T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DERİ YAŞLANMASINI ÖNLEYİCİ BİYOAKTİF AJANLARIN VERİLMESİNDE ORGANO JELATÖRLERİN KULLANILMASI

Gülbahar AKGÜLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANA BİLİM DALI

DİYARBAKIR

Haziran 2018

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Gülbahar AKGÜLER tarafından yapılan '' Deri Yaşlanmasını Önleyici Biyoaktif Ajanların Verilmesinde Organo Jelatörlerin Kullanılması '' konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Ana Bilim Dalında '' YÜKSEK LİSANS TEZİ '' olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Prof. Dr. Necmettin PRİNÇÇİOĞLU

Üye : Prof. Dr. Turgay SEÇKİN

Tez Savunma Tarih: 20/06/2018

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

20/06/2018

Doç. Dr. Sevtap SÜMER EKER

Enstitü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalı üyesi olan sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmalarım esnasında hem laboratuvarda hem de ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Sentez aşamasının her safhasında yanımda olan, değerli katkılarını gördüğüm Dr. Mehmet ÇOLAK' a teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca, bana çalışma imkanı sunan Kimya Bölümüne, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve FEN.17.005 No'lu Proje çalışmamıza maddi destek veren DÜBAP' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

		Sayfa
TEŞEKKÜR…….....		**I**
İÇİNDEKİLER…….....		**II**
ÖZET…….....		**IV**
ABSTRACT……		**VI**
ÇİZELGE LİSTESİ…….....		**VIII**
ŞEKİL LİSTESİ……..		**X**
KISALTMA VE SİMGELER…….....		**XII**
1.	**GİRİŞ**……	1
2.	**KAYNAK ÖZETLERİ**	3
2.1.	ROS'un Tanımı ve Biyomoleküllerin ROS ile Oksidasyonu……	3
2.2.	Endojen ve Eksojen Antioksidanlar……..	4
2.3.	Ciltte ROS Üretimi……	5
2.4.	Antioksidanların Cilt ve Cilt Hücrelerine Etkileri ……	5
2.4.1.	Askorbik Asit (C Vitamini) …….....	6
2.4.2.	Tokoferoller (E Vitamini) ……	7
2.5.	Jeller ……..……	8
2.6.	Jelatörler ve Organojellerin Sınıflandırılması ……..	8
2.7.	Organojellerin Özellikleri……..	10
2.7.1.	Düşük Molekül Kütleli Organojeller……	10
2.7.2.	Katı-matriks Organojeller……	11
2.7.3.	Sıvı-matriks Organojeller …….	11
2.7.4.	Organojellerin Avantajları…….	11
2.7.5.	Organojellerin Dezavantajları ……...	12
3.	**MATERYAL VE METOT**…….	13
3.1.	Materyal……	13
3.2	Kullanılan Kimyasal Maddeler……	13
3.2.1	Karakterizasyonda Kullanılan Cihazlar……..	13
3.3.	Metot……	14
3.4.	Genel Prosedürler……..	15
3.4.1.	Aminoalkollerin Sentezi……	15
3.4.2.	Dimetil Okzalat Sentezi……	16

3.5.	N,N'-Bis[(1*S*)-1-Alkil 2-Hidroksietil]Etanamid'lerin Sentezi	16
3.5.1	N,N'-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]etandiamid…….	16
3.5.2.	N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksietil-1-izobütil]Etandiamid…….....	17
3.5.3.	N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-(1S)-secbütiletil]Etandiamid…….	17
3.5.4.	N,N'-Bis[(1*S*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid……	18
3.6.	Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi……...	18
3.6.1.	Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi……...	18
3.6.2	Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi……..	
3.7.	Jel Karakterizasyon Deneyleri…….....	19
3.7.1.	Minumum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Belirlenmesi……..	19
3.7.2	Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)……	19
3.7.3	ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı……..	19
3.7.4.	Jellerin C Vitamini Hapsedebilme Kapasitesi……...	20
3.7.5.	Jellerin E vitamini Hapsedebilme Kapasitesi……	20
4.	**BULGULAR VE TARTIŞMA**……...	21
4.1.	Minumum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini……..	21
4.2.	Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)……	22
4.3.	ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı……..	27
4.4.	Jelin E Vitamini ve C Vitamini Yükleme Kapasitesi……..…..	34
5.	**SONUÇ VE ÖNERİLER**……	51
5.1	Önerilen Çalışmalar……	52
6.	**KAYNAKLAR**…….	55
	EKLER……...…..	61
	ÖZGEÇMİŞ……..……	69

ÖZET

DERİ YAŞLANMASINI ÖNLEYİCİ BİYOAKTİF AJANLARIN VERİLMESİNDE ORGANOJELATÖRLERİN KULLANILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülbahar AKGÜLER

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2018

Kozmesötik terimi, kozmetik ve ilaç olarak sınıflandırılamayan ürünleri tanımlamak üzere, 25 yıldan fazla bir zamandır kullanılmaktadır. Kozmesötikler, cilt bakım pazarında, satış bakımından, en fazla büyüyen segment olarak, gittikçe artan bir şekilde popüler hale gelmektedir. Bu ürünler, vitamin, peptid, büyüme faktörleri ve bitkisel ekstraktlar gibi değişik birçok etken madde içerirler. Topikal olarak uygulanan ve vitamin içeren kozmesötikler, cilt bakımında artan bir öneme sahiptirler. Bununla birlikte, vitamin C ve/veya vitamin E içeren birçok kozmesötik fomülasyonun, aslında çok azı topikal uygulamalarda etkilidirler. Birincisi, formülasyonlarda sadece çok düşük derişimlerde bulunmaları, ikincisi ürününün hava ve ışığa maruz kalır kalmaz kararlılığın bozulması, üçüncüsü, molekülün (ester ya da izomer karışımı) deri tarafından absorblanamayan ya da etkili olarak metabolize edilemeyen formudur. Bununla birlikte, , akut ultraviyole (UV) sonucu meydana gelen; deri kızarıklığı, güneş yanığı ve deride koyulaşma yanında; kronik UV etkisi ile oluşan foto yaşlanma ve cilt kanserinin geriletilmesinde, vitamin C ve E etkilidir. Bu vitaminlerin ikisi de oldukça etkili depigmentasyon ajanıdırlar. Topikal vitamin C aynı zamanda genç ve yaşlı fibroblastların her ikisinde de kollagen sentezini artırır. Çünkü vitamin C'nin kozmesötik formülasyonlardaki bu kombinasyonları okside olmuş vitamin E'yi rejenere ederek özellikle UV ışınlarına karşı korunmada sinerjistik etkiye sahiptirler.

Aminoalkol bazlı bis-(amino alkol) okzalamidler (aminoalkoller = (S)- izoleusinol, ,(S)-fenilalanilol, (S)- 2-amino-1-butanol); organik sıvılarda çok iyi bilinen jelleşme özellikleri, birçok makalede rapor edilmiştir. Düşük mol kütleli Bis-(amino alkol) okzalamid jelatörler, ilaç depolayıcı sistemler olarak; H. Hoşgören ve grubu tarafından araştırıldılar. Tezimde bu jelatörler, vitamin C ve E kozmesötiklerinin deri yoluyla verilmesinde matrix olarak

kullanımları gösterildi. Kozmetik endüstrisinde kullanılan, farklı zincir uzunluklu yağ asidi esterleri (FAEs), etil laurat, etil miristat, etil palmitat ve likit parafin jelleştirilen biyouyumlu organik sıvılar olarak seçildi.

Bu çalışmada, cilt koruyucu, yaşlanmayı durdurucu vitamin C ve E için, bis-(aminoalkol) okzalamit jellerinin uygun kozmesötik taşıyıcısı oldukları; ve aynı zamanda bu sistemlerin doğru jelatör-çözücü seçimi ile yükleme profillerinin iyi ayarlanabileceği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Bis-aminoalkol oxalamidler, düşük mol kütleli organojeller, organojeller, topikal antioxidantlar, UV koruyucu, vitamin C, vitamin E.

ABSTRACT

USİNG ORGANOGELATORS AS A DELİVERY VEHİCLE FOR ANTİ- SKİN AGİNG BİOACTİVE COMPOUNDS

MSc THESIS

Gülbahar AKGÜLER

DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2018

The term cosmeceutical was created over 25 years ago to define products with active substances that cannot be considered cosmetics or drugs. Cosmeceuticals are increasingly popular, with sales representing one of the largest growing segments of the skin care market. These products are found in many forms, including vitamins, peptides, growth factors, and botanical extracts. Cosmeceuticals that contain topically applied vitamins have an increasing role in skin care. Although many cosmeceutical formulations contain vitamin C and/or vitamin E, very few are actually effective in topical application. First because there is only a low concentration, second because the stability is compromised as soon as the product is opened and exposed to air and light, and third because the form of the molecule (an ester or a mixture of isomers) is not absorbed or metabolized effectively by the skin. However, when a stable formulation delivers a high concentration of the nonesterified, optimal isomer of the antioxidant, vitamins C and E do indeed inhibit the acute ultraviolet (UV) damage of erythema, sunburn, and tanning as well as chronic UV photoaging and skin cancer. Both are highly effective depigmenting agents. Topical vitamin C also increases collagen synthesis in both young and old fibroblasts. Because vitamin C regenerates oxidized vitamin E, the combination in a cosmeceutical formulation is synergistic – particularly in UV protection.

Aminoalcohol based bis-(aminoalcohol) oxalamides (amino alcohol= isoleucinol, phenylalaninol, 2-amino-1-butanol respectively), a well-known for organic fluids whose properties have been reported in several papers, have been explored to develop depot systems and illustrated for novel dermal and topical cosmeceutical delivery vehicle for vitamine C and E. FAE (Faty acid ethyl and isopropyl esters) with different chain lenghts, ethyl laurate, ethyl myristate, ethyl palmitate, isopropyl laurate, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, was chosen as biocompatible organic fluids which are used in cosmetic industry. These observations indicate that bis-(aminoalcohol)oxalamides gels as delivery vehicle for vitamine C and E cosmeceutical; as a skin protective anti aging and also show that the loading profiles for such systems can be fine-tuned by the correct choice of gelator-FAE combination.

Keywords: Bis-aminoalcohol oxalamides, low molecular weight organogels, topical antioxidants, UV protection, vitamin C, vitamin E.

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge No		Sayfa
Çizelge 4.1.	Minimum jel konsantrasyonları (mg\mL)	22
Çizelge 4.2.	LEE, MEE, PEE, LİE çözücüleri içinde S,S-2 jeolatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	23
Çizelge 4.3.	LİE, MİE, PİE çözücüleri içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	23
Çizelge 4.4.	1-dekanol, Likid parafin ve Dodekan çözücüleri içinde S,S-6 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	25
Çizelge 4.5.	1-dekanol, Likid parafin ve Dodekan çözücüleri içinde S,S-4 jelatörlü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	25
Çizelge 4.6.	1-dekanol, Likid parafin ve Dodekan çözücüleri içinde S,S-2 jelatörlü ile hazırlanan jellerinn (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	26
Çizelge 4.7.	(S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin $\ln[\%C_g]$ karşı $1/T_g$ değişim değerleri. $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	28
Çizelge 4.8.	(S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin $\ln[\%C_g]$ karşı $1/T_g$ değişim değerleri. $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi).	29
Çizelge 4.9.	(S,S)-4 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin $\ln[\%C_g]$karşı $1/T_g$ değerleri. $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	30
Çizelge 4.10.	(S,S)-6 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin $\ln[\%C_g]$ karşı $1/T_g$ değerleri. $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi)	30

Çizelge 4.11. (S,S)-2 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin ln[%C_g] karşı 1/T_g değerleri. %C_g (%W_j/W_m= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi) 31

Çizelge 4.12. (S,S)-2, (S,S)-4, (S,S)-6 jelatörlerinin Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1}) 33

Çizelge 4.13. (S,S)-2, (S,S)-4, (S,S)-6 jelatörlerinin Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1}) 33

Çizelge 4.14. LEE / (S,S)-2 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 34

Çizelge 4.15. MEE / (S,S)-2 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 35

Çizelge 4.16. LEE / (S,S)-4 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg) 35

Çizelge 4.17. MEE / (S,S)-4 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg) 36

Çizelge 4.18. LEE / (S,S)-2 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 39

Çizelge 4.19. MEE / (S,S)-2 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 40

Çizelge 4.20. LEE / (S,S)-4 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg) 40

Çizelge 4.21. MEE /S,S)-4 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg) 41

Çizelge 4.22. MEE / (S,S)-6 jelinin E vitamini hapsedebilme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 41

Çizelge 4.23. LEE / (S,S)-6 jelinin E vitamini hapsedebilme kapasitesi. (jelatör 8 mg) 42

Çizelge 5.1. Farklı jelatörlerle hazırlanan farmasötik miktarları 50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 2.1.	ROS ile başlatılan oksidatif zincir reaksiyonları	5
Şekil 2.2.	Organojel sınıflandırılması	9
Şekil 2.3.	Sıvı-matriks (zayıf)'e karşı katı-matriks (güçlü) organojeller	10
Şekil 3.1.	Zinic ve ark. (2003) (Uzan ve ark. 2015) tarafından sentezlenen ve jelatörlerin genel yapısı	14
Şekil 3.2.	Sentezlenen yağ asitlerinin genel yapısı	15
Şekil 4.1.	Elde edilen jellerin MJK'da çekilen fotoğrafları	23
Şekil 4.2.	LEE, MEE, PEE solventi içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi) bağlı olarak değişimi.	24
Şekil 4.3.	LİE, MİE, PİE solventi içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin erime (T_g) noktasının jelatör derişimine $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi) bağlı olarak değişimi.	24
Şekil 4.4.	Dodekan solventi içinde S,S-2 ve S,S-6 jelatörleri ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimlerine $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi) bağlı olarak değişimi.	26
Şekil 4.5.	S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 jelatörlerinin 1- dekanol solventi içinde hazırlanan jellerinin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimlerine $\%C_g$ ($\%W_j/W_m$= jelatörün jel matriksindeki % kütlesi) bağlı olarak değişimi	27
Şekil 4.6.	(S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterleriyle hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri	28
Şekil 4.7.	(S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterleriyle hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri	29
Şekil 4.8.	(S,S)-2, (S,S)-4 ve (S,S)-6 jelatörlerinin 1-dekanol içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri	31
Şekil 4.9.	(S,S)-2 ve (S,S)-6 jelatörlerinin dodekan içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri	32
Şekil 4.10.	(S,S)-6 jelatörünün likid parafin içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri	32
Şekil 4.11.	C vitamini /S,S-4-LEE jelinin % (w_c/w_m) -Tg'nin değişimi. [S,S-2 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ /LEE jelleştirme sıvısı]	31
Şekil 4.12.	C vitamini /S,S-2-MEE jelinin % (w_c/w_m) -Tg'nin değişimi. [S,S-2 jelatörü 4 $mgmL^{-1}$ derişiminde MEE jelleştirme sıvısı]	37

Şekil 4.13. C vitamini /S,S-4-LEE jelinin % (w_c/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S,S-4 jelatörü 4 $mgmL^{-1}$ derişiminde LEE jelleştirme sıvısı] 37

Şekil 4.14. C vitamini /S,S-4-MEE jelinin % (w_c/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S,S-4 jelatörü 4 $mgmL^{-1}$ derişiminde MEE jelleştirme sıvısı] 38

Şekil 4.15. E vitamini /S,S-2-LEE jelinin % (w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,2 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ derişiminde LEE jelleştirme sıvısı] 42

Şekil 4.16. E vitamini /S,S-2-MEE jelinin % (w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,2 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ derişiminde MEE jelleştirme sıvısı] 43

Şekil 4.17. E vitamini /S,S-4-LEE jelinin % (w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 4 $mgmL^{-1}$ derişiminde LEE jelleştime sıvısı] 43

Şekil 4.18. E vitamini /S,S-4-LEE jelinin % (w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 4 $mgmL^{-1}$ derişiminde LEE jelleştime sıvısı] 44

Şekil 4.19. E vitamini /S,S-6-MEE jelinin %(w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ derişiminde MEE jelleştime sıvısı] 44

Şekil 4.20. E vitamini /S,S-6-MEE jelinin % (w_E/w_m) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ derişiminde LEE jelleştime sıvısı] 45

Şekil 4.21. S,S-2 jelatörünün KBr içerisinde alınmış IR spektrumu 45

Şekil 4.22. E vitamini yüklenmiş S,S-2/LEE matriksinden ekstakte edilmiş S,S-2 jelatörünün KBr içerisine alınmış IR spektrumu 46

Şekil 4.23. Jel matriksinden hegzan ektrasksiyonu ile elde edilen E vitamini LEE çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu 46

Şekil 4.24 E vitamininin LEE içerisindeki stok çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu. 47

Şekil 4.25 Jel matriksinden hegzan ektrasksiyonu ile elde edilen E vitamini LEE çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu 47

KISALTMA VE SİMGELER

BAOA	: Bis-(aminoalkol) okzalamidler
C_g (% W)	: %C_g= Jelatörün jel matriksindeki % kütlesi
DBC	: N, N'-dibenzoil-L-sistin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
LEE	: Laurik asit Etil Ester
LİE	: Laurik asit İzopropil Ester
LMW	: Düşük Mol Kütleli
LMWG	: Düşük Mol Kütleli Jelatör
MEE	: Miristik asit Etil Ester
MİE	: Miristik asit İzopropil Ester
MJK	: Minimum jelleşme konsantrasyonu
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PEE	: Palmitik asit Etil Ester
PİE	: Palmitik asit İzopropil Ester
T_g	: Erime noktası
UV-Vis	: Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektrofotometresi
W_o	: Başlangıç etkin madde miktarı.
ΔH_g	: Jelleşme entalpilsi
(S,S)-2	: N,N'-Bis[(1*S*)-1Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid
(S,S)-4	: N,N'-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid
(S,S)-5	: N,N'-Bis[(1*S*)-1-İzopropil-2-Hidroksietil]Etandiamid
(S,S)-6	: N,N'-Bis[(1*S*)-1-*Sec*-bütil -2-Hidroksietil]Etandiamid

1.GİRİŞ

Kozmesötik terimi, 25 yıl önce (Philadelphia, Elsevier Saunders 2005), kozmetik veya ilaç olarak kabul edilmeyen aktif maddeleri içeren ürünleri tanımlamak için Pennsylvania Üniversitesi'nden Albert Kligman tarafından ortaya atılmış ve kozmesötik terimi, cilt anatomisi ve fizyolojisindeki ilerlemelere parelel, mantıksal olarak ortaya çıkan evrimsel bir kavram haline gelmiştir. Kişisel bakım pazarının en hızlı büyüyen bölümlerinden biri de cilt yaşlanmasının önlenmesinde ve tedavisinde yardımcı olan kozmesötiklerdir (M. Manela-Azulay 2009).

Yaşlanmanın etkilerini azaltan, kozmetik ürünler için talep artmaya devam ediyor; çünkü insanlar mümkün olduğunca genç görünmeye devam etmek istiyorlar. Bu ürünler pek çok çeşitlilik gösterirler. Vitaminler, peptidler, büyüme faktörleri ve botanik özler ilk akla gelen ürünlerdir. (Dahiaya A, Romano JF. 2006)

Kozmesötik ürünler hakkında hala birçok tartışmalı nokta vardır. Bunların arasında, etki mekanizmaları, optimal konsantrasyon, biyolojik form, formülasyon stabilitesi, penetrasyon ve derideki tutulum süreleri araştırılması gereken konuların başında gelmektedir. Bu sorulardan bazılarına cevap bulmak için testler yapılmasına rağmen; kozmesötik ürünlerin genellikle tüketiciler tarafından mevcut haliyle kabul görmesi nedeniyle, bu tür verilere çok az ilgi duyulduğu söylenebilir (Abdulmajed K. ve ark. 2004).

Piyasaya sürülen yeni ürünlerin, amaçlanan kullanımını destekleyeci çalışmaların tasarımının yapılarak, kritik ve dikkatli bir metodoloji ile değerlendirilmesi önemlidir. Bütün bunlar yapıldıktan sonra; ürünün cilt yaşlanmasına karşı tedavide; ana veya adjuvan bileşen olup olmadığına karar verilebilir (Philadelphia ve Elsevier Saunders 2005).

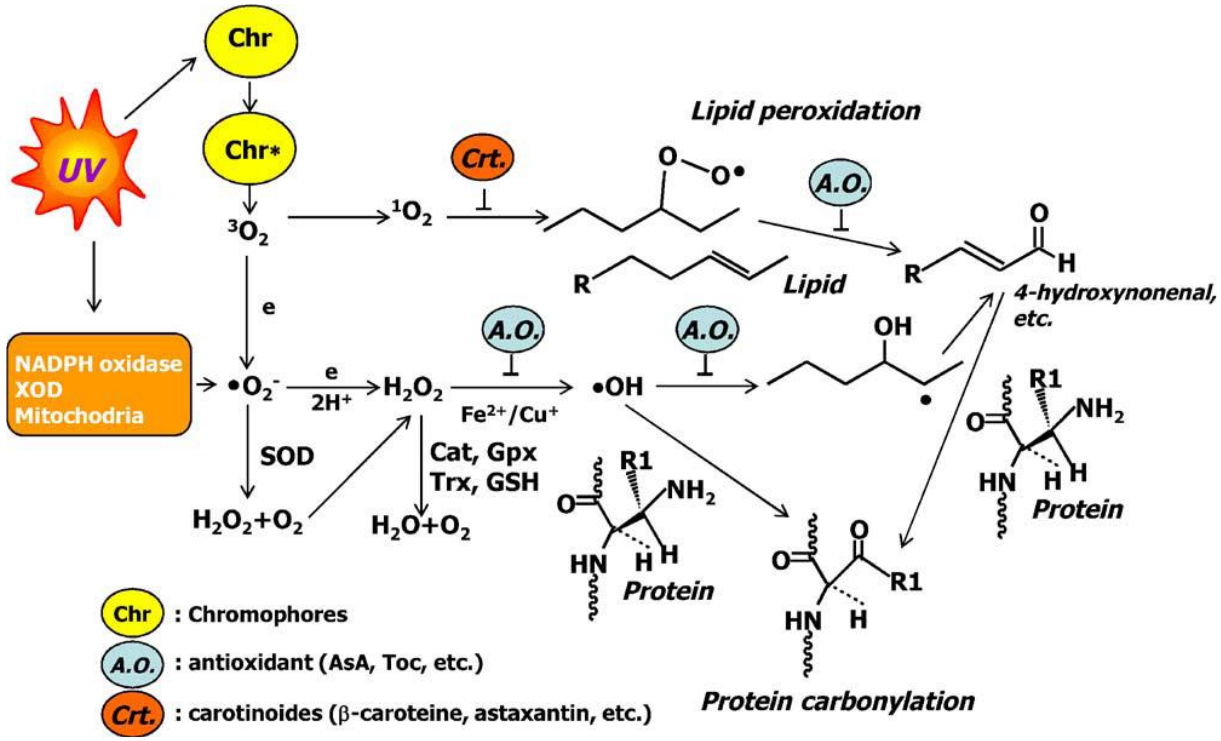
Vitaminler, insan organizmasının birçok fonksiyonu için gerekli bileşiklerdir. Bazı vitaminler sentezlenebilir, ancak bazılarının dışardan yeterli bir diyetle alınmaları gerekir. En önemlileri; A, B,C, D, E ve K vitaminleri ile folik asittir. Bilimsel kanıtlar, bazı vitaminlerin spesifik işlevlerine ek olarak, fotoaging ve kronolojik cilt yaşlanmasının topikal ve sistemik tedavisinde olduğu kadar; korunmasında da yararlı olduğunu göstermektedir. Çeşitli vitaminler ilaç olarak kullanıldığı gibi; kozmesötik ürünlerle yapılan topikal cilt tedavisinde büyük ilgi görmektedirler.

Foto yaşlanmanın moleküler mekanizması, diğer tüm organlarda da görülen; kronolojik cilt yaşanmasındaki mekanizma ile aynı olduğu varsayılmaktadır (Fischer ve ark. 2002). Aradaki fark, cildin çevre ile doğrudan teması ve ultraviyole (UV) A ve B ışınlamasının kümülatif etkisi gibi diğer faktörlerin etkisinde kalmasıdır. Güneşe maruz kalmayla ilişkili olan derideki hasar, içsel yaşlanma sürecini hızlandırabilir; bu nedenle foto-yaşlanma, güneş ışınlarının biyolojik etkileriyle ortaya çıkan, iç yaşlanmanın da bir göstergesi olmaktadır. (Pinnell SR 2003).Kronolojik yaşlanmanın en önemli iki belirtisi; İleri derece telomer kısalması ve düşük dereceli oksidatif hasarın yol açtığı bozulmadır.

2.KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. ROS' un Tanımı ve Biyomoleküllerin ROS ile Oksidasyonu

ROS (reactive oxygen species), reaktif oksijen türleri veya serbest radikal olarak adlandırılır. ROS iki kategoriye ayrılabilir; eşleşmemiş elektronlu oksijen anyonu [superoxide anion radicals **(**$^{-}O_2$)] ve uyarılmış haldeki oksijen molekülü [(singlet oxygen ($^1O_2$).] (Hitoshi Masaki 2010). (Şekil 1)



Şekil 2.1. ROS ile başlatılan oksidatif zincir reaksiyonları (Hitoshi Masaki 2010)

İleri derece telomer kısalması ve nihayetinde düşük dereceli oksidatif hasarın yol açtığı bozulma, hücresel yapıları da etkiler ve aerobik hücresel mitokondriyal metabolizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hasar, serbest radikal olarak adlandırılan, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesiyle başlar. Bu reaksiyon, enerji üretimi ile ilgili hücresel metabolizmanın doğal bir parçasıdır. Hücreler, oksidatif hasarı minimumda tutan enzim işlemlerine sahiptir. Zamanla, DNA'nın hasar görmesi sonucu mutasyonlar meydana gelir; protein fonksiyonlarında azalma olur.

Membran lipidlerinin peroksidasyonuyla; transport ve transmembran sinyalizasyonu etkilenir (Kosmadaki MK, Glichrest BA 2004).

Ciltte protein kinazları aktive eden UV ışınlaması, bu mekanizmaları hızlandırır, böylece matris bozucu, metalloproteinaz enzimler için, genleri uyaran nükleer transkripsiyon faktörü AP-1'in ekspresyonu ve aktivasyonu hızlandırılır (Kigman AM 2000, Kligman AM 2005, Abdulmajed K 2004). Bu matris metalloproteinazlar cilt kollajenini indirgemekte ve böylece dermisin yapısını bozmaktadır. AP-1, ayrıca insan dermal fibroblastlarındaki I ve III kollajen gen ekspresyonunu ve sentezini düzenler. Dermis içinde, özellikle de daha büyük fragmanlarda, bozulmuş tip I kollajen düzeylerinin yükselmesini, ve sentezini olumsuz bir şekilde etkiliyebilir (Fischer Gj 2002). Bu mekanizma bilgisi, cildin yaşlanmasını önleme ve tedavisi için en önemli üç yaklaşımı, başta fotografik sürecin temelini oluşturmaktadır. Öncelikle bir estetik problem olmasına rağmen, fotografikleme, kanser öncesi ve kanserli cilt lezyonlarının gelişimideki arka planı oluşturmaktadır.

Klinik ve histolojik kanıtlar, aşırı güneş maruziyetinin neden olduğu, bazı yapısal değişikliklerin, bir dereceye kadar yeterli bir tedavi rejimi ile tersine çevrilebileceğini göstermektedir.

