



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İZOLÖSİN TÜREVİ TETRAAMİT BİLEŞİKLERİNİN
JELLEŞME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Merve EKMEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**Ağustos-2019
BATMAN**

TEZ KABUL VE ONAYI

Merve EKMEN tarafından yapılan “İZOLÖSİN TÜREVİ TETRAAMİD BİLEŞİKLERİNİN JELLEŞME ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması, 21/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Mehmet BOĞA



Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE



Üye

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Şahnaz TİGREK
FBE Müdürü



Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BTÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından BTÜBAP-2018-FED-3 nolu projenin bir kısmını oluşturmaktadır.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Merve EKMEN

21/08/2019

ÖZET
YÜKSEK LİSANS TEZİ
İZOLÖSİN TÜREVİ TETRAAMİT BİLEŞİKLERİNİN JELLEŞME
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Merve EKMEN

Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

2019, 54 sayfa

Jüri

Doç. Dr. Mehmet BOĞA

Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR

Düşük molekül kütleli organik bileşiklerin gösterdiği jelleşme son zamanlarda oldukça ilgi çekmektedir. Jeller sıvı ya da katı maddelere benzer viskoelastik maddelerdir. Jelatörlerin bir araya gelmesindeki (self assembly) başlıca yürütücü kuvvetler; hidrojen bağı, π - π yığılması, van der Waals etkileşimleri, koordinasyon çekimleri, yük transfer etkileşimleri vs. gibi moleküler arası kovalent olmayan etkileşimlerdir. Bu kovalent olmayan etkileşimler, nano boşlukları olan supramoleküler yapıların oluşumuna neden olur. Sonradan, bu yapı içerisindeki nano boşluklara sıvı hapsedilmesiyle de jeller oluşur. Günlük yaşamda kontak lenslerin yanı sıra kozmetik endüstrisinde, saç jölelerinde, diş macunlarında, şampuan ve sabunlarda, kontrollü ilaç salınımında, sensörlerde, yiyecek üretiminde, fotoğrafçılıkta, boya gideriminde ve doku mühendisliğindeki potansiyel uygulamalarıyla en yararlı sistemler arasındadır. Düşük molekül kütleli jelatörler termal olarak geri dönüşümlü davranış gösterirler. Bu nedenle bu jelatörlerle sadece akademik açıdan ilgilenilmemiş, daha da önemli olarak pratik uygulamalarından ötürü de özel ilgi görmüştür. Örnek olarak düşük mol kütleli jelatörlerin denize dökülen ham petrol ve evsel mutfak yağ atıklarının giderilmesinde kullanımına yönelik çalışmalar literatürde mevcuttur.

Bu çalışmada *L*-izolösinden sentezlenen iki adet düşük molekül kütleli tetraamit bileşik organojelatör olarak seçilmiştir. Jelleştirme sıvısı olarak ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat ve izopropil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip yağ asidi esterleri biyoyumlu organik jelleştirici sıvılar olarak seçilmiştir. Bunun yanı sıra yaygın organik çözücüler olarak da ksilen, anisol, likit parafin, *n*-dodekan, 1-dekanol, dietilen glikol ve toluen seçilmiştir. Organojelatörlerin bu sıvılarla jelleşip jelleşmediği incelenip, minimum jelleşme konsantrasyonları tespit edilmiş olup, jellerin erime sıcaklıkları olan T_g değerleri belirlenerek jelleşme entalpisi olan ΔH_g değerleri van't Hoff bağıntısından bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyoyumlu sıvılar, düşük molekül kütleli organojelatör, *L*-izolösün, organojel, tetraamit bileşikler.

ABSTRACT

MY THESIS

INVESTIGATION OF GELING PROPERTIES OF IZOLÖSİN DERIVATIVE TETRAAMIDE COMPOUNDS

Merve EKMEN

**DEPARTMENT OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
BATMAN UNIVERSITY**

Advisor: Asst. Prof. Deniz BARIŞ CEBE

2019, 54 page

Jury

Assoc. Prof. Mehmet BOĞA

Asst. Prof. Deniz BARIŞ CEBE

Asst. Prof. Murat SUNKUR

The gelation of low molecular weight organic compounds has recently been of interest. Gels are viscoelastic substances similar to liquids or solids. The main driving forces in the self-assembly of gelators are; hydrogen bonding, $\pi - \pi$ aggregation, van der Waals interactions, coordination gradients, charge transfer interactions and so on intermolecular non-covalent interactions. These non-covalent interactions result in the formation of supramolecular structures with nano cavities. Subsequently, gels are formed by trapping liquid into the nano spaces in this structure. In addition to contact lenses in daily life, it is among the most useful systems with potential applications in cosmetic industry, hair gels, toothpastes, shampoos and soaps, controlled drug release, sensors, food production, photography, dye removal and tissue engineering. Low molar mass gelators exhibit thermally reversible behavior. Therefore, these gelators were not only academically interested, but more importantly, they were of special interest due to their practical applications. For example, studies on the use of low mole mass gelators in the disposal of crude oil and domestic kitchen oil wastes poured into the sea are available in the literature.

In this study, two low molecular mass tetraamide compounds synthesized from *L*-isoleucine were selected as organogelators. Fatty acid esters of different chain lengths such as ethyl laurate, ethyl myristate, ethyl palmitate, isopropyl laurate, isopropyl myristate and isopropyl palmitate which are used in the pharmaceutical and cosmetic industries as gelling liquids. In addition, xylene, anisole, liquid paraffin, *n*-dodecane, 1-decanol, diethylene glycol and toluene have been selected as common organic solvents. It was examined whether the organogelators were gelled with these liquids and minimum gelling concentrations were determined. T_g values of the gels were determined and ΔH_g values of gelling enthalpy were obtained from van't Hoff correlation.

Keywords: Biocompatible liquids, low molecular mass organogelator, *L*-isoleucine, organogel, tetraamide compounds.

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Batman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Üyelerinden sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE danışmanlığında yürütülmüştür. Çalışmalarım esnasında göstermiş olduğu destek ve hoşgörülerini için teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bana çalışma imkânı sunan Kimya Bölümüne, üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans öğrenimim dâhil olmak üzere her konuda hiçbir desteğini esirgemeyen başta annem Ayşe EKMEN olmak üzere destekleri ve gösterdikleri sabır ve anlayış için tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Merve EKMEN

BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xiv
GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması.....	4
2.1.1. Hidrojeller	7
2.1.2. Organojeller	7
2.2. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları	10
2.2.1. Hidrojellerin Avantajları	10
2.2.2. Hidrojellerin Dezavantajları.....	10
2.2.3. Organojellerin Avantajları	10
2.2.4. Organojellerin Dezavantajları	10
2.2.5 Organojellerin Sınırlamaları	10
2.3. Organojellerin Özellikleri	11
2.3.1.Düşük Molekül Kütleli Organojeller	11
2.4. Organojellerin Sınıflandırması.....	12
2.4.1. Fiziksel Çapraz Bağlanma	12
2.4.2. Katı-Matriks Organojeller	13
2.4.3. Sıvı-Matriks Organojeller	13
2.4.4. Hibrit Organojeller	14

2.4.5 Kimyasal Çapraz Bağlanma.....	14
2.4.6. İkili-Jeller	15
2.5. Geleneksel Formülasyonlar.....	15
2.6. Organojelleri Oluşturmada Kullanılan Materyaller	16
2.6.1.Sentetik Moleküller.....	17
2.6.2.Organojellerin Moleküler Yapıları.....	17
2.6.3. Biyomoleküller.....	18
2.6.4 Organojelatörlerin Jelleştirme Sıvıları	18
2.7. İlaç Taşıyıcı Organojeller.....	19
2.8. NSAID’lerin Dermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar	21
2.9. Organojelatörlerin Karakterizasyonu	21
2.9.1. Termo-Tersinirlik.....	21
2.9.2. Biyouyumluluk / Biyolojik Bozunabilirlik	22
2.9.3 Kiralite Özellikleri	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
3.1. Materyal	24
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	24
3.1.2. Deneyde kullanılan cihazlar.....	24
3.2. Yöntem.....	25
3.2.1.Genel Prosedürler.....	26
3.2.2 Jel Karakterizasyon Deneyleri	27
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	28
4.1.Minimum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini	28
4.2.Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)	29
4.3. ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı.....	36
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44

5.1 Sonuçlar	44
5.2 neriler	44
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma/ Simge

BAOA: Bis(aminoalkol) Okzalamitler

BSA: Bovin Serum Albuminhaemagglutin (antijen modeli)

FAE: Yağ Asidi Esteri

FTIR: Fourier Transform Infrared Spektrometresi

LEE: Laurik Asit Etil Ester

LİE: Laurik Asit İzopropil Ester

LMWG: Düşük Mol Kütleli Jelator (Low Molecular Weight Gelator)

MEE: Miristik Asit Etil Ester

MİE: Miristik Asit İzopropil Ester

MJK: Minimum Jelleşme Konsantrasyonu

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

NSAID: Non-Steroidall Antienflamatur Drug

PEE: Palmitik Asit Etil Ester

PİE: Palmitik Asit İzopropil Ester

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Organojel sınıflandırılması (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Şekil 2.2. Sıvı-matriks (zayıf) jellere karşı katı-matriks (güçlü) jeller. **A)** Katı-matriks jeller kalıcı katı benzeri birleşme noktalarında nisbeten geniş (yalancı) kristalin mikro alanlardan (daire içindeki alan) oluşan ağ yapısından dolayı daha sağlamdırlar. **B)** Sıvı-matriks jeller birleşme noktalarının genelde basit zincir sarılmaları sonucu oluşan geçici ağlara sahiptir. Zincir kırılması/yeniden birleşmesinin (oklar) yanı sıra yığın sıvı ile jelatör moleküllerinin dinamik değişimi gibi ek kinetik özelliklere sahiptir (Terech ve Weiss 1997).

Şekil 2.3 Organogel formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan organogelatörlerin kimyasal yapıları (Esposito ve ark., 2017).

Şekil 2.4 Organojelleşmenin multi ölçekli karakterizasyonu (Esposito ve ark., 2017).

Şekil 2.5 Yeni ve geleneksel dermal ilaç veriliş sistemlerinin şematik gösterimi (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Şekil 2.6 Organojelatör konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak T_{erime} sıcaklığındaki tipik değişim ve organojelin sol- jel yapılarının şematik gösterimi (Esposito ve ark., 2017).

Şekil 3.1. Jelleştirme deneylerinde kullanılan jelatörler.

Şekil 3.2. Jelleştirme çözücüleri olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı.

Şekil 4.1. 1 ve 2 no'lu jelatörün MJK'da LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE, likit parafin, dietilen glikol, anisol ve toluen sıvılarındaki jellerinin fotoğrafları.

Şekil 4.2. 1 no'lu jelatörün LEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.3. 1 no'lu jelatörün LİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.4. 1 no'lu jelatörün MEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.5. 1 no'lu jelatörün MİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.6. 1 no'lu jelatörün PEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.7. 1 no'lu jelatörün PİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.8. 1 no'lu jelatörün Likit Parafin çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.9. 1 no'lu jelatörün Anisol çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.10. 1 no'lu jelatörün Ksilen çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.11. 1 no'lu jelatörün Dietilen Glikol çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.12. 1 no'lu jelatörün Toluen çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.13. 1 no'lu jelatörün n-dodekan çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.14. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri içinde hazırlanan jellerinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.15. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değışimi.

