

Mikrosüngerler

E. YAZICI*, H. Süheyla KAŞ, A. Atilla HINCAL*

Özet: Mikrosüngerler, patentli, mikroskopik boyutta, polimer esaslı gözenekli mikrokürelerdir. Çeşitli maddeleri içinde hapseder veya süspande halde tutar ve etken maddenin salımını kontrol ederler. Ayrıca bileşiklerin etkisini azaltmaksızın toksisitesini ve yan etkilerini büyük oranda azaltırlar.

Bu derlemede çok yeni gelişen bir mikropartiküllü sistem olan mikrosüngerlerin tanımı, özellikleri, hazırlanmaları, salım özellikleri, güvenilirlikleri ve kullanım sahaları ile ilgili bilgiler verilecektir.

Anahtar kelimeler : Mikrosüngerler, özellikleri, salım mekanizmaları, kullanım alanları.

Geliş tarihi : 2.12.1993

Kabul tarihi : 1.7.1994

Microsponges

Summary: Microsponges are patented, microscopic, synthetic, polymer-based microspheres that can bind, suspend or entrap a wide variety of substances. Microsponge systems control the release of entrapped active ingredients to provide products with increased functionality and differentiation. They can also greatly reduce the toxicity and side effects of compounds without a corresponding reduction in efficacy.

In this paper, definition, physical characterization, release mechanism, safety and application of this new developed microparticle system, microsponges, will be reviewed.

Keywords : Microsponges, physical characterization, release mechanism, application.

Giriş

Topikal olarak kullanılan bir grup ilacın, kontrollü salımını sağlamak, giderek dikkati çekmeye başlayan bir konu olmuştur. Pek çok etken madde transdermal taşıyıcı sistemler içinde kullanılmaktadır. Ancak transdermal sistemler, hedef, derinin kendisi olduğu durumlarda etken maddenin taşınmasında pratik değildirler.

Etken maddenin epidermise salımını kontrol etmek, ilacın sistemik dolaşıma girmeden lokalize olmasını sağlamak, yağlı ve yapışkan hissi veren, estetik olmayan taşıyıcı sorunlarını ortadan kaldırmak için yapılan çalışmaların sonucunda mikrosüngerler geliştirilmiştir.

Diğer mikropartiküllü sistemlere göre üstünlükleri saptanmış olan mikrosüngerlerin uygulanması etken maddelerin etkileri artmasını ve iritasyonlarının azalmasını sağlamıştır. Mikrosüngerleri kozmetik ve farmasötik preparatlarda kullanılmakta, transdermal penetrasyonu en aza indirgerken etken maddenin deri üzerinde daha uzun süre kalmasını sağlamaktadırlar.

Mikrosüngerlerin Tanımı

Mikrosüngerler, patentli, mikroskopik boyutta, polimer esaslı, özellikle topikal olarak uygulanan, gözenekli mikrokürelerdir. Çeşitli maddeleri içinde hapseder veya süspande halde tutar ve etken maddenin salımını kontrol ederler. Mikrosüngerler geniş bir pH ve sıcaklık aralığında dayanıklı olan ve pek çok taşıyıcı ile geçimli olan sistemlerdir.

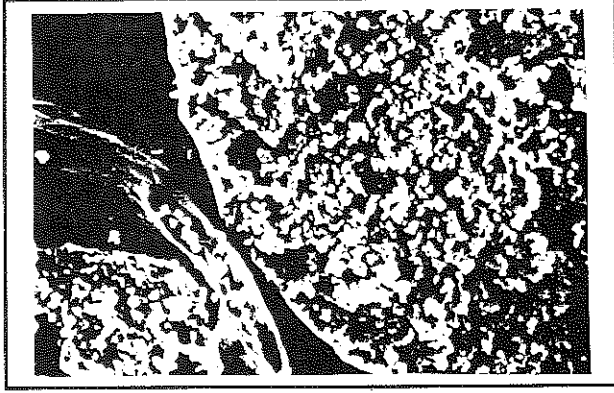
Mikrosüngerlerin Özellikleri

Mikrosüngerlerin, partikül boyutu, por çapı ve por hacmi, viskoelastisitesi ve sıkışabilirliği en önemli özellikleridir. Burada bu özelliklerin üzerinde durulacaktır.

Partikül Büyüklüğü: Çapları 5-300 µm arasında değişen mikrosüngerler, hakiki bir sünger gibi birbirine bağlı boşluklardan oluşmaktadır. Mikrosüngerlerin iç yapısı, bir torba mermer kırıntısını andırmakta; bu mermer kırıntıları arasındaki boşluklar da gözenekleri oluşturmaktadır. Mikrosüngerlerin partikül boyutlarına, kullanılan süspansiyon ajanının ve damlacık oluşumu sırasında uygulanan kopma geriliminin etkisi olduğu gösterilmiştir¹.

