IKA-Werke, Staufen, Almanya
Manyetik Karıştırıcı	Velp Scientifica Are2
Püskürterek Kurutma Cihazı	Lab Plant Ltd, North Yorkshire, İngiltere
pH metre	NEL Mod.821
FT-IR Spektrofotometre	Perkin Elmer, Massachusetts, ABD
Diferansiyel Tarama Kalorimetresi	Perkin Elmer, Massachusetts, ABD
Elektron Tarama Mikroskobu	JOEL, Tokyo, Japan
Parçacık Boyut Analizörü	Malvern-Mastersizer 2000, Malvern Inst. Ltd, United Kingdom
UV-Vis Spektrofotometre	Perkin Elmer-Lambda 35, ABD
Hassas Terazı	Sartorius Basic TE 214S
Ultrasonik Banyo	Transsonic T660/H, Elma
Laboratuvar Tipi Buharlayıcı	Xiamen rapid pre mach. co., ltd. Xiamen, Fujian, Çin
Fulard	Xiamen rapid pre. Mach. co., ltd. Xiamen, Fujian, Çin
Ters Ozmoz Saf Su Cihazı	EUROSAN, İstanbul, Türkiye
Etüv	Nüve, Ankara, Türkiye
Yıkama Haslığı Test Cihazı	SDL Atlas, Stockport, İngiltere

2.1.3 Kullanılan Kumaş

Çalışmada %65 yün-akrilik, %21 poliester ve %14 elastan karışımından oluşmuş ortopedik destek materyali kullanılmıştır. 10×10 cm'lik kumaşın gramajı 5.33 g'dır.

2.2 Yöntem

Bu çalışmada ilk önce etkin madde ve polimerlerin özellikleri incelenmiştir. Daha sonra mikropartiküller hazırlanmış, mikropartiküllerin karakterizasyon çalışmaları

yapılmıştır. Elde edilen mikropartiküller ortopedik destek materyaline applike edilmiş ve mikropartikül içeren destek materyaline ilişkin testler uygulanmıştır.

2.2.1 Etkin Madde ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

Çalışmanın bu bölümünde etkin madde ve polimerler üzerinde karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Diklofenak sodyum etkin maddesi ile etil selüloz polimerlerinin FTIR spektrumları ve termal analizleri gerçekleştirilmiş olup diklofenak sodyum'un maksimum absorbans değeri için UV spektrum analizi yapılmıştır.

2.2.1.1 FTIR Spektrumu (Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi)

Diklofenak sodyum etkin maddesi, etil selüloz (Premium-4), etil selüloz (Premium-7) ve etil selüloz (N-10) polimerleri potasyum bromür ile homojen olarak karıştırılmıştır. Bu toz karışım basınç altında sıkıştırılmış ve elde edilen karışım disklerin 400-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrometer) spektrumları alınmıştır.

2.2.1.2 Termal Analiz, DSC (Diferansiyel taramalı kalorimetri)

Diklofenak sodyum etkin maddesi, etil selüloz (Premium-4), etil selüloz (Premium-7) ve etil selüloz (N-10) polimerlerinin termal analizi için diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) kullanılmıştır. Yapılan çalışmada etkin madde ve polimerler, 10^{-4} hassasiyetle alüminyum örnek kabında yaklaşık 5 mg kadar tartılmış, kapak basınç yardımıyla kapatılıp sıkıştırılmıştır. Alüminyum referans kullanılarak, $10^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısı artışı ile 30°C 'den 350°C 'ye kadar çıkılmış ve $-10^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısı azaltılması sağlanarak 50°C 'ye kadar soğutulup $50 \text{ mL}/\text{dak}$ azot gazı akış hızında termal analiz işlemleri gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.3 Etkin Maddenin UV spektrumu

Diklofenak sodyumun pH 7.4 tamponunda 10 µg/mL konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmıştır. 200-400 nm arasında 1cm'lik kuvartz küvetler kullanılarak, kör denemeye karşı spektrumları alınmıştır ve $\lambda_{\text{maksimum}}$ değerleri saptanmıştır. Kullanılan tamponun terkihi aşağıda belirtilmiştir (USP XXX, 2007).

pH 7.4 Tamponu:

200mL → 50 mL monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi

39.1 mL Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi

Distile su k.m 200 mL

Monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi için 27.22 g KH₂PO₄/L

Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi için 8 g NaOH/L

$\lambda_{\text{maksimum}}$ 'un saptanması

Etkin maddenin pH 7.4 tamponunda $\lambda_{\text{maksimum}}$ değerinin saptanması için 10 mg madde tartılmıştır. Kullanılan ortamlar ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. UV spektrofotometresiyle diklofenak sodyumun maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu saptanmıştır.

Standart eğri çizimi

Diklofenak sodyum'un miktar tayini çalışmalarında kullanılan kalibrasyon doğrusunun çizilmesi için, öncelikle 10 mg diklofenak sodyum hassas terazide tartılmış ve 10 mL'lik bir kapaklı mezürde bir miktar pH 7.4 tamponunda çözüldürülmüştür. Daha sonra pH 7.4 tamponu ile 10 mL'ye tamamlanmıştır. Bu stok çözeltilerden hamilton enjektörü yardımıyla 25, 50, 100, 200, 250 ve 300 µL çekilmiştir. Her biri 10 mL'ye pH 7.4 tamponu ile tamamlanmıştır. Önceden belirlenen maksimum dalga boyunda, bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri okunmuştur. Her çalışma üçer defa tekrarlanmış ve ortalama değerler

hesaplanmıştır. Diklofenak sodyum'un konsantrasyonuna karşı, ortalama absorbanans değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon doğrusu bulunmuştur.

2.2.2 Formülasyon Çalışmaları

2.2.2.1 Ön Formülasyon Çalışmaları

Ön formülasyon çalışmalarında etkin madde ve yardımcı maddeler arasında geçimsizlik olup olmadığını saptamak amacıyla diferansiyel tarama kalorimetresi ile termal analizler yapılmaktadır. Bu amaçla çalışmada mikropartikül formülasyonlarında kullanılan polimerlerin diklofenak sodyum ile (1:1) oranındaki karışımlarının diferansiyel tarama kalorimetresi ile termogramları alınmıştır.

Aynı amaçla, mikropartikül formülasyonlarında kullanılan polimerlerin diklofenak sodyum ile (1:1) oranındaki karışımları potasyum bromür ile homojen olarak karıştırılmıştır. Bu toz karışım basınç altında sıkıştırılmış ve elde edilen disklerin $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayıları arasında FTIR spektrumları alınmıştır.

2.2.2.2 Formülasyonların Hazırlanması ve Yapılan Çalışmalar

2.2.2.2.1 Emülsiyon/Solvent Uzaklaştırma Yöntemi. Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi suda çözünmeyen ilaçların mikrokapsülasyonunda yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Genellikle, mikrokürelerdeki polimerin katılaşmasından önce emülsiyon olmuş organik polimerik fazda ilaç kaybı olduğundan suda çözülebilen ilaçların hapsedilme verimi düşüktür (Niwa, Takeuchi, Hino, Kunou ve Kawashima, 1993, 1994). Burada polimer organik çözücüde çözündürülür. Etkin madde eklenerek çözelti veya süspansiyon hazırlanır. Etkin madde/polimer çözeltisiyle karışmayan ikinci bir sıvıda emülgatör çözündürülür. Polimer/ilâç çözeltisi ile emülgatör çözeltisinin karıştırılması sonucunda damlacıklar oluşur. Çözücü oda sıcaklığında karıştırılarak, sıcaklık veya vakum uygulayarak ortamdan uzaklaştırılır. Oluşan mikroküreler, filtrasyon veya santrifüj ile ayrılır ve yıkanıp kurutulur (Gürsoy, 2002).

1 g Diklofenak sodyum ve 1 g Etil selüloz (Premium-4) hassas terazide tartılmış ve aynı beherin içine konmuştur. Ardından 7 mL metanol, 10 mL aseton ve 10 mL diklorometan solvent karışımı hazırlanıp etkin madde ve polimer içeren behere dökülüp bu karışımın çözünmesi sağlanmıştır. Aynı zamanda stabilizer olarak 0.1 g sodyum alginat içeren 100 mL çözelti oluşturulmuştur. Bu sulu çözelti organik çözelti üzerine 500 dev/dk karıştırma altında ilave edilmiştir. Karıştırma işlemine yaklaşık 4-5 saat arasında devam edilmiş ve bu saatin sonunda kantitatif süzgeç kağıdında süzümüştür. Süzüntü birkaç kez distile su ile yıkanmış ve oda şartlarında kurutulmuştur (Jani ve Gohel, 1997).

Tablo 2.1 Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemine göre oluşturulan formülasyonlar

Formülasyon Kodu	DS*: EC**	Diklorometan	Na-Alginat	Mekanik karıştırıcı (rpm)	Manyetik karıştırıcı (rpm)
F1	1:1(EC-4)	10 mL	100 mL	500-530	X
F2	1:1(EC-7)	10 mL	100 mL	500-530	X
F3	1:1(EC N-10)	10 mL	100 mL	500-530	X
F4	1:0.5(EC N-10)	10 mL	100 mL	1100-1200	X
F5	1:2(EC N-10)	10 mL	100 mL	500-530	X
F6	1:2(EC N-10)	10 mL	100 mL	X	8000
F7	1:2(EC N-10)	X	50 mL	X	1000
F8	1:2(EC N-10)	X	25 mL	X	1000
F9	1:2(EC N-10)	X	100 mL	X	1000
F10	1:2(EC N-10)	X	100 mL	500-530	X
F11	1:2(EC N-10)	10 mL	100 mL	X	1000
F12	1:2(EC N-10)	10 mL	50 mL	X	1000
F13	1:2(EC N-10)	10 mL	25 mL	X	1000
F14	1:3(EC N-10)	10 mL	100 mL	500-530	X
F15	1:3(EC N-10)	10 mL	100 mL	500-530	X
F16	1:3(EC N-10)	10 mL	100 mL	750-760	X
F17	1:3(EC N-10)	10 mL	100 mL	1000	X
F18	1:2(EC N-10)	10 mL	100 mL	1000	X
F19	1:1.5(EC N-10)	5 mL	100 mL	500-530	X

(*): Diklofenak sodyum

(**): Etil selüloz

2.2.2.2.2 *Püskürterek Kurutma (Spray Drying) Yöntemi.* Bu yöntemde, çeper maddesinin çözündürüldüğü fazda çekirdek maddesi dağıtılır ya da çekirdek maddesi sıcak çeper maddesi içinde emülsifiye edilebilir. Emülsiyonun püskürtme ile kurutulması sonucu kuru toz halinde mikrokapsüller elde edilir. Püskürterek kurutma, mikrokapsül etrafındaki filmin sertleştirilmesine dayalı bir yöntemdir ve sertleştirme polimerizasyon veya kondensasyonla yapılır (Gürsoy, 2002).

Diklofenak sodyum ve etil selülozun sulu çözeltisi Surelease ile terkihi aşağıda verilen çözelti oluşturulmuş ve bu çözelti 0.5 mikron meme ucuna sahip memeden farklı pompa hızlarıyla kabin içerisine püskürtülmüştür. Kompresör ve hava sirkülasyon hızı maksimumda çalışılmıştır. Denemeler ana kabin boyutu 380 mm x 110 mm olan bir Lab Plant SD-4 püskürterek kurutma cihazında gerçekleştirilmiştir (Rattes ve Oliveira, 2007).

Etkin madde: Polimer = 1:1

Propilen Glikol = % 0.6

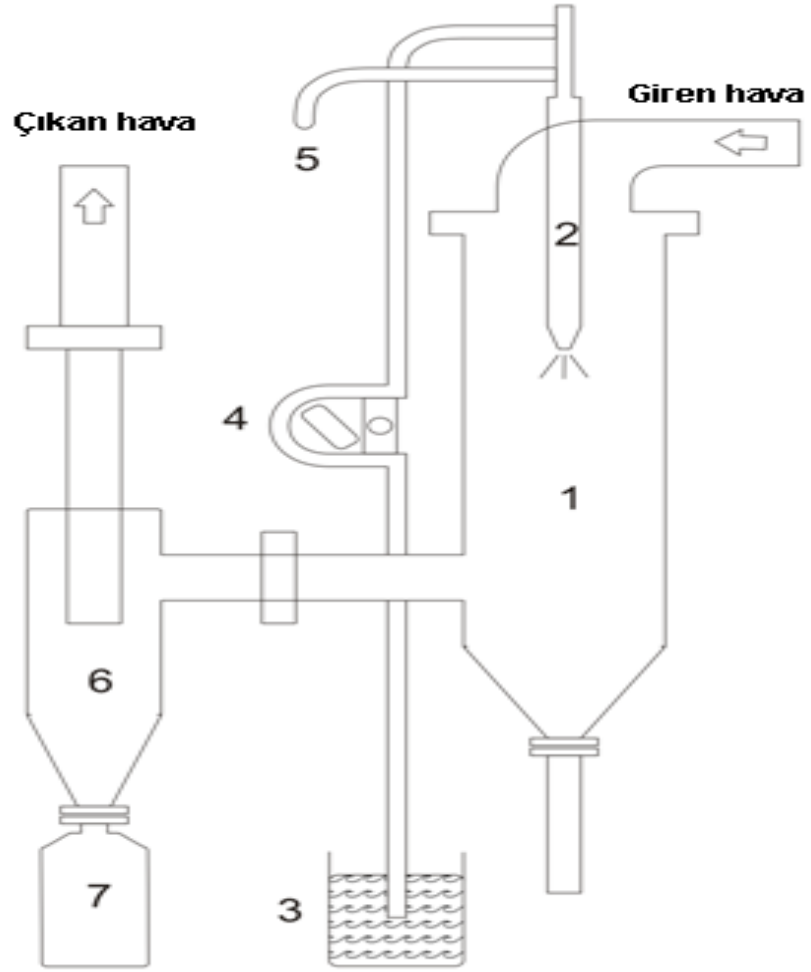
Kolloidal Silikondioxide = % 0.3

Tablo 2.2 Püskürterek kurutma yöntemine göre oluşturulan formülasyonlar

Formülasyon Kodu	DS*: EC**	Pompa Hızı (mL/dk)	Hava giriş sıcaklığı (°C)	Hava çıkış sıcaklığı (°C)
F20	1:1	25	140	79
F21	1:1	38	125	54
F22	1:1	25	125	60-63
F23	1:2	24	125	69
F24	1:3	23	125	68-70
F25	1:1	25	125	68-72
F26	1:4	24	125	65-68
F27	1:1	24	125	62-65
F28	1:2	23	125	61-63
F29	1:4	20	125	66
F30	1:8	23	125	70-72
F31	1:4	18	125	74

(*): Diklofenak sodyum

(**): Etil selüloz



Şekil 2.1 Kullanılan püskürterek kurutma cihazının şematik gösterimi: (1) kurutma odası; (2) atomizer; (3) çözelti; (4) peristaltik pompa; (5) sıkıştırılmış hava; (6) siklon; (7) toplayıcı

2.2.3 Elde Edilen Partiküllerin Kumaşa Aktarımı

Etil selüloz esaslı mikropartiküllerin kumaşa aktarma işlemleri emdirme yöntemine göre fularda gerçekleştirilmiştir. İdeal formülasyonlardan bazıları kumaşa aşağıdaki terkibe göre aplike edilmiştir.

20 g/L Nano PU

pH = 5-5,5

AF = % 100

100°C’de kurutma ardından 100°C’de 10 dakika ve 130°C’de 5 dakika olmak üzere 2 ayrı fiksaj yapılmıştır.

2.2.4 Ürünlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

2.2.4.1 XRD (X-Işını difraktometresi)

Elde edilen mikropartiküllerin gerçekleşme derecelerinin belirlenmesinde XRD analizi kullanılmıştır. XRD patternleri Rigaku D/Max-2200 marka XRD cihazında gerçekleştirilmiştir. Cihaz Cu ışın kaynağına ve grafit monokromatöre sahiptir. Tarama 2θ açısına dayanarak 4°/dakika hızla 3-90° arasında yapılmıştır.

2.2.4.2 Partikül Boyutu Analizi

Hazırlanan mikropartiküllerin boyutlarının ve boyut dağılımının belirlenmesi amacıyla partikül boyutu analizi yapılmıştır. Mie saçılması prensibine göre helyum neon lazer kırmızı ışık kaynağı kullanılarak ölçülmüştür. Partikül boyutu analizi için Malvern-Mastersizer 2000 Lazer Difraktometre cihazı kullanılmıştır.

2.2.4.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)

Elde edilen mikropartiküllerin morfolojik özelliklerinin incelenmesi, partikül büyüklüğünün belirlenebilmesi için taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görüntüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Örnekler SEM’de görüntülenmeden önce altın-platinyum ile kaplanmıştır. SEM çalışması JOEL marka taramalı elektron mikroskobunda gerçekleştirilmiştir.

2.2.4.4 Yıkama Dayanımı

Mikropartikül aktarılmış kumaşlar TS EN ISO 105-C06: Tekstil – Renk Haslığı Deneyle – Bölüm C06 Evsel Yıkamaya ve Ticari Müesseselerde Yıkamaya Karşı Renk Haslığı standardına göre Atlas Linitest cihazında yıkamaya karşı dayanıklılıkları test edilmiştir. Yıkanmış örnekler oda şartlarında kurutulmuştur.

2.2.4.5 Mikropartiküllerin İçerdiği Diklofenak Sodyum Miktarının ve Kapsülasyon Veriminin Belirlenmesi

Mikropartiküllerin diklofenak sodyum içeriği spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi 20 mg mikropartikül içeren tüp içerisine eklenmiş ve bu tüp 23 saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Daha sonra, 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi ilave edilmiş ve 1 saat karıştırılmıştır. Bu karışım süzgeç kağıdında filtre edildikten sonra, 0.1 mL alınıp 10 mL pH 7.4 tampon çözeltisiyle seyreltilmiştir. Bu çözeltinin absorbans değeri spektrofotometrede 276 nm olarak okunmuş ve kalibrasyon eğrisi çizilerek etkin madde konsantrasyonu belirlenmiştir (n=3). Kalibrasyon eğrisinin çizilmesinde aşağıdaki denklem kullanılmıştır:

$$y = 30.187x - 0.3828 \text{ (y; konsantrasyon } [\mu\text{g/mL}], \text{ x; absorbans ve } r^2 \text{ 0.9997' dir).}$$

Herbir formülasyon için kapsülasyon verimi aşağıdaki denklem kullanılarak tanımlanmıştır:

$$\text{Kapsülasyon verimi, } \varepsilon (\%) = \frac{100 \times \text{Gerçek diklofenak sodyum içeriği}}{\text{Teorik diklofenak sodyum içeriği}}$$

2.2.4.6 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinin Yüzey Morfolojisi

Mikropartikül emdirilmiş ortopedik destek materyalinin morfolojik özelliklerinin incelenmesi ve yıkama öncesi ve sonrası mikropartikül varlığının tespiti için taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görüntüleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Örnekler SEM'de görüntülenmeden önce altın-platinyum ile kaplanmıştır. SEM çalışması JOEL marka taramalı elektron mikroskobunda gerçekleştirilmiştir.