Şekil 4.16. 1 no'lu jelatörün LEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.17. 1 no'lu jelatörün LİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.18. 1 no'lu jelatörün MEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.19. 1 no'lu jelatörün MİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.20. 1 no'lu jelatörün PEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.21. 1 no'lu jelatörün PİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.22. 1 no'lu jelatörün Likit Parafin çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.23. 1 no'lu jelatörün Anisol çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.24. 1 no'lu jelatörün Ksilen çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.25. 1 no'lu jelatörün Dietilen Glikol çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.26. 1 no'lu jelatörün Toluen çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.27. 1 no'lu jelatörün n-dodekan çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiğı.

Şekil 4.28. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Şekil 4.29. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 Karakterizasyon parametreleri ve değerlendirme teknolojileri (Wright ve Marangoni 2006).

Çizelge 2.2 NSAID'ların geleneksel dermal formülasyonu (Micromedex 2011).

Çizelge 2.3 İlaç verilisinde kullanılan organojel formülasyonları.

Çizelge 4.1. Jelatörlerin (MJK) değerleri (mg/mL).

Çizelge 4.2. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matriksinde % kütesine $*C_g$: (% W_j / W_m = jelatörün jel matrisindeki % kütesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi.

Çizelge 4.3. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, dietilen glikol, toluen, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matriksinde % kütesine $*C_g$: (% W_j / W_m = jelatörün jel matrisindeki % kütesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi.

Çizelge 4.4. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) içinde hazırlanan jellerinin, $\ln C_g$ (%w) karşı $1/T_g$ değişim değerleri.

Çizelge 4.5. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, dietilen glikol, toluen, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, $\ln C_g$ (%w) karşı $1/T_g$ değişim değerleri.

Çizelge 4.6. 1 no'lu jelatörün van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri ΔH_g (kJ mol⁻¹).

GİRİŞ

Supramoleküler kimyanın yeni bir konusu olan akıllı malzemeler, monomer ve polimer türlerinin istenilen üstyapılara düzenlenmesi sonucu meydana gelmiştir. Hidrojeller ve organojeller bu tip malzemeler olmakla birlikte kovalent bağların veya fiziksel (hidrojen bağı, hidrofobik, yük transferi ve van der Waals) etkileşimlerin oluşturduğu çapraz bağlar tarafından farklı uzunluk ölçülerde karakterize edilir (Shapiro, 2011).

Jeller apolar (organojeller) veya polar (hidrojeller) olmak üzere ağ yapısı içerisinde bulunan, immobilize olmuş dış bir solvante sahip, yarı-katı formülasyona sahip yapılardır (Vintiloiu ve Leroux, 2008). Jelatörlerin bir araya gelmesindeki (self assembly) başlıca kuvvetler, hidrojen bağı, π - π yığılması, van der Waals kuvvetleri, koordinasyon çekimleri, yük transfer etkileşimleri vs. gibi moleküler arası kovalent olmayan etkileşim türleridir. Bu kovalent olmayan etkileşimler, nano boşlukları olan supramoleküler yapıları oluşturur. Sonradan, bu yapı içerisindeki nano boşluklara sıvı hapsedilmesi sonucunda jeller oluşur (Suzuki ve ark., 2008).

Supramoleküler jel oluşturan düşük molekül kütleli jelatörler (LMWGs), yeni soft (yumuşak) malzemeler olarak potansiyel uygulamaları ve benzersiz özelliklerinden dolayı oldukça ilgi görmüşlerdir. Bu konu hakkında oldukça kapsamlı kitap ve derleme yazılmıştır (Terech ve Weiss 1997, Terech ve ark. 2002, Estroff ve Hamilton 2004, Sangeetha ve Maitra 2005, De Loos ve ark. 2005, Fages ve ark. 2005, Weiss ve Terech, 2006).

Jellerin günlük hayattaki kullanım alanları gıda, tıp, biyomateryal, kozmetik ve diğer teknolojilerin geniş bir yelpazesinde uygulamaya sahip benzersiz malzemelerdir (Abdallah ve Weiss, 2000b). Jelleşme için jelleşme sıvısı ve çok az miktarda katı matrikse ihtiyaç vardır (De Loos ve ark. 2005). Akıllı malzemeler olan jeller, çok çeşitli kimyasal ve fiziksel tetikleyicilere karşı duyarlı olmalarından ötürü oldukça ilgi çekicidir (Fairman ve Akerfeldt, 2005).

İlgi çekici bir şekilde, LMWG'lerinin biyobozunabilirlik, biyoyumluluk ve ılımlı fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyomedikal uygulamalar ve ilaç verilmiş alanlarında önemli bir yere sahip olduklarını göstermektedir (Zhou ve ark. 2005, Zhang ve ark. 2003). LMWG'ler kapsüllü ilaç moleküllerinin kararlılığını arttıran bir ortam sağlayarak, ilaç verilmiş süresince enzimatik bozunmanın önlenmesine yardımcı

olmaktadır. Kullanımın diğer bir faydası, jellerin kendiliğinden oluşumunun, ilaç yüklü malzemenin formülasyonu sırasında gerçekleşmiş olmasıdır (Branco ve ark. 2009).

FTIR, X-ışınları, elektron mikroskobu ve diğer yapı aydınlatıcı yöntemlerle kombinasyon halindeki NMR spektroskopisi bir jelin morfolojisi, moleküler yapısı ve bileşen dinamiği konuları ile alakalı aydınlatıcı bilgiler vermektedir (Shapiro, 2011).

Son yıllarda, LMWG'lerin yeni ilaç veriliş aracı olarak oldukça faydalı, çok sayıda örnekleri, literatürde gösterilmiştir (Heeres ve ark. 2003, Kobayashi ve ark. 2002). Ancak, şu ana kadar LMWG'lerin, organik çözücülerini jelleştirmek (Terech ve Weiss 1997, Abdallah ve Weiss 2000a, Esch ve Feringa 2000, Gronwald ve Shinkai 2001) ve jelatör yapısı ile jelleşme yetenekleri arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanımı öngörülmüştür.

LMWG jellerinden salım çalışması, ilk kez Esch ve çalışma arkadaşları tarafından gösterilmiştir. N,N'-dibenzoil-L-sistin (DBC) bir LMWG jelatörü olarak kullanıldı (Friggeri ve ark. 2004). Bir diğer salım çalışması tetrasiklin hidroklorür ilacının yüklenmesi ve salımı için tasarlanan ve sentezlenen farklı uzunluklarda bağlayıcılara sahip 3,4,5-trihidroksibenzoik asit türevleriyle gerçekleştirildi. Bu bileşiklerin az bir miktarı, suda çözünen ilaç tetrasiklin hidroklorürün büyük bir miktarını sulu etanoldeki kararlı jel yapısı içerisinde tutabilir (Chen ve ark. 2009). Bu nedenle ışık (Murata ve ark. 1994), ses (Naota ve Koori 2005), elektrokimyasal uyarıcılar (Kawano ve ark. 2004), pH (Aggeli ve ark. 1997), sıcaklık (Li ve D'Emanuele 2001), enzimatik etki (Fischel-Ghodsian ve ark. 1988) ve biyomoleküller (Miyata ve ark. 2002) gibi çevresel ufak değişikliklere bağlı olarak yüklenmiş moleküllerin salımından dolayı, uyarı-yanıt supramoleküler jeller ilaç verilişinde cazip bir hal almıştır. Diğer taraftan, düşük molekül kütleli jelatörlerin geliştirilmesinde karşılaşılan zorluklardan bir tanesi de, meydana gelen jelin nasıl kararlı hale getirileceğidir. Diğer bir ifadeyle yarı kararlı jelin kristal hale dönüşümünün ne şekilde önleneyeceğidir. Lesitin ve diğer doğal kaynaklı malzemeler gibi hammaddeler pahalı ve büyük ölçekli üretimleri mevcut olmadığından, bu engelleri aşmak için, amino asit bazlı sentetik organojelatörler bu doğal hammaddelerin yerini almıştır (Gupta ve ark. 2011, Tarun ve ark. 2011).

2003'te Zinic ve çalışma arkadaşları çeşitli organik çözücüler ve onların karışımlarında kiral bis(aminoalkol) okzalamit jelatörlerinin jelleşme kabiliyetlerini bulmalarına rağmen (Makarevic ve ark. 2003), farmasötik endüstrisinde kullanılan yağ asidi esterlerinin jelleri, şu ana kadar karakterize edilmemiştir (Dua ve ark. 2010).

Çalışmamızda, *L*-izolösinden sentezlenen iki düşük molekül kütleli tetraamit bileşiği, etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip yağ asidi etil esterleri ile anisol, ksilen, likit parafin, toluen, dietilen glikol, 1-dekanol, n-dodekan gibi organik çözücüler jelleştirme sıvısı olarak kullanılmıştır. Seçilen bu jelleştirme sıvıları, ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan organik çözücülerdir. Hem biyouyumlu olmaları hem de deri yoluyla ilaç verilmesinde, deriden geçişi arttırıcı özelliklerinin olması nedeniyle jelleştirme sıvıları olarak seçilmiştir. Bu çalışmada iki organojelatör kullanılarak farklı çözücülerde jelleşme verip vermediği gözlemlendi. Belirtilen sıvılar içerisindeki minimum jel konsantrasyonları (MJK) belirlenerek, $\Delta H_{\text{jel-sol}}$ geçiş entalpilerinin bulunması ile sentezlenen jelatörlerin jelleşme yetenekleri ve jelleşme kapasiteleri yanında, termal kararlılıkları tespit edilmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması

Jeller, ince bir lif yapısı vermek üzere belirli bir çözücü içinde kendiliğinden etkileşime girebilen bir molekül sınıfı olarak tanımlanır. Jeller kaybolan kristalleşmenin sonucu olarak çok iyi tanımlanmıştır (Terech ve Weiss, 1997). Jelatör agregat kuvvetleri ile çözücü-agregat etkileşimleri arasındaki denge sayesinde, bu sistemlerde kristal ve sıvı katmanlarda makroskopik faz ayrımı önlenir. Toplam termodinamik ve kinetik jel kararlılığı, sürekli fazdaki kısmi çözünürlüğü olan jelatör ile karışıt güçlerin etkileşiminden kaynaklanır. Jeller, sıvı fazın niteliğine göre organik çözücü içeren organojeller ve su içeren hidrojeller olmak üzere iki türdür (Shapiro, 2011).

Basit jeller pektin, karrageen ya da sodyum alginat gibi doğal bir polimerle ya da karbomerler gibi sentetik stabilizatörlerle ya da selüloz türevleri gibi yarı-sentetik stabilizatörlerle gerçekleştirilir (Williams 2003).