Fotodamerjiyi önlemenin en önemli yolu, UVB ve UVA' yı bloke eden, günlük ve sürekli güneş kremi kullanımında yatar. Bir başka yaklaşım, ROS nötralizasyonunu arttıran topikal ve sistemik antioksidanların potansiyel etkisidir. DNA ve kollajen hasarını onarmanın yanı sıra; kollajen sentezini uyaran yardımcı bileşiklerin kullanılmasıdır (M. Manela-Azulay 2010).

2.2. Endojen ve Eksojen Antioksidanlar

ROS, çevreye bağlı olarak çeşitli türlerde mutasyonlara neden olur. Memeli dokularında ROS'u ortadan kaldırmak ve hücreleri korumak için birçok ROS eliminasyon sistemi geliştirilmiştir. SOD (süperoksit dismutazlar) reaktif oksijenin bozunmasını katalize eder. superoxide ($\cdot O_2^-$) radikalini ya normal moleküler oksijen (O_2)'e ya da hidrojen peroksit (H_2O_2)' ye dönüştürerek ROS temizleyici olarak işlev görür. Ağır bir metal iyonunu içeren, sistein bakımından zengin bir peptid olan metalotionin de bir ROS temizleyici olarak işlev görür (Chelikani P. Ve ark. 1988).

Aşırı oksidatif strese yanıt olarak, nükleer faktör eritroid (Grandel GN 1988) ile ilişkili faktör, hücre içi antioksidan sinyal yolağı kapasitesini güçlendirir.

2.3.Ciltte ROS Üretimi

UV radyasyonu, ciltte ROS üretiminin güçlü bir başlatıcısıdır. Bununla birlikte, ROS' un tipleri UV dalga boyuna bağlıdır. UVB, ağırlıklı olarak, NADPH oksidaz ve solunum zincir reaksiyonlarının aktivasyonu vasıtasıyla (Masaki H. ve ark. 1995, Jurkiewicez BA ve ark. 2008), UVA ise riboflavin ve porfirin gibi iç kromoforlarla bir fotsensitizasyon reaksiyonu vasıtasıyla, reaktif ($^{-}O_2$) üretir. UVA, aynı zamanda, NADPH oksidaz aktivasyonu (Valencia A. 2008, Masaki H. ve ark. 2008) ve ileri glikasyon ürünlerinin fotosensitizasyonu yoluyla üretilir (Masaki H. ve ark. 2008). Cilt yüzeyinde üretilen ROS' un bir türü, UVA ve bakteri florasından deride yaşayan porfirinler ile fotensitizasyon tepkimesiyle üretilen $^{-}O_2$' dir. $^{-}O_2$, lipid hidroperoksitleri vermek üzere; skualen, kolesterol ve sebumdaki doymamış asil kalıntıları okside edilir.

2.4. Antioksidanların Cilt ve Cilt Hücrelerine Etkileri

Güneşten gelen ultraviyole (UV) ışınları, ciltte kanser ve fotografik değişiklerle sonuçlanabilecek oksidatif stres üretir. Cilt, oksidatif stresin zararlarını nötralize eden düşük molekül kütleli antioksidanlar üreterek kendini korur. Çoğu koruma, antioksidanın diyetle alımına ve daha sonra deriye iletimine bağlıdır. Antioksidan, nötralizasyon sırasında oksidasyonla yok edildiğinden veya değiştirildiğinden, koruma çoğunlukla ciltte kalan antioksidan konsantrasyonu ile sınırlıdır (Manela-Azulay 2009).

Topikal vitaminler, α- hidroksi asitler ve büyüme faktörleri bu etkilerin bir kısmını sağlayabilir. Bu ürünler, kullanılmadan önce, kozmetik dermatolojide mevcut prosedürlerin uygulanmasından sonra piyasaya sürülmeleri durumunda daha iyi sonuçlar elde edileceği açıktır. Yeterli bilimsel içeriğe sahip, deneysel verilerle desteklenen ürünler yanında; çoğu durumda bu tür verilerden yoksun olan kozmesötik ürünler de kullanılmaktadır (Rokhsar CK ve ark. 2005).

Kontrollü klinik çalışmalarla teyit doğrulanmadan günlük vitaminsiz etki mekanizmalarına dayalı günlük cilt bakımına yönelik, antiaging kozmesötikl veya kozmetik ürünlerinde birçok ürün tanıtılıyor. Cilt bakımı endüstrisi henüz kanıtlanmamış sonuçları umut verici yeni ajanlar olarak pazarlamaktadır. Bu yaşlanma önleyici ürünlerin ciddi yan etkileri bulunmaktadır.

Sivilce vulgarisin vitaminler, özellikle A vitamini ile tedavisi çok iyi kanıtlanmıştır. A vitamini, kozmesötik ürünlerden çok farmasötik olarak kullanılır. Genellikle nikotamid olarak bilinen B_3 vitamini, kozmetik ve kozmesötik ürünlerde bulunur. Yaşlanan cilt ve bazı akne türlerinde tamamlayıcı bir ajan olarak kullanılabilir.

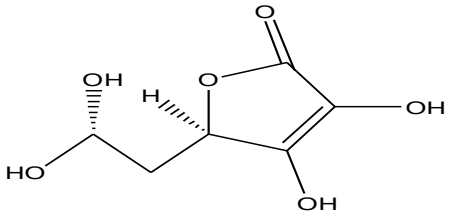
Cilt, kendisini güneş ışığının zararlı etkilerinden korumak için doğal olarak antioksidan üretir (Golnick ve ark. 2003). Deri ağırlıklı olarak, nemliliğini korumak için L- askorbik asit (C vitamini) ve membranlar da dahil olmak üzere lipid yapılarını korumak için β- tokoferol (E vitamini) kullanılır (Berson ve ark. 2003).

2.4.1 Askorbik Asit (C Vitamini)

Askorbik asit veya C vitamini, insan derisinde en çok bulunan antioksidandır. Askorbik asit, askorbatın monodehidroaskorbat oksidasyonu ve ardından dehidroaskorbata bağlı olarak ROS' un çoğunu yok edici etkiye ve insanlarda normal fizyolojik durumu korumak için çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Askorbik asit, ciltte prokollajen ve elastin içindeki tortuları hidroksillendiren prolil hidroksilazın enzimatik aktivitesi için gerekli olan kofaktördür (Myllyla R 1984). Ayrıca askorbik asit, intibitör etkisi olan onirozinaz nedeniyle bir depigmentasyon ajanı olarakta yaygın olarak kullanılmaktadır (Heller R ve ark. 2001).

Kollojen sentezi için L-askorbik asit esastır. Prolil ve lizin hidroksilazlar, kollagendeki prolin ve lizin hidroksillendiren, enzimlerin üçlü sarmal yapısını stabilize eden için bir kofaktör görevi görür. Son yıllardaki yapılan araştırmalar, C vitaminin transkripsiyonunu aktive ederek ve prokollajen haberci ribonükleik asidi stabilize ederek hidroksilasyondan bağımsız olarak sentezinş de etkilediğini göstermiştir (Farris PK. 2001). C vitamini beslenme kaynaklarından elde edilmelidir. Masif oral takviyeye rağmen bile, C vitaminin ciltteki konsantrasyonunun yükseltilmesi sınırlıdır (Levine M ve ark. 2001).

L-askorbik asidin topikal uygulanması ile derideki konsantrasyonunu artırmanın tek yoludur ve bu nedenle C vitamini, topik olarak uygulanan popüler bir kosmesötik haline gelmiştir. C vitamini üzerine yapılan son araştırmaların birçoğu, serbest radikal temizleyicisi olarak geliştirilmiştir. C vitamini suda çözünür ve elektron vererek serbest radikalleri nötralleştirerek; hücre içi yapıları oksidatif stresten koruyarak, hücrenin bölünmesinde işlev görür (M. Manela-Azulay 2009).



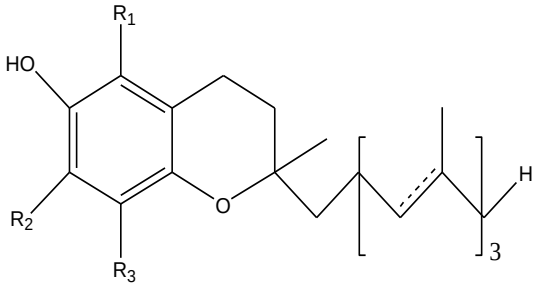
Askorbik asit

2.4.2. Tokoferoller (E Vitamini)

E vitamini, A vitamini gibi memeli derisinde bulunur. Epidermal vitaminini muhtemel fizyolojik fonksiyonu cildin antioksidan savunmasına katkıd bulunmaktadır. Fiziksel özelliklerinden dolayı E vitamini, güneşin zararlı biyolojik etkilerinin çoğundan sorumlu olan güneş spektrumundaki UV ışınlarını absorblar (Thiele JJ. ve ark. 2005).

İnsan derisi, oksidatif hasarı en aza indirmeye yardımcı olan çeşitli savunma sistemlerine sahip olmasına rağmen, aşırı ve uzun süre serbest radikallere maruz kalma, vücuttaki kendi endojen antioksidanlarını tüketebilir, bu durum lipidler, proteinler ve nükleik asitler gibi normal biyomoleküllerin parçalanması sonucunda ortaya çıkabilir (Oblong Je ve ark. 2005).

Tokoferoller, izopren molekülün kromanol halkası ve hidrofobik yan zinciri içeren kimyasal bileşiklerdir. Kromanol halkasındaki metil grubunun farklı ikame pozisyonlarına ve hidrofobik yan zincirin belirgin doymamışlığına dayanan sekiz farklı formu bulunur. Tokoferolllerin antioksidan mekanizması, kısmen serbest radikalleri azaltmak üzere kromanol halkasındaki bir hidrojen atomu veren hidroksil grubuna bağlıdır (Hitoski Masaki 2010).



Tokoferol

R_1: CH_3,CH_3, CH_3, H

R_2: CH_3, H, CH_3, H

R_3: CH_3, H, H, CH_3

2.5.Jeller

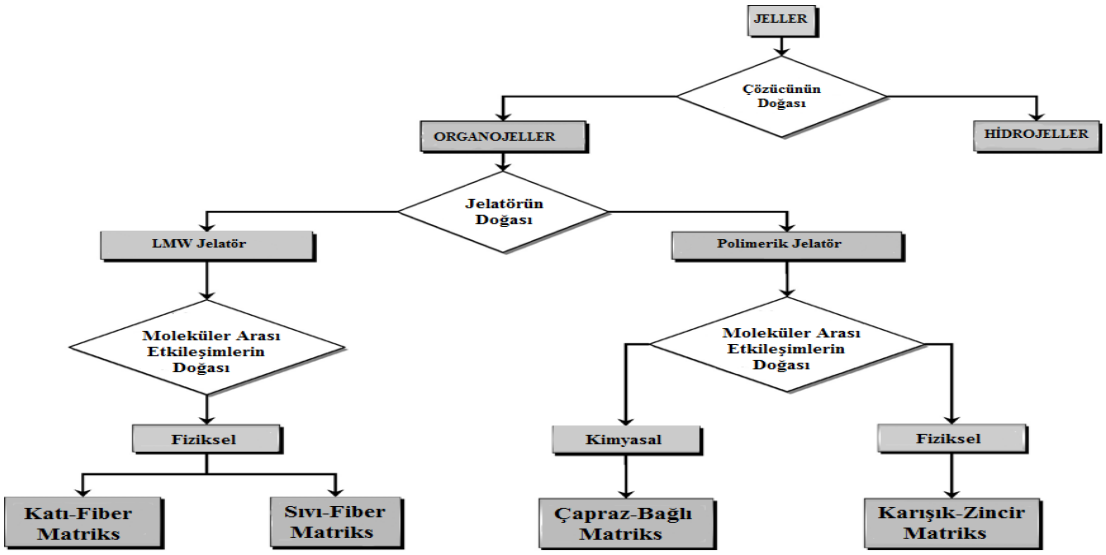
Jeller likit veya vizkozite artırıcı maddeleri yüksek seviyede içeren iki bileşenli yarı-katı ilaç taşıyıcılarıdır. Su ve alkol gibi polar çözücüler, sıvı fazda kullanılmaktadır. İlaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak uygun vizkozite artırıcılar içerebilirler. Basit jeller karrageen, pektin ya da sodyum alginat gibi doğal ya da karbomer gibi sentetik bir polimerle hazırlanabilir (Williams 2003).

2.6. Jelatör ve organojellerin sınıflandırılması

Jeller apolar (organojeller) ve polar (hidrojeller) olmak üzere üç boyutlu bir ağ yapısı içerisinde yer alan, sabit halde bulunan dış bir çözücü faza sahip, yarı-katı bir formülasyon olarak tanımlanabilir (Vintiloui 2008). Organojel beklerken yarı katı form oluşturmaz. Çünkü organojel birbirine kenetlenmiş lif yapısına sahip makromoleküllerden oluşabilir. van der Walls tipi çekim kuvvetleri, tüm sistem boyunca kristel amorf bölgeler oluşturacak şekilde birimleri biribirine bağlayan çekim kuvvetlerine sahiptir (Aulton 2002). Jeller, jelatör ağı içerisindeki mevcut molekülleri bir arada tutan bağlarına göre sınıflandırılabilir. Fiziksel jeller van der Walls çekim kuvvetleri ve hidrojen bağı gibi zayıf fiziksel etkileşimlerle bir arada tutulurken; kimyasal jeller ise kovalent bağlar ile bir arada tutunurlar. Hidrojeller su ile oluşan, polar birçok ilacın verilişinde yaygın bir araç olarak çalışılmıştır. Organojellere, jelatörün kendiliğinden oluşan yapısı içerisine hapsedilmiş su molekülleri içeren veya içermeyen jelatör ve apolar çözücüden oluşan ikili, sürekli bir sistem olarak bakılabilir. Polimer içerisinde çözünen ve zincirler arasında taşınan ilaç, organojellerde daha düşük hidratasyona sahiptir. Çapraz bağlanma jelleri ilaç difüzyonunu azaltırken hidrofobisitesini artırır. Jelatörler (yaklaşık) % 15'ten küçük derişimlerde kullanıldığında, üç boyutlu ağa yapısı oluşumuna yol açan, gelen lifli yapıları oluşturacak şekilde kendi kendine bir araya, kimyasal ve fiziksel etkileşimlere uğrayabilir. Bu şekilde oluşturulan üç boyutlu ağ yapısı, dıştaki apolar fazın akışını önler. İlaçların uygulama ve veriliş biçimindeki farklılıklara bağlı olarak, farklı tasarım ve çeşitlilikte (çubuklar, diskler şeklinde) üretilebilirler. Bir de vücut sıcaklığında jel oluşturan moleküller, uygun bir çözücü içerisinde parenteral (damar içine) olarak verilebilirler. Organojellerin termodinamik kararlı yapısı, kendiliğinden oluşan lifli yapının, düşük enerjili haldeki bulunuşu sayesindedir. Jel-sol geçişinin oda sıcaklığının

üzerinde meydana gelmesi, üç boyutlu yapıyı bozmak ve jelleşmiş halin sol hale geçişinde, organojellere dışarıdan bir enerjinin uygulanması gerektiğini göstermektedir. Jelleşebilir organik sıvılara, silikon yağı, dimetil sülfoksit, alifatik ve aromatik hidrokarbonlar ve bitkisel yağlar örnek olarak verilebilir. Çoğunlukla bir polimerik jelatör olan hidrojellere karşın, organojellerin çoğu oldukça küçük moleküllerdir ve düşük moleküler kütleli (LMW) organojeletörler olarak adlandırılabilirler. Organojel bazlı çeşitli formülasyon, biyoaktif ajanların farklı yollardan verilmesinde, ilaç vericisi olarak tasarlanmıştır (Leroux 2008).

Jel matriksini teşkil eden özgül proses, jel bileşenlerinin fizikokimyasal özelliklerine ve aralarındaki iç etkileşimlerine bağlıdır. Şekil 3'de solvent, jelatör ve moleküler arası etkileşimlerin doğasına bağlı olarak, jellerin en çok kabul gören, literatürden alınmış, genel derlenmiş sınıflandırma şeması görülmektedir.



Şekil 2.2. Organojellerin yapısal olarak sınıflandırılması (Vintiloui ve Leroux 2008).

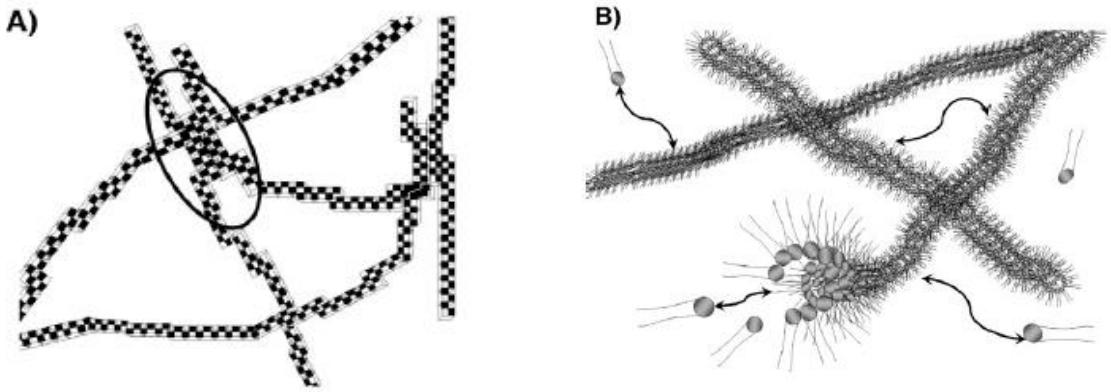
Polimer ve fiziksel jeller, sırasıyla çapraz bağlı kimyasal ve dolaşık zincirli kovalent olmayan bir ağ oluşturarak organik immobilize edilir. Fiziksel jeller, daha çok hidrojen bağı, van der Walls kuvvetleri gibi zayıf iç zincir etkileşimleriyle kararlı hale gelir. Aynı şekilde, LMW organojelatörlerinin kendiliğinden bir araya gelmesi, çözücünün jelleşmesine neden olacak kadar yeterince uzun ve üst üste kümelerin oluşumuna neden olan fiziksel etkileşimlere bağlıdır. Kümelerin kinetik özelliklerine bağlı olarak, LMW organojellerin arasındaki önemli bir fark, katıya karşı diğerinin sıvı

lif ağlarından yapılmış olmasıdır. Sterik etkiler, rijitlik ve polarite gibi çok sayıda faktör molekülünün agregatlaşma eğilimini engelleyebilir. Jelleştirme prosesi üzerindeki kontrol ve yeni jelleşen molekül fikri, yeni organojelatörlerin arayışında karşılaşılan önemli zorluklardır (Murdan 2005).

2.7. Organojellerin Özellikleri

2.7.1. Düşük Molekül Kütleli Organojeller

Düşük Molekül Kütleli (LMW) organojeller arasındaki önemli fark, bazılarının sıvı fiberler; bazılarının ise dolaşık katı fiber ağlardan yapılmış (Şekil 2.3) (Terech ve Weiss 1997).



Şekil 2.3. Sıvı-matriks (zayıf) jellere karşı katı-matriks (güçlü) jeller. **A)** Katı-matriks jeller kalıcı katı benzeri birleşme noktalarında nisbeten geniş (yalancı) kristalin mikro alanlardan (daire içindeki alan) oluşan ağ yapısından dolayı daha sağlamdırlar. **B)** Sıvı-matriks jeller birleşme noktalarının genelde basit zincir sarılmaları sonucu oluşan geçici ağlara sahiptir. Zincir kırılması/yeniden birleşmesinin (oklar) yanı sıra yığın sıvı ile jelatör moleküllerinin dinamik değişimi gibi ek kinetik özelliklere sahiptir (Terech ve Weiss 1997).

Katı fiberler, genellikle jelatörün çözünürlük sınırının altındaki bir sıcaklığa düşmesi sonucu oluşur (Brizard ve ark. 2005). Sonuç olarak, organik ortamda jelatör moleküllerinin hızlı kısmi çökmesi, moleküler arası ortak etkileşim yoluyla agragatların oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.3) (Helfrich ve Fuhrhop 1993). Sıvı-matriksler, surfaktanların organik çözücülerine polar solventlerin eklenmesiyle oluşturulur. Surfaktan moleküllerin çift ya da tek tabaka halinde yeniden organize olması sonucu

oluşan agragatlar içine sabit hale getirilir (Şekil 2.3) (Helfrich ve Fuhrhop 1993). Jeller genellikle kalıcı kristal ağlardan oluşmuştur (Terech ve Weiss 1997). Zayıf jeller ise ters silindirik misellerin durumunda olduğu gibi, bileşen çubukların sürekli kırılma ve yeniden birleşmesi ile karakterize edilen geçici ağlardan oluşmuştur (Schipunoc ve ark. 1998).

2.7.2. Katı-Matriks Organojeller

Şimdiye kadar LMW organojelatörlerinin büyük çoğunluğunun, uygun organik solventlere eklendiğinde katı ağları içinde kendi kendine toplandığı keşfedilmiştir. Organojel dizaynında ve uygulamasında artan bir ilgiyle birlikte bu konuda çok sayıda makale vardır.

2.7.3. Sıvı-matriks Organojeller

Sıvı fiber jeldeki organik solvent neredeyse katı fiberlerde olduğu gibi; agregat boyutu artar ve bu yapının olası sarılması yüzey geriliminin bir sonucu olarak solventi immobilize eder. Güçlü katı matris jeller gibi sıvı matriks sistemler de termo-tersinirdirler. Saydam veya opak olabilirler. Matrikslerin iki tipi arasındaki kritik fark kinetik davranışlarında ortaya çıkar. Katı matriksler, jelin yaşam süresi boyunca sağlam ve kalıcı morfolojiye sahip olarak kalırken; sıvı matriksler sabit dinamik modellemede geçici yapılardır (Terech ve Weiss 1997). Agregat akışkanlığı ve bağlanma noktalarının geçiciliğinden dolayı, bu yapılar “solucan benzeri” veya “polimer benzeri” ağlar olarak da ifade edilir.

2.7.4. Organojellerin Avantajaları

- Organojel bekleme ile yarı-katı form oluşturmaz.
- Moleküllerin deriden taşınmasını ve geçişini hızlandırırlar.
- Organojeller nemden etkilenmezler.
- Organojellerin yapısal bütünlüğü korunur.
- Organojel, ilaç matriks içinde hapseldiğinden ve zincirler arasında transfer edildiği için ilaç difüzyon hızını azaltabilir.
- Biyouyumlu ve toksik olmayan malzeme kullanılması durumunda, uzun dönem uygulamaları açısından avantaj sağlar.

- Organojeller farklı fizikokimyasal karakterli, çok farklı çeşitlikte maddenin kullanımına fırsatlar sunar (Tamilvanan 2004).

2.7.5. Organojellerin Kullanımlarındaki Sınırlamalar

- Sıcak ortamda daha az kararlıdırlar.
- Safsızlık içeren bir madde ile jelleşme meydana gelmeyecektir.
- Üretimi pahalıdır.
- Bir jel uzun zaman kaldığında, doğal olarak büzülür ve sıvı bırakımı olarak bilinen sıvısının bir kısmı preslenerek çıkar.
- Uygun koşullarda saklanmaları gerekmektedir.
- Jel sıvı aldığında, şişme olarak bilinen hacim artışı olur (Suzuki 2003).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. E Vitamini (± α-tokoferol)

2. C Vitamini (Askorbil palmitat)

3. Miristik asit Etil Ester (MEE)

4. Laurik asit Etil Ester (LEE)

5. Palmitik asit Etil Ester (PEE)

6. Miristik asit İzopropil Ester (MİE)

7. Laurik asit İzopropil Ester (LİE)

8. Palmitik asit izopropil ester(PİE)

9. Likid Parafin

10. 1-Dekanol

11. Dodekanol

LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE daha önce yayınlanan yöntemelere göre tarafımızdan sentezlendi. Diğer kimyasal maddeler Sigma-Aldrich ve Merc firmalarından temin edildi.

3.2. Karakterizasyonda Kullanılan Cihazlar

1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM.

2. ^{1}H NMR (600 MHz), ^{13}C NMR (150 MHz) (BRUKER AV-600 High Performance Digital FT-NMR)

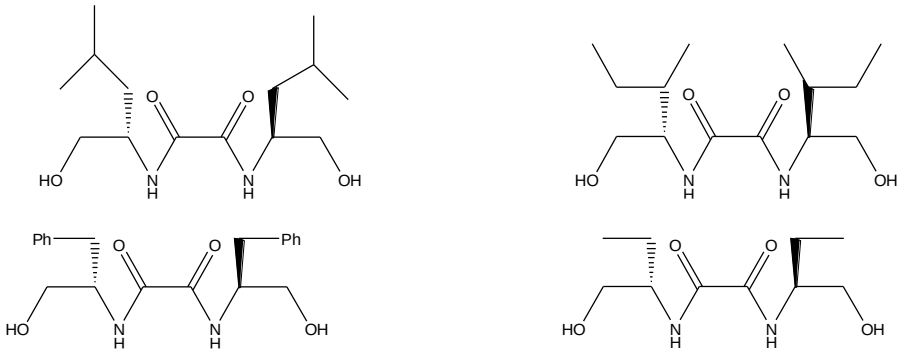
3. Çevirme Açısı (PERKİN ELMER 341 Model Polarimetre Cihazı)

4. Element Analiz Cihazı (Carlo-Erba 1108 Model; sonuçlar, teorik değerlerle ± 0.4% uyum içinde alındı.)

3.3.Metot

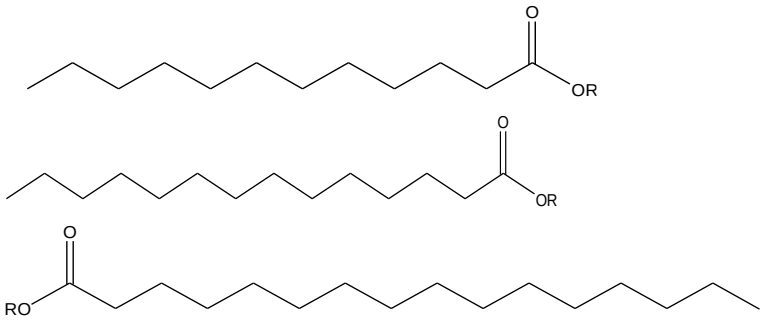
Reaksiyonlarda kullanılacak maddeler hava ve neme karşı duyarlı olduklarından cam malzemeler ve çözücüler kurutularak; reaksiyonlar yüksek saflıkta argon veya azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Bütün tepkimelerde reagent grade kalitesine sahip kimyasallar kullanılmıştır. Kimyasallar Sigma-Aldrich ve Merc firmalarından satın alınmıştır. Erime noktası ölçümleri Gallenkamp Model cihazla açık uçlu kapiler tüplerle ölçülmüştür. Sonuçlar, hata düzeltmesi yapılmadan verilmiştir. Element analizleri C, H ve N Carlo-Erba 1108 Model cihazla; sonuçlar, teorik değerlerde ± % 0.4' lük sapma içerisinde verilmiştir Spesifik çevirme açıları Perkin-Elmer 341 model polarimetre cihazı ile, 20 ^{0}C de 1 ml'lik hacim ve 1 dm uzunluktaki polarimetre hücresinde ölçülmüştür. Tepkime yürüyüşleri TLC ile izlenmiştir. Ürünlerin saflığı TLC, element analizi yanında, ayrıca IR, ^{1}HNMR ve ^{13}C NMR spektroskopisiyle ile doğrulanmıştır. Kimyasal kaymalar $\boldsymbol{\delta}$ ve coupling sabitleri (*J*), sırasıyla ppm ve Hz olarak verilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları; IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR spektrumları, element analiz sonuçları ile doğrulanmıştır.

