T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NSAID'LARIN (NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG) TOPİKAL UYGULAMALARI İÇİN YENİ JEL FORMULASYONLARININ HAZIRLANMASI: KONTROLLÜ İLAÇ SALIM POTANSİYELLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şeref KAPLAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Eylül 2015

T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

DİYARBAKIR

Şeref KAPLAN tarafından yapılan "NSAID'ların (Non-Steroidal Antı-Inflammatory Drug) Topikal Uygulamaları İçin Yeni Jel Formulasyonlarının Hazırlanması: Kontrollü İlaç Salım Potansiyellerinin Araştırılması" konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyesinin

Ünvanı	Adı Soyadı
Başkan:	Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN (Danışman)
Üye:	Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU
Üye:	Prof. Dr. Mehmet BAŞHAN
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 Organik Kimya Anabilim Dalı Başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve ihtiyaç duyduğum her konuda yardımlarını esirgemediğinden dolayı kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

NMR spektrumlarını çekmede yardımcı olan Uzm. Dr. Mehmet ÇOLAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya laboratuvar imkânı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı'na, Kimya Bölüm Başkanlığı'na ve bu teze emeği geçen tüm Fen Fakültesi çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmaya **13-FF-72** numaralı proje adı altında maddi destek sağlayan DÜBAP'a bu desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışma süresince her zaman yanımda duran ve bana destek olan eşim Elif KAPLAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR……..……...I

İÇİNDEKİLER……..II

ÖZET……..V

ABSTRACT…….……VI

TABLO LİSTESİ……VII

ŞEKİL LİSTESİ…….VIII

KISALTMA VE SİMGELER.....X

1.GİRİŞ……...…….…….……...1

2.KAYNAK ÖZETLERİ…….……...……...…….....…..5

2.1. NSAID'lerin Dermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar…….……..……..……....….5

2.2 Geleneksel Formülasyonlar…….....……..….5

2.3. Jeller ……..…..…..……...……6

2.4. Jelatörler ve Organojellerin Sınıflandırılması……..……..…..……..……8

2.5. Organojellerin Karakterizasyonu……..…….…….…...11

2.6. Organojellerin Özellikleri……..……..……..…..…...13

2.6.1. Düşük Moleküler Kütleli Organojeller……..……...…….…….…13

2.6.1.1. Katı-Matriks Organojeller……....…….…...…...14

2.6.1.1.1. Jelleşmenin Genel Olarak Değerlendirilmesi…….……...…….…..…….14

2.6.1.1.2. Kiralite Etkisi…….……...…….…..……18

2.6.1.2. Sıvı-matriks Organojeller…….…..…..……..20

2.6.2. Polimerik Jelatörler…….……..…….....…21

2.7. Organojellerin Avantajları…….……..…..….22

2.8. Organojellerin Kullanım Sınırlamaları……..……...22

2.9. İlaç Taşıyıcı Organojeller…….…….……..…22

2.9.1. Dermal ve Transdermal Formülasyonlar……..….…....…...24

2.9.1.1. Lesitin ……..……..……....25

2.9.1.2. Yağ Asiti Türevi Sorbitan Organojeller…….……...…….……..….26

2.9.1.3. Diğer Düşük Molekül Kütleli Organojeller……...……...……..26

2.9.2. Parenteral Depo Formülasyonlar……28
2.9.3. Oral ve Transmukozal Formülasyonlar……29
2.10. Lizin Bazlı Gemini Organojelatörler……31

3. MATERYAL VE METOT……35

3.1. MATERYAL……35
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler……35
3.1.2. Karakterizasyon ve Salım Deneylerinde Kullanılan Cihazlar……35
3.2. METOT……36
3.2.1. Yağ Asidi Esterlerinin Sentezi……36
3.2.1.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi……36
3.2.1.2. Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi……37
3.2.2. İlaç Salım Mekanizmasının Higuchi Karekök Zaman Modeliyle Karakterizasyonu……38
3.2.3. Jelin Erime Noktası Tayininin (*T*g) Genel Prosedürü……38

4. BULGULAR VE TARTIŞMA……39

4.1. Amidasitlerin ve Amidesterlerin Sentezi……39
4.1.1. Dimetil Okzalat Sentezi……39
4.1.2. Bis(N^6-L-Lizil) Okzalil Amit Sentezi……39
4.1.3. Bis(N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit.HCl Tuzu Sentezi……40
4.1.4. Bis(N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Hazırlanması (HCl Tuzunun Geri Çevrilmesi)……41
4.1.5. Bis(N^2-Lauroil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi……41
4.1.6. Bis(N^2-Miristoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi……42
4.1.7. Bis(N^2-Palmitoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi……43
4.2. İlaç Salım Mekanizmasının Karakterizasyonu……44
4.2.1. Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi……44
4.3. Jel Yapısının FTIR ile Karakterizasyonu……46
4.4. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu……48
4.4.1. Genel Olarak Kserojel Hazırlama Prosedürü……48
4.5. Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)……51
4.6. ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı……54
4.7. Salım Çalışmaları……59
4.7.1. İlacın Jel Ağı (network) İçine Hapsedilmesi (entrapment)……59
4.7.2. *In vitro* İlaç Salım Çalışması……60
4.7.3. pH'nin Etkisi……60
4.7.4. Çözücü Etkisi……61
4.7.5. İlaç Derişiminin Etkisi……63

4.7.6. Jelatör Derişiminin İlaç Salımına Etkisi……..…….……65
4.8. Jelin İlaç Hapsedebilme Kapasitesi……..…..…..…..**.....**68

5.NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI…….…..……69

6.SONUÇ ve ÖNERİLER ……...…….**.....**…..…….89

7.KAYNAKLAR……...…….…..…..……93

ÖZGEÇMİŞ……..106

ÖZET

NSAID'LARIN (NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG) TOPİKAL UYGULAMALARI İÇİN YENİ JEL FORMULASYONLARININ HAZIRLANMASI: KONTROLLÜ İLAÇ SALIM POTANSİYELLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Şeref KAPLAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

2015

Amid bağlarıyla iki L-Lizin amino asidinin N^6 amino gruplarından oksalil amid linki ile birbirine bağlanmış olan yeni gemini L-Lizin bazlı organojelatörleri, basit ve etkili bir şekilde sentezlenmiş ve organik sıvılardaki jelleşme yetenekleri ve termal kararlılıkları incelenmiştir.

Lizinin N^{α}-amino grubunda farklı zincir uzunluklu alkanoil gruplarına sahip (4-6: N^{α}-Alkanoil = lauroil, miristoil, palmitoil), Bis(N^{α}-Alkanoil-N^{ε}-L-Lizil-Etil Ester) okzalil amit türevleri, farmasötik organik sıvılar için yeni düşük mol kütleli organo jelatörler (LMWGs) ilaç depo sistemleri olarak geliştirmek üzere incelenmiştir. Steroidal olmayan ilaç molekülü Naproxen örneğinde yeni dermal ve topikal ilaç uygulama aracı olarak açıklanmıştır. Kozmetik endüstrisinde kullanılan farklı zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerinin etil ve izopropil esterleri (FAE'ler), likit parafin, 1,2-propandiol, 1-dekanol gibi biyouyumlu organik sıvılar olarak seçilmiştir. Naproksen (Npx) model ilaç olarak, supramoleküler organojel içine hapsedilmiştir. Supramolecular organo jellerden Npx moleküllerinin salım davranışı, UV-vis spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Npx moleküllerinin salım davranışına, organo jelatorün ve ilacın konsantrasyonunun, alıcı ortamın pH'sının ve çözücünün doğasının (faklı yağ asidi esterleri, Likit Parafin, 1,2-Propandiol, 1-Dekanol) etkisi, statik koşullar altında incelenmiştir. Sonuçlar, supramoleküler organojel içinden Npx'in salım hızının, organojelatör konsantrasyonunun artışı ile etkili bir şekilde yavaşlatılmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca Npx'in miktarı arttıkça salınan Npx miktarı da artmaktadır. Fakat salım hızı değişmemektedir. Ayrıca Naproksenin değişik pH'a tamponlanmış alıcı ortam içine salım davranışının farklı olduğu bulundu. Salım kinetiğinin incelenmesi, Npx salımı davranışının Higuchi denklemine ve Fickian modelindeki difüzyon kontrollü mekanizma ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu gözlemler; bis(N^2-alkanoil-N^6-L-lizil-etil ester) okzalil amid jellerinin, non-steroidal ilaç moleküllerinin taşınmasında dağıtım aracı olarak ve aynı zamanda bu tür sistemlerin salım profillerinin, doğru jelatör-çözücü kombinasyonunun seçimi ile çok ince bir şekilde ayarlanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Organojel, Organojelatör, İlaç Salım, Naproksen, L-Lizin, SEM, NSAID's.

ABSTRACT

THE PREPATION OF NEW GEL FORMULATION FOR TOPICAL APLICATIONS OF NSAIDs (NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG): INVESTIGATION OF POTENTIAL CONTROLLED DRUG RELEASE

PhD THESIS

Şeref KAPLAN

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

2015

Novel gemini organogelators based on L-lysine, in which two L-lysine amino acides are linked by oxalyl amide from it's **N^6 amino groups** through the amide bond, have been simply and effectively synthesized, and their organogelation abilities and thermal stabilities have been investigated.

Bis(N^2-Alkanoyl-N^6-L-Lysyl-Ethyl Ester) Oxalyl Amides derivatives with different chain lenght alkanoyl groups at N2-Lysine moiety (4-6: N^2-Alkanoyl=lauroyl, miristoyl, palmitoyl), as a novel LMWGs for pharmaceutical organic fluids have been explored to develop drug depot systems and illustrated for novel dermal and topical drug delivery vehicle for nonsteroidal drug molecule Naproxene. FAE's (Faty acid ethyl and isopropyl esters) which have different chain length, liquid paraffin, 1,2-propanediol, 1-decanol have been chosen as a biocompatible organic fluids which are used in cosmetic industry. Naproxene(Npx), acting as a model drug, was entrapped in the supramolecular organogels. The release behavior of Npx 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 FAE's, Liquid Paraffin, 1,2-Propanediol, 1-Decanol) on the release behavior of Npx was investigated under static conditions. The results indicated that the release rate of Npx in the supramolecular organogels was effectively retarded with an increase of the organogelator concentration. Also, the release amount of Npx increased with increasing of the Npx content but this didn't the change release rate of Npx by increasing of it's amount. Furthermore, the release behavior of Npx 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 Npx was in accord with the Higuchi equation and the diffusion-controlled mechanism involved in the Fickian model. These observations indicate that **bis(N^2-Alkanoyl-N^6-L-Lysyl-Ethyl Ester) Oxalyl Amides** gels as delivery vehicle for nonsteroidal drug molecules and also show that the release profiles for such systems can be fine-tuned by the correct choice of gelator-solvent combination.

Key Words: Organogel, Organogelator, Drug Release, Naproxene, L-Lysine, SEM, NSAID's.

TABLO LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. NSAID'ların geleneksel dermal formülasyonu……6

Tablo 2. NASID'ların deriden geçişini arttırmak için kimyasal geçiş arttırıcıların etkisi……..7

Tablo 3. Karakterizasyon parametreleri ve değerlendirme teknolojileri……..11

Tablo 4. İlaç verilişinde kullanılan organojel formülasyonları…….23

Tablo 5. Organik çözücülerde **2-10** ve **12-20**'nin organo jelatör özellikleri…….32

Tablo 6. Okzalil amit türevlerinin organik çözücülerdeki jelleşme özellikleri…….33

Tablo 7. Lizin bazlı okzal amit jelatörlerinin farklı çözücülerdeki minimum jel konsantrasyon [MJK (mg/mL) değerleri……...45

Tablo 8. 1,2-Propandiol içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……...52

Tablo 9. 1-Dekanol içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……52

Tablo 10. Likit Parafin içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……...52

Tablo 11. LİE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……52

Tablo 12. LEE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……53

Tablo 13. MİE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) ……53

Tablo 14. MEE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) …….....53

Tablo 15. Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1})……..58

Tablo 16. Naproksen hapsedilerek hazırlanan jellerin pH'a göre Zaman(t)-Jelde Kalan(Wt)'a ait deneysel veriler……...60

Tablo 17. Farklı solventlerde hazırlanan DLDPOAEE jelinin Zaman (t)- Jelde Kalan (Wt) ilaç (3mg Naproksen) salımına ait deneysel veriler……62

Tablo 18. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç derişimi ile Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) değişimine ait deneysel veriler……..63

Tablo 19. DLDLOAEE jelatörünün farklı derişimlerinde, 3 mg ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDLOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) miktarları……66

Tablo 20. Farklı jelatör derişimlerinde ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDMOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) deneysel verileri…….....67

Tablo 21. Farklı jelatör derişimlerinde ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDPOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) deneysel verileri……..67

Tablo 22. Farklı çözücülerde üç jelatörün (6 mg'nın) maksimum Naproksen Hapsedebilme Kapasitesi (%w/w)……68

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Yeni ve geleneksel dermal ilaç veriliş sistemlerinin şematik gösterimi……..……5

Şekil 2. Organojel sınıflandırılması……10

Şekil 3. Sıvı-matriks (zayıf)'e karşı katı-matriks (güçlü) organojeller……..13

Şekil 4. Fotoğrafta, A) opak *N*-stearoil-L-alanin metil ester organojeli gösterir; B) jelleşmeden sorumlu lifli agregatları gösteren optik mikrograf; C) fiberler içinde moleküler istiflenmenin şematik gösterimi……15

Şekil 5. 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……..16

Şekil 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 oluşuturulurlar. D) Süper sarımlı burulmuş yapı tek tek fiberlerin aynı yönlü agregasyonu ile elde edilir……19

Şekil 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}) 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)..20

Şekil 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……29

Şekil 9. Gemini organo jelatör serilerinin kimyasal yapıları……..33

Şekil 10. Sentezlenen Jelatörlerin Genel Yapısı……36

Şekil 11. Jelleştirme çözücüleri olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı……37

Şekil 12. Jellerin MJK'de çekilmiş fotoğrafları……46

Şekil 13. MİE içindeki DLDMOAEE jelatörünün bağlı ve serbest –N-H esnemesine ait bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları……...47

Şekil 14. MİE içindeki DLDMOAEE jelinin bağlı ve serbest amid I ve amid II bandlarına ait –C=O bandının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları……48

Şekil 15. 8 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü……49

Şekil 16. 6 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü……50

Şekil 17. 6 mg DLDMOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanmış jeline ait SEM

görüntüsü……50

Şekil 18. 6 mg DLDPOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü……51

Şekil 19. Likit Parafin içinde farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) grafiği……...54

Şekil 20. Farklı jelatörlerin MİE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri…….55

Şekil 21. Farklı jelatörlerin 1,2-Propandiol'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri……55

Şekil 22. Farklı jelatörlerin 1-Dekanol'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri……...56

Şekil 23. Farklı jelatörlerin Likit Parafin'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri……56

Şekil 24. Farklı jelatörlerin LİE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri……..57

Şekil 25. Farklı jelatörlerin LEE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri…….57

Şekil 26. Farklı jelatörlerin MEE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri……58

Şekil 27. İlacın jel ağı içine hapsedilmesinin şematik gösterimi……59

Şekil 28. İlaçsız ve ilaç hapsedilmiş jellerin çekilmiş fotoğrafları…….59

Şekil 29. Jelatör DLDPOAEE:4 mg, İlaç (Naproksen):3.0 mg, Çözücü (LEE):1 ml, t:25 ºC'de pH'a bağlı salım grafiği……...61

Şekil 30. Solvente bağlı % salıma karşı zaman (t) grafiği……..62

Şekil 31. İlaç derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri……...64

Şekil 32. İlaç derişimine bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri……...64

Şekil 33. Yüklenen ilaç miktarına karşı ilk 9 saat'te salınan ilaç miktarı (mg)…….65

Şekil 34. DLDLOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri……..66

Şekil 35. DLDMOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri…….**.....**67

Şekil 36. DLDPOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri……...68

KISALTMA VE SİMGELER

DLOA : Bis(N^6-L-Lizil) Okzalil Amit

DLOAEE.HCl : Bis(N^6-L-Lizil Etil Ester) Okzalil Amit HCl Tuzu

DLOAEE : Bis(N^6-L-Lizil Etil Ester) Okzalil Amit

DLDLOAEE : Bis(N^2-Lauroil-N^6-L-Lizil Etil Ester) Okzalil Amit

DLDMOAEE : Bis(N^2-Miristoil-N^6-L-Lizil Etil Ester) Okzalil Amit

DLDPOAEE : Bis(N^2-Palmitoil-N^6-L-Lizil Etil Ester) Okzalil Amit

FAEs : Yağ Asidi Esterleri

LMWGs : Düşük Mol Kütleli Jelatörler

LEE : Lauroik Asit Etil Ester

LİE : Lauroik Asit İzopropil Ester

MEE : Miristoik Asit Etil Ester

MİE : Miristoik Asit İzopropil Ester

Npx : Naproksen

1.GİRİŞ

Son zamanlarda, LMWG's (düşük mol kütleli jelatör)'lerin ilaç veriliş aracı, yeni malzemeler olarak oldukça yararlı, çok sayıda örnekleri literatürde ortaya çıkmıştır (Kobayashi ve ark. 2002, Heeres ve ark. 2003). Ancak, şimdiye kadar LMWG'ler, organik solventleri jelleştirmek (Terech ve ark. 1997, Abdallah ve ark. 2000, Esch ve ark. 2000, Gronwald ve ark. 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 bir profil, gibi bazı özellikleri biomedikal uygulamalar ve ilaç veriliş alanında önemli bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir (Kiyonaka ve ark. 2002, Zhou ve ark. 2005, Zhang ve ark. 2003, Sangeetha ve ark. 2005, Yang ve ark. 2007). LMWG'ler kapsüllü ilaç moleküllerinin kararlılığını artırıcı bir ortam sağlayabilir ve ilaç verilişi süresince enzimatik bozunmanın önlenmesine yardımcı olur (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 diffüzlendiği metotlara kıyasla, ilacın uzatılmış aktivitesine olanak veren salım hızı kontrol edilebilirse; kendi kendine oluşan işlem sırasında, terapötikler belli bir kesin konsantrasyonda jel ağı içerisine doğrudan hapsedilebilir (Branco ve ark. 2009).

LMWG jellerinden salım çalışması, ilk kez Esch ve çalışma arkadaşları tarafından gösterilmiştir. N, N'-dibenzoil-L-sistin (DBC) molekülü bir LMWG jelatörü olarak kullanıldı (Friggeri ve ark. 2004). Diğer bir ilaç salım çalışmasında, tetrasiklin hidroklorürün 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 tetrasiklin hidroklorürün büyük bir miktarını sulu etanol'deki kararlı jel yapısı içerisinde hapsedebilir (Chen ve ark. 2009).

Genel olarak, bir ilacın uzun süreli salımının sürdürülebilmesi, LMWG'ün ince ayarlanan yapısı ve muhtemelen organik fazın doğası ile mümkün olabileceği düşünülmektedir (Couffin-Hoarau ve ark. 2004). **İlacın dozunun, miktar, yer ve**

zamana göre kontrolü, 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, Ahmed ve ark. 2002, Koumura ve ark. 2004), ses (Naota ve ark. 2005, Wu ve ark. 2008), elektrokimyasal uyarıcılar (Kawano ve ark. 2004, Wang ve ark. 2005); pH (Aggeli ve ark. 1997); sıcaklık (Li ve ark. 2001, Kong ve ark. 2000, Bae ve ark. 1987); enzimatik etki (*Fischel-Ghodsian* ve ark. 2002) ve biyomoleküllerle etkileşim (Miyata ve ark. 2002) gibi çevredeki küçük değişikliklere duyarlı; yüklenmiş ilaç moleküllerinin salım kontrolünü yapabilen; uyarı-yanıt fonksiyonlu supramoleküler yapılı jeller, yeni cazip ilaç verme aracıdırlar.

Termoduyarlı (termosensitive) hidrojellerde sıklıkla karşılaşılan bir problem, oldukça yüksek su varlığından ötürü, yüksek oranda gözenekli yapı oluşumu sonucunda; hidrofobik bir çevrede gerçekten daha iyi tutulan düşük moleküler kütleli, hidrofilik moleküllerin hızlı difüzyonuna neden olmasıdır. (Couffin-Hoarau ve ark. 2004). Jel oluşumunun bu doğası, ilaç yükleyici (drug depot) sistemleri geliştirmek için kullanılmaktadır (Hatefi ve ark. 2002). Çok sayıda çalışmada, polimerik olmayan, organojeletörler olarak adlandırılan, düşük molekül kütleli bileşiklerin, non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak, hidrofobik solventlerde ağ yapısı oluşturabildikleri, rapor edilmiştir (Terech ve ark. 1997)., İlaç taşıyıcı sistem olarak organojeller bazı avantajlara sahiptir. Bununla beraber, organojelatörin ilaç taşıyıcı olarak kullanımları, yeterince yaygı değildir. Organojeller nemden etkilenmezler. Deriden geçişi arttırırlar. Organik karakterinden dolayı mikrobiyal kontaminasyona da dirençlidirler; İlaç taşıyıcı olarak jelleşme ve hapsetme prosedürü oldukça basit ve kullanımı kolaydır. Biyouyumluluk, biyobozunabilirlik ve imünojenik olmayan özellikleri, onları uzun süreli uygulanmaları bakımından tehlikesiz yapmaktadır (Murdan ve ark. 1999).

Öte yandan, şu anda ilaçların verilişinde, erişim kolaylığından ötürü, bir yol olarak derinin kullanımına yüksek seviyede ilgi oluşmuştur. Sistemik ilaç verilmesinde deriye potansiyel bir yol olarak bakılmaktadır. Bu nedenle transdermal yolla ilaç verilmesine yönelik araştırmalarda son yirmi yılda büyük artışlar oldu. Ne yazık ki, başarılı sistemik tedavi için gerekli olan miktarlarda deriyi geçebilecek, çok sayıda ilaçtan sadece birkaçı, gerekli uygun fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Barry, 1983). İlaç verilmesinde, çeşitli metotlar derinin istenmeyen bariyer fonksiyonunu azaltmak için

kullanılmaktadır. Bir yaklaşım, transdermal geçiş arttırıcıların kullanımı olmuştur. Bu maddeler, geri dönüşümlü olacak şekilde, derinin bariyer fonksiyonunu değiştiren ve birlikte uygulanan ilaçların deriden geçiş hızının arttırılmasına olanak veren kimyasal bileşiklerdir (Barry, 1987). İdeal bir geçiş artırıcı, farmakolojik olarak inert, kokusuz, renksiz, non-toksik, non-irritan, non-alerjenik olmalı; ilaç ve ilaç yardımcı maddeleriyle uyumlu olmalıdır (Ranade, 1991).

İlaç moleküllerinin deriden geçişi ve deri içine ilaç verilmesi oldukça problemli olabilir. Geçiş arttırıcıların kullanımı, deri içine ilaç moleküllerinin geçişini iyileştirmek için kullanılan çeşitli metotlar arasındadır. Yağ asidi esterleri ve ilgili alkollerin ilaç geçiş arttırıcılar 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 NSAID'lerin oral uygulanması ile bağlantılı olan tipik yan etkileri ortadan kaldırmaya yardım edebilir. 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, pahalı ve büyük ölçekli üretimleri mevcut olmadığından; amino asit bazlı sentetik organojelatörler, bu engelleri aşmak için doğal hammaddelerin yerine kullanılmıştır (Gupta ve ark. 2011, Tarun ve ark. 2011).

Literatürde L-lizin bazlı gemini organojelatörler ilk defa (Hanabusa K. ve ark. 2003) tarafından sentezlenmiştir. Ancak bu yapılarda okzalil amit bağlantıları lizinin N^2-amino grubu üzerinden bağlanmıştır. Çalışmamızda okzalil amit bağlantıları lizinin N^6-amino grubu üzerinden kemo seçici olarak bağlanmıştır.

Bu amaçla çalışmamızda lokal ve transdermal uygulamaları için, geçiş arttırıcı özellikleri arttırılmış, NSAID'lerin yeni jel formülasyonları hazırlanmıştır. Geçiş arttırıcı özelliklere sahip organik sıvılar, ilaç salım sistemi için yeni jelleştirme sıvıları olarak seçilmiştir. Çalışmamızda bu amaçla kozmetik endüstrisinde kullanılan, etil laurat, etil miristat, izopropil laurat, izopropil miristat, gibi farklı zincir uzunluklarına sahip FAE (yağ asidi etil ve izopropil esterleri)'ler, 1-Dekanol, 1,2-Propandiol ve Likit

Parafin biyouyumlu organik jelleştirici sıvılar olarak seçilmiştir. Bir aktif farmasötik bileşen olarak NSAID türevi Naproksen; model ilaç olarak seçilmiştir.

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

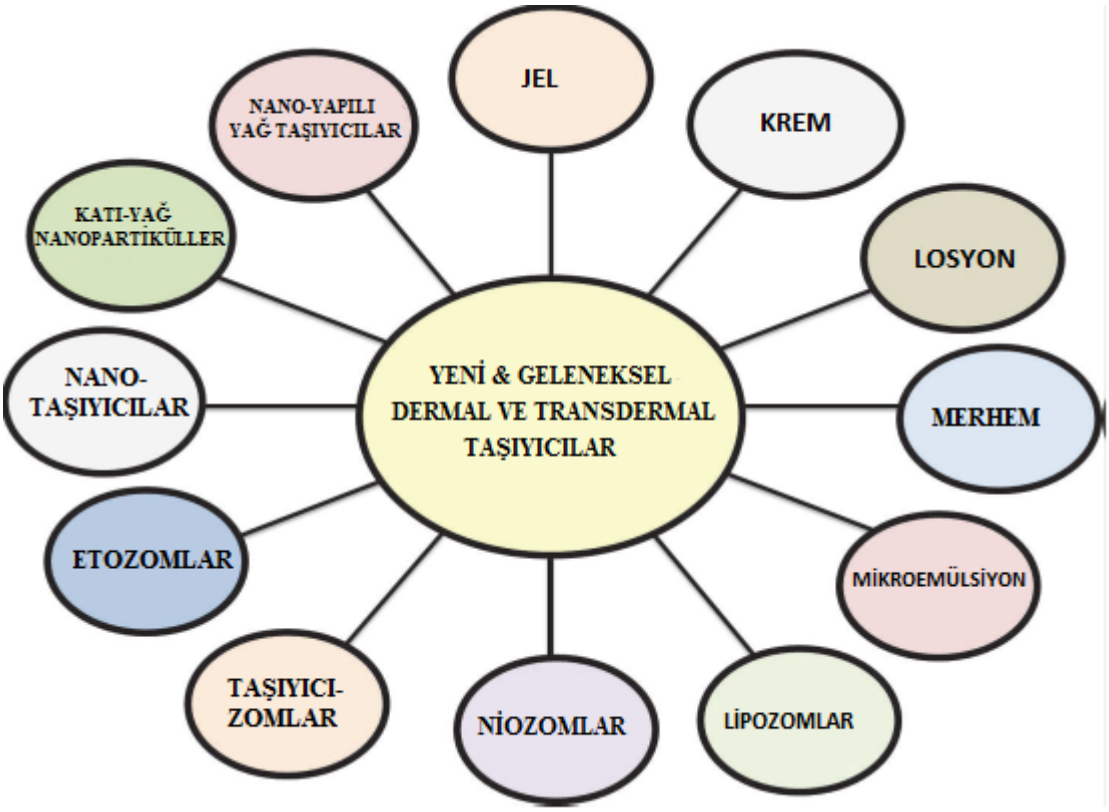
Bu çalışmanın ilk aşamasında, iki molekül L-Lizin amino asidi, N^6 grubu üzerinden oxalil linki ile birbirine bağlanarak Bis-(N^6-L-Lizin) oxalil amit anaç molekül olarak sentezlenmiştir. Sonradan Bis(N^6-L-Lizin) oxalil amit anaç yapısının dietil esterinin dönüştürülmesi; ve son basamakta ise Lizinin serbest kalan N^2-amin gruplarına alkanoil grupları bağlanarak jelatör molekülleri hazırlanmıştır. Bu şekilde jelatör moleküllerine dört amit fonksiyonel grubu sokulmasıyla, H-bağı yapabilme kapasitesi arttırılmış; yeni jelatör molekülleri sentezlenmiştir.

Jelatör moleküllerinin yapısı, amit fonksiyonel grubu, yağ asidi zincirleri ve L-Lizin amino asitlerinden seçilmiş olması, jelatör yapılarının potansiyel olarak biyouyumlu ve non-toksik olma olasılığını artırmıştır.

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 verilişi formülasyonları şekil 1.'de özetlenmiştir.



Şekil 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. Tablo 1. ticari dermal preparasyonlara sahip NSAID'ların bir listesi verilmiştir.

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

Tablo 1. NSAID'ların geleneksel dermal formülasyonu (Micromedex 2011).

2.3.Jeller

Jeller akışkan ve vizkozite arttırıcı maddeleri yüksek seviyelerde içeren iki bileşenli yarı-katı ilaç taşıyıcılarıdırlar. Su ve alkol gibi polar solventler, sıvı fazda kullanılmaktadır. İlaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerine ve araç ile uyumluluğuna bağlı olarak uygun vizkozite arttıcılar içerebilerler. 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). Tablo 2.'de görüldüğü gibi, deri üzerine yağımsı bir his vermeden ince bir film oluşturulması ve hızlı etki gösternesi, 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 ve 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 formülasyonu geliştirme çalışmaları vardır.

Tablo 2. NASID'ların deriden geçişini arttırmak için kimyasal geçiş 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 etki göstermiştir.	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 içermeyenlere göre 3-kat daha fazla, benzer ölçüde geçiş göstermişlerdir.	Santoyo ve Ygartua 2000
Tenoksikam	OA/LA/Oleil alkol	En yüksek tenoksikam akışı PG	Gwak ve

		için % 3 konsantrasyonlarda yağ asidinin eklenmesiyle elde edilmiştir.	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, tiaprofenik asitin sıçanlarda *in vivo* olarak 10-kat deri absorpsiyonunu arttırmıştır.	Okyar ve ark. 2010

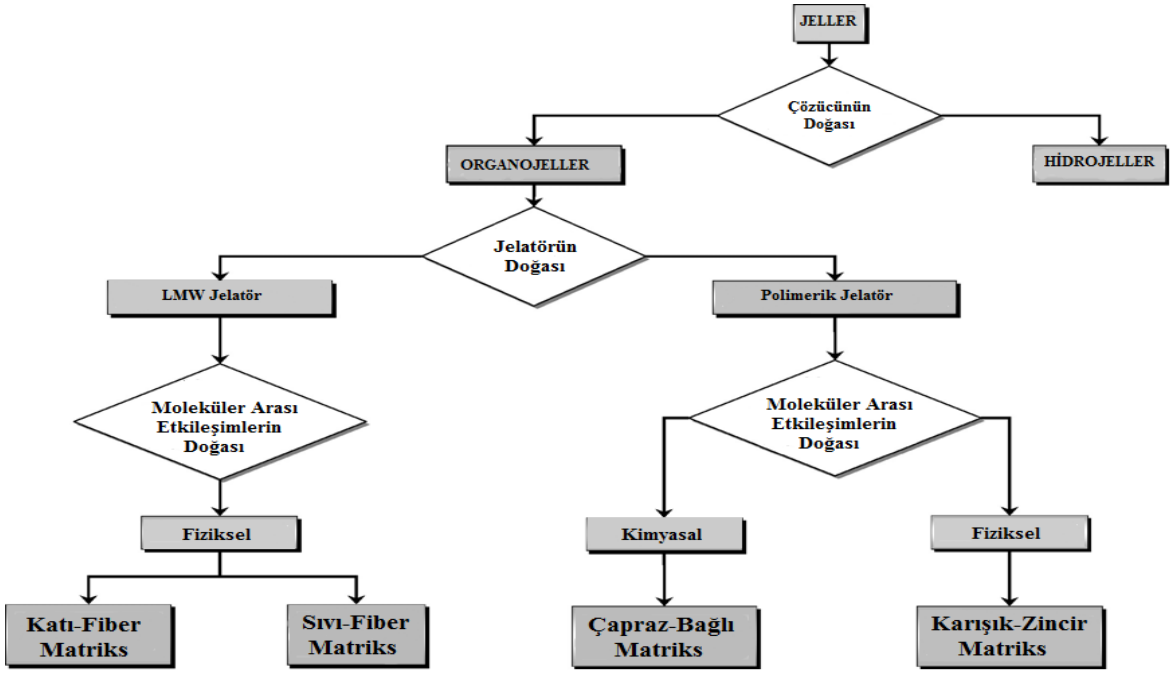
(**Tablo 2**'nin devamı.)

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 solvent 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 oluşmuştur. 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 bağlara 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 solventten oluşan ikili, sürekli 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, lesitin, 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 termo-duyarlı (thermoresponsive), vücut sıcaklığında jel oluşturan moleküller, uygun bir sıvı içerisinde parenteral (damar içine) olarak verilebilir. Organojellerin termo-tersinir özellikli olanları, kontrollü ilaç salım sistemlerinde potansiyel kullanımlarından ötürü büyük ilgi çekmektedir. 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'de solvent, jelatör ve moleküler arası etkileşimlerin doğasına bağlı olarak, jellerin en çok kabul gören, literatürden alınmış, genel derlenmiş sınıflandırılma şeması görülmektedir.



