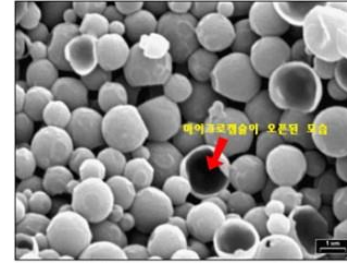
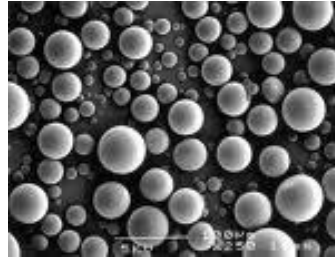
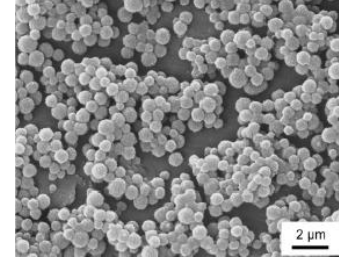


Mikroenkapsülasyon / Mikro kapsül



Farmasötik Teknoloji III-Teorik
Güz YY.
7. Hafta

Mikroenkapsülasyon



- **Mikroenkapsülasyon**; mikrokapsülleme ya da mikrokapsül oluşturma anlamına gelmektedir.
- **Mikrokapsülleme**: katı, sıvı ve gazın inert polimerik bir madde ile bir film halinde kaplanması işlemidir.
- Genel olarak etkin madde "**çekirdek**" ve Kaplama maddesi de "**çeper**" olarak adlandırılır.

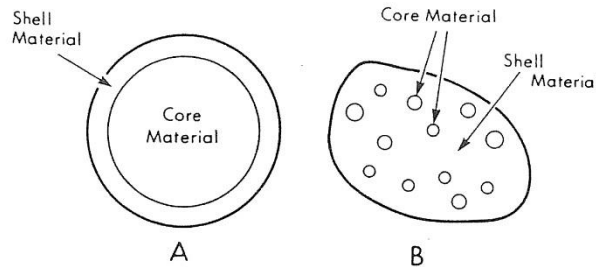


Fig. 1 Schematic diagrams of two representative types of microcapsules: (A) Continuous core/shell microcapsule. (B) Multinuclear microcapsule. (Courtesy of C. Thies.)

Mikrokapsül Uygulama Alanları-1

- Farmasötik, kozmetik, biyoteknoloji, veteriner, zirai, fotoğraf, tekstil, boya, tanı maddeleri, tat ve koku verici maddeler bir film tabakasıyla kaplanarak mikrokapsül haline getirilebilmektedir.
- Mikrokapsüller tablet, jelatin kapsül, süspansiyon ya da jel şeklinde kullanılabilir.



