

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DERMAL PICKERING EMÜLSİYON
FORMÜLASYONLARININ OPTİMİZASYONU VE
IN VITRO PERFORMANSLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

NERİMAN AYDİLEK

DANIŞMAN
PROF. DR. SEVGİ GÜNGÖR

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Neriman Aydılek tarafından Prof. Dr. Sevgi Güngör'ün danışmanlığında hazırlanan "Dermal Pickering Emülsiyon Formülasyonlarının Optimizasyonu ve *In Vitro* performanslarının Değerlendirmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/08/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı - Danışman
Prof. Dr. Sevgi Güngör
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD



Jüri
Doç. Dr. M. Sedef Erdal
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD



Jüri
Dr. Öğretim Üyesi Sevinç Şahbaz
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

NERİMAN AYDİLEK (İmza)



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca tezimin yönetilmesi ve çalışmalarımın yönlendirilmesinde her türlü yardımı gösteren ve her konuda destek olan çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sevgi GÜNGÖR'e;

Yardım ve desteklerinden dolayı Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet ARAMAN'a;

Yüksek lisans öğrenimim boyunca gösterdiği ilgi ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Yıldız ÖZSOY'a;

Çalışmalarım sırasında her konuda sonsuz yardım ve desteklerinden dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emine KAHRAMAN'a;

Tez çalışmalarımda mikroskop görüntüleri için laboratuvar imkanlarını sağlayan Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Emine AKALIN'a ve yardım ve desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi M. Bahar GÜRDAL'a;

Tez çalışmalarımda kullandığım siklodekstrinlerin teminini sağlayan ASHLAND Türkiye'ye;

Yüksek lisans öğrenimim boyunca gösterdiği samimiyet ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. M. Sedef ERDAL'a;

Yüksek lisans öğrenimim süresinde yardım ve desteklerinden dolayı kıymetli arkadaşlarım Elmira KALAMI, M. Ezgi DURGUN, Kübra ÇAKMAK, Hümeysra ŞAHİN BEKTAY ve Şeyma IŞKIN'a;

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri desteklerden dolayı bütün Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma;

Akademik hayatım boyunca her konuda destek olan ve anlayış gösteren değerli annem Latife AYDİLEK, ablam Münire AYDİLEK ÇİFTÇİ'ye ve babam Ömer AYDİLEK'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Çocukluğumdan bu ana kadar hayatımın her aşamasında yanımda olarak yaşama anlam katan ve varlığı ile güç bulduğum geniş aileme sonsuz şükranlarımı sunarım, iyi ki varsınız.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
ÖZET	xviii
ABSTRACT	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Deri Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.1. Derinin Yapısı ve Özellikleri	3
2.1.2. Derinin Tabakaları ve Derideki Diğer Yapılar	3
2.1.2.1. Epidermis.....	4
2.1.2.2. Dermis	5
2.1.2.3. Hipodermis (Deri Altı Yağ Dokusu)	5
2.1.2.4. Deri Uzantıları.....	5
2.1.3. İlaç Moleküllerinin Deriden Geçiş Yolları.....	6
2.1.4. İlaç Moleküllerinin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler.....	7
2.1.4.1. Deri ile İlgili Özellikler	7
2.1.4.2. İlaç Molekülü ile İlgili Fizikokimyasal Özellikler	8
2.1.4.3. İlaç Taşıyıcı Sistem ile İlgili Özellikler.....	9
2.2. Pickering Emülsiyonlar Hakkında Genel Bilgiler	10
2.2.1. Pickering Emülsiyonların Tanımı ve Özellikleri	10
2.2.2. Pickering Emülsiyonların Oluşum Mekanizması	10
2.2.3. Pickering Emülsiyonların Stabilizasyonu	11
2.2.4. Pickering Emülsiyonların Stabilitelerini Etkileyen Faktörler.....	13
2.2.4.1. Katı Patiküllerin Özellikleri	13

2.2.4.2. Yağın Tipi	18
2.2.4.3. Ortamın Elektrolit Konsantrasyonu	19
2.2.4.4. Ortamın pH'sı	19
2.2.5. Pickering Emülsiyonlarda Kullanılan Emülgatörler	20
2.2.5.1. Silika	21
2.2.5.2. Kil	22
2.2.5.3. Manyetik Nanopartiküller	22
2.2.5.4. Hidroksiapatit	23
2.2.5.5. Karbon Nanotüpler	23
2.2.5.6. Kitozan	24
2.2.5.7. Zein	24
2.2.5.8. Nişasta	24
2.2.5.9. Bakteri ile Oluşturulan Katı Partiküller	25
2.2.5.10. Siklodekstrinler	26
2.2.6. Pickering Emülsiyonların Karakterizasyonları	32
2.2.6.1. Damlacık Boyutu ve Dağılımı	32
2.2.6.2. Morfoloji	32
2.2.6.3. İletkenlik (Emülsiyon Tipi)	32
2.2.6.4. pH.....	32
2.2.6.5. Reolojik Özellikler.....	32
2.2.7. Pickering Emülsiyonların Kullanım Alanları	32
2.2.7.1. İlaç ve Kozmetik Salım Sistemi Olarak Pickering Emülsiyonlar	33
2.2.7.2. Nano- ve Mikropartiküllerin Hazırlanmasında Pickering Emülsiyonlar	34
2.3. Takrolimus Hakkında Genel Bilgiler	35
2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri	35
2.3.2. Farmakolojik Özellikleri	36
2.3.2.1. Etki Mekanizması	36
2.3.2.2. Endikasyonları ve Tedavi Dozu	36
2.3.2.3. Farmakokinetik Özellikleri	37
2.3.2.4. Yan Etkileri	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	38
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	39

3.1.3. Kullanılan Malzemeler	39
3.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları	40
3.2. YÖNTEMLER	41
3.2.1. Pickering Emülsiyonların Ön Formülasyon Çalışmaları.....	41
3.2.2. Pickering Emülsiyonların Optimizasyonu Çalışmaları	42
3.2.2.1. Pickering Emülsiyonların Tespiti	42
3.2.2.2. Hazırlanması Üçgen Faz Diyagramlarının Çizilmesi	43
3.2.3. Takrolimus Yüklü Pickering Emülsiyonların Hazırlanması	43
3.2.4. Takrolimus Yüklü Pickering Emülsiyonların Karakterizasyonu İle İlgili Çalışmalar	44
3.2.4.1. Morfolojik Yapılarının İncelenmesi	44
3.2.4.2. İletkenliklerinin ve pH Değerlerinin Ölçülmesi	44
3.2.4.3. Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi	44
3.2.5. Pickering Emülsiyonlardan Takrolimusun Deriden <i>In Vitro</i> Penetrasyonu ile İlgili Çalışmalar	45
3.2.5.1. Domuz Derisinin Hazırlanması.....	45
3.2.5.2. <i>In Vitro</i> Penetrasyon Çalışmaları.....	45
3.2.5.3. Bantla Soyma (<i>Tape-Stripping</i>) Çalışmaları.....	46
3.2.5.4. Takrolimusun LC/MS Yöntemi ile Miktar Tayini Çalışmaları	47
4. BULGULAR	48
4.1. Pickering Emülsiyonların Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	48
4.2. Pickering Emülsiyonların Optimizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	57
4.2.1. Pickering Emülsiyonların Tespitine Ait Bulgular	57
4.2.2. Üçgen Faz Diyagramlarının Çizilmesine Ait Bulgular	59
4.3. Takrolimus İçeren Pickering Emülsiyonlarına Ait Bulgular.....	61
4.4. Takrolimus İçeren Pickering Emülsiyonların Karakterizasyona Ait Bulgular	64
4.4.1. Morfolojik Yapılarının İncelenmesi Ait Bulgular	64
4.4.2. İletkenlik ve pH Değerlerine Ait Bulgular	69
4.4.3. Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular.....	71
4.5. Pickering Emülsiyonlardan Takrolimusun Deriden <i>In Vitro</i> Penetrasyonuna Ait Bulgular	90
4.5.1. <i>In Vitro</i> Penetrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	90
4.5.2. Bantla Soyma (<i>Tape-Stripping</i>) Çalışmalarına Ait Bulgular	90

4.5.3. Takrolimusun LC/MS Yöntemi ile Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	92
5. TARTIŞMA.....	93
KAYNAKLAR.....	100
PATENT HAKKI İZİNİ	110
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	111
ÖZGEÇMİŞ.....	112



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Farklı şekilli partiküller ile üretilen Pickering emülsiyonlar	16
Tablo 2-2: Pickering emülgatör örnekleri.....	21
Tablo 2-3: Doğal siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri	28
Tablo 3-1: Pickering emülsiyonların optimizasyon çalışmalarında kullanılan yağ-siklodekstrin oranları.....	42
Tablo 3-2: Takrolimus yüklü Pickering emülsiyonlarına formülasyon içerikleri	43
Tablo 4-1: Bentonit içeren formülasyonlara ait sonuçlar	48
Tablo 4-2: Aerosil 300 içeren formülasyonlara ait sonuçlar	48
Tablo 4-3: 7/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	49
Tablo 4-4: 3/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	50
Tablo 4-5: 1/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	50
Tablo 4-6: 1/3 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	51
Tablo 4-7: 1/7 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	51
Tablo 4-8: 7/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	52
Tablo 4-9: 3/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	52
Tablo 4-10: 1/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	53
Tablo 4-11: 1/3 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	53
Tablo 4-12: 1/7 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	54
Tablo 4-13: 7/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri	54

Tablo 4-14: 3/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri.....	55
Tablo 4-15: 1/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri.....	55
Tablo 4-16: 1/3 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri.....	56
Tablo 4-17: 1/7 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri.....	56
Tablo 4-18: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan alfa siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri.....	58
Tablo 4-19: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan beta siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri.....	58
Tablo 4-20: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan gama siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri.....	58
Tablo 4-21: Alfa siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)69
Tablo 4-22: Beta siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)69
Tablo 4-23: Gama siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)	70
Tablo 4-24: Üçgen faz diyagramlarından seçilen takrolimus içermeyen formülasyonların pH ve iletkenlik değerleri (n=3)	70
Tablo 4-25: Üçgen faz diyagramlarından seçilen takrolimus içeren formülasyonların pH ve iletkenlik değerleri (n=3)	70
Tablo 4-26: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)	79
Tablo 4-27: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD)(n=3)	79
Tablo 4-28: Takrolimus içeren formülasyonların 25 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)	80

Tablo 4-29: Takrolimus içeren formülasyonların 32 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)	80
Tablo 4-30: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	86
Tablo 4-31: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	86
Tablo 4-32: Takrolimus içeren formülasyonların 25°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	87
Tablo 4-33: Takrolimus içeren formülasyonların 32°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	87
Tablo 4-34: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)	88
Tablo 4-35: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	88
Tablo 4-36: Takrolimus içeren formülasyonların 25°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)	89
Tablo 4-37: Takrolimus içeren formülasyonların 32°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	89
Tablo 4-38: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun <i>stratum corneum</i> 'da, canlı epidermis ile dermiste ve derideki toplam birikim miktarları ve standart sapma değerleri (SD) (n=3).....	92

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Derinin tabakaları.....	3
Şekil 2-2: <i>Stratum corneum</i> 'da bulunan tuğla-harç modeli	4
Şekil 2-3: <i>Stratum corneum</i> 'dan ilaç moleküllerinin geçiş yolları	6
Şekil 2-4: Geleneksel emülsiyon ve Pickering emülsiyon yapılarının şematik gösterimi	11
Şekil 2-5: Emülsiyonlarda görülen destabilizasyon sorunları	12
Şekil 2-6: Yağ-partikül-su ara yüzeyinin temas açısı	14
Şekil 2-7: Doğal siklodekstrinlerin yapısı	26
Şekil 2-8: Çeşitli CD'lerin moleküler yapıları ve boyutları: A, α -CD; B, β -CD; ve C, γ -CD	26
Şekil 2-9: Beta siklodekstrinin yapısı	27
Şekil 2-10: Takrolimus monohidrat	35
Şekil 4-1: Alfa siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)	59
Şekil 4-2: Beta siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)	60
Şekil 4-3: Gama siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)	60
Şekil 4-4: A8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	61
Şekil 4-5: B8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	62
Şekil 4-6: G8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	62
Şekil 4-7: A12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	63
Şekil 4-8: B12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	63
Şekil 4-9: G12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı	64
Şekil 4-10: A8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 μ m)	65
Şekil 4-11: A8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 μ m)	65
Şekil 4-12: A12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (20x10 μ m)	65
Şekil 4-13: A12-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 μ m)	66
Şekil 4-14: B8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (20x10 μ m)	66
Şekil 4-15: B8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 μ m)	66
Şekil 4-16: B12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 μ m)	67

Şekil 4-17: B12-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)	67
Şekil 4-18: G8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm).....	67
Şekil 4-19: G8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)	68
Şekil 4-20: G12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm).....	68
Şekil 4-21: G12–Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x 10 µm)	68
Şekil 4-22: Protopic® merhem 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafik	72
Şekil 4-23: Protopic® merhem 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafik	72
Şekil 4-24: A8 ve A8-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	73
Şekil 4-25: A8 ve A8-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	73
Şekil 4-26: A12 ve A12-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	74
Şekil 4-27: A12 ve A12-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler.....	74
Şekil 4-28: B8 ve B8-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	75
Şekil 4-29: B8 ve B8-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	75
Şekil 4-30: B12 ve B12-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	76
Şekil 4-31: B12 ve B12-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	76
Şekil 4-32: G8 ve G8-Tac.'ın 25°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler.....	77
Şekil 4-33: G8 ve G8-Tac'ın 32°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler	77
Şekil 4-34: G12 ve G12-Tac'ın 25°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler.....	78
Şekil 4-35: G12 ve G12-Tac'ın 32°C' de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler.....	78
Şekil 4-36: A8, B8, G8 ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği.....	82
Şekil 4-37: G12, B12 ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği.....	82
Şekil 4-38: A8, B8, G8 ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği.....	83
Şekil 4-39: B12, G12 ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği.....	83
Şekil 4-40: A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği.....	84
Şekil 4-41: A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği.....	84
Şekil 4-42: B12-Tac, G12-Tac ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği	85
Şekil 4-43: B12-Tac, G12-Tac ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği .	85
Şekil 4-44: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun <i>stratum corneum</i> 'daki birikim miktarları.....	90
Şekil 4-45: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun canlı epidermis ve dermisteki birikim miktarları	91

Şekil 4-46: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun derideki toplam birikim miktarları
..... 91



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

α -CD : Alfa siklodekstrin

β -CD: Beta siklodekstrin

γ -CD: Gama siklodekstrin

HPLC: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

LC-MS: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrumu

S/Y: Yağ içinde su

Y/S: Su içinde yağ

SC: *Stratum Corneum*

SD: Standart Sapma

a/a: Ağırlık/Ağırlık

G': Elastik modül

G'': Viskoz modül

$\dot{\gamma}$; Kayma hızı (shear rate)

η : Viskozite değeri (Pas)

TWEL: Trans Epidermal Su Kaybı

NMF: Doğal Nemlendirme Faktörü

PBS: Fosfat Tamponu Çözeltisi

Log P: Partisyon Katsayısı

HLB: Hidrofilik Lipofilik Denge

r^2 : Determinasyon Katsayısı

ÖZET

Aydilek, N. (2019). Dermal Pickering Emülsiyon Formülasyonlarının Optimizasyonu ve *In Vitro* Performanslarının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Emülsiyonlar, ilaç ve kozmetik uygulamalarına yönelik dermal formülasyonlarda sıklıkla kullanılan koloidal taşıyıcı sistemlerdir. Emülsiyonlarda serbest yüzey enerjisini düşürerek yağ ve su fazının karışmasını sağlamak için çoğunlukla yüzey etken maddeler emülgatör olarak kullanılmaktadır. Ancak, yüzey etken maddelerin deride tahrişe yol açma potansiyeli bulunmaktadır.

Pickering emülsiyonlar, emülgatör özelliği taşıyan katı partiküller ile hazırlanan emülsiyonlardır. Emülgatör olarak yüzey etken maddeler yerine deri üzerinde olumsuz etkisi bulunmayan ve biyouyumluluğu yüksek katı partiküllerin kullanılması avantaj sağlamaktadır. Böylece, geleneksel emülsiyonlarda karşılaşılan geçimsizlik, kararlı olmama ve deri üzerinde tahriş etkisi azalmakta veya ortadan kalkmaktadır.

Bu yüksek lisans tez çalışmasının amacı; yüzey etken madde içeren geleneksel emülsiyonlara üstünlük sağlayan deri ile uyumlu ve kararlı Pickering emülsiyonların optimizasyonu ve model ilaç olarak seçilen takrolimusun Pickering emülsiyonlardan *in vitro* deriden penetrasyonunun değerlendirilmesidir. Bu amaçla; katı partikül olarak siklodekstrinler kullanılarak Pickering emülsiyonlar hazırlandı. Üçgen faz diyagramları ile siklodekstrin/yağ/su oranları optimize edildi. Hazırlanan formülasyonların fiziksel stabilitesi ve reolojik özellikleri değerlendirildi. Formülasyonların pH'sı, iletkenliği ve optik mikroskop ile morfolojik özellikleri incelendi. Ardından, *in vitro* deriden penetrasyonu çalışmasını takiben bantla soyma yöntemi ile Pickering emülsiyonlardan takrolimusun deri tabakalarındaki lokalizasyonu incelendi.

Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; basit bir üretim teknolojisi kullanılarak hazırlanan Pickering emülsiyonların uygun karakteristik özellikler sergilediği ve ilk defa siklodekstrinler ile optimize edilmiş takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların, derinin tabakalarında ticari merhem formu ile karşılaştırılabilir etken madde penetrasyonu gösterdiği saptanmıştır. Sonuç olarak, takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların dermal uygulamaya yönelik alternatif bir taşıyıcı sistem olma potansiyeli gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pickering emülsiyonlar, Alfa siklodekstrin, Beta siklodekstrin, Gama siklodekstrin, Takrolimus.

ABSTRACT

Aydilek, N. (2019). Optimization of Dermal Pickering Emulsion Formulations and Evaluation of In Vitro Performances. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Pharmaceutical Technology, Master Thesis. Istanbul.

Emulsions are colloidal carriers widely used in dermal formulations for pharmaceutical and cosmetic applications. The surfactants are often used as emulsifiers to reduce the free surface energy of the emulsions, which allow mixing of two phases. However, they have the potential to cause skin irritation.

Pickering emulsions are prepared with solid particles having emulsifier features. It is advantageous to use solid particles with high biocompatibility, which do not have negative effects on the skin instead of surfactants. Thus, incompatibility, instability and irritation effect on the skin observed in conventional emulsions are reduced or eliminated.

The aims of this master thesis is optimization of skin-compatible and stable Pickering emulsions to evaluate the penetration of tacrolimus selected as a model drug from Pickering emulsions through skin *in vitro*. Pickering emulsions were prepared by cyclodextrins as solid particle. The cyclodextrin/oil/water ratios were optimized with triangular phase diagrams. The physical stability and rheological properties of the emulsions were evaluated. pH, the conductivity and, morphological properties of the selected formulations were determined. Localization of tacrolimus in the skin layers from Pickering emulsions was examined by tape-stripping method following *in vitro* skin penetration studies.

When the findings were evaluated; Pickering emulsions prepared using a simple production technology have exhibited suitable properties. For the first time, tacrolimus loaded Pickering emulsions formulated with cyclodextrins showed drug penetration in the skin layers comparable to that of commercial ointment. As a result, the potential of tacrolimus loaded Pickering emulsions is shown to be an alternative carrier system for dermal application.

Keywords: Pickering emulsions, Alpha cyclodextrin, Beta cyclodextrin, Gamma cyclodextrin, Tacrolimus.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Emülsiyonlar; ilaç, gıda, kozmetik, kişisel bakım ürünleri ve kimyasal tarım ürünleri olmak üzere çok çeşitli alanlarda ticari ürünler olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Bu ürünlerin büyük bir kısmı, birbiri ile karışmayan iki sıvıdan birinin diğerinde disperse olduğu geleneksel emülsiyonlardan oluşmaktadır (Sinko ve Singh, 2011 p. 419; McClements 2012). Emülsiyonlar, genellikle sentetik yüzey etken maddeler ile stabilize edilmektedirler. Fakat yüzey etken maddeler deride toksisite, hemolitik davranış, tahriş ve doğada çevre kirliliğine neden olabilmektedirler. Farmasötik alanda, geleneksel emülsiyonların bu olumsuz etkilerinden dolayı yüzey etken maddeler yerine katı partiküllerin kullanıldığı, böylece koalesans ve Ostwald olgunlaşmasına karşı yüksek direnç sağlayan Pickering emülsiyonlara son zamanlarda ilgi tekrar artmıştır (Leclercq ve ark. 2013; Marto ve ark. 2015; Marto ve ark. 2016 ; Wu ve Ma 2016; Zhu 2019).

Pickering emülsiyonların temel oluşum mekanizması, yağ su ara yüzeyine katı partiküllerin yerleşerek bir film tabakası oluşturmaya dayanmaktadır. Kullanılan partiküllerin düşük toksisite göstermesi/toksik olmaması, biyoyumlu ve biyoparçalanabilir olmaları bu tip emülsiyonları avantajlı kılan özelliklerindedir. Ayrıca kullanılan partiküllerin özellikleri/modifikasyonları sonucunda; çevresel faktörlere karşı duyarlı (pH, sıcaklık, manyetik alan gibi) fonksiyonel emülsiyonlar da geliştirilebilmektedir (Wu ve Ma 2016).

Pickering emülgatörleri olarak kullanılan katı partiküller oldukça çeşitli olup, organik ve inorganik olarak ayrılmaktadır (Wu ve Ma 2016; Yang ve ark. 2017). Bu amaçla, kil (Guillot ve ark. 2009), silika (Binks ve Lumsdon, 2000), metal oksit türleri (Tang ve ark. 2015), nişasta (Timgren ve ark. 2011), kitozan (Zhang ve ark. 2015), siklodekstrinler (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016) ve bakteri (Firoozmand ve Rousseau 2016) gibi partiküller emülgatör olarak kullanılmaktadır.

Siklodekstrinler, Pickering emülgatörü olarak kullanılan organik partiküllerdendir ve düşük toksisite göstermeleri, lipofilik ilaçların çözünürlüğünü ve stabiliteelerini artırabilmeleri nedeni ile son dönemlerde oldukça ilgi çekmektedir (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016; L. Wu ve ark. 2016; Wu ve Ma 2016).

Takrolimus, *Streptomyces tsukubaensis*'ten ekstre edilen makrolit yapılı bir immünoşupresan moleküldür. Yüksek lipofilite ve büyük molekül ağırlığına sahip olan bu molekül geleneksel dozaj şekilleri ile uygulandığında ise yoğun olarak deride iritasyon, kaşıntı ve yanmaya neden olmaktadır (Venkatramanan ve ark. 1995; Beck 2005). Konvasiyonel olarak merhem tipi dermal preparatı mevcuttur. Literatürde takrolimusun topikal biyoyaralanımının düzeltilmesine yönelik, mikroemülsiyonların geliştirilmesi (Güngördük, 2017) miseller formülasyonların optimizasyonu (Lapteva ve ark. 2014; Kahraman ve ark. 2018) farklı yaklaşımlar mevcuttur. Ancak, takrolimusun Pickering emülsiyonlar ile formülasyonuna ait bir çalışma mevcut değildir.

Bu yüksek lisans tez çalışmasının amacı; deri ile uyumlu ve kararlı Pickering emülsiyonların optimize edilmesi ve *in vitro* performanslarının değerlendirilmesidir. Çalışmamızda, deri üzerinde tahriş oluşturma potansiyeli düşük farklı tipteki siklodekstrinler kullanarak Pickering emülsiyonların geliştirilmesi planlandı. Optimize edilen formülasyonlara takrolimus yüklenmesi ve karakterizasyonun ardından, Pickering emülsiyonların *in vitro* koşullarda penetrasyon performanslarının bant ile soyma (*tape stripping*) yöntemi kullanılarak değerlendirilmesi amaçlandı. Böylece, siklodekstrinler kullanılarak takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların dermal uygulamaya yönelik alternatif bir taşıyıcı sistem olarak geliştirilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Deri Hakkında Genel Bilgiler

2.1.1. Derinin Yapısı ve Özellikleri

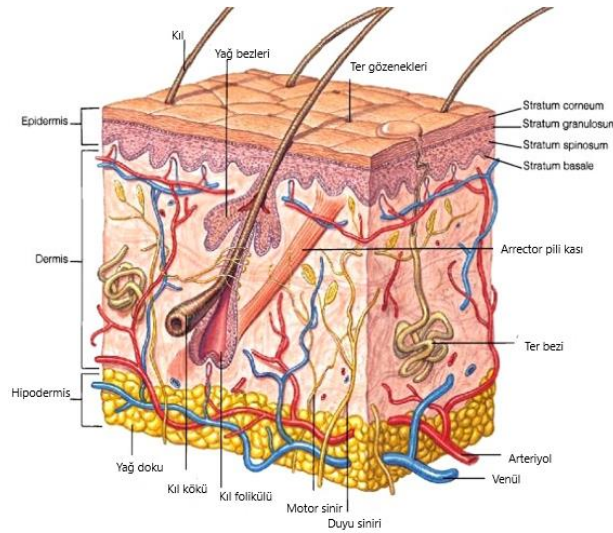
İnsan vücudunun yaklaşık % 10'unu oluşturan deri insan vücudunun en geniş organıdır. Vücudu fiziksel ve kimyasal dış etkenlerin yanısıra yüzeyindeki asidik pH ile mikrobiyolojik etkenlere karşı da korumaktadır. Ayrıca bu bariyer özelliğinin yanısıra vücut ısısının düzenlenmesi, ilaç metabolizasyonu ve bağışıklık sisteminde de görev almaktadır (Walters ve Roberts 2002 p.1; Waller ve Maibach 2005; Benson 2012 p.3).

2.1.2. Derinin Tabakaları ve Derideki Diğer Yapılar

Deri; üç temel tabakadan meydana gelmektedir. Bu tabakalar deri yüzeyinden aşağıya doğru; (Şekil 2-1)

- *Epidermis*
- *Dermis*
- *Hipodermis* (deri altı yağ dokusu) olarak sıralanır.

Ayrıca, deride bu tabakaların haricinde kıl folikülleri, yağ bezleri ve ter bezleri gibi deri uzantıları da yer almaktadır (Haque ve ark. 2015).



Şekil 2-1: Derinin tabakaları (Kaya, 2019)

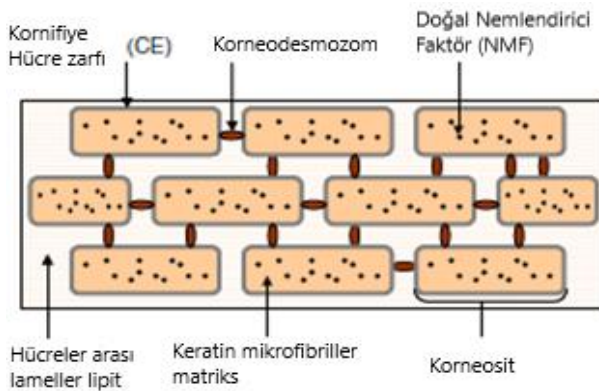
2.1.2.1. Epidermis

Merkel hücreleri ve Langerhans hücrelerini de içeren epidermis tabakası bazal katmanda farklılaşarak deri yüzeyine doğru göç eden keratinositlerden meydana gelmektedir. Ortalama 50-150 μm kalınlığında olan bu tabaka dıştan içe doğru beş tabakadan meydana gelmektedir (Walters ve Roberts, 2002 p.5; Benson 2012 p.4).

- *Stratum corneum*,
- *Stratum lucidum*,
- *Stratum granulosum*,
- *Stratum spinosum*,
- *Stratum basale (stratum germinativum)*.

Stratum corneum tabakası ölü keratinosit hücrelerinden meydana gelmekte ve ilaçların deriden geçişinde önemli bir bariyer özelliği göstermektedir. Diğer epidermis tabakaları ise canlı epidermis tabakası olarak adlandırılmaktadır (Walters ve Roberts, 2002 p. 5; Benson 2012 p.7).

Stratum corneum un bariyer özelliği ise; tuğla-harç (brick-mortar) modeli olarak da adlandırılan, korneositlerin (tuğla) lipid çift tabakalardan oluşan matriksin (harç) içinde gömülmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu yapıda, korneositler birbirlerine desmozomlar ile de bağlanmıştır (Waller ve Maibach 2005) (Şekil 2-2). Dolayısıyla *stratum corneum* yapısal olarak % 75-80 proteinik yapı (%70 α -keratin, %10 β -keratin ve %5 diğer protein ve enzimler) ve %5-15 lipidik yapıdan (eşit miktarda seramit, kolesterol ve serbest yağ asitleri) meydana gelmektedir (Madison 2003; Benson 2005).



Şekil 2-2: *Stratum corneum*'da bulunan tuğla-harç modeli (Wiedersberg ve ark. 2008)

Canlı epidermis tabakası ise, korneositlerin farklılaşması sonucu meydana gelen keratinosit tabakalarından meydana gelmektedir. İmmün yanıtın başlatılmasında görev alan *Langerhans* hücreleri ve mekanoreseptör işlevine sahip *Merkel* hücreleri de bu tabakalarda yer almaktadır (Benson 2005).

2.1.2.2. Dermis

Kolajen fibrillerden ve elastik bağ dokudan meydana gelen dermis tabakası 3-5 mm kalınlıkta olup, deriye mekanik destek ve esneklik sağlamaktadır. Bağ dokusu bileşenlerini oluşturan fibroblastlar (kolajen, laminin, fibronektin, vitronektin), deri rengini kontrol eden melanositler, enflamatuar ve immün yanıt oluşumunda görevli mast hücreleri bu tabakada yer almaktadır. Ayrıca deri uzantıları (kıl, ter ve yağ bezleri), kılcal kan damarları, sinir ve sinir uçları da bu tabakanın bileşenleri arasındadır (Walters ve Roberts 2002 p.11; Benson 2012 p.10).

Dermis tabakası yapısı gereği polar moleküllerin deriden geçişinde daha zayıf bir bariyer özelliği sergilemekteyken, aşırı lipofilik moleküller için daha güçlü bir bariyer oluşturmaktadır (Walters ve Roberts 2002 p.10).

2.1.2.3. Hipodermis (Deri Altı Yağ Dokusu)

Hipodermis tabakası birkaç milimetre kalınlıkta olup, kolajen ve elastin lifleri ile birbirine bağlanmış adipositlerden oluşmaktadır. Bu tabaka vücuttaki iç organlar ve dermis arasında bir köprü görevi görmesinin yanı sıra ısı yalıtımından ve vücudun mekanik olarak korunmasından sorumludur (Walters ve Roberts 2002 p.12; Benson 2012 p.11).

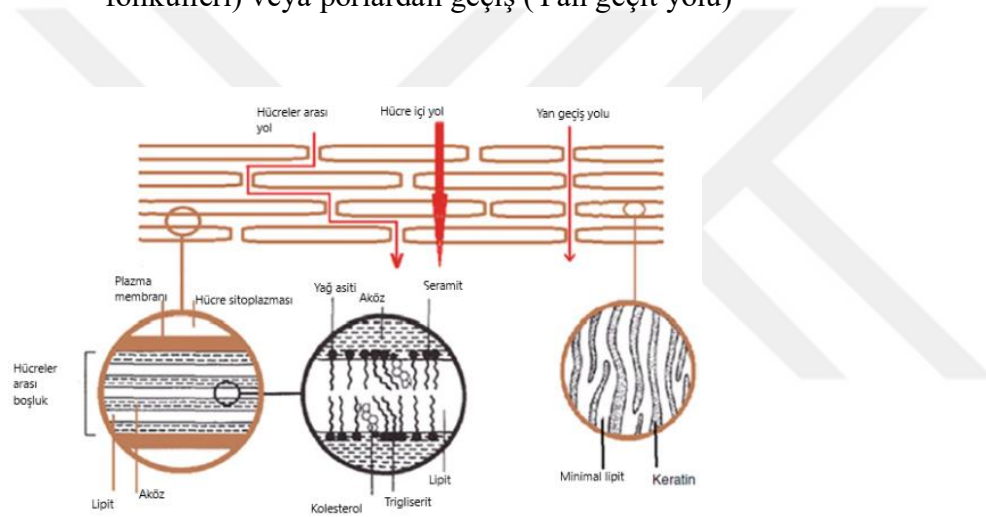
2.1.2.4. Deri Uzantıları

Deri uzantıları kıl folikülleri, sebaköz bezleri, apokrin ve ekrin bezleri içermektedir. Dermis tabakasında oluşumları başlayan bu yapıların çeşitli işlevleri bulunmaktadır. Kıl folikülleri vücudu koruyan kılları üretmenin yanı sıra bünyesindeki kök hücrelerden dolayı derinin epitelizasyonu ve yara iyileşmesinde de görev almaktadır. Sebaköz bezler ise deriyi nemlendirmek için sebum üretiminden sorumludur. Apokrin bezler ise vücut sıcaklığının düzenlenmesinde rol oynuyorken, ekrin bezler ter üretimini sağlamaktadır (Walters ve Roberts 2002 p.12; Benson 2012 p.10).

2.1.3. İlaç Moleküllerinin Deriden Geçiş Yolları

Genel olarak ilaç molekülleri deriden pasif difüzyon ile geçmektedir. Bu moleküllerin derideki hedef bölgeye ulaşabilmesi için öncelikle *stratum corneum* bariyerini aşması gerekmektedir. İlaç moleküllerinin *stratum corneum*'dan geçişinde izlediği üç temel yol bulunmaktadır (Tanner ve Marks, 2008; Benson 2012 p.15; Dragicevic ve Maibach 2016 pp. 112) (Şekil 2-3):

- Hücreler arasındaki lipit tabakadan (Hücreler arası yol)
- Hücre içi keratin tabakadan (Hücre içi yol)
- Deri yüzeyinde bulunan uzantılardan (*shunt* yol; ter bezleri, yağ bezleri, kıl folikülleri) veya porlardan geçiş (Yan geçit yolu)



Şekil 2-3: *Stratum corneum*'dan ilaç moleküllerinin geçiş yolları (Dragicevic ve Maibach 2016 pp. 112)

Hücreler Arası Yol

Deriden pasif difüzyon ile ilaç geçişi için ideal olan orta derecedeki lipofilik özellikte (log P:1-3), molekül ağırlığı 500 Da' dan az ve yüksüz moleküllerin deriden geçerken izlediği yol, temel geçiş yolu olarak kabul edilen hücreler arası yoldur (Patzelt ve ark. 2008).

Hücre İçi Yol

Küçük molekül ağırlıklı, polar ve hidrofilik maddelerin bu yolla geçişi söz konusudur. Yoğun çapraz bağlı proteinlerden oluşan korneositler, moleküllerin bu yolla geçişini zorlaştırmaktadır (Benson2012 p. 15; Patzelt ve ark. 2008).

Yan Geçit Yolu

Yan geçit yolları (*shunt* yollar) ter bezleri, yağ bezleri ve kıl foliküllerinden geçişi kapsamaktadır. İyonik ve büyük molekül ağırlıklı polar moleküllerin deriden geçişinde rol aldığı kabul edilir. Diğer taraftan, bu yolağı sağlayan bölgelerin deride çok küçük bir alana (vücut yüzeyinin % 0,1'inden az) karşılık geldiği dikkate alındığında, yan geçit yolunun ilaç moleküllerinin deriden geçişi için çok önemli olmadığı da kabul edilmektedir. Diğer taraftan, son yıllarda yapılan çalışmalar ile nanopartiküler taşıyıcıların derinin bu bölgelerinde birikim yaparak lokalize olarak özellikle kıl foliküllerinde lokalizasyonu ile nano taşıyıcılara yüklü ilaç moleküllerinin derinin alt katmanlarına ulaşmasında bu yolun önemli katkısının olabileceği de gösterilmektedir (Lademann ve ark. 2006; Kahraman ve ark. 2016).

2.1.4. İlaç Moleküllerinin Deriden Geçişini Etkileyen Faktörler

2.1.4.1. Deri ile İlgili Özellikler

Derideki Patolojik Hastalıklar

Derinin geçirgenliği sağlıklı ve hastalıklı deride değişkenlik göstermektedir. Deride psöriazis, egzema, enflamasyon, iktiyozis, yara, enfeksiyon gibi dermatolojik hastalıklarının varlığı durumunda deri bariyerinin geçirgenliğinin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (Barry 2001).

Hidratasyon

Stratum corneum tabakasının hidratasyon seviyesinin artması ile birlikte derinin geçirgenliği de artmaktadır. Suyun topikal formülasyonlarda penetrasyon artırıcı işlevinin de bulunduğu bilinmektedir. Hidratasyonu artırmanın başka bir yolu ise örtücü özellik sağlayan (okluzif) maddeler kullanılarak endojen su kaybını önlemektir. Bu yöntemin topikal ürünlerin yanı sıra okluzif (tıkayıcı) örtüler ve yamalarda da kullanılması ile transdermal ilaç permeasyonu artırılmaktadır (Barry 2001).

Sıcaklık

Deri yüzeyindeki sıcaklık artışı bölgedeki kan akışını hızlandırır ve deri geçirgenliğini artırmaktadır. Ayrıca, sıcaklık artışı ile birlikte *stratum corneum*'un nem içeriği dolayısıyla hidratasyonu da artacağı için deriden ilaç geçişi artmaktadır (Brown ve ark. 2006).