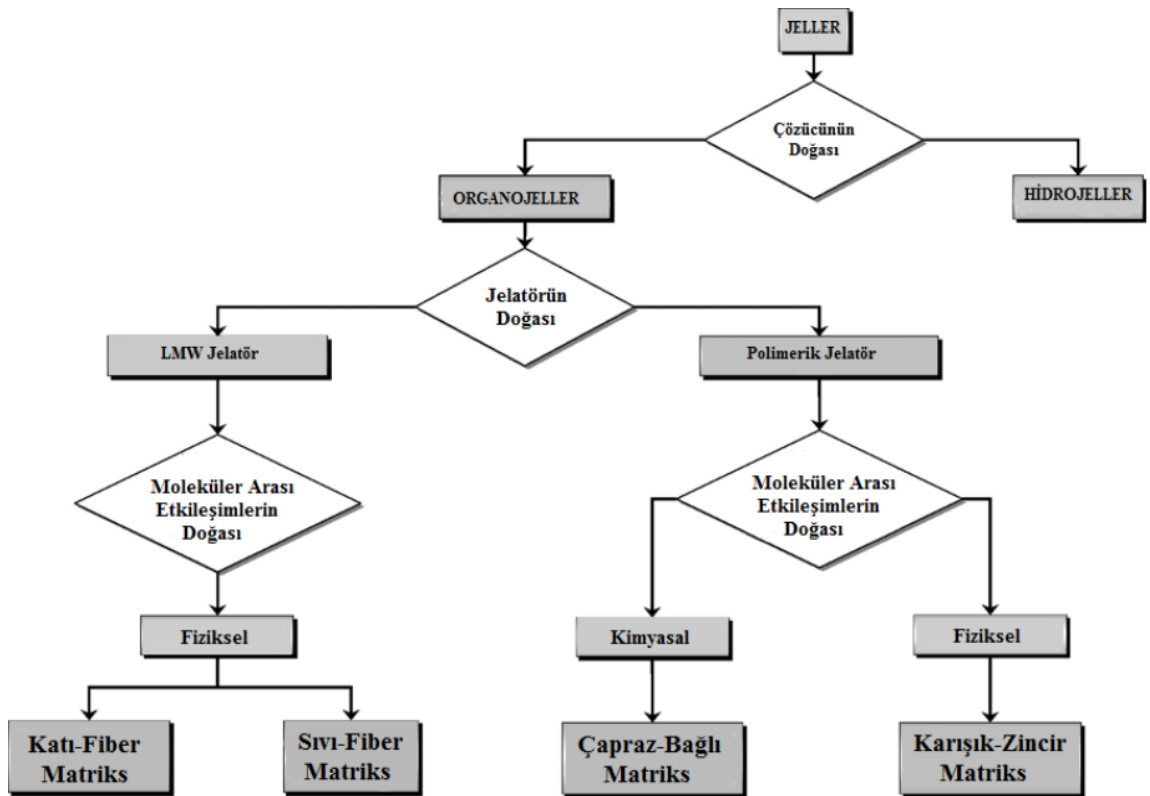
Organojel bekletilmesi sonucu yarı katı form oluşturmaz. Bunun temel nedeni bir organojel birbirine dolaşmış lif şeklinde makromoleküllerden meydana gelebilir. Van der Waals tipi kuvvetli çekim kuvvetleri, bütün sistem boyunca kristal amorf bölgeler meydana getirecek biçimde birimleri bir araya getiren çekim kuvvetlerine sahiptir (Aulton 2002).

Jeller, jelatör ağı içerisindeki molekülleri bir arada tutan bağlarına göre sınıflara ayrılır. Kimyasal jellerde moleküller kovalent bağlar ile bir araya tutulurken, fiziksel jeller van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi daha zayıf fiziksel çekim kuvvetleriyle bir araya gelirler. Polimer içerisinde çözünen ve zincirler arasına taşınan ilaç organojellerde, daha düşük hidrasyona sahiptir. Çapraz bağlanma jellerin hidrofobitesini artmasına ve ilaç difüzyon hızının azalmasına neden olur. Jelatörler (yaklaşık) %15'ten küçük derişimlerde kullanıldığında, üç boyutlu ağ yapısı oluşumuna yol açan, birbiriyle dolaşmış kendiliğinden biraraya gelen lifli yapıları meydana getirecek şekilde, fiziksel veya kimyasal etkileşimlere maruz kalabilir. Bu şekilde oluşturulan üç boyutlu ağ yapısı, dış apolar fazın akışını önler. Sterol, sorbitan monostearat, lesitin, kolesterol ve antraknon türevleri jelatörlerin en bilinen örnekleridir. İlaçların verilış ve uygulama alanındaki değişikliklere bağlı olarak farklı tasarımda ve çeşitlilikte (diskler, çubuklar ve mikropartiküller vb.) üretilebilirler.

Bazı termoduyarlı, vücut sıcaklığında jel oluşturan moleküller, uygun olan bir sıvı içerisinde parenteral olarak verilebilir. Organojellerin termo-tersinir özellikli

olanları, kontrollü ilaç salım sistemlerinde potansiyel kullanımlarından dolayı büyük ilgi çekmektedirler. Kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirmede, sıcaklığa duyarlıktan başka, neme duyarlı organojeller de araştırılmaktadır. Jelleşebilir organik sıvılara, alifatik ve aromatik hidrokarbonlar, silikon yağı, alkoller, dimetil sülfoksit ve bitkisel yağlar örnek olarak verilebilir. Genellikle bir polimerik jelatör olan hidrojelere karşın, organojellerin çoğu oldukça küçük moleküllerdir ve düşük moleküler kütleli (LMW) organojelatörler olarak adlandırılır. 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 bağlı olarak değişir. Şekil 2.1’de çözücü, jelatör ve moleküler arası etkileşimlerin doğasına bağlı olarak, jellerin en çok kabul edilen, literatürden alınmış olan, genel sınıflandırılma şeması verilmiştir.



Şekil 2.1 Organojel sınıflandırılması (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Jel, dağınık halde bulunan maddenin polimer, düşük moleküllü jelatör veya bunların kombinasyonunun sürekli bir form meydana getirdiği kolloidal katı bir sistem olup, kolloidal yapılardan ve daha küçük birimlerden oluşan bu sistem, genellikle sıvı tarafından nüfuz ettirilmiş, tutarlı, uyumlu bir yapıyı temsil eder. İyi bir jel yapısının, tipik olarak, çapraz bağlı bir polimerin % 10'undan azını veya düşük molekül kütleli jelatörün % 1'den daha az bir kısmını içermesi gerekmektedir. Sonuçta, çözeltilerin katı bileşenin oluşturduğu gözeneklere hapsedildiği, jelin içinde büyük bir katı-sıvı ara yüzey alanı bulunur (Shapiro, 2011).

Polimerler ve fiziksel jeller, sırayla ya çapraz bağlı ya da dolaşık zincirli kovalent olmayan bir ağ meydana getirerek immobilize edilir. Fiziksel jeller, daha çok hidrojen bağı, van der Waals kuvvetleri ve π -istiflenmesi gibi zayıf iç zincir etkileşimleriyle kararlı bir hal alır. Benzer şekilde, LMW organojelatörlerinin kendiliğinden bir araya gelmesi, çözücünün jelleşmesine sebep olacak kadar yeterince uzun ve üst üste örtüşen agregatların meydana gelmesine sebep olan fiziksel etkileşimlere bağlıdır. Agregatların kinetik özelliklerine bağlı olarak, LMW organojellerin arasındaki önemli bir fark, katıya (veya güçlüye) karşı diğerinin sıvı (veya zayıf) lif ağlarından meydana gelmiş olmasından kaynaklanır. Jelleşme prosesinde, sayısız trend olmasına ve de etkileyici çeşitlilikte jelatör belirlenmesine rağmen (Van Esch ve Feringa 2000), potansiyel bir jelatörün moleküler yapısını tahmin etmek oldukça zordur. Ayrıca hangi çözücü ile tercihen jelleşebileceğini önceden tespit etmek mümkün gözükmeyebilir. Bugün hala jelatörlerin keşfi, şans eseri deneyerek devam etmekte ve bunu genellikle jelatörle potansiyel olarak uyumlu farklı çözücü sistemlerinin denendiği tarama araştırması izlemektedir. Bir molekülün jelleşme potansiyelinin tahmini, kimyasal veya fiziksel moleküler arası etkileşimlere karşı onun eğiliminin araştırılmasıyla mümkün olabilir, ancak genellemeler yapmak şimdiye kadar mümkün olmamıştır. Rijitlik, sterik etkiler ve polarite gibi çok sayıda faktör molekülün agregatlaşma eğilimini engelleyebilir. Jelleştirme prosesi üzerindeki kontrolün zor olması ve yeni jelleşen molekül fikri, yeni organojelatörlerin arayışında karşılaşılan önemli sorunlardan biri haline gelmiştir. Eczacılık alanında, organojeller ilaç ve aşı uygulamalarında, her ne kadar birkaç formülasyonları incelenmiş olsa bile, ilaç olarak kullanılmaktadır (Murdan 2005).

2.1.1. Hidrojeller

Hidrojeller, aslında düşük molekül kütleli jelatörlerin kendi kendine bir araya gelerek oluşturduğu su ile şişirilmiş, üç boyutlu, hidrofilik polimerler, oligomerler veya farklı yollardan oluşan maddelerdir. Hidrojeller kimyasal veya fiziksel çapraz bağlardan ötürü çözünmezler. Kristalleri veya zayıf oluşumları meydana getiren bu fiziksel çapraz bağlar, van der Waals, π - π etkileşimleri veya hidrojen bağı ile oluşan zayıf etkileşimler olabilir. Bu çapraz bağlar ağ yapısına ve fiziksel bir bütünlüğe sahiptir (Shapiro, 2011).

Hidrojellerin ağ geçirgenliği ve şişme davranışı, kontrollü ilaç salımında ve koruyucu uygulamaların işlev görme yeteneklerini değerlendirmek için kullanılan en önemli özelliktir. NMR araştırmalarına tabi olan ağın yapısı ve morfolojisi jel oluşturan polimer/LMWG'nin kimyasal yapısına kesinlikle bağlıdır. Ortam pH'ı, sıcaklık, iyonik kuvvet, şişme maddesinin doğası gibi özelliklere etki-tepki veren hidrojeller; sensörler, devre kontrol cihazları ve anahtarlama elemanları için gerekli olan akıllı malzemelerden meydana gelir (Peppas, 1991), (Ende ve Mikos, 1997), (Spevacek, 2009).

Yapılan çalışmalarda jelleşme için itici güçler yalnızca fiziksel çapraz bağlar içerdiklerinde, hidrojellerin termo-dönüşümlü olduğu tespit edilmiştir. Poliakrilik ve polimetakrilik yapılara dayanan polimerler termo-dönüşüm davranışına sahip özelliktedirler. Öte yandan, kimyasal çapraz bağlama ile oluşan jeller (örneğin poliestерler, poliamitler, vb.) genellikle termo-dönüşümlü özelliğe sahip değildirler.

Hidrojeller (üç boyutlu polimerik ağ yapısı ve sudan meydana gelen) birçok ilacın verilisinde yaygın bir araç olarak sıkı bir şekilde çalışılmıştır. Organojeller, jelatörün kendiliğinden bir araya gelen yapısı içerisine hapsedilmiş su molekülleri içeren ya da içermeyen, jelatör ve apolar çözücünden meydana gelen, sürekli ikili bir sistem olarak düşünülebilir.

