T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HOMO KİRAL BİS(AMiNO ALKOL) OKZALAMİTLERİN GEÇİRGENLİK ARTTIRICI ÖZELLİKLİ SIVILARLA JELLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANIMLARI

Serhat UZAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Eylül 2015

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Serhat UZAN tarafından yapılan "HOMO KİRAL BİS(AMİNO ALKOL) OKZALAMİTLERİN GEÇİRGENLİK ARTTIRICI ÖZELLİKLİ SIVILARLA JELLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ TAŞICI SİSTEM OLARAK KULLANIMLARI" konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Fuat GÜZEL

Üye : Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN

Üye : Prof. Dr. Haluk AYDIN (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Akın AKDAĞ

Üye : Doç. Dr. Gülay ERTAŞ

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 28 / 09 / 2015

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.. /.. / 2015

Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Fizikokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Haluk AYDIN (I.Danışman) ve Organik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN (II. Danışman)'nin danışmanlığında yürütülmüştür. Çalışmalarım esnasında göstermiş oldukları destek ve hoşgörüleri için teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Deniz BARIŞ CEBE, Uzman Mehmet ÇOLAK ve tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca, bana çalışma imkanı sunan Kimya Bölümüne, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve13-FF-73 Nolu Proje ile çalışmamıza maddi destek sağlamasına ilaveten çalışmalarımda kullandığım Freez-dry aletinin satın alınmasına da 12-FF-139 Nolu araştırma projesiyle imkan veren DÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

		Sayfa
TEŞEKKÜR.....		**I**
İÇİNDEKİLER.....		**II**
ÖZET.....		**V**
ABSTRACT.....		**VI**
ÇİZELGE LİSTESİ.....		**VII**
ŞEKİL LİSTESİ.....		**IX**
KISALTMA VE SİMGELER.....		**XII**
1.	**GİRİŞ**.....	1
2.	**KAYNAK ÖZETLERİ**	5
2.1.	NSAID'lerinDermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar.....	5
2.2.	Geleneksel Formülasyonlar.....	5
2.3.	Jeller.....	6
2.4.	Jelatörler ve Organojellerin Sınıflandırılması.....	7
2.5.	Organojellerin Özellikleri.....	10
2.5.1.	Düşük Mol Kütleli Organojelatörler.....	10
2.5.1.1.	Katı-MatriksOrganojeller.....	11
2.5.1.1.1.	Jelleşmenin Genel Olarak Değerlendirilmesi.....	11
2.5.1.1.2.	Kiralite Etkisi.....	15
2.5.1.2.	Sıvı-matriksOrganojeller.....	17
2.5.2.	PolimerikJelatörler.....	18
2.6.	Organojellerin Avantajları.....	19
2.7.	Organojellerin Sınırlamaları.....	19
2.8.	İlaç Taşıyıcı Organojeller.....	19
2.8.1.	Dermal ve TransdermalFormülasyonlar.....	21
2.8.1.1.	Lesitin.....	22
2.8.1.2.	Yağ Asiti Türevi SorbitanOrganojeller.....	23
2.8.1.3.	Diğer Düşük Mol KütleliJelatörlere DayananOrganojeller.....	24
2.8.2.	Parenteral Depo Formülasyonlar.....	24
2.8.3.	Oral ve TransmukozalFormülasyonlar.....	26
3.	**MATERYAL VE METOT**.....	29
3.1.	MATERYAL.....	29

3.1.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler……	29
3.1.2.	Karakterizasyonda ve Salım Deneylerinde Kullanılan Cihazlar……..	29
3.2.	**METOT**……	30
3.2.1.	Genel Prosedürler……..	31
3.2.1.1.	Aminoalkollerin Sentezi……	31
3.2.1.2.1.	DimetilOkzalat Sentezi……	31
3.2.1.2.2.	N,N'-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid……..	32
3.2.1.2.3.	N,N'-Bis[(1*R*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid……..	32
3.2.1.2.4.	N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-İzobütiletil]Etandiamid……	33
3.2.1.2.5.	N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-(1S)-*Sec*-Bütiletil]Etandiamid……	33
3.2.1.2.	Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi……...	34
3.2.1.2.1.	Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi……...	34
3.2.1.2.2.	Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi……..	34
3.2.2.	OrganojellerinKarakterizasyonu……..	34
3.2.2.1.	Etkin Madde Salım Profillerinin Matematiksel Olarak Değerlendirilmesi...	36
3.2.2.1.1.	Sıfır Derece Kinetik…….	36
3.2.2.1.2.	Birinci Derece Kinetik……..	37
3.2.2.1.3.	Higuchi Modeli-Matris Tipi Preparatlardan Etkin Madde Çıkış Kinetiği….	37
3.2.2.1.4.	Fick Difüzyon Kanunu……..	39
3.2.2.1.5.	Hixson–Crowell Modeli……	39
3.2.2.1.6.	Korsmeyer-Peppas Modeli……	40
3.2.2.1.7.	Salım Profillerinin Karşılaştırılması……..	42
4.	**BULGULAR VE TARTIŞMA**…….....	45
4.1.	Minumum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini……..	45
4.2.	Jel Yapısının FTIR ile Karakterizasyonu……..	46
4.3.	Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu……..	49
4.4.	JelinErimeNoktasıTayini (T_g)……	50
4.4.1.	ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı……..	52
4.5.	Salım Çalışmaları……..	54
4.5.1.	İlacın Jel Ağı İçine Hapsedilmesi …….	54
4.5.2.	*In vitro*İlaçSalımÇalışması……	55
4.5.2.1.	Karışımların Analizi……	55
4.5.2.2.	pH'ninEtkisi……	56
4.5.2.3.	Çözücü Etkisi……	60
4.5.2.4.	İlaç Konsantrasyonunun Etkisi……..	66

4.5.2.5. JelatörKonsantrasyonunun İlaç Salımına Etkisi……... 71
4.5.2.6. JelatörKonsantrasyonununJelatörSalımına Etkisi……... 75
4.5.2.7. Jelin İlaç Hapsedebilme Kapasitesi……... 76
5. SONUÇ VE ÖNERİLER…… 81
5.1. ÖNERİLEN ÇALIŞMALAR…… 83
6. KAYNAKLAR..... 85
ÖZGEÇMİŞ……... 97

ÖZET

HOMO KİRAL BİS(AMiNO ALKOL) OKZALAMİTLERİN GEÇİRGENLİK ARTTIRICI ÖZELLİKLİ SIVILARLA JELLEŞTİRİLMESİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANIMLARI

DOKTORA TEZİ

Serhat UZAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2015

İlaç depo sistemleri geliştirmek ve non-steroidal ilaç molekülleri için yeni dermal ve lokal ilaç veriliş araçları olarak tanımlanan organik sıvılarda jelleşebilen aminoalkol bazlı bis(aminoalkol) okzalamitler (sırasıyla, 1-6:aminoalkol=leusinol, ileusinol, valinol, fenilalaninol, fenilglisinol, 2-amino-1-bütanol), iyi bilinen LMWG (Düşük Mol Kütleli Jelatör)'leridir. Kozmetik endüstrisinde kullanılan, etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip FAE (yağ asidi etil ve izopropil esterleri)'ler, biyouyumlu organik jelleştirici sıvılar olarak bu çalışmada seçilmiştir. İbuprofen (Ib) model ilaç olarak, bu supramoleküler jellerin içine hapsedildi. Supramoleküler organojellerdeki ibuprofen moleküllerinin salım davranışı, UV-Vis spektroskopisi kullanılarak incelendi. Ib'nin salım davranışlarına; organojelatör ve ilaç konsantrasyonu, ortamın pH'sı ve çözücü (farklı FAE'leri) doğasının etkisi durağan şartlar altında araştırıldı. Sonuçlar supramoleküler organojellerde Ib'nin yüzde salımının, jelatör konsantrasyonunun artışı ile kısmen azaldığını göstermiştir. Ayrıca, Ib içeriğinin artması ile salımı hızı artmıştır. Farklı pH değerlerine sahip ortam olarak kabul edilen tamponlarda da Ib'nin salım davranışının farklı olduğu bulunmuştur. Salım kinetikleri incelemeleri, Ib'nin salım davranışının farklı denklemlere ve Fick'e uymayan (Anomalous transport) modele dahil olan salım mekanizması ile uyum içinde olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler non-stereoidal ilaç moleküller için bis(aminoalkol) okzalamit jellerinin ilaç veriliş araçları olabileceğini ve böyle sistemlerin salım profillerine, jelatör-FAE kombinasyonunun doğru seçimi ile ince ayar yapılabileceğini de göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bis(aminoalkol) okzalamitler, düşük molekül kütleli organojelatörler, ilaç salım, ilacın hapsedilmesi, Ibuprofen (NSAID).

ABSTRACT

GELLING HOMO CHIRAL BIS(AMINOALCOHOL) OXALAMIDES WITH PERMEATION ENHANCER LIQUIDS AND USE AS DRUG DELIVERY SYSTEM

PhD THESIS

Serhat UZAN

DEPARTMENT OFCHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE

2015

Aminoalcohol based bis(aminoalcohol) oxalamides (respectively, 1-6:aminoalcohol=leucinol, ileucinol, valinol, phenylalaninol, phenylglycinol, 2-amino-1-butanol respectively), a well-known LMWGs for organic fluids whose properties have been reported in several papers, have been explored to develop drug depot systems and illustrated for novel dermal and topical drug delivery vehicle for nonsteroidal drug molecules. 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. Ibuprofen (Ib), acting as a model drug, was entrapped in the supramolecular organogels. The release behavior of Ib molecules in the supramolecular organogels was investigated by using UV–Vis spectroscopy. The influence of concentration of the organogelator and drug, pH values of the accepting media, and nature of solvent (different FAEs) on the release behavior of Ib was investigated under static conditions. The results indicated that the percent release of Ib in the supramolecular organogels was relatively decreased with an increase of the organogelator concentration. Also, the release rates of Ib increased with increasing of the Ib content. Furthermore, the release behavior of Ib was found to be different at various pH values in buffers as accepting media. The study of the release kinetics indicated that the release behavior of Ib was in accord with the different equations and the release mechanism involved in the non-Fick (Anomalous transport) model. These observations indicate that bis(aminoalcohol) oxalamides gels as delivery vehicle for non-steroidal drug molecules and also show that the release profiles for such systems can be fine-tuned by the correct choice of gelator-FAE combination.

Keywords: Bis(aminoalcohol) oxalamides, low molecular weight organogels, drug release, drug entrapment, Ibuprofen (NSAID).

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge No		Sayfa
Çizelge 2.1.	NSAID'ların geleneksel dermalformülasyonu	6
Çizelge 2.2.	NASID'ların deriden geçişini arttırmak için kimyasal geçirgenlik arttırıcıların etkisi	7
Çizelge 2.3.	İlaç verilişinde kullanılan organojelformülasyonları	20
Çizelge 3.1.	Karakterizasyon parametreleri ve değerlendirme teknolojileri	35
Çizelge 3.2.	Şişme göstermeyen sistemlere ait difüzyonel sabitler ve salım mekanizmaları	41
Çizelge 3.3.	Şişme gösteren sistemlere ait difüzyonel sabitler ve salım mekanizmaları	41
Çizelge 4.1.	Okzalamidjelatörlerinin yağ asidi esterlerindeki minimum jelleşme konsantrasyonu [MJK (mg/mL)] değerleri	46
Çizelge 4.2.	LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş FTIR bandlarının ($\bar{\upsilon}$ cm^{-1}) sıcaklığa bağlı olarak değişimi	48
Çizelge 4.3.	LEE çözücüsü içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerinkonsantrasyonlarına (C_g(% W)) karşıerimenoktaları (T_g)	51
Çizelge 4.4.	(S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin lnC_g karşı 1/$T_g$değerleri	52
Çizelge 4.5.	(S,S)-4jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterlerinde hazırlanan jellerinin lnC_g karşı 1/$T_g$değerleri	53
Çizelge 4.6.	Van'tHoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1})	54
Çizelge 4.7.	İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinpH ile değişimine ait deneysel veriler	57
Çizelge 4.8.	İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinpH ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri	57
Çizelge 4.9.	Farklıçözücülerdehazırlananjellerinilaç salımına ait deneysel veriler	62
Çizelge 4.10.	Farklıçözücülerdehazırlananjellerinilaç salımına ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri	62
Çizelge 4.11.	Farklıçözücülerdehazırlananjellerinilaç salım profillerinin LEE referansı ile karşılaştırıldığı formülasyonlara ait f_1 ve f_2 verileri.	62
Çizelge 4.12.	İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinilaç konsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler	66

Çizelge 4.13. İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinilaç konsantrasyonları ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri 67
Çizelge 4.14. İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinilaç konsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler 71
Çizelge 4.15. İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinilaç konsantrasyonu ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri 71
Çizelge 4.16. İlaçhapsedilerekhazırlananjellerinjelatörkonsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler 75
Çizelge 4.17. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 76
Çizelge 4.18. LİE çözücüsü içinde (S,S)-4jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 77
Çizelge 4.19. MEE çözücüsü içinde (S,S)-4jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 77
Çizelge 4.20. MİE çözücüsü içinde (S,S)-4jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 78
Çizelge 4.21. PEE çözücüsü içinde (S,S)-4jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 78
Çizelge 4.22. PİE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi 78
Çizelge 4.23. Çözücü yapısının ilaç yükleme kapasitesine etkisi 80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 2.1.	Yeni ve geleneksel dermal ilaç veriliş sistemlerinin şematik gösterimi	5
Şekil 2.2.	Organojel sınıflandırılması	9
Şekil 2.3.	Sıvı-matriks (zayıf)'e karşı katı-matriks (güçlü) organojeller. 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 özellikler meydana gelebilir	10
Şekil 2.4.	**A)** Fotoğraf opak *N*-stearoil-L-alaninmetil esterorganojelinigösterir; **B)** jelleşmeden sorumlu lifli agregatları gösteren optik mikrograf; **C)** fiberler içinde moleküler istiflenmenin şematik gösterimi	12
Şekil 2.5.	**A)** Çapraz polarizatör vasıtasıyla görüntülenen oktanol'deki (% 4) hekzatriakontan (C36) organojelinin optik mikrografik yapısı; **B)** A)'da gözlenen mikrıoplaketlerin şematik gösterimi; **C)**mikroplaketlerin büyüme yönlerini gösteren plaketler içinde tabakalı ortorombik moleküler istiflenmenin şematik gösterimi	13
Şekil 2.6.	**A)** Taç eter ftalosiyaninorganojelinin kloroformdaki sol el sarmalına ait, geçirimli elektron mikroskopisi (TEM). **B)** A)'daki sarmal liflerin şematik gösterimi. **C)** Sarmal agregatlar basamak açılı sabit büyüklük ve yön ile taç eter halkalarının istiflenmesi ile oluşturulurlar. **D)** Süper sarımlı burulmuş yapı tek tek fiberlerin aynı yönlü agregasyonu ile elde edilir	16
Şekil 2.7.	**A)** Sırasıyla (ortalama, n=2) enantiomerik olarak saf L- ve D-SAM organojellerine göre rasemikorganojellerde (*N*-stearoil D/L-alanin metil ester, D/L-SAM) sol-jel (beyaz çubuklar) ve jel-sol (içi dolu çubuklar) geçişlerine jelatörünkiralitesinin etkisi sonucunda, DSC'de belirlenmiş geçiş sıcaklıklarındaki azalma. B) Jel sistemindeki serbest jelatöramid I bağlarının 1685 ve 1648 cm^{-1} (I_{1685}/I_{1648})oranınının sıcaklığa bağlı FTIR analizi. Enantiomerik olarak saf L-SAM (■) organojelleri, D/L-SAM (□)organojellerinden daha yüksek jel-sol geçiş sıcaklıkları gösterdi (ortalama±SD, n=3)	17

Şekil 2.8. **A)** Konrol w/o emülsiyon (kareler) ve çeşitli organojelformülasyonlarının (daireler ve üçgenler; SAM ve SAE: sırasıyla *N*-stearoil metil ya da etil ester) deri altına uygulanmasından sonra löprolid'in plazma konsantrasyonları. **B)**testostoronun a)'dakiformülasyonların verilmesinden sonraki plazma konsantrasyonları. Kesikli çizgi kimyasal hadım etme eşiğini (ortalama±SEM, n=5-6) temsil etmektedir 26

Şekil 3.1. Zinic ve ark. (2003) tarafından sentezlenen jelatörlerin genel yapısı 30

Şekil 3.2. İlave olarak sentezlenenjelatörlerin genel yapısı 30

Şekil 3.3. Jelleştirme çözücüleri olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı 31

Şekil 4.1. Elde edilen jellerin MJK'da çekilmiş fotoğrafları 46

Şekil 4.2. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş -OH ve -NH bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları 48

Şekil 4.3. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş Amid I ve Amid II bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları 49

Şekil 4.4. 5 mg (S,S)-4 jelatörünün 1 mL LEE çözücüsü içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü 50

Şekil 4.5. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörleriyle hazırlanan jellerininkonsantrasyonlarına (C_g(% W)) karşıerimenoktaları (T_g) grafikleri 51

Şekil 4.6. (S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin van'tHoff grafikleri 53

Şekil 4.7. (S,S)-4jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterlerinde hazırlanan jellerinin van'tHoff grafikleri 54

Şekil 4.8. İlacın jel ağı içine hapsedilmesinin şematik gösterimi 55

Şekil 4.9. (S,S)-4 jelatörleri ile ilaç hapsedilerek hazırlanmış jellerin çekilmiş fotoğrafları 55

Şekil 4.10. pH'a bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri 57

Şekil 4.11. pH'a bağlı Higuchisalım kinetiği grafikleri 58

Şekil 4.12. pH'a bağlı Hixson-Crowellsalım kinetiği grafikleri 58

Şekil 4.13. pH'a bağlı Peppassalım kinetiği grafikleri 59

Şekil 4.14. pH'a bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri 59

Şekil 4.15. pH'abağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri 60

Şekil 4.16. **A)**Tümçözücülere bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri. **B)** LEE, MEE ve PEE çözücülerine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri. **C)** LİE, MİE ve PİE çözücülerine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri. 63
Şekil 4.17. Çözücüye bağlı Higuchisalım kinetiği grafikleri 63
Şekil 4.18. Çözücüye bağlı Hixson-Crowellsalım kinetiği grafikleri 64
Şekil 4.19. Çözücüye bağlı Peppassalım kinetiği grafikleri 64
Şekil 4.20. Çözücüye bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri 65
Şekil 4.21. Çözücüye bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri 65
Şekil 4.22. İlaç konsantrasyonuna bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri 67
Şekil 4.23. Yüklenen ilaç konsantrasyonuna karşı ilk 8 saat'te salım yapan ilaç miktarı (mg) 68
Şekil 4.24. İlaç konsantrasyonuna bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri 68
Şekil 4.25. İlaç konsantrasyonuna bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri 69
Şekil 4.26. İlaç konsantrasyonuna bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri 69
Şekil 4.27. İlaç konsantrasyonuna bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri 70
Şekil 4.28. İlaç konsantrasyonuna bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikler 70
Şekil 4.29. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri 72
Şekil 4.30. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri 72
Şekil 4.31. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri 73
Şekil 4.32. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri 73
Şekil 4.33. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri 74
Şekil 4.34. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri 74
Şekil 4.35. Jelatörkonsantrasyonuna bağlı % jelatör salıma karşı zaman (t) grafikleri 75
Şekil 4.36. Sabit jelatörkonsantrasyonunda LEE, PEE, MİE çözücülerindeibuprofenin ağırlıkça yüzde artışına karşı T_g'nin değişimi 79
Şekil 4.37. Sabit jelatörkonsantrasyonunda MEE, LİE, PİE çözücülerindeibuprofenin ağırlıkça yüzde artışına karşı T_g'nin değişimi 79

KISALTMA VE SİMGELER

A	: Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı
BAOA	: Bis(aminoalkol) okzalamitler
BSA	: Bovin serum albuminhaemagglutin (antijen modeli)
C	: t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı
C36	: Karbon-n-alkan
C_g(% W)	: Jelatör moleküllerinin konsantrasyonu (% m/m)
C_o	: Başlangıç etkin madde miktarı
cPAA	: Çapraz bağlı poli(akrilik asit)
C_s	: Etkin maddenin matris materyalindeki çözünürlüğü
D	: Homojen matris ortamı içinde etkin maddenin difüzyon katsayısı
DBC	: N, N'-dibenzoil-L-sistin
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ED	: Çözünme hızı etkinliği
f_1	: Fark faktörü
f_2	: Benzerlik faktörü
FAE	: Yağ Asidi Esteri
FTIR	: FourierTransformInfrared Spektrometresi
HA	: Hemaglutinin (antijen modeli)
Ib	:İbuprofen
J	: Akı (birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözünmüş madde miktarı)
k_1	: Birinci derece çözünme hız sabiti
kjk	: Kritik jelleşme konsantrasyonu
k_o	: Sıfır derece çözünme hız sabiti
K_s	: Yüzey hacim ilişkisini içeren sabit
LEE	: Laurik asit Etil Ester
LİE	: Laurik asit İzopropil Ester
LMW	: Düşük Mol Kütleli
LMWG	: Düşük Mol Kütleli Jelatör
LO	: Lesitinorganojelleri
m	: Tamamen Fick`e ait difüzyonel sabit
M_∞	: Sonsuz zamanda salınacak etkin madde miktarı
MAA	: Metakrilik asit
MEE	: Miristik asit Etil Ester
MİE	: Miristik asit İzopropil Ester
MJK	: Minimum jelleşme konsantrasyonu
MMA	: Metil metakrilat
M_t	: t zamanında salınan etkin madde miktarı
n	: Salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit
NIR	: Yakın İnfrared Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSAID	: Non-steroidalantienflamatur ilaç
P(MAA-*co*-MMA)	: Poli(meta akrilik asit-ko-metil meta akrilat)
PEE	: Palmitik asit Etil Ester
PİE	: Palmitik asit İzopropil Ester
PO	: Poli(etilen) organojeller
Q	: Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı
r	: Regresyon değeri
R_t	:Her zaman noktasında referansın ürünlerinin çözünen yüzdesi
SAE	: *N*-stearoilalanin etil ester
SAM	: *N*-stearoilalanin metil ester

SANS	: Küçük açılı nötron saçılması
SC	: Stratumcorneum
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SMS	: Sorbitanmonostearat
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskopisi
T_g	: Erime noktası
T_t	: Her zaman noktasında test ürünlerinin çözünen yüzdesi.
$t_{x\%}$	: Çözünme hızı zamanı
t_{xmin}	: Tayin zamanı
UV-Vis	: Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektrofotometresi
W_o	: Başlangıç etkin madde miktarı.
W_t	: t zamanında kalan etkin madde miktarı
ε	: Molarabsorpsiyon katsayısı
ξ_1 ve ξ_2	: Rescigno indeksi
τ	: Kapiller sistemin eğri-büğrülük (tortuosity) katsayısı
ΔH_g	: Jelleşme entalpilsi
(S,S)-1	: N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-İzobütiletil]Etandiamid
(S,S)-2	: N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-(*1S*)-*Sec*-Bütiletil]Etandiamid
(S,S)-3	: N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-İzopropil]Etandiamid
(S,S)-4	: N,N'-Bis[(1*S*)-1-Benzil-2-Hidroksietil]Etandiamid
(S,S)-5	: N,N'-Bis[2-Hidroksietil-(1*S*)-1-Feniletil]Etandiamid
(R,R)-6	: N,N'-Bis[(1*R*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid

1. GİRİŞ

Son yıllarda, LMWG'lerin yeni ilaç veriliş aracı olarak oldukça yararlı, çok sayıda örnekleri, literatürde gösterilmiştir (Heeres ve ark. 2003, Kobayashi ve ark. 2002). Ancak, şimdiye kadar LMWG'ler, organik çözücüleri jelleştirmek (Terech ve Weiss 1997, Abdallah ve Weiss 2000a, Esch ve Feringa 2000, Gronwald ve Shinkai 2001) ve jelatör yapısı ile jelleşme yetenekleri arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı kullanılmıştır.

İlgi çekici bir şekilde, LMWG'lerinin biyobozunabilirlik, biyouyumluluk ve mutedil fiziksel ve kimyasal özellikleri, biomedikal uygulamalar ve ilaç veriliş alanlarında önemli bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir (Zhou ve ark. 2005, Zhang ve ark. 2003). LMWG'ler kapsüllü ilaç moleküllerinin kararlılığını arttıran bir ortam sağlayarak, ilaç veriliş süresince enzimatik bozunmanın önlenmesine yardımcı olamaktadır (Branco ve ark. 2009). Kullanımın diğer bir faydası, jellerin kendiliğinden oluşumunun, ilaç yüklü malzemenin formülasyonu esnasında gerçekleşmesidir. Prensip olarak, önceden oluşturulmuş bir jel içerisine ilacın difüzlendiği metotlara kıyasla, ilacın salım hızı kontrol edilebilirse uzatılmış aktiviteye izin verebilen terapötiklerin kesin konsantrasyonları, kendi kendine oluşan işlem boyunca jel ağı içerisine doğrudan hapsedilebilir (Branco ve ark. 2009).

LMWG jellerinden salım çalışması, ilk kez olarak Esch ve çalışma arkadaşları tarafından gösterilmiştir. N,N'-dibenzoil-L-sistin (DBC) bir LMWG jelatörü olarak kullanıldı (Friggeri ve ark. 2004). Ve diğer salım çalışması tetrasiklin hidroklorür ilacının yüklenmesi ve salımı için tasarlanan ve sentezlenen farklı uzunluklarda bağlayıcılar sahip 3,4,5-trihidroksibenzoik asit türevleriyle gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin küçük bir miktarı, suda-çözünen ilaç tetrasiklin hidroklorürün büyük bir miktarını sulu etanol'deki kararlı jel yapısı içerisinde tutabilir (Chen ve ark. 2009).

Genel olarak, ilacın salımının sürdürülme optimizasyonu, ince ayarlanan LMWG yapısı ve muhtemelen organik fazın doğası ile mümkün olabileceği düşünülmektedir (Couffin-Hoarau ve ark. 2004). İlacın dozunun, miktar, yer ve zamana göre kontrollü, ilaç veriliş bilimi için ana hedeftir. Çünkü geliştirilmiş kontrol yan etkileri en aza indirirken, terapötik etkiyi maksimize eder (Langer 2001). Bu nedenle, ışık (Murata ve ark. 1994), ses (Naota ve Koori 2005), elektrokimyasal uyarıcılar

(Kawano ve ark. 2004), pH (Aggeli ve ark. 1997) sıcaklık (Li ve D'Emanuele 2001) enzimatik etki (*Fischel-Ghodsian ve ark. 1988*) ve biyomoleküller (Miyata ve ark. 2002) gibi çevredeki küçük değişikliklere bağlı olarak yüklenmiş moleküllerin salımından dolayı, uyarı-yanıt supramoleküler jeller ilaç verilişinde caziptirler.

Termoduyarlı hidrojellerde sıklıkla karşılaşılan problem, sulu ortamda oluşan gözenekli yapının, organojellerde hidrofobik bir çevrede gerçekten daha iyi tutulan düşük molekül kütleli hidrofilik moleküllerin hızlı difüzyonuna izin vermesidir (Couffin-Hoarau ve ark. 2004). Jel oluşumunun bu özelliği, ilaç depo sistemleri geliştirmek için kullanılmaktadır (Hatefi ve Amsden 2002). Çok sayıda çalışmada, polimerik olmayan, organojeletörler olarak adlandırılan, düşük molekül kütleli bileşikler, non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak, hidrofobik çözücülerde ağ yapısı oluşturabildikleri, rapor edilmiştir (Terech ve Weiss 1997). İlaç taşıyıcı olarak organojelatör çok fazla çalışılmamıştır. Bununla beraber, organojeller ilaç taşıyıcı bir sistem olarak bazı avantajlara sahiptir. (Murdan ve ark. 1999). Organojeller nemden etkilenmezler. Deriden geçişi hızlandırırlar. Organik karakterinden dolayı mikrobiyal kirliliğe de dirençlidirler; İlaç taşıyıcı olarak jelleşmesi ve hapsetme prosedürü oldukça basit ve kullanımı kolaydır. Biyouyumluluk, biyobozunabilirlik ve imünojenik olmayan özellikleri, uzun süreli uygulamalar da zararlı ilaç etkilerini ortadan kaldırmaktadır.

Öte yandan, şu anda ilaçların verilişinde, erişim kolaylığından ötürü, bir yol olarak derinin kullanımına çok büyük bir ilgi vardır; deriye sistemik ilaç verilmesi ve transdermal ilaç uygulama araştırmalarında son yirmi yılda büyük artışlar oldu. Ne yazık ki, başarılı sistemik tedavi için gerekli olan miktarlarda deriyi geçebilecek, çok sayıda ilaçtan sadece birkaçı, gerekli fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Barry 1983). İlaç verilmesinde, çeşitli metotlar derinin istenmeyen bariyer fonksiyonunu azaltmak için kullanılmaktadır. Bir yaklaşım, transdermal geçirgenlik arttırıcıların kullanımı olmuştur. Bu maddeler geri dönüşümlü olacak şekilde derinin bariyer fonksiyonunu değiştiren ve birlikte uygulanan ilaçların deri içine geçiş hızının arttırılmasına izin veren kimyasal bileşiklerdir (Barry 1987). İdeal bir geçirgenlik arttırıcı, farmakolojik olarak inert, kokusuz, renksiz, non-toksik, non-irritane, non-alerjenik olmalı ve çoğu sayıda ilaç ve ilaç yardımcı maddeleriyle uyumlu olmalıdır (Ranade 1991).

İlaç moleküllerinin deriden geçişi veya deri içine ilaç verilmesi oldukça problemli olabilir. Geçirgenlik arttırıcıların kullanımı, deri içine ilaç moleküllerinin geçişini arttırmak için kullanılan çeşitli metotlar arasındadır. Yağ asidi esterleri ve ilgili alkollerin ilaç geçirgenlik arttırıcıları olarak kullanımı, hem lokal hem de transdermal ilaç verilişi bakımından büyük ilgi konusudur. Bu uygulama modu, mide tahrişi, özellikle ishal, bulantı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi non-steroidal antienflamatur ilaç (NSAID)'lerin oral uygulanması ile bağlantılı olan tipik yan etkileri ortadan kaldırmaya yardımcı olabilmektedir. Bundan başka, eklem iltihabında (artrit), daha iyi tedavi koşulları sağlamak üzere oral tedaviyi tamamlayıcı bir yol olarak kullanılabilir.

Öte yandan, düşük molekül kütleli jelatörlerin geliştirilmesindeki en büyük zorluk, oluşturulan jelin nasıl kararlı hale getirileceğidir; diğer bir deyişle yarı kararlı jelin kristal hale dönüşümünün ne şekilde önleneceğidir. Lesitin ve diğer doğal kaynaklı malzemeler gibi hammaddeler pahalı ve büyük ölçekli üretimleri mevcut olmadığından; bu engelleri aşmak için, amino asit bazlı sentetik organojelatörler bu doğal hammaddelerin yerine kullanılmıştır (Gupta ve ark. 2011, Tarun ve ark. 2011).

Bu amaçla lokal ve transdermal uygulamaları için, geçirgenlik arttırıcı özellikleri arttırılmış, NSAID'lerin yeni jel formülasyonları hazırlanmıştır. Geçirgenlik arttırıcı özelliklere sahip organik sıvılar, ilaç salım sistemi için yeni bir jelleştirme sıvısı olarak seçilmiştir. Bu amaçla kozmetik endüstrisinde kullanılan, etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip FAE (yağ asidi etil ve izopropil esterleri)'ler biyouyumlu organik jelleştirici sıvılar olarak seçilmiştir. Bir aktif farmasötik bileşen olarak NSAID; bu amaçla seçilmiş jelatörler kiral bis(aminoalkol) okzalamitler (BAOA) (sırasıyla, 1-6: aminoalkol = leusinol, ileusinol, valinol, fenilalaninol, fenilglisinol, 2-amino-1-bütanol), organik sıvılardaki jelleşebilme özellikleri çeşitli makalelerde rapor edilen, iyi bilinen LMWG'leridir (Makarevic ve ark. 2003, Sunkur ve ark. 2008, Frkanec ve Zinic 2010).

2003'te bile Zinic ve çalışma arkadaşları çeşitli organik çözücüler ve onların karışımlarında kiral bis(aminoalkol) okzalamit jelatörlerinin jelleşme kabiliyetlerini keşfetmelerine rağmen (Makarevic ve ark. 2003); farmasötik endüstrisinde kullanılan FAE'lerinin jelleri, şimdiye kadar karakterize edilmemiştir. Bu çalışmada, farmasötik olarak kabul edilebilir organik çözücülerde BAOA'nın jelleşme özellikleri

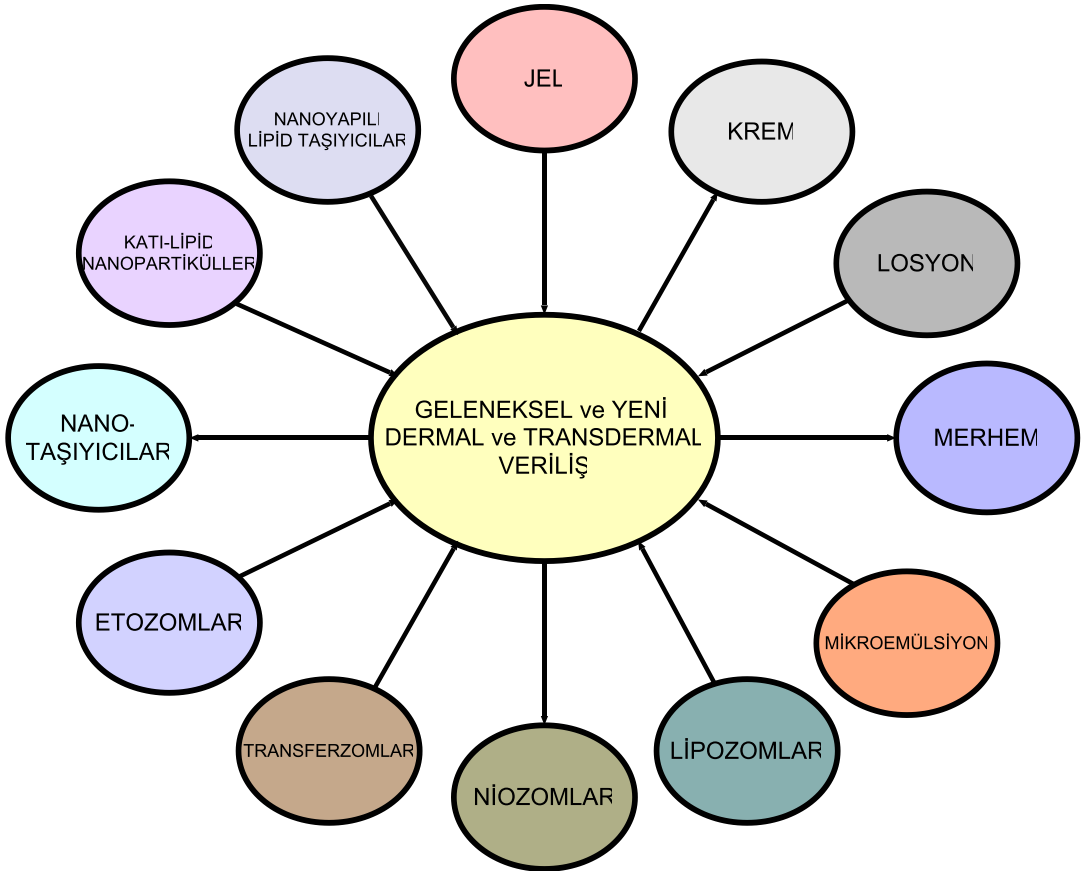
değerlendirilmiştir. Son olarak, ibuprofen gibi NSAID'lerin sürdürülebilir salımı için bu organojellerin potansiyel kullanımları incelenmiştir (Dua ve ark. 2010).

Bu tezde, ibuprofen bir karbonil grubu kısmına sahip olmasından dolayı, jelatör ile sadece van der Walls etkileşimleriyle değil; aynı zamanda hidrojen bağıyla etkileşime girebilmesinden dolayı model ilaç olarak seçildi. Ayrıca model ilaç olarak seçiminde, yeterli derecede suda çözünmesi, UV-aktif olması nedeniyle salımının UV-Vis spektroskopisi ile takibinin kolay olması etkili olmuştur.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. NSAID'lerin Dermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar

NSAID'ların piyasada satılan ve muhtemel yeni taşıyıcı sistemlerinin geleneksel dojaz formları, dermal ve transdermal veriliş formülasyonları Şekil 1.2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Yeni ve geleneksel dermal ilaç veriliş sistemlerinin şematik gösterimi.

2.2. Geleneksel Formülasyonlar

Dermal kullanım için ticari olarak satılan NSAID'ların klasik dojaz formları genellikle jeller, kremler, merhemler ve losyonlardır. Çizelge 2.1'de ticari dermal preparasyonlara sahip NSAID'ların bir listesi verilmiştir.

Çizelge 2.1. NSAID'ların geleneksel dermal formülasyonu (Micromedex 2011).