Şekil 2. Organojel sınıflandırılması (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Polimerler ve fiziksel jeller, sırasıyla ya çapraz bağlı kimyasal ya da dolaşık zincirli kovalent olmayan bir ağ oluşturarak organik çözücü immobilize edilir. Fiziksel jeller, daha çok hidrojen bağı, van der Waals kuvvetleri, π-istiflenmesi gibi zayıf iç zincir etkileşmeleriyle kararlı hale gelir. 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)'ye karşı diğerinin sıvı (veya zayıf) lif ağlarından yapılmış olamasıdır. 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 solvent 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 ve de yeni jelleşen molekül fikri, yeni organojelatörlerin arayışında karşılaşılan önemli zorluklar, hala yerinde durmaktadır. Eczacılık alanında, organojeller ilaç ve aşı verilmesinde, her ne kadar görece bu şekilde birkaç formulasyon incelenmiş olmakla birlikte, ilaç vermede farklı yollar olarak kullanılabilirler (Murdan 2005).

2.5.Organojellerin Karakterizasyonu

Değerlendirme ve karakterizasyon organojellerin oluşumundan sonra oldukça önemli adımlardır. Çeşitli karakterizasyon parametrelerinden yararlanılarak hazırlanan organojellerin saflığı ve kararlılığı belirlenir. Tablo 6 bu parametrelerin değerlendirilmesi için kullanılan çeşitli karakterizasyon parametreleri ve farklı teknolojileri tanımlamaktadır.

Tablo 3: 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 solventte 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 (elastk ve kuasielastik ışık saçımı) küçük açılı nötron saçılması (SANS).
2	**Reolojik davranış** • Vizkoelastisite • Şişme	• 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

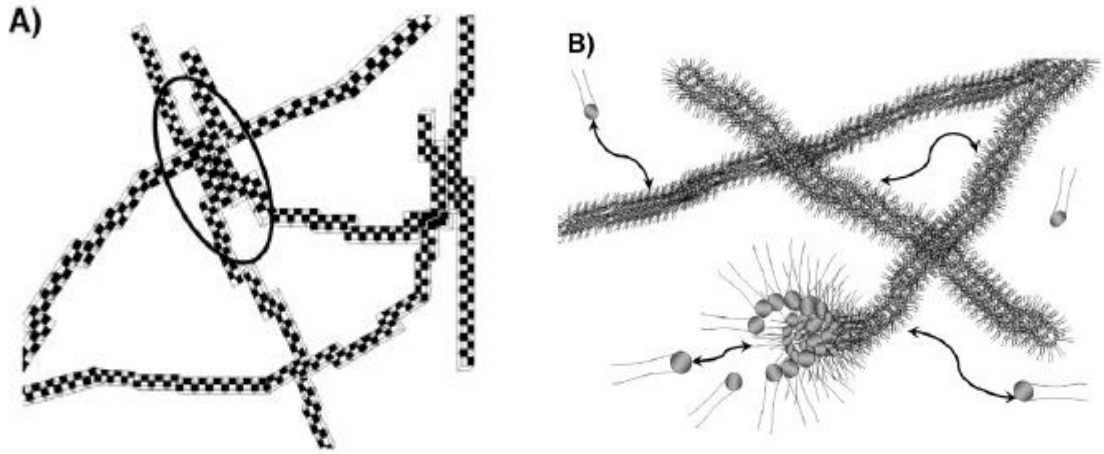
	• Su içeriği	etkileşimleri jel solvent etkileşimi ile yer değiştirir. • Yakın infrared spekroskopisi leistin/IPP/su oganojel sistemleri NIR bölgesinde (1800-2200)'de su absorpsiyonunu ölçülerek çalışılır. Bu bölgede su overtones gerilmelerinden dolayı 918 nm 'de güçlü absorpsiyon pikleri gösterir ve 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.	• Sıcak hal mikroskobu ve yüksek hassasiyetli diferansiyel taramalı kalorimetresi doru 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 spektroskopisi • FTIR spektroskopisi

(**Tablo 3**'ün devamı.)

2.6. Organojellerin Özellikleri

2.6.1. Düşük Moleküler Kütleli Organojeller

Düşük Moleküler Kütleli (LMW) organojelleri arasında ince ama önemli fark, bazılarının dolaşmış katı fiber ağlarından oluşmuşken; bazılarının sıvı fiberlerden yapılmış olmasıdır (Şekil 3) (Terech ve Weiss 1997).



Şekil 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 sıcaklıkğa 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 3 A) (Fuhrhop ve Helfrich 1993). Diğer taraftan, sıvı-matriksler, surfaktanların organik çözücülerine polar solventlerin eklenmesiyle oluşturulur. Surfaktan moleküllerinin tek ya da çift tabaka şeklinde yeniden organize olması sonucu oluşan agregatlar içine çözücü immobilize edilir (Şekil 3 B) (Fuhrhop ve Helfrich 1993). İki sistem arasındaki temel fark, jel hali oluşturan ağların kinetik kararlılığıdır. Güçlü jeller oldukça büyük (sahte) kristal mikro bölgeleri 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 fiberleri 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).

2.6.1.1. Katı-Matriks Organojeller

Şimdiye kadar LMW organojelatörlerinin büyük çoğunluğunun, uygun organik solventlere eklendiğinde katı ağları içinde kendi kendine toplandığı keşfedilmiştir. Organojel dizayınında ve uygulamasında artan bir ilgiyle birlikte bu konuda baskın miktarda makale vermiştir. Bu bölümde, mevcut veya potansiyel ilaç salım uygulamalarına sahip birkaç ilgi çekici sisteme odaklanarak, altında yatan fiziksel etkileşmeleri ve kiralite etkisi gibi kendiliğinden bir araya gelen katı-matriksin genel prensipleri vurgulamıştır.

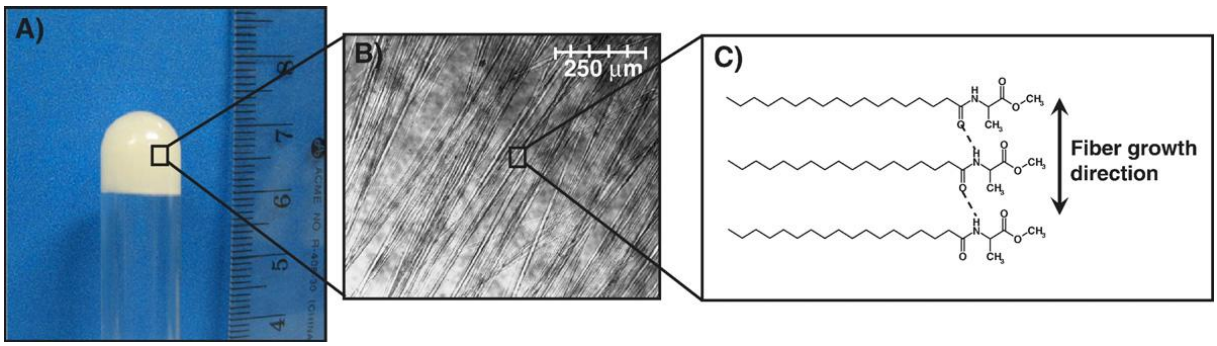
2.6.1.1.1. Jelleşmenin Genel Olarak Değerlendirilmesi

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), steroidler (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.

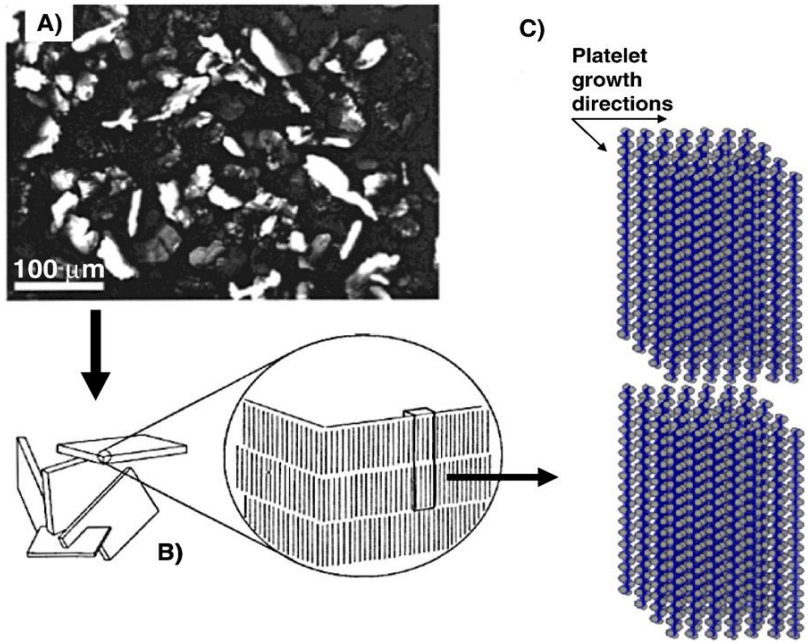
Katı-matriks jeller, tipik olarak jelatörün % 15'in altındaki derişimlerde ısıtılan solvent içinde çözülmesiyle hazırlanır. Bunun yanında şeker türevleri ile % 0,1'den daha düşük derişimlerde, "süper jelatör" kategorisinde jeller ropor edilmiştir (Gronwald ve Shinkai 2001). Soğutma ile organojelatör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

Agregatlar çoğu kez onlarca nanometre genişlik ve birkaç mikrometre uzunluğa kadar ölçülen yüksek boyut oranlarıyla (uzunluk/genişlik) fiberler halinde tek boyutlu büyüme ile oluşturulur. 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 3).



Şekil 4. Fotoğrafta, A) opak *N*-stearoil-L-alanin metil ester organojeli 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 5).



Şekil 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 (Abdallah ve ark. 2000).

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 2000).

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-alkanlarlarla (zincir uzunluğu 24 ile 36 karbon atomu arasında değişen) elde edilen organojeller, jelleşme mekanizmasının gösterilmesinde özel bir ilgiye sahip oldukları gösterildi (Abdallah ve Weiss 2000). 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 peryotlar boyunca kararlı değildir. Arttırılmış 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 2000). İlk kez olmamakla birlikte 3,5-diaminobenzoat türevlerinin bir ailesini kapsayan bir son çalışma, 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 hazırlanır. Antrakinon grubunun bitişik aromatik halkaları, jel fiberlerini π-istiflenmesi ile kararlı kılar.

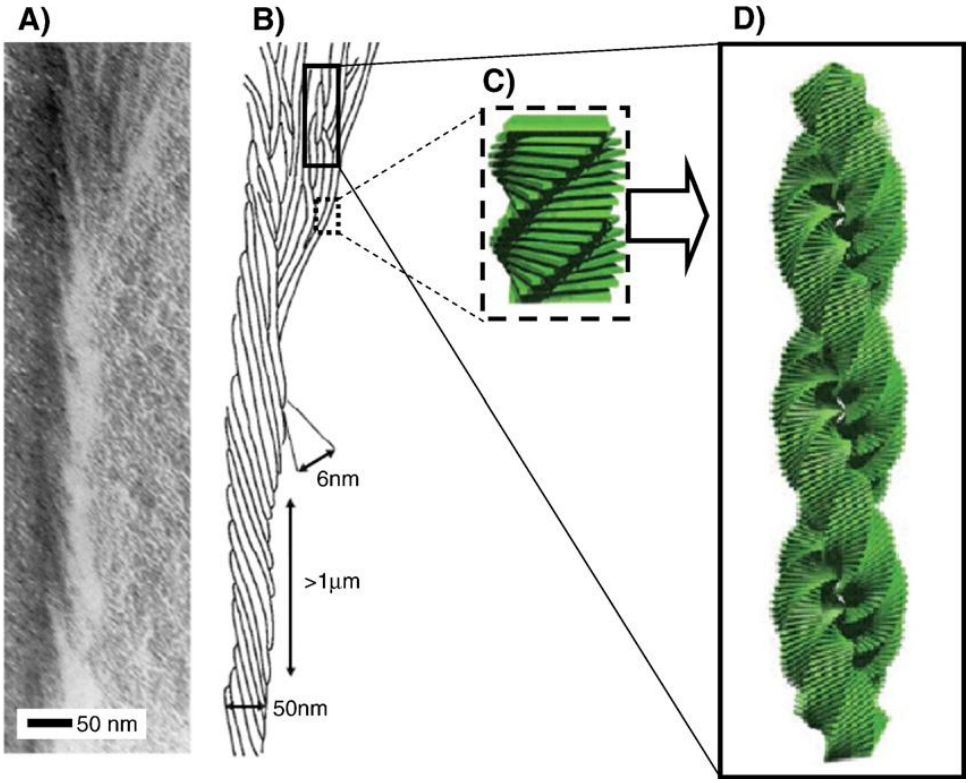
Genel olarak, jel matriksinin oluşumuna götüren karşılıklı, farklı fiziksel etkileşimlerin tümüdür. Jelleşme mekanizmasındaki tek değişmez, verilen bir çözücüdeki jelatörün çözünmesi ve çözünmemesi arasındaki, faz ayrımını önleyen, fiber oluşumunu garantileyen bunun için gerekli olan dengedir.

2.6.1.1.2. 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 ile sunulmuştur. Daha kapsamlı bilgi Brizard ve ark. tarafından yapılan mükemmel bir araştırmada bulunabilir (Brizard ve ark. 2005).

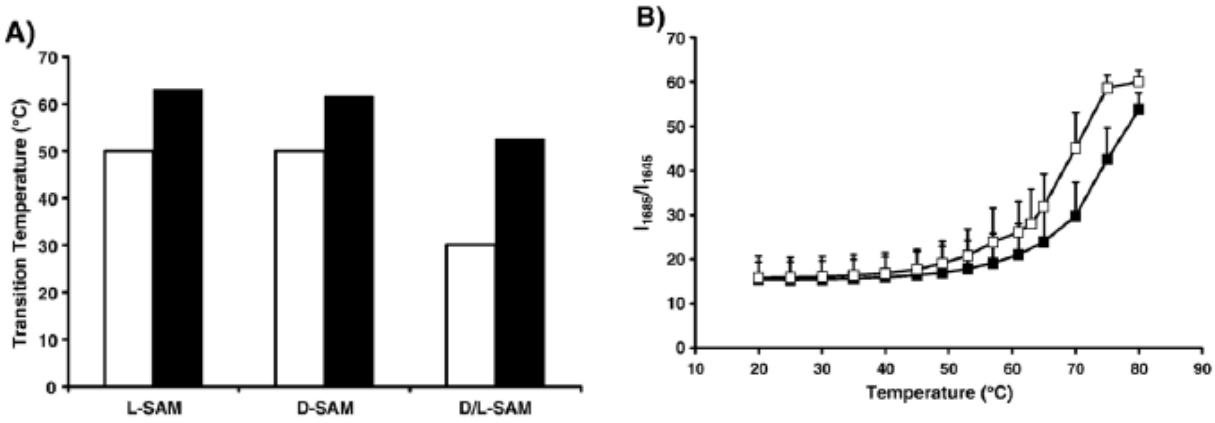
Tam doyurucu bir açıklama henüz formüle edilememesine rağmen; bir molekül şayet kiral ise jelleşebilme yeteneği bakımından daha iyi bir şansa sahip olduğu genel bir ampirik kuraldır. Kiral olmayan jelatörler genellikle istisna olarak belirtilmişken; nitekim mevcut organojelatörlerin büyük çoğunluğu en azından bir stereojenik merkeze sahiptir (Brizard ve ark. 2005). Ayrıca doğada son derece dinamik olan sıvı fiberlerde nadirken 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 6).



Şekil 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 süper sarmal yapı oluşur (Engelkamp ve ark. 1999). Bu şekilde bükülü yapılar arsındaki 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 7) (Vintiloiu ve Leroux 2008).



Şekil 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. Enantiomerik olarak saf analoglarından aslında daha güçlü ve/veya daha karalı jeller oluşturan birkaç örnek literatürde bildirilmiştir (Brizard ve ark. 2005).

2.6.1.2. Sıvı-matriks Organojeller

Sıvı fiber jelde organik çözücü, neredeyse katı fiberlerde olduğu gibi; agregat boyutu artar ve bu yapının olası sarılması yüzey geriliminin bir sonucu olarak solventi 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 3) (Terech ve Weiss 1997). Agregat akışkanlığı ve bağlanma noktalarının geçiciliğinden dolayı, bu yapılar "solucan benzeri" veya "polimer benzeri" ağlar olarak da ifade edilir.

2.6.2. Polimerik Jelatörler

Polimerik jelatörler, moleküller arası fiziksel etkileşmelere dayanarak organik solventleri 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 sistemlere de bu bölümde kısaca 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®) (Tablo 1) (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 (Tablo ?). Bunlar rektal sürekli salım preparatları olarak organojel hazırlamada kullanılabilir (Goto ve ark. 1991, Kawata ve ark. 1991). Jeller, model ilacın yüksek konsantrasyonlardaki 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 solvent 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 oluşum organojelleri ilaç verilmesinde, potansiyel ilgi çekici araştırılacak bir seçenek kılmaktadır.

2.7.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 avantajlıdır.
- Organojeller farklı fizikokimyasal karakterli çok farklı çeşitlilikte maddenin katılımına fırsatlar sunar (Tamilvanan 2004).

2.8.Organojellerin Kullanım Sınırlamaları

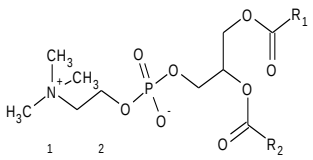
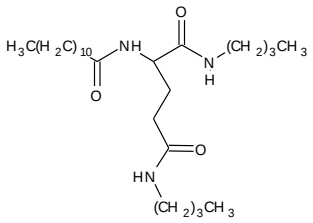
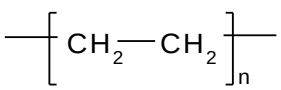
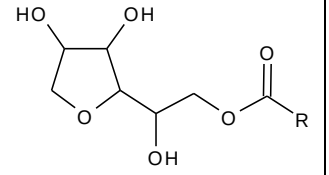
- Sıcaklığa daha az kararlıdır.
- Bir jel epey zaman kaldığında, sıklıkla doğal olarak büzülür ve sıvı bırakımı olarak bilinen sıvısının bir kısmı preslenerek çıkar.
- Safsızlık bulunduğunda jelleşme meydana gelmeyecektir.
- Üretimi pahalıdır.
- Lesitin gibi ham maddeler büyük ölçekte mevcut değildirler.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

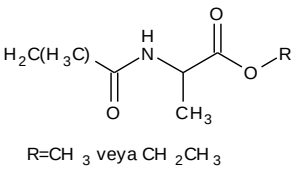
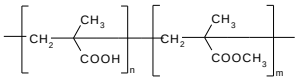
2.9. İlaç Taşıyıcı Organojeller

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 Tablo 3'te verilmiştir. Çeşitli organojeller kullanılarak gerçekleştirilen anahtar konumundaki ilaç veriliş çalışmalarının bir özeti Tablo 3'te verilmektedir.

Tablo 4. İlaç verilişinde kullanılan organojel formülasyonları.

Formülasyonda kullanılan organojelatör		Uygulama yolu	Yapılan çalışma	Model ilaçlar
Lesitin		Transdermal	Klinik denemeler *İn vivo* deri geçişi ve etkinliği *İn vivo* deri geçişi *In vitro* salım	Diklofenak (55-57) Piroksikam (58) tetrabenzamidin (59) Skopolamin ve boksaterol (39) propranolol (60) nikardipin (61) Aseklofenak (62) indometasin ve diklofenak (63)
Gliseril yağ asiti esterleri	C16 ve C18 yağ asitlerinin mono, di ve trigliseridlerinin karışımı	Transdermal	*İn vivo* etkinliği	Levenorgestrel ve etinil östradiol (64)
N-lauril-1-glutamik asit di-n-bütiamit		Transdermal (Deri içi)	*In vitro* salım	Haloperidol (65, 66)
Poli(etilen)		Transdermal	*In vitro* salım	Spekrosin (49)
Sorbitan monostearat (SMS) veya monolaurat	 R=(CH 2)16 CH 3 veya (CH 2)10 CH 3	Nazal Oral Subkutan (Deri altı) İnramüsküler (Kas içi)	*In vitro* salım *In vitro* salım *İn vivo* etkinliği	Propranolol (67) Siklosporin A (68) BSA[a] ve HA[b] (43, 44, 69)

N-stearoil l-alanin metil veya etil ester	 R=CH 3 veya CH 2CH 3	Subkutan (Deri altı)	*In vitro/in vivo* salım *In vitro/in vivo* salım ve etkinliği	Rivastigmin (18) Löprolid (70)
P(MAA-co-MMA)[c] P(MAA-co-MMA) ve cPPA[d]		Rektal Bukal (ağız içi)	*In vivo* etkinliği *İn vivo* etkinliği	Salisilk asit BSA[a]

[a] 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)

2.9.1. Dermal ve Transdermal Formülasyonlar

Aktif maddesi yüksek derecede karaciğer-metabolize olabilen moleküllerde ilk geçiş nokta bozunumunun 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 ilaç verme 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 deriden geçişi arttırmasıdır. Aynı zamanda formülasyon, deri dokusu içine aktif maddenin dağılmasını maksimize edici çözdürücü bir rol da oynayabilir.

Yukarıda bahsedildiği gibi, çok sayıda tipik organojel bileşenleri geçiş arttırıcılar olarak bilinmektedir. Yağ asitleri, yüzey aktif maddeler, alkoller, azon, *N*-metil-2-pirrolidon, üre, sülfoksitler (dimetil sülfoksit gibi), esansiyel yağlar, terpenler, terpenoitler ve glikoller (örneğin propilen glikol) bu örnekleri içerir (Williams ve Barry 2004). Organojel bileşenleri olarak yaygın kullanıma sahip geçiş 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 arttırıcı özellik 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) geçiş arttırıcı özelliğe sahip oldukları kanıtlanan bir başka molekül sınıfını teşkil eder. 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, geçiş 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.

2.9.1.1. Lesitin

Aktif maddelerin lokal verilmesinde en çok araştırılan organojeller LO'dur (Tablo 1); 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. Geçiş 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-tümör 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'ların (aceclofenac (Shaikh ve ark. 2006) ve piroksam (Agrawal ve ark. 2004)) transdermal verilişi, standart geçiş 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).

2.9.1.2. 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).

2.9.1.3. Diğer Düşük Molekül Kütleli Organojeller

Pézes ve ark. (2004 ve 2005) 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, geçiş arttırıcı olarak bilinen % 5'lik limonenin eklenmesi üzerine, ilacın deri geçişinin kolaylaştığı gösterilmiştir.

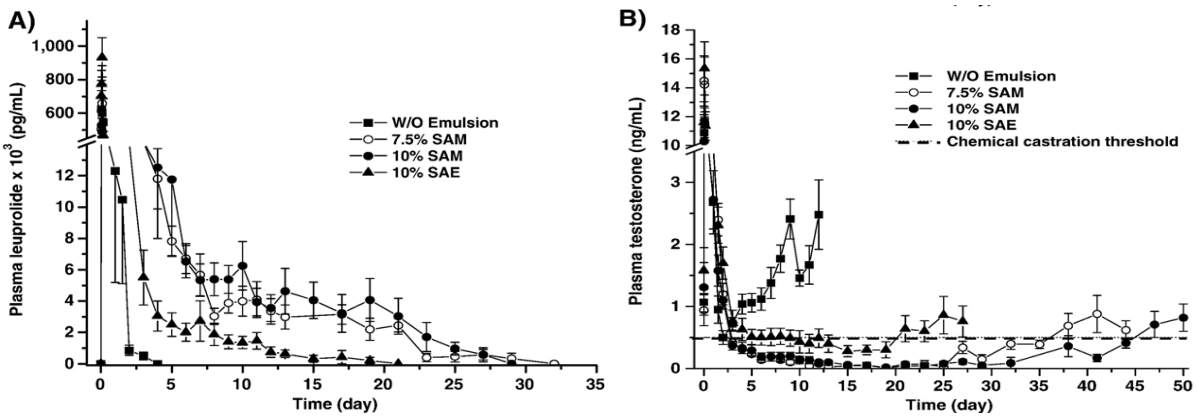
2.9.2. Parenteral Depo Formülasyonlar

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 yaralanılabilecek 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 in *situ* 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 7). Yakın zamanda, aspir yağında N-stearyol L-alanin metil ester organojelatörü içeren ayrı sistemler, Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan bir kolinesteraz inhibitörü olan rivastigminin sürdürülen 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 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).

2.9.3. 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 sokuldu. 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 kareköküne 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. Daha hidrofilik 1:1 kopolimeri, erozyon-kontrollü salıma neden 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, geçiş 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 immünizasyon 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 bukkal 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 şeklindeki 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.

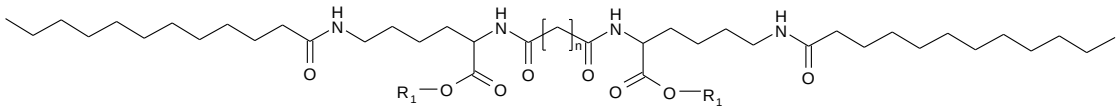
2.10. Lizin Bazlı Gemini Organojelatörler

Literatürde L-lizin bazlı gemini organojelatörler ilk defa (Hanabusa K. ve ark. 2003) tarafından sentezlenmiştir. Hanabusa grubunun bu çalışmasında bis(N^{ε}-Lauroil-L-Lizin)'in asit tip (**1-10**) ve etil ester tip (**11-20**) türevlerini farklı alkilen speysır (C_0-C_{10}) ile amit bağı üzerinden bağlayarak sentezlediler. Organo jelleşme yetenekleri asit tip **2-10** sadece aromatik çözücülerde jelleşme verirken; 1 nolu bileşik, aromatik çözcüler, DMF, DMSO, ketonlar ve metanolle jelleşebilen mükemmel bir organo jelatördür. Öte yandan N^{ε}-lauroil-N^{α}-alkanoil-L-lizin etil ester türevleri (alkanoil=C_1-C_{18}) organo jelleşebilme yeteneği olmamakla beraber, etil ester tip türevleri **11-20** jelleşebilir (Tablo 4). Alkinen ara parçanın uzunluğunun artmasıyla bu parçanın yüksek solvofilisitesi nedeniyle jelleşme yeteneği azalma eğilimi gösterir. Gemini bileşikleri arasında **11-20**, **11**, okzalil amit linki ile birleştirilen yapı, alkoller, ketonlar, siklik eterler, aromatik likitler, DMF, CCl_4 ve asetonitrilde jel verebilen en iyi organo jelleşme yeteneğine sahiptir. Bu sonuçlara dayanarak Hanabusa grubu yeni bis(N^{ε}-Lauroil-L-Lizin alkil ester) türevleri, okzalil amit linki ile birleştirmiş, farklı ester gruplu **21-25**'i sentezlediler ve organo jelleşme yeteneklerini incelediler. Okzalil amit türevlerinin organik sıvılardaki jelleşme özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Hanabusa grubunun beklentilerine uygun olarak bu bileşikler çoğu organik çözücülerde jel verebildiler. Okzalil amit türevi, hegzil ester grubuna sahip, **21** en iyi jel verebilme yeteneğine sahip olduğu gösterildi. Ester gruplarındaki alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasıyla organo

jelleşme yeteneğinin azaldığı gösterildi. Bu durum artan solvofilisite ile açıklanmıştır. Oldukça enteresan bir şekilde dallanmış alkil ester gruplarına sahip **24** ve **25**, **11** ve **21**'de olduğu gibi aynı jelleşme yeteneği gösterdiler. **22** ve **23** nolu bileşiklere göre ise daha iyi jelleşme yeteneği göstermişlerdir. Bütün bu sonuçlara dayanarak kendi tez çalışmamda da lizin bazlı okzalil amit linkli; ancak Hanabusa grubunun lizini N^{α} yerinde okzalil amiti bağlayarak yaptığı bileşikler yerine; N^{ε} dan okzalil amit linki ile birbirine bağlanmış **Bis(N^2-Alkanoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit** bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca N2-alkanoil grupları da lauroilden başka miristoil ve palmitoil gruplarıyla da türevlendirilmiştir. Çalışmamızın ilaç taşıyıcı jel sistemleri olması nedeniyle jelleştirme sıvıları biyouyumlu farmasötik endüstrisinin de kullandığı organik sıvılardan seçilerek jelleşme yetenekleri araştırılmıştır.

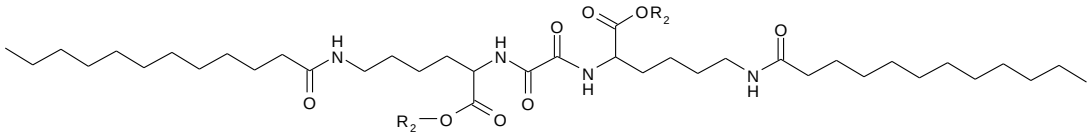
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
c-C6H12	PG	I	I	I	I	I	I	VS	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	PG	I
MeOH	45	I	I	I	I	I	I	VS	I	I	28	S	S	S	S	S	S	S	S	PG
EtOH	PG	S	S	S	S	S	S	S	S	S	25	S	S	S	S	S	S	S	S	S
1-PrOH	PG	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	26	PG	20	10	18	S	PG	PG	S	S
1-BuOH	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	20	C	PG	13	18	I	I	PG	I	PG
AcOEt	15	S	S	S	S	S	PG	S	S	PG	25	S	S	S	S	S	S	S	S	PG
Aseton	18	P	P	P	I	S	PG	PG	PG	PG	50	S	S	S	S	S	S	S	S	PG
c-Hekzanon	35	S	PG	S	25	PG	35	35	40	25	30	S	50	25	30	50	PG	PG	50	PG
THF	PG	S	30	S	PG	I	35	40	40	20	30	S	50	38	PG	28	30	45	PG	40
Dioksan	18	S	35	S	35	40	30	28	45	20	20	PG	15	20	15	30	PG	PG	PG	PG
PhH	35	PG	PG	PG	PG	40	PG	PG	PG	PG	20	45	35	35	30	20	15	15	25	30
$PhCH_3$	35	PG	50	PG	PG	40	30	10	25	8	12	25	26	15	32	15	38	PG	24	43
PhCl	12	40	35	32	20	40	12	25	35	PG	12	PG	32	40	12	28	38	PG	26	25
$PhNO_2$	38	40	45	PG	15	20	15	PG	20	8	PG	30	6	8	20	8	40	PG	48	28
DMF	30	S	S	S	S	S	S	S	S	S	28	S	S	PG	S	PG	S	S	S	PG
DMSO	15	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	PG	50	S	PG	PG	S	S	40
$CHCl_3$	8	PG	PG	PG	P	PG	PG	18	PG	10	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
CCl_4	25	PG	P	PG	S	I	PG	PG	PG	PG	15	5	50	PG	50	PG	PG	PG	PG	PG
CH_3CN	I	I	P	PG	I	I	I	I	I	I	30	PG	10	10	8	5	PG	PG	45	20
Jelleşme için gerekli olan minimum jel konsantrasyonlarının (MGC) değerleri. I: Çözünmeyen; PG: Kısmi jel; VS: Viskoz çözelti (%wt 5). S: Çözelti (%wt 5); P: Çökelti.																				

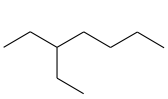
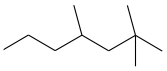
Tablo 5. Organik çözücülerde **2-10** ve **12-20**'nin organo jelatör özellikleri.



R_1 = H
1 (n=0); **2** (n=1); **3** (n=2); **4** (n=3); **5** (n=4); **6** (n=5); **7** (n=6); **8** (n=7); **9** (n=8); **10** (n=10)

R_1 = CH_2CH_3
11 (n=0); **12** (n=1); **13** (n=2); **14** (n=3); **15** (n=4); **16** (n=5); **17** (n=6); **18** (n=7); **19** (n=8); **20** (n=10)



21 (R_2=C_6H_{13}); **22** (R_2=$C_{10}H_{23}$); **23** (R_2=$C_{12}H_{25}$); **24** (R_2= ); **25** (R_2= )

Şekil 9. Gemini organo jelatör serilerinin kimyasal yapıları.

	1	**11**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**
c-C6H12	PG	I	4	25	6	10	4
MeOH	45	28	20	S	S	25	20
EtOH	PG	25	20	PG	S	25	40
1-PrOH	PG	26	30	PG	S	25	40
1-BuOH	S	20	20	PG	S	30	S
AcOEt	15	25	25	35	PG	50	35
Aseton	18	50	40	PG	I	35	30
c-Hekzanon	35	30	40	40	PG	PG	40
THF	PG	30	PG	PG	PG	PG	PG
Dioksan	18	20	20	45	40	30	30
PhH	35	20	8	35	45	25	12
$PhCH_3$	35	12	8	25	30	20	18
PhCl	12	12	8	30	45	20	20
$PhNO_2$	38	PG	15	26	35	40	10
DMF	30	28	30	PG	S	30	35
DMSO	15	S	15	PG	S	20	10
$CHCl_3$	8	S	S	S	S	S	S
CCl_4	25	15	6	15	PG	25	40
CH_3CN	I	30	25	P	I	25	22
Jelleşme için gerekli olan minimum jel konsantrasyonlarının (MGC) değerleri. I: Çözünmeyen; PG: Kısmi jel; S: Çözelti (%wt 5); P: Çökelti.							