Yaş

Yaşlılarda çocuklara kıyasla derinin daha kalın olması ve ilerleyen yaşla birlikte *stratum corneum*'un lipid yapısında bozulmaların meydana gelmesi ile birlikte artan yaş ile birlikte deri geçirgenliğinin azaldığı söylenebilir (Barry 2001).

Anatomik Bölge

Derinin geçirgenliği insan vücudunun farklı bölgelerindeki *stratum corneum* kalınlıkları ile doğru orantılı olarak değişmektedir. Örneğin; ayak tabanları ile göz kapaklarındaki *stratum corneum* kalınlıkları farklılık gösterdiği için bu vücut bölgelerindeki deriden ilaç geçişleri de farklılık gösterecektir (Brown ve ark. 2006).

Diğer Faktörler

Literatürde bireylerarası farklılıkların (cinsiyet, ırk vb.) deriden ilaç geçişinde etkili olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca bireye özgü bu faktörlerin yanı sıra güneş ışığı, radyasyon gibi çevresel faktörlerin de derinin bariyer özelliği üzerinde etkili olabildiği bilinmektedir (Rawlings 2006).

2.1.4.2. İlaç Molekülü ile İlgili Fizikokimyasal Özellikler

Yağ/ Su Partisyon Katsayısı (Lipofilite)

Stratum corneum'un tuğla-harç yapısından dolayı deriden ilaç geçişinde ilaç moleküllerinin lipofiliteyi önem kazanmaktadır. Genellikle, orta derecede lipofiliteye sahip olan moleküller (yağ/su partisyon katsayısı, Log P:1-3) bu bariyeri kolaylıkla aşabilirken, aşırı lipofilik moleküller (Log P > 3) *stratum corneum* yüzeyine bağlanarak birikirler. Hidrofilik moleküller ise pasif difüzyon ile *stratum corneum*'u aşamamaktadır (Trommer ve Neubert 2006).

Molekül Ağırlığı

İlaç molekülünün *stratum corneum*'dan geçişi ile molekül ağırlığı arasında ters orantı bulunmaktadır. 500 Dalton'dan küçük molekül ağırlığına sahip moleküllerin deriden geçiş için ideal moleküller olduğu bilinmektedir (Langer 2004).

Çözünürlük / Erime Derecesi

İlaçların deriden en yüksek miktarda geçişi için ilaç molekülünün sudaki çözünürlüğünün 1 mg/mL konsantrasyondan yüksek ve erime derecesinin de 200°C'den fazla olması önem taşımaktadır (Langer 2004).

İyonizasyon Derecesi

İyonize olmayan ilaç moleküllerinin derinin negatif yükünden dolayı deriden pasif difüzyonla daha kolay geçtiği bilinmektedir (Langer 2004).

Formülasyondaki Etken Madde Konsantrasyonu

Deri yüzeyindeki ilaç konsantrasyonunun artışı birim zamanda birim yüzeye geçen ilaç miktarını arttıracaktır. Dolayısıyla formülasyondaki ilacın konsantrasyondaki artış deriden ilaç geçişini de artırmaktadır (Langer 2004)

2.1.4.3. İlaç Taşıyıcı Sistem ile İlgili Özellikler

Formülasyona ait özellikleri de ilaç moleküllerinin deriden geçişini etkilemektedir:

- Formülasyonda penetrasyon artırıcıların bulunması durumunda derideki lipit matriks yapısı bozulacağından deriden ilaç geçişinin artışı,
- Formülasyonun viskozitesinin düşük olması halinde salımın daha hızlı olması dolayısıyla deriden ilaç geçişinin artışı,
- Kullanılan yardımcı maddelerin ilaç molekülünün sıvağ ve deri tabakalarındaki partisyonunu etkilemesi sonucu deriden ilaç geçişinin azalışı/artışı,
- Formülasyon pH'sının ilaç molekülünün iyonizasyon derecesini etkilemesi sonucu deriden ilaç geçişinin azalışı/artışı söz konusu olabilmektedir (Vávrová ve ark. 2008; Otto ve ark. 2009).

2.2. Pickering Emülsiyonlar Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Pickering Emülsiyonların Tanımı ve Özellikleri

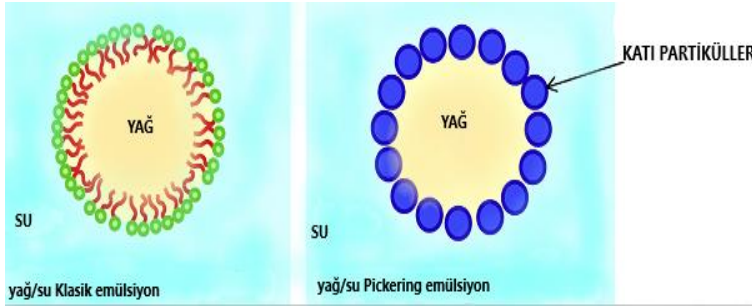
Bazı katı tozların, yüzey aktif madde kullanılmadan da su ve yağlı çözücüler ile karıştırıldığında bu katı partiküller ile stabilize edilmiş emülsiyonları oluşturduğu Ramsden ve arkadaşları tarafından 1903 yılında keşfedilmiştir. Partiküller ile stabilize edilmiş bu emülsiyonlar ise genellikle Pickering emülsiyonlar olarak adlandırılmıştır (Frelichowska ve ark. 2009; Chevalier ve Bolzinger, 2013; H. Wang 2013; Wu ve Ma 2016)

Geleneksel emülsiyonlardaki yüzey etken maddelerin yerine kullanılan bu katı partiküller, Pickering emülsiyonların koalesansa karşı daha stabil olmasını sağlamaktadır (Yang ve 2017). Ayrıca katı partiküller; toksisite, hemolitik davranış ve deride tahriş gibi birçok dezavantajı bulunan sürfaktanlarla karşılaştırıldığında yüksek stabilite, düşük toksisite ve uyaranlara cevap verebilme gibi birçok pozitif özelliklere sahiptir (H. Wang 2013; Wu ve Ma 2016).

Pickering emülsiyonlar ile ilgili bir süre çalışma yapılmamış olmasına rağmen, son yıllarda Pickering emülsiyonlara olan ilgi, önemli bilimsel ve teknik gelişmeler ile birlikte yeniden artmaya başlamıştır. Pickering emülsiyonlar gıda, yeni malzemeler, hücre simülasyonu, ilaç ve kozmetik alanlarındaki potansiyel uygulamalar açısından oldukça ilgi görmektedir (H. Wang 2013; Wu ve Ma 2016; Y. Yang ve ark. 2017).

2.2.2. Pickering Emülsiyonların Oluşum Mekanizması

Pickering emülsiyonlarda, iki sıvı fazın ara yüzeyinde stabilizasyon ajanı olarak katı partiküller kullanılmaktadır. Bu durum Pickering emülsiyonlar ve geleneksel emülsiyonlar arasındaki en önemli ve temel farklılıktır. Şekil 2-4'de geleneksel emülsiyonlar ve Pickering emülsiyonların yapısal farklılıkları şematik olarak gösterilmiştir (Chevalier ve Bolzinger 2013).



Şekil 2-4:Geleneksel emülsiyon ve Pickering emülsiyon yapılarının şematik gösterimi
(Chevalier ve Bolzinger, 2013)

Yağ ve su fazı ile ıslanan katı partiküller ara yüzeyde emülgatör görevi üstlenirler. Bu katı partiküllerin hidrofilitesi ve hidrofobisitesine bağlı olarak dispersiyonun tipi değişmektedir. Eğer partiküller çok hidrofilik ise, sulu fazda kalırlar, çok hidrofobik ise, tamamen yağ fazında disperse olurlar. Kullanılan katı partiküllerin özellikleri ise, Pickering emülsiyonların stabilitesi, emülsiyon tipi (su/yağ, yağ/su), morfolojisi ve karakteristik özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir (Yang ve ark. 2017).

2.2.3. Pickering Emülsiyonların Stabilizasyonu

Emülsiyonlar termodinamik veya kinetik olarak stabilize edilebilmektedir. Pickering emülsiyonlar ise sadece kinetik olarak stabil olan emülsiyonlardır (Wang 2013).

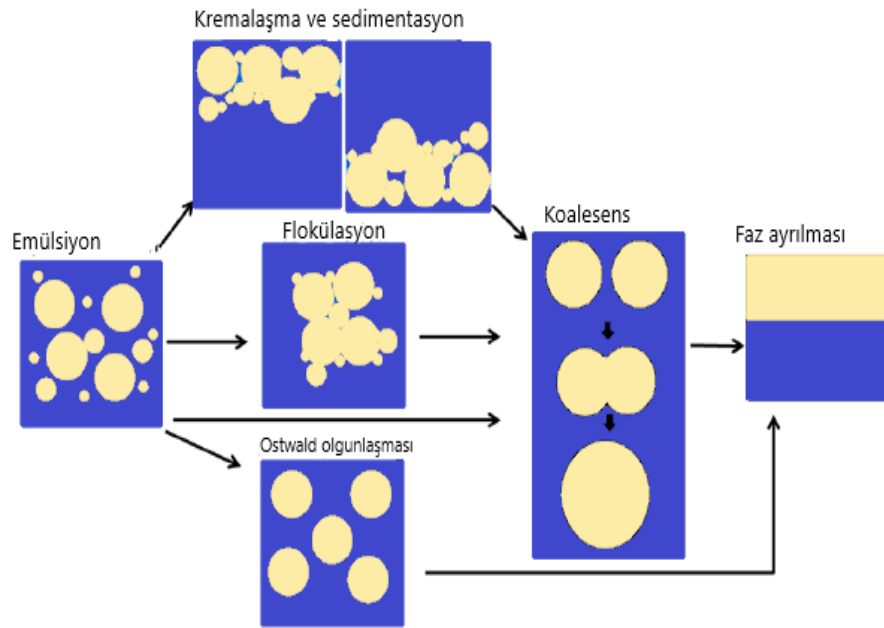
Emülsiyonların stabilitesi yüzey enerjisi ile, dolayısıyla da damlacık boyutu ile doğrudan ilişkilidir. Emülsifikasyon süresi boyunca ortalama damlacık boyutunun gelişimi, iki karşıt proses olan damlacık kırılması ve damlacık-damlacık birleşmesi isimli iki zıt mekanizma tarafından yönetilmektedir (Tcholakova ve ark. 2008). Bu iki mekanizmanın final damlacık boyutuna olan etkisi önemli ölçüde kullanılan emülsifiyan tipi ve konsantrasyonu, disperse fazın hacim fraksiyonu ve hidrodinamik şartlarına bağlıdır (Tcholakova ve ark. 2008).

Emülsiyonlarda kremalaşma/sedimentasyon, flokülasyon, koalesans, Ostwald olgunlaşması ve sonuç olarak faz ayrılması olmak üzere stabilite sorunları görülmektedir (Şekil 2-5).

Stabil olmayan bir emülsiyon formülasyonunda flokülasyon veya kremalaşma sonucu ise, emülsiyon damlacıkları birbirine bağlanmaktadır. Bu bağlanma sonucunda koalesans ve Ostwald olgunlaşması meydana gelmekte ve en sonunda faz ayrışması görülmektedir (Tcholakova ve ark. 2008; Li ve ark. 2018).

Pickering emülsiyon sisteminde ise, partiküller yağ-su ara yüzeyine yoğun bir şekilde yerleştiğinden dolayı katı partiküller; partikül adsorpsiyonuna karşı yüksek bariyer görevi görerek, yüksek desorpsiyon enerjisine ve sıvı filmlerde sıkışmış partiküller arasındaki güçlü kapiller kuvvetlere sahip olurlar (Tcholakova ve ark. 2008; Li ve ark. 2018).

Dolayısıyla, Ostwald olgunlaşması etkili bir şekilde önlenir. Ayrıca, herhangi bir yüzey etken madde kullanılmadan veya en düşük miktarda kullanılarak uzun süre kararlılık sağlanabilmektedir (Tcholakova ve ark. 2008; Li ve ark. 2018).



Şekil 2-5:Emülsiyonlarda görülen destabilizasyon sorunları (Wang 2013 pp. 7)

Sentetik yüzey etken madde kullanılan emülsiyonlarda emülsiyon damlacıklarının stabilizasyonu, ara yüzeye katı partiküllerin adsorpsiyonu ile gerçekleşmektedir. Bu durum Pickering emülsiyonlarında da görülebilmektedir. Ancak, Pickering emülsiyonlarındaki adsorpsiyon mekanizması oldukça farklıdır. Bu

mekanizmanın gerçekleşebilmesi için katı partiküllerin amfifilik olmasına gerek yoktur (Chevalier ve Bolzinger 2013; Wu ve Ma 2016).

Katı partiküller ile stabilize edilen emülsiyonlar iki önemli mekanizma ile oluşabilmektedir. Birincisi, katı partiküllerin yağ su ara yüzeyine adsorbe olması ve disperse olan fazın yüzeyinde yoğun bir film tabakası oluşturmasıdır. İkinci olarak ise, kompleksin sürekli fazda üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturmasıdır (F. Yang ve ark. 2006; Hashizaki ve ark. 2007).

2.2.4. Pickering Emülsiyonların Stabilesini Etkileyen Faktörler

2.2.4.1. Katı Patiküllerin Özellikleri

Partiküllerin İslanabilirliği

Yapılan araştırmalarda, Pickering emülsiyonların stabilesi üzerindeki en temel faktör partikülün ıslanabilirliğidir. Partiküllerin ara fazda yüzeyinde toplanabilmeleri ve dayanıklı bir film oluşturabilmeleri için her iki faz tarafından da ıslanabilmeleri gerekmektedir (Wu ve Ma 2016).

Yüzey etken maddelerin ıslanabilirliğini tanımlarken kullanılan HLB (hidrofilik-lipofilik denge) parametresine benzer şekilde; yağ-su ara yüzeyindeki katı partiküllerin ıslanabilirliğini tanımlamak için de üç faz temas açısı kullanılmaktadır. Bu temas açısı ise Eşitlik (2-1) de gösterilen Young eşitliği ile hesaplanmaktadır (Wu ve Ma 2016).

$$\cos \theta_w = (\gamma_{s/o} - \gamma_{s/w}) / (\gamma_{o/w}) \quad (2-1)$$

θ_w : Su fazında ölçülen temas açısı

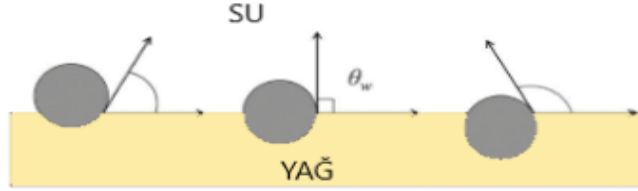
$\gamma_{s/o}$: Katı - yağ ara yüzey enerjisi

$\gamma_{s/w}$: Katı - su ara yüzey enerjisi

$\gamma_{o/w}$: Yağ - su ara yüzey enerjisi

Dolayısıyla bu emülsiyon sistemlerinde partiküllerin temas açısı (θ) 90° 'ye ne kadar yakın olursa o kadar kararlı bir emülsiyon elde edilebilmektedir. Ayrıca, partikülün lipofilitesi de temas açısı ile formülasyon stabilesi arasındaki bağlantıyı etkileyebilmektedir (Wu ve Ma 2016).

$\theta < 90^\circ$ koşulu sağlandığında hidrofilik partiküllerin çoğu sulu fazda yer alarak su içerisinde yağ (Y/S) emülsiyonunu oluşturmaktadır. $\theta > 90^\circ$ koşulunu sağlandığında ise formülasyonda ancak hidrofobik partiküllerin kullanılması halinde yağ içerisinde su (S/Y) emülsiyonunu oluşmaktadır (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Yağ-partikül-su ara yüzeyinin temas açısı (Tang ve ark. 2015)

Tang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda bulgulara göre θ değeri $70-86^\circ$ iken yağ-su emülsiyonlarının, θ değeri $94-110^\circ$ olduğunda ise su-yağ emülsiyonlarının optimum stabilitesinin mümkün olduğu gösterilmiştir (Tang ve ark. 2015).

Binks ve arkadaşları da SiO_2 nanopartiküllerinin ıslanabilirliğinin, toluen-su sisteminin stabilitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada SiO_2 partiküllerinin ıslanabilirliğinin, yüzeylerin silanizasyonu (partikül yüzeyinin silan ajanı ile kaplanması) ile değiştiği sonucuna ulaşmışlardır. İncelenen emülsiyonların yüksek oranda hidrofilik veya hidrofobik karaktere sahip partiküller ile üretildiklerinde kararlı kalmadığı ve koalesansın gerçekleştiği görülmüştür. Orta hidrofobisitedeki partiküllerin ($\theta \approx 90^\circ$) ise ara yüzeyde biriktiği, böylece yapısına dahil oldukları emülsiyonların stabil kaldığı sonucuna varılmıştır (Binks ve Lumsdon 2000).

Yüzey ıslanabilirliğinin homojenliği partikül performansını etkilediğinden, emülsiyonların stabilitesi üzerinde önemli diğer bir parametredir. Karşılıklı ıslanabilen iki yüzeye sahip Janus partikülleri bu parametreyi açıklayan en iyi örnekler arasında yer almaktadır. Tu ve arkadaşlarının amfifilik Janus Dumbbells partikülleri ile yapmış oldukları teorik çalışmada, partiküllerin yağ-su ara yüzeyine güçlü bir şekilde bağlandığını ve emülsiyon stabilitesini artırdığını göstermişlerdir (Tu ve ark. 2013).

Damlacık yüzeyinin tamamen Janus Dumbbells ile kaplanması, emülsiyonların en düşük enerji düzeyine ulaşmasını sağlamaktadır. Böylece sistem termodinamik açıdan kararlı hale gelmektedir (Tu ve ark. 2013).

Partiküllerin Boyutu

Katı partiküllerin boyutu emülsiyon stabilitesini etkileyen başlıca etmenlerden biridir. Partikül boyutunun Pickering emülsiyon stabilitesi üzerindeki etkisini incelemek amacıyla Nan ve arkadaşları membran emülsiyonlaştırma tekniği kullanarak 230 nm, 550 nm ve 1100 nm olmak üzere üç farklı boyutta dar boyut dağılımı olan kitozan kaplı aljinat partikülleri üretmişlerdir (Nan ve ark. 2014).

Deneyin sonucunda ise damlacıkların kararlı kalabildiği partikül miktarının doğrudan partikül yarıçapı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Elde edilen bu bulgular aşağıda yer alan Eşitlik (2-2) ile ifade edilmiştir (Nan ve ark. 2014).

$$m_p = (16/3) \pi r_p \rho_p r_e^2 n_e \quad (2-2)$$

m_p : partikül kütlesi

r_p : partikül ortalama yarıçapı

ρ_p : partiküllerin dansitesi

r_e : emülsiyon damlacık yarıçapı

n_e : emülsiyondaki damlacık sayısı

Partikül boyutu, katı partiküllerin adsorbsiyon kinetiğini de etkilemektedir. Partikül boyutu arttıkça adsorbsiyon kinetiği yavaşlamaktadır. Bu da yüksek adsorbsiyon bariyerinin oluşmasına ve ara yüzeyde partikül tutunmasının azalmasına neden olmaktadır (Wu ve Ma 2016).

Q_i ve arkadaşlarının partikül boyutunun adsorbsiyon kinetiği üzerine etkisini incelemek için yapmış oldukları çalışmada poli (D, L-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) kullanarak partiküler sistem hazırlamışlardır. 330 nm, 620 nm ve 1150 nm katı partikül boyutuna sahip damlacık içeren Pickering emülsiyonların stabilitesini incelenmiştir. 330 nm boyutlu partiküllerde diğer partiküllere göre, Pickering emülsiyon koalesansının önlenildiği ve ara yüzey geriliminin düşük olduğu görülmüştür (Q_i ve ark. 2014).

Partikülün Yüzey Yükü

Geniş yüzey alanına sahip partiküller çözeltide agregasyona uğrama eğilimi göstermektedirler. Bu nedenle partiküller arasında sterik engel veya elektrostatik

itmenin varlığı Pickering emülsiyonu stabil tutmak için oldukça önemlidir. Fakat aktivasyon bariyeri olarak da bilinen partiküller arasındaki bu kuvvet, partiküllerin ara yüzeye adsorpsiyonlarını engellemektedir (Wu ve Ma 2016). Frechette ve arkadaşları elektrostatik kuvvetlerin, partiküllerin yağ-su ara yüzeyine geri dönüşümlü adsorpsiyonu ve adsorbe edilen partiküllerin birleşmesi üzerindeki etkisini araştırmak için iyon-çifti altın nanoparçacıkları ile çalışmışlardır (Luo ve ark. 2012).

Sulu çözeltinin pH'sının artırılmasıyla partiküllerin ara yüzeyden desorpsiyonu saptamış ve partiküller arasındaki elektrostatik itmedeki artış ile stabilizasyon sağlanmıştır (Luo ve ark. 2012). Ayrıca diğer çalışmalar da elektrostatik kuvvetlerin oluşan Pickering emülsiyonların yağ-su ara yüzeyindeki partiküllerin adsorpsiyonunu ve stabilitesini etkilediğini göstermiştir (Wu ve Ma 2016).

Partikülün Şekli

Pickering emülsiyonunların elde edilmesinde genellikle küresel yapıları katı partiküller tercih edilmektedir. Fakat son yıllarda küresel olmayan partiküllerden de Pickering emülsiyon elde edilmesine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Tablo 2-1'de farklı morfojik yapıya sahip katı partiküller ile hazırlanmış ve stabilize sorunu görülmeyen Pickering emülsiyonlara ait bazı örnekler bulunmaktadır.

Tablo 2-1: Farklı şekilli partiküller ile üretilen Pickering emülsiyonlar (Wu ve Ma 2016)

Partikül Tipi	Partikül şekli	Yağ fazı	Su fazı	Emülsiyon Tipi
Hidroksiapatit Nanopartiküller	Küre, çubuk, lif	Metil miristat	Saf Su	Yağ/su
Halosit Nanotüpler	Nanotüp	Diklorometan	Su	Yağ/su
Poli(lauril metakrilat) ₁₆ - benzil metakrilat ₃₇ Nanopartiküller	Solucan (Worm)	n-dodekan	Su	Su/ yağ
Hegzagonal α -zirkonyum Fosfat Nanodisk	Disk	Dodekan	Deiyonize Su	Yağ/su
Hematit (α -Fe ₂ O ₃) Mikropartiküller	Küp, elipsoid, fıstık	Dekan	Saf Su	Yağ/ su
Poli(metillmetakrilat)/poli(sitren-2-(2-bromoisobütiloksi)etil metakrilat)-graft-poli(2-(dimetil amino)etil metakrilat)	Mantar	1-oktanol	Su	Yağ/ su

Madivala ve arkadaşları partikül şeklinin emülsiyon stabilitesi üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu amaçla mekanik gerdirme metodu (mechanical stretching method) ile monodispers, mikrometre büyüklüğünde, elipsoidal polistiren (PS) partiküller üretmişlerdir. Pickering emülsiyonlarında emülsifiye edici ajan olarak kullanılan ara yüzeyde yer alan bu partiküllerin yüksek konsantrasyonlarda uç uca eklenerek üçgen ağ yapısı oluşturduğu görülmüştür. Kapiller kuvvetler, ıslanma ve yüzey yükü ile şekillenerek oluşan bu yapının, emülsiyonun iskeletini oluşturduğu, damlacık koalesensini inhibe ettiği ve Pickering emülsiyonlarda deformasyona karşı ara yüzeylerde stabilizasyon sağladığı bildirilmiştir (Madivala ve ark. 2009).

Ayrıca katı partikül şeklinin yanı sıra partikül yüzeyindeki pürüzlülüğün de emülsiyon stabilitesi üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Partiküllerin yüzeylerinin pürüzlü olmasının onların temas yüzeylerini, dolayısıyla ara yüzey potansiyellerini azaltacağı ve emülsiyonların stabilitesini olumsuz yönde etkileyeceği belirtilmiştir (Wu ve Ma 2016).

Partikül Konsantrasyonu

Sıvı-sıvı ara yüzeyine sıkışan partiküller ile ara yüzey deformasyonları arasında oluşan kapiller kuvvetler, dolaylı olarak partikül konsantrasyonuna bağlıdır. Damlacık boyutu arttıkça sistemin kararlılığında etkili olan kapiller kuvvetler de artmaktadır. Ancak kapiller kuvvetler, kritik bir değere ulaştığında oluşan damlacıklar dağılmaktadır. Bu nedenle emülsiyonun stabilitesini koruyabilmek için küçük damlacıklar daha uygundur. Yüzey etken madde kullanılarak stabilizasyonun sağlandığı emülsiyonlarda, sürfaktan konsantrasyonu arttıkça damlacıkların boyutunun azaldığı ve emülsiyon stabilitesinin arttığı kanıtlanmıştır. Sürfaktanlar kritik misel konsantrasyonuna ulaştığı zaman ise damlacık boyutu sabit kalmaktadır (Wu ve Ma 2016).

Pickering emülsiyon sistemlerinin çoğu için de artan partikül konsantrasyonu, sadece damlacık boyutunun azalmasını ve katı partiküller tarafından yüzeyin kaplanmasını artırmakla kalmaz, aynı zamanda sistemin stabilitesini daha da artıran emülsiyon damlacıklarının etrafında ağ yapısının oluşmasına yol açmaktadır (Wu ve Ma 2016).

Binks ve arkadaşları da SiO₂ partikül konsantrasyonunun yağ/su emülsiyon sistemlerinde damlacık boyutuna olan etkisini incelemişlerdir. Bulgularına göre katı partikül konsantrasyonunun artması ile emülsiyonun damlacık boyutu azalmaktadır. Katı partikül konsantrasyonundaki 10 katlık bir artışın sonucu olarak, damlacık boyutunda orjinaline göre 1/8'lik bir azalma görülmüştür (Wu ve Ma 2016). Bununla birlikte Pickering emülsiyonlarda da geleneksel emülsiyonlarda olduğu gibi emülsifikasyonunu sağlayan katı partiküllerin belirli bir konsantrasyonun üzerinde olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür ki katı partikül konsantrasyonu < %3 olduğunda damlacık boyutu partikül konsantrasyonunun artması ile değişmemekte ve fazladan partiküller damlacık ara yüzeyine adsorbe olmayıp devamlı fazda dağılma eğilimindedirler (Wu ve Ma 2016).

Arditty ve arkadaşları da eğer partikül konsantrasyonu düşük ise emülsiyon damlacık yüzeyinin tamamen kaplanmadığını ve koalesensin meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca partikül konsantrasyonu artarken emülsiyon stabilitesinde artığını gözlemlemişlerdir (Arditty ve ark. 2003).

2.2.4.2. Yağın Tipi

Inoue ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yağ olarak skualen, soya yağı ve sıvı parafin kullanılmıştır. Katı partikül olarak ise, beta siklodekstrin, TA-β-CD (triasetil-β CD), TP-β-CD (tripropanol-β CD) ve TB-β-CD (tributanol-β CD) kullanılmıştır. Her bir siklodekstrin ve yağ türü ayrı ayrı çalışılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, TB-β-CD ve soya yağı ile oluşturulan emülsiyonların temas açısı ölçülememiştir. Bu durumun formülasyonun hidrofobitesinin oldukça fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmadaki bulgulara göre ise her bir yağ ve siklodekstrin türü için temas açısı farklı bulunmuştur. Beta siklodekstrin her bir yağ için farklı ve $\theta < 90^\circ$ olacak şekilde sonuç vermiştir. Elde edilen verilere göre kullanılan yağ ve siklodekstrin türlerinin farklı olması, temas açısını yani partiküllerin ıslanabilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle Pickering emülsiyonların stabilitesinde ve emülsiyon türünü belirlemede kullanılan yağ türü ve partikül türü oldukça önemlidir (Inoue ve ark. 2010).

Hu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Yağ fazı olarak ise trigliserit, lineer zincirli yağ ve halka yapılı yağ türleri, Pickering emülgatörü olarak alfa ve beta siklodekstrin kullanılmıştır (Hu ve ark. 2018).

Elde edilen sonuçlara göre, farklı kaviteye sahip siklodekstrinler ile yağ arasındaki etkileşimin gücünün, yağın moleküler yapısı ve oksijen atomu sayısından etkilendiği görülmüştür (Hu ve ark. 2018).

2.2.4.3. Ortamın Elektrolit Konsantrasyonu

Ortamda tuzun olması, emülsiyonların oluşumu ve stabilitesi için oldukça önemli bir parametredir. Suda disperse olmuş koloidal partiküllerin çoğu yüklü olduğu için, tuz eklenmesi yüzey yükünün düşmesine neden olmaktadır (Aveyard ve ark. 2003). Tuz konsantrasyonundaki modifikasyon ile partiküllerin zeta potansiyellerinde önemli değişiklikler meydana gelebilmektedir ve bu durum üçlü fazın (yağ- katı partikül-su) temas açısından sıklıkla fark edilebilmektedir (Binks ve Lumsdon, 2001).

Birçok çalışmada tuz konsantrasyonunda değişiklik yaparak Pickering emülsiyonların stabiliteğini kontrol altında tutmaktadırlar (Albert ve ark. 2019). Yang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada pozitif yüklü plaka benzeri LDH (layered double hydroxides parçacıkları) ile parafinin su içindeki emülsiyonları başarılı bir şekilde stabilize edilmiştir. LDH dispersiyonlarına tuz eklenmesi zeta potansiyelini düşürmüştür. Bu durum ise partiküllerin ara yüzeye adsorbe olmasına, ara yüzeye adsorbe olan partiküllerin agregasyonuna ve partiküller arasında ağ oluşumuna yol açmıştır. Böylece partiküller ile stabilize olan emülsiyonların oluşumu ve stabilitesi düzenlenebilmiştir (Yang ve ark. 2006).

2.2.4.4. Ortamın pH'sı

pH modifikasyonu ile partiküllerin zeta potansiyeli ve üç faz temas açısında önemli değişimler gözlenebilmekte olup; partiküller arasındaki etkileşimler, pH modifikasyonu ile itme ve çekme arasında değişebilmektedir. Bu durum partiküllerin agregasyonunu uyarabilir ve ara yüzeyde adsorpsiyonunu etkileyebilir. pH'daki değişiklikler sonucunda pH'a duyarlı partiküller uyarılarak, emülsiyon özelliklerinde ve stabilitede önemli değişikliklere neden olabilirler (Albert ve ark. 2019).

Alison ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kitozan ile modifiye edilmiş silika nanopartikülleri içeren pH kontrollü yağ/su emülsiyonlarının stabilitesi, mikroyapıları ve makroskopik özellikleri incelenmiştir. Çalışmada kullanılan silika partikülleri ve kitozan moleküllerinin yüzey yükleri pH değişiminden etkilenmektedir.

Buna bağılı olarak sürekli faz ve yağ damlacıkları arasındaki etkileşimler de değişmektedir (Alison ve ark. 2018).

Çekme kuvvetleri (attractive interaction) varlığında kitozan silika partikülleri üzerine adsorbe olmakta ve adsorbe olan kitozan miktarı partikülün hidrofobisitesini değiştirmektedir. Böylece partiküllerin yağ-su ara yüzeyine afinitesi ve devamlı fazı su olan ortamdaki kolloidal davranışları etkilenmektedir. Bu emülsiyonlarda, sistemin asitlik derecesine bağılı olarak üç farklı emülsiyon stabilizasyon mekanizması oluşabilir. Çünkü silika partikülleri üzerine adsorbe edilen kitozan miktarı pH'dan önemli derecede etkilenmektedir. Silika partikülleri ile stabilize edilmiş Pickering emülsiyonlar pH 4,0'da elde edilebilmektedir. Ancak ağ ile stabilize edilen (network-stabilized) emülsiyonlar pH 5,5'ta elde edilebilmektedir. pH 9,0'da ise emülsiyonların stabilitesi, daha çok yağ-su ara yüzeyinde çözünmeden kalan kitozan partikülleri ile sağlanmaktadır. Kitozanın silika üzerindeki adsorpsiyonu, pH 5,5'ta tersinir özellik taşımaktadır. Bu durum basit bir pH değişimi sayesinde, ağ ile stabilize edilmiş emülsiyonların mikroyapıları ve özelliklerini değiştirebilme imkanı sunmaktadır (Alison ve ark. 2018).

2.2.5. Pickering Emülsiyonlarda Kullanılan Emülgatörler

Son zamanlarda malzeme teknolojisindeki artan gelişmeler ile birlikte mevcut partikül çeşitliliği de artmıştır. Pickering emülsiyonların geleneksel emülsiyonlardan en önemli farkı emülgatör olarak katı partiküllerin kullanılmasıdır. Emülgatör olarak kullanılacak katı partiküle ait özellikler; Pickering emülsiyonların stabilizasyonundan üretim tekniklerine kadar birçok işlemden kritik parametrelerden biridir. Katı partikül ve Pickering emülsiyonun arasındaki bu sıkı ilişki nedeniyle hedeflenen amaca uygun, spesifik ve stabil emülsiyonlar elde edebilmek için emülgatör olarak kullanılacak mikro veya nano katı partiküllerin doğru seçilmesi çok önemlidir (Wu ve Ma 2016; Yang ve ark. 2017).

Organik lateks, nişasta, kitozan, zein ve siklodekstrinler organik partiküllere örnek verilirken; kil, silika ve metal oksit türevleri inorganik partiküllere örnek verilebilmektedir. Ayrıca bakteri, protein ve spor partikülleri gibi partiküller de geleneksel olmayan Pickering emülgatörlerine örnek verilebilmektedir (Wang ve ark. 2013).

Pickering emülgatörleri olarak inorganik veya organik olmak üzere birçok partikül kullanılmaktadır (Tablo 2-2).

Tablo 2-2: Pickering emülgatör örnekleri (Tang ve ark. 2015)

Kaynak	Partikül Tipi	Partiküller	Emülsiyon Tipi
İnorganik	Silika	Fümed (dumanlı) silika	Yağ/su
		Karbonil demir partikülleri	Su/yağ
	Metal oksit	Fe ₃ O ₄ Nanopartikülleri	Yağ/su
		TiO ₂	Su/yağ
		CuO	Yağ/su
	Kil	Montmorillonit (MMT)	Yağ/su
		LAPONITE® RD	Yağ/su
		Çift katmanlı hidroksit (Layered double hydroxide)	Yağ/su
	Karbon	Karbon nanotüp (CNT)	Su/yağ
		Grafen Oksit (GO)	Yağ/su
Organik	Polisakkarit nanokristal	Selüloz nanokristal	Yağ/su
		Kitin nanokristal	Yağ/su
		Nişasta nanokristal	Yağ/su
	Polimerik	Poli (divinilbenzen-metakrilik asit) (P(DVB-MAA)) parçacıkları	Su/yağ
		Polistiren (PS) veya poli (metil metakrilat) (PMMA)nanopartikülleri	Su/yağ
Bileşim/Hibrit		Hafif çapraz bağlanmış poli (4-vinilpiridin) (P4VP) -silika nanokompozit mikrojel	Yağ/su

2.2.5.1. Silika

Silika, Pickering emülsiyonlarda emülgatör olarak en çok kullanılan katı partiküllerden biridir. Kolay elde edilebilir ve modifikasyona uygun olması, Pickering emülgatörü olarak tercih edilmesinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (Yang ve ark. 2017).

Hem yüzey yükünün sürdürülebilmesi hem de emülsiyon stabilitesinin artırılabilmesi için uygun özellikte moleküller, silikaya bağlanabilmektedir. Çok sayıda araştırmaya göre modifiye edilmemiş silikalar, partikül yüzeyindeki Si-OH gruplarından kaynaklanan hidrofilite nedeniyle yağ-su tipindeki Pickering emülsiyonları stabilize etme eğilimindedirler. Fakat silika ile stabilize edilmiş Pickering emülsiyonların stabilitesini etkileyen faktörler hakkında yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda, modifiye edilmemiş silikaların, Pickering emülsiyonları stabilize etmek için çok hidrofilik olduğu görülmüştür (Binks ve Lumsdon 2000).

Yüzey yükü hidrofobik olarak modifiye edilmiş silikalar ise su-yağ tipi emülsiyonları stabilize etme eğilimindedirler. Ayrıca bu partiküllerin düşük pH'larda agrege olma ihtimalleri vardır. Emülgatör olarak silika partikülleri kullanılacak ise, pH ve tuz konsantrasyonu gibi faktörlerin emülsiyon stabilitesini etkileyen parametreler olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Yang ve ark. 2017).

2.2.5.2. Kil

Kil mineralleri genellikle Si^{4+} , Al^{3+} veya Mg^{2+} 'nın koloidal hidroksitleri oksitleri olarak da düşünülebilen filosilikatlardır. Bu yapılar, en çok tercih edilen Pickering emülgatörlerindedir. En çok tercih edilme nedenleri arasında geleneksel yüzey etken maddelere göre çevre dostu olmaları, ucuz ve kolay elde edilebilir olmaları bulunmaktadır (Guillot ve ark. 2009).

Morfoloji, boyut ve kimyasal yapı açısından birbirinden oldukça farklı olan killerin, hidrofilik olan tabakaları az ya da çok oranda hidrofobik hale getirilebilmektedir. Bu yapıların yüzey özelliklerinin değiştirilebilmesi, siloksan bazal yüzeyinin, çeşitli moleküller ile modifiye edilmesi veya işlevselleştirilmesi ile olabilmektedir (Guillot ve ark. 2009).