2.2.5 İlaç Salım Çalışmaları

2.2.5.1 pH 7.4 tampon çözeltisinin hazırlanması

Tampon çözeltisi USP XXX (2007)'ye göre aşağıdaki terkibe göre hazırlanmıştır:

pH 7.4 Tamponu:

200mL → 50 mL monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi

39.1 mL Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi

Distile su k.m 200 mL

Monobazik potasyum fosfat (KH₂PO₄) çözeltisi için 27.22 g KH₂PO₄/L

Sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi için 8 g NaOH/L

2.2.5.2 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinde Diklofenak Sodyum Tayini

100 mg ortopedik destek materyalinin diklofenak sodyum konsantrasyonun belirlenebilmesi için, ortopedik destek materyalinin farklı noktalarından alınan örnekler kullanılmıştır. Destek materyalinin diklofenak sodyum içeriği spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi 20 mg destek materyali içeren tüp içerisine eklenmiş ve bu tüp 23 saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Daha sonra, 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi ilave edilmiş ve 1 saat karıştırılmıştır. Bu karışım süzgeç kağıdında filtre edildikten sonra, 0.1 mL alınıp 10 mL pH 7.4 tampon çözeltisiyle seyreltilmiştir. Bu çözeltinin absorbans değeri spektrofotometrede 276 nm'de okunmuş ve kalibrasyon eğrisine göre değerlendirilmiştir (n=3).

2.2.5.3 İn-vitro İlaç Salımı

Mikropartikül emdirilmiş ortopedik destek materyalinden etkin madde salımının incelenmesi için çözünme ortamı olarak 100 ml pH 7.4 tampon çözeltisi kullanılmıştır. Isıtıcı ve yatay karıştırıcı su banyosunda 70 devir/dakika hızda ve

37.0 \pm 0.5°C sıcaklıkta ağız kapalı cam kaplar kullanılarak ve 1 g (6 x 2.5 cm² boyutunda, yaklaşık % 1 diklofenak sodyum içeren) diklofenak sodyum mikropartikülleri emdirilmiş ortopedik destek materyali ile çalışılmıştır. Belli zaman aralıklarında (1., 2. 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. saatlerde) örnek alınarak absorbanları spektrofotometrede 276 nm'de dalga boyunda tampon çözeltisine karşı okunmuştur. Standart eğri yardımıyla konsantrasyonları hesaplanmıştır (n=3). Salım çalışması boyunca, alınan örnek hacmi kadar tampon cam kaba ilave edilerek çalışma boyunca disolüsyon ortamının hacmi sabit tutulmuştur. Anova ve t testi kullanılarak elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

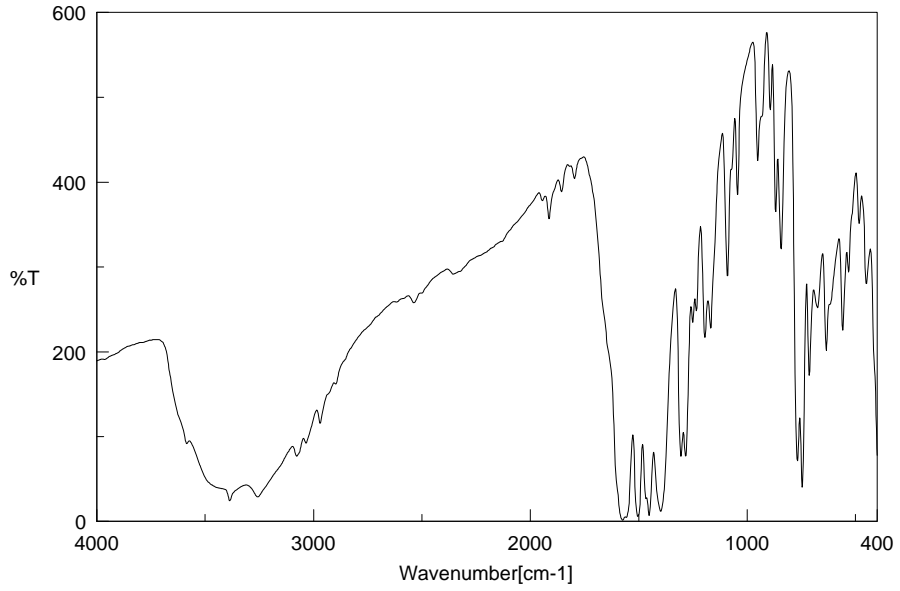
BÖLÜM ÜÇ

ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

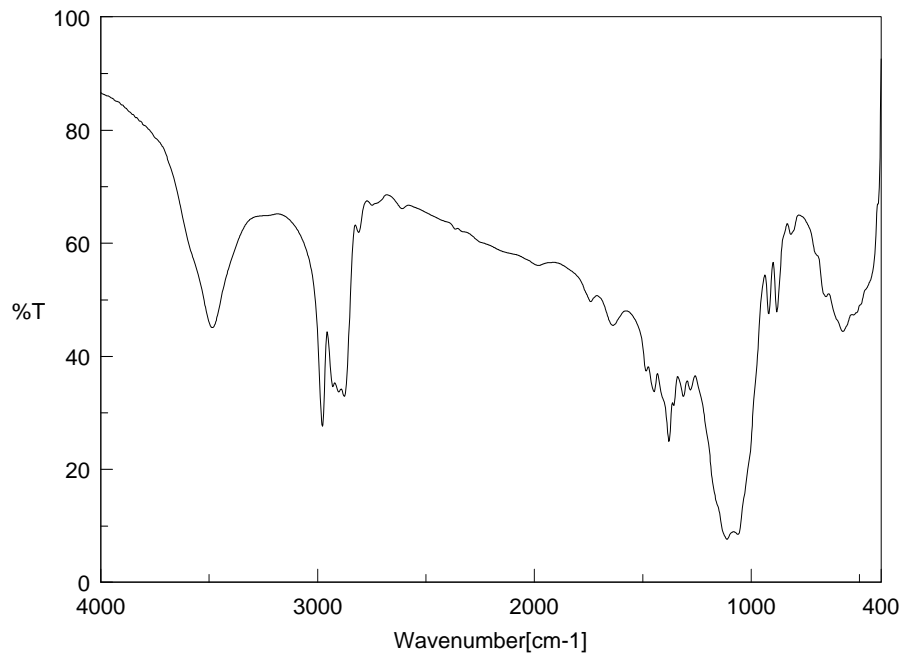
3.1 Etkin Maddeler ve Polimerler Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.1.1 FTIR Spektrumu (Fouier Transform Kızılötesi Spektroskopisi)

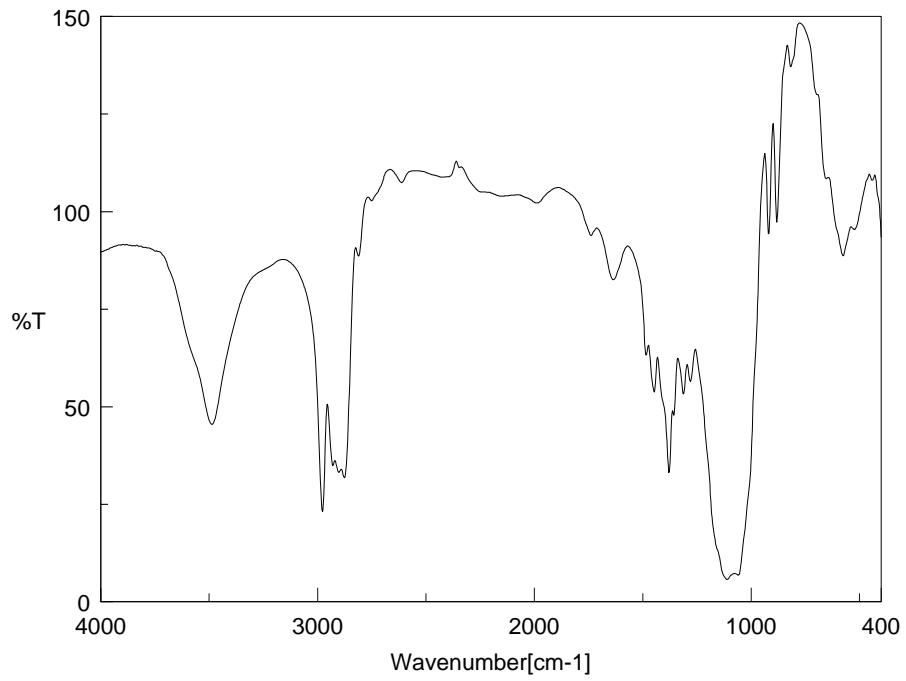
Etkin madde ve polimerlerin KBr ile hazırlanan disklerinin FTIR spektrumu Yöntem 2.2.1.1’de anlatılan şekilde alınmıştır. Bunlara ait FTIR spektrumları Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4’te görülmektedir.



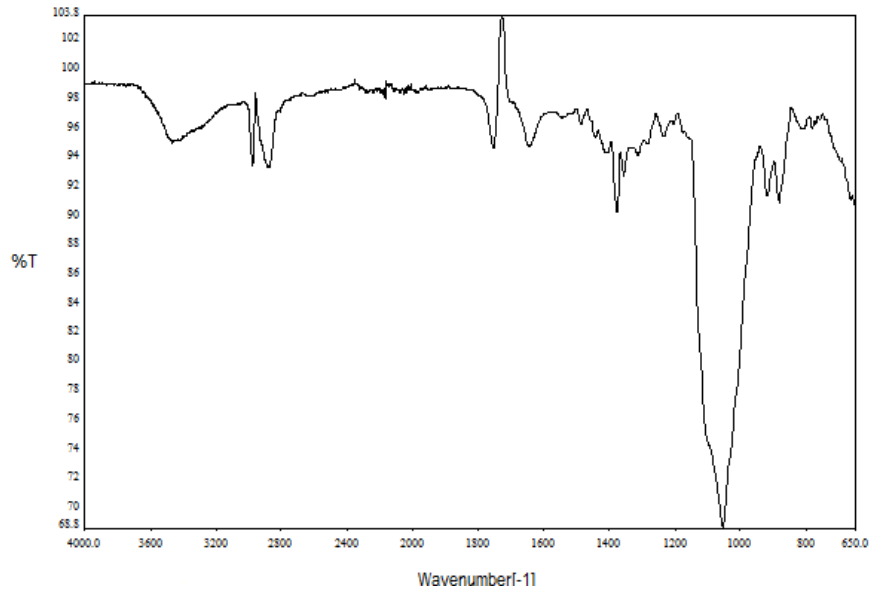
Şekil 3.1 Diklofenak sodyum’a ait FTIR Spekturumu



Şekil 3.2 Etil selüloz (Premium-4)'e ait FTIR Spekturumu



Şekil 3.3 Etil selüloz (Premium-7)'e ait FTIR Spekturumu

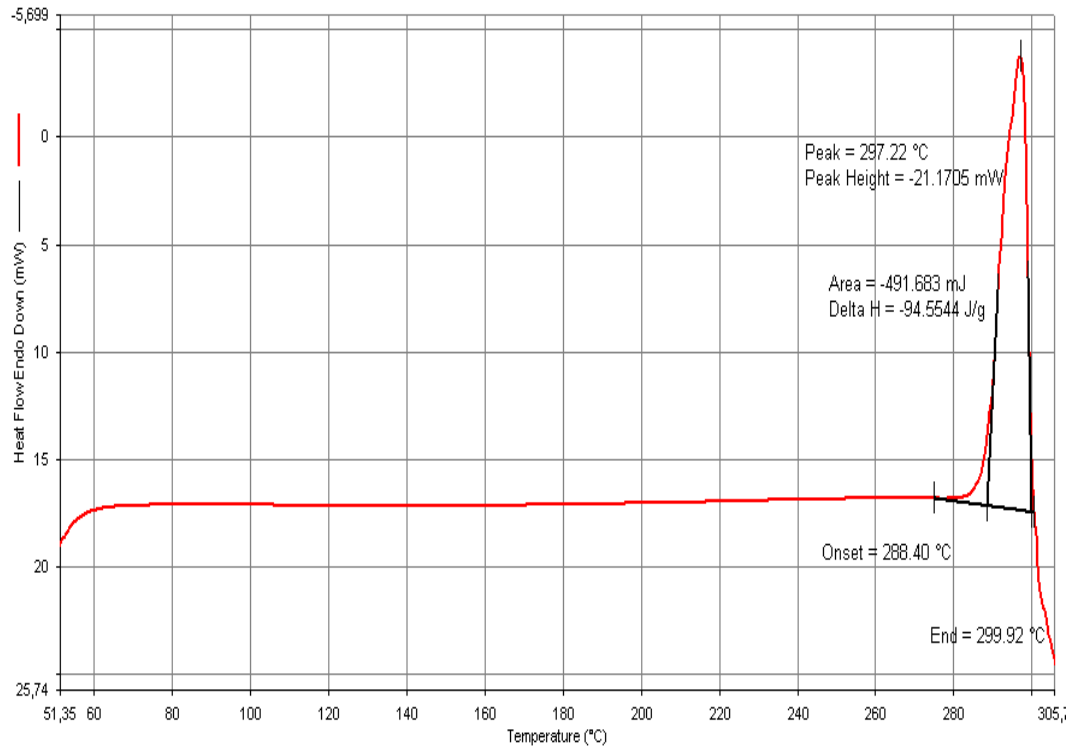


Şekil 3.4 Etil selüloz (N-10)'a ait FTIR Spekturumu

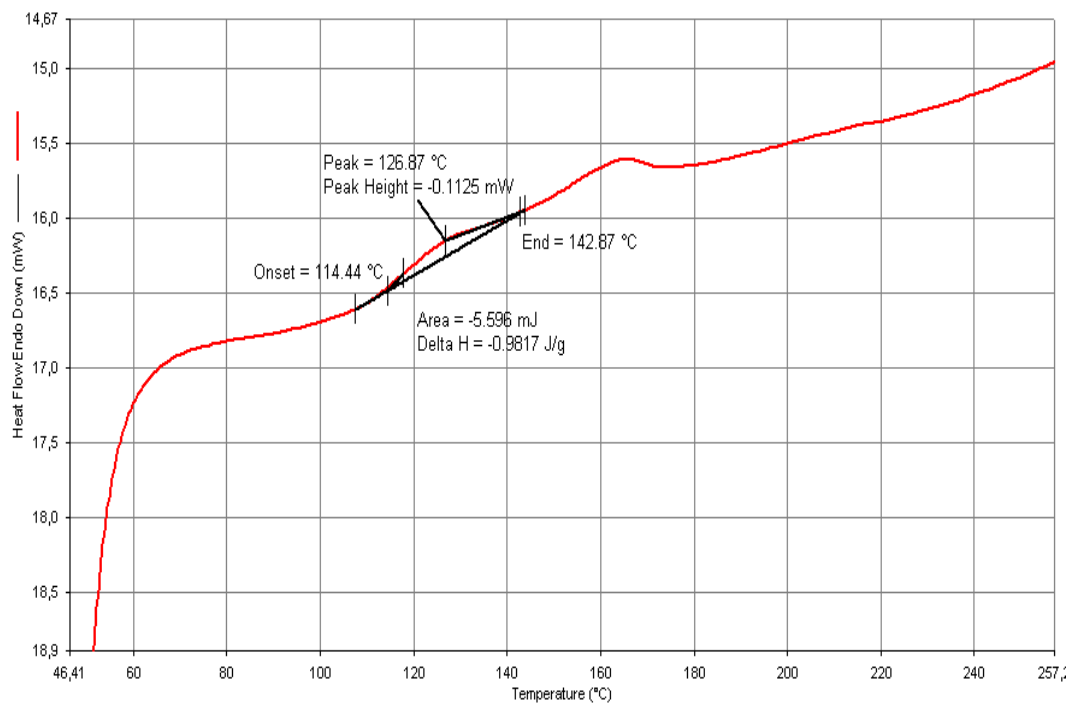
Etkin madde ve polimerlere ait FTIR spektrumları incelendiğinde, spektrum verilerinin literatürlere uygun olduğu saptanmıştır (Bartolomei, Rodomonte, Antoniella, Mineli ve Bertocchi, 2007; Dhanaraju, Sundar, NandhaKumar ve Bhaskar, 2009).

3.1.2 Termal Analiz, DSC (Diferansiyel taramalı kalorimetri)

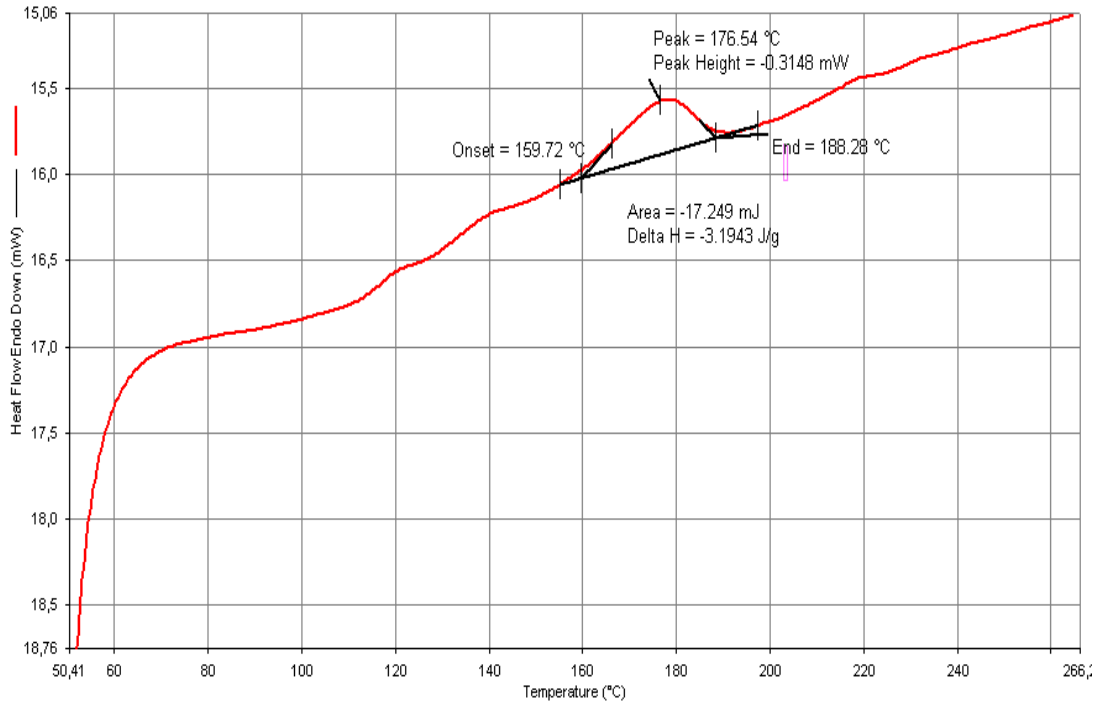
DSC çalışmaları Yöntem 2.2.1.2'de anlatıldığı üzere tamamlanmıştır. Çalışmaya ait DSC eğrileri Şekil 3.5, Şekil 3.6, Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de görülmektedir.