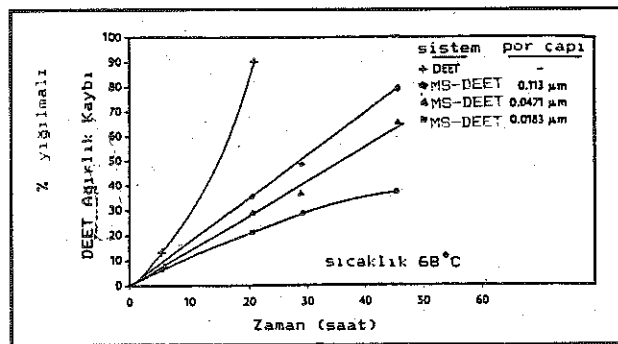
* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji A.B.D., 06100, Sıhhiye-ANKARA.

Partiküllerin morfolojisinin aydınlatılmasında taramalı elektron mikroskobu kullanılmaktadır. Tipik bir mikrosünger kesidi Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Mikrosünger kesiti (x6000)

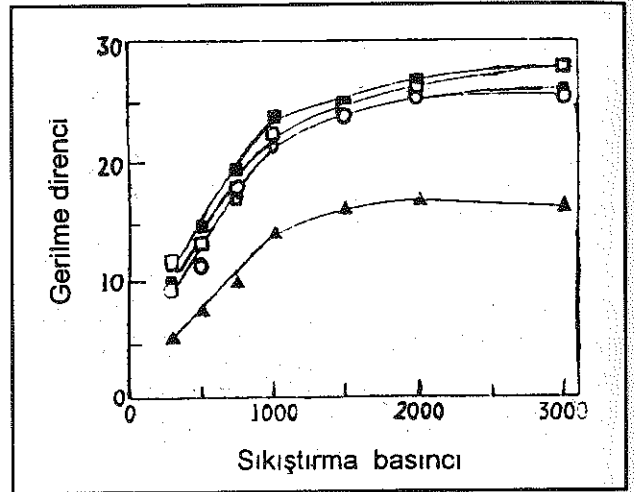
Por çapı ve Hacmi: Mikrosüngerler gözenekli bir yapıya sahiptir. Çapı 25 µm olan bir mikrokürede 250,000 gözenek bulunmaktadır. Total gözenek hacimleri 1 mL/g olduğundan, büyük bir rezervuara sahip oldukları söylenebilir¹. Por özelliklerinin tayininde en çok kullanılan yöntem, civa porozimetresidir. Bu yöntem ile yüzey alan ve por çapındaki değişimler kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Burada por hacmi mikrokürede hapsedilebilecek etken madde miktarını saptarken, por çapı ise etken madde salımını belirgin bir şekilde etkiler. N, N-dietiltoluamid (DEET)'in izotermal salım profili, por çapının fonksiyonu olarak çalışılmıştır (Şekil 2)³. Tüm örnekler uçucu özellikteki DEET'yi "serbest" haldeki şeklinden daha yavaş salmışlardır. Salım hızı % 4.3/saat'den % 0.7/saat'e düşmüştür. Bu da mikrosüngerlerin uçuculuğu azaltacağını göstermektedir. Bunlar, ayrıca etken maddenin etki süresi, migrasyonu ve stabilitesine de etkilidir.



Şekil 2. DEET salım profiline por çapının etkisi MS - DEET = DEET Mikrosüngerleri

Viskoelastisite: Mikrosüngerlerin viskoelastik özellikleri, kullanılan monomerin çapraz bağlama derecesi değiştirilerek modifiye edilebilmektedir. Dolayısıyla hazırlama sırasında yapılan değişikliklerle yumuşak ve daha sert bir son ürün elde etmek mümkündür. % 100'lük bir çapraz bağlama oranı genel olarak uygun bulunmaktadır. Çapraz bağlama oranı arttıkça salım hızı da yavaşlamaktadır.

Sıkışabilirliği: Kawashima ve arkadaşları mikrosüngerlerin sıkışabilirliğini araştırmışlar ve çok gözenekli olan mikrosüngerlerin daha dayanıklı tabletler oluşturduklarını göstermişlerdir (Şekil 3)⁷.



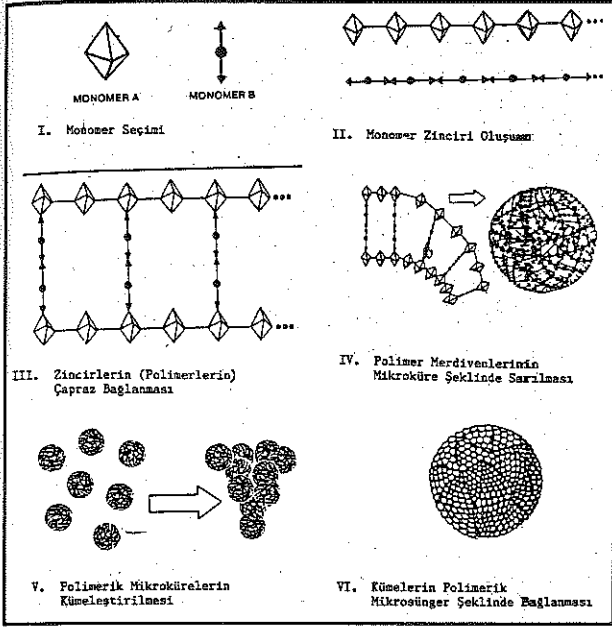
% porozite, (●) MS1.25.2; (○) MS2.26.6; (□) MS3.44.0; (■) MS4.46.3; (▲)