2.2.5.3. Manyetik Nanopartiküller

Demir oksit (Fe_3O_4) nanopartikülleri araştırmacılar tarafından ihmal edilebilir toksisite ve kullanışlı manyetik özelliği nedeniyle özellikle biyomedikal alanda son yıllarda oldukça ilgi gören yapılardan biridir. Fe_3O_4 nanopartikülleri ile stabilize Pickering emülsiyonlar kullanılarak çok sayıda biyomedikal malzeme üretilmiştir (Yang ve ark. 2017).

Modifiye edilmemiş Fe_3O_4 nanopartikülleri, partikül yüzeyindeki hidroksil grupları sayesinde hidrofilik yapıya sahiptirler. Bu yapılar uygun yüzey modifikasyon ile hidrofobik hale getirilebilmektedirler. Manyetik partiküller ile stabilize edilen Pickering emülsiyonların diğer önemli avantajı ise basit bir şekilde harici manyetik alan uygulanması ile kolayca de-emülsifiye olabilmeleri ve yeniden kullanılabilmeledir (Yang ve ark. 2017).

2.2.5.4. Hidroksiapatit

Hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], başta dişler ve kemikler olmak üzere insan vücudu için temel bileşenlerden olan kalsiyum fosfatlardan biridir (Yang ve ark. 2017).

Partiküllerin adsorplanabilirlikleri, biyouyumlu olmaları, maliyetinin düşük olması ve kolay hazırlanabilmesi gibi birçok özellikleri sebebiyle Pickering emülsiyonların üretimi için oldukça ilgi çeken yapılardır. Bu partiküllerin diğer bir avantajı ise sadece hücrelere değil aynı zamanda sert ve yumuşak dokulara da kuvvetli adezyon gösterebilmeleridir. Bu avantajları sayesinde malzemelere, hücrelere adezyon yeteneği ve esneklik kazandırabilmek için Hap ve sentetik polimer kombinasyonları yapılmaktadır (Fujii ve ark. 2012).

2.2.5.5. Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler, geniş yüzey alanı ve daha fazla açık aktif bölgeye sahip olması gibi benzersiz özellikleri nedeniyle son yıllarda oldukça ilgi görmektedir. Karbon nanotüplerin (CNT) hidrofobitesini nedeniyle sulu çözeltilerde disperse olması oldukça zordur. Bu durum araştırmaların daha çok su/yağ tipi emülsiyonların hazırlanmasına yönelik yapılmasına neden olmuş olup, yağ/su tipi emülsiyonlar hakkında yararlı olabilecek çalışma sayısı oldukça yetersiz kalmıştır (Yang ve ark. 2017).

Daha kolay ve yüksek verimli bir yöntem ile karbon nanotüplerinin hidrofilitelerini artırmaya yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri oksijen plazması ile işlem görmüş karbon nanotüplerinin stabilizatör olarak kullanılmasıdır (Yang ve ark. 2017). Bu yöntem ile hidroksil ve karboksil gibi bazı hidrofilik gruplar karbon nanotüplerin yüzeyine tanıtılır (W. Chen ve ark. 2011).

Plazma işlem periyodu değiştirilerek su ile ıslanabilirliği farklı olan karbon nanotüpler geliştirilebilir. Bu plazma işlemi diğer kimyasal yöntemlerden farklı olarak karbon nanotüplere herhangi bir hasar vermemektedir. Yağ fazı damlacıklarının boyut ve boyut dağılımı; sonikasyon zamanı, karbon nanotüplerin konsantrasyonu ve plazma işlem periyodu değiştirilerek kontrol edilebilmektedir (W. Chen ve ark. 2011).

Plazma ile işlenmiş karbon nanotüplerin katı emülsifiyan olarak kullanılması ile elde edilen yağ/su tipi Pickering emülsiyonlar kullanılarak; fonksiyonel kompozitler, mikroküreler ve mikrokapsüller yağda çözünebilen monomerler kolaylıkla sentezlenebilmektedir (W. Chen ve ark. 2011).

2.2.5.6. Kitozan

Kitinin deasetilasyonu ile üretilen lineer bir polisakkarit olan kitozan dünyada en çok bulunan ikinci polimerdir. En önemli ve benzersiz özelliği temel yapısında serbest amino ve hidroksil grupları sayesinde biyoparçalanabilir ve biyoyumlu olmasıdır. Bu nedenle biyotıp ve farmasötik alandaki uygulamalarda çok fazla tercih edilmektedir (X. Y. Wang ve Heuzey 2016; Yang ve ark. 2017).

2.2.5.7. Zein

Zein mısırın ana depo proteini olup; mısırdaki proteinin yaklaşık %45-%50'sini oluşturmaktadır. Zein izolatu, negatif azot dengesi ve sudaki zayıf çözünürlüğü nedeniyle doğrudan insan tüketimi için kullanılamamaktadır. Potansiyel uygulama alanları içinde; fiber, yapıştırma, kaplama, tekstil, mürekkep, seramik, sakız, kozmetik ve biyoparçalanır plastiklerin üretimi bulunmaktadır (Rishi ve Munir 2001).

Yüksek oranda hidrofobik aminoasit taşıyan gıda sınıfı bir protein olan zeinin, hidrofobisite derecesinin pH ile ayarlanabiliyor olması sayesinde zein kolloidal partiküllerinin, yüzey modifikasyonuna gerek kalmadan doğrudan Pickering emülgatörü olarak kullanılabilceği öngörülmektedir (Yang ve ark. 2017).

2.2.5.8. Nişasta

Nişasta granülleri, doğal kaynaklardan elde edilen, bol bulunan, ucuz olan bir gıda maddesi ve farmasötik yardımcı maddedir. Elde edildiği bitkisel kaynakların çeşitliliğine bağlı olarak nişasta granülleri arasında şekil, boyut ve içerik açısından farklılıklar görülmektedir (Timgren ve ark. 2012; Yang ve ark. 2017). Doğal nişastanın yapısı hidrofobik değildir. Bu nedenle genellikle yağ/su ara yüzeyine adsorbe olamazlar. Ancak çeşitli kimyasal modifikasyonlarla hidrofilitesi değiştirilebilmektedir. Oktenil süksinik anhidrit (OSA) kullanılması bu modifikasyon örneklerinden biridir. Bu modifikasyon ile nişastanın hidrofobisitesi artırılabilirken, nişastanın karakterinde büyük bir değişiklik oluşmamaktadır (Yang ve ark. 2017).

Nişasta granülleri ile stabilize edilmiş emülsiyonların fiziksel ve kimyasal özellikleri, nişastanın karakteristik özelliklerinden olan şişebilme ve jelleşebilme sayesinde *in situ* ısıtma tekniğiyle de modifiye edilebilmektedir (Timgren ve ark. 2012).

Bu emülsiyonların damlacık boyutu nispeten büyük olsa da; bu partiküller kontrollü salım sağlayan bir bariyer özelliği taşımaları nedeniyle gıda ve farmasötik ürünlerdeki biyoaktif bileşenlerin enkapsülasyonu için uygun olabilmektedirler (Timgren ve ark. 2012).

Li ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nişasta granüllerinin emülsiyon yapma yeteneklerini etkileyen faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmada farklı kaynaklardan elde edilen dört çeşit doğal nişasta granülleri; partikül boyutu, partikül konfigürasyonu, yüzey yükü, temas açısı, emülsiyon stabilitesi ve yüzey morfolojisi olmak üzere birkaç açıdan incelenmiştir. Dört nişasta çeşidi arasından en az miktarda granül kullanılarak, stabil Pickering emülsiyon oluşturma kapasitesi en iyi ve en küçük partikül boyutuna sahip olan nişastanın pirinç nişastasının olduğu görülmüştür. Bu çalışmada morfoloji ve yüzey kimyası ile karşılaştırıldığında emülgatörün partikül boyutunun Pickering emülsiyonların stabilitesini daha çok etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (C. Li ve ark. 2013).

2.2.5.9. Bakteri ile Oluşturulan Katı Partiküller

Bazı mikroorganizma türlerinin Pickering emülgatörü olarak kullanılabilceği uzun zamandır bilinmektedir. Emülgatör gibi işlev kazanmasında yüzey yükü, fonksiyonel gruplar ve bazı özel yapılar önemli rol oynamaktadır. Gıda, medikal ve kozmetik alanlarında bazı bakteri ve mayaların faydalı uygulamaları göz önünde bulundurulduğunda, mikroorganizmalar ile stabilize edilmiş Pickering emülsiyonlar için umut verici uygulamaların olabileceği düşünülmektedir (Yang ve ark. 2017).

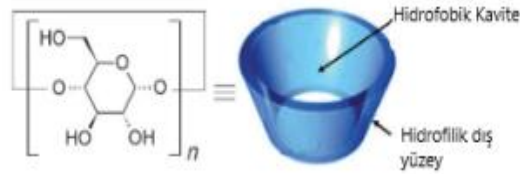
Wongkongkatap ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, yağ/su Pickering emülsiyonları biyolojik materyal temelli bakteri-kitozan ağı (bacteria–chitosan network (BCN) ile stabilize edilmişlerdir. Bakteri-kitozan ağı, negatif yüklü bakteri hücreleri ve polikatyonik kitozan arasındaki etkileşimler sonucu kendiliğinden kurulmaktadır. Bakteriyel hücre ağını kullanan yeni tipte bir mikroreaktörün yanı sıra kitozanın düşük çevresel etkisi ve sürdürülebilirliğe sahip olması nedeniyle bu BCN temelli emülsiyonlar, çevre ile dost yeni ara yüz materyallerinin geliştirilmesi için çeşitli imkanlar sunmaktadır (Wongkongkatap ve ark. 2012).

Fakat bakteri temelli bu yeni ve ilgi çekici yapıların mekanizmasının, uygulanabilirliğinin, güvenliğinin ve büyük ölçekte üretiminin diğer katı partiküllere (kil, silika veya gıda temelli partiküller) kıyasla henüz tam olarak anlaşılammış olması Pickering emülgatörü olarak kullanılmalarını sınırlamaktadır (Yang ve ark. 2017).

2.2.5.10. Siklodekstrinler

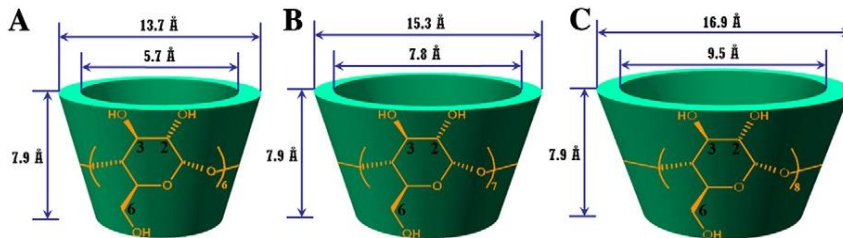
Siklodekstrinlerin Yapısı

Siklodekstrinler, (α -1,4) bağlı D-glukopiranoz birimlerinden oluşan siklik oligosakkaritlerdir. Hidrofobik bir merkez kavite, hidrofilik bir dış yüzeye sahiptir (Şekil 2-7).



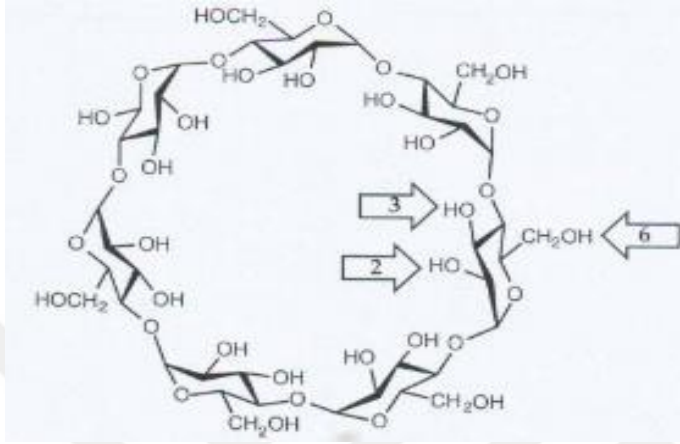
Şekil 2-7: Doğal siklodekstrinlerin yapısı (Leclercq ve ark. 2013)

Glukopiranoz birimlerini bağlayan bu bağların serbest rotasyon yeteneklerinin az olması nedeniyle mükemmel bir silindirik molekül oluşmamaktadır (Zhang ve Ma, 2013). Bu nedenle glukopiranoz birimlerinin sandalye konformasyonundan dolayı siklodekstrin molekülleri merkezi boşluğu olan kesik bir koni veya torodial (torus) şeklindedir (Jansook ve ark. 2018). Bu kesik koni şekilli, içi boş siklodekstrinlerin derinliği 0.79 nm olup gittikçe incelmektedir. Glukoz birimlerinin sayısına bağlı olarak bu yapıların hem alt hem de üst çapları artmaktadır (Şekil 2-8) (Zhang ve Ma. 2013).



Şekil 2-8: Çeşitli CD'lerin moleküler yapıları ve boyutları: A, α -CD; B, β -CD; ve C, γ -CD. 2, 3 ve 6 pozisyonları sırasıyla 2, 3 ve 6 sayıları ile gösterilir.

Glukopiranoz birimlerinin hidroksil fonksiyonları kavitenin dış yüzüne doğru yönlendirilirken, sekonder ve primer hidroksil grupları sırasıyla daha geniş ve daha dar kenarlara yerleştirilir (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Beta siklodekstrinin yapısı (Taneri, 2004)

Birincil hidroksil gruplarının torusun dar tarafına, ikincil hidroksil grupların ise daha geniş kenarlarında bulunmaktadır. Bu durum dış yüzeye hidrofilik bir karakter verir ve suda çözünürlük sağlamaktadır (Brewster ve Loftsson. 1996; Bochot ve ark. 2007; Zhang ve Ma. 2013; Mura 2014).

En yaygın görülen siklodekstrin türleri doğal siklodekstrinlerdir. Bu siklodekstrinler α , β ve γ olarak adlandırılmaktadırlar ve sırasıyla 6, 7 ve 8 glukopiranoz birimlerinden oluşmaktadırlar (Brewster ve Loftsson. 1996). Sterik faktörler nedeniyle altıdan daha az glukopiranoz birimine sahip siklodekstrin ise bulunmamaktadır. Fakat dokuz, on, on bir, on iki ve on üç glukopiranoz ünitesine sahip siklodekstrinler bildirilmiştir. Bunlar sırasıyla δ , ϵ - (epsilon) , ζ - (zeta), η - (eta) ve θ - (teta) siklodekstrinlerdir. Fakat büyük halkalı yapıya sahip bu siklodekstrinlerden sadece δ -siklodekstrin karakterize edilmiştir (Brewster ve Loftsson.1996).

Tablo 2-3: Doğal siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri (Cal ve Centkowska. 2008)

Siklodekstrin Tipi	Glikoz Birimi	Moleküler Ağırlığı	Sudaki Çözünürlük (%) (a/a)			Kavite Çapı [Å ^{''}]	Kavite Hacmi [Å ^{''3}]	Kristal Su İçeriği (%) (a/a)
			20°C	25°C	35°C			
α-CD	6	972	9,0	12,7	20,4	4,7-5,3	174	10,2
β-CD	7	1135	1,64	1,88	2,83	6.0–6.5	262	13.2–14.5
γ-CD	8	1297	18,5	25,6	39,0	7.5–8.3	427	8.13–17.7

Siklodekstrinlerin İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Kullanılmasının Avantajları

Doğal siklodekstrinlerin ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmasının başlıca avantajları;

- Kimyasal yapıları iyi tanımlanmış olup, kimyasal modifikasyon ve konjugasyon işlemleri için oldukça uygun yapıya sahip olmaları
- Farklı kavite boyutlarına sahip olmaları
- Düşük toksisiteye sahip olmaları ve farmakolojik aktivite göstermemeleri
- Suda belirli bir çözünürlüklerinin olması
- Kompleks oluşturdukları molekülleri biyodegradasyondan koruyarak stabiliteilerinin artmasıdır (Uekama ve ark. 1998).

Ayrıca, doğal siklodekstrinlerin çözünürlük, inklüzyon kapasitesi, kontrollü ilaç taşıma kapasitesi ve toksisite gibi farmasötik özelliklerini ve uygulama alanlarını daha da geliştirmek amacıyla çeşitli boyut, yüksek çözünürlük, amfifilik ve hidrofobik özelliklere sahip olan kimyasal olarak modifiye edilmiş siklodekstrin türevleri de sentezlenebilmektedir (Zhang ve Ma. 2013; Mura 2014; Jansook ve ark. 2018).

Siklodekstrinlerin Farmasötik Teknolojideki Yeri

Siklodekstrinlerin hem katı hem de çözelti halinde, çeşitli moleküller ve iyonlarla inklüzyon kompleksi oluşturma yeteneğine sahip olmaları önemli ortak özelliklerindedir.

Siklodekstrinlerin yapılarının doğal sonucu olarak, yapısal değişikliklere maruz kalabilen diğer apolar molekülleri içine alarak apolar-apolar etkileşim kurabilen moleküler kapsüller gibi davranırlar. Kaviteleri, ilaç moleküllerinin (misafir=guest) uygun bir şekilde yerleşip kompleks oluşturabilecekleri lipofilik bir mikroortam sağlamaktadır. İlaç-siklodekstrin kompleks oluşumu aşamasında hiçbir kovalent bağ oluşumu veya yıkılması görülmeyip; oluşan bu kompleksler sulu çözeltilerde kolayca ilaç salımına olanak vermektedirler (Loftsson ve Olafsson 1998; Szejtli 1998; Taneri 2004; Stella ve He 2008).

İlaç-siklodekstrin kompleksleri ise farmasötik teknolojide çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır:

İlaçların Çözünürlüğünü ve Biyoyararlanımının Artırılması: Siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri oluşturmalarının bir sonucu olarak lipofilik ilaçların çözünürlüğü ve dolayısıyla ilaç biyoyararlanımının artırılması farmasötik alandaki en yaygın uygulamalardan biridir (Jansook ve ark. 2018).

İlacın suda çözünürlüğü ne kadar düşük ise siklodekstrin kompleksi ile elde edilen çözünürlük de o kadar daha büyük olmaktadır. Mikromol/litre aralığında sulu çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüğü genellikle, mikromol/litre veya daha yüksek oranda çözünürlüğe sahip ilaçlardan daha fazla artış göstermektedir (Brewster ve Loftsson 1996).

İlaçların Stabilitesinin Artırılması: Siklodekstrinlerin inklüzyon komplekslerinde ilaç moleküllerinin iç kısımdaki hidrofobik kavitede kalması onları çevresel koşullarda korumakta ve ilaç stabilitesinde artışa neden olmaktadır kullanılmaktadır (Rajewski ve Stella 1996; Stella ve Rajewski 1997; Taneri 2004).

Diğer Kullanım Alanları: Siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri lokal doku iritasyonunu azaltmak, istenmeyen tadı maskeleyerek, ilaç permeasyonunu artırmak, ilacın salım yeri veya zaman profilinin modifiye edilmesi için de kullanılmaktadır (Rajewski ve Stella 1996; Stella ve Rajewski 1997; Taneri 2004).

Siklodekstrin İçeren Formülasyonların Uygulama Yolları

Oral Yol: Siklodekstrinlerin oral formülasyonlarda kullanılmasındaki en önemli neden; ilacın dissolüsyon hızında artış sağlayarak biyoyararlanımını arttırmasıdır.

Ayrıca, lokal doku iritasyonunu azaltmak, istenmeyen tadı maskeleyerek, ilacın salım yeri veya zaman profilinin modifiye edilmesi ile gastrointestinal bölgeden geçişi sırasında ilaç stabilitesinin veya salım süresinin arttırılabilmesi gibi diğer kullanılma sebeplerindedir (Rajewski ve Stella 1996; Stella ve Rajewski 1997) .

Parenteral Yol: Formülasyonlarda siklodekstrinlerin kullanılmasının birçok uygulama yolunda pozitif etkileri olmasına rağmen özellikle doğal siklodekstrinlerin çözünürlük problemleri nedeniyle parenteral uygulamalardaki kullanımları oldukça sınırlıdır. Siklodekstrin konsantrasyonunun kabul edilen limitler arasında kullanılmasıyla, hedeflenen ilaç çözünürlüğünün elde edilip edilemeyeceği sınırlayıcı bir unsurdur. Diğer kritik faktörlerden biri ise ilacın, siklodekstrin içeren dozaj formundan tamamen salınıp salınmayacağıdır (Rajewski ve Stella 1996).

Nazal Yol: Nazal yoldan uygulama ile ilaçlar, ilk geçiş etkisine uğramadan sistemik dolaşıma geçebilmektedirler. İlaç çözünürlüğündeki değişiklikler, nazal mukozanın geçirgenliği (siklodekstrinlerin kullanılması arttırıcı etki oluşturur), bazı peptit ve ön ilaçların varlığında ise salım bölgesindeki metabolizma hızındaki değişiklikler nazal uygulama ile ilaç salımının arttırılmasını etkileyen faktörlerdir. Siklodekstrinlerin nazal preparatlardaki bazı fonksiyonlarına örnek olarak lipofilik metilenmiş siklodekstrinler (örnek RM β CD) verilebilir. Bu bileşikler lipofilik membranlara penetre olarak kimyasal penetrasyon arttırıcılar gibi davranabilirler. Fakat ilacın çözünürlüğünü arttırmak gibi işlevlerinin yanı sıra mukozanın bariyer özelliklerini de bozabilmektedirler (Rajewski ve Stella 1996; Taneri 2004).

Oküler Yol: Siklodekstrinler ilaçların oftalmik salımını; suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların çözünürlüğünü arttırarak veya korneanın geçirgenliğini değiştirerek arttırmaktadırlar. HP- β -CD başta olmak üzere hidrofilik siklodekstrinler, göz dokularında (konjonktiva, kornea, iris ve aköz hümör) oküler biyoyararlanımı arttırmaktadır. Örnek olarak deksametazon-siklodekstrin kompleksleri verilebilir. Ancak siklodekstrinlerin oftalmik preparatlardaki kullanımlarında dikkat edilmesi gereken bazı sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır (Rajewski ve Stella, 1996; Taneri 2004; Jansook ve ark. 2018) .

Bunlar arasında diğer yardımcı maddeler ile etkileşime girmesi (benzalkonyum klorür ve parabenler), doku hasarına yol açması veya arttırması yer almaktadır (Rajewski ve Stella, 1996; Taneri 2004; Jansook ve ark. 2018) .

Rektal Yol: Siklodestrin türevlerinin birçoğunun rektal olarak absorpsiyonu iyi ve sistemik olarak güvenlidirler. Bu sebeple etkin maddelerin rektal absorpsiyonunun artırılmasında siklodekstrin türevleri tercih edilmektedir. Araştırmalar sonucunda, sudaki çözünürlüğü düşük olan etkin maddelerin salımının geliştirildiği ve ilaç-siklodekstrin kompleksleri sayesinde *in vivo* absorpsiyonlarında artış gözlenmiştir. (Rajewski ve Stella 1996; Taneri 2004).

Dermal ve Transdermal Yol: Siklodekstrinler, lokal ve sistemik dermal ilaç salımlarını optimize etmek için kullanılmaktadır. Transdermal ilaç taşıyıcı sistemlerde siklodekstrin uygulamaları arasında ilaç salımının veya permeasyonunun artırılması, absorpsiyon bölgesinde veya formülasyonda ilaç stabilizasyonunun sağlanması, ilaca bağlı lokal iritasyonun azaltılması ve taşıyıcı sistemden ilaç salımının uzatılması yer almaktadır (Taneri 2004; Challa ve ark. 2005).

Bazı araştırmacılara göre siklodekstrinler derinin yapısındaki çeşitli bileşenleri ekstrakte ederek cilt bariyerini bozabilmektedirler. Ancak bu ekstraksiyon işlemi, ilaç molekülleri ve genellikle dermatolojik ilaçlardaki diğer lipofilik moleküller tarafından baskılanmaktadır (Loftsson ve Olafsson 1998; Taneri 2004; Challa ve 2005; Cal ve Centkowska 2008; Y. Chen ve ark. 2013). Preparatlardaki lipofilik moleküller siklodekstrinin kavitesine yerleşmek için derinin yapısındaki bileşenler ile rekabete girmekte ve böylece siklodekstrinlerin, derinin yapısındaki lipofilik bileşenleri ekstrakte etme yetenekleri azalmaktadır (Loftsson ve Olafsson 1998; Taneri 2004; Challa ve 2005; Cal ve Centkowska 2008; Y. Chen ve ark. 2013). Ayrıca, siklodekstrinlerin selofan membran gibi biyolojik olmayan membranlardan da deriden geçişte olduğu gibi aynı şekilde ilaç geçişini arttırdıkları gösterilmiştir. Bütün bunlara ek olarak; sulu siklodekstrin formülasyonlarına düşük oranlarda polimer eklenmesi ile siklodekstrinlerin penetrasyon arttırıcı etkilerini daha da arttırmak mümkün olabilmektedir (Loftsson ve Olafsson 1998; Taneri 2004; Challa ve ark. 2005; Cal ve Centkowska 2008; Y. Chen ve ark. 2013).

Dolayısıyla siklodekstrinlerin eşsiz özelliklerinden biri derinin bariyerini yani *stratum korneum*u etkilemeden, dermal ve transdermal ilaç taşıma kapasitelerini arttırmalarıdır. Ayrıca siklodekstrinler sayesinde formülasyondaki ilaç dekompozisyonu önlenir ve ilacın cilt metabolizmasına karşı koruması sağlanabilmektedir (Loftsson ve Olafsson 1998; Taneri 2004; Challa ve 2005; Cal ve Centkowska 2008; Y. Chen ve ark. 2013).

2.2.6. Pickering Emülsiyonların Karakterizasyonları

2.2.6.1. Damlacık Boyutu ve Dağılımı

Emülsiyon damlacıklarının boyut dağılımı, hacmi ve ortalama boyutu optik mikroskop, Mastersizer 2000-3000 ile ölçülebilmektedir (Frelichowska ve ark. 2009; Marku ve ark. 2012; Thompson ve ark. 2015; Arslan Azizoglu ve ark. 2017; Hu ve ark. 2018; M. F. Li ve ark. 2019).

2.2.6.2. Morfoloji

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM) ile Pickering emülsiyonların morfolojisi ve mikroyapıları incelenebilmektedir. (Frelichowska ve ark. 2009; Diaz-Salmeron ve ark. 2016; Arslan Azizoglu ve ark. 2017; Hu ve ark. 2018; M. F. Li ve ark. 2019).

2.2.6.3. İletkenlik (Emülsiyon Tipi)

Leclercq ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada emülsifikasyondan sonra, elektrik iletkenlik ölçümü ile emülsiyon tipi belirlenmiştir (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016).

2.2.6.4. pH

Hazırlanan pickering emülsiyonların pH'sı dijital pH metre kullanılarak ölçülmektedir (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016).

2.2.6.5. Reolojik Özellikler

Pickering emülsiyonların viskoelastik özellikleri, çeşitli reometre tipleri (paralel plaka, koni plaka gibi) kullanılarak 25° C ve 32 C° de ölçülmektedir (Frelichowska ve ark. 2009; Leclercq ve Nardello-Rataj 2016; M. F. Li ve ark. 2019)

2.2.7. Pickering Emülsiyonların Kullanım Alanları

Pickering emülsiyonlar; birçok alandaki kullanımlarının yanısıra temel olarak ilaç salımı, kozmetik ürünler olarak kullanımları, nano- ve mikropartiküllerin hazırlanması aşamasında oldukça dikkat çekmektedir (Y. Yang ve ark. 2017).

2.2.7.1. İlaç ve Kozmetik Salım Sistemi Olarak Pickering Emülsiyonlar

Pickering emülsiyonların farmasötik alanda uygulamasına (oral, enjeksiyon ve topikal uygulama) yönelik çok sayıda çalışma mevcut olup bu uygulamaların çoğu topikal ve oral uygulamalardır (Wu ve Ma 2016). Bu bölümde ise tez konusu gereği sadece topikal uygulamadan söz edilecektir.

Frelichowska ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada model ilaç olarak kafein, katı partikül olarak ise silika kullanılmıştır. Bariyer görevi gören Pickering emülsiyon damlacıklarının etrafında katı partiküller yoğun kabuk benzeri bir tabaka oluşturmaktadır. Elde edilen bulgulara göre ise hazırlanan Pickering emülsiyonların geleneksel sürfaktanlar ile stabilize edilen emülsiyonlara kıyasla üç kat daha fazla permeasyon oranları bulunmuştur. Sonuç olarak bu durumun temel sebebi, Pickering emülsiyonlar ile deri arasında güçlü adhezif kuvvetler ve partiküllerin penetrasyonu olabilmektedir (Frelichowska ve ark. 2009).

Diğer bir çalışmada ise Hu ve arkadaşları model ilaç olarak bupivakain, katı partiküller olarak alfa, beta siklodekstrin ve farklı yağlar ile çalışmışlardır. Bu çalışmada yağ türleri ve siklodekstrinler arasındaki ilişki ve bunların stabilite, ilaç salımı ve permeasyona olan etkileri incelenmiştir (Hu ve ark. 2018).

Leclercq ve Nardello-Rataj'ın yapmış oldukları çalışmada, model ilaç ekonazol nitratın pickering emülsiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Emülsifiyan olarak doğal siklodekstrinler (alfa, beta ve gama), yağ fazı olarak ise izopropil miristat ve sıvı parafin kullanılmıştır. Sonuçlar pickering emülsiyonların yağ-su ara yüzeyinde yoğun bir film tabakası oluşturarak stabil formülasyonlar elde edilebileceğini göstermiştir. Ayrıca elde etmiş oldukları bulgular bu formülasyonlara ait reolojik özelliklerin topikal uygulamalar için uygun olduğunu ve bu formülasyonların piyasada bulunan preparatlar kadar aktif olduğunu göstermişlerdir (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016).

Marku ve arkadaşları yüksek yağ içeriğine sahip emülsiyonları nişasta ile stabilize etmeye çalışmışlardır. Bu emülsiyonlarla ilgili araştırmalar ticari preparatlarda bulunan bazı yardımcı maddeler (koruyucu, renklendirici ve parfüm) eklenmeden yapılmıştır. Bu çalışmada emülsiyonların fizikokimyasal karakterizasyonları üzerinde durulmuştur. Aynı zamanda in vitro deri modelleri kullanarak penetrasyon çalışmaları

yapılmıştır. Elde edilen formülasyonlarda nişasta partikülleri ile stabilize edilmiş bu emülsiyonlardan yağ oranı %56' ya kadar olabilen formülasyonlar elde etmişlerdir. Ayrıca, bu emülsiyonlar hem damlacık büyüklüğündeki değişikliklere, hem reolojik özelliklerdeki değişimlere hem de koalesens ve sedimentasyona karşı 8 hafta boyunca yüksek stabilite göstermiştir (Marku ve ark. 2012).

Taguchi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise Pickering emülgatörü olarak beta siklodekstrin kullanılmış olup, model ilaç olarak ise kaptopril kullanılmıştır. Bu emülsiyon sistemlerinde ise beta siklodekstrin konsantrasyonu arttıkça stabilitesinin arttığı görülmüştür. Tam tersi olarak ise kaptopril miktarı arttıkça stabilitesinin azaldığı bulunmuştur. Kaptoprilin deriden permeasyonu beta siklodekstrin ile izopropil miristat kullanılarak artırılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre pickering emülgatörü olarak siklodekstrinlerin kullanılmasının, transdermal dozaj formuna katkı sağlayabileceği görülmektedir (Taguchi ve ark. 2019).

2.2.7.2. Nano- ve Mikropartiküllerin Hazırlanmasında Pickering Emülsiyonlar

Janus Kolloidal Partiküller: Janus partikülleri en az iki farklı yüzeyi, farklı kimya veya polariteye sahip, küresel olmayan kompartmanlaşmış kolloitlerdir. Uygulama alanları tıp, biyokimya ve fizikten kolloidal kimyaya kadar çeşitlilik göstermekte olup araştırma alanları multidisipliner bir alan olarak tanımlanmaktadır. Janus partikülleri ile yapılan çok sayıda çalışma sonucunda Pickering emülsiyonlar, geometrilerinin ve işlevselliklerinin kontrol edilebiliyor olması sebebiyle bu partikülleri hazırlamak için en efektif ara yapılardan biri olarak kabul edilmektedir (Walther ve Müller 2008; Y. Yang ve ark. 2017).

Mikroküreler: Mikroküreler; küçük boyut ve hacimde olmaları, difüzyon ve dispersiyon yeteneklerinin iyi olması, geniş spesifik yüzey alanı, tek tip veya farklı boyutlara, yeni morfoloji ve özel yüzey kimyasına sahip olmaları gibi özellikleri sebebiyle birçok uygulama alanında dikkat çeken yapılardır. Mikrokürelerin üretiminde şimdiye kadar emülsiyon metotları (tek prosesi ve çift emülsiyon prosesi), sprey kurutma, süper kritik akışkan metodu ve faz ayırma gibi pek çok yöntem ileri sürülmüştür. Pickering emülsifikasyonunun stabilite, fizibilite ve tek tip ürün boyutu

gibi birçok avantajlarının olması, onları mikroküre üretiminde cazip bir seçenek haline getirmektedir (Y. Yang ve ark. 2017).

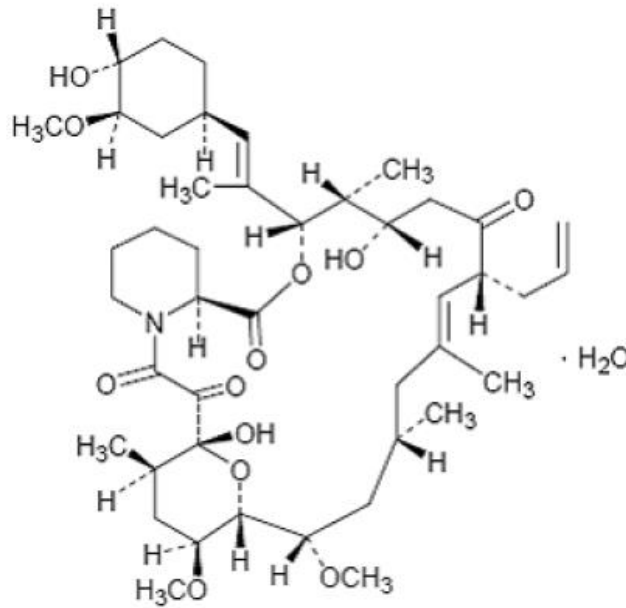
Mikrokapsüller: Mikrokapsüller temel olarak büyük bir kaviteye sahip mikroküreler gibidirler. Geniş yüzey alanı ve yüzey permeabilitesine sahip olmaları onların ayırt edici özelliklerindedir. Mikrokapsüllerin hazırlanmasına yönelik birçok yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında katmanlar halinde birleştirme (LbL), solvent uçurma, sprey kurutma, mikroakışkan cihazların kullanılması, çözücü ekstraksiyonu ve Pickering emülsifikasyonu yer almaktadır (Y. Yang ve ark. 2017).

2.3. Takrolimus Hakkında Genel Bilgiler

2.3.1. Fizikokimyasal Özellikleri

FK506 olarak da bilinen Takrolimus, makrolit yapıları bir immünosupresan moleküldür (Gupta ve ark. 2002 ; Ruzicka ve ark. 1999). İki yaşın üzerindeki hastalarda atopik dermatit tedavisinde kullanılmak üzere ticari topikal merhemi bulunmaktadır (Beck 2005).

Kapalı formülü $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ olan takrolimusun açık formülü Şekil 2-10'de gösterilmiştir (The United States Pharmacopeia 2013).



Şekil 2-10: Takrolimus monohidrat

Açık Kimyasal Formülü: (-)-(3S, 4R,-5S, 8R, 9E, 12S-, -14S, 15R, 16S, 18 - R, -19R, -26aS)-8-Allil-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26a-heksadekahidro-5, 19-hidroksi-3-((E)-2-((1R, 3R, 4 -R)-4-hidroksi-3-metoksisikloheksil)-1-metilvinil)-14,16,-dimetoksi 4,10,12,18-tetrametil-15, 19-epoksi-3H-pirido (2,1-c)(1,4) oksaazasiklotrikozün-1, 7, 20, 21 -(4H, 23H)-tetron

Molekül Ağırlığı: 822,03 g/mol

Erime Noktası: 126°C

Log P: 3,96 ± 0,83

Renksiz prizmatik kristaller halinde bulunan Takrolimus, katı halde iken monohidrat formunda bulunmaktadır. Etil asetat, aseton, kloroform, aseton, dimetilsülfoksit ve metanolde kolayca çözünür. Propilen glikol, polietilen glikol ve etil eterde çözünür. Doymuş hidrokarbonlarda az çözünür. Pratikte suda ve n-hekzanda ise çözünmez (Venkatramanan ve ark. 1995).

2.3.2. Farmakolojik Özellikleri

2.3.2.1. Etki Mekanizması

Takrolimusun derideki temel hedef bölgesi dermiste bulunan lenfositlerdir. Takrolimusun atopik dermatitli deriye uygulanması ile birlikte T-lenfositlerinin aktivasyonu engellenmekte ve enflamatuvar cevabın öncüsü olan sitokinlerin salımı inhibe edilmektedir. Ayrıca sitokin üretilmesi; bazofiller, eozinofilleri ve mast hücrelerinin serbest bırakılması engellenerek ve hastalık nedeni ile hasar görmüş tabakalarındaki enflamatuvar dendritik epidermal hücrelerin sayısı azaltılarak atopik dermatitin patogeneziyle ilgili diğer immün hücre yolları da etkilenmektedir. (Sengoku ve ark. 2000).