NSAIDs	Formülasyon tipi
Benzildiamin	Jel, krem
Felbinak	Jel
Bufeksamak	Krem, merhem, losyon, emulgel
Diklofenak epolamin	Plaster
Diklofenak sodyum	Jel, sprey jel
Diklofenak potasyum	Jel
Diklofenak dietilamonyum	Jel, emüljel
Etofenamat	Jel, krem
İbuprofen	Jel, krem
Ketoprofen	Jel
Naproksen	Jel
Nimesulid	Jel
Piroksikam	Jel
Salisilik asit	Krem, merhem, losyon

2.3. Jeller

Akışkan ve vizkozite arttırıcı maddeleri yüksek seviyelerde içeren iki bileşenli yarı-katı ilaç taşıyıcılarıdırlar. Su ve alkol gibi polar çözücüler, sıvı fazda kullanılmaktadır. İlaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerine ve araç ile uyumluluğuna bağlı olarak uygun vizkozite arttıcılar içererebilerler. Basit jeller karrageen, pektin ya da sodyum alginat gibi doğal bir polimerle ya da karbomerler gibi sentetik stabilizatörlerle ya da selüloz türevleri gibi yarı-sentetik stabilizatörlerle hazırlanırlar (Williams 2003). Çizelge 2.2.'de görüldüğü gibi, deri üzerine yağımsı bir his vermeden ince bir film oluşturulması ve hızlı etki göstermesi, jellerin uygulaması kolay olduğu için, çok sayıda NSAID'ın jel formülasyonu ticari olarak satılmaktadır. Bu avantajları nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmektedirler. Düşük maliyetli olmalarının yanında formülasyon girdilerinin az olması nedeniyle üreticiler tarafından tercih edilmektedirler. NSAID'ların ticari olarak satılan dermal formülasyonları bulunmamasına rağmen, tiyaprofenik asit (Okyar ve ark. 2008 and 2010), meloksikam (Martinez ve ark. 2007, Jain ve Pathak 2010, Gupta ve ark. 2002) aseklofenak (Dua ve 2010) ve floroibuprofen (Minghetti ve ark. 2003)'nin jel-tipi formülasyonun geliştirme çalışmaları vardır.

Çizelge 2.2. NASID'ların deriden geçişini arttırmak için kimyasal geçirgenlik arttırıcıların etkisi (Okyar ve ark. 2012).

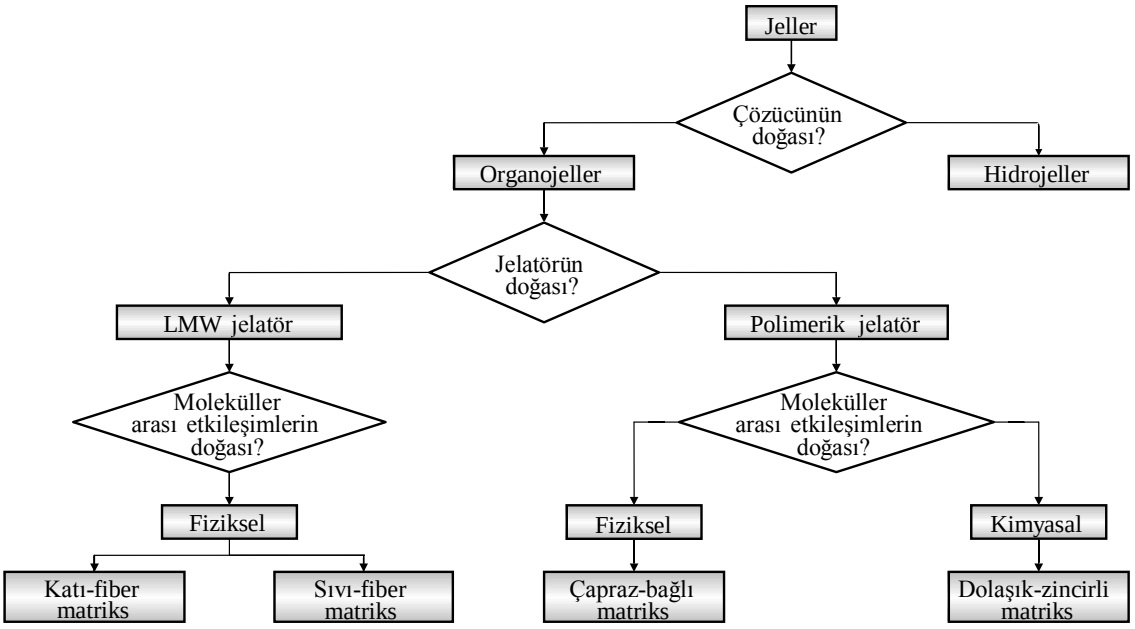
NSAID'lar	Arttırıcılar	Sonuçlar	Referanslar
Meloksikam	N-metil pirolidin (NMP)	Bir çözdürücü olarak NMP içeren meloksikam jel, ticari jel formülasyonları ile karşılaştırıldığında, sıçanlarda önemli derecede yüksek antiinflamatuar sergilemiştir.	Bachhav ve Patravale 2010
Nimesulid	OA/Transcutol®	Transcutol® (% 30)'ın varlığında oleik asit (% 3) deri içinden ilaç geçişinde önemli bir artışa yol açmıştır.	Güngör ve Bergisadi 2004
Piroksikam	Laurik asit/OA/LA/LNA	Tüm arttırıcılar arttırıcı uygulama olmayanlardan 3-kat daha fazla, benzer ölçüde geçiş göstermişlerdir.	Santoyo ve Ygartua 2000
Tenoksikam	OA/LA/Oleil alkol	En yüksek tenoksikam akışı PG için % 3 konsantrasyonlarda yağ asidinin eklenmesiyle elde edilmiştir.	Gwak ve Chun 2002
Tiaprofenik asit	Terpenler	Kontrol jeli ile karşılaştırıldığında, D-limonen içeren jel, kesilmiş domuz derisinde önemli ölçüde tiaprofenik asittin (6-kat) absorpsiyonunu arttırmıştır.	Okyar ve ark. 2008
Tiaprofenik asit	Terpenler	D-limonen içeren jel, kesilmiş sıçan derisinde önemli ölçüde tiaprofenik asitin (6-kat) absopsiyonunu arttırmıştır. Kontrol jeli ile karşılaştırıldığında D-limonenli jel, sıçanlarda *in vivo* olarak 10-kat tiaprofenik asitin deri absorpsiyonunu arttırmıştır.	Okyar ve ark. 2010

2.4. Jelatörler ve Organojellerin Sınıflandırılması

Jeller apolar (organojeller) veya polar (hidrojeller) olmak üzere üç boyutlu bir ağ yapısı içerisinde yer alan, immobilize olmuş dış bir çözücü faza sahip, yarı-katı bir formülasyon olarak tanımlanabilir (Vintiloiu ve Leroux 2008). Organojel beklerken yarı katı form oluşturmaz. Çünkü bir organojel birbirine dolaşmış lif şeklinde makromoleküllerden oluşabilir. Van der Walls tipi kuvvetli çekim kuvvetleri, öyleki bütün sistem boyunca kristal amorf bölgeler oluşturacak biçimde birimleri birbirine

bağlayan çekim kuvvetlerine sahiptir (Aulton 2002). Jeller, jelatör ağı içerisindeki mevcut molekülleri bir arada tutan bağlarına göre sınıflandırılabilir. Kimyasal jellerde moleküller kovalent bağlar ile bir arada tutulurken; fiziksel jeller van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi daha zayıf fiziksel çekim kuvvetleriyle bir araya gelirler. Hidrojeller (üç boyutlu polimerik ağ yapısı ve sudan oluşan) birçok ilacın verilişinde yaygın bir araç olarak yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Organojellere, jelatörün kendiliğinden bir araya gelen yapısı içerisine hapsedilmiş su molekülleri içeren ya da içermeyen, jelatör ve apolar çözücüden oluşan, sürekli ikili bir sistem olarak bakılabilir. Polimer içerisinde çözünen ve zincirler arasına taşınan ilaç organojellerde, daha düşük hidratasyona sahiptir. Çapraz bağlanma jellerin hidrofobisitesini arttırır ve ilaç difüzyon hızını azaltır. Jelatörler (yaklaşık) %15'ten küçük derişimlerde kullanıldığında, üç boyutlu ağ yapısı oluşumuna yol açan, birbiriyle dolaşmış kendi kendine biraraya gelen lifli yapıları oluştururacak şekilde, fiziksel veya kimyasal etkileşimlere uğrayabilir. Bu şekilde oluşturulan üç boyutlu ağ yapısı, dış apolar fazın akışını önler. Sterol, sorbitan monostearat, lesitinü, kolesterol ve antrakinon türevleri jelatörlerin yaygın örnekleridir. İlaçların uygulama ve veriliş alanındaki farklılıklara bağlı olarak,farklı tasarımda ve çeşitlilikte (çubuklar, diskler, filmler ve mikropartiküller vb.,) üretilebilirler. Bir de bazı termoduyarlı, vücut sıcaklığında jel oluşturan moleküller, uygun bir sıvı içerisinde parenteral olarak verilebilir. Organojellerin termo-tersinir özellikli olanları, kontrollü ilaç salım sistemlerinde potansiyel kullanımlarından ötürü büyük ilgi çekmektedirler. Organojellerin termodinamik kararlı doğası, kendiliğinden oluşan lifli yapının, düşük enerjili haldeki bulunuşu sayesindedir. Oda sıcaklığının üzerinde jel-sol geçişinin meydana gelmesi, üç boyutlu yapıyı bozmak ve jelleşmiş halin sol hale geçişinde, organojellere dış bir enerjinin uygulanması gerektiğini göstermektedir. Kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirmede, sıcaklığa duyarlıktan başka, neme duyarlı organojeller de araştırılmaktadır. Jelleşebilir organik sıvılara, alifatik ve aromatik hidrokarbonlar, alkoller, silikon yağı, dimetil sülfoksit ve bitkisel yağlar örnek olarak verilebilir. Genellikle bir polimerik jelatör olan hidrojellere karşın, organojellerin çoğu oldukça küçük moleküllerdir ve düşük moleküler kütleli (LMW) organojelatörler olarak isimlendirilirler. Çeşitli organojel bazlı formülasyon, biyoaktif ajanların farklı yollardan verilmesinde, ilaç vericisi olarak tasarlanmıştır (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Jel matriksinin oluşumundaki spesifik proses, jel bileşenlerinin fizikokimyasal özelliklerine ve onların sonuçlanan iç etkileşmelerine bağlıdır. Şekil 2.2'de çözücü, jelatör, ve moleküler arası etkileşimlerin doğasına bağlı olarak, jellerin en çok kabul gören, literatürden alınmış, genel derlenmiş sınıflandırılma şeması görülmektedir.



Şekil 2.2. Organojel sınıflandırılması (Vintiloiu ve Leroux 2008).

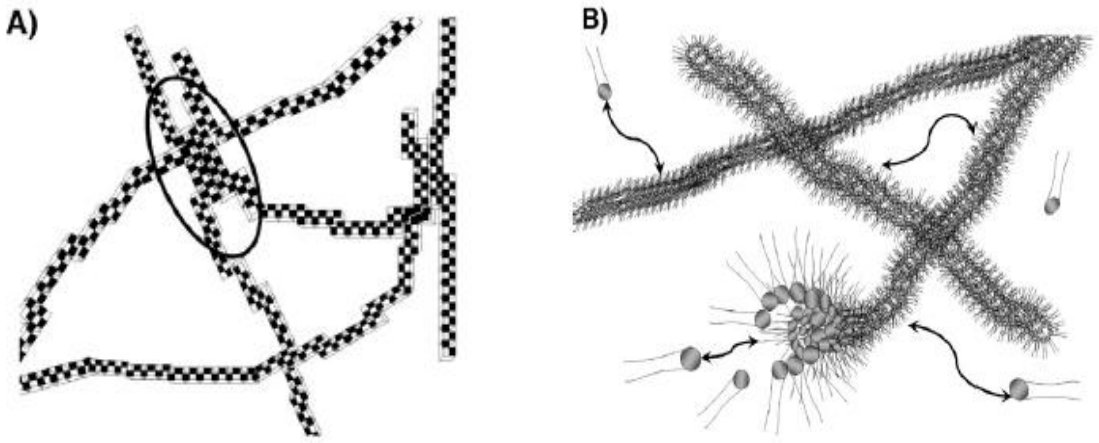
olimerler ve fiziksel jeller sırasıyla ya çapraz bağlı kimyasal ya da dolaşık zincirli kovalent olmayan bir ağ oluşturarak organik çözücüyü immobilize eder. Fiziksel jeller, daha çok hidrojen bağı, van der Waals kuvvetleri, π-istiflenmesi gibi zayıf iç zincir etkileşmeleriyle kararlı hale gelmiştir. Aynı şekilde, LMW organojelatörlerinin kendiliğinden bir araya gelmesi, çözücünün jelleşmesine neden olacak kadar yeterince uzun ve üst üste örtüşen agregatların oluşumuna neden olan fiziksel etkileşimlere bağlıdır. Agregatların kinetik özelliklerine bağlı olarak, LMW organojellerin arasındaki önemli bir fark, katı (veya güçlü)'ya karşı diğerinin sıvı (veya zayıf) lif ağlarından yapılmış olmasıdır. Jelleşme prosesinde sayısız trend olmasına ve de etkileyici çeşitlilikte jelatör tespit edilmesine rağmen (Van Esch ve Feringa 2000), potansiyel bir jelatörün moleküler yapısını tahmin etmek güçtür. Ayrıca hangi çözücü ile tercihen jelleşebileceğini önceden görmek mümkün olamayabilir. Bugün hala jelatörlerin keşfi, şans eseri deneyerek devam etmekte ve bunu genellikle jelatörle potansiyel olarak uyumlu farklı çözücü sitemlerinin denendiği tarama araştırması takip

etmektedir. Bir molekülün jelleşme potansiyelinin tahmini, kimyasal veya fiziksel moleküler arası etkileşimlere karşı onun eğiliminin araştırılmasıyla mümkün gözükebilir, ancak genellemeler yapmak şimdiye kadar mümkün olmamıştır. Sterik etkiler, rijitlik ve polarite gibi çok sayıda faktör molekülün agregatlaşma eğilimini engelleyebilir. Jelleştirme prosesi üzerindeki kontrol zorluğu ve yeni jelleşen molekül fikri, yeni organojelatörlerin arayışında karşılaşılan önemli problemlerdendir. Eczacılık alanında, organojeller ilaç ve aşı uygulamalarında, her ne kadar birkaç formulasyonları incelenmiş olmakla birlikte, ilaç olarak kullanılabilirler (Murdan 2005).

2.5. Organojellerin Özellikleri

2.5.1. Düşük Mol Kütleli Organojelatörler

Düşük Mol Kütleli (LMW) organojelleri arasında ince ama önemli fark, bazılarının dolaşmış katı fiber ağlarından oluşmuşken; bazılarının sıvı fiberlerden yapılmış olmasıdır (Şekil 2.3) (Terech ve Weiss 1997).



Şekil 2.3. Sıvı-matriks (zayıf)'e karşı katı-matriks (güçlü) organojeller. **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 özellikler meydana gelebilir (Terech ve Weiss 1997).

Çoğu organojeli teşkil eden katı fiberler genellikle jelatörün çözünürlük sınırının altındaki bir sıcaklığa düşmesi sonucu elde edilir. (Brizard ve ark. 2005). Sonuç olarak, organik ortamda jelatör moleküllerinin hızlı kısmi çökmesi, moleküler arası ortak etkileşim yoluyla agregatların oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.3. A) (Fuhrhop ve Helfrich 1993). Diğer taraftan, sıvı-matriksler, yüzey aktif maddelerin organik

çözücülerine polar çözücülerin eklenmesiyle oluşturulur. Yüzey aktif moleküllerinin tek ya da çift tabaka şeklinde yeniden organize olması sonucu oluşan agregatlar içine çözücü immobilize edilir (Şekil 2.3. B) (Fuhrhop ve Helfrich 1993). İki sistem arasındaki temel fark, jel hali oluşturan ağların kinetik kararlılığıdır. Güçlü jeller oldukça büyük (sahte) kristal mikro bölgeler olan birleşme noktalarında genellikle kalıcı kristal ağlardan oluşmuştur (Terech ve Weiss 1997). Buna karşılık, zayıf jeller ters silindirik misellerin durumunda olduğu gibi, bileşen çubukların sürekli kırılma ve yeniden birleşmesi ile karakterize edilen geçici ağlardan oluşmuştur (Shchipunov ve ark. 1998, Shchipunov 1997). Benzer şekilde agregatlar, yığın sıvı ile tek jelatör moleküllerin dinamik değişimine maruz kalırlar. Bu sıvı ağlardaki birleşme noktaları tabiatı gereği aynı derecede geçici basit zincir sarılmalarıdır. Katı ve sıvı fiberler arasındaki fark fizikokimyasal duruşu açısından büyük önem taşımasına rağmen, literatürde çok fazla vurgulanmamıştır. Aslında, organojellerin fiziksel özellikleri, onların ağlarının doğasına göre değişmektedir. Reolojik çalışmalarda gösterildiği gibi katı-matriks jeller daha dirençlidirler (Terech ve Weiss 1997). Bunun nedeni en azından, sıvı fiberlerinin daha yüksek mertebedeki yapılara kümelenemezken; katı fiberler genellikle, jele ilave sağlamlık veren uygun yığınlar şeklinde düzenlenmeleri olabilir. (Fuhrhop ve Helfrich 1993). Benzer şekilde moleküler ve supramoleküler kiralite katı fiberlerin oluşumunda ve kararlılığında büyük bir rol oynarken, sıvı ağların oluşumunda etkileri nadirdir (Brizard ve ark. 2005, Fuhrhop ve Helfrich 1993).

2.5.1.1. Katı-Matriks Organojeller

Şimdiye kadar LMW organojelatörlerinin büyük çoğunluğunun, uygun organik çözücülere eklendiğinde katı ağları içinde kendi kendine toplandığı keşfedilmiştir. Organojel dizaynında ve uygulamasında artan bir ilgiyle birlikte bu konuda çok sayıda makale vardır. Bu bölümde, mevcut veya potansiyel ilaç salım uygulamalarına sahip birkaç ilgi çekici sisteme odaklanarak, altında yatan fiziksel etkileşmeleri ve kiralite etkileri gibi toplanan katı-matriksin genel prensiplerini vurgulanacaktır.

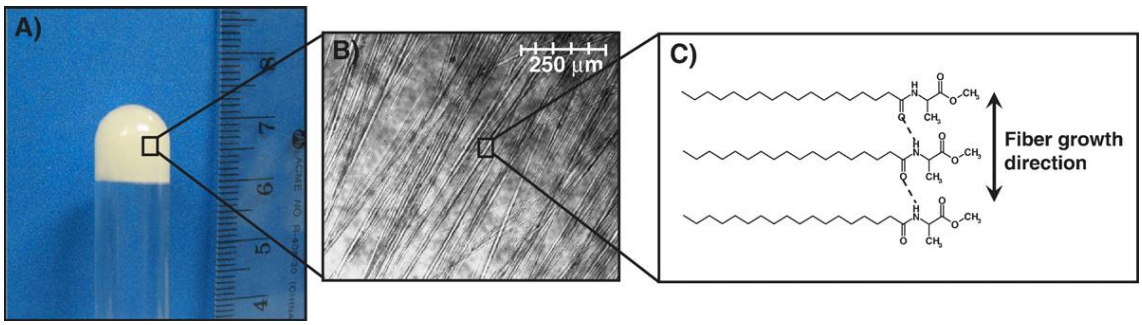
2.5.1.1.1. Jelleşmenin Genel Olarak Değerlendirilmesi

Bütünüyle organojel araştırma sonucunda, düşük mol kütleli jelleşme özellikli jelatör, yüzlerce fakat binlerce değil; çoğu kez tasarımdan ziyade şans eseri olarak keşfedildi. Birkaç kapsamlı çalışma genel konuda yayımlanmıştır (Terech ve Weiss

1997, Van Esch ve Feringa 2000). Bunun yanında daha spesifik tartışma: fiber oluşum mekanizmaları (Liu 2005) ve çeşitli anaç moleküllerden türevlendirilen yağ ve amino asitler (Terech ve Weiss 1997), stereoidler (Terech ve Weiss 1997, Zinic ve ark. 2005), organometalik bileşikler (Terech ve Weiss 1997), amit veya üre bileşikleri (Fages ve ark. 2005), nükleotidler (Araki ve Yoshikawa 2005) ve dendrimerler (Hirst ve Smith 2005) gibi konularda yayımlandı. Verilen yaygın mevcut bilgi düzeninde, jelleşmeye yol açan çeşitli, moleküler arası etkileşimler vurgulanırken, bu bölüm katı-matriks organojellerinin farklı kategorilerine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

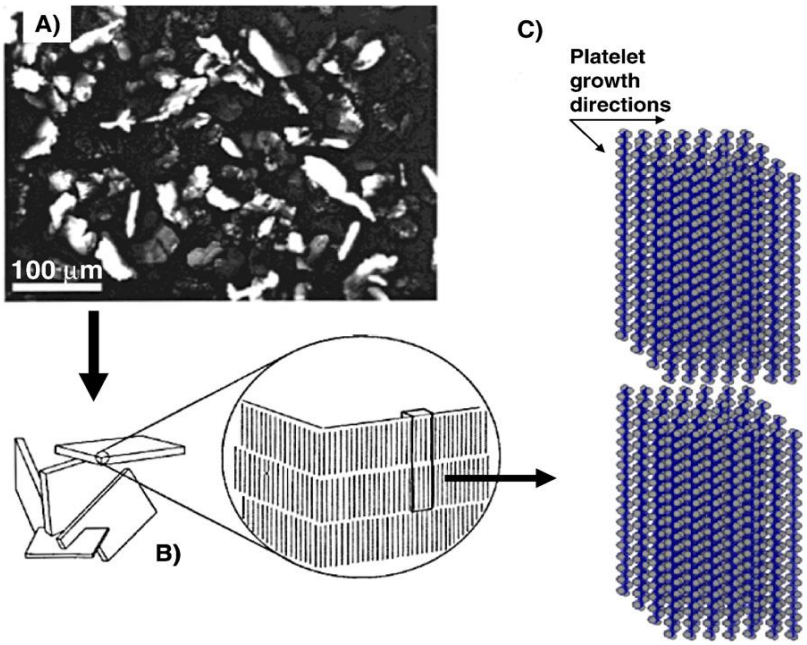
Katı-matriks jeller tipik olarak jelatörün %15'in altındaki derişimlerde ısıtılan çözücü içinde çözülmesiyle hazırlanırlar. Bunun yanında şeker türevleri ile %0,1'den daha düşük derişimlerde, "süper jelatör" kategorisinde jeller rapor edilmiştir (Gronwald ve Shinkai 2001). Soğutma ile organojelatör ve çözücü molekülleri arasındaki ilgi azalır ve önceki yapı moleküler arası fiziksel etkileşimlerle katı agregatlar içinde kendiliğinden biraraya gelir. Kalan çözücü-agregat ilgisi tam faz ayrımını önleyerek sistemi stabilize eder.

Agregatlar çoğu kez ölçülen onlarca nanometre genişlik ve birkaç mikrometre uzunluğa kadar yüksek boyut oranlarıyla (uzunluk:genişlik) fiberler halinde tek boyutlu büyüme ile oluşturulurlar. Böyle bir yapıya örnek olarak, hidrojen bağı ve van der Walls etkileşimlerinin bir sonucu olarak, farmasötik yağlarda opak jeller oluşturan L-alaninin yağ asiti türevleri verilebilir (Motulsky ve ark. 2005, Couffin-Hoarau ve ark. 2004) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. A) Fotoğraf opak *N*-stearoil-L-alanin metil ester organojelini gösterir; **B)** jelleşmeden sorumlu lifli agregatları gösteren optik mikrograf; **C)** fiberler içinde moleküler istiflenmenin şematik gösterimi (Vintiloiu ve ark. 2008).

Daha az yaygın olmakla birlikte, bir 36-karbon-n-alkan (C36) olan hekzatriakontan durumunda olduğu gibi, iki boyutlu büyüme deseni içeren mikroplaket düzenlemeleri oluşturan örnekler de vardır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. A) Çapraz polarizatör vasıtasıyla görüntülenen oktanol'deki (% 4) hekzatriakontan (C36) organojelinin optik mikrografik yapısı; **B)** A)'da gözlenen mikroplaketlerin şematik gösterimi; **C)** mikroplaketlerin büyüme yönlerini gösteren plaketler içinde tabakalı ortorombik moleküler istiflenmenin şematik gösterimi (Abdallah ve ark. 2000b).

Agregatların bir veya iki boyutlu morfolojisine bakılmaksızın, bu yapılar çoğunlukla doğada kristaldirler. Kristal düzenlemesi, jel mikroplakalarının arasındaki boşluklarda serbest sıvı moleküllerinin bulunduğu C36 molekülünde olduğu gibi, katıdaki ve jeldeki ile aynı olabilir. Bununla birlikte çoğu zaman, kristal istiflenmesi jel ve saf katı arasında değişmektedir (Terech ve Weiss 1997). Makroskopik olarak, agregat boyutuna ve gelen ışığı saçacak uygun jelin yeteneğine bağlı olarak organojeller, beyaz opakla yarı saydam sistemler arasında dağılım göstermektedir. Bazı durumlarda, aynı jel sistemi bileşiminde küçük varyasyonlara bağlı olarak değişecektir (Abdallah ve Weiss 2000c).

Hidrofobik çekimler, sudaki agregasyon için başlıca yürütücü kuvvetken; bu çekim, organojel olması durumunda neredeyse ikincil önemdedir. Susuz sıvılar içinde başlıca çekim kuvvetleri, hidrojen bağı, van der Walls etkileşimleri, π-istiflenmesi ve metal koordinasyon çekim kuvvetleridir.

Hidrojen bağlarının gücü ve yüksek yönlülüğünden dolayı, ortaya çıkan çok sayıda jelatörler, peptitlerin (Fages ve ark. 2005), şekerlerin (Gronwald ve Shinkai 2001, Yoza ve ark. 1999, Luboradzki ve ark. 2000) ve bis-üre-esaslı bileşiklerin (Fages ve ark. 2005) türevleridirler. Çok yönlü, işlevselliği arttırılmış bir jelleştirme iskeleti sağlayan hidrojen bağlayıcı merkezlerinden dolayı, bunlar özellikle etkili organojelatörlerdir. Kısa zincirli n-alkanlar ve diğer organik sıvılarla jelleşebilen, uzun n-alkanlarla (zincir uzunluğu 24 ile 36 karbon atomu arasında değişen) elde edilen organojeller, jelleşme mekanizmasının gösterilmesinde özel bir ilgiye sahiptirler (Abdallah ve Weiss 2000c). Bu yapılar, jel oluşumunda sadece hidrojen bağlanmasının bir rol oynadığı nadir örnekler değildir; ama jelleşmeye yol açan sadece van der Walls kuvvetlerine göre de daha sıradışıdırlar. Sadece bu zayıf fiziksel etkileşmeler yoluyla jelleşmenin bir sonucu olarak; böyle jellerde, termodinamik olarak avantajlı istiflenme düzenine yönelik geçişlerden dolayı neticede faz ayrımı uzun periyotlar boyunca kararlı değildir. Genişletilmiş van der Waals etkileşmelerinin bir sonucu olarak, C24 ve C36 için sırasıyla bir günden birkaç aya kadar uzayan jelin raf ömrü, jelatörün zincir uzunluğuyla arttığının belirtilmiş olması şaşırtıcı değildir (Abdallah ve Weiss 2000c). İlk kez olmamakla birlikte 3,5-diaminobenzoat türevlerinin bir ailesini kapsayan çalışmada, jelleşme olayında aromatik istiflenmenin anlam ve önemi gösterilmiştir (Chow ve ark. 2007). Aslında, jelatör moleküllerine aromatik içerikli sübstütientlerin eklenmesi durumunda gittikçe artan daha güçlü jeller oluşmuştur. π-π etkileşimlerini içeren jelatörlerin ilgi çekici bir başka sınıfı kolesterol türevleridir. Dikkate değer yüksek sentetik ayarlanabilirliğinden dolayı bunlar, işlevselleştirilmiş organojelatörlerin dizaynı için oldukça uygun yapılardır (Terech ve Weiss 1997, Zinic ve ark. 2005). Kolesterol iskeletine eklenen fonksiyonel gruplar, hidrojen bağı ve/veya π-etkileşimi yoluyla fiberi kararlı kılarken, kolesterol iskeleti van der Walls etkileşimleri yoluyla tek boyutlu olarak kendi kendine moleküllerin bir araya gelmesine neden olmaktadır. Kolesterol molekülünün C3 pozisyonundaki hidroksil grubu muhtemelen hidrojen bağına katılımından dolayı jelleşme için önemlidir (Terech ve Weiss 1997). Alternatif olarak ALS bileşiklerinin kararlı organojeller oluşturdukları bilinmektedir. Bu jelatörler, steroidal iskeletini (S) C3 pozisyonunda işlevselleştirmek üzere farklı uzunluklarda bir bağlayıcı (L) vasıtasıyla antrakinonun (A) grubunun bağlanmasıyla hazırlanırlar.

Antrakinon grubunun bitişik aromatik halkaları, jel fiberlerini π-istiflenmesi ile kararlı kılar.

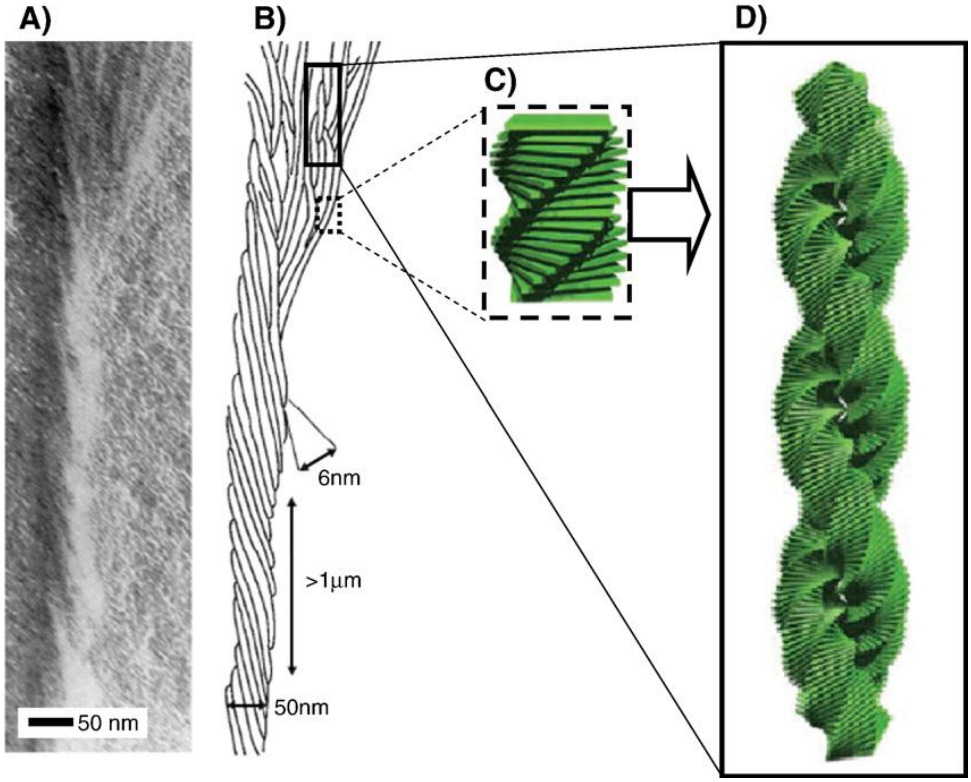
Genel olarak, jel matriksinin oluşumuna götüren farklı karşılıklı fiziksel etkileşimlerin tümüdür. Jelleşme mekanizmasındaki tek değişmez, verilen bir çözücüdeki jelatörün çözünmesi ve çözünmemesi arasındaki, faz ayrımını önleyen fiber oluşumunu garantileyen bunun için gerekli olan dengedir.

2.5.1.1.2. Kiralite Etkisi

Kiralite jelleşme için ne gerekli ne de yeterlidir; ancak kendi içerisinde bir jelleşme gücü olamamasına rağmen, kiralitenin LMW fiziksel jellerinin kendi kendine toplanan fibril ağlarının büyümesi ve kararlığıyla yakından ilişkili olduğu gözükmektedir (Terech ve Weiss 1997). Tezin bu bölümünde kiralite prensiplerinin altında yatanı ve jelleşmedeki etkilerini genel bir bakış açısı sunulacaktır. Daha kapsamlı bilgi Brizard ve ark. tarafından son ve mükemmel bir araştırmada bulunabilir (Brizard ve ark. 2005).

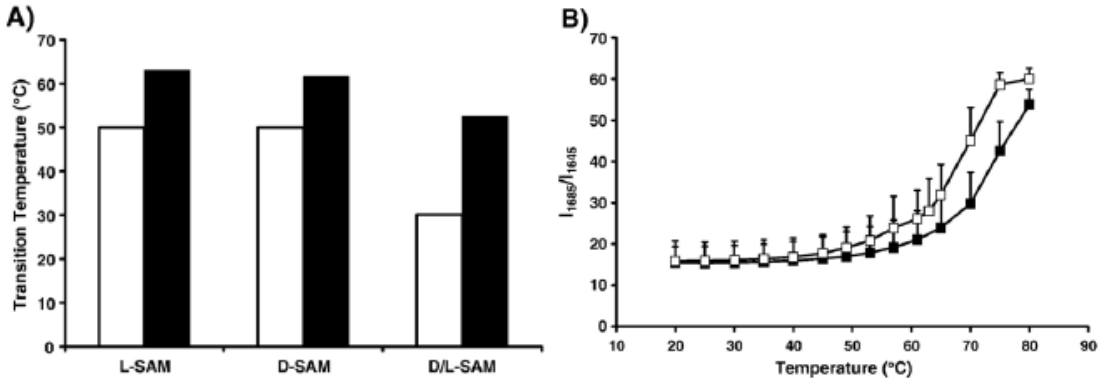
Tam doyurucu bir açıklama henüz formüle edilememesine rağmen, şayet kiral ise jelleşebilme yeteneği bakımından daha iyi bir şansa sahip bir molekül olduğu genel bir ampirik kuraldır. Kiral olmayan jelatörler genellikle istisna olarak belirtilmişken; nitekim mevcut organojelatörlerin büyük çoğunluğu en azından bir stereojenik merkeze sahiptir (Brizard ve ark. 2005). Ayrıca doğada son derece dinamik olan sıvı fiberlerde nadiren etkiliyken; katı fiberler durumunda belirgin katılılıklarından dolayı kiralitenin tek belirleyici durum olduğu açıkça belirtilebilir (Fuhrhop ve Helfrich 1993).

Kiralitenin jelin kararlılığına etkisini daha iyi belirtmek üzere, ilk etapta hem moleküler seviyede hem de oluşan lifli agregatlar durumunda da önemli rol oynadığı söylenebilir. Çok sayıda çalışılmış sistemde gösterildiği gibi, gerçekten de moleküler kiralite çoğu kez kendiliğinden bir araya toplanan fiberlerin morfolojisine de aktarılmaktadır (Hanabusa ve ark. 1999, Maitra ve ark. 2011, Gulik-Krzywicki ve ark. 1993, Engelkamp ve ark. 1999, Terech ve ark. 1994). Böyle bir morfolojik yapıya örnek, süper burulmuş sarmal fiberlerden oluşan taç eter ftalosiyanin organojelatörleridir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. A) Taç eter ftalosiyanin organojelinin kloroformdaki sol el sarmalına ait, geçirimli elektron mikroskopisi (TEM). **B)** A)'daki sarmal liflerin şematik gösterimi. **C)** Sarmal agregatlar basamak açılı sabit büyüklük ve yön ile taç eter halkalarının istiflenmesi ile oluşturulurlar. **D)** Süper sarımlı burulmuş yapı tek tek fiberlerin aynı yönlü agregasyonu ile elde edilir. (Engelkamp ve ark. 1999).

Aromatik sübsütient π-istiflenmesi ile kontrol edilen başlangıçtaki moleküler istiflenme moleküler kiraliteyi tek tek fiberlere trasfer eder. Ayrıca birbiri etrafında dönen bu şekildeki fiberler van der Walls etkileşimini maksimize eder, bu şekilde sarmal süper yapı oluşur (Engelkamp ve ark. 1999). Bu şekilde bükülü yapılar arasındaki temas alanı, kavisli yapılarından dolayı azaltılır; bu da kontrolsüz agregasyon sonucunda oluşacak çökmeye daha az meyilli yapar. Bu, böyle kiral moleküller ile jelleşme şansını arttırır. Rasemik karışımlar için genellikle bunun tersi doğrudur. Rasemik karışımlar, çoğu kez kontrolsüz kristalizasyona daha çok meyilli olan düz agregatları oluştururlar (Hanabusa ve ark. 1999, Jacques ve ark. 1994). *N*-stearoil alanin metil ester jelatörünün rasemik formu yerine, enantiomerik olarak saf formu kullanıldığında, daha güçlü jel oluşumuna bağlı olarak; daha yüksek jel-sol geçiş sıcaklığı sergilemesi böyle bir örnektir (Şekil 2.7) (Vintiloiu ve Leroux 2008).



Şekil 2.7. A) Sırasıyla (ortalama, n=2) enantiomerik olarak saf L- ve D-SAM organojellerine göre rasemik organojellerde (*N*-stearoil D/L-alanin metil ester, D/L-SAM) sol-jel (beyaz çubuklar) ve jel-sol (içi dolu çubuklar) geçişlerine jelatörün kiralitesinin etkisi sonucunda, DSC'de belirlenmiş geçiş sıcaklıklarındaki azalma. **B)** Jel sistemindeki serbest jelatör amid I bağlarının 1685 ve 1648 cm^{-1} (I_{1685}/I_{1648}) oranının sıcaklığa bağlı FTIR analizi. Enantiomerik olarak saf L-SAM (■) organojelleri, D/L-SAM (□) organojellerinden daha yüksek jel-sol geçiş sıcaklıkları gösterdi (ortalama±SD, n=3) (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Bazı rasematlar daha zayıf jel verme eğilimindeyken; diğer rasemik karışımların tabakalı veya pelletler olarak kristalize olduğu (Hanabusa ve ark. 1999) veya çökeltiler (Brizard ve ark. 2005) verdiği bildirilmektedir. Rasematlar genellikle daha zayıf jelatörler olsa da; deneysel gözlemlere bakıldığında bunun bir kural olarak alınamayacağı görülmektedir. Enentiomerik olarak saf analoglarından aslında daha güçlü ve/veya daha karalı jeller oluşturan birkaç örnek literatürde bildirilmiştir (Brizard ve ark. 2005).