Bu tez çalışması üç aşamadan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk aşamasında biyouyumlu malzemelerden organojelatörler sentezlenmiştir. Sentez yöntemleri literatürde verilen yöntemlerle yapılmıştır (Zinc ve ark. 2003). Zinic ve ark. (2003) tarafından amit ve alkol fonksiyonel grupları içeren aşağıda yapıları verilen 4 adet kiral amitdiol'ün organojelatör özellikleri incelenmiştir. Şekil 3.1.'de sentezlenen organojelatörlerin genel yapısı verilmiştir.



Şekil 3.1. Zinic ve ark. (2003) (Uzan ve ark. 2015) tarafından sentezlenen jelatörlerin genel yapısı.

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen organojelatörlerin kozmetik ve ilaç sanayisinde kullanım yeri olan, bazı yağ asitlerinin etil ve izpropil esterleri ile jelleşme potansiyelleri incelenmiştir (*Tg* ölçümü, jel-sol geçiş entalpilerinin belirlenmesi). Şekil 3.2 'de sentezlenen yağ asidi esterlerinin yapıları verilmiştir.



R: İzopropil, etil

Şekil 3.2. Sentezlenen yağ asidi esterlerinin genel yapısı

Çalışmanın üçüncü aşamasında jelatörlerin vitamin yükleme kapasiteleri; jelatör vitamin etkileşiminin olup olmadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

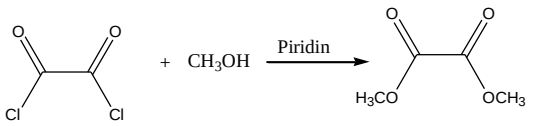
3.4. Genel Prosedürler

Bis(amino alkol okzalil amidler; N,N'-Bis[(1S)-2-hidroksietil-1(S)-sec-bütil]etandiamid (S,S-6), N,N'-Bis[1(S)-1-izobütil)-2-hidrosietiletandiamid; (S,S-5), N,N'-Bis[1(S)-1-benzil-2-hidroksietil] etandiamid; (S,S-4), modifiye edilmiş literatür metotlarına göre sentezlendi (Zinic ve ark. 2003), (Zinic ve ark. 2010), (Sunkur, ve ark.2008), (Campbell, D. C. ve ark.2011). N,N'-Bis[1(S)-1-etil-2- hidroksietil] etandiamid (S,S-2) jelatör ise ilk defa bu çalışmada sentezlendi.

3.4.1. Aminoalkollerin Sentezi

L-fenilalaninol, *L*-Leusinol ve *L*-izoleusinol sentezi literatürdeki prosedüre göre *L*-fenilalanin, *L*-Leusin ve *L*-izoleusin'in indirgenmesiyle, tek adımda sentezlenmiştir (McKennon ve ark. 1993). S(+)-2-amino-1-bütanol Sigma–Aldrich firmasından satın alınmıştır.

3.4.2. Dimetil Okzalat Sentezi



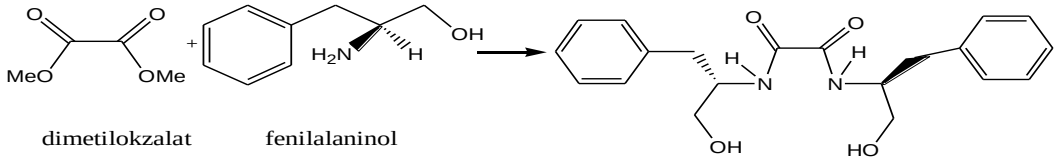
Okzalil Klorür Metanol Dimetilokzalat

(38,4 g, 1,2 mol) metanol ve (47,4 g, 0,6 mol) piridin içeren karışıma, 250 mL benzen içerisindeki (38 g, 0,3 mol) okzalil klorür damla damla, 3 saat süreyle kuru azot atmosferi altında, mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak eklenir. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatılır. Bir gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü buharlaştırılır. Oluşan beyaz katı ürün, eterle ekstrakte edilerek Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Ürün eterde tekrar kristallendirilir. Verim 10 g (%92), E.N 54-54,5 ^oC bulunan E.N. 54-56 ^oC (Uzan ve ark. 2015).

3.4.3. N,N'-Bis[(1*S*)-1-Alkyl 2-Hidroksietil]Etandiamid'lerin Sentezi

(0,004 mol) okzalil dimetilester, 25 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Karışım magnetik karıştırıcıyla karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (0,008 mol) aminoalkol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla 0 ^oC'de, 30 dakika içersinde damla damla ester üzerine ilave edilir. Reaksiyon karışımı 30 dk daha 5 ^oC'de karıştırılır. Oluşan ürün 30 dakika daha magnetik karıştıtıcı ile oda sıcaklığında karıştırlır. Elde edilen ürün, eter ile yıkanarak süzülür, kurumaya bırakılır. (Uzan ve ark. 2015).

3.5.1. N,N'-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid ((S,S)-4)

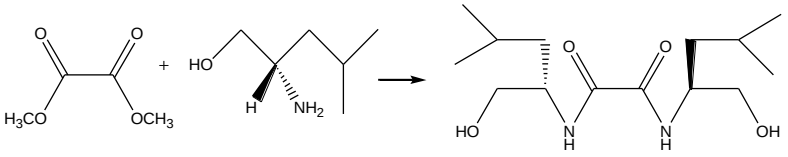


dimetilokzalat fenilalaninol S,S-4

(1,472 g, 0,004 mol) okzalil dimetilester, 25 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Karışım magnetik karıştırıcıyla karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (1,25 g, 0,008 mol) fenilalaninol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla 0 ^oC'de, 30 dakika içersinde damla damla ester üzerine ilave edilir. Reaksiyon karışımı 30 dk 5 ^oC'de, 30 dk oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırılır. Oluşan ürün 30 dakika daha magnetik karıştıtıcı ile oda sıcaklığında karıştırlır. Elde edilen ürün, eter ile yıkanarak

süzülür, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 1,4 g olup verim %99'dur. E.N: 252-253 ^{o}C; $[\alpha]_D^{25}$= -43,8 (c 0,03, MeOH), bulunan E.N:253-254 ^{o}C (Uzan ve ark. 2015).

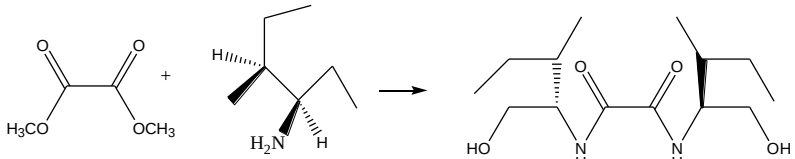
3.5.2. N,N'-Bis[(1*S*)-2-hidroksietil-1-İzobütil]etandiamid ((S,S-5)



dimetilokzalat izoleusinol S,S-5

(1,88 g, 0,016 mol) ester, 25 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Üzerine yine metanolde çözülmüş (3,79 g, 0,032 mol) izoleusinol, bir denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla; 0 ^{o}C'de 30 dakika içersinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı, 30 dakika 5 ^{o}C'de; 30 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştıtıcı ile karıştırlır. Çöken amitdiol, eter ile yıkanarak süzülür, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 4,2 g olup verim %99'dur. $[\alpha]_D^{25}$= -30,5 (c 1,0 DMSO), literatür E.N: 174-176 ^{o}C, bulunan E.N: 176-178 ^{o}C (Uzan ve ark. 2015).

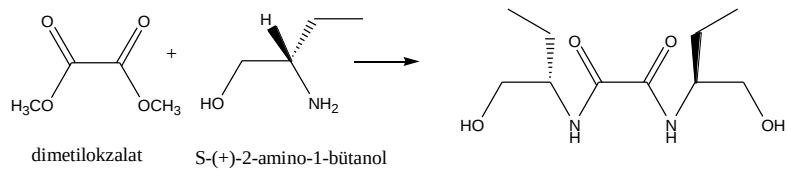
3.5.3. N,N'-Bis[(1*S*)-2-hidroksietil-(1S)-*Sec*-Bütil]etandiamid ((S,S-6)



dimetilokzalat leusinol S,S-6

(1,88 g, 0,016 mol) ester, 25 mL metanolde çözülür. Üzerine (3,79 g, 0,032 mol) L-leusinol, denge basınçlı bir damlatma hunisi yardımıyla 0 ^{o}C'de 30 dakika içersinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 30 dk 5 ^{o}C'de; 30 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştırıcıyla karıştırlır. Çöken amitdiol eter ile yıkanarak süzülür ve kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 4,14 g olup verim %98'dir. $[\alpha]_D^{39}$= +25,8; (c, 1,0 DMSO), literatür E.N: 190-192 ^{o}C, bulunan E.N: 190-193 ^{o}C (Uzan ve ark. 2007).

3.5.4. N,N'-Bis[(1*S*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid (S,S-2)



dimetilokzalat S-(+)-2-amino-1-bütanol S,S-2

(1,88 g, 0,016 mol) ester, 25 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Üzerine yine metanolde çözülmüş (2,85 g, 0,032 mol) S-(+)-2-amino-1-bütanol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla 0 ^{o}C'de 30 dakika içersinde damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı 30 dk daha 5 ^{o}C'de karıştırılır. Oluşan ürün 30 dakika oda sıcaklığında magnetik karıştıtıcıda karıştırlır. Amitdiol hemen oluşur. Eter ile yıkanarak süzülüp kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 3,88 g olup verim %98'dur. E.N: 172-174 ^{o}C; $[\alpha]_D^{20}$= +10 (c, 1,0 DMSO), bulunan E.N. 170-173. **IR (KBr pellet, ν cm^{-1}):** 3387, 3233, 3168, 2954, 2883, 1663, 1520, 1489, 1272, 1222, 1050, 773.

1H NMR (600.133 MHz, DMSO-d_6) : δ (ppm) = 0.80(t, *J* = 7.8 Hz, 3H, $\underline{CH_3}$) , 1.38-1.45 (h, 1H*a*, *J* = 7.8 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$) 1.54-1.61 (h, 1H*b* , *J* = 7.8 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$) , 3.35-3.43 (dp, 1H, *J* = 5.4 Hz, $\underline{CH_2}OH$), 3.62-3.68 (m, *J* = 5.4 Hz, 1H, $\underline{CH}NH$), 4.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, $CH_2\underline{OH}$), 8.2 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, NH); 13C NMR (150.917 MHz, DMSO-d_6) : δ(ppm) =10.9 (CH_3) , 23.8 (CH_2CH_3) , 53.4 (CH-N), 62.9 (CH_2 OH), 160.3 (C=O).

3.6. Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi

3.6.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi

Etil esteri hazırlanacak olan yağ asidi, etanol içerisinde çözülerek buz-su 0-5 ^{o}C banyosuna alındı. Reaksiyon karışımından, karıştırılarak kuru HCl gazı geçirildi. Yaklaşık 2 saat HCl gazı geçirildikten sonra sistem kapatılarak, 1 gece oda sıcaklığında bekletilir. HCl gazının fazlası, sistemden azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Reaksiyona girmemiş olan etanolün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldı. Yağ asidi etil esteri, karışımdan dietil eterle ekstrakte edildi. Eter fazı %10'luk sodyum karbonat çözeltisiyle yıkanarak; saf suyun pH'sına gelene kadar, eter fazı saf suyla yıkandı (White ve ark. 1989).

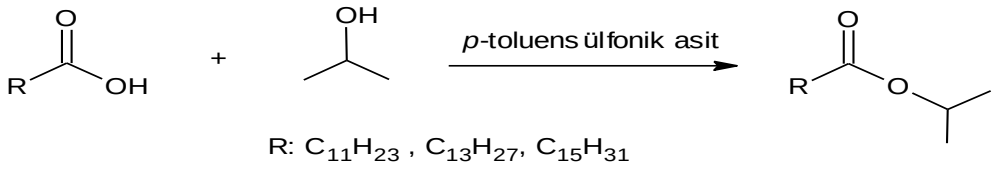


R: $C_{11}H_{23}$, $C_{13}H_{27}$, $C_{15}H_{31}$

3.6.2. Yağ Asidi İzopropil Esterlerinin Sentezi

10 mmol yağ asidi ve 1 mmol *p*-toluensülfonik asit (susuz) karışımı 50 mL izopropil alkol içinde çözündü. 60 ^{o}C'de yağ banyosunda 72 saat süreyle karıştırılarak ısıtıldı. Sonra izopropil alkolün fazlası evapore edildi. Dietil eterde çözülen ham ürün,

%10'luk (w/v) sulu NaOH ile yıkandı. Ayrılan eter fazı saf suyla nötr olana kadar yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Çözücü evapore edildikten sonra, sıvı ya da katı olabilen izopropil esterlerin yapısı IR ve ^{1}H NMR ile aydınlatıldı (Sanna ve ark. 2009).



R: $C_{11}H_{23}$, $C_{13}H_{27}$, $C_{15}H_{31}$

3.7. Jel Karakterizasyon Deneyleri

3.7.1. Minumum Jel Konsantrasyonun (MJK) Belirlenmesi

Jelleşme özelliği tespit edilecek olan jelatörden 1 mg alınıp; üzerine, istediğimiz çözücüden 1 mL ilave edildi. Çözücünün kaynama noktasının 20 ^{o}C altına kadar ısıtılıp, jelatörün çözünmesi sağlandıktan sonra; 25 ^{o}C'de su banyosunda soğumaya bırakıldı. Yaklaşık 30 dk. sonra çıkarılıp, jelleşip jelleşmediği kontrol edildi. Deney tüpünün ters çevrilmesi üzerine, yer çekimsel akış sergilemeyen, homojen bir madde elde edildiğinde; jelleşmenin meydana geldiği kabul edilir. Jelleşme olmaması durumunda, jelatörün miktarı 1'er mg artırılarak; jel oluşuncaya kadar bu işleme devam edilir. Jelleştirme sıvılarında, jelleşmenin başladığı konsantrasyon (mg/mL) olarak belirlendi. Jel elde etmek için gerekli minimum jelatör konsantrasyonu, MJK konsantrasyonu olarak tanımlanır.

3.7.2. Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

Jelatörün 1 mL organik çözücüdeki, 10 mm'lik iç çaplı deney tüpünde hazırlanan jelinin üzerine, 0,560 gramlık çelik bir bilye bırakılarak; yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 ^{o}C artacak şekilde ısıtıldı. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık, T_g, jelin erime noktası olarak belirlendi. Bu işlem farklı derişimlerde hazırlanan jellerle tekrarlandı (Trivedi ve ark. 2004).

3.7.3. ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

Eğer jel-sol geçişi, kristallerin erimesi ile karşılaştırılabilir durumda ise, jel- sol-geçiş entalpisi, van't Hoff bağıntısından bulunabilir (Eşitlik 4.1). ΔH_g jelatörlerin yağ asidi esterleri içerisindeki jelleşme entalpileri, ln%C_g (jelatörderişimi % w olarak) karşı

$1/T_g$'nin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğruların eğiminden belirlendi (Seo ve Chang 2005).

$$\frac{dInC_g}{d1/T_g} = -\frac{\Delta H_g}{R} \qquad R = 8{,}314 \text{ J/mol K} \qquad \text{(Eşitlik 3.1)}$$

Van't Hoff denklemi

3.7.4. Jellerin C vitamini Hapsedebilme Kapasitesi

Jelleşme deneyi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi: jelatör veya C vitamini ile birlikte tartılan miktarı, kapaklı 10 mL cam tüp (iç çap: 10 mm) içinde yağ asidi etil ve izopropil esterleri (FAE'ler: Laurik, miristik ve palmitik asit etil ve izopropil esterleri) ile jelatör çözününceye kadar ısıtıldı. Çözelti haline gelen karışım soğumaya bırakıldı. Jelin olgunlaşması için sabit sıcaklıkta, 25 ^{o}C'de su banyosunda 2 saat tutulur. Cam tüpün ters çevrilmesiyle, içindeki homojen maddenin yer çekimsel bir akışı olmuyorsa; jelleşmenin meydana geldiği kabul edilir. Bu şekilde hazırlanan jel matriksine; C vitamini ilave edilerek, jelleştirme (ısıtarak çözme ve soğutma işlemi) tekrarlanır. Jel yapısı bozulana kadar, C vitamini ilavesine devam edilir. jelatörün jel formunu devam ettirerek hapsedebileceği maksimum C vitamini miktarı, jelatörün C vitamini hapsetme kapasitesi olarak kaydedilir.

3.7.5. Jellerin E vitamini Hapsetme Kapasitelerinin Belirlenmesi

Hazırlanan jelin E vitamini yükleme kapasitesi deneyi aşağıdaki gibi gerçekleştirildi: E vitamini ve jelatörün stok çözeltileri hazırlandı. Jelatör ve E vitaminin yağ asidi etil ve izopropil esterleri (FAE'ler: Laurik, miristik ve palmitik asit etil ve izopropil esterleri) içersinde stokları hazırlanır. Jelatörün belirli ve sabit miktarı üzerine, E vitaminin yağ asidi esterindeki stok çözeltisiniden belirli hacimlerde alınarak, kapaklı 10 mL cam tüp (iç çap: 10 mm) içinde, toplam hacim 1 mL olacak şekilde jelleştirme sıvısı ile karıştırıldı. Bu şekilde ağılıkça % si farklı derişimlerde, E vitamini/jelatör karışımları hazırlanır. Hazırlanan karışımdan berrak çözelti elde edilenceye kadar ısıtılır. Karışım, 25 ^{o}C sabit sıcaklıktaki bir su banyosunda soğumaya bırakıldı. E Vitaminin jel yapısını bozan, maksimum derişimi, jelatörün E vitamini hapsetme kapasitesi olarak belirlenir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1.Minumum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini

Sentezlenen jeletörler, yağ asiti etil ve izopropil esterlerinde, 1-dekanol, likid parafin ve dodekan içinde jelleştirildi. Minimum jelleşme derişimi (MJK) tayin edildi. Okzalamid jelatörleri ve yağ asidi esterleri ile hazırlanmış jellerin termal kararlılıkları,(T_g) erime noktası değerleri ölçülerek; Van't Hoff denkleminden hesaplanan(ΔH_g) jelleşme entalpileri belirlendi. Jel içine E ve C Vitamini (kozmesötik) eklenerek, erime noktası (T_g) değerleri ölçüldü.

Çizelge 4.1. Minimum jel konsantrasyonları (mg\mL)

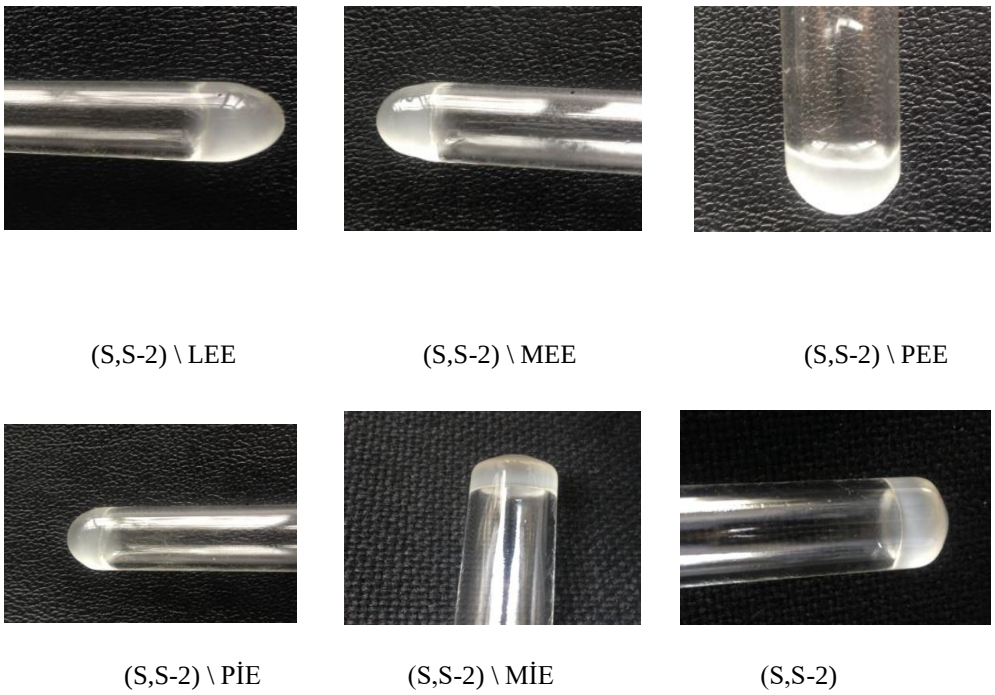
Solvent/ Jelatör	**S,S-2 (Etil)**	**S,S-4 (Benzil)**	**S,S-6 (Sec-Bütil)**
LEE	2 (Tl)	2 (TG)*	4 (OG)*
LİE	4 (Tl)	1 (TG)*	5 (OG)*
MEE	2 (Tl)	2 (TG)*	5 (OG)*
MİE	4 (Tl)	3 (TG)*	4 (OG)*
PEE	4 (Tl)	1 (TG)*	4 (OG)*
PİE	4 (Tl)	1 (TG)*	4 (OG)*
LİKİDPARAFİN	-	-	6 (Tl)
1-DEKANOL	6 (OG)	4 (TG)	22 (Tl)
DODEKAN	6 (Tl)	-	12 (Tl)

(* Uzan ve ark. 2015)

(-): Çözünmedi; OG: Opak Jel; TG: Transparan Jel; Tl: Yarı Saydam jel

LEE: Laurik asit Etil Ester LİE: Laurik asit İzopropil Ester MEE: Miristik asit Etil Ester

MİE: Miristik asit İzopropil Ester PEE: Palmitik asit Etil Ester PİE: Palmitik asit İzopropil Ester



Şekil 4.1. S,S-2 Jelatörünün MJK'da LEE, MEE, PEE, LİE, MİE, PİE sıvılarındaki jellerinin fotoğrafları.

4.2.Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

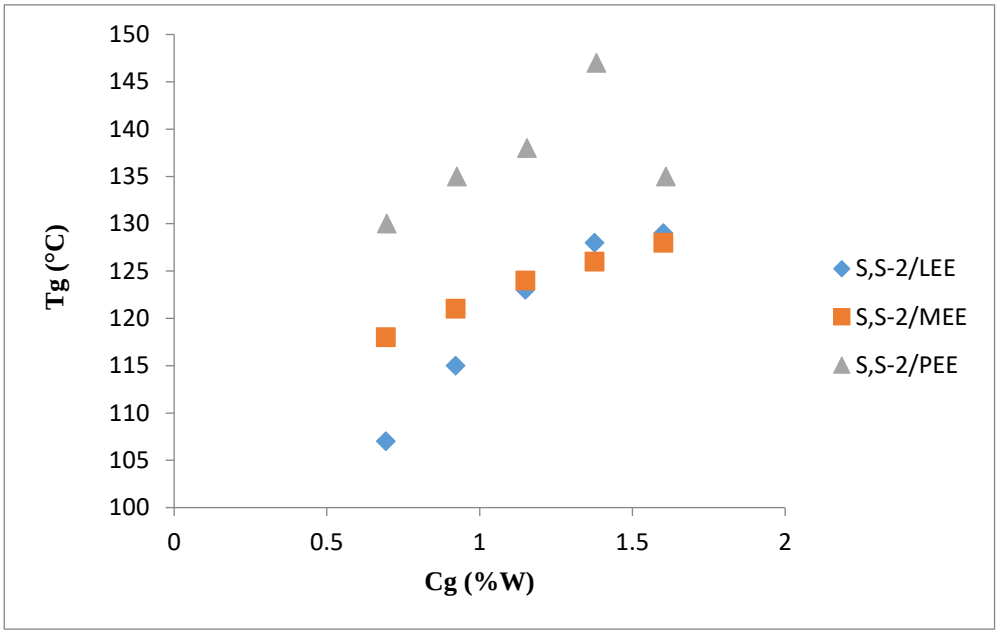
Çizelge 4.2'de ve 4.3' te (S,S)-2 jelatörünün sırasıyla yağ asidi etil esterleri (MEE, PEE, LEE) ve yağ asidi izopropil esterleri (LİE MİE, PİE) içinde hazırlanan jellerin, jelatörün jel matriksinde % kütlesi C_g: (% W_j/ W_m= jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi; Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 'de bunlara ait grafikler verilmiştir. Grafiklerden görüldüğü gibi S,S-2 jelatörünün LEE, MEE sıvılarında biribirine yakın T_g değerleri gözlenirken; PEE içerisinde daha yüksek T_g değerlerine ulaşılmaktadır. Yağ asidi izopropil esterlerinde ölçülen T_g değerleri birbirine yakın değerler göstermektedir. Çizelge 4.3 ve şekil 4.3' te bakınız.

Çizelge 4.2. LEE, MEE, PEE, çözücüleri içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi. *C_g: (% W_j/ W_m= jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi)

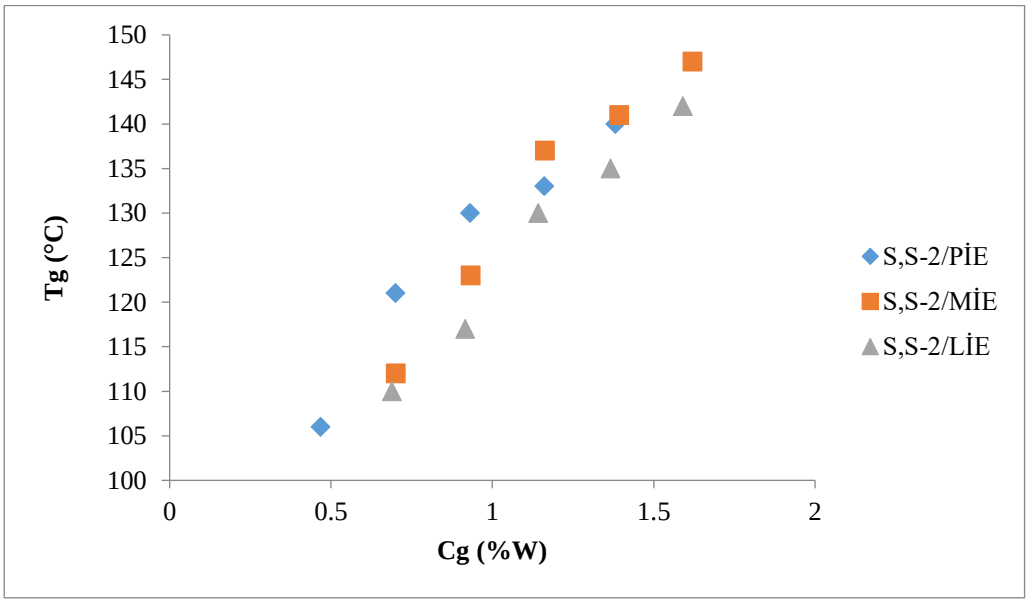
(S,S)-2 \LEE		***(S,S)-2\ MEE***		***(S,S)-2 \ PEE***	
*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)
0,692	107	0,692	118	0,696	130
0,921	115	0,921	121	0,925	135
1,149	123	1,149	124	1,154	138
1,376	128	1,376	126	1,382	147
1,601	125	1,601	128	1,609	135

Çizelge 4.3. LİE, MİE, PİE çözücüleri içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi. * C_g: (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi)

(S,S)-2 \LİE		***(S,S)-2\ PİE***		***(S,S)-2 \ MİE***	
*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)	T_g(°C)	*C_g
0,688	110	0,467	106	112	0,700
0,915	117	0,699	121	123	0,932
1,141	130	0,930	130	137	1,162
1,366	135	1,160	133	141	1,392
1,590	142	1,380	140	147	1,620



Şekil 4.2. LEE, MEE, PEE çözücülerinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W) bağlı olarak değişimi.