2.3.2.2. Endikasyonları ve Tedavi Dozu

Takrolimus esas olarak karaciğer, kalp, böbrek ve ince barsak nakilleri sonrasında organ reddinin önlenmesinde immün yanıtı baskılayıcı olarak kullanılmaktadır (Venkatramanan ve ark. 1995). Dermatoloji alanında ise atopik dermatit tedavisinde topikal kullanımı kabul görmüştür. Psöriazis tedavisindeyse yüzde ve intertrijnoz bölgede endikasyon dışı kullanımı bulunmaktadır (Luger ve Paul 2007).

Ayrıca kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla birlikte, topikal takrolimus uygulamasının liken planus, otoimmün bülloz dermatoz, fasiyal lupus eritmatozus ve vitiligo tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (Luger ve Paul 2007).

Topikal olarak takrolimus 2 yaş ve üstündeki atopik dermatitli çocuk hastalarda günde 2 kez % 0,03'lük merhemi, yetişkin ve yaşlı hastalarda ise % 0,1'lik merhemi şeklinde kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi C olduğundan dolayı ise hamile ve laktasyon dönemindeki kadınların kullanımı önerilmez (Loftsson ve Brewster 1996; Ruzicka ve ark. 1997; Sehgal ve ark. 2007).

2.3.2.3. Farmakokinetik Özellikleri

% 0,1'lik takrolimus merhemi enflamasyonlu deriye uygulandıktan 3-6 saat sonra 0,05-25 ng/mL ulaşarak yeterince emilir. Bununla birlikte gerek takrolimusun yüksek lipofilitesi gerekse büyük moleküler yapısından dolayı sistemik absorpsiyonu çok azdır (Sehgal ve ark. 2008).

Takrolimus topikal uygulamanın ardından seçici bir şekilde deriye dağılmaktadır. Sistemik dolaşımında karaciğerde CYP3A4 aracılığı ile metabolize edilen takrolimusun deride metabolize edildiği de saptanmamıştır. Tekrarlı olarak, takrolimus içeren merhem uygulamasının ardından ilacın yarılanma ömrü çocuklarda 65 saat, yetişkinlerde ise 75 saat olarak saptanmıştır (Loftsson ve Brewster, 1996; Ruzicka ve ark. 1997; Sehgal ve ark. 2007).

2.3.2.4. Yan Etkileri

Takrolimus içeren ticari merhem hastalara uygulanması sonucunda yoğun olarak deri iritasyonları tespit edilmiştir. Ayrıca söz konusu merhem uygulandığı ilk bir hafta içinde hastalarda hafif-orta şiddette kaşıntı ve yanma saptanmıştır. Bu yan etkilere sıcaklık hissi, döküntü, ağrı ve parestezi de eşlik etmiştir (Loftsson ve Brewster 1996; Ruzicka ve ark. 1997; Sehgal ve ark. 2007).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- Takrolimus monohidrat (Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'den temin edilmiştir)
- Alfa siklodekstrin (Wacker Chemie AG, Almanya)
- Beta siklodekstrin (Wacker Chemie AG, Almanya)
- Gama siklodekstrin (Wacker Chemie AG, Almanya)
- Bentonit (ORDU/ Ünye)
- Aerosil 300 Pharma (Evonik, Almanya)
- Zeytinyağı (Doğa İlaç, Türkiye)
- Vitamin E (BASF, Almanya)
- Sodyum benzoat (Doğa İlaç, Türkiye)
- Sitrik asit monohidrat (Merck, Almanya)
- Sodyum klorür (Merck, Almanya)
- Potasyum klorür (Merck, Almanya)
- Disodyum Hidrojen fosfat (Merck, Almanya)
- Potasyum Dihidrojen fosfat (Merck, Almanya)
- O-Fosforik Asit %85 (Merck, Almanya)
- Asetonitril (HPLC Grade, Merck, Almanya)
- Kloroform (Merck, Almanya)
- Bovin serum albumin, BSA, (Sigma-Aldrich, ABD)
- Ultra saf su 25 °C'de 18,2 mΩ cm (Millipore Milli-Q, ABD)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- UltraTurrax IKA T-25 (S 25 N-10 G, IKA)
- Franz Difüzyon Hücresi Sistemleri (PermeGear, 25 mm çap, 14 mL hacim)
- Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS)
- Polarize Mikroskop ve Mikroskop kamerası (OLYMPUS BX53; 20x 40x)
- Sonikasyon Cihazı (Sonic Vibra-Cell)
- Reometre (Thermo Scientific HAAKE RS1)
- Ultrasonik Banyo (Bersonik)
- Hassas terazi (Sartorius Analytical Balance ENTRIS v224-1S)
- Hassas terazi (Sartorius CPA2P Microbalance)
- Santrifüj (Hettich, D-7200, Type 2041)
- Manyetik Karıştırıcı (IKA-Werke, RT15)
- pH metre (HANNA EDGE, HI12300)
- Kondüktometre (EuTech Instruments, PC 2700)
- Vorteks (IKA®Vortex Genius 3)
- Ultra saf su cihazı (Millipore Milli-Q Integral, Merck)
- Orbital Çalkalayıcı (IKA, KS 501)
- Mikropipetler (Eppendorf Research ® Plus 100-1000 µl)

3.1.3. Kullanılan Malzemeler

- Cam Malzemeler (Balon joje, pipet, beher, flakon,vial, balon joje,lam, petri kabı)
- Spatül (ince ve kalın uçlu)
- Bisturi
- Cerrahi makas

- Damlalık
- Eppendorf tüpleri (1,5 ve 3 ml)
- Mikropipet uçları
- Plastik tüp ve kapakları (15 ml ve 50 ml)
- 0,45 µm şırınga ucu filtre (CHROMAFIL® XTRA H-PTFE; 0,45 µm; 13 mm çap)
- pH indikatör kağıtları (MColorpHast™) (Merck Millipore)
- Yapışkan Bant (Scotch 3M Book Tape 3M, 845, St. Paul, MN, ABD)
- Domuz Derisi (Abdominal kısım, yerel bir kesim evinden sağlanmıştır)

3.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları

- Microsoft Excel 2016
- Microsoft Word 2016
- Triplot Version 4.1.2
- GraphPad Prism 8.0.1

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Pickering Emülsiyonların Ön Formülasyon Çalışmaları

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında ilk aşamada herbirinde yaklaşık 1 mg/mL konsantrasyon takrolimus olacak şekilde hintyağı, susam yağı, ayçiçek yağı ve zeytinyağı dispersiyonları hazırlandı. Hazırlanan bu dispersiyonlarda görsel olarak takrolimusun çözünüp çözünmediği tespit edildi.

Pickering emülsiyonlarda katı partikül olarak ise bentonit (%86 Montmorillonit, Ünye/Ordu), Aerosil 300 Pharma (Evonik, Almanya) ve doğal siklodekstrin türleri kullanılarak formülasyon denemeleri yapıldı. Bentonit ile çalışılan formülasyon denemelerinde literatürde belirtildiği gibi (Guillot ve ark. 2009; Nciri ve ark. 2009) bentonit yaklaşık 1,5 saat boyunca su fazında manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından Ultra-Turrax T-25 (IKA, Almanya) kullanılarak yaklaşık 4,000 rpm'e ulaşıldıktan sonra bu karışıma yağ fazı damla damla eklendi ve 12,000 rpm'e kadar karıştırılmaya devam edildi.

Aerosil 300 Pharma ile çalışılan formülasyon denemelerinde ise literatürdeki yöntem modifiye edilerek formülasyonlar hazırlandı (Frelichowska ve ark. 2009; Arslan Azizoglu ve ark. 2017). Aerosil 300, sonikatör (Sonics Vibra-Cell™, USA) kullanılarak % 50 amplitütte 5 dk suda disperse edildi. Ardından Ultra-Turrax T-25 (IKA, Almanya) kullanılarak yaklaşık 12,000 rpm'de karıştırılan bu dispersiyona yağ fazı eklendi. Hazırlanan bu formülasyonlar sonikasyon aşamasından itibaren buz banyosu içinde ve oda koşullarında olmak üzere iki farklı şekilde hazırlandı. Katı partikül olarak siklodekstrinlerin kullanıldığı önformülasyon denemeleri de yapıldı.

Ön formülasyon çalışmalarının ikinci aşamasında ise literatürdeki veriler esas alınarak Tablo 3-1.'deki yağ ve siklodekstrin oranları ile çalışıldı.

Tablo 3-1: Pickering emülsiyonların optimizasyon çalışmalarında kullanılan yağ-siklodekstrin oranları

Yağ Türü	Katı Partikül	Yağ:Katı Partikül Oranı (a/a)
Zeytinyağı		1:7
	Alfa siklodekstrin türevi	1:3
	Beta siklodekstrin türevi	1:1
	Gama siklodekstrin türevi	3:1
		7:1

Pickering emülsiyonlar, literatürde kayıtlı yöntemler modifiye edilerek hazırlandı (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016; Hu ve ark. 2018). Hesaplı miktarda yağ ve siklodekstrin tartıldı. Ardından tartılan maddeler Ultra-Turrax T25 (IKA, Almanya) kullanılarak homojenizasyon hızı 7000 rpm'e ulaşana kadar yağ-siklodekstrin karışımı 30 sn disperse edildi. Daha sonra, su fazı damla damla eklenerek homojenizasyon hızı 11000 rpm olana kadar, her dakika 1000 rpm artırılarak işleme devam edildi. Homojenizasyon hızı 11000 rpm'e ulaştıktan sonra, yaklaşık 45 sn daha karıştırılmasına devam edilerek formülasyonlar hazırlandı.

Toplam işlem süresi formülasyondaki bileşenlerin oranlarına ve kullanılan siklodekstrin türlerine bağlı olarak 3 dk ve 6 dk arasında değişmekle birlikte formülasyonların oluşma süresi yaklaşık 5 dk olacak şekilde hazırlandı.

Görsel ve duyuşsal inceleme sonucunda formülasyonlarda faz ayrımı olup olmadığı ve formülasyonların hastaya uygulanabilirliği dikkate alınarak üçgen faz diyagramlarını çizmek için uygun formülasyonlar saptandı.

3.2.2. Pickering Emülsiyonların Optimizasyonu Çalışmaları

3.2.2.1. Pickering Emülsiyonların Tespiti

Ön formülasyon çalışmalarında yukarıda belirtildiği şekilde çalışılarak elde edilen veriler ile belirlenen uygun formülasyonların % yağ-siklodekstrin-su oranları hesaplandı ve bu değerler üçgen faz diyagramının sınır değerlerini oluşturmak için kaydedildi.

3.2.2.2. Hazırlanması Üçgen Faz Diyagramlarının Çizilmesi

Pickering emülsiyonların optimizasyonunda, katı partikül olarak kullanılan alfa, beta ve gama olmak üzere her üç siklodekstrin ile hazırlanan emülsiyonlar için Triplot Version 4.1.2 programı kullanılarak üçgen faz diyagramları çizildi.

Üçgen faz diyagramları, emülsiyonun oluştuğu alandaki bileşenlerin (yağ, su, katı partikül) konsantrasyonlarını belirlemek için kullanıldı.

3.2.3. Takrolimus Yüklü Pickering Emülsiyonların Hazırlanması

Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi sonucunda üç siklodekstrin türü için de; sınır değerlerde veya bu değerlerin içinde kalacak şekilde farklı siklodekstrin oranları içeren formülasyonlar ile takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların hazırlandı.

Bu formülasyonların içeriklerine ait bilgiler Tablo 3-2' de verilmiştir. Takrolimus yüklü formülasyonlar ise A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac, A12-Tac, B12-Tac ve G12-Tac olarak kodlanmıştır. Ayrıca, karakterizasyon çalışmalarında kıyaslama yapmak için hazırlanan takrolimus yüklü olmayan formülasyonlar aynı bileşimde olacak şekilde hazırlanmış ve A8, B8, G8, A12, B12 ve G12 olarak kodlanmıştır.

Tablo 3-2: Takrolimus yüklü Pickering emülsiyonlarına formülasyon içerikleri

İçerik (%) (a/a)	A8-Tac	B8-Tac	G8-Tac	A12-Tac	B12-Tac	G12-Tac
Alfa CD	8	-	-	12	-	-
Beta CD	-	8	-	-	12	-
Gama CD	-	-	8	-	-	12
Takrolimus	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Zeytinyağı	50	50	50	50	50	50
Vitamin E	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Sitrik asit	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Sodyum benzoat	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Saf su	41,52	41,52	41,52	37,52	37,52	37,52

Takrolimus yüklü (A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac, A12-Tac, B12-Tac ve G12-Tac) ve yüklü olmayan (A8, B8, G8, A12, B12 ve G12) Pickering emülsiyonların hazırlanmasında, takrolimus monohidrat ve E vitamini (antioksidan madde) yağ fazında çözündürüldü, sitrik asit (pH ayarlayıcı ajan) ve sodyum benzoat (antimikrobiyal madde) ise su fazında çözündürüldü. Pickering emülsiyonlar, Yöntem 3.2.1.'de anlatıldığı gibi çalışılarak hazırlandı.

3.2.4. Takrolimus Yüklü Pickering Emülsiyonların Karakterizasyonu İle İlgili Çalışmalar

3.2.4.1. Morfolojik Yapılarının İncelenmesi

Takrolimus içeren Pickering emülsiyonların morfolojik yapılarını incelemek için formülasyonların optik mikroskop (OLYMPUS BX53, Japonya) görüntüleri alındı (Song ve ark. 2014; Zhu 2019). Mikroskop ile görüntüleme 20 ve 40'lık objektifler kullanılarak 10 µm'lik ölçekte çalışılarak görüntüler kaydedildi.

Ayrıca, takrolimus ve diğer yardımcı maddelerin Pickering emülsiyonların morfolojik yapılarına etkisini gözlemlemek için, eş zamanlı olarak takrolimus yüklü olmayan Pickering emülsiyonların da mikroskop görüntüleri incelendi.

3.2.4.2. İletkenliklerinin ve pH Değerlerinin Ölçülmesi

Hazırlanan Pickering emülsiyonların iletkenlikleri, ölçüm sırasında problemlerin beherin çeperine değmemesine dikkat edilerek Eutech PC2700 cihazı ile 29°C±1°C'de tespit edildi.

Formülasyonların pH değerleri pH 4.01 ve 7.00 solüsyonları ile kalibrasyonu yapılmış Hanna Edge pH metre ile 24±1°C'de ölçüldü.

Formülasyonların iletkenlik ve pH değerlerinin her biri için en az üç kez ölçüm alındı ve ortalama değerleri hesaplandı.

3.2.4.3. Reolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Takrolimus yüklü ve takrolimus içermeyen Pickering emülsiyonların reolojik özellikleri Referans ürün (Protopic® merhem) ile karşılaştırmalı olarak, Thermo Scientific HAAKE RS1 reometre ve koni plaka sensör (C35 TiL, 1 ° koni açısı, 53 µm boşluk genişliği) ile incelendi.

Optimize edilen formülasyonların akış özelliğini belirlemek için literatürdeki yöntemler modifiye edilerek çalışıldı (Bressy ve ark. 2003; Leclercq ve Nardello-Rataj, 2016; Zhu 2019). Formülasyon yaklaşık 1 gram olacak şekilde homojen olarak plakaya yerleştirildi. Formülasyonların hepsi başlangıçta 25°C’de daha sonra uygulama bölgesi ile aynı sıcaklıkta olması için 32°C’de çalışıldı.

Bu yöntemler temel alınarak osilasyon testlerinden “frequency sweep (frekans süpürmesi) testi” ile formülasyonların, G’elastik (depolama) modülü, G” viskoz (kayıp) modülü ve tan (δ) değerleri ölçüldü. Söz konusu testte frekans (f) 0,1000 Hz - 100,0 Hz ve bekleme süresi 8 dk olacak şekilde çalışıldı. Ölçülen değerlere göre ise numunelerin elastik ve deformasyon özellikleri kıyaslandı.

Ayrıca, numunelerin vizkozite değerleri ise “shear rate rapm testi” ile ölçüldü. Bu testte ise toplam süre 120 sn ve kayma hızı (shear rate: $\dot{\gamma}$) değerleri 10,00 1/s – 100 1/s arasında olacak şekilde belirlendi. (Bressy ve ark. 2003; Leclercq ve Nardello-Rataj 2016; Zhu 2019).

3.2.5. Pickering Emülsiyonlardan Takrolimusun Deriden *In Vitro* Penetrasyonu ile İlgili Çalışmalar

3.2.5.1. Domuz Derisinin Hazırlanması

Optimize edilen Pickering emülsiyonların performanslarını değerlendirmek üzere *in vitro* koşullarda gerçekleştirilen penetrasyon çalışmalarında derinin tabakalarındaki takrolimus miktarını saptamak için yerel bir mezbahadan temin edilmiş tam kalınlıktaki domuz derisi ile kullanıldı. Çalışmada kullanılan deri örnekleri Çalışmadan önce domuz derisi -20 C’de muhafaza edildi. Deney süresince kontrollü oda sıcaklığında çalışıldı. Öncelikle tam kalınlıktaki domuz derisinin kılları deri yüzeyine hasar vermeden makas ile kesildi. Deri altı yağ tabakası (hipodermis) da neşter yardımı ile deriye zarar vermeden homojen bir şekilde kesilerek uzaklaştırıldı.

3.2.5.2. *In Vitro* Penetrasyon Çalışmaları

Morfolojik ve reolojik özelliklerine göre seçilen takrolimus yüklü Pickering emülsiyonlardan (A8-Tac, B8-Tac ve G8-Tac) takrolimusun *in vitro* koşullarda deriden penetrasyonu referans ürün olan Protopic® merhem ile karşılaştırmalı olarak ile incelendi.

In vitro penetrasyon çalışmaları modifiye Franz difüzyon hücreleri (PermeGear, 14 ml reseptör hacmi, 4,91 cm² difüzyon alanı) ile yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce -20°C'deki dondurucudan alınan deri bir süre oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü. Ardından 30 dk izotonik hale getirilmiş pH 7,4 fosfat tamponu çözeltisi (PBS) ile hidrate edildi ve Franz difüzyon hücrelerinin boyutuna uygun olarak kesildi. Reseptör ortamı olarak, sink koşulu da sağlamak üzere %1 sığır serum albümini (BSA) içeren pH 7.4 PBS çözeltisi kullanıldı. Hücrelerin ısınmasını sağlayan su banyosu 37° C'ye ayarlandı. Deri parçaları donöre *stratum corneum* tabakası üstte kalacak şekilde yerleştirildi. Franz difüzyon hücrelerinde sıcaklık dengesinin sağlanabilmesi için ise 30 dk beklendi. Her hücrede 1 gram olacak şekilde formülasyonlar homojen olarak donöre yerleştirildi. Ardından donör ve reseptör hücreleri ile aradaki deri örnekleri sabitlendi. Hücrelerini üzeri Franz difüzyon sistemine ait aparatlar ile kapatıldı. Hücrelerde hava kabarcığı olup olmadığı kontrol edildikten sonra sistem çalıştırıldı. Deney süresi boyunca 1., 12. ve 24. saatlerde her bir hücreden 1 mL reseptör ortam alındı yerine aynı sıcaklıkta ve aynı hacimde reseptör ortamından eklendi.

3.2.5.3. Bantla Soyma (Tape-Stripping) Çalışmaları

Pickering emülsiyonlardan takrolimusun deri tabakalarındaki lokalizasyonu referans ürün olan Protopic® merhem ile karşılaştırmalı olarak bantla soyma yöntemi ile incelendi. Bu amaçla, yukarıda anlatıldığı şekilde çalışılarak gerçekleştirilen *in vitro* penetrasyon çalışmalarında 24. saatin sonunda hücrelerdeki deri parçaları Franz difüzyon hücrelerinden alındıktan sonra üzerlerindeki formülasyon kalıntısı kağıt peçete ile silindi. Ardından formülasyona ait kalıntılar saf su ile biraz ıslatılmış pamuk ile deri yüzeyinden nazikçe tamamen uzaklaştırıldı.

Stratum corneum ve daha derin tabakalardaki takrolimus miktarını belirleyebilmek için deri örneklerine belirli bir basınç uygulanarak, ard arda 20 kez yapışkan bant (Scotch 3M Book Tape 3M, 3.8x4 cm) ile soyma işlemi yapıldı. Bantlar 5'erli gruplar halinde falkon tüplerine alındı. Geriye kalan deri parçalarının da donör hücresi içinde kalan alanı kesilerek ayrı tüplere alındı. Yapışkan bant içeren deney tüplerine 10 mL asetonitril eklendi. Canlı epidermis ve dermisi içeren deney tüplerine ise 4 mL asetonitril eklendi. Bu deney tüplerinin hepsi ekstraksiyon öncesi 2 dk vortekslendi. Ardından 24 saat boyunca orbital karıştırıcıda karıştırıldı.

Ekstraksiyon sonunda da 2 dk vortekslendi ve H-PTFE (0,45 µm; 13 mm çap) filtreden süzülerek viallere alındı. 1.,12. ve 24. saatin sonunda reseptör ortamdan alınan örneklere ise BSA'yı çöktürmek için 1 mL asetoneitril eklendi ve 15 dk santrifüj edildi. BSA çöktürüldükten sonra ise üstte kalan kısım alındı ve H-PTFE (0,45 µm; 13 mm çap) filtreden süzülerek viallere alındı. Bant ve derideki takrolimus miktarını saptamak için numuneler LC-MS ile analiz edildi.

3.2.5.4. Takrolimusun LC/MS Yöntemi ile Miktar Tayini Çalışmaları

Takrolimusun *in vitro* penetrasyon çalışmalarına ait numunelerindeki miktarı hassas bir yöntem olan LC/MS analiz yöntemi ile hesaplandı. Bu analizler ve yöntemin validasyonu İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı araştırmacıları tarafından yapıldı. Analizlerde literatürde kayıtlı yöntem kullanılmış olup formülasyondaki her bir yardımcı madde için seçicilik çalışması yapıldı (Kahraman ve ark. 2018).

Penetrasyon çalışmalarının numuneleri Infinity 1260 serisi ikili pompa ve jet akımı elektrosprey iyonizasyonundan oluşan LC / MS sistemi (Agilent Technologies 6460 Triple Quadrupole, California, USA) ile analiz edildi. İlgili analitik yöntemde izokritik ayrıştırma için C18, 150 mm x 4.6 mm, 5 mikron por çapında (Thermo Scientific, ABD) analitik kolon kullanıldı. Kolon sıcaklığı 25 °C, akış hızı 0.7 mL/dk'ya ayarlandı. Enjeksiyon hacmi 2 µL olarak uygulandı. Hareketli faz çözeltisi ise metanol ve % 1 formik asit içeren ultra saf su karışımından (99:1 h/h) oluşmaktadır. Dahili standart olarak da 50 ng/mL konsantrasyonda repaglinid (REP) kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Pickering Emülsiyonların Ön Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Ön formülasyon çalışmalarının ilk aşamasında Yöntem 3.2.1’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışma sonucunda sadece zeytinyağındaki takrolimus çözünürlüğü 1 mg/mL’den fazla olduğu için ön formülasyon çalışmalarında yağ fazı olarak zeytinyağı kullanılmasına karar verildi.

Katı partikül olarak bentonit kullanılan önformülasyon çalışmalarının ait formülasyon içerikleri Tablo 4-1’de verilmiştir. Hazırlanan bütün formülasyonlarda ise emülsiyon oluşumu gerçekleşmemiş olup ilk dakikalardan itibaren faz ayrımı gözlenmiştir.

Tablo 4-1: Bentonit içeren formülasyonlara ait sonuçlar

KOD	Bentonit (%)	Zeytinyağı (%)	Su (%)	Sonuç (%)
Bentonit-Deneme-1	5	10	85	X
Bentonit-Deneme-2	7,5	10	82,5	X
Bentonit-Deneme-3	10	10	80	X

X: Faz ayrımı oldu

Aerosil 300 Pharma (EVONIK, Almanya) ile yapılan ön formülasyon çalışmaları Yöntem 3.2.1’de anlatıldığı şekilde yapılmış olup formülasyon içerikleri Tablo 4-2’de verilmiştir. Hazırlanan formülasyonların hepsinde ise faz ayrımı gözlenmiştir.

Tablo 4-2: Aerosil 300 içeren formülasyonlara ait sonuçlar

KOD	Aerosil 300 (%)	Zeytinyağı (%)	Su (%)	Sonuç (%)
Aerosil-Deneme-1	4	10	86	X
Aerosil-Deneme-2	6	10	84	X
Aerosil-Deneme-3	10	10	80	X
Aerosil-Deneme-4	6	12	82	X
Aerosil-Deneme-5	6	14	80	X
Aerosil-Deneme-6	6	16	78	X

X: Faz ayrımı oldu

Doğal siklodesktrinler ile hazırlanan formülasyon denemelerinde ise olumlu sonuçlar elde edilmiş ve formülasyonların hazırlanması aşamasında tek bir basamak ile hazırlanabilen doğal siklodekstrin türevleri ile çalışmalara devam edilmesine karar verilmiştir.

Önformülasyon çalışmalarının ikinci aşamasında ise Pickering emülsiyonların hazırlanmasında, katı partikül olarak GRAS kategorinde olan farklı tipteki siklodekstrinler (alfa, beta ve gama siklodekstrin türevleri), yağ olarak zeytinyağı kullanılarak üçgen faz diyagramlarının çizilmiştir.

Üçgen faz diyagramlarının sınır değerlerini belirlemek için ise hazırlanan formülasyonların hepsi Yöntem 3.2.1'de anlatıldığı şekilde çalışılmıştır. Tablo 3-1'de Pickering emülsiyonların önformülasyon çalışmalarında kullanılan yağ-siklodekstrin oranlarına göre değişen miktarda su eklenerek elde edilen sonuçlar Tablo 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15, 4-16 ve 4-17'de gösterilmektedir.

Tablo 4-3: 7/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Alfa Siklodekstrin (%)	Zeytinyağı (%)	Distile Su (%)	Sonuç
A-Deneme-1	70,000	10,000	20,000	X
A-Deneme-2	63,636	9,091	27,273	X
A-Deneme-3	58,333	8,333	33,333	X
A-Deneme-4	53,846	7,692	38,462	X
A-Deneme-5	43,750	6,250	50,000	X
A-Deneme-6	41,176	5,882	52,941	X
A-Deneme-7	31,818	4,545	63,636	X
A-Deneme-8	29,167	4,167	66,667	X
A-Deneme-9	26,923	3,846	69,231	X
A-Deneme-10	25,000	3,571	71,429	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-4: 3/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Alfa Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
A-Deneme-11	54,545	18,182	27,273	X
A-Deneme-12	46,154	15,385	38,462	X
A-Deneme-13	42,857	14,286	42,857	X
A-Deneme-14	33,333	11,111	55,556	X
A-Deneme-15	27,273	9,091	63,636	X
A-Deneme-16	36,364	36,364	27,273	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-3 ve Tablo 4-4'teki formülasyonların görsel ve duyuşsal olarak incelenmesi sonucunda formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri uygun bulunmamıştır.

Tablo 4-5: 1/1 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Alfa Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
A-Deneme-17	28,571	28,571	42,857	X
A-Deneme-18	23,529	23,529	52,941	X
A-Deneme-19	22,222	22,222	55,556	Uygun
A-Deneme-20	21,053	21,053	57,895	Uygun
A-Deneme-21	18,182	18,182	63,636	Uygun
A-Deneme-22	17,311	17,629	65,060	Uygun
A-Deneme-23	16,667	16,667	66,667	X
A-Deneme-24	14,286	14,286	71,429	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-6: 1/3 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Alfa Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
A-Deneme-26	16,667	50,000	33,333	X
A-Deneme-27	15,385	46,154	38,462	X
A-Deneme-28	14,248	42,797	42,955	Uygun
A-Deneme-29	12,500	37,500	50,000	Uygun
A-Deneme-30	10,000	30,000	60,000	Uygun
A-Deneme-31	8,323	25,063	66,614	Uygun
A-Deneme-32	8,163	24,5	67,346	X
A-Deneme-32	8	24	68	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-7: 1/7 Alfa siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Alfa Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
A-Deneme-33	11,111	77,778	11,111	X
A-Deneme-34	10,000	70,000	20,000	X
A-Deneme-35	9,091	63,636	27,273	X
A-Deneme-36	8,333	58,333	33,333	X
A-Deneme-37	7,666	53,754	38,580	Uygun
A-Deneme-38	6,250	43,750	50,000	Uygun
A-Deneme-39	5,556	38,889	55,556	Uygun
A-Deneme-40	5,243	31,464	63,294	Uygun
A-Deneme-41	5,000	35,000	60,000	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-5, Tablo 4-6 ve Tablo 4-7’teki formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri belirtilmiş ve formülasyonların görsel ve duyuşsal olarak incelenmesi sonucunda Pickering emülsiyon oluşup oluşmadığı belirtilmiştir.

Tablo 4-8: 7/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Beta Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
B-Deneme-1	70,000	10,000	20,000	X
B-Deneme-2	63,636	9,091	27,273	X
B-Deneme-3	50,000	7,143	42,857	X
B-Deneme-4	43,750	6,250	50,000	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-9: 3/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Beta Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
B-Deneme-6	54,545	18,182	27,273	X
B-Deneme-7	50,000	16,667	33,333	X
B-Deneme-8	46,154	15,385	38,462	X
B-Deneme-9	42,857	14,286	42,857	X
B-Deneme-10	27,273	9,091	63,636	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-8 ve Tablo 4-9'daki formülasyonların görsel ve duyuşal olarak incelenmesi sonucunda formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri uygun bulunmamıştır.

Tablo 4-10: 1/1 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Beta Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
B-Deneme-11	40,000	40,000	20,000	X
B-Deneme-12	36,364	36,364	27,273	Uygun
B-Deneme-13	33,333	33,333	33,333	Uygun
B-Deneme-14	30,769	30,769	38,462	Uygun
B-Deneme-15	29,536	29,737	40,727	Uygun
B-Deneme-16	28,571	28,571	42,857	X
B-Deneme-17	26,667	26,667	46,667	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-11: 1/3 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Beta Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
B-Deneme-18	22,222	66,666	11,111	X
B-Deneme-19	20	60	20	X
B-Deneme-20	18,975	57,245	23,781	Uygun
B-Deneme-21	16,667	50,000	33,333	Uygun
B-Deneme-22	15,385	46,154	38,462	Uygun
B-Deneme-23	14,286	42,857	42,857	Uygun
B-Deneme-24	13,757	41,446	44,796	Uygun
B-Deneme-25	12,903	38,710	48,387	X
B-Deneme-26	12,500	37,500	50,000	X
B-Deneme-27	11,111	33,333	55,556	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-12: 1/7 Beta siklodekstrin-zeytinyağı oramı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Beta Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
B-Deneme-28	11,111	77,778	11,111	X
B-Deneme-29	10,000	70,000	20,000	X
B-Deneme-30	9,091	63,636	27,273	X
B-Deneme-31	8,666	60,921	30,413	Uygun
B-Deneme-32	7,143	50,000	42,857	Uygun
B-Deneme-33	6,872	48,352	44,776	Uygun
B-Deneme-34	6,667	46,667	46,667	X
B-Deneme-35	6,250	43,750	50,000	X

X: Uygun bulunmayan oranlar.

Tablo 4-10, Tablo 4-11 ve Tablo 4-12'deki formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri belirtilmiş ve formülasyonların görsel ve duyuşsal olarak incelenmesi sonucunda Pickering emülsiyon oluşup oluşmadığı belirtilmiştir.

Tablo 4-13: 7/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oramı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Gama Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
G-Deneme-1	70,000	10,000	20,000	X
G-Deneme-2	63,636	9,091	27,273	X
G-Deneme-3	60,870	8,696	30,435	X
G-Deneme-4	58,333	8,333	33,333	X
G-Deneme-5	53,846	7,692	38,462	X
G-Deneme-6	50,000	7,143	42,857	X
G-Deneme-7	43,750	6,250	50,000	X
G-Deneme-8	60,000	20,000	20,000	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-14: 3/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oramı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Gama Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
G-Deneme-9	57,143	19,048	23,810	X
G-Deneme-10	54,545	18,182	27,273	X
G-Deneme-11	50,000	16,667	33,333	X
G-Deneme-12	46,154	15,385	38,462	X
G-Deneme-13	42,857	14,286	42,857	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-13 ve Tablo 4-14'deki formülasyonların görsel ve duyuşal olarak incelenmesi sonucunda formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri uygun bulunmamıştır. Kullanılan siklodekstrinin her üç türünde de siklodekstrin:zeytinyağı oranı yüksek olan (7:1 ve 3:1) formülasyonlar ile Pickering emülsiyon oluşturulamamıştır. Bu oranlarda yapılan çalışmalarda siklodekstrin miktarı daha yüksek olan formülasyonlar deriye uygulandığında belirgin şekilde katı partiküllerin varlığı gözlenmiştir. Su miktarı daha yüksek olan formülasyonlarda ise siklodekstrinlerin çöktüğü saptanmıştır.

Tablo 4-15: 1/1 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oramı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Gama Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
G-Deneme-14	38,095	38,095	23,810	X
G-Deneme-15	37,209	37,209	25,581	X
G-Deneme-16	36,364	36,364	27,273	X
G-Deneme-17	34,604	34,905	30,490	Uygun
G-Deneme-18	33,333	33,333	33,333	Uygun
G-Deneme-19	29,630	29,630	40,741	Uygun
G-Deneme-20	28,406	28,792	42,802	Uygun
G-Deneme-21	27,586	27,586	44,828	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-16: 1/3 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Gama Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
G-Deneme-22	22,222	66,667	11,111	X
G-Deneme-23	20,000	60,000	20,000	X
G-Deneme-24	18,122	54,437	27,441	Uygun
G-Deneme-25	16,667	50,000	33,333	Uygun
G-Deneme-26	15,385	46,154	38,462	Uygun
G-Deneme-27	14,180	43,085	42,735	Uygun
G-Deneme-28	13,793	41,379	44,828	X
G-Deneme-29	13,333	40,000	46,667	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-17: 1/7 Gama siklodekstrin-zeytinyağı oranı içeren formülasyonların % içerikleri

KOD	Gama Siklodekstrin	Zeytinyağı	Distile Su	Sonuç
	(%)	(%)	(%)	
G-Deneme-30	11,111	77,778	11,111	X
G-Deneme-31	10,000	70,000	20,000	X
G-Deneme-32	9,506	66,672	23,822	Uygun
G-Deneme-33	8,333	58,333	33,333	Uygun
G-Deneme-34	7,692	53,846	38,462	Uygun
G-Deneme-35	7,407	51,852	40,741	Uygun
G-Deneme-36	7,143	50,000	42,857	Uygun
G-Deneme-37	7,107	49,854	43,039	Uygun
G-Deneme-38	6,897	48,276	44,828	X
G-Deneme-39	6,250	43,750	50,000	X

X: Uygun bulunmayan oranlar

Tablo 4-15, Tablo 4-16 ve Tablo 4-17'deki formülasyonda kullanılan maddelerin % içerikleri belirtilmiş ve formülasyonların görsel ve duyuşsal olarak incelenmesi sonucunda Pickering emülsiyon oluşup oluşmadığı belirtilmiştir.

Kullanılan siklodekstrinin her üç türünde de siklodekstrin:zeytinyağı oranı daha düşük olan (1:1, 1:3 ve 1:7) formülasyonların bazıları Pickering emülsiyon oluşturmuştur. Bu oranlarda yapılan çalışmalarda siklodekstrin ve yağ miktarı daha yüksek olan formülasyonlar oldukça viskoz olduğu için uygun bulunmamıştır. Su miktarının arttığı siklodekstrin miktarının ise azaldığı formülasyonlarda faz ayrımı gözlenmiştir. Bu genel oluşum üç tür siklodekstrin varlığında da gözlenmiştir.

Pickering emülsiyon oluşan uygun formülasyonlarda ise siklodekstrin ve zeytinyağın % içerikleri üç tür siklodekstrin türünde de farklılık göstermektedir. Bu oranlarda hazırlanan formüllerden uygun bulunan formülasyonların kıvamları ise pat kıvamından başlayıp, krem ve losyon şekline kadar devam etmektedir.

4.2. Pickering Emülsiyonların Optimizasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

4.2.1. Pickering Emülsiyonların Tespitine Ait Bulgular

Pickering emülsiyonların oluşup oluşmadığı öncelikle görsel olarak tespit edildi. Uygun olmayan formülasyonlar su fazının fazla oranda olması nedeni ile faz ayrımının olması, siklodekstrinlerin fazla oranda kullanılması nedeniyle çökmesi veya su fazının yetersiz olması nedeniyle yağ fazının, siklodekstrin ve su fazına hiç disperse olmaması şeklinde elde edilen gözlemler sonucunda elendiler. Fiziksel olarak stabil Pickering emülsiyon oluşumu için uygun siklodekstrin-yağ-su oranlarında emülsiyonların pat, krem ve losyon kıvamlarında olduğu saptandı. Üçgen faz diyagramlarının sınır değerleri olarak kullanılacak olan bu değerler Tablo 4-18, Tablo 4-19 ve Tablo 4-20'de verilmiştir.

