

ELEKTRO-PÜSKÜRTME YÖNTEMİ VE NANOTEKNOLOJİDEKİ UYGULAMALARI

APPLICATIONS OF ELECTROSPRAYING METHOD IN NANOTECHNOLOGY

Ulya BADILLI, Nilüfer TARIMCI

Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology
06100 Tandoğan-Ankara, TURKEY

ÖZET

Elektro-püskürtme (elektrohidrodinamik atomizasyon), elektriksel kuvvetler aracılığıyla sıvıların atomizasyonunun gerçekleştirildiği bir yöntemdir. Oldukça küçük ve dar büyüklük dağılımına sahip damlacıkların elde edilebilmesi, tek adımlı, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olması gibi pek çok avantaja sahiptir. Elektro-püskürtme yöntemi, özellikle son yıllarda, mikro - nanofilm depozisyonu, elektroenkapsülasyon ve mikro - nanopartikül üretimi gibi çok çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede, elektro-püskürtme yönteminin temel prensibi, püskürtme biçimleri, avantajları ve uygulama alanları açıklanmış ve bu teknik kullanılarak yapılan çalışmalardan örnekler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Elektro-püskürtme, Elektroenkapsülasyon, Nanoteknoloji

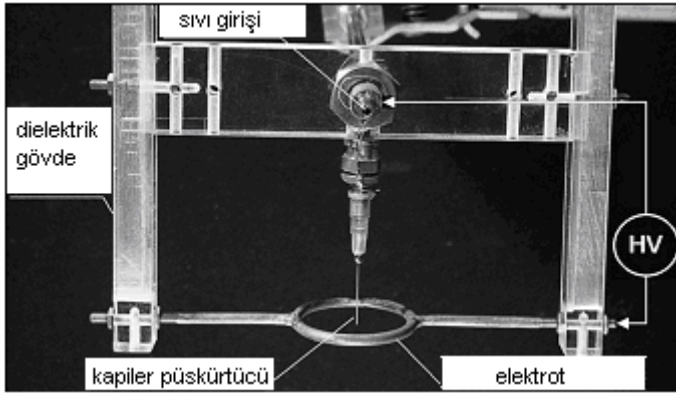
ABSTRACT

Electrospraying (electrohydrodynamic atomization) is a method that provides the atomization of liquids by means of electrical forces. It has several advantages like enabling the formation of considerably small droplets with a narrow size distribution as well as being a single step, cheap and easily applicable method. Electrospraying method is commonly used for micro - nanofilm deposition, electroencapsulation and micro - nanoparticle preparation in recent years. In this review, the basic principle, spraying modes, advantages and application fields of electrospraying method are explained, and examples of the studies carried out by this technique are summarized.

Key words: Electrospraying, electroencapsulation, nanotechnology

GİRİŞ

Elektro-püskürtme (elektrohidrodinamik atomizasyon), elektriksel kuvvetler aracılığıyla sıvıların atomizasyonunun gerçekleştirildiği bir yöntemdir. Tipik bir elektrohidrodinamik atomizör, genellikle kapiler bir püskürtücüden ve halka şeklinde bir elektrottan oluşmaktadır (Şekil 1). Bu yöntemde, yüksek elektrik potansiyeli altında tutulan kapiler püskürtücüden dışarıya akan sıvının, elektrik alan tarafından itilerek çok ince damlacıklar halinde dağılması sağlanmaktadır. Voltaj uygulanmadığında, kapiler püskürtücünün ucundaki sıvı yüzeyinde rol oynayan kuvvetler yüzey gerilimi ve basınçtır. Bu nedenle, püskürtücüden dışarıya akan sıvı bir yarı-küre oluşturmaktadır. Pozitif bir potansiyel uygulanması halinde, bu yarı-küre elektrik alan altında uzayarak koni şeklini almaktadır. Uygulanan potansiyel biraz daha artırıldığında, oluşan koni stabilize olmakta ve elektrik alan maksimum olduğunda, sıvının yüklü damlacıklar halinde dağılması sağlanmaktadır (1-3).



Şekil 1. Tipik bir elektrohidrodinamik püskürtücünün fotoğrafı (1)

Elektro-püskürtme işleminde yarı-kürenin şekline, fıskiye'nin hareket modeline ve damlacıkların oluşma şekline bağlı olarak pek çok püskürtme biçimi bulunmaktadır.

Elektro-püskürtme biçimleri iki ana kategoride gruplandırılmaktadır (Şekil 2) (1,4,5):

1) Damlatma (Dripping) biçimleri:

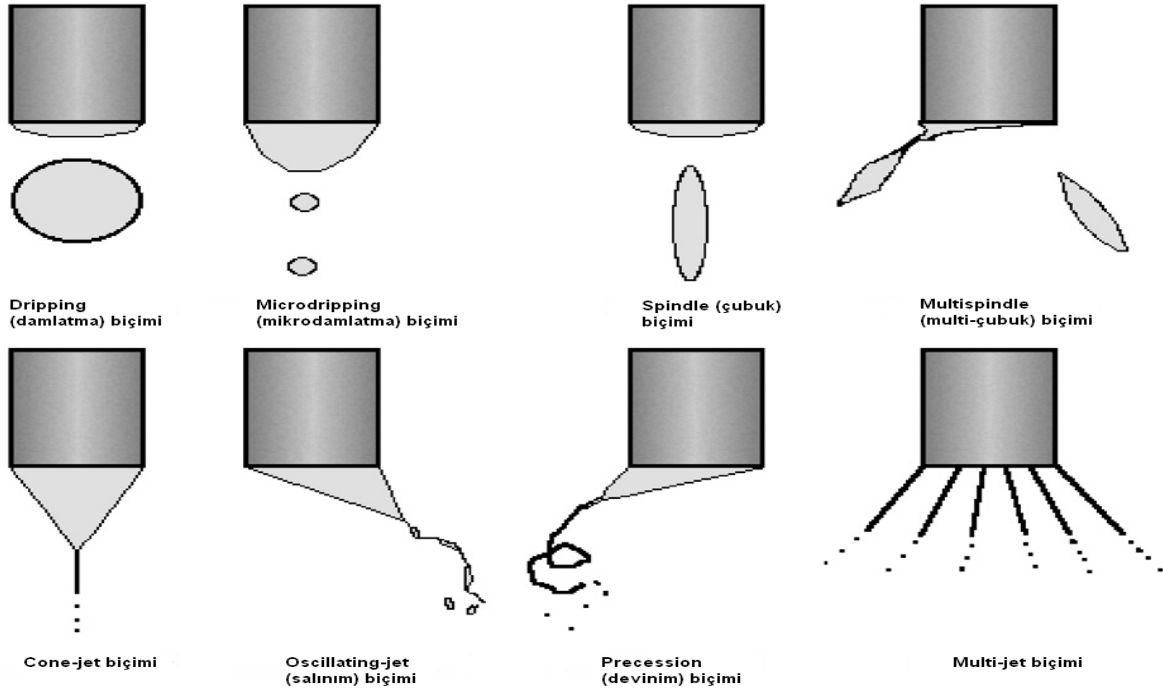
Sıvı parçacıklarının kapiler püskürtücüden doğrudan dışarı bırakılması ile karakterizedir. Bu sıvı parçacıkları düzenli büyük damlalar (damlatma biçimi), ince damlacıklar (mikrodamlatma biçimi), uzamış çubuklar (çubuk veya multi-çubuk biçimleri) veya bazen de düzensiz parçacıklar

şeklinde olabilmektedir. Ancak püskürtücünün çıkış ağzına belli mesafelerde bu sıvı parçacıkları küresel damlacıklara dönüşmektedir.