Şekil 3. Ibuprofen mikrosüngerlerinin (500-710 µm) sıkışabilirliği

Mikrosüngerlerin Hazırlanması

Mikrosüngerlerin sentezi, sıvı-sıvı sistemde süspansiyon polimerizasyonu yöntemi ile olmaktadır. Öncelikle seçilen monomerin çözeltisi hazırlanır ve suda çözünmeyen etken maddenin de çözeltisi hazırlandıktan sonra etken maddeli faz, sulu fazda süspansiyon edilir. Süspansiyon oluşumunu hızlandırmak için yüzey etken maddeler eklenebilir. İstenen boyutta partiküller elde edildikten sonra polimerizasyon, bir katalizör, sıcaklık artışı veya iritasyon ile başlatılır. Sonuçta bir seri polimer merdiveni oluşur. Bunlar katı mikroküreler oluşturmak üzere, birbirleri üzerine katlanırlar. Polimerizasyon devam ettikçe küresel bir yapı alırlar

ve de giderek üzüm salkımına benzemeye başlarlar. Polimerizasyon sona erdikten sonra ayrılan katı partiküller yıkanır(Şekil 4)¹.



Şekil 4. Mikrosüngerlerin sentezi

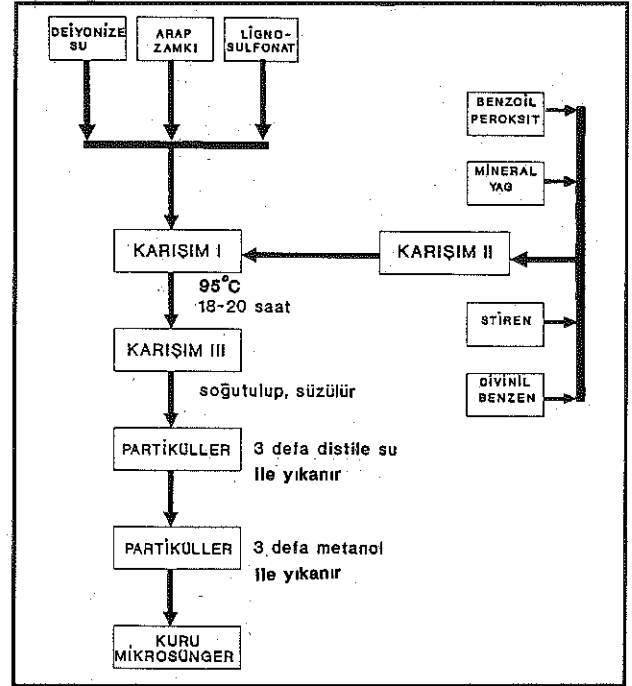
Hapsedilecek fonksiyonel maddeler şu kriterlere sahip olmalıdır:

- * Monomer karışımı ile tamamen karışmalı veya çözücü ilavesi ile tamamen karışır hale getirilmeli,
- * Suda çözünmemeli veya çok az çözünmeli,
- * Monomerlere karşı inert olmalıdır.

Bu sayılan özellikleri nedeniyle fonksiyonel gruplar gözenek oluşturan madde görevini üstlenemez. Polimerizasyon sırasında sert bir sıvı kullanılmaktadır. Bu sıvı gözenekli bir ağ örtüsü oluşturur. Son ürün iki aşamada oluşur: Birinci aşamada gözenek oluşturan maddeler kullanılarak polimerizasyon sağlanır; ikinci aşamada bu madde uzaklaştırılıp fonksiyonel madde ile yer değiştirilir¹.

Hazırlama: Hazırlama yöntemine bir örnek olarak, Won'un kullandığı metod verilmiştir. Bu yöntemde göre 2000 mL'lik dört boyunlu balonda(karıştırıcı,

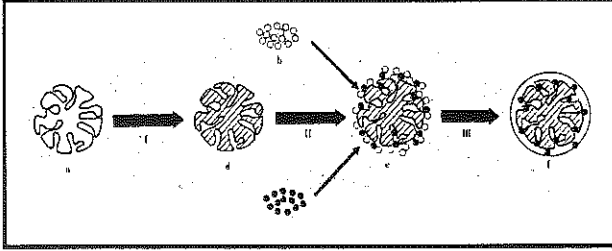
kondenser, termometre ve azot gaz girişi bulunan) 900 mL deiyonize su, 7.2 g arap zamkı, 7.2 g lignosulfonat 60°C'ye ısıtılır ve çözünme tam olana kadar karıştırılır. Daha sonra bu karışıma yeni hazırlanmış olan , 90.8 g stiren, 45.2 g divinilbenzen, 2.5 g benzoil peroksit ve 146 g mineral yağ içeren ikinci karışım eklenir. Burada benzoil peroksit başlatıcı, arap zamkı ve lignosulfonat ise karıştırma sırasında oluşan damlacıkları stabilize etmek için bulunur. Bu karışım daha sonra 95°C'ye kadar ısıtılır ve 18-20 saat süreyle önceden ayarlanmış karıştırma hızında ve bu sıcaklıkta bekletilir. Soğutulup filtre edildikten sonra, partiküller üç kez distile su, üç kez de metanol ile yıkanır ve ardından kurutulur. Sonuçta gözenekli yapı elde edilmiş ve bu ağ örgüsünün gözeneklerinde mineral yağ tutulmuş olur (Şekil 5)³.