2.1.2. Organojeller

Organojeller, life benzer yapıda makro moleküllerin birbirine dolaşık hale geçmesiyle meydana gelmiştir. Jeller, jelatör ağı içerisindeki var olan molekülleri bir arada tutan bağlara göre sınıflandırılır. Kimyasal jellerde moleküller kovalent bağlar ile bir araya gelirken, fiziksel jeller van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi daha zayıf fiziksel çekim kuvvetleriyle bir arada tutulur. Organojeller birçok ilacın

verilişinde yaygın bir araç olarak kullanımları nedeniyle, yoğun olarak çalışılmıştır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Organojeller ağırlıklı olarak organik çözücülerde jel vermelerinden dolayı hidrojellerden ayırt edilebilir. Jelleşme prosesi, polimer ve benzeri lifler vermek üzere LMWG'lerin kendiliğinden bir araya gelerek toplanmasını sağlar. Kimyasal ve fiziksel jeller için çapraz bağlanmış veya dolaşık haldeki zincirlerin üç boyutlu bir ağ oluşturarak organik çözücüyü hareketsiz hale bırakması gerekir (Terech ve Weiss, 1997), (Abdallah ve Weiss, 2000b), (Van Esch ve Feringa, 2000). Organojel beklerken yarı katı form oluşturmaz. Bunun nedeni organojel birbirine dolaşmış lif şekline benzer makromoleküllerden oluşmuştur. Van der Waals tipi çekim kuvvetleri, bütün sistem boyunca kristal amorf yapılar oluşturacak biçimde birimleri birbirine bağlayan çekim kuvvetlerine sahiptir (Aulton 2002).

Jelleşme prosesinde, sayısız trend olmasına ve de etkileyici çeşitlilikte jelatör tespit edilmesine rağmen (Van Esch ve Feringa, 2000), potansiyel bir jelatörün molekül yapısını önceden tahmin etmek oldukça zordur. Ayrıca tercihen hangi çözücü ile jelleşebileceğini önceden tahmin etmek mümkün olamayabilir. Bugün hala yeni jelatörlerin keşfi, şans eseri, deneme yoluyla yapılmaktadır. Bunu genellikle jelatörle potansiyel olarak uyumlu, farklı solvent sistemlerinin denendiği, tarama araştırması takip etmektedir. Bir molekülün jelleşme potansiyelinin tahmini, moleküller arası kimyasal veya fiziksel etkileşimlere karşı eğiliminin araştırılmasıyla mümkün olabilir.

Değerlendirme ve karakterizasyon, organojellerin oluşumundan sonra oldukça önemli adımlardan bir tanesidir. Çeşitli karakterizasyon parametreleri hazırlanan organojellerin saflığını ve kararlılığını doğrulamak için kullanılmaktadır. Çizelge 2.1'de bu parametrelerin değerlendirilmesi için kullanılan çeşitli karakterizasyon parametreleri ve farklı teknolojiler verilmektedir.

Çizelge 2.1 Karakterizasyon parametreleri ve değerlendirme teknolojileri (Wright ve Marangoni 2006).

Karakterizasyon parametreleri	Karakterizasyon parametreleri için Teknolojiler
Fizikokimyasal özellikler • Organojelin izotopik doğası ve optikçe kiralite çalışması. • Organik çözücünde 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 spektroskopisi. • FTIR spektroskopisi. • Taramalı ve geçirmeli elektron mikroskopları, dinamik ve statik ışık saçımı (elastik ve kuasielastik ışık saçımı) küçük açılı nötron saçılması (SANS).
Reolojik davranış • Vizkoelastisite • Şişme • Su içeriği	• Scartazzini ve Luisi organojel solventlerinin farklı tiplerini kullanarak hazırlanan dinamik kayma vizkozitesini uyguladılar (örn. Doğrusal ve siklo alkenler, aminler). Doğrusal alkenleri kullanarak elde edilen yüksek değerler organojellerin yapısal düzenlemesinin yüksek hali ile ilgiliydi. • Jeller sıvı absorplayarak hacimde bir artışla şişebilirler. Solvent jele girer, böylece jel-jel etkileşimleri jel-çözücü etkileşimi ile yer değiştirir. • Yakın infrared spektroskopisi lesitin/IPP/su organojel 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.
Faz geçiş sıcaklığı • Faz geçiş sıcaklığı (yani sol-jel veya jel-sol) çapraz bağlı jelleşmeyi oluşturan mikro yapının doğası hakkında bir fikir verir.	• Sıcaklık hal mikroskobu ve yüksek hassasiyetli diferansiyel taramalı kalorimetresi doğru ve hassas teknolojiler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.
Jelleşme Kinetikleri • Jel-sol ve sol-jel geçişleri • Jelleşme kinetikleri	• Ters metot • Bulanıklık ölçüm metodu
In vitro ilaç salımı	• Franz difüzyon hücresi
Güvenlik ve uyumluluk çalışmaları	• Potansiyel iritasyon kaybı insan derisi iritasyon çalışması uygulanarak belirlenir.
Yapısal özellikler • Organojellerin moleküller yapısı • Hidrojen bağlanması	• NMR spektroskopisi • FTIR spektroskopisi

2.2. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları

2.2.1. Hidrojellerin Avantajları

- Hücrelerden kolaylıkla geçebilirler.
- Hücre ligandlarıyla kolayca modifiye edilebilirler.
- Vücut sıcaklığında sıvı formda enjekte edilebilirler.
- Biyouyumludurlar.
- Sulu ortamdan hücreleri ve dayanıklı olmayan ilaçları koruyabilirler (Ermiş, 2007).

2.2.2. Hidrojellerin Dezavantajları

- Sterilize etmek zordur.
- Mekanik etkiye karşı zayıftırlar.
- İlaç yüklenmesi ve in vitro olarak bağ oluşumu zordur.
- Bazı durumlarda kullanımları zordur (Ermiş, 2007).

2.2.3. Organojellerin Avantajları

- Farklı fizikokimyasal özellikteki molekülleri çözebilirler.
- Deriden penetrasyonu (geçiş) artırır.
- Biyouyumludurlar.
- Kolaylıkla hazırlanabilirler.
- Deriye uygulanan topikal ilaçlar için uygun taşıyıcı sistemlerdir.
- Dayanıklılırlar (Ermiş, 2007).

2.2.4. Organojellerin Dezavantajları

- Hidrojellere göre daha akıcıdır.
- Vücuttaki metabolik etkiler ile jel yapısı bozulur.
- pH değişiminden kolaylıkla etkilenirler (Ermiş, 2007).

2.2.5 Organojellerin Sınırlamaları

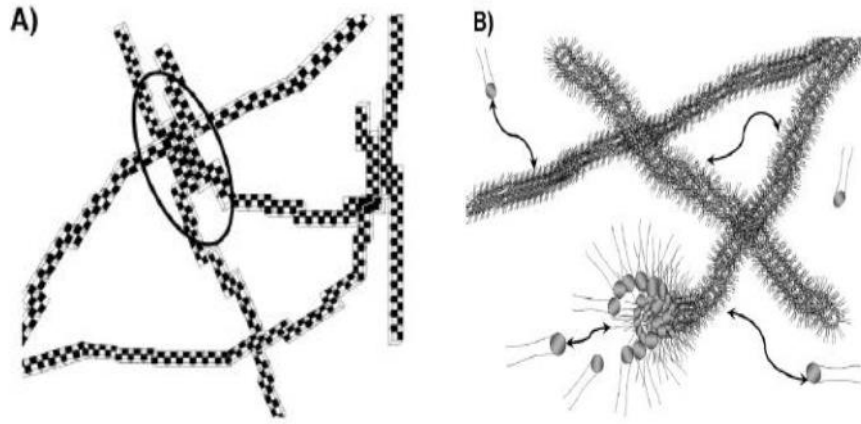
- Sıcaklığa karşı az kararlıdır.
- Bir jel uzun zaman bekletildiğinde, sıklıkla doğal olarak büzülür ve sıvı bırakımı olarak bilinen sıvısının bir kısmı preslenerek çıkar.
- Safsızlık bulunduğunda jelleşme meydana gelmeyecektir.
- Üretimi pahalıdır.

- Lesitin gibi ham maddeler büyük ölçekte mevcut değildirler.
- Uygun bir koşulda saklanması gereklidir.
- Jel sıvı aldığı anda, şişme olarak bilinen hacim artışı olur (Suzuki 2003).

2.3. Organojellerin Özellikleri

2.3.1. Düşük Molekül Kütleli Organojeller

Düşük Molekül Kütleli (LMW) organojeller arasındaki en önemli fark, bazılarının sıvı fiberler, bazılarının ise dolaşık katı fiber ağlardan oluşmasıdır (Şekil 2.2) (Terech ve Weiss 1997).



Şekil 2.2. Sıvı-matriks (zayıf) jellere karşı katı-matriks (güçlü) jeller. **A)** Katı-matriks jeller kalıcı katı benzeri birleşme noktalarında nisbeten geniş (yalancı) kristalin mikro alanlardan (daire içindeki alan) oluşan ağ yapısından dolayı daha sağlamdırlar. **B)** Sıvı-matriks jeller birleşme noktalarının genelde basit zincir sarımları sonucu oluşan geçici ağlara sahiptir. Zincir kırılması/yeniden birleşmesinin (oklar) yanı sıra yığın sıvı ile jelatör moleküllerinin dinamik değişimi gibi ek kinetik özelliklere sahiptir (Terech ve Weiss 1997).

Katı fiberler, genel olarak jelatörün çözünürlük sınırının altındaki bir sıcaklığa düşmesiyle oluşur (Brizard ve ark. 2005). Sonuç olarak, organik ortamda jelatör moleküllerinin hızlı kısmi çökmesi, moleküler arası ortak etkileşim yoluyla agregatların oluşumu ile sonuçlanır (Şekil 2.2). Sıvı-matriksler, surfaktanların organik çözücülerine polar solventlerin ilave edilmesiyle oluşturulur. Surfaktan moleküllerin çift ya da tek tabaka halinde yeniden organize olması sonucu oluşan agregatlar içine sabit duruma getirilir (Şekil 2.2) (Fuhrhop ve Helfrich 1993). Jeller genel olarak kalıcı kristal ağlardan meydana gelmiştir (Terech ve Weiss 1997). Zayıf jeller ise ters silindirik misellerde olduğu gibi, bileşen çubukların sürekli kırılma ve yeniden bir araya gelmesi ile karakterize edilen geçici ağlardan oluşmuştur (Shchipunov ve ark.1998).

Güçlü jeller oldukça büyük (sahte) kristal mikro bölgeler olan birleşme noktalarında genellikle kalıcı kristal ağlardan meydana gelmiştir (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 sarımlarıdır. Katı ve sıvı fiberler arasındaki fark fizikokimyasal duruşu açısından büyük önem ifade etmesine rağmen, literatürde çok fazla üstünde durulmamıştır. Aslında organojellerin fiziksel özellikleri, onların ağlarının doğasına bağlı olarak değişmektedir. Reolojik çalışmalarda gösterildiği gibi katı-matriks jeller daha dirençlidirler (Terech ve Weiss 1997). Bunun nedeni en azından, sıvı fiberlerinin daha yüksek mertebedeki yapılara kümelenemezken, katı fiberler genellikle, jelle 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 azdır (Brizard ve ark. 2005, Fuhrhop ve Helfrich 1993).