2) Püskürtme (Jet) biçimleri:

Sıvı, uzun ve ince bir fiskeye şeklinde bırakılmaktadır. Bu fiskeye düzgün ve stabil (cone-jet biçimi) olabilir veya herhangi bir düzenli yolda hareket edebilir. Örneğin, kapiler eksen çevresinde rotasyon yapabilir veya kendi düzleminde salınabilir. Birinci tip devinim biçimi, ikinci tip salınım biçimi olarak adlandırılmaktadır. Bazen, kapiler püskürtücü ucunun çevresinde birkaç tane ince fiske bulunabilir. Bu özel biçim, multi-jet biçimi olarak bilinmektedir. Her durumda, fiskeye elektrostatik kuvvetler nedeniyle damlacıklar halinde dağılmaktadır.

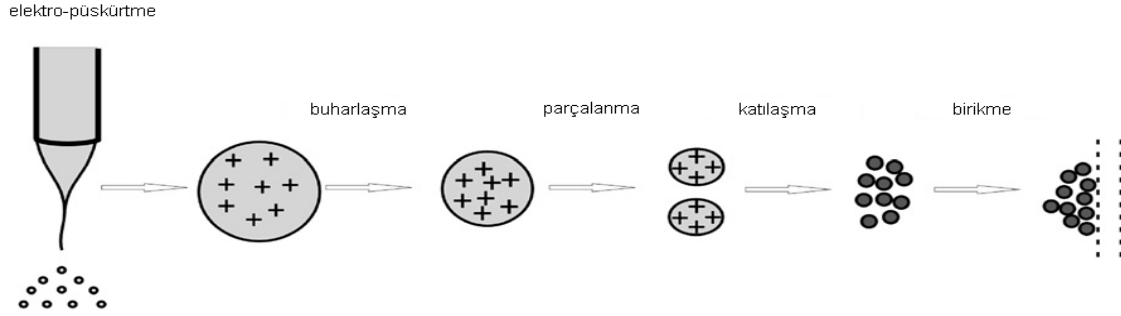
Farklı özellikteki sıvılar için, sıvının akış hızı ve püskürtücüye uygulanan elektrik potansiyelindeki değişikliklere bağlı olarak, püskürtme biçimleri birinden diğerine dönüşebilmektedir. Her sıvı için bütün püskürtme biçimleri uygulanamayabilir. Örneğin, distile su için mikrodamlatma biçimi uygun bulunmamıştır (5).



Şekil 2. Elektro-püskürtme biçimlerinin şematik gösterimi (1)

Elektro-püskürtme ile üretilen yüksek derecede yüklenmiş damlacıklar, karşı tarafta bulunan elektroda doğru elektriksel alan boyunca yolculuk etmektedir. Damlacıklar gaz fazı içinde yolculuk

ederken çözücünün buharlaşması nedeniyle küçülmekte ve bunun sonucunda damlacıkların fizyonu (parçalanması) gerçekleşmektedir. Katılan partiküller, elektrodun üzerine yerleştirilmiş olan substratın yüzeyinde birikmektedir (Şekil 3). Damlacık boyutu, yolculuk mesafesine ve dolayısıyla süresine bağlı olduğu için, elde edilen final partikül boyutu püskürtücü sistemin geometrisi ile ilişkilidir (6).



Şekil 3. Elektro-püskürtme yöntemi ile partikül oluşumunun adımları (1)

Elektro-püskürtme, konvansiyonel mekanik atomizörlere kıyasla şu avantajlara sahiptir (1,7,8):

- Damlacık boyutu, konvansiyonel mekanik atomizörler ile elde edilenden daha küçüktür, yüzlerce mikrometreden onlarca nanometreye kadar değişebilir.
- Damlacıkların büyüklük dağılımı genellikle dardır ve standart sapma küçüktür. Uniform partiküllerin üretimi mümkün olmaktadır.
- Yüklü damlacıklar birbirlerini ittikleri için boşlukta kendi kendilerine dağılmaktadır, böylece damlacık koagülasyonu önlenmektedir.
- Yüklü damlacıkların hareketi elektrik alanlar vasıtasıyla kolaylıkla kontrol edilebilmekte, yön değiştirme veya odaklama yapılabilmektedir.
- Yüklü damlacıkların bir nesne üzerine birikme (depozisyon) etkinliği, yüklü olmayan damlacıklardan daha büyüktür.
- Etkin maddenin taşıyıcı sistem içine yüklenmesi genellikle tek adımlı bir işlemdir. Etkin maddenin polimerik matris içinde homojen dağılımının sağlanabildiği, yüksek etkin madde yükleme kapasitesi ve enkapsülasyon etkinliğinin elde edilebildiği bir yöntemdir.
- Ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Elektro-püskürtme yönteminin uygulama alanları:

Elektro-püskürtme yöntemi son yıllarda nanoteknoloji alanında çok çeşitli uygulama alanları bulmuştur. Bu uygulama alanları şu şekilde özetlenebilir:

- 1) Mikrofilm ve nanofilm depozisyonu
- 2) Püskürtme ile şekillendirme ve doğrudan yazma
- 3) Elektroenkapsülasyon
- 4) Mikropartikül ve nanopartikül üretimi

Elektro-püskürtme yöntemi farmasötik alanda elektroenkapsülasyon ve mikro – nanopartikül üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır.

1) Mikrofilm ve nanofilm depozisyonu:

10 µm'den daha ince katı filmler mikro ve nanoelektromekanik sistemlerin üretiminde, iletken, yarı iletken ve yalıtkan tabakaların hazırlanmasında ya da mekanik elementlerin yüzey özelliklerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Bir substrat üzerinde ince film tabakası depozisyonu için pek çok konvansiyonel yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler şu şekilde sıralanabilir (1,9):

- Substrat üzerine kolloidal süspansiyonun veya çözeltinin dökülmesi ve çözücünün buharlaştırılması

- Katot püskürtme
- Substrat üzerinde materyalin buharının yoğunlaştırılması
- Lazerle aşındırma
- Kimyasal buhar depozisyonu
- Fiziksel buhar depozisyonu
- Radyo-frekans kaplama
- Elektrolizle kaplama

Yukarıda sayılan yöntemlerden katot püskürtme, kimyasal buhar depozisyonu veya buhar yoğunlaştırılması yöntemleri kullanıldığında, madde kaybı büyük olmaktadır. Materyalin çözeltisi veya süspansiyonu substrat üzerine basitçe döküldüğünde veya mekanik atomizörler ile püskürtüldüğünde ise, oluşan tabaka uygun homojenlikte ve bütün yüzey boyunca aynı kalınlıkta olmamaktadır. Bir substrat üzerinde oluşturulan ince filmin kalitesi, tabakayı oluşturan partiküllerin

veya damlacıkların büyüklüğüne, monodispersitelerine ve yüzey üzerinde uniform dağılımlarına kuvvetle bağlıdır. Filmdeki çatlakların ve boşlukların sayısını ve büyüklüğünü azaltabilmek için, dar büyüklük dağılımına sahip küçük partiküllerin oluşturulması gerekmektedir. Elde edilen tabakanın pürüzsüz ve aynı kalınlıkta olması için, damlacıkların substrat üzerinde uniform olarak disperse olmaları sağlanmalıdır.