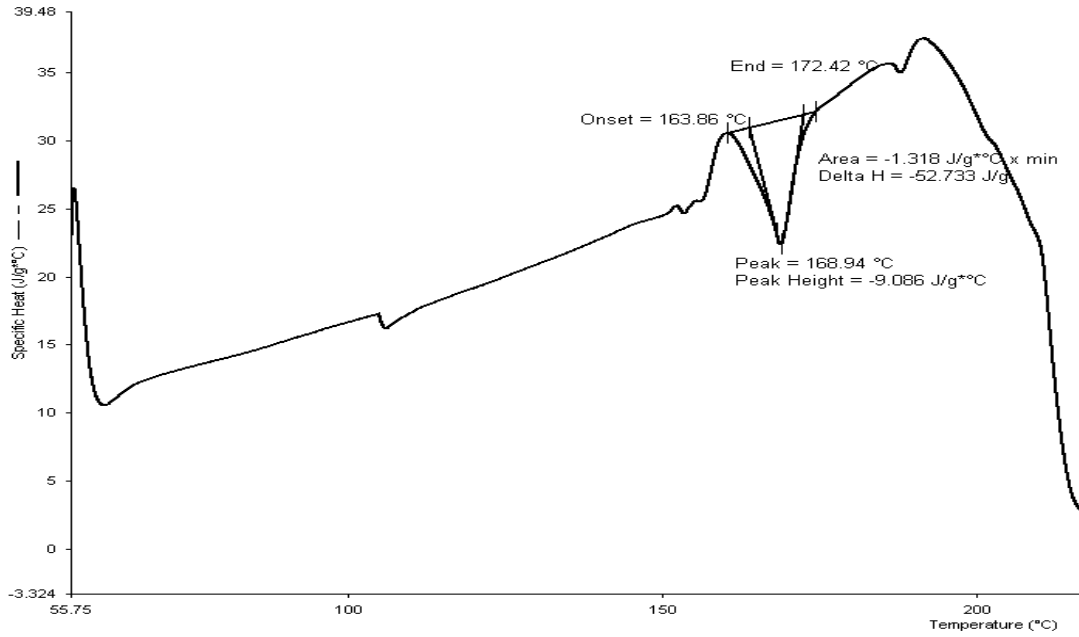
Şekil 3.5 Diklofenak sodyum'a ait DSC termogramı



Şekil 3.6 Etil selüloz (Premium-4)'e ait DSC termogramı



Şekil 3.7 Etil selüloz (Premium-7)'e ait DSC termogramı



Şekil 3.8 Etil selüloz (N-10)'a ait DSC termogramı

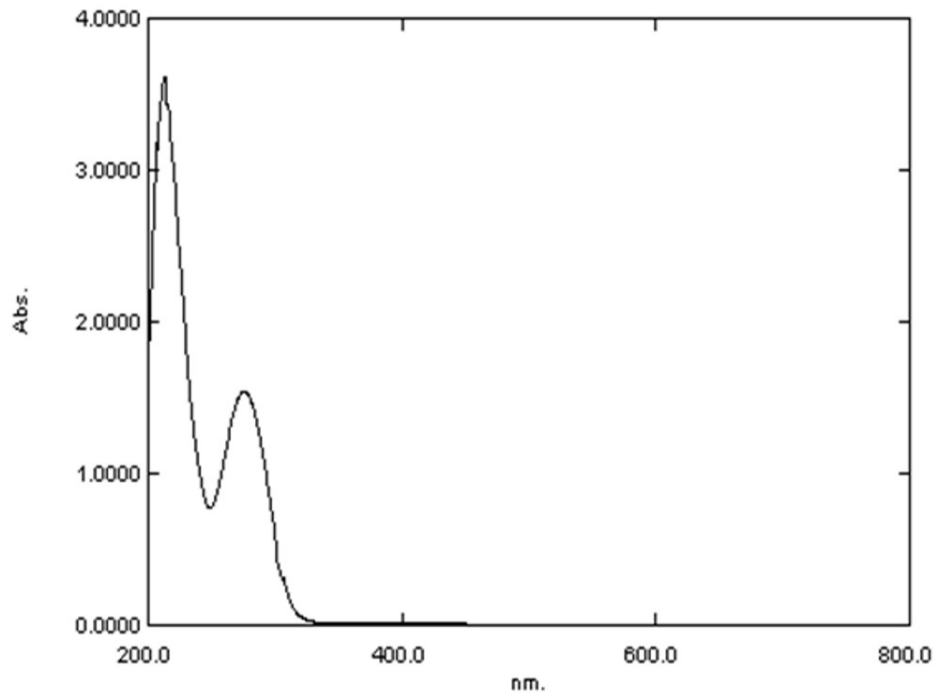
Diklofenak sodyum'a ait ekzotermik pik, 297.22°C'de görülmektedir. Etkin maddenin erime sıcaklığı 280°C'dir (British Pharmacopoeia, 2007). Diklofenak sodyum'un erime aralığı; 288.40°C'de başlamış olup 299.92°C'de bitmiştir. DSC diyagramına göre elde edilen bu değerler literatürde bahsedilen değerlere yakın

değerlerdir (Christianan ve Pui-Kai, 1990; Palomo, Ballesteros ve Frutos, 1999; Pasquali, Betini ve Giordano, 2007).

Etil selüloz (Premium-4)'ün, etil selüloz (Premium-7)'nin ve etil selüloz (N-10)'nun termal analiz eğrileri incelendiğinde bu polimerlerin amorf yapıda olduğu görülmektedir.

3.1.3 Etkin Maddenin UV spektrumu

Yöntem 2.2.1.3'te anlatıldığı şekilde etkin maddenin pH 7.4 tamponu ile hazırlanmış çözeltisinin UV spektrumu alınmıştır. Şekil 3.9'da diklofenak sodyuma ait UV spektrumu görülmektedir.

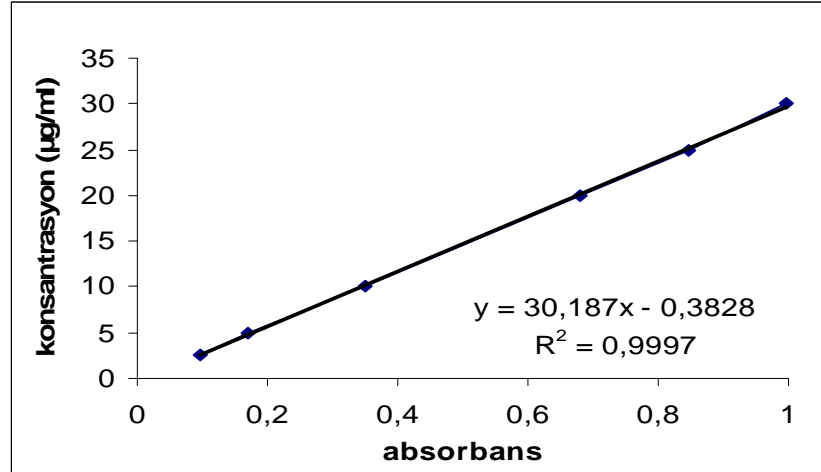


Şekil 3.9 Diklofenak sodyuma ait UV spektrum

Diklofenak sodyumun sırasıyla 212 nm ve 276 nm dalga boylarında maksimum absorbanst verdiği bulunmuştur. Bu değerler literatürde belirtilen değerlere uygunluk göstermektedir (Özgüney ve diğer., 2006).

Standart eğri çizimi

Diklofenak sodyum'un pH. 7.4 tamponundaki standart eğrisi Yöntem 2.2.1.3'de belirtildiği şekilde çizilmiştir. Şekil 3.10 diklofenak sodyuma ait standart eğriyi göstermektedir.



Şekil 3.10 Diklofenak sodyum'un pH 7.4 tamponundaki standart eğrisi

Bu standart eğriye göre $y = 30.187x - 0.3828$ denklemi elde edilmiştir. Burada y; konsantrasyon (µg/mL), x; absorptans ve $r^2 = 0.9997$ olarak tespit edilmiştir.

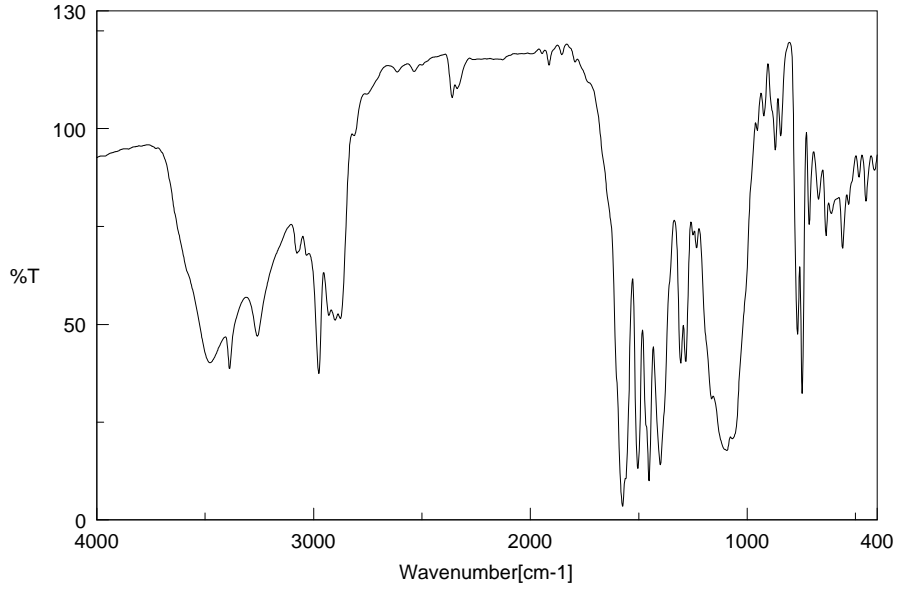
3.2 Ön Formülasyon Çalışma Sonuçları

Karışımın termogramları ile, diklofenak sodyum ve polimerlere ait termogramlar karşılaştırılarak aralarında fiziksel bir geçimsizlik olup olmadığı değerlendirilir.

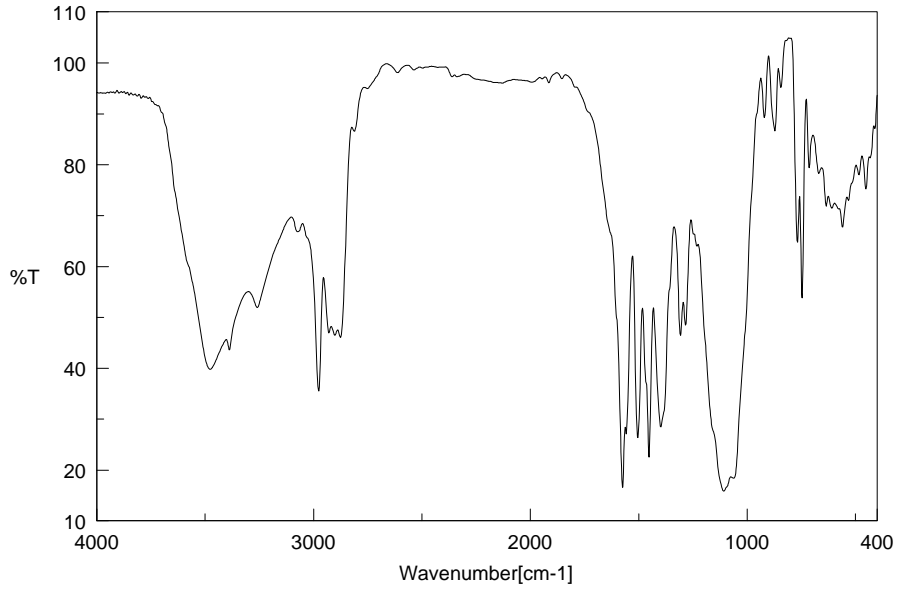
Etkin maddenin erime derecesi 280°C olduğu için termal analiz sırasında kullanılan aliminyum pan zarar görmüştür. Bu yüzden diklofenak sodyum'un etil selüloz polimerleriyle olan karışımlarının termal analizleri yapılamamış olup başka panların kullanılması gerektiğine karar verilmiştir.

Diklofenak sodyum etkin maddesinin etil selüloz (Premium-4), etil selüloz (Premium-7) ve etil selüloz (N-10) ile olan (1:1) karışımlarında herhangi bir

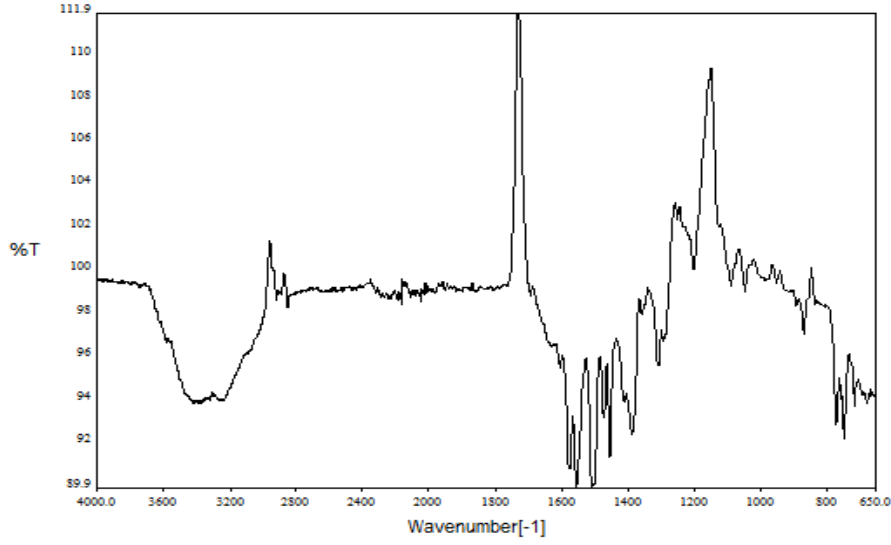
geçimsizlik olup olmadığı FTIR spektrumu ile gözlemlenmiştir. Bu karışımlara ait FTIR spektrumları (Şekil 3.11, Şekil 3.12 ve 3.13), hem etkin maddenin hem de polimerlerin bire bir FTIR spektrumları ile karşılaştırıldığında etkin maddenin ve polimerlerin birbirleriyle uyumlu olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 3.11 Diklofenak sodyum ve etil selüloz (Premium-4)'ün 1:1 karışımına ait FTIR spekturumu



Şekil 3.12 Diklofenak sodyum ve etil selüloz (Premium-7)'nin 1:1 karışımına ait FTIR spekturumu

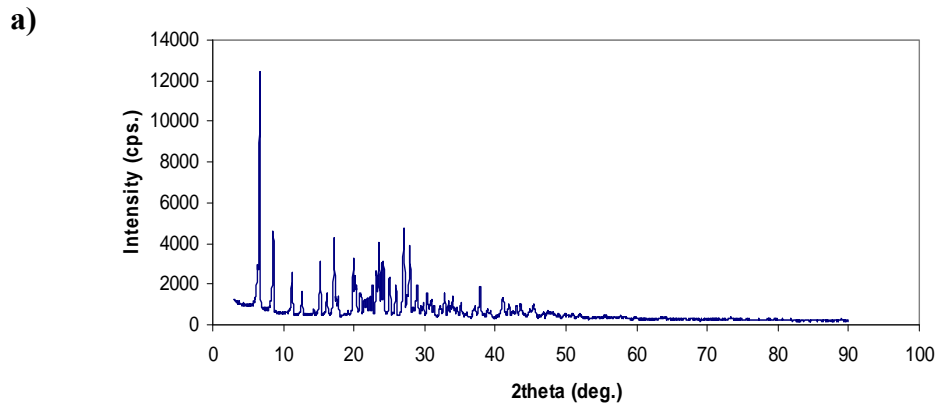


Şekil 3.13 Diklofenak sodyum ve etil selüloz (N-10)'nun 1:1 karışımına ait FTIR spekturumu

3.3 Ürünlerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

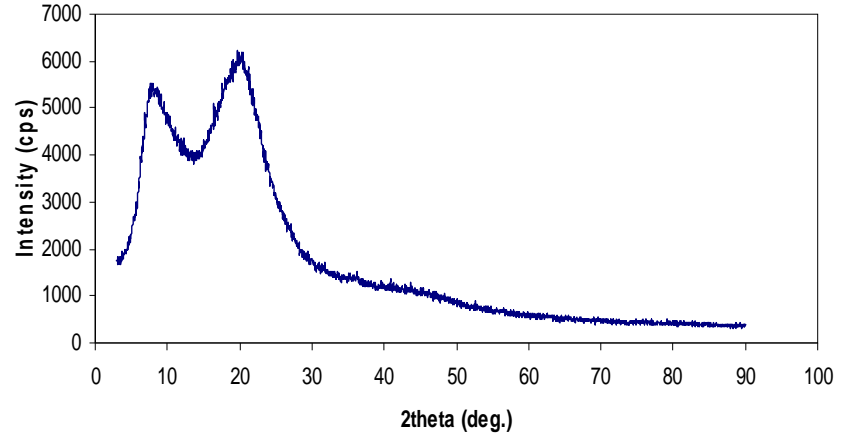
3.3.1 XRD (X-Işını difraktometresi)

X-Işını kırınımı çalışmaları 2.2.4.1'de anlatıldığı şekilde tamamlanmıştır. Diklofenak sodyum, etil selüloz, mikropartikül, mikropartikül içermeyen tekstil materyali ve mikropartikül emdirilmiş tekstil materyaline ait XRD grafikleri Şekil 3.14'te görülmektedir.