Şekil 5. Mikrosüngerlerin hazırlanmasının şematik gösterilişi

Bir diğer mikrosünger hazırlanış şekli ise, Kawas-hima ve arkadaşları^{4,5} tarafından uygulanmıştır. Buna göre, etken madde ve Eudragit RS 5 mL etanolde çözüldürülerek elde edilen etanollü çözelti sukroz yağ asidi esterinin sudaki çözeltisine ilave edilip, 25°C'de 300 rpm'de karıştırılır. Etanollü çözelti jel-benzeri damlacıklar oluşturur. 30 dakika karıştırmadan sonra filtre edilir, kurutulurlar.

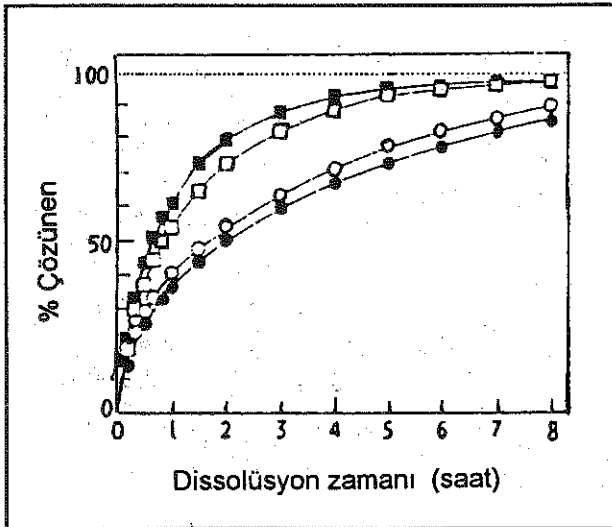
Ukita ve arkadaşları ise bir boyar madde kullanarak (sunset yellow) "kuru karıştırma" yöntemiyle, toz ile kaplanmış mikrosüngerleri elde etmişlerdir. Bu mikrosüngerlerin hazırlanışı şematik olarak Şekil 6'da gösterilmiştir⁶.



Şekil 6. Toz ile kaplanmış mikrosünger hazırlanışının şematik görünüşü

Mikrosüngerlerden Etkin Madde Salımı

Mikrosüngerlerden salım testleri, çözünme hızı ve penetrasyon/permeasyon deneyleri ile yapılmaktadır. Çözünme hızı deneyleri için USPXX modifiye sepet yöntemi (5µm gözenek açıklığı olan paslanmaz çelik sepet) kullanılmaktadır. Örneğin, ibuprofen içeren Eudragit RS ile emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemi ile hazırlanmış mikrosüngerlerin uzatılmış etkili mikropartiküller oldukları in vitro salım deneyleri ile gösterilmiştir (Şekil 7). Ayrıca salım profili Higuchi salım kinetiğine uymaktadır⁷.



% porozite: (●) MS1.25.2; (○) MS2.26.6; (□) MS3.44.0; (■) MS4.46.3; (▲)

Şekil 7. İbuprofen mikrosüngerlerinin (500-710 µm) salım profilleri

Penetrasyon/permeasyon deneylerinde ise membranlar, hayvan ve insan derileri, modifiye edilmiş Franz tipi difüzyon hücreleri kullanılmaktadır.

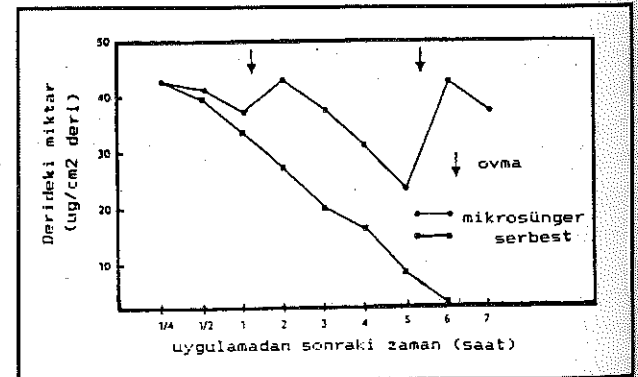
Her sürekli salım sağlayan preparatta olduğu gibi, mikro süngerlerde de hapsedilmiş etken maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri (uçuculuk, viskozite, çözünürlük), mikrosüngerlerin kullanılacağı taşıyıcı ya da ürün şekli (yağ, losyon, krem, toz, v.s.) salımda önemli rol oynamaktadır.