2.5.1.2. Sıvı-matriks Organojeller

Sıvı fiber jeldeki organik çözücüler neredeyse katı fiberlerde olduğu gibi; agregat boyutu artar ve bu yapının olası sarılması yüzey geriliminin bir sonucu olarak çözücüyü immobilize eder. Güçlü 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 (Şekil 2.3) (Terech ve Weiss 1997). Agregat akışkanlığı ve bağlanma noktalarının geçiciliğinden dolayı, bu yapılar "solucan benzeri" veya "polimer benzeri" ağlar olarak da ifade edilir.

2.5.2. Polimerik Jelatörler

Polimerik jelatörler, moleküler arası fiziksel etkileşmere dayanarak organik çözücüleri katılaştıran LMW emsallerine benzer şekilde davranırlar. Polimer jeller doğrusaldan hiperdallanmış ve yıldız şeklindeki polimerlere kadar değişkenlik gösterebilir. İlaç verilmesinde yaygın veya potansiyel kullanıma sahip polimerik sistemlerede bu bölümde değinilecektir.

Poli(etilen) organojeller (PO) merhem esaslı olarak yaygın bir şekilde kullanılırlar ve mineral yağında %5'lik düşük moleküler kütleli poli(etilen)'den oluşurlar (Plastibase®) (Çizelge 2.3) (Robinson 1955, Najjar ve ark. 1969, Bajaj ve ark. 1990). Polimer yaklaşık olarak 130 ^{o}C'de yağda çözülür ve "şoklu soğutulur". Bu polimer zincirinin kısmi çökelmesine ve renksiz bir organojel oluşumuna yol açar (Robinson 1955, Najjar ve ark. 1969, Bajaj ve ark. 1990). Ayrıca eczacılıkta da genel bir uygulama olarak (Eudragit L®)'te 1:1 ve (Eudragit S®)'te 1:2 molar oranlarında, metakrilik asit (MAA) ve metil metakrilat (MMA)'ın kopomerleri kullanılır (Çizelge 2.3). Bunlar rektal sürekli salım preparatları olarak organojel hazırlamada kullanılabilir (Goto ve ark. 1991, Kawata ve ark. 1991). Jeller, model ilacın yüksek derişimlerdeki jelleşen polimer (sırasıyla 1:1 ve 1:2 oranında %30 ve %40 P(MAA-*co*-MMA) ile birlikte propilen glikolde çözülmesi ile hazırlanır. Bazik ilaçların asidik ilaçlara göre jelin yapısını daha çok zayıflattığı bulunmuştur. Bu durum bazik ilaçlarla polimer ve propilen glikol arasındaki hidrojen bağı etkileşimlerinin bozulmasındaki artışla ilgilidir. Son zamanlarda Jones ve ark. (Jones ve ark. 2006) etil oleat gibi farmasötik olarak kabuledilebilir, apolar çözücü içinde polimerik miseller oluşturabilen yıldız şekilli alkillenmiş poli(gliserol metakrilat) amfifillerin hazırlanışını gösterdiler. Etil oleat orta-uzunlukta C12 ve C14 alkil zincirleriyle türevlendirildiğinde, yüksek polimer konsantrasyonlarında (> %10) organojel oluşumunun meydana geldiği bulunmuştur. Öte yandan C18-türevlendirilmiş polimer olması durumunda çok daha düşük konsantrasyonlarda (≤ %1) meydana gelen jelleşme, jelleşme mekanizmasında moleküler arası van der Walls etkileşimlerinin önemini göstermektedir. Esas polimer ana gövdesinin hidroksil grupları yoluyla hidrojen bağları oluşturmasının, jelleşmeyi kontrol edici bir kuvvet olabileceği belirtilmiştir. Bu yolla hidrofilik bileşiklerin yağlarda çözünürlüğünü arttıran sistemler geliştirildi; bu sistemler susuz peptit

formülasyonların hazırlanmasında potansiyel olarak yararlı olmuştur. Bu organojelleri ilaç verilmesinde, potansiyel ilgi çekici araştırılacak bir seçenek kılmaktadır.

2.6. Organojellerin Avantajları

- Organojel bekleme ile yarıkatı preparasyonlar oluşturmaz.
- Organojeller nemden etkilenmezler.
- Moleküllerin deriden geçişini ve taşınmasını hızlandırırlar.
- Mikrobiyal kontaminasyona direnç gösterecek organik karakterdedirler.
- Organojel ilaç polimerde çözüldüğü ve zincirler arasında transfer edildiği için ilacın difüzyon hızını azaltabilir.
- Organojellerin yapısal bütünlüğü daha uzun zaman peryotları boyunca korunur.
- Oldukça basit işlemle hazırlanabilir ve kolayca kullanılır.
- Biyouyumlu kullanımı, biyobozunabilirliği ve hastalık yapmayan materyaller olması, onları uzun dönem uygulamaları bakımından avantajlı kılar.
- Organojeller farklı fizikokimyasal karakterli çok farklı çeşitlilikte maddenin katılımına fırsatlar sunar (Tamilvanan 2004).

2.7. Organojellerin Sınırlamaları

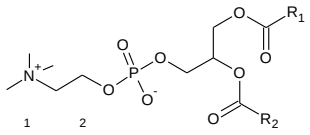
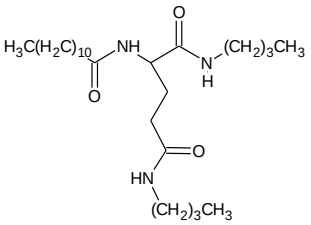
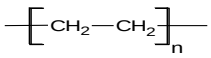
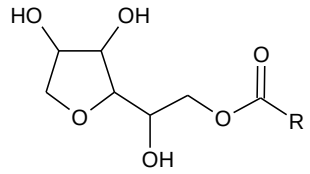
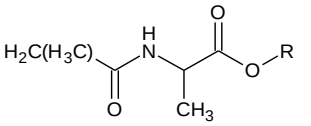
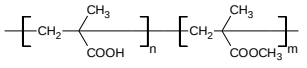
- Sıcaklığa daha az kararlıdır.
- Bir jel uzun zaman bekletildiğinde, sıklıkla doğal olarak büzülür ve sıvı bırakımı olarak bilinen sıvısının bir kısmı preslenerek çıkar.
- Safsızlık bulunduğunda jelleşme meydana gelmeyecektir.
- Üretimi pahalıdır.
- Lesitin gibi ham maddeler büyük ölçekte mevcut değildirler.
- Uygun bir koşulda saklanması gereklidir.
- Jel sıvı aldığında, şişme olarak bilinen hacim artışı olur (Suzuki 2003).

2.8. İlaç Taşıyıcı Organojeller

Organojel sistemlerinin sayısal çokluğuna ve çeşitliliğine rağmen, çoğunlukla organojelatör molekülleri ve onların bozulma ürünlerinin biyouyumluluğu ve toksisitesindeki bilgi eksikliği nedeniyle, ilaç verilişinde mevcut uygulamaları nispeten azdır. İlk olarak farmasötik uygulamaları olan ve çeşitli gelişim aşamaları gösteren

organojel sistemleri *in vitro* deneylerden klinik aşamaya kadar çalışmaları yapılan, geliştirilen bazı sistemler Çizelge 2.3'da verilmiştir. Çeşitli organojeller kullanılarak gerçekleştirilen anahtar ilaç veriliş çalışmalarının bir özeti Çizelge 2.3'da verilmektedir.

Çizelge 2.3. İlaç verilişinde kullanılan organojel formülasyonları.

Formülasyonda kullanılan organojelatör		**Uygulama yolu**	**Yapılan çalışma**	**Model ilaçlar**
Lesitin	 R_1 ve R_2 = linoleik (% 55) ve palmitik (%13) asitlerin çeşitli yağ asitleri	Transdermal	Klinik denemeler *İn vivo* deri geçişi ve etkinliği *İn vivo* deri geçişi *In vitro* salım	Diklofenak Piroksikam tetrabenzamidin Skopolamin ve boksaterol propranolol nikardipin Aseklofenak indometasin ve diklofenak
Gliseril yağ asiti esterleri	C_{16} ve C_{18} yağ asitlerinin mono-, di-, tri-, gliseridlerinin karışımı	Transdermal	*İn vivo* etkinliği	Levenorgestrel ve etinil östradiol
N-lauril-1-glutamik asit di-n-bütiamit		Transdermal	*In vitro* salım	Haloperidol
Poli(etilen)		Transdermal	*In vitro* salım	Spekrosin
Sorbitan monostearat (SMS) veya monolaurat	 $R=(CH_2)_{16}CH_3$ veya $(CH_2)_{10}CH_3$	Nazal Oral Subkutan İnramüsküler	*In vitro* salım *In vitro* salım *İn vivo* etkinliği	Propranolol Siklosporin A BSA[a] ve HA[b]
N-stearol l-alanin metil veya etil ester	 $R=CH_3$ veya CH_2CH_3	Subkutan	*In vitro/in vivo* salım *In vitro/in vivo* salım ve etkinliği	Rivastigmin Löprolid
P(MAA-*co*-MMA)[c] P(MAA-*co*-MMA) ve cPPA[d]		Rektal Bukal	*In vivo* etkinliği *İn vivo* etkinliği	Salisilk asit BSA[a]

[a] BSA:bovin serum albumin haemagglutin (antijen modeli), [b] HA:hemaglutinin (antijen modeli), [c] P(MAA-co-MMA): poli(meta akrilik asit-ko-metil meta akrilat), [d] cPAA: çapraz bağlı poli(akrilik asit).

2.8.1. Dermal ve Transdermal Formülasyonlar

Yüksek derecede karaciğer-metabolize olabilen moleküllerde aktif maddenin ilk geçiş bozunumunu önlemesi bakımından noninvazif kullanışlı bir uygulama şekline izin verdiğinden; deri tabakalarına ilaç verilmesi (deri ya da dermal olarak verilmesi) ve ayrıca (perkutan ya da transdermal) avantajlı bir ilaç veriliş modudur. (Aboofazeli ve ark. 2002). Dermal ve transdermal ilaç veriliş sistemlerinin büyük potansiyeline rağmen, nispeten az sayıda ilaç lokal formülasyonlar için mevcuttur. Böyle başarılı sistemlerin geliştirilmesindeki zorluk daha çok stratum corneum (SC)'un bariyer özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Geçirgenlik arttırıcı olarak çeşitli kimyasallar tespit edilmesine rağmen, bunların *in vivo* kullanımında genellikle toksisite sorunları ile karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte, toksisite ve absorpsiyon sorunları en azından kısmen giderilmiş bir dizi organojel formülasyon, transdermal verilme yolu olarak geliştirilmiştir (Kumar ve Katare Prakash 2005). Organojel hazırlamanın önemli avantajları, genellikle sıvı ortamda ilaç ve jelatörün basit çözülmesini içeren genel hazırlama kolaylığının yanısıra, çok sayıda tipik organojel bileşiklerinin geçirgenliği arttırmasıdır. Aynı zamanda, formülasyon deri dokusu içine aktif maddenin dağılmasını maksimize eden bir çözdürücü rol oynayabilir.

Yukarıda bahsedildiği gibi, çok sayıda tipik organojel bileşenleri geçirgenlik arttırıcılar olarak bilinmektedir. Örnekler yağ asitleri, yüzey aktif maddeler, alkoller, azon, *N*-metil-2-pirrolidon, üre, sülfoksitler (dimetil sülfoksit gibi), esansiyel yağlar, terpenler, terpenoitler ve glikolleri (örneğin propilen glikol) içerir (Williams ve Barry 2004). Organojel bileşenleri olarak yaygın kullanıma sahip geçirgenlik arttırıcıların önemli bir sınıfı, en yaygını oleik asit olan, doymuş ve doymamış yağ asitleridir (Williams ve Barry 2004). İzopropil palmitat lesitin organojellerinde (LO) yaygın olarak kullanıldı. Orta zincirli trigiliseritler de geçiş özellikleri açısından yaygın olarak araştırılmaktadır. Kesin etki mekanizmasının SC lipid çift tabakaları içine yağ asiti kısımlarının girmesi ile ve son derece geçirgen yollar haline gelen ayrı etki alanlarının oluşturulması sonucu olduğu düşünülmektedir (Cogan ve Garti 2006).

Yüzey aktif maddeler (Williams ve Barry 2004, Jibry ve Murdan 2004) ve fosfolipidler (Changez ve ark. 2006) geçirgenlik arttırıcı özelliklere sahip oldukları kanıtlanmış moleküllerin bir başka sınıfını teşkil ederler. Sonuç olarak ilaç

geçirgenliğini arttıran bu bileşikler, özellikle hidrofilik aktif maddeler durumunda, muhtemelen SC içinde absorbe edilirler ve doku hidratasyonunu arttırırlar. Çift lipid tabakasının akışkanlaştırılması, lipid bileşenlerinin ve de keratin bağlanmasının olası extraksiyonu ve oluşan ölü deri tabakasının bozulması, hem yüzey aktif maddeler (Cogan ve Garti 2006, Nokhodchi ve ark. 2003) hem de fosfolipidler (Dreher ve ark. 1997, Bentley ve ark. 1997, Mahjour ve ark. 1990) için meydana geldiği de düşünülmektedir.

Bu genelleştirilmiş eğilim anlatımına rağmen, geçirgenlik arttırıcı özelliklerin genel formülasyona oldukça ve daha spesifik olarak geçen ilaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerine bağlı olduğunun söylenmesi gerekir (Fang ve ark. 2003). Bu nedenle, belirli sistemler hakkında sonuca varılırken, sadece herbir bileşenin ayrı ayrı potansiyel etkisi olduğuna dikkat edilmesi gerekir.

2.8.1.1. Lesitin

Aktif maddelerin lokal verilmesinde en çok araştırılan organojeller lesitin organojeli (LO)'dir (Çizelge 2.3); konuyla ilgili yayımlanan bir son derleme incelenen formulasyonların nispeten ayrıntılı bir listesi yayımlandı (Kumar ve Katare Prakash 2005). Amfifilik doğaları nedeniyle LO'lar transdermal verilmesi bakımından birçok olumlu karakteristik sunar. İlk olarak lesitin ve yağ, deride etkili bir şekilde dağılırlar ve birkaç model ilaçla gösterildiği gibi (Willimann ve ark. 1992, Bhatnagar ve Vyas 1994, Aboofazeli ve ark. 2002, Shaikh ve ark. 2006) arttırılmış bir geçiş sağlarlar. Geçirgenlik arttırıcı etki, lesitinin kendisinin yanısıra (Dreher ve ark. 1997) ve de kullanılan her iki çözücüye (izopropil palmitat, etil oleat vs.) bağlanmıştır (Agrawal ve ark. 2004, Bhatnagar ve Vyas 1994). LO'nun amfifilik doğası, aynı zamanda konuk moleküllerin ya organik ya da sulu fazda çözülmesi sayesinde, vitamin A ve C (Scartazzini ve Luisi 1988), ve de peptitler (Willimann ve ark. 1992) gibi farklı fizikokimyasal karakterli moleküllerin girişine izin verir.

Deri yüzeyine yakın lokalize bir bölgede terapötik bir etkiye ihtiyaç duyulduğunda, transdermal veriliş özellikle düşük sistemik yan etkiler açısından oral uygulamalara nazaran net bir avantaj sunar. Bu potansiyel avantaj bazı laboratuarlarda ve klinik çalışmalarda LO için nicel olarak kanıtlanmıştır. Nastruzzi ve ark., bir anti-tümür ajan (tetra-benzamidin) içeren bir LO ile taransdermal olarak tedavi edilen

farelerde, deri altı tümör büyümesinde bir düzelme gözlemlemişlerdir (Nastruzzi ve Gambari 1994). LO etkilenen bölgeden uzağa uygulandığında, tümörün büyümeye devam ettiği sistemin lokal etkisine karşı düşük sistemik etki göstererek büyümeye devam ettiği gösterilmiştir. Benzer şekilde, LO içine non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID)'ın eklenmesi, analjezik olarak etki bölgesine yakın uygulama potansiyelinden dolayı, romatizma halinde uygulanmasına özel bir ilgi gösterilmiştir. Akılda kalan bu çalışmalarla, LO'dan NSAID'lerin (aceclofenac (Shaikh ve ark. 2006) ve piroksam (Agrawal ve ark. 2004)) transdermal verilişi, standart geçirgenlik çalışmalarında gösterilmiştir. Çeşitli kas-iskelet rahatsızlıkları (orto-artrit, leteral epikondilit, burkulma vb.) olan hastalarda rasgele çift körlü birkaç klinik çalışmada, diklorofenak içeren %1-2 LO jeli ile transdermal olarak muamele edildiğinde, analjezik etkinlik açısından plaseboya nazaran önemli gelişmeler elde edildi (Grace ve ark.1999, Mahler ve ark. 2003, Spacca ve ark. 2005). Histolojik çalışmalarla, uzun süre boyunca cilde LO uygulandığında, toksik etkisinin olmadığını göstermiştir (Willimann ve ark. 1992). 150'den fazla gönüllü üzerindeki bir çalışmada, LO uygulanmasına atfedilen akut tahrişi nadir ve ayrıydı. Benzer şekilde, düşük bir birikimsel yanma potansiyeli gösterildi (IT_{50}, teste tabi tutulan popülasyonunun %50'sinin irritasyon süresi, 13 gündür) (Dreher, ve ark. 1996). Genel olarak, LO'lar şu anda tüm LMW organojeller hepsi içerisinde en gelişmişidir; LO merhem tabanlılar reçeteli preparasyon olarak piyasada satılmaktadır (Grace ve ark. 1999).

2.8.1.2. Yağ Asiti Türevi Sorbitan Organojeller

Yalnızca iyonik olmayan yüzey aktif maddeler içeren organojeller (örneğin sıvı yüzey aktif maddelerde %20 SMS çözülerek hazırlanan polisorbat 20 ve 80), lokal formülasyonlar olarak güvenlik açısından test edildi (Jibry ve Murdan 2004). Geçirgenlik arttırıcı olarak bilinen yüzey aktif maddelerin, cilt yapısının değişikliğinden kaynaklanan olumsuz etkileri, traşlanmış farelerin yanısıra insan derisinde de araştırılmıştır. Her iki durumda da kan akışında ve epidermal tahrişte önemli bir artış gözlenmemiştir. Ancak yüzey aktif maddeler ve SC bileşikleri arasında belirgin bir etkileşimi gösteren bazı epidermal kalınlaşmalar, not edilmiştir. Jellerin hepsi birbirini takip eden 5 gün süreyle uygulandığında, hepsinin güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği gönüller tarafından kabul edilmiştir. Ancak, bizim bildiğimiz kadarıyla, bu organojeller

kullanılarak cilt geçişi veya etkinlik çalışmaları bugüne kadar yayınlanmamıştır (Vintiloiu ve Leroux 2008).

2.8.1.3. Diğer Düşük Mol Kütleli Jelatörlere Dayanan Organojeller

Penzes ve ark. farmasötik yağlar içindeki, gliseril yağ asidi ester jelatörleri ile oluşan organojelleri, piroksikam'ın transdermal taşıyıcısı olarak araştırdılar (Penzes ve ark. 2004, Penzes ve ark. 2005). İlacın *in vivo* olarak deriden geçişi, tedavi sonrası ödemin antiinflamatuar inhibisyonu ölçülerek değerlendirildi. Sıvı parafin gibi geleneksel topikal formülasyonlar ile karşılaştırıldığında, gliseril yağ asidi esteri organojellerinin üstün olduğu bulunmuştur (Penzes ve ark. 2005). Chan ve ark. (Kang ve ark. 2005, Lim ve ark. 2006) %2-10 konsantrasyon aralığında, izostearil alkol ve propilen glikolde sırasıyla yarı saydam ve opak jeller veren uzun zincirli glutamat bazlı jelatör (*N*-lauroil-L-glutamik asit *di*-*n*-bütilamid) kullanımı rapor edilmiştir. Bir anti-psikotik ilaç olan haloperidol kullanılarak insan derisiyle yapılan *in vitro* geçiş çalışmalarında, geçirgenlik arttırıcı olarak bilinen %5'lik limonenin eklenmesi üzerine, ilacın deri geçişinin kolaylaştığı gösterilmiştir.

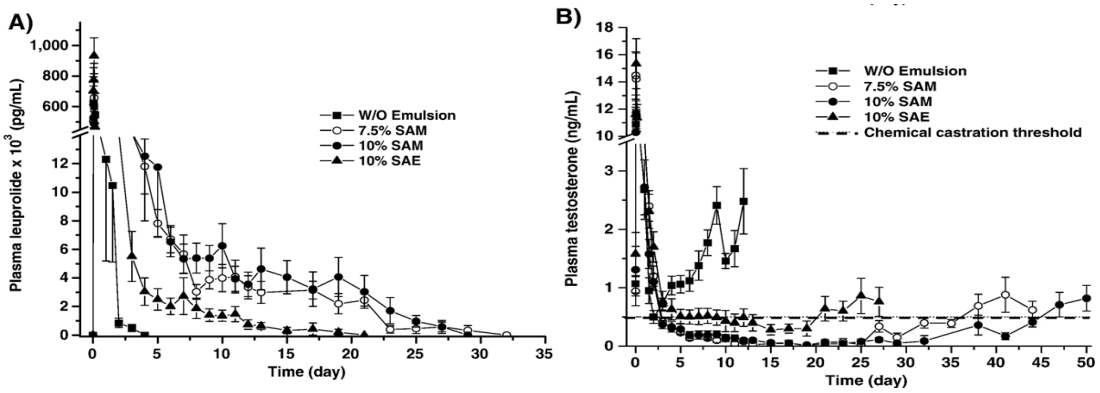
2.8.2. Parenteral Depo Formülasyonlar

Susuz ve su ihtiva eden organojeller, çeşitli organik çözücüler ve yağlarda, SMS ve farklı jelleştirici modifiye ediciler (polisorbatlar 20 ve 80) kullanılarak depo formülasyonlar formüle edilmiştir. Bu jellerin ilaç ve antijenlerin potansiyel kontrollü salımında yararlanılabilecek sistemler olacağı gösterilmiştir.

w/o ya da v/w/o emülsiyonlarını içeren SMS organojelleri, model antijenler olarak albumin (BAS) hemagulitin (HA) içeren, aşılarda veriliş araçları *in vivo* olarak araştırıldı (Murdan ve ark. 1996, Murdan ve ark. 1999, Robinson 1955). v/w/o jelinin intramüsküler (kas içi) verilmesi, en uzun ömürlü depo etkisi (48 saat) sağlamıştır. Bu etki, rahatça bu formülasyondaki (niozomlar ve jel matriksi) kombine edilmiş mevcut difüzyon bariyeri ile açıklanabilir (Murdan ve ark. 1999b). Bununla birlikte salım nispeten kısa ömürlüdür. Bozulma ve emülsifikasyona neden olan bu durum, dokular arası sıvının jel içine sızmasından kaynaklanmaktadır (Murdan ve ark. 1999c). Gözlenen olaylara dayanarak, hidrofilik antijenlerin salım mekanizmasının jel bozulması ile kontrol edilebileceği kabul edildi. Çalışmalar aynı zamanda hem w/o hem

de v/w/o jellerinin bağışıklık arttırıcı özelliklere sahip olduğu ve farelerdeki HA antijenine karşı total birincil ve ikincil antikor titrelerini arttırdığı gösterilmiştir.

Gebelik önleyici levonorgestrel ve etinil estradiol steroidlerinin kontrollü salımı, türevlendirilmiş bitkisel yağdaki yağ asitleri gliseril esterden hazırlanan, deri altına enjekte edilen, biyobozunur organojel formülasyonları ile Gao ve ark. (Gao ve ark. 1995) tarafından başarıldı. Enjekte edilmiş sıçanlarda inflamatuar (iltihaplı) reaksiyon 7 güne kadar sürmesine rağmen, jel formülasyonlar, dişi sıçanlarda östrus döngüsünün 40 güne kadar tamamiyle bloke edilmesiyle etkinlileri kanıtlandı. Biyolojik etki süresi, jel bozulması için ihtiyaç duyulan zamanla aynı büyüklüğe sahiptir. Belirtilen jel bozunma süresi, implanttan ilaç salımının kontrol süresidir. Aspir yağı içindeki L-alanin türevlerinden hazırlanarak deri altına enjekte edilen ve yerinde (insitu) oluşturulmuş organojeller, prostat kanserinde kullanılan luteinize edici hormonu-salgılatan hormon agonisti löprolid'in uzun dönem salımında kullanıldı (Plourde ve ark. 2005). Jellerin yavaşça bozunduğu ve terapötik peptidin 14-25 günlük bir periyot boyunca salımının devam ettiği gösterilmiştir. Sistemin etkinliği, kimyasal olarak uyarılmış hadımlığın (testosteron salgılanmasının inhibisyonu) 50 güne kadar sürmesi ile kanıtlanmıştır (Şekil 2.8). Yakın zamanda, aspir yağında N-stearyol L-alanin metil ester organojelatörü içeren ayrı sistemler, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan bir kolinesteraz inhibitörü olan rivastigminin sürekli verilişinde kullanıldı (Vinitiloiu ve ark. 2008). Deri altına enjeksiyonundan sonra, oleojeller, kontrol yağ formülasyonlarına göre 5 kat daha düşük açılma sonucu izleyen 11 güne kadar süren ilacın sürekli salımını sağladı. Histoloji çalışmaları bu organojellerin 8 haftalık değerlendirme süresi boyunca iyi bir biyouyumluluk profiline sahip olduğunu göstermiştir (Motulsky ve ark. 2005). Genel olarak, onlar uzun-süreli devam eden ilaç verilmesinde ümit veren bir platformu temsil ederler.



Şekil 2.8. A) Konrol w/o emülsiyon (kareler) ve çeşitli organojel formülasyonlarının (daireler ve üçgenler; SAM ve SAE: sırasıyla *N*-stearoil metil ya da etil ester) deri altına uygulanmasından sonra löprolid'in plazma konsantrasyonları. **B)** testostoronun A)'daki formülasyonların verilmesinden sonraki plazma konsantrasyonları. Kesikli çizgi kimyasal hadım etme eşiğini (ortalama±SEM, n=5-6) temsil etmektedir. (Plourde ve ark. 2005).

2.8.3. Oral ve Transmukozal Formülasyonlar

Oral organojel formülasyonlarının literatürde bulunan tek örneği, son zamanlarda Murdan ve ark. tarafından araştırılan SMS sistemleriydi (Murdan ve ark. 2005). Organ nakli sonrasında kullanılan güçlü bir bağışıklık baskılayıcı olan siklopropin A, son derece hidrofobik (sorbitan monoleat içindeki SMS)'ten daha hidrofilik sistemlere (polisorbat 80 içindeki SMS) kadar doğası değişen organojellerin içine yerleştirildi. Örneğin av köpeklerine uygulanması üzerine, büyük ihtimalle, ilacın sulu mide ortamı ile temas etmesi üzerine, lipofilik bağlanma alanlarının olmamasından ötürü hidrofilik organojellerin çözünür halde kaldığı; hidrofobik formülasyonlardan daha az ilaç absorpsiyonuna izin verdi. Hidrofobik organojeller piyasada satılan Neoral®'ın mikroemülsiyon formülasyonuna benzer bir absorpsiyon profili gösterdiler.

P(MMA-*co*-MMA)'dan oluşan organojeller fitil formülasyonlar olarak test edilmiştir. 1:1 ve 1:2 P(MMA-*co*-MMA) (sırasıyla Eudragit L® ve Eudragit S®)'den (Kawata ve ark. 1991) oluşan organojellerden salisilik asitin *in vitro* olarak çözünme düzeni, her iki durumda da başlangıçtaki aşırı ilaç salımını, yavaş bir salım fazı izledi. Salisilik asit'in 1:1 P(MMA-*co*-MMA) organojellerinden salımı, difüzyon mekanizması ile salımın göz ardı edilebildiği; sıfırıncı mertebe bir yüzey aşınma salım mekanizması izledi. Aksine aynı ilaç, 1:2 P(MMA-*co*-MMA) organojellerinden zamanın karekköküne karşı doğrusal bir fonksiyon gösteren difüzyon kontrollü ilaç salım mekanizması ile salım verdi. Bu duruma yazarlar tarafından bir açıklama getirilmemesine rağmen, salım profilleri arasındaki bu farkın iki kopolimerin nispi hidrofobisitesi nedeniyle olduğu

hipotezi ileri sürülmüştür. Erozyon-kontrollü salıma sebebiyet veren daha hidrofilik 1:1 kopolimeri, jel matriksi içine daha fazla su geçmesine olanak tanır; bu arada difüzyon kontrollü bir salım veren daha hidrofobik 1:2 kopolimerinin jel matriksi içine su geçişi daha sınırlıdır. Salisilik asit veya ketoprofen içeren 1:1 P(MMA-*co*-MMA) jellerinin tavşanlarda *in vivo* olarak değerlendirilmesi, geleneksel fitillerin (Witepsol® H-15) eğri değerleri altındaki alan ile karşılaştırılabilir seviyede bir sürekli salımı göstermiştir (Goto ve ark. 1991). Organojellerden ilaç absorpsiyonu, geçirgenlik arttırıcı olarak bilinen linoleik ve oleik asitin %10'luk eklenmesinden sonra 1,5 ile 1,8 kat arttırılmıştır. 1:2 P(MMA-*co*-MMA) ve çapraz bağlı poli(akrilik asit) polimer (Noveon AA-1®)'inden oluşan etanol-bazlı organojeller, ağız içi yolla mukozaya yapışan film olarak tavşanlarda test edildi (Cui ve Mumper 2002). Serumdaki IgG spesifik antijen titresi, tavşanlar arasında geleneksel deri altı immünizasyona karşı, ağız içine uygulamanın benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur. Çalışmalarda tavşanlar için ağız-içi immünizasyonun 28 günden sonra daha yüksek titer sevivesi belirtilmesine rağmen, karşılaştırma, ağız içi ve deri altı immünizasyonun farklı yollarla (sırasıyla antijenin kendisine karşı plazmid-DNA kodlu antijen kullanılarak) elde edilen sonuçlara göre yanlı gözükmektedir. Bununla birlikte, orijinal iki katmanlı filmlerin kullanılması ile bukal immünizasyon yapılabileceği başarıyla gösterilmiştir.

Bir β-reseptör bloke edici ajan olan propanolol hidroklorür'ün transnazal sürekli salımı, izopropil miristat'ta SMS'den oluşan ve az miktarda su içeren biyouyumlu organojellerden elde edilmiştir (Pisal ve ark. 2004). Bu veriliş şeklinin potansiyel avantajı, propanolol'ün oral uygulamada %50-70'e ulaşabilen ilk geçiş metabolizmasının önlenmesidir. Su sızması ve jelin emülsifikasyonundan dolayı, difüzyonal ilaç salımının zamanla değiştiği bulunmuştur. Benzer şekilde, maksimum salım gecikmesine ulaşmak için SMS konsantrasyonunun bir optimuma sahip olduğu gösterildi. Ne yazık ki, boru şekilli ağ yapısı şeklindeki optimize jel formülasyonu için bile *in vitro* olarak suya maruz kaldığında 6 saat içinde tamamiyle ayrıştığı gösterilmiştir. Bu sistemlerin *in vivo* kararlılığı için önemli iyileştirmeler, uygun ilaç veriliş sistemlerinin kullanımına olanak verilmesiyle mümkündür.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. İbuprofen
2. Laurik asit Etil Ester (LEE)
3. Miristik asit Etil Ester (MEE)
4. Palmitik asit Etil Ester (PEE)
5. Laurik asit İzopropil Ester (LİE)
6. Miristik asit İzopropil Ester (MİE)
7. Palmitik asit İzopropil Ester (PİE)
8. Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4)
9. Dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4)

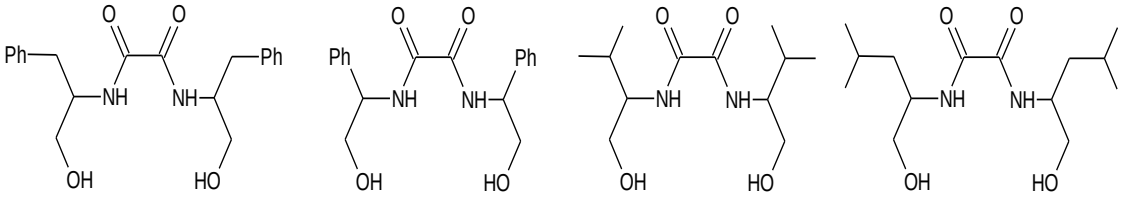
LEE, MEE, PEE, PİE, LiE, MİE tarafımızdan sentezlendi. Diğer kimyasal maddeler Merck, Fluka, Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi.

3.1.2. Karakterizasyonda ve Salım Deneylerinde Kullanılan Cihazlar

1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM)
2. Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektrofotometresi (UV-Vis) (Varian Cary 100 Bio)
3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (QUANTA FEG 250)
4. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) (Bruker AV 400)

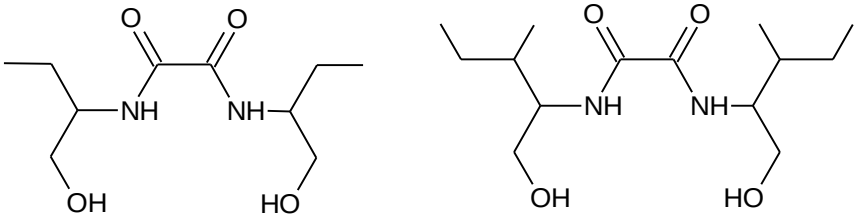
3.2. METOT

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).



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

Ancak bu jelatörler için uygulama alanı önerilmemiştir. Tez kapsamında bu organojelatörlerin ilaç salım ve kozmetik endüstrisinde yaygın kullanımı olan yağ asitlerinin (palmitik, miristik ve laurik) etil ve izopropil esterleri ile jelleştirme çözücüsü olarak denendi. Bu şekilde ilaç aktif maddesi taşıyıcı ve kontrollü ilaç salımı sağlayan biyouyumlu yeni soft malzemelerin potansiyeli araştırıldı. Tezde Zinic'in hazırlamış olduğu kiral amitdiollere ilaveten aşağıda yapıları verilen 2 adet yeni kiral amitdiol sentezlenerek (Şekil 3.2), jelleşme kapasiteleri daha önce incelenmiş olan amitdiol'lerinki ile karşılaştırıldı. Aynı şekilde yağ asidi esterlerini jelleştirme potansiyelleri incelendi.

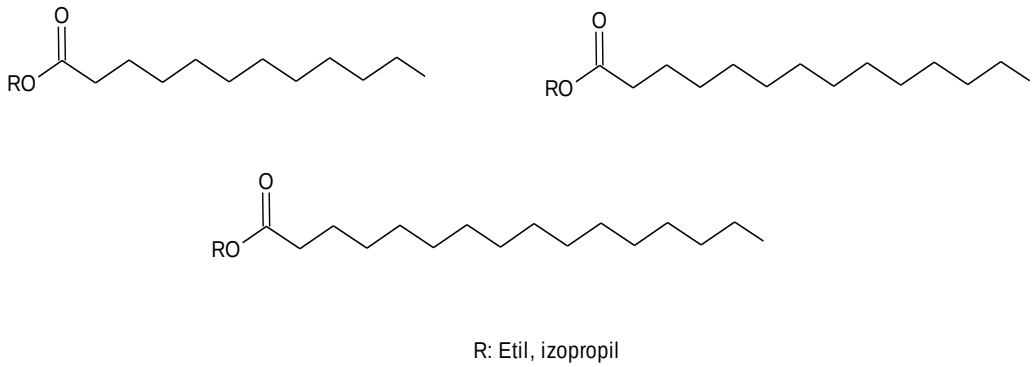


Şekil 3.2. İlave olarak sentezlenen jelatörlerin genel yapısı.

Tezde biyouyumlu malzemelerden hazırlanan jelatörler, yine biyouyumlu malzeme olan yağ asidi esterlerini jelleştirilmesiyle, kozmetik ve ilaç endüstrisi için potansiyel uygulama imkanı olan yeni soft nano malzemeler hazırlanmış oldu.

Çalışmanın ilk aşamasında kiral okzalamitdioller sentezlenmiştir. Sentez yöntemleri literatürde olan yöntemlerle yapılmıştır (Zinic ve ark. 2003, Çetin 2007).

İkinci aşamada kozmetik ve ilaç sanayisinde kullanım yerleri olan bazı yağ asitlerinin etil ve izopropil esterleri (Şekil 3.3) ile amitdioller jelleştirildi. Kullanılan yağ asit esterleri şunlardır:



Şekil 3.3. Jelleştirme çözücüleri olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı.

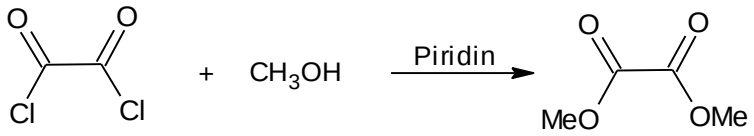
3.2.1.Genel Prosedürler

N,N'-Bis[2-Hidroksietil-(1*S*)-1-Feniletil]Etandiamid (S,S-5) ve N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-İzopropil]Etandiamid (S,S-3) literatürdeki prosedüre göre sentezlenmiştir (Zinic ve ark. 2003).