Tablo 6. Okzalil amit türevlerinin organik çözücülerdeki jelleşme özellikleri.

3.MATERYAL VE METOT

3.1.MATERYAL

3.1.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Naproksen
2. Laurik asit Etil Ester (LEE)
3. Miristik asit Etil Ester (MEE)
4. Laurik asit İzopropil Ester (LİE)
5. Miristik asit İzopropil Ester (MİE)
6. Likit Parafin
7. 1-Dekanol
8. 1,2-Propandiol
9. L-Lizin,

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

3.1.2.Karakterizasyon ve Salım Deneylerinde Kullanılan Cihazlar

1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM. Sıcaklığa bağlı IR spektrumları Specac GS20730 model ısıtıcı aparat kullanılarak alındı).
2. Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektrofotometresi (UV-Vis) (CARY 100 BİO UV-VİSİBLE Spektrofotometre)
3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) (FEI Quanta 250 FEG)
4. ^{1}H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz) (BRUKER AV-400 High Performance Digital FT-NMR)
5. Çevirme Açısı (PERKİN ELMER 341 Model Polarimetre Cihazı)
6. Kütle Spektroskopisi (Shimatzu LC-MS 8040)

Element Analiz Cihazı (Carlo-Erba 1108 Model; sonuçların teorik değerleri ± 0.3% içinde alındı.)

3.2.METOT

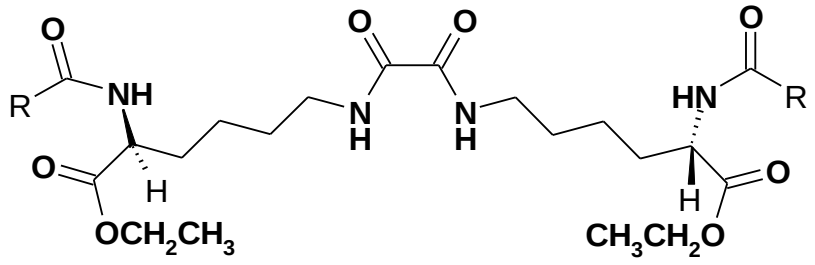
Bu çalışma dört aşamadan meydana gelmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında biyouyumlu malzemelerden organojelatörler sentezlenmiştir. Şekil 10'da sentezlenen bu organojelatörlerin genel yapıları verilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında sentezlenen jelatörlerin farklı çözücüler içerisinde jelleşme potansiyelleri incelenmiştir. (Tg ölçümü, MJK, jel-sol geçiş entalpilerinin belirlenmesi). Şekil 11'de sentezlenen yağ asidi esterlerinin yapıları verilmiştir.

Çalışmanın üçüncü aşamasında biyouyumlu sıvılardaki hazırlanan jellerin karakterizasyonlarının yapılması (SEM ve sıcaklığa bağlı IR deneyleri)

Çalışmanın dördüncü aşamasında jelatörlerin ilaç yükleme kapasiteleri ve belirli pH, ilaç ve jelatör konsantrasyonlarında salım çalışmaları yapılmıştır.



Şekil 10: Sentezlenen Jelatörlerin Genel Yapısı. (R:11, R:13, R:15)

3.2.1.Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi

3.2.1.1.Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi

Etil esteri hazırlanacak olan yağ asidi etanol içerisinde çözülerek 0-5 ^{0}C deki su-buz banyosuna alındı. Soğutulan karışım karıştırılarak içinden HCl üzerine H_2SO_4 damlatılmasıyla elde edilen kuru HCl gazı geçirilir. Yaklaşık 2 saat HCl gazı geçirildikten sonra sistem, 1 gece oda sıcaklığında kapalı olarak bekletildi. HCl gazının fazlası, sistemden azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Reaksiyona girmemiş olan

etanolün fazlası evaporatörle uzaklaştırıldı. Yağ asidi etil esteri, dietil eterle karışımdan ekstrakte edilir. Eter fazı % 10'luk sodyum karbonat çözeltisiyle yıkanarak saf suyun pH' sına gelene kadar; eter fazı suyla yıkandı (White ve ark. 1989).

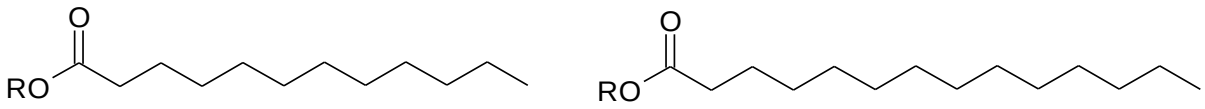
3.2.1.2.Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi

10 mmol yağ asidi ve 1 mmol *p*-toluensülfonik asit, 50 mL izopropil alkol içinde çözüldü. 60 ^{0}C'deki 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 nötür olana kadar yıkanır ve sodyum sülfat üzerinde kurutulur. Evapore edildikten sonra sıvı ya da katı olabilen izopropil esterlerin yapısı IR ve ^{1}H NMR ile aydınlatıldı (Sanna ve ark. 2009).

Sentezlenen jeletörler sentezlenen yağ asiti esterlerinde jelleştirildi. Oluşan jellerin yapısal özellikleri FTIR gibi spektroskopik ve SEM gibi optik yöntemlerle karakterize edildi. Minimum jelleşme konsantrasyonu (MJK) tayin edildi. Jellerin termal kararlılıkları, erime noktası (T_g) değerleri ölçülerek, jelatörlerin yağ asidi esterleri içerisindeki jelleşme entalpileri (ΔH_g), van't Hoff denkleminden yararlanılarak bulunur.

İlaç salım çalışmaları, jel içine ilaç (Naproksen) hapsedilerek hazırlanan jellerin üzerine fosfat tamponu yerleştirilerek yapıldı ve UV-Vis spekroskopisi kullanılarak incelendi.

İkinci aşamada kozmetik ve ilaç sanayisinde kullanım yerleri olan bazı yağ asitlerinin etil ve izopropil esterleri ile jelatörler jelleştirildi. Kullanılan yağ asit esterleri şunlardır:



R: Etil, İzopropil

Şekil 11: Jelleştirme çözücüleri olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı.

3.2.2. İlaç Salım Mekanizmasının Higuchi Karekök Zaman Modeliyle Karakterizasyonu

Düzlemsel bir matriks için türetilmiş Higuchi, matriksten ilaç salımını açıklamak için kullanılan en yaygın model olmasıyla birlikte, çok farklı sistemler için de geçerlidir.

$$M_t/M_\infty = kt^{1/2}$$

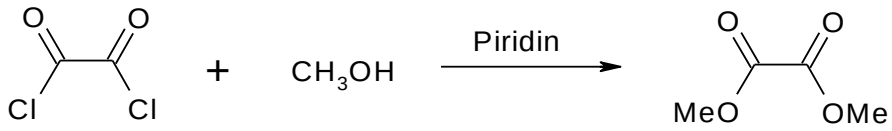
3.2.3.Jelin Erime Noktası Tayininin (T_g) Genel Prosedürü

Jelatörün 1 mL organik çözücüdeki, 10 mm'lik iç çaplı deney tüpünde hazırlanan jeli, Tg ölçümünden en az 6 saat önceden hazırlanarak 25 ^{0}C oda sıcaklığında bekletilir. Üzerine 0,250 gramlık çelik bir bilye bırakılarak bir yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 ^{o}C artacak şekilde ısıtılır. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık, jelin erime noktası *T*g olarak belirlenir. Bu işlem farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jellerle tekrarlandı (R.Trivedi D. ve ark. 2004).

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

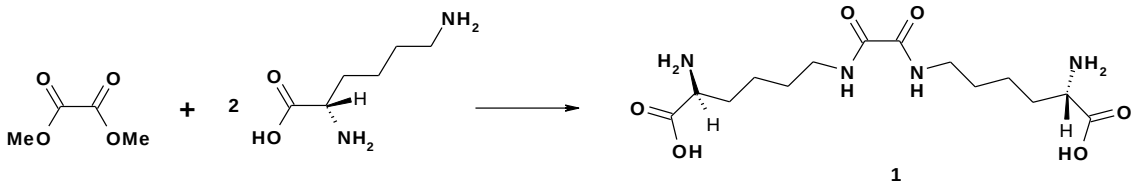
4.1. AMİDASİTLERİN VE AMİDESTERLERİN SENTEZİ

4.1.1. Dimetil Okzalat Sentezi



(38,4 gram, 1.2 mol) metanol ve (47,4 gram, 0.6 mol) piridin içeren karışıma, 250 mL benzen içerisindeki (38 gram, 0.3 mol) okzalil klorür damla damla, 3 saat süreyle kuru azot atmosferi altında mekanik karıştırıcıyla karıştırılarak eklenir. Ve bir gün oda sıcaklığında bekletildikten sonra çözücü evapore edilir. Oluşan beyaz katı eterle ekstrakte edilerek Na_2SO_4 üzerinden kurutulur. Ürün eterde tekrar kristallendirilir. Verim 13 g (% 92), E.N 54-54.5 ^{0}C. ^{1}H NMR (CDCl3): δ 3.58 (6H, s); Element Analiz (hesaplanan: C, 40.69; H, 5.12; bulunan: C, 40.68; H, 5.13).

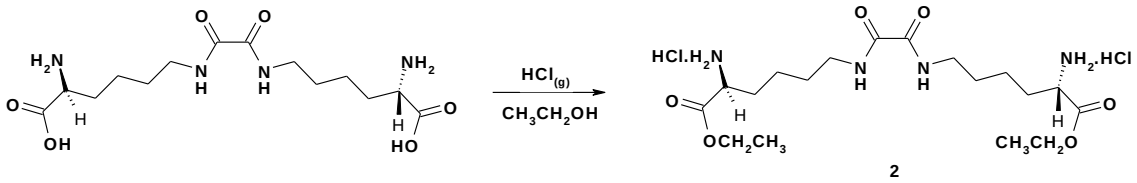
4.1.2. Bis(N^6-L-Lizil) Okzalil Amit Sentezi



(16 mmol) L-lizin, 50 mL MeOH'da çözülerek iki boyunlu bir balonuna konulur. (8 mmol) okzalil dimetil esteri denge basınçlı bir damlatma hunisine alınarak azot atmosferi altında (0 ^{0}C'de) buz banyosunda damla damla ilave edilir. Reaksiyon bir gece oda sıcaklığında karıştırmaya devam edilir. Bir gece sonra metanol uçurulur. Beyaz katı madde soğuk eterle yıkanarak su trompunda süzülür. Verim (%82),

280^{O}C'de bozundu. ^{1}H NMR (D_2O) δ 1.50 (m, 2H, γ-H), δ 1.61 (m, 2H, β-H), δ 1.99 (m, 2H, δ-H), δ 3.31 (t, 2H, J = 6.7 Hz, ε-H), δ 4.13 (t, 1H, J = 6.3 Hz, α-H); ^{13}C NMR (D_2O) 22.1 ppm (γ), 28.2 ppm (β), 29.8 ppm (δ), 39.5 ppm (ε), 53.2 ppm (α), 161.4 ppm (CONH), 172.3 ppm (CO_2H); IR 3480.91, 3364.23, 3316.98, 3263.95, 3214.78, 3107.75, 3038.32, 2934.18, 2905.26, 2868.61, 1654.64, 1587.14, 1519.64, 1405.86, 1322.94, 542.87. $C_{14}H_{26}N_4O_6$ için hesaplanan Element Analizi: C 48,54; H 7,56; N 16,17; O 27,71; bulunan: C 48,56; H 7,59; N 16,16; O 27,70.

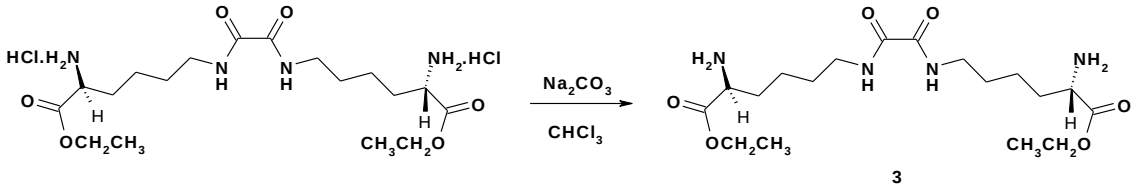
4.1.3. Bis(N^{6}-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit.HCl Tuzu Sentezi



2

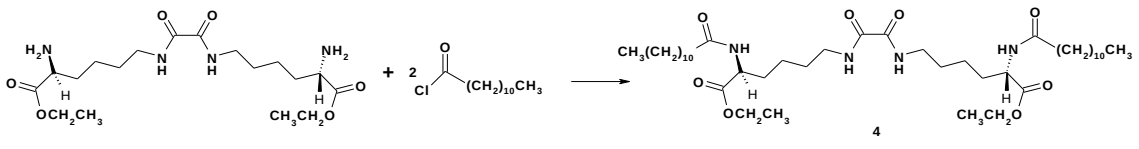
1 nolu bileşik iki boyunlu bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine 100 mL etanol ilave edilir. Balondaki süspansiyon içinden 0 ^{O}C de HCl gazı geçirilir. HCl gazı geçirildikten sonra madde 1 gün boyunca +4^{O}C de bekletilir. 1 gün sonra HCl gazının fazlasını uçurmak için 30 dk azot gazı geçirilir. Sonra çözücü uçurularak oluşan tuz tromptan süzülür. Manifolda takılarak 6 saat vakumda kurutulur. Verim (%87), E.N: 175-180 ^{O}C. $[\alpha]_D^{20}$:+14,5 (CH_3CH_2OH, C:0,5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 1.3525 (t, 3H), δ 1.4339-1.5453 (m, 2H, γ-H), δ 1.6379 (m, 2H, β-H), δ 1.9051-2.0058 (m, 2H, δ-H), δ 1.8539 (s, 2H, NH_2), δ 3.3290 (t, 2H ε-H), δ 4.0507 (m, 1H, α-H), δ 4.2934-4.3639 (m, 2H OCH_2); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 14.25 ppm (CH_3), 23.00 ppm (γ), 28.97 ppm (β), 34.34 ppm (δ), 39.45 ppm (ε), 54.28 ppm (α), 60.89 ppm (OCH_2), 159.85 ppm (CONH), 175.96 ppm (CO_2Et); IR 3846.35, 3780.78, 3615.90, 3300.59, 3144.39, 2927.43, 2869.58, 2554.27, 1748.17, 1657.53, 1513.86, 1220.73, 1030.78, 768.50, 576.62.

4.1.4. Bis(N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Hazırlanması (HCl Tuzunun Geri Çevrilmesi)



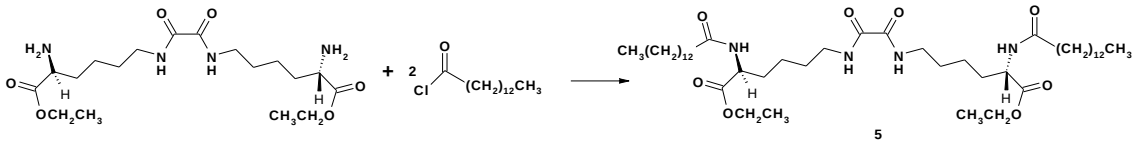
2 Nolu bileşik, bir buz banyosu içindeki beherde az miktarda suda çözülür. Üzerine yeterli miktarda $CHCl_3$ ilave edilir. pH:10-11 civarına gelene kadar hızlı bir şekilde derişik Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilir. Kloroform fazına geçen serbest amin bileşiği alınır. Kalan su fazı ayırma hunisinde 3-4 kez daha $CHCl_3$ ile ekstrakte edilir. Birleştirilen $CHCl_3$ fazları Na_2SO_4 üzerinde kurutulur. $CHCl_3$ uçurulduktan sonra geriye beyaz, katı bir madde elde edilir. Manifolda takılarak 6 saat vakumda kurutulur. Verim (%90). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2788 (t, 3H, J = 7.14 Hz), δ 1.4068-1.4938 (m, 2H, γ-H), δ 1.5297-1.6348 (m, 2H, β-H), δ 1.7175-1.8042 (m, 2H, δ-H), δ 1.8539 (s, 2H, NH_2), δ 3.3290 (t, 2H, J = 6.74 Hz ε-H), δ 3.4155 (t, 2H, α-H), δ 4.1876 (t, 2H, J = 7.14 Hz OCH_2), δ 7.5555 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 14.25 ppm (CH_3), 23.00 ppm (γ), 28.97 ppm (β), 34.34 ppm (δ), 39.45 ppm (ε), 54.28 ppm (α), 60.89 ppm (OCH_2), 159.85 ppm (CONH), 175.96 ppm (CO_2Et); IR 3447.16, 3379.66, 3316.02, 3178.13, 3148.24, 2928.40, 2882.11, 2721.09, 1745.28, 1657. 53, 1518.68, 1221.70, 1070.31, 1027.88, 859.14, 768.50, 575.66. $C_{18}H_{34}N_4O_6$ için hesaplanan Element Analizi: C 53,71; H 8,51; N 13,92; O 23,85; bulunan: C 53,72; H 8,50; N 13,90; O 23,87.

4.1.5. Bis(N^2-Lauroil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi



3 Nolu bileşikten (1,07 mmol) reaksiyon balonunda 20 mL $CHCl_3$ içinde çözülür. Üzerine (5,35 mmol; 0,8 mL) TEA ilave edilir. (2,14 mmol; 0,507 mL) Lauoril klorür 20 mL $CHCl_3$ içinde denge basınçlı damlatma hunisine alınarak, buz banyosunda (0^OC de) soğutulan reaksiyon karışımına damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırmaya devam edilir. Oluşan TEA.HCl tuzu $CHCl_3/H_2O$ ekstraksiyonu ile uzaklaştırılır. $CHCl_3$ fazı Na_2SO_4 üzerinden kurutularak uçurulur. $CHCl_3$ uçurulduktan sonra geriye beyaz, katı bir madde elde edilir. $CHCl_3$:EtOAc(4:1) çözücü sistemiyle Kolon Kromatografisi yapılarak madde saflaştırılır. Manifolda takılarak 6 saat vakumda kurutulur. Verim (%92). E.N: 132-134 ^0C. $[\alpha]_D^{20}$:+13,6 (C:2, $CHCl_3$). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.851 (t, 3H, CH_3), δ 1.255 (m, 21H), δ 1.583-1.829 (m, 6H, γ,β,δ-H), δ 2.204 (m, 2H, $COCH_2$), δ 3.279 (t, 2H, J = 6.4 Hz ε-H), δ 4.173 (m, 2H, OCH_2), δ 4.577 (t, 1H, α-H), δ 6.193 (d, 1H, J = 7.6 Hz N^2-H), δ 7.597 (s, 1H, N^6-H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 14.11 ppm (Et-CH_3), 14.17 ppm (CH_3), 22.49 ppm (CH_2), 22.68 ppm (CH_2), 25.61 ppm (CH_2), 28.78 ppm (CH_2), 29.27 ppm (CH_2), 29.34 ppm (CH_2), 29.49 ppm (CH_2), 29.61 ppm (CH_2), 29.68 ppm (CH_2), 31.90 ppm (CH_2), 32.20 ppm (CH_2), 36.61 ppm (γ), 39.32 ppm(β), 51.73 ppm($COCH_2$), 61.51 ppm(ε), 159.84 ppm (CONH), 172.57 ppm ($COCH_2$), 172.96 ppm (CO_2Et); IR 3284.20, 2936.11, 2858.01, 2578.38, 1746.24, 1653.67, 1526.39, 1452.15, 1365.37, 1209.16 $C_{42}H_{78}N_4O_8$ için hesaplanan Element Analizi: C 65,75; H 10,24; N 7.30; O 16,68; bulunan: C 65,77; H 10,25; N 7.32; O 16,69. 4 nolu bileşiğin hesaplanan molekül kütlesi=767,084 için bulunan LCMS (ESI) kütle, [m/z] = 767,45.

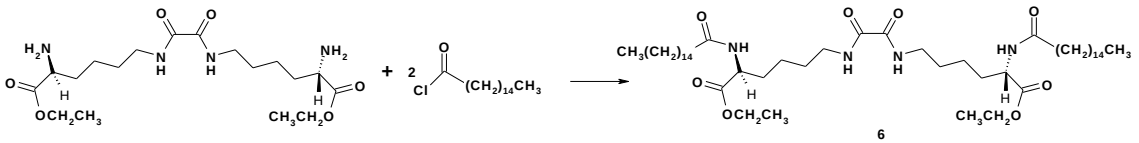
4.1.6. Bis(N^2-Miristoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi



3 Nolu bileşikten (2 mmol) reaksiyon balonunda 20 mL $CHCl_3$ içinde çözülür. Üzerine (10 mmol; 1,5 mL) TEA ilave edilir. (4 mmol; 1,086 mL) Miristoil klorür 20 mL $CHCl_3$ içinde denge basınçlı damlatma hunisine alınarak, buz banyosunda (0^OC de)

soğutulan reaksiyon karışımına damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırmaya devam edilir. Oluşan TEA.HCl tuzu $CHCl_3/H_2O$ ekstraksiyonu ile uzaklaştırılır. $CHCl_3$ fazı Na_2SO_4 üzerinden kurutularak uçurulur. $CHCl_3$ uçurulduktan sonra geriye beyaz, katı bir madde elde edilir. $CHCl_3$:EtOAc(4:1) çözücü sistemiyle Kolon Kromatografisi yapılarak madde saflaştırılır. Manifolda takılarak 6 saat vakumda kurutulur. Verim (%90). E.N: 125-127 ^{0}C. $[\alpha]_D^{20}$:+10,4 (C:1, $CHCl_3$). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.899 (t, 3H, J = 6.6 Hz CH_3), δ 1.301 (m, 25H), δ 1.581-1.715 (m, 6H, γ,β,δ-H), δ 2.242 (m, 2H, $COCH_2$), δ 3.315 (m, 2H, ε-H), δ 4.220 (m, 2H, OCH_2), δ 4.616 (q, 1H, J = 5.6 Hz α-H), δ 6.026 (d, 1H, J = 8.0 Hz N^2-H), δ 7.505 (t, 1H, J = 5.8 Hz N^6-H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 14.11 ppm (Et-CH_3), 14.17 ppm (CH_3), 22.48 ppm (CH_2), 22.69 ppm (CH_2), 25.61 ppm (CH_2), 28.77 ppm (CH_2), 29.28 ppm (CH_2), 29.35 ppm (CH_2), 29.50 ppm (CH_2), 29.65 ppm (CH_2), 29.68 ppm (CH_2), 31.92 ppm (CH_2), 32.21 ppm (CH_2), 36.62 ppm (γ), 39.33 ppm(β), 51.74 ppm($COCH_2$), 61.53 ppm(ε), 159.86 ppm (CONH), 172.58 ppm ($COCH_2$), 172.99 ppm (CO_2Et); IR 3289.02, 2923.58, 2856.08, 1743.35, 1654.64, 1533.14, 1426.11, 1191.80, 649.90. $C_{46}H_{86}N_4O_8$ için hesaplanan Element Analizi: C 67,11; H 10,53; N 6,80; O 15,54; bulunan: C 67,13; H 10,54; N 6,81; O 15,56. 5 nolu bileşiğin hesaplanan molekül kütlesi=823,188 için bulunan LCMS (ESI) kütle, [m/z] = 823,50.

4.1.7. Bis(N^2-Palmitoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit Sentezi



3 Nolu bileşikten (2 mmol) reaksiyon balonunda 20 mL $CHCl_3$ içinde çözülür. Üzerine (10 mmol; 1,5 mL) TEA ilave edilir. (4 mmol; 1,212 mL) Palmitoil klorür 20 mL $CHCl_3$ içinde denge basınçlı damlatma hunisine alınarak, buz banyosunda (0^OC de) soğutulan reaksiyon karışımına damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bir gece boyunca karıştırmaya devam edilir. Oluşan TEA.HCl tuzu $CHCl_3/H_2O$ ekstraksiyonu ile uzaklaştırılır. $CHCl_3$ fazı Na_2SO_4 üzerinden kurutularak

uçurulur. $CHCl_3$ uçurulduktan sonra geriye beyaz, katı bir madde elde edilir. $CHCl_3$:EtOAc(4:1) çözücü sistemiyle Kolon Kromatografisi yapılarak madde saflaştırılır. Manifolda takılarak 6 saat vakumda kurutulur. Verim (%92), E.N 127-130. $[\alpha]_D^{20}$:+11,1 (C:1, $CHCl_3$). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.899 (t, 3H, CH_3), δ 1.284 (m, 29H), δ 1.550-1.895 (m, 6H, γ,β,δ-H), δ 2.210 (m, 2H, $COCH_2$), δ 3.299 (m, 2H, ε-H), δ 4.202 (q, 2H, J = 7.2 Hz OCH_2), δ 4.616 (q, 1H, J = 7.2 Hz α-H), δ 6.076 (d, 1H, J = 7.6 Hz N^2-H), δ 7.518 (t, 1H, J = 6.0 Hz N^6-H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 14.11 ppm (Et-CH_3), 14.17 ppm (CH_3), 22.49 ppm (CH_2), 22.68 ppm (CH_2), 25.61 ppm (CH_2), 25.88 ppm (CH_2), 28.44 (CH_2), 28.78 ppm (CH_2), 29.28 ppm (CH_2), 29.35 ppm (CH_2), 29.50 ppm (CH_2), 29.65 ppm (CH_2), 29.69 ppm (CH_2), 31.92 ppm (CH_2), 32.19 ppm (CH_2), 36.60 ppm (γ), 38.86 ppm (δ), 39.32 ppm(β), 51.65 ppm (α), 51.73 ppm($COCH_2$), 61.50 ppm(ε), 159.84 ppm (CONH), 172.57 ppm ($COCH_2$), 172.97 ppm (CO_2Et); IR 3292.88, 2923.58, 2855.11, 1742.38, 1652.71, 1528.32, 1463.72, 1375.01, 1191.80, 1028.85, 869.75, 723.18. $C_{50}H_{94}N_4O_8$ için hesaplanan Element Analizi: C 68,29; H 10,77; N 6,37; O 14,55; bulunan: C 68,31; H 10,76; N 6,39; O 14,57. 6 nolu bileşiğin hesaplanan molekül kütlesi=879,292 için bulunan LCMS (ESI) kütle, [m/z] = 879,60.

4.2.İlaç Salım Mekanizmasının Karakterizasyonu

4.2.1.Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi

Jelleşme özelliği tespit edilecek olan jelatörden 1 mg alınıp üzerine denemek istediğimiz çözücüden 1 mL ilave edilir. Çözücünün kaynama noktasının 20 ^oC altına kadar ısıtılıp çözünme sağlandıktan sonra 25 ^oC'de su banyosunda soğumaya alınır. Yaklaşık 15 dk sonra çıkarılıp jelleşip jelleşmediği kontrol edilir. Jelleşme olmaması durumunda jelatörün miktarı 1'er mg artırılarak jel verinceye kadar bu işleme devam edilir. Jelleşmenin başladığı konsantrasyon MJK (mg/mL) olarak tayin edilir. Bu deneme esnasında jelatörün 1 mg'nın 1 mL denenen sıvıda çözünmemesi halinde, jelatörün denenen sıvı için çözünmemiş olarak belirtilir. Jelatörün % 10'un üzerinde çözünmesi durumunda jelatörün denenen sıvı içinde çözünür olarak belirtilmiştir.

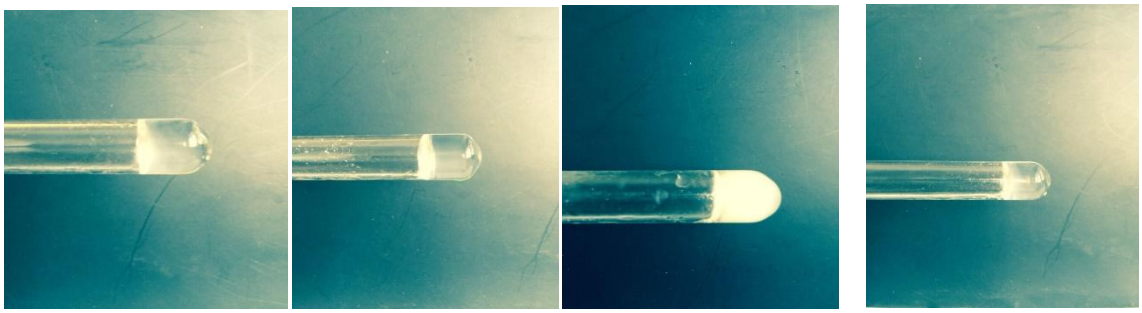
Tablo 7'dan görüldüğü gibi sentezlenen jelatörlerimiz kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan solventlerin hepsiyle düşük derişimlerde saydam jeller vermiştir.

JELATÖR / ÇÖZÜCÜ	DLDLOAEE	DLDMOAEE	DLDPOAEE
MİE	6(SJ)	4(SJ)	4(SJ)
MEE	6(SJ)	4(SJ)	4(SJ)
LİE	4(SJ)	4(SJ)	4(SJ)
LEE	4(SJ)	4(SJ)	4(SJ)
1,2-PROPANDIOL	4(SJ)	4(SJ)	4(SJ)
1-DEKANOL	6(SJ)	6(SJ)	4(SJ)
LİKİT PARAFİN	6(SJ)	4(SJ)	6(SJ)

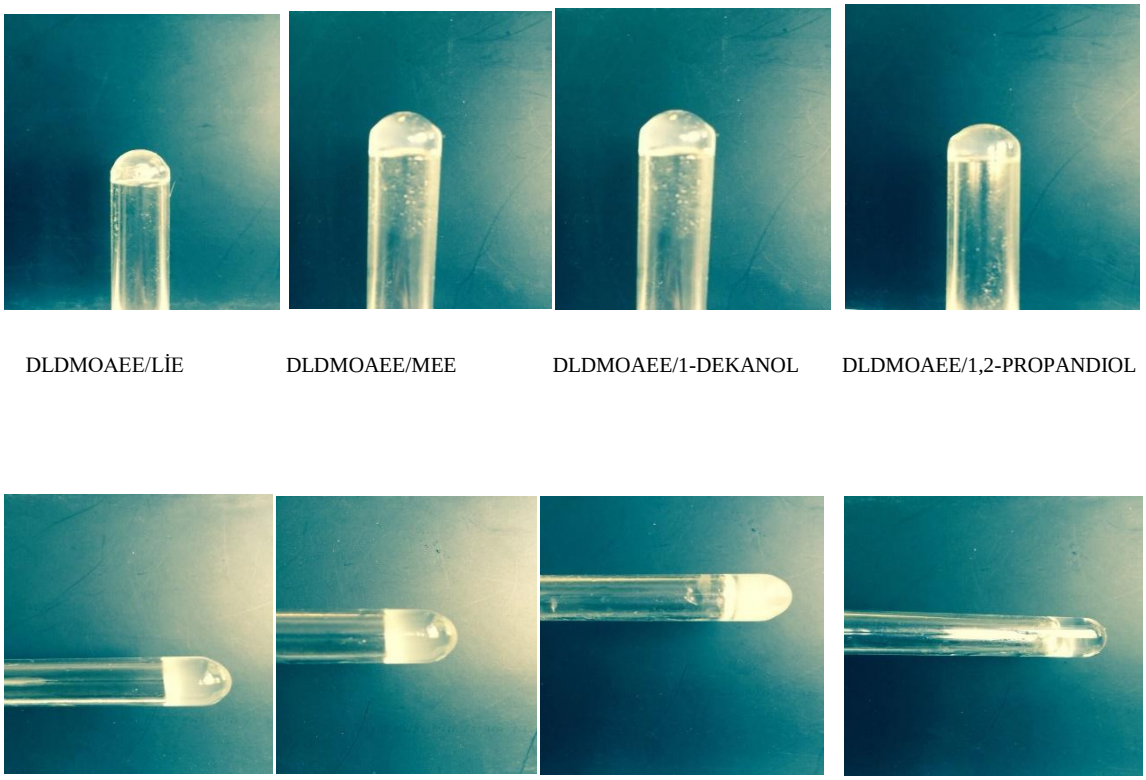
Tablo 7. Lizin bazlı okzal amit jelatörlerinin farklı çözücülerdeki minimum jel konsantrasyon [MJK (mg/mL)] değerleri.