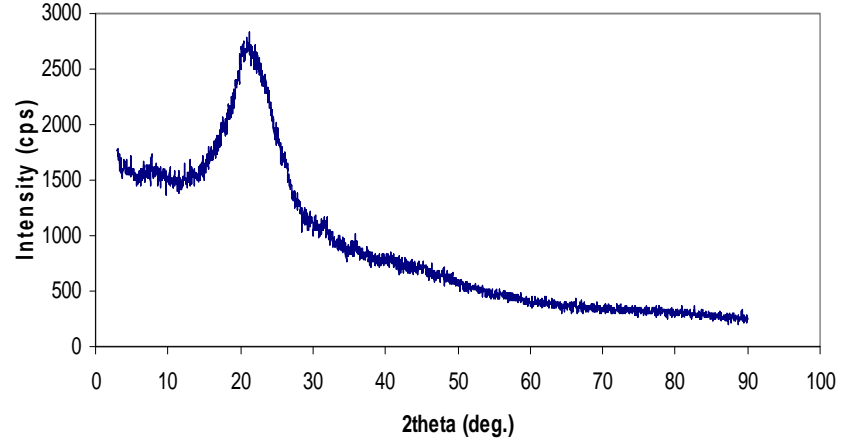


Şekil 3.14 X-ışını difraktometreleri: a) diklofenak sodyum, b) etil selüloz, c) diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1] olan formülasyondan elde edilen mikropartiküller, d) mikropartikül içermeyen tekstil materyali, e) mikropartikül emdirilmiş tekstil materyali

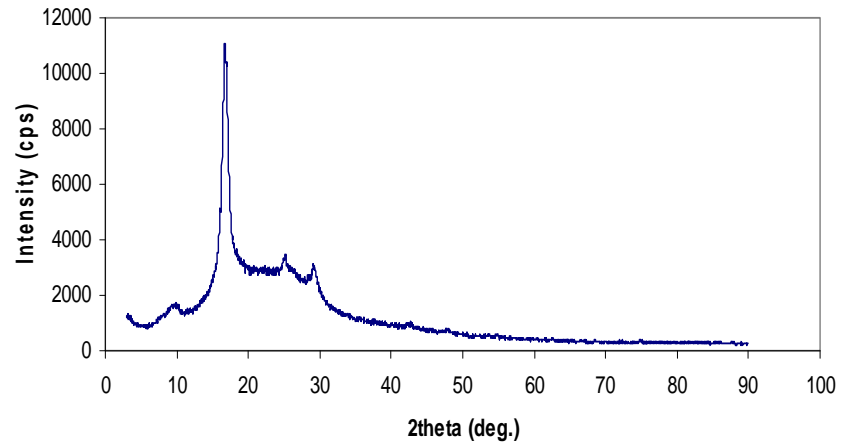
b)



c)

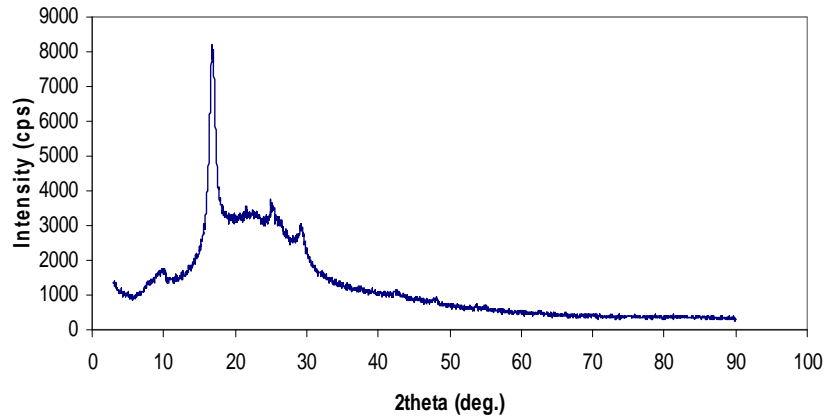


d)



Şekil 3.14 X-ışını difraktometreleri: a) diklofenak sodyum, b) etil selüloz, c) diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1] olan formülasyondan elde edilen mikropartiküller, d) mikropartikül içermeyen tekstil materyali, e) mikropartikül emdirilmiş tekstil materyali

e)

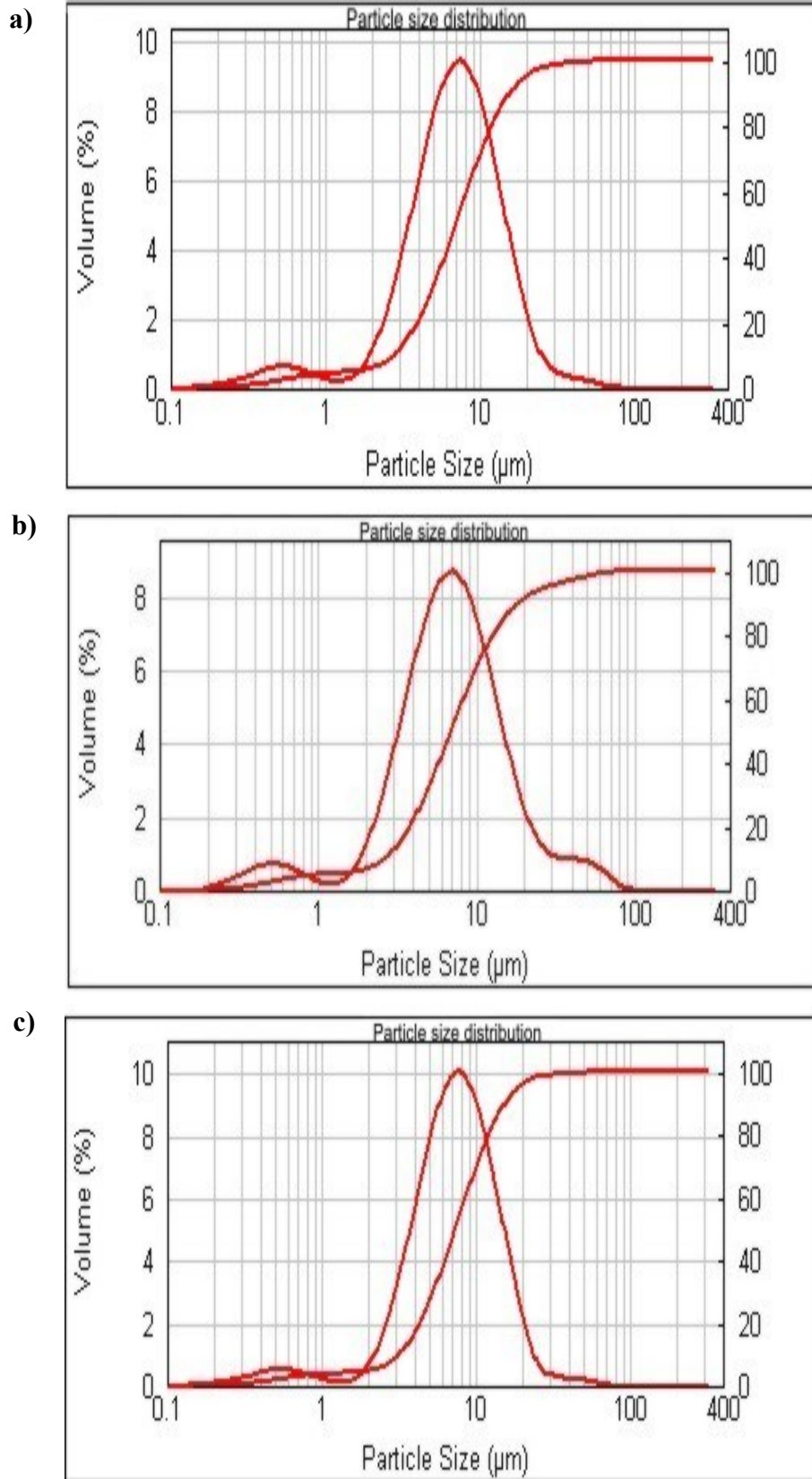


Şekil 3.14 X-ışını difraktometreleri: a) diklofenak sodyum, b) etil selüloz, c) diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1] olan formülasyondan elde edilen mikropartiküller, d) mikropartikül içermeyen tekstil materyali, e) mikropartikül emdirilmiş tekstil materyali

Diklofenak sodyuma ait X-ışını difraktometresi incelendiğinde etkin maddenin kristal bir yapısı olması nedeniyle keskin pikler görülmektedir. Etil selülozun XRD grafiği, bu polimerin amorf bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Etkin maddenin etil selüloz polimeri ile kapsüllenmesi sonucu elde edilen mikropartiküllerde ve mikropartikül emdirilmiş tekstil materyalinde diklofenak sodyum'a ait keskin pikler Şekil 3.14'de görüldüğü gibi yok olmuştur. Diklofenak sodyum'un etil selüloz polimeri ile kapsülasyonunda iyi bir etkileşim olduğu anlaşılmaktadır.

3.3.2 Partikül Boyutu Analizi

Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1], [1:2] ve [1:4] formülasyonlarından oluşmuş mikropartiküllerin (hacim dağılımı temel alınmış) partikül boyut dağılımına ait sonuçlar Şekil 3.15'te görülmektedir.



Şekil 3.15 Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı a) [1:1], b) [1:2] ve c) [1:4] olan formülasyonların partikül boyut dağılımları

Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1] olan formülasyondan oluşmuş mikropartiküllerin ortalama partikül büyüklüğü 6.978 μm 'dir ve partiküllerin %71.46'sı 10 μm 'nin altındadır.

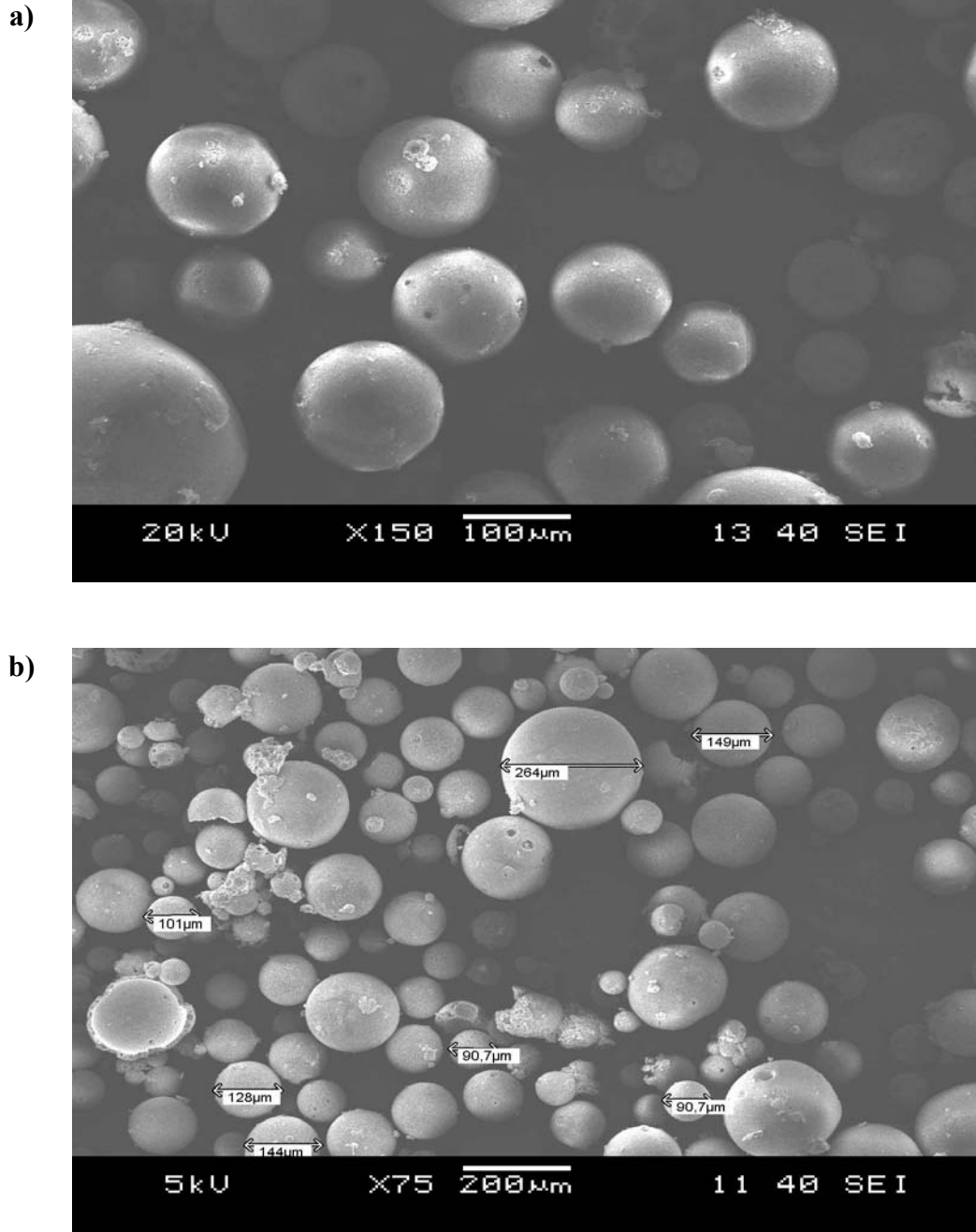
Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:2] olan formülasyondan oluşmuş mikropartiküllerin ortalama partikül büyüklüğü 6.942 μm 'dir ve partiküllerin %69.78'si 10 μm 'nin altındadır.

Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:4] olan formülasyondan oluşmuş mikropartiküllerin ortalama partikül büyüklüğü 7.343 μm 'dir ve partiküllerin %69.8'u 10 μm 'nin altındadır.

3.3.3 SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)

Emülsiyon/solvent uzaklaştırma ve püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulmuş mikropartiküllerin yüzey morfolojileri Yöntem 2.2.4.3'te anlatıldığı üzere incelenmiştir.

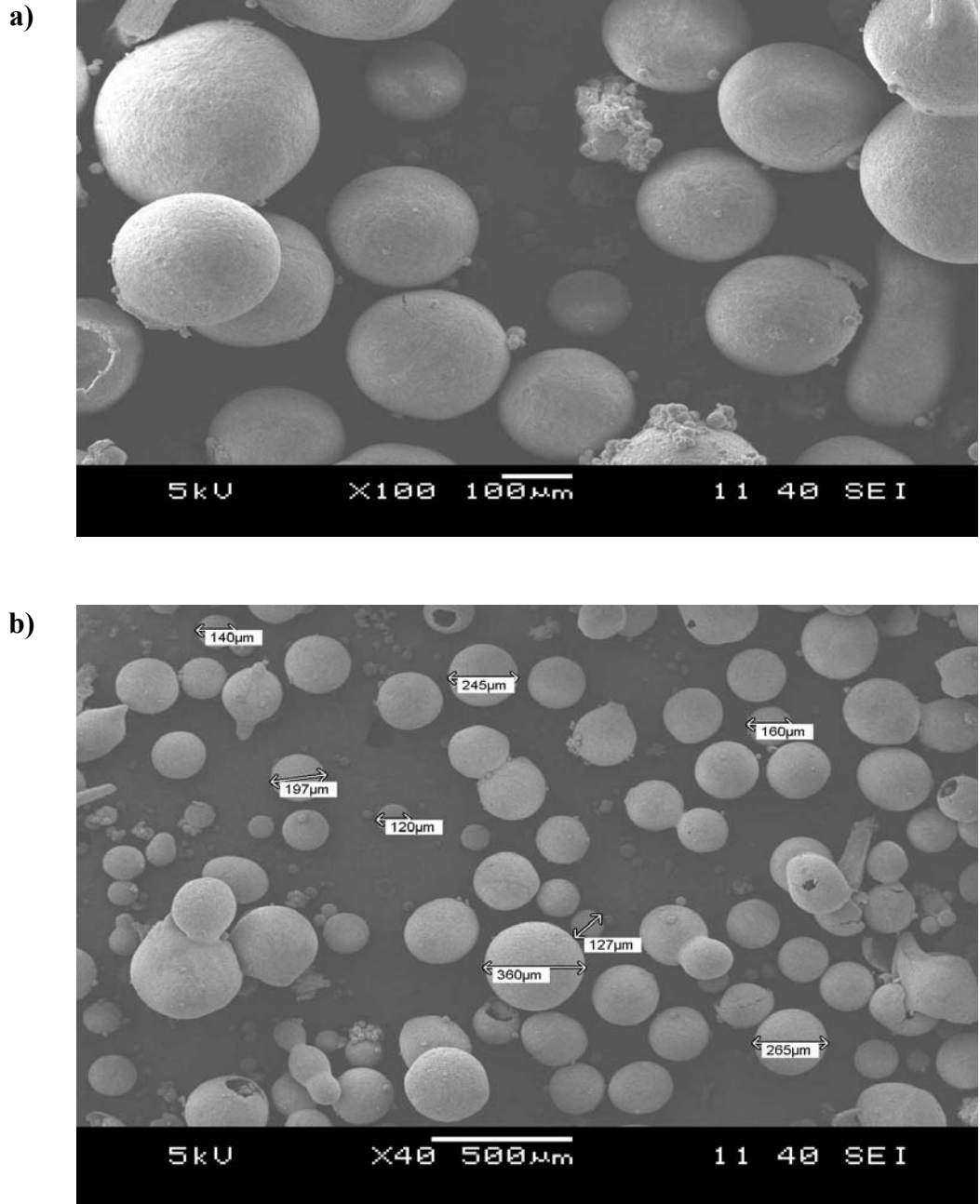
Şekil 3.16'da emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle oluşturulan F5 formülasyonuna ait farklı büyüklüklerdeki SEM görüntüleri bulunmaktadır.



Şekil 3.16 F5 formülasyonuna ait SEM görüntüleri: a) 100µm altında (X150), b) 200 µm altında (X75)

Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle elde edilen F5 formülasyonunda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:2]'dir. Bu formülasyondan oluşan mikropartiküllerin SEM görüntüleri incelendiğinde mikropartiküllerin küresel, düzgün ve pürüzsüz bir yapıya sahip oldukları görülmektedir. Elde edilen partiküllerin boyut dağılımının homojen olmadığı ve partikül büyüklüğünün 264 µm'ye kadar çıktığı anlaşılmaktadır.

Şekil 3.17’de emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle oluşturulan F14 formülasyonuna ait farklı büyüklüklerdeki SEM görüntüleri bulunmaktadır.