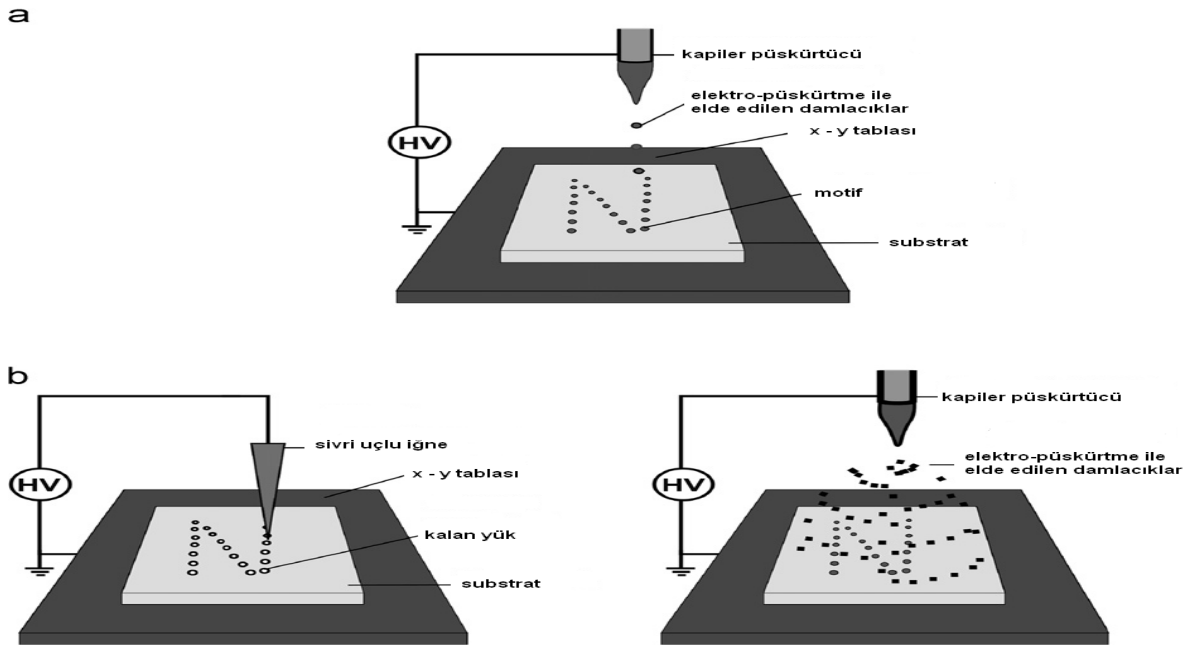
Elektro-püskürtme yöntemi, bütün bu sayılan gereklilikleri karşılaması nedeniyle, yüksek kalitede tabakaların ve filmlerin üretimi için umut vadeden bir uygulamadır. Dar partikül büyüklüğü dağılımına sahip, mikrometre ve mikrometre altı boyutta ince damlacıkların oluşturulmasına imkan vermektedir. Elektrostatik kuvvetler, püskürtücü ile substrat arasındaki boşlukta damlacıkları homojen bir şekilde dağıtmaktadır. Elektro-püskürtme işlemi, sıvının akış hızının ve püskürtücüye uygulanan voltajın ayarlanmasıyla kolayca kontrol edilebilmektedir ve kimyasal veya fiziksel buhar depozisyonu gibi yöntemlere kıyasla daha ucuz bir yöntemdir. Püskürtme sistemleri genellikle cone-jet biçiminde çalışmaktadır, bazen multi-jet biçimi de kullanılmaktadır (9).

Elektro-püskürtme işleminde, genellikle depozisyonu yapılacak materyal substrat üzerine doğrudan püskürtülmektedir. Bununla birlikte, tabaka bir prekürsörden hareketle de oluşturulabilir. Prekürsör, yüksek sıcaklıkta dekompoze olan bir madde olabilir. Bununla birlikte, kendisiyle aynı anda püskürtülen ya da gaz fazında taşınan diğer bir bileşik ile kimyasal reaksiyona girerek hedeflenen maddeye dönüşen bir bileşik de olabilir. Reaksiyonlar genellikle substrat üzerinde meydana gelmekte ve yeni bir ürün elde edilmektedir (1).

2) Püskürtme ile şekillendirme ve doğrudan yazma:

Püskürtme ile şekillendirme, kalın bir kaplama veya bulk bir ürün oluşturmak üzere, ince eritilmiş metal damlacıklarının veya yarı katı partiküllerin bir substrat üzerinde tabaka tabaka depozisyonunun gerçekleştirilmesi işlemidir (7,9). Püskürterek şekillendirme işlemi için elektro-püskürtme yönteminin kullanılması ilk olarak Chen ve ark. (1996) tarafından önerilmiştir (10). Elektro-püskürtme ile şekillendirme, kolloidal bir süspansiyonun veya çözeltinin elektrohidrodinamik atomizasyon ile oluşturulan damlacıklarının tabaka tabaka depozisyonudur ve bu yöntemle elde edilen partiküller aynı boyutta ve benzer termodinamik özelliktedir. Bu durum, bulk ürünlerdeki boşluk ve çatlakların sayısının ve boyutunun azalması gibi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Konvansiyonel püskürtme ile şekillendirme sistemlerinde materyalin ortalama %50'si püskürtülebilirken, elektro-püskürtme ile şekillendirme işleminde etkinlik %80'in üzerine çıkmaktadır (7,9).

Doğrudan yazma, substrat üzerinde bir motif çizmek için sıvı veya yarı katı fazdaki bir materyalin damla damla depozisyonu işlemidir. Substratın bir x-y tablası üzerinde bilgisayarla kontrol edilerek hareket ettirilmesiyle motif doğrudan çizilebilmektedir. Elektro-püskürtme tekniği düşük maliyetli, hareket kabiliyeti yüksek ve hızlı bir işlem olması nedeniyle, doğrudan yazma uygulamaları için ideal bir yöntem olarak düşünülmektedir. Ayrıca konvansiyonel litografi veya mürekkep püskürtmeli yazma yöntemleri ile kıyaslandığında, elektro-püskürtme ile daha yüksek çözünürlükteki motifler elde edilebilmektedir (1,7). Jayasinghe ve Edirisinghe (2002) tarafından geliştirilen bir yöntem ile, dielektrik substratın altına kapiler püskürtücü ile eşksenli olan sivri uçlu iğne şeklindeki bir partikül toplayıcının yerleştirilmesiyle baskı kalitesi artırılmıştır. Söz konusu sistemde partikül toplayıcı ya topraklanmış ya da damlacıklarınkine zıt polaritedeki yüksek potansiyel altında tutulmuştur. Böyle bir konfigürasyonda, elektrot damlacıkları kendine doğru çekmekte ve substrat üzerindeki hedef noktaya yönlenmelerine yardımcı olmaktadır (11). Geliştirilen bir diğer yöntemde ise, yüklü olmayan substrat üzerinde kayan ve yüksek potansiyel altında bulunan paslanmaz çelik bir iğne ile motif çizilmiş ve substrat daha sonra elektro-püskürtme ile elde edilen ve motifinkine zıt polariteye sahip damlacıklara maruz bırakılmıştır. Böylece doğrudan yazma işlemi gerçekleştirilmiştir (12).