Tablo 4-18: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan alfa siklodekstrin-yağ-su sınırlar değerleri

Formül Kodu	Siklodekstrin (%)	Zeytinyağı (%)	Distile Su (%)
Alfa-I	7,666	53,754	38,579
Alfa-II	5,242	31,463	63,293
Alfa-III	14,247	42,797	42,955
Alfa-IV	8,322	25,063	66,613
Alfa-V	22,189	22,210	55,600
Alfa-VI	17,310	17,629	65,059

Tablo 4-19: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan beta siklodekstrin-yağ-su sınırlar değerleri

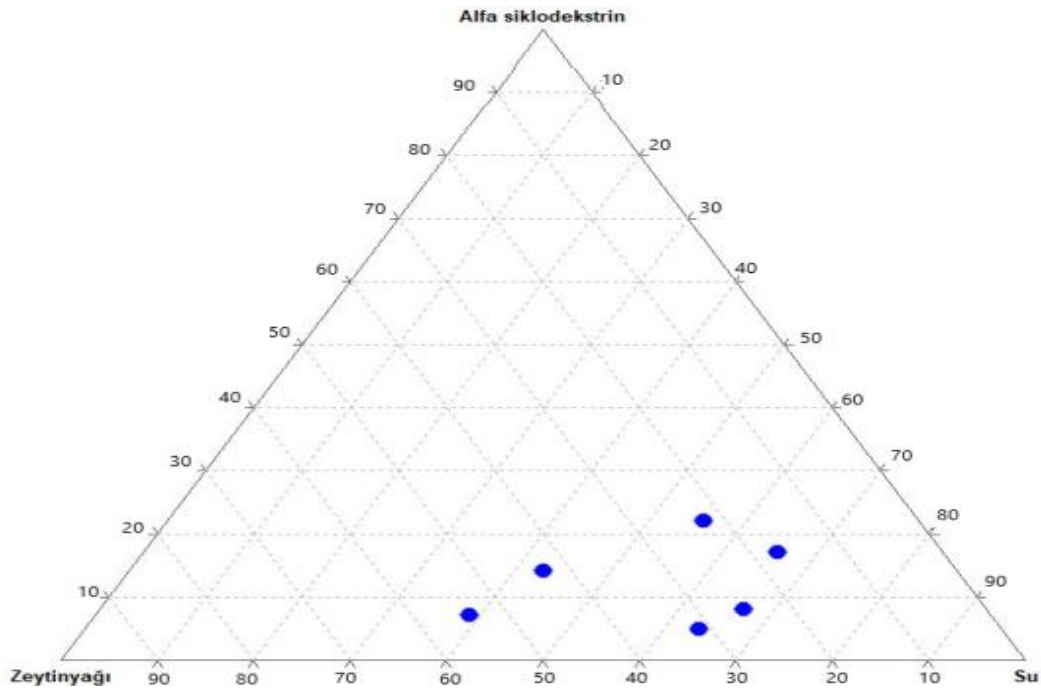
Formül Kodu	Siklodekstrin (%)	Zeytinyağı (%)	Distile Su (%)
Beta-I	8,666	60,921	30,412
Beta-II	6,871	48,352	44,776
Beta-III	18,974	57,244	23,780
Beta-IV	13,757	41,446	44,796
Beta-V	36,152	36,642	27,205
Beta VI	29,536	29,736	40,726

Tablo 4-20: Üçgen faz diyagramlarının çizilmesi için kullanılacak olan gama siklodekstrin-yağ-su sınırlar değerleri

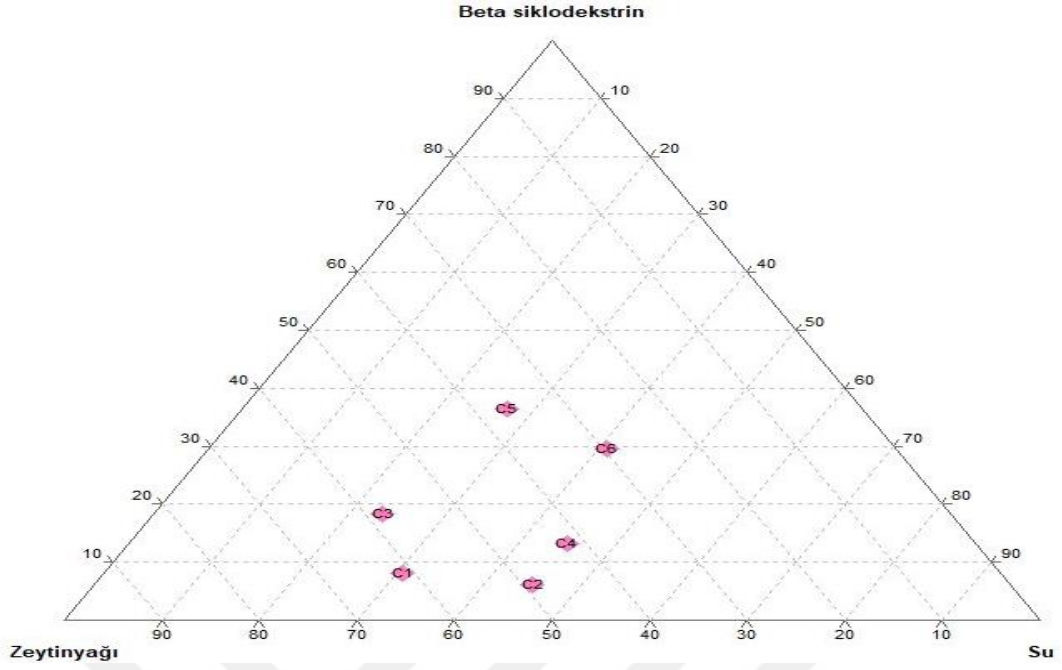
Formül Kodu	Siklodekstrin (%)	Zeytinyağı (%)	Distile Su (%)
Gama-I	9,505	66,6723	23,822
Gama-II	7,107	49,8542	43,038
Gama-III	18,122	54,4367	27,441
Gama-IV	14,180	43,0849	42,734
Gama-V	34,604	34,9053	30,490
Gama-VI	28,406	28,7923	42,801

4.2.2. Üçgen Faz Diyagramlarının Çizilmesine Ait Bulgular

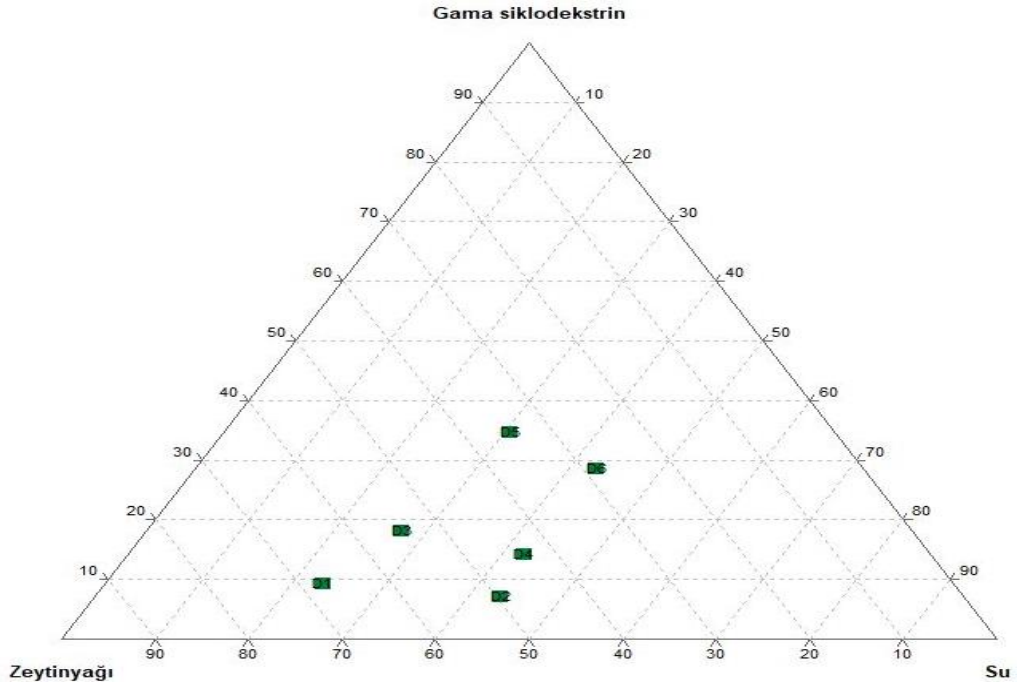
Takrolimus ve yardımcı maddeler olmaksızın siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri kullanılarak çizilmiş üçgen faz diyagramları Şekil 4-1, Şekil 4-2 ve Şekil 4-3'te verilmiştir.



Şekil 4-1: Alfa siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)



Şekil 4-2: Beta siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)

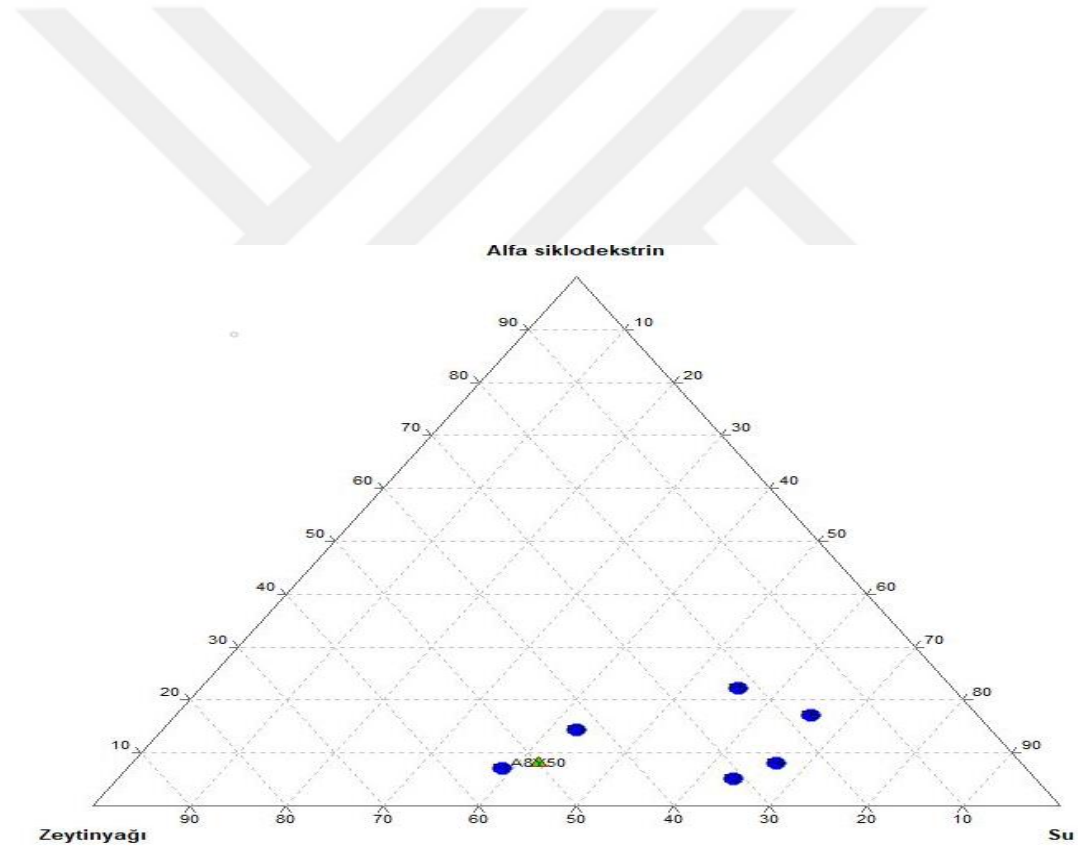


Şekil 4-3: Gama siklodekstrin-yağ-su sınır değerlerine ait üçgen faz diyagramı (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)

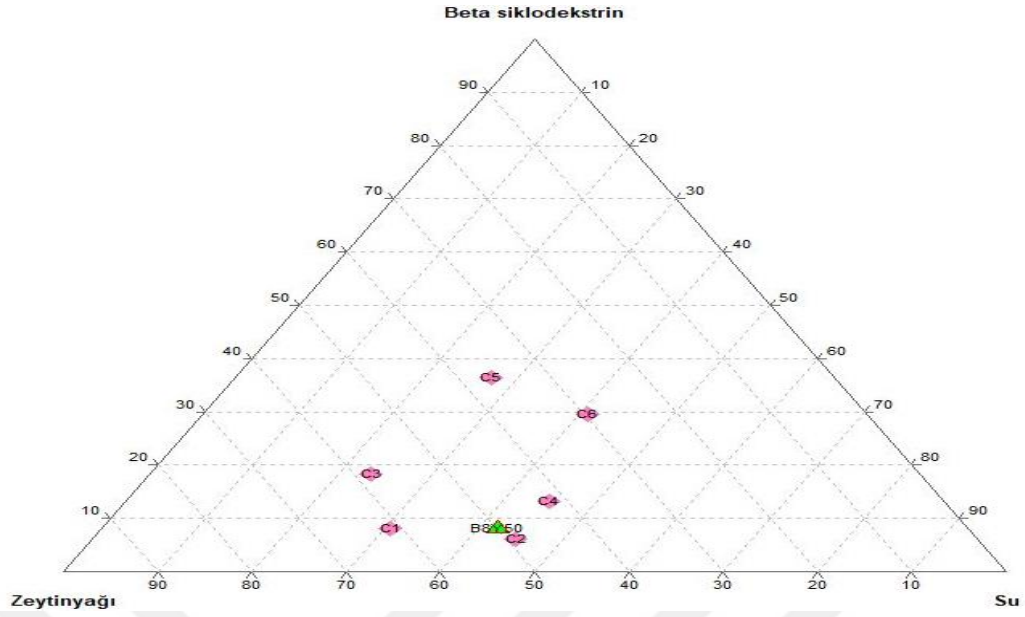
4.3. Takrolimus İçeren Pickering Emülsiyonlarına Ait Bulgular

Optimize edilen Pickering emülsiyonlara takrolimus eklenmesiyle siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri değişebileceği için hem de bu maddelerin üçgen faz diyagramına etkisini görebilmek için üçgen faz diyagramlarının çizimi tekrarlandı ve uygun alan içinden belirli formülasyonlar (A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac, A12-Tac, B12-Tac ve G12-Tac) sonraki çalışmalar için tespit edildi.

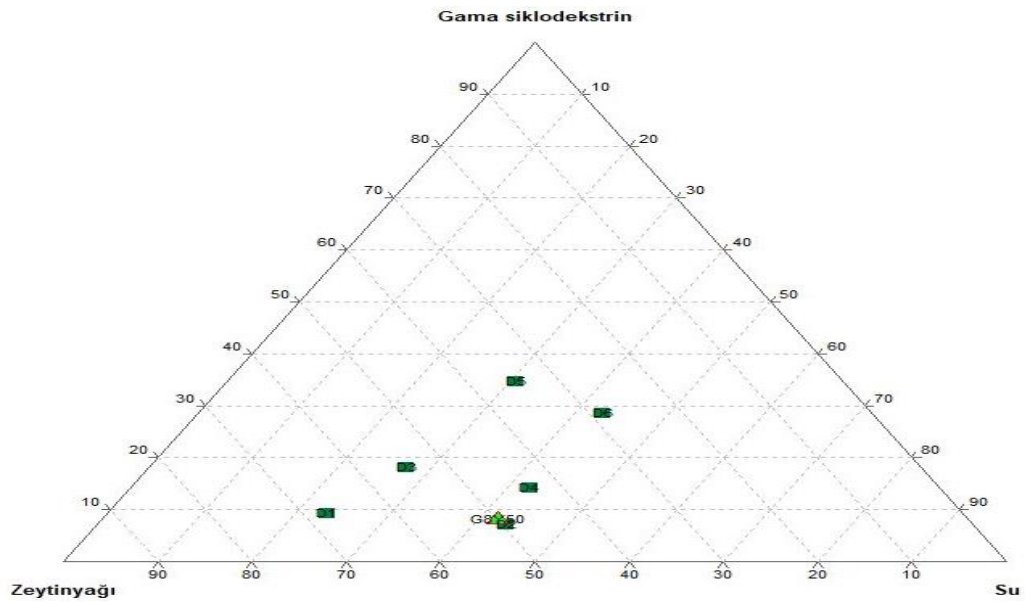
Takrolimus ve yardımcı maddeler varlığında siklodekstrin-yağ-su sınır değerleri kullanılarak çizilmiş üçgen faz diyagramları Şekil 4-4, Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil 4-7, Şekil 4-8 ve Şekil 4-9'da verilmiştir.



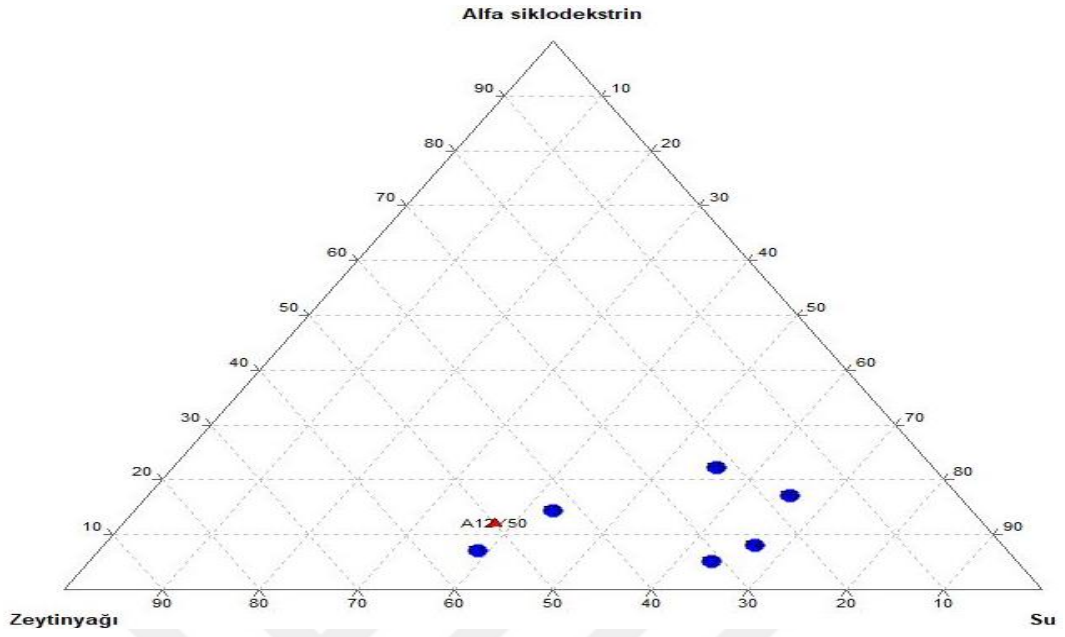
Şekil 4-4: A8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı



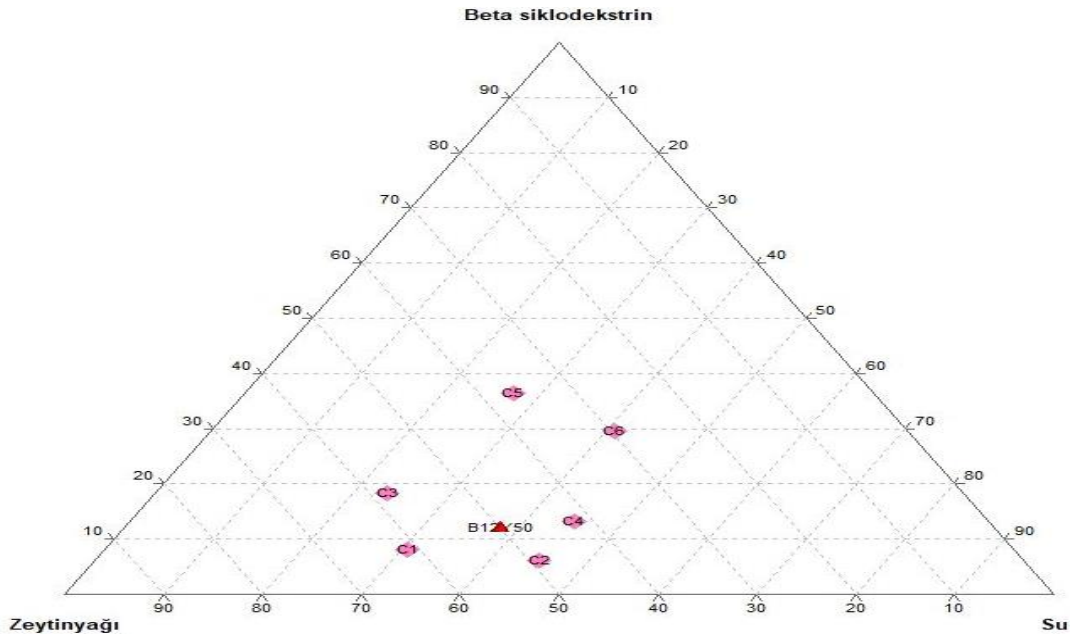
Şekil 4-5: B8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı



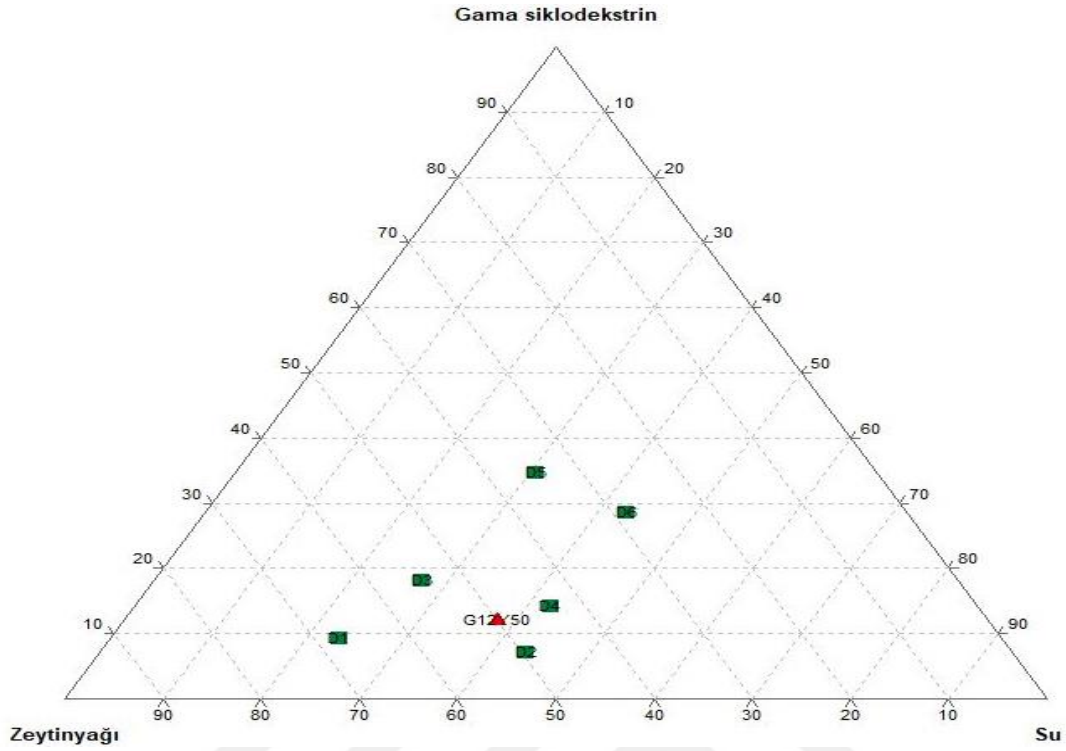
Şekil 4-6: G8-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı



Şekil 4-7: A12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı



Şekil 4-8: B12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı



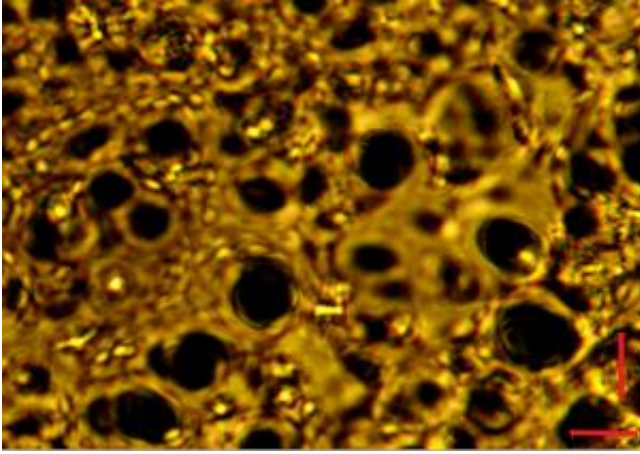
Şekil 4-9: G12-Tac formülasyonunun bulunduğu üçgen faz diyagramı

4.4. Takrolimus İçeren Pickering Emülsiyonların Karakterizasyona Ait Bulgular

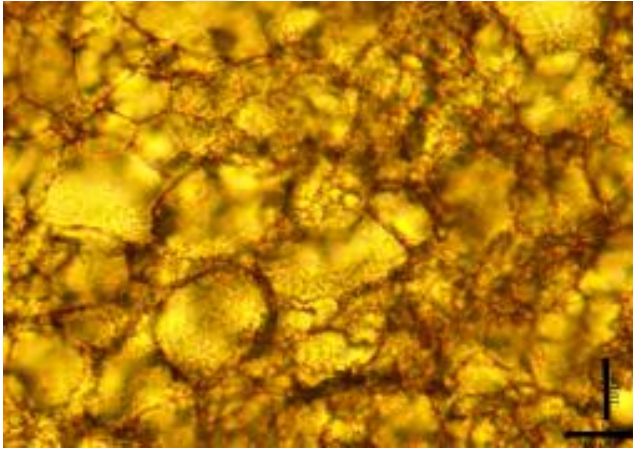
4.4.1. Morfolojik Yapılarının İncelenmesi Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.1’de anlatıldığı gibi takrolimus içermeyen ve takrolimus içeren formülasyonların mikroskop görüntüleri alındı. Bu emülsiyonlara ait morfolojik görüntüler Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13, Şekil 4-14, Şekil 4-15, Şekil 4-16, Şekil 4-17, Şekil 4-18, Şekil 4-19, Şekil 4-20 ve Şekil 4-21’de verilmiştir.

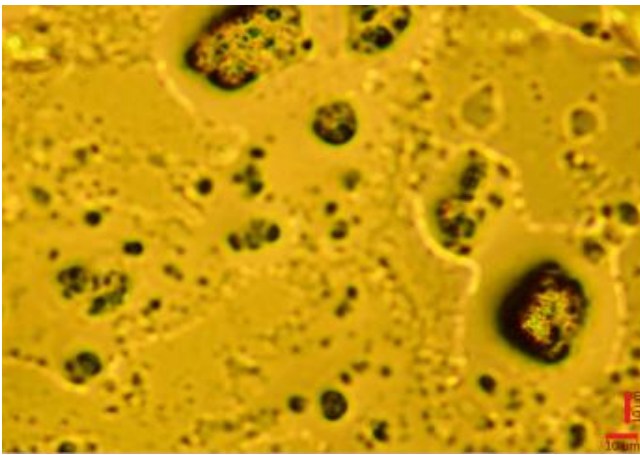
Mikroskop görüntüleri incelendiğinde hazırlanan Pickering emülsiyonlardaki damlacık boyutlarının mikrometre düzeyinde olduğu görülmektedir.



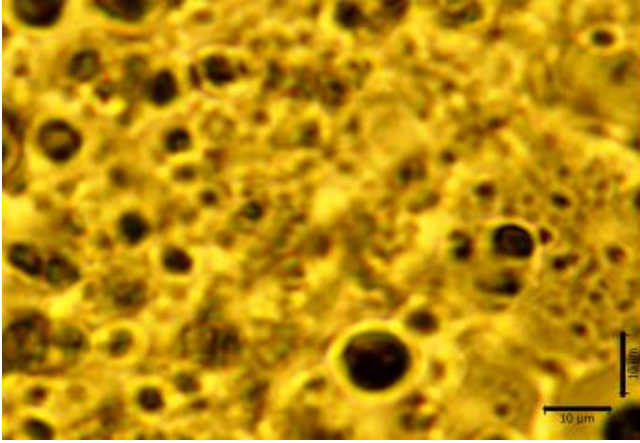
Şekil 4-10: A8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



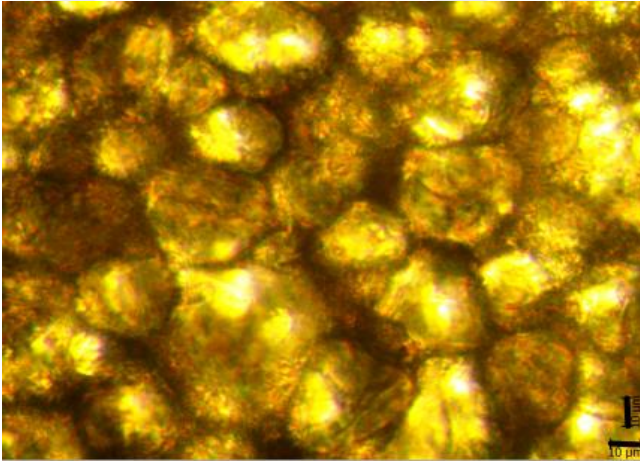
Şekil 4-11: A8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



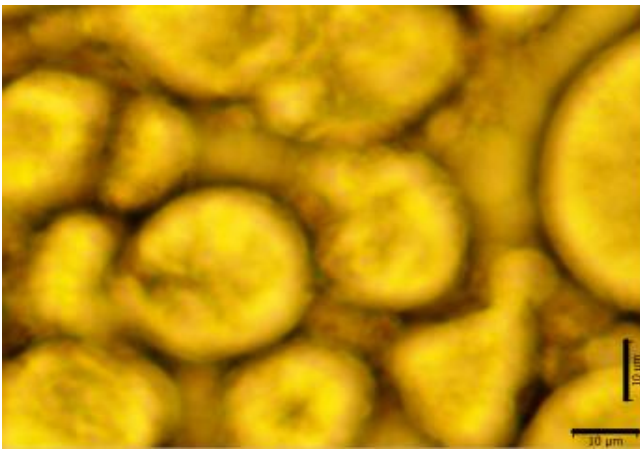
Şekil 4-12: A12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (20x10 µm)



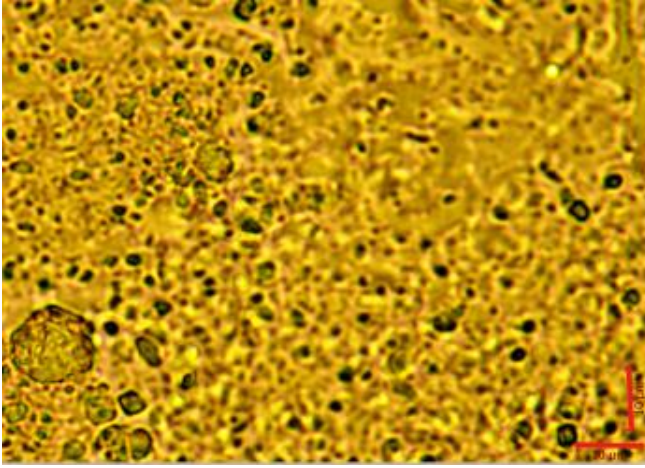
Şekil 4-13: A12-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



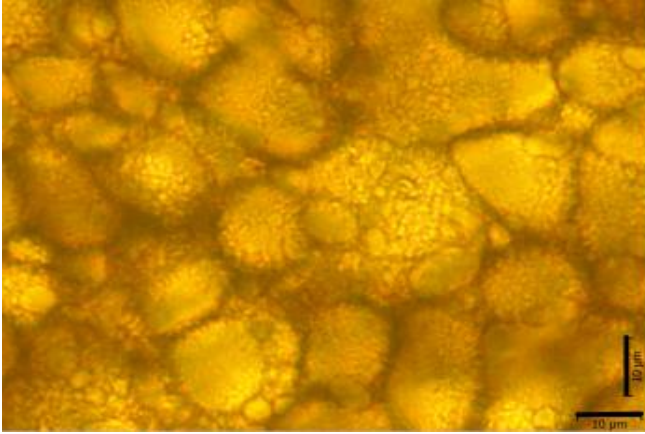
Şekil 4-14: B8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (20x10 µm)



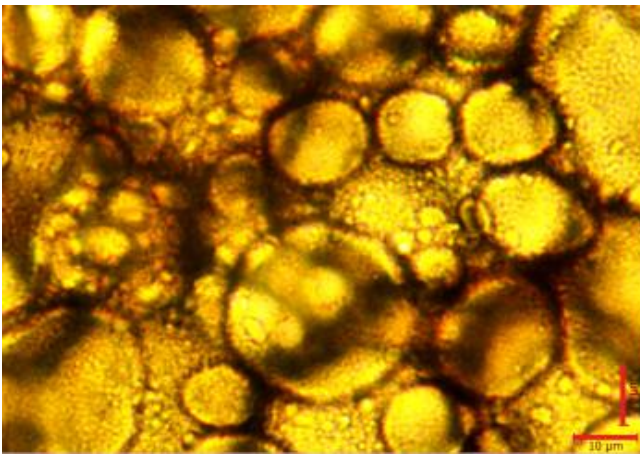
Şekil 4-15: B8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



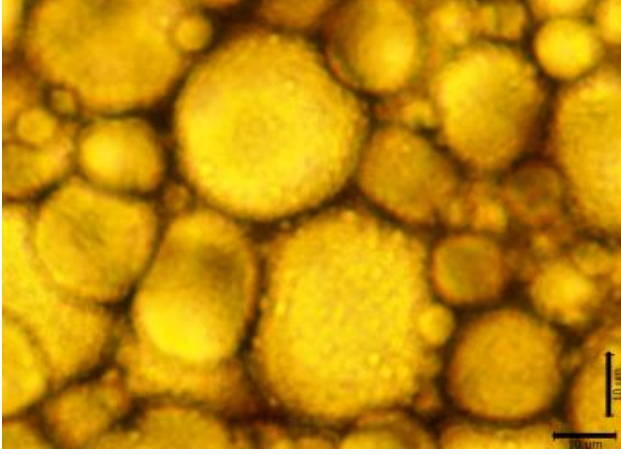
Şekil 4-16: B12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



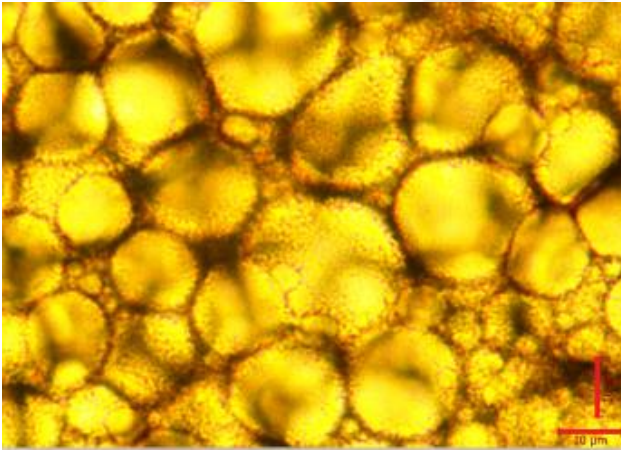
Şekil 4-17: B12-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



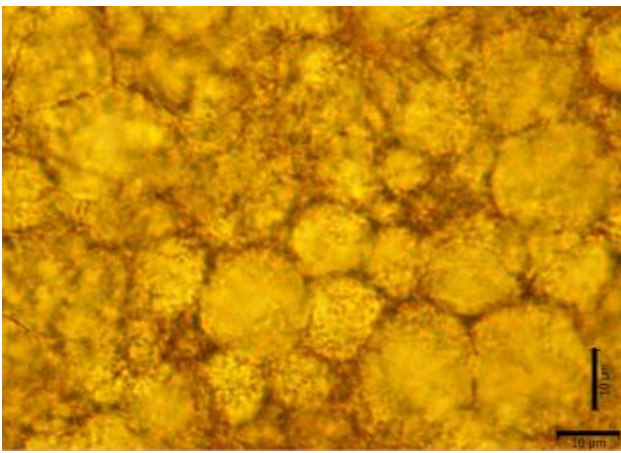
Şekil 4-18: G8 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



Şekil 4-19: G8-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



Şekil 4-20: G12 Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x10 µm)



Şekil 4-21: G12-Tac Formülasyonuna ait mikroskop görüntüsü (40x 10 µm)

4.4.2. İletkenlik ve pH Değerlerine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.2’de anlatıldığı gibi takrolimus içermeyen ve takrolimus içeren formülasyonların iletkenlik ve pH değerleri ölçüldü. Takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde çizilen üçgen faz diyagramlarının sınır değerlerine ait iletkenlik ve pH değerleri Tablo 4-21, Tablo 4-22 ve Tablo 4-23’te verilmiştir.

Formülasyonda takrolimus ve/veya yardımcı maddelerin bulunması halinde bu değerler değişim gösterebileceği için bu maddelerin varlığında çizilen üçgen faz diyagramlarından seçilen formülasyonların iletkenlik ve pH değerleri de tekrar incelendi. Bu değerlere ait veriler de Tablo 4-24 ve Tablo 4-25’te verilmiştir.