Bunların dışında, mikrosüngerlerden etken madde salımında rol oynayan bir diğer faktör, müdahale (trigger) olarak isimlendirdiğimiz yöntemler grubudur.

Bunlar: 2,8

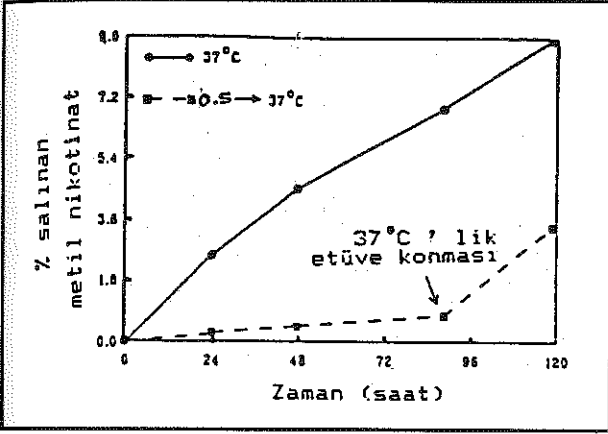
- * Basınç,
- * Sıcaklık,
- * Çözünürlük,
- * pH,
- * Polaritedir.

Basınç: Burada preparat etken maddeyi, üzerine bastırıldığı veya sıkıldığı zaman deriye verir. Salınan etken madde miktarı, uygulanan basınç ve mikrokürelerin viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Şekil 8'de bir güneş losyonunda serbest ve mikrosünger içine hapsedilmiş Padimate O'nun ovma sonucundaki salımı görülmektedir². Mikrosünger içindeki Padimate O miktarı başlangıç düzeylerini korurken, serbest şekli deri yüzeyinde gittikçe azalmaktadır.



Şekil 8. Serbest ve mikrosünger halindeki Padimate O'nun ovma sonucundaki salım profili.

Sıcaklık: Hapsedilen bazı materyaller oda sıcaklığında çok viskoz olabilir ve mikrosüngerlerden kendiliğinden akamayabilirler. Bu mikrosüngerleri deri sıcaklığına getirildikleri zaman viskoziteleri azalır ve akış hızları artar. Mikrosünger içindeki etken maddenin salımı, dış ortamın sıcaklığı ile değişmektedir. Bir araştırmada, % 30'a/a metil nikotinat içeren mikrosüngerlerin salım hızı deneyleri 37°C'de ve oda sıcaklığında yürütülmüştür². Çalışma, oda sıcaklığındaki metil nikotinat salım hızının 37°C'ye göre daha yavaş olduğunu göstermiştir. Oda sıcaklığındaki örneğin, 37°C'ye konulmasından sonra salım hızının arttığı gözlenmiştir (Şekil 9).



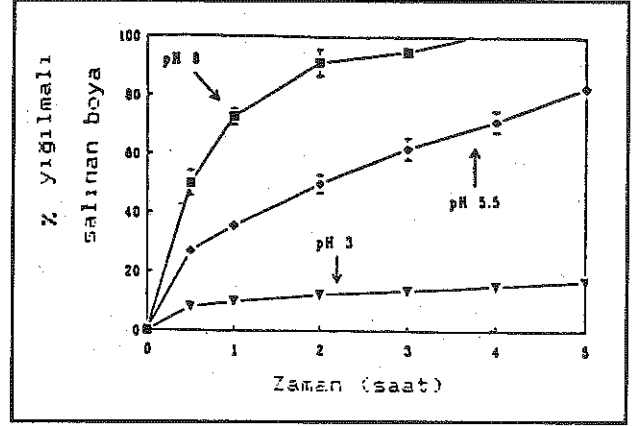
Şekil 9. Metil nikotinat mikrosüngerlerinin salımına sıcaklığın etkisi o.s.-oda sıcaklığı

Çözünürlük: Hapsedilen etken maddenin çözünürlüğü dikkate alınarak, mikrosünger sistemi suya, tere veya diğer çözücülere yanıt verecek şekilde programlanabilir. Etken maddenin mikrosünger ile dış ortam arasındaki partiyon katsayısı dikkate alınrsa salım, difüzyon ile sağlanabilir.

pH: Dış ortamın pH'sına bağlı olarak etken maddenin salınan mikrosüngerler, enterik kaplama tipi bir materyal içerirler. Enterik kaplama maddeleri genelde, keskin çözünme pH'ları göstermezler. İyon gruplarının iyonizasyonu sonucunda şişer veya yavaş yavaş çözünürler.