Şekil 4. Doğrudan yazma işleminin şematik gösterimi: (a) elektro-püskürtme ile elde edilen damlacıkların kullanıldığı tek adımlı işlem, (b) iki adımlı işlem: sivri uçlu bir iğne ile iyon depozisyonu ve bunu takiben nanoelektro-püskürtme (1)

3) Elektroenkapsülasyon:

Enkapsülasyon; çekirdek materyal olarak katı partiküllerin, sıvı damlacıkların veya gaz baloncuklarının, başka bir materyalden yapılan katı veya sıvı bir kılıf içinde hapsedilmesi işlemidir. Enkapsülasyonun gerçekleştirilmesi için elektriksel kuvvetlerin kullanılması işlemi ise elektroenkapsülasyon olarak adlandırılmaktadır (1). Çeşitli elektroenkapsülasyon teknikleri mevcuttur ve bu teknikler şu şekilde gruplandırılmaktadır (1,8):

a) İki zıt yüklü damlacığın etkileşmesi:

Yan yana duran ve biri pozitif, diğeri negatif olmak üzere zıt potansiyelerde tutulan iki ayrı kapiler püskürtücüden dışarı bırakılan zıt yüklü damlacıklar, Coulomb etkileşmesi nedeniyle çarpışmakta ve daha yüksek yüzey gerilimine sahip damlacık daha küçük yüzey gerilimine sahip damlacık içinde enkapsüle olmaktadır.

b) Elektro-püskürtme ve çözücünün buharlaştırılması:

Polimer çözeltisi içinde süspande edilen etkin maddenin elektro-püskürtme işlemine tabi tutulmasıyla oluşan damlacıkların, elektrot üzerindeki substrata doğru hareketi sırasında çözücünün buharlaşmasıyla kabuk sertleşmekte ve etkin maddenin polimer içinde enkapsülasyonu gerçekleştirilmektedir. Partikül koagülasyonunun, agregasyonun veya flokülasyonun önlenmesi için, hazırlanan süspansiyona genellikle bir sürfaktan eklenmektedir.

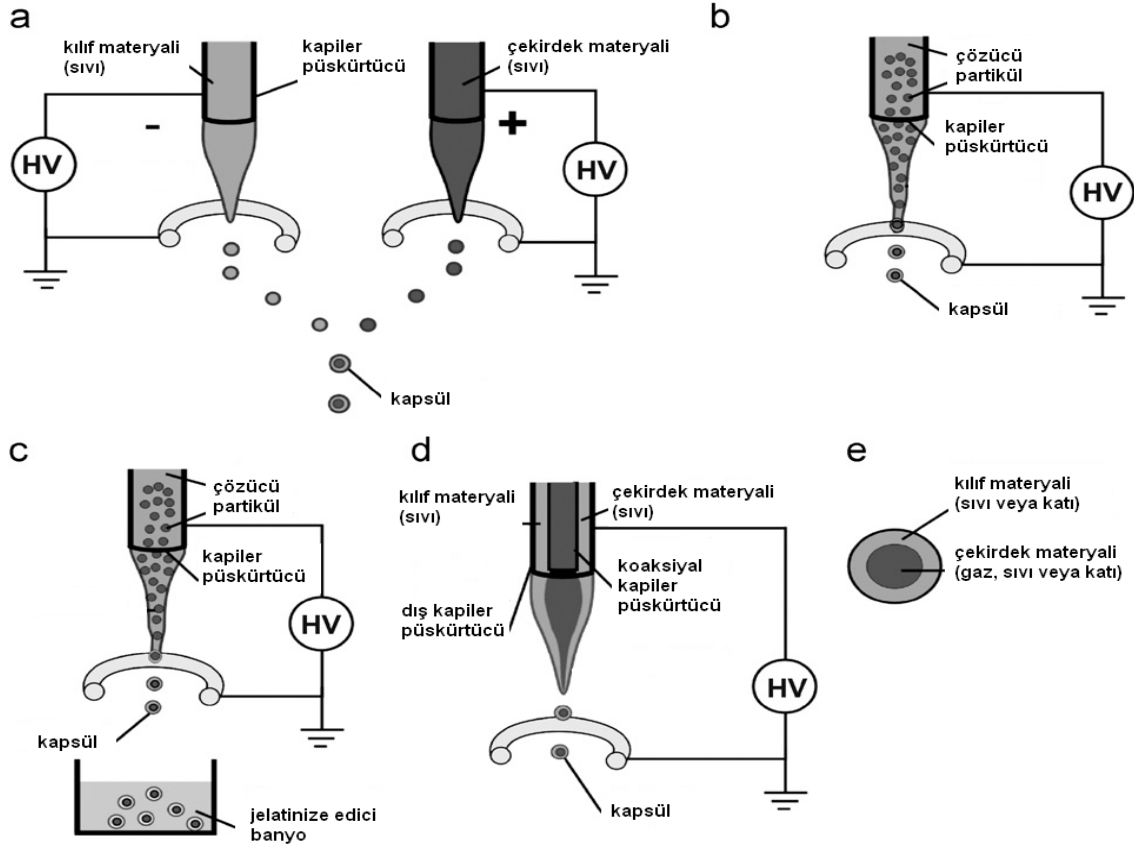
c) Elektro-püskürtme ve jelatinizasyon işlemi:

Polimer çözeltisi içinde süspande edilen etkin maddenin, kimyasal veya iyonik bir çapraz bağlayıcı ajan içeren banyo içine püskürtülmesi ile gerçekleştirilmektedir. Böylece çekirdek materyal üzerinde sert bir kılıf oluşmakta ve polimer içinde etkin madde hapsedilmektedir.

d) Elektro-koekstruzyon (Koaksiyal elektro-püskürtme):

İki farklı sıvının iki koaksiyal (eş eksenli) kapiler püskürtücüden eş zamanlı olarak püskürtülmesi işlemidir. Kapiler püskürtücüler aynı potansiyele sahiptir. Çekirdek sıvı merkezdeki püskürtücü içinden, kılıfı oluşturacak sıvı da iki püskürtücü arasındaki dairesel boşluktan akmaktadır. Bu teknik, üretimin kısa sürede tamamlanması, yüksek yükleme kapasitesi ve enkapsülasyon etkinliği sağlaması gibi avantajlara sahiptir.

Yukarıda açıklanan teknikler Şekil 5’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5. Elektroenkapsülasyon tekniklerinin şematik gösterimi (a) iki zıt yüklü damlacığın etkileşmesi, (b) kolloidal süspansiyonun elektro-püskürtme işlemi ve çözücünün buharlaştırılması, (c) kolloidal süspansiyonun elektro-püskürtme işlemi ve jelatinizasyon, (d) elektro-koekstrüzyon, (e) mikro / nanokapsül yapısı (1)

Koaksiyal elektro-püskürtme, hem mikrometre hem de nanometre boyutunda kapsüllerin üretimi için uygun bir yöntemdir. Bu yöntem ile enkapsülasyon işleminin gerçekleştirilmesi, ilaç ve gıda endüstrisinde büyük bir öneme sahiptir (13). Loscertales ve ark. (2002), koaksiyal elektro-püskürtme yöntemi ile 0,15 – 10 μm aralığında partikül büyüklüğüne sahip monodispers kapsüller üretmişler ve partikül boyutunun akış hızı, voltaj, çözeltilerin fiziksel özellikleri ve püskürtme sırasında iç ve dış kapiler püskürtücülerden akan çözeltiler arasındaki etkileşme gibi çeşitli parametrelere bağlı olduğunu göstermişlerdir. Zeytinyağı ile su damlacıklarının kaplanması sırasında, hem çekirdekteki su miktarının hem de kılıfı oluşturan yağ tabakasının kalınlığının iyi bir şekilde kontrol edilebildiğini belirtmişlerdir (14). Pareta ve Edirisinghe (2006), koaksiyal elektrohidrodinamik atomizasyon yöntemini kullanarak polimer kaplı nişasta ve sığır serum