LEE: Laurik asit Etil Ester LİE: Laurik asit İzopropil Ester SJ: Saydam Jel

MEE: Miristik asit Etil Ester MİE: Miristik asit İzopropil Ester



DLDLOAEE/LEE DLDLOAEE/MİE DLDLOAEE/1-DEKANOL DLDLOAEE/LİKİT PARAFİN



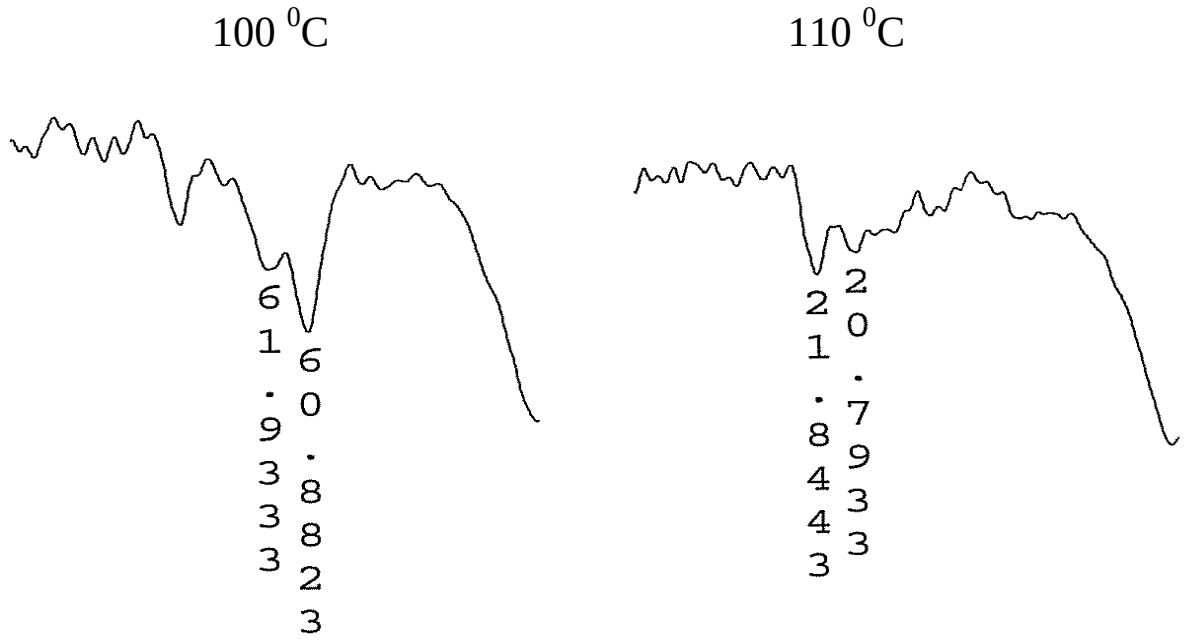
Şekil 12: Jellerin MJK'de çekilmiş fotoğrafları.

4.3. Jel Yapısının FTIR ile Karakterizasyonu

İlaç yüklü jel yapısından hegzan ekstraksiyonu ile naproksenin uzaklaştırılması sonucunda, çözücüye geçen naproksenin 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 naproksen için potansiyel uygun bir ilaç taşıyıcı sistem olduğunu göstermektedir.

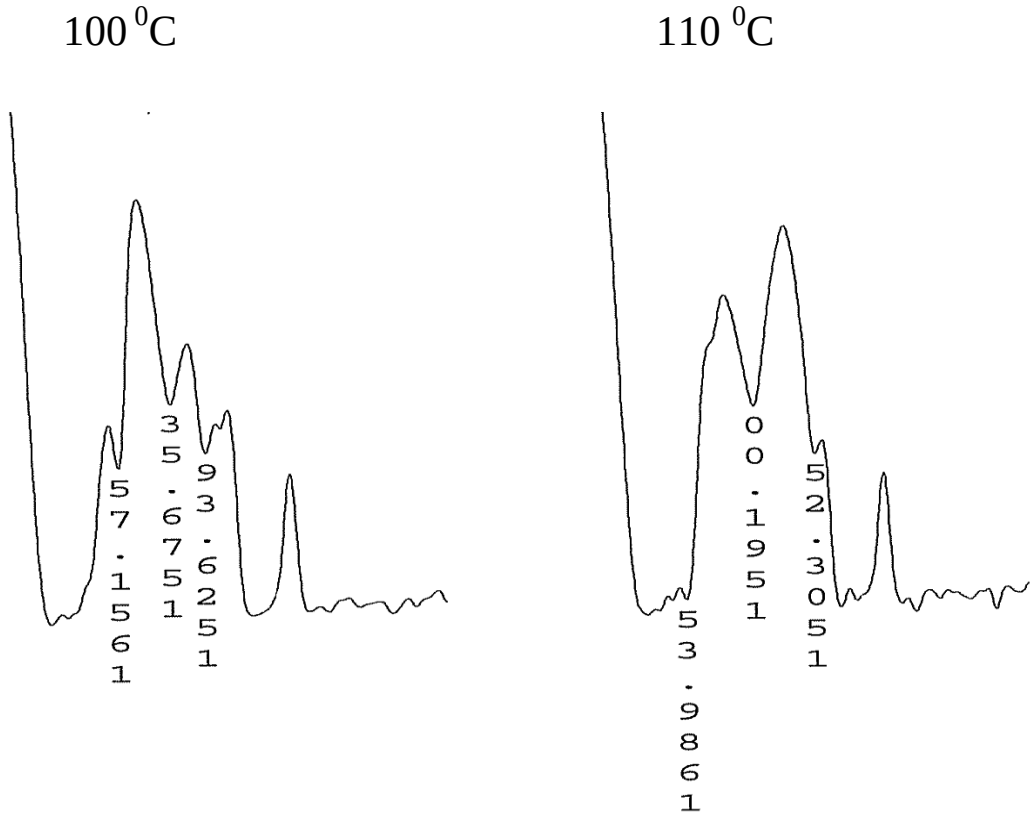
Jel netwörkündeki etkileşimleri görmek için 6 mg DLDMOAEE jelatörünün, 1 mL MİE içinde hazırlanan jelinin (Tg = 104 ^{0}C), sıcaklığa bağlı FTIR spektrumları, 25-150 ^{o}C sıcaklıklarında incelendi. Sıcaklık artışıyla jel networkündeki amid I ve amid II bandlarını bağlı ve serbest halde spektrumda görmek mümkündür (Şekil 13). 100 ^{o}C de 3288 cm^{-1} deki amid I bandı ve 3339 cm $^{-1}$ deki amid II bandı oluşan jelde moleküler arası bağ yapan amid bantlarıdır. 110 ^{o}C de amid bantları jelin yapısının bozulmasıyla

serbest hale gelmiştir ve amid I bandı 3397 cm $^{-1}$ de, amid II bandı 3448 cm $^{-1}$ de ortaya çıkmıştır.



Şekil 13. MİE içindeki DLDMOAEE jelatörünün bağlı ve serbest –N-H esnemesine ait bandlarının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları.

-N-H esneme bantlarına benzer şekilde, –HN-C=O grubundaki karbonile grubuna ait amid I ve amid II bandlarını da incelemek mümkündür. Bunun için 6 mg DLDMOAEE jelatörünün, 1 mL MİE içinde hazırlanan jelinin (Tg = 104 ^{0}C), sıcaklığa bağlı FTIR spektrumları, 25-150 ^{o}C sıcaklıklarında incelendi. Sıcaklık artışıyla jel networkündeki hidrojen bağı yapmış ve serbest haldeki –C=O grubuna ait amid I ve amid II bandlarını sıcaklığa bağlı olarak spektrumda görmek mümkündür (Şekil 14). 100 ^{o}C de jelde moleküler arası hidrojen bağından dolayı 1651 cm^{-1} de çıkan pik; 110 ^{o}C de hidrojen bağlarının kırılmasıyla birlikte jelin yapısının bozulmasıyla serbest hale geçen –C=O bandı nedeniyle amid I bandı 1689 cm $^{-1}$ de ortaya çıkmıştır. Amid II bandı ise 1536 cm -1'den 1503 cm-1'e kaymıştır.



Şekil 14. MİE içindeki DLDMOAEE jelinin bağlı ve serbest amid I ve amid II bandlarına ait –C=O bandının sıcaklığa bağlı olarak değişiminin FTIR spektrumları.

4.4. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu

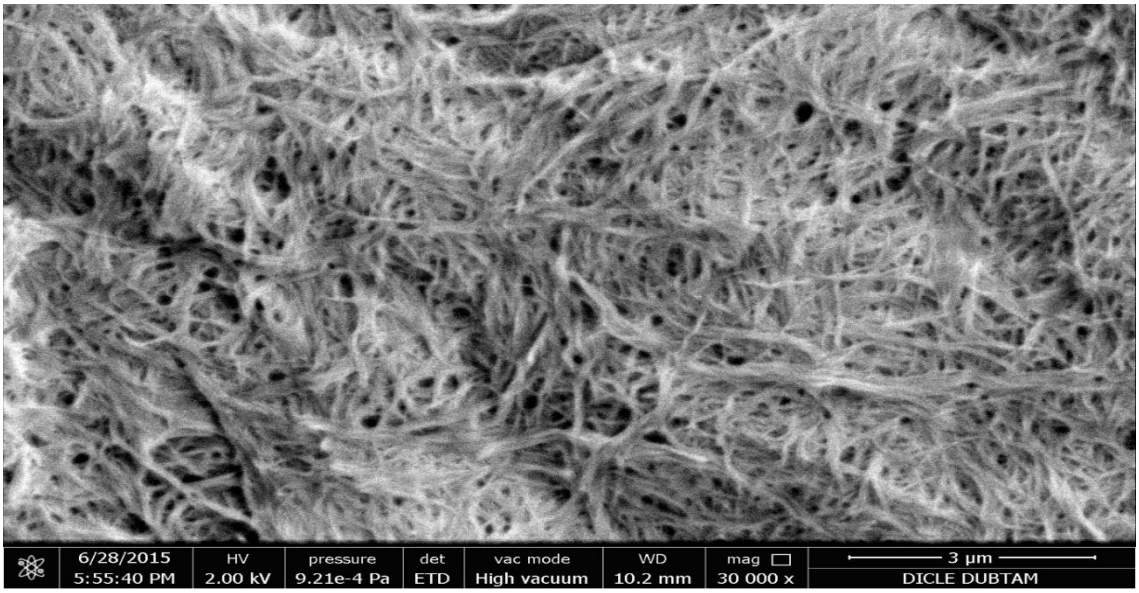
4.4.1. Genel Olarak Kserojel Hazırlama Prosedürü

Jellerin kendiliğinden bir araya gelen nanofiberlerin dolaşık hale gelmesi ile üç boyutlu bir ağ yapısı oluştuğu bilinmektedir (George ve ark. 2006). Organojelatörlerin bu şekildeki nanoyapıları elektron mikroskobu tekniği ile gözlenebilir. Ayrıca TEM/SEM analizleri için örneklerin hazırlanması, jel örneklerinden çözücünün boşaltılmasını (deposition tekniği) izleyen vakumda jelin kurutulması ile hazırlanır.

Ne var ki çalışmamızda jellerin hazırlanmasında kullanılan organik sıvıların kaynama noktaları yüksek olduğundan, (yağ asidi esterleri, 1-Dekanol, Likit Parafin, 1,2-Propandiol), hazırlanan jellerden doğrudan freeze-drying işlemi ile kuru örnek (kserojel) hazırlanması mümkün değildir. Bu gibi durumlarda, kserojel örneklerinin hazırlanmasında yeniden çöktürme metodu (reprecipitation method) uygulanır (Suzuki

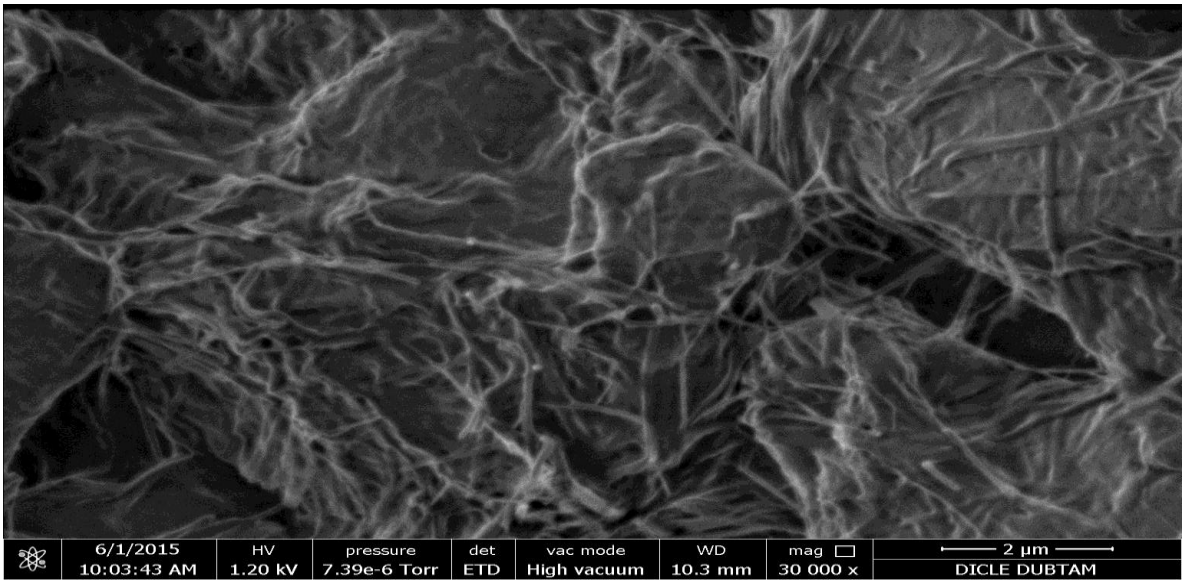
ve ark. 2009). Bis(N^2-Alkanoil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amit bileşikleri oda sıcaklığında hegzanda çözünmediklerinden, yukarıda belirtmiş olduğumuz kaynama noktası yüksek çözücülerden elde edilen jellerin hegzanda hızlı bir şekilde çöktürülmesi ve kaynama noktası yüksek olan çözücülerin hegzan fazına alınmasıyla örnekler SEM analizine hazırlanabilir. Organojel formunun hegzanda çalkalama ile bozulmasına rağmen, nanoölçekli network yapı hızlı çöktürme sonucu korunur.

8 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde jeli hazırlanır. Jel içindeki küçük bir magnetle hızla karıştırılırken hegzan ilave edilir. Ya da jel üzerine hegzan ilavesiyle bir vortex yardımıyla hızla karıştırılır. Lifler şeklinde çöken jelatör üzerindeki çözücü pastör pipetiyle çekilir. Faz ayrılması iyi olmadığı durumda, santrifüjlenerek (6000 rpm) faz ayrılması sağlanır. Her defasında hegzan yeniden ilave edilerek jel içerisindeki kaynama noktası yüksek olan sıvının tamamen boşaltılıncaya kadar bu ekstraksiyon işlemine devam edilir. Likit Parafinin jel yapısından tamamen uzaklaştırılmasından emin olduktan sonra, hegzan fazlası freeze drying işlemi ile uzaklaştırılır. Freeze drying işlemi 24 saat boyunca uygulanarak örnek SEM analizine hazır hale getirilir.



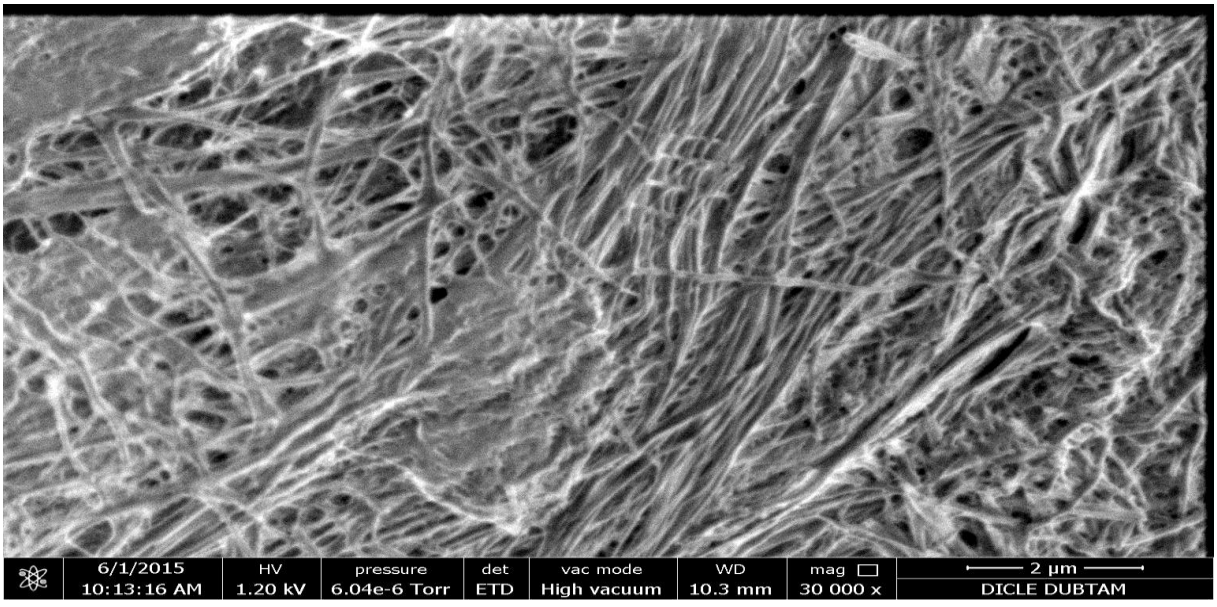
Şekil 15. 8 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

6 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanan jeli yukarıdaki örnekteki gibi SEM analizine hazırlanmıştır.



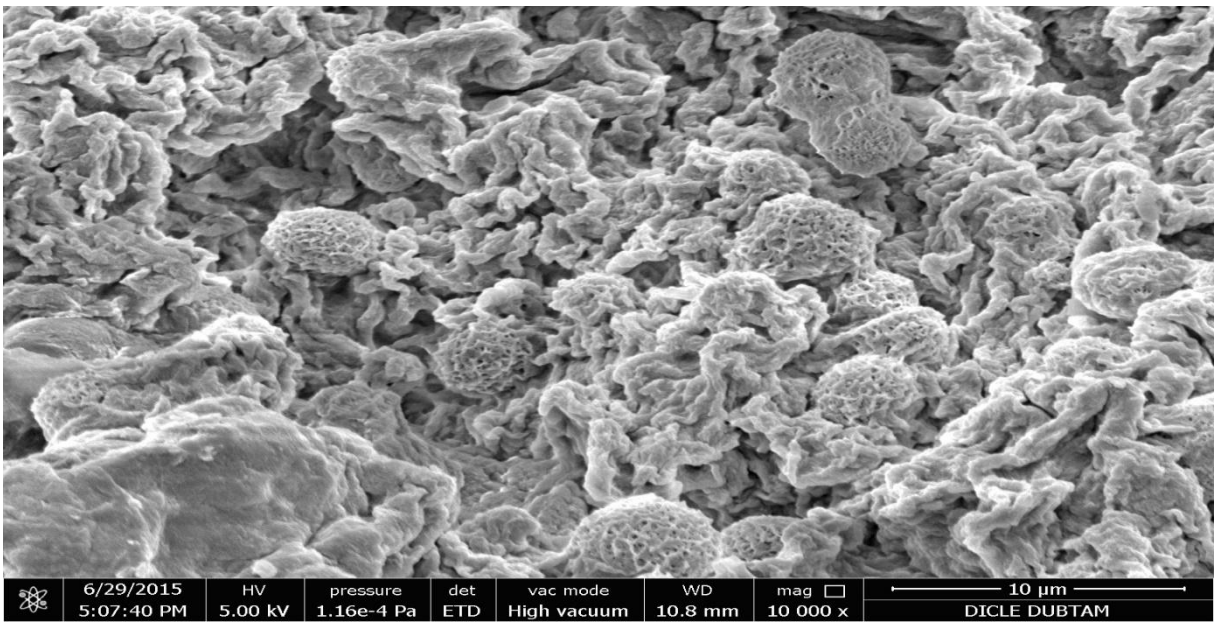
Şekil 16. 6 mg DLDLOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

6 mg DLDMOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanan jeli yukarıdaki örnekteki gibi SEM analizine hazırlanmıştır.



Şekil 17. 6 mg DLDMOAEE jelatörünün 1 mL 1-Dekanol içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

6 mg DLDPOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanan jeli yukarıdaki örnekteki gibi SEM analizine hazırlanmıştır.



Şekil 18. 6 mg DLDPOAEE jelatörünün 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

4.5.Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

Aşağıda DLDLOAEE, DLDMOAEE ve DLDPOAEE jelatörleriyle 1 mL LEE, LİE, MEE, MİE, 1-DEKANOL, 1,2-PROPANDIOL ve LİKİT PARAFİN çözücüleri içinde hazırlanan jellerin konsantrasyonuna (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) gösterilmiş ve bunlara ait grafikler verilmiştir.

Jelatörlerin farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jelleri için belirlenen jel-sol geçiş sıcaklıkları (T_g), jelatör konsantrasyonlarının arttırılması ile jellerin termal kararlıklarının artığı görülmektedir (**Şekil 19**). Aşağıdaki tablolar incelendiğinde en yüksek Tg değerleri, likit parafin ile hazırlanan jellerde elde edilmiştir. Düşük jelatör konsantrasyolarında bile yüksek T_g değerleri elde edilmiştir.

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,386	60	0,386	58	0,386	61
0,579	63	0,579	62	0,579	65
0,772	67	0,772	65	0,772	67
0,965	68	0,965	67	0,965	72
1,158	69	1,158	68	1,158	75

Tablo 8. 1,2-Propandiol içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,723	48	0,723	34	0,723	42
0,965	51	0,965	38	0,965	45
1,206	53	1,206	43	1,206	48
1,447	56	1,447	48	1,447	50
1,688	58	1,688	52	1,688	52

Tablo 9. 1-Dekanol içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,930	124	0,697	139	0,465	100
1,162	126	0,930	143	0,697	110
1,395	129	1,162	148	0,930	112
1,627	131	1,395	154	1,162	114
1,860	134	1,627	160	1,395	115

Tablo 10. Likit Parafin içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,468	60	0,468	69	0,468	54
0,702	61	0,702	76	0,702	60
0,936	65	0,936	77	0,936	64
1,170	68	1,170	80	1,170	70
1,405	70	1,405	86	1,405	72

Tablo 11. LİE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,464	84	0,464	73	0,464	55
0,696	86	0,696	75	0,696	63
0,928	89	0,928	76	0,928	71
1,160	92	1,160	78	1,160	75
1,392	95	1,392	79	1,392	76

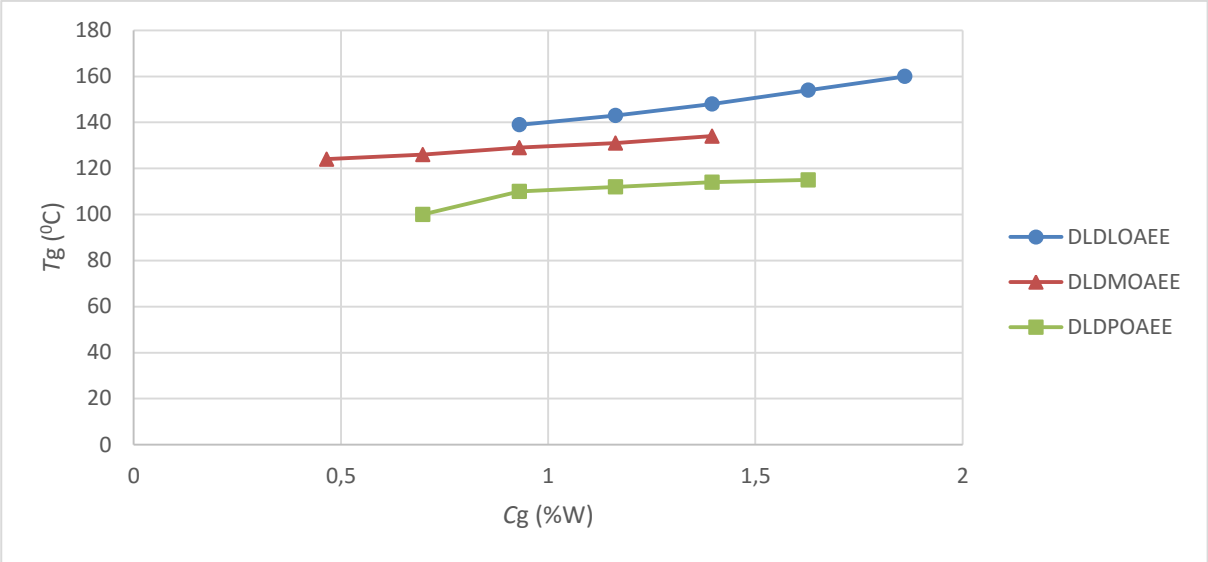
Tablo 12. LEE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,705	65	0,470	96	0,470	55
0,941	70	0,705	98	0,705	65
1,176	75	0,941	100	0,941	69
1,411	80	1,176	102	1,176	72
1,647	84	1,411	104	1,411	76

Tablo 13. MİE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .

DLDLOAEE		DLDMOAEE		DLDPOAEE	
C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)	C_g	T_g (°C)
0,696	76	0,464	80	0,464	50
0,929	82	0,696	85	0,696	57
1,161	87	0,929	91	0,929	71
1,393	92	1,161	95	1,161	75
1,626	96	1,393	100	1,393	77

Tablo 14. MEE içindeki farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) .



Şekil 19. Likit Parafin içinde farklı jelatörlerle hazırlanan jellerin konsantrasyonlarına (C_g (% W)) karşı erime noktaları (T_g) grafiği.

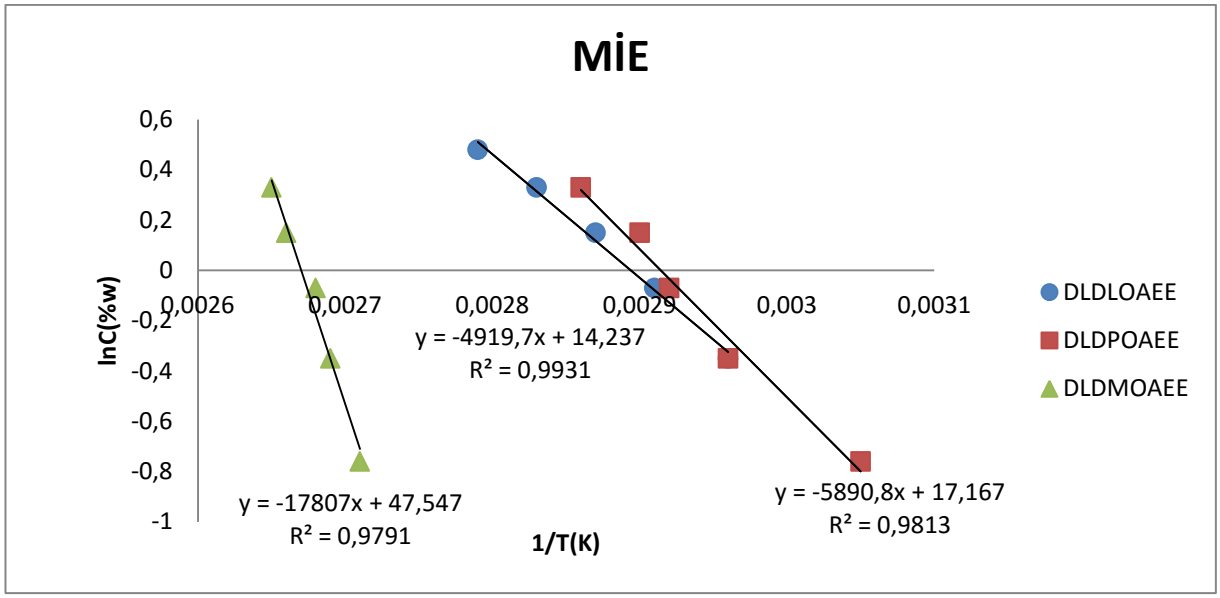
4.6.ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

Eğer jel-sol geçişi kristallerin erimesi ile karşılaştırılabilir durumda ise, jel-sol geçiş entalpisi, van't Hoff bağıntısından bulunabilir. 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 (S. H. Seo ve J. Y. Chang 2005).

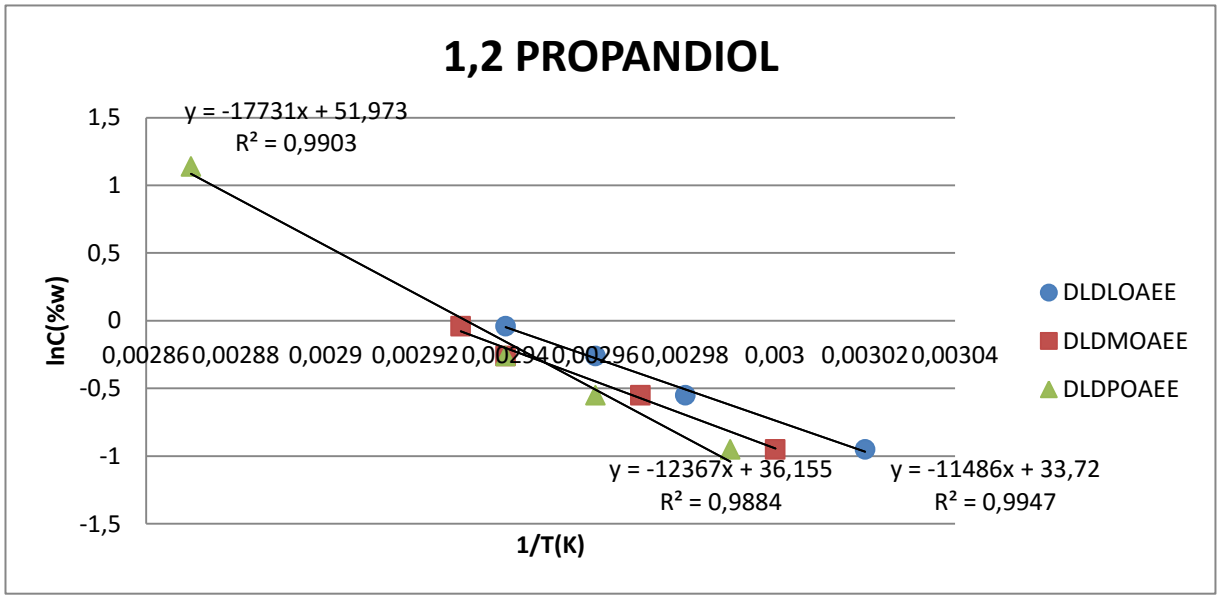
$$\frac{d \ln C_g}{d\, 1/T_g} = - \frac{\triangle H_g}{R} \qquad R = 8{,}314 \text{ J/mol K}$$

van't Hoff denklemi

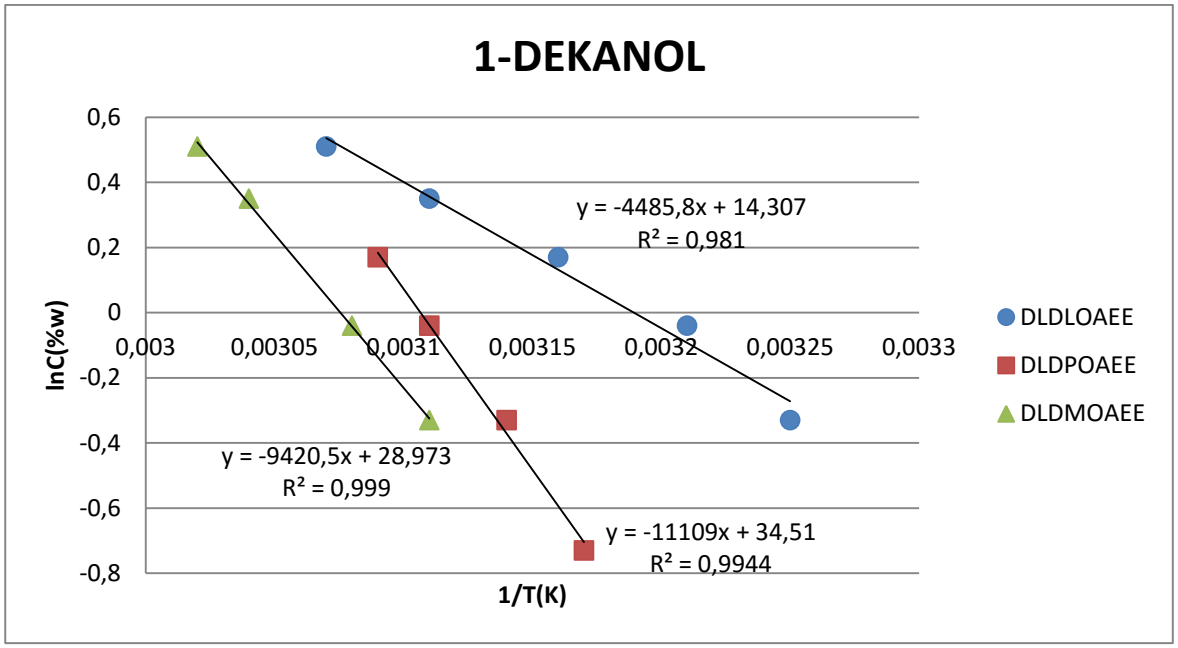
DLDLOAEE, DLDMOAEE ve DLDPOAEE jelatörleriyle 1 mL 1-Dekanol, 1,2-Propandiol, Likit Parafin, MİE, MEE, LİE ve LEE içinde hazırlanan jellerinin $1/T_g$ ye karşı ln[C_g] grafikleri verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri ΔH_g belirlenerek Tablo 15'te gösterilmiştir.