Şekil 4.3. LİE, MİE, PİE solventi içinde S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jellerin erime (T_g) noktasının jelatör derişimine C_g (% W) bağlı olarak değişimi).

Çizelge 4.4. 1-dekanol, Likid parafin ve dodekan içinde, S,S-6 jelatörü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimine bağlı olarak değişimi. * C_g: (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi)

Likid parafin		***1-dekanol***		***Dodekan***	
*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)
0,921	90	3,04	45	1,83	110
1,149	97	3,26	60	2,08	112
1,376	105	3,49	65	2,34	117
1,601	124	3,71	67	2,59	121
1.826	132	3,93	60	2,86	127

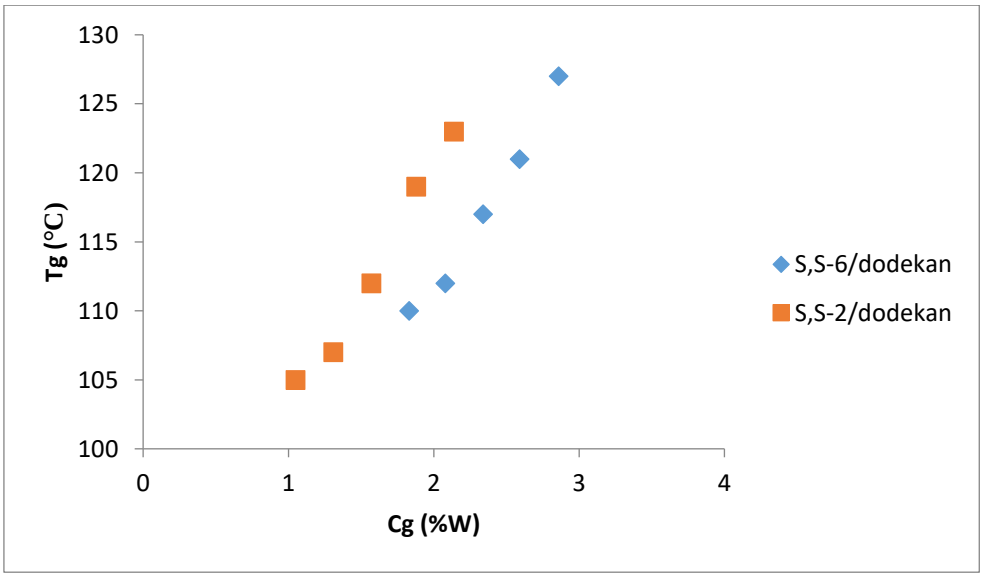
1-dekanol, dodekan ve likid parafin içerisinde yapılan jelleştirme deneylerinde S,S-2‘ nin likid parafinde; S,S-4 dodekan ve likid parafinde çözünmedikleri ; S,S-6 jelatörü ise her üç sıvıda jel verebildiği sırasıyla çizelge 4.4., 4.5, 4.6 ve şekil 4.4, 4.5, 4.6‘ da görülmektedir.

Çizelge 4.5., 1-Dekanol, ve dodekan Likid parafin çözücüleri içinde S,S-4 jelatörlü ile hazırlanan jellerin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W) bağlı olarak değişimi. *C_g (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi)

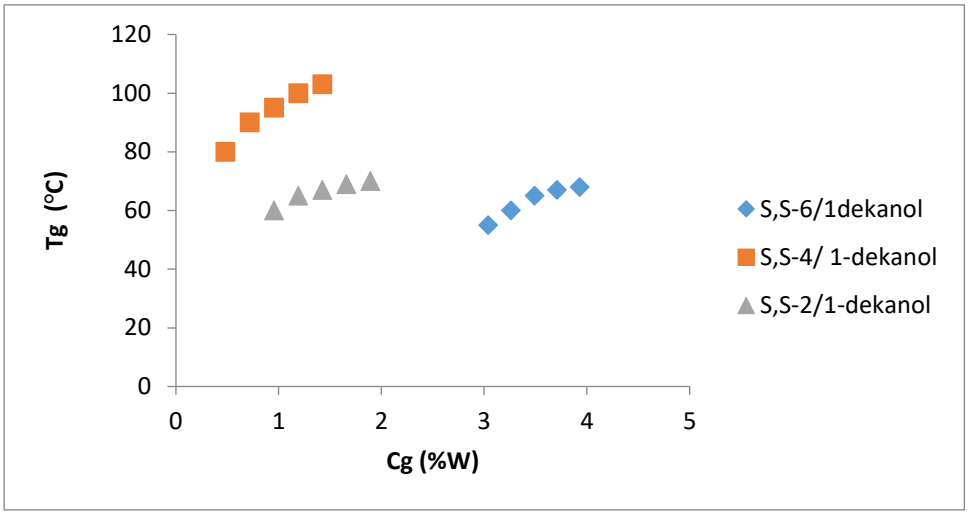
1-Dekanol		***Dodekan***		***Likid parafin***	
*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)	*C_g	T_g (°C)
0,480	80				
0,718	90				
0,955	95	çözünmedi	-	Çözünmedi	-
1,191	100				
1,426	103				

Çizelge 4.6. 1-dekanol, Dodekan ve Likid parafin çözücüleri içinde S,S-2 jelatörlü ile hazırlanan jellerinn (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W) bağlı olarak değişimi. C_g (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi)

1-dekanol		***Dodekan***		***Likid parafin***	
C_g	T_g (° C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,955	60	1,05	105		
1,191	65	1,31	107		
1,426	50	1,57	112	çözünmedi	-
1,660	55	1,88	119		
1,893	70	2,14	123		



Şekil 4.4. S,S-2 ve S,S-6 Jelatörlerinin dodekan içindeki jellerinin (T_g) erime noktalarının, jelatörün % C_g (% W) derişimine bağlı olarak değişimi.*C_g (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi) .



Şekil 4.5. S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 Jelatörlerinin 1- dekanol içindeki jellerinin (T_g) erime noktasının jelatörün % derişimine bağlı olarak değişimi. *C_g (% W_j/ W_m = jelatörün jel matrisinindeki % kütlesi).

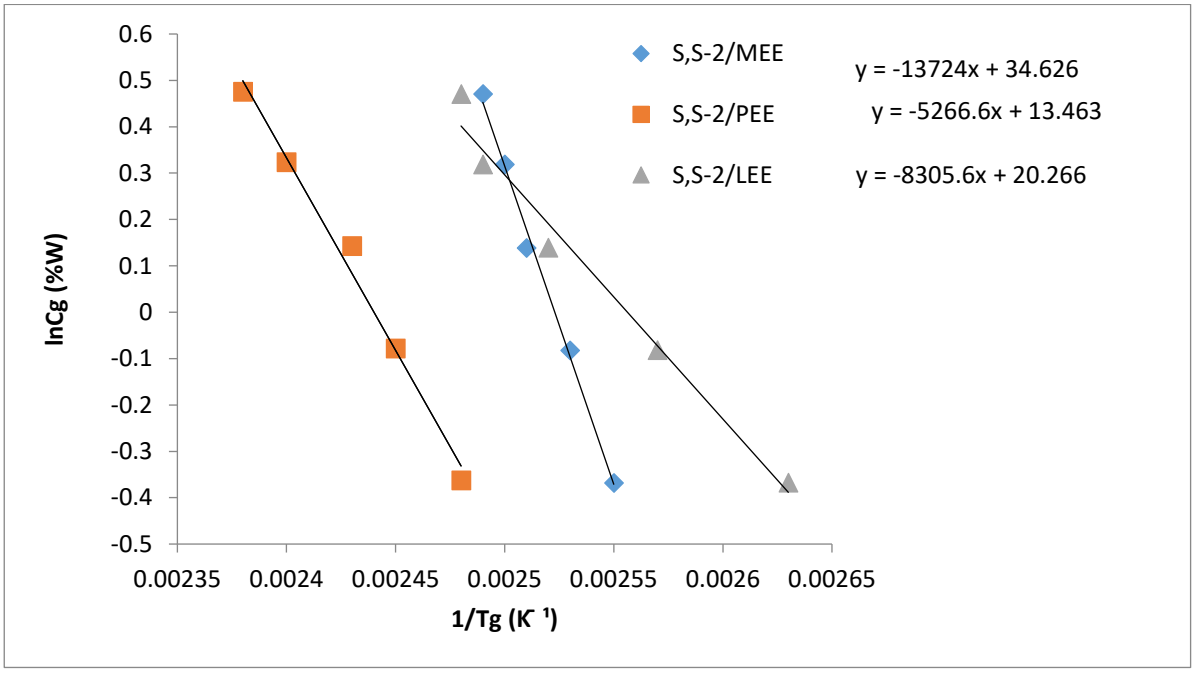
S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 jelatörlerinin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimlerine C_g (% W) bağlı olduğu; ayrıca çözücüye bağlı olduğu açıkça görülmektedir. S,S-2 jelatörü, çözücünün lipofilitesinin artmasına bağlı olarak LEE,MEE, PEE sırasında (T_g) erime noktasının arttığı görülmektedir. (T_g) erime noktası jelatör polaritesine bağlı olduğu görülmektedir. Jelatörlerin taşıdıkları sübstitüentler, jelatörün görünüşünü; saydam, yarı saydam ve opak olmasında etkili olduğu; MGC etkilediği açıkça görülmektedir. S,S-2 jelatörü, yağ asidlerinin izopropil esterleri durumunda (T_g) erime noktalarının çözücüye bağlı olmadığı görülmektedir. Sırasıyla Çizelge 4.2. ve Şekil 4.2 de ; Çizelge 4.3. ve Şekil 4.3. te görülmektedir**.** S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 Jelatörlerinin 1-dekanol içindeki jellerinin (T_g) erime noktasının jelatörün % derişimine bağlı olarak değişimi sırasıyla Çizege 4.5; Çizege 4.6; Çizege 4.7; ve Şekil 4.5. te görülmektedir.S,S-4 jelatörü 1- dekanol içinde termal kararlılığı en yüksek jelatördür. Sonra S,S-2 jelatörünün termal kararlılığının daha yüksek olduğu görülmektedir.

4.3.ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8'te (S,S)-4 jelatörünün MEE, PEE, LEE yağ asidi etil esterleri ve PİE, MİE, LİE yağ asidi izopropil esterleri içinde hazırlanan jellerin lnC_g(%w) karşı 1/T_g ile değişimi gösterilmiş; sırasıyla Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de bunlara ait grafikler verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri, ΔH_g belirlenerek Çizelge 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.7. (S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin lnC_g (%w)karşı 1/T_g değişim değerleri. % C_g= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi.

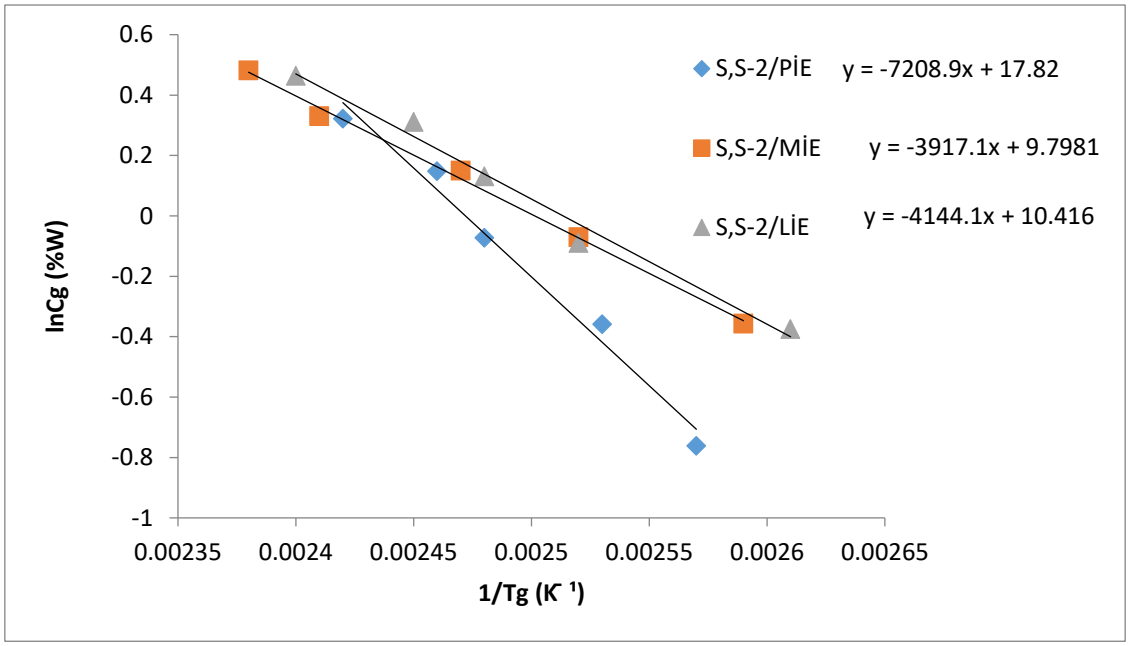
MEE		***PEE***		***LEE***	
lnC_g(%w)	1/T_g (K^{-1})	lnC_g(%w)	1/T_g (K^{-1})	lnC_g(%w)	1/T_g (K^{-1})
-0,3681	0,00255	-0,3624	0,00248	-0,3670	0,00263
-0,0822	0,00253	-0,0779	0,00245	-0,0816	0,00257
0,1388	0,00251	0,1432	0,00243	0,1392	0,00252
0,3191	0,00250	0,3235	0,00238	0,3192	0,00249



Şekil 4.6. (S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterleriyle hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Çizelge 4.8. (S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterlerinde hazırlanan jellerinin lnC_g (%w) karşı 1/T_g değişim değerleri. % C_g= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi.

PİE		***MİE***		***LİE***	
lnC_g	1/T_g (K^{-1})	lnC_g	1/T_g (K^{-1})	lnC_g	1/T_g (K^{-1})
-0,7614	0,00257	-0,3566	0,00259	-0,3739	0,00261
-0,3581	0,00253	-0,0704	0,00252	-0,0888	0,00252
-0,0725	0,00248	0,1501	0,00246	0,1310	0,00248
0,1484	0,00246	0,3307	0,00241	0,3118	0,00245
0,3220	0,00242	0,4824	0,00238	0,4637	0,00240



Şekil 4.7. (S,S)-2 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterleriyle hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri

Çizelge 4.9. (S,S)-4 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin lnC_g (%w) karşı 1/T_g değerleri % C_g= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi.

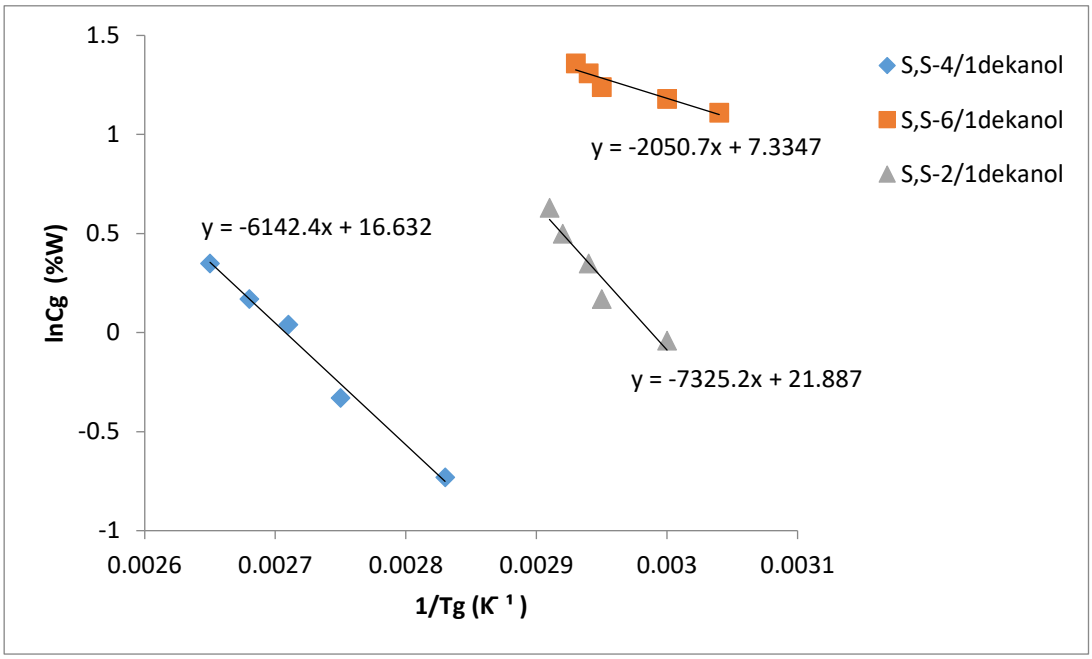
1-dekanol		***Dodekan***		***Likid parafin***	
lnC_g	$1/T_g$ (°C)	lnC_g	$1/T_g$ (°C)	lnC_g	$1/T_g$ (°C)
-0,73	0,00283				
-0,33	0,00275				
0,04	0,00271	çözünmedi	-	çözünmedi	-
0,17	0,00268				
0,35	0,00265				

Çizelge 4.10. (S,S)-6 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin lnC_g (%w)karşı 1/T_g değerleri. % C_g= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi.

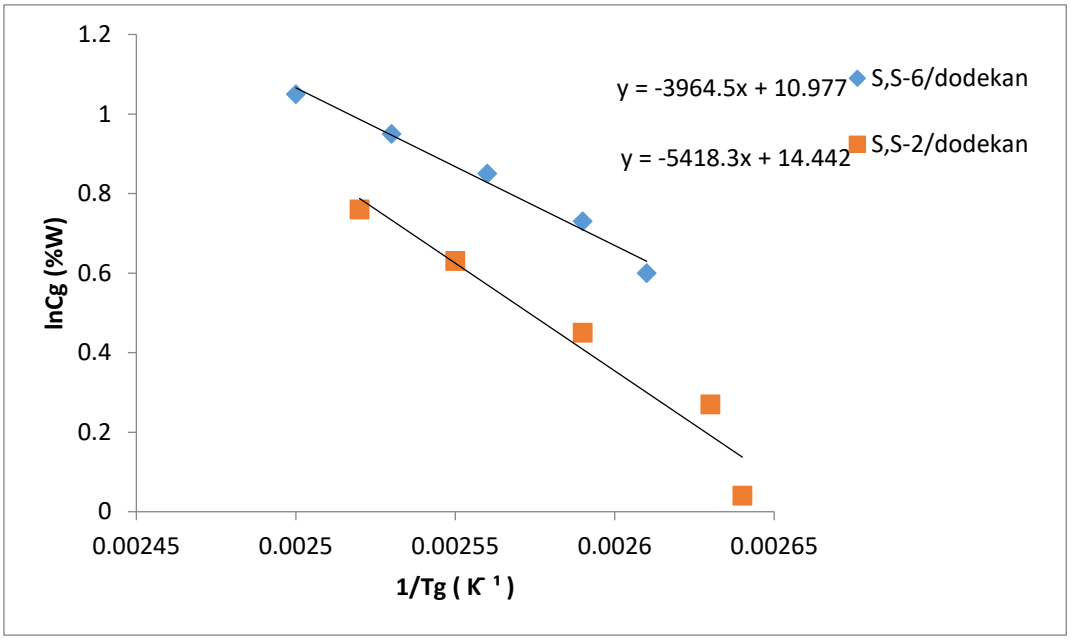
1-dekanol		***Dodekan***		***Likid parafin***	
lnC_g	$1/T_g$ (°C)	lnC_g	$1/T_g$ (°C)	lnC_g	$1/T_g$ (°C)
1,11	0,00314	0,60	0,00261	-0,08	0,00275
1,18	0,00300	0,73	0,00259	0,13	0,00270
1,24	0,00295	0,85	0,00256	0,31	0,00264
1,31	0,00294	0,95	0,00253	0,47	0,00251
1,36	0,00300	1,05	0,00250	0,60	0,00246

Çizelge 4.11. (S,S)-2 jelatörünün farklı çözücülerde hazırlanan jellerinin lnC_g (%w) karşı 1/T_g değerleri. % C_g= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi.

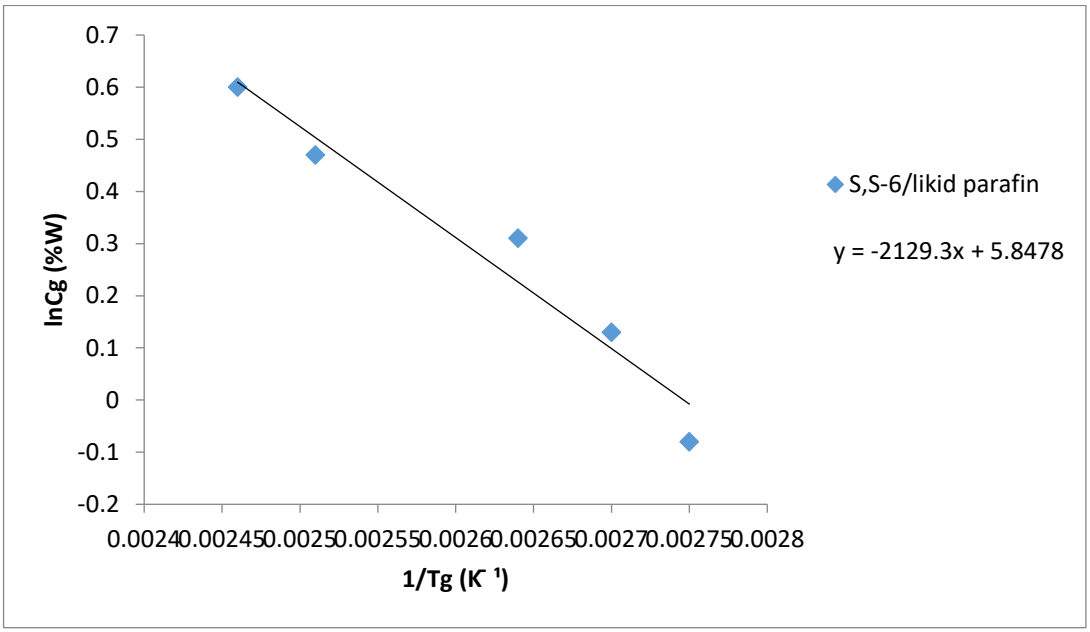
1-dekanol		***Dodekan***		***Likid parafin***	
lnC_g	*1/T_g* (° C)	*lnC_g*	*1/T_g* (°C)	*lnC_g*	*1/T_g* (°C)
-0,04	0,00300	0,04	0,00264		
0,17	0,00295	0,27	0,00263		
0,35	0,00309	0,45	0,00259	çözünmedi	-
0,50	0,00304	0,63	0,00255		
0,63	0,00291	0,76	0,00252		



Şekil 4.8. (S,S)-2, (S,S)-4 ve (S,S)-6 jelatörlerinin 1-dekanol içindeki jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 4.9. (S,S)-2 ve (S,S)-6 jelatörlerinin dodekan içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 4.10. (S,S)-6 jelatörünün likid parafin içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Çizelge 4.12. Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1})

Jelatör / Solvent	*(S,S)-5**	*(S,S)-6**	*(S,S)-2*	*(S,S)-4**
LEE	-	20,785	43,786	153,975
LİE	-	40,439	34,454	128,060
MEE	102,350	30,845	114,10	93,707
MİE	-	9,844	32,566	94,098
PEE	-	26,513	69,052	184,404
PİE	-	62,170	59,934	132,540

Çizelge 4.13. Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1}).

Jelatör / Solvent	*(S,S)-2*	*(S,S)-4*	*(S,S)-6*
1-Dekanol	60,90	51,06	14,04
Dodekan	45,04	-	32,96
Likidparafin	-	-	17,70

S,S-4, S,S-5, S,S-6, Jelatörlerinin LEE, MEE, PEE, LİE, MİE, PİE sıvılarındaki ΔH_g, değerleri (*Uzan ve ark. 2015) tarafından bulunmuş olduğundan, bu çalışmada

sadece S,S-2'nin değerleri ölçüldü. Ayrıca 1-dekanol, dodekan, likit parafin içinde S,S-2, S,S-4, S,S-6 jelatörlerinin ΔH_g değerleri ölçüldü. Yağ asidi esterlerinde S,S-4 jelatörünün en yüksek ΔH_g değerlerine sahip olduğu; S,S-2' nin ise MEE içinde en yüksek ΔH_g değerine sahip olduğu; bu durum, jelatörlerin okzalil linkine bağlanan amino alkol eklentilerine bağlı olduğu görülmektedir. 1-Dekanol, dodekan, likit parafin içinde S,S-2, S,S-4, S,S-6 jelatörlerinin yağ asidi esterlerine göre daha düşük ΔH_g değerlerine sahip oldukları görülmektedir.

4.4. Jelin E Vitamini ve C Vitamini Yükleme Kapasitesi

Farklı solventlerle (1 mL LEE, MEE) ve 8 mg ((S,S)-2) jelatör ile hazırlanan jeller, taşıyıcı matrix olarak, C vitamini hapsetme kapasiteleri incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.14, Çizelge 4.15 'de verildi ve Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'deki gibi grafik haline getirildi. (1 mL LEE, MEE) ve 4 mg jelatör (S,S)-4) jelatörü ile hazırlanan jellerin, taşıyıcı matrix olarak, C vitamini hapsetme kapasiteleri incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.16, Çizelge 4.17'te verildi ve Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'teki gibi grafik edildi.