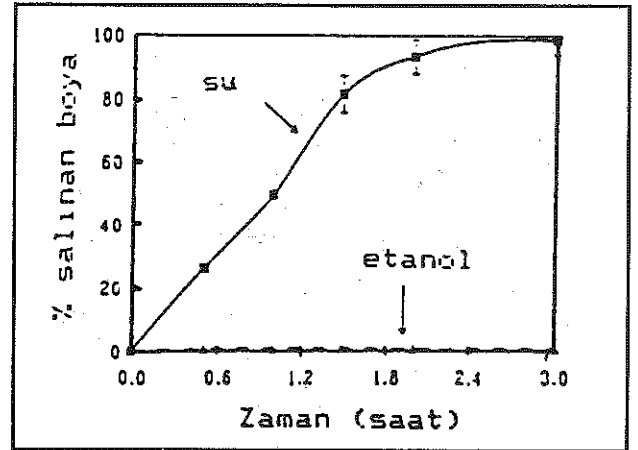
Ayrıca pH'ya duyarlı olarak geliştirilen bu mikrosüngerler dış ortamın pH'sındaki değişimle etken maddenin salınmasını sağlarlar. Çözünme hızı ortamın pH'sının fonksiyonu olarak D+C # 28 boyar maddenin salımı Şekil 10'da görülmektedir. pH 3'de

etken maddenin yaklaşık % 20'si salınırken, pH 8'de salınan miktar % 80 - 100'e çıkmaktadır².



Şekil 10. Çözünme ortamı pH'sının fonksiyonu olarak D+C # 28'in salımı

Polarite: Dış ortamın polaritesi değişmeden etken maddenin salınmayan mikrosüngerler de üretilmiştir. Çok yüksek miktarda etken madde içermesine rağmen, şişebildiği bir ortama konulmadıkları sürece, bu mikrosüngerlerde salım gözlenmemektedir. Bu durum D + C # 28 ile Şekil 11'de gösterilmiştir¹. Etanol içinde boyar madde salınmazken, ortam su ile değiştirildiğinde, mikrosüngerlerin şişmesi sonucu boyar maddenin yaklaşık % 100'ü salınmıştır.



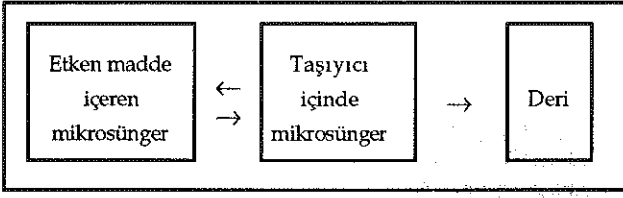
Şekil 11. Çözünme ortamının D+C Red # 28 boyar maddesinin salım profiline etkisi

Etki Mekanizması

* Etken Maddenin Formülasyonu İçinde Dağılımı

Etken madde içeren mikrosüngerler, taşıyıcı içinde dağıtılırlar. Etken maddenin bir kısmı taşıyıcıya

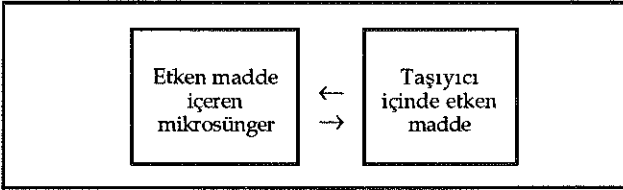
mikrosüngerlerden salınır(Şekil 12). Salınan miktar, etken maddenin çözünürlüğüne ve taşıyıcı bileşenleri ile olan partiyon katsayısına bağlıdır.



Şekil 12. Etken maddenin formülasyon içinde dağılımı

* Deriye Uygulanan Etken Maddenin Taşınması

Formülasyon deriye uygulandıktan sonra etken madde taşıyıcıdan salınır ve deriye absorbe olur. Taşıyıcıda etken madde kalmazsa, mikrosünger kontrollü olarak etken maddeyi salar, taşıyıcıyı besler ve buradan deriye akış kontrollü olarak devam eder (Şekil 13).

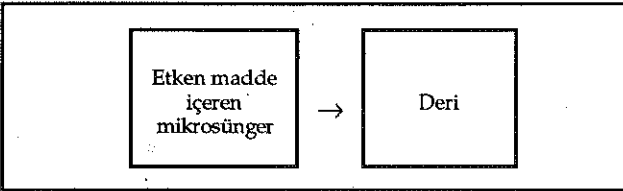


Şekil 13. Deriye uygulanan etken maddenin taşınması

* Taşıyıcının Ortadan Kalkmasından Sonra

Etken Maddenin Deriye Taşınması

Taşıyıcının kuruması ve/veya deriye absorbe olması sonucunda mikrosüngerler deri üzerinde kalırlar. Bu sırada mikrosüngerler etken maddeyi kontrollü bir şekilde doğrudan deriye salarlar (Şekil 14).



Şekil 14. Taşıyıcının ortadan kalkmasından sonra etken maddenin deriye taşınması

Güvenirlilik

Mikrosünger sistemleri biyolojik olarak inert polimerlerden yapılmışlardır. Bunların güvenirliliğini tespit etmek için, deri iritasyon testi, göz iritasyon testi, oral toksisite testi, mutajenisite ve allerjik

özellik gibi testler yapılmış, sonuçlar olumlu bulunmuştur. Ayrıca mikrosüngerler, vücutta başka bir ürüne dönüşmemektedir. Boyutları nedeniyle stratum corneumdan geçemeyip, deri yüzeyinde kalmakta ve zamanla etken maddeyi ortama salmaktadırlar.