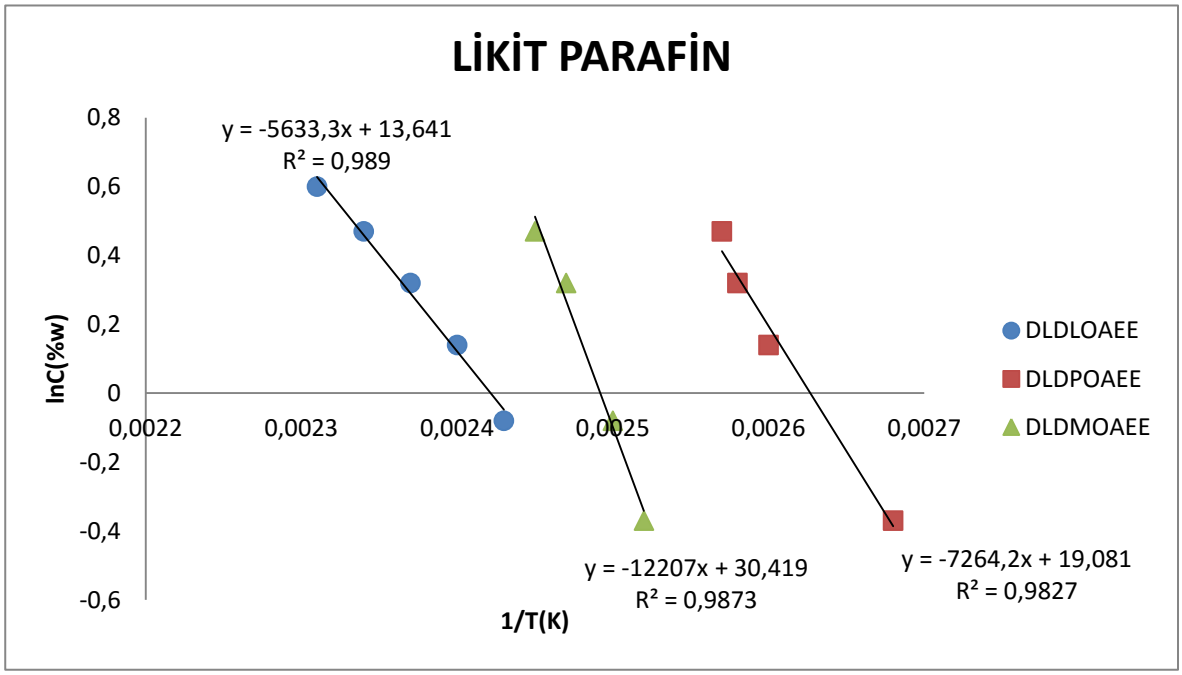
Şekil 20. Farklı jelatörlerin MİE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



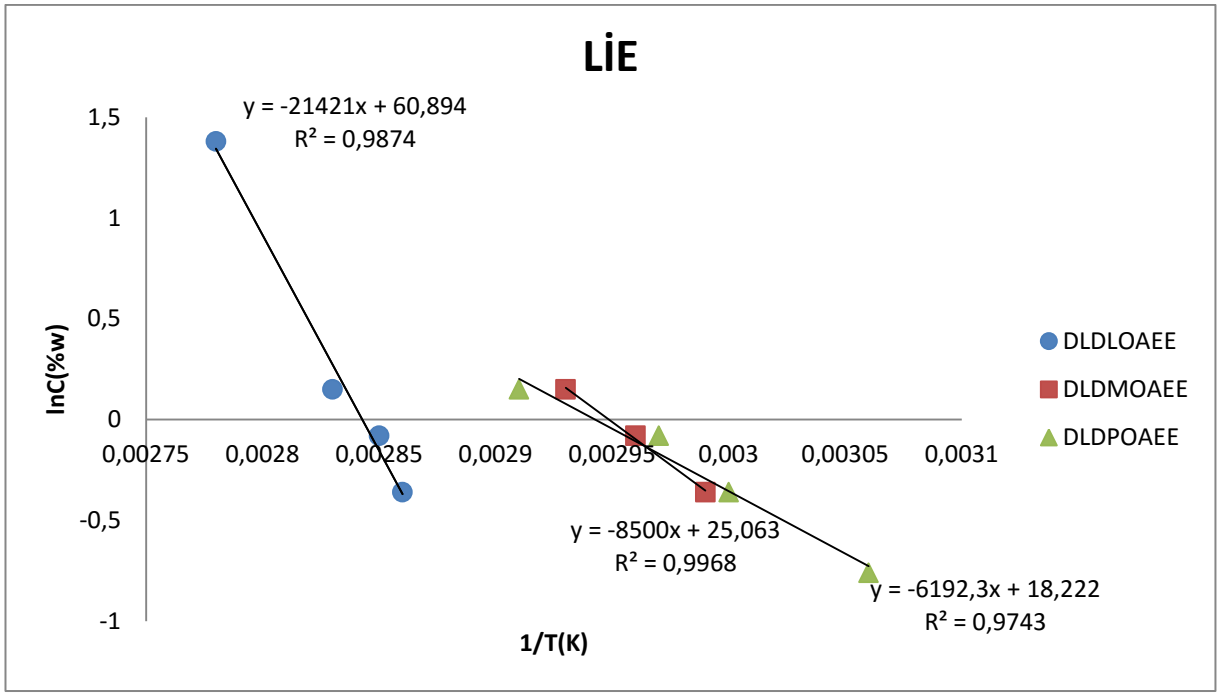
Şekil 21. Farklı jelatörlerin 1,2-Propandiol'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



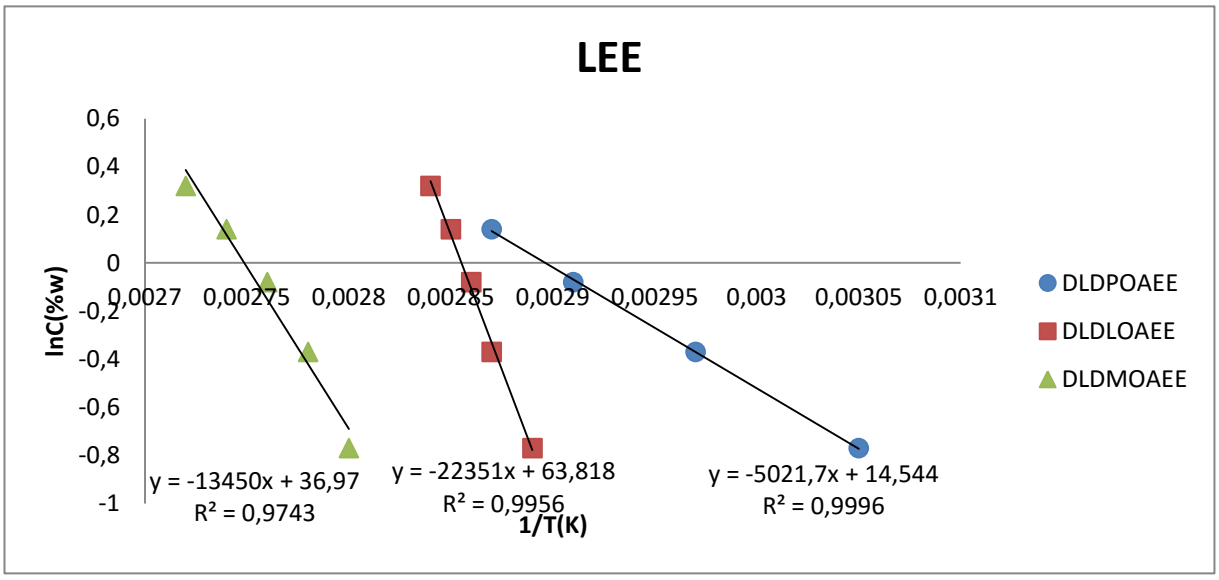
Şekil 22. Farklı jelatörlerin 1-Dekanol'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



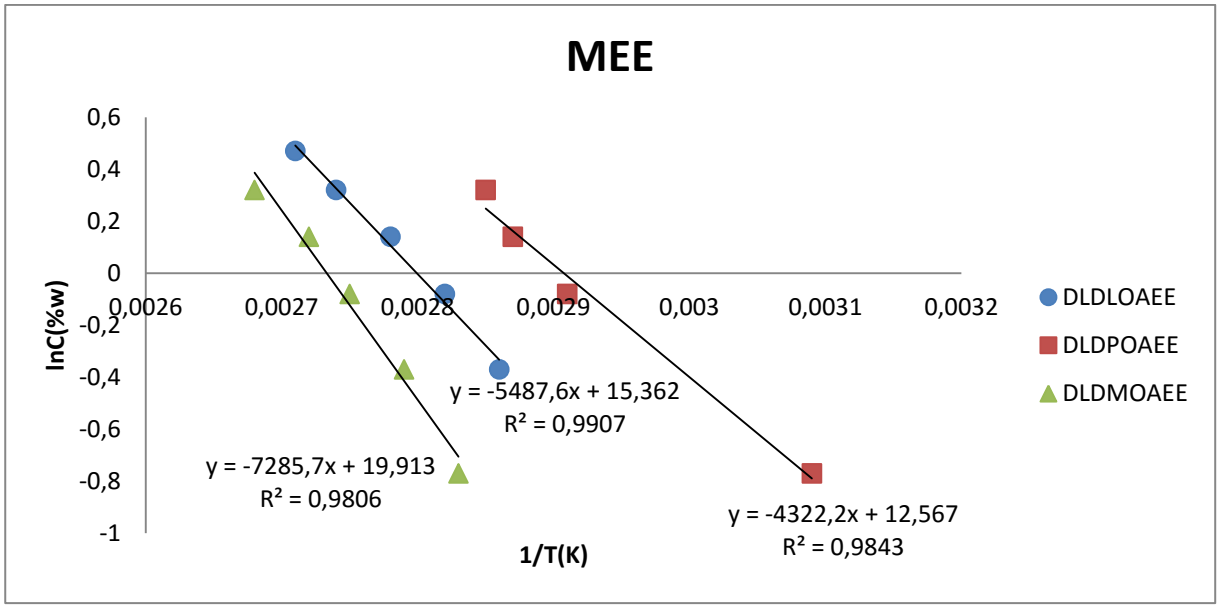
Şekil 23. Farklı jelatörlerin Likit Parafin'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 24. Farklı jelatörlerin LİE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 25. Farklı jelatörlerin LEE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 26. Farklı jelatörlerin MEE'de hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

JELATÖR / ÇÖZÜCÜ	DLDLOAEE(ΔH)	DLDMOAEE(ΔH)	DLDPOAEE(ΔH)
MİE	40,9	148	48,9
MEE	45,6	60,6	35,9
LİE	178,1	70,7	51,5
LEE	185,8	111,8	41,8
1-DEKANOL	37,3	78,3	92,4
1,2-PROPANDİOL	95,5	102,8	147,4
LİKİT PARAFİN	46,8	101,5	60,4

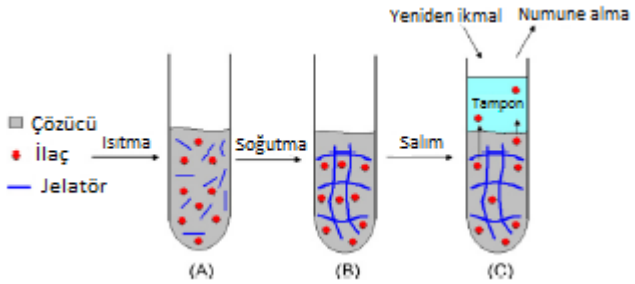
Tablo 15. Van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol^{-1}).

Yukarıdaki tablo incelendiğinde jelatörün hidrofobisitesi arttığında, jelatörün jel-sol geçiş entalpisi jelleştirme sıvısının polaritesinin artmasıyla artmaktadır. 1,2-Propandiol ve 1-Dekanol içerisinde hazırlanan jeller için bu durum tabloda açıkça görülmektedir. Apolar LEE, LİE gibi sıvılarda ise, jel-sol geçiş entalpisi azalmaktadır. Bu da jelatör/jelleştirme sıvısındaki hidrofob-hidrofil dengesinin oluşan jelin kararlılığını etkilediği açıkça görülmektedir.

4.7.Salım Çalışmaları

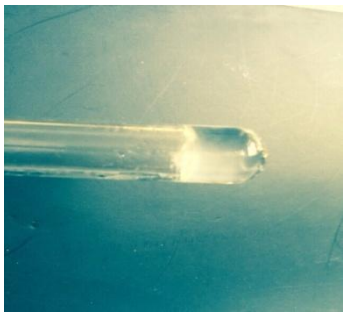
4.7.1.İlacın Jel Ağı (network) İçine Hapsedilmesi (entrapment)

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; (R. Trivedi D. Ve ark. 2004)

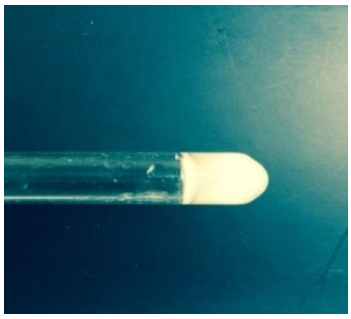


Şekil 27. İlacın jel ağı içine hapsedilmesinin şematik gösterimi.

Şekil 28'de DLDMOAEE jelatörünün (4 mg)-Naproksen (3.0 mg) ve ilaçsız olarak 1 mL Likit Parafin solventi içerisinde hazırlanan jellerin fotografları verilmiştir.



DLDMOAEE/Likit Parafin (İlaçsız)



DLDMOAEE/Likit Parafin-İlaç (Npx)

Şekil 28. İlaçsız ve ilaç hapsedilmiş jellerin çekilmiş fotoğrafları.

4.7.2. *In vitro* İlaç Salım Çalışması

Naproksenin maksimum dalga boyu taraması yapıldığında 262 nm'de absorpsiyon yaptığı belirlendi. Çalıştığımız jelatörlerin 262 nm'de absorpsiyonu bulunmadığından salım çalışmalarında jelatörden kaynaklı bir etki bulunmamaktadır.

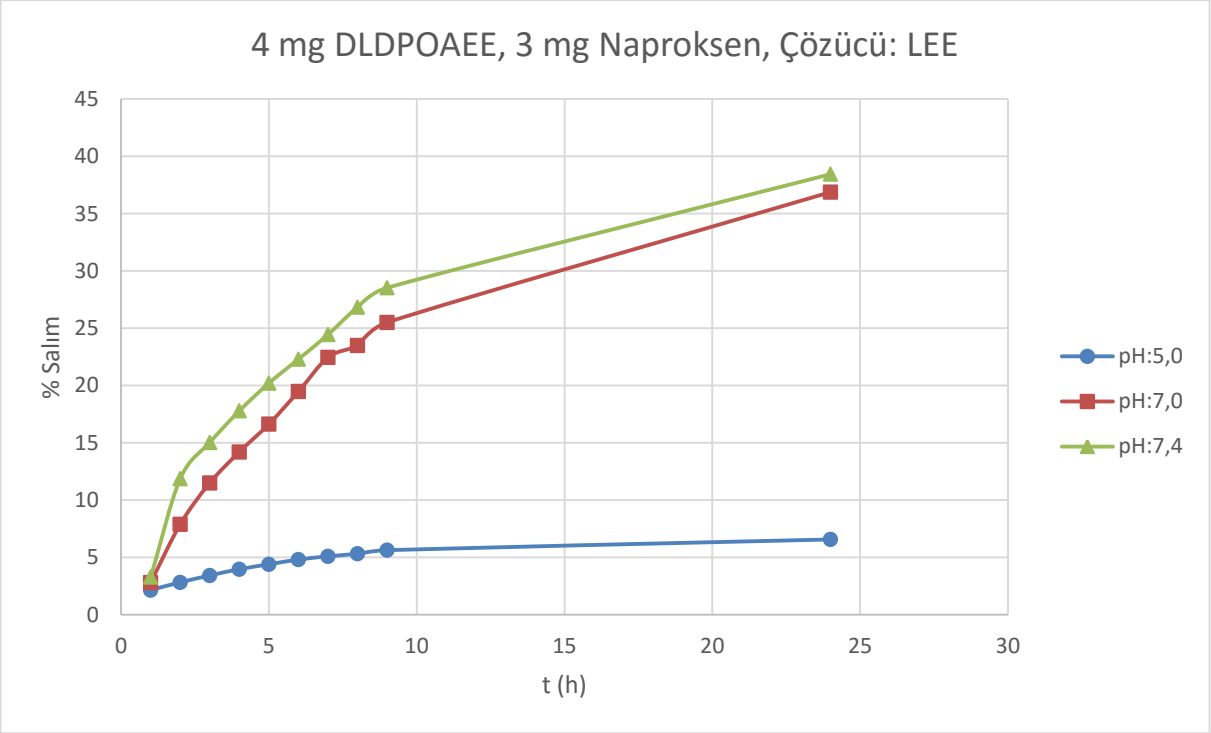
4.7.3. pH'nin Etkisi

Yukarıdaki gibi jelin nano boşluklarına ilaç hapsedilerek hazırlanan jellerle ilaç salım deneyleri Şekil 29'de görüldüğü gibi ilacın jel formu üzerine fizyolojik pH (7,4)'de , nötral pH (7,0)'de ve endoplazmik pH (5,0)'de 6 ml fosfat tamponu yerleştirildi. Belirli aralıklarla jel üzerindeki tampon çözeltiden 3 mL örnek çekilerek, 3 mL taze tampon eklenerek ilacın salımı UV ölçümleriyle takip edildi.

Çözücü etkisi çalışmalarından, % salımın pH'a bağlı olarak tayin edilebilir sınırlar içinde doğru, hassas ölçümün % salımın en yüksek olduğu LEE içinde yapılmasına karar verilmiştir. Tablo 16'te 1 mL LEE içinde 4 mg DLDPOAEE jelatörü ve 3,0 mg Naproksen ile hazırlanan jelin 25 ^{o}C'de *in vitro* ilaç salım çalışmalarından elde edilen sonuçlar gösterildi. Naproksen salımının pH' a bağlı olduğu; düşük pH değerlerinde salım yavaşken, (nötral pH = 7,0 ve fizyolojik pH =7,4'te) salımın Naproksenin artan çözünürlüğüne bağlı olarak arttığı ve birbirine yakın olduğu görülmektedir.

pH=7,4		***pH=7,0***		***pH=5,0***	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1,0	2,901067	1,0	2,915367	1,0	2,935237
2,0	2,643425	2,0	2,762927	2,0	2,914927
3,0	2,54878	3,0	2,654668	3,0	2,896922
4,0	2,46587	4,0	2,573636	4,0	2,880498
5,0	2,393503	5,0	2,500622	5,0	2,867623
6,0	2,330644	6,0	2,415199	6,0	2,855137
7,0	2,26623	7,0	2,325968	7,0	2,846731
8,0	2,194615	8,0	2,294765	8,0	2,839866
9,0	2,143723	9,0	2,2346	9,0	2,830475
24,0	1,846511	24,0	1,893452	24,0	2,802394

Tablo 16. Naproksen hapsedilerek hazırlanan jellerin pH'a göre Zaman(t)-Jelde Kalan(Wt)'a ait deneysel veriler.



Şekil 29. Jelatör DLDPOAEE:4 mg, İlaç (Naproksen):3.0 mg, Çözücü (LEE):1 ml, t:25 ^{o}C'de pH'a bağlı salım grafiği.

4.7.4. Çözücü Etkisi

Çözücü etkisi, denenen jelleştirme sıvılarının tümünde ilaç yükleme kapasitesi yüksek olan DLDPOAE jelatörü içerisinde incelenmiştir. % ilaç salımının çözücüye bağlı olarak kontrol edilebileceği % salım-zaman (t) grafiğinden görülmektedir.

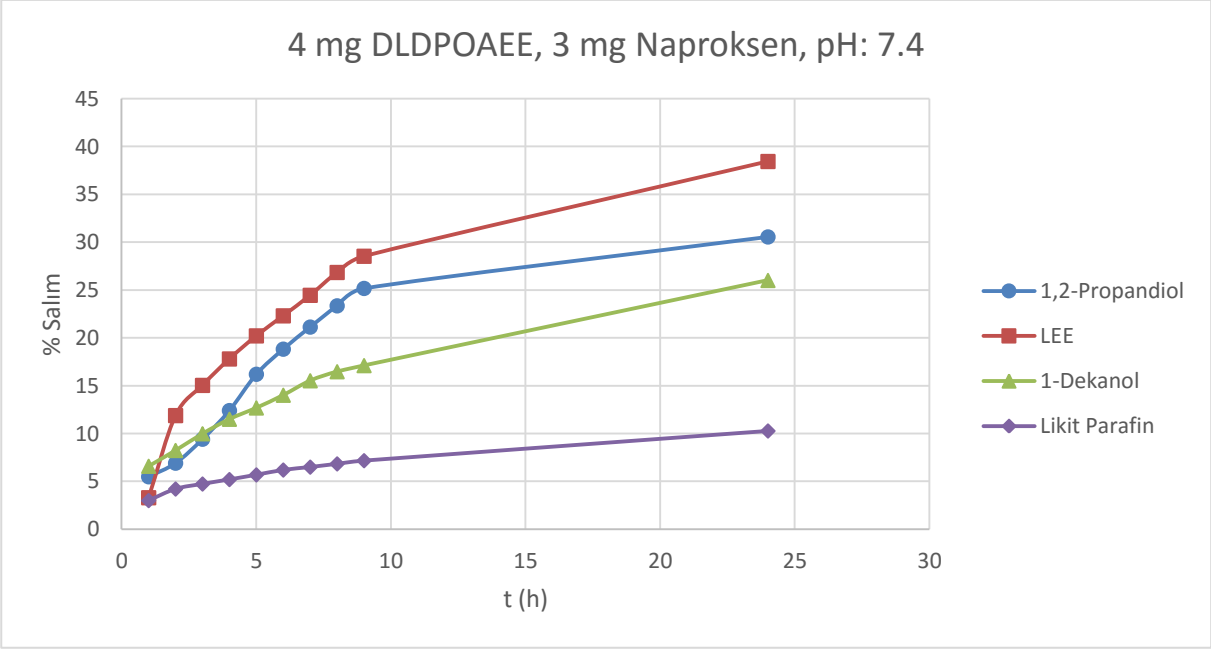
4 mg DLDPOAE jelatörü ile 3,0 mg ilaç (Naproksen)'nin farklı çözücülerde (1 mL LEE, 1-DEKANOL, 1,2-PROPANDİOL, LİKİT PARAFİN) jelleri hazırlanır. İlaç hapsedilmiş jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Şekil 30'da grafikte verildi. Tablo 17 ve Şekil 30'da % salım grafiğinde görüldüğü üzere fizyolojik pH (7,4)'da Likit Parafinde salım 24 saatte %10 kadar gerçekleşirken, polar aprotik LEE içinde % 40; polar protik 1-Dekanol ve 1,2-Propandiolde sırasıyla %27 ve %30 olarak bulunmuştur.

Özetle polar protik (1,2-Propandiol, 1-Dekanol) ve polar aprotik (LEE gibi) sıvılarda, salım daha hızlı gerçekleşirken; apolar çözücülerde ise salım daha yavaş

gerçekleşmektedir. Bu durum jelatör sıvısının suyla daha fazla etkileşmesiyle açıklanabilir.

1,2-PROPANDIOL		*LEE*		*1-DEKANOL*		*LİKİT PARAFİN*	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1	2,835345	1	2,901067	1	2,802446	1	2,910057
2	2,792653	2	2,643425	2	2,752914	2	2,873789
3	2,717528	3	2,54878	3	2,700547	3	2,858038
4	2,627701	4	2,46587	4	2,654953	4	2,84405
5	2,513873	5	2,393503	5	2,619566	5	2,829413
6	2,435172	6	2,330644	6	2,579633	6	2,814194
7	2,365849	7	2,26623	7	2,534312	7	2,805062
8	2,299259	8	2,194615	8	2,505907	8	2,794998
9	2,244599	9	2,143723	9	2,486763	9	2,784972
24	2,083183	24	1,846511	24	2,219652	24	2,691752

Tablo 17. Farklı solventlerde hazırlanan DLDPOAEE jelinin Zaman (t)- Jelde Kalan (Wt) ilaç (3mg Naproksen) salımına ait deneysel veriler.



Şekil 30. Solvente bağlı % salıma karşı zaman (t) grafiği.

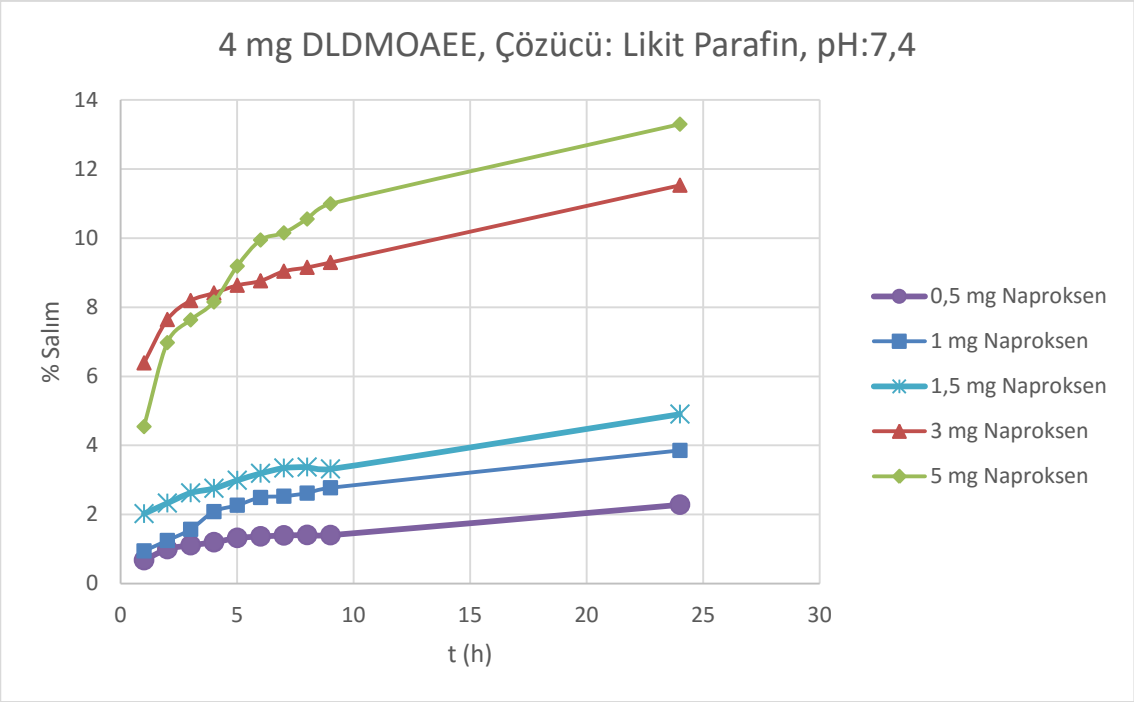
4.7.5. İlaç Derişiminin Etkisi

İlaç yükleme kapasitesinin yüksekliği ve ilaç salımının Likit Parafin içerisinde kontrol edilebilirliği göz önüne alınarak, jelatör olarak DLDMOAEE-Likit Parafin seçilmiştir.

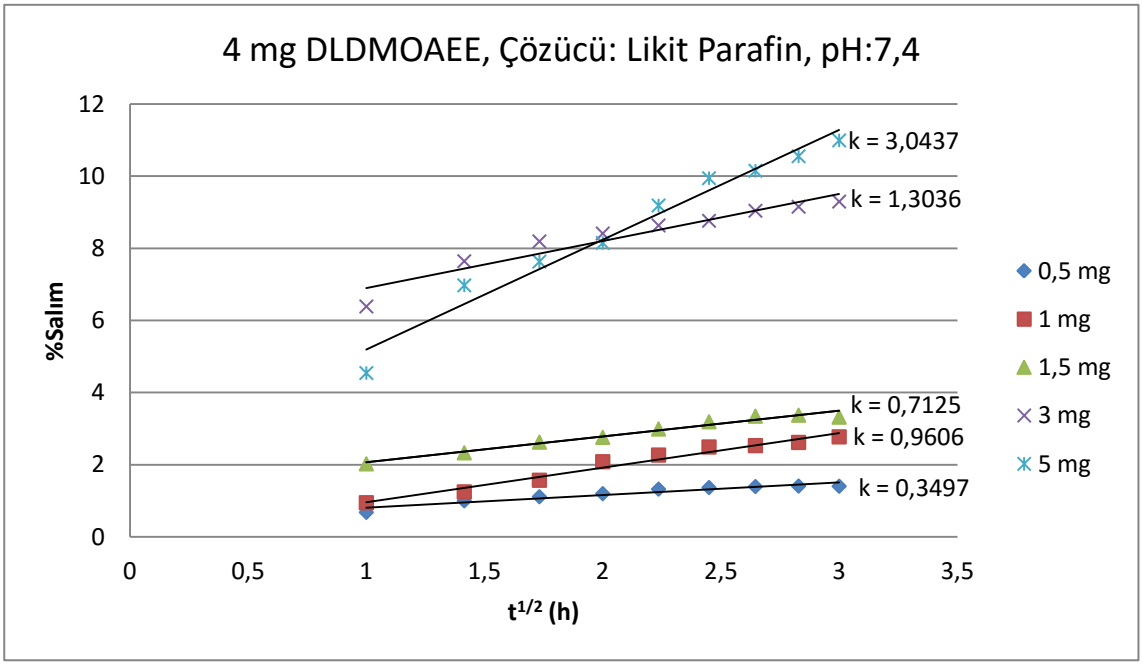
Farklı Naproksen derişimlerinde, 1 mL Likit Parafin ve 4 mg DLDMOAEE jelatörü ile hazırlanan jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de ilaç salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Tablo 18'da verildi ve Şekil 31'da grafik edildi. Şekil 31'da % salım-t (h) grafiklerinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç miktarının artması % ilaç salım hızı üzerinde çok etkili değildir. 3 mg ilaç ve 5 mg ilaç yüklüyken % Salım değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak daha fazla ilaç yüklenmesiyle jel yapısının bozulmasına bağlı olarak % Salım hızı artmaktadır. Şekil 32'de salım kinetiği grafiklerinde, k (hız sabiti) değerlerine de bakıldığında bu durum açıkça görülmektedir. Şekil 33'te ise ilk 9 saat'te salınan ilaç miktarlarına bakıldığında, ilaç miktarı artarken salımında arttığı görülmektedir.

0,5 mg Naproksen		***1 mg Naproksen***		***1,5 mg Naproksen***		***3 mg Naproksen***		***5 mg Naproksen***	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1,0	0,479587	**1,0**	0,971608	**1,0**	1,439252	**1,0**	2,808378	**1,0**	4,863712
2,0	0,470002	**2,0**	0,962567	**2,0**	1,430068	**2,0**	2,770724	**2,0**	4,790801
3,0	0,466608	**3,0**	0,952891	**3,0**	1,421196	**3,0**	2,754249	**3,0**	4,771048
4,0	0,464056	**4,0**	0,937503	**4,0**	1,417232	**4,0**	2,747669	**4,0**	4,755492
5,0	0,460287	**5,0**	0,931947	**5,0**	1,410264	**5,0**	2,740959	**5,0**	4,724393
6,0	0,458979	**6,0**	0,925224	**6,0**	1,404254	**6,0**	2,737112	**6,0**	4,7017
7,0	0,45815	**7,0**	0,92411	**7,0**	1,399604	**7,0**	2,728758	**7,0**	4,695508
8,0	0,457735	**8,0**	0,921442	**8,0**	1,398762	**8,0**	2,725416	**8,0**	4,683462
9,0	0,457878	**9,0**	0,916792	**9,0**	1,400394	**9,0**	2,721142	**9,0**	4,67025
24,0	0,431467	**24,0**	0,884371	**24,0**	1,352806	**24,0**	2,654085	**24,0**	4,601135

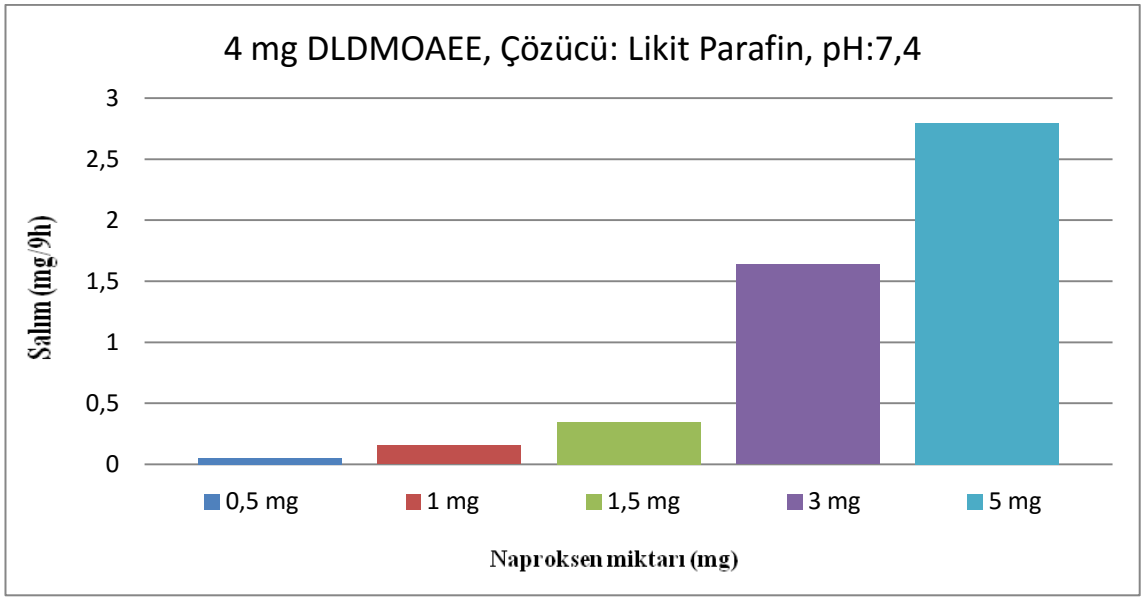
Tablo 18. İlaç hapsedilerek hazırlanan jellerin ilaç derişimi ile Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) değişimine ait deneysel veriler.