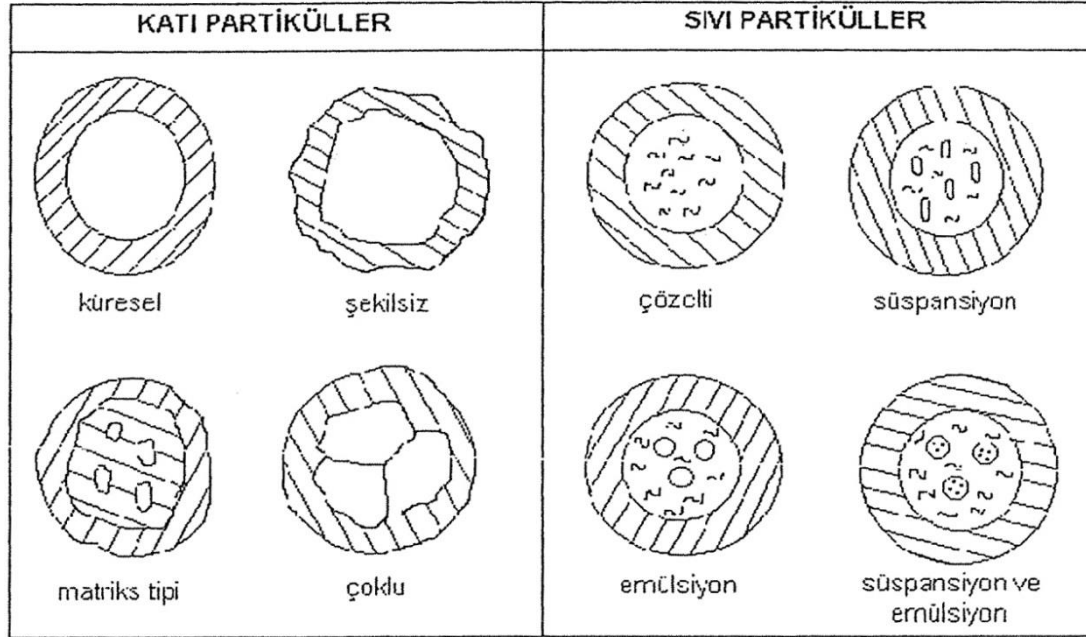
Mikrokapsül Uygulama Alanları -2

- **Farmasötikler**
- antibiyotikler, antiienflamatuar ilaçlar, sulfa ilaçları, bronkodilatörler, diüretikler, üriner antiseptikler, anti epileptikler, analjezikler, antihipertansifler, antikanserojenler, trankilizanlar, sedatif hipnotikler, metal tuzları, vitaminler, pigmentler, adsorbanlar sayılabilir.
- **Biyoteknoloji ürünleri** arasında enzimler, proteinler, peptidler, yapay hücreler, hormonlar antikorlar sıralanabilir.

Mikrokapsüllemenin amacı ve nedenleri

1. Sıvıların kolay taşınmasını sağlamak için katı hale getirmek,
2. Uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak,
3. İstenmeyen tad ve kokuyu gizlemek,
4. Geçimsizliği gidermek,
5. Atmosfer koşullarından korumak,
6. Stabilitayı artırmak,
7. Etki süresini uzatmak,
8. Kontrollü salım yapan sistemleri üretmek, (Modifiye salım yapan sistemleri hazırlamak)
9. Toz ya da sıvıların katı halde akış özelliklerini düzeltmek, akıcılığı artırmak,
10. Toz veya sıvıların katı halde basılabilirliğini ve konsolidasyonunu düzenlemek ve artırmak

Mikrokapsüller

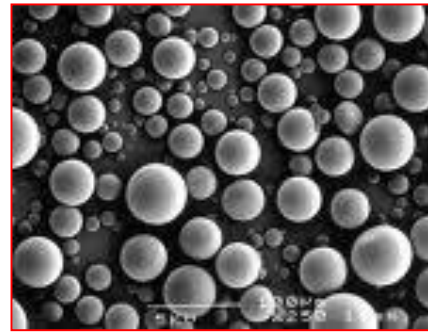
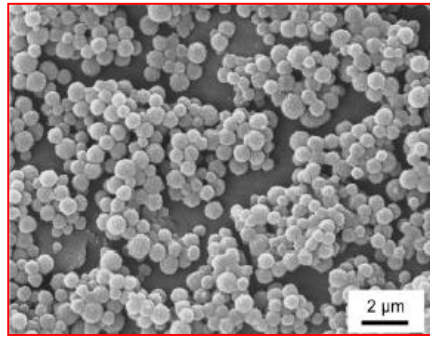


Şekil 4.1. Mikrokapsüllerin farklı konfigürasyonları.

Mikrokapsüller

1 μm 'den küçük olanlar nanokapsül,
1000 μm 'den büyük olanlar makrokapsüller olarak
adlandırılmaktadır

Mikrokapsül boyutu 3-800 μm arasındadır.



Mikrokapsüller

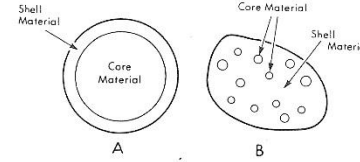


Fig. 1 Schematic diagrams of two representative types of microcapsules: (A) Continuous core/shell microcapsule. (B) Multinuclear microcapsule. (Courtesy of C. Thies.)