Bu salım tablosu, epidermis tabakasında etken maddenin yığılmasını önleyerek topikal uygulamanın güvenirliliğini artırmaktadır. Bakteriler ise, çapları mikrosüngerlerden daha büyük olduğu için, mikrosüngerin tünel yapısına penetre olamamaktadırlar. Bu özellik de mikrosüngerleri bakteriyel kontaminasyondan korumaktadır.

Mikrosüngerlerin Üstünlükleri

Bir ilacın topikal olarak verilmesinde, birtakım dezavantajlar söz konusudur. Örneğin, uygulamadaki estetik olmayan durumlar(yağlı, ağır kokulu merhemler, v.s.)ya da özellikle kortikosteroidli preparatların topikal uygulamasında, ilaç sistematik dolaşıma geçtiği için, istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Mikrosüngerlerin, topikal uygulanan diğer preparat şekillerine üstünlüğü bu noktada kendini göstermektedir.

Mikrosüngerler;

- * İlacın toksisitesini azaltırlar,
- * İlacın yan etkilerini azaltırlar,
- * İlacın etkinliğini uzatırlar,
- * Sık dozlama zorunluluğunu kaldırırılar.
- * Programlanabilir salım sağlayabilirler.

Uygulama Alanları

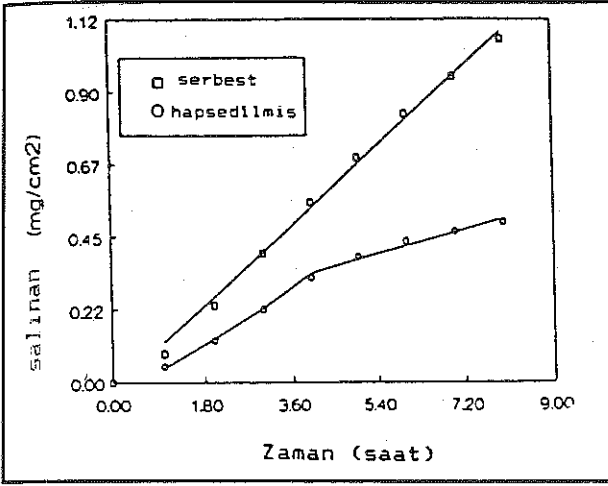
Yumuşatıcılar, yağlar, antiinfektif, antifungal, antiinflamatuvar ajanlar, antipruritik, antidandruf ve antiakne türevi gibi geniş bir etken madde grubunu hapsedebilen mikrosüngerlerin, daha sonra krem, losyon, toz veya sabun şekline getirilerek kullanımları söz konusudur.

Örnekler

* Benzöil Peroksit Mikrosünger

% 5 benzöil peroksit içeren mikrosünger formülasyonunun çözünme hızı, serbest benzöil pe-

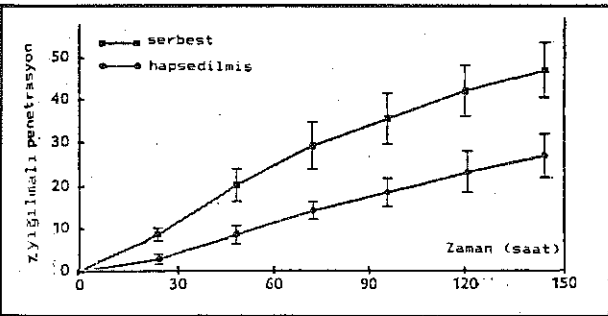
roksit ile hazırlanan formülasyon ile karşılaştırılmış ve mikrosünger formülasyonunun etkin maddeyi daha yavaş bir hızda saldırdığı gösterilmiştir (Şekil 15)¹⁰.



Şekil 15. Serbest ve mikrosünger halindeki benzoil peroksitin salınım profili

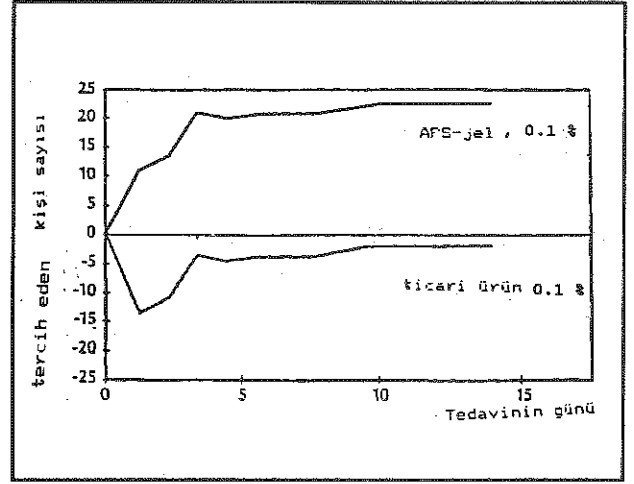
* Retinoik Asit Mikrosüngerleri

T - Retinoik asit içeren mikrosünger formülasyonu jel şeklinde hazırlanmış ve penetrasyon çalışmasında saçsız fare derisi kullanılarak serbest jel ile karşılaştırılmıştır. Mikrosünger şeklindeki formülasyonun daha yavaş bir şekilde retinoik asidi saldırdığı Şekil 16 da gösterilmiştir⁹. Ayrıca perkütan olarak daha az ($p < 0.01$) dozda etkin madde penetre olurken, deri yüzeyinde daha fazla madde tutulmuştur.