3.2.1.1. Aminoalkollerin Sentezi

L-fenilalaninol, *L*-Leusinol ve *L*-izoleusinol sentezi literatürdeki prosedüre göre *L*-fenilalanin, *L*-Leusin ve *L*-izoleusin'in indirgenmesiyle, tek adımda sentezlenmistir (McKennon ve ark. 1993).

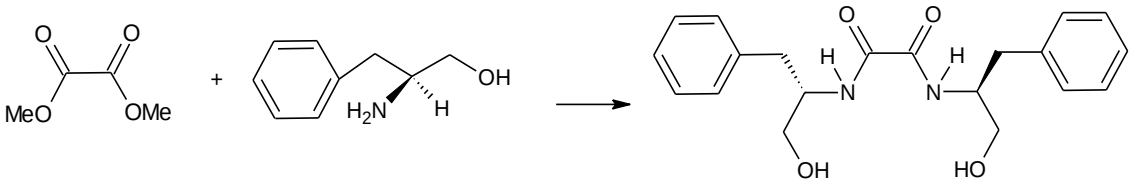
3.2.1.2.1. Dimetil Okzalat Sentezi



(38,4 g, 1,2 mol) metanol ve (47,4 g, 0,6 mol) piridin içeren karısıma, 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 ve bir gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü buharlaştırılır. Oluşan beyaz katı eterle ekstrakte edilerek Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Ürün eterde tekrar kristallendirilir. Verim 32 g (%92), E.N 54-54,5 ^oC. **kimyasal**

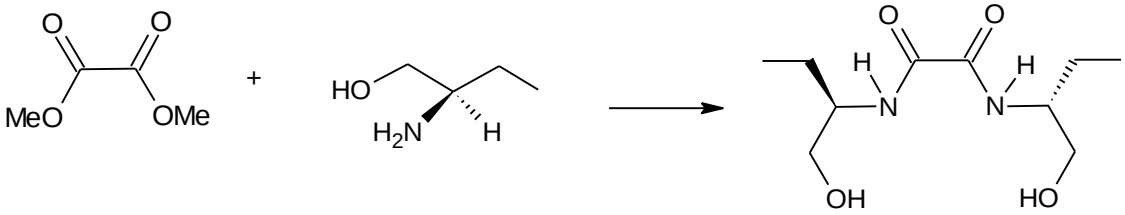
analiz: (hesaplanan: C, 40,69; H, 5,12; bulunan: C, 40,68; H, 5,13). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 3,58 (6H, s) (Çetin 2007).

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



(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Karışım magnetik karıştırıcıyla karıştırılırken, yine metanolde çözülmüş (4,832 g, 0,032 mol) fenilalaninol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen oluşan ürün, eter ile yıkanarak süzülüp, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 5,67 g olup verim %99'dur. E.N: 252-253 ^{o}C; $[\alpha]_D^{25}$= -43,8 (c 0,03, MeOH), IR (KBr) ν 3416, 3300, 3063, 3037, 3247,1658, 1523, 1047 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d6): 2,77 (2H, dd, J=13,5, J= 5,4 Hz), 2,91 (2H, dd, 13,5, 5,4 Hz), 3,43 (4H, m), 3,95 (2H, m), 4,93 (2H, t, J=5,6 Hz), 7,3-7,1 (10 H, m), 8,4 (2H, d, J= 9,2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d6): 36,6 (t), 53,4 (d), 62,7 (t), 126,4 (d), 128,6 (d), 129,4 (d), 139,3 (s), 159,9 (s) (Çetin 2007).

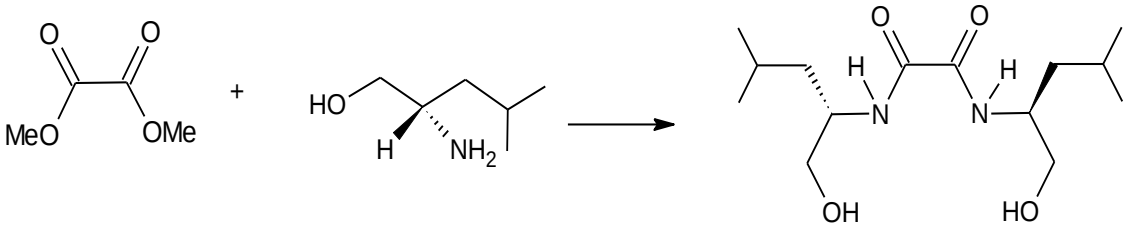
3.2.1.2.3. N,N'-Bis[(1*R*)-1-Etil-2-Hidroksietil]Etandiamid ((R,R)-6)



(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona konulur. Üzerine yine metanolde çözülmüş (2,848 g, 0,032 mol) R-(-)-2-amino-1-bütanol, denge basınçlı damlatma hunisi yardımıyla soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Eter ile yıkanarak süzülüp kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 3,68 g olup verim %99'dur. E.N: 210-212 ^{o}C; $[\alpha]_D^{39}$= +25,3 (c, 1,0 DMSO); IR (KBr) ν 3365, 3280, 2967, 2935, 2854, 1665, 1530, 1048 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d6): 0,85 (6H, t, J= 7,4 Hz), 1,42 (2H, m), 1,55 (2H, m), 3,3 (4H, m), 3,7 (2H, m), 4,7 (2H, bs), 8,2

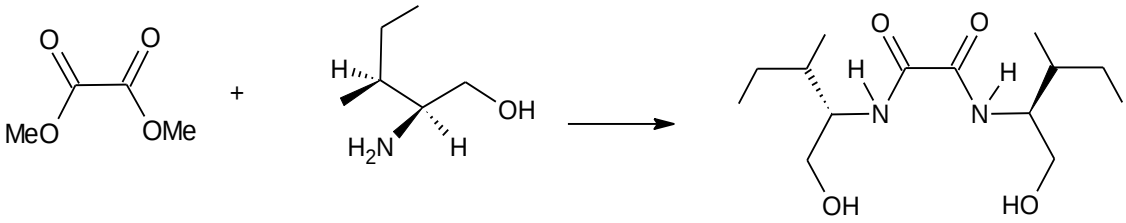
(2H, d, J= 9,2 Hz); ^{13}C NMR (DMSO-d6): 11,4 (q), 24,4 (t), 54,2 (t), 63,7 (d), 161,7 (s) (Çetin 2007).

3.2.1.2.4. N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-1-İzobütiletil]Etandiamid ((S,S)-1)



(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülerek iki boyunlu bir balona alınır. Üzerine yine metanolde çözülmüş (3,744 g, 0,032 mol) izoleusinol, soğukta damla damla ilave edilir. Hemen amitdiol oluşur. Ele geçen ürün 4,57 g olup verim %99'dur. E.N: 174-176 ^{o}C; $[\alpha]_D^{25}$= -30,5 (c 1,0 DMSO); IR (KBr) ν 3453, 3288, 2960, 2935, 1657, 1535, 1099 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO-d6): 0.88 (6H, d, J= 6.4 Hz), 0.90 (6H, d, J= 6,4 Hz), 1,3 (2H, m), 1,45 (4H, m), 3,4 (4H, m), 3,85 (2H, m), 4,81 (2H, t, J=5,6 Hz), 8,3 (2H, d, J= 9,3); ^{13}C NMR (DMSO-d6): 22,3 (q), 23,6 (q), 24,8 (d), 40,0 (t), 50,1 (d), 63,8 (t), 160,2 (s) (Çetin 2007).

3.2.1.2.5. N,N'-Bis[(1*S*)-2-Hidroksi-(1S)-*Sec*-Bütiletil]Etandiamid ((S,S)-2)

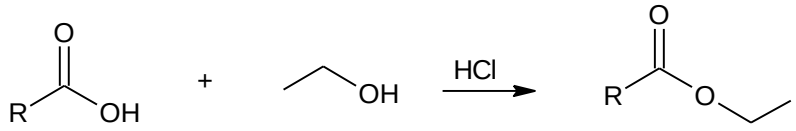


(2 g, 0,016 mol) ester, 50 mL metanolde çözülür. Sonra üzerine denge basınçlı damlatma hunisinden (4,07 g, 0,034 mol) L-leusinol, 50 mL metanolde çözülerek damla damla ilave edilir. Soğukta hemen amitdiol oluşur. Ham ürün, eter ile yıkanarak, süzülüp, kurumaya bırakılır. Ele geçen ürün 4,53 g olup verim %98'dir. E.N: 190-192 ^{o}C, $[\alpha]_D^{39}$= +25,8; (c, 1,0 DMSO); IR (KBr) ν 3435, 3288, 2967, 2935, 2877, 1651, 1529, 1080 cm^{-1}; ^{1}H NMR(DMSO-d6): 0,90 (6H, t, J=6,5 Hz), 0,95 (6H, d, J= 6,4 Hz), 1,38 (2H, m), 1,4 (2H, dd, J= 8,6, J=4,4 Hz), 1,65 (2H, dd; J= 8,6, J=4,4 Hz), 3,5 (4H, m), 3,8 (2H, m), 8,2 (2H, d, J= 9,2 Hz); ^{13}C NMR(DMSO-d6): 11,6 (q), 15,9 (q), 25,5 (d), 35,4 (t), 56,0 (t) 61,3 (d), 160,3 (s) (Çetin 2007).

3.2.1.2. Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi

3.2.1.2.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi

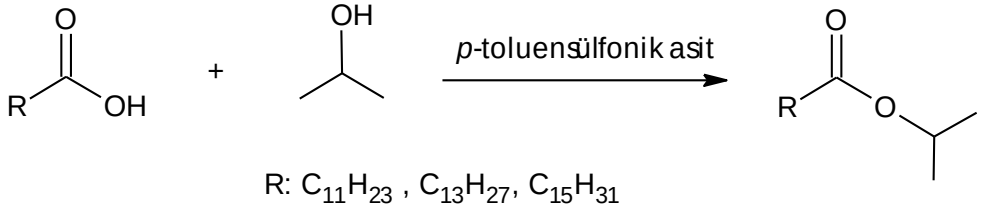
Etil esteri hazırlanacak olan yağ asidi etanol içerisinde çözülerek 0-5 ^{o}C buz-su banyosuna alındı. Sistemden karıştırılarak kuru HCl gazı geçirildi. Yaklaşık 2 saat HCl gazı geçirildikten sonra sistem kapatılarak, 1 gece oda sıcaklığında bekletildi. HCl gazının fazlası, sistemden azot gazı geçirilerek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



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

3.2.1.2.2. Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi

10 mmol yağ asidi ve 1 mmol *p*-toluensülfonik asit karışımı 50 mL izopropil alkol içinde çözündü. 60 ^{o}C 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 yıkandı ve sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Dietil eter evaporatörle uzaklaştırıldıktan sonra sıvı ya da katı olabilen izopropil esterlerin yapısı IR ve ^{1}H NMR ile aydınlatıldı (Sanna ve ark. 2009).



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

3.2.2. Organojellerin Karakterizasyonu

Değerlendirme ve karakterizasyon, organojellerin oluşumundan sonra oldukça önemli adımlardır. Çeşitli karakterizasyon parametreleri hazırlanan organojellerin saflığını ve kararlılığını doğrulamak için kullanılmaktadır. Çizelge 4.1'de bu

parametrelerin değerlendirilmesi için kullanılan çeşitli karakterizasyon parametreleri ve farklı teknolojiler verilmektedir.

Çizelge 3.1. Karakterizasyon parametreleri ve değerlendirme teknolojileri (Wright ve Marangoni 2006).

S.No.	Karakterizasyon parametreleri	Karakterizasyon parametreleri için Teknolojiler
1	**Fizikokimyasal özellikler** • Organojelin izotopik doğası ve optikçe kiralite çalışması. • Organik çözücüde kendi kendine toplanan organojelatör molekülleri için temel yürütücü kuvvetin biri olarak hidrojen bağlanmasının kanıtlanması. • Organojel ağı içinde moleküler istiflenme bilgisi.	• Spektroskopik teknolojiler, yani NMR ve FTIR spekroskopisi. • FTIR spektroskopisi. • Taramalı ve geçirmeli elektron mikroskopları, dinamik ve statik ışık şaçımı (elastik ve kuasielastik ışık saçımı) küçük açılı nötron saçılması (SANS).
2	**Reolojik davranış** • Vizkoelastisite • Şişme • Su içeriği	• Scartazzini ve Luisi organojel solventlerinin farklı tiplerini kullanarak hazırlanan dinamik kayma vizkozitesini uyguladılar (örn. Doğrusal ve siklo aklenler, aminler). Doğrusal alkenleri kullanarak elde edilen yüksek değerler organojellerin yapısal düzenlemesinin daha yüksek hali ile ilgiliydi. • Jeller sıvı absorplayarak hacimde bir artışla şişebilirler. Solvent jele girer, böylece jel-jel etkileşimleri jel-çözücü etkileşimi ile yer değiştirir. • Yakın infrared spekroskopisi lesitin/IPP/su oganojel sistemleri NIR bölgesinde (1800-2200)'de su absorpsiyonunu ölçülerek çalışılır. Bu bölgede su overtones gerilmelerinden dolayı 918 nm'de güçlü absorpsiyon pikleri gösterir ve kolayca belirlenip tayin edilebilirler.
3	**Faz geçiş sıcaklığı** • Faz geçiş sıcaklığı (yani sol-jel veya jel-sol) çapraz bağlı jelleşmeyi oluşturan mikro yapının doğası hakkında bir fikir verir.	• Sıcaklık hal mikroskobu ve yüksek hassasiyetli diferansiyel taramalı kalorimetresi doğru ve hassas teknolojiler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.
4	**Jelleşme Kinetikleri** • Jel-sol ve sol-jel geçişleri • Jeleşme kinetikleri	• Ters metot • Bulanıklık ölçüm metodu
5	***In vitro* ilaç salımı**	• Franz difüzyon hücresi
6	**Güvenlik ve uyumluluk çalışmaları**	• Potansiyel iritasyon kaybı insan derisi iritasyon çalışması uygulanarak belirlenir.
7	**Yapısal özellikler** • Organojellerin moleküller yapısı • Hidrojen bağlanması	• NMR spekroskopisi • FTIR spekroskopisi

3.2.2.1. Etkin Madde Salım Profillerinin Matematiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çözünme hızı profillerinin, dozaj formlarının bazı parametrelerini içeren matematiksel modellere uygulanması ile çözünme hızı profillerinin karşılaştırılmaları rakamsal olarak yapılabilmektedir. Uygun matematiksel modelin seçiminde, araştırılan dozaj formuna ve etkin maddeye ait fiziksel ve kimyasal özelliklerin gözönünde bulundurulması gerekmektedir.

Çözünen etkin madde miktarının test zamanının bir fonksiyonu olarak tanımlandığı ve genellikle kullanılan kinetik modeller, Sıfır derece kinetik, Birinci derece kinetik, Hixson-Crowell, Weibull, Higuchi, Baker Lonsdale, Korsmeyer-Peppas ve Hopfenberg modelleridir. Diğer salım parametreleri olarak, çözünme hızı zamanı ($t_{x\%}$), tayin zamanı (t_{xmin}), çözünme hızı etkinliği (ED), fark faktörü (f_1), benzerlik faktörü (f_2) ve Rescigno indeksi (ξ_1 ve ξ_2) etkin madde çözünme hızı profillerini değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (Costa ve Lobo 2001).

Aşağıda sadece çalışmamızda kullanılan çözünme hızı kinetikleri ve salım parametreleri yer almaktadır.

3.2.2.1.1. Sıfır Derece Kinetik

Farmasötik dozaj formlarından dağılmayan ve etkin madde salım hızının değiştirildiği, özellikle kontrollü salım yapan sistemlerde bu kinetiğe uyum hedeflenmektedir. Bazı transdermal sistemler, düşük çözünürlüğe sahip etkin madde içeren matris sistemler (Varelas ve ark. 1995), kaplanmış sistemler ve ozmotik sistemler gibi dozaj formlarının bu kinetiğe uyumlu olabileceği belirtilmiştir. Bu kinetiğe göre dozaj formundan birim zaman aralığında, sabit/aynı miktarda etkin madde açığa çıkmaktadır (Martin ve ark. 1970, Banakar 1992, Costa ve Lobo 2001).

Matematiksel olarak sıfır derece hız ifadesi aşağıda yer almaktadır;

$$- dC / dt = k_o \qquad \text{(Eşitlik 3.1)}$$

Eşitliğin integrali alındığında aşağıdaki eşitlik elde edilmektedir;

$$C = C_o - k_o\, t \qquad \text{(Eşitlik 3.2)}$$

C : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı.

C_o : Başlangıç etkin madde miktarı.

k_o : Sıfır derece çözünme hız sabiti.

3.2.2.1.2. Birinci Derece Kinetik

Klasik ilaç şekilleri çoğunlukla, değiştirilmiş salım sistemlerinden de özellikle uzatılmış salım yapan dozaj formları bu kinetiğe uyum sağlamaktadır. Farmasötik dozaj formlarından suda çözünen etkin madde içeren poröz matris sistemlerin bu kinetiğe uyumlu olabileceği belirtilmiştir (Mulye ve Turco 1995). Bu kinetiğe göre, birim zamanda salınan etkin madde miktarı, doğrudan sistemdeki etkin madde miktarı ile orantılıdır ve zamanla üssel olarak azalmaktadır (Martin ve ark. 1970, Banakar 1992).

Birinci derece hız ifadesi aşağıda verilmiştir.

$$-dC / dt = k_1 t \qquad \text{(Eşitlik 3.3)}$$

Eşitliğin integrali alındığında aşağıdaki eşitlik elde edilir;

$$\ln C = \ln C_o - k_1 t \qquad \text{(Eşitlik 3.4)}$$

C : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı.

C_o : Başlangıç etkin madde miktarı.

k_1 : Birinci derece çözünme hız sabiti.

3.2.2.1.3. Higuchi Modeli-Matris Tipi Preparatlardan Etkin Madde Çıkış Kinetiği

Higuchi, kontrollü salım yapan makroskopik boyutlardaki katı matrisler içinde, rastgele disperse edilmiş katı etkin maddelerin, salım hızlarına yön veren matematiksel ilişkileri teorik olarak incelemiş; yarı katı ve/veya katı matrislerden, suda çözünürlüğü yüksek ve düşük olan etkin maddelerin salımını açıklayan teorik modeller geliştirmiştir (Higuchi 1963, Washington 1990). Higuchi etkin madde salımını, Fick difüzyon kanununu zamanın karekökü ile ilişkilendirerek açıklamaktadır. Bu ilişki genel olarak değiştirilmiş salım sistemlerinden etkin madde salımına, özellikle de uzatılmış salım yapan dozaj formlarından etkin madde salımına uyum sağlamaktadır. Bazı transdermal

sistemlerin (Costa ve ark.1996) ve suda çözünen etkin madde içeren matris sistemlerin (Desai ve ark. 1966) bu kinetiğe uyum sağlayabileceği belirtilmiştir.

Küresel bir matristen etkin madde çıkışına ait eşitliklerin karmaşık olması nedeniyle çoğunlukla düz yüzeyden tek yönlü etkin madde çıkışına ait eşitlikler kullanılmaktadır. Düzlemsel homojen matris sistemlerden etkin madde salımına ait eşitlik aşağıda verilmiştir (Higuchi 1963, Washington 1990).

$$Q = [Dt\ (2A - C_s)\ C_s\ ]^{1/2} \qquad \text{(Eşitlik 3.5)}$$

Q : Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı.

D : Homojen matris ortamı içinde etkin maddenin difüzyon katsayısı.

A : Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı.

C_s : Etkin maddenin matris materyalindeki çözünürlüğü.

Bu modelde etkin maddenin önce matrisin yüzey tabakasından çözündüğü, sonra bu tabakanın boşalmasını takiben bir sonraki tabakanın matristen çözünme ve difüzyon vasıtasıyla dıştaki çözeltiye etkin madde geçişinin meydana geldiği varsayılmaktadır (Washington 1990). Böylece çözünmüş etkin maddeyi içeren bölge ve dispers haldeki etkin maddeyi içeren bölge arasındaki ara yüzey, matrisin daha iç bölgesine doğru hareket etmektedir. Matematiksel modelin türetilmesinde varsayımlar şunlardır:

a) Etkin madde salımı anında psödo denge durumu sağlanmıştır.

b) Matrisin birim hacmindeki toplam etkin madde miktarı, etkin maddenin matris maddesindeki doygunluk konsantrasyonundan büyüktür.

c) Çözünme ortamında daima ideal sink koşul sağlanmıştır.

d) Etkin madde molekülleri, ortalama difüzyon mesafesinden çok daha küçük çaptadır.

e) Etkin madde ve matris materyali arasında etkileşme yoktur.

Düzlemsel poröz veya granüler matristen salınan etkin madde miktarı da Eşitlik 3.6 ile hesaplanmaktadır.

$$Q = (\ D\ \varepsilon / \tau\ (2A - \varepsilon\ C_s\ )\ C_s\ t\ )^{1/2} \qquad \text{(Eşitlik 3.6)}$$

Q : Birim yüzeyden t zamanında(sürede) salınan etkin madde miktarı.

D : Ortam sıvısı içinde etkin maddenin difüzyon sabiti.

ε : Matrisin porozitesi.

τ : Kapiller sistemin eğri-büğrülük (tortuosity) katsayısı.

A : Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarı.

C_s : Etkin maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğü.

Bu eşitlik etkin maddenin heterojen matris yapılarda, hem matristen hem de matriste oluşan porlardan difüzyonla salınan miktarını tayin etmek için kullanılmaktadır.

Eşitlik 3.5 ve 3.6, genel olarak Eşitlik 3.7`de verildiği şekilde uygulanmaktadır (Washington 1990).

$$Q = k\,(t)^{1/2} \qquad \text{(Eşitlik 3.7)}$$

Bu eşitlik "karekök kanunu" olarak bilinmektedir. Salınan etkin madde miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilmektedir.

3.2.2.1.4. Fick Difüzyon Kanunu

Bu kanuna göre bir katının çözeltiye geçme hızı, Eşitlik 3.8`de verilmiştir.

$$J = -\,D\,(dC/dx) \qquad \text{(Eşitlik 3.8)}$$

J : Akı (birim zamanda, birim yüzeyden dikey olarak geçen çözünmüş madde miktarı).

D : Difüzyon katsayısı.

dC/dx : Belli mesafeler arasındaki konsantrasyon değişimi.

x : Geçiş mesafesi.

Bu kanunda sistemin sadece moleküler hareketi içerdiği, sıcaklığın sabit ve difüzyonun tek yönde olduğu, katı madde etrafındaki doymuş bir sıvı tabakasındaki difüzyonun çözünme hızını yönettiği varsayılmaktadır (Robinson 1978).

3.2.2.1.5. Hixson–Crowell Modeli

Model çözünme hızı sınırlaması gösteren sistemlerden salımı tanımlamaktadır ve salım ilerledikçe şeklinde önemli ölçüde bir değişiklik olmaz. Bu model kullanıldığında, salım hızı ve polimerik matriks içerisinde meydana gelebilecek difüzyon ile değil, ilaç partikül çözünme hızı ile sınırlı olduğu varsayılmaktadır.

$$W_o^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \qquad \text{(Eşitlik 3.9)}$$

W_o : Başlangıç etkin madde miktarı.

W_t : t zamanında kalan etkin madde miktarı.

K_s : Yüzey hacim ilişkisini içeren sabit.

3.2.2.1.6. Korsmeyer-Peppas Modeli

Polimerik yapılardan etkin maddelerin kontrollü salım mekanizmalarını inceleyen modellerin çoğu, Fick difüzyon eşitliğinin çözümlerine dayanmaktadır. Ancak değişik geometrik şekillere sahip polimerik sistemlerden kontrollü salım verileri, çoğu araştırmacı tarafından yanlış yorumlandığı için analizleri birinci dereceye kadar basitleştirmek amacıyla ilk olarak Korsmeyer ve ark. (1983) tarafından deneysel olarak üslü bir eşitlik önerilmiştir.

$$M_t / M_\infty = k\, t^n \qquad \text{(Eşitlik 3.10)}$$

Eşitlik 4.10`un logaritmik formu Eşitlik 4.11`de yer almaktadır.

$$\log (M_t / M_\infty) = \log k + n.\log t \qquad \text{(Eşitlik 3.11)}$$

M_t : t zamanında salınan etkin madde miktarı.

M_∞ : Sonsuz zamanda salınacak etkin madde miktarı.

M_t / M_∞ : t zamanında salınan etkin madde fraksiyonu.

k : Salım yapan sistemin yapısal ve geometrik özelliklerini birleştiren sabit.

n : Salım mekanizmasını gösteren difüzyonal sabit.

Bu eşitlik salım mekanizmasına bakılmaksızın tabaka, silindir ve küre gibi farklı geometrik şekillere sahip sistemlerden etkin madde salımını tanımlamaktadır. Eşitlik 3.11 şişen veya şişmeyen sistemlerde etkin madde salımının %60`lık ($M_t/M_\infty \leq 60$) ilk fraksiyonu için ve sink koşullar altında geçerlidir. Şişen ve şişmeyen polimerik

kontrollü salım yapan sistemlerde "n" değerlerinin ne olduğu saptanmış ve bu değerlere karşılık gelen salım mekanizmaları Peppas (1985) tarafından belirlenmiştir.

Çizelge 3.2. Şişme göstermeyen sistemlere ait difüzyonel sabitler ve salım mekanizmaları.

Difüzyonel sabit (n)			**Salım mekanizması**
Tabaka	**Silindir**	**Küre**	
0,50	0,45	0,43	Fick`e uyan difüzyon (Fickian diffusion)
0,5<n<1,00	0,45<n<1,00	0,43<n<1,00	Fick`e uymayan salım (Anomalous transport)
1,00	1,00	1,00	Sıfır derece salım (Case-II transport)
1,00<			Super Case-II transport

Şişen polimerik sistemlerde, difüzyon ve polimer zincirlerinin gevşemesi birlikte etkin madde salım mekanizmasını meydana getirmektedir. Fick`e uyan difüzyonal salım etkin maddenin moleküler özelliğine bağlı difüzyonu, II. hal, relaksasyonel salım ise etkin maddenin şişebilen polimerden baskı ve yer değiştirme etkisi ile transportu şeklinde meydana gelmektedir. Fick`e uymayan salım ise I. ve II. hallerin birbirinden ayırt edilemediği karmaşık tarzı ifade etmektedir.

Çizelge 3.3. Şişme gösteren sistemlere ait difüzyonel sabitler ve salım mekanizmaları.

Difüzyonel sabit (n)			**Salım mekanizması**
Tabaka	**Silindir**	**Küre**	
0,50	0,45	0,43	Fick`e uyan difüzyon (I.hal)
0,5<n<1,00	0,45<n<0,89	0,43<n<0,85	Fick`e uymayan salım
1,00	0,89	0,85	II. hal salım

Fick`e uyan difüzyon ve II. hal salımın birlikte ifadesi için Eşitlik 3.10`dan hareketle Eşitlik 3.12 geliştirilmiştir.

$$M_t / M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \qquad \text{(Eşitlik 3.12)}$$

$$M_t / M_\infty = F + R$$

k_1t^m : Fick`e uyan difüzyonal salıma ait katkı.

k_2t^{2m} : Case II relaksasyonel salıma ait katkı.

m : Tamamen Fick`e ait difüzyonel sabit.

Bu iki mekanizmanın tabaka, silindir ve küresel yapılar için belirlenmesine ait limitler "n" değeri içinde yer alan "m" değeri ile belirlenmektedir. Eşitlik 3.12`den hareketle, elde edilen Eşitlik 3.13 ile etkin madde salımının, Fick`e uyan kısmının miktarı, Eşitlik 3.14 ile de relaksasyonel salımın difüzyonal salıma oranı hesaplanmaktadır.

$$F = [1+ (k_2/k_1)t^m]^{-1} \quad \text{(Eşitlik 3.13)}$$

$$R/F = k_2/k_1 \cdot t^m \quad \text{(Eşitlik 3.14)}$$

(Ritger ve Peppas 1987a, Ritger ve Peppas 1987b, Peppas ve Sahlin 1989, Colombo ve ark. 1990, Chebli ve Cartilier 2000, Andreetta 2003).

3.2.2.1.7. Salım Profillerinin Karşılaştırılması

Moore ve Flanner tarafından, biri test diğeri referans olmak üzere iki formülasyondan/ilaç şeklinden birim zamanda çözünen etkin madde %`leri arasındaki farkı değerlendirmek için iki yeni eşitlik türetilmiştir.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n}} \right\} \times 100 \quad \text{(Eşitlik 3.15)}$$

$$f_2 = 50log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 \right)^{-0,5} \times 100 \right\} \quad \text{(Eşitlik 3.16)}$$

f_1: Fark Faktörü ve f_2:Benzerlik Faktörü.

n: Örnekleme sayısı.

R_t: Her zaman noktasında referansın ürünlerinin çözünen yüzdesi.

T_t: Her zaman noktasında test ürünlerinin çözünen yüzdesi.

Eşitlik 3.15`te yer alan f_1 eşitliği, iki eğri arasındaki % hatayı yaklaşık olarak değerlendirmektedir. Test ve referans profilleri özdeş olduğunda % hata sıfır

olmaktadır. İki profil arasındaki farklılıkla orantılı olarak artmaktadır. f_1 faktörü, 0-15 arasında değer alıp, ortalama fark arasında doğrusal bir ilişki görülmektedir.

Eşitlik 3.16`da yer alan f_2 eşitliği, hata kareleri toplamının logaritmik bir dönüşümüdür. Test ve referans arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasıdır. Bu değer 50-100 arasında yer alabilmektedir. f_2 faktörü 100 olduğunda, test ve referans profilleri özdeştir. Sıfıra yaklaştığında ise profiller arasındaki farklılık artmaktadır.

Bu eşitliklerin uygulanması için göz önünde bulundurulması gereken öneriler belirtilmiş ve faktörler için sınır değerler verilmiştir;

* Test ve referans serilerin çözünme ölçümleri, tam olarak aynı koşullar altında yapılmalıdır (Analitik validasyon ve proses validasyonu). Her iki profil için örnek alma zaman noktaları aynı olmalıdır.

* Tek noktada ölçüm, ancak her iki ürünün %85'inin çözünmesi durumunda düşünülmelidir.

* Ortalama verilerin kullanımı için varyasyon katsayısı, erken zaman noktalarında (15. dakika gibi) %20`den ve diğer zaman noktalarında ise, %10`dan fazla olmamalıdır.

* Eğrilerin benzer olarak kabul edilebilmesi için f_1 değerleri 0`a, $f_2$ değerleri de 100`e yakın olmalıdır. Genel olarak, 15`e kadar olan $f_1$ değerleri (0-15) ve 50`den büyük f_2 değerleri (50-100), iki eğrinin benzerliğini veya salım profillerinin eşdeğerliliğini göstermektedir.

(Moore ve Flanner 1996, O`Hara ve ark. 1998, Costa ve Lobo 2001).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen jeletörler, sentezlenen yağ asiti esterlerinde jelleştirildi. Oluşan jellerin yapısal özellikleri FTIR gibi spektroskopik ve SEM gibi optik yöntemle incelendi. Minimum jelleşme konsantrasyonu (MJK) tayin edildi. Okzalamid jelatörleri ve yağ asidi esterleri ile hazırlanmış jellerin termal kararlılıkları, erime noktası (T_g) değerleri ölçülerek ve bu değerlerden yararlanarak hesaplanan jelleşme entalpileri (ΔH_g) ile belirlendi.

Salım çalışmaları, jel içine ibuprofen (ilaç) hapsedilerek hazırlanan jellerin üzerine fosfat tamponu eklenilerek yapıldı ve UV-Vis spekroskopisi kullanılarak karakterize edildi.

4.1. Minumum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini

Jelleşme özelliği tespit edilecek olan jelatörden 1 mg alınıp üzerine denemek istediğimiz çözücüden 1 mL ilave edildi. Çözücünün kaynama noktasının 20 ^oC altına kadar ısıtılıp çözünme sağlandıktan sonra 25 ^oC'de su banyosunda soğumaya alındı. Yaklaşık 15 dk. sonra çıkarılıp jelleşip jelleşmediği kontrol edildi. Viyalin ters çevrilmesi üzerine yerçekimsel akış sergilemeyen homojen bir madde elde edildiğinde, jelleşmenin meydana geldiği kabul edildi. Jelleşme olmaması durumunda jelatörün miktarı 1'er mg arttırılarak jel oluşuncaya kadar bu işleme devam edildi. Burada, bu kritik jelleşme konsantrasyonu (kjk), FAE sıvılarında bir jel elde etmek için gerekli minimum jelatör konsantrasyonu olarak tanımlanır. Jelleşmenin başladığı konsantrasyon MJK (mg/mL) olarak tayin edildi.

Çizelge 4.1'den görüldüğü gibi (S,S)-4 jelatörü çözücülerin hepsiyle transparan jel oluşmuştur. (S,S)-4 jelatörü neredeyse tüm çözücülerde en düşük minimum jelleşme konsantrasyonlarındadır.

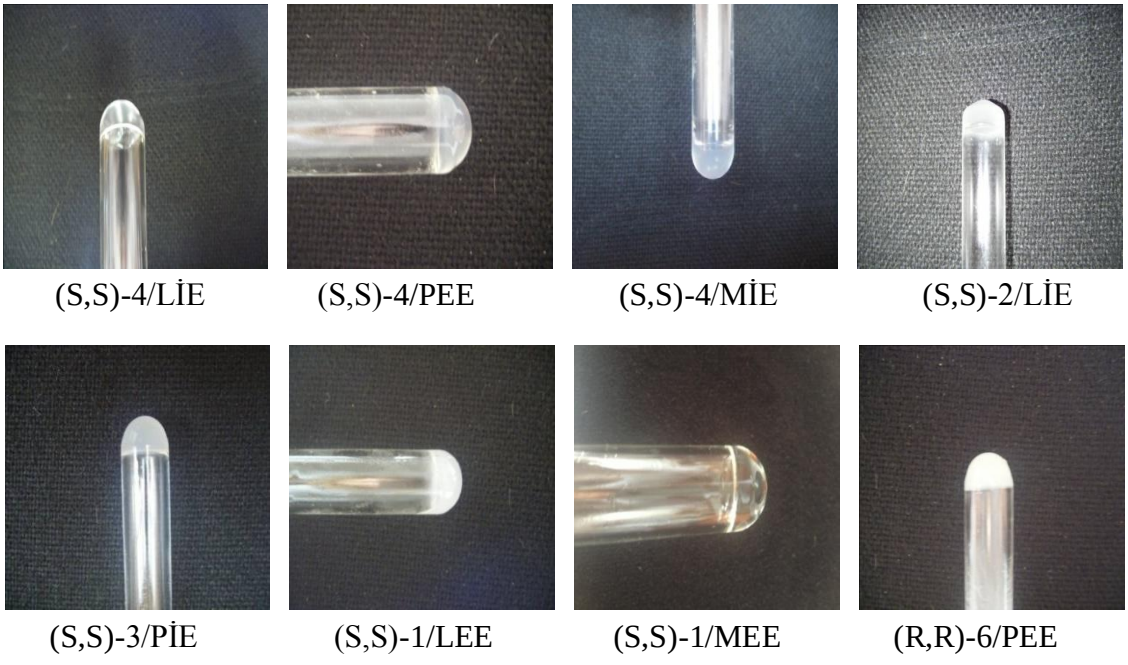
Çizelge 4.1. Okzalamid jelatörlerinin yağ asidi esterlerindeki minimum jelleşme konsantrasyonu [MJK (mg/mL)] değerleri.

Jelatör / Solvent	*(S,S)-1*	*(S,S)-2*	*(S,S)-3*	*(S,S)-4*	*(S,S)-5*	*(R,R)-6*
LEE	9 (OJ)	4 (OJ)	5 (OJ)	2 (TJ)	-	4 (OJ)
LİE	1 (OJ)	5 (OJ)	7 (OJ)	1 (TJ)	-	3 (OJ)
MEE	5 (TJ)	5 (OJ)	1 (OJ)	2 (TJ)	-	3 (OJ)
MİE	5 (OJ)	4 (OJ)	1 (OJ)	3 (TJ)	-	3 (OJ)
PEE	4 (OJ)	4 (OJ)	3 (OJ)	1 (TJ)	-	3 (OJ)
PİE	1 (OJ)	4 (OJ)	4 (OJ)	1 (TJ)	-	3 (OJ)

LEE: Laurik asit Etil Ester LİE: Laurik asit İzopropil Ester - : Çözünmedi

MEE: Miristik asit Etil Ester MİE: Miristik asit İzopropil Ester OJ: Opak Jel

PEE: Palmitik asit Etil Ester PİE: Palmitik asit İzopropil Ester TJ: Transparan Jel



(S,S)-4/LİE (S,S)-4/PEE (S,S)-4/MİE (S,S)-2/LİE

(S,S)-3/PİE (S,S)-1/LEE (S,S)-1/MEE (R,R)-6/PEE

Şekil 4.1. Elde edilen jellerin MJK'da çekilmiş fotoğrafları.

4.2. Jel Yapısının FTIR ile Karakterizasyonu

İlaç yüklü jel yapısından hegzan ekstraksiyonu ile ibuprofenin uzaklaştırılması sonucunda, çözücüye geçen ibuprofenin ve kserojel halinde ele geçen jelatörün FTIR spektrumlarında herhangi bir değişmenin olmaması, ilaç ile ilaç taşıyıcı jel matriksi arasında herhangi bir kimyasal etkileşmenin olmadığını göstermektedir. Bu da

düşünülen jel matriksinin ibuprofen için potansiyel uygun bir ilaç taşıyıcı sistem olduğunu göstermektedir.