- Kaplanan madde yani **çekirdek**; katı, sıvı, gaz ya da emülsiyon veya süspansiyon ya da emülsiyon + süspansiyon şeklinde olabilir.
- Çekirdek kısmı bir etkin madde ve gerekirse bazı yardımcı maddelerden oluşmaktadır.
- Katı çekirdekte etkin madde yanısıra seyreltici, dolgu maddesi, salımı modifiye eden maddeler, stabilizerler de bulunabilmektedir.

Mikrokapsül - Çeper

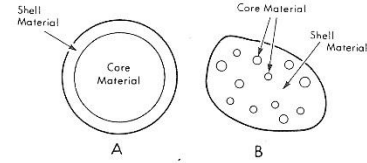
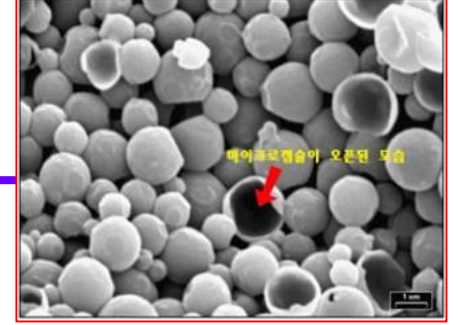


Fig. 1 Schematic diagrams of two representative types of microcapsules: (A) Continuous core/shell microcapsule. (B) Multinuclear microcapsule. (Courtesy of C. Thies.)

Çeper maddeleri;

- İlaç şeklinin gereksinimlerine göre (stabilite sağlama, uçuculuğu azaltma, salım özellikleri, çevre koşulları vb.)
- İlacın gereksinimi ve kaplanacak çekirdek materyale göre düşünülen üretim yöntemine uygunluğu düşünülerek, seçilmektedir.

Çeper maddelerinin özellikleri



- Çekirdek üzerinde kohezif bir film oluşturabilmesi,
- Kimyasal olarak geçimli ve nonreaktif (inert) olması,
- İstenilen kaplama özelliklerini sağlayabilir özellikte (direnç, esneklik, permeabilite, stabilite vb.)
- In situ modifikasyona uyum sağlayabilir olması (çapraz bağlama, plastizer ilavesi, renk maddesi ilavesi vb.)
- Çözünürlük, nem geçirgenliği, stabilite, şeffaflık vs. açısından uyumlu olması gerekmektedir.

Mikrokapsül çeperi olarak kullanılabilirler polimer örnekleri

Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Agar	Akrilik polimerler
Albumin	Alifatik poliesterler
Aljinat	CMC
Arap zamkı	PEG
Dekstran	Poli amitler
Gluten	Poli orto esterler
Jelatin	Poli üretanlar
Kazein	Polilizin
Kitozan	Polistiren
Kollajen	PVA
Niğasta	PVP
Mum (Srtearil alkol, Gliseril stearatlar, vb)	Selüloz ve Selüloz türevleri
Pektin	Silikonlar
Zein	Şellak

Hazırlama yöntemlerine karar vermek için göz önünde bulundurulacak unsurlar

- Mikrokapsülün kullanım amacı,
- Büyüklüğü,
- Çekirdek maddesinin fiziksel özellikleri,
- Çekirdek maddesi ile çözücü veya çeper maddesi arasındaki reaksiyon,
- Çeper maddesinin özellikleri
- Çekirdek maddesinin salım özellikleri

Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri

Kimyasal Yöntemler	Fizikokimyasal Yöntemler	Mekanik Yöntemler	Süperkritik Çözücü ile Mikrokapsül Hazırlama
1. Yüzeyleyarak polimerizasyon	Koaservasyon 1. Sulu Çözücünden Faz ayrımı * Basit koaservasyon * Kompleks koaservasyon	1. Wurster Yöntemi	1. Süperkritik Çözeltilerin Hızlı genişmesi (RESS)
2. In situ polimerizasyon	2. Organik Çözücünden Faz Ayrımı * Ortam sıcaklığını değiştirerek * Polimer çözeltisine polimerin çözünmediği ikinci sıvı ilavesi * Geçimsiz iki polimerin aynı çözücüde çözünmesi ile	2. Püskürterek kurutma ve dondurma	2. Süperkritik antisolvan yöntemi (SAS)
3. Delik Yöntemi		3. Elektrostatik Aerosol Yöntemi	
		4. Vakumda kaplama	