C vitamini yükleme kapasitesi:

Çizelge 4.14. LEE / (S,S)-2 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

C_{vit} (mg)	C_{vit}/(S,S)-2 (w/w)	FYK	T_g (º C)
0,0	0,00	0,00	115
1,0	0,125	0,115	127
2,0	0,250	0,229	123
3,0	0,375	0,344	121
4,0	0,500	0,458	115
5,0	0,625	0,572	115
6,0	0,750	0,686	114
7,0	0,875	0,800	108
8,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

C_{vit}: jel içine yüklenen C vitamini miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Cvit}/w_{matrix})

Çizelge 4.15. MEE / (S,S)-2 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

C_{vit} **(mg)**	C_{vit}/(S,S)-2 **(w/w)**	**FYK**	T_g **(º C)**
0,0	0,00	0,00	121
1,0	0,125	0,115	100
2,0	0,250	0,229	102
3,0	0,375	0,458	105
4,0	-	Jel Yapısı Bozuldu	-

C_{vit}: jel içine yüklenen C vitamini miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w $_{Cvit}/w_{matrix}$)

Çizelge 4.16. LEE / (S,S)-4 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg)

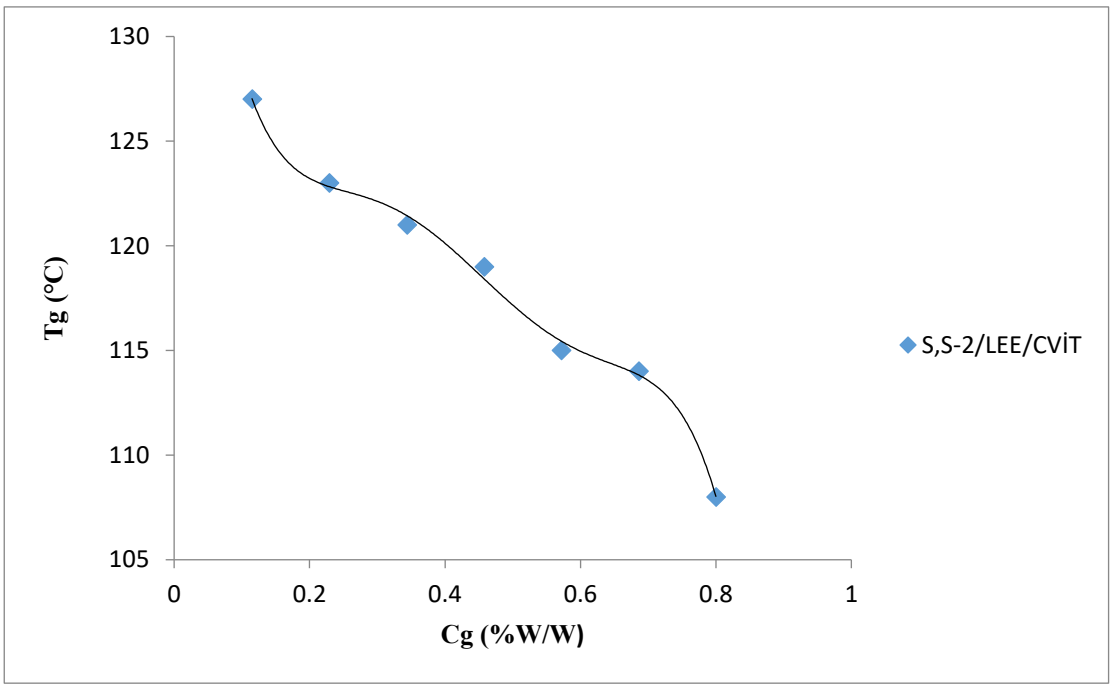
C_{vit} **(mg)**	C_{vit}/(S,S)-4 **(w/w)**	**FYK**	T_g **(º C)**
0,0	0,00	0,00	125
1,0	0,250	0,115	125
2,0	0,50	0,230	128
3,0	0,750	0,346	128
4,0	1,000	0,460	120
5,0	1,250	0,575	126
6,0	1,500	0,689	125
7,0	1,750	0,803	120
8,0	2,000	0,917	120
9,0	2,250	1,030	117
10,0	2,500	1,144	115
11,0	2,750	1,257	114
12,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

C_{vit}: jel içine yüklenen C vitamini miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w C_{vit}/w_{matrix})

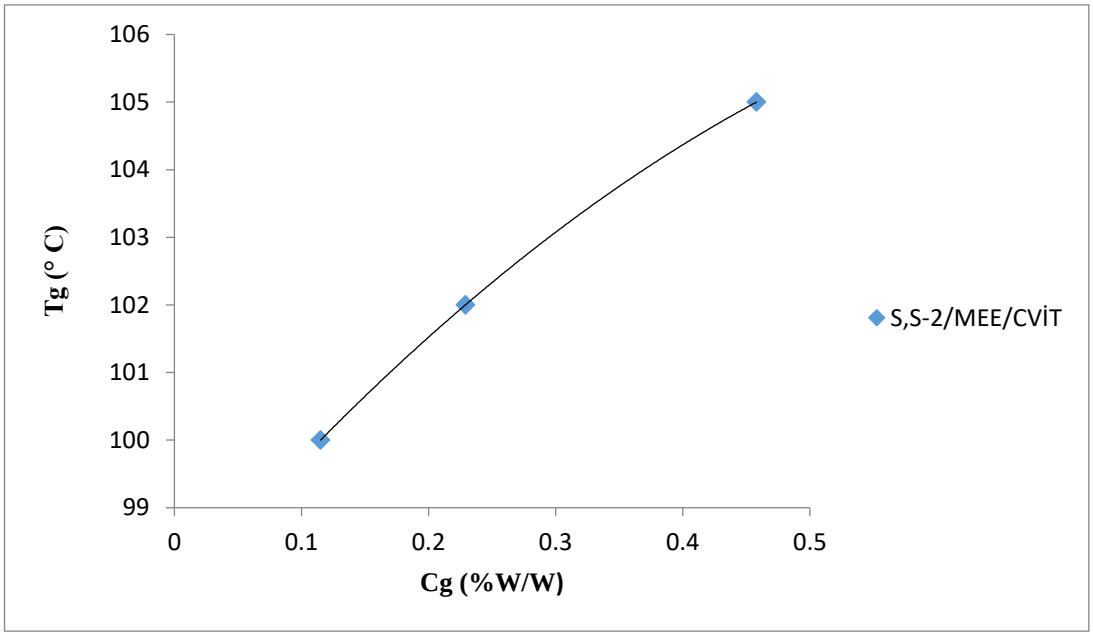
Çizelge 4.17. MEE / (S,S)-4 jelinin C vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg)

C_{vit} (mg)	C_{vit}/(S,S)-4 (w/w)	FYK	T_g (° C)
0,0	0,00	0,00	124
1,0	0,250	0,115	133
2,0	0,500	0,230	130
3,0	0,750	0,346	129
4,0	1,000	0,460	126
5,0	1,250	0,575	124

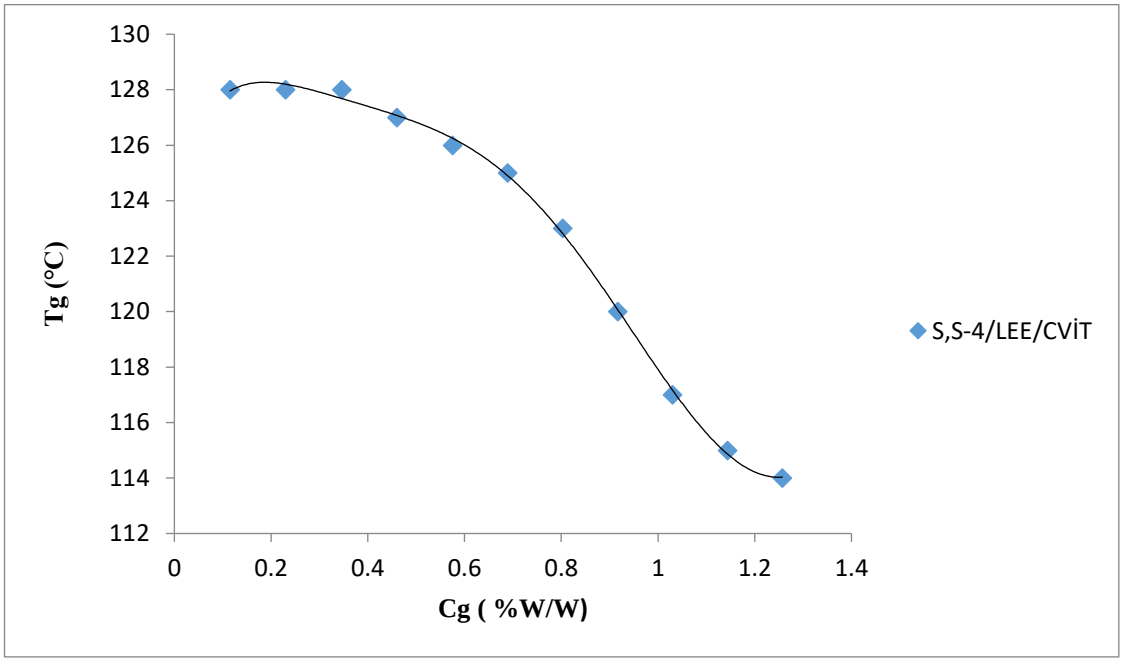
C_{vit}: jel içine yüklenen C vitamini miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w C_{vit}/w_{matrix})



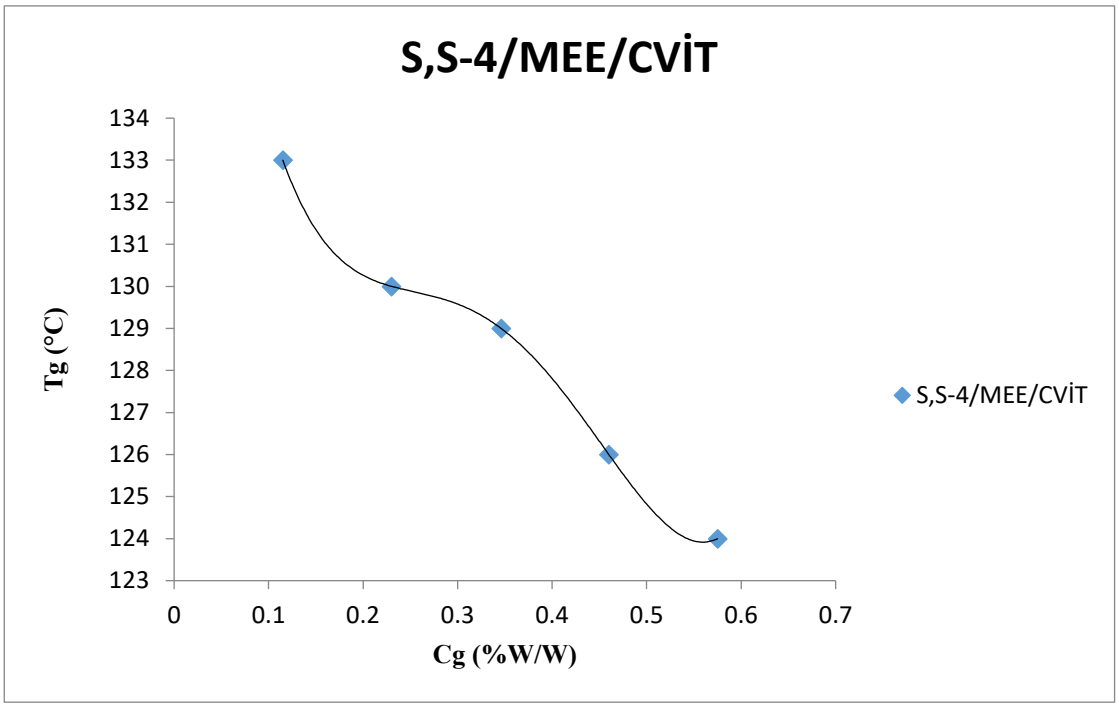
Şekil 4.11. C vitamini /S,S-2-LEE jelinin (% w_{Cvit}/w_{matrix}) -*Tg*'nin değişimi. [S,S-2 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$ /LEE jelleştirme sıvısı].



Şekil 4.12. C vitamini /S,S-2-MEE jelinin % (w/w) -*T*g'nin değişimi. [S,S-2 jelatörü 4 mgmL^{-1} derişiminde MEE jelleştirme sıvısı].



Şekil 4.13. C vitamini /S,S-4-LEE jelinin % (w/w) -*T*g'nin değişimi. [S,S-4 jelatörü 4 mgmL^{-1} derişiminde LEE jelleştirme sıvısı].



Şekil 4.14. C vitamini /S,S-4-MEE jelinin % (w/w) -*Tg*'nin değişimi. [S,S-4 jelatörü 4 mgmL^{-1} derişiminde MEE jelleştirme sıvısı].

Şekil 4.11, 4.12, 4.13,4.14' te görüldüğü gibi matriks içerisinde C vitamini artıkça jelin erime noktasında düşme olmaktadır. E vitamininde ise şekil 4.15,4.17, 4.18, 4.19, 4.20' de görüldüğü gibi E vitamini yüklemesinin matriksin T_g erime noktasını etkilemediği görülmektedir.

8 mg Jelatörü üzerine, farklı solventler (LEE, MEE) içindeki E vitamini stok çözeltisinden eklenir. Çözücü miktarı toplamda 1 mL olacak şekilde seyreltme yapılarak E vitaminin/(S,S)-2) jeli içinde ağılıkça % si farklı derişimlerde hazırlanır. Elde edilen deneysel veriler, Çizelge 4.18, Çizelge 4.19' da verildi. E vitamini hapsetme kapasitesi Şekil 4.15 ve Şekil 4.16' daki gibi grafik edildi.

4 mg jelatör (S,S)-4) üzerine, farklı solventler (LEE, MEE) içindeki E vitamini stok çözeltisinden eklenir. Çözücü miktarı toplamda 1 mL olacak şekilde seyreltme yapılarak E vitaminin/(S,S)-4) jeli içinde ağılıkça % si farklı derişimlerde hazırlanır. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.20, Çizelge 4.21'de verildi ve Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'deki gibi grafik edildi.

8 mg jelatör ((S,S)-6) jelatörü üzerine, farklı solventler (LEE, MEE) içindeki E vitamini stok çözeltisinden eklenir. Çözücü miktarı toplamda 1 mL olacak şekilde seyreltme yapılarak E vitaminin/(S,S)-6) içinde ağılıkça % si farklı derişimlerde jeli hazırlanır. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.22, Çizelge 4.23 'de verildi ve Şekil 14.19 ve Şekil 4.20'deki gibi grafik edildi.

E vitamini yükleme kapasitesi:

Çizelge 4.18. LEE / (S,S)-2 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-2 (w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g ºC)
0,0	0,00	0,00	115
0,8	0,1	0,09	133
1,6	0,2	0,18	114
2,4	0,3	0,27	115
3,2	0,4	0,36	115
4,0	0,5	0,45	117
4,8	0,6	0,54	107
5,6	0,7	0,64	110
6,4	0,8	0,73	108
7,2	0,9	0,82	122
8,0	1,0	0,91	120

Çizelge 4.19. MEE / (S,S)-2 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-2 (w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g(ºC)
0,0	0,00	0,00	115
0,8	0,1	0,09	130
1,6	0,2	0,18	130
2,4	0,3	0,27	130
3,2	0,4	0,36	129
4,0	0,5	0,45	125
4,8	0,6	0,54	124
5,6	0,7	0,64	128
6,4	0,8	0,73	135
7,2	0,9	0,82	138
8,0	1,0	0,91	140

(w_{Evit} /w_g): jel içine yüklenen E vitamini miktarı/ gelatör miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi

Çizelge 4.20. LEE / (S,S)-4 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg)

E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-4 (w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g(ºC)
0,0	0,00	0,00	125
3,2	0,8	0,36	119
6,4	1,6	0,73	116
9,6	2,4	1,09	120
12,8	3,2	1,45	117
16,0	4,0	1,81	117
19,2	4,8	2,17	120
22,4	5,6	2,52	121
25,6	6,4	2,87	117
28,8	7,2	3,22	119
32,0	8,0	3,57	118

(w_{Evit} /w_g): jel içine yüklenen E vitamini miktarı/ gelatör miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi

Çizelge 4.21. MEE /S,S)-4 jelinin E vitamini yükleme kapasitesi. (jelatör 4 mg**)**

E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-4 (w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g(ºC)
3,2	0,8	0,36	120
6,4	1,6	0,73	127
9,6	2,4	1,09	119
12,8	3,2	1,45	123
16,0	4,0	1,81	126
19,2	4,8	2,17	124
22,4	5,6	2,52	124
25,6	6,4	2,87	120
28,8	7,2	3,22	123
32,0	8,0	3,57	120

(w_{Evit} /w_g): jel içine yüklenen E vitamini miktarı/ gelatör miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi

Çizelge 4.22. LEE / (S,S)-6 jelinin E vitamini hapsedebilme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

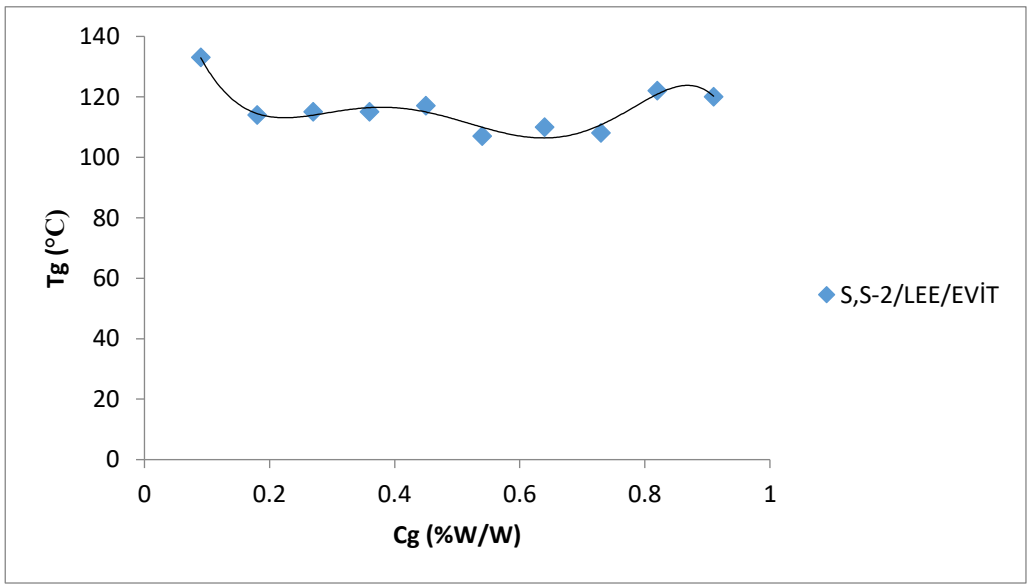
E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-6(w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g(ºC)
3,2	0,4	0,36	117
6,4	0,8	0,73	123
9,6	1,2	1,09	123
12,8	1,6	1,45	120
16,0	2,0	1,81	125
19,2	2,4	2,17	129
22,4	2,8	2,52	128
25,6	3,2	2,87	129
28,8	3,6	3,22	127
32,0	4,0	3,57	130

(w_{Evit} /w_g): jel içine yüklenen E vitamini miktarı/ gelatör miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi

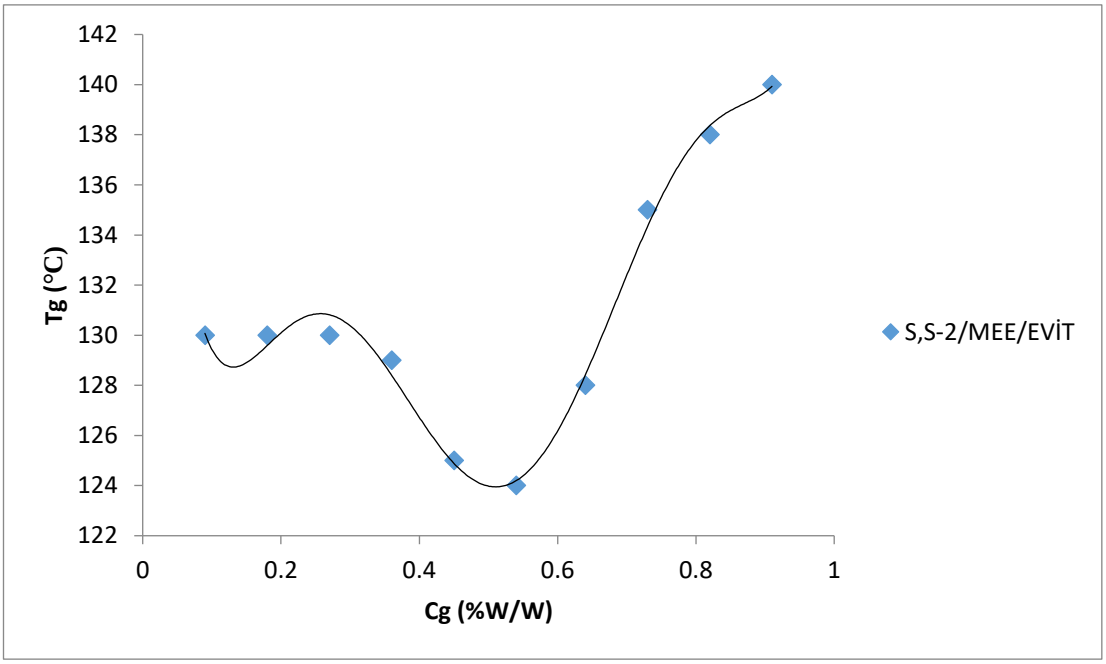
Çizelge 4.23. LEE / (S,S)-6 jelinin E vitamini hapsedebilme kapasitesi. (jelatör 8 mg)

E_{vit} (mg)	E_{vit}/(S,S)-6 (w_{Evit} /w_g)	FYK	T_g(°C)
3,2	0,4	0,36	92
6,4	0,8	0,73	95
9,6	1,2	1,09	92
12,8	1,6	1,45	85
16,0	2,0	1,81	73
19,2	2,4	2,17	71
22,4	2,8	2,52	70
25,6	3,2	2,87	70
28,8	3,6	3,22	69
32,0	4,0	3,57	68

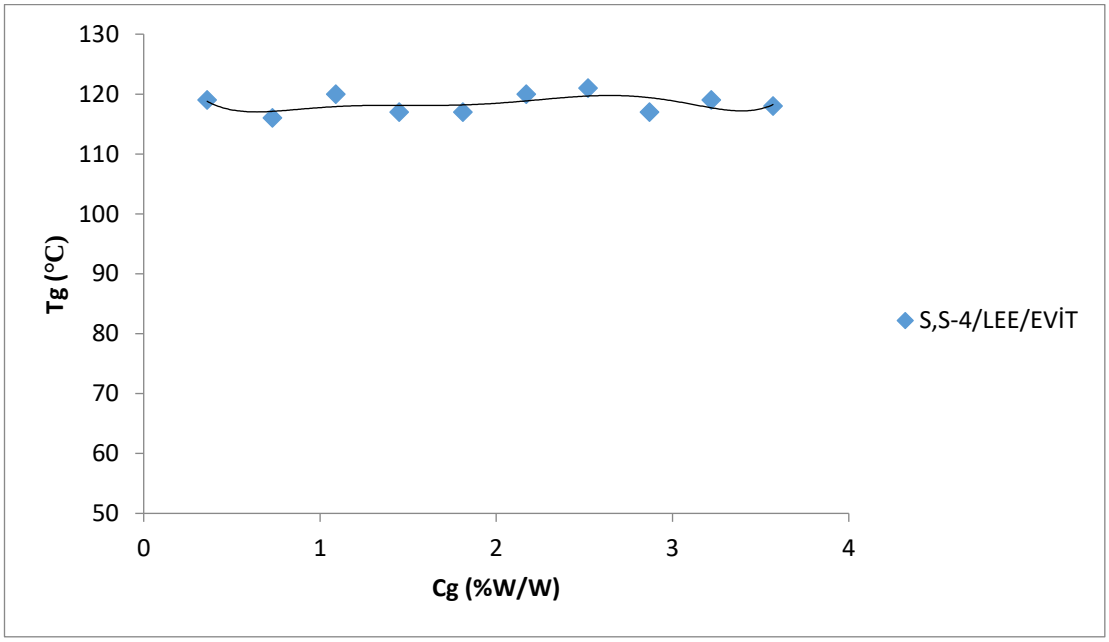
(w_{Evit} /w_g): jel içine yüklenen E vitamini miktarı/ gelatör miktarı, FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi



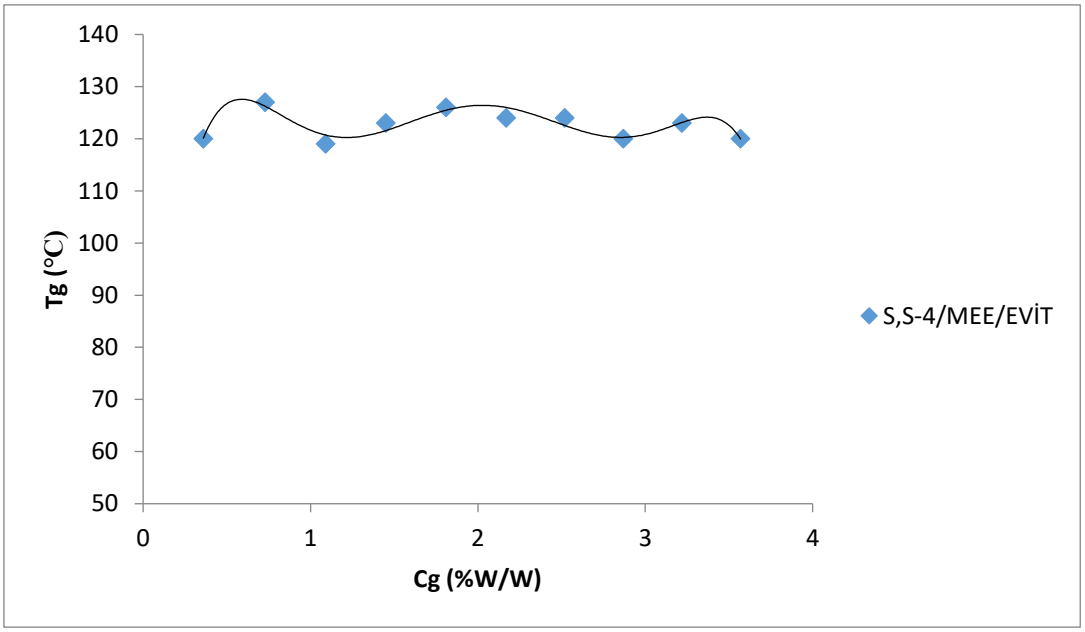
Şekil 4.15. E vitamini /S,S-2-LEE jelinin (% w_{Evit}/w_{matrix}) -*T*g'nin değişimi. [LEE jelleştirme sıvısı, S-S,2 jelatörü 8 $mgmL^{-1}$]. (% w_{Evit}/w_{matrix}) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi



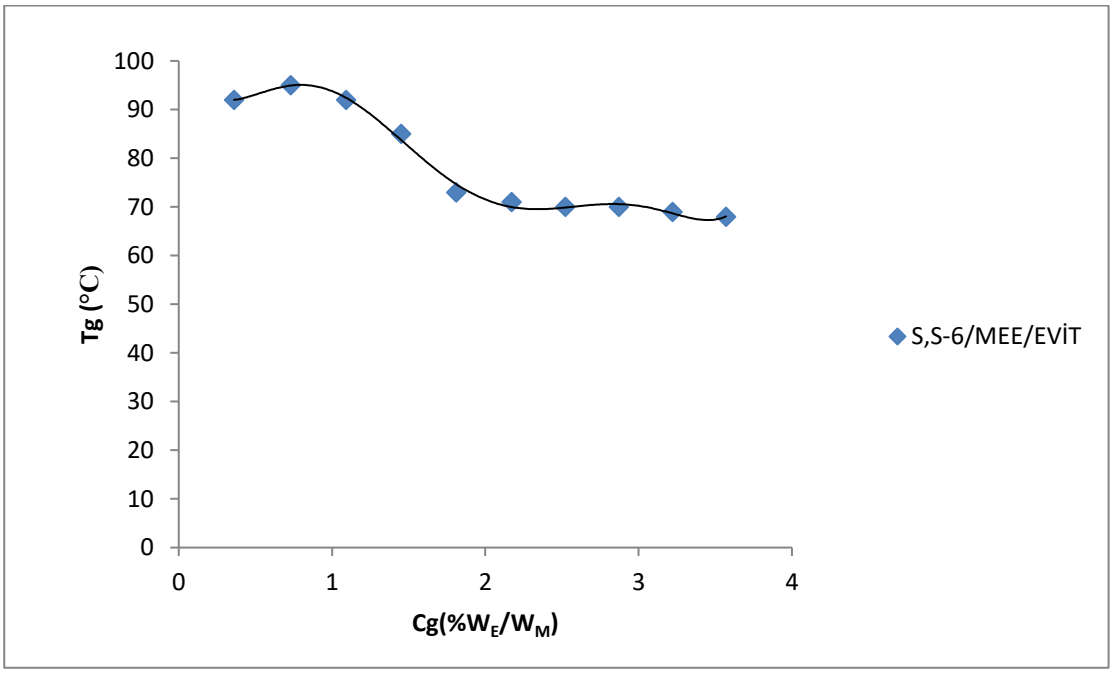
Şekil 4.16. E vitamini /S,S-2-MEE jelinin % (% w $_{Evit}$/w$_{matrix}$) -*T*g'nin değişimi. [S-S,2 jelatörü 8 mgmL^{-1} derişiminde MEE jelleştirme sıvısı].