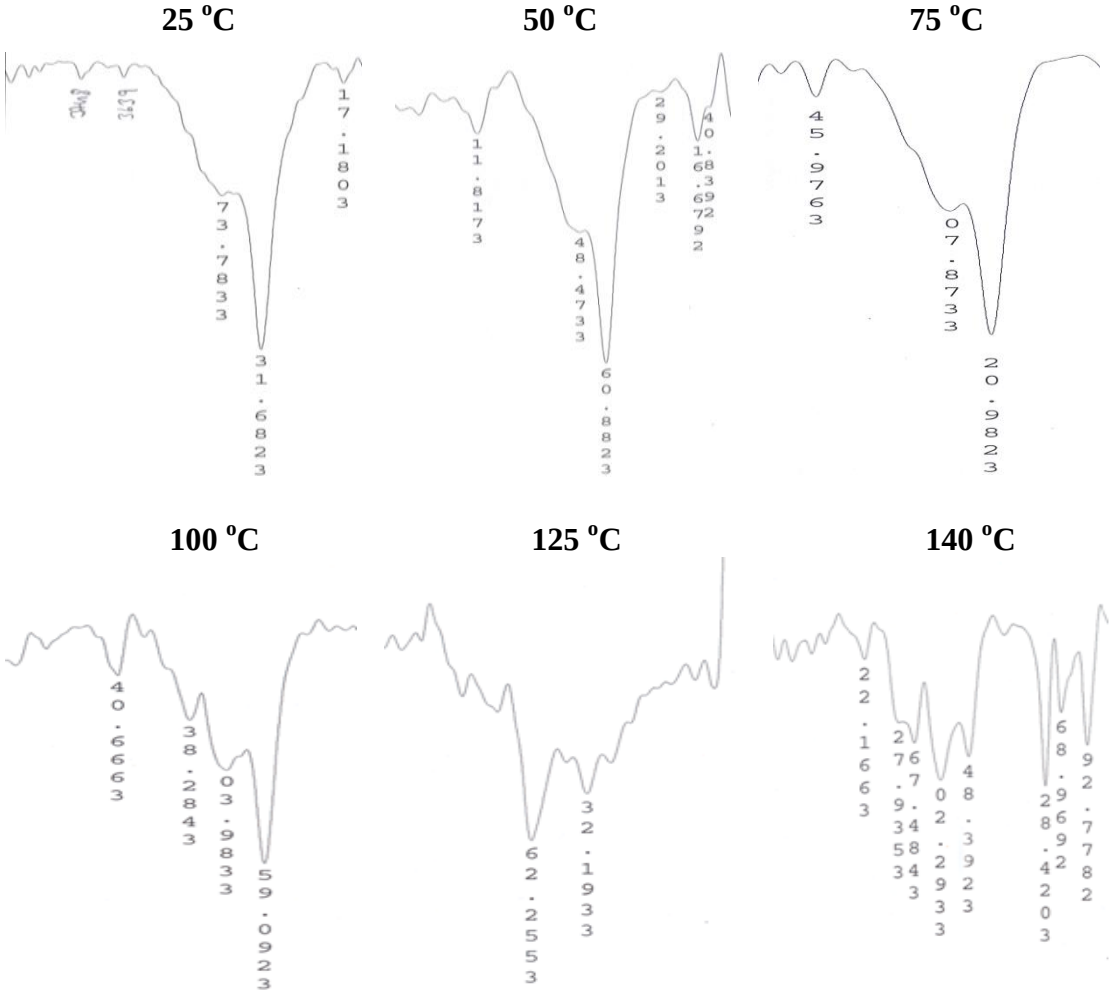
Jel ağındaki non-binding etkileşimleri görmek için 3,5 mg (S,S)-4 ligandının, 1 mL LEE içinde hazırlanan jelinin (T_g = 116 ^oC), sıcaklığa bağlı FTIR spektrumları, 25-140 ^oC sıcaklık aralığında incelendi (Şekil 4.2, Şekil 4.3). Sıcaklık artışıyla jel ağındaki assosiye ve dissosiye amid I ve amid II bandlarının aynı anda spektrumda görmek mümkün olmaktadır. 25 ^oC de 1653 cm^{-1}'deki amid I bandı sıcaklığın artışıyla birlikte, dissosiye olan amid I bandından ötürü 1653, 1685 cm^{-1} civarlarında 2 band olarak ortaya çıkar. 140 ^oC de 1653 cm^{-1}'de assosiye band sıcaklığın artmasıyla küçülerek tamamen kaybolurken, 1685 cm^{-1}'deki dissosiye band belirgin olarak ortaya çıkar. 1522 cm^{-1}'deki amid II bandı sıcaklığın 25 ^oC'den 140 ^oC'ye artmasıyla birlikte önce 1518 ve 1500 cm^{-1}'de iki banda yarılarak en nihayetinde 1518 cm^{-1}'de assosiye olan bandın kaybolmasıyla birlikte 1500 cm^{-1}'de serbest amid II bandı ortaya çıkar.

3287 cm^{-1}'deki asosiye NH bandı ise sıcaklığın artışıyla birlikte dissosiye NH'ın oluşmasına bağlı olarak 3293 cm^{-1}'e kadar kayar. 1653 cm^{-1}'deki amid I ve 3287 cm^{-1}'deki –NH bandları hidrojen bağı yapmış -CO ve –NH fonksiyonalitesini gösterir. Sıcaklık artışıyla beraber hem –NH hem de amid I bandları yüksek dalga sayısına kayar (-NH, 3293 cm^{-1} ve amid I bandı da 1685 cm^{-1}'e kayar).

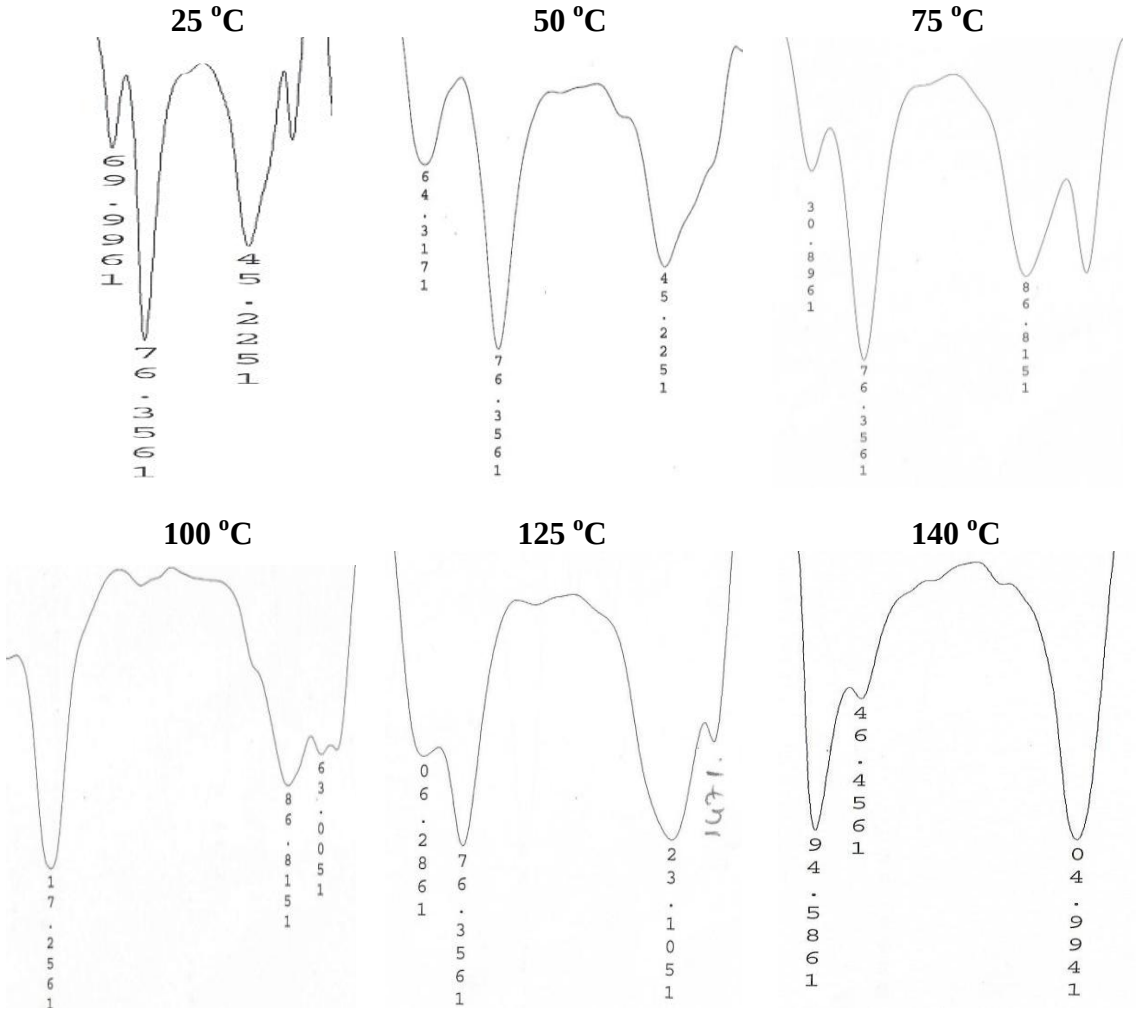
Bu, okzalamid birimleri arasındaki moleküller arası Hidrojen bağlarının sıcaklık artışıyla birlikte kırıldığını gösterir. Bu gözlemler, hem okzalamid hem de -OH gruplarının jel fiber organizasyonunu stabilize eden moleküler arası Hidrojen bağlarını gösterir. Oda sıcaklığında hidrojen bağı yapmamış ne –NH ne de amid I bandı jelin spektrumunda gözlenir. Jelin erime noktası üzerindeki sıcaklıklarda kaydedilen spektrumlarda hidrojen bağı yapmamış –NH 3293, 1685 cm^{-1}'de; 3387 cm^{-1} -OH bandının, genişleyerek 3392, 3484, 3539 cm^{-1}'de bandlar şeklinde ortaya çıkması okzalamid birimlerinin farklı hidrojen bağlı sistemler oluşturduklarını göstermektedir.

Çizelge 4.2. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş FTIR bandlarının ($\bar{\upsilon}$ cm^{-1}) sıcaklığa bağlı olarak değişimi.

Sıcaklık (^oC)	Amid I cm^{-1}	Amid II cm^{-1}	-NH cm^{-1}	-OH cm^{-1}
25	1653	1522	3287	3387
50	1653	1522	3287	3374
75	1653	1518	3289	3378
100	1652	1518, 1500	3289	3389, 3482
125	1653, 1682	1501	3289	3392, 3552
140	1685 (1653 zayıf)	1499	3293	3392, 3484, 3539,



Şekil 4.2. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş -OH ve -NH bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları.



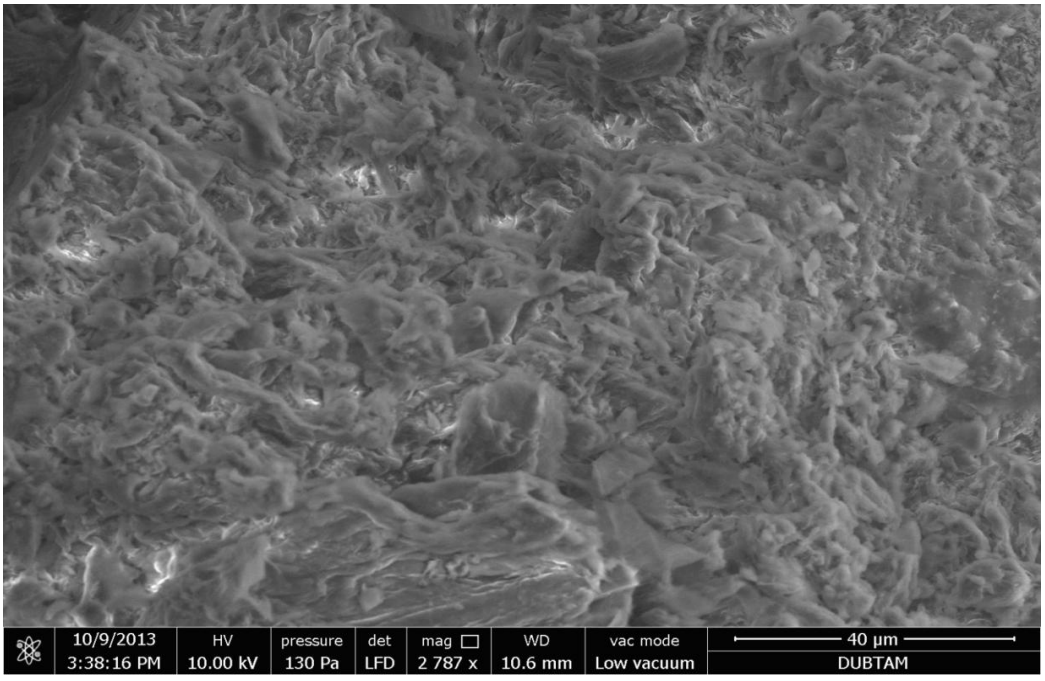
Şekil 4.3. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin seçilmiş Amid I ve Amid II bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları.

4.3. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu

Organojelatörlerin, kendiliğinden oluşan nanofiberlerin birbirine dolanması ile üç-boyutlu ağ yapısı sayesinde organojel oluşturduğu iyi bilinmektedir (George ve Weiss 2006). Organojelatörlerin böyle nanoyapıları, bir elektron mikroskobu teknolojisi kullanılarak gözlemlenebilir. Ayrıca, elektron mikroskopik analizleri (TEM/SEM) için kuru numune bir jel numunesinin genellikle vakum altında kurutulmasından sonra kaplanması ile hazırlanır. Bununla birlikte, FAE'ler gibi yüksek kaynama noktasına sahip organik sıvılar ile oluşturulan organojeller için kaplama metodu, kuru numune (kserojel) vermediği için kullanılamaz. Şu anda kullanılan sistemlerde örnek hazırlama, bir tetrar çöktürme ile hazırlanır (Suzuki ve ark. 2009). Bis(aminoalkol) okzalamitler oda sıcaklığında hegzanda çözünmediği için, FAE jelinden hızlı çöktürme ile hegzanda

örnek hazırlanması oldukça kullanışlıdır. Organojel hegzanda çalkalanarak tahrip olmasına rağmen, nano-ölçekli ağ hızlı çökme yoluyla korunur. Şekil 4.4 alan salım taramalı elektron mikroskobunu göstermektedir. SEM görüntüleri, kendiliğinden oluşan nanofiberler ile oluşturulan sarmal demedi göstermektedir. Organojelatörlerin neden bir sarmal nanofiber verdiği açık değildir, ancak bis(aminoalkol) oksalamitlerin kiral yapısı bundan sorumlu olabilir.

5 mg (S,S)-4 jelatörünün 1 mL LEE içinde hazırlanan jel yapısından hegzan ekstraksiyonu ile LEE çözücüsü uzaklaştırıldı. Bu aşamada organojeller kuvvetlice karıştırarak, heksan ilave edildi ve beyaz çökelti filtre edildi, hegzanla yıkandı. Daha sonrasında freeze-dry ile vakum altında 24 saat bekletildikten sonra, kserojel halinde ele geçen jelatörün SEM görüntüsü alındı.



Şekil 4.4. 5 mg (S,S)-4 jelatörünün 1 mL LEE çözücüsü içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

4.4. Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

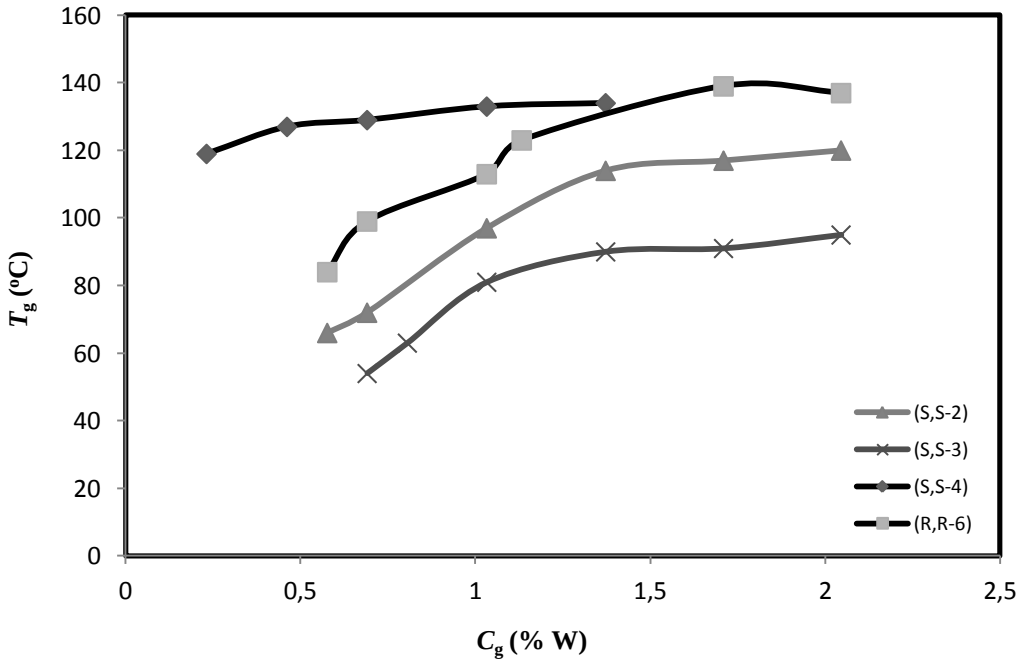
Jelatörün 1 mL organik çözücüdeki, 10 mm'lik iç çaplı deney tüpünde hazırlanan jelinin üzerine 0,250 gramlık çelik bir bilyenin bırakılarak bir yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 ^oC artacak şekilde ısıtıldı. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık T_g, jelin erime noktası olarak belirlendi. Bu işlem farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jellerle tekrarlandı (Trivedi ve ark. 2004).

Çizelge 4.3'de (S,S)-2, (S,S)-3, (S,S)-4 ve (R,R)-6 jelatörleriyle 1 mL LEE içinde hazırlanan bis(aminoalkol) okzalamit jellerinin jelatör molekülleri konsantrasyonuna (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) gösterilmiş ve Şekil 4.5'te bunlara ait grafikler verilmiştir.

Farklı jelatörler ve konsantrasyonlarda hazırlanan jeller için belirlenen jel-sol geçiş sıcaklıkları (T_g) jelatör konsantrasyonlarının arttırılması ile jellerin termal kararlıklarının arttığı gösterilmiştir (Şekil 4.5). Şekil 4.5'den görüldüğü gibi (S,S)-4 jelatörünün T_g değerleri konsantrasyon değişiminden fazla etkilenmemiş ve düşük konsantrasyolarda bile yüksek T_g değerleri göstermiştir.

Çizelge 4.3. LEE çözücüsü içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g(% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

(S,S)-2		***(S,S)-3***		***(S,S)-4***		***(R,R)-6***	
C_g	T_g (^{o}C)	C_g	T_g (^{o}C)	C_g	T_g (^{o}C)	C_g	T_g (^{o}C)
0,577	66	0,691	54	0,232	119	0,577	84
0,691	72	0,806	63	0,462	127	0,691	99
1,033	97	1,033	81	0,691	129	1,033	113
1,373	114	1,373	90	1,033	133	1,133	123
1,710	117	1,710	91	1,373	134	1,710	139
2,046	120	2,046	95	-	-	2,046	137



Şekil 4.5. LEE çözücüsü içinde farklı jelatörlerle hazırlanan jellerinin konsantrasyonlarına (C_g(% W)) karşı erime noktaları (T_g) grafikleri.

4.4.1. ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

Eğer sol-jel geçişi kristallerin erimesi ile karşılaştırılabilir durumda ise, sol-jel geçiş entalpisi, van't Hoff bağıntısından bulunabilir (Eşitlik 4.1). ΔH_g jelatörlerin yağ asidi esterleri içerisindeki jelleşme entalpileri, $\ln C_g$ (jelatör moleküllerinin konsantrasyonu-% w) karşı $1/T_g$'nin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğruların eğiminden belirlendi (Seo ve Chang 2005).

$$\frac{dInC_g}{d1/T_g} = -\frac{\Delta H_g}{R} \qquad R = 8{,}314 \text{ J/mol K} \qquad \text{(Eşitlik 4.1)}$$

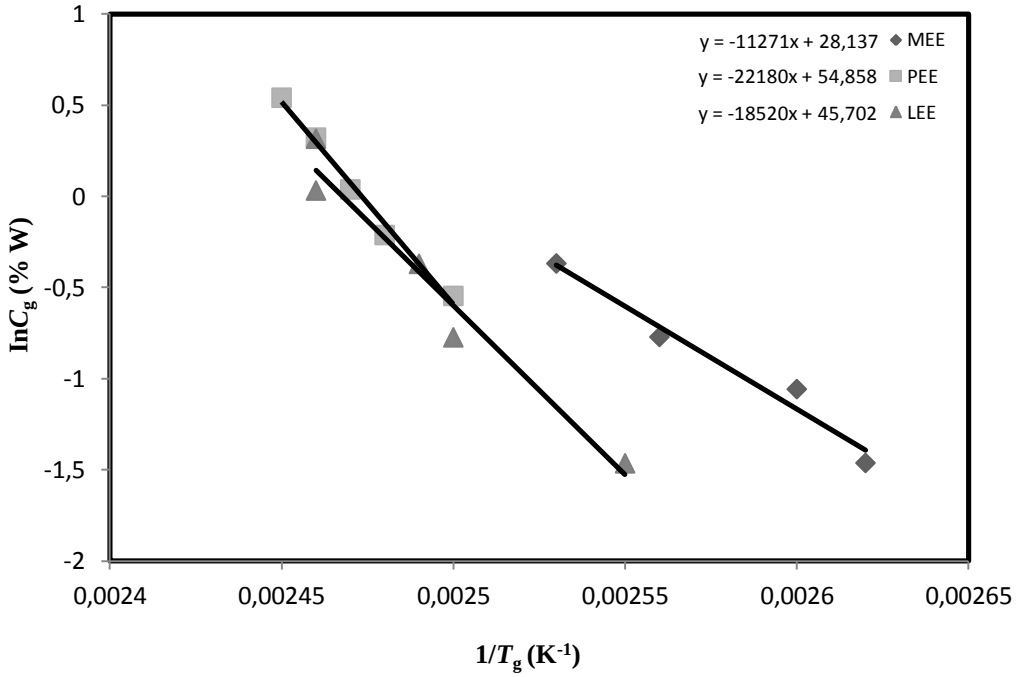
Van't Hoff denklemi

Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'te (S,S)-4 jelatörüyle 1 mL MEE, PEE, LEE gibi yağ asidi etil esterleri ve PİE, MİE, LİE gibi yağ asidi izopropil esterleri içinde hazırlanan jellerinin $\ln C_g$ karşı $1/T_g$ gösterilmiş ve sırasıyla Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de bunlara ait grafikler verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri ΔH_g belirlenerek Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6'dan görüldüğü gibi bis(aminoalkol) okzalamidler (BAOA) türevleri içinde (S,S)-4 jelatörü, (S,S)-1 jelatörünün MEE çözücüsündeki jeli hariç, tüm çözücülerde jel-sol geçiş entalpisinin yüksek olmasına bağlı olarak kararlı ağ yapısı vermiştir.

Çizelge 4.4. (S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin $\ln C_g$ karşı $1/T_g$ değerleri.

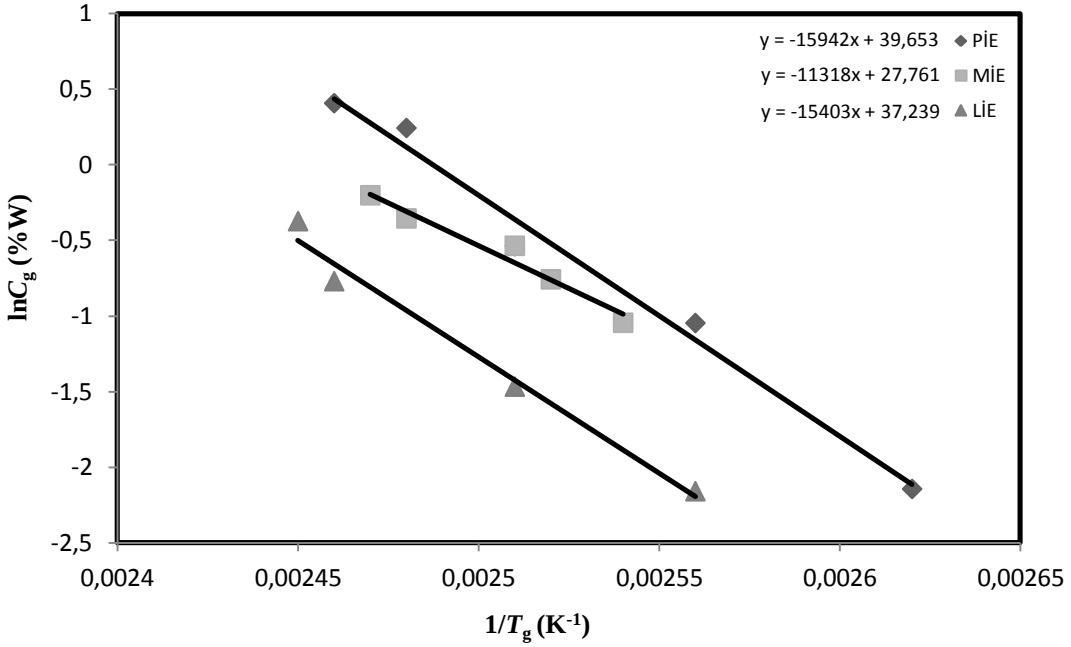
MEE		***PEE***		***LEE***	
$\ln C_g$	$1/T_g(K^{-1})$	$\ln C_g$	$1/T_g(K^{-1})$	$\ln C_g$	$1/T_g(K^{-1})$
-0,367	0,00253	0,542	0,00245	0,317	0,00246
-0,770	0,00256	0,323	0,00246	0,033	0,00246
-1,056	0,00260	0,039	0,00247	-0,369	0,00249
-1,461	0,00262	-0,211	0,00248	-0,772	0,00250
-	-	-0,545	0,00250	-1,463	0,00255



Şekil 4.6. (S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi etil esterlerinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Çizelge 4.5. (S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterlerinde hazırlanan jellerinin lnC_g karşı $1/T_g$ değerleri.

PİE		***MİE***		***LİE***	
lnC_g	$1/T_g$ (K^{-1})	lnC_g	$1/T_g$ (K^{-1})	lnC_g	$1/T_g$ (K^{-1})
0,407	0,00246	-0,202	0,00247	-0,373	0,00245
0,243	0,00248	-0,355	0,00248	-0,770	0,00246
-0,539	0,00251	-0,536	0,00251	-1,467	0,00251
-1,047	0,00256	-0,758	0,00252	-2,159	0,00256
-2,144	0,00262	-1,045	0,00254	-	-



Şekil 4.7. (S,S)-4 jelatörünün farklı yağ asidi izopropil esterlerinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Çizelge 4.6. Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1}).

Jelatör / Solvent	*(S,S)-1*	*(S,S)-2*	*(S,S)-3*	*(S,S)-4*	*(R,R)-6*
LEE	-	20,785	24,684	153,975	26,131
LİE	-	40,439	21,666	128,060	23,890
MEE	102,350	30,845	30,254	93,707	13,011
MİE	-	9,844	41,063	94,098	19,662
PEE	-	26,513	33,463	184,404	50,075
PİE	-	62,170	38,860	132,540	-

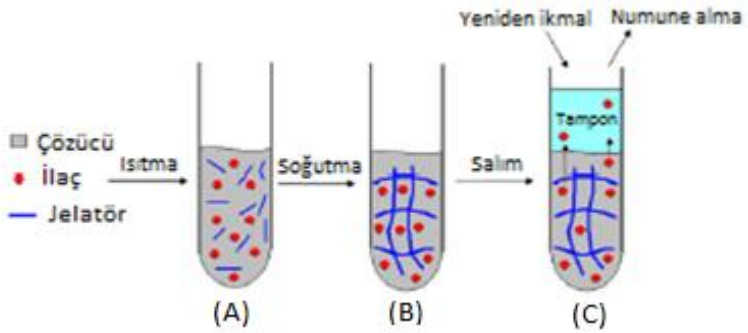
BAOA türevleri içinde jel-sol geçiş entalpisinin yüksek olmasına bağlı olarak kararlı ağ yapısı vermesi, yağ asidi esterlerinin hepsiyle transparan jel vermesi, MJK'nun düşük olması nedenleriyle (S,S)-4 organojelatör olarak seçilmiş ve kontrollü ilaç salım çalışmaları bu organojelatör ile yapılmıştır.

4.5. Salım Çalışmaları

4.5.1. İlacın Jel Ağı İçine Hapsedilmesi

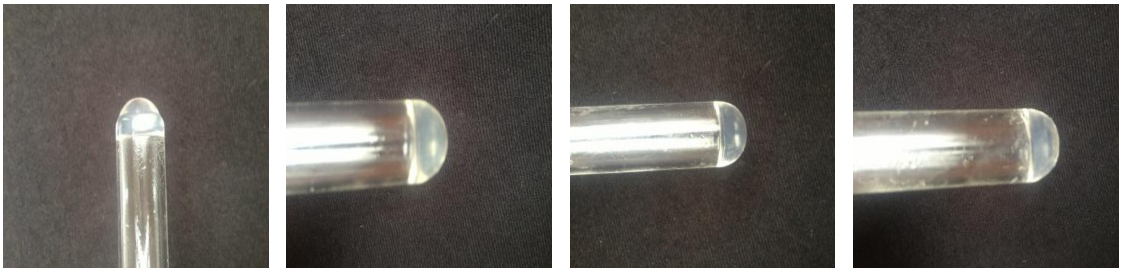
Aşağıdaki şekilde A tüpündeki jelatör ve kırmızı nokta ile gösterilmiş olan NSAID'nin ısıtılıp, B'de soğutulmasıyla ilaç moleküllerinin jelatörün nano boşluklarına

hapsedilmesi; C şeklinde ise supramoleküler jel ağındaki NSAID'nin salımının şematik olarak gösterimi;



Şekil 4.8. İlacın jel ağı içine hapsedilmesinin şematik gösterimi (Cao ve ark. 2008).

Şekil 4.9'da 1:1 mol oranında 3.5 mg (S,S)-4 jelatörü-2.0 mg Ib (ibuprofen)'nin 1 mL LEE, PEE, MİE ve LİE çözücüleri içerisinde hazırlanan jellerinin fotografları verilmiştir.



(S,S)-4/LEE-İlaç (Ib) (S,S)-4/PEE-İlaç (Ib) (S,S)-4/MİE-İlaç (Ib) (S,S)-4/LİE-İlaç (Ib)

Şekil 4.9. (S,S)-4 jelatörleri ile ilaç hapsedilerek hazırlanmış jellerin çekilmiş fotoğrafları.

4.5.2. *In vitro* İlaç Salım Çalışması

4.5.2.1. Karışımların Analizi

Tayini yapılacak karışım iki madde ihtiva ediyor ve maddelerden birinin absorpsiyon yaptığı yerde, ötekide yapıyorsa şöyle hareket edilir. Maddelerin absorpsiyon maksimumu yaptıkları λ_1 ve λ_2 noktalarındaki absorpsiyonlar ölçülür. Bunlar,

$(\lambda_1)\ A_1 = \varepsilon_M bc_M + \varepsilon_N bc_N$ (Eşitlik 4.1)

$(\lambda_2)\ A_2 = \varepsilon'_M bc_M + \varepsilon'_N bc_N$ (Eşitlik 4.2)

Eşitlik 4.1 ve Eşitlik 4.2'den c_M ve c_N'nin hesaplanabilmesi için, ε_M, ε_N, ε'_M ve ε'_N'nin değerlerinin bilinmesi gerekir. Bunun içinde şunlar yapılır. Saf M maddesi alınır ve bundan konsantrasyonu belli bir çözelti hazırlanır. Bu çözeltinin λ_1 ve λ_2 dalga boylarındaki absorpsiyonları okunur. Beer kanunundan yararlanarak ε_M ve ε'_M hesaplanır. Bundan sonra saf N maddesi alınır, aynı işler yapılarak ε_N ve ε'_N hesaplanır. Bulunan bu değerler yerine konarak c_M ve c_N konsantrasyonları bulunur (Gündüz 2005).

222 nm'de Ib (ibuprofen) ve 208 nm'de (S,S)-4 jelatörü absorpsiyon maksimumu yapmaktadır. İbuprofenin tayinin yapıldığı dalga boyunda (S,S)-4 jelatörüde absorpsiyon yapmaktadır. Bu nedenle yukarıda bahsi geçen işlem uygulanarak salım deneylerinde ibuprofen tayinleri yapılmıştır. Ib (ibuprofen) ve jelatör ((S,S)-4)'e ait bulunan molar absorptiviteler;

$(\lambda_{208})\ \varepsilon_{Ib} = 8997\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$ $(\lambda_{222})\ \varepsilon_{Ib} = 9566\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$

$(\lambda_{208})\ \varepsilon_{(S,S)-4} = 24123\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$ $(\lambda_{222})\ \varepsilon_{(S,S)-4} = 11300\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$

4.5.2.2. pH'nin Etkisi

Yukarıdaki gibi jelin nano boşluklarına ilaç hapsedilerek hazırlanan jellerle ilaç salım deneyleri Şekil 4.8'de görüldüğü gibi ilacın jel formu üzerine fizyolojik pH (7,4) , nötral pH (7,0) ve endoplazmik pH (5,5)'de 6 ml fosfat tamponu ikmal edildi. Belirli aralıklarla jel üzerindeki tampon çözeltiden 3 mL örnek çekililerek yerine 3 mL taze tampon eklendi. UV ölçümleriyle çekilen tampon çözeltiden ilacın salımı takip edildi.

Çizelge 4.7'de 1 mL LEE içinde 3,5 mg (S,S)-4 jelatörü ve 2,0 mg ibuprofen ile hazırlanan jelin 25 ^oC'de *in vitro* ilaç salım çalışmalarından elde edilen sonuçlar t (zaman) karşı W_t (t zamanında jelde kalan etkin madde miktarı) olarak gösterildi. Sonuçlar farklı matematiksel modellere uygulanarak değerlendirildi. İbuprofenin yağ asidi esterleri-(S,S)-4 jelinden salımının pH'a bağlı olduğu; düşük pH değerlerinde salım yavaşken, pH artışı ile (nötral pH = 7,0 ve fizyolojik pH =7,4'te) salımın ibuprofenin artan çözünürlüğüne bağlı olarak arttığı ve birbirine yakın olduğu görülmektedir. Çizelge 4.8'de görüldüğü üzere çeşitli modellere salım hızı verilerinin uydurulması ile açığa çıkan en yüksek korelasyon katsayısına (R^2) dayalı model ve ilaç denklemi için birbiriyle karşılaştırılan değerler, pH=7,4 ve pH=5,5'te yapılan salımların en iyi Peppas

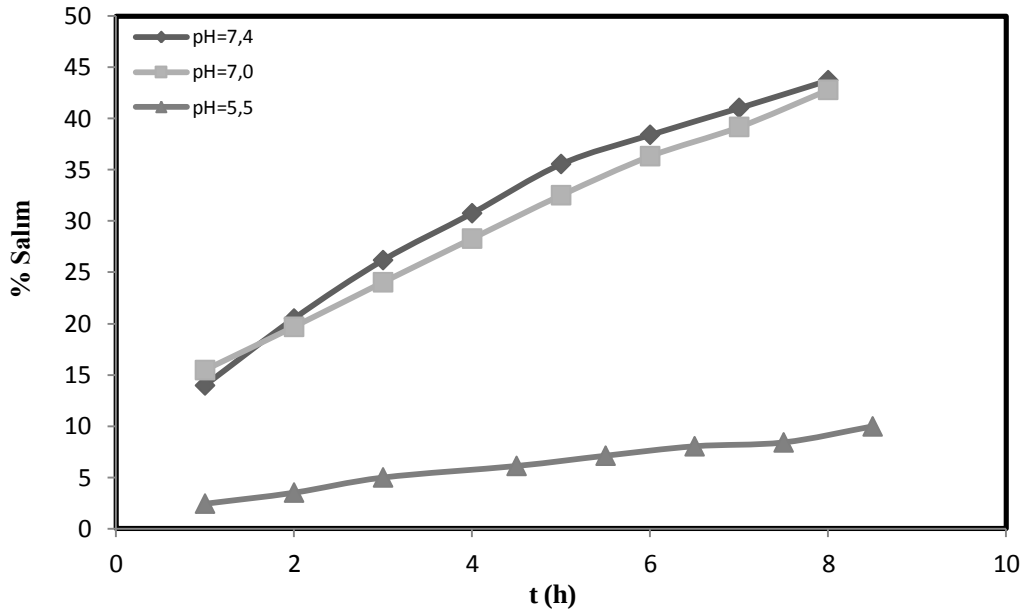
Modeli kinetikleri ile uyuştuklarını göstermiştir. pH= 7,0'da yapılan salım çalışması Birinci Derece kinetiğine uymuştur.

Çizelge 4.7. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin pH ile değişimine ait deneysel veriler.