Şekil 16. Serbest ve mikrosünger halinde hapsedilmiş t-retinoik asitin deriden penetrasyonu

Retinoik asit mikrosüngerleri ile ticari preparatı arasında yüzde yapılan tolerans testlerinde, mikrosüngerlerin daha çok tercih edildikleri gözlenmiştir (Şekil 17).



Şekil 17. Ticari preparatı ve retinoik asit mikrosüngerleri ile yüzde yapılan tolerans testleri

* Mineral Yağ Mikrosüngerleri

Katz mikrosünger içine mineral yağ enkapsüle ederek radyokimyasal yöntemlerle in vitro salımı göstermiştir. Daha sonra y/s emülsiyonu şeklinde hazırladığı mikrosüngerlerden insan derisi üzerinde uzatılmış ve tekrarlanan yumuşatıcı etki elde edildiğini gaz elektrodinamometresi ile göstermiştir. Eşdeğer bir ticari preparata olan üstünlüğünü de belirtmiştir¹¹.

Sonuç

Mikrosüngerler, çok pratik ve etkili topikal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Henüz yeni gelişen bir sistem olmalarına rağmen, dermise penetrasyonu azaltıp, deri yüzeyinde uzun süre etkin madde kalmasını sağladıklarından, diğer mikropartiküllü sistemlere göre pek çok üstünlüğe sahiptirler⁸. Mikrosüngerler etkinliği, emniyeti, stabiliteyi artırmaları ve estetik özellikleri geliştirmeleri nedeniyle gelecekte çok daha fazla patentli ürünleri piyasada görebileceğimiz bir taşıyıcı sistem olarak kabul edilmektedir¹.

Kaynaklar

1. Nacht S., Katz M., "The Microsponge: A New Topical Programmable Delivery System", in *Topical Drug Delivery Formulations*, Eds. Osborne D. W., Amann A. H. Marcel Dekker Inc. New York, pp. 299-325, 1990.

2. Eury R., Patel R., Longe K., Cheng T., Nacht S. "Microsponge Delivery System (MDS): A Topical Delivery System with Multiple Mechanism for Triggering the Release of Actives". In *Cosmetic and Pharmaceutical Applications of Polymers*. Plenum Press, N. Y., pp. 169-179, 1991.
3. U. S. Patent No: 4, 690, 825 (Sep. 1, 1987)
4. Kawashima Y., Niwa T., Handa T., Takeuchi H., Iwamoto T., Itoh Y. "Preparation of Prolonged Release Spherical Micro-Matrix of Ibuprofen with Acrylic Polymer by the Emulsion-Solvent Diffusion Method for Improving Bioavailability". *Chem. Pharm. Bull.* 37 (2) 425-429, 1989.
5. Kawashima Y., Niwa T., Handa T., Takeuchi H., Iwamoto T., Itoh Y. "Preparation of Controlled Release Microspheres of Ibuprofen with Acrylic Polymers by a Novel Quasi-Emulsion Solvent Diffusion Method", *J. Pharm. Sci.* 78 (1) 68-72, 1989.
6. Ukita K., Kurada M., Honda H., Koishi M., "Characterization of Powder-Coated Microsponge Prepared by Dry Impact Blending Method". *Chem. Pharm. Bull.* 37 (12) 3367-3371, 1989.
7. Kawashima, Y., Niwa T., Takeuchi H., Hino T., Itoh Y., "Control of Prolonged Drug Release and Compression Properties of Ibuprofen Microsponges with Acrylic Polymer Eudragit RS, by Changing their Interparticle Porosity" *Chem. Pharm. Bull.* 40 (1), 196-201, 1992.
8. Eury R., Patel R., Longe K., Cheng T., Nacht S. "Controlled Release Subdued". *Chemtech*, 22, 42-46, 1992.
9. Wester Ronald J., Patel R., Nacht S., Leyden J., Melendres J., Maibach H. "Controlled Release of Benzoin Peroxide From A Porous Microsphere Polymeric System Can Reduce Topical Irritancy". *J. Am. Acad. Dermatol*, 24, 720-726, 1991.
10. Nacht, S., Embil, K., "Microsponge Delivery Systems(MDS): A Topical Delivery System with Reduced Irritancy Incorporating Multiple Mechanism for Triggering the Release of Actives", *9th International Symposium on Microencapsulation*, 13-15 September, Ankara, P. 23, 1993.
11. Katz M., Nacht S. "New Polymeric Microsponges can Deliver Emollients to the Skin Both as a Sustained Release and on Demand". *J. Soc. Cos. Chem.* 37 (4) 290, 1986.