Şekil 31. İlaç derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.



Şekil 32. İlaç derişimine bağlı Higuchi salım kinetiği grafikleri.



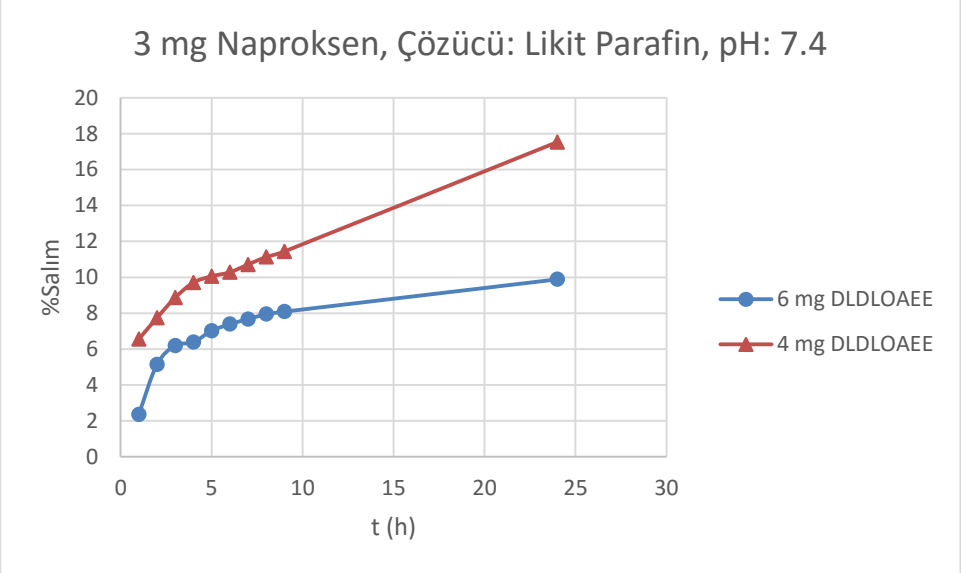
Şekil 33. Yüklenen ilaç miktarına karşı ilk 9 saat'te salınan ilaç miktarı (mg).

4.7.6. Jelatör Derişiminin İlaç Salımına Etkisi

Sentezlenmiş üç jelatörün iki farklı derişimlerinde 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanan 3,0 mg ilaç (Naproksen) hapsedilmiş jellerinin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'deki % salım grafikleri gösterilmektedir. Elde edilen deneysel veriler Tablo 19,20,21'de verildi ve Şekil 34,35,36'da grafik edildi. % ilaç salım grafiklerinden görüldüğü üzere üç jelatörün'de miktarının artması ile salımın azaldığı gözlenmiştir. Difüzyonel ilaç salımı, jelatör molekülleri tarafından oluşturulan katı iskelet ağına bağlıdır. Jelatör agregatları veya fiberleri sıvı faza immobilize olan üç boyutlu yapısal ağdan sorumlu olduğu için, jelatörün daha yüksek miktarlarıyla aşırı-çapraz bağlanma, matriks dışına ilacın geçmesi için bir engel olarak hareket eder. Bu nedenle, % ilaç salımının azalmasına neden olmaktadır. Bu şekilde de ilaç salımının kontrol edilebileceği görülmektedir.

4 mg Jelatör		6 mg Jelatör	
t (h)	W_t	t (h)	W_t
1	2,803404	1	2,9293301
2	2,767745	2	2,8457593
3	2,734004	3	2,8142325
4	2,708901	4	2,808352
5	2,698397	5	2,7895058
6	2,691583	6	2,7781463
7	2,678838	7	2,7699861
8	2,66595	8	2,7614373
9	2,656857	9	2,7572925
24	2,474069	24	2,703202

Tablo 19. DLDLOAEE jelatörünün farklı derişimlerinde, 3 mg ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDLOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) miktarları.

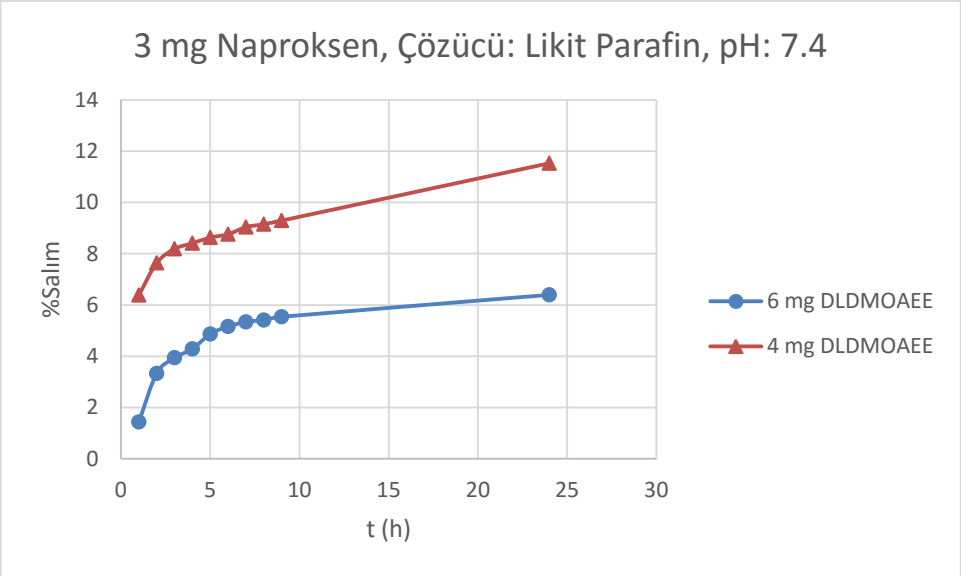


Şekil 34. DLDLOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.

4 mg Jelatör		6 mg Jelatör	
t (h)	W_t	t (h)	W_t
1	2,808378	1	2,9569193
2	2,770724	2	2,9001477
3	2,754249	3	2,881716
4	2,747669	4	2,8713927
5	2,740959	5	2,8539584
6	2,737112	6	2,8451765

7	2,728758	7	2,8397752
8	2,725416	8	2,837638
9	2,721142	9	2,833804
24	2,654085	24	2,8081188

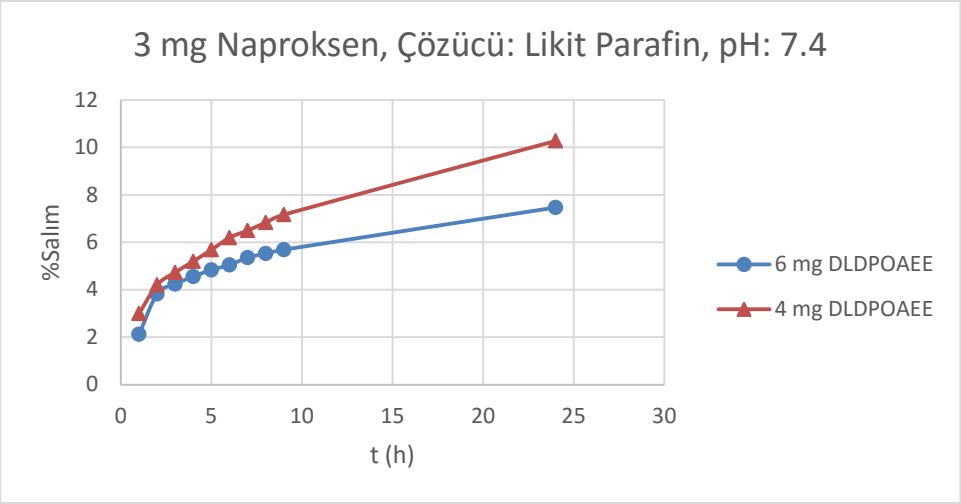
Tablo 20. Farklı jelatör derişimlerinde ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDMOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) deneysel verileri.



Şekil 35. DLDMOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.

4 mg Jelatör		6 mg Jelatör	
t (h)	**W_t**	**t (h)**	**W_t**
1	2,910057	1	2,9362209
2	2,873789	2	2,885291
3	2,858038	3	2,8727657
4	2,84405	4	2,8632584
5	2,829413	5	2,854891
6	2,814194	6	2,8485571
7	2,805062	7	2,8393089
8	2,794998	8	2,8341537
9	2,784972	9	2,8293224
24	2,691752	24	2,7759832

Tablo 21. Farklı jelatör derişimlerinde ilaç hapsedilerek hazırlanan DLDPOAEE jellerinin Zaman (t)-Jelde Kalan (Wt) deneysel verileri.



Şekil 36. DLDPOAEE Jelatörü derişimine bağlı % salıma karşı zaman (t) grafikleri.

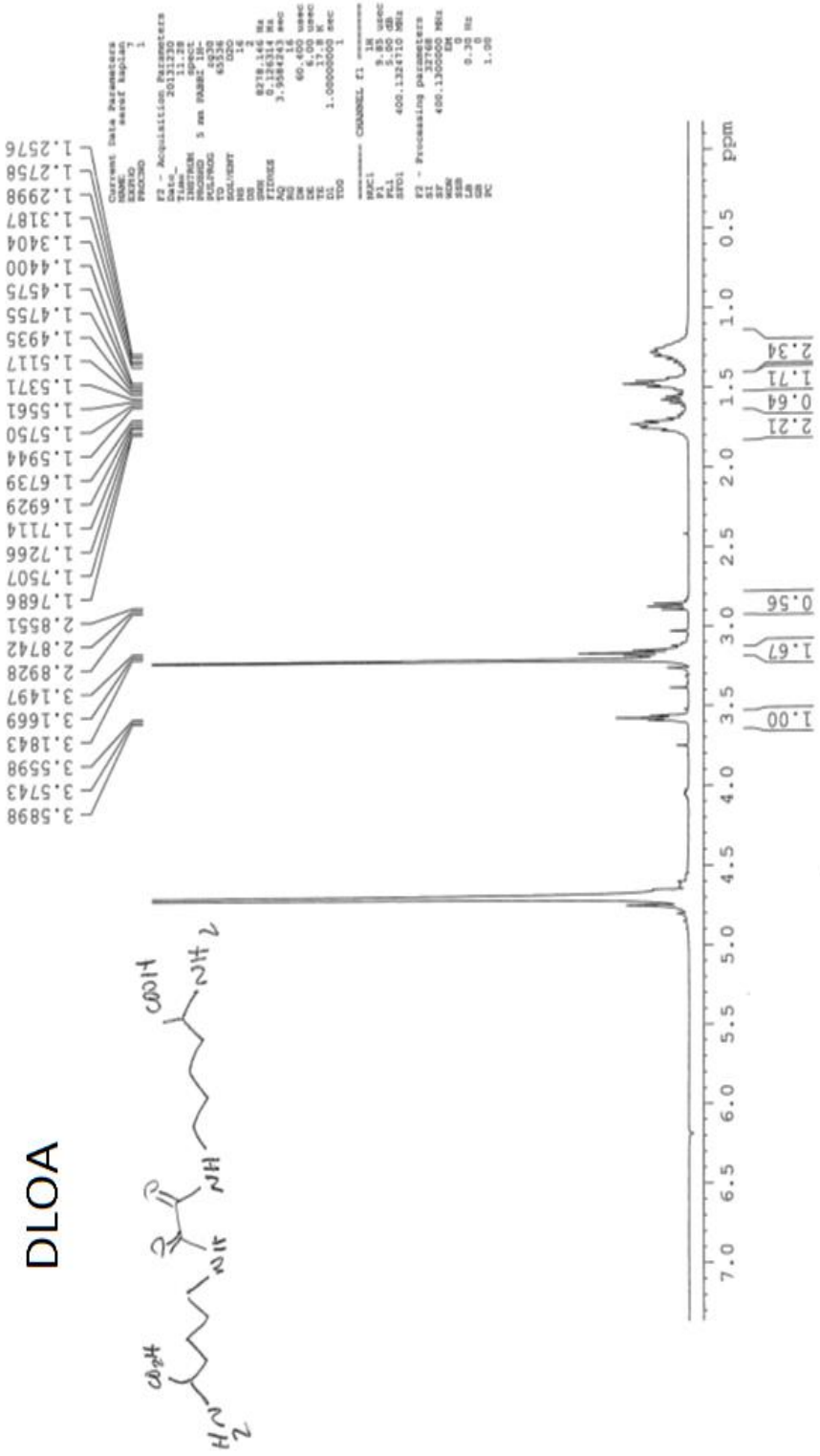
4.8. Jelin İlaç Hapsedebilme Kapasitesi

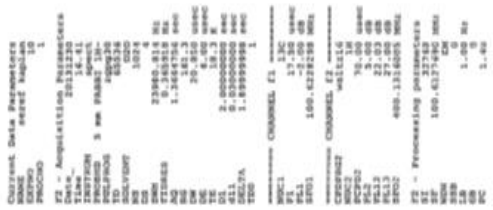
Farklı çözücülerle (1 mL LEE, 1-DEKANOL, 1,2-PROPANDİOL, LİKİT PARAFİN) ve 6 mg jelatörle (DLDLOAEE, DLDMOAEE, DLDPOAEE) ile hazırlanan jellere yavaş yavaş jel yapısı bozulana kadar ilaç (Naproksen) yüklenir. Jellerin maksimum ilaç hapsedebilme kapasiteleri bulunur (%w/w-İlaç/Jelatör*100). Elde edilen deneysel veriler Tablo 22'de verildi. Tablo'da görüldüğü üzere DLDPOAEE jelatörü kullanılan çözücülerde iyi bir ilaç yükleme kapasitesine sahiptir. DLDLOAEE jelatörünün polar protik çözücülerde yükleme kapasitesi düşükken; jelatördeki N^2-Alkanoil grubundaki zincir uzunluğu arttıkça yükleme kapasitesinin arttığı görülmektedir. Yükleme kapasitesinin jelatör-jelleştirme sıvısı ikilisinin yapılarına bağlı olarak değiştiği; bu durum ilacın depot-formülasyonlarının istenen derişimde ve kontrollü salımı bakımından önemlidir.

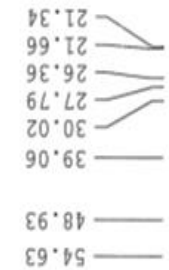
JELATÖR / ÇÖZÜCÜ	DLDLOAEE	DLDMOAEE	DLDPOAEE
LEE	33,3	166,6	116,6
1-DEKANOL	100	25	166,6
1,2-PROPANDİOL	16,6	166,6	150
LİKİT PARAFİN	130	166,6	133,3

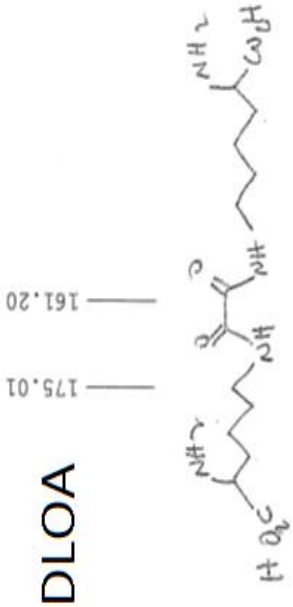
Tablo 22. Farklı çözücülerde üç jelatörün (6 mg'nın) maksimum Naproksen Hapsedebilme Kapasitesi (%w/w).

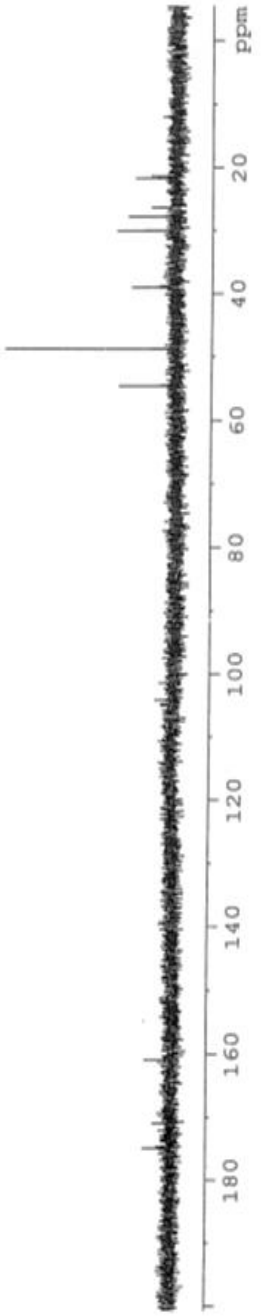
5. NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI