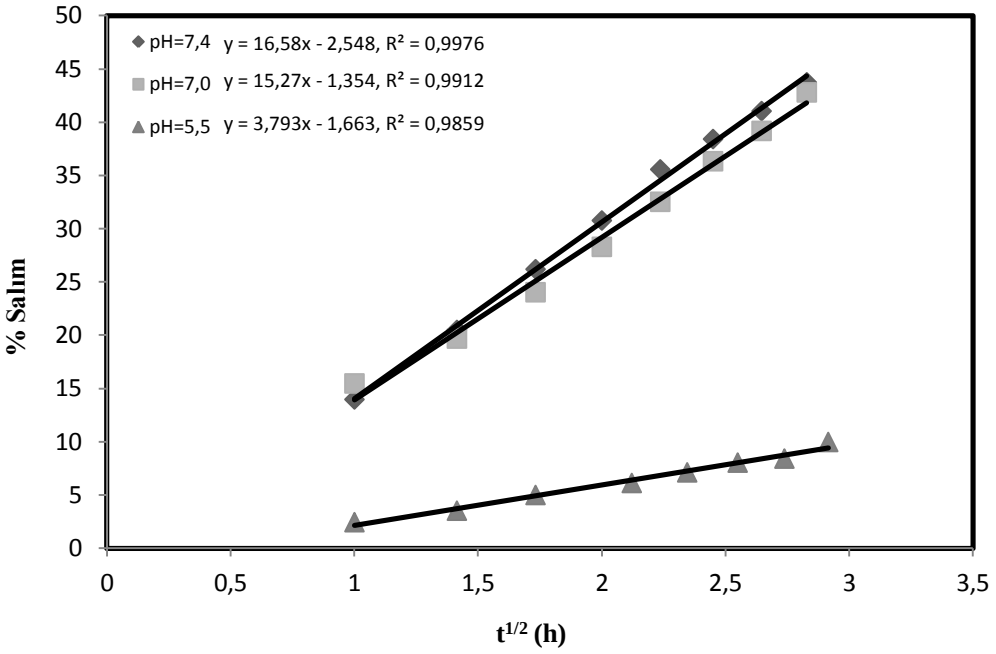
pH=7,4		***pH=7,0***		***pH=5,5***	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1,0	1,7210	1,0	1,6910	1,0	1,9515
2,0	1,5905	2,0	1,6067	2,0	1,9299
3,0	1,4765	3,0	1,5197	3,0	1,9004
4,0	1,3850	4,0	1,4345	4,5	1,8779
5,0	1,2890	5,0	1,3499	5,5	1,8580
6,0	1,2320	6,0	1,2737	6,5	1,8396
7,0	1,1795	7,0	1,2167	7,5	1,8321
8,0	1,1255	8,0	1,1444	8,5	1,8009

Çizelge 4.8. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin pH ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri.

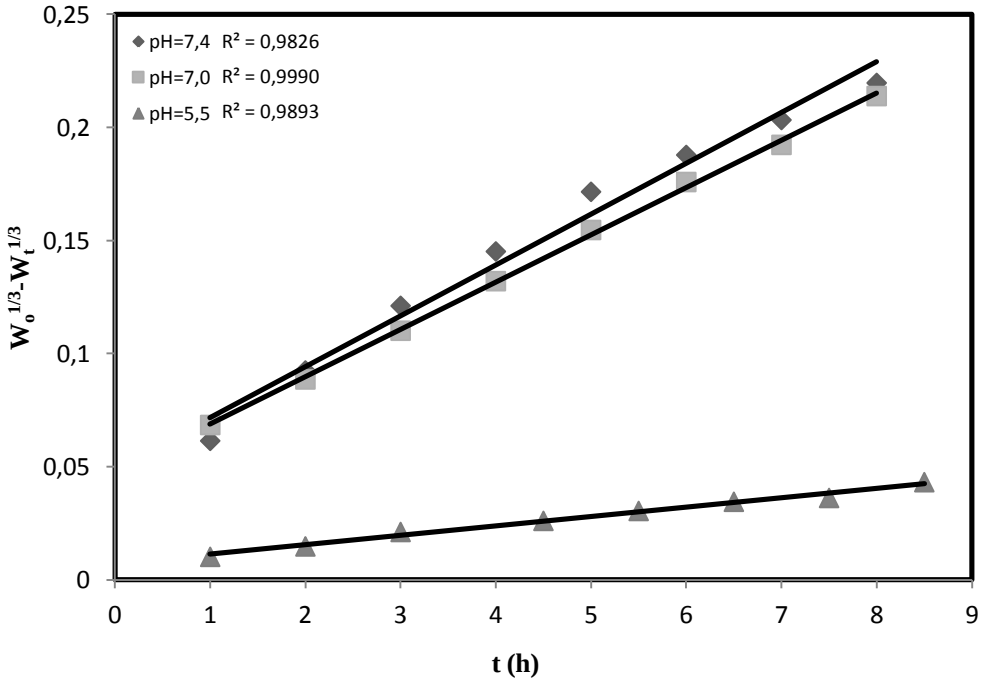
Solvent	**Model Uyumluluk Korelasyon Katsayısı (R^2)**					**Peppas için 'n' değerleri**	**En uyumlu model**
	Sıfır Derece	**Birinci Derece**	**Higuchi Modeli**	**Hixson-Crowell modeli**	**Peppas modeli**		
pH=7,4	0,9712	0,9872	0,9976	0,9826	0,9980	0,5574	Peppas Modeli
pH=7,0	0,9963	0,9993	0,9912	0,9990	0,9876	0,5019	Birinci Derece
pH=5,5	0,9888	0,9895	0,9859	0,9893	0,9940	0,6500	Peppas Modeli



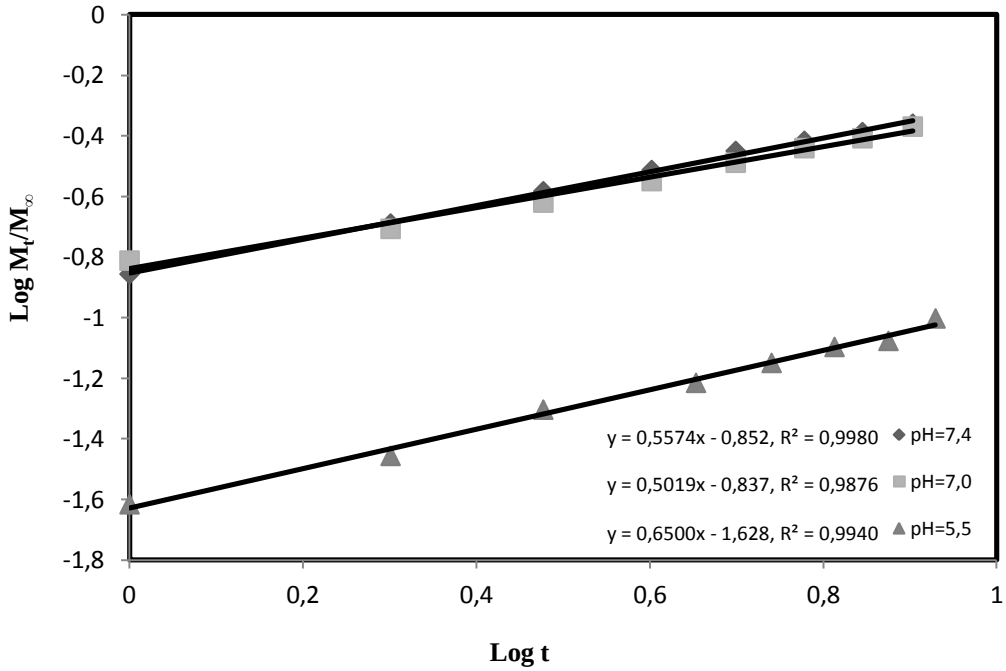
Şekil 4.10. pH'a bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.



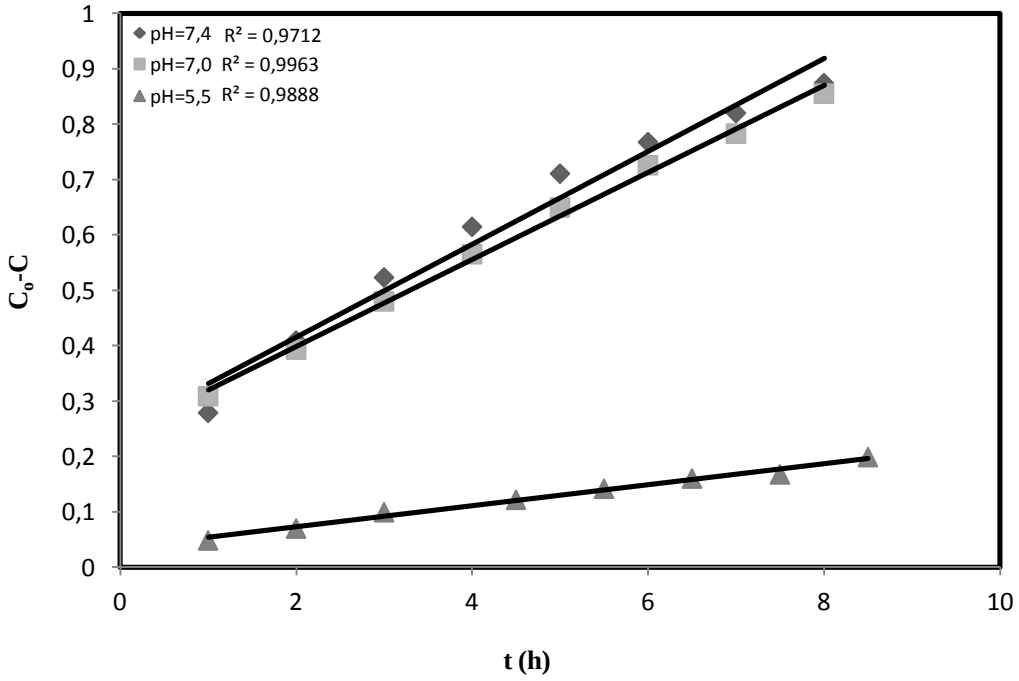
Şekil 4.11. pH'a bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri.



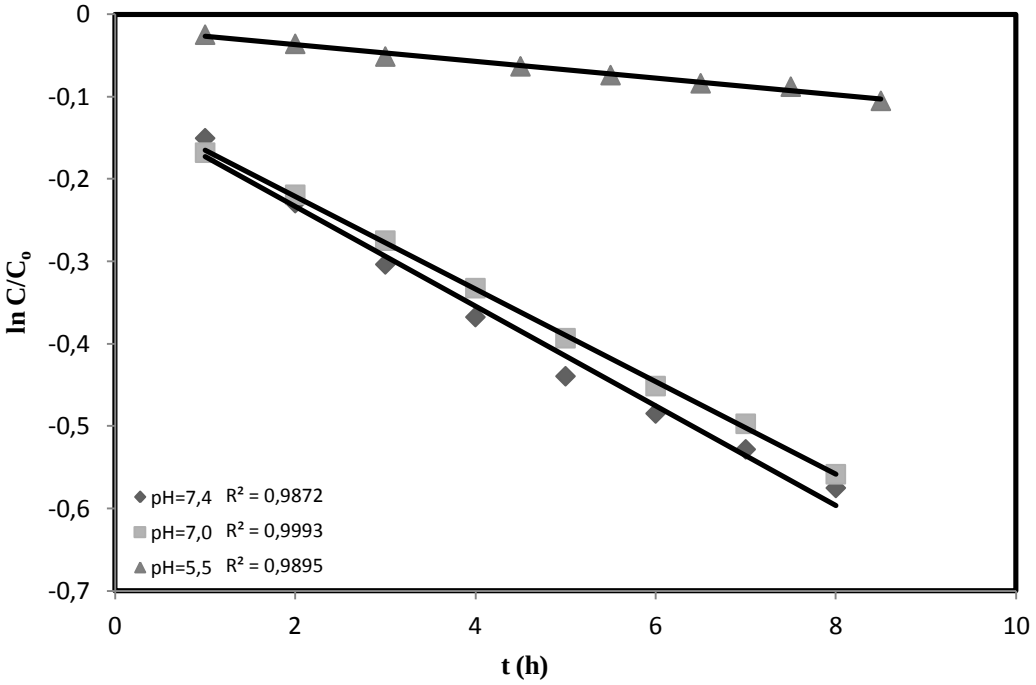
Şekil 4.12. pH'a bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.13. pH'a bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.14. pH'a bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.15. pH'a bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri.

4.5.2.3. Çözücü Etkisi

Farklı çözücülerde (1 mL LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve 3,5 mg jelatör ((S,S)-4) ile hazırlanarak 2,0 mg ilaç (İbuprofen) hapsedilmiş jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.9'da verildi ve grafik edildi. Şekil 4.16'da % Salım grafiklerinde görüldüğü üzere fizyolojik pH (7,4)'da çözücü yapısının ibuprofen salımını etkilediği; yağ asitlerinin etil esterlerinde ibuprofenin % Salımı pek değişmezken; yağ asitlerinin izopropil esterlerinde ise % Salım'ın zincir uzunluğuna bağlı olduğu, zincir uzunluğu arttıkça % Salım'ın azaldığı görülmektedir. Tasarlanmış formülasyonların salım oranı profilinin eğri uydurma sonuçları, salım hızı ve mekanizması üzerinde bir fikir veren Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. En yüksek korelasyon katsayısına (R^2) dayalı model ve ilaç denklemi için birbiriyle karşılaştırılan değerler, LİE, MEE, MİE, PEE çözücüleri ile hazırlanan formülasyonlarda yapılan salımların en iyi Higuchi Modeli kinetikleri ile uyuştuklarını göstermiştir. LEE ve PİE çözücüleri ile hazırlanan formülasyonlar sırasıyla Birinci Derece ve Peppas Modeli kinetikleriyle uyuşmuşlardır. Farklı çözücülerde hazırlanan ilaç yüklü jellerin salım dinamikleri Korsmeyer-Peppas eşitliği kullanılarak araştırıldı.

Çizelge 4.10'da n değerlerinden görüldüğü üzere, spesifik olarak LEE, MİE, PİE LİE, MEE ve PEE (sarasıyla n=0,5597, 0,6249, 0,7439, 0,9685, 0,9586, 0,9008) Fick`e uymayan salım (Anomalous transport) mekanizması izlemişlerdir. LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PEİ çözücüleri sırasıyla 14, 15, 16, 17, 18, 19 karbon atomu içermekte ve bu nedenle PİE'den LEE'e doğru hidrofobik karakterler azalmaktadır. Çözücülerin hidrofobik karakteri azaldıkça; PİE içinde hazırlanan jel matriksinden ilaç salımı Peppas modeli ve LİE, MEE, MİE ve PEE'de Higuchi kinetği gösterirken, LEE'de birinci derece salım kinetiğine kaymıştır. Spesifik olarak, ilaç molekülleri tarafından maruz kalınan taşıma direnci düşük olan ve buna bağlı olarak ilaç moleküllerinin ağı bırakması kolay olan ilaç taşınmasının, Higuchi Modeline kinetiğine uyum sağladığı söylenebilir. Özel olarak, süper absorbentin dış yüzeyindeki ilaç molekülleri doğrudan çözelti fazında çözülebilir; aynı anda, iç ağlardaki ilaç molekülleri konsantrasyon gradyanı etkisi ile yayaş yavaş çözelti fazının dışına doğru geçebilir. Buna göre, taşıma direnci arttıkça ilaç salımı hızı yüzey çözünme-difüzyonu etkileri ile kontrol edilmeye başlar. Sonuç olarak, ilaç salım davranışı Higuchi Modelinden sapmaya başlar ve yerini sıfır-derece veya birinci-dereceden kinetikler izler. LEE çözücüsü ile hazırlanan ilaç yüklü jelinin LEE çözücüsünün jelin taşıma direncini arttırdığı ve bu nedenle ilaç salımının birinci-derece salım modeli kinetiği izlediği sonucuna varılmıştır. Çözücülerin ilaç salımı üzerine etkisi, salım profillerinin matematiksel olarak karşılaştırılmaları ile incelenmiştir. Bu amaçla, karşılaştırılan formülasyonlar arasında fark ve benzerlik faktörleri hesaplanmıştır. Çizelge 4.11'de farklı çözücülerde hazırlanan jellerin ilaç salım profillerinin LEE referansı ile karşılaştırıldığı formülasyonlara ait fark faktörü (f_1) ve benzerlik faktörü (f_2) verileri verilmiştir. Burada, referans numune olarak alınan LEE, test numunesi olarak alınan diğer jeller ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma ilk sekiz saat için yapılmıştır. Çizelge 4.11'de yer alan f_1 ve f_2 verilerine göre MEE ve MİE'nin salım profillerinin LEE ile benzer olduğu, LİE, PEE, PİE'nin ise farklı olduğu bulunmuştur.

Çizelge 4.9. Farklı çözücülerde hazırlanan jellerin ilaç salımına ait deneysel veriler.

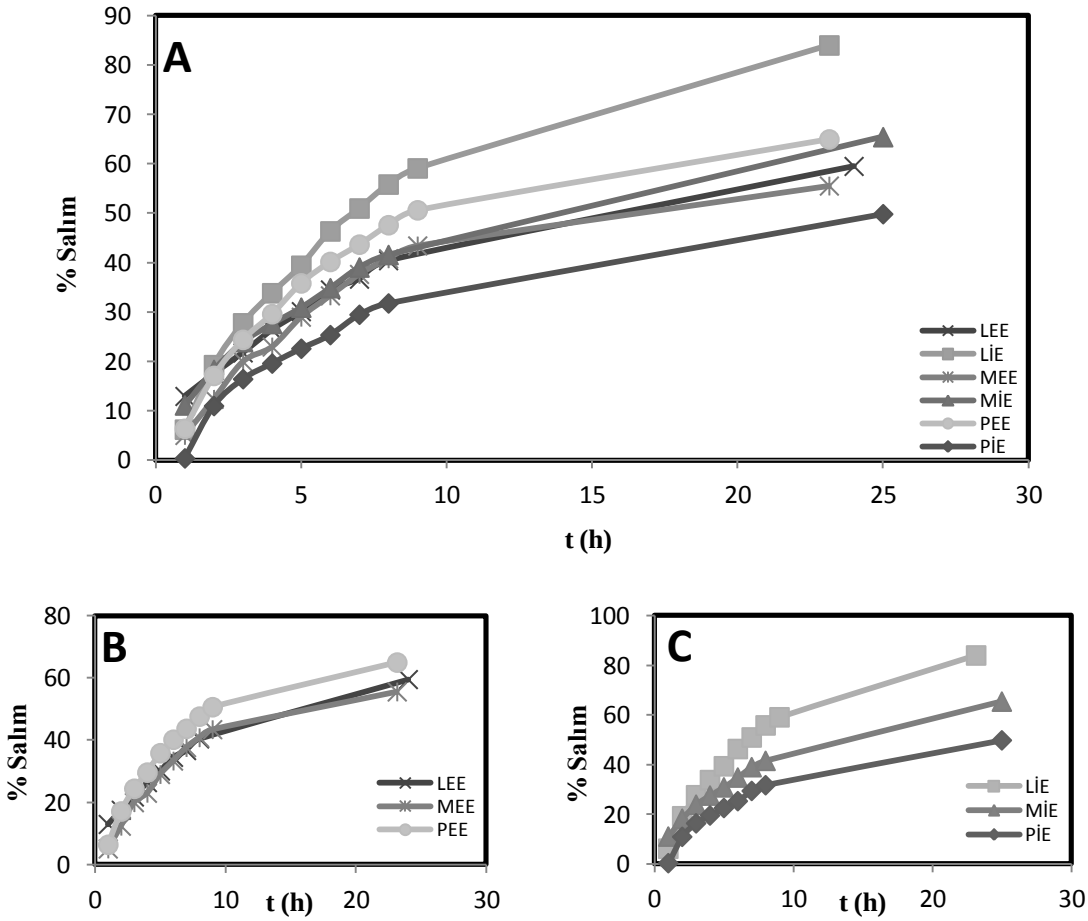
LEE		***LİE***		***MEE***		***MİE***		***PEE***		***PİE***	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1	1,7414	1	1,8758	1	1,8993	1	1,7779	1	1,8725	1	1,9922
2	1,6505	2	1,6147	2	1,7530	2	1,6339	2	1,6582	2	1,7802
3	1,5648	3	1,4454	3	1,6015	3	1,5212	3	1,5122	3	1,6715
4	1,4725	4	1,3235	4	1,5410	4	1,4480	4	1,4082	4	1,6083
5	1,3979	5	1,2122	5	1,4205	5	1,3818	5	1,2835	5	1,5481
6	1,3100	6	1,0731	6	1,3339	6	1,3028	6	1,1967	6	1,4929
7	1,2665	7	0,9802	7	1,2472	7	1,2193	7	1,1267	7	1,4106
8	1,1915	8	0,8832	8	1,1838	8	1,1684	8	1,0480	8	1,3647
24	0,8097	9	0,8179	9	1,1318	25	0,6914	9	0,9875	25	1,0033
-	-	23,15	0,3199	23,15	0,8893	-	-	23,15	0,7005	-	-

Çizelge 4.10. Farklı çözücülerde hazırlanan jellerin ilaç salımına ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri.

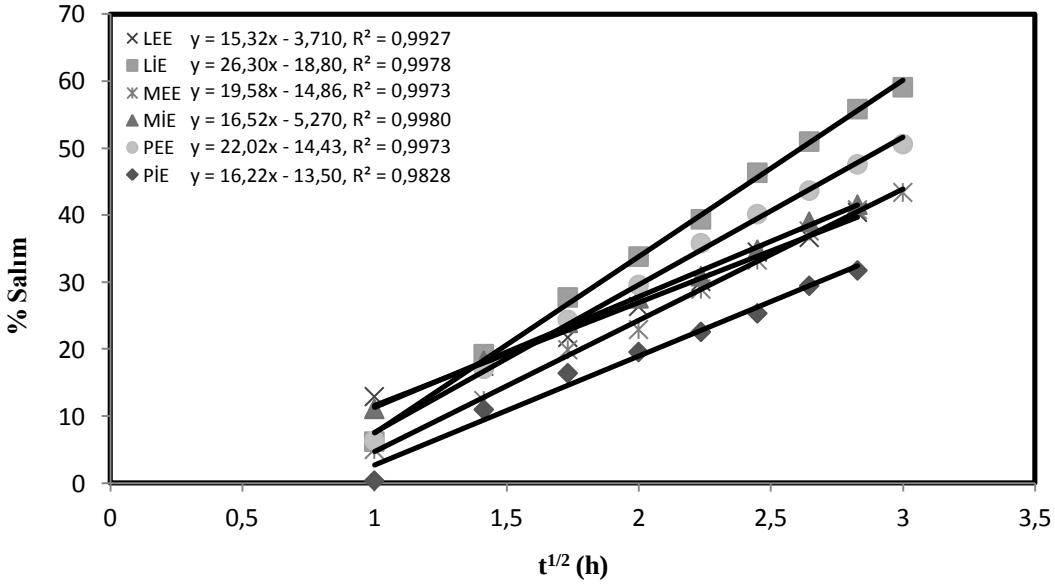
Çözücü	**Model Uyumluluk Korelasyon Katsayısı (R^2)**					**Peppas için 'n' değerleri**	**En uyumlu model**
	Sıfır Derece	**Birinci Derece**	**Higuchi Modeli**	**Hixson-Crowell modeli**	**Peppas modeli**		
LEE	0,9936	0,9980	0,9927	0,9972	0,9931	0,5597	Birinci Derece
LİE	0,9693	0,9958	0,9978	0,9903	0,9573	0,9685	Higuchi Modeli
MEE	0,9785	0,9934	0,9973	0,9896	0,9802	0,9586	Higuchi Modeli
MİE	0,9808	0,9929	0,9980	0,9898	0,9962	0,6249	Higuchi Modeli
PEE	0,9641	0,9902	0,9973	0,9833	0,9659	0,9008	Higuchi Modeli
PİE	0,9390	0,9632	0,9828	0,9559	0,9921	0,7439	Peppas Modeli

Çizelge 4.11. Farklı çözücülerde hazırlanan jellerin ilaç salım profillerinin LEE referansı ile karşılaştırıldığı formülasyonlara ait f_1 ve f_2 verileri.

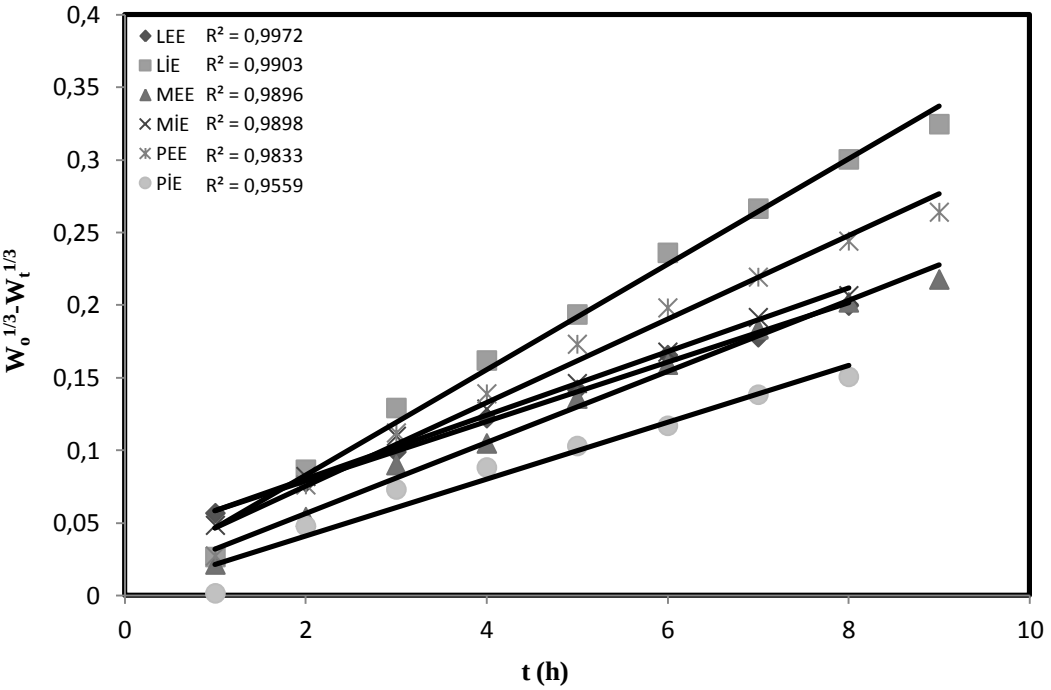
Karşılaştırma	**Fark faktörü (f_1)**	**Benzerlik faktörü (f_2)**
Ürün LEE × Ürün LİE	33,05	49,78
Ürün LEE × Ürün MEE	9,97	71,01
Ürün LEE × Ürün MİE	4,88	87,22
Ürün LEE × Ürün PEE	17,40	48,23
Ürün LEE × Ürün PİE	28,91	40,75



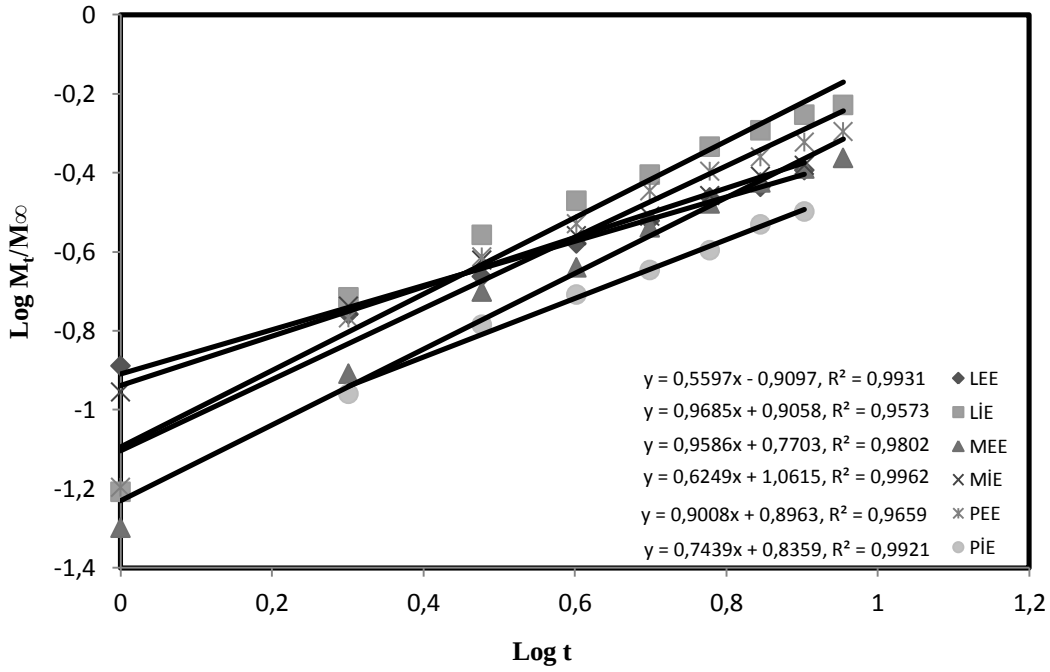
Şekil 4.16. A) Tüm çözücülere bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri. **B)** LEE, MEE ve PEE çözücülerine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri. **C)** LİE, MİE ve PİE çözücülerine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.



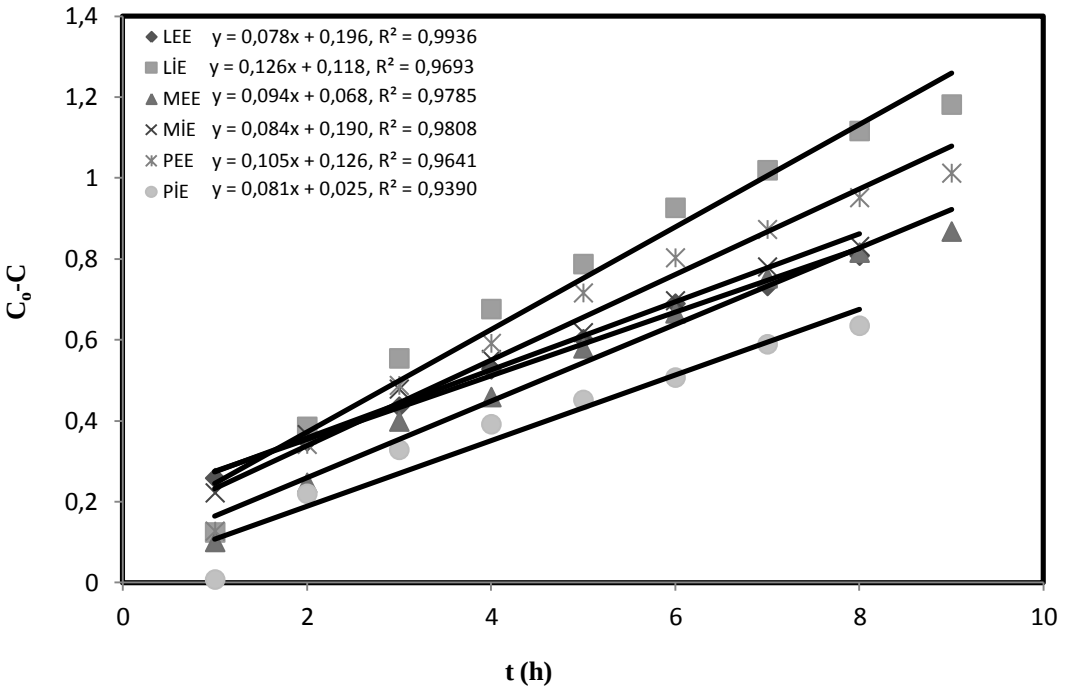
Şekil 4.17. Çözücüye bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri.



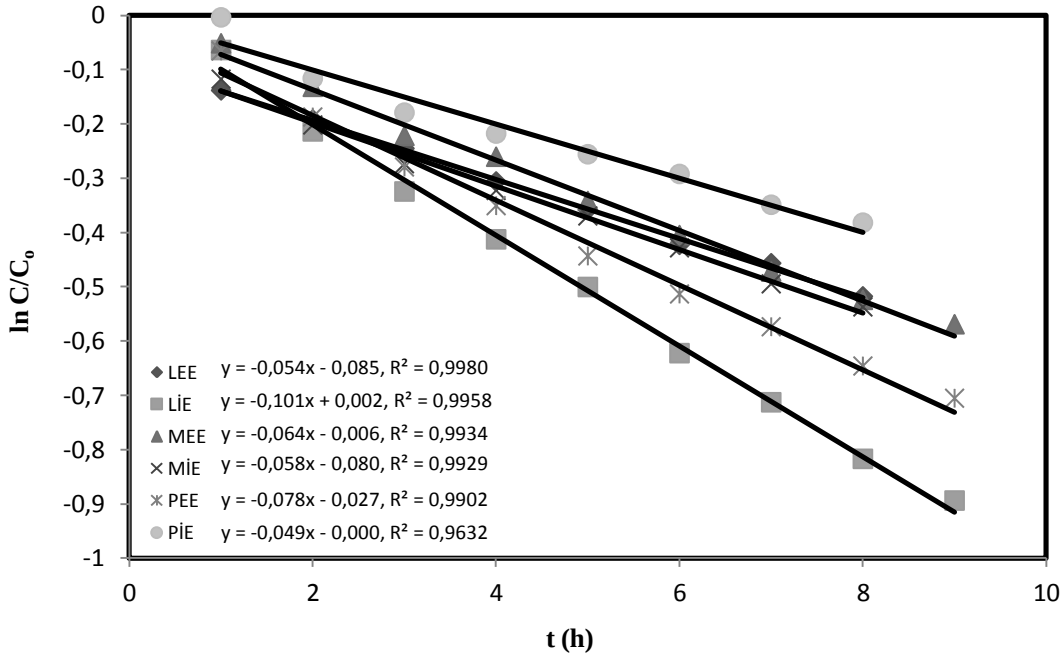
Şekil 4.18. Çözücüye bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.19. Çözücüye bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.20. Çözücüye bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.21. Çözücüye bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri.

4.5.2.4. İlaç Konsantrasyonunun Etkisi

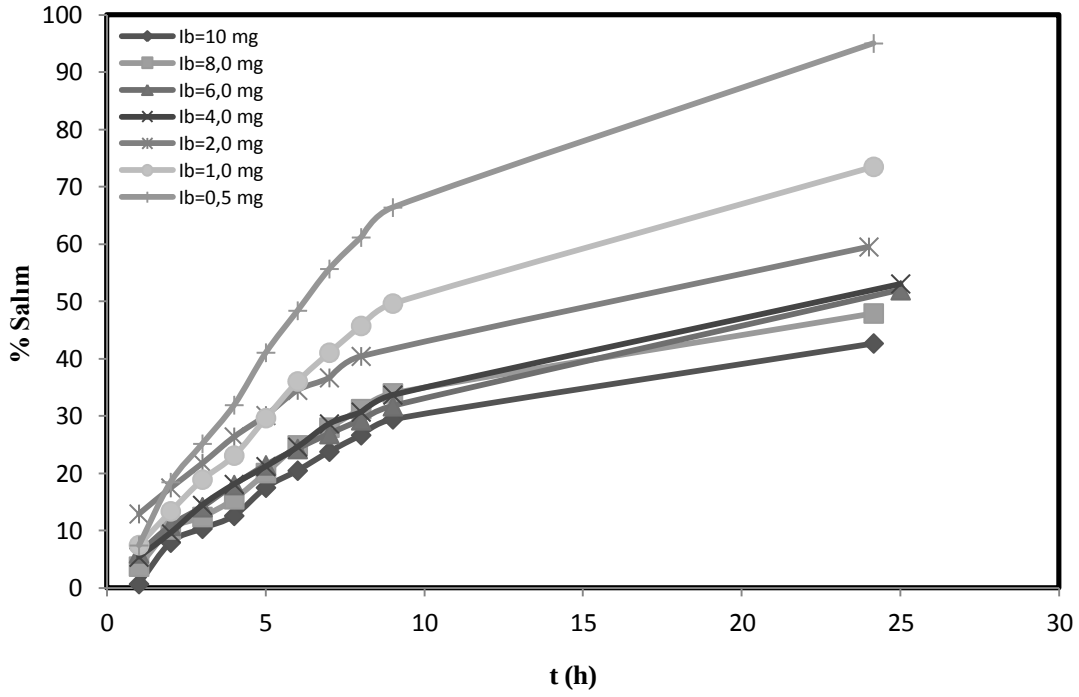
Farklı ibuprofen konsantrasyonlarında 1 mL LEE içinde ve 3,5 mg jelatör ((S,S)-4) ile hazırlanan jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.12'de verildi ve grafik edildi. Şekil 4.22'de % Salım-t (h) grafiklerinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç mikrarı arttıkça % ilaç salımının azaldığı görülmektedir. Buna karşın, Şekil 4.23'te sütün grafiğinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç mikrarı arttıkça, ilk 8 saat'te salım yapan ilaç miktarının arttığı görülmektedir. Bu nedenle, Ib içeriğinin artması ile salım hızı artmıştır. Çizelge 4.13'te görüldüğü üzere en yüksek korelasyon katsayısına (R^2) dayalı model ve ilaç denklemi için birbiriyle karşılaştırılan değerler, 10, 8,0 ve 2,0 mg ibuprofen ile hazırlanan formülasyonlarda yapılan salımların en iyi Birinci Derece kinetikleri ile uyuştuklarını göstermiştir. 6,0, 4,0 ve 1,0 mg'da yapılan salım çalışması Peppas Modeli ve 0,5 mg'da Hixson Modeli kinetikleri ile uymuşlardır. 0,5 mg Ib'de oldukça azalan Ib konsantrasyonu nedeniyle, Ib'nin çözünme hızı sınırlaması göstermesinden dolayı Hixson-Crowell modeline uyduğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.12. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç konsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler.