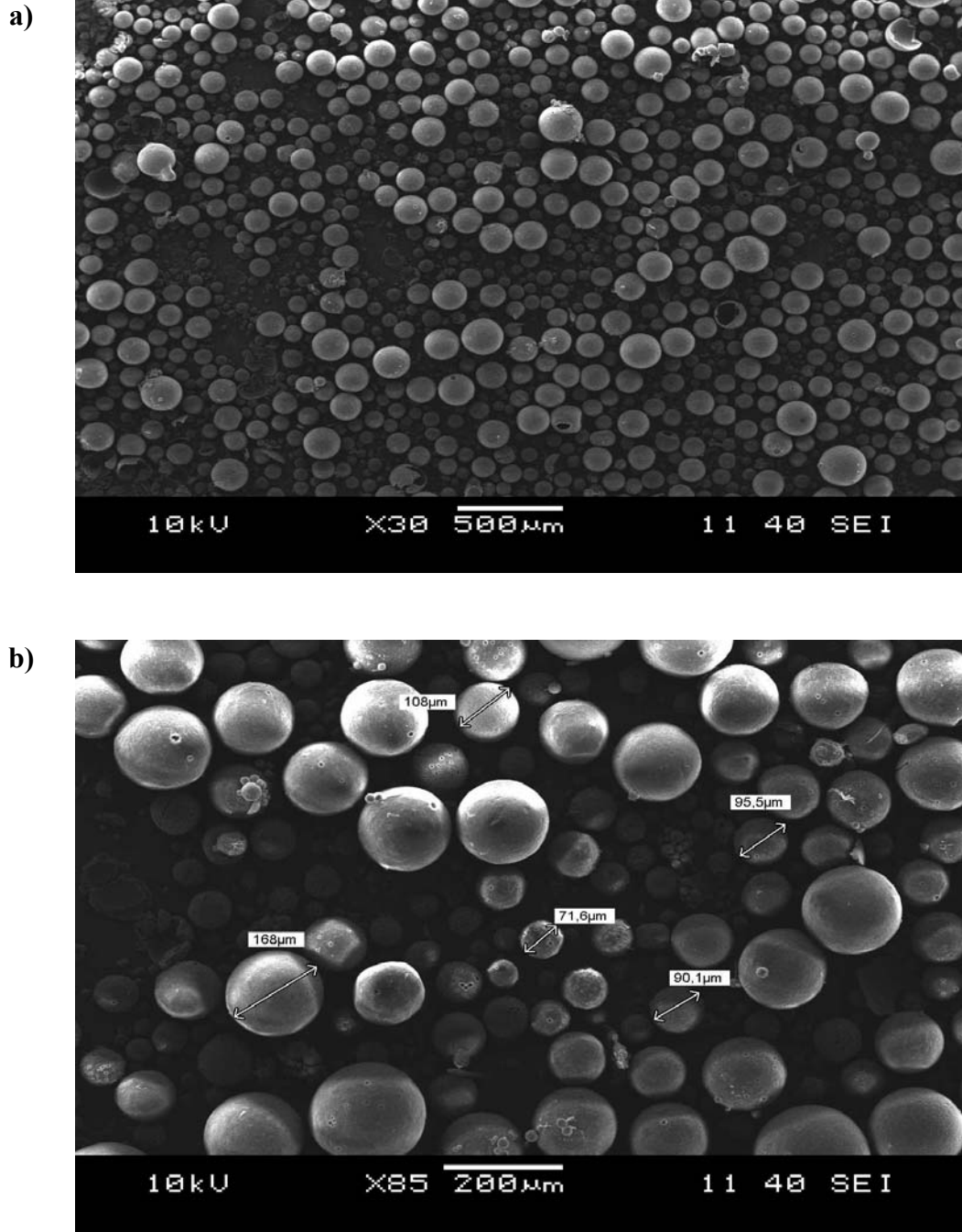


Şekil 3.17 F14 formülasyonuna ait SEM görüntüleri: a) 100 µm altında (X100), b) 500 µm altında (X40)

Şekil 3.17’de SEM görüntüleri verilen F14 formülasyonunda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:3]’tür. Bu formülasyondan elde edilen mikropartiküller de düzgün ve pürüzsüz bir yapıdadır. F14 formülasyonunda partikül büyüklüğü 360

μm olan mikropartikül görülmekte ve partikül büyüklük dağılımının homojen olmadığı anlaşılmaktadır.

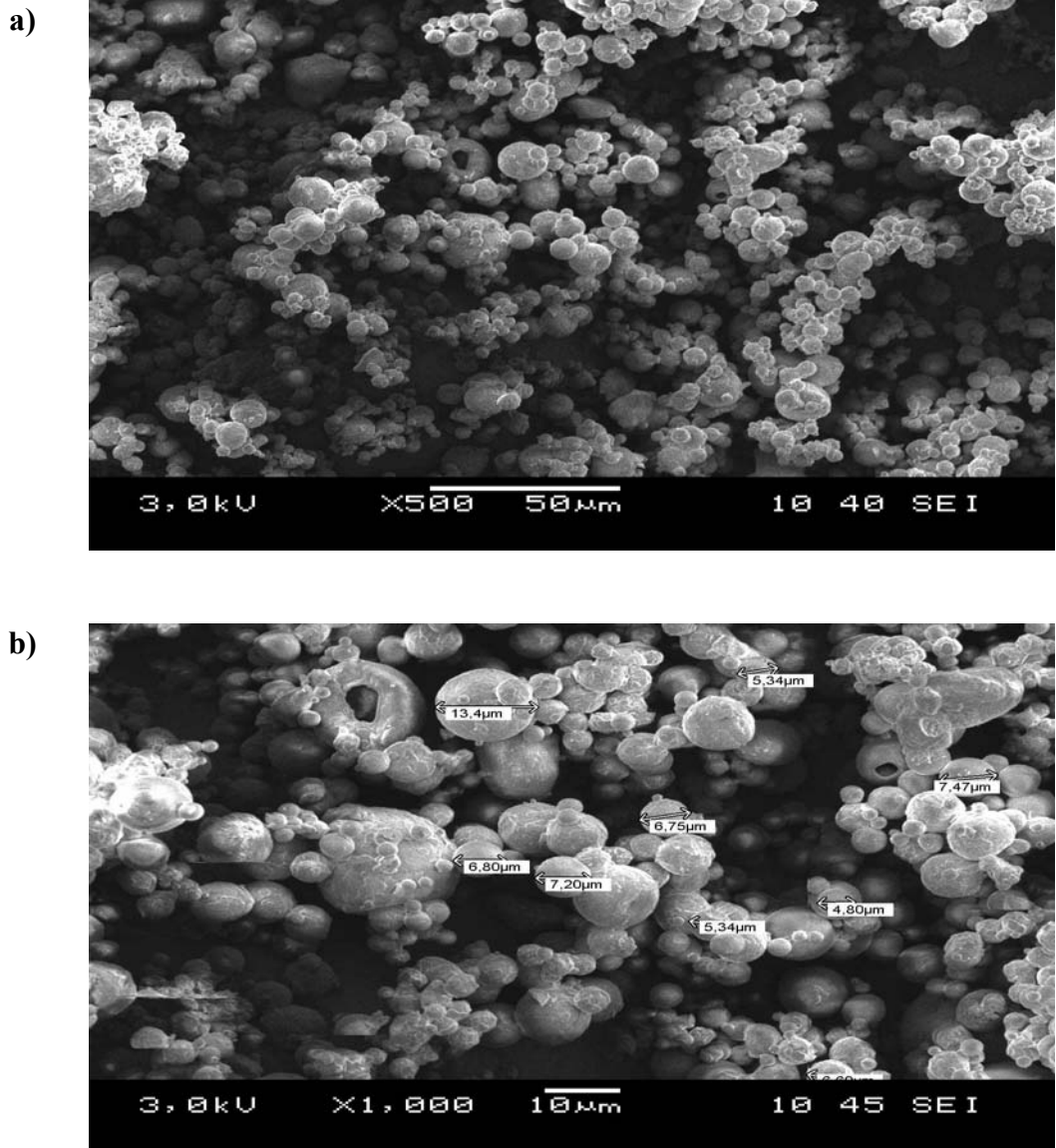
Şekil 3.18'de emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle oluşturulan F18 formülasyonuna ait farklı büyüklüklerdeki SEM görüntüleri bulunmaktadır.



Şekil 3.15 F18 formülasyonuna ait SEM görüntüleri a) 500 μm altında (X30), b) 200 μm altında (X85)

Şekil 3.18’de SEM görüntüleri verilen F18 formülasyonunda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:2]’dir. Şekil 3.16’da SEM görüntüleri verilen F5 formülasyonundan farklı olarak formülasyonun karıştırma hızı artırılmıştır. Bu formülasyondan elde edilen mikropartiküller çok daha düzgün ve küreseldir. F18 formülasyonundan oluşmuş partiküllerin boyut dağılımı F5 formülasyonundan elde edilen mikropartiküllere göre çok daha küçüktür.

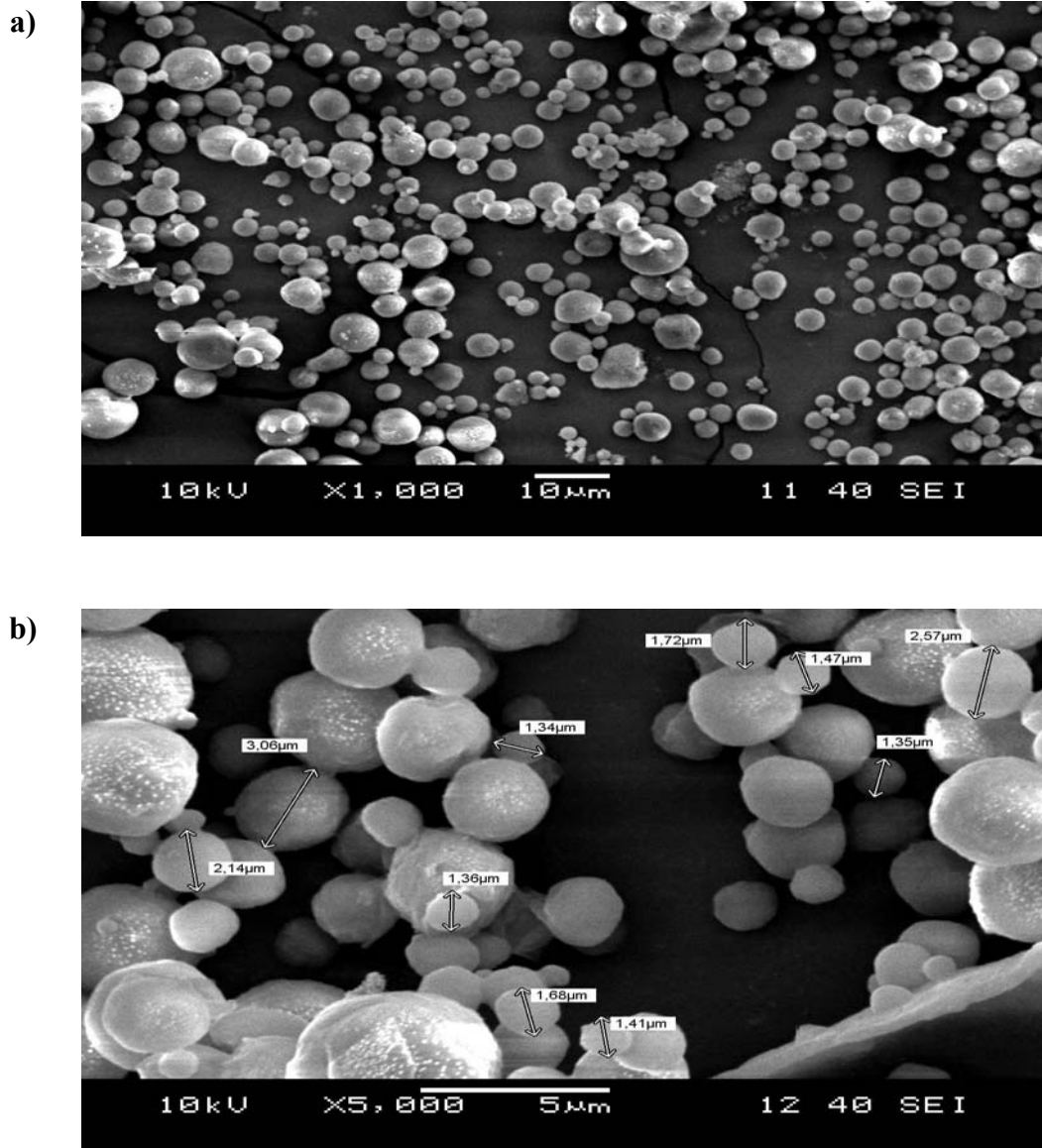
Şekil 3.19’da püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulan F20 formülasyonuna ait farklı büyüklüklerdeki SEM görüntüleri bulunmaktadır.



Şekil 3.19 F20 formülasyonuna ait SEM görüntüleri a) 50 µm altında (X500), b) 10 µm altında (X1000)

F20 formülasyonunda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1]'dir. Püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilmiş bu formülasyondan oluşan mikropartiküllerin partikül boyut dağılımının homojen olduğu görülmektedir. Elde edilen mikropartiküllerin çapları genel olarak 10 μm 'nin altındadır.

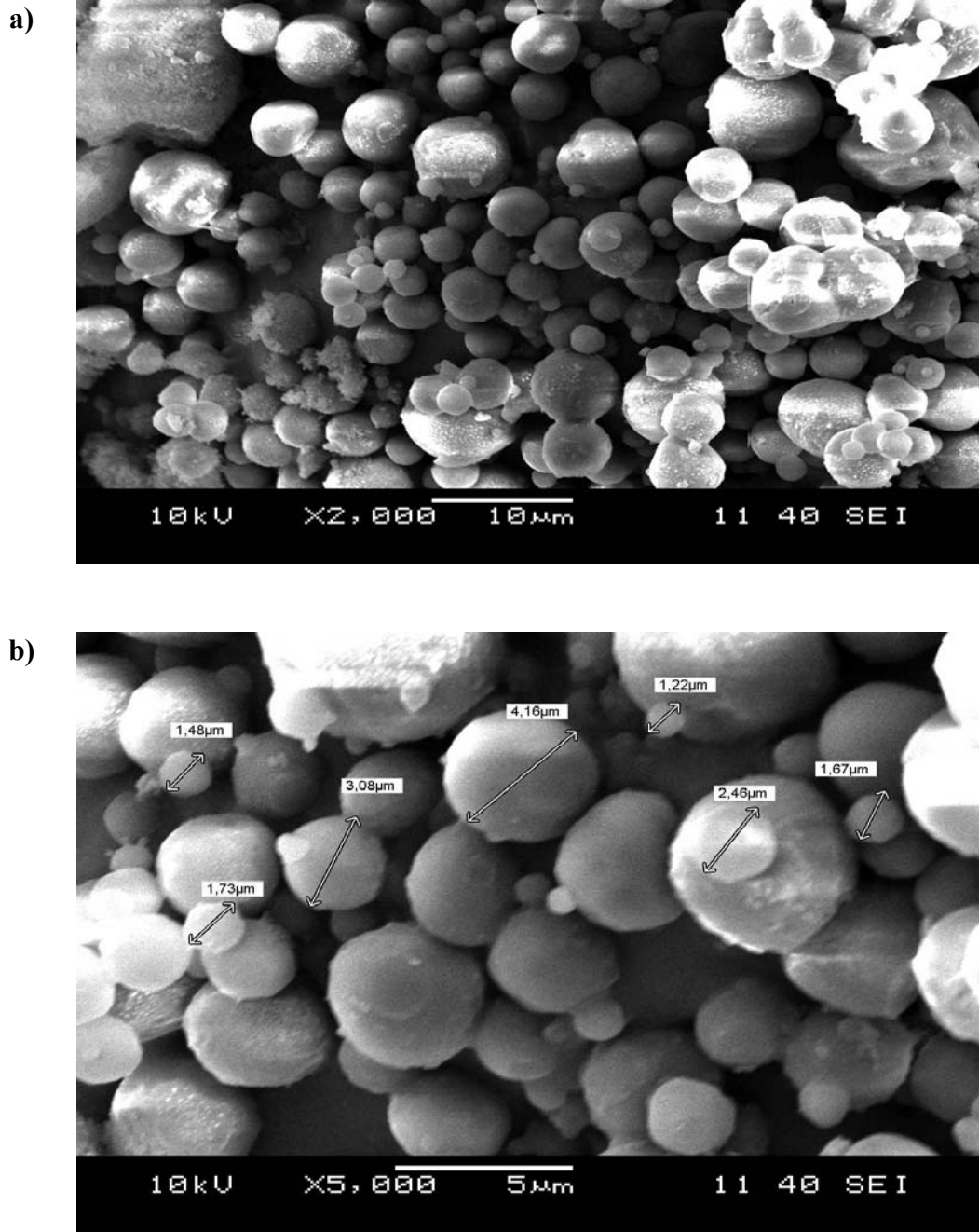
Şekil 3.20'de püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulan F23 formülasyonuna ait farklı büyüklüklerdeki SEM görüntüleri bulunmaktadır. Bu formülasyonda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:2]'dir.



Şekil 3.20 F23 formülasyonuna ait SEM görüntüleri a) 10 μm altında (X1000), b) 5 μm altında (X5000)

F23 formülasyonuna ait SEM görüntüleri incelendiğinde küreselliğin çok iyi olmadığı ve $10\ \mu\text{m}$ 'nin altında partiküller elde edildiği görülmektedir.