FİZİKOKİMYASAL YÖNTEMLER

Koaservasyon = Faz Ayrımı Yöntemi

- Kolloidal partiküllerin birleşmesi anlamına gelmektedir.
- Kolloidal partiküllerin çözültiden ayrılması ve flokülasyonu ile faz ayrımı oluşur.
- Polimer çözültülerinden ikinci bir sıvı faz olarak polimerce zengin küçük damlaların ayrılması **koaservasyon** olarak adlandırılmaktadır.
- Bu ayrılma sıcaklık değişimi, non-solvent ekleme, tuz ekleme, geçimli olmayan polimerin eklenmesi, polimer polimer etkileşimi sonucu oluşur ve üçgen faz diyagramları ile ayrılmanın olduğu noktalar belirlenir.

I. Sulu Çözücüden Faz Ayrımı Yöntemi

Bu yöntemde

- suda çözünürlüğü olmayan katı veya sıvı özellikteki maddelerin kaplanması için kullanılır.
- çeper maddesi suda çözündürülür ya da dağıtılır ve hidrofobik çekirdek maddesi bu sulu çözeltide disperse edilir.

Basit Koaservasyon

Kompleks koaservasyon olarak iki kısımda incelenmektedir.

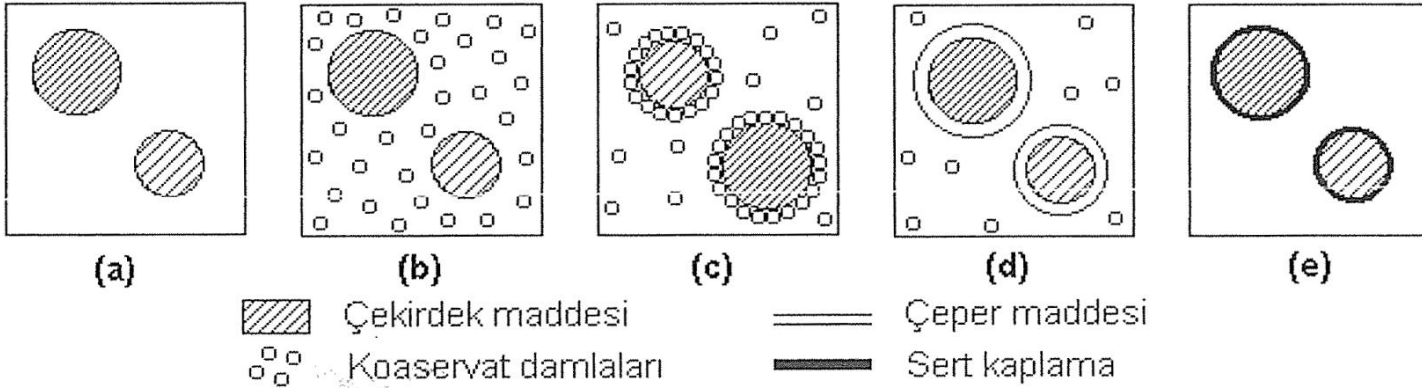
I. Sulu Çözücüden Faz Ayrımı Yöntemi

a. Basit Koaservasyon:

- Tuz (susuz sodyum sülfat) veya alkol (çözücü) gibi suya ilgisi yüksek maddelerin ilavesiyle ve uygun sıcaklık ve pH da koaservasyon gerçekleşir.
- Bu yöntemde önemli olan, sistemin tümünde suyun yetersiz hale getirilmesi ve çekirdek maddesinin su ve alkolde çözünmemesidir.