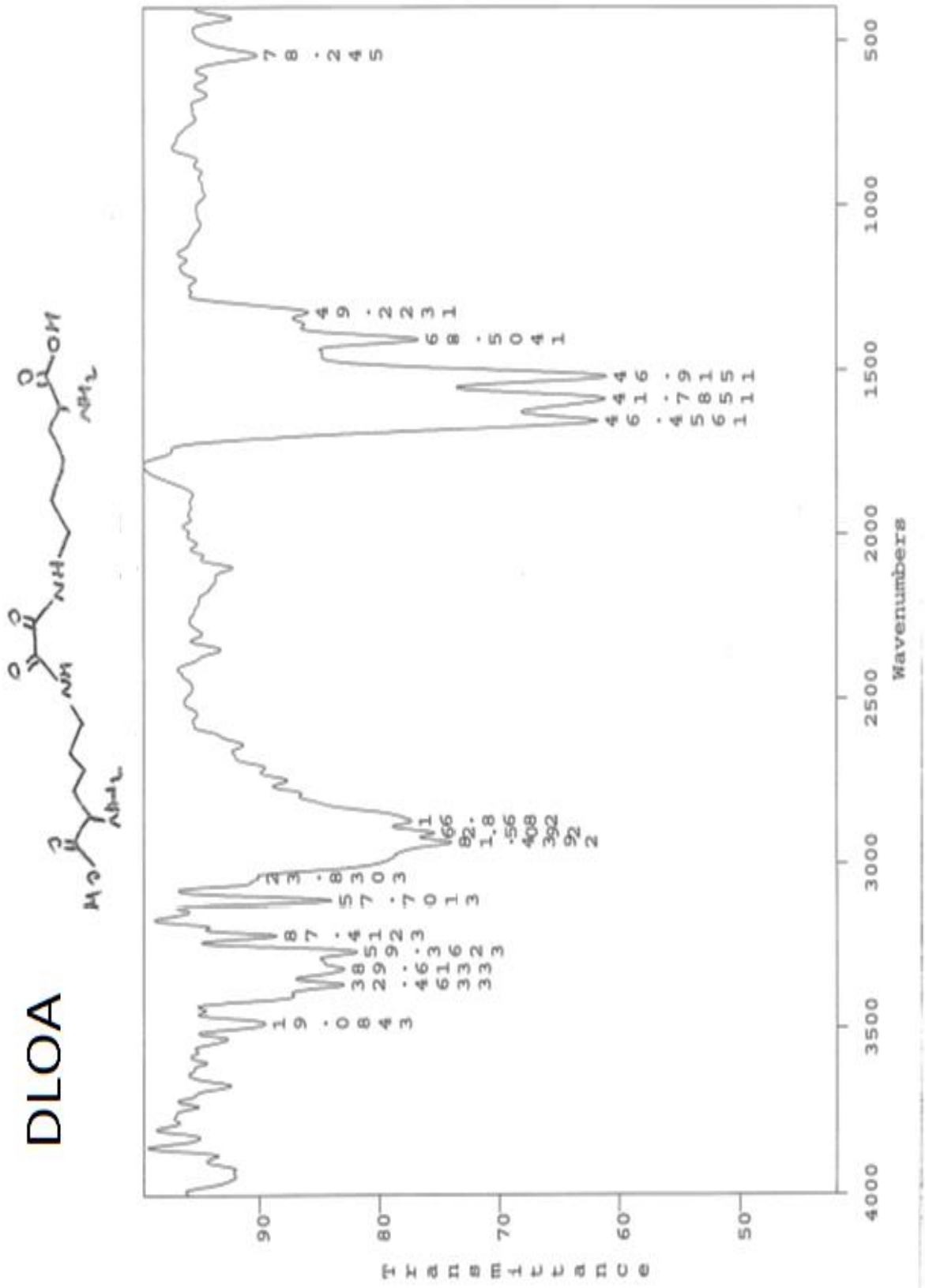


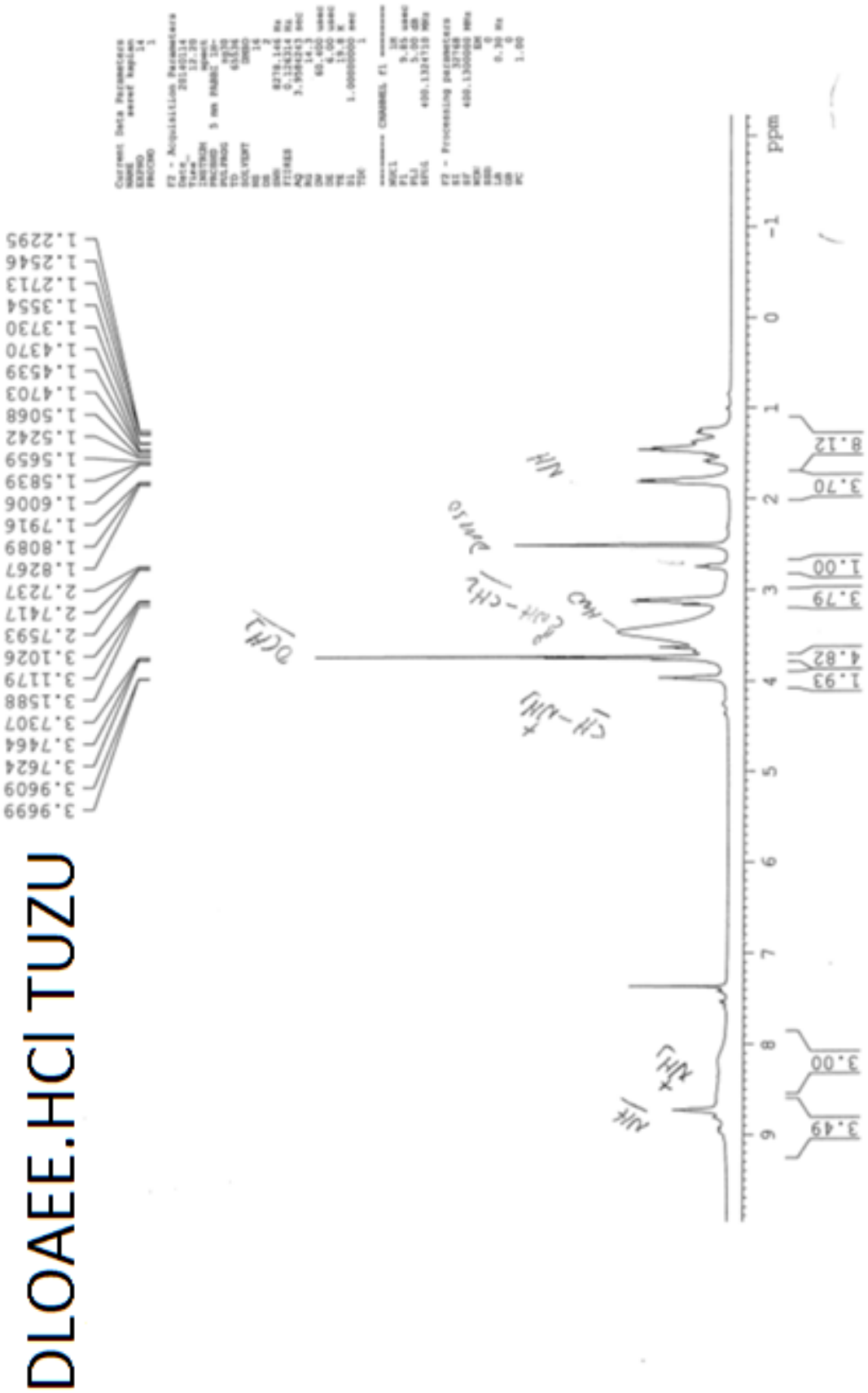


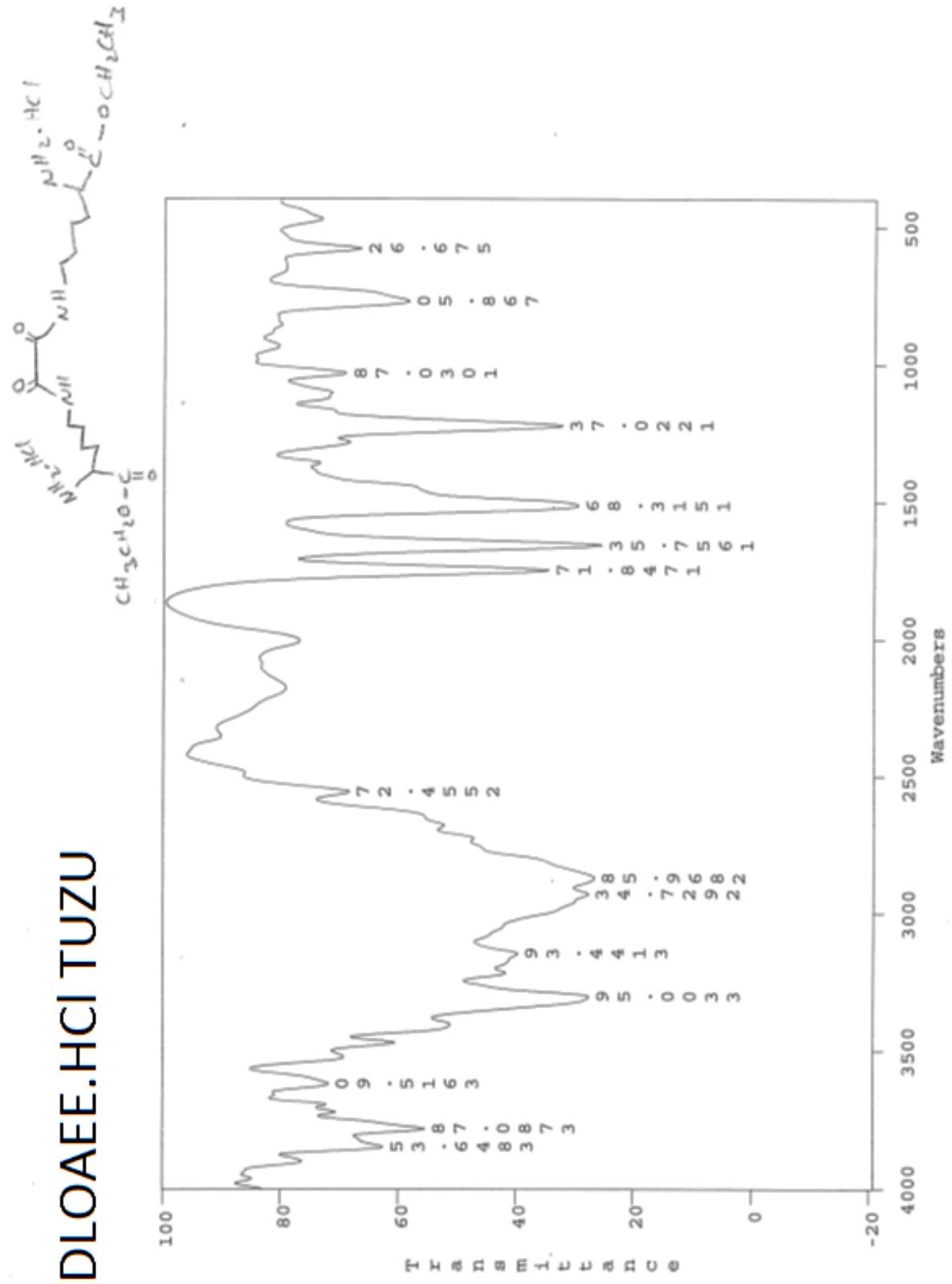

21.34
21.66
26.36
27.79
30.02
39.06
48.93
54.63

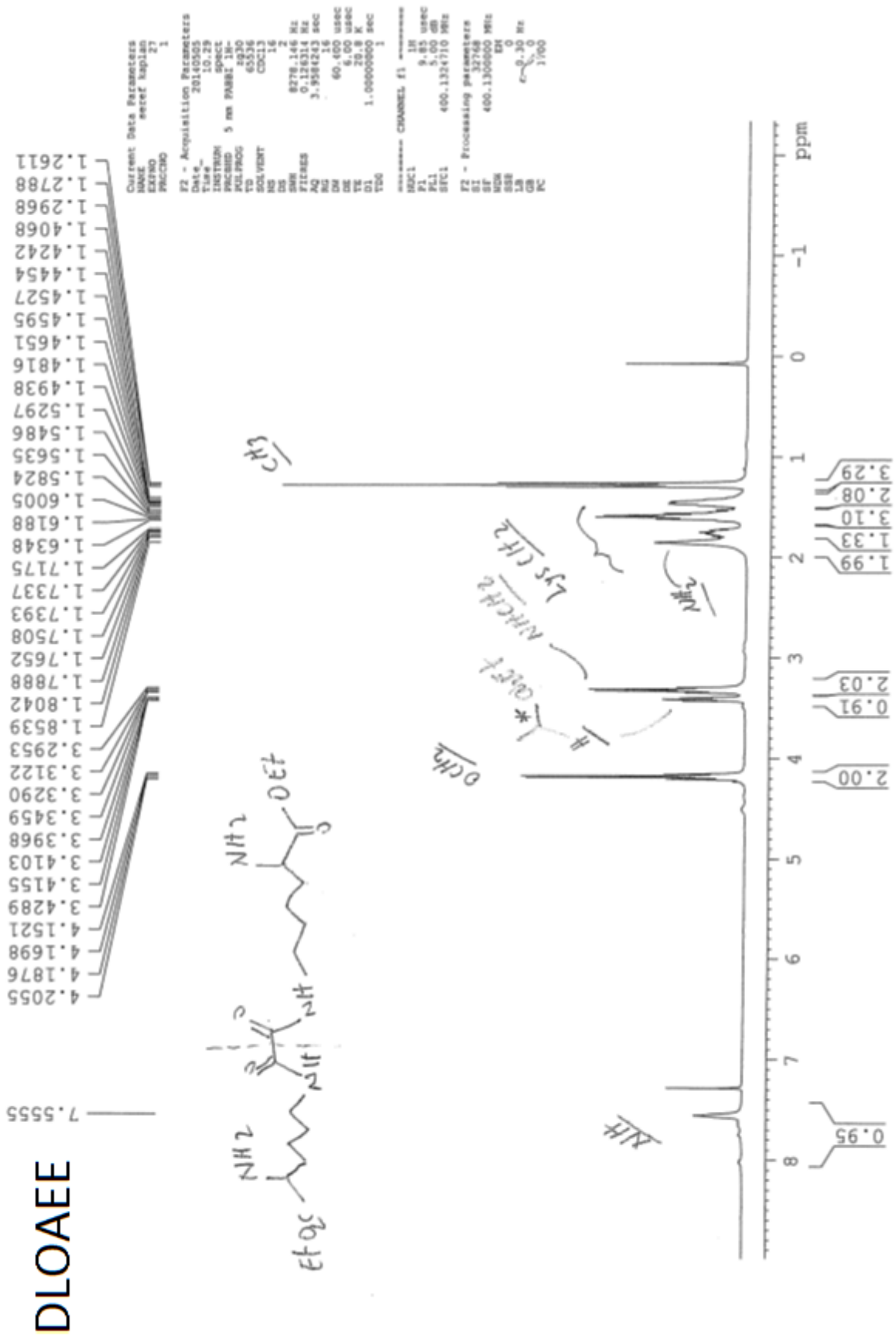

DLOA
175.01
161.20

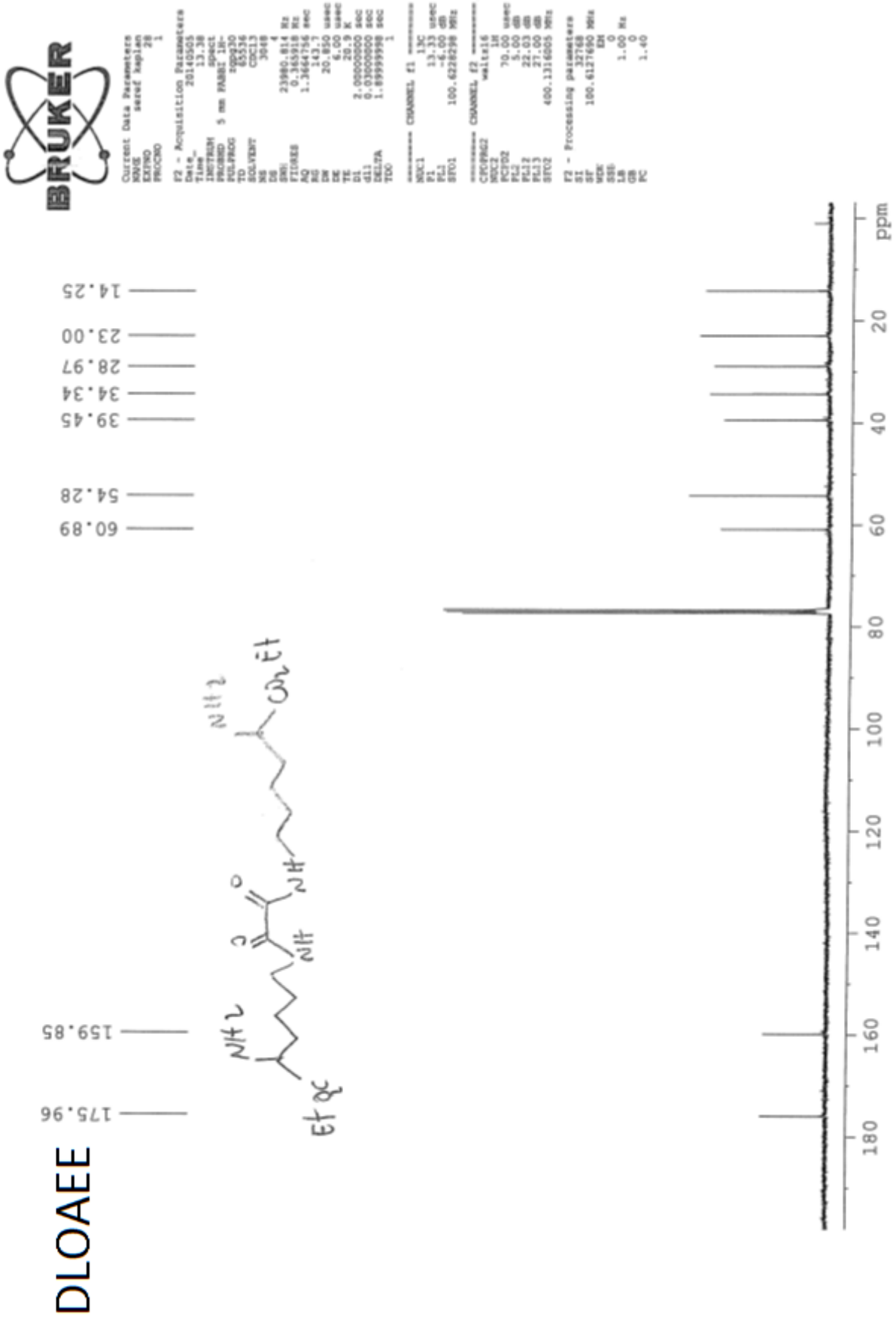

ppm
20
40
60
80
100
120
140
160
180

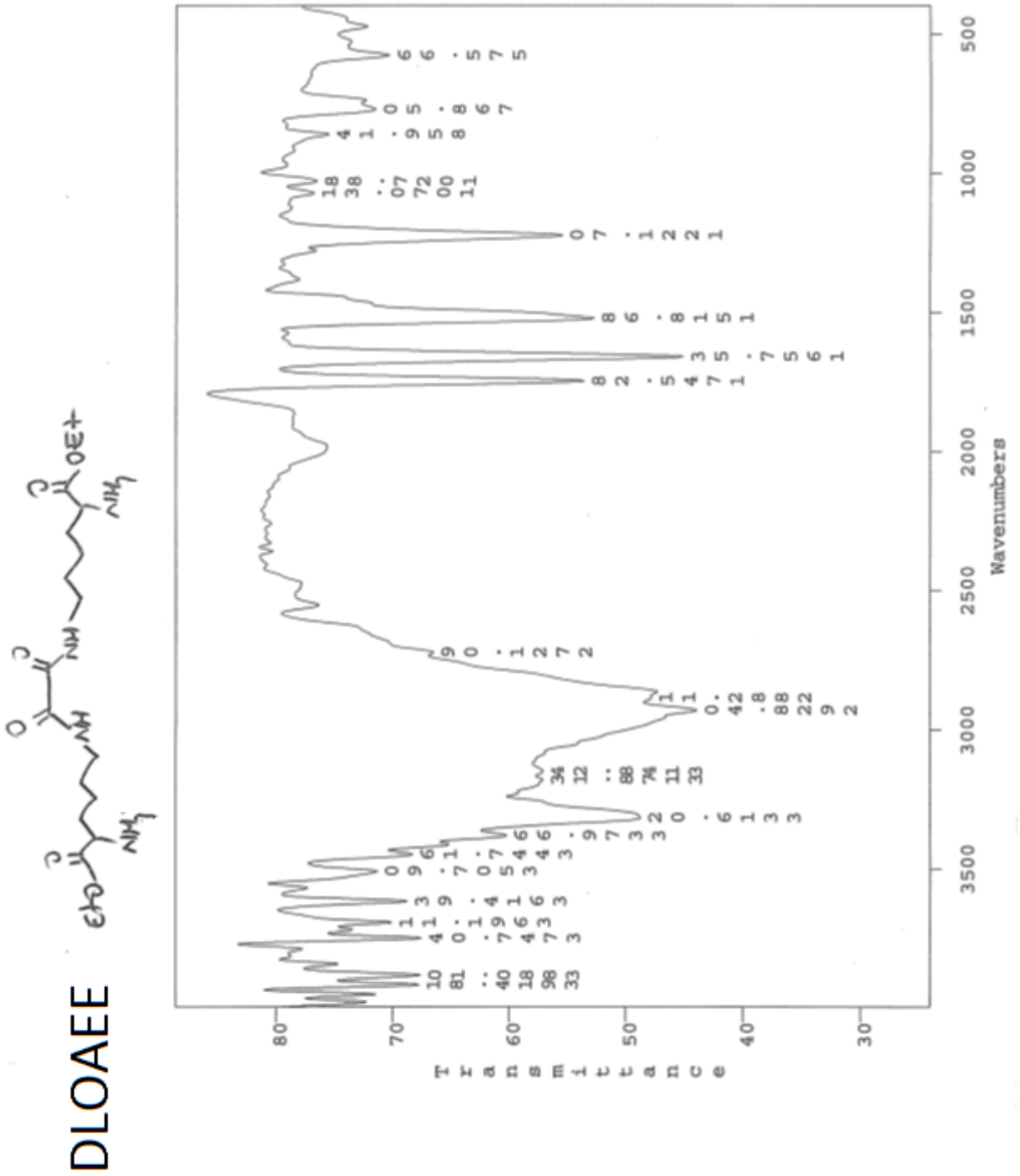

DLOA
Transmittance
Wavenumbers
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
90
80
70
60
50


DLOAEE.HCl TUZU
ppm
8.12
3.70
1.00
3.79
1.93
4.82
3.00
3.49
NH
NH
CH
CH2
CH2
CH2
CH3
1.2295
1.2546
1.2713
1.3554
1.3730
1.4370
1.4539
1.4703
1.5068
1.5242
1.5659
1.5839
1.6006
1.7916
1.8089
1.8267
2.7237
2.7417
2.7593
3.1026
3.1179
3.1588
3.7307
3.7464
3.7624
3.9609
3.9699


DLOAEE.HCl TUZU
Transmittance
Wavenumbers
100
80
60
40
20
0
-20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500


DLOAEE
ppm
CH3
OCH2
Lys CH2
NHCH2
NH2
NH
0.95
2.00
0.91
2.03
1.99
1.33
3.10
2.08
3.29


BRUKER
DLOAEE
14.25
23.00
28.97
34.34
39.45
54.28
60.89
159.85
175.96
ppm


DLOAEE
Transmittance
Wavenumbers
80
70
60
50
40
30
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

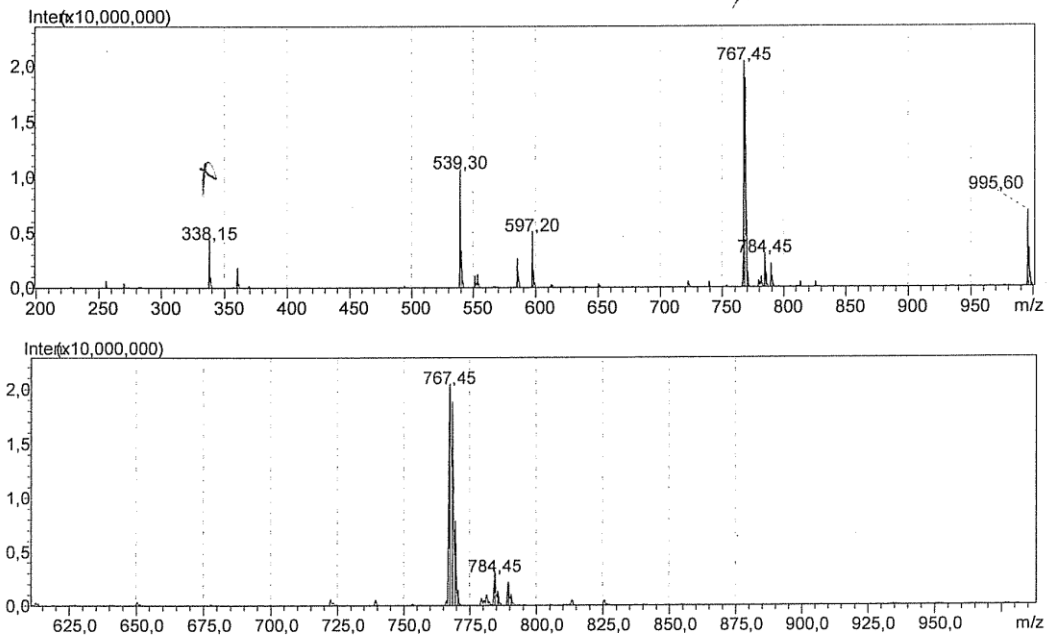
DLDLOAEE

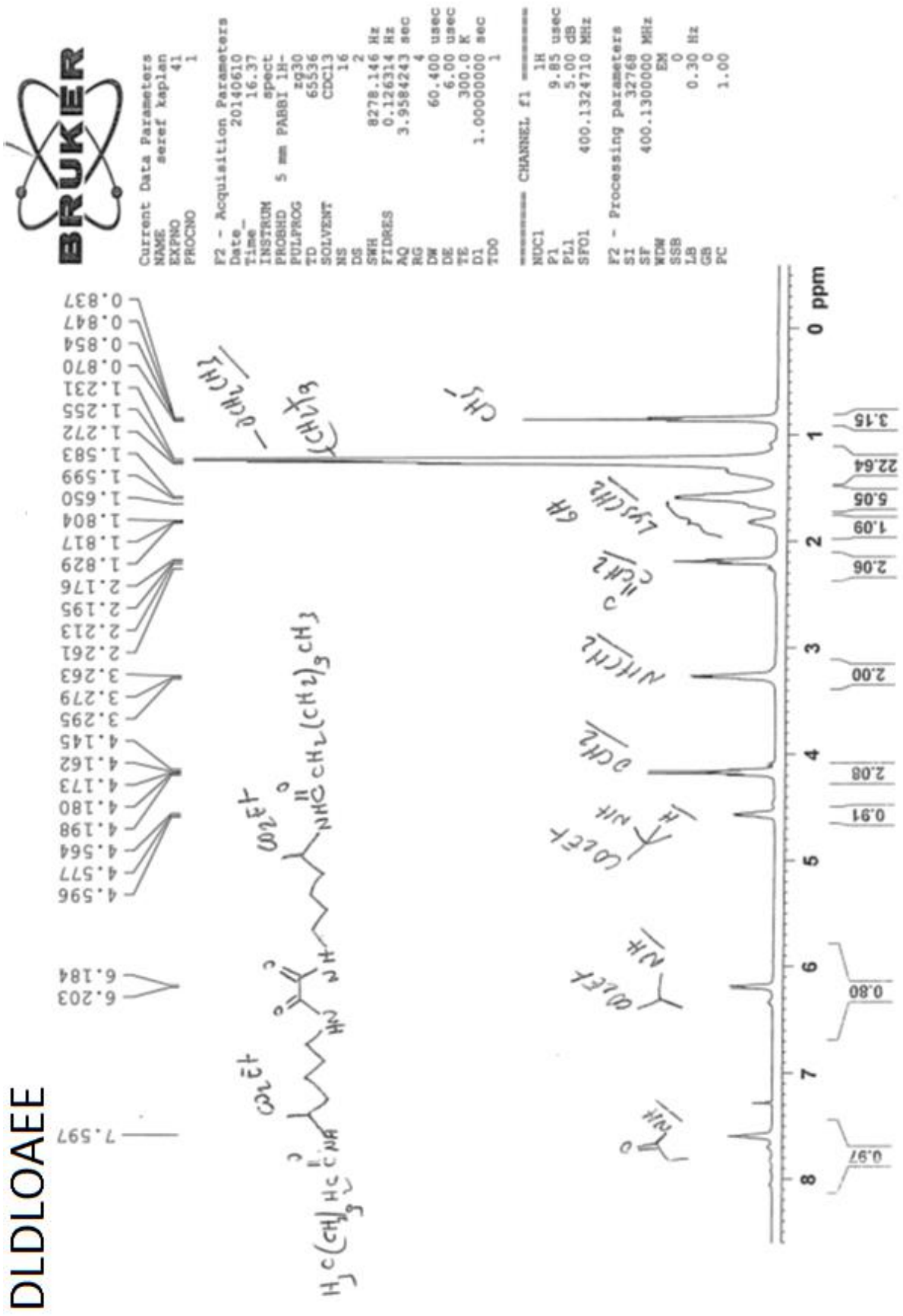
$C_{42}H_{78}N_4O_8$

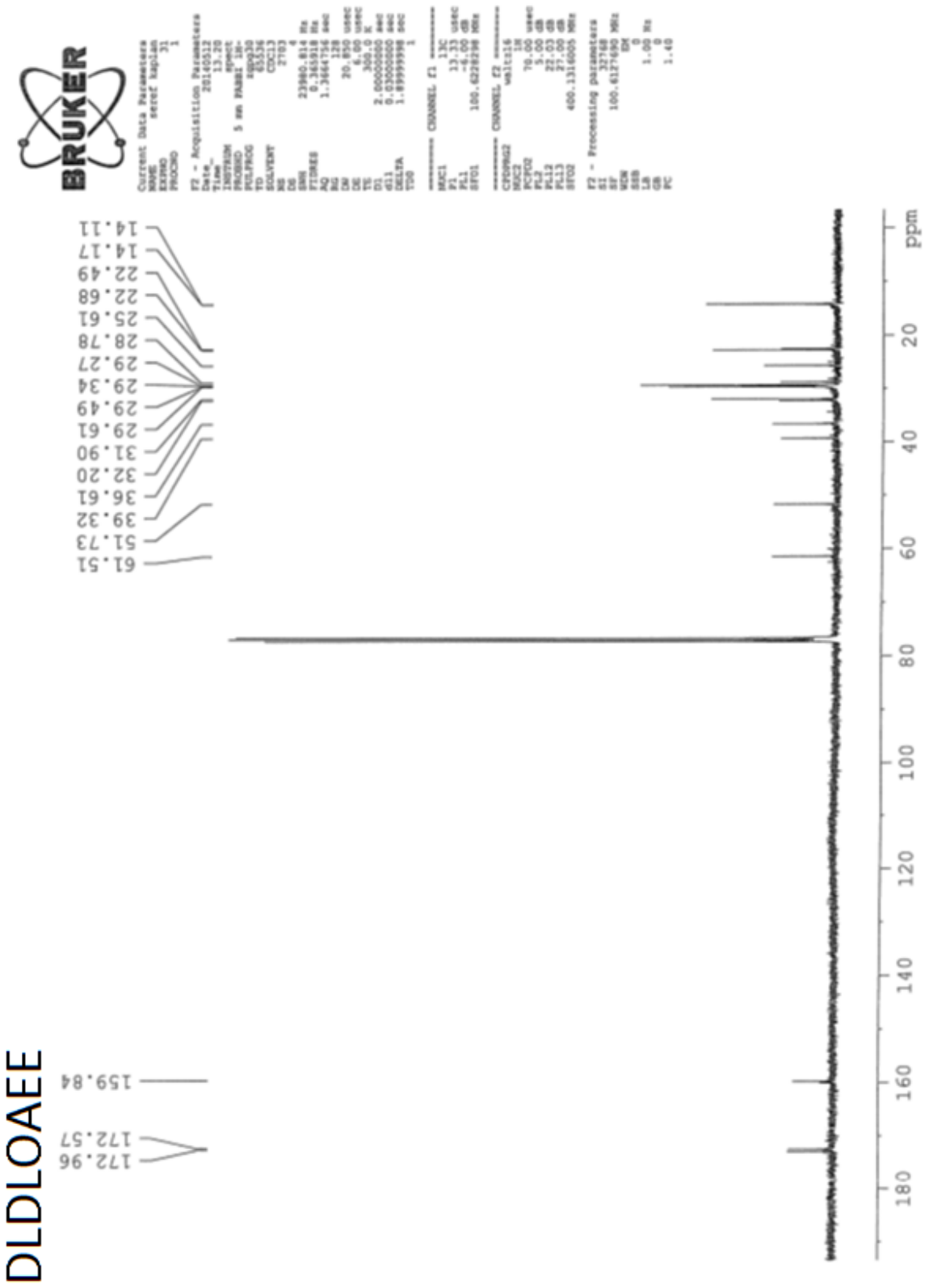
767,084

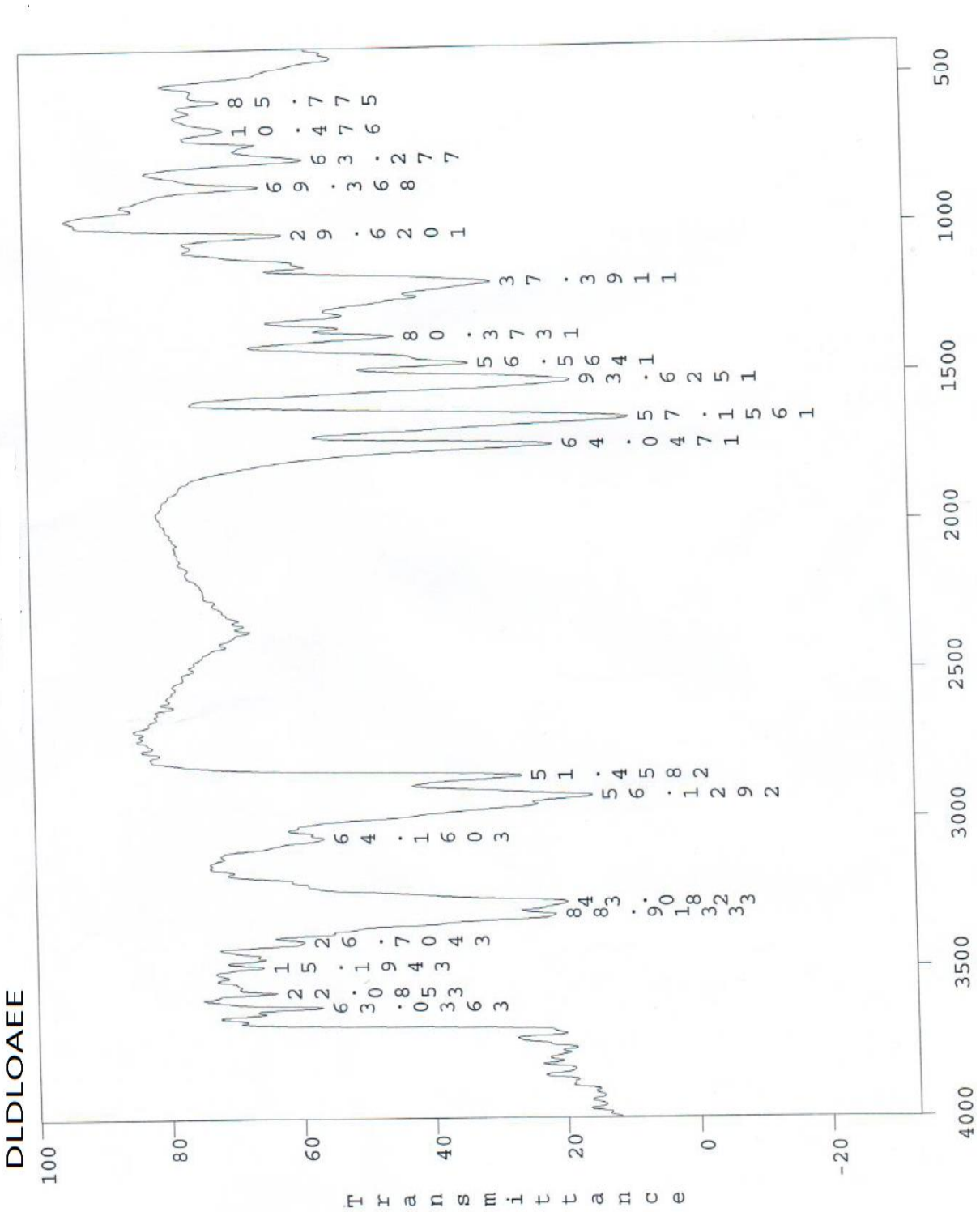
Sample Information

Acquired by	: System Administrator
Date Acquired	: 05.12.2014 12:46:06
Sample Type	: Unknown
Level#	: 0
Sample Name	: L
Sample ID	: L
ISTD Amount	: (Level1 Conc.)
Sample Amount	: 1
Dilution Factor	: 1
Tray#	: 1
Vial#	: 61
Injection Volume	: 2
Data File	: L.lcd
Method File	: seref LMP.lcm
Original Method File	: seref LMP.lcm
Report Format File	: Report.lsr
Tuning File	: autotune 31032014.lct
Processed by	: System Administrator
Date Processed	: 05.12.2014 12:47:08




DLDLOAEE
BRUKER
Current Data Parameters
NAME seref kaplan
EXPNO 41
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140610
Time 16.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 4
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 9.85 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
0 ppm
7.597
6.203
6.184
4.596
4.577
4.564
4.198
4.180
4.173
4.162
4.145
3.295
3.279
3.263
2.261
2.213
2.195
2.176
1.829
1.817
1.804
1.650
1.599
1.583
1.272
1.255
1.231
0.870
0.854
0.847
0.837
3.15
22.64
5.05
1.09
2.06
2.00
2.08
0.91
0.80
0.97


DLDLOAEE
159.84
172.96
172.57
61.51
51.73
39.32
36.61
32.20
31.90
29.61
29.49
29.34
29.27
28.78
25.61
22.68
22.49
14.17
14.11
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20

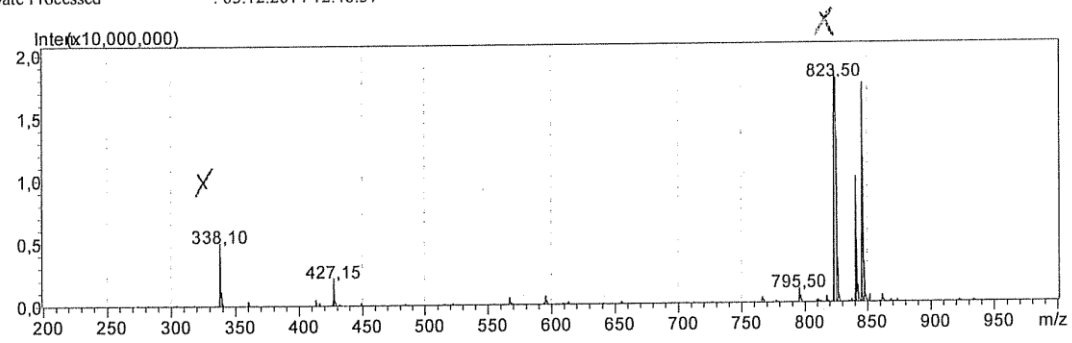

DLDLOAEE
Transmittance
100
80
60
40
20
0
-20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500

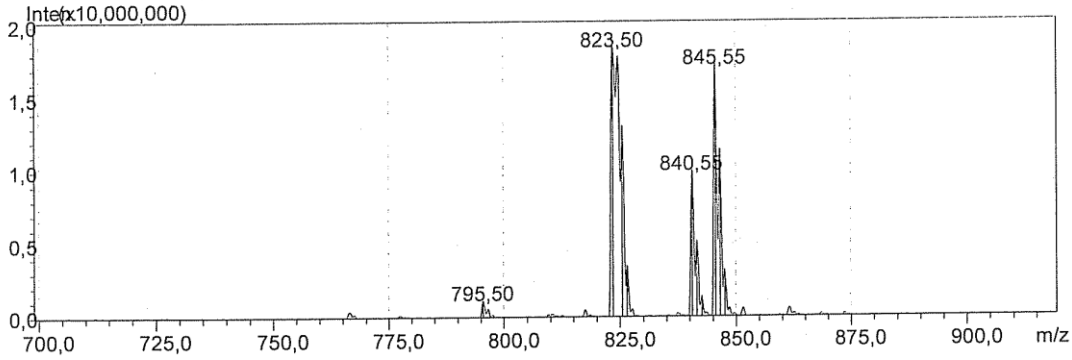
DLDMOAEE

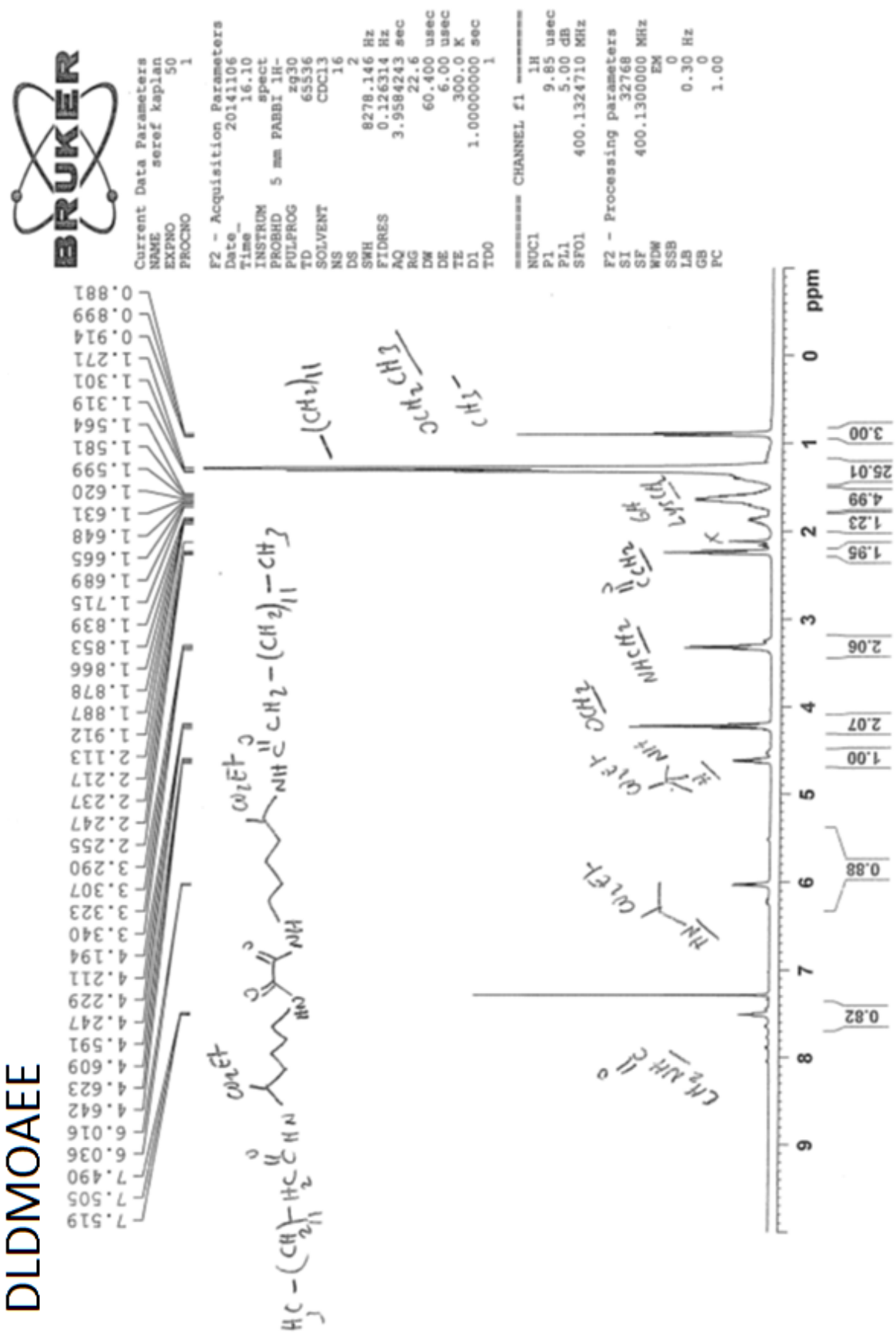
$C_{46}H_{86}N_4O_8$
823.188

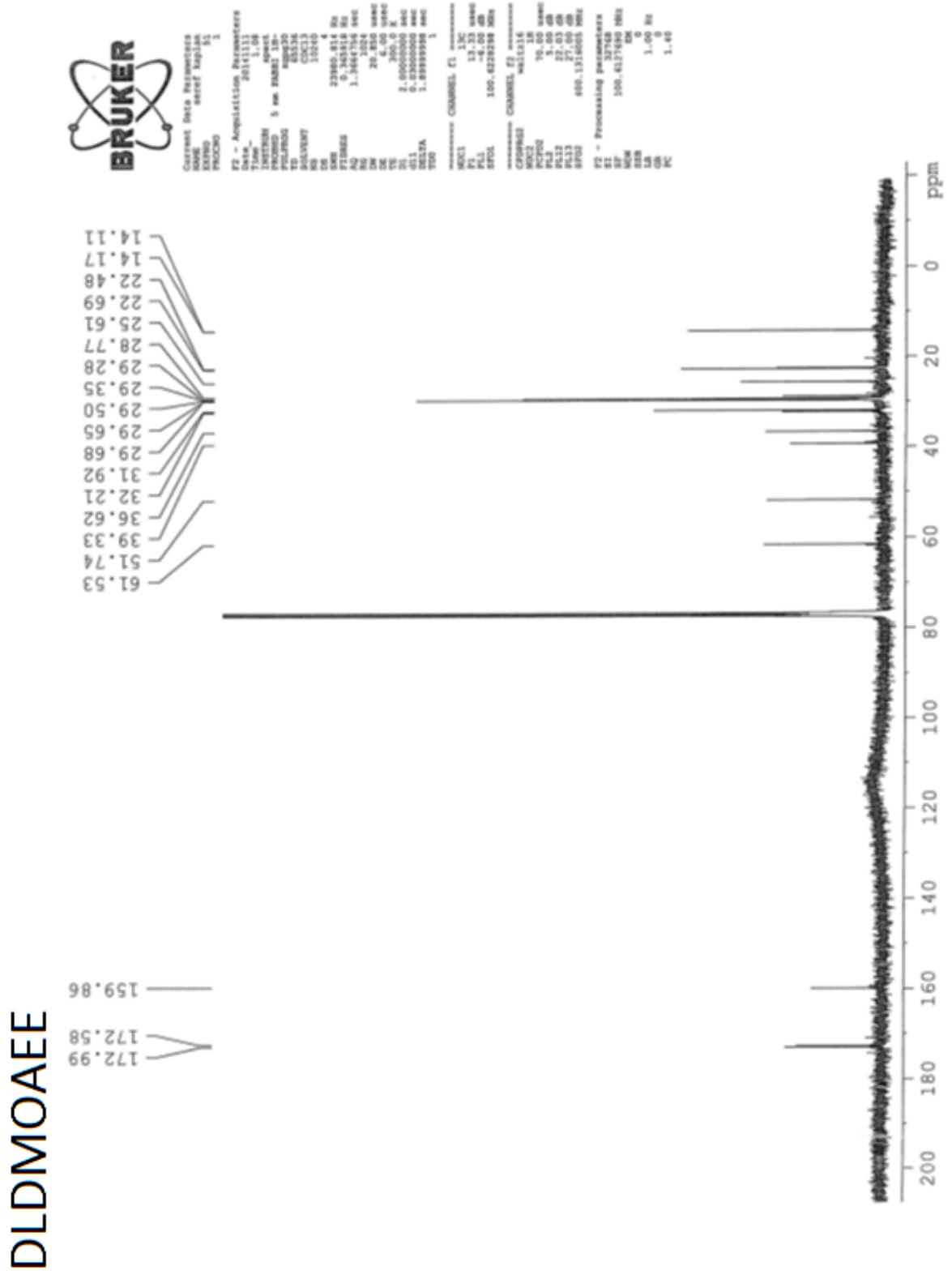
Sample Information

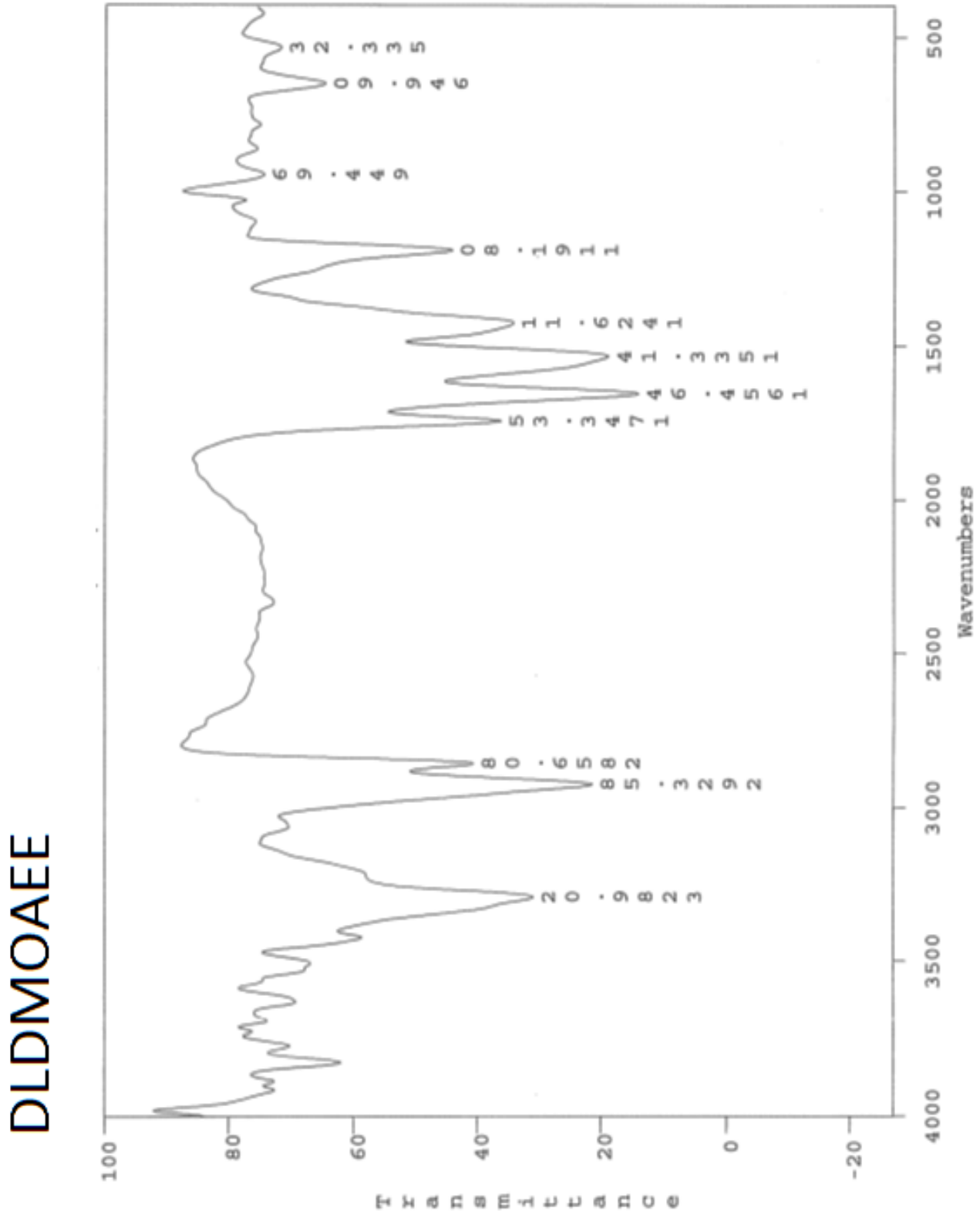
Acquired by	: System Administrator
Date Acquired	: 05.12.2014 12:47:55
Sample Type	: Unknown
Level#	: 0
Sample Name	: M
Sample ID	: M
ISTD Amount	: (Level1 Conc.)
Sample Amount	: 1
Dilution Factor	: 1
Tray#	: 1
Vial#	: 62
Injection Volume	: 2
Data File	: M.lcd
Method File	: seref LMP.lcm
Original Method File	: seref LMP.lcm
Report Format File	: Report.lsr
Tuning File	: autotune 31032014.lct
Processed by	: System Administrator
Date Processed	: 05.12.2014 12:48:57