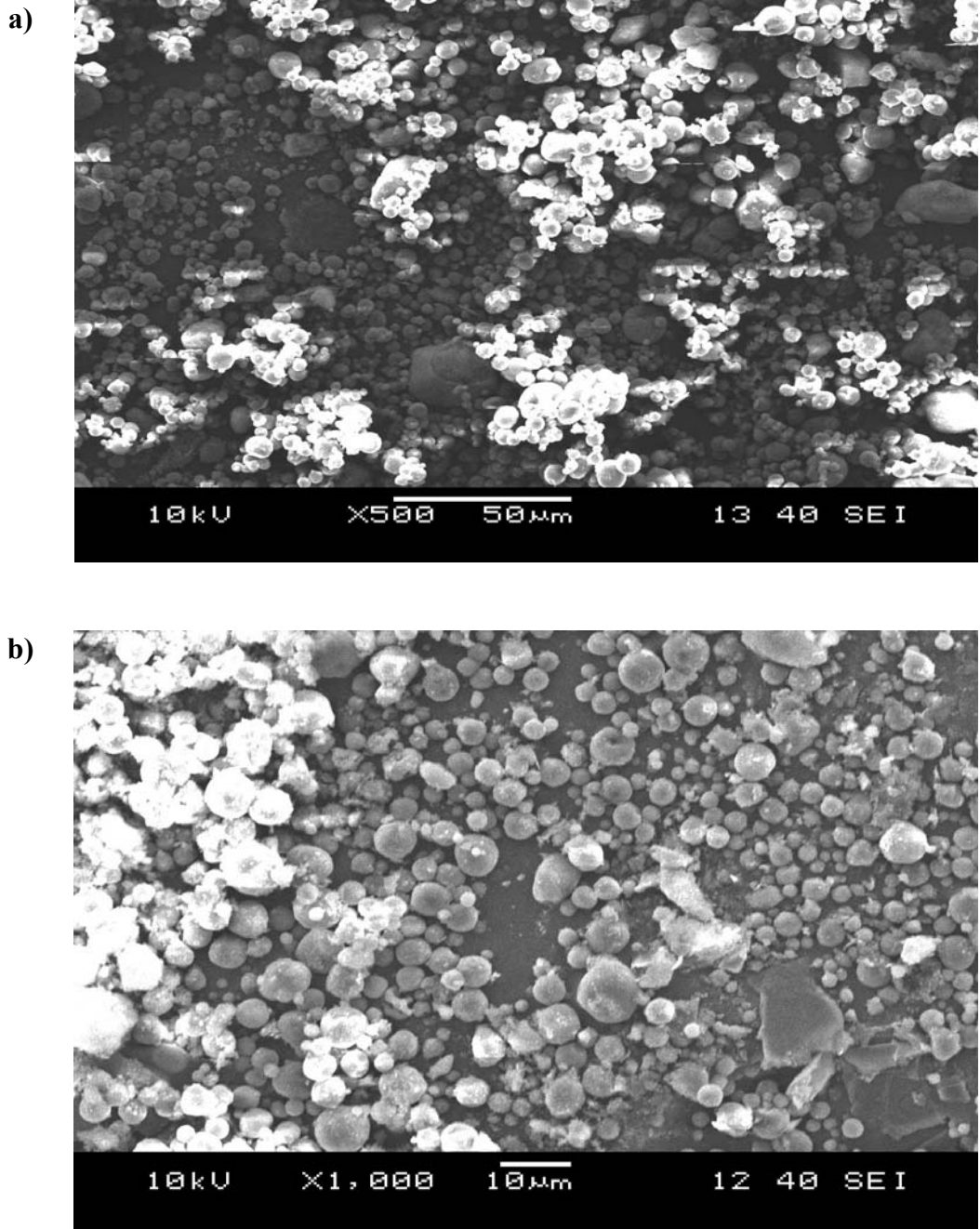
Şekil 3.21'de F24 foamülasyonuna ait SEM görüntüleri bulunmaktadır. Bu formülasyonda diklofenak sodyum:etil selüloz oranı ise [1:3]'tür.



Şekil 3.21 F24 formülasyonuna ait SEM görüntüleri a) $10\ \mu\text{m}$ 'nin altında (X2000), b) $5\ \mu\text{m}$ 'nin altında (X5000)

F24 formülasyonuna ait SEM görüntüleri incelendiğinde küreselliğin iyi olduğu ve 10 μm 'nin altında partiküller elde edildiği görülmektedir.

Şekil 3.22'de diklofenak sodyum:etil selüloz oranı: [1:4] olan F26 formülasyonuna ait SEM görüntüleri bulunmaktadır.



Şekil 3.22 F26 formülasyonuna ait SEM görüntüleri a) 50 μm altında (X500), b) 10 μm altında (X1000)

Püskürterek kurutma yöntemi ile elde edilen mikropartiküllerin emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi ile oluşturulan mikropartiküllere göre daha düzgün ve pürüzsüz bir yüzeye sahip oldukları gözlemlenmiştir. Püskürterek kurutma yöntemi ile partikül boyut dağılımı daha homojen olan partiküller oluşturulmaktadır. Aynı zamanda bu yöntemde elde edilen mikropartiküllerin ortalama çapları emülsiyon/solvent uzaklaştırmaya göre çok daha küçüktür ve boyut olarak 10 μ m'nin altında partiküller elde edilebilmektedir.

3.3.4 Mikropartiküllerin İçerdiği Diklofenak Sodyum Miktarının ve Kapsülasyon Veriminin Belirlenmesi

Mikropartiküllerin içerdiği diklofenak sodyum miktarı ve kapsülasyon verimi Yöntem 2.2.4.5'de anlatıldığı şekilde tamamlanmıştır. Buna göre farklı oranda etkin madde ve polimer oranı içeren formülasyonlardan elde edilen mikropartiküllerin içerdiği diklofenak sodyum miktarının teorik ve pratik kapsülasyon verimi için hesaplanan değerler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1 İlaç:polimer oranlarının bir fonksiyon olarak kapsülasyon değerleri

İlaç:Polimer Oranı	Teorik	Gerçek	Kapsülasyon verimi ε (100)
1:1	39.41	36.82 \pm 2.51	93.42 \pm 6.37
1:2	24.55	19.09 \pm 0.53	77.76 \pm 2.17
1:4	13.99	10.77 \pm 0.40	76.98 \pm 2.86

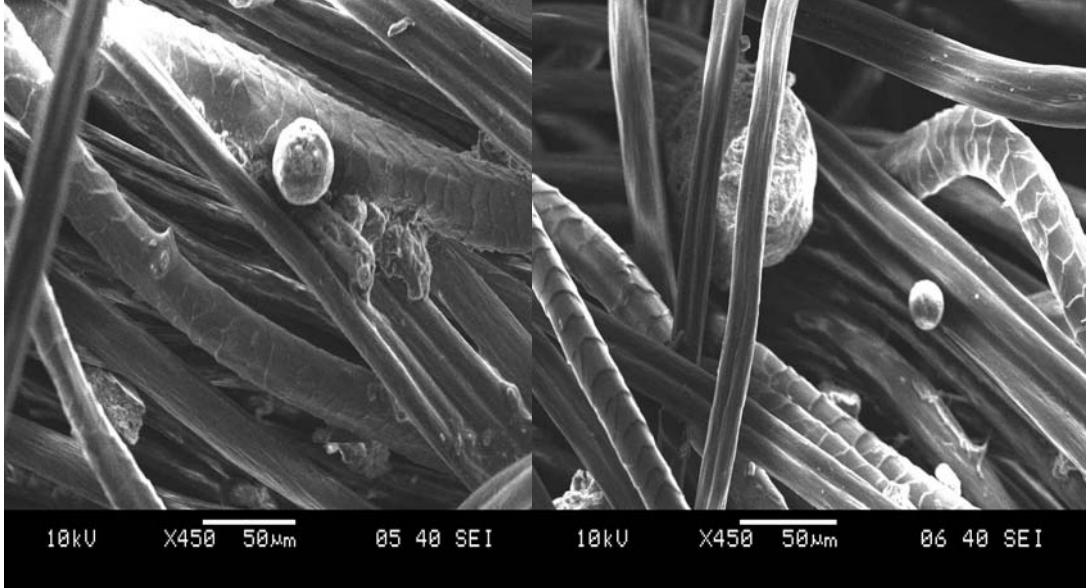
Değerler ortalamadır \pm S.H. (n = 3)

Diklofenak sodyum:etil selüloz oranı [1:1] olan formülasyondan elde edilmiş mikropartiküllerin kapsülasyon verimi daha yüksektir. Mikropartiküllerin diklofenak sodyum içeriği % 39.41'den % 13.99'a düştüğünde, kapsülasyon veriminin ~ % 94'den ~ % 77'e indiği görülmüştür.

3.3.5 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinin Yüzey Morfolojisi

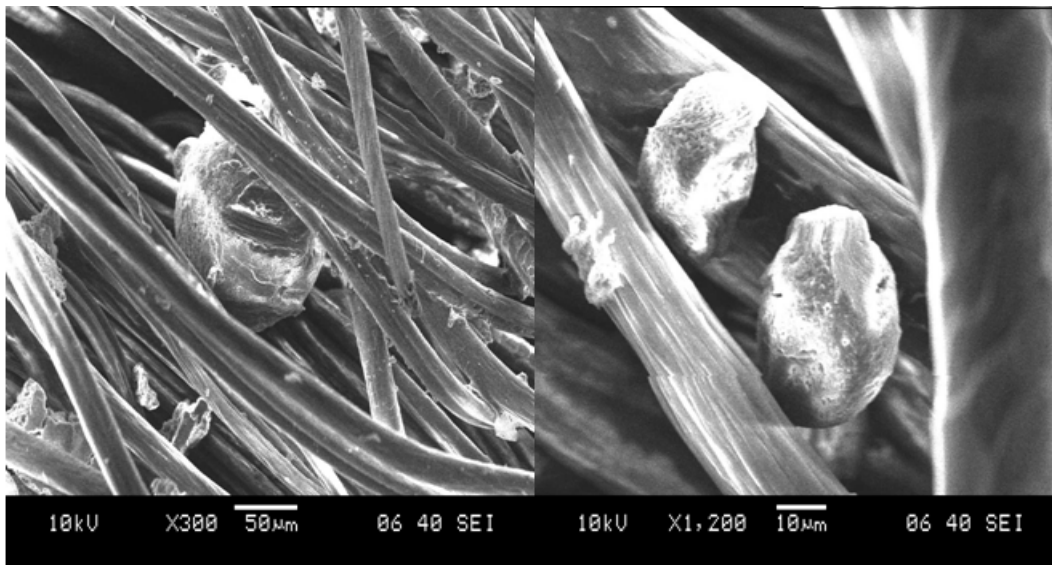
Mikropartikül emdirilmiş ortopedik destek materyalinin yüzey morfolojisi için taramalı elektron mikroskobu (SEM) yöntemi kullanılmıştır.

Şekil 3.23'te 100°C kurutmanın ardından 100°C'de 10 dakika fiksaj işlemine maruz kalmış ortopedik destek materyalinin SEM görüntüleri bulunmaktadır. Aplike edilen mikropartiküller emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi ile elde edilen ideal formülasyon F15'den oluşan partiküllerdir.



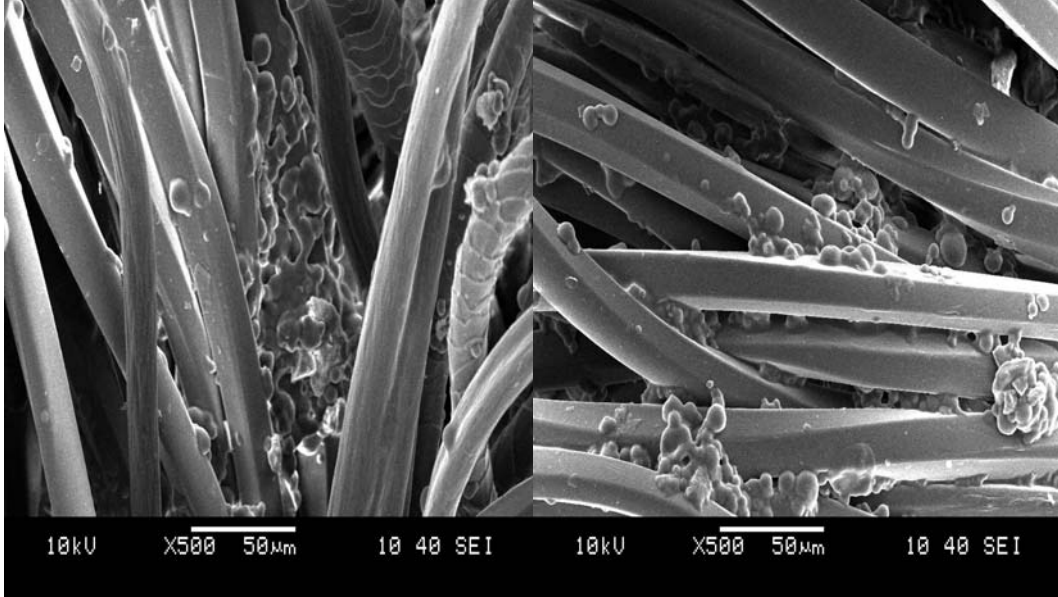
Şekil 3.23 100°C'de 10 dakika fiksaj işlemi görmüş ortopedik destek materyali

Şekil 3.24'te 100°C kurutmanın ardından 130°C'de 5 dakika fiksaj işlemine maruz kalmış ortopedik destek materyalinin SEM görüntüleri bulunmaktadır. Aplike edilen partiküller F15 formülasyonundan elde edilen mikropartiküllerdir.



Şekil 3.24 130°C'de 5 dakika fiksaj işlemi görmüş ortopedik destek materyali

Şekil 3.25'te 100°C kurutmanın ardından 100°C'de 10 dakika fiksaj işlemine maruz kalmış ortopedik destek materyalinin SEM görüntüleri bulunmaktadır. Ortopedik destek materyaline uygulanmış olan mikropartiküller püskürtürerek kurutma yöntemi ile elde edilen F25 formülasyonu sonucu oluşmuş partiküllerdir.

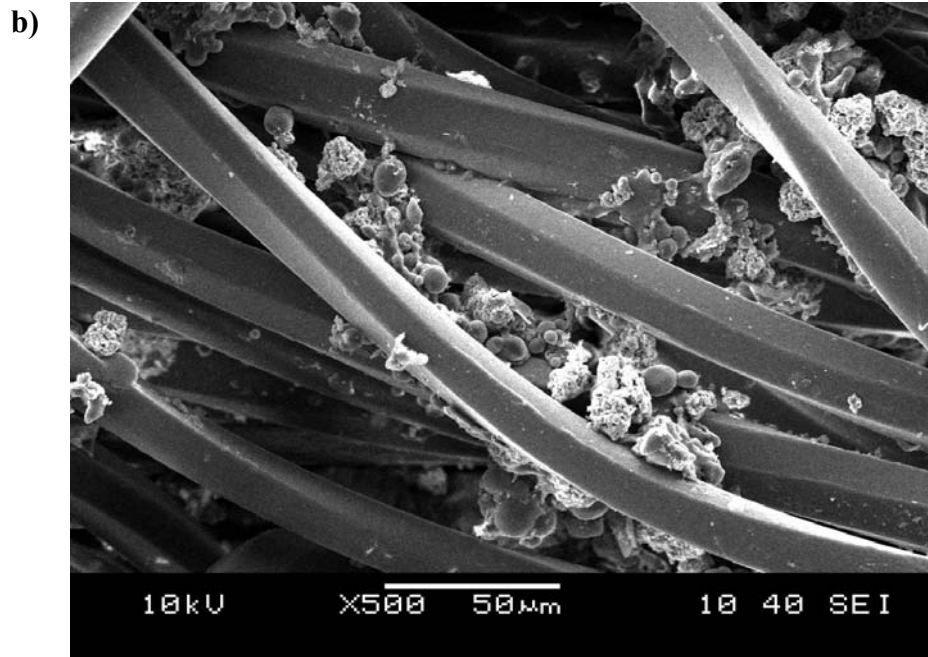
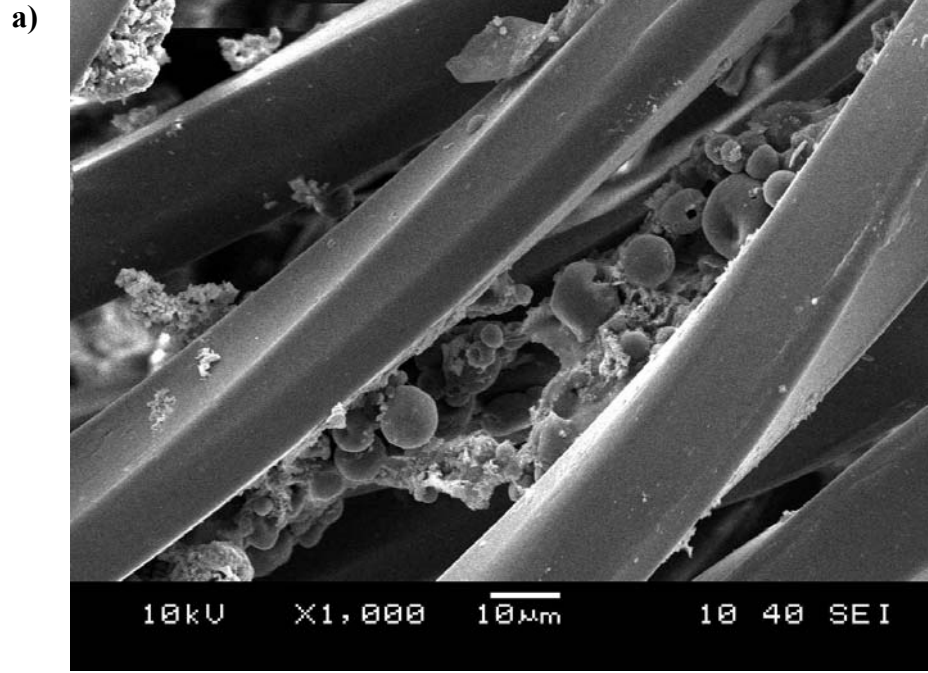


Şekil 3.25 100°C'de 10 dakika fiksaj işlemi görmüş ortopedik destek materyali

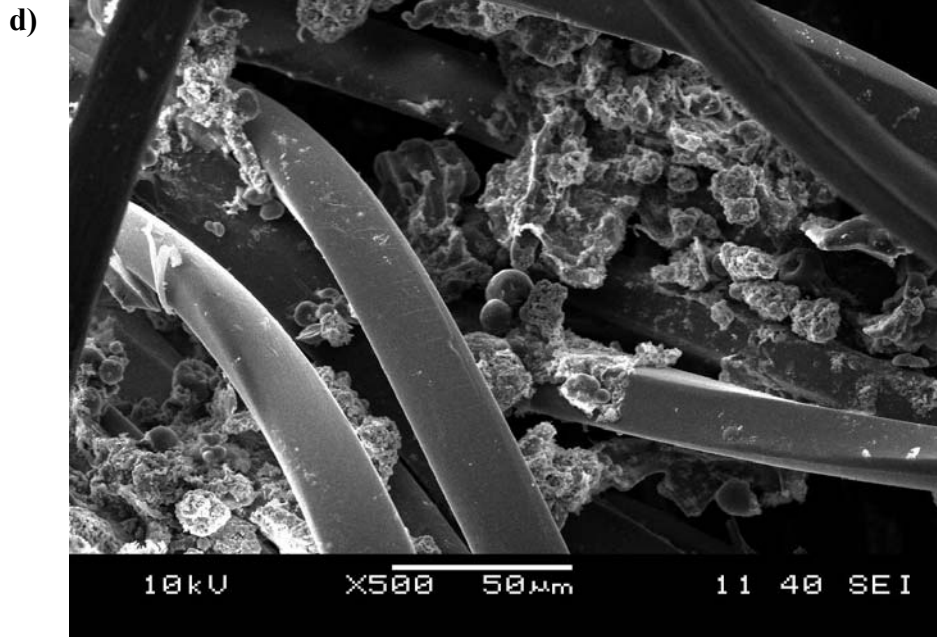
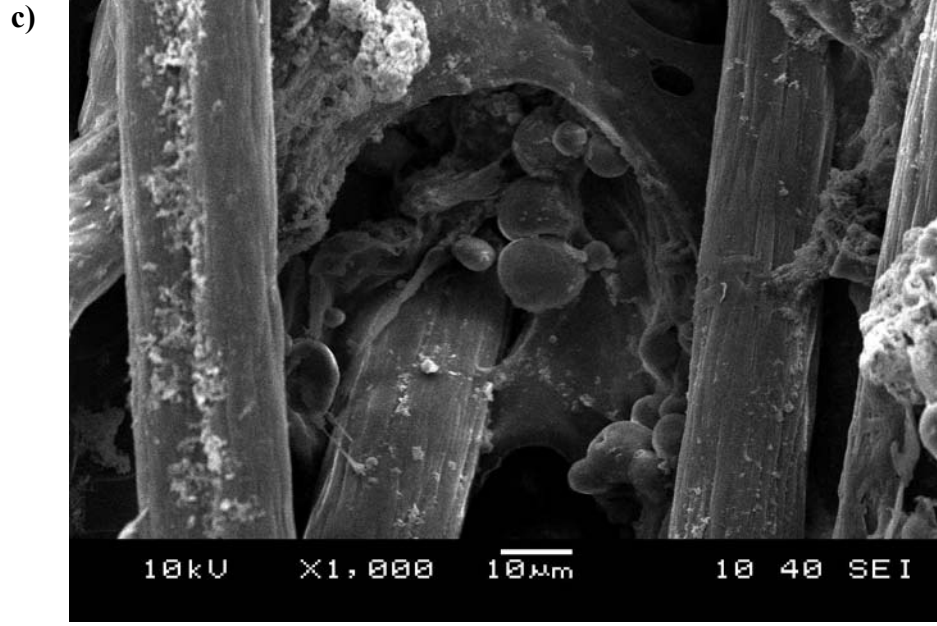
Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi ile elde edilen mikropartiküllerin çoğu ortopedik destek materyalinden dökülmüştür. Bunun nedenin oluşan mikropartiküllerin boyutlarının çok büyük olması söylenebilir. Püskürtürerek kurutma yöntemi ile elde edilen mikropartiküller ise ortopedik destek materyalinden dökülmemiş olup daha iyi fikse oldukları görülmüştür.