I. Sulu Çözücüden Faz Ayrımı Yöntemi

a. Basit Koaservasyon:



- Çekirdek maddesi, polimer çözeltisinde disperse edilir.
- Koaservasyonu sağlayacak kolloid faz çözeltiye eklenir.
- Koaservat damlacıkları, çekirdek partikülün yüzeyini sarar.
- Koaservat damlacıkları, kaplama oluşturacak şekilde birleşir.
- Çapraz bağlayıcılar ile kaplama sertleştirilir.

Şekil 4.2. Basit koaservasyon yönteminin aşamaları (Öner,1983).

I. Sulu Çözücüden Faz Ayrımı Yöntemi

b. Kompleks Koaservasyon:

Bu yöntem genel olarak pH'ya ve kolloitlerin yüklerinin nötralizasyonuna bağlıdır. Bu da farklı yükteki iki kolloidin birlikte kullanımı ile sağlanır.

Bu yöntemde mikrokapsülleme süreci 4 aşamadan oluşur:

1. Hidrofilik kolloidin çözeltisinin hazırlanması
2. Koaservasyonu oluşturmak için farklı yükte ikinci bir hidrofilik kolloid çözeltisinin eklenmesi (böylece iki kolloidin birleşmesi ile daha az çözünür bir kompleks oluşur ve faz ayrışması olur.)
3. Koaservat damlacıkları çekirdek etrafında toplanır.
4. Jelleşen çeper maddesi sertleştirilir.

I. Sulu Çözücüden Faz Ayrımı Yöntemi

b. Kompleks Koaservasyon:

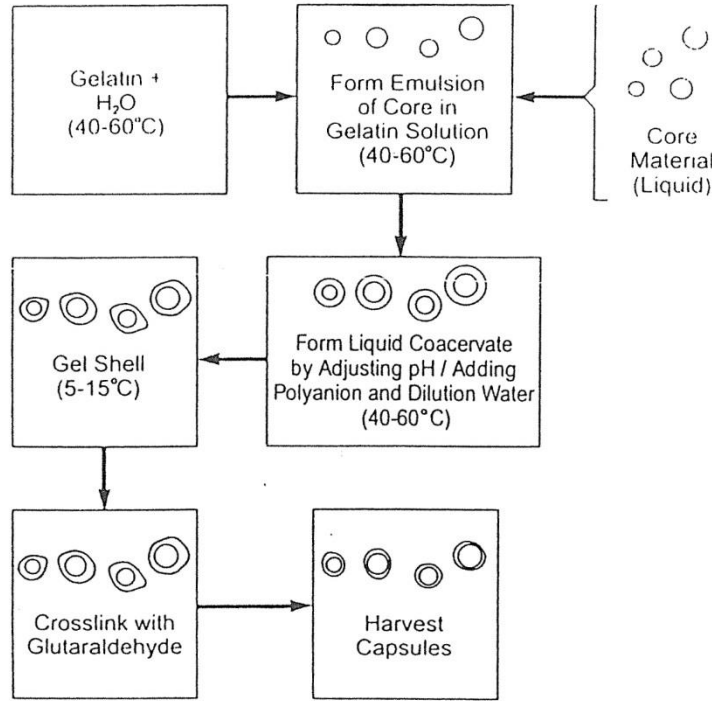


Fig. 2 Schematic flow diagram of encapsulation process based on complex coacervation. (Courtesy of C. Thies.)

1. Hidrofilik kolloidin çözeltisinin hazırlanması
2. Koaservasyonu oluşturmak için farklı yükte ikinci bir hidrofilik kolloid çözeltisinin eklenmesi (böylece iki kolloidin birleşmesi ile daha az çözünür bir kompleks oluşur ve faz ayrışması olur.)
3. Koaservat damlacıkları çekirdek etrafında toplanır.
4. Jelleşen çeper maddesi sertleştirilir.

II. Organik Çözücüden Faz Ayrımı

- Bu yöntemde basit ve kompleks koaservasyonun tersine çeper maddesi hidrofobik, çekirdek maddesi ise hidrofilik özelliktedir.
- Suda çözünen sıvı ya da katı özellikteki maddeler, organik çözücüde çözüldürülmüş çeper maddesi ile bir non-solvent veya ikinci bir polimerin eklenmesiyle ya da sıcaklık düşürülerek oluşan faz ayrımı sonunda kaplanır.