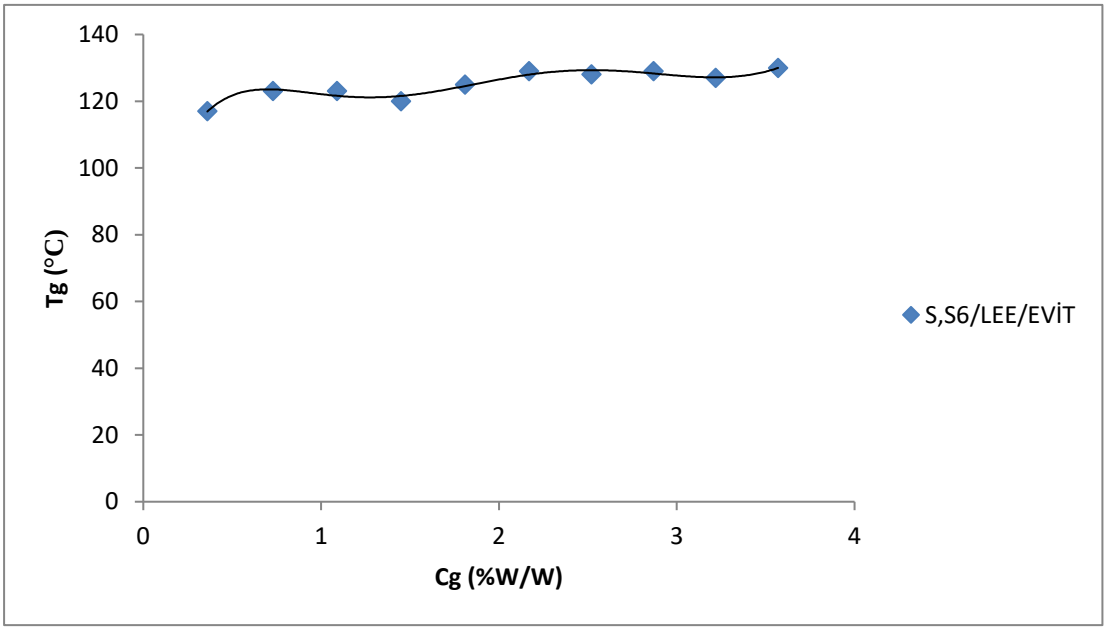
Şekil 4.17. E vitamini /S,S-4-LEE jelinin (% w $_{Evit}$/w$_{matrix}$) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 4 mgmL^{-1} derişiminde LEE jelleştime sıvısı].



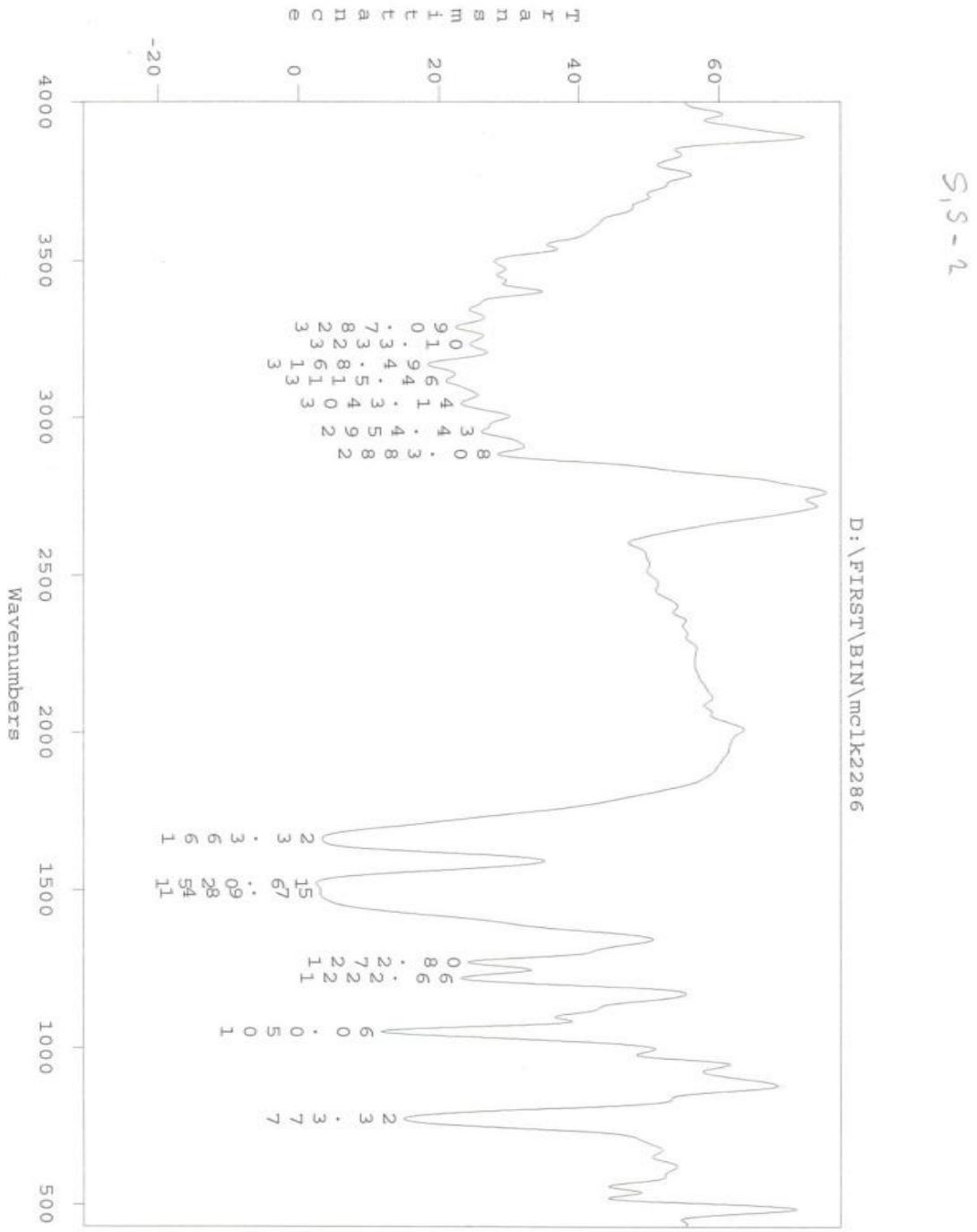
Şekil 4.18. E vitamini /S,S-4-MEE jelinin (% w $_{Evit}$/w$_{matrix}$) -*T*g'nin değişimi. [S-S,4 jelatörü 4 mgmL^{-1} derişiminde MEE jelleştime sıvısı].



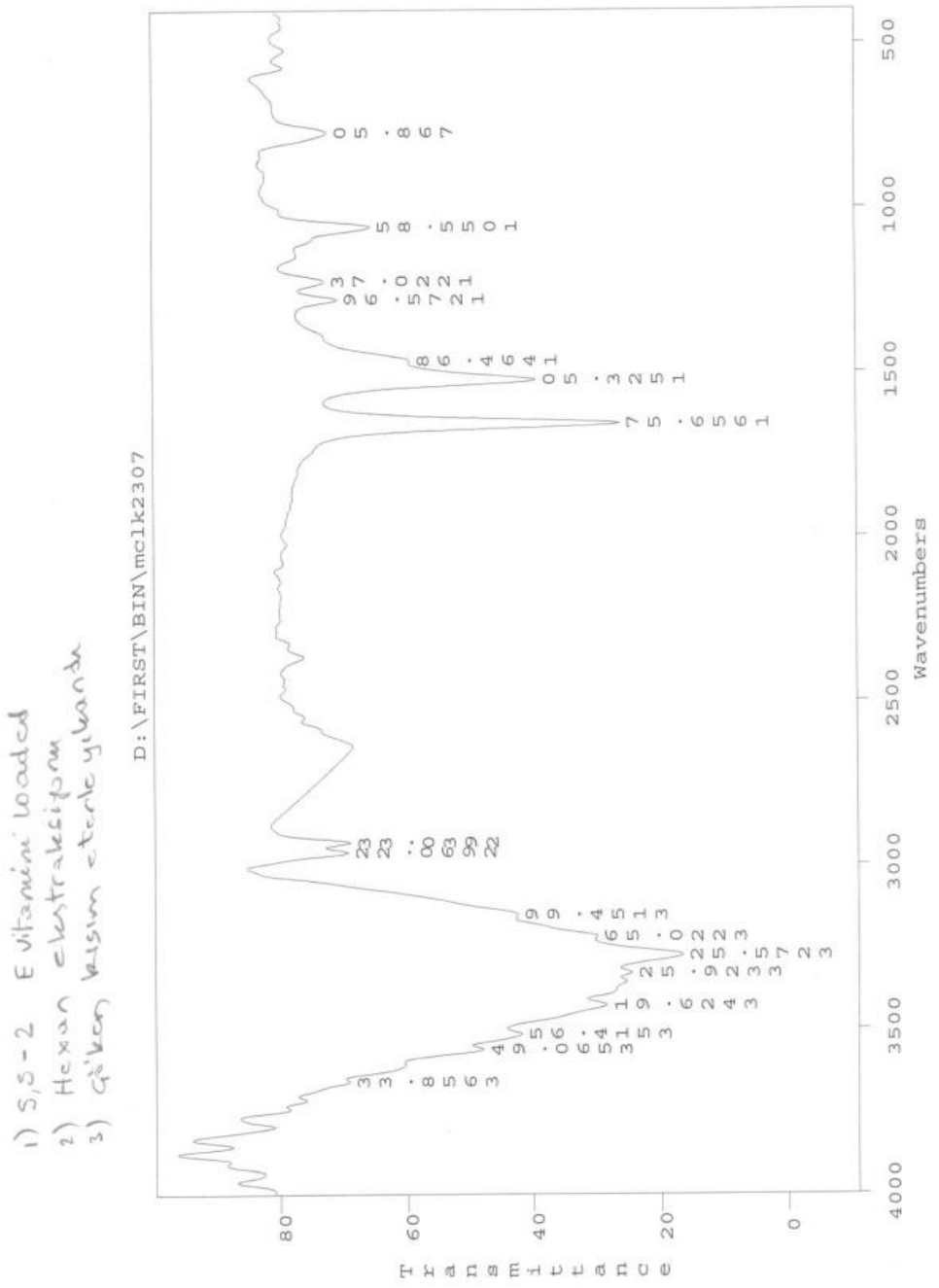
Şekil 4.19. E vitamini /S,S-6-MEE jelinin % (w$_E$/w$_M$) -*T*g'nin değişimi. [S,S-6 jelatörü 8 mgmL^{-1} derişiminde MEE jelleştime sıvısı].



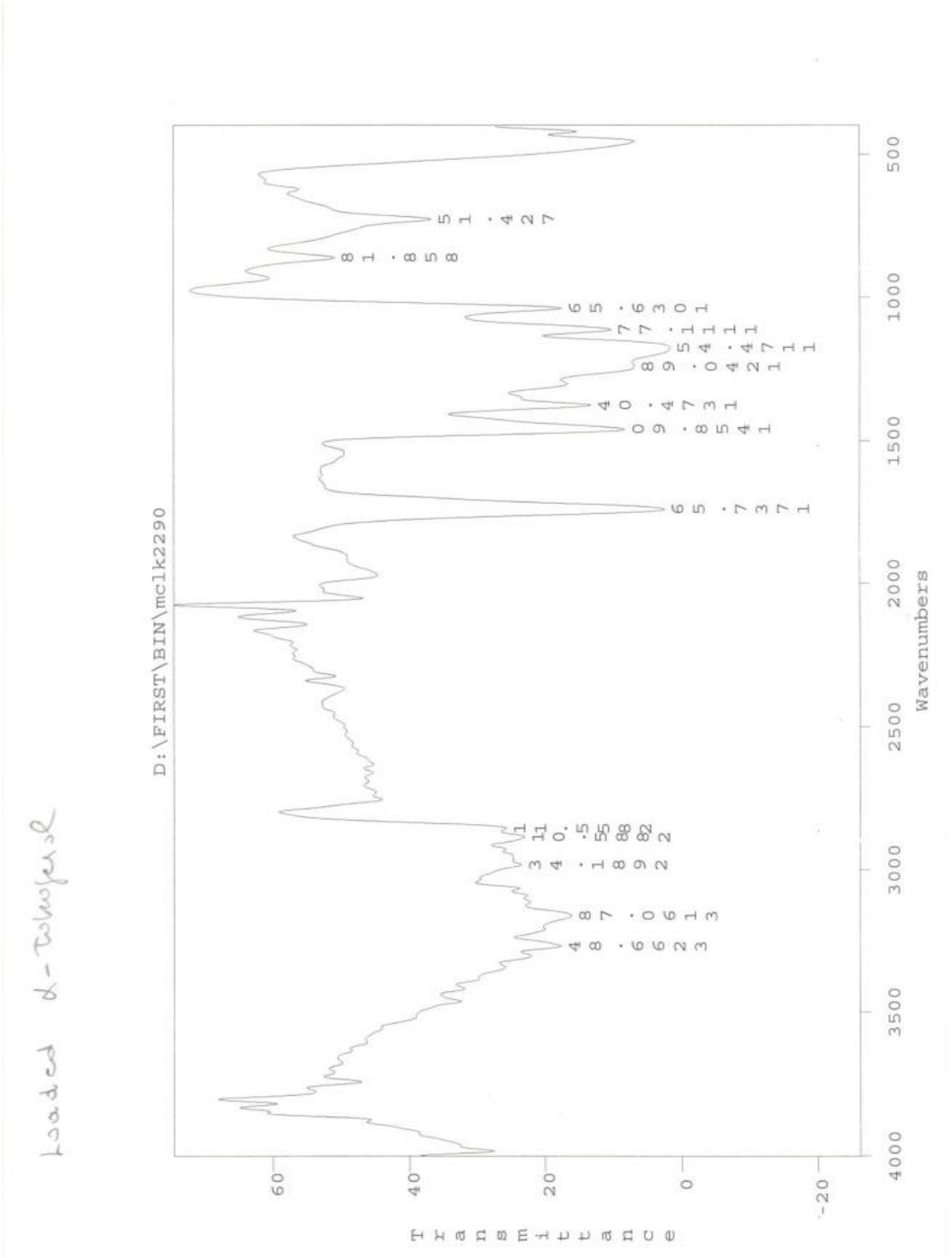
Şekil 4.20. E vitamini /S,S-6-LEE jelinin % (w_E/w_M) -*T*g'nin değişimi. [S,S-6 jelatörü 8 mgmL^{-1} derişiminde LEE jelleştime sıvısı].



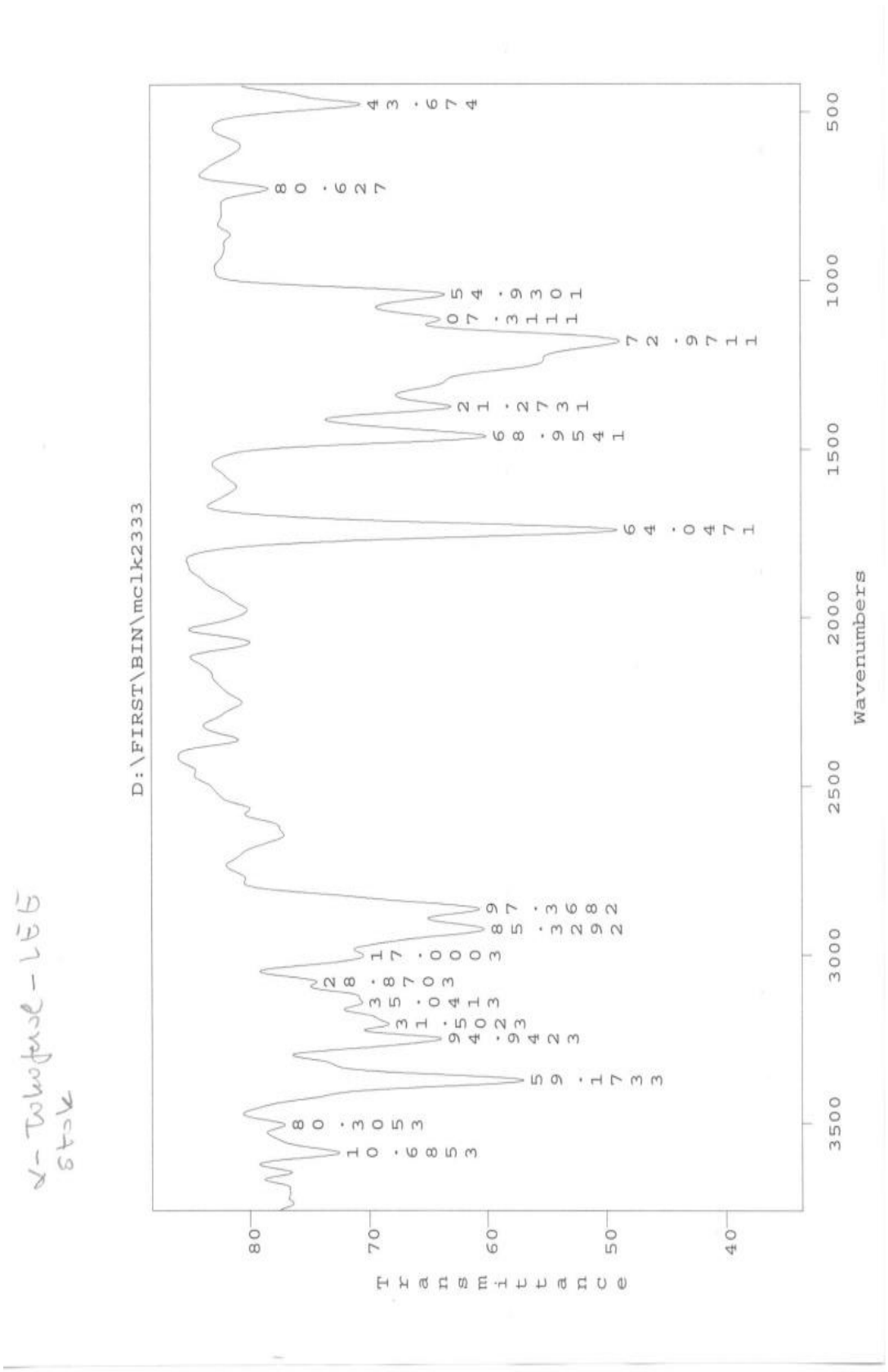
Şekil 4.21 S,S-2 jelatörünün KBr içerisinde alınmış IR spektrumu



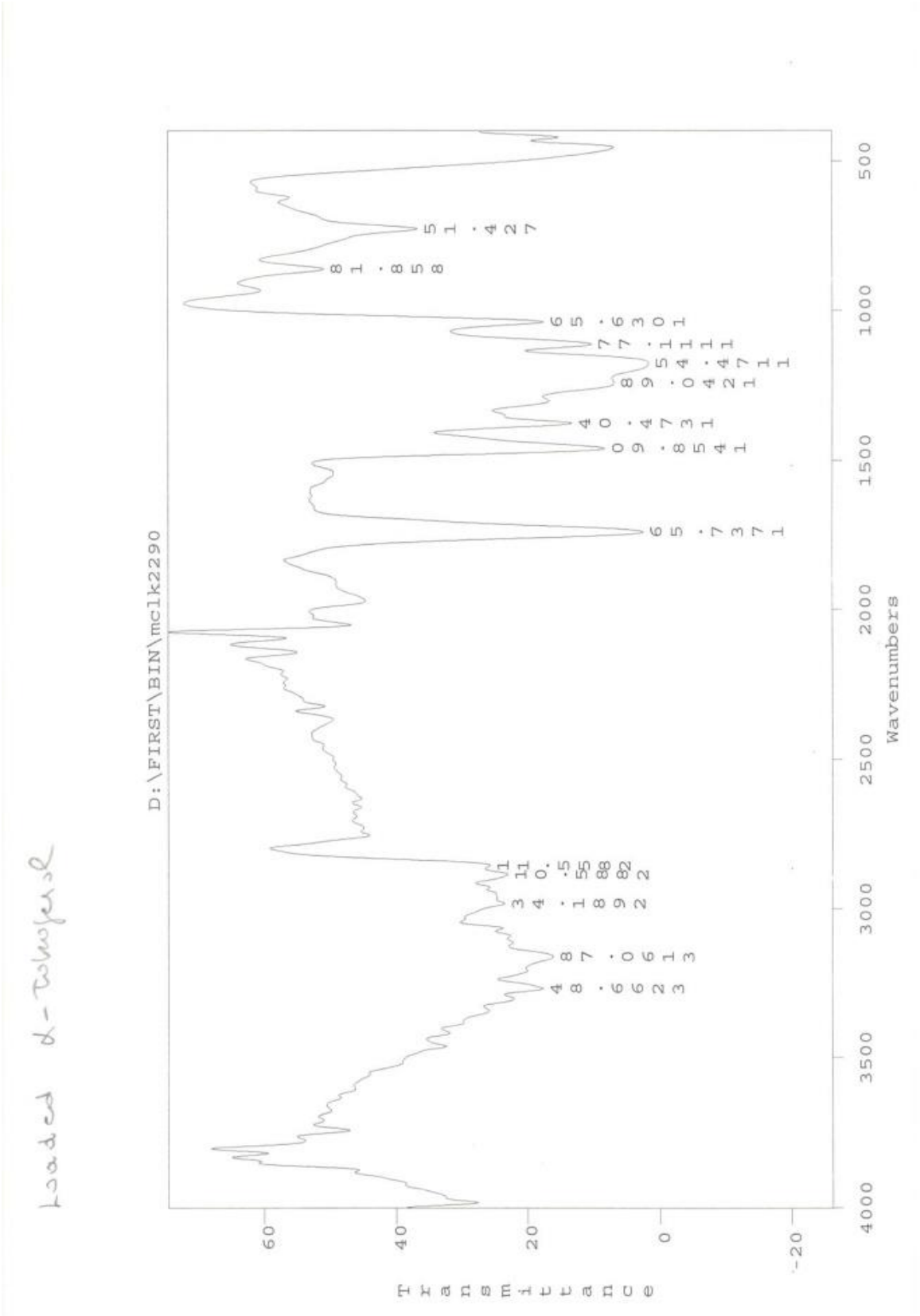
Şekil 4.22. E vitamini yüklenmiş S,S-2/LEE matriksinden ekstakte edilmiş S,S-2 jelatörünün KBr içerisine alınmış IR spektrumu



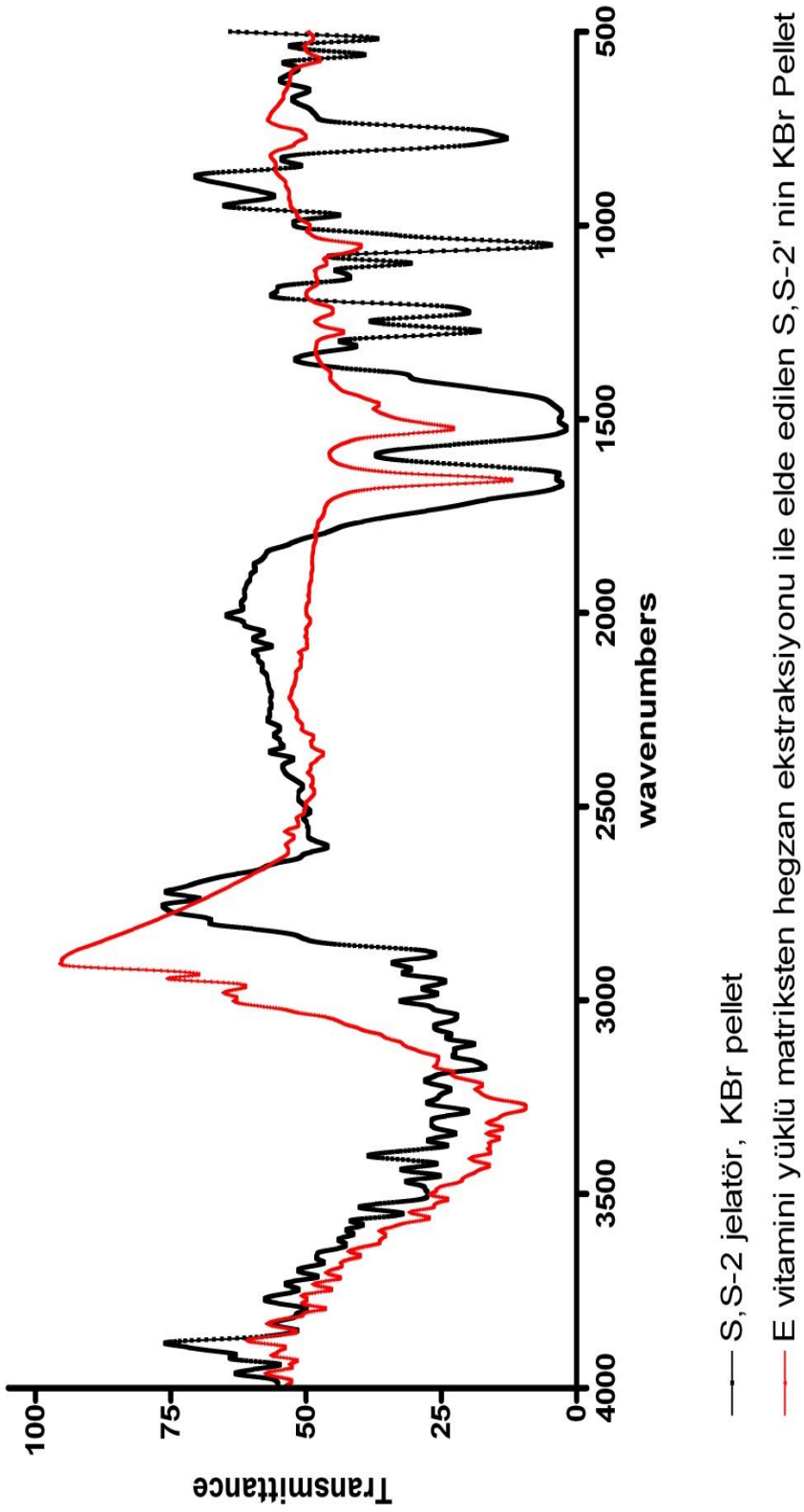
Şekil 4.23. Jel matriksinden hegzan ektrasksiyonu ile elde edilen E vitamini LEE çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu.