3.3.7 Yıkama Dayanımı

Şekil 3.26a, b ve Şekil 3.26c, d'de sırasıyla, 10 yıkama ve 20 yıkama sonrası mikropartikül içeren ortopedik destek materyalinin SEM görüntüleri görülmektedir. Ortopedik destek materyaline aplike edilen mikropartiküller püskürtürerek kurutma yöntemi ile elde edilen partiküllerdir.



Şekil 3.26 Ortopedik destek materyaline uygulanmış mikropartiküllerin a ve b) 10 yıkama sonrasında elde edilen SEM görüntüleri



Şekil 3.26 Ortopedik destek materyaline uygulanmış mikropartiküllerin c ve d) 20 yıkama sonrasında elde edilen SEM görüntüleri

Bu görüntüler yıkama sonrasında mikropartiküllerin ortopedik destek materyalinde kaldığını göstermektedir. 20 yıkama sonrasında bile mikropartiküller hala ortopedik destek materyali üzerindedir. Mikropartiküllerin ortopedik destek materyalinin yüzeyi üzerinde adsorbe olmadığını fakat bağlayıcının varlığıyla

mikropartiküllerin ortopedik destek materyali tarafından absorbe olduklarını göstermektedir. Bu sonuçlar ilaç salım çalışmaları açısından çok önemlidir.

3.4 İlaç Salım Çalışmaları

3.4.1 Mikropartikül Emdirilmiş Ortopedik Destek Materyalinde Diklofenak Sodyum Miktarının Belirlenmesi

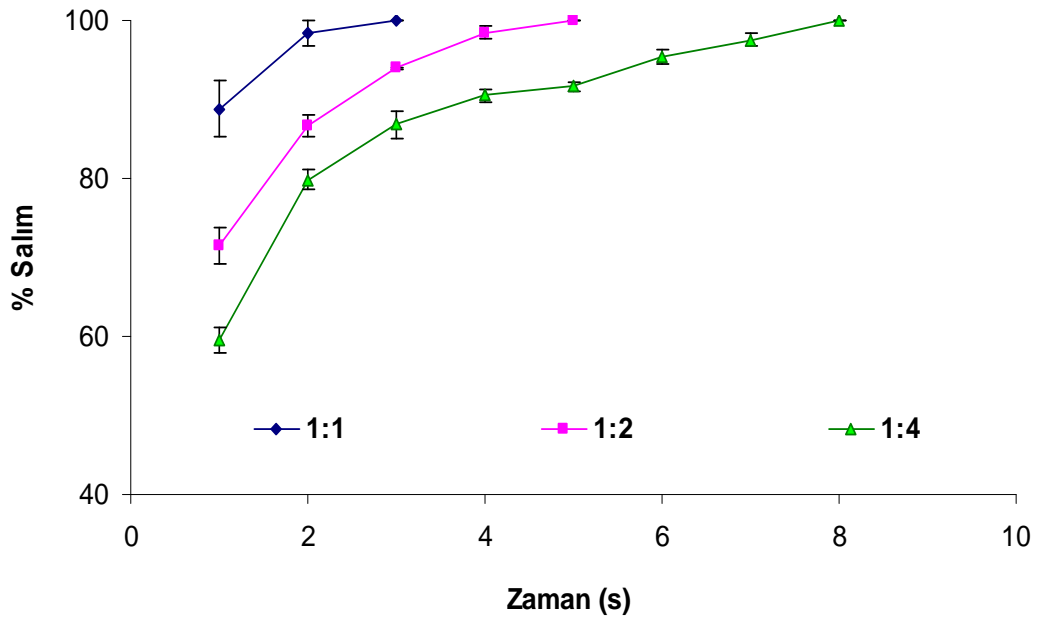
100 mg ortopedik destek materyalinin diklofenak sodyum konsantrasyonun belirlenebilmesi için, ortopedik destek materyalinin farklı noktalarından alınan örnekler kullanılmıştır. Destek materyalinin diklofenak sodyum içeriği spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi 20 mg destek materyali içeren tüp içerisine eklenmiş ve bu tüp 23 saat karıştırılmaya bırakılmıştır. Daha sonra, 5 mL'lik pH 7.4 tampon çözeltisi ilave edilmiş ve 1 saat karıştırılmıştır. Bu karışım süzgeç kağıdında filtre edildikten sonra, 0.1 mL alınıp 10 mL pH 7.4 tampon çözeltisiyle seyreltilmiştir. Bu çözeltinin absorbans değeri spektrofotometrede 276 nm'de okunmuş ve kalibrasyon eğrisine göre değerlendirilmiştir (n=3).

Ortopedik destek materyalinin farklı noktalarından alınan örnekler üzerinde yapılan miktar tayini çalışmaları sonucunda etkin maddenin ortopedik destek materyalinde homojen olarak dağıldığı gözlemlenmiştir.

3.4.2 In-vitro ilaç salımı

Farklı ilaç:polimer oranları ile elde edilmiş mikropartiküllerin 37°C'de pH 7.4 tampon çözeltisinde tekstil materyalinden in-vitro salım sonuçları şekil 3.27'de gösterilmiştir. Şu ana kadar oluşturulan formülasyonların ilaç salım çalışmalarının başlangıcında diklofenak sodyumun büyük miktarının tekstil yüzeyinden salım yaptığı görülmüştür. İlaç:polimer oranı [1:1], [1:2] ve [1:4] olan formülasyonlardan etkin maddenin %50'sinin salımının gerçekleştiği süreler (t_{50}), 0.358 saat, 0.724 saat ve 1,952 saat olarak hesaplanmıştır. Bu hızlı salım büyük yüzey alanı ve

mikropartiküllerin küçük boyutlu (6.942-7.343 μm) olmasına bağlanabilir. İlk 1 saatte ilaç salım çalışmalarında ani salım etkisi görülmüştür. Diklofenak sodyumun pH 7.4 tampon çözeltisinde çözünabilir olmasından dolayı, mikropartiküllerin yüzeyine yerleşmiş etkin maddenin hızlı çözünmesi ani salım etkisine neden olmuş olabilir. Mikropartikülün yüzeyinde bulunan ilacın çözünmesi kanalların oluşmasına sebep olur ve bu kanallar tampon çözeltisinin matriksin içine penetrasyonunu sağlar. Tampon çözeltisinin penetrasyonu etkin maddeyi çözer ve ilaç salımı oluşan kanallardan devam edebilir.



Şekil 3.27 Mikropartikül emdirilmiş tekstil materyalinden salım yapan diklofenak sodyuma ait in-vitro salım profilleri

Tablo 3.2 Salım çalışmalarının istatistiksel analizi

Zaman (sa)	Formülasyonlar			p
	1:1	1:2	1:4	
1	88.8±1.8***###	71.5±1.1†††	59.5±0.8	<0.0001
2	98.4±0.8***###	86.7±0.7†††	79.9±0.6	<0.0001
3	100.0±0.0***###	93.9±0.1†††	86.9±0.9	<0.0001
4		98.5±0.4†††	90.5±0.4	<0.001
5		100.0±0.0††††	91.6±0.3	<0.0001
6			93.6±0.7	
7			95.4±0.8	
8			97.5±0.8	

*** p<0.001 (1:1 vs 1:2), ###p<0.001 (1:1 vs 1:4), †††p<0.001 (1:2 vs 1:4), †††† p<0.0001 (1:2 vs 1:4)

1 saat sonra, formülasyonlar için salım ortamında etkin maddenin salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir. Formülasyonlar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında, ilaç salım oranı ilk üç saatte ilaç:polimer oranı [1:1] olan formülasyonda [1:2] ve [1:4] göre daha yüksektir (her bir nokta için $p<0.001$). İlaç salımı [1:1] formülasyonunda üç saatte tamamlanırken, [1:2] formülasyonunda beş saatte tamamlanmıştır. [1:4] formülasyonunda ilaç salımının tamamlanması sekiz saatten daha uzundur. Dördüncü ve beşinci saatlerde [1:2] formülasyonundaki ilaç salımı [1:4] formülasyonunkinden daha yüksektir (sırasıyla, $p<0.001$ and $p<0.0001$) (Tablo 3.2). Sonuç olarak, ilaç yüklemesinin arttırılmasının daha hızlı ilaç salımına neden olduğunu görülmektedir.

BÖLÜM DÖRT

SONUÇLAR

Tekstil materyalleri günümüzde sadece giysi ve ev tekstili olarak değil yüksek teknolojiyle spesifik amaçlara yönelik tekstil üretiminde de kullanılmaktadır. Tıbbi alanda kullanılan tekstil materyalleri insan hayatını doğrudan etkilemeleri nedeniyle diğer teknik kullanım alanları arasında çok farklı bir yere sahiptir. İnsan hayatı için çok önemli olan bu konu eski çağlarda basit kullanım alanlarıyla başladığı yolculuğuna özellikle son yüzyıl içindeki gelişmelerle oldukça farklı ve önemli uygulamalarda devam etmektedir. Tıbbi tekstil alanında yaşanan gelişmeler tıp uzmanları, tekstil mühendisleri ve üreticilerin ortak çalışmaları ile artacaktır. Tıbbi tekstil ürünleri, insan vücut yapısına uygun lif, kumaş yapısı ve üretim teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak akademik düzeyde yapılan çalışmalarla birlikte çok daha önemli ve başarılı uygulamalarda kullanılabilir duruma gelecektir.

Bu tez kapsamında romatoid artrit, osteoartrit, gut artrit, bursit, tendinit, travmatik sinovit ve diğer dejeneratif eklem hastalıklarının akut ve kronik tedavisinde ve ağrılarının giderilmesinde kullanılan antiinflamatuvar özellikteki ilaçların etkin maddesi olan diklofenak sodyum (Amoli Organics, Hindistan) kullanılmıştır. Çalışmanın ilk bölümünde etkin madde ve polimerler üzerinde karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Diklofenak sodyum etkin maddesi ile etil selüloz polimerlerinin FTIR spektrumları ve termal analizleri gerçekleştirilmiş olup diklofenak sodyum'un maksimum absorbans değeri için UV spektrum analizi yapılmıştır. Bunun için pH 7.4 tamponu hazırlanmıştır. Diklofenak sodyum'un maksimum absorbans değerinde miktar tayini analizi için kalibrasyon doğrusu oluşturulmuştur.

Ön formülasyon çalışmalarında etkin madde ve polimer maddeler arasında geçimsizlik olup olmadığını saptamak amacıyla mikropartikül formülasyonlarında kullanılan polimerlerin diklofenak sodyum ile (1:1) oranındaki karışımlarının FTIR spektrumları alınmıştır. Daha sonra elde edilen spektrumlar ile etkin maddeler ve

polimerlere ait spektrumlar karşılaştırılarak aralarında bir geçimsizlik olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Diklofenak sodyum etkin maddesinin etil selüloz (Premium-4) ve etil selüloz (Premium-7) ile olan (1:1) karışımlarında herhangi bir geçimsizlik olmadığı gözlemlenmiştir. Bu karışımlara ait FTIR spektrumları hem etkin maddenin hem de polimerlerin birebir FTIR spektrumları ile karşılaştırıldığında etkin maddenin ve polimerlerin birbirleriyle uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

Bu etkin madde etil selüloz polimeri kullanılarak emülsiyon/solvent uzaklaştırma ve püskürterek kurutma yöntemi ile kapsüllenmiştir. Her iki yöntem üzerinde çeşitli parametrelerin etkisini incelemek amacıyla formülasyon denemeleri yapılmıştır.

Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yönteminde karıştırma hızının etkisini incelemek amacıyla mekanik ve manyetik karıştırıcı olmak üzere iki tip karıştırıcı kullanılmıştır. Elde edilen mikropartiküller incelendiğinde ideal karıştırma hızının 500-530 rpm (devir/dakika) arasında olduğu anlaşılmıştır. Bu karıştırma hız aralığının altındaki ve üstündeki hızlarda mikropartikül yapısından ziyade agregat yapısının olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda, bu yöntemde organik ve sulu çözeltiyi oluşturan bazı maddelerin miktarları değiştirilerek mikropartiküller üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Na-Alginat'lı sulu fazın ideal miktarındaki değişme mikropartiküllerin oluşmamasına neden olmuştur. Organik fazı oluşturan maddelerden diklorometan eksikliğinde jelleşme meydana gelmiş olup mikropartiküller oluşmamıştır. Bu yöntemde en önemli parametrelerden biri de ilaç:polimer oranıdır. Viskoziteleri düşük olan etil selüloz premium-4 ve etil selüloz premium-7 polimerleri kullanıldığında çok çok az mikropartikül elde edilmiştir ve oluşan mikropartiküllerin küresellikleri iyi değildir. Bu yüzden formülasyon denemelerine viskozitesi biraz daha yüksek olan etil selüloz N-10 ile devam edilmiştir. Bu da polimer olarak kullanılan maddenin viskozitesinin önemli olduğunu göstermektedir. Yapılan deneylerde polimer miktarı arttıkça oluşan mikropartiküllerin yüzeyinin daha düzgün ve küreselliklerinin daha iyi olduğu

sonucuna varılmıştır. Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle elde edilen ideal formülasyon F15 formülasyonudur.

Püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulan mikropartiküllerin özelliklerini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerden ilaç:polimer oranı ile kurutucu giriş ve çıkış hava sıcaklıkları üzerinde çalışılmıştır. İlaç:polimer oranının değişmesi besleme sıvısını oluşturan çözeltideki katı madde miktarını değiştirmektedir. Katı madde miktarı azaldıkça çıkış sıcaklığının arttığı gözlemlenmiştir. İlaç:polimer oranı ile giriş ve çıkış hava sıcaklığı faktörlerinin birbiriyle doğrudan ilişkili olduğu anlaşılmıştır.

Püskürterek kurutma yöntemi biyoparçalanabilir polimerler kullanılarak suda çözünebilen ilaçların kapsülasyonu için ideal bir yöntemdir. Geciktirilmiş ilaç salımı için konvansiyonel tekniklerin (örneğin emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemi) yerine kullanılabilir. Bu yöntemle hazırlanmış mikropartiküller çoğu durumda emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle hazırlanmış olanlardan büyüklük olarak daha küçüktür. Kurutma oranı emülsiyon/solvent uzaklaştırma yönteminde birkaç saat sürerken püskürterek kurutma yönteminde birkaç dakika içerisinde tamamlanır.

Oluşturulan mikropartiküller üzerinde taramalı elektron mikroskobu, X ışını difraktometresi ve partikül boyut analizi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. SEM karakterizasyonu çalışmaları oluşan mikropartiküllerin düzgün, pürüzsüz ve küresel bir yapıya sahip olduklarını göstermektedir. Emülsiyon/solvent uzaklaştırma yöntemiyle elde edilen mikropartiküllerin boyut analizi incelendiğinde partikül boyutlarının çok büyük olduğu buna rağmen püskürterek kurutma yöntemiyle elde edilen mikropartiküllerin %80'nin 10 µm'nin altında olduğu anlaşılmıştır.

Elde edilen mikropartiküller ticari çapraz bağlayıcı ürün ile %65 yün-akrilik, %21 poliester ve %14 elastan karışımından oluşmuş ortopedik destek materyaline aktarılmıştır. Mikropartikül emdirilmiş ortopedik destek materyalinde taramalı elektron mikroskobu, yıkama dayanımı ve in-vitro ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Ortopedik destek materyalinin yüzey morfolojisi incelendiğinde mikropartiküllerin

ortopedik destek materyali içerisindeki lifler arasında tutunduğu görülmektedir. Ortopedik destek materyalindeki mikropartiküllerin 10 ve 20 yıkama sonrası hala var olduğu tespit edilmiştir.

İn-vitro salım çalışmaları incelendiğinde şu ana kadar oluşturulan formülasyonların ilaç salım çalışmalarının başlangıcında diklofenak sodyumun büyük miktarının tekstil yüzeyinden salım yaptığı görülmüştür. İlk 1 saatte ilaç salım çalışmalarında ani salım etkisi belirlenmiştir. Diklofenak sodyumun pH 7.4 tampon çözeltisinde çözünebilir olmasından dolayı, mikropartiküllerin yüzeyine yerleşmiş etkin maddenin hızlı çözünmesi ani salım etkisine neden olmuş olabilir. 1 saat sonra, formülasyonlar için salım ortamında etkin maddenin salımının sabit olduğu gözlemlenmiştir. İlaç salımı püskürterek kurutma yöntemiyle oluşturulmuş ilaç:polimer oranı [1:1] olan formülasyonunda üç saatte tamamlanırken, [1:2] formülasyonunda beş saatte tamamlanmıştır. [1:4] formülasyonunda ilaç salımının tamamlanması sekiz saatten daha uzundur. Sonuç olarak, ilaç yüklemesinin artırılmasının daha hızlı ilaç salımına neden olduğunu görülmektedir. İstatistiksel olarak, formülasyonların salım profillerinin her farklı noktada anlamlı olduğu söylenebilir.