KİMYASAL YÖNTEMLER

Yüzeyler arası polimerizasyon-1

- Bu yöntemde biri suda, diğeri yağda çözünen iki ayrı monomer kullanımıyla damlacık yüzeyinde polimer oluşumu sonucu mikrokapsül oluşur.
- Birbiriyle karışmayan iki fazda (su ve yağ yani organik faz) çözülmüş monomerlerin polikondenzasyon ile ara yüzeyde polimerleşmesi olarak tanımlanabilir.
- Ortamda monomerlerin çözülmesi ve çekirdek tarafından toplanmalarından sonra katalizörler yardımıyla polimer haline dönüştürülerek sertleştirilmesi işlemidir.

KİMYASAL YÖNTEMLER

In situ Polimerizasyon

- Bu yöntemde sıvı veya katı madde, monomer ve katalizör eklenmiş polimerizasyon ortamında disperse edilir. Uygun polimerizasyon koşullarında monomerler damlacık veya partiküllerin etrafında polimerleşir.
- **Monomer** olarak, etilen, propilen, stiren gibi olefinler,
- **Çözücü** olarak da , toluen ve
- **Katalizör** olarak; titanyum tetraklorür, Trietil aluminyum, butil alkol, titanyum tuzu (tetrabutil titanat) kullanılır.

MEKANİK YÖNTEMLER

Wurster Yöntemi

(Akışkanlaştırılan yatak-alttan püskürtmeli sistem)

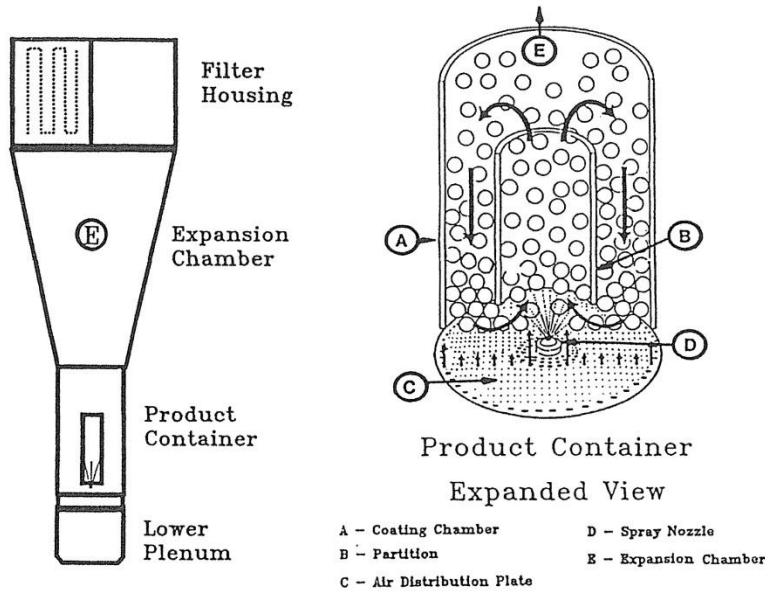


Fig. 5 Fluidized-bed Wurster bottom-spray coater. (From Glatt Air Techniques, Inc., 1987.)

Wurster Yöntemi

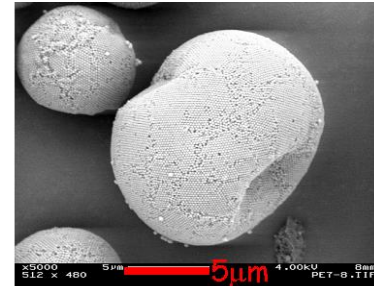
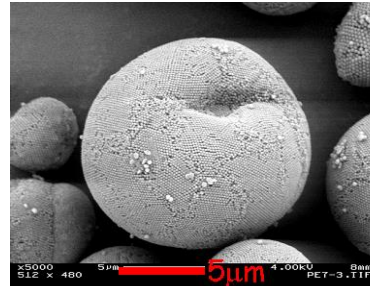
1. Toz haldeki çekirdek madde akışkanlaştırıcı yatak kullanılarak havada süspande edilir.
2. Üzerine kapsül çeperini oluşturacak çözelti, süspansiyon ya da emülsiyon halindeki kaplama çözeltisi püskürtülür,
3. Sıcak havanın etkisiyle, partikülleri çevreleyen sıvı fazdan çözücü uzaklaştırılır,
4. Çeper kuruyunca kaplama tamamlanır.