albumini (BSA) mikropartikülleri hazırlamışlardır. Bu amaçla ilk olarak dimetil sülfoksit içinde nişasta çözeltisi hazırlanmış ve daha sonra BSA'nın sulu çözeltisi bu çözeltiliye eklenerek nişasta – BSA çözeltisi elde edilmiştir. Elde edilen final çözeltinin içteki, polimerin (polidimetilsiloksan) ise dıştaki kapiler püskürtücüden akmasını sağlayarak koaksiyal elektro-püskürtme işlemi gerçekleştirilmiş ve böylece, 5 – 6 µm büyüklüğünde oldukça monodispers mikropartiküller elde edilmiştir. Çalışmada BSA'nın yapısının ve aktivitesinin mikropartiküller içinde korunduğu ve 7 günlük periyod sonunda proteinin % 75'inin salındığı gösterilmiştir. Bu tek adımlı ve nispeten basit yöntem ile proteinlerin zararlı organik çözücülere maruziyetinin önlenmesi ve bu nedenle bu yöntemin protein yüklü biyoparçalanabilir mikropartiküllerin hazırlanması için kullanılabilirliği bildirilmiştir (15). Yapılan bir başka çalışmada da, koaksiyal elektro-püskürtme yöntemi ile küresel, polimerik çekirdek – kılıf mikrokapsülleri hazırlanmıştır. Çalışmada üretimin tekrarlanabilirliğini artırabilmek için, içteki kapiler püskürtücü dıştaki püskürtücünün iç yüzeyine temas ettirilmiştir. Polistiren veya polimetil metakrilat bir çekirdekten ve polikaprolakton bir kılıftan oluşan mikrokapsüller üretilmiştir. Kılıfı oluşturan çözeltinin besleme hızı çekirdeği oluşturan çözeltininkinden daha yüksek olduğunda, küresel mikrokapsüllerin elde edilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, uygulanan voltajın ve volumetrik besleme hızının ayarlanması ile mikropartiküllerin partikül büyüklüğünün 3 – 6 µm arasında tutulabildiği belirtilmiştir (16).

Koaksiyal elektrodinamik atomizasyon yöntemi, monodisperse yakın büyüklük dağılımına sahip mikrobalonların hazırlanması için de kullanılabilir. Farook ve ark. (2007)'nin yaptığı bir çalışmada, koaksiyal elektro-püskürtme yöntemi ile, 10 µm'den küçük ve dar partikül büyüklüğü dağılımına sahip balonlar içeren mikrobalon süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu amaçla, dıştaki püskürtücüden gliserol akıtılırken aynı anda içteki püskürtücüden de hava akışı sağlanmış ve stabil cone-jet biçiminde elektrodinamik atomizasyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen mikrobalonların büyüklüğü, optik mikroskop ve lazer difraktometre ile ölçülmüştür. Partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımındaki anahtar parametrenin, dış püskürtücüdeki sıvı ile iç püskürtücüdeki havanın akış hızları arasındaki oran olduğu, özellikle de havanın akış hızının işlemi önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise, diyagnostik ve terapötik uygulamalarda kullanılmak üzere fosfolipid kaplı mikrobalonların hazırlanması için koaksiyal elektro-püskürtme işlemi uygulanmıştır. Sıvı ortam olan lipid süspansiyonunun ve gaz fazı olan havanın aynı anda koaksiyal akışı gerçekleştirilerek, elektrik alan etkisi ile lipidin havayı enkapsüle etmesi ve böylece balonların oluşması sağlanmıştır. Bu yöntemle, ortalama çapı 10 µm'nin altında olan ve dar büyüklük dağılımına sahip ($6,6 \pm 2,5$ µm) mikrobalonlar başarıyla hazırlanmıştır. Bu mikrobalonların oda sıcaklığında (22 °C) oldukça stabil olduğu, vücut sıcaklığında ise (37 °C)

ortalama baloncuk çapının başlangıçta hızla azaldığı ve 20 dakika sonra 1 – 2 µm’de stabil kaldığı gösterilmiştir (18).

4) Mikropartikül ve nanopartikül üretimi:

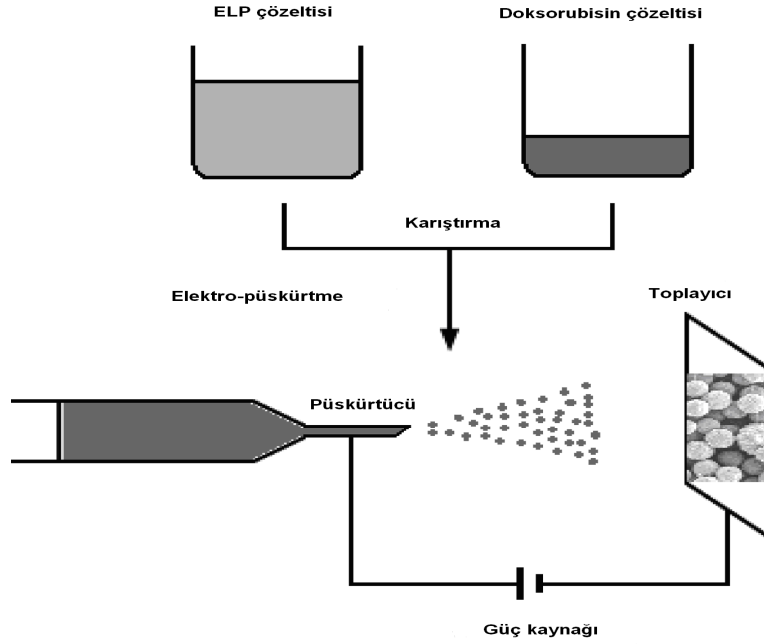
Etkin maddelerin polimerik mikro ve nanopartiküller içinde enkapsülasyonu, elektro-püskürtme yönteminin en sık kullanılan uygulama alanlarından biridir. Polimer ve etkin maddenin çözücü veya çözücü karışımları içinde çözülmesi ve elde edilen çözeltinin elektro-püskürtme işlemine tabi tutulmasıyla etkin madde yüklü polimerik mikro veya nanopartiküller üretilmektedir. Nanometrik ve monodispers polimerik partiküllerin üretimi için, püskürtücüde stabil cone-jet biçiminin oluşturulması gerekmektedir. Bunun için, püskürtülen sıvının iletkenliği, akış hızı, voltaj ve elektro-püskürtme mesafesi (elektrot ile püskürtücü arasındaki mesafe) parametrelerinin optimizasyonu ve korelasyonu sağlanmalıdır. Partiküllerin büyüklüğü ve morfolojisi ise, kapiler püskürtücünün çapı, polimer konsantrasyonu, polimerin molekül ağırlığı, kullanılan çözücünün buhar basıncı ve buna bağlı olarak buharlaşma hızı gibi işlem ve formülasyon parametreleri ile kontrol edilebilmektedir. Elektro-püskürtme yöntemi ile presipitasyon, çoklu emülsiyon veya emülsifikasyon ve çözücü difüzyon yöntemleri gibi konvansiyonel yöntemlere kıyasla daha yüksek enkapsülasyon etkinliği elde edilmekte; ancak, endüstriyel boyutta üretim gerçekleştirilememektedir (6).

Mikro ve nanopartikül üretimi için elektro-püskürtme yönteminin kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde, genellikle poli(laktik asit) (PLA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(ε-kaprolakton) (PCL) gibi sentetik ve kitozan gibi doğal polimerlerin kullanıldığı görülmektedir.