Gerek uzun süre salım yeteneği olan antiinflamatuvar etkili mikropartiküler sistemlerin hazırlanması ve gerekse tıbbi tekstil olarak çeşitli elastik destekleyici yapılara uygulaması sonucu ortaya çıkacak ürünün ticari bir ürüne dönüşme potansiyeli bulunmaktadır. Enkapsüle edilmiş etkin maddeyi taşıyan destek materyalleri, kullanıldıkları süre boyunca antiinflamatuvar özellikteki etkin maddenin uygulama bölgesinde uzun süreli salımını sağlayan ve oral yolla yapılan tedavinin uygulama sıklığını azaltabilecek tedavi alternatiflerinden olacaktır. Bunun sonucunda da, tedavi masrafındaki azalma ile birlikte, sosyal güvenlik kuruluşları gibi çok sayıda personele bakmakla yükümlü kurumların bütçelerinde tasarruf sağlaması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Mohdy, F. A., Fouda, M. M. G., Rehan, M. F. ve Aly, A. S. (2008). Repellency of controlled release treated cotton fabrics based on cypermethrin and prallethrin. *Carbohydrate Polymers*, 73(1), 92-97.
- Acartürk, F. ve ark. (2007). *Modern Farmasötik teknoloji*. Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını.
- Ackerman, C., Flynn, G. L. ve Smith, W. M. (1987). Ether-water partitioning and permeability through nude mouse skin in vitro. II. Hydrocortisone 21-n-alkyl esters, alkanols and hydrophilic compounds. *International Journal of Pharmaceutics* 6(1), 67-71.
- Aggarwal, A. K., Dayal, A. ve Kumar, N. (1998). Microencapsulation processes and applications in textile processing. *Colourage*, August, 15-24.
- Astilean, S., Ionescu, C., Cristea, G. H., Farcas, S. I., Bratu, I. ve Vitoc, R. (1997). NMR spectroscopy of inclusion complex of sodium diclofenac with beta-cyclodextrin in aqueous solution. *Biospectroscopy*, 3(3), 233-239.
- Bartolomei, M., Rodomonte A., Antoniella, E., Mineli, G. ve Bertocchi P. (2007). Hydrate modifications of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium: Solid-state characterisation of a trihydrate form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 45, 443-449.
- Bendkowska, W., Tysiak, J., Grabowski, L. ve Blejzyk, A. (2005). Determining temperature regulating factor for apparel fabrics containing phase change material. *International Journal of Clothing Science and Technology*, 17(3-4), 209-214.

- Beyhan, B., Cireli, A. ve Mutlu, M. (2007). *Selüloz tabanlı yara örtü malzemelerinde antimikrobiyal performans*. III. Uluslararası Teknik Tekstiller Kongresi, 1-2 Aralık 2007, İstanbul.
- Blanchemain, N., Haulon, S., Boschin, F., Marcon-Bachari, E., Traisnel, M., Morcellet, M., Hildebrand, H. F. ve Martel B. (2007). Vascular prostheses with controlled release of antibiotics. Part 1: Surface modification with cyclodextrins of PET prostheses. *Biomolecular Engineering*, 24(1), 149-153.
- Bo-an, Y., Yi-Lin, K., Yi, L., Chap-Yung, Y. ve Qing-wen, S. (2004). Thermal regulating functional performance of PCM garments. *International Journal of Clothing Science and Technology*, 16(1-2), 84-96.
- Breteler, M. R. ten., Nierstrasz, V. A. ve Warmoeskerken, M. M. C. G. (2002). Textile slow-release systems with medical applications. *AUTEX Research Journal*, Vol. 2, No. 4, 175-189.
- British Pharmacopoeia*. (2007). The Stationary Office, UK.
- Christianan, M. A., Pui-Kai, L. (1990). in: K. Florey (Ed.), *Analytical Profiles of Drug Substances*. New York, 123-141.
- Ciach, T. (2006). Microencapsulation of drugs by electro-hydro-dynamic atomization. *International Journal of Pharmaceutics*, 324, 51-55.
- Costa, P., Manuel, J. ve Lobo, S. (2001). Modelling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123-133.
- Çapan, Y. (2002). Kontrollü salım sistemlerinin salım mekanizmaları ve kullanım yolları. *Kontrollü Salım Sistemleri*, Editör Ayla Z. Gürsoy, *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, 41-64.

- Dangprasirt, P. ve Ritthidej, G. C. (1995). Development of diclofenac sodium controlled release solid dispersions by spray drying using optimization strategy I. Powder formulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(20), 2323-2337.
- Deasy, P. B. (1984). *Microencapsulation and related drug processes*. USA: Markel Dekker Incorporated.
- Değim, T. (2006). Deriden emilim ve deriye uygulanan yarı katı preparatlar. *Modern Farmasötik Teknoloji*, Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, 337-364.
- Dhanaraju, M. D., Sundar V. D., NandhaKumar S. ve Bhaskar, K. (2009). Development and evaluation of sustained delivery of diclofenac sodium from hydrophilic polymeric beads. *Journal of Young Pharmacists*, 1(4), 301-304.
- Diklofenak Sodyum İçeren İlaçlar*, (b.t). 10 Ekim 2009,
http://www.1ilac.com/Etken.Madde/D/Diklofenak_Sodyum.htm
- Duarte, A. R. C., Costa, M. S., Simplicio, A. L., Cardoso, M. M. ve Duarte, C. M. M. (2006). Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 308, 168-174.
- El-Zawahry, M. M., El-Shami, S. ve El-Mallah, M. H. (2007). Optimizing a wool dyeing process with reactive dye by liposome microencapsulation. *Dyes and Pigments*, 74(3), 684-691.
- Erkan, G. (2008). *Bazı antifungal ajanların mikrokapsülasyonu ve tekstil materyallerine uygulaması*. (Doktora Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Erkan, G. ve Sarıışık, M. (2007). *The microencapsulation of some antifungal agents and their applications to textiles*. 6th International Conference-TEXSCI 2007, 5-7 June 2007, Czech Republic.

Ethocel Products, (b.t). 27 Nisan 2009,

<http://www.dow.com/dowexcipients/products/ethocel.htm>

Ghosh, S. K. (2006). Functional coatings and microencapsulation: A general perspective. S.K. Ghosh, (Ed.), *Functional coatings by polymer microencapsulation*. (1-28). Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Giraud, S., Bourbigot, S., Rochery, M., Vroman, I., Tighzert, L. ve Delobel, R. (2002). Microencapsulation of phosphate: application to flame retarded coated cotton. *Polymer Degradation and Stability*, 77, 285-297.

González-Rodríguez, M. L., Holgado, M. A., Sánchez-Lafuente, C., Rabasco, A. M. ve Fini, A. (2002). Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *International Journal of Pharmaceutics*, 232(1-2), 225-234.

Gürsoy, A. ve Cevik, S. (2000). Sustained release properties of alginate microspheres and tabletted microspheres of diclofenac sodium. *Journal of Microencapsulation*, 17(5), 565-575.

Gürsoy, A. Z. (2002). Kontrollü salım sistemleri. A.Z. Gürsoy, (Ed.), İstanbul: *Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını*, 3-6.

Hirech, K., Payan, S., Carnelle, G., Brujes, L. ve Legrand, J. (2003). Microencapsulation of an insecticide by interfacial polymerization. *Powder Technology*, 130(1-3), 324-330.

Holme, I. (2003). Versatile technology comes of age. *International Dryer*, 9-13.

- Hong, K. ve Park, S. (1999). Melamine resin microcapsules containing fragrant oil: synthesis and characterization. *Materials Chemistry and Physics*, 58, 128-131.
- Hong, K. ve Park, S. (2000). Preparation of poly (L-lactide) microcapsules for fragrant fiber and their characteristics. *Polymer*, 4, 4567-4572.
- Horrocks, A. R. ve Anand, S. C. (2003). *Teknik Tekstiller El Kitabı*. The Textile Institute, Türk Tekstil Vakfı, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 586.
- Iliescu, T., Baia, M. ve Miclăuş, V. (2004). A Raman spectroscopic study of the diclofenac sodium-beta-cyclodextrin interaction. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(5), 487-495.
- Jani, G. K. ve Gohel, M. C. (1997). Effects of selected formulation parameters on the entrapment of diclofenac sodium in ethyl cellulose microspheres. *Journal of Controlled Release*, 43, 245-250.
- Kaş, S. H. (2002). İlaç taşıyıcı partiküler sistemler. A.Z. Gürsoy, (Ed.), *Kontrollü salım sistemleri*. (65-99). İstanbul: Kontrollü Salım Derneği Yayınları, No:1.
- Kim, J. H., Paxton, T. E. ve Tomasko, D. L. (1996). Microencapsulation of naproxen using rapid expansion of supercritical solutions. *Biotechnology Progress*, 12, 650-661.
- Kumbar, S. G., Kulkarni, A. R. ve Aminabhavi M. (2002). Crosslinked chitosan microspheres for encapsulation of diclofenac sodium effect of crosslinking agent. *Journal of Microencapsulation*, 19(2), 173-180.
- Lee, H. Y., Lee, S. J., Cheong, I. W. ve Kim, J. H. (2002). Microencapsulation of fragrant oil via in situ polymerization: effects of pH and melamine-formaldehyde molar ratio. *Journal of Microencapsulation*, 19(5), 559-569.

- Lin, S. Y., Chen, K. S., Teng, H. H. ve Li, M. J. (2000). In vitro degradation and dissolution behaviors of microspheres prepared by three low molecular weight polyesters. *Journal of Microencapsulation*, 17(5), 577-586.
- Liu, X., Furuta, T., Yoshii, H., Linko, P. ve Coumans W. J. (2000). Cyclodextrin encapsulation to prevent the loss of *l*- menthol and its retention during drying. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 64(8), 1608-1613.
- Ma, Z. H., Yu, D. G., Branford-White, C. J., Nie, H. L., Fan, Z. X. ve Zhu, L. M. (2009). Microencapsulation of tamoxifen: Application to cotton fabric. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 69, 85-90.
- Martindale. (2002). *The Complete Drug Reference*. Pharmaceutical Press, 33rd Ed., USA.
- Mathiowetz, E., Chickering, D., Jong, Y. S. ve Jacop, J. S. (2000). *USP 6,143,211*.
- Medikal Ürünler*, (b.t). 15 Şubat 2009,
<http://www.interfarma.com.tr/urunler.php?ID=04-04#>
- Monlorr, P., Bonet, M. A. ve Cases, F. (2007). Characterization of the behavior of flavor microcapsules in cotton fabrics. *European Polymer Journal*, 43, 2481-2490.
- Nelson, G. (2002). Application of microencapsulation in textiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 242, 55-62.
- Nierstrasz, V A. (2007). Textile-based drug release systems. L.V. Langenhove, (Ed.), *Smart textiles for medicine and healthcare: Materials, systems and applications*. (50-74). Cambridge: Woodhead Publishing Ltd and CRC Press.

Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Kunou, N. ve Kawashima, Y. (1993). Preparation of biodegradable nano-spheres of water soluble and insoluble drugs with D,L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and the drug release behaviour. *Journal of Control Release*, 25, 89-98.

Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Kunou, N. ve Kawashima, Y. (1994). In vitro drug release behaviour of D,L-lactide/glycolide copolymer (PLGA) nanospheres with nafarelin acetate prepared by novel spontaneous emulsification solvent diffusion method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83, 727-732.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, (b.t). 10 Ekim 2009,

http://www.ansiklopedika.org/Non-steroidal_antiinflamatuvar_ila%C3%A7lar

Özgüney, S. I., Karasulu, H. Y., Kantarcı, G., Sözer, S., Güneri, T. ve Ertan, G. (2006). Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 7, E1.

Palomo, M. E., Ballesteros, M. P. ve Frutos, P. (1999). Analysis of diclofenac sodium and derivatives. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21, 83-94.

Panyam, J., Williams, D., Dash, A., Leslie-Pelecky, D. ve Labhasetwar, V. (2004). Solid-state solubility influence encapsulation and release of hydrophobic drugs from PLGA/PLA nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 1804-1814.

Parsaee, S., Sarbolouki, M. N. ve Parnianpour, M. (2002). In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 241(1), 185-190.

- Pasquali, I., Bettini, R. ve Giordano, F. (2007). Thermal Behaviour of diclofenac, diclofenac sodium and sodium bicarbonate compositions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 90, 3, 903-907.
- Pearnchob, N. ve Bodmeier, R. (2003). Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 268, 1-11.
- Poletto, F. S., Jager, E., Re, M. I., Guterres, S. S. ve Pohlman, A. R. (2007). Rate-modulating PHBHV/PCL microparticles containing weak acid model drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 345, 70-80.
- Rattes, A. L. R. ve Oliveira, W. P. (2007). Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. *Powder Technology*, 171, 7-14.
- Ré, M. I. (1998). Microencapsulation by spray drying. *Drying Technology*, 16(6), 1195-1236.
- Reshetnikov, I. S., Zubkova, N. S., Antonov, A. V., Potapova, E. V., Svistunov, V. S. Tuganova, M. A. ve Khalturinskij N. A. (1998). Microencapsulated fire retardants for polyolefins. *Materials Chemistry and Physics*, 52(1), 78-82.
- Saihi, D., Vroman, I., Giraud, S. ve Bourbigot, S. (2006). Microencapsulation of ammonium phosphate with a polyurethane shell. Part II. Interfacial polymerization technique. *Reactive and Fuctional Polymers*, 66(10), 1118-1125.
- Sajeev, C., Vinay, G., Archana, R. ve Saha, R. N. (2002). Oral controlled release formulation of diclofenac sodium by microencapsulation with ethyl cellulose. *Journal of Microencapsulation*, 19(6), 753-760.

- Sarışik, M. ve Cireli, A. (2002). *Yüzyılın devrimi: Mikrokapsüller*. I. Ulusal Tekstil Yardımcı Kimyasalları Kongresi, 12-13 Aralık 2002, Bursa, 183-189.
- Sarier, N. ve Önder, E. (2007). The manufacture of microencapsulated phase change materials suitable for the design of thermally enhanced fabrics. *Thermochimica Acta*, 452(2), 149-160.
- Sen, K. ve Thomas, K. A. (2004). *Microencapsulation for textile finishing: scope and challenges*. 3rd Indo-Czech Textile Research Conference, Technical University of Liberec, 14-16 June 2004, Czech Republic.
- Soottitantawat, A., Takayama, K., Okamura, K., Muranaka, D., Yoshii, H., Furuta, T., Ohkawara, M. ve Linko, P. (2005). Microencapsulation of *l*-menthol by spray drying and its release characteristics. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 6(2), 163-170.
- Taneri, F. (2004). *Bazı antimikrobiyal maddelerin siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması ve bunların farmasötik formülasyonlarda kullanımı*. (Doktora Tezi), Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Thakare, M. ve Singh, K. K. (2009). Preparation and evaluation of diclofenac sodium controlled release tablets using spray drying technology in aqueous system. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(4), 530-532.
- Thies, C. (1996). A survey of microencapsulation processes. S. Benita, (Ed.), *Microencapsulation methods and industrial applications*. (1-21). New York, NY, USA: Marcel Dekker Incorporated.
- Towns, A. (1999). The heat is on for new colours. *Society of Dyers and Colourists*, 115(7-8), 196-199.

TS EN ISO 105 C06, (2001). Tekstil- Renk Haslığı Deneyleri - Bölüm C06: Evsel Yıkamaya ve Ticari Müesseselerde Yıkamaya Karşı Renk Haslığı.

USP XXX, NF XXV. (2007). The United States Pharmacopeia National Formulary Supplement.

Valero, M., Carrillo, C. ve Rodríguez, L. J. (2003). Ternary naproxen: beta-cyclodextrin: polyethylene glycol complex formation. *International Journal of Pharmaceutics*, 265(1-2), 141-149.

Valot, P., Baba, M., Nedelec, J. M. ve Sintez-Zydowicz, N. (2009). Effects of process parameters on the properties of biocompatible Ibuprofen-loaded microcapsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 369, 53-63.

Vigo, T. L. (1997). Textile processing and properties: preparation, dyeing, finishing and performance. *Elsevier Science B.V.*, Netherlands, 478.

Vikova, M. (2007). *Application of thermochromic pigments on textile substrate*. 6th International Conference-TEXSCI, 5-7 June 2007, Liberec, Czech Republic.

Voncina, B. ve Chen, W. (2007). *Aktif bileşiklerin salınımı için tekstillerin kapsülasyonu*. XI. Uluslararası İzmir Tekstil ve Hazır Giyim Sempozyumu, Çeşme, 26-29 Ekim 2007, 489-496.

Voncina, B. ve Le Marechal, A. M. (2004). *β -Cyclodextrin in medical and hygienic textiles*. Textile Institute 83rd World Conference, China, 23-27 Mayıs 2004, 775-778.

Wang, C. X. ve Chen, S. L. (2005). Aromachology and its application in the textile field. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 13(6), 41-44.

Wienforth, F., Landrock, A., Schindler, C., Siegert, J. ve Kirch, W. (2007). Smart textiles: A new drug delivery system for symptomatic treatment of a common cold. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 653-659.

Zaghloul, A. A., Faltinek, J., Vaithiyalingam, S. R., Reddy, I. K. ve Khan, M. A. (2001). Naproxen-Eudragit microspheres: screening of process and formulation variables for the preparation of extended release tablets. *Pharmazie*, 56(4), 321-324.

Zandi, M., Pourjavadi, A., Hashemi, S. A. ve Arabi, H. (1998). Preparation of ethyl cellulose microcapsules containing perphenazine and polymeric perphenazine based on acryloyl chloride for physical and chemical studies of drug release control. *Polymer International* 47, 413-418.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Difarensiyel Tarama Kalorimetrisi	DSC
Diklofenak Sodyum	DS
Etil Selüloz	EC
Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi	FTIR
Kafi, yeterli miktarda	k.m
Mor Ötesi ve Görünen Bölge	UV-Vis
Non-SteroidaI Anti-İnflamatuar İlaçlar	NSAİİ
Potasyum Bromür	KBr
Taramalı Elektron Mikroskobu	SEM
X-Işım Difraktometrisi	XRD