DLDMOAEE
BRUKER
Current Data Parameters
NAME seref kaplan
EXPNO 50
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20141106
Time_ 16.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 22.6
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 9.85 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
3.00
25.01
4.99
1.23
1.95
2.06
2.07
1.00
0.88
0.82


DLDMOAEE
14.11
14.17
22.48
22.69
25.61
28.77
29.28
29.35
29.50
29.65
29.68
31.92
32.21
36.62
39.33
51.74
61.53
159.86
172.58
172.99
ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200


DLDMOAEE
3232.335
3009.946
2969.449
2880.911
2811.624
2741.335
2716.455
2653.347
2580.655
2552.329
2420.982
Transmittance
100
80
60
40
20
0
-20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Wavenumbers

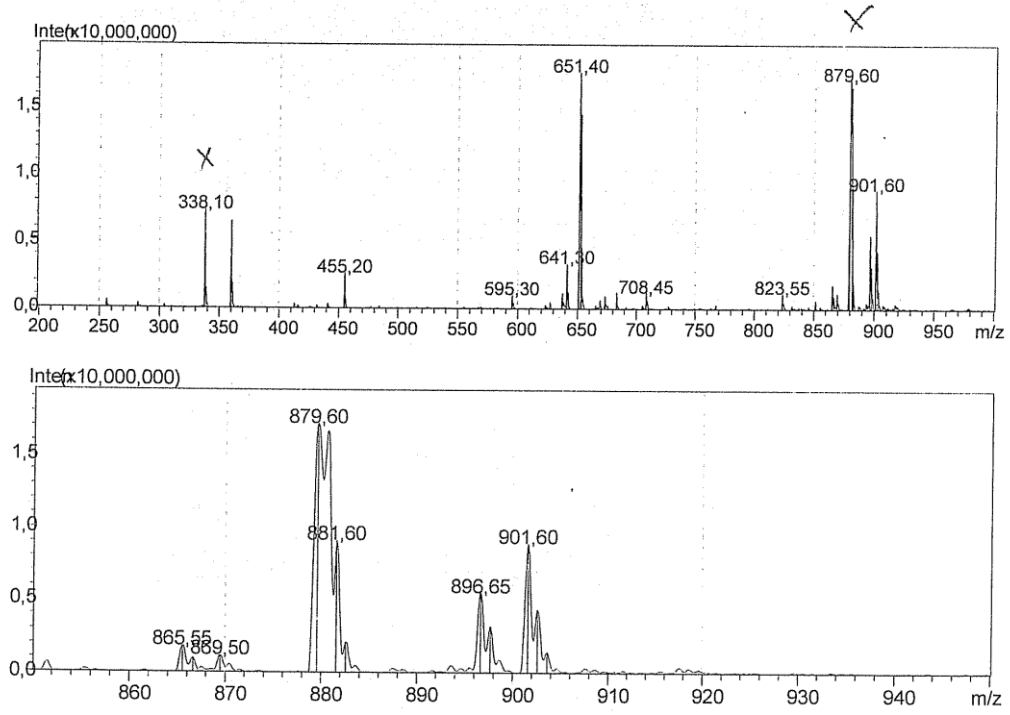
DLD P OAEE

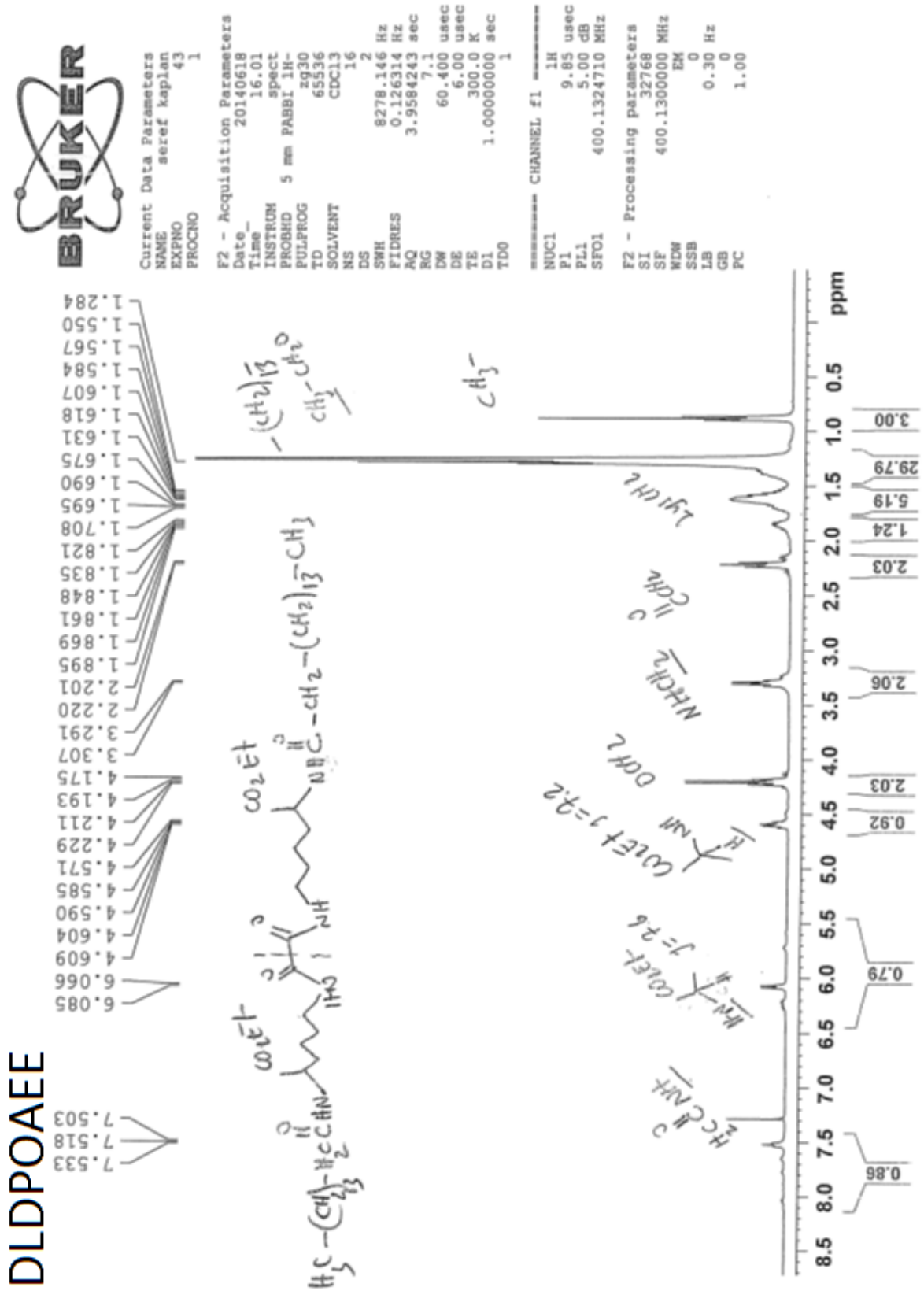
$C_{50}H_{94}N_4O_8$

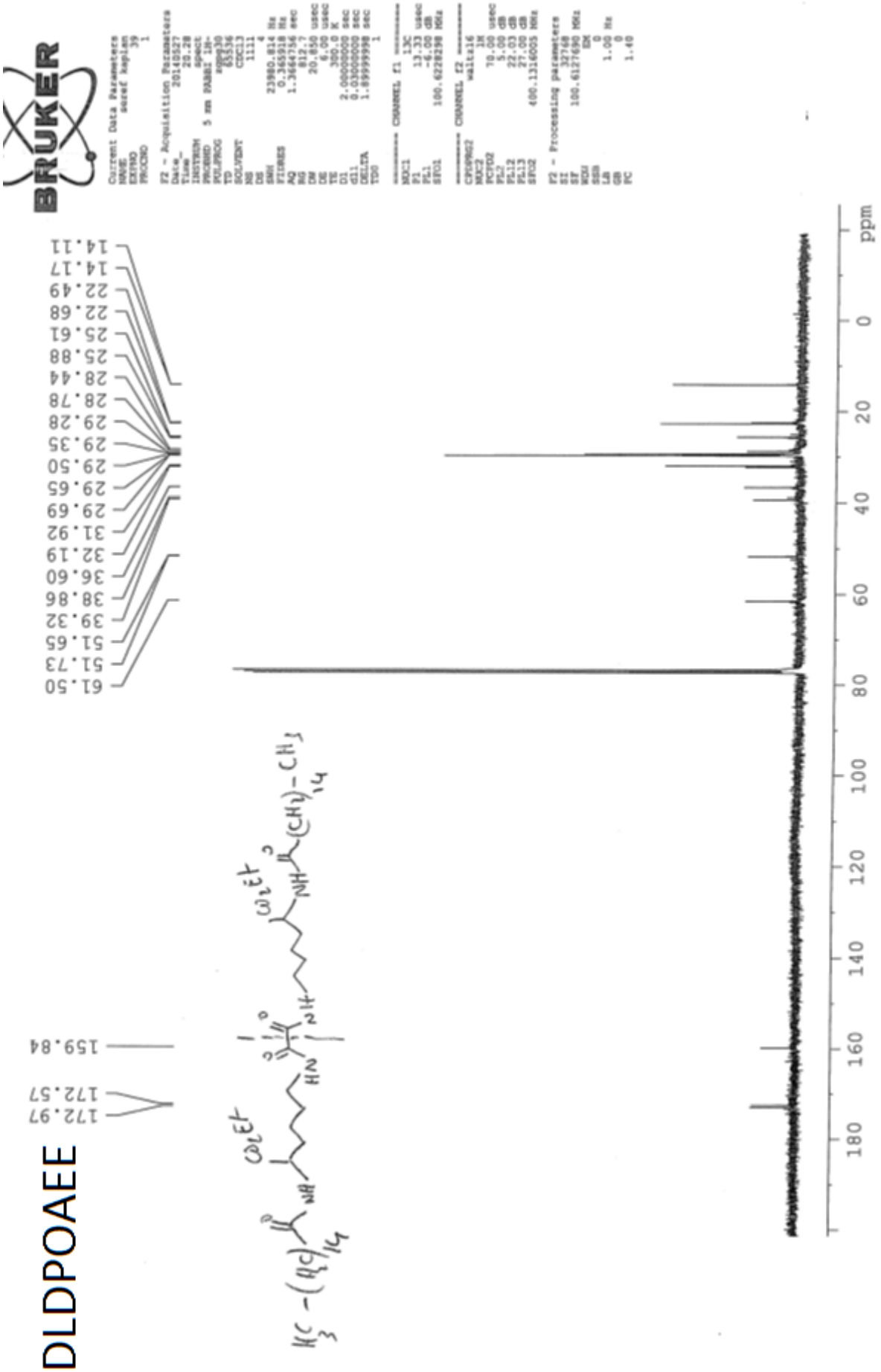
879.29

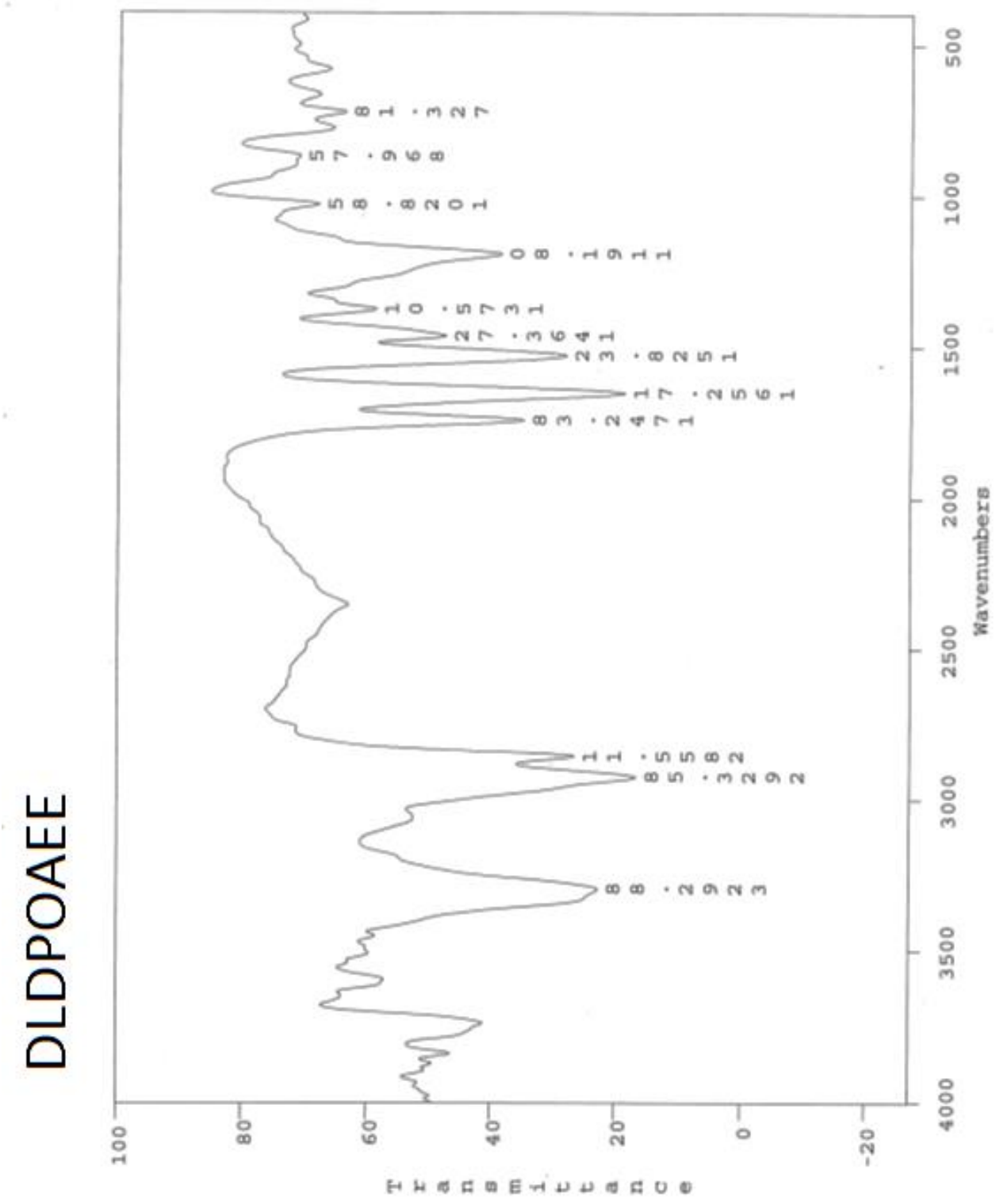
Sample Information

Acquired by	: System Administrator
Date Acquired	: 05.12.2014 12:49:28
Sample Type	: Unknown
Level#	: 0
Sample Name	: P
Sample ID	: P
ISTD Amount	: (Level1 Conc.)
Sample Amount	: 1
Dilution Factor	: 1
Tray#	: 1
Vial#	: 63
Injection Volume	: 2
Data File	: P.lcd
Method File	: seref LMP.lcm
Original Method File	: seref LMP.lcm
Report Format File	: Report.lsr
Tuning File	: autotune 31032014.lct
Processed by	: System Administrator
Date Processed	: 05.12.2014 12:50:29




DLDPOAEE
BRUKER
Current Data Parameters
NAME seref kaplan
EXPNO 43
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140618
Time_ 16.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 7.1
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
======== CHANNEL f1 ========
NUC1 1H
P1 9.85 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
ppm
3.00
29.79
5.19
1.24
2.03
2.06
2.03
0.92
0.79
0.86


BRUKER
DLDPOAEE
172.97
172.57
159.84
61.50
51.73
51.65
39.32
38.86
36.60
32.19
31.92
29.69
29.65
29.50
29.35
29.28
28.78
28.44
25.88
25.61
22.68
22.49
14.17
14.11
ppm
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180


DLDPOAEE
Transmittance
Wavenumbers
100
80
60
40
20
0
-20
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
2918.327
2857.968
2848.820
1468.119
1460.577
1377.316
1366.248
1241.825
1183.256
1111.855
1055.329
888.923

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Tablo 22'de görüldüğü üzere DLDPOAEE jelatörü kullanılan çözücülerde iyi bir ilaç yükleme kapasitesine sahiptir. DLDLOAEE jelatörü ise ilaç yükleme kapasitesi düşüktür. Tablo 22'den görüldüğü gibi jelatördeki N^2-Alkanoil grubunun zincir uzunluğu arttıkça yükleme kapasitesinin arttığı görülmektedir. Yükleme kapasitesinin jelleştirme sıvısına da bağlı olarak değişmektedir. Bu sonuçlar ilacın depot-formülasyonlarına istenen miktarda ilaç yükleme ve kontrollü salımı açısından önemlidir.
2. Çözücü etkisi çalışmalarından, % salımın pH'a bağlı olarak tayin edilebilir sınırlar içinde doğru, hassas ölçümüne olanak veren, % salımın en yüksek olduğu LEE içinde yapılmasına karar verilmiştir. Tablo 16'te Naproksen salımının pH' a bağlı olduğu; düşük pH değerlerinde salım yavaşken, (nötral pH = 7,0 ve fizyolojik pH =7,4'te) salımın Naproksenin artan çözünürlüğüne bağlı olarak arttığı ve birbirine yakın olduğu görülmektedir.
3. Jelatörlerin farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jelleri için belirlenen jel-sol geçiş sıcaklıkları (T_g), jelatör konsantrasyonlarının arttırılması ile jellerin termal kararlıklarının artığı görülmektedir (Şekil 19). Tablolar incelendiğinde en yüksek Tg değerleri, likit parafin ile hazırlanan jellerde elde edilmiştir. Düşük jelatör konsantrasyolarında bile yüksek T_g değerleri elde edilmiştir.

4. Tablo 15 incelendiğinde jelatörün hidrofobisitesi (N2-Alkanoil grubu uzadıkça) arttığında, jelatörün jel-sol geçiş entalpisi jelleştirme sıvısının polaritesinin artmasıyla artmaktadır. 1-2,Propandiol ve 1-Dekanol içerisinde hazırlanan jeller için bu durum tabloda açıkça görülmektedir. Apolar LEE, LİE gibi sıvılarda ise, jel-sol geçiş entalpisi azalmaktadır. Bu da jelatör/jelleştirme sıvısındaki hidrofob-hidrofil dengesinin oluşan jelin kararlılığını etkilediği açıkça göstermektedir.

5. Çözücü etkisi, ilaç yükleme kapasitesi yüksek olan DLDPOAE jelatörü içerisinde incelenmiştir. % ilaç salımının çözücüye bağlı olarak kontrol edilebileceği, % salım-zaman (t) grafiklerinden görülmektedir. Tablo 16 ve Şekil 30'da % salım grafiğinde görüldüğü üzere fizyolojik pH (7,4)'da Likit Parafinde

salım, 24 saatte %10 kadar gerçekleşirken, polar aprotik LEE içinde % 40; polar protik 1-Dekanol ve 1,2-Propandiolde sırasıyla %27 ve %30 olarak bulunmuştur. Bu da salım, çözücünün apolar, polar aprotik ve polar protik olmasına bağlı olarak değişmektedir.

6. İlaç derişiminin ilaç salımına etkisi çalışmalarında, ilaç yükleme kapasitesinin yüksekliği ve ilaç salımının Likit Parafin içerisinde kontrol edilebilirliği göz önüne alınarak, ilaç taşıyıcı jel olarak DLDMOAEE-Likit Parafin seçilmiştir. Farklı Naproksen derişimlerinde, 1 mL Likit Parafin ve 4 mg DLDMOAEE jelatörü ile hazırlanan jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'de ilaç salımı incelendi. Elde edilen deneysel veriler Tablo 18'da verildi ve Şekil 31'da grafik edildi. Şekil 30'da % salım-t (h) grafiklerinde görüldüğü üzere jele hapsedilen ilaç miktarının artması % ilaç salım hızı üzerinde çok etkili değildir. 3 mg ilaç ve 5 mg ilaç yüklüyken % Salım değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Ancak daha fazla ilaç yüklenmesiyle jelin network yapısının bozulmasına bağlı olarak % Salım hızı artmaktadır.
7. Sentezlenmiş üç jelatörün iki farklı derişiminde 1 mL Likit Parafin içinde hazırlanan 3,0 mg ilaç (Naproksen) hapsedilmiş jellerin pH 7,4'te ve 25 ^{o}C'deki % salım grafikleri incelendi. Elde edilen deneysel veriler Tablo 19,20,21'de verildi ve Şekil 34,35,36'te grafik edildi. % ilaç salım grafiklerinden görüldüğü üzere, üç jelatörün'de miktarının artması ile salım hızının azaldığı gözlenmiştir. Difüzyonel olarak ilaç salımlarında, salım hızı jelatör molekülleri tarafından oluşturulan katı iskelet ağına bağlıdır. Jelatör agregatları veya fiberleri sıvı faza immobilize olan üç boyutlu yapısal ağdan sorumlu olduğu için, jelatörün daha yüksek miktarlarıyla aşırı-çapraz bağlanma, matriks dışına ilacın geçmesinde engelleyici bir rol oynar. Bu nedenle, % ilaç salımının azalmasına neden olmaktadır. Bu şekilde de ilaç salımının kontrol edilebileceği görülmektedir.

8. Bis(N^2-Alkil-N^6-L-Lizil-Etil Ester) Okzalil Amitler, yüksek jel-sol geçiş entalpisine sahip olmaları, buna bağlı olarak kararlı network vermeleri; yağ asidi esterlerinin hepsiyle saydam jel vermeleri, MJK konsantrasyonunun düşük olması nedenleriyle potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirler.

9. Hazırlanan jelatörlerin düşük mol kütleli olmaları nedeniyle vücuttan atılma kolaylığı açısından polimerik jelatörlere göre daha avantajlıdırlar.

10. Kullanılan jelleştirme sıvılarının yağ asitleri esterleri, 1,2-Propandiol, Likit Parafin gibi ilaç endüstrisinde kullanımı olan sıvılar olması, jelatör yapısı için yağ asitleri ve Lizin amino asidi gibi biyouyumlu malzemeler seçilmesi; insan vücudunun tanıdığı amit fonksiyonel grubu içermeleri nedenleriyle hazırlanan organo jeller potansiyel ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilirler.

6.1. ÖNERİLEN ÇALIŞMALAR

1. Jel matriksindeki NSAID' ların deriden geçişine ilişkin enhencer deneyleri, sentetik selülozik membranlar ve fare derisi ile in-vitro olarak Franz-difüzyon hücresi ile ölçülebilir.
2. Hazırlanan jeller deri yoluyla ilaç verilmesinde kullanılabilmesi için deri hücreleri ile sitotoksisite çalışmaları yanında; iritasyon çalışmaları fare derisi üzerinde in-vivo olarak denenmelidir.
3. Naproksen'den başka diğer NSAIDs ile (İbuprofen, Florbiprofen, Ketoprofen ve Diklofenak) için benzer deneyler yapılabilir.
4. Jel formülasyonlarının kararlılığı ve deriden geçişi arttırıcı diğer yardımcı maddelerin (β-siklodekstrin, üre, 2-propanol, terpenler) etkisi incelenebilir.
5. Piyasadaki Naproksen'in jel formülasyonlarıyla karşılaştırmalı enhencer deneyleri yapılabilir.

NOT: Yukarıdaki 1-2-4-5 nolu çalışmalar disiplinler arası çalışmalar olarak önerilmektedir.

7.KAYNAKLAR

(a) 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. **(b)** Wang, C., Zhang, D. Q., Zhu, D. B., 2005. A Low-Molecular-Mass Gelator with an Electroactive Tetrathiafulvalene Group: Tuning the Gel Formation by Charge-Transfer Interaction and Oxidation. J. Am. Chem. Soc. 127 (47), 16373–16374.

(a) Kiyonaka, S.; Sugiyasu, K.; Shinkai, S.; Hamachi, I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10954–10955. **(b)** 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.

(a) 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. **(b)** Ahmed, S. A., Sallenave, X., Fages, F., Mieden-Gundert, G., Muller, W. M., Muller, U.,Vogtle, F., Pozzo, J. L., 2002. Multi addressable Self-Assembling Organogelators Based on 2*H*-Chromene and *N*-Acyl-1,ω-amino Acid Units**.** Langmuir**.** 18 (19), 7096–7101. **(c)** Koumura, N., Kudo, M., Tamaoki, N., 2004. Photocontrolled Gel-to-Sol-to-Gel Phase Transitioning of meta-Substituted Azobenzene Bisurethanes through the Breaking and Reforming of Hydrogen Bonds. Langmuir. 20 (23), 9897–9900.

(a) 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.

(a) Zhang, Y., Gu, H., Yang, Z.,Xu, B., 2003. Supramolecular Hydrogels Respond to Ligand−Receptor Interaction J. Am. Chem. Soc. 125 (45), 13680–13681. **(b)** Sangeetha, N. M.; Maitra, U., 2005. Supramolecular gels: Functions and uses.Chem. Soc. Rev., 34, 821–836. **(c)** Yang,Z., Xu,B.,2007. Supramolecular hydrogels based on biofunctional nanofibers of self-assembled small molecules. J. Mater. Chem. 17, 2385–2393.

a) Li, S. K., D'Emanuele, A., 2001. On–off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane. J. Controlled Release. 75, 55–67. **(b)** Kong, G., Anyarambhatla, G., Petros, W. P.,Braun, R. D., Colvin, O. M., Needham, D., Dewhirst, M. W., 2000. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: important of triggered drug release. Cancer Res. 60 (24), 6950–6957. **(c)** Bae, Y. H., Okano, T.,Hsu, R., Kim, S. W., 1987. Thermo-sensitive polymers as on-off switches for drug release.Makromol. Chem. Rapid Commun., 8, 481–485.

Abdallah, D.J., Sirchio, S.A., Weiss, R.G.. 2000. 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.

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

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

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.

7.KAYNAKLAR

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

Aulton, ME.. 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.

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.

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.

Couffin-Hoarau, A. C.; Motulsky, A.; Delmas, P.; Leroux., 2004. In situ forming pharmaceutical organogels based on the self-assembly of L- alanine derivatives. J. C. Pharm. Res. 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.

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.. 2010. Aceclofenac dermal 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.

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

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.

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. Acc. Chem. Res. 2006,39,489-497.

Goto, S., Kawata, M., Suzuki, T., et al.. 1991. Preparation and evaluation of Eudragit gels. I: Eudragit organogels containing drugs as rectal sustain edrelease 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 SK., Bansal, P., Bhardwaj, RK., 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., and Pandey, D., 2011.Organopgel: A. Viable alternative for existing carrier system. Pharmacie Globale (IJCP), 5 (02)

Gündüz, T. 2005. Karışımların analizi. İNSTRÜMENTAL ANALİZ. Ankara, 269-271, Türkiye.

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

Gwak, HS., Chun, IK.. 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., and 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.

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.

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 (and references therein).

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.

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.

M. Suzuki ,H. Saito , and K. Hanabusa.Langmuir 2009,25(15),8579-8585

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.

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.

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.

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.

Murdan, S., Bergh, V. D., Gregoriadis, G., and Florence, A. T. 1999. 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 surfactant based 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.

Murdan, S., van den Bergh, B., Gregoriadis, G., et al.. 1999a. Water-in-sorbitan monostearate organogels (water-in-oil gels). J. Pharm. Sci. 88 :615–619.

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

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.

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.

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.

Penetration enhancers. Adv. Drug Deliv. Rev. 56 :603–618.

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.

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.

R.Trivedi D., Ballabh A., Dastidar P., Ganguly B., Chem. Eur. Jour., 2004, 10, 5311-5322

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

Robinson, R.C.. 1955. Plastibase, a hydrocarbon gel ointment base, Bull. Sch. Med. Univ. Md. 40:86–89.

S. H. Seo, J. Y. Chang, Chem. Matter, 2005, 17, 3249-3254

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.

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

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

Spacca, G., Cacchio, A., Forgacs, A., et al.. 2005. Analgesic efficacy of a lecithin vehiculated 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.

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

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.IRJP,2(12), 15-21

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

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

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.

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

Van Esch, J.H., Feringa, B.L.. 2000. New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards desingn. Angew. Chem. Int. Ed.. 39:2263-2266.

Vinitiloiu, A., Lafleur, M., Bastiat, G., et al.. In Situ-Forming Oleogel Implant for Sustained Release of Rivastigmine, Pharm. Res. (in press).

Vintiloiu, A., Lafleur, M., Bastiat, G., and Leroux, J. C.. 2008. In Situ-Forming Oleogel Implant for Rivastigmine Delivery. Pharmaceutical Research. 25: 4.

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

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. (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.

Wu, J.,Yi, T., Shu, T.,Yu, M.,Zhou, Z., Xu, M., Zhou, Y., Zhang, H., Han, J., Li, F., Huang, C., 2008. Ultrasound Switch and Thermal Self-Repair of Morphology and Surface Wettability in a Cholesterol-Based Self-Assembly System. Angew. Chem. Int. Ed. 47, 1063–1067.

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.

Zinic, M., Vogtle, F., Fages, F.. 2005. Cholesterol-based gelators. Top. Curr. Chem. 256:39-76.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Şeref KAPLAN

Doğum Yeri: DİYARBAKIR

Doğum Tarihi: 01.01.1985

Medeni Hali: Evli

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Ziya Gökalp Lisesi/Diyarbakır 1999-2002

Lisans: Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü/2004-2008

Yüksek lisans: Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D./2009-2011

Doktora: Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya A.B.D./2011-2015