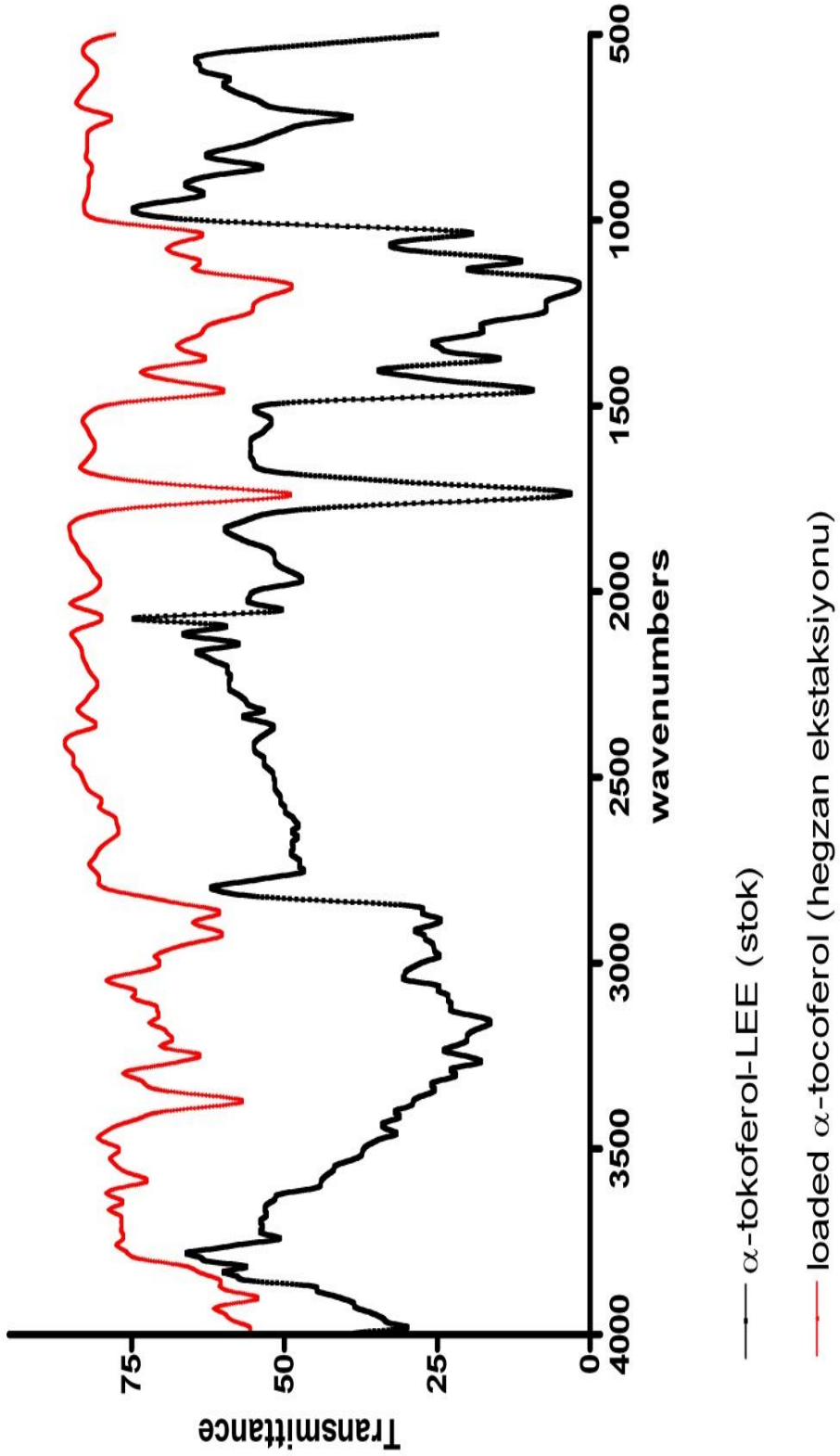


Şekil 4.24. E vitamininin LEE içerisindeki stok çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu.



Şekil 4.25. jel matriksinden hegzan ektrasksiyonu ile elde edilen E vitamini LEE çözeltisinin KBr diskleri arasında alınmış IR spektrumu


Transmittance
100
75
50
25
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
wavenumbers
S,S-2 jelatör, KBr pellet
E vitamini yüklü matriksten hegzan ekstraksiyonu ile elde edilen S,S-2' nin KBr Pellet


Transmittance
75
50
25
0
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
wavenumbers
α-tokoferol-LEE (stok)
loaded α-tocoferol (hegzan ekstaksiyonu)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Jelatörlerin T_g ve ΔH_g değerlerinin jelatör yapısındaki okzalil linkine bağlanan amino alkol eklentilerine ve jelleştirme sıvılarına bağlı olduğu; deneysel sonuçlardan anlaşılmaktadır. 1-Dekanol, dodekan, likit parafin içinde S,S-2, S,S-4, S,S-6 jelatörlerinin yağ asidi esterlerine göre daha düşük ΔH_g değerlerine sahip oldukları görülmektedir.

ROS türlerinin sebep olduğu cilt yaşlanmasını durduran ve geriletici etkiye sahip C ve E vitaminlerinin jel fomları, sırasıyla S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 jelatörleriyle (LEE, MEE) farmasötik sıvıları içerisinde hazırlandı. Jel matriksi içerisindeki kozmesötiğin raf ömrü süresince, jelatör-kozmesötik arasında etkileşimin olmaması gerekmektedir. Bu durum, farmasötiğin jel formunun uzun süreli raf ömrü açısından önemlidir. Jelatör kozmesötik etkileşiminin olup olmadığı; LEE içindeki E vitamini kozmesötiğinin jel içinden ekstraksiyonu ile geri kazanılarak; orjinal kozmesötik ve jelatörün IR spektrumları karşılaştırıldı. Şekil 4.21, 4.22 Jelatörün ve E vitaminin IR spekrtrumlarının değişmemiş olması, (temel IR piklerinde herhangi bir değişiklik olmadığı) jelatör ile E vitamini arasında etkileşimin olmadığını göstermiştir. Aynı deney E vitamini içinde tekrar edildi. E vitaminin LEE içerisindeki stok çözeltisinin IR spektrumu, E vitamini yüklü matriksten hegzan ekstraksiyonu ile elde edilen alfa-tokoferol'ün LEE içindeki spektrumları karşılaştırıldı. Bu deneyler sonucunda jelatör –farmasötik arasında herhangi bir etkileşimin olmadığı görüldü. Şekil 2.23, 4.24' te E vitamini için, S,S-2 jelatörü ile hazırlanan jel matriksinin, kozmesötiğin uzun süreli raf ömrü açısından uygun olduğu, bu şekilde gösterilmiş oldu.

Organojelatörler yaygın olarak çalışılmasına rağmen, genelde toksik etkileri bilinmediği için; biyoaktif ajanların taşınmasında ve verilmesinde yaygın kullanımları bulunmamaktadır. Ancak S,S-2 jelatörü, tüberkülostatik ilaç olan etanbütol ilacının aktif maddesidir. Uzun süreli tüberküloz tedavisinde kullanılabilen bir ilaçtır. Jel hazırlanmasında, toksik etkisi ve vücut için zararlı bir etkisi görülmemiş olan S,S-2 jelatörü, jel matriksi hazırlanmasında tercih edilmiştir.

Ayrıca piyasaya sürülen kozmesötikler de yeterli biyouyumluluk analizleri yapılmadan piyasaya sürülmektedir. Bu nedenlerle çalışmamızda; jel yapımında kullanılan sıvıların yağ asidi esterleri, likid parafin gibi hali hazırda ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan farmasötik sıvılardan seçilmiştir. E ve C vitaminlerinin kozmesötik olarak, deri

yoluyla verilmesinde, kullanılan jelleştirici sıvılarının deriden geçişi artırıcı özellikleri bilindiğinden; bu vitaminlerin topikal uygulanmasında da sorun yaşanmayacağı düşünülmektedir. Ayrıca jelleşme için gereken jelatör miktarının düşük olması; kozmesötik için avantaj sağlamaktadir. Bütün bunlar jelatör-jelleştirici sıvısının biyo uyumluluğunu göstermektedir.

Hazırlanan jel matrikslerinin farmasötik yükleme kapasiteleri araştırıldı. S,S-4 Jelatörünün minimum jel konsantrasyonu S,S-2 ve S,S-6'ya göre daha düşük bulunmuştur. Ancak toksik etkisi bilinmediğinden S,S-4 yerine S,S-2 jelatörü, kozmesötik taşıyıcı olarak tasarlanmıştır.

Çizelge 5.1. Farklı jelatörler içinde yüklenen maksimum farmasötik miktarları

Jelatör	Farmasötik Loded vit (mg)		($\%w_{vit}/w_{jelatör}$)		FYK ($\%\ w_{Evit}/w_{matrix}$)		T_g (º C)	
	E_{vit}	C_{vit}	E_{vit}	C_{vit}	E_{vit}	C_{vit}	E_{vit}	C_{vit}
S,S-2/ LEE	8,0	7,0	1,0	0,875	0,91	0,80	120	108
S,S-2/ MEE	8,0	3,0	1,0	0,375	0,91	0,45	140	105
S,S-4/ LEE	32,0	11,0	8,0	2,750	3,57	1,25	118	114
S,S-4/ MEE	32,0	5,0	8,0	1,250	3,57	0,57	120	124
S,S-6/ LEE	32,0	-	4,0	-	3,57	-	130	-
S,S-6/ MEE	32,0	-	4,0	-	3,57	-	68	-

E_{vit}: jel içine yüklenen maksimum E vitamini miktarı, max**.** FYK: Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi Max.($\%\ w_{Evit}/w_{matrix}$) **:**% E vitamini miktarı/ jel kütlesi.

S,S-2, S,S-4, S,S-6 jelatörlerinin her üçü de E vitaminin yüklenmesinde maksimuma ulaşılamadığından, maksimum E vitamini yükleme kapasiteleri belirlenememiştir. Jel matrikslerine E vitamini yüklenmesinde herhangi bir sorun yaşanmayacağı görülmektedir. C vitaminin S,S-2 ve S,S-4 jelatörleriyle hazırlanan matrikslerine yapılan yükleme çalışmalarında, jel yapısı bozulduğu için maksimum C vitamini yükleme kapasiteleri ise belirlenmiştir. Mevcut jelatörlerle yapılan farmasötik yükleme deneylerinde C vitamini

yüklemelerinde LEE sıvısı içerisinde MEE sıvısına göre daha yüksek yükleme kapasitesine ulaşıldığı çizelge 5.1' de görülmektedir.

Sonuç olarak; jelatörlerdeki amino alkol kalıntılarındaki alkil gruplarının çözünürlüğü, dolayısıyla jel oluşumunu etkilediği görülmektedir. S,S-2, S,S-4 ve S,S-6 jelatörlerinin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimlerine C_g (% W) bağlı olduğu; ayrıca çözücüye bağlı olduğu açıkça görülmektedir.

5.1. Önerilen Çalışmalar

1. E ve C Vitaminlerinin jel formlarının kozmesötik-topikal uygulanabilirliklerinin araştırılması. Ciltte tahriş, kızarıklık; deride toksisite etkisi olup olmadığının araştırılması(disiplinler arası çalışma);

2. Vitaminlerin deriden geçiş hızlarının belirlenmesi; vitaminin jel içerisinden salınımının kontrol edilebilirliğinin (Franz difüzyon hücresiyle)araştırılması;

3. Diğer anti-aging ajanların (diğer yaşlanmayı geciktirici doğal ürünlerin ve kozmesötiklerin jel formlarının hazırlanarak; topikal uygulamalarda uygulanabilirliklerinin araştırılması.

6.KAYNAKLAR

Abdulmajed K, Heard CM, Mc Guigan C, Pugh WJ. Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug 2. Comparative skin tissue and keratin binding studies. ***Skin Pharmacol Physiol*** 2004;17:274-82.

Ahn SM, Yoon HY, Lee BG, Park KC, Chung JH, Moon CH, et al. Fructose-1,6 diphosphate attenuates prostaglandin E2 production and cyclo-oxygenase-2 expression in UVB-irradiated HaCaT keratinocytes. ***Br J Pharmacol*** 2002;137: 497–503.

Aulton, M. E. The science of dosage from design, 2nd Edition, ***Churchill Livingstone New York,*** 2002. 89.

Berson DS, Chalker DK, Harper JC, et al. Current concepts in the treatment of acne: report from a clinical roundtable. ***Cutis*** 2003;72:5-19.

Bisset DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. ***Dermatol Surg*** 2005;31:860-6.

Boyce ST, Supp AP, Swope VB, Warden GD. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane in vitro, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. ***J Invest Dermatol*** 2002;118:565–72.

Brizard, A., Oda, R., Huc, I. Chirality effects in self-assembled fibrillar Networks. ***Top***. ***Curr. Chem.*** 2005. 256:167–218.

Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. ***Cell Mol Life Sci*** 1988;61:192–208.

Cooney RV, Franke AA, Harwood PJ, Hatch-Pigott V, Custer LJ, Mordan LJ. Tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: superiority to a-tocopherol detoxification of nitrogen oxide. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 1993;90:1711–5.

Dahiaya A, Romano JF. Cosmeceuticals: a review of their use for aging and photoaged skin. ***Cosmet Dermatol*** 2006;19:479-84.

Farris PK. Cosmeceuticals Vitamins: Vitamin C. In: Draelos ZD, editor. Cosmeceuticals. 1st ed. ***Philadelphia: Elsevier Saunders***; 2005. p. 51-6

Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. ***N Engl J Med*** 1997;337:1419—28.

Fischer GJ, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronogical skin aging***. Arch Dermatol*** 2002;138:1462-70.

Fujita H, Hirao T, Takahashi M. A simple and non-invasive visualization for assessment of carbonylated protein in the stratum corneum. ***Skin Res Technol*** 2007;13:84–90.

Fuhrhop, J. H., Helfrich, W. Fluid and solid fibers made of lipid molecular bilayers. ***Chem. Rev***. 1993. 93:1565–1582.

Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia–reperfusion injury. ***Am J Physiol*** 1988;255(Pt 2):1269–75.

Gollnick H, CunliffeW, Berson D, et al. Management of acne. A report from a global lliance to improve outcomes in acne. ***J Am Acad Dermatol*** 2003;46:S1-S3

Heller R, Unbehaun A, Schellenberg B, Mayer B, Werner-Felmayer G, Werner ER. L-Ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. ***J Biol Chem*** 2001;276:40–7.

Hitoshi Masaki. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. ***Journal of Dermatological Science*** 58 (2010) 85–90

Kligman LH. Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. ***Arch Dermatol Res*** 1982; 272:229—38

Kligman AM. Introduction. What is cosmeceuticals. In: Draelos ZD, editor. Cosmeceuticals. 1st ed. ***Philadelphia: Elsevier Saunders***; 2005. p. 1-2.

Kobayashi Y, Iwai I, Akutsu N, Hirao T. Increased carbonyl protein levels in the stratum corneum of the face during winter. ***Int J Cosmet Sci*** 2008;30:35–40.

Kosmadaki MG, Gilchrest BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. ***Micron*** 2004;35:155-9.

Levine M, Wang YH, Padayatty SJ, Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 2001;98:9842-6.

Masaki H, Okano Y, Sakurai H. Generation of active oxygen species from advanced glycation end-products (AGEs) during ultraviolet light A (UVA) irradiation and a possible mechanism for cell damaging. ***Biochim Biophys Acta*** 1999;1428:45–56]

McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: the first twenty years (1968–1988). ***Free Radic Biol Med*** 1988;5:363–9.

McKennon, M. J., Meyers, A. I., Drauz, K., Schwam, M. A. convenient Reduction of Amino Acids and Their Derivaties. ***J. Org. Chem***. 1993.58: 3568.

Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. ***Free Radic Biol Med*** 2007;43:477–503.

Murdan, S. Organogels in drug delivery, Expert Opin. ***Drug Deliv***. 2005.2: 489-505.

Mônica Manela-Azulay, Ediléia Bagatin. Cosmeceuticals vitamins. ***Clinics in Dermatology*** (2009) 27, 469–474

Myllyla R, Majamaa K, Gunzler V, Hanauske-Abel HM, Kivirikko KI. Ascorbate is consumed stoichiometrically in the uncoupled reactions catalyzed by prolyl 4-hydroxylase and lysyl hydroxylase. ***J Biol Chem*** 1984;259:5403–5.

Niwa Y, Sumi H, Kawahira K, Terashima T, Nakamura T, Akamatsu H. Protein oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan. ***Br J Dermatol*** 2003;149:248–54.

Ohshima H, Mizukoshi K, Oyobikawa M, Matsumoto K, Takiwaki H, Kanto H, et al. Effects of vitamin C on dark circles of the lower eyelids: quantitative evaluation using image analysis and echogram. ***Skin Res Technol*** 2009;15: 214–7.

Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant rotection. ***J Am Acad Dermatol*** 2003;48:1-19.

Rhodes LE, Gledhill K, Masoodi M, Haylett AK, Brownrigg M, Thody AJ, et al. The sunburn response in human skin is characterized by sequential eicosanoid profiles that may mediate its early and late phases. ***FASEB J*** 2009;23:3947–56.

Sanna, V., Mariani, A., Caria, G., Sechi, M. Synthesis and evaluation of different fatty acid esters formulated into Precirol® ATO-based lipid nanoparticles as vehicles for topical delivery. ***Chem. Pharm. Bull***. 2009. 57: 680-684.

Sato M, Bremner I. Oxygen free radicals and metallothionein. ***Free Radic Biol Med*** 1993;14:325–37.

Seo, S. H., Chang, J. Y. 2005. Organogels from 1*H*-Imidazole Amphiphiles: Entrapment of a Hydrophilic Drug into Strands of the Self-Assembled Amphiphiles. ***Chem. Mater***. *17*(12): 3249-3254.

Shchipunov, Y. A., Shumilina, E. V. Hoffmann, H.. Lecithin organogels with alkylglucosides. ***J. Colloid Interface Sci.***. 1998.199: 218-221.

Sunkur, M., Barış, D., Hosgoren, H.,Togrul, M. Novel C_2-symmetric macrocycles bearing diamide- diester groups: Synthesis and enantiomeric recognition for primary alkyl ammomnium salts. ***J. of Org. Chem***. 2008.73(7): 2570-2575.

Suzuki, M. L-lusine based Gemini organogelators: their organogelation property. ***Org Biomol Chem***. 2003.22: 4124-4134.

Suzuki, M., Saito, H., Hanabusa, K. Two-component organogelators based on two L-amino acids: Effect of combination of L-amino acids on organogelation behavior. ***Langmuir.*** 2009.25(15): 8579-8585.

Tamilvanan, S. Oil in water lipid emulsion: implications for parenteral and ocular delivering systems. ***Progress in lipid research***. 2004. 489-533.

Terech, P., Weiss, R. G.. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. ***Chem. Rev***. 1997.97: 3133-3159

Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S, Hsieh SN. Cosmeceuticals vitamins: vitamin E. In: Draelos ZD, editor. Cosmeceuticals. 1st ed. Philadelphia (Pa): ***Elsevier Saunders;*** 2005. p. 47-54.

Trivedi, D. R., Ballabh, A., Dastidar, P., Ganguly, B. 2004. Structure-Property Correlation of A New Family of Organogelators Based on Organic Salts and Their Selective Gelation of Oil from Oil/Water Mixtures**.** Chem. Eur. J.. 10: 5311-5322

Uzan S., Hosgören H. Homo Kiral Bis(amino alkol) Okzalamitlerin Enhancer Özellikli Sıvılarla Jelleştirilmesi ve İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanimları. ***Tetrahedron.*** 2015.

Valencia A, Kochevar IE. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes. ***J Invest Dermatol*** 2008;128:214–22.

Vintiloiu, A., Leroux, J. C. Organogels and their use in drug delivery-A review. ***Journal of Controlled Release***. 2008. 125: 179-192.

Yoshida E, Watanabe T, Takata J, Yamazaki A, Karube Y, Kobayashi S. Topical application of a novel, hydrophilic gamma-tocopherol derivative reduces photo-inflammation in mice skin. ***J Invest Dermatol*** 2006;126:1447–9.

Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf2-Keap1 signaling pathway. ***Drug Metab Rev*** 2006;38:769–89.

Zinic, M., Makarevic, J., Jokic, M., Raza, Z., Stefanic, Z., Kojic-Prodic, B. 2003. Chiral Bis(amino alcohol)oxalamide Gelators–Gelation Properties and Supramolecular Organization: Racemate versus ***Pure Enantiomer Gelation. Chem. Eur***. J. 9: 5567-5580.

Zinic, M., Vogtle, F., Fages, F.. Cholesterol-based gelators. ***Top. Curr. Chem***. 2005.256: 39-76.

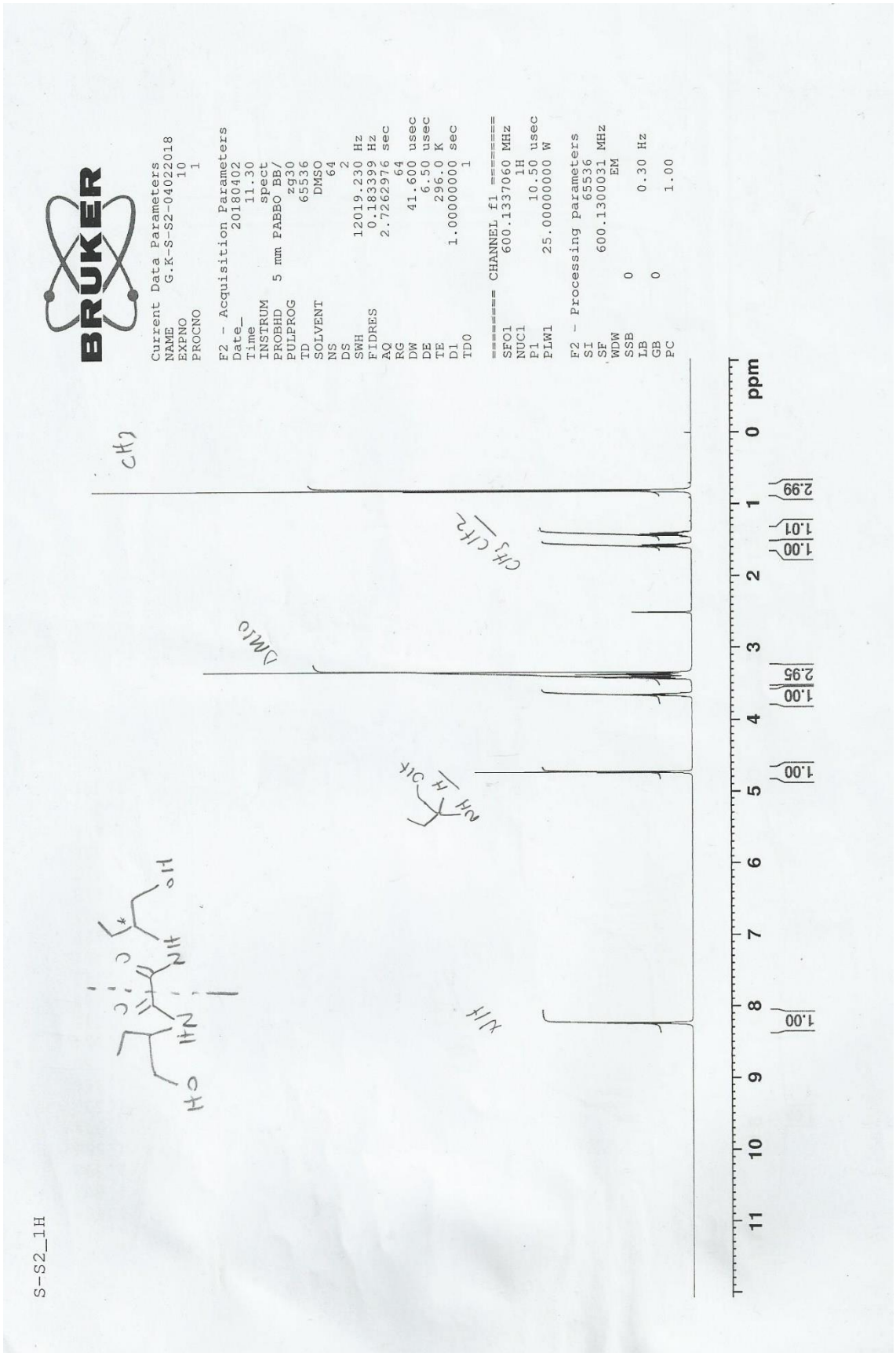
Warren JB. Nitric oxide and human skin blood flow responses to acetylcholine and ultraviolet light. ***FASEB J*** 1994;8:247–51.

White, B. D., Mallen, J., Arnold, K. A., Fronczek, F. R., Gandour, R. D., Gehrig, L. M. B., Gokel, G. W. 1989. Peptide side-arm derivatives of lariat ethers and bibracchial lariat ethers: syntheses, cation binding properties, and solid state structural data. ***J. Org. Chem***. 54: 937-947.

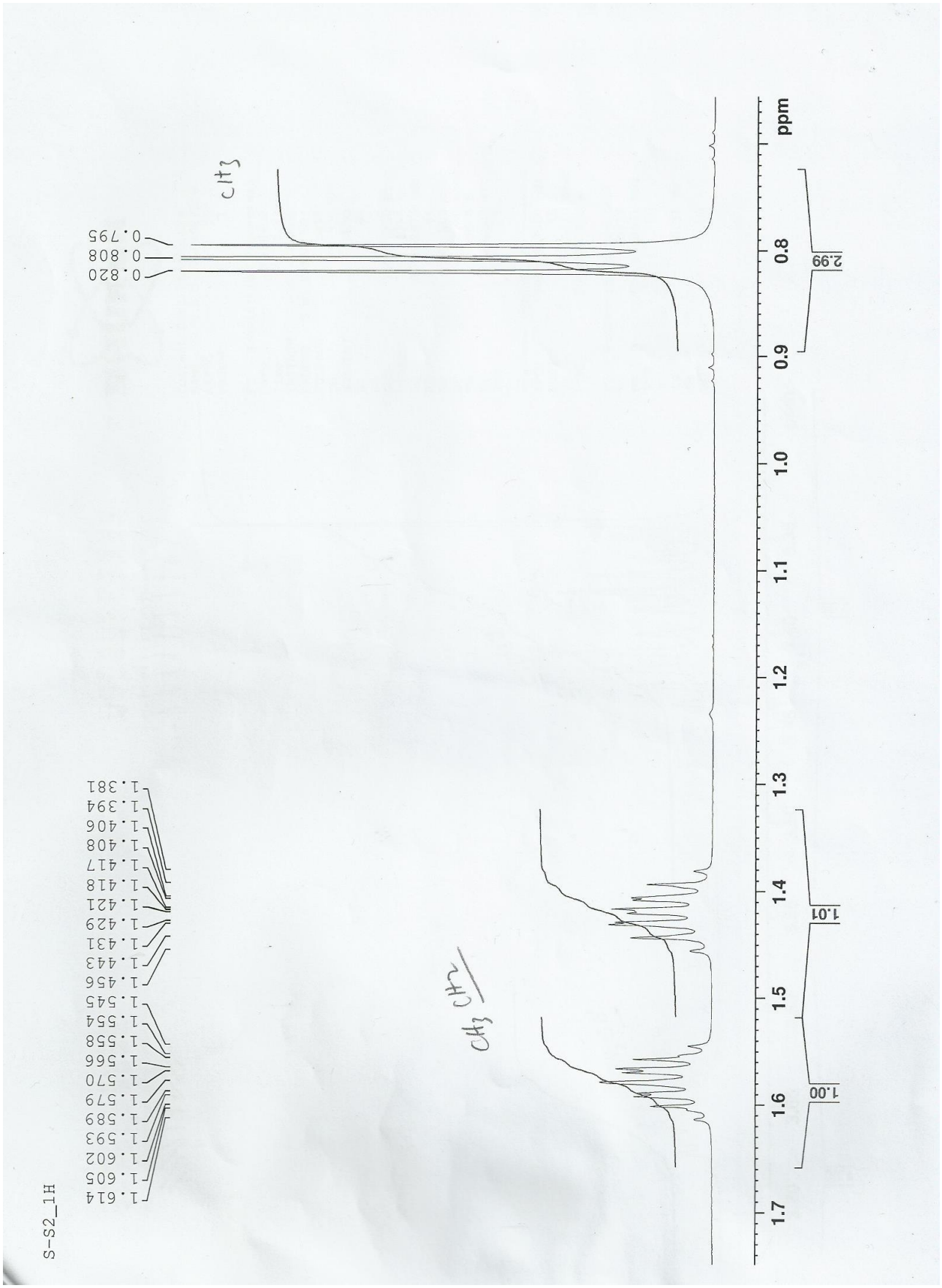
Williams, A. Transdermal and dermal drug delivery: From theory to clinical practice. London, ***Pharmaceutical Press.*** 2003. ISBN 0-85369-489-3.