Tablo 4-21: Alfa siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)

Formül Kodu	pH	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Alfa-I	4,16	13,75
Alfa-II	4,73	15,43
Alfa-III	4,53	19,18
Alfa-IV	4,64	16,32
Alfa-V	4,92	16,35
Alfa-VI	4,90	16,77

Tablo 4-22: Beta siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)

Formül Kodu	pH	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Beta-I	3,92	16,9
Beta-II	3,77	27,44
Beta-III	3,76	11,66
Beta-IV	4,15	23,73
Beta-V	4,81	18,02
Beta-VI	4,92	19,16

Tablo 4-23: Gama siklodekstrin-yağ-su ait üçgen faz diyagramında sınır değerlere ait pH ve iletkenlik verileri (n=3) (takrolimus ve yardımcı maddelerin bulunmaması halinde)

Formül Kodu	pH	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Gama-I	4,14	21,91
Gama-II	3,76	24,52
Gama-III	4,45	16,75
Gama-IV	4,14	27,66
Gama-V	4,29	19,31
Gama-VI	4,86	28,65

Tablo 4-24: Üçgen faz diyagramlarından seçilen takrolimus içermeyen formülasyonların pH ve iletkenlik değerleri (n=3)

Formül Kodu	pH	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
A8	4,78	395,93
A12	4,78	302,65
B8	4,88	494,1
B12	4,85	471,03
G8	4,88	479,96
G12	4,65	392,83

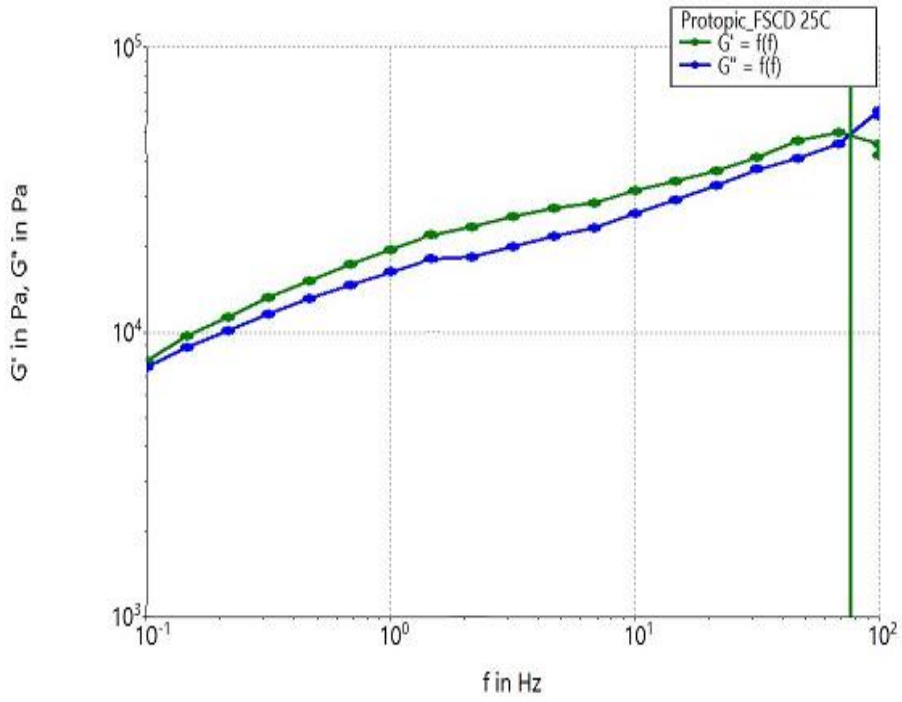
Tablo 4-25: Üçgen faz diyagramlarından seçilen takrolimus içeren formülasyonların pH ve iletkenlik değerleri (n=3)

Formül Kodu	pH	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
A8-Tac	4,65	446,36
A12-Tac	4,49	323,33
B8-Tac	4,66	498,43
B12-Tac	4,64	463,96
G8-Tac	4,58	514,8
G12-Tac	4,71	509,16

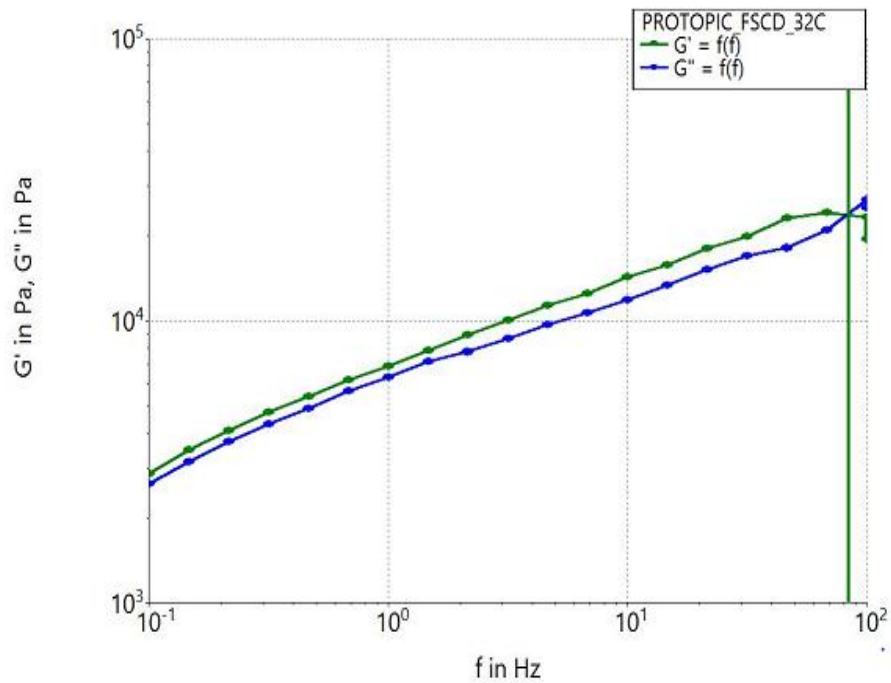
4.4.3. Reolojik Özelliklerine Ait Bulgular

Yöntem 3.2.4.3'de anlatıldığı şekilde, referans (Protopic® merhem), takrolimus yüklü ve yüklü olmayan Pickering emülsiyonların reolojik özellikleri ölçüldü. Sabit bir deformasyon uygulanarak yapılmış olan "Frequency sweep testi"nin sonuçlarına göre bütün formülasyonların G' (elastic modulus), G'' (viscous modulus) ve $\tan(\delta)$ değerlerinin ortalamaları hesaplandı.

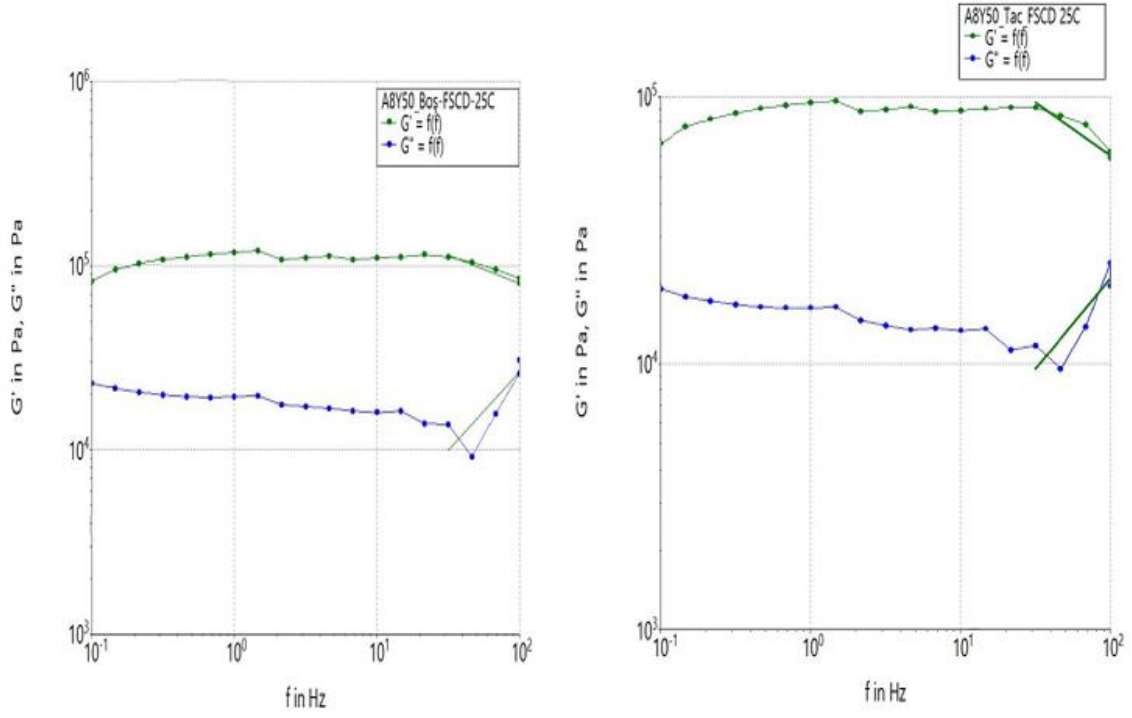
Elde edilen sonuçlara göre numunelerin hepsinde G' değerleri G'' dan daha yüksek çıkmış olup $\tan(\delta)$ (G''/G') değerleri de 1'den küçük bulunmuştur. Bu teste ait grafikler ise Şekil 4-22, Şekil 4-23, Şekil 4-24, Şekil 4-25, Şekil 4-26, Şekil 4-27, Şekil 4-28, Şekil 4-29, Şekil 4-30, Şekil 4-31, Şekil 4-32, Şekil 4-33, Şekil 4-34 ve Şekil 4-35'te; testlere ait veriler ise Tablo 4-26, Tablo 4-27, Tablo 4-28 ve Tablo 4-29'da verilmiştir.



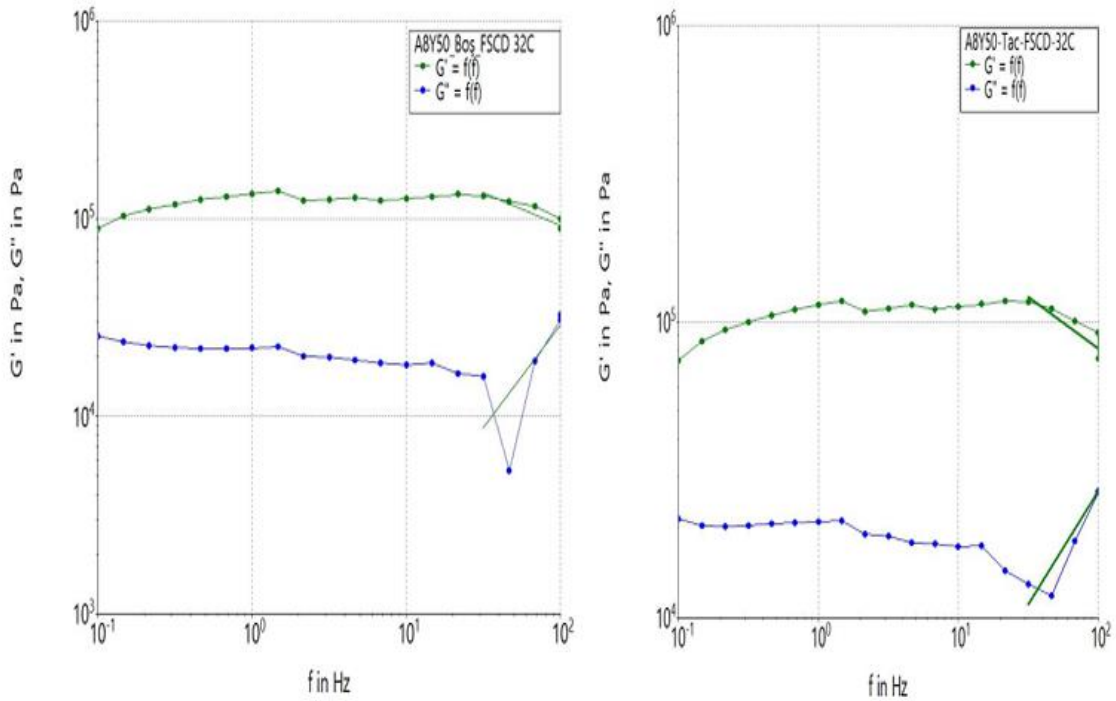
Şekil 4-22: Protopic® merheminin 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafik



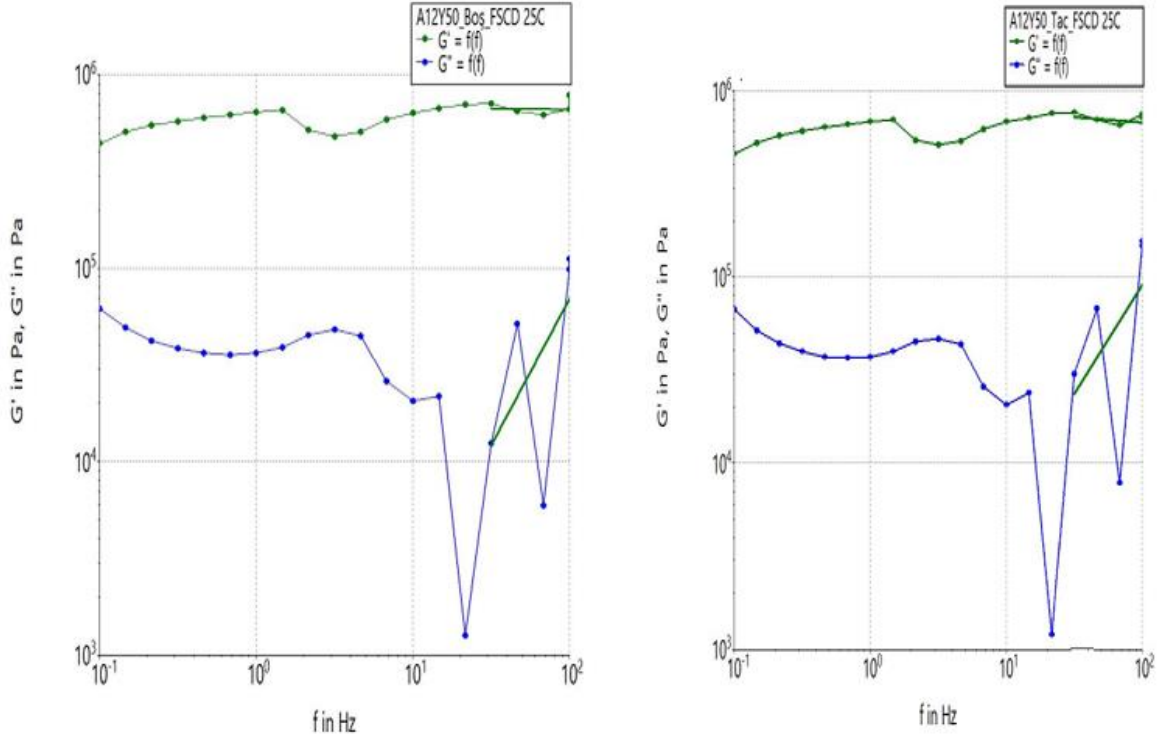
Şekil 4-23: Protopic® merheminin 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafik



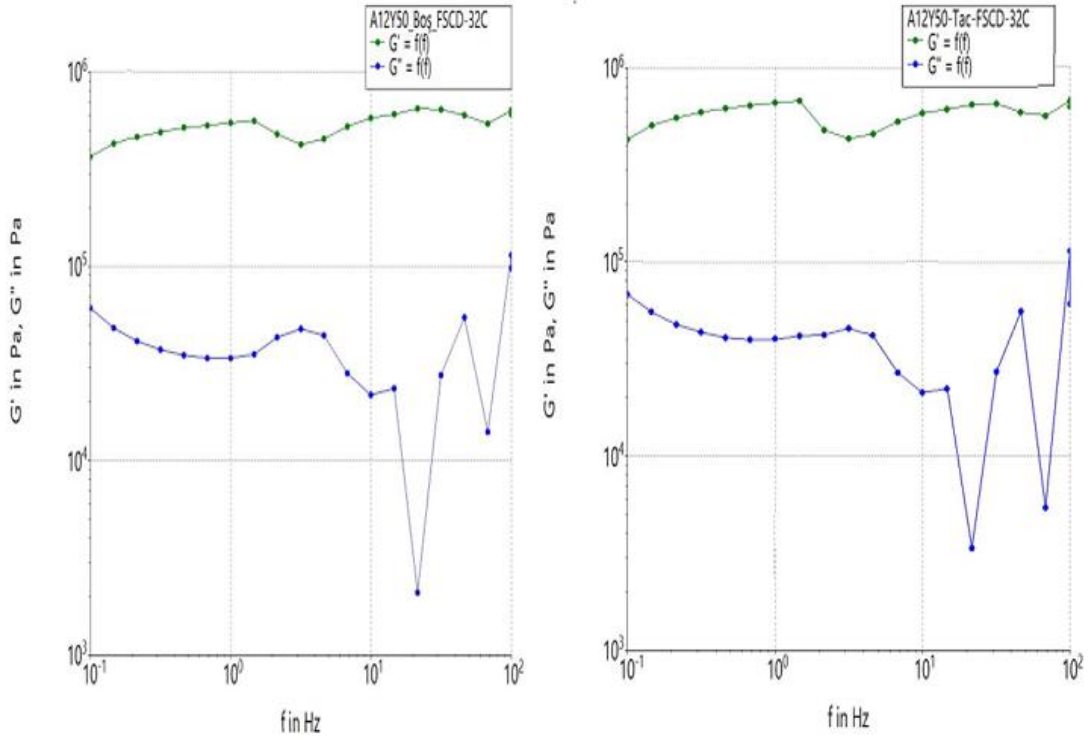
Şekil 4-24: A8 ve A8-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



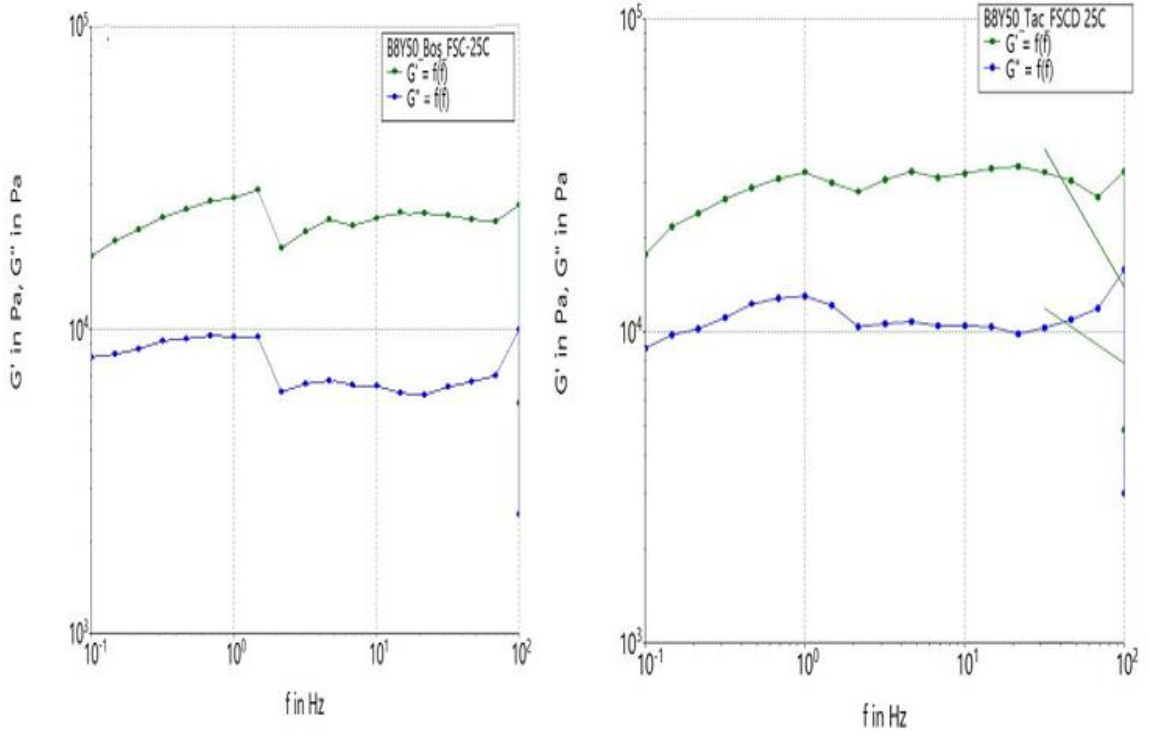
Şekil 4-25: A8 ve A8-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



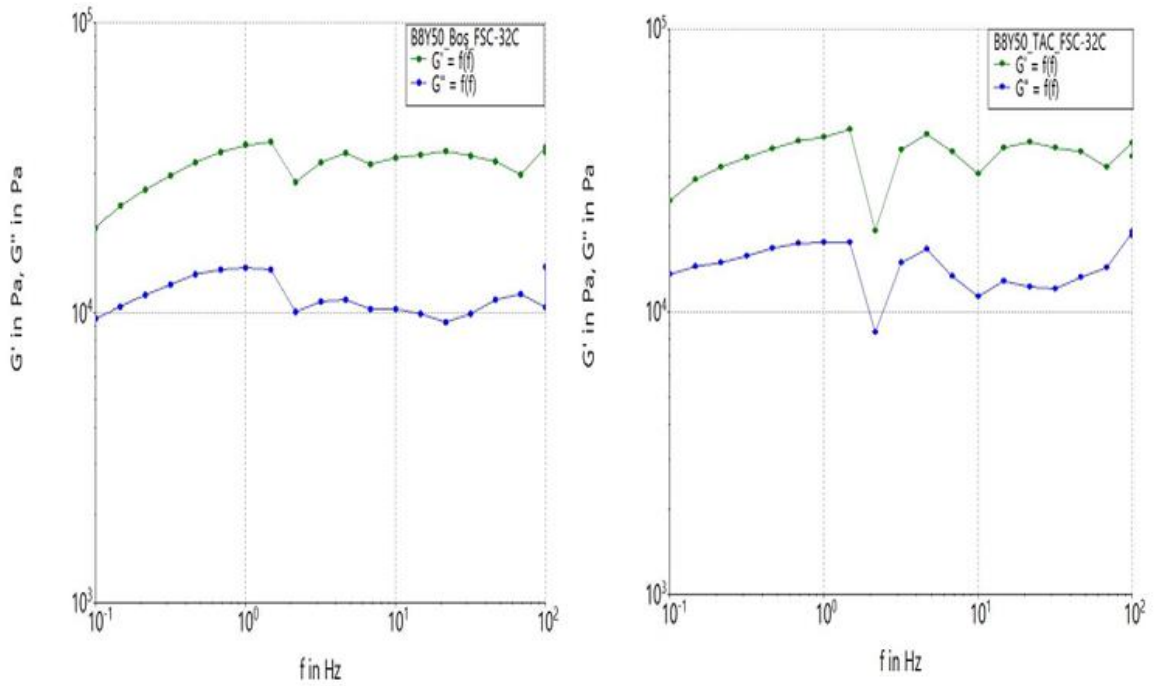
Şekil 4-26: A12 ve A12-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



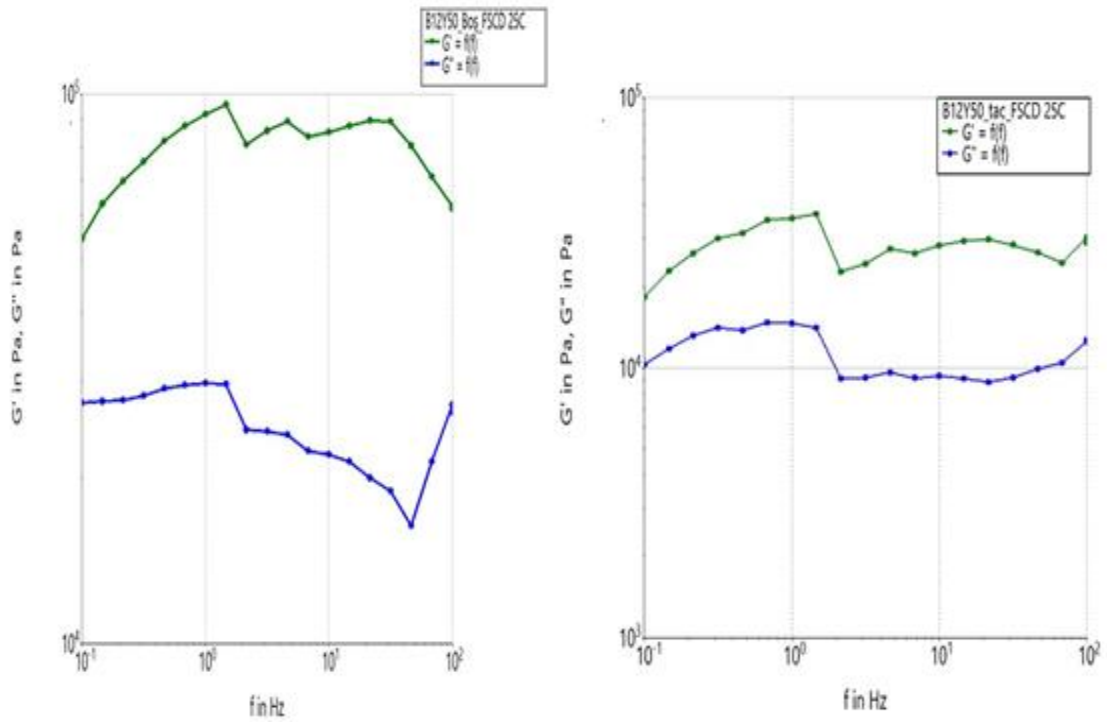
Şekil 4-27: A12 ve A12-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



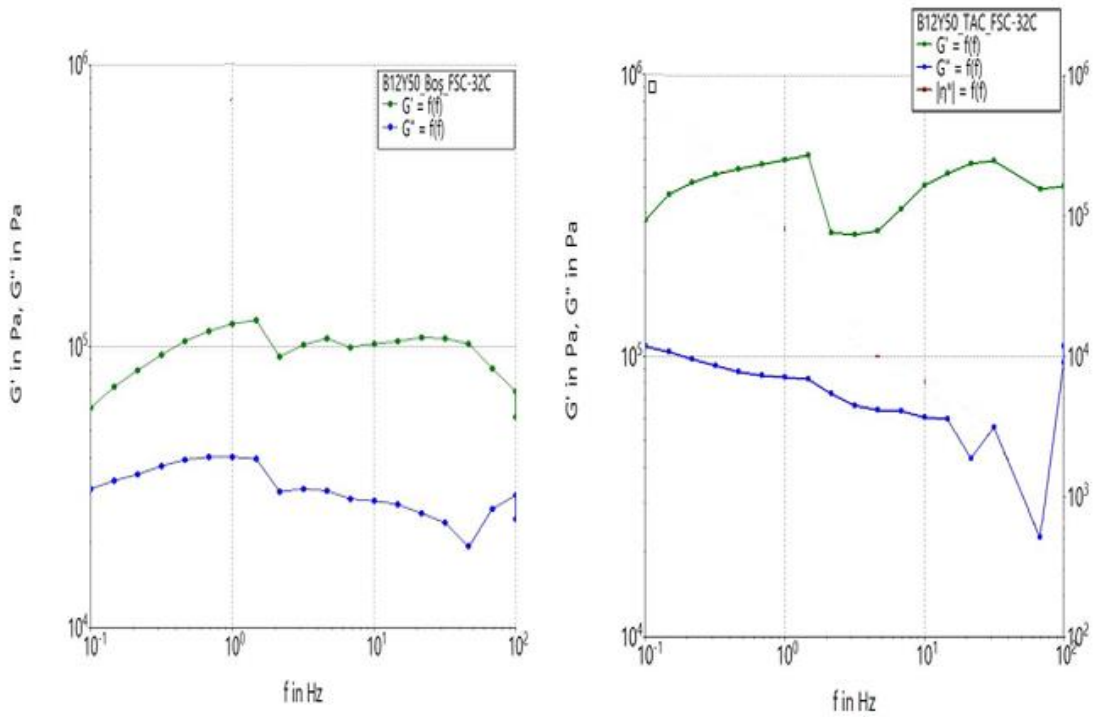
Şekil 4-28: B8 ve B8-Tac'm 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



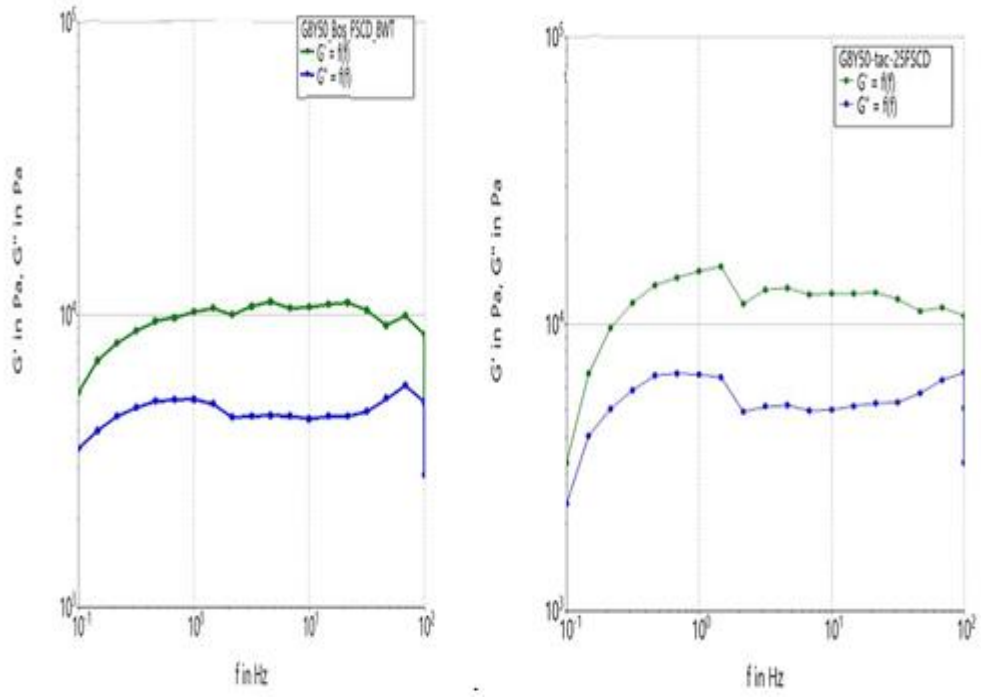
Şekil 4-29: B8 ve B8-Tac'm 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



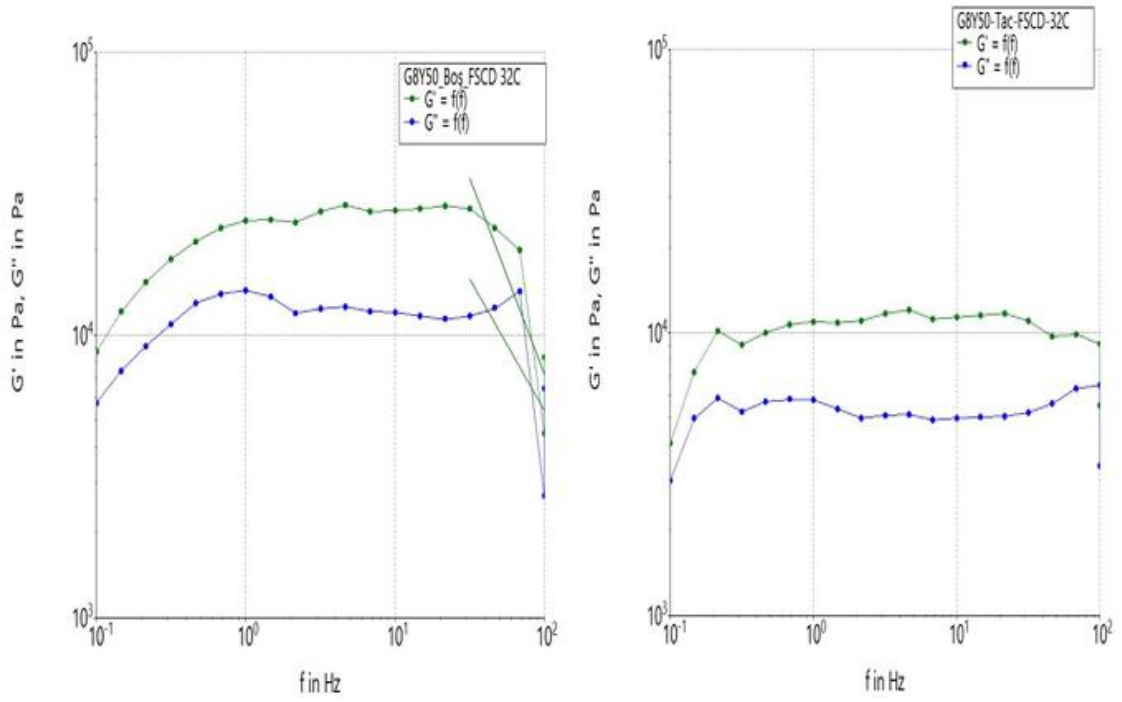
Şekil 4-30: B12 ve B12-Tac'ın 25 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



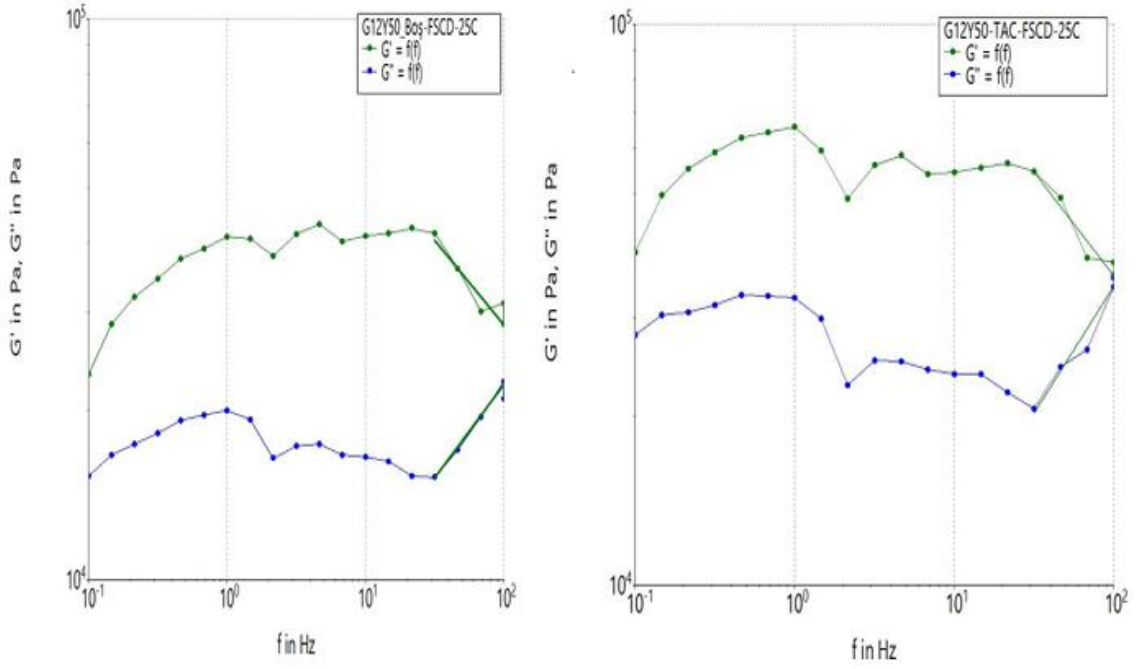
Şekil 4-31: B12 ve B12-Tac'ın 32 °C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



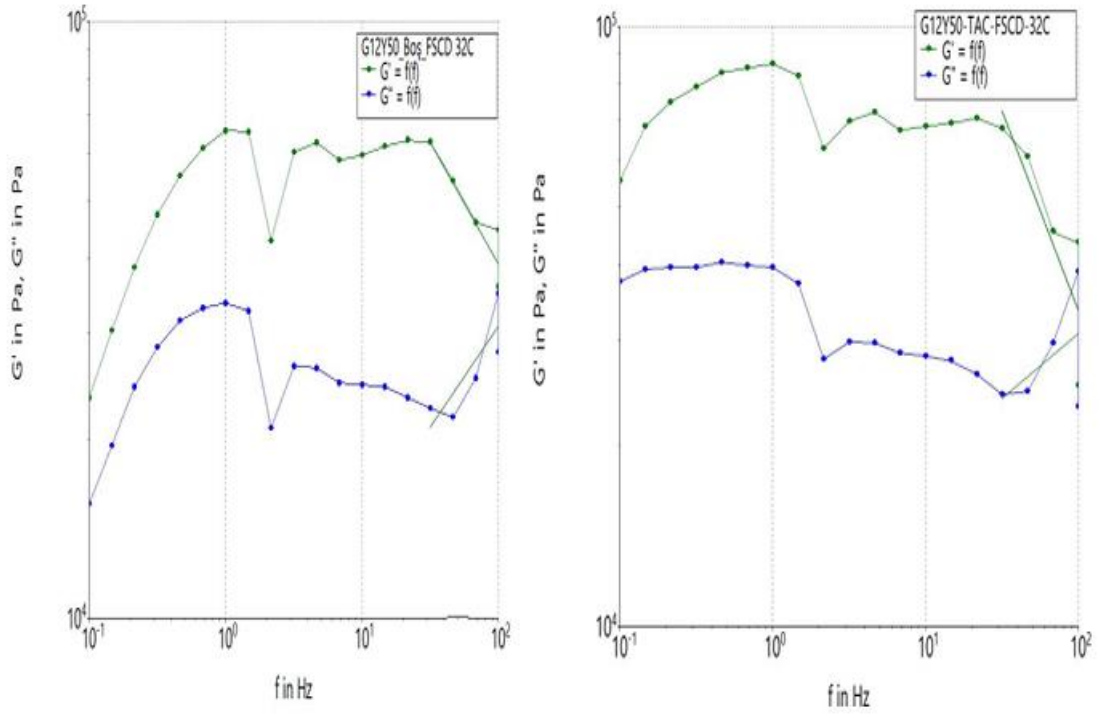
Şekil 4-32: G8 ve G8-Tac'ın 25°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