2.4. Organojellerin Sınıflandırması

Genellikle, organojeller organojelatörün doğasına göre sınıflara ayrılır (Vintiloiu ve Leroux, 2008), (Kirilov ve ark., 2015). Deneysel bakımdan son derece pratik olmasına rağmen, bu sınıflandırma organojelatörün molekül kütlesine bağlıdır. Organojelatör özelliklerine, kullanılan solvent ve hazırlama yöntemlerine dayanan molekül içi etkileşimlerin türüne (kimyasal, fiziksel) göre yeni bir organojel sınıflandırması da yapılmıştır (Esposito ve ark., 2017).

2.4.1. Fiziksel Çapraz Bağlanma

Birçok organojel, fiziksel çapraz bağlanan organojelatör moleküllerinin kovalent olmayan etkileşimleri yoluyla, çapraz bağlanma noktalarının ortaya çıkışını sağlayarak oluşurlar. Atomik seviyede, organojelatör mimarisindeki konformasyonel farklılıklar veya çapraz bağlayıcı ajanların ilavesi, moleküllerin bir araya gelmesine neden olur (Gao ve ark., 2016). Bu bağlanma noktalarını, hidrojen bağı, π - π istifleme, van der

Waals etkileşimleri veya solvofobik kuvvetler gibi etkileşimler oluşturur (Yu ve ark., 2013). LMOG'lar, organojelatörlerin başlıca fiziksel organojel sınıfını oluştururlar. LMOG'ların kovalent olmayan etkileşimler aracılığıyla kendiliğinden biraraya gelmesi, jelleşmenin geri dönüşümünü sağlar ve bu durum jellere dikkat çekici tiksotropik (akışkanlığı hıza bağlı artan) davranış kazandırır (Draper ve Adams 2016).

2.4.2. Katı-Matriks Organojeller

Katı-fiber matriksler, molekül içi fiziksel etkileşimlerle kendiliğinden biraraya gelen LMOG'lerin agregatlarından meydana gelir. Katı agregatlar, jelatörün çözünürlük limitinin altındaki konsantrasyonlarda psödo-kristal mikro alanlar oluşturan nispeten büyük fibröz bağlantı noktası şeklinde görüntülenir. Yüksek viskoziteye işaret eden, fiziksel çapraz bağlanma, yapılan reolojik çalışmalara göre jel durumunu etkiler (Fuhrhop ve Helfrich, 1993), (Terech ve Weiss, 1997).

Genellikle, LMOG agregatları, belirli bir uzunluk-genişlik (10 μm -100 nm) oranlarına sahip, çubuk ve boru şeklinde bir boyutlu lifler halinde birleştirilir. Bu tek boyutlu yapılar, sonunda, SAFIN (Self-Assembled Fibrillar Network) adlı ikinci üç boyutlu ağ oluşturarak dallanır. Daha az yaygın diğer bir birleştirilmiş yapı, 36 karbonlu bir *n*-alkan organojelatörü olan heksatriakontaya dayanıyor. Birleştirilmesi, iki boyutlu büyüme modelleri gösteren düzenleme mikropalakalar oluşumuna neden olur. Bu agregatlar genellikle doğada kristaldir ve düzenlemeleri homojen (Abdallah ve Weiss, 2000b) veya heterojen (Laupheimer ve ark., 2014) yapıda olabilir.

2.4.3. Sıvı-Matriks Organojeller

Sıvı matriksli organojeller, su gibi polar solventlerin ve yüzey aktif maddelerin organik bir solüsyona ilave edilmesiyle oluşturulur ve yüzey aktif maddenin molekülerinin yeniden düzenlenmesiyle tek katmanlı veya iki katmanlı silindirik agregatlara dönüşümüne sebep olur. Artan yüzey gerilimi sonucunda meydana gelen konformasyonel değişiklikler sayesinde jelatör çözücü moleküllerini yakalar ve yüksek viskoziteli jel halindeki yığın, organik sıvı ile dinamik değişime uğrar. Fiziksel özellikleriyle uyumlu olan bu organojeller "solucan benzeri" veya "polimer benzeri" ağ veren yapılar olarak sınıflandırılır. Duyusal bir bakış açısıyla, bunlar termo-dönüşümlü jeller olup saydam veya opaktırlar. Lesitin ve sorbitan monostearat organojelleri

(Bhattacharya ve ark., 2012), (Murashova ve Yurtov, 2015) iki temel akışkan-matriks organojeli olmak üzere geniş bir yelpazede, farmasötik uygulamalar açısından incelenmiştir.

2.4.4. Hibrit Organojeller

Hibrit organojeller, son zamanlarda fiziksel organojellere gömülü, nano malzemelerden meydana gelen yeni platformlar olarak ortaya çıkmıştır. Bu hibrit organojellerin doku mühendisliğinde, kimyasal sensörlerde, optik-elektronik ve manyetik cihazların üretiminde çok sayıda kullanım alanı vardır (Huiyun ve ark., 2008, Shen ve ark., 2009, Wadhavane ve ark., 2012, Peveler ve ark., 2014, Zhang ve Guo, 2014). LMOG'ya dayalı organojeller, altın nanopartikülleri (AuNP'ler) lifli ağlara hapsetmek için kullanılmıştır (Chakrabarty ve Maitra, 2013). Bu hibrit organojellerin yüksek stabilitesi, çoklu karbon nanotüplerin varlığında da gözlemlenmiş olup, mükemmel bir ömrü olduğu belirtilmiştir (Peveler ve ark., 2014). Bu melez organojeller, yağ ve su çıkarma prospektif uygulamalar ile çözücü uzaklaştırılmasından sonra manyetik gözenekli bir malzemeye dönüşürler (Zhang ve ark., 2014).

Akkarachaneeyakorn ve ark. (2014), mini emülsiyon esaslı, poliolefin türevli triblok kopolimer (P123) ve amorf kalsiyum fosfat nanofilamentler/küre şeklinde parçacıklardan oluşan viskoz bir organojel sistemi oluşturdu. Bu inorganik-organik hibrit supramoleküler yapılar, sürekli yağ fazında dağılmış P123 misellerin polimerik köprülerinden Ca^{+2} /oksijen atomları ile sağlamlaştırılmıştır (Akkarachaneeyakorn ve ark., 2014).

2.4.5 Kimyasal Çapraz Bağlanma

Kimyasal organojeller, kimyasal çapraz bağlanmış organojelatörler tarafından şişmiş organik çözücü içinde meydana gelir. 3-D ağı, kovalent bağlarla geri dönülmez şekilde oluşur. Elde edilen organojeller genellikle basit seyreltme veya sıcaklık değişiklikleri ile sıvı hale dönüşemezler. Nitekim genellikle polimerin sarmal konformasyonlarından dolayı daha sağlam ve dirençli matriksler oluştururlar (Suzuki ve ark., 2010). Kimyasal grup aktivasyonları, kovalent bağlar gibi ortogonal etkileşimlerle jelleşmeye neden olur (Luisier ve ark., 2014).

2.4.6. İkili-Jeller

İkili-jeller sürekli bir sistem oluşturan, organojellerde dağılmış çeşitli poliakrilik asit hidrojellerinin karışımı ile meydana gelir. İkili-jeller, heterojen, kolloidal sistemler oluşturan, nemlendirici ve yayılabilir yarı katı formülasyonlar olarak tanımlanabilir. İkili jeller, üç ana kategoride sınıflandırılır.

- i) hidrojel sistemine dağılan organojel (O/W),
- ii) organojel sistemine (W/O) dağılmış hidrojel,
- iii) iki-sürekli sistem (Lupi ve ark., 2015).

Yakın zamanda kozmetik, gıda (Behera ve ark., 2014), biyomedikal (Singh ve ark., 2014a) ve farmasötik uygulamalar (Behera ve ark., 2014), (Singh ve ark., 2014b) için araştırılmış olan ikili-jeller, diğer yarı katı şebekelere göre birçok avantaja sahip özellik gösterir. Organojelatör konsantrasyonunun artışıyla birlikte sertlik, termal kararlılık, kopma esnemesinde iyileşme ve hidrojellerin organojel matriksi içinde hapsedilmiş hidrojellerin elektrik izolasyonu sayılabilir. Aslında, hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçların verilmesini kontrol etmek için kullanılmıştır. Bu sistemler, her iki jelin sinerjik etkilerinden dolayı Higuchi salınım kinetiğini izlemiştir (Behera ve ark., 2015).

2.5. Geleneksel Formülasyonlar

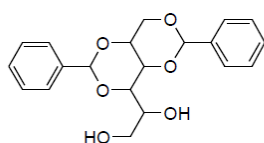
Dermal kullanım için ticari olarak satılan NSAID'ların klasik dojaz formları genellikle jeller, kremler, merhemler ve losyonlardır. Çizelge 2.2'de ticari dermal preparasyonlara sahip NSAID'ların bir listesi verilmiştir.

Çizelge 2.2 NSAID'ların geleneksel dermal formülasyonu (Micromedex 2011).

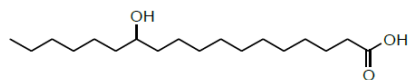
NSAIDs	Formülasyon tipi
Benzildiamin	Jel, krem
Felbinak	Jel
Bufeksamak	Krem, merhem, losyon, emulgel
Diklofenak epolamin	Plaster
Diklofenak sodyum	Jel, sprej jel
Diklofenak potasyum	Jel
Diklofenak dietilamonyum	Jel, emüljel
Etofenamat	Jel, krem
İbuprofen	Jel, krem
Ketoprofen	Jel
Naproksen	Jel
Nimesulid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

2.6. Organojelleri Oluşturmada Kullanılan Materyaller

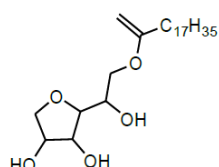
Daha önce söylendiği gibi, organojeller düşük konsantrasyonlarda (<% 15 w/v) jelatör molekülleri içeren ve bir organik çözücüyü hareketsiz bırakan ikili-sürekli sistemlerdir. Organojelatörler, jelleşen moleküllerin molekül kütlelerine göre iki grupta incelenir; 1. Polimerik organik jelatörler (POG), 2. Düşük molekül kütleli organojelatörler (LMOG). Hem kozmetik hem de farmasötik alanlardaki mevcut uygulamalarda, organojel formülasyonlarında en çok kullanılan organojelatörlerin kimyasal yapıları Şekil 2.3'de verilmiştir (Esposito ve ark., 2017).



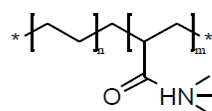
Dibenzilidin sorbitol (DBS)



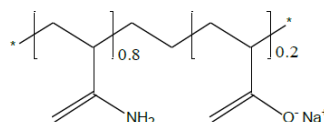
12-hidroksistearik asit (HSA)



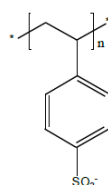
Sorbitan monostearat



Poliakrilik asit kopolimer



Poli akrilamid-ko-akrilik asit



Polistiren Sülfonat

Şekil 2.3 Organojel formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan organojelatörlerin kimyasal yapıları (Esposito ve ark., 2017).