Wu S, Gao J, Dinh QT, Chen C, Fimmel S. IL-8 production and AP-1 transactivation induced by UVA in human keratinocytes: roles of D-alpha-tocopherol. ***Mol Immunol*** 2008;45:2288–96.

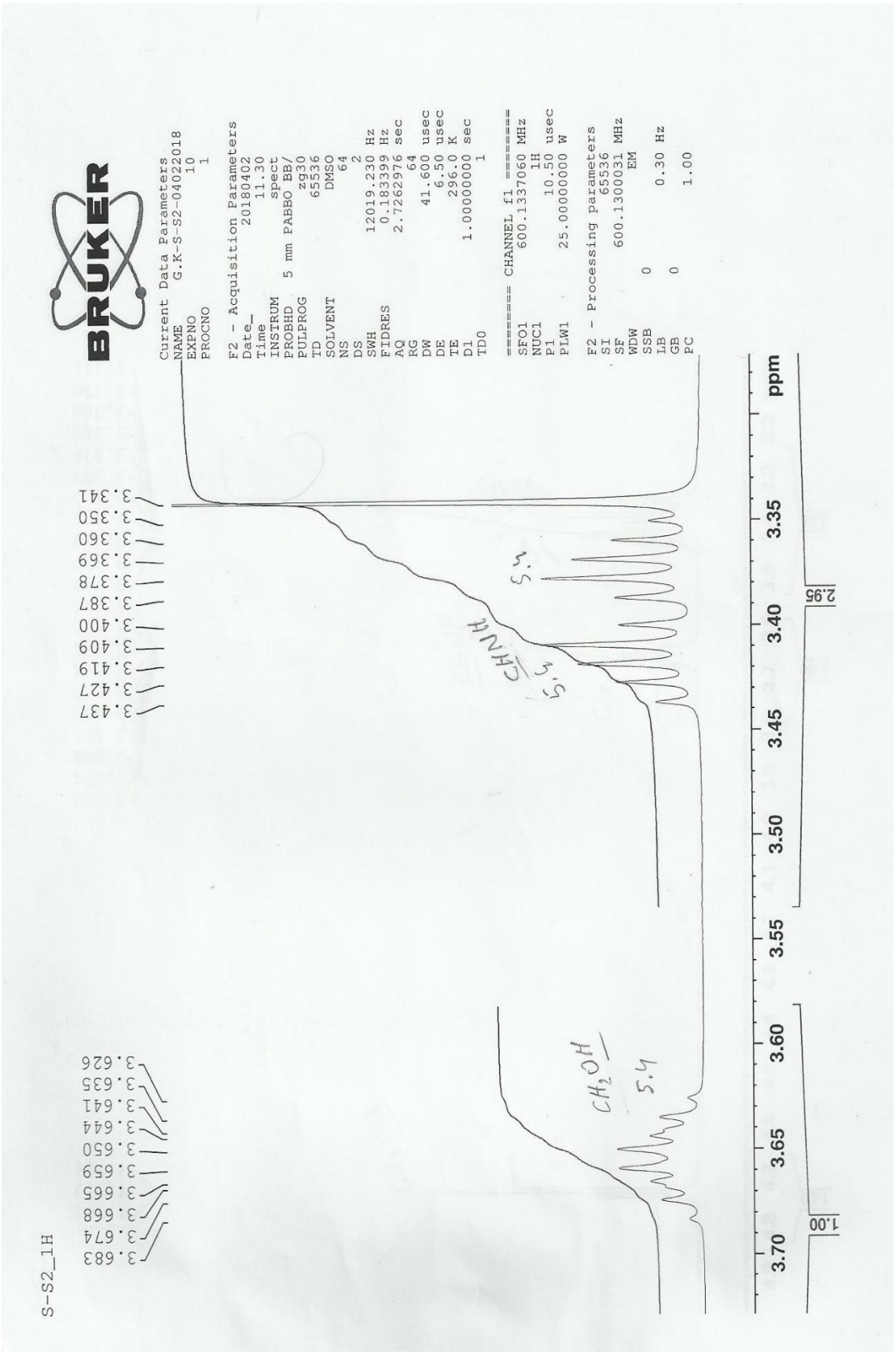
EKLER:


S-S2_1H
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 10
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 11.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 64
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 600.1337060 MHz
NUC1 1H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
DMSO
CH2
CH3
CH2
NH
NH
OH
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm
1.00
1.00
2.95
1.00
1.00
1.01
2.99

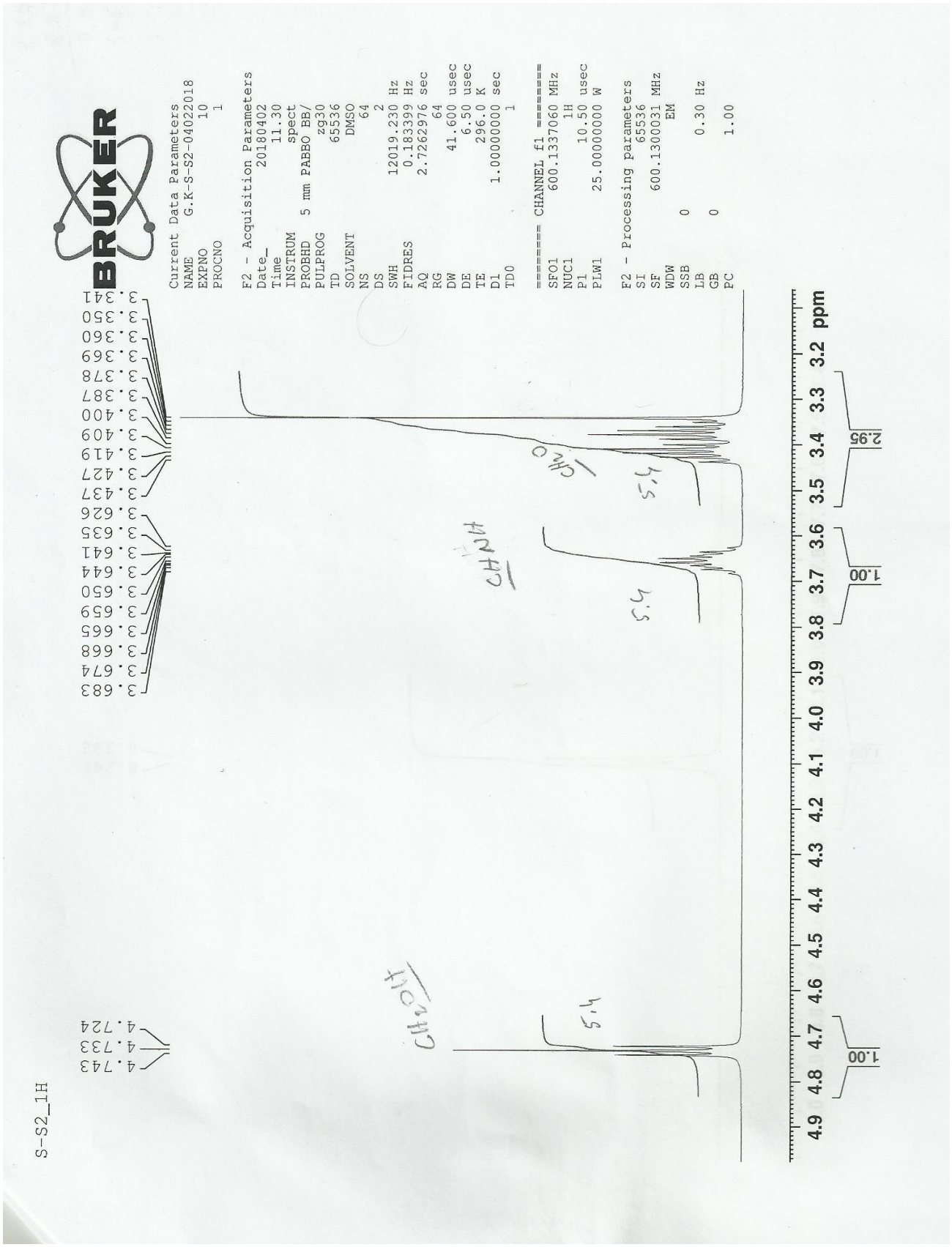
EKLER:


S-S2_1H
1.614
1.605
1.602
1.593
1.589
1.579
1.570
1.566
1.558
1.554
1.545
1.456
1.443
1.431
1.429
1.421
1.418
1.417
1.408
1.406
1.394
1.381
0.820
0.808
0.795
CH3
CH2 CH3
ppm
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1.0
0.9
0.8
1.00
1.01
2.99

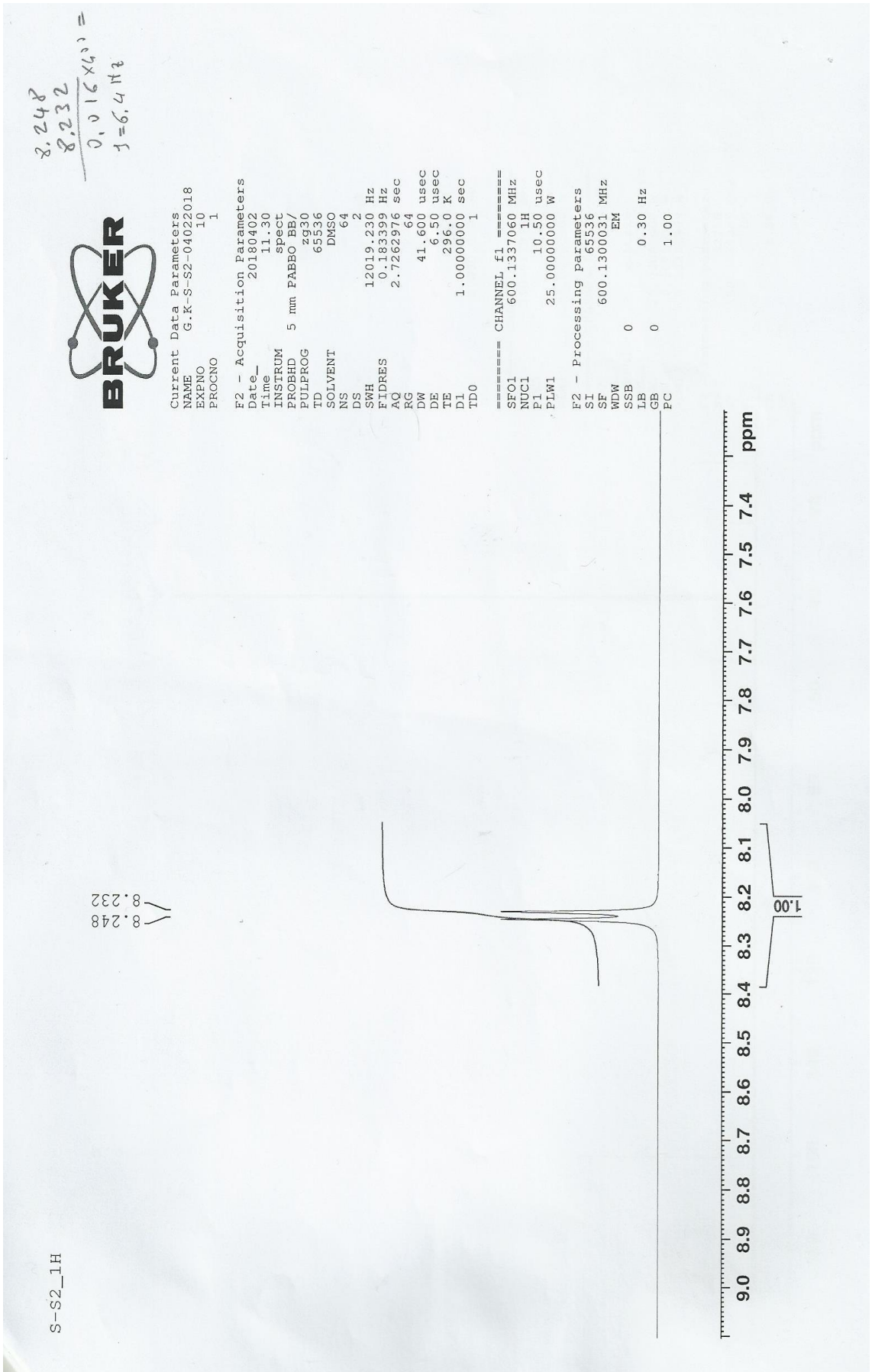
EKLER:


S-S2_1H
3.683
3.674
3.668
3.665
3.659
3.650
3.644
3.641
3.635
3.626
3.437
3.427
3.419
3.409
3.400
3.387
3.378
3.369
3.360
3.350
3.341
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 10
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 11.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 64
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 600.1337060 MHz
NUC1 1H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
CH2OH
5.4
CHNH2
5.5
5.3
3.70
3.65
3.60
3.55
3.50
3.45
3.40
3.35
ppm
1.00
2.95

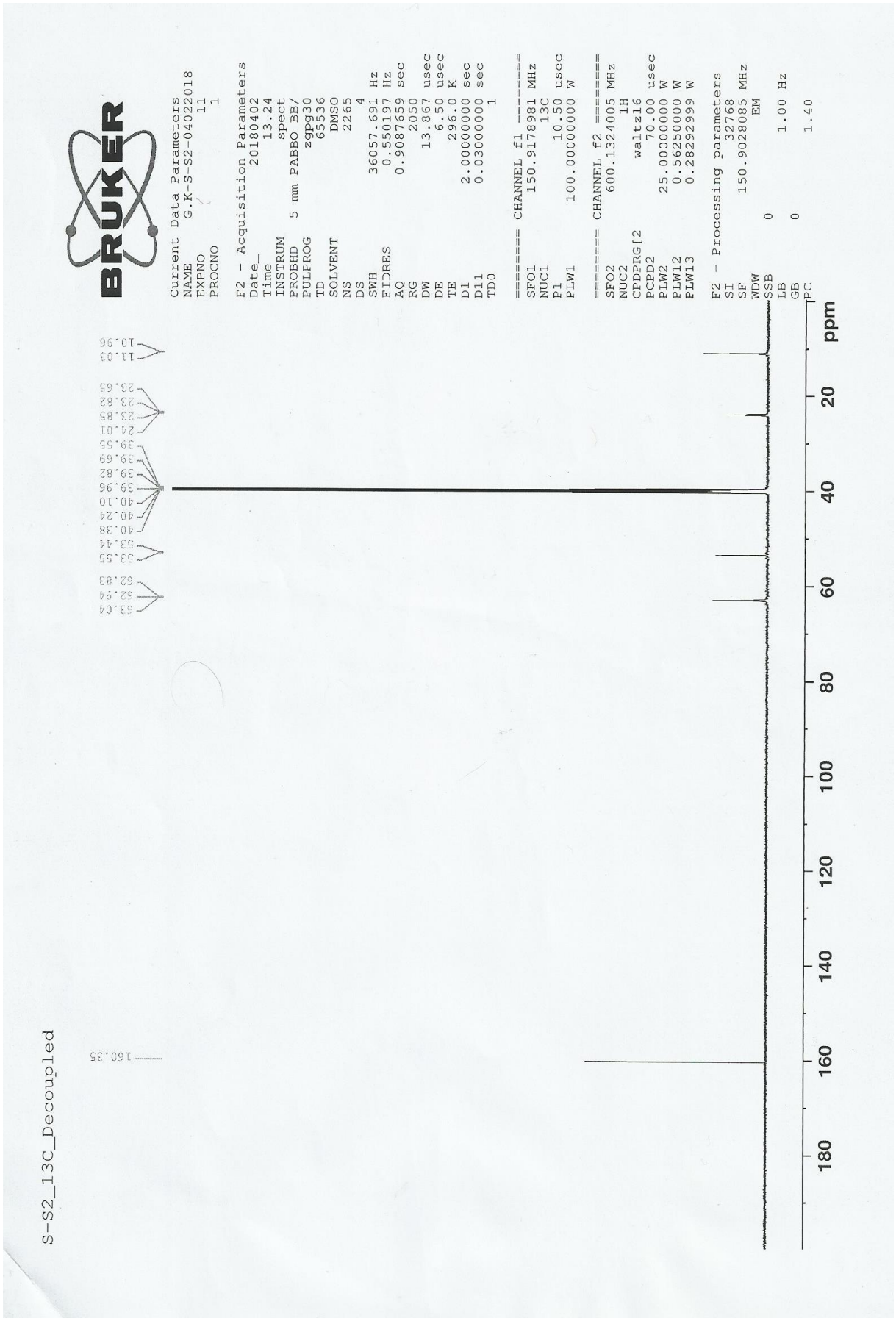
EKLER:


S-S2_1H
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 10
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 11.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 64
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 600.1337060 MHz
NUC1 1H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
4.743
4.733
4.724
3.683
3.674
3.668
3.665
3.659
3.650
3.644
3.641
3.635
3.626
3.437
3.427
3.419
3.409
3.400
3.387
3.378
3.369
3.360
3.350
3.341
4.9 4.8 4.7 4.6 4.5 4.4 4.3 4.2 4.1 4.0 3.9 3.8 3.7 3.6 3.5 3.4 3.3 3.2 ppm
1.00
1.00
2.95
5.4
5.4
5.4

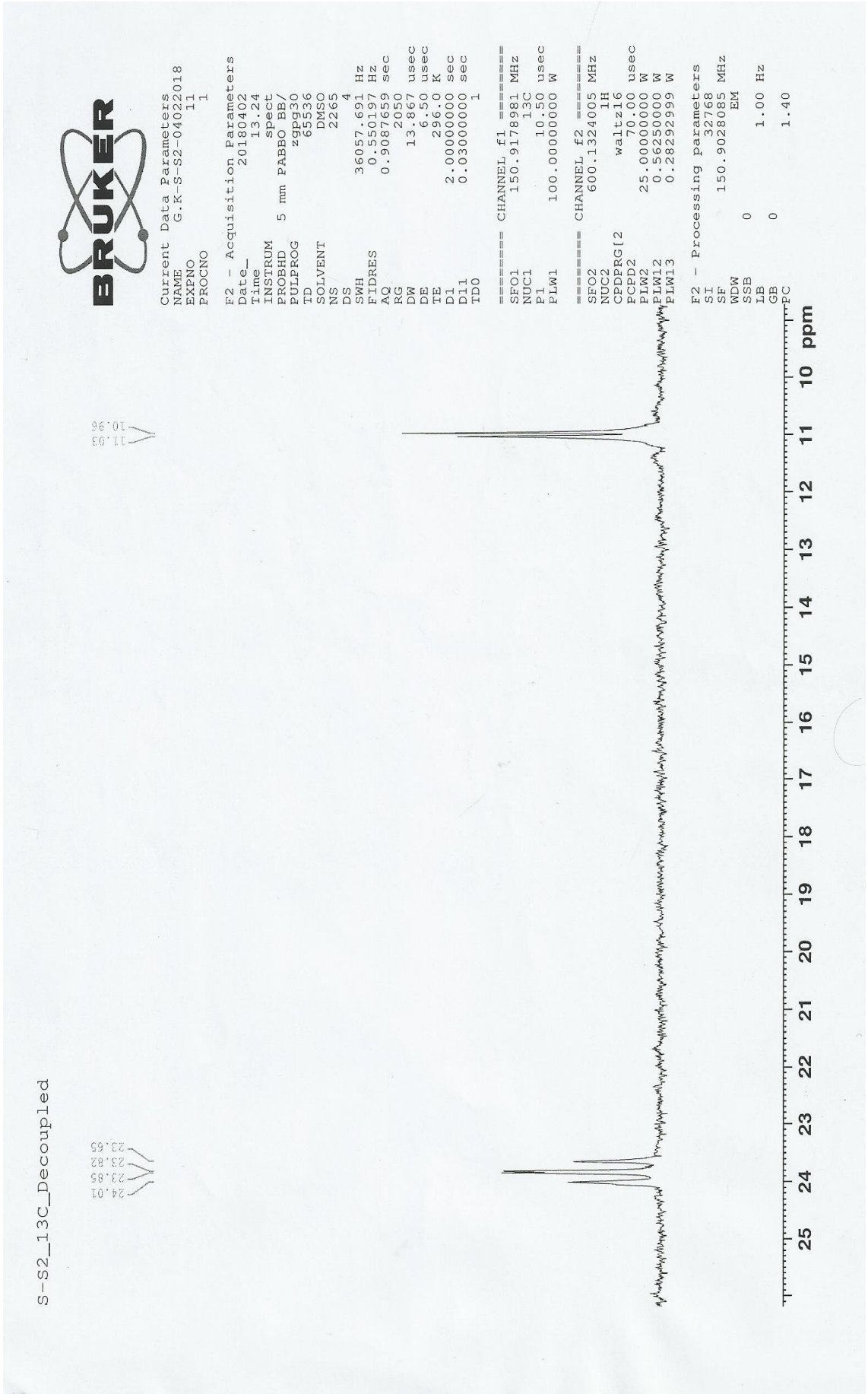
EKLER:


8.248
8.232
0.0164
J=6.4 Hz
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 10
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 11.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 64
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 600.1337060 MHz
NUC1 1H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300031 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
8.248
8.232
1.00
9.0 8.9 8.8 8.7 8.6 8.5 8.4 8.3 8.2 8.1 8.0 7.9 7.8 7.7 7.6 7.5 7.4 ppm
S-S2_1H

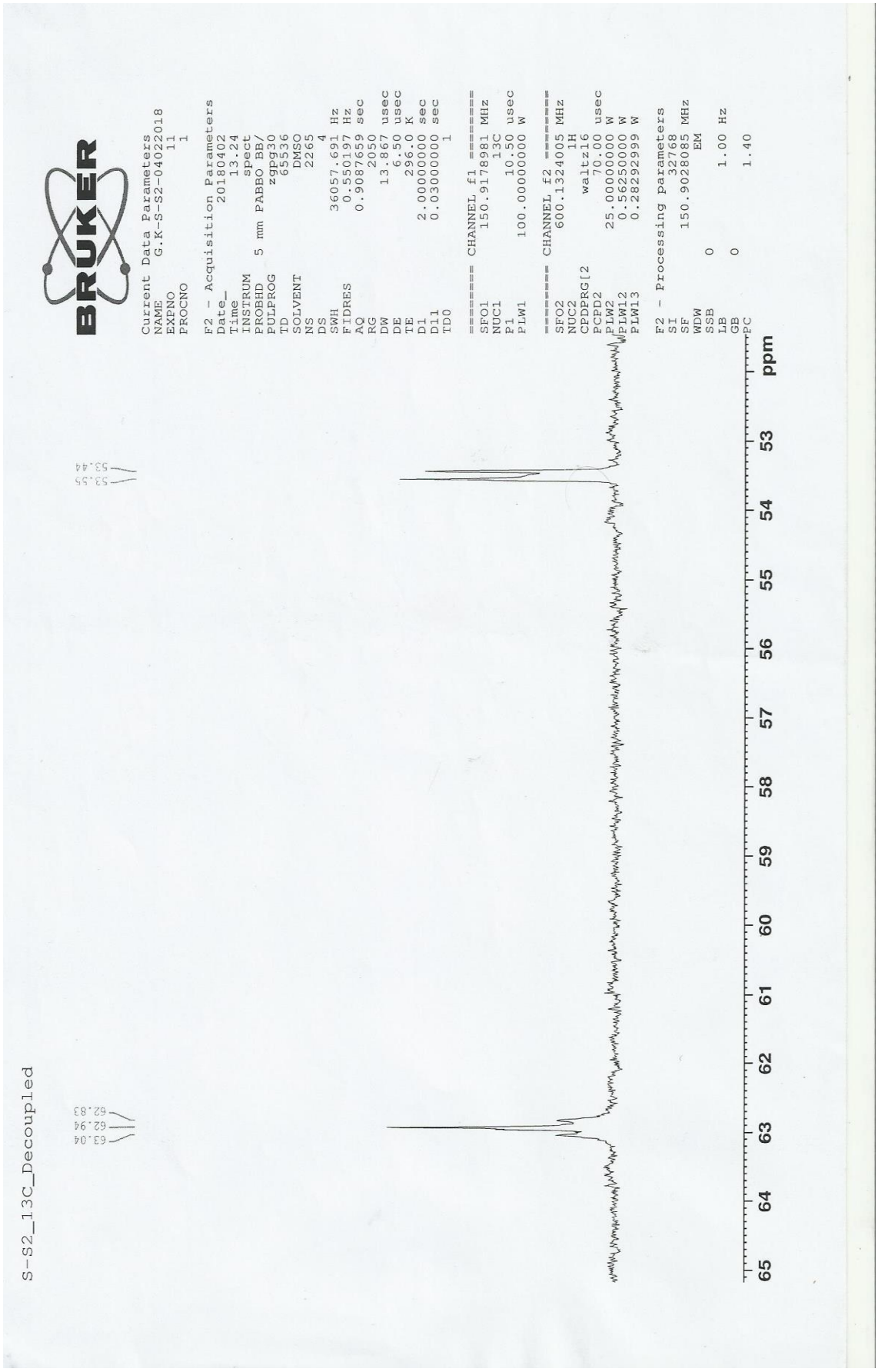
EKLER:


S-S2_13C_Decoupled
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 11
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 13.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2265
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 2050
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
========== CHANNEL f1 ==========
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PLW1 100.00000000 W
========== CHANNEL f2 ==========
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2 waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.00000000 W
PLW12 0.56250000 W
PLW13 0.28292999 W
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
160.35
63.04
62.94
62.83
53.55
53.44
40.38
40.24
40.10
39.96
39.82
39.69
39.55
24.01
23.85
23.82
23.65
11.03
10.96
180
160
140
120
100
80
60
40
20
ppm

EKLER:


S-S2_13C_Decoupled
BRUKER
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 11
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 13.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2265
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 2050
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PLW1 100.00000000 W
======== CHANNEL f2 ========
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2 waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.00000000 W
PLW12 0.56250000 W
PLW13 0.28292999 W
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
24.01
23.85
23.82
23.65
11.03
10.96
25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 ppm

EKLER:


S-S2_13C_Decoupled
63.04
62.94
62.83
53.55
53.44
Current Data Parameters
NAME G.K-S-S2-04022018
EXPNO 11
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180402
Time 13.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2265
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.90887659 sec
RG 2050
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PLW1 100.00000000 W
======== CHANNEL f2 ========
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2 waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.00000000 W
PLW12 0.56250000 W
PLW13 0.28292999 W
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
65 64 63 62 61 60 59 58 57 56 55 54 53 ppm

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı **:** Gülbahar AKGÜLER

Doğum Yeri **:** Diyarbakır/Lice

Doğum Tarihi **:** 05.08.1991

Medeni Hali **:** Bekar

Yabancı Dili **:** İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise **:** Yeni Diyarbakır Anadolu Lisesi, Diyarbakır – 2009

Lisans **:** Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Haziran-2014

Yüksek Lisans **:** Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D., Haziran-2018

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI İNTİHAL RAPORU FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ	
ADI VE SOYADI	Gülbahar AKGÜLER
ÖĞRENCİ NO	15803008
EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI	2017-2018
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI	KİMYA
PROGRAM	Yüksek Lisans
TEZ KONUSU	Deri Yaşlanmasını Önleyici Biyoaktif Ajanların Verilmesinde Organo Jelatörlerin Kullanılması

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ	
RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	70….
BENZERLİK ORANI	%.19
RAPORLAMA TARİHİ	17/07/ 2018

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, 17/07/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % .19. 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
☐ Kaynakça hariç
☐ Alıntılar hariç/dâhil
☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Gülbahar AKGÜLER

17/07/ 2018

Prof.Dr.Halil HOŞGÖREN
Tez Danışmanı

17/07/ 2018

Prof.Dr.Haluk AYDIN
Anabilim Dalı Başkanı