Şekil 4-33: G8 ve G8-Tac'ın 32°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



Şekil 4-34: G12 ve G12-Tac'ın 25°C'de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler



Şekil 4-35: G12 ve G12-Tac'ın 32°C' de "Frequency sweep testi"ne ait grafikler

Tablo 4-26: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25 °C'deki G', G'' ve tan(δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	G' (ORT) [Pa]	SD	G'' (ORT) [Pa]	SD	tan(δ) (ORT)	SD
A8	107884,49	3676,20	19779,09	1015,50	0,1853	0,0027
B8	21031,55	1831,79	6949,25	758,61	0,3379	0,0041
G8	8460,09	1209,96	4101,80	667,84	0,4954	0,0089
A12	582133,26	31508,98	42618,11	1906,76	0,0743	0,0061
B12	70746,60	11455,91	25025,3	56,21	0,3684	0,0578
G12	48345,77	16787,00	22232,7	6201,50	0,4859	0,0262

Tablo 4-27: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32 °C'deki G', G'' ve tan(δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD)(n=3)

KOD	G' (ORT) [Pa]	SD	G'' (ORT) [Pa]	SD	tan(δ) (ORT)	SD
A8	120795,3	2094,547	21536,38	182,08	0,1853	0,0042
B8	41164,63	12325,47	14586,41	4462,47	0,3603	0,0024
G8	15173,88	8783,024	7154,21	5396,28	0,4879	0,0758
A12	581620,9	79911,81	43344,01	1265,80	0,0764	0,0134
B12	99751,44	6803,879	32905,69	2553,29	0,3507	0,0166
G12	55345,12	4755,165	20064,76	8520,36	0,6353	0,1581

Tablo 4-28: Takrolimus içeren formülasyonların 25 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

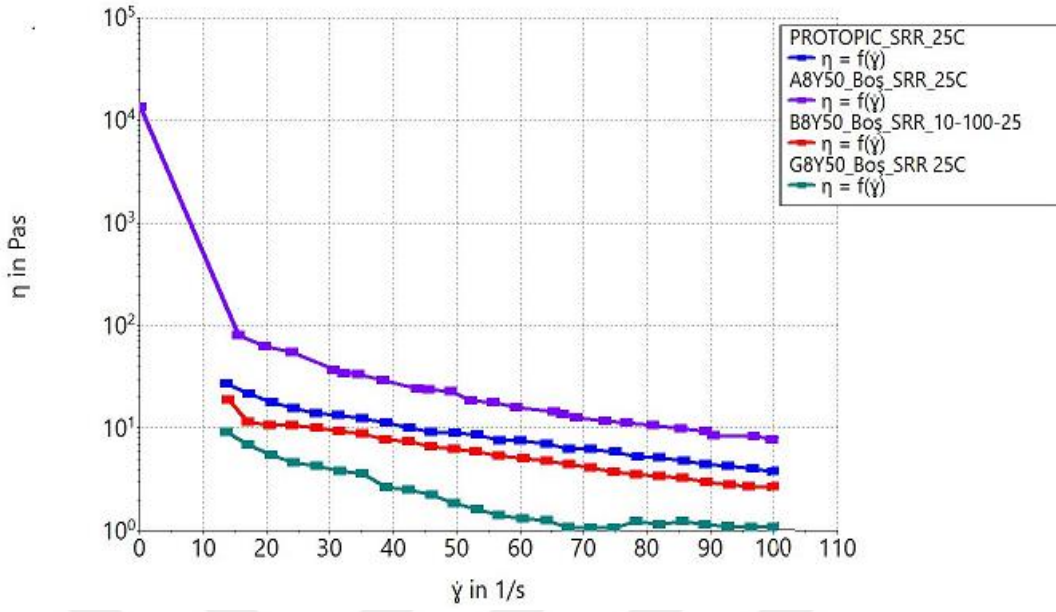
KOD	G' (ORT) [Pa]	SD	G'' (ORT) [Pa]	SD	tan(δ) (ORT)	SD
PROTOPIC	19700,38	6246,87	25211,85	995,3503	1,6714	0,6850
A8-TAC	105914,93	23618,91	18529,6	2987,29	0,1838	0,0112
B8-TAC	17855,03	12426,70	6709,68	4459,92	0,4120	0,0598
G8-TAC	10765,34	4987,30	5545,64	2560,16	0,5296	0,0343
A12-TAC	582179,71	111824,33	45288,68	6217,53	0,0796	0,0050
B12-TAC	178533,41	269464,31	32852,26	40147,03	0,4941	0,3787
G12-TAC	41039,33	11837,152	21398,4	6416,41	0,5422	0,0061

Tablo 4-29: Takrolimus içeren formülasyonların 32 °C'deki G', G'' ve tan (δ) değerlerinin ortalaması ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

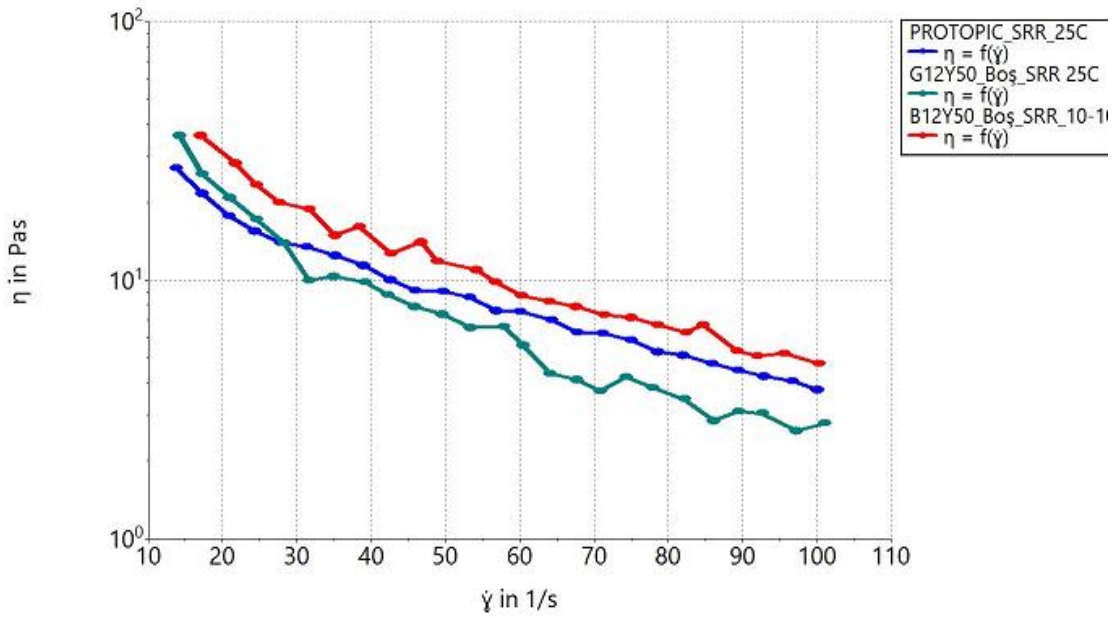
KOD	G' (ORT) [Pa]	SD	G'' (ORT) [Pa]	SD	tan(δ) (ORT)	SD
PROTOPIC	11575,84	1093,05	11016,49	397,99	0,9346	0,0410
A8-TAC	116440	19870,21	21351,62	4171,32	0,1913	0,0051
B8-TAC	18879,77	15966,72	8112,40	6311,28	0,5376	0,1770
G8-TAC	18267	7739,66	8955,80	3306,16	0,5179	0,0712
A12-TAC	547491	63641,55	39893	3449,74	0,0746	0,0021
B12-TAC	164880,5	208015,9	35029,39	35858,15	0,5772	0,4602
G12-TAC	56177,64	29994,91	26933,44	12526,08	0,5180	0,0332

Viskozite testi (Shear rate ramp testi) yapılarak alınan ölçümler ile kayma hızının $1/s$ ($\dot{\gamma}$; shear rate) fonksiyonu olarak viskozite değerleri (η ; Pas) ölçüldü. Bu sonuçlara göre her bir numune için düşük, orta ve yüksek kayma hızlarına karşılık gelen viskozite değerleri alındı. Bu testin grafiğine göre ise formülasyonların pseudoplastik akış (shear thinning) gösterdiği bulunmuştur. Viskozite testine ait grafikler ise takrolimus içermeyen formülasyonlar için, Şekil 4-36, Şekil 4-37, Şekil 4-38 ve Şekil 4-39'da; takrolimus içeren formülasyonlar için Şekil 4-40, Şekil 4-41, Şekil 4-42 ve Şekil 4-43' de verilmiştir.

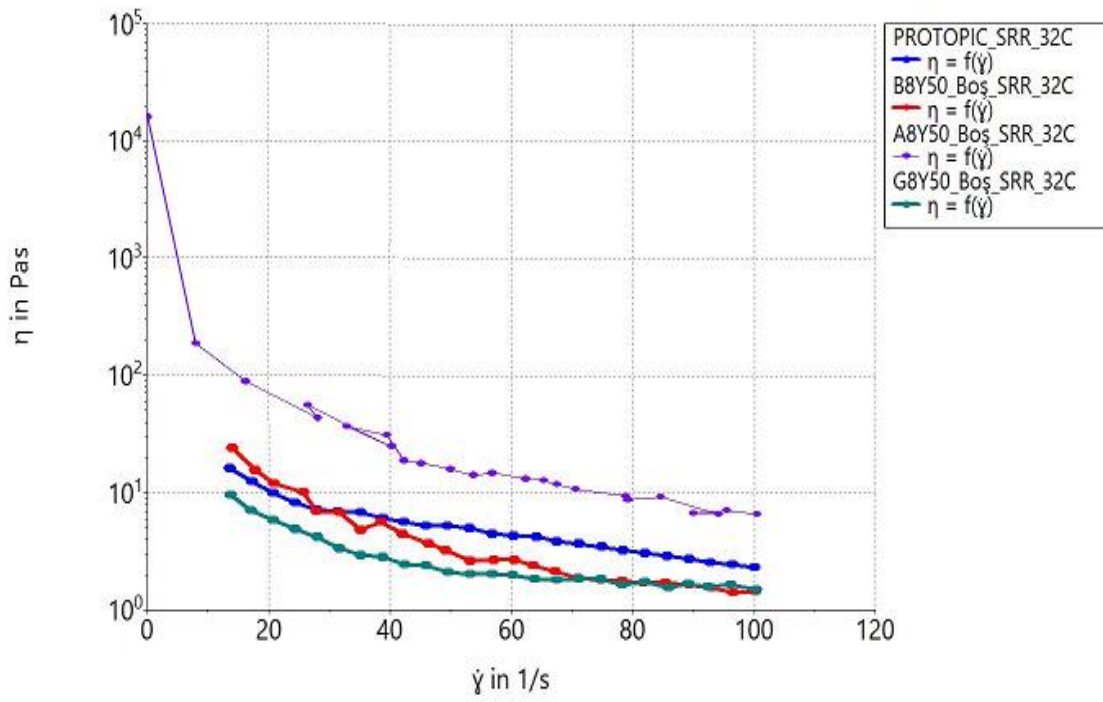
Formülasyonlardan A12 ve A12-Tac.'ın $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'deki viskozite testinin sonuçları ölçüm sırasında cihaz hata verdiği için alınamamıştır. Teste ait veriler ise Tablo 4-30, Tablo 4-31, Tablo 4-32, Tablo 4-33, Tablo 4-34, Tablo 4-35, Tablo 4-36 ve Tablo 4-37'te verilmiştir.



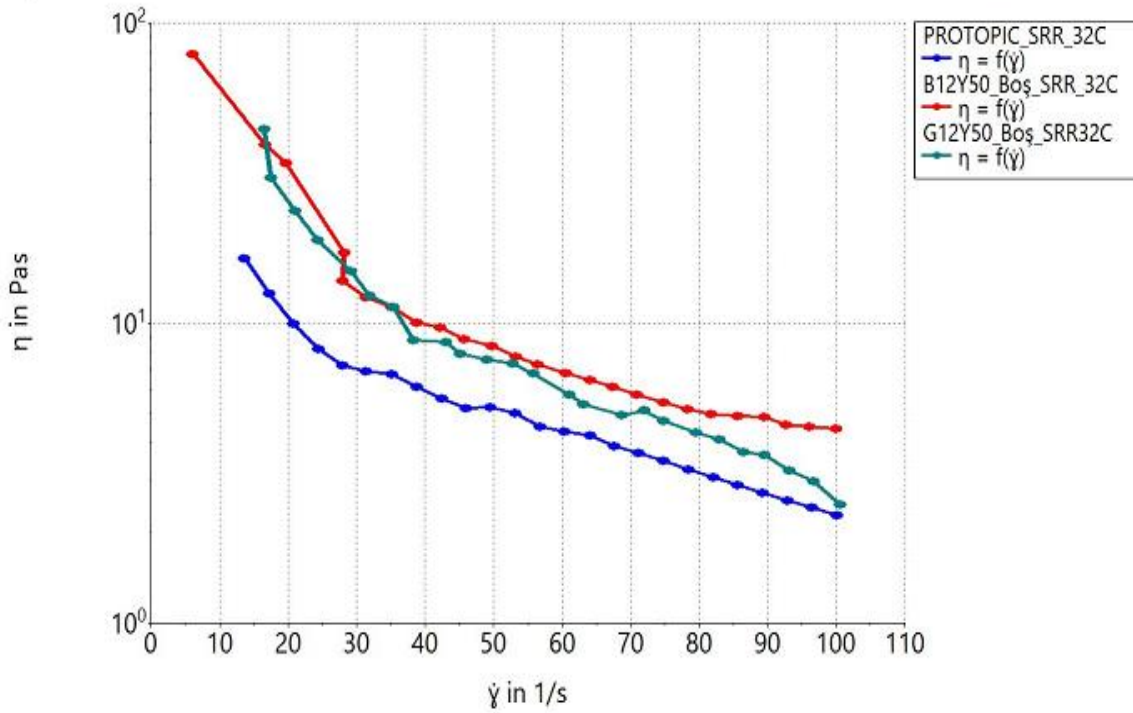
Şekil 4-36: A8, B8, G8 ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği



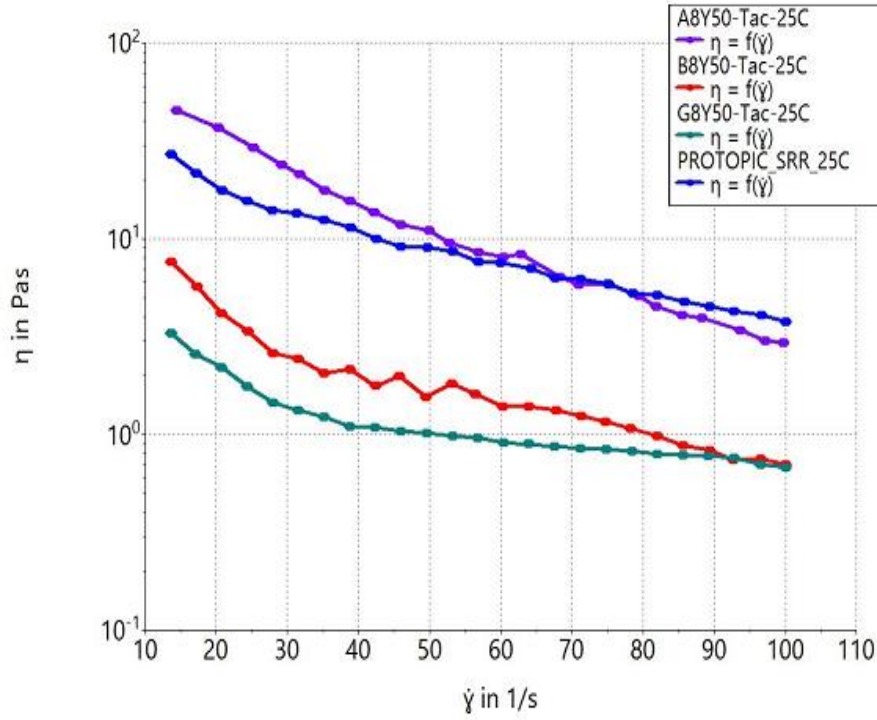
Şekil 4-37: G12, B12 ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği



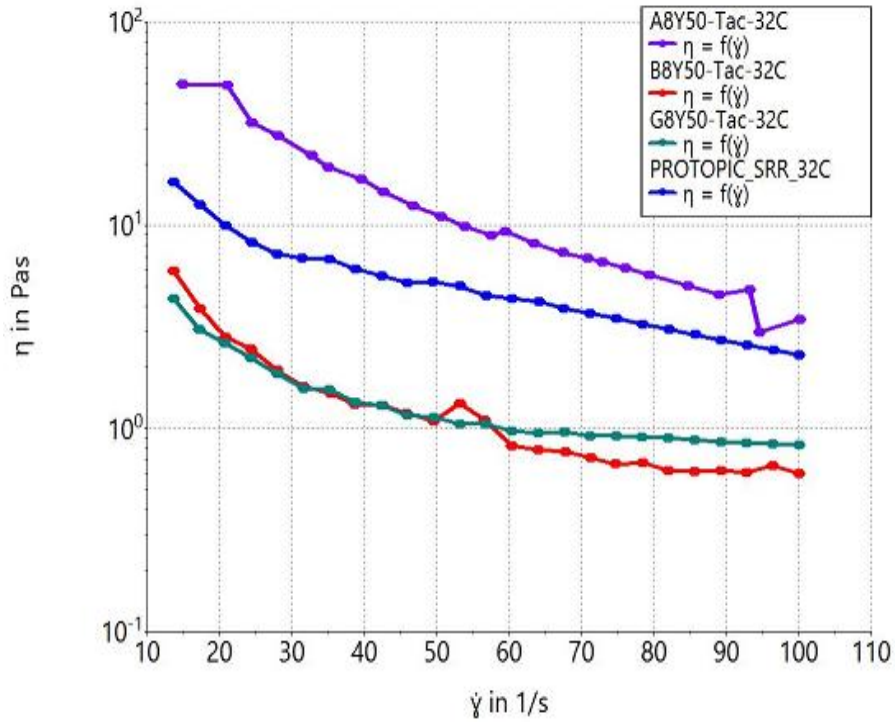
Şekil 4-38: A8, B8, G8 ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği



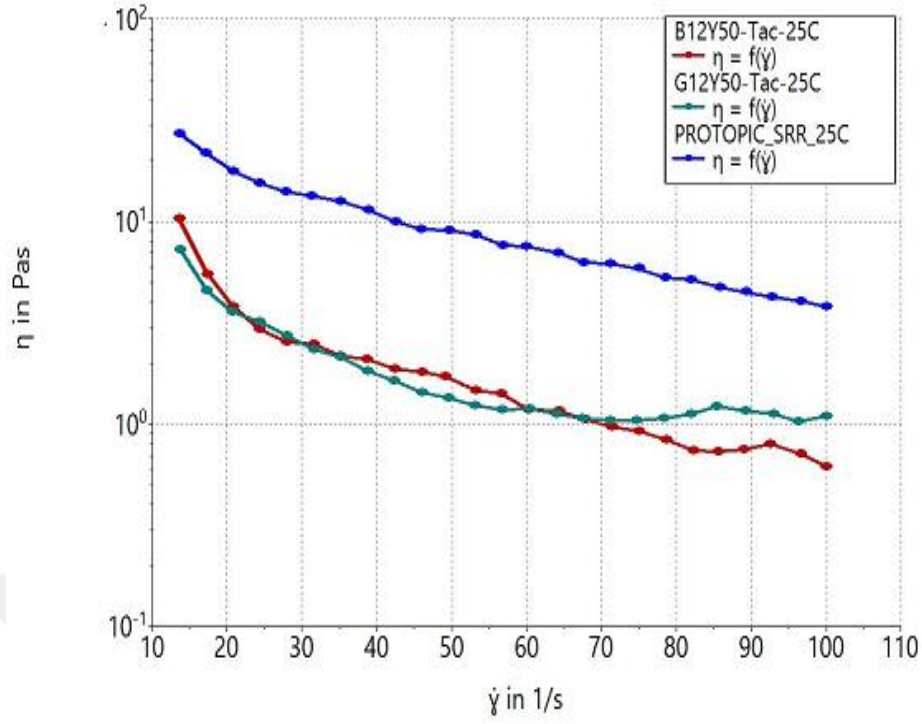
Şekil 4-39: B12, G12 ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği



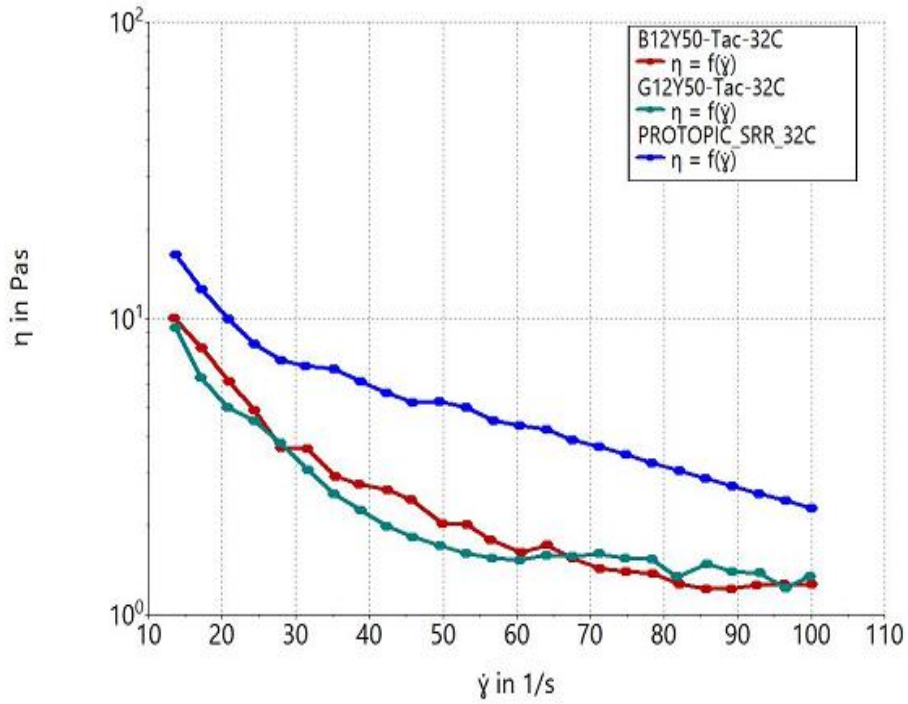
Şekil 4-40: A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği



Şekil 4-41: A8-Tac, B8-Tac, G8-Tac ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği



Şekil 4-42: B12-Tac, G12-Tac ve Protopic® merhem için 25°C'deki viskozite grafiği



Şekil 4-43: B12-Tac, G12-Tac ve Protopic® merhem için 32°C'deki viskozite grafiği

Tablo 4-30: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Düşük $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Orta $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Yüksek $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)
A8	16,680	70,130	54,940	16,100	100,550	6,220
SD	1,471	15,358	1,160	2,348	1,061	1,887
B8	13,815	13,788	53,115	3,706	99,885	1,812
SD	0,148	7,414	0,106	3,166	0,106	1,193
G8	13,680	7,753	53,155	1,556	99,980	1,019
SD	0,000	2,007	0,134	0,110	0,028	0,089
B12	15,023	30,450	53,757	9,212	100,300	3,449
SD	1,721	4,954	0,341	1,540	0,000	1,121
G12	14,160	29,315	53,105	5,574	101,000	2,272
SD	0,071	9,907	0,290	1,363	0,141	0,730

Tablo 4-31: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Düşük $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Orta $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Yüksek $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)
A8	16,395	80,490	12,665	12,665	99,380	5,833
SD	0,163	12,459	0,184	2,128	1,584	1,065
B8	13,895	17,660	53,170	2,327	100,100	1,159
SD	0,148	9,277	0,000	0,418	0,141	0,400
G8	13,690	8,524	53,130	1,774	100,200	1,286
SD	0,014	1,414	0,085	0,352	0,283	0,303
B12	14,073	37,397	53,510	7,624	100,050	4,347
SD	2,223	1,813	0,242	0,084	0,087	0,088
G12	15,265	32,660	52,905	6,352	100,550	2,428
SD	1,676	16,730	0,262	1,365	0,071	0,088

Tablo 4-32: Takrolimus içeren formülasyonların 25°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Düşük $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Orta $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Yüksek $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)
PROTOPIC	15,167	27,557	52,997	9,197	100,067	3,935
SD	1,761	5,116	0,228	0,663	0,058	0,279
A8-Tac	19,923	42,643	53,043	10,825	99,963	3,496
SD	4,715	2,555	0,405	2,779	0,378	1,536
B8-Tac	13,777	9,204	53,333	2,226	100,100	0,941
SD	0,076	1,615	0,206	0,476	0,100	0,315
G8-Tac	13,720	6,079	53,187	1,198	100,030	0,800
SD	0,131	2,648	0,015	0,211	0,061	0,142
B12-Tac	15,087	21,110	53,180	5,853	100,663	2,369
SD	2,084	12,432	0,938	3,875	1,072	1,522
G12-Tac	13,870	12,494	53,143	2,360	100,000	1,475
SD	0,104	4,532	0,023	0,972	0,000	0,330

Tablo 4-33: Takrolimus içeren formülasyonların 32°C'deki kayma hızına karşılık viskozite ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Düşük $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Orta $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)	Yüksek $\dot{\gamma}$ (1/s)	η (Pas)
PROTOPIC	13,713	16,540	53,153	5,140	100,067	2,345
SD	0,118	1,375	0,049	0,328	0,058	0,094
A8-Tac	20,100	45,823	53,873	9,851	99,320	3,381
SD	4,739	3,852	0,202	0,104	1,112	0,099
B8-Tac	13,670	9,717	53,177	2,555	100,030	1,140
SD	0,104	3,297	0,023	1,126	0,061	0,498
G8-Tac	13,637	5,866	53,137	1,327	100,030	0,797
SD	0,015	1,334	0,006	0,244	0,061	0,137
B12-Tac	14,793	24,577	53,780	6,443	100,887	3,161
SD	2,071	13,074	0,668	3,847	1,571	1,778
G12-Tac	13,800	11,788	53,087	3,939	99,957	1,712
SD	0,139	2,169	0,029	2,019	0,075	0,319

Tablo 4-34: Takrolimus içermeyen formülasyonların 25°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Bingham	SD	Herschley	SD	Ostwald	SD
A8	0,999	0,0005	1	0	0,236	0,6619
B8	0,978	0,0115	0,982	0,0139	0,983	0,0148
G8	0,994	0,0014	0,995	0,0013	0,995	0,0014
B12	0,975	0,0199	0,976	0,0200	0,767	0,3418
G12	0,986	0,0061	0,961	0,0471	0,989	0,0096

Tablo 4-35: Takrolimus içermeyen formülasyonların 32°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Bingham	SD	Herschley	SD	Ostwald	SD
A8	1	0	1	0	0,426	0,8104
B8	0,983	0,0027	0,992	0,0011	0,983	0,0148
G8	0,990	0,0019	0,992	0,0026	0,992	0,0026
B12	0,983	0,0019	0,981	0,0010	0,981	0,0010
G12	0,972	0,0104	0,978	0,0016	0,980	0,0021

Tablo 4-36: Takrolimus içeren formülasyonların 25°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Bingham	SD	Herschley	SD	Ostwald	SD
PROTOPIC	0,994	0,0008	0,994	0,0015	0,996	0,0016
A8-Tac	0,991	0,0088	0,901	0,1596	0,987	0,0110
B8-Tac	0,988	0,0099	0,989	0,0010	0,989	0,00095
G8- Tac	0,986	0,0030	0,987	0,0070	0,989	0,0069
B12- Tac	0,966	0,028	0,978	0,0186	0,837	0,2300
G12- Tac	0,982	0,0083	0,987	0,0080	0,988	0,0080

Tablo 4-37: Takrolimus içeren formülasyonların 32°C'deki analiz modellerine göre korelasyon katsayısı ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	Bingham	SD	Herschley	SD	Ostwald	SD
PROTOPIC	0,991	0,0029	0,991	0,0028	0,989	0,0038
A8-Tac	0,983	0,0059	0,883	0,1437	0,978	0,0079
B8-Tac	0,989	0,0099	0,991	0,0053	0,992	0,0041
G8- Tac	0,992	0,0045	0,992	0,0076	0,992	0,0075
B12- Tac	0,994	0,0017	0,997	0,0015	0,997	0,0015
G12- Tac	0,975	0,0042	0,980	0,0034	0,980	0,0042

4.5. Pickering Emülsiyonlardan Takrolimusun Deriden *In Vitro* Penetrasyonuna Ait Bulgular

4.5.1. *In Vitro* Penetrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

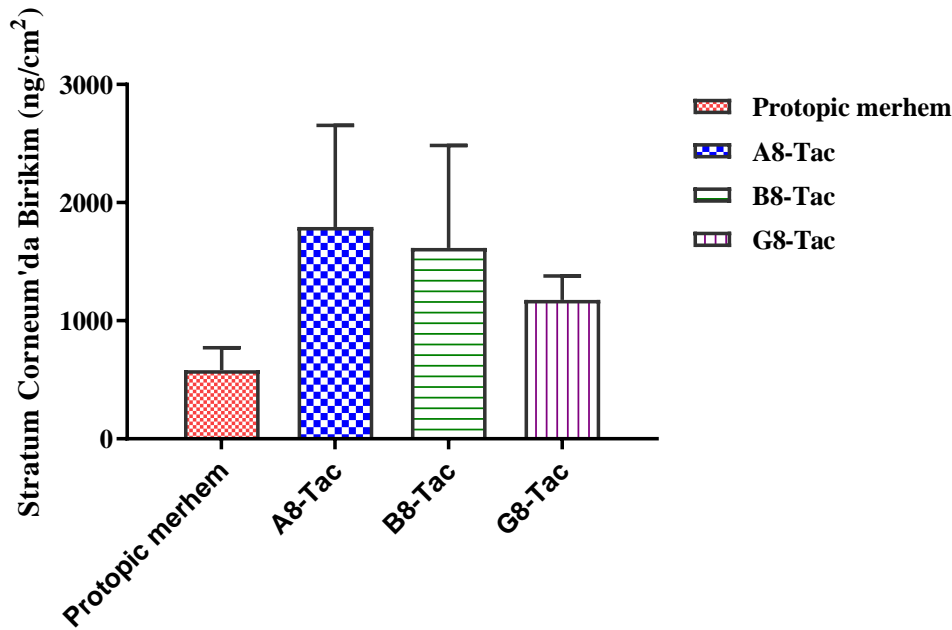
Takrolimus içeren Pickering emülsiyonlardan etken maddenin deriden penetrasyonu Yöntem 3.2.5.2'de belirtildiği gibi çalışıldı. Reseptör fazlardan alınan örneklerde takrolimus dedekte edilemedi.

4.5.2. Bantla Soyma (Tape-Stripping) Çalışmalarına Ait Bulgular

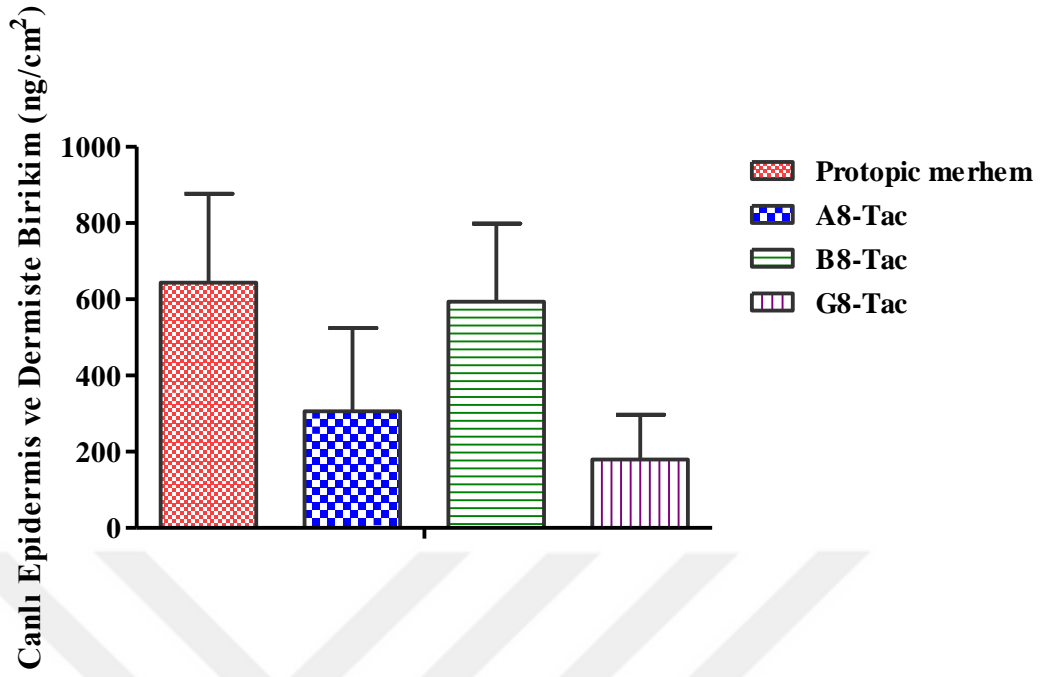
Pickering emülsiyonlardan takrolimusun deri tabakalarındaki lokalizasyonu referans ürün olan Protopic® merhem ile karşılaştırmalı olarak bantla soyma yöntemi ile Yöntem 3.2.5.3'te belirtildiği gibi çalışılarak incelendi. Elde edilen veriler hesaplandı.

Şekil 4-44, Şekil 4-45 ve Şekil 4-46'da *stratum corneum*'da, canlı epidermis ile dermiste ve derideki toplam birikim miktarları ise sırasıyla grafiklerde gösterilmiştir.

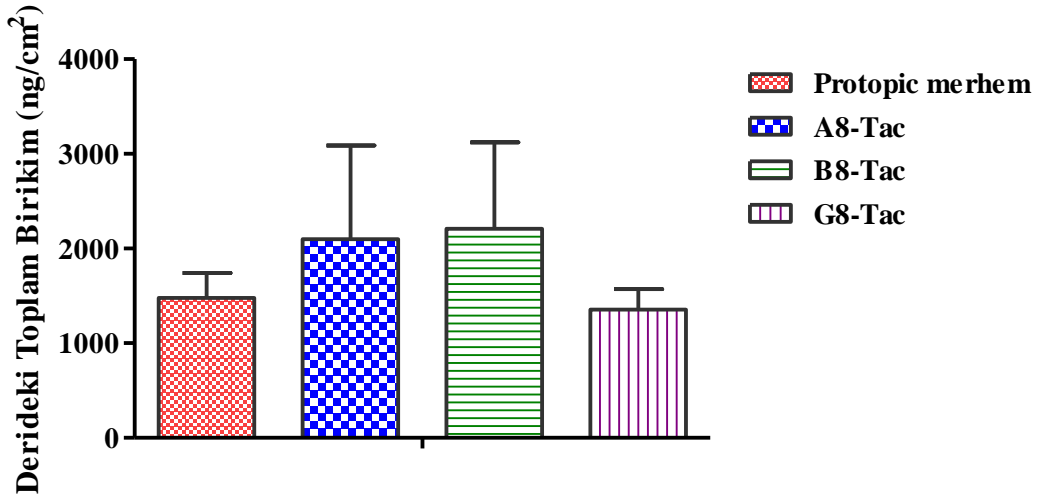
4,91 cm² deri yüzeyine 300 µg/g takrolimus içeren Pickering emülsiyon formülasyonları ve Protopic® merhem uygulandığında takrolimusun *stratum corneum*'da, canlı epidermis ile dermiste ve derideki toplam birikim miktarları Tablo 4-38'de verilmiştir.



Şekil 4-44: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun *stratum corneum*'daki birikim miktarları (A8-Tac ve B8-Tac için $p < 0,05$; G8-Tac için $p > 0,05$)



Şekil 4-45: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun canlı epidermis ve dermisteki birikim miktarları (A8-Tac ve G8-Tac için $p < 0,05$; B8-Tac için $p > 0,05$)



Şekil 4-46: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun derideki toplam birikim miktarları (A8-Tac, B8-Tac ve G8-Tac $p > 0,05$)

Tablo 4-38: Pickering emülsiyonlardaki takrolimusun stratum corneum'da, canlı epidermis ile dermiste ve derideki toplam birikim miktarları ve standart sapma değerleri (SD) (n=3)

KOD	SC' da Birikim (ng/cm ²)		Dermiste Birikim (ng/cm ²)		Derideki Toplam Birikim (ng/cm ²)	
	ORT	SD	ORT	SD	ORT	SD
	Protopic	580,972	190,396	643,914	232,806	1478,288
A8-Tac	1792,971	861,327	306,586	218,245	2099,557	988,323
B8-Tac	1615,048	867,880	593,556	205,274	2208,604	911,398
G8-Tac	1175,745	203,204	179,758	117,180	1355,503	215,623

4.5.3. Takrolimusun LC/MS Yöntemi ile Miktar Tayinine Ait Bulgular

Takrolimusun LC/MS Yöntemi ile miktar tayini *in vitro* penetrasyon çalışmaları için kullanılmış olup analizler ve yöntem validasyonu İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Departmanı çalışanları tarafından yapılmıştır. 3.2.5.4'te bahsedilen metot kullanılmış olup; yöntem seçicilik, doğrusallık, doğruluk ve kesinlik parametreleri dikkate alınarak valide edilmiştir. Numunelerdeki takrolimusun miktar tayini 2 ng/ml ile 100 ng /ml arasındaki konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanıp kalibrasyon eğrisi çizilerek tespit edilmiştir ($r^2 > 0,999$).