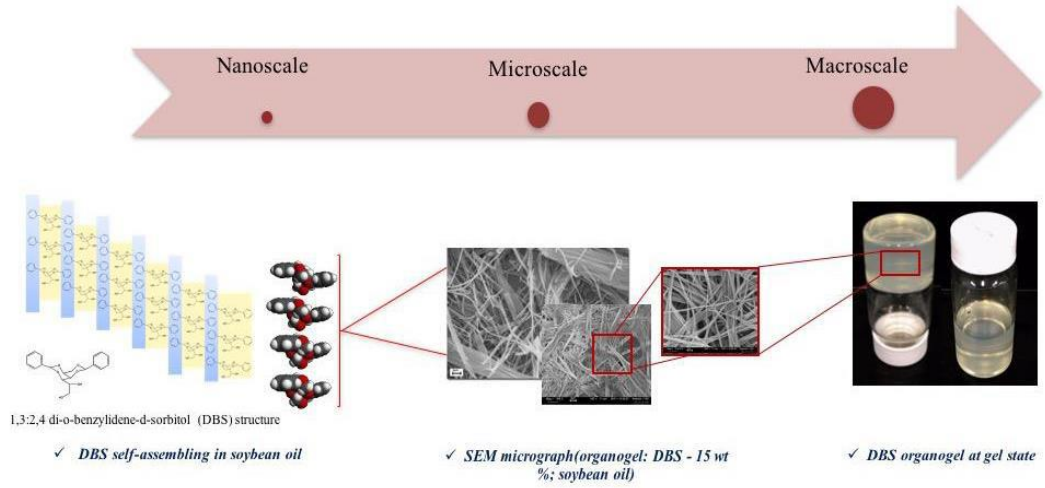
LMOG'ler, supramoleküler üç boyutlu bir ağ oluşturarak yağ asitleri ve n-alkanlar gibi organik sıvıları jelleştiren düşük molekül kütleli bileşiklere (genelde $1 < kDa$) karşılık gelir. Bu organojel ağları, reolojik özelliklerine bağlı olarak güçlü ya da zayıf olarak ayrılır. Güçlü fiziksel jeller, katı maddelere benzer fizikokimyasal özellikler sergileyen, mikro alanlar sunan, uzun süreli 3-D ağlarla karakterize edilirken, zayıf organojeller ise tersine, sıvıya benzer viskoelastik özellik gösteren üç boyutlu şebekelerdir (Kirilov ve ark., 2015).

2.6.1.Sentetik Moleküller

Güçlü organojelleri tetikleyen LMOG'lara, L-alanin türevleri, (Motulsky ve ark., 2005, Couffin-Hoarau ve ark., 2004, Wang ve ark., 2010), 1,3:2,4-di-O-benzilidin-D-sorbitol (DBS), (Liu ve ark., 2013, Mitchell ve Tojeira, 2016) veya 12- hidroksistearik asit (12-HSA) (Kirilov ve ark., 2015, Rogers ve Kontogiorgos, 2012) gibi düşük molekül kütleli jelatör molekülleri örnek olarak verilebilir. Tipik olarak bu grup sırasıyla sorbitan monostearat ve sorbitan monopalmitat, yani sırasıyla Span 60 ve Span 40 ve gliseril yağ asit esterlerini içerir. Sağlık otoritelerinin onayı üzerine ilaç ve gıda uygulamalarında uzun süreden beri kullanılmaktadırlar. Polimerik organojelatörler (POG'lar), çok yönlü, yüksek molekül kütleli jelatörlerdir ($>2kDa$). Düşük konsantrasyonlarda bile birçok organik çözücü türü ile iyi jelleşme kabiliyetine sahiptirler. Jelleşme süreci, çapraz bağlayıcı ajanlar, LMOG'ların ilave edilmesi veya jelasyona neden olan parçaların kendi kendine bir araya gelmesini izleyen, polimerik omurgadaki konformasyonel değişiklikleri takip eder (Kirilov ve ark., 2015). Bu jeller genellikle, düşük jel-sol geçiş sıcaklığı (jelin erime sıcaklığı (T_g)) ve daha yüksek jel kuvveti gibi spesifik organojelasyon özelliklerine sahiptir (Suzuki ve ark., 2007).

2.6.2.Organojellerin Moleküler Yapıları

Organojelatör ve solvent molekülleri arasındaki yüzey gerilimi nedeniyle, süper moleküler malzemeler, düşük hareketlilik özellikleriyle, çözücü moleküllerini yakalamak amacıyla üretilir. Kendiliğinden biraraya gelen organojelatörler, çeşitli skalada yapılar (Şekil 2.4) oluşturma eğilimi gösterirler (Esposito ve ark., 2017).



Şekil 2.4 Organojelleşmenin multi ölçekli karakterizasyonu (Esposito ve ark., 2017).

2.6.3. Biyomoleküller

Lesitin, soya fasulyesi ve yumurta sarısının ana bileşeni olmakla birlikte, biyolojik sistemlerde bulunan en zengin fosfolipid grubunu temsil eder. Lesitin, bir organojelatör olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek biyoyuymululuk ve amfifilik doğası sayesinde ilaç molekülünün çözünmesini kolaylaştırır. Ayrıca ilacın deriye nüfuzunu arttırdığından, doğal olarak, topikal formülasyonlarda lesitin kullanımı tercih edilmektedir (Kumar ve Katare, 2005). Lesitin organojelleri, deri tümörlerinin tedavisi (Nastruzzi ve Gambari, 1994) ve transdermal uygulamalar için tasarlanmış ilaçların kontrollü salımında TAPP-Br (kanseri hücre hatlarının in vitro büyüme inhibitörü) gibi konularda başarıyla kullanılmıştır (Gao ve ark., 1995, Penzes ve ark., 2005).

2.6.4 Organojelatörlerin Jelleştirme Sıvıları

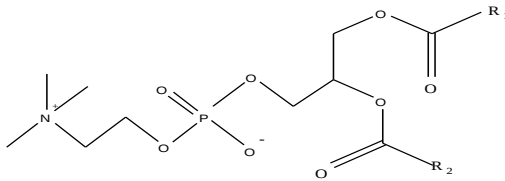
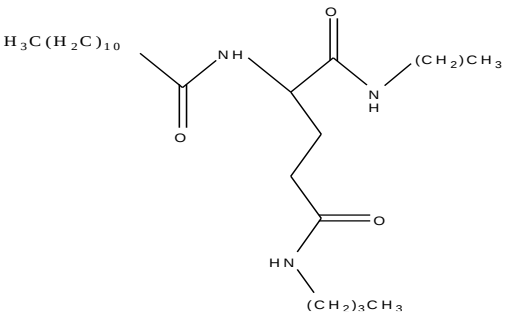
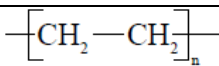
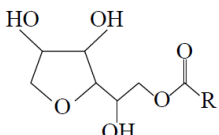
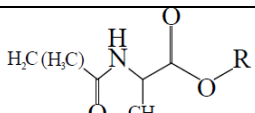
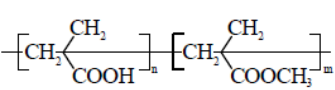
Organojel formülasyonlarında, ilk yıllarda, yaygın olarak kullanılan organik çözücüler, genellikle hekzan, siklohekzan, alken, skualen gibi alkanlar (karbon sayısı>5) ile mineral ve bitkisel yağlardı. Ayçiçeği ve soya yağı, biyolojik olarak uyumlu olan izopropil miristat, orta zincirli trigliseritler ve AOT (sodyum bis-2-etilheksil sülfosüksinat) gibi çözücüler yeni farmasötik formülasyonlarda sıklıkla görülen organik sıvılardır (İbrahim ve ark., 2013, Chung, 2013, Dandapat ve Mandal, 2017).

Su, etanol, bütanol, polietilen glikol, propilen glikol veya hidroksietil-laktamit gibi polar çözücüler, jelleşmeyi sağlayan çözücü karışımının bir parçası olabilir. Bu durum organojel içine yüklenebilen ilacın konsantrasyon aralığını genişlettiği için, farmasötik uygulamalar bakımından önemlidir.

2.7. İlaç Taşıyıcı Organojeller

Organojel sistemlerinin sayısal fazlalığına ve çeşitliliğine rağmen, çoğunlukla organojelatör molekülleri ve onların bozulma ürünlerinin biyouyumluluğu ve toksisitesindeki bilgi eksikliği sebebiyle ilaç verilisinde mevcut uygulamaları azdır. İlk olarak farmasötik uygulamaları olan ve çeşitli gelişim aşamaları gösteren organojel sistemleri in vitro deneylerden klinik aşamaya kadar çalışmaları yapılan, geliştirilen bazı sistemler ve anahtar ilaç verilış çalışmalarının bir özeti Çizelge 2.3' de gösterilmektedir.

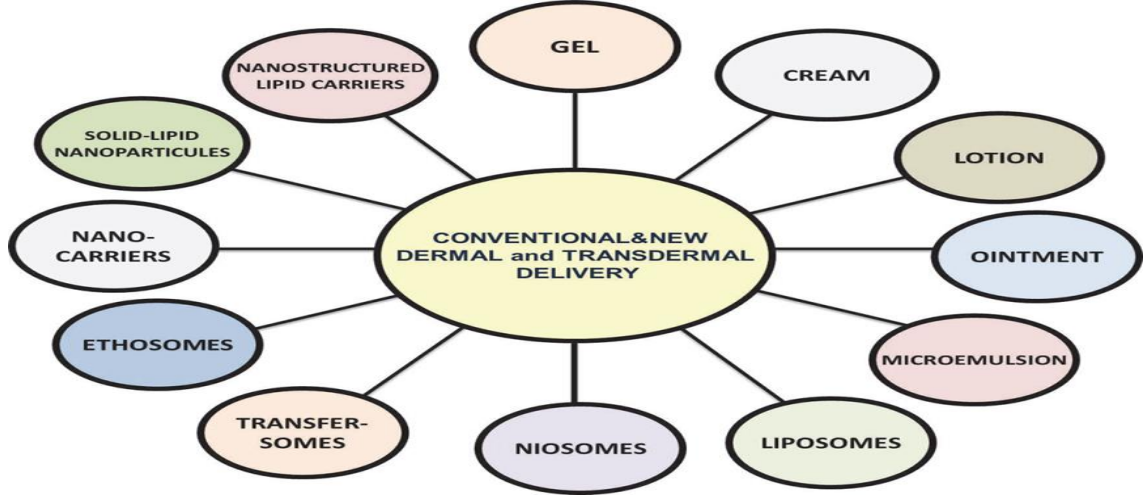
Çizelge 2.3 İlaç verilğinde kullanılan organojel formülasyonları.