MEKANİK YÖNTEMLER

Püskürterek kurutma ve Püskürterek dondurma



- Her iki yöntemde de sıvı çeper maddesi içinde çekirdek materyali süspande edilir ya da emülsifiye edilir (disperse edilir) ve bu karışım hızlı bir katılaşma için uygun koşulların bulunduğu ortama püskürtülür.



Püskürterek kurutma

- Püskürterek kurutma yönteminde çekirdek maddesi çözülmüş çeper maddesi içinde dağıtılır. Karışım ısıtılmış hava bulunan sistem içinde atomize edilerek çözücünün buharlaşması sağlanır. Kaplama maddesi çözünmeyen sıvı ya da katı çekirdeği kaplar.

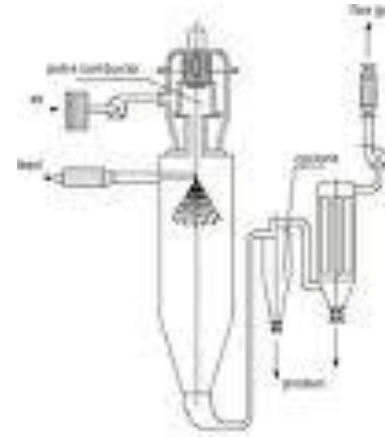


Figure 2: Spray-drying system.



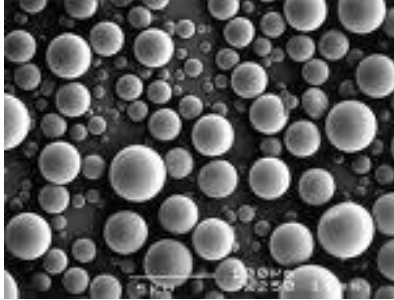
Süperkritik çözeltilinin hızlı genişmesi yöntemi (RESS)

- Etkin madde ve polimer istenilen basınca ve sıcaklığa getirilen süperkritik çözücünde yüksek basınçta çözündürülür.
- Süperkritik sıvının/çözücünün genişmesi sonucu gaz haline geçerken mikrokapsül oluşur.
- RESS aygıtının ekstraksiyon ve süperkritik çözücünün genişlediği presipitasyon üniteleri olmak üzere 2 kısmı bulunmaktadır.

Süperkritik Antisolvan Yöntemi (SAS)

- Bu yöntemde etkin madde partikülleri organik çözücüde dağıtılır ya da çözülür. Organik faz süperkritik sıvı ile temasta bırakılır.
- Organik faz süperkritik sıvıda hızla çözünürken geriye filtre edilen partiküller kalır.
- Toksik olmayan, kritik sıcaklığı düşük ve çevre tarafından kabul edilebilen antisolvanlar seçilir.

Mikrokapsüllerin Karakterizasyonu / Yapılan kontroller



1. Çeper kalınlığı,
2. Geçirgenlik,
3. Partikül büyüklüğü ve part. Büy. Dağılımı
4. Salım özellikleri,
5. Zeta potansiyel (süspansiyonlarda stabilite için önemli)
6. Akış özellikleri,
7. Etkin madde içeriği.

Kaynaklar

- Cosmetics and Toiletries, Vol 105, June 1990, 59-62
- Microencapsulation Methods and Industrial Applications , Simon Benita, 1996
- Gürsoy, A.Z. 2004. Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri –Kontrollü Salım Sistemleri Derneđi Yayını- Pıksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti.İstanbul.
- Gürsoy, A.Z. 2002. Kontrollü Salım Sistemleri. Kontrollü Salım Sistemleri Derneđi Yayını-Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti. İstanbul.