Arya ve ark. (2008), geniş spektrumlu bir antibiyotik olan ampisilin yüklü kitozan mikro / nanopartiküllerinin üretimi için elektro-püskürtme yöntemini uygulamışlar ve kapiler püskürtücünün çapı, elektro-püskürtme mesafesi, voltaj, kitozan ve asetik asit konsantrasyonu gibi çeşitli işlem ve formülasyon parametrelerinin elde edilen partiküllerin büyüklüğü ve morfolojisi üzerine etkisini incelemişlerdir. Püskürtücünün çapı artırıldığında, polimer çözeltisinin stabil bir püskürtme biçimi ile püskürtülmesine imkan veren optimum akış hızının ve bunun sonucunda da mikro / nanopartiküllerin elde edildiğini belirtmişlerdir. Elektro-püskürtme mesafesi 6 cm olarak ayarlandığında partiküllerin elektroda ulaşmasından önce çözücünün tamamen buharlaşması için yeterli sürenin sağlanmadığını, 7 ve 8 cm’lik mesafelerde küresel şekilli ve minimum polidispersite indeksine sahip partiküllerin elde edildiğini, 8 cm’den daha büyük mesafelerde ise elektrik alan şiddetindeki azalma nedeniyle partiküllerin depozisyonunun azaldığını bildirmişlerdir.

Mikropartiküllerin büyüklüğü ve büyüklük dağılımı bakımından en iyi sonuçlar 28 kV'luk voltaj değeri ile elde edilirken, daha düşük ve daha yüksek voltaj değerlerinde ise anormal şekilli partiküllerin düzensiz depozisyonunun gerçekleştiği bulunmuştur. Kitozan konsantrasyonu %2 olduğunda minimum polidispersiteye sahip küresel partiküller elde edilmiştir. Asetik asit konsantrasyonu %90 h/h olduğunda elde edilen çözeltinin viskozitesi, elektriksel kuvvetlerin yeterli düzeyde etki gösterebildiği en uygun koşulları sağlamıştır. Böylece küresel partiküller agregasyon olmaksızın elde edilebilmiştir (19). Xu ve Hanna (2007) da, sığır serum albumini (BSA) yüklenmiş ve tripolifosfat ile çapraz bağlanmış kitozan kapsüllerini elektro-püskürtme tekniği kullanarak hazırlamışlardır. Çalışmada kitozan ve tripolifosfat çözeltilerinin konsantrasyonunun, akış hızının ve BSA:kitozan oranının, elde edilen partiküllerin morfolojisi, büyüklüğü, enkapsülasyon etkinliği, yükleme kapasitesi ve *in vitro* etkin madde salımı üzerine etkisi kapsamlı olarak incelenmiştir. Kitozan konsantrasyonunun fazla olduğu yüksek viskozluktaki örneklerde sürekli ve stabil bir püskürtme elde edebilmek için yüksek voltajın gerekli olduğu bildirilmiştir. Elde edilen partiküllerin küresel olduğu, partikül boyutunun akış hızındaki artış ile arttığı, ancak kitozan ve tripolifosfat konsantrasyonundaki artış ile önemli bir değişiklik göstermediği sonucuna varılmıştır. Enkapsülasyon etkinliği ve yükleme kapasitesinin; kitozan konsantrasyonu, BSA:kitozan oranı ve tripolifosfat konsantrasyonu arttıkça arttığı ve akış hızı arttıkça azaldığı gösterilmiştir (20).

Wu ve ark.'nın (2009) yaptıkları çalışmada, biyoparçalanabilir, biyogeçimli ve biyolojik uyarılara cevap veren polimer olarak rekombinant elastin benzeri polipeptidler (ELP) ve kemoterapötik ajan olarak doksorubisin kullanılmış ve elektro-püskürtme yöntemi ile nanopartiküller hazırlanmıştır (Şekil 6). ELP'nin molekül ağırlığının ve konsantrasyonunun nanopartiküllerin morfolojisi üzerine önemli etkisinin olduğu, küresel partiküllerin düşük molekül ağırlığına sahip ELP polimerleri ile daha kolay üretilebildiği belirtilmiştir. Bununla birlikte yüksek akış hızlarının ve düşük voltaj değerlerinin, küresel partiküllerin yanı sıra kuyruklu partiküllerin ve iplikçiklerin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca, doksorubisinin ELP nanopartiküllerinden salımının, ELP'nin pH'ya bağımlı olarak çözünmesini takiben gerçekleştiği ifade edilmiştir (21).



Şekil 6. ELP - Dokсорubisin nanopartiküllerinin üretiminin şematik gösterimi (21)

Elektro-püskürtme yöntemi ile ve sentetik biyoparçalanabilir bir polimer olan PLA kullanılarak BSA yüklü mikropartiküllerin hazırlandığı bir çalışmada, PLA'yı çözmek için kullanılan çözücünün tipinin ve PLA çözeltisinin konsantrasyonunun; PLA çözeltilerinin ve PLA - BSA emülsiyonlarının viskozitesinin, elektrik iletkenliğinin ve yüzey geriliminin; uygulanan voltajın ve akış hızının partiküllerin morfolojisi ve büyüklüğü üzerine etkisi değerlendirilmiştir. PLA için 1,2-dikloroetanın diklorometandan daha iyi bir çözücü olduğu, dikloroetan ile aseton karıştırıldığında ise elektrik iletkenliğinin arttığı ve partikül boyutunun azaldığı; ancak, partiküllerin küreselliğinin bozulmaya başladığı gösterilmiştir. PLA konsantrasyonunun % 1'den % 3'e çıkarılmasıyla partikül büyüklüğünün arttığı ve partiküllerin şeklinin küreselleştiği, konsantrasyonun % 4'e çıkarılması ile boncuklar ve iplikçiklerden oluşan bir karışımın elde edildiği belirtilmiştir. Uygulanan voltajın 10 kV'den 15 kV'ye çıkartılması ile partikül büyüklüğünün azaldığı; akış hızının 0,5 ml/saatten 3 ml/saate artırılması sonucunda ise partikül boyutunda artış gözlemlendiği ifade edilmiştir (22). Çalışmanın devamında, BSA:PLA ve organik faz:sulu faz oranlarının, elde edilen mikropartiküllerin fizikokimyasal özellikleri üzerine etkisi incelenmiştir. Organik faz:sulu faz ve BSA:PLA oranları arttıkça BSA - PLA emülsiyonunun viskozitesi artmış, sulu fazın oranı arttığında emülsiyonun elektrik iletkenliği yükselmiştir. Tüm formülasyonlar için verim değerleri % 64,3±1,8 ile % 80,1±2,6 arasında değişirken, BSA yükleme kapasitelerinin de % 74,2±1,38 - % 91,4±0,17 aralığında olduğu bulunmuştur. Enkapsülasyon

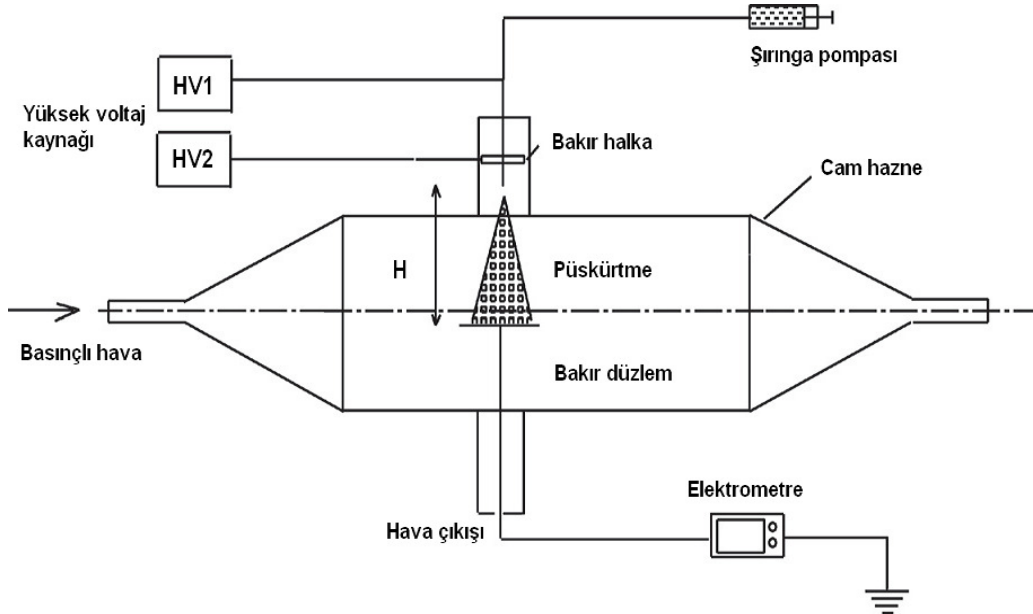
etkinliği, BSA:PLA oranının artmasıyla azalırken, organik faz:sulu faz oranının artmasıyla doğru orantılı olarak artmıştır. Çalışmada maksimum yükleme etkinliği % 80,6 olarak bulunmuştur. Yüksek BSA:PLA oranı, mikropartiküllerden BSA salımını önemli ölçüde artırmış; bununla birlikte organik faz:sulu faz oranındaki artış BSA salımını yavaşlatmıştır (23).