Formülasyonda kullanılan organojelatör		Uygulama yolu	Yapılan çalışma	Model ilaçlar
Lesitin	 R₁ ve R₂= linoleik (% 55) ve palmitik (%13) asitlerin çeşitli yağ asitleri	Transdermal	Klinik denemeler In vivo deri geçişi ve etkinliği In vivo deri geçişi In vitro salım	Diklofenak Piroksikam tetrabenzamidin Skopolamin ve boksaterol propranolol nikardipin Aseklofenak indometasin ve diklofenak
Gliseril yağ asidi esterleri	C ₁₆ ve C ₁₈ yağ asitlerinin mono-,di,tri-, gliseridlerinin karışımı	Transdermal	In vivo etkinliği	Levenorgestrel ve etinil östradiol
N-lauril-1-glutamik asit di-n-bütiamit		Transdermal	In vitro salım	Haloperidol
Poli(etilen)		Transdermal	In vitro salım	Spekrosin
Sorbitan monostearat (SMS) veya monolaurat	 R= (CH₂)₁₆CH₃ veya (CH₂)₁₀CH₃	Nazal Oral Subkutan Inramüsküler	In vitro salım In vitro salım In vivo etkinliği	Propranolol Siklosporin A BSA ^a ve HA ^b
N-stearyl 1-alanin metil veya etil ester	 R=CH₃ veya CH₂CH₃	Subkutan	In vitro/in vivo salım In vitro/in vivo salım ve etkinliği	Rivastigmin Löprolid
P(MAA-co-MMA) ^c P (MAA-co-MMA) ve cPPA ^d		Rektal Bukal	In vivo etkinliği In vivo etkinliği	Salisilik asit BSA ^a

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

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

NSAID'ların piyasada satılan ve muhtemel yeni taşıyıcı sistemlerinin geleneksel dojaz formları, dermal ve transdermal veriliş formülasyonları Şekil 2.5'de özetlenmiştir.



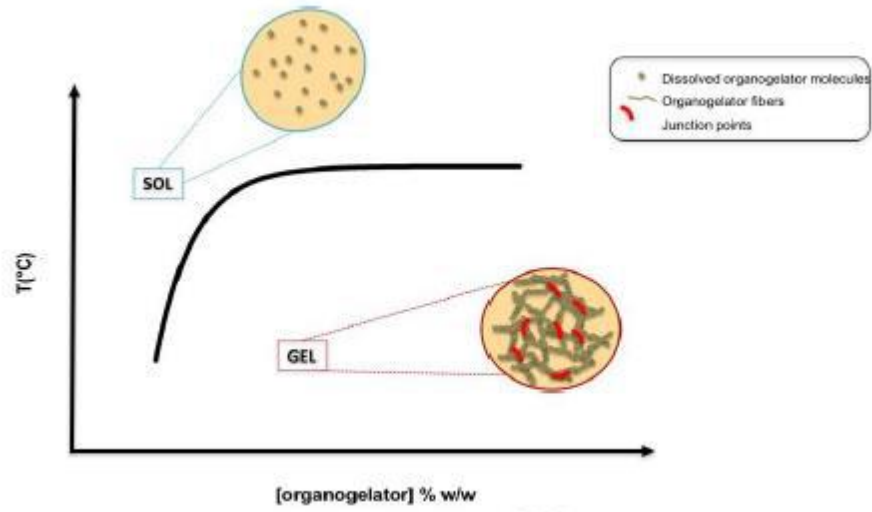
Şekil 2.5 Yeni ve geleneksel dermal ilaç veriliş sistemlerinin şematik gösterimi (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

2.9. Organojelatörlerin Karakterizasyonu

Organojellerin karakterizasyonu, uygulama yönünden önemli olan birçok özelliklerini saptamayı gerekli kılar. Bu fizikokimyasal parametreler, gıda dağıtımında (Yu ve ark., 2012, Lupi ve ark., 2013), kozmetik endüstrisinde (Morales ve ark., 2009, Kirilov ve ark., 2014, Kirilov ve ark., 2015) ve ilaç kapsülleme işlemlerinde kullanılabilmektedir (Bastiat ve ark., 2010, Lupi ve ark., 2013, Mady ve ark., 2016). Bu fizikokimyasal özellikler aşağıdaki bölümde detaylı anlatılmıştır.

2.9.1. Termo-Tersinirlik

Organojeller, T_g (jelin erime sıcaklığı) sıcaklıklarının üzerinde bir sıcaklıkta ısıtıldıklarında, bu durum düşük enerjili, ısıya dayanıklı 3D matriksinin karakteristik yapısı ve jelatör molekülleri arasındaki fiziksel etkileşimlerin bozulmasına sebep olur. Sistem soğutulduğunda, organojelatör molekülleri arasındaki bağlayıcı fiziksel etkileşimler, kararlı termodinamik katı-benzeri (Şekil 2.6) yapıya geri döner (Ghosh ve ark., 2014).



Şekil 2.6 Organojelatör konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak T_{erime} sıcaklığındaki tipik değişim ve organojelin sol- jel yapılarının şematik gösterimi (Esposito ve ark., 2017).

Ghosh ve ark. (2014) organojel yapısının alkol içindeki formülasyonun, jelatör molekülleri arasındaki etkileşimleri kısmen bozduğunu, sol halde korunan jel yapısını rapor ettiler. Etanolün jelden dışarı doğru difüzyonu, jelatör moleküllerinin tekrar kendiliğinden bir araya gelmesine izin vererek, 3 boyutlu jelleşme ağını yeniden meydana getirir (Ghosh ve ark., 2014).

2.9.2. Biyouyumluluk / Biyolojik Bozunabilirlik

Organojeller doğada biyolojik olarak parçalanabilir, özellikle 12-HSA, lesitin, N-stearoil-L-alanin metil ester ve benzil benzoat gibi biyo-moleküller ve biyouyumlu solventler farmasötik alana yönlendirilmiş kolaylıkla parçalanabilen en yeni formülasyonlardır (Angelico ve ark., 2005, Li ve ark., 2009, Khuphe ve ark., 2015). Bu biyouyumlu malzemelerin, bozulma ürünleri vücuttan kolaylıkla atılabilir. Bozulma oranı, biyolojik olarak uyumlu bileşenlerin konsantrasyonuna dikkatle uyarak ve ileri formülasyon teknolojilerinin kullanılmasıyla düzenlenebilir (Li ve ark., 2016). Bitkisel yağlar, kakao yağı, mango yağı (Sagiri ve ark., 2013) gibi çeşitli biyouyumlu bileşenler halen araştırılmaktadır. Bu durum biyouyumlu malzemelerin farmasötik ve biyomedikal amaçlar için matriks olarak kullanılmasında yeni bir yol açmıştır.

2.9.3 Kiralite Özellikleri

Kiral organojelatörlerin kullanımı, katı içindeki büyümeyi, moleküler düzenlemeleri, geri dönüşüm kinetiğini ve katı-fiber ağların termo kararlılığını etkiler (Das ve ark., 2010). Kiral merkezlerin varlığı, katı matrislerdeki lif büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta, buna karşın sıvı matrisler kiral organojelatörlerden daha az etkilenmektedir. Supramoleküler jelatörler, organojelatörün kiralitesinden bağımsız olarak, kovalent olmayan çeşitli etkileşimler yoluyla kendiliğinden bir araya gelerek kiral agregatlar oluşturabilir (Duan ve ark., 2014, Maity ve ark., 2015).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Laurik Asit Etil Ester (LEE)
2. Laurik asit İzopropil Ester(LİE)
3. Miristik Asit Etil Ester (MEE)
4. Miristik Asit İzopropil Ester (MİE)
5. Palmitik Asit Etil Ester (PEE)
6. Palmitik Asit İzopropil Ester (PİE)
7. Toluen
8. Likit Parafin
9. n-dodekan
10. Anisol
11. Dietilen glikol
12. 1-dekanol
13. Ksilen

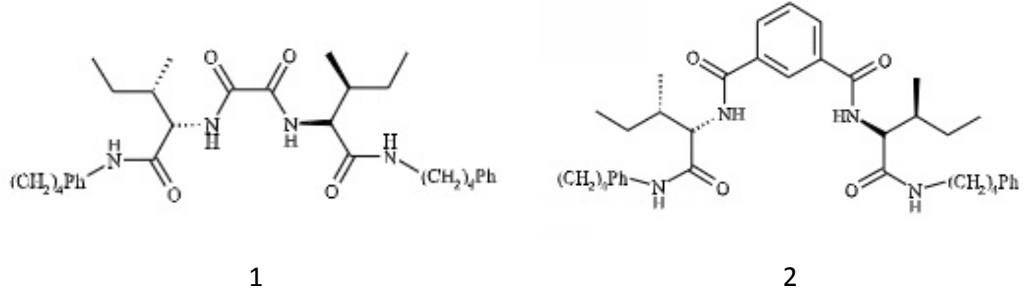
LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE daha önce yayınlanan yöntemlere göre tarafımızdan sentezlendi. Diğer kimyasal maddeler Sigma-Aldrich, Merck ve Fluka firmalarından temin edildi.

3.1.2. Deneyde kullanılan cihazlar

1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM)
2. ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz) (BRUKER AV-400 High Performance Digital FT-NMR)

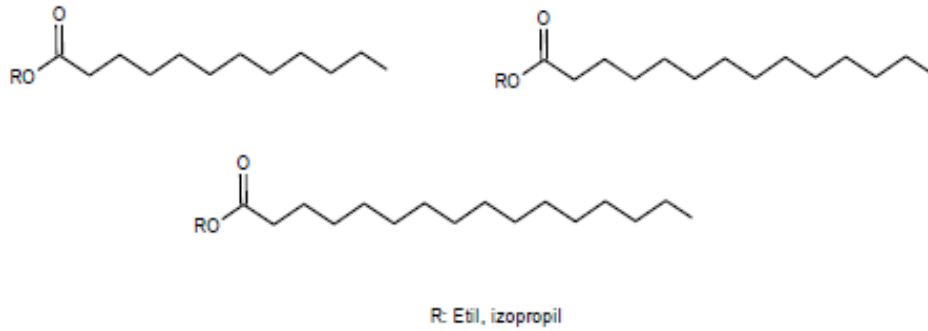
3.2. Yöntem

Bu tez çalışmasında kullanılan *L*-izolösin türevi düşük mol kütleli tetraamit bileşikleri (1 ve 2 no'lu bileşikler) Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Züleyha TİĞİZ'in Yüksek Lisans tez kapsamında sentezlenmiştir.



Şekil 3.1. Jelleştirme deneylerinde kullanılan jelatörler.

Jelleşme deneylerinde kullanılan yağ asit esterleri ise şunlardır:



Şekil 3.2. Jelleştirme çözücülerini olan yağ asiti esterlerinin genel yapısı.

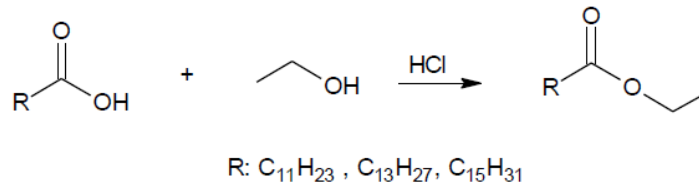
Çalışmamızda bu iki jelatörün, ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan biyoyoumlu sıvılar olan yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve ayrıca yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, toluen, dietil glükol, n-dodekan) içindeki jelleşme potansiyelleri incelenmiştir (MJK Tayini, T_g ölçümü ve jel-sol geçiş entalpilerinin (ΔH_g) belirlenmesi).