5. TARTIŞMA

Emülsiyonlar birbiri ile karışmayan en az iki sıvının, çeşitli yüzey etken maddeler kullanılarak tekdüze bir şekilde birinin diğeri içinde disperse olduğu iki fazlı heterojen sistemlerdir (Sinko ve Singh 2011 p. 419). Emülsiyonlar genellikle sentetik yüzey etken maddeler (sümfaktanlar) ile stabilize edilmektedir. Ancak, sümfaktanlar derinin bariyer özelliğini bozarak deride tahrişe neden olduklarından dolayı formülasyonlarda en düşük konsantrasyonda kullanılması gerekmektedir. Bu maddeler, aynı zamanda hemolitik davranış ve zayıf biyoparçalanabilir özellik de göstermektedirler. Yüzey etken maddelerin bu olumsuz özelliklerinden kaçınmak veya en düşük düzeye indirebilmek amacıyla, sümfaktansız emülsiyonlar hakkında son yıllarda birçok çalışma yapılmaktadır (Marto ve ark. 2016; Taguchi ve ark. 2019).

Pickering emülsiyonlar, emülsifiye etme özelliği bulunan katı partiküller ile stabilize edilen sümfaktansız emülsiyonlar olarak bilinmektedir. Pickering emülgatör olarak tanımlanan bu katı partiküller, iki fazın ara yüzeyine güçlü bir şekilde yerleşerek sümfaktan gibi davranırlar. Bu özellikleri ile koalesense karşı fiziksel bir bariyer gösterirler (Wu ve Ma 2016; Y. Yang ve ark. 2017; Albert ve ark. 2019).

Pickering emülgatör olarak organik ve inorganik olmak üzere birçok katı partikül kullanılmaktadır. İnorganik partiküllere silika, kil ve hidroksiapatit örnek verilebilir (Albert ve ark. 2019). Organik partiküllere ise nişasta, kitozan, zein ve siklodekstrinler örnek verilebilir. Kullanılan partiküllerin düşük toksisite göstermeleri, bir kısmının GRAS (*generally recognised as safe*) kategorisinde ve biyoparçalanabilir olması önemlidir. Ayrıca bu partiküllerin modifikasyonları ile farklı amaçlara yönelik formülasyonların üretilebilmesi (hedeflendirme, çevresel uyarılara duyarlı sistemler, sürekli salım sağlayan sistemler vb.) gibi özellikleri sayesinde Pickering emülsiyonlara olan ilgi son yıllarda oldukça artmıştır (Wu ve Ma 2016; Y. Yang ve ark. 2017; Albert ve ark. 2019).

Pickering emülsiyonların üretiminde yaygın olarak kullanılan doğal partiküllerden biri de siklodekstrinlerdir (Albert ve ark. 2019). Siklodekstrinler, hidrofilik bir dış yüzey ve hidrofobik iç kaviteye sahip kesik koni şeklinde yapılarıdır (L. Wu ve ark. 2016).

Siklodekstrinlerin hidrofobik kavitesi, onların misafir moleküller ile inklüzyon kompleksi oluşturmaya imkan sağlamaktadır. Siklodekstrinler birçok fonksiyonel potansiyele sahiptirler. Çevresel faktörler nedeniyle stabilite sorunu olan maddelerin stabilizasyonun, çözünmeyen maddelerin çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının artırılması ise bunlardan başlıcalarıdır (Inoue ve ark. 2010). Dermal ilaç taşıyıcı sistemlerde ise siklodekstrinler ilaçların çözünürlüğünü ve dispersiyonunu arttırmak için kullanılmaktadırlar. Ayrıca siklodekstrinler, ilaçların permeasyon oranını da etkileyebilmektedir. Özetle ilaç salımının ve permeasyonun artırılması, ilaç stabilizasyonunun sağlanması ve lokal iritasyonun azaltılması dermal taşıyıcı sistemlerde siklodekstrinlerin kullanılma sebeplerindedir (Taneri 2004; Challa ve ark. 2005; Klang 2012).

Takrolimus yüksek lipofiliteye sahip ($\log P = 3,96 \pm 0,83$), hidrofobik özellikte (pratikte suda çözünmüyor) ve büyük molekül ağırlıklı (822,03 g/mol) immünosupresan bir moleküldür. Bu fizikokimyasal özelliklerinden dolayı takrolimusun *stratum corneum*'u kolayca geçip derinin canlı tabakalarına ulaşması zordur. Ayrıca piyasada bulunan dozaj formunun (Protopic® merhem) deriye uygulandığında hastaların birçoğunda çeşitli yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Ruzicka ve ark. 1999; Gupta ve ark. 2002).

Bu yüksek lisans tezinin amacı; geleneksel emülsiyonlara üstünlük sağlayan biyoyoumluluğu yüksek ve kararlı Pickering emülsiyonların hazırlanması ve bu emülsiyonların *in vitro* koşullarda deriden penetrasyon performanslarının değerlendirilmesidir. Ayrıca, Pickering emülsiyonları hazırlamak için GRAS kategorisindeki siklodekstrinlerin kullanımı ile ticari merheme göre takrolimusun deride oluşturduğu yan etkilerinin azalması ve hasta uyuncunun artması da beklenmektedir. Bu hedefler kapsamında ise ilk aşamada emülgatör olarak doğal siklodekstrinlerin (alfa, beta ve gama), yağ fazı olarak ise zeytinyağının kullanıldığı Pickering emülsiyonlar hazırlandı ve üçgen faz diyagramları yardımıyla siklodekstrin/yağ/su oranları optimize edildi. Çalışmamızda takrolimus model etken madde olarak seçildi.

Etken madde ve yardımcı maddelerin formülasyona eklenmesi ile elde edilen optimize siklodekstrin/yağ/su oranlarının değişebileceği göz önüne alınarak etken madde ve yardımcı maddeleri de içeren formülasyonlar da optimizasyon çalışmaları dikkate alınarak hazırlandı. Ardından pH, iletkenlik, reolojik ve morfolojik özelliklerinin incelenmesi ile optimize formülasyonlar karakterize edildi.

Son aşamada ise referans ürün ile karşılaştırmalı olarak takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların *in vitro* penetrasyon çalışmasını takiben bantla soyma yöntemi kullanılarak takrolimusun deri tabakalarındaki dağılımını değerlendirildi.

Ön formülasyon çalışmaları kapsamında formülasyonda yer alacak yağ:siklodekstrin:su oranlarını tespit edebilmek için literatür verileri dikkate alınarak farklı yağ:siklodekstrin oranlarında (1:7, 1:3, 1:1, 3:1 ve 7:1) Pickering emülsiyonlar hazırlandı (Leclercq ve Nardello-Rataj 2016). 3 farklı tipte siklodekstrin (alfa, beta ve gama siklodekstrin) kullanıldı. Görsel inceleme ile emülsiyonların oluşup oluşmadığına karar verildi. Emülsiyon oluşan formülasyonların yağ:siklodekstrin:su oranları hesaplandı ve üçgen faz diyagramları çizildi. Alfa, beta ve gama siklodekstrinlerin her üçü içinde faz diyagramlarında, emülsiyonların kararlı oldukları bölgenin içinde kalacak şekilde ortak oranlar seçildi. Buna göre takrolimus içeren formülasyonlarda kullanılacak siklodekstrin oranları %8 ve %12 olarak belirlendi. Seçilen Pickering emülsiyonların su yüzdeleri ise yaklaşık %35 ve %42 arasında değiştiği saptandı.

Etken madde içermeyen Pickering emülsiyon formülasyonları belirlendikten sonra bu formülasyonlara eklenecek yardımcı madde oranları hesaplandı. Her bir formülasyon için zeytinyağ (yağ), E vitamini (antioksidan), sitrik asit (stabilizan), sodyum benzoat (antimikrobiyal koruyucu) oranları sabit tutularak, siklodekstrin (Pickering emülgatör) ve su miktarları değiştirildi. Değişen siklodekstrin yüzdesi su miktarından azaltıldı. Formülasyonların hazırlanmasında ise literatürlerde kayıtlı yöntemler (Hu ve ark. 2018; Leclercq ve Nardello-Rataj 2016) denendi ve optimize formüller (Tablo 3-2) belirlendi.

Takrolimus içeren optimize formülasyonların morfolojik özellikleri incelendiğinde; gama siklodekstrinler ile oluşturulan G8-Tac ve G12-Tac formülasyonların görsel olarak oldukça uygun birer emülsiyon görüntüsü sergilediği gözlenmiştir.

Özellikle gama siklodekstrin oranının daha düşük olduğu G8-Tac formülasyonundaki küresel damlacıklar oldukça dikkat çekmektedir (Şekil 4-18 ve Şekil 4-19).

Her üç siklodekstrin tipi ile hazırlanan formülasyonların optik mikroskobu görüntüleri de incelendiğinde; siklodekstrin oranının artışı ile damlacık oluşumunun zorlaştığı yargısına varılabilmektedir. Bu durumun literatürde de belirtildiği gibi Pickering emülsiyonlarda belirli bir emülgatör oranının üzerine çıkılması ile birlikte emülsiyon stabilitesindeki azalmasına bağlı meydana gelebildiği düşünülmektedir (Wu ve Ma 2016).

Beta siklodekstrinler ile hazırlanan Pickering emülsiyonların morfolojik görüntüleri incelendiğinde alfa siklodekstrin ile hazırlananlardan daha küresel damlacıklara sahip olduğu görülmektedir. Bu durum ise alfa siklodekstrinli formülasyonların beta siklodekstrinli formülasyonlara göre daha yoğun olan viskozitelerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13, Şekil 4-14, Şekil 4-15 ve Şekil 4-16).

Ayrıca bazı formülasyonlarda (B12) takrolimusun formülasyona eklenmesiyle birlikte (B12-Tac) küresel damlacıkların oluştuğu gözlenmiştir. Bu durum eklenen takrolimus ve yardımcı maddelerin ortamdaki pH'yı değiştirmesi sonucu olabileceği düşünülmektedir (Tablo 4-24 ve Tablo 4-25). Sonuç olarak, hazırlanan Pickering emülsiyonların ışık mikroskobu ile elde edilen morfolojik görüntüleri dikkate alındığında; elde edilen görüntülerin literatürlerdeki Pickering emülsiyonların optik mikroskobundaki görüntüleri ile uyumlu olduğu görülmektedir (Hashizaki ve ark. 2007; Inoue ve ark. 2010; Leclercq ve Nardello-Rataj 2016).

Takrolimus içeren ve içermeyen formülasyonların pH ve iletkenlik değerleri incelendiğinde (Tablo 4-24 ve Tablo 4-25) pH değerlerinin bütün formülasyonlarda deri pH'sına (pH 4,5-5,5) yakın olduğu tespit edildi. Sitrik asitten kaynaklı olarak takrolimus yüklenen formülasyonların pH'sında bir miktar düşüğe rastlanmıştır (Brewster ve Loftsson 1996; Redenti ve ark. 2000; Taneri 2004).

Formülasyonda sitrik asitin kullanılması ise, hem formülasyonların pH'larını istediğimiz aralıkta sabitleyebilmemiz açısından hem de siklodekstrinlerin çözüldürücü etkisini arttırması bakımından önem taşımaktadır (Brewster ve Loftsson 1996; Redenti

ve ark. 2000; Taneri 2004). Fakat unutmamak gerekir ki formülasyonun pH'sı Pickering emülsiyonların stabilitesi için önemli bir parametredir (Albert ve ark 2019).

İletkenlikleri incelendiğinde ise; takrolimus içeren ve içermeyen formülasyonlarda beklenildiği gibi daha yüksek oranda su içeren A8, B8 ve G8 formülasyonlarının iletkenlik değerleri, A12, B12 ve G12 formülasyonlarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4-24, Tablo 4-25).

Formülasyonların reolojik özelliklerini karşılaştırmak için akış ve viskozite eğrilerini belirlemek amacıyla koni-plaka reometre ile analiz yapıldı. Öncelikle, optimize edilen formülasyonlardan A8, B8, G8, A12, B12 ve G12 Pickering emülsiyonların akış özellikleri incelendi. A12 kodlu formülasyon dışındaki bütün Pickering emülsiyonlar Newtonian olmayan akış tiplerinden *pseudoplastik* akışa uygunluk göstermiştir (Şekil 4-36, Şekil 4-37, Şekil 4-38, Şekil 4-39, Şekil 4-40, Şekil 4-41, Şekil 4-42 ve Şekil 4-43). Bu bulgu literatür ile uyumludur (Mezger 2006).

Merhem formundaki Referans ürün (Protopic) ve takrolimus içeren Pickering emülsiyonlar kıyaslandığında ise; A8-Tac kodlu formülasyonun viskozitesi Protopic® merheme göre oldukça yüksek iken (Tablo 4-32 ve Tablo 4- 33), G8-Tac formülasyonu en düşük viskozite göstermiştir.

Sonuç olarak, formülasyonların hepsinin (takrolimus içeren ve içermeyen) konsantrasyonlarına bağlı olarak, viskozite değerlerini kıyaslayacak olursak siklodekstrin konsantrasyonunun artması ile viskozite değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. Ayrıca bu formülasyonlarda siklodekstrin türlerine bağlı olarak da viskozite farklılıkları görülmüş olup; alfa siklodekstrin içeren formülasyonların viskoziteleri daha yüksek, gama siklodekstrin içeren formülasyonların ise viskozite değerleri en düşüktür (Şekil 4-36, Şekil 4-37, Şekil 4-38, Şekil 4-39, Şekil 4-40, Şekil 4-41, Şekil 4-42 ve Şekil 4-43, Tablo 4-30, Tablo 4-31, Tablo 4-32 ve Tablo 4-33).

Reolojik değerlendirme olarak, osilasyon testlerinden "Frequency sweep testi" de gerçekleştirilmiştir. Bu test formülasyonların reolojik karakterini belirlemede kullanılmaktadır (Ketenoglu, 2010). Buna göre, G' elastik modülü (depolama), G'' viskoz modül (kayıp) ve tan (δ) değerleri ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlara göre; bütün formülasyonların artan frekans değerlerinde G' değerleri G'' değerlerinden büyük çıkmış olup, $\tan(\delta) < 1$ bulunmuştur (Tablo 4-26, Tablo 4-27, Tablo 28 ve Tablo 4-29).

Elde edilen bu bulgular literatür verileri ile değerlendirildiğinde formülasyonların elastik özelliğinin viskoz özelliğine göre daha baskın (Mezger 2006; Şenyiğit ve ark. 2017) olduğu saptanmıştır.

Takrolimus yüklü Pickering emülsiyonların (A8-Tac, B8-Tac ve G8-Tac) ticari referans ürün (Protopic® merhem) ile karşılaştırmalı olarak *in vitro* koşullarda deriden penetrasyonu çalışmasını takiben bantla soyma yöntemi ile takrolimusun deri tabakalarındaki lokalizasyonu incelendi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde; Pickering emülsiyonların hepsi Protopic merheme göre *stratum corneum*'da anlamlı derecede daha fazla birikim göstermiştir ($p > 0,05$) (Tablo 4-38). Bu durum Pickering emülsiyonların içerisindeki su fazının deriyi daha yüksek oranda hidrate etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Marjukka Suhonen ve ark. 1999). Canlı epidermis ve dermis tabakalarındaki takrolimus birikimi incelendiğinde ise; B8-Tac formülasyonundaki takrolimusun Protopic® merhemdeki ilaca hemen hemen eşdeğer miktarda biriktiği, A8-Tac ve G8-Tac formülasyonlarında ise bu miktarın oldukça düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4-38). Bu durumun ise, siklodekstrin kavitesinde takrolimusun gömülü olmasından dolayı merhemdeki serbest ilaca göre salım hızının daha yavaş olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Hu ve ark. 2018; Leclercq ve Nardello-Rataj 2016).

Bu tez çalışmasında yapılan araştırmalar ile;

- siklodekstrin içeren Pickering emülsiyonlar hazırlanmış ve karakterize edilmiş,
- basit bir üretim teknolojisi kullanılarak hazırlanan Pickering emülsiyonların uygun karakteristik özellikler sergilediği gösterilmiş,
- siklodekstrinler kullanılarak ilk defa takrolimus yüklü Pickering emülsiyon formülasyonu optimize edilmiş,
- takrolimus içeren Pickering emülsiyonlar ile takrolimusun *stratum corneum*'da daha fazla, canlı epidermis ve dermiste ise ticari ürüne eşdeğer ilaç birikimi sağlanmışır.

Sonuç olarak, bu tez çalışması ile elde edilen verilere dayanarak; ticari ürün ile karşılaştırıldığında yan etki potansiyeli düşük, su bazlı ve uygun viskozitede olan ve hasta uyuncunun daha yüksek olması beklenen Pickering emülsiyonların, takrolimusun dermal uygulamalarına yönelik bir alternatif taşıyıcı sistem olma potansiyelin bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmanın devamında, seçilen A8-Tac, B8-Tac ve G8-Tac kodlu formülasyonların fiziksel ve kimyasal stabiliteleri incelenecektir.

KAYNAKLAR

- Albert, C., Beladjine, M., Tsapis, N., Fattal, E., Agnely, F. ve Huang, N. (2019). Pickering emulsions: Preparation processes, key parameters governing their properties and potential for pharmaceutical applications. *Journal of Controlled Release*, **309**, 302-332.
- Arditty, S., Whitby, C. P., Binks, B. P., Schmitt, V. ve Leal-Calderon, F. (2003). Some general features of limited coalescence in solid-stabilized emulsions. *European Physical Journal E*, **11**(3), 273–281.
- Arslan Azizoglu, G., Tuncay Tanriverdi, S., Aydin Kose, F., Ballar Kirmizibayrak, P. ve Ozer, O. (2017). Dual-Prevention for UV-Induced Skin Damage: Incorporation of Melatonin-Loaded Elastic Niosomes into Octyl Methoxycinnamate Pickering Emulsions. *AAPS PharmSciTech*, **18**(8), 2987–2998.
- Aveyard, R., Binks, B. P. ve Clint, J. H. (2003). Emulsions stabilised solely by colloidal particles. *Advances in Colloid and Interface Science*, **100–102**, 503–546.
- Barry, B. W. (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14**(2), 101–114.
- Beck, L. A. (2005). The efficacy and safety of tacrolimus ointment: A clinical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **53**(2 SUPPL. 2), 165–170.
- Benson, H. (2005). Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery*, **2**(1), 23–33.
- Benson, H. A. E. ve Watkinson, A. C. (2012). Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice. In *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*.
- Binks, B. P. ve Lumsdon, S. O. (2000a). Catastrophic phase inversion of water-in-oil emulsions stabilized by hydrophobic silica. *Langmuir*, **16**(6), 2539–2547.
- Binks, B. P. ve Lumsdon, S. O. (2000b). Influence of Particle Wettability on The Type and stability of Surfactant-free Emulsions. *Langmuir*, **16**(23), 8622–8631.
- Binks, B. P. ve Lumsdon, S. O. (2000c). Transitional phase inversion of solid-stabilized emulsions using particle mixtures. *Langmuir*, **16**(8), 3748–3756.

- Binks, B. P. ve Lumsdon, S. O. (2001). Pickering Emulsions Stabilized by Monodisperse Latex Particles: Effects of Particle Size. *Langmuir*, **17**, 4540–4547.
- Bressy, L., Hébraud, P., Schmitt, V. ve Bibette, J. (2003). Rheology of Emulsions Stabilized by Solid Interfaces. *Langmuir*, **19**, 598–604.
- Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A. ve Akomeah, F. K. (2006). Dermal and transdermal drug delivery systems: Current and future prospects. *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents*, **13**(3), 175–187.
- Cal, K. ve Centkowska, K. (2008). Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **68**(3), 467–478.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J. ve Kha, R. K. (2005). Cyclodextrins in Drug Delivery: an Updated Review. *AAPS PharmSciTech*, **6**(2), 329–357.
- Chen, W., Liu, X., Liu, Y., Bang, Y. ve Kim, H. Il. (2011). Preparation of O/W Pickering emulsion with oxygen plasma treated carbon nanotubes as surfactants. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, **17**(3), 455–460.
- Chen, Y., Wang, M. ve Fang, L. (2013). Biomaterials as novel penetration enhancers for transdermal and dermal drug delivery systems. *Drug Delivery*, **20**(5), 199–209.
- Chevalier, Y. ve Bolzinger, M. A. (2013). Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **439**, 23–34.
- Diaz-Salmeron, R., Chaab, I., Carn, F., Djabourov, M. ve Bouchemal, K. (2016). Pickering emulsions with α -cyclodextrin inclusions: Structure and thermal stability. *Journal of Colloid and Interface Science*, **482**, 48–57.
- Dragicevic, N. ve Maibach, H. I. (2016). Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement. In N. Dragicevic & H. I. Maibach (Eds.), Berlin Heidelberg: *Springer-Verlag*.
- Firoozmand, H. ve Rousseau, D. (2016). Microbial cells as colloidal particles: Pickering oil-in-water emulsions stabilized by bacteria and yeast. *Food Research International*, **81**, 66–73.

- Frelichowska, J., Bolzinger, M. A., Pelletier, J., Valour, J. P. ve Chevalier, Y. (2009). Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, **371**(1–2), 56–63.
- Frelichowska, J., Bolzinger, M. A., Valour, J. P., Mouaziz, H., Pelletier, J. ve Chevalier, Y. (2009). Pickering w/o emulsions: Drug release and topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **368**(1–2), 7–15.
- Fujii, S., Okada, M., Nishimura, T., Maeda, H., Sugimoto, T., Hamasaki, H. ve ark. (2012). Hydroxyapatite-armored poly(ϵ -caprolactone) microspheres and hydroxyapatite microcapsules fabricated via a Pickering emulsion route. *Journal of Colloid and Interface Science*, **374**(1), 1–8.
- Guillot, S., Bergaya, F., de Azevedo, C., Warmont, F. ve Tranchant, J. F. (2009). Internally structured pickering emulsions stabilized by clay mineral particles. *Journal of Colloid and Interface Science*, **333**(2), 563–569.
- Güngördük, S. (2017). *Atopik Dermatit Tedavisine Yönelik Topikal Nano İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Optimizasyonu, In Vitro/In Vivo Değerlendirilmesi*, Yayınlanmamış doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Gupta, A. K., Adamiak, A. ve Chow, M. (2002). Tacrolimus: A review of its use for the management of dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **16**(2), 100–114.
- Haque, T., Rahman, K. M., Thurston, D. E., Hadgraft, J. ve Lane, M. E. (2015). Topical therapies for skin cancer and actinic keratosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **77**, 279–289.
- Hashizaki, K., Kageyama, T., Inoue, M., Taguchi, H., Ueda, H. ve Saito, Y. (2007). Study on Preparation and Formation Mechanism of n-Alkanol/Water Emulsion Using α -Cyclodextrin. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **55**(11), 1620–1625.
- Hu, J. W., Yen, M. W., Wang, A. J. ve Chu, I. M. (2018). Effect of oil structure on cyclodextrin-based Pickering emulsions for bupivacaine topical application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **161**, 51–58.

- Inoue, M., Hashizaki, K., Taguchi, H. ve Saito, Y. (2010). Emulsifying Ability of β -Cyclodextrins for Common Oils. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **31**(12), 1648–1651.
- Jansook, P., Ogawa, N. ve Loftsson, T. (2018). Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **535**(1–2), 272–284.
- Kahraman, E., Neşetoğlu, N., Güngör, S., Ünal, D. Ş., ve Özsoy, Y. (2018). The combination of nanomicelles with terpenes for enhancement of skin drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **551**(1–2), 133–140.
- Kahraman, E., Özhan, G., Özsoy, Y. ve Güngör, S. (2016). Polymeric micellar nanocarriers of benzoyl peroxide as potential follicular targeting approach for acne treatment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **146**, 692–699.
- Kaya, A. (2019). *Deri Nedir? Derinin Yapısı, Fonksiyonları ve Katmanları Nelerdir?* Erişim 04.08.2019 <https://www.tech-worm.com/deri-nedir-derinin-yapisi-fonksiyonlari-ve-katmanlari-nelerdir/>
- Ketenoğlu, O. (2010). *Yüksek Kayma Hızında Parçalanan Bazı Bitkisel Lişflerin Emülsiyon Stabilitesine Etkisi*, Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Klang, V. (2012). *Development of Dermal O/W Emulsions with Natural Surfactants and Cyclodextrins and Optimization of the Tape Stripping Method*. Dissertation, University of Vienna, Fakultät für Lebenswissenschaften.
- Lademann, J., Richter, H., Schaefer, U. F., Blume-Peytavi, U., Teichmann, A., Otberg, N. ve ark. (2006). Hair follicles - A long-term reservoir for drug delivery. *Skin Pharmacology and Physiology*, **19**(4), 232–236.
- Langer, R. (2004). Transdermal drug delivery: Past progress, current status, and future prospects. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **56**(5), 557–558.
- Lapteva, M., Mondon, K., Möller, M., Gurny, R. ve Kalia, Y. N. (2014). Polymeric micelle nanocarriers for the cutaneous delivery of tacrolimus: A targeted approach for the treatment of psoriasis. *Molecular Pharmaceutics*, **11**(9), 2989–3001.

- Leclercq, L., Company, R., Mühlbauer, A., Mouret, A., Aubry, J. M. ve Nardello-Rataj, V. (2013). Versatile Eco-friendly pickering Emulsions Based on Substrate/Native Cyclodextrin Complexes: A Winning Approach for Solvent-Free Oxidations. *ChemSusChem*, **6**, 1533–1540.
- Leclercq, L. ve Nardello-Rataj, V. (2016). Pickering emulsions based on cyclodextrins: A smart solution for antifungal azole derivatives topical delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **82**, 126–137.
- Li, C., Li, Y., Sun, P. ve Yang, C. (2013). Pickering emulsions stabilized by native starch granules. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **431**, 142–149.
- Li, M. F., He, Z. Y., Li, G. Y., Zeng, Q. Z., Su, D. X., Zhang, J. L. ve ark. (2019). The formation and characterization of antioxidant pickering emulsions: Effect of the interactions between gliadin and chitosan. *Food Hydrocolloids*, **90**, 482–489.
- Loftsson, T. ve Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins . 1 . Drug Solubilization and Stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **85**(10), 1017–1025.
- Loftsson, T. ve Olafsson, J. H. (1998). Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. *International Journal of Dermatology*, **37**(4), 241–246.
- Luger, T. ve Paul, C. (2007). Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology*, **215**(SUPPL. 1), 45–54.
- Luo, M., Olivier, G. K. ve Frechette, J. (2012). Electrostatic interactions to modulate the reflective assembly of nanoparticles at the oil-water interface. *Soft Matter*, **8**(47), 11923–11932.
- Madison, K. C. (2003). Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, **121**(2), 231–241.
- Marjukka Suhonen, T., A. Bouwstra, J. ve Urtti, A. (1999). Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *Journal of Controlled Release*, **59**(2), 149–161.

- Marku, D., Wahlgren, M., Rayner, M., Sjö, M. ve Timgren, A. (2012). Characterization of starch Pickering emulsions for potential applications in topical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, **428**(1–2), 1–7.
- Marto, J., Ascenso, A., Simoes, S., Almeida, A. J., ve Ribeiro, H. M. (2016). Pickering emulsions: challenges and opportunities in topical delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **13**(8), 1093–1107.
- Marto, J., Gouveia, L. F., Gonçalves, L., Chiari-Andréo, B. G., Isaac, V., Pinto, P. ve ark. (2016). Design of novel starch-based Pickering emulsions as platforms for skin photoprotection. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **162**, 56–64.
- Marto, J., Gouveia, L., Jorge, I. M., Duarte, A., Gonçalves, L. M., Silva, S. M. . ve ark. (2015). Starch-based Pickering emulsions for topical drug delivery: A QbD approach. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **135**, 183–192.
- Mezger, T. G. (2006). *The Rheology Handbook* (2nd Editio). Germany: Vincentz Network.
- Nan, F., Wu, J., Qi, F., Liu, Y., Ngai, T. ve Ma, G. (2014). Uniform chitosan-coated alginate particles as emulsifiers for preparation of stable Pickering emulsions with stimulus dependence. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **456**(1), 246–252.
- Nciri, H., Benna-Zayani, M., Stambouli, M., Kbir-Arighuib, N., Trabelsi-Ayadi, M., Rosilio, V. ve ark. (2009). Influence of clay addition on the properties of olive oil in water emulsions. *Applied Clay Science*, **43**(3–4), 383–391.
- Otto, A., du Plessis, J. ve Wiechers, J. W. (2009). Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *International Journal of Cosmetic Science*, **31**, 1–19.
- Patzelt, A., Antoniou, C., Sterry, W. ve Lademann, J. (2008). Skin penetration from the inside to the outside: A review. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, **5**(2), 229–235.

- Qi, F., Wu, J., Sun, G., Nan, F., Ngai, T. ve Ma, G. (2014). Systematic studies of Pickering emulsions stabilized by uniform-sized PLGA particles: Preparation and stabilization mechanism. *Journal of Materials Chemistry B*, **2**(43), 7605–7611.
- Rajewski, R. A. ve Stella, V. J. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: 2. In Vivo Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **85**(11), 1142–1169.
- Rawlings, A. V. (2006). Ethnic skin types: Are there differences in skin structure and function? *International Journal of Cosmetic Science*, **28**(2), 79–93.
- Redenti, E., Szente, L., ve Szejtli, J. (2000). Drug/Cyclodextrin/Hydroxy Acid Multicomponent Systems. Properties and Pharmaceutical Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **89**(1), 1–8.
- Ruzicka, T., Assmann, T., ve Homey, B. (1999). The Drug for the Turn of the Millennium? *Archives of Dermatology*, **135**(May 1999), 574–580.
- Ruzicka, T., Bieber, T., Schopf, E., Rubins, A., Dobozy, A., Bos, J. D. ve ark. (1997). A Short-Term Trial Of Tacrolimus Ointment For Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, **337**(12), 816–821.
- Sehgal, V. N., Srivastava, G. ve Dogra, S. (2007). Tacrolimus in Dermatology- Pharmacokinetics, Mechanism of Action, Drug Interactions, Dosages, and Side Effects: Part I. *LE JACQ*, **7**, 27–30.
- Sengoku, T., Kishi, S., Sakuma, S., Ohkubo, Y. ve Goto, T. (2000). FK506 inhibition of histamine release and cytokine production by mast cells and basophils. *International Journal of Immunopharmacology*, **22**(3), 189–201.
- Şenyiğit, T., Homan Gökçe, E. ve Özer, Ö. (2017). Gelation of Sodium-Deoxycholate: Influenced by the Presence of a Corticosteroid Betamethasone-17-Valerate. *Journal of Drug*, **1**(2), 7–13.
- Sinko, P. J. ve Singh, Y. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science-Physical Chemical and Biopharmaceutical Principle in The Pharmaceutical Science 6th Edition*. USA: Aptara, INC.
- Song, X., Pei, Y., Zhu, W., Fu, D. ve Ren, H. (2014). Particle-stabilizers modified from indica rice starches differing in amylose content. *Food Chemistry*, **153**, 74–80.

- Stella, V. J. ve He, Q. (2008). Cyclodextrins. *Society of Toxicologic Pathology*, **36**, 30–42.
- Stella, V. J. ve Rajewski, R. A. (1997). Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation and Delivery. *Pharmaceutical Research*, **14**(5), 556–567.
- Szejtli, J. (1998). Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews*, **98**(5), 1743–1753.
- Taguchi, H., Tanaka, H., Hashizaki, K., Saito, Y. ve Fujii, M. (2019). Application of Pickering Emulsion with Cyclodextrin as an Emulsifier to a Transdermal Drug Delivery Vehicle. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **42**(1), 116–122.
- Taneri, F. (2004). *Bazı Antimikrobiyal Maddelerin Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması ve Bunların Farmasötik Formülasyonlarda Kullanımı*. Doktora tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Tang, J., Quinlan, P. J. ve Tam, K. C. (2015). Stimuli-responsive Pickering emulsions: Recent advances and potential applications. *Soft Matter*, **11**(18), 3512–3529.
- Tanner, T., & Marks, R. (2008). Delivering drugs by the transdermal route: Review and comment. *Skin Research and Technology*, **14**(3), 249–260.
- Thompson, K. L., Williams, M. ve Armes, S. P. (2015). Colloidosomes: Synthesis, properties and applications. *Journal of Colloid and Interface Science*, **447**, 217–228.
- Timgren, A., Rayner, M., Sjöo, M. ve Dejmek, P. (2011). Starch particles for food based Pickering emulsions. *Procedia Food Science*, **1**, 95–103.
- The United States Pharmacopeial Convention (2013, Nisan). *Tacrolimus Revision Bulletin Official April 1 2013*. Erişim 25.07.2019, https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/revisions/tacrolimus-m80280-sm1.pdf
- Trommer, H. ve Neubert, R. H. H. (2006). Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacology and Physiology*, **19**(2), 106–121.
- Tu, F., Park, B. J., ve Lee, D. (2013). Thermodynamically stable emulsions using Janus dumbbells as colloid surfactants. *Langmuir*, **29**(41), 12679–12687.

- Uekama, K., Hirayama, F., ve Irie, T. (1998). Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chemical Reviews*, **98**(5), 2045–2076.
- Vávrová, K., Lorencová, K., Novotný, J., Holý, A. ve Hrabálek, A. (2008). Permeation enhancer dodecyl 6-(dimethylamino)hexanoate increases transdermal and topical delivery of adefovir: Influence of pH, ion-pairing and skin species. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **70**(3), 901–907.
- Venkatramanan, R., Swaminathan, A., Prasad, T., Jain, A., Zuckerman, S., Warty, V., ve ark. (1995). Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin. Pharmacokinet.*, **29**(6), 404–430.
- Waller, J. M. ve Maibach, H. I. (2005). Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): Blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Research and Technology*, **11**(4), 221–235.
- Walters, K. A. ve Roberts, M. S. (2002). Dermatological and transdermal formulations. In K. A. Walters (Ed.), *Dermatological and Transdermal Formulations*. New York: Marcel Dekker, INC.
- Walther, A. ve Müller, A. H. E. (2008). Janus particles. *Soft Matter*, **4**(4), 663–668.
- Wang, H. (2013). *Understanding of Charge Effects in Pickering Emulsions and Design of Double Pickering Emulsions Templated Composite Microcapsules*. Doctoral dissertation. Georgia Institute of Technology. USA.
- Wang, X. Y. ve Heuzey, M. C. (2016). Chitosan-Based Conventional and Pickering Emulsions with Long-Term Stability. *Langmuir*, **32**(4), 929–936.
- Wiedersberg, S., Leopold, C. S. ve Guy, R. H. (2008). Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **68**(3), 453–466.
- Wu, J. ve Ma, G.-H. (2016). Recent Studies of Pickering Emulsions: Particles Make the Difference. *Small*, **12**(34), 4633–4648.
- Wu, L., Liao, Z., Liu, M., Yin, X., Li, X., Wang, M. ve ark. (2016). Fabrication of non-spherical Pickering emulsion droplets by cyclodextrins mediated molecular self-assembly. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **490**, 163–172.

- Yang, F., Liu, S., Xu, J., Lan, Q., Wei, F. ve Sun, D. (2006). Pickering emulsions stabilized solely by layered double hydroxides particles: The effect of salt on emulsion formation and stability. *Journal of Colloid and Interface Science*, **302**(1), 159–169.
- Yang, Y., Fang, Z., Chen, X., Zhang, W., Xie, Y., Chen, Y., ve ark. (2017). An Overview of Pickering Emulsions: Solid-Particle Materials, Classification, Morphology, and Applications. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, 1–20.
- Zhang, S., Zhou, Y. ve Yang, C. (2015). Pickering emulsions stabilized by the complex of polystyrene particles and chitosan. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **482**, 338–344.
- Zhu, F. (2019). Starch based Pickering emulsions: Fabrication, properties, and applications. *Trends in Food Science and Technology*, **85**, 129–137.

PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DERMAL PICKERING EMÜLSİYON FORMÜLASYONLARININ OPTİMİZASYONU VE İN VİTRO PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%4	%2	%1	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
2	www.ministeriodesalud.go.cr İnternet Kaynağı	<%1
3	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
6	flipflashpages.uniflip.com İnternet Kaynağı	<%1
7	Contact Dermatitis, 2011. Yayın	<%1
8	Submitted to Nigde University Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Neriman	Soyadı	AYDİLEK
Doğ.Yeri	Ereğli/KONYA	Doğ.Tar.	09.05.1991
Email	aydilekneriman@hotmail.com	Uyruğu	TC.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ABD	
Lisans	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ	2016
Lise	KONYA EREĞLİ İVRİZ AÖL	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Stajer Eczacı	Ereğli Eczanesi (Ereğli/KONYA)	1,5 Ay-(2013-2014)
2.	Stajer Eczacı (ARGE-Analitik Geliştirme Departmanı)	Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.	1,5 Ay-(2014-2015)
3.	Stajer Eczacı	Mersin Eczanesi (ANKARA)	3 Ay-(2015-2016)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	orta	zayıf	orta		70

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	81,24	81,03	69,98

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Excel	İyi
Microsoft Word	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri)