Meng ve ark. (2009), biyogeçimli ve biyoparçalanabilir mikropartiküller üretmek için dört farklı molekül ağırlığına sahip PLGA kullanmış ve voltaj, akış hızı, polimer konsantrasyonu ve kullanılan çözücü gibi parametreleri değiştirerek elektro-püskürtme yöntemini uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda PLGA'nın molekül ağırlığının ve konsantrasyonunun, küresel partiküllerin elde edilmesinde anahtar parametre olduğu bulunmuştur. Yüksek molekül ağırlığındaki polimerlere kıyasla, düşük molekül ağırlığına sahip PLGA'lar ile çok daha geniş bir konsantrasyon aralığında küresel PLGA partikülleri üretilebilmiştir. Kullanılan çözücünün özelliklerinin de önemli bir rol oynadığı ve düşük elektrik iletkenliğe, düşük dielektrik sabitine ve yüksek buhar basıncına sahip olan kloroform gibi çözücüler kullanılarak stabil cone-jet biçiminin sağlanabildiği bildirilmiştir. N,N-dimetilformamid gibi tam tersi özelliklere sahip bir çözücünün eklenmesi ise stabil püskürtmeyi engelleyerek polidispers partiküllerin oluşumuna neden olmuştur (24).

Xie ve ark. (2006), elektrohidrodinamik atomizasyon yöntemi ile paklitaksel yüklü biyoparçalanabilir polimerik mikro ve nanopartiküller hazırlamışlardır. Polimer konsantrasyonu, akış hızı, sürfaktanlar ve organik tuzlar gibi çeşitli işlem ve formülasyon parametrelerinin değiştirilmesiyle partikül şekli ve büyüklüğünün kontrol edilebildiğini göstermişlerdir. Püskürtülen çözeltinin iletkenliğini artırmak için organik tuzların kullanılmasıyla, nispeten yüksek akış hızında bile, 250 nm civarında partikül büyüklüğüne sahip PLGA nanopartiküllerinin elde edilebildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, organik çözücünün buharlaşma hızının değiştirilmesiyle, partiküllerde por oluşumunun kontrol edilebildiğini ifade etmişlerdir (25). Yine Xie ve ark. (2006)'nın gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada ise, elektrohidrodinamik atomizasyon ile üretilen biyoparçalanabilir polimerik mikropartiküllerin, C6 glioma tedavisinde paklitakselin sürekli salımını sağlamak amacıyla kullanımı araştırılmıştır. Paklitakselin C6 glioma hücrelerine taşınması ve sitotoksitesisi hücre kültürü çalışmalarıyla *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Hücre siklusu sonuçları, elektro-püskürtme ile enkapsülasyondan sonra paklitakselin biyolojik fonksiyonunun korunduğunu ve C6 glioma hücrelerinin çoğunu G₂/M fazında inhibe ettiğini göstermiştir. 4-5 günlük tedaviden sonra, paklitaksel yüklü biyoparçalanabilir mikropartiküllerin C6 glioma hücrelerindeki sitotoksitesisinin, ticari piyasa preparatından (Taxol®) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmada geliştirilen mikropartiküler ilaç taşıyıcı sistemin, malign glioma tedavisinde lokal ilaç uygulaması için umut verici olabileceği belirtilmiştir (26). Bir başka çalışmada da, paklitaksel yüklü PCL mikropartikülleri elektro-püskürtme tekniği ile üretilmiştir.

Faz Doppler partikül analiz cihazı kullanılarak püskürtme biçimleri belirlenmiş ve optimum işlem koşulları tayin edilmiştir. Ventilasyonun artırılmasıyla ve filtre kağıdında biriken partiküllerin oluşturduğu kek üzerindeki artık elektrik yükünün uygun şekilde boşaltılmasıyla, ürün veriminin % 80 civarına çıkarılması sağlanmıştır. *In vitro* çıkış deneyi sonucunda, tüm formülasyonlardan 45 gün içinde salınan paklitaksel miktarının, mikropartiküller içinde enkapsüle edilen total etkin maddenin %40'ından az olduğu bulunmuştur. Hazırlanan partiküllerin hücresel tutulum etkinlikleri de incelenmiş, iki saat içerisinde hücreye alınan partiküllerin miktarının zamanla arttığı ve iki saat sonunda yaklaşık % 60'a ulaştığı belirlenmiştir (27).

Yao ve ark. (2008) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, kapiler püskürtücünün ve halka elektrodun cam bir hazne içine yerleştirildiği modifiye bir elektro-püskürtme sistemi kullanarak polimerik partiküller üretilmiştir (Şekil 7). Cam hazne içerisindeki inert gazın çapraz akışı sağlanmıştır. Böylece, hem damlacıklardan organik çözücünün buharlaşması hem de pnömatik transport yöntemi kullanılarak partiküllerin toplanması kolaylaştırılmıştır. Buna ek olarak cam hazne, ortam koşullarının kontrol edilebilmesi ve partiküllerin istenmeyen dış kaynaklı kontaminasyonlardan korunarak toplanabilmesi için izole edilmiş bir çevre yaratmıştır. Çalışmada, polimer olarak mikro ve nanopartiküllerin üretiminde yaygın olarak kullanılan PLGA, PCL ve etil asetat kopolimeri (EVAC); organik çözücü olarak da diklorometan ve asetonitril kullanılmıştır. Püskürtücü - elektrot arasındaki mesafenin azaltılması, polimer çözeltisinin iletkenliğinin artırılması ve sıvının akış hızının azaltılması, üretilen partiküllerin büyüklüğünde azalma ile sonuçlanmıştır (28).



Şekil 7. Modifiye elektro-püskürtme sisteminin şematik gösterimi (28)

Polimerik nanopartiküllere alternatif olarak ortaya çıkan, katı lipidler ile hazırlanan, farklı kolloidal taşıyıcıların avantajlarını bir arada barındıran ve dezavantajlarını ortadan kaldıran katı lipid nanopartiküllerin kolloidal ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımı son yıllarda giderek artan bir ilgi görmektedir (29). Trotta ve ark. (2010) tarafından, lipid bazlı mikro ve nanopartiküllerin üretimi için yaygın olarak kullanılan konvansiyonel yöntemlere alternatif olarak elektro-püskürtme yönteminin uygulanabilirliği araştırılmış ve model etkin madde olarak da tamoksifen kullanılmıştır. Elde edilen lipid partiküllerin morfolojisi, partikül büyüklüğü, polidispersitesi, zeta potansiyeli ve termal davranışı incelenmiş, enkapsülasyon etkinliği ve *in vitro* etkin madde salım profili belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, 1 µm'den küçük ve dar bir büyüklük dağılımına sahip, küresel şekilli ve pürüzsüz yüzeyli lipid mikro ve nanopartiküllerin, elektro-püskürtme yöntemi ile tek adımda ve başarıyla elde edilebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, tamoksifenin lipid bazlı partiküller içinde yüksek bir yükleme etkinliği ile enkapsüle edilebildiği ve etkin maddenin uzatılmış salımının sağlanabildiği bildirilmiştir (30).