3.2.1.Genel Prosedürler

3.2.1.1. Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi

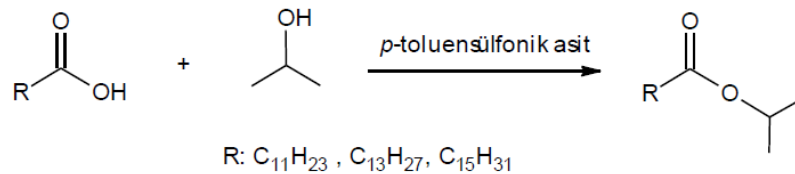
3.2.1.2.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi

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



3.2.1.2.2.Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi

10 mmol yağ asidi ve 1 mmol p-toluensülfonik asit karışımı alınarak 50 mL izopropil alkol içinde çözünmesi gerçekleştirildi. 60 °C yağ banyosunda 72 saat süre karıştırma ile ısıtma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra izopropil alkolün fazla olan kısmı evapore edildi. Dietil eterde çözülen ham ürün %10'luk (w/v) sulu NaOH ile yıkandı. Ayrılan eter fazı saf suyla nötr olana kadar yıkandı ve sodyum sülfat tarafından kurutma işlemi sağlandı. Dietil eter evaporatörle uzaklaştırıldıktan sonra sıvı ya da katı olabilen izopropil esterlerin yapısı IR ve ¹H NMR ile aydınlatıldı (Sanna ve ark. 2009).



3.2.2 Jel Karakterizasyon Deneyleri

3.2.2.1. Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi

Jelleşme özelliğini tespit edeceğimiz jelatörden 1 mg alınıp üzerine, deneyeceğimiz çözücünden 1 mL ilave edilerek işlem başlatıldı. Çözücünün kaynama noktasının 20 °C altına kadar ısıtılıp çözünme işlemi sağlandıktan sonra, 25 °C’de su banyosunda soğumaya alındı. Yaklaşık 15-20 dk bekledikten sonra çıkarılıp, jelleşip jelleşmediği kontrol edildi. Jelleşme olmaması durumunda ise jelatörün miktarı 1’er mg artırılarak jel verinceye kadar bu işlem tekrar edildi. Jelleşmenin başladığı konsantrasyon MJK (mg/mL) olarak tayin edildi. Bu deneme esnasında jelatörün 1 mg’nın 1 mL denenen sıvıda çözünmemesi halinde, jelatör denenen sıvı için çözünmemiş olarak kabul edildi (Hanabusa ve ark. 1996).

3.2.2.2. Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

Jelatörün, 10 mm’lik iç çaplı deney tüpünde 1 mL organik çözücüde hazırlanmış olan jelinin üzerine 0,250 gramlık çelik bir bilye bırakılarak yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 °C artacak şekilde ısıtma işlemi başlatılır. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık T_g , jelin erime noktası olarak tespit edilir (Trivedi ve ark. 2004). Bu işlem farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jellerle tekrarlanır. Bu değer bir jelatörün süper jelatör [$<1\%(w/w)$] kategorisine girip girmediğinin belirlemek açısından önem arz eder (Suzuki ve ark. 2002).

3.2.2.3 ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

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

$$\frac{d\ln C_g}{d(1/T_g)} = -\frac{\Delta H_g}{R} \quad R = 8,314 \text{ J/mol K}$$

Van’t Hoff Denklemi

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Minimum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini

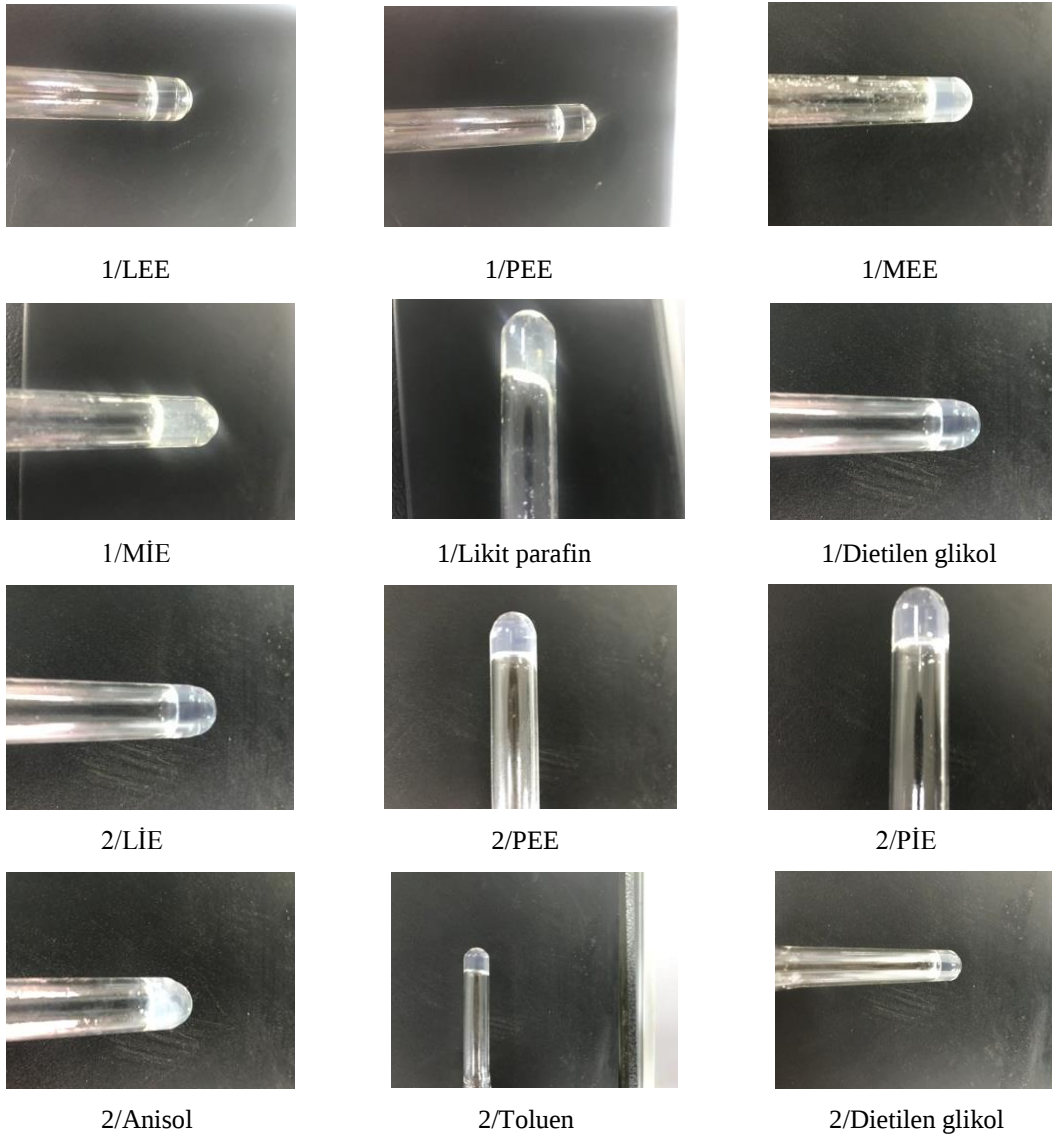
L-izolösin türevi tetraamit jelatörler, yağ asiti etil ve izopropil esterlerinde, anisol, ksilen, likit parafin, toluen, dietil glikol, 1-dekanol, ve n-dodekan içinde jelleştirilerek minimum jelleşme konsantrasyonu (MJK) belirlendi.

Çizelge 4.1. Jelatörlerin (MJK) değerleri (mg/mL).

Jelatör Çözücü	1 (mg/mL)	2 (mg/mL)
LEE	1 (TJ)	JY
LİE	1 (TJ)	1 (TJ)
MEE	1 (TJ)	1 (TJ)
MİE	1 (TJ)	3 (TJ)
PEE	1 (TJ)	1 (TJ)
PİE	1 (TJ)	1 (TJ)
Anisol	1 (TJ)	4 (TJ)
Ksilen	1 (TJ)	JY
Likit Parafin	1 (TJ)	JY
Toluen	2 (TJ)	5 (TJ)
Dietilen Glikol	1 (TJ)	10 (TJ)
1-dekanol	5 (TJ)	JY
n-dodekan	1 (TJ)	1 (TJ)

LEE: Laurik asit Etil Ester, LİE: Laurik asit İzopropil Ester, PEE: Palmitik asit Etil Ester, PİE: Palmitik asit İzopropil Ester, MEE: Miristik asit Etil Ester, MİE: Miristik asit İzopropil Ester, TJ: Transparan Jel, JY: Jelleşme yok

Çizelge 4.1’den de görüldüğü üzere jelatörlerden özellikle 1 no’lu olanının çok yüksek jelleşme kabiliyetinin olduğu tespit edilmiştir. Jelatörün 1 mg’ı bile jelleştirme sıvılarının çoğunu jelleştirmiştir. 2 no’lu jelatörün ise 1 no’lu jelatöre göre MJK değerleri biraz daha yüksektir. Genel olarak yağ asidi esterleri içindeki jelleşme yaygın çözücülere göre daha iyi olmuştur.



Şekil 4.1. 1 ve 2 no'lu jelatörün MJK'da LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE, likit parafin, dietilen glikol, anisol ve tolue sıvılarındaki jellerinin fotoğrafları.

4.2.Jelin Erime Noktası Tayini (T_g)

Çizelge 4.2 ve 4.3'te 1 jelatörünün sırasıyla yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, tolue, dietil glikol, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matrisinde % kütlesine C_g : (% Wj/Wm= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi gösterilmiş olup, Şekil 4.2- 4.13 'de ise bunlara ait grafikler verilmiştir.

Çizelge 4.2 ve 4.3' den de görüldüğü üzere yağ asidi esterleri ile hazırlanan jellerin T_g değerlerinin, yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerin T_g değerlerine göre

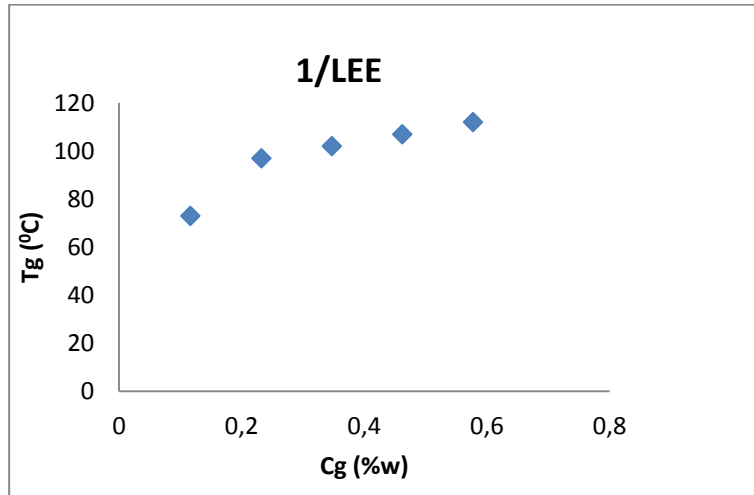
daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek T_g değerlerine sahip organojel, çözücüsü PİE olan jeldir.

Çizelge 4.2. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matrisinde % kütesine $*C_g$: (% Wj/ Wm= jelatörün jel matrisindeki % kütesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi.