0,5 mg		**1,0 mg**		**2,0 mg**		**4,0 mg**	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1	0,4628	1	0,9250	1	1,7414	1	3,7846
2	0,4076	2	0,8661	2	1,6505	2	3,6163
3	0,3742	3	0,8107	3	1,5648	3	3,4225
4	0,3404	4	0,7688	4	1,4725	4	3,2764
5	0,2946	5	0,7034	5	1,3979	5	3,1522
6	0,2580	6	0,6394	6	1,3100	6	3,0163
7	0,2216	7	0,5893	7	1,2665	7	2,8543
8	0,1941	8	0,5426	8	1,1915	8	2,7721
9	0,1680	9	0,5035	24	0,8097	9	2,6530
24,15	0,0248	24,15	0,2650	-	-	25	1,8772
6,0 mg		**8,0 mg**		**10 mg**			
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**		
1	5,6364	1	7,7006	1	9,9304		
2	5,3484	2	7,1813	2	9,2080		
3	5,1531	3	7,0076	3	8,9656		
4	4,9212	4	6,7601	4	8,7403		
5	4,7151	5	6,3941	5	8,2486		
6	4,5441	6	6,0083	6	7,9522		
7	4,3878	7	5,7608	7	7,6213		
8	4,2432	8	5,5025	8	7,3336		
9	4,0962	9	5,2823	9	7,0561		
25	2,8815	24,15	4,1669	24,15	5,7322		

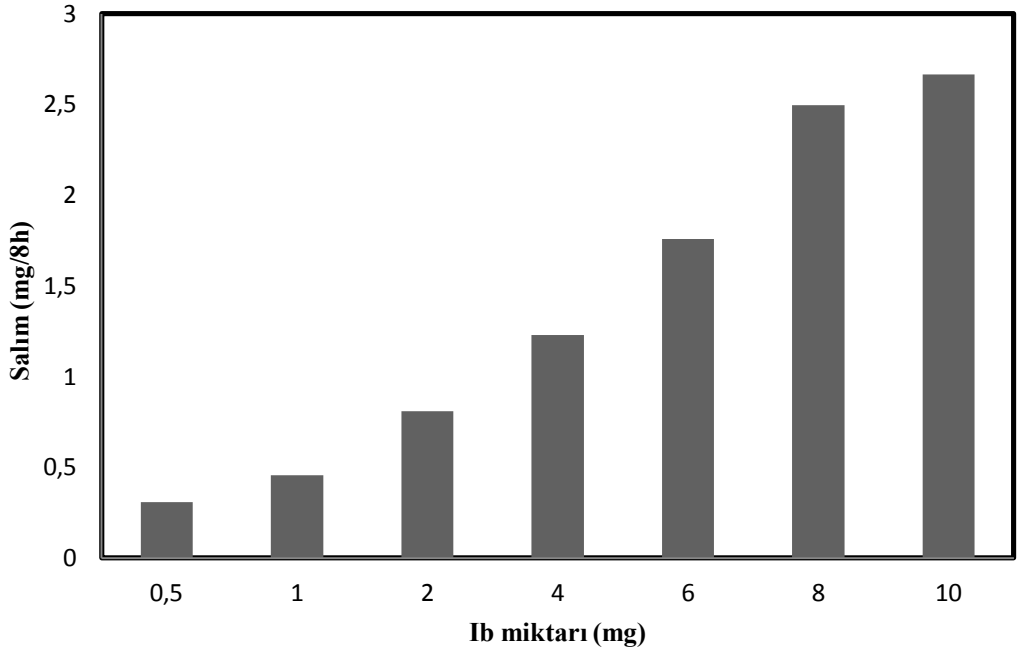
Çizelge 4.13. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç konsantrasyonları ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri.

İlaç (Ib)	Model Uyumluluk Korelasyon Katsayısı (R^2)					Peppas için 'n' değerleri	En uyumlu model
	Sıfır Derece	Birinci Derece	Higuchi Modeli	Hixson-Crowell modeli	Peppas modeli		
10 mg	0,9860	0,9923	0,9891	0,9908	0,8855	-	Birinci Derece
8,0 mg	0,9918	0,9943	0,9838	0,9941	0,9833	0,9658	Birinci Derece
6,0 mg	0,9885	0,9960	0,9977	0,9939	0,9983	0,7508	Peppas Modeli
4,0 mg	0,9920	0,9977	0,9947	0,9963	0,9981	0,8389	Peppas Modeli
2,0 mg	0,9936	0,9980	0,9927	0,9972	0,9931	0,5597	Birinci Derece
1,0 mg	0,9970	0,9953	0,9831	0,9973	0,9981	0,8741	Peppas Modeli
0,5 mg	0,9933	0,9940	0,9921	0,9980	0,9911	0,9756	Hixson Modeli

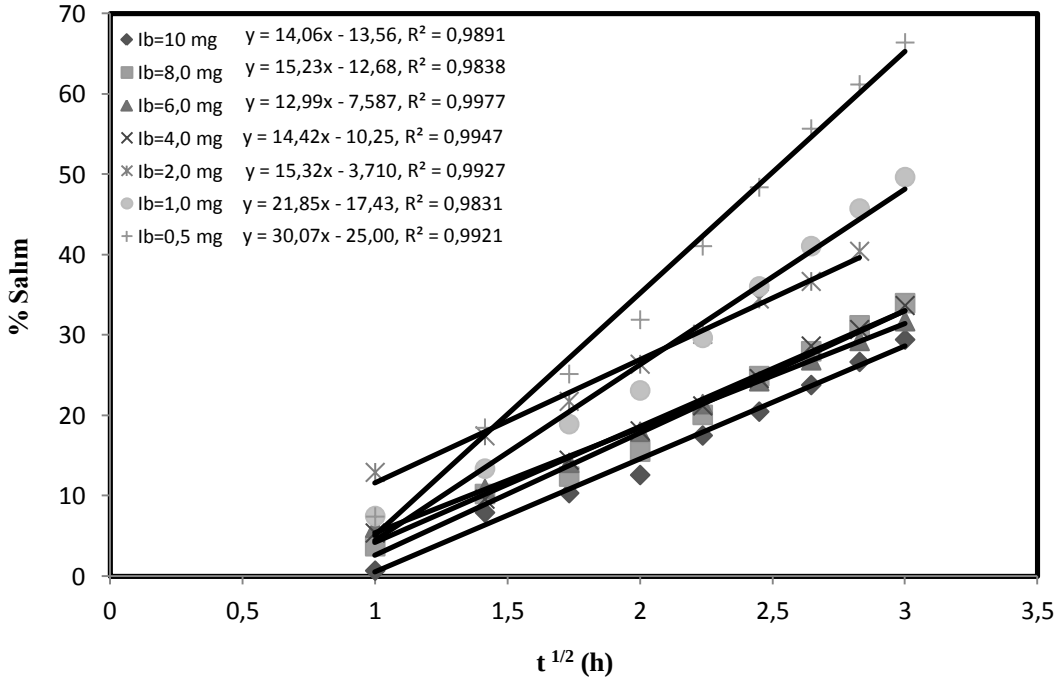


Şekil 4.22. İlaç konsantrasyonuna bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.

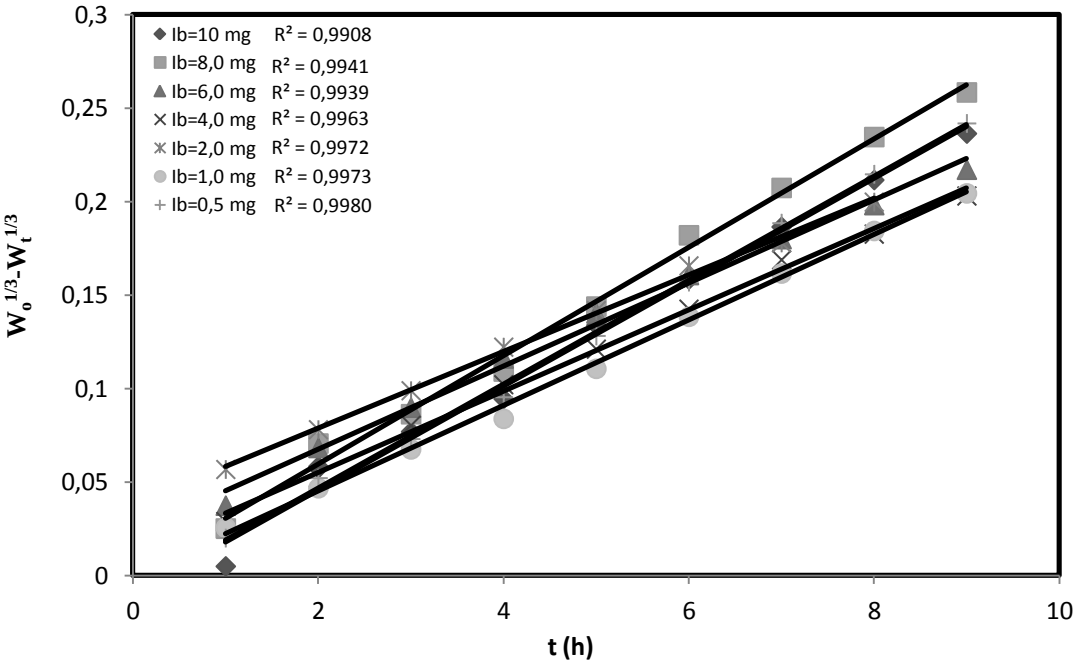
Salım deneyleri başlatıldıktan 8 saat sonra jelden salım yapan ilaç (ibuprofen) miktarı jele yüklenen ilaç miktarına karşı grafiğe geçirilmiştir.



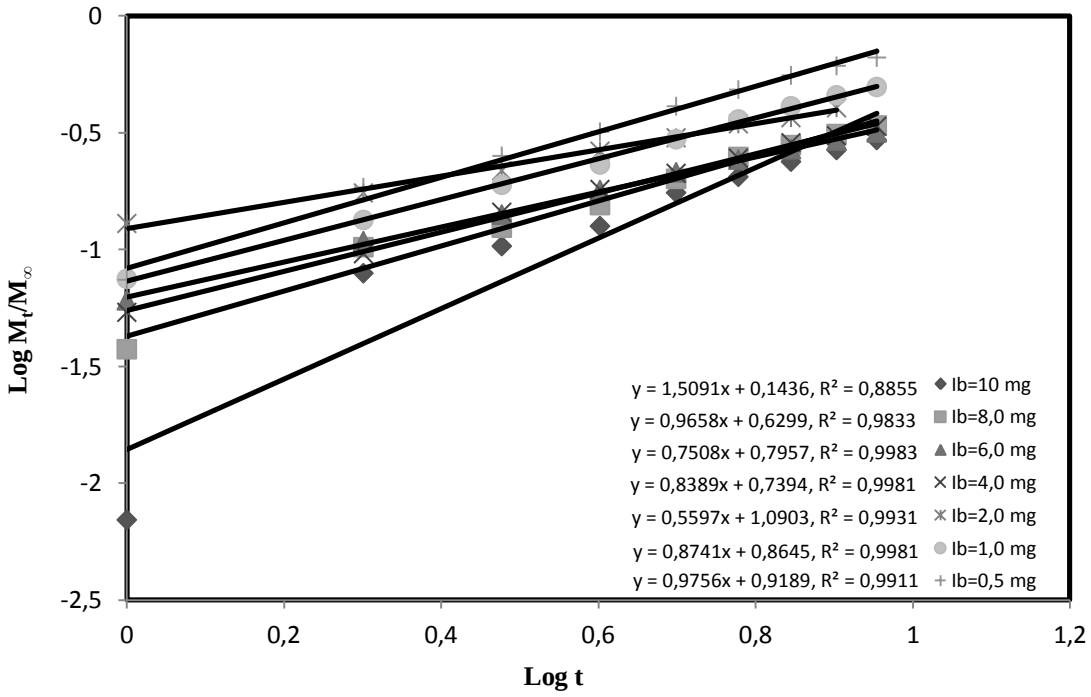
Şekil 4.23. Yüklenen ilaç konsantrasyonuna karşı ilk 8 saat'te salım yapan ilaç miktarı (mg).



Şekil 4.24. İlaç konsantrasyonuna bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri.

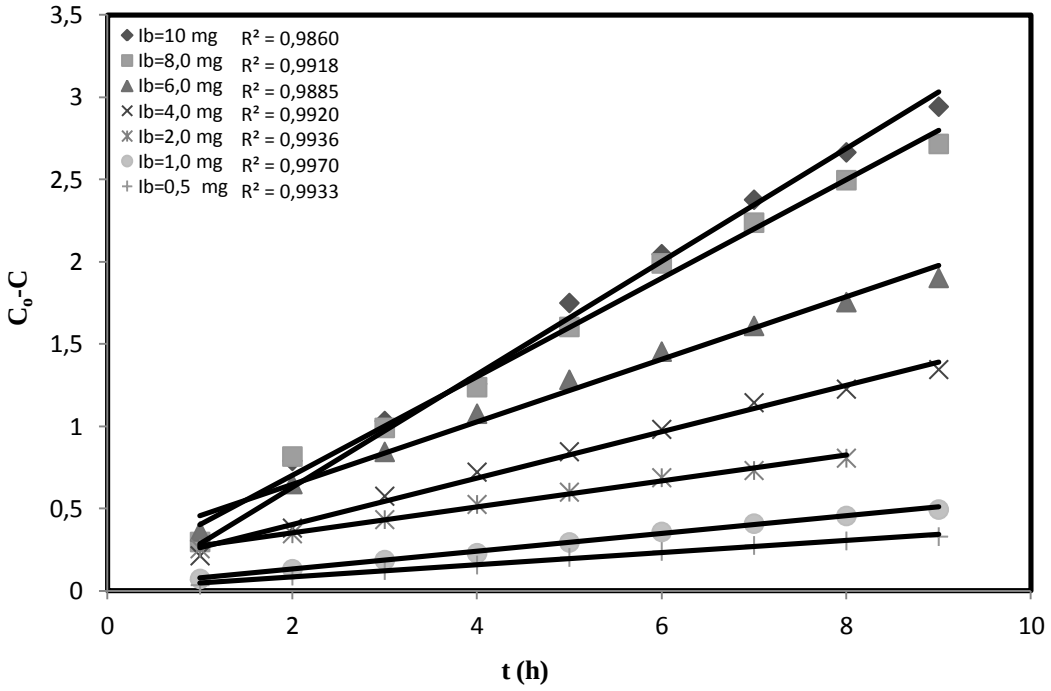


Şekil 4.25. İlaç konsantrasyonuna bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri.

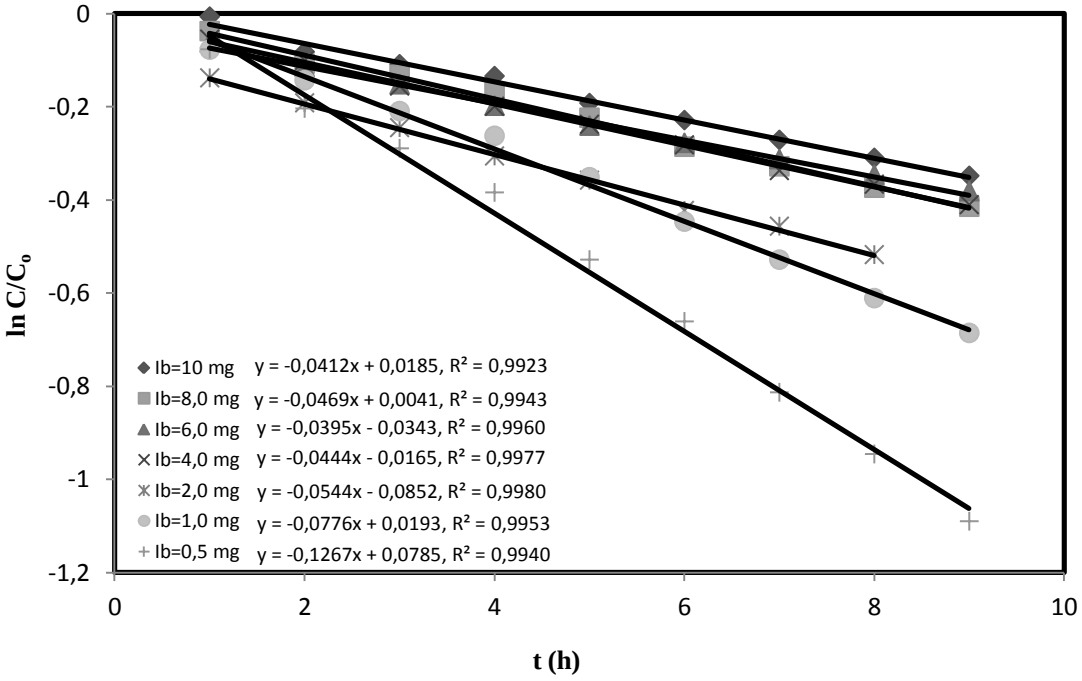


Şekil 4.26. İlaç konsantrasyonuna bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri.

.



Şekil 4.27. İlaç konsantrasyonuna bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.28. İlaç konsantrasyonuna bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri.

4.5.2.5. Jelatör Konsantrasyonunun İlaç Salımına Etkisi

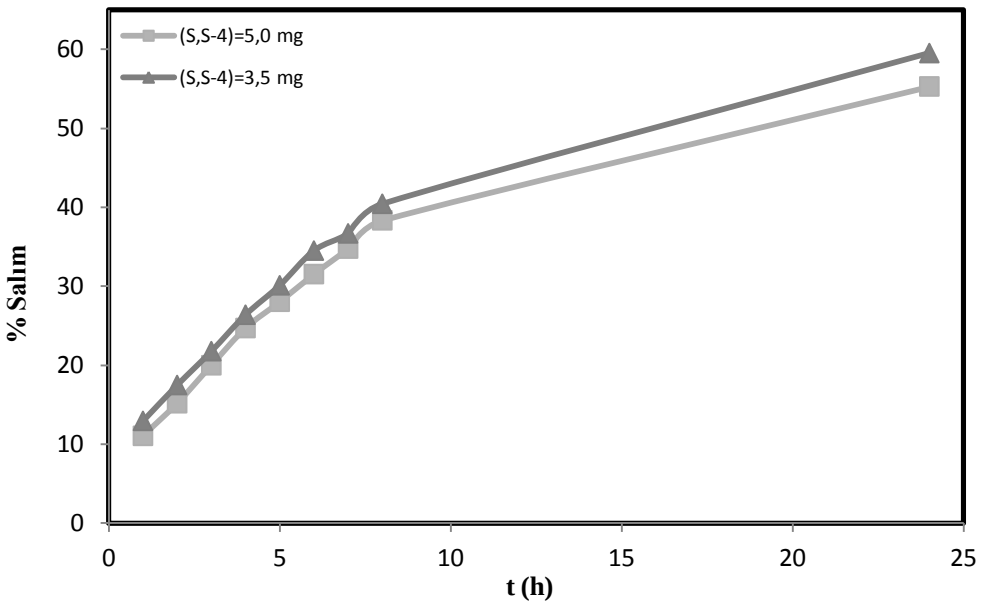
Farklı iki jelatör ((S,S)-4) konsantrasyonlarında 1 mL LEE içinde hazırlanan 2,0 mg ilaç (İbuprofen) hapsedilmiş jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.14'te verildi ve grafik edildi. Şekil 4.29'da % ilaç salım grafiklerinden görüldüğü üzere, (S,S)-4 jelatörünün miktarı (konsantrasyonu)'nın artması ile salım azalmıştır. Difüzyonel ilaç salımı jelatör molekülleri tarafından oluşturulan katı iskelet ağına bağlıdır. Sıvı faz ile immobilize olan jelatör agregatları veya fiberleri üç boyutlu yapısal ağdan sorumlu olduğu için, jelatörün daha yüksek miktarlarıyla aşırı-çapraz bağlanma matriks dışına ilacın geçmesi için bir engel olarak hareket eder ve bu nedenle, ilaç salımının azalmasına neden olabilir. Çizelge 4.15'te görüldüğü üzere en yüksek korelasyon katsayısına (R^2) dayalı model ve ilaç denklemi için birbiriyle karşılaştırılan değerler, 5,0 mg ve 3,5 mg (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanan formülasyonlarda yapılan salımların en iyi Birinci Derece kinetikleri ile uyuştuklarını göstermiştir.

Çizelge 4.14. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç konsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler.

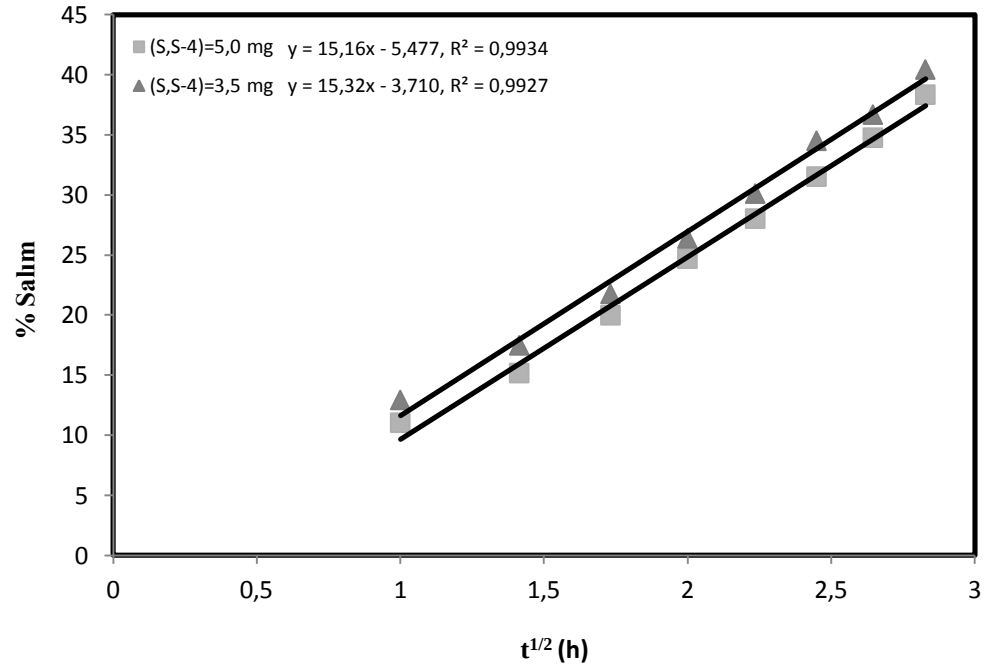
3,5 mg		**5,0 mg**	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1	1,7414	1	1,7793
2	1,6505	2	1,6966
3	1,5648	3	1,6005
4	1,4725	4	1,5062
5	1,3979	5	1,4396
6	1,3100	6	1,3696
7	1,2665	7	1,3049
8	1,1915	8	1,2333

Çizelge 4.15. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç konsantrasyonu ile değişimine ait model uyumluluğu ile ilaç salım kinetikleri.

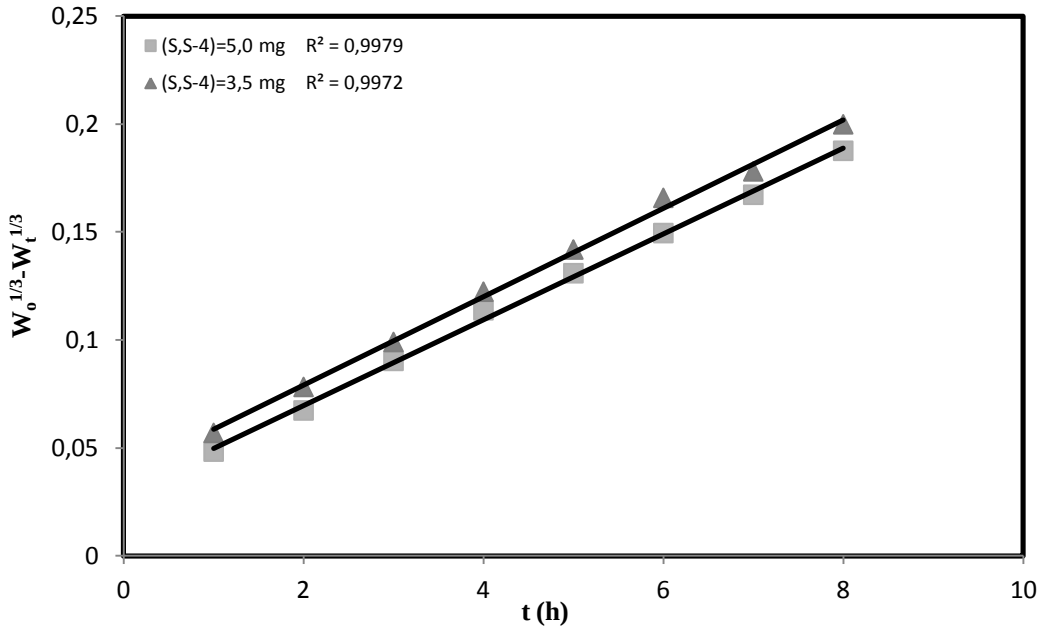
Jelatör	**Model Uyumluluk Korelasyon Katsayısı (R^2)**					**Peppas için 'n' değerleri**	**En uyumlu model**
	Sıfır Derece	**Birinci Derece**	**Higuchi Modeli**	**Hixson-Crowell modeli**	**Peppas modeli**		
5,0 mg	0,9943	0,9988	0,9934	0,9979	0,9945	0,6113	Birinci Derece
3,5 mg	0,9936	0,9980	0,9927	0,9972	0,9931	0,5597	Birinci Derece



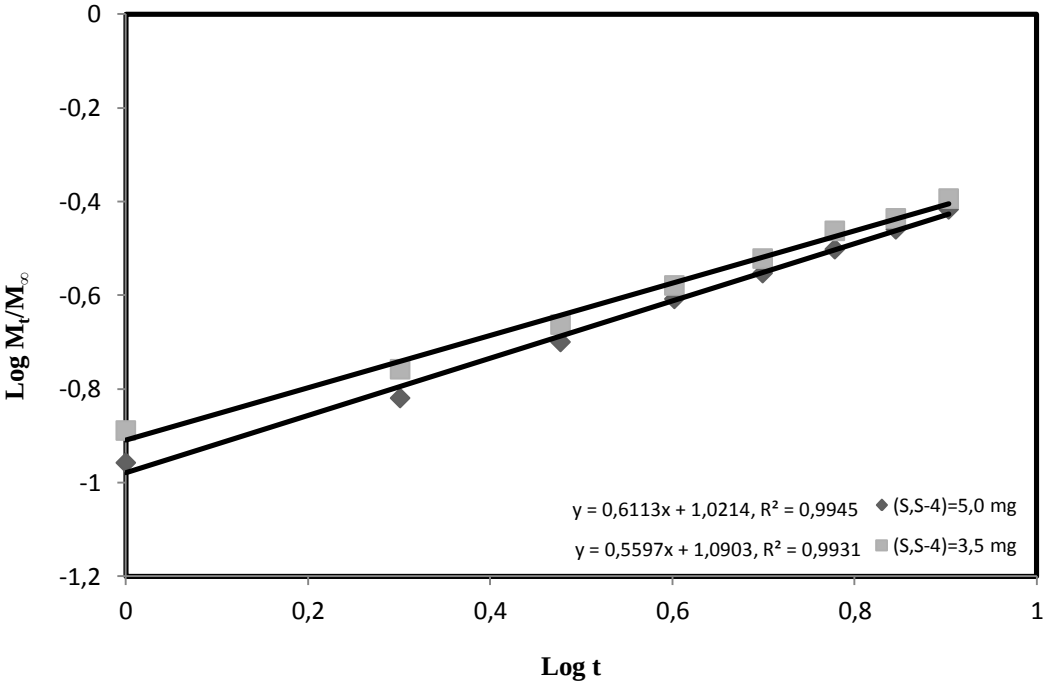
Şekil 4.29. Jelatör konsantrasyonuna bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.



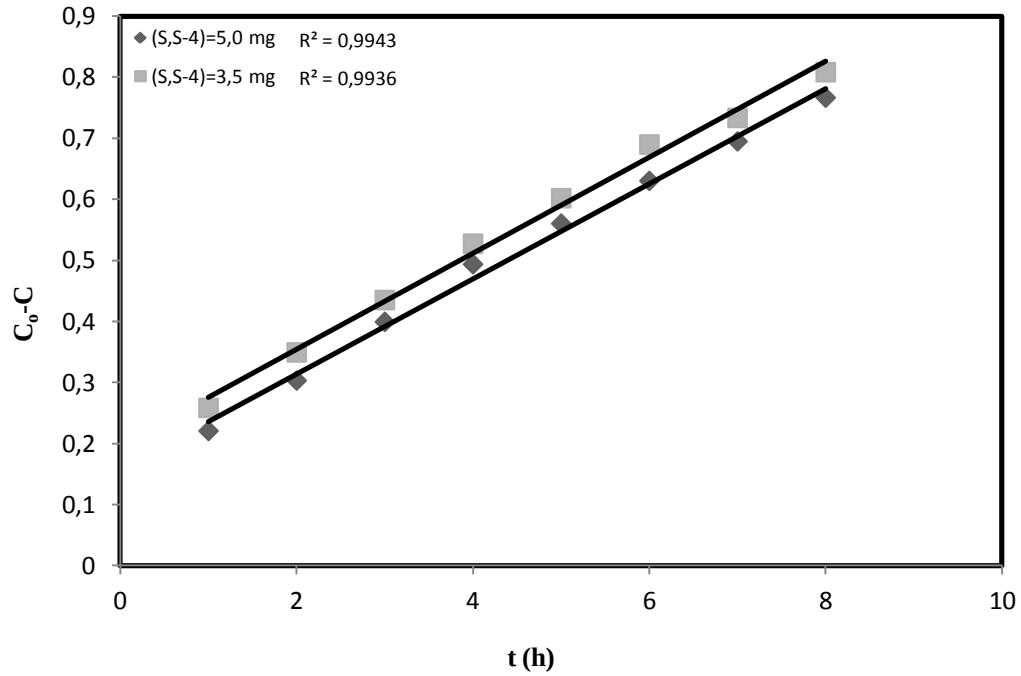
Şekil 4.30. Jelatör konsantrasyonuna bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri.



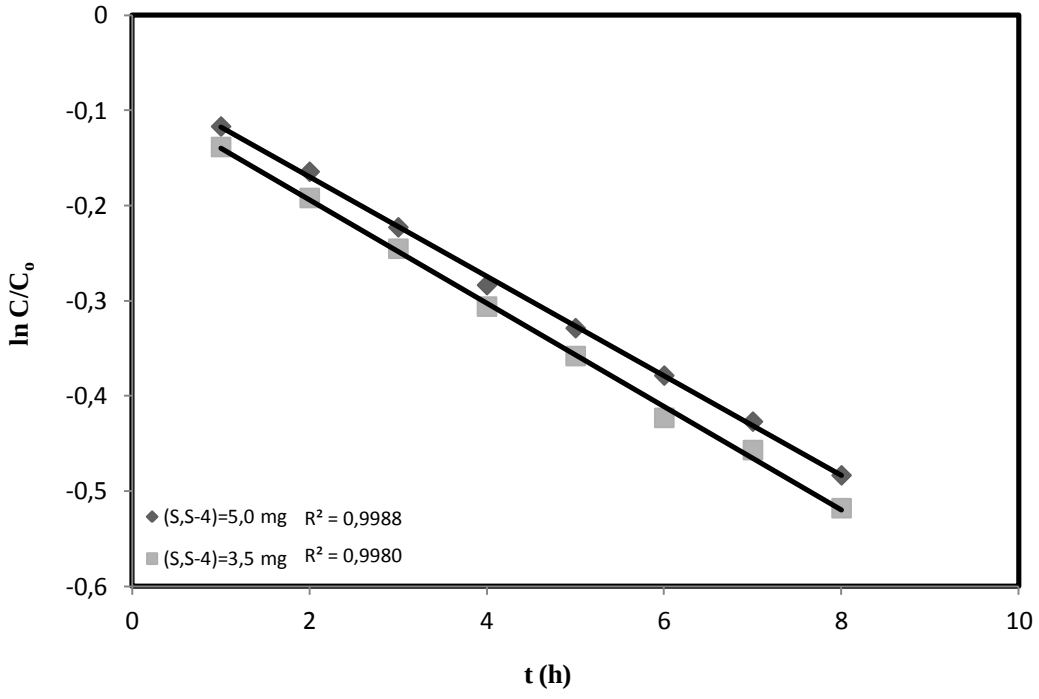
Şekil 4.31. Jelatör konsantrasyonuna bağlı Hixson-Crowell salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.32. Jelatör konsantrasyonuna bağlı Peppas salım kinetiği grafikleri.



Şekil 4.33. Jelatör konsantrasyonuna bağlı Sıfır Derece salım kinetiği grafikleri.



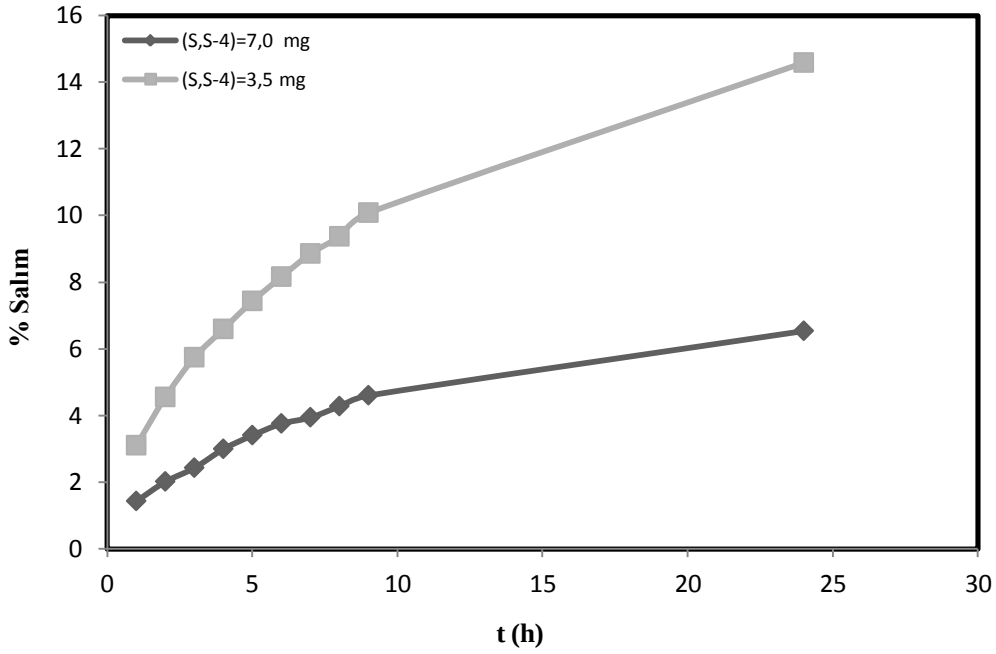
Şekil 4.34. Jelatör konsantrasyonuna bağlı Birinci Derece salım kinetiği grafikleri.

4.5.2.6. Jelatör Konsantrasyonunun Jelatör Salımına Etkisi

İlaçsız farklı jelatör ((S,S)-4) konsantrasyonlarında 1 mL LEE içinde hazırlanan jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de jelatör salımı incelendi. 208 nm'de (S,S)-4 jelatörü absopsiyon maksimumu yaptığı dalga boyunda UV ölçümleri yapılarak jelatör salımı izlendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.16'da verildi ve grafik edildi. Jelatöründe bir miktar salımının olduğu grafiklerden gözlenmektedir. Jelatör konsantrasyonunun artışına bağı olarak, jel ağının daha sağlam ve daha rijit hale gelmesi sonucu jel ağından % jelatör salımının azaldığı görülmektedir.

Çizelge 4.16. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin jelatör konsantrasyonu ile değişimine ait deneysel veriler.

3,5 mg		7,0 mg	
t (h)	W_t	t (h)	W_t
1	3,3914	1	6,8998
2	3,3407	2	6,8587
3	3,2990	3	6,8299
4	3,2693	4	6,7903
5	3,2399	5	6,7615
6	3,2144	6	6,7369
7	3,1901	7	6,7240
8	3,1721	8	6,7006
9	3,1472	9	6,6778
24	2,9897	24	6,5425



Şekil 4.35. Jelatör konsantrasyonuna bağlı % jelatör salıma karşı zaman (t) grafikleri.

4.5.2.7. Jelin İlaç Hapsedebilme Kapasitesi

Aşağıdaki gibi tipik bir jelleşme deneyi gerçekleştirildi: jelatörün veya jelatör ve Ib'nin tartılan miktarı tek bölmeli kapaklı 4 ml cam viyal (iç çap: 10 mm) içinde yağ asidi etil ve izopropil esterleri (FAE'ler: Laurik, miristik ve palmitik asit etil ve izopropil esterleri) ile karıştırıldı ve katı çözününceye kadar ısıtıldı, bundan sonra çözelti soğumaya bırakıldı ve 25 ^{o}C'de sabit bir sıcaklıkta tutuldu. Viyalin ters çevrilmesi üzerine yerçekimsel akış sergilemeyen homojen bir madde elde edildiğinde, jelleşmenin meydana geldiği kabul edildi. Jelleşme meydana gelmeyinceye kadar Ib miktarı arttırıldı ve jelleşmenin meydana geldiği maksimum Ib konsantrasyonu, Ib hapsetme kapasitesi olarak belirlendi. BAOA jelinin Ib'i hapsetme kapasitesi, sol-jel işleminin bir sonucu olarak tayin edildi.

Farklı çözücülerle (1 mL LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve 3,5 mg jelatör ((S,S)-4) ile hazırlanarak farklı konsantrasyonlarda ilaç (İbuprofen) hapsedilen jellerin ilaç hapsetme kapasiteleri incelendi. Elde edilen deneysel veriler Çizelge 4.17, Çizelge 4.18, Çizelge 4.19, Çizelge 4.20, Çizelge 4.21, Çizelge 4.22'de verildi ve Şekil 4.36 ve Şekil 4.37'de grafik edildi.

Çizelge 4.17. LEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi.

Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (^{o}C)
0,0	0,00	0,00	116
0,5	0,14	0,05	116
1,0	0,29	0,11	113
2,0	0,57	0,23	114
4,0	1,14	0,46	115
7,0	2,00	0,80	118
8,0	2,28	0,91	118
9,0	2,57	1,02	120
10,0	2,86	1,14	106
12,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

Çizelge 4.18. LİE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi.

Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (°C)
0,0	0,00	0,00	125
2,0	0,57	0,23	124
4,0	1,14	0,46	119
6,0	1,71	0,69	117
8,0	2,28	0,91	120
10,0	2,86	1,13	119
12,0	3,43	1,36	118
14,0	4,00	1,59	116
16,0	4,57	1,80	116
18,0	5,14	2,03	116
20,0	5,71	2,30	114
22,0	6,28	2,47	112
24,0	6,85	2,68	111
26,0	7,42	2,90	109
28,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

Çizelge 4.19. MEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi**.**

Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (°C)
0,0	0,00	0,00	124
2,0	0,57	0,23	121
4,0	1,14	0,46	123
6,0	1,71	0,70	118
8,0	2,28	0,92	118
10,0	2,86	1,14	116
12,0	3,43	1,37	113
14,0	4,00	1,60	117
16,0	4,57	1,82	118
18,0	5,14	2,04	116
20,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

Çizelge 4.20. MİE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi.

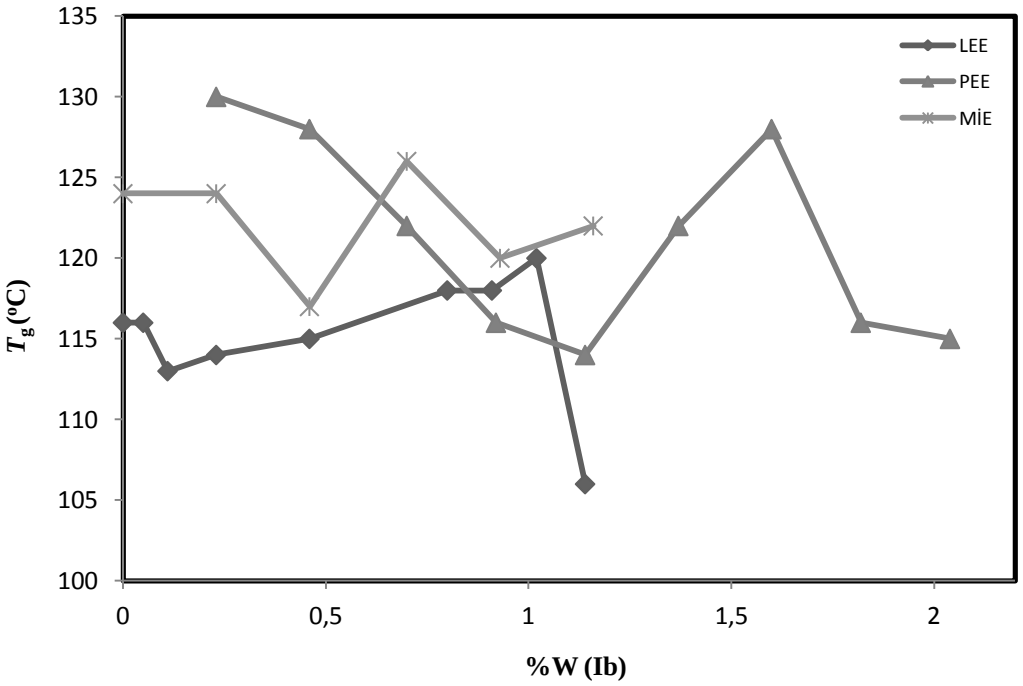
Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (°C)
0,0	0,00	0,00	124
2,0	0,57	0,23	124
4,0	1,14	0,46	117
6,0	1,71	0,70	126
8,0	2,28	0,93	120
10,0	2,86	1,16	122
12,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

Çizelge 4.21. PEE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi.

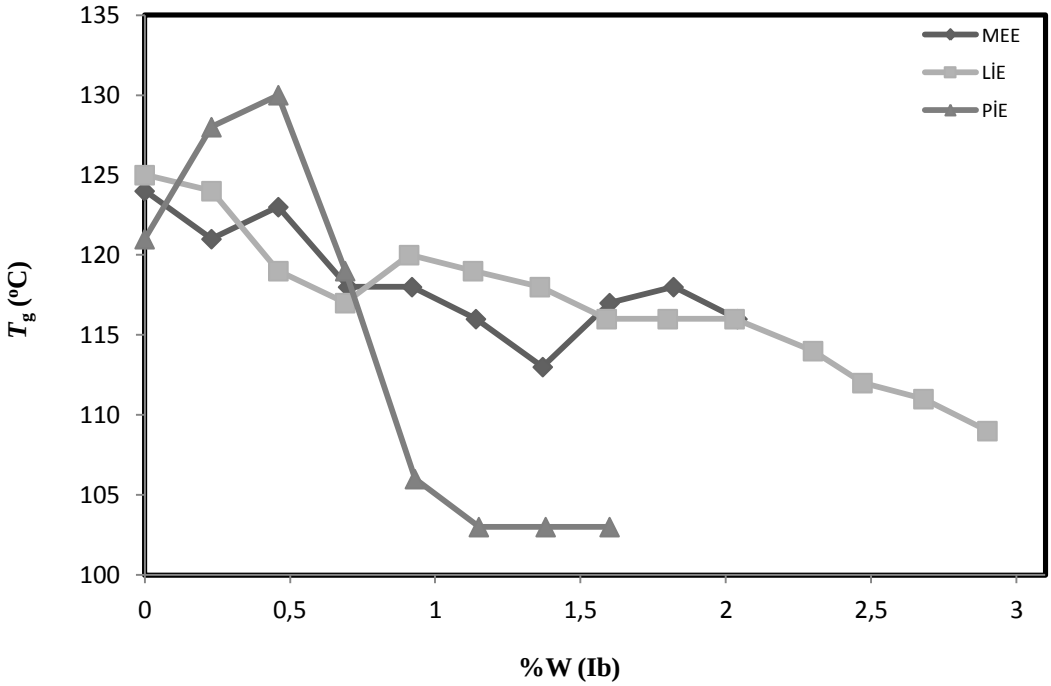
Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (°C)
0,0	0,00	0,00	
2,0	0,57	0,23	130
4,0	1,14	0,46	128
6,0	1,71	0,70	122
8,0	2,28	0,92	116
10,0	2,86	1,14	114
12,0	3,43	1,37	122
14,0	4,00	1,60	128
16,0	4,57	1,82	116
18,0	5,14	2,04	115
20,0	-	Jel yapısı bozuldu	-

Çizelge 4.22. PİE çözücüsü içinde (S,S)-4 jelatörü ile hazırlanmış jelin İbuprofen Hapsedebilme Kapasitesi.

Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	İlaç / Jelatör (w/w)	Formülasyonun % Yükleme Kapasitesi (% w/w)	T_g (°C)
0,0	0,00	0,00	121
2,0	0,66	0,23	128
4,0	1,14	0,46	130
6,0	1,71	0,69	119
8,0	2,28	0,93	106
10,0	2,86	1,15	103
12,0	3,43	1,38	103
14,0	4,00	1,60	103
16,0	-	Jel yapısı bolzuldu	-



Şekil 4.36. Sabit jelatör konsantrasyonunda LEE, PEE, MİE çözücülerinde ibuprofenin ağırlıkça yüzde artışına karşı *T*g'nin değişimi.



Şekil 4.37. Sabit jelatör konsantrasyonunda MEE, LİE, PİE çözücülerinde ibuprofenin ağırlıkça yüzde artışına karşı *T*g'nin değişimi.

Çizelge 4.23'te görüldüğü üzere yağ asidi etil esterlerinde zincir uzunluğu arttıkça ilaç yükleme kapasitesinin arttığı; izopropil esterlerinde ise zincir uzunluğu arttıkça ilaç yükleme kapasitesinin azaldığı görülmektedir. Çözücü yapısına bağlı olarak jelin ilaç yükleme kapasitesinin kontrol edilebileceği; İbuprofen'in yağ asidi esterleri-(S,S)-4 jelinin içine hapsedilebildiği; en yüksek ilaç yükleme kapasitesinin izopropil laurat ile elde edilebildiği (%2,90) gözlenmiştir.

Çizelge 4.23. Çözücü yapısının ilaç yükleme kapasitesine etkisi.

Çözücü Yapısı	Max. İlaç Yükleme Kapasitesi (% w/w)	Max. İlaç / Jelatör Oranı
LEE	1,14	2,86
MEE	2,04	5,14
PEE	2,68	6,85
LİE	2,90	7,42
MİE	1,16	2,86
PİE	1,60	4,00

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BAOA türevleri içinde jel-sol geçiş entalpisinin yüksek olmasına bağlı olarak kararlı ağ yapısı vermesi, yağ asidi esterlerinin hepsiyle transparan jel vermesi, MJK'nun düşük olması nedenleriyle (S,S)-4 organojelatör olarak seçilmiş ve kontrollü ilaç salım çalışmaları bu organojelatör ile yapılmıştır.
2. Yağ asidi esterlerinin yapısına bağlı olarak jelin ilaç yükleme kapasitesinin kontrol edilebileceği; İbuprofen'in yağ asidi esterleri-(S,S)-4 jelinin içine hapsedilebildiği; en yüksek ilaç yükleme kapasitesinin izopropil laurat ile elde edilebildiği (%2,90) görüldü.
3. İbuprofenin yağ asidi esterleri-(S,S)-4 jelinden salımının pH'a bağlı olduğu; düşük pH değerlerinde salım yavaşken, pH artışı ile (nötral pH = 7,0 ve fizyolojik pH =7,4'te) salımın ibuprofenin artan çözünürlüğüne bağlı olarak arttığı ve birbirine yakın olduğu görülmektedir. pH=7,4 ve pH=5,5'te yapılan salımları en iyi Peppas Modeli kinetikleri ile uymuşlardır. pH= 7,0'da yapılan salım çalışması Birinci Derece kinetiğine uymuştur.
4. Farklı çözücülerle hazırlanan jellerin % Salım grafiklerinde görüldüğü üzere biyolojik pH (7,4)'da çözücü yapısının ibuprofen salımını etkilediği; yağ asitlerinin etil esterlerinde ibuprofenin % Salım'ı pek değişmezken; yağ asitlerinin izopropil esterlerinde ise % Salım'ın zincir uzunluğuna bağlı olduğu, zincir uzunluğu arttıkça % Salım'ın azaldığı görülmektedir. Spesifik olarak LEE, MİE, PİE LİE, MEE ve PEE (sırasıyla n=0,5597, 0,6249, 0,7439, 0,9685, 0,9586, 0,9008) Fick`e uymayan salım (Anomalous transport) mekanizması izlemişlerdir. LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PEİ çözücüleri sırasıyla 14, 15, 16, 17, 18, 19 karbon atomu içermekte ve bu nedenle PİE'den LEE'e doğru hidrofobik karakterler azalmaktadır. Çözücünün hidrofobik karakteri azaldıkça, PİE içide hazırlanan jel matriksinden ilaç salımı Peppas modeli ve LİE, MEE, MİE ve PEE'de Higuchi kinetği gösterirken, LEE'de birinci-derece salım kinetiğine kaymıştır. LEE çözücüsü ile hazırlanan ilaç yüklü jelinin LEE çözücüsünün jelin taşıma direncini arttırdığı ve nedenle ilaç salımının birinci-derece salım modeli kinetiği izlediği sonucuna varılmıştır.

5. Farklı ibuprofen konsantrasyonlarında hazırlanan jellerin % Salım-t (h) grafiklerinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç mikrarı arttıkça % ilaç salımının azaldığı görülmektedir. Buna karşın, sütün grafiğinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç mikrarı arttıkça, ilk 8 saat'te salım yapan ilaç miktarının arttığı görülmektedir. Farklı ilaç konsantrasyonlarında yapılan salım çalışmaları farklı kinetik modeller ile uyumluluk göstermiştir.
6. % Salım-t(h) grafiklerinden görüldüğü üzere (S,S)-4 jelatörünün miktarı (konsantrasyonu)'nın artması ile salımın azalması, daha yüksek konsantrasyonlarda jelatörün aşırı-çapraz bağlanması sonucuna bağlanmıştır. Matriks dışına ilacın difüzyonu daha fazla engelleneceğinden, ilaç salımının bu yolla da kontrol edilebileceği tespit edilmiştir.
7. Jelatör konsantrasyonun artışına bağı olarak, jel ağının daha sağlam ve daha rijit hale gelmesi sonucu jel ağından % jelatör salımının azaldığı görülmektedir.
8. Polimerik olmayan, düşük mol kütleli amino asit türevi jelatörleri ile geçirgenlik arttırıcı özelliği olan biyouyumlu yağ asidi esterlerinin jel formunun, ibuprofenin kontrollü ilaç salımı için uygun bir matriks olabileceği gösterilmiştir.

5.1. ÖNERİLEN ÇALIŞMALAR

1. Geçirgenlik arttırıcının ve jelatörün biyouyumlulukları Hela-cell line toksisite ve iritasyon deneyleri ile incelenebilir.
2. Jel matriksindeki NSAID' ların deriden geçişine ilişkin geçirgenlik deneyleri, sentetik selülozik membranlar ve fare derisi ile canlı üzerinde Franz-difüzyon hücresi ile yapılabilir.
3. İbuprofen'den başka diğer NSAIDs ile (Naproksen, Florbiprofen, Ketoprofen ve Diklofenak) benzer deneyler yapılabilir.
4. Jel formülasyonlarının kararlılığı ve deriden geçirgenliği arttırıcı diğer yardımcı maddelerin (β-siklodekstrin, üre, 2-propanol, terpenler) etkisi incelenebilir.
5. Piyasadaki İbuprofenin jel formülasyonlarıyla karşılaştırmalı difüzyon çalışmaları yapılabilir.

6. KAYNAKLAR

Abdallah, D. J., Weiss, R. G. 2000a. Organogels and low molecular mass organic gelators. Adv. Mater. 12: 1237– 1247.

Abdallah, D. J., Weiss, R. G. 2000c. n-Alkanes gel n-alkanes (and many other organic liquids). Langmuir. 16: 352–355.

Abdallah, D.J., Sirchio, S.A., Weiss, R. G. 2000b. Hexatriacontane organogels. The first determination of the conformation and molecular packing of a low-molecular-mass organogelator in its gelled state. Langmuir. 16: 7558–7561.

Aboofazeli, R., Zia, H., Needham, T. E. 2002. Transdermal delivery of nicardipine: an approach to in vitro permeation enhancement. Drug Deliv. 9: 239–247.

Aggeli, A., Bell, M., Boden, N., Keen, J. N., Knowles, P. F., McLeish, T. C. B., Pitkeathly, M. & Radford, S. E. 1997. Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric beta-sheet tapes. Nature (London). 386: 259–262.

Agrawal, G. P., Juneja, M., Agrawal, S., et al. 2004. Preparation and characterization of reverse micelle based organogels of piroxicam. Pharmazie 59: 191–193.

Andreetta, H. A. 2003. Farmacos de accion prolongada: mecanismos de liberacion. Usos de distintos modelos. Lat. Am. J. Pharm.. 22 (4): 355-364.

Araki, K., Yoshikawa, I. 2005. Nucleobase-containing gelators. Top. Curr. Chem. 256:133–165.

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

Bachhav, Y., Patravale, V. 2010. Formulation of meloxicam gel for topical application*: in vitro* and *in vivo* evaluation. Acta Pharm. 60: 153-163.

Bajaj, A.K., Gupta, S. C., A. K. 1990. Chatterjee, Plastibase: a new base for patch testing of metal antigens. Int. J. Dermatol. 29: 73.

Banakar, U. V. 1992. Pharmaceutical Dissolution Testing Vol 49 In: Swarbrick, J. Drugs and The Pharmaceutical Sciences. New York, Marcel Dekker, Inc.. p: 162.

Barry, B. W. 1983. Properties that influence percutaneous absorption, in Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption. Marcel Dekker, New York. pp 127–233.

Barry, B. W. 1987. In: Shroot, B., Schaefer, H.(Eds.), Skin Pharmacokinetics. Karger, Basel, Switzerland. pp. 121–137.

Bentley, M. V. L. B., Kedor, E. R. M., Vianna, R. F., et al. 1997. The influence of lecithin and urea on the in vitro permeation of hydrocortisone acetate through skin from hairless Mouse. Int. J. Pharm. 14: 255–262.

Bhatnagar, S., Vyas, S. P. 1994. Organogel-based system for transdermal delivery of propranolol. J. Microencapsul. 1994: 431–438.

Branco, M. C., Pochan, D. J., Wagner, N. J., Schneider, J. P. 2009. Macromolecular diffusion and release from self-assembled β-hairpin peptide hydrogels Biomaterials. 30: 1339–1347.

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

Cao, S., Fu, X., Wang, N., Wang, H., Yang, Y. 2008. Release behavior of salicylic acid in supramolecular hydrogels formed by l-phenylalanine derivatives as hydrogelator. International Journal of Pharmaceutics. 357: 95–99.

Changez, M., Varshney, M., Chander, J., et al. 2006. Effect of the composition of lecithin/n-propanol/isopropyl myristate/water microemulsions on barrier properties of mice skin for transdermal permeation of tetracaine hydrochloride: in vitro. Colloid Surf. B Biointerfaces 50: 18–25.

Chebli, C., Cartilier, L. 2000. Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices. Int. J.Pharm.. 193: 167–173.

Chen, L., Wu, J. Yuwen, L., Shu, T., Xu, M., Zhang, M.,Yi, T. 2009. Inclusion of Tetracycline Hydrochloride within Supramolecular Gels and Its Controlled Release to Bovine Serum Albumin. Langmuir. 25 (15): 8434–8438.

Chow, H.F., Zhang, J., Lo, C.M., et al. 2007. Improving the gelation properties of 3,5 diaminobenzoate-based organogelators in aromatic solvents with additional aromatic-containing pendants. Tetrahedron. 63: 363–373.

Cogan, A., Garti, N. 2006. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. Adv. Colloid Interface Sci. 123–126: 369–385.

Colombo, P., Conte, U., Gazzaniga, A., Maggi, L., Sangalli, M. E., Peppas, N. A., Manna, A. 1990. Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling. Int. J. Pharm.. 63: 43-48.

Costa, P., Ferreıra, D. C., Sousa Lobo, J. M. 1996. Nitroglicerina em sistemas de libertac¸a˜o transde´rmica - Determinac¸a˜o da velocidade de libertac¸a˜o. Rev. Port. Farm. 46: 4–8.

Costa, P., Lobo, J. M. S. 2001. Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 13 (2): 123-133.

Couffin-Hoarau, A. C., Motulsky, A., Delmas, P., Leroux, J.C. 2004. In situ–Forming Pharmaceutical Organogels Based on the Self-Assembly of L-Alanine Derivatives. Pharmaceutical Research. 21 (3): 454-457.

Cui, Z., Mumper, R. J. 2002. Bilayer films for mucosal (genetic) immunization via the buccal route in rabbits. Pharm. Res. 19: 947–953.

Çetin, A. 2007. Kiral C_2-Simetrik Diamitdiollerin Sentezi ve Aldehitlere Enantiyoseçici Dietilçinko Katılmasında Katalizör Olarak Kullanılabilirliklerinin Araştırılması. Doktora tezi, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır, 16-18.

Desai, S. J., Singh, P., Simonelli, A. P., Higuchi, W. I. 1966. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. J. Pharm. Sci.. 55: 1230-1234.

Dreher, F., Walde, P., Luisi, P. L., et al. 1996. Human skin irritation studies of am lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes. Skin Pharmacol. 9: 124–129.

Dreher, F., Walde, P., Walter, P., et al. 1997. Interaction of a lecithin microemulasion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. J. Control. Release. 45: 131–140.

Dua K., Pabreja, K., Ramana, M. V. 2010. Aceclofenac topical dosage forms: *In vitro* and *in vivo* characterization. Acta Pharm. 60**:** 467–478.

Engelkamp, H., Middelbeek, S., Nolte, R. J. 1999. Self-assembly of disk-shaped molecules to coiled-coil aggregates with tunable helicity. Science. 284: 785–788.

Fages, F., Vogtle, F., Zinic, M. 2005. Systematic design of amide- and urea-type gelators with tailored properties. Top. Curr. Chem. 256: 77–131.

Fang, J. Y., Hwang, T. L., Fang, C. L., et al. 2003. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug, Int. J. Pharm. 255: 153–166.

Fischel Ghodsian, F., Brown, L., Mathiowitz, E., Brandenburg, D., Langer, R. 1988. Enzymatically controlled drug delivery. Proc. Natl. Acad. Sci. U S *A.* 85 (7): 2403–2406.

Friggeri, A., Feringa, B. L., Esch, J. van. 2004. Entrapment and releas of quinoline derivatives using a hydrogel of a low molecular weight gelator. J. of Controlled Release. 97: 241– 248.

Frkanec, L., Žinić, M. 2010. Chiral bis(amino acid) and- bis(amino alcohol)-oxalamide gelators. Gelation properties, self-assembly motifs and chirality effects. Chem. Commun.. 46: 522-537.

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

Gao, Z. H., Crowley, W. R., Shukla, A. J., et al. 1995. Controlled release of contraceptive steroids from biodegradable and injectable gel formulations-*in vivo* evaluation. Pharm. Res. 12: 864-868.

George, M., Weiss, R. G. 2006. Molecular Organogels. Soft Matter Comprised of Low-Molecular-Mass Organic Gelators and Organic Liquids. Acc. Chem. Res. 39: 489-497.

Goto, S., Kawata, M., Suzuki, T., et al. 1991. Preparation and evaluation of Eudragit gels. I: Eudragit organogels containing drugs as rectal sustainedrelease preparations. J. Pharm. Sci. 80: 958–961.

Grace, D., Rogers, J., Skeith, K., et al. 1999. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol. 26: 2659–2663.

Gronwald, O., Shinkai, S. 2001. Sugar-integrated gelators of organic solvents. Chem. Eur. J. 7: 4328–4334.

Gulik Krzywicki, T., Fouquey, C., Lehn, J. 1993. Electron microscopic study of supramolecular liquid crystalline polymers formed by molecular-recognition-directed self-assembly from complementary chiral components. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90: 163–167.

Gupta S. K., Bansal, P., Bhardwaj, R. K., Jaiswal, J., Velpandian, T. 2002. Comparison of analgesic and anti-inflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: Pharmacokinetic parameters after dermal application. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 15:105-111.

Gupta, S., Singh, R. P., Sarkar, A., Panchai, H., Pandey, D. 2011. Organopgel: A. Viable alternative for existing carrier system. Pharmacie Globale (IJCP). 5 (02).

Gündüz, T. 2005. Karışımların analizi. İNSTRÜMENTAL ANALİZ. Gazi Kitabevi Yayınları, Sayfa: 269-271, Ankara.

Güngör, S., Bergisadi, N. 2004. Effect of penetration enhancers on in vitro percutaneous penetration of nimesulide through rat skin. Pharmazie. 59: 39-41.

Gwak, H. S., Chun, I. K. 2002. Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of tenoxicam through hairless mouse skin. Int J Pharm. 236: 57-64.

Hanabusa, K., Maesaka, Y., Kimura, M., et al. 1999. New gelators based on 2- amino-2-phenylethanol: close gelator–chiral structure relationship. Tetrahedron Lett. 40: 2385-2388.

Hatefi, A., Amsden, B. 2002. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. J. Control. Rel. 80: 9–28.

Heeres, A., Pol, C. van der., Stuart, M.,. Friggeri, A., Feringa, B.L., Esch, J. van. 2003. Orthogonal self-assembly of low molecular weight hydrogelators and surfactants. J. Am. Chem. Soc. 125: 14252-14253.

Higuchi, T. 1963. Mechanism of Sustained-Action Medication-Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. J. Pharm. Sci., 52: 1145-1149.

Hirst, A. R., Smith, D. K. 2005. Dendritic gelators. Top. Curr. Chem. 256: 237-273.

Jacques, J., Collet, A., Wilens, S. H. 1994. Enantiomers, Racemates and Resolutions, Krieger, Malabar.

Jain, D., Pathak, K. 2010. Design, characterization, and evaluation of meloxicam gel prepared by suspension and solution polymerization using solubility parameter as the basis for development. AAPS PharmSciTech. 11: 133-142.

Jibry, N., Murdan, S..2004. In vivo investigation, in mice and man, into the irritation potential of novel amphiphilogels being studied as transdermal drug carriers. Eur. J. Pharm. Biopharm. 58: 107-119.

Jones, M. C., Tewari, P., Blei, C., et al. 2006. Self-assembled nanocages for hydrophilic guest molecules. J. Am. Chem. Soc. 128: 14599-14605.

Kang, L., Liu, X. Y., Sawant, P. D., et al. 2005. SMGA gels for the skin permeation of haloperidol. J. Control. Release. 106: 88-98.

Kawano, S. I., Fujita, N., Shinkai, S. 2004. Coordination Gelator That Shows a Reversible Chromatic Change and Sol−Gel Phase-Transition Behavior upon Oxidative/Reductive Stimuli. J. Am. Chem. Soc. 126 (28): 8592-8593.

Kawata, M., Suzuki, T., Kim, N. S., et al. 1991. Preparation and evaluation of Eudragit gels. II: In vitro release of salicylic acid, sodium salicylate, and ketoprofen from Eudragit L and S organogels. J. Pharm. Sci. 80: 1072-1074.

Kobayashi, H., Friggeri, A., Koumoto, K., Amaike, M., Shinkai, S., Reinhoudt, D. N. 2002. Molecular design of ‘‘super’’ hydrogelators: Understanding the gelation process of azobenzene-based sugar derivatives in water. Org. Lett. 4: 1423-1426.

Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Burip, Peppas, N. A. 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm.. 15: 25-35.

Kumar, R., Katare Prakash, O. 2005. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review. AAPS Pharm. Sci. Tech. 6: E298.

Langer, R. 2001. Drug delivery: Drugs on target. Science. 293 (5527): 58-59.

Li, S. K., D’Emanuele, A. 2001. On-off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane. J. Controlled Release. 75: 55-67.

Lim, P. F., Liu, X. Y., Kang, L., et al. 2006. Limonene GP1/PG organogel as a vehicle in transdermal delivery of haloperidol. Int. J. Pharm. 311: 157-164.

Liu, X. Y. 2005. Gelation with small molecules: from formation mechanism to nanostructure architecture. Top. Curr. Chem. 256: 1-37.

Luboradzki, R., Gronwald, O., Ikada, A., et al. 2000. Sugar-integrated “supergelators” which can form organogels with 0.03–0.05 %. Chem. Lett. 1148-1149.

Mahjour, M., Mauser, B., Rashidbaigi, Z., et al. 1990. Effect of egg yolk lecithins and commercial soybean lecithins on in vitro permeation of drugs. J. Control. Release 14: 243-252.

Mahler, P., Mahler, F., Duruz, H., et al. 2003. Double-blind, randomized, controlled study on the efficacy and safety of a novel diclofenac epolaminen gel formulated with lecithin for the treatment of sprains, strains and contusions. Drugs Exp. Clin. Res. 29: 45-52.

Maitra, U., Potluri, V. K., Sangeetha, N. M., et al. 2001. Helical aggregates from a chiral organogelator. Tetrahedron: Assymetry. 12: 477-480.

Makarevic, J., Jokic, M., Raza, Z., Stefanic, Z., Kojic-Prodic, B., Zinic, M. 2003. Chiral bis(aminoalcohol)oxalamide gelators-gelation properties and supramolecular organization:Racemate versus pure enantiomergelation. Chem. Eur. J. 9: 5567-5580.

Martin, A. N., Swarbrick, J., Commarata, A. 1970. Physical Pharmacy, 2nd ed. Philadelphia, Lea and Febiger. p: 352-372.

Martinez, R., Gallardo, J., de Benavides, M., Lopez-Duran, G., Lara, G. 2007. Rheological behaviour of gels and meloxicam release. Int J Pharm. 333: 17-23.

McKennon, M. J., Meyers, A. I., Drauz, K., Schwam, M. 1993. A convenient Reduction of Amino Acids and Their Derivaties. J. Org. Chem. 58: 3568.

MICROMEDEX® 1.0, Electronic version, Thomson Reuters, 25.07.2011, Available from http://www.thomsonhc.com/home/dispatch.

Minghetti, P., Casiraghi, A., Cilurzo, F., Tosi, L., Montanari, L., et al. 2003. Formulation study and anti-inflammatory efficacy of dermal semi-solids containing a nitro ester of flurbiprofen. Skin Pharmacol Appl Skin Pharmacol. 16: 91-99.

Miyata, T., Uragami, T., Nakamae, K. 2002. Biomolecule-sensitive hydrogels. Adv. Drug Delivery Rev. 54: 79-98.

Moore, J. W., Flanner, H. H. 1996. Mathematical Comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. Pharm. Tech.. 20 (6): 64-74.

Motulsky, A., Lafleur, M., Couffin-Hoarau, A.C., et al. 2005. Characterization and biocompatibility of organogels based on L-alanine for parenteral drug delivery implants. Biomaterials 26: 6242-6253.

Mulye, N. V., Turco, S. J. 1995. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. Drug Dev. Ind. Pharm.. 21: 943-953.

Murata, K., Aoki, M., Suzuki, T., Harada, T., Kawabata, H., Komori, T., Ohseto, F., Ueda, K., Shinkai, S. 1994. Thermal and Light Control of the Sol-Gel Phase Transition in Cholesterol-Based Organic Gels. Novel Helical Aggregation Modes As Detected by Circular Dichroism and Electron Microscopic Observation. J. Am. Chem. Soc. 116 (15): 6664-6676.

Murdan, S. 2005. Organogels in drug delivery, Expert Opin. Drug Deliv. 2: 489-505.

Murdan, S., Bergh, V. D., Gregoriadis, G., and Florence, A. T. 1999a. Water-in-sorbitan monostearate organogels (water-in-oil gels). J. Pharm. Sci. 88: 615-619.

Murdan, S., Gregoriadis, G., Florence, A.T. 1999c. Interaction of a nonionic surfactantbased organogel with aqueous media. Int. J. Pharm. 180: 211-214.

Murdan, S., Andrysek, T., Son, D. 2005. Novel gels and their dispersions-oral drug delivery systems for ciclosporin. Int. J. Pharm. 300: 113-124.

Murdan, S., Gregoriadis, G., A. T. 1996. Florence, Non-ionic surfactant based organogels incorporating niosomes. S.T.P. Pharm. Sci. 6: 44-48.

Murdan, S., Gregoriadis, G., Florence, A. T. 1999b. Sorbitan monostearate/ polysorbate 20 organogels containing niosomes: a delivery vehicle for antigens. Eur. J. Pharm. Sci. 8: 177-186.

Najjar, T. A., Sleeper, H. R., Calabresi, P. 1969. The use of 5-iodo-2'-deoxyuridine (IUDR) in Orabase and plastibase for treatment of oral herpes simplex. J. Oral Med. 24: 53-57.

Naota, T., Koori, H. 2005. Molecules That Assemble by Sound: An Application to the Instant Gelation of Stable Organic Fluids. J. Am. Chem. Soc. 127 (26): 9324–9325.

Nastruzzi, C., Gambari, R. 1994. Antitumor activity of (trans) dermally delivered aromatic tetra amidines. J. Control. Release. 29: 53-62.

Nokhodchi, A., Shokri, J., Dashbolaghi, A., et al. 2003. The enhancement effect of surfactants on the penetration of lorazepam through rat skin. Int. J. Pharm. 250: 359-369.

O'Hara, T., Dunne, A., Butler, J., Devane, J. 1998. A review of methods used to compare dissolution profile data. PSTT. 1 (5): 214-223.

Okyar, A., Nuriyev, M., Yıldız, A., Pala-Kara, Z., Özturk, N., Kaptan, E. 2010. The effect of terpenes on percutaneous absorption of tiaprofenic acid gel. Arch Pharm Res. 33: 1781-1788.

Okyar, A., Özsoy, Y., Güngör, S. 2012. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Istanbul University Faculty of Pharmacy Department of Pharmaceutical Technology, Beyazıt-Istanbul,Turkey. 25:35.

Okyar, A., Yıldız, A., Aksu, B., Çınar, C., Özsoy, Y., Baktır, G. 2008. Effect of terpenes as penetration enhancers on percutaneous penetration of tiaprofenic acid through pig skin. *Acta* Pharmaceutica Sciencia. 50: 247-256.

Penzes, T., Blazso, G., Aigner, Z., et al. 2005. Topical absorption of piroxicam from organogels-in vitro and in vivo correlations. Int. J. Pharm. 298: 47–54.

Penzes, T., Csoka, I., Eros, I.. 2004. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutanneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. Rheol. Acta 43: 457-463.

Peppas, N. A. 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. Pharm. Acta Helv.. 60: 110-111.

Peppas, N. A., Sahlin, J. J. 1989. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. Int. J. Pharm.. 57: 169-172.

Pisal, S., Shelke, V., Mahadik, K., et al. 2004. Effect of organogel components on in vitro nasal delivery of propranolol hydrochloride. AAPS PharmSciTech 5: e63.

Plourde, F., Motulsky, A., Couffin-Hoarau, A.C., et al. 2005. First report on the efficacy of L-alanin based in situ-forming implants for the long-term parenteral delivery of drugs. J. Control. Release. 108: 433-441.

Ranade, V. V. 1991. Drug delivery systems, 6: transdermal drug delivery. J. Clin. Pharmacol. 31: 401–418.

Ritger, P. L., Peppas, N. A. 1987a. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. J. Control. Release.. 5: 23-26.

Ritger, P. L., Peppas, N. A.. 1987b. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. J. Control. Release. 5: 37-42.

Robinson, J. R. 1978. Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems. Chapter 6, New York: Marcel Dekker, Inc.

Robinson, R. C. 1955. Plastibase, a hydrocarbon gel ointment base, Bull. Sch. Med. Univ. Md. 40: 8 6-89.

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

Santoyo, S., Ygartua, P. 2000. Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. Eur J Pharm Biopharm. 50: 245-250.

Scartazzini, R., Luisi, P. L. 1988. Organogels from lecithins. J. Phys. Chem. 92: 829-833.

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.

Shaikh, I. M., Jadhav, K. R., Gide, P. S., et al. 2006. Topical delivery of aceclofenac from lecithin organogels: preformulation study. Curr. Drug Deliv. 3: 417-427.

Shchipunov, Y. A. 1997. Self-organising structures of lecithin. Russ. Chem. Rev. 66: 301-322.

Shchipunov, Y. A., Shumilina, E. V., Hoffmann, H. 1998. Lecithin organogels with alkylglucosides. J. Colloid Interface Sci. 199: 218-221.

Spacca, G., Cacchio, A., Forgacs, A., et al. 2005. Analgesic efficacy of a lecithinvehiculated diclofenac epolamine gel in shoulder periarthritis and lateral epicondylitis: a placebo-controlled, multicenter, randomized, double-blind clinical trial. Drugs Exp. Clin. Res. 31: 147-154.

Sunkur, M., Barıs, D., Hosgoren, H.,Togrul, M. 2008. Novel C_2-symmetric macrocycles bearing diamide- diester groups: Synthesis and enantiomeric recognition for primary alkyl ammomnium salts. J. of Org. Chem. 73 (7): 2570-2575.

Suzuki, M. 2003. L-lusine based Gemini organogelators: their organogelation property. Org Biomol Chem. 22: 4124-4134.

Suzuki, M., Saito, H., Hanabusa, K. 2009. Two-component organogelators based on two L-amino acids: Effect of combination of L-amino acids on organogelation behavior. Langmuir. 25 (15): 8579-8585.

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

Tarun, G., Ajay, B., Bhawana, K., Sunil, K., Ravi, J. 2011. Organogels: Advanced and novel drug delivery system. Internatinal Research Journal of Pharmacy. 2 (12): 15-21.

Terech, P., Rodriguez, V., Barnes, J. D., et al. 1994. Organogels and aerogels of racemic and chiral 12 hydroxyoctadecanoic acid. Langmuir. 10: 3406-3418.

Terech, P., Weiss, R. G. 1997. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. Chem. Rev. 97: 3133-3159.

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.

Van Esch, J., Feringa, B. L. 2000. New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards design. Angew. Chem. Int. Ed. 13: 2263– 2265.

Varelas, C. G., Dıxon, D. G., Steıner, C. 1995. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. J. Control. Release. 34: 185-192.

Vinitiloiu, A., Lafleur, M., Bastiat, G., et al. 2008. In Situ-Forming Oleogel Implant for Sustained Release of Rivastigmine. American Association of Pharmaceutical Scientists. 25: 845-852.

Vintiloiu, A., Leroux, J. C. 2008. Organogels and their use in drug delivery-A review. Journal of Controlled Release. 125 (3): 179-192.

Washıngton, C. 1990. Drug Release from Microdisperse Systems: A Critical Review. Int. J. Pharm. 58: 1-12.

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. C, Barry B. W. 2004. Penetration enhancers. Adv Drug Deliv Rev. 56 (5): 603-618.

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

Willimann, H., Walde, P., Luisi, P. L., et al. 1992. Lecithin organogel as matrix for transdermal transport of drugs. J. Pharm. Sci. 81: 871–874.

Wright, A., Marangoni, A. 2006. Formation, structure, and rheological properties of ricinelaidic acid-vegetable oil organogels. Journal of the American Oil Chemists' Society. 83 (6): 497-503.

Yoza, K., Amanokura, N., Ono, Y., et al. 1999. Sugar-integrated gelators of organic solvents — their remarkable diversity in gelation ability and aggregate structure. Chem. Eur. J. 5: 2722-2729.

Zhang, Y., Gu, H., Yang, Z., Xu, B. 2003. Supramolecular Hydrogels Respond to Ligand−Receptor Interaction J. Am. Chem. Soc. 125 (45): 13680-13681.

Zhou, S. L., Matsumoto, S., Tian, H. D., Yamane, H., Ojida, A., Kiyonaka, S., Hamachi, I. 2005. pH-Responsive Shrinkage/Swelling of A Supramolecular Hydrogel Composed of Two Small Amphiphilic. Chem. Eur. J. 11: 1130-1136.

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. 2005. Cholesterol-based gelators. Top. Curr. Chem. 256: 39-76.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Serhat UZAN

Doğum Yeri : Diyarbakır/Merkez

Doğum Tarihi : 07.04.1984

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Yunus Emre Lisesi, Diyarbakır – 2001

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Haziran-2008

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D., Haziran-2011

Doktora : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D., Eylül-2015