SONUÇ

Tek adımlı, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntem olan elektro-püskürtme yöntemi kullanılarak, mikrometre veya nanometre boyutunda ve düşük polidispersiteye sahip damlacıklar elde edilebilmektedir. Son yıllarda, nanoteknolojinin çeşitli alanlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanan elektro-püskürtme yöntemi, özellikle farmasötik alanda etkin madde yüklü mikro ve nanopartiküllerin üretimi için büyük ilgi görmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Jaworek, A., Sobczyk, A.T.** "Electrospraying route to nanotechnology: An overview" *Journal of Electrostatics*, **66**, 197-219 (2008)
2. **Ciach, T.** "Microencapsulation of drugs by electro-hydro-dynamic atomization" *Int. J. Pharm.*, **324**, 51-55 (2006)
3. **Rohner, T.C., Lion, N., Girault, H.H.** "Electrochemical and theoretical aspects of electrospray ionisation" *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **6**, 3056-3068 (2004)
4. **Jaworek, A., Krupa, A.** "Classification of the modes of EHD spraying" *J. Aerosol Sci.*, **30** (7), 873-893 (1999)

5. **Jaworek, A., Krupa, A.** "Jet and drops formation in electrohydrodynamic spraying of liquids. A systematic approach" *Experiments in Fluids*, **27**, 43-52 (1999)
6. **Peltonen, L., Valo, H., Kolakovic, R., Laaksonen, T., Hirvonen, J.** "Electrospraying, spray drying and related techniques for production and formulation of drug nanoparticles" *Expert Opin. Drug Deliv.*, **7 (6)**, 705-719 (2010)
7. **Jaworek, A.** "Micro- and nanoparticle production by electrospraying" *Powder Technology*, **176**, 18-35 (2007)
8. **Chakraborty, S., Liao, I-C., Adler, A., Leong, K.W.** "Electrohydrodynamics: A facile technique to fabricate drug delivery systems" *Adv. Drug Del. Rev.*, **61**, 1043-1054 (2009)
9. **Jaworek, A.** "Electrospray droplet sources for thin film deposition" *J. Mater. Sci.*, **42**, 266-297 (2007)
10. **Chen, C-A., Acquaviva, P., Chun, J-H., Ando, T.** "Effects of droplet thermal state on deposit microstructure in spray forming" *Scripta Materialia*, **34 (5)**, 689-696 (1996)
11. **Jayasinghe, S.N., Edirisinghe, M.J.** "A novel method of forming open cell ceramic foam" *Journal of Porous Materials*, **9**, 265-273 (2002)
12. **Lenggoro, I.W., Lee, H.M., Okuyama, K.** "Nanoparticle assembly on patterned plus/minus surfaces from electrospray of colloidal dispersion" *Journal of Colloid and Interface Science*, **303**, 124-130 (2006)
13. **Enayati, M., Chang, M.W., Bragman, F., Edirisinghe, M., Stride, E.** "Electrohydrodynamic preparation of particles, capsules and bubbles for biomedical engineering applications" *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **382**, 154-164 (2011)
14. **Loscertales, I.G., Barrero, A., Guerrero, I., Cortijo, R., Marquez, M., Ganán-Calvo, A.M.** "Micro/nano encapsulation via electrified coaxial liquid jets" *Science*, **295**, 1695-1698 (2002)
15. **Pareta, R., Edirisinghe, M.J.** "A novel method for the preparation of biodegradable microspheres for protein drug delivery" *J. R. Soc. Interface*, **3**, 573-582 (2006)
16. **Hwang, Y.K., Jeong, U., Cho, E.C.** "Production of uniform-sized polymer core-shell microcapsules by coaxial electrospraying" *Langmuir*, **24**, 2446-2451 (2008)

17. **Farook, U., Zhang, H.B., Edirisinghe, M.J., Stride, E., Safari, N.** "Preparation of microbubble suspensions by co-axial electrohydrodynamic atomization" *Medical Engineering & Physics*, **29**, 749-754 (2007)
18. **Farook, U., Stride, E., Edirisinghe, M.J.** "Preparation of suspensions of phospholipid-coated microbubbles by coaxial electrohydrodynamic atomization" *J. R. Soc. Interface*, **6**, 271-277 (2009)
19. **Arya, N., Chakraborty, S., Dube, N., Katti, D.S.** "Electrospraying: A facile technique for synthesis of chitosan-based micro/nanospheres for drug delivery applications" *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **88B (1)**, 17-31 (2009)
20. **Xu, Y., Hanna, M.A.** "Electrosprayed bovine serum albumine-loaded tripolyphosphate cross-linked chitosan capsules: synthesis and characterization" *J. Microencapsulation*, **24 (2)**, 143-151 (2007)
21. **Wu, Y., MacKay, A., McDaniel, J.R., Chilkoti, A., Clark, R.L.** "Fabrication of elastin-like polypeptide nanoparticles for drug delivery by electrospraying" *Biomacromolecules*, **10**, 19-24 (2009)
22. **Xu, Y., Skotak, M., Hanna, M.** "Electrospray encapsulation of water-soluble protein with polylactide. I. Effects of formulations and process on morphology and particle size" *J. Microencapsulation*, **23 (1)**, 69-78 (2006)
23. **Xu, Y., Hanna, M.A.** "Electrospray encapsulation of water-soluble protein with polylactide. Effects of formulations on morphology, encapsulation efficiency and release profile of particles" *Int. J. Pharm.*, **320**, 30-36 (2006)
24. **Meng, F., Jiang, Y., Sun, Z., Yin, Y., Li, Y.** "Electrohydrodynamic liquid atomization of biodegradable polymer microparticles: Effect of electrohydrodynamic liquid atomization variables on microparticles" *Journal of Applied Polymer Science*, **113**, 526-534 (2009)
25. **Xie, J., Lim, L.K., Phua, Y., Hua, J., Wang, C-H.** "Electrohydrodynamic atomization for biodegradable polymeric particle production" *Journal of Colloid and Interface Science*, **302**, 103-112 (2006)
26. **Xie, J., Marijnissen, J.C.M., Wang, C-H.** "Microparticles developed by electrohydrodynamic atomization for the local delivery of anticancer drug to treat C6 glioma in vitro" *Biomaterials*, **27**, 3321-3332 (2006)

27. **Ding, L., Lee, T., Wang, C-H.** "Fabrication of monodispersed Taxol-loaded particles using electrohydrodynamic atomization" *J. Cont. Rel.*, **102**, 395-413 (2005)
28. **Yao, J., Lim, L.K., Xie, J., Hua, J., Wang, C-H.** "Characterization of electrospraying process for polymeric particle fabrication" *Aerosol Science*, **39**, 987-1002 (2008)
29. **Numanođlu, U., Tarımcı, N.** "Katı lipid nanopartiküllerin (SLN) özellikleri, farmasötik ve kozmetik alandaki uygulamaları" *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, **35 (3)**, 211-235 (2006)
30. **Trotta, M., Cavalli, R., Trotta, C., Bussano, R., Costa, L.** "Electrospray technique for solid lipid-based particle production" *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **36 (4)**, 431-438 (2010)

Received: 30.06.2011

Accepted: 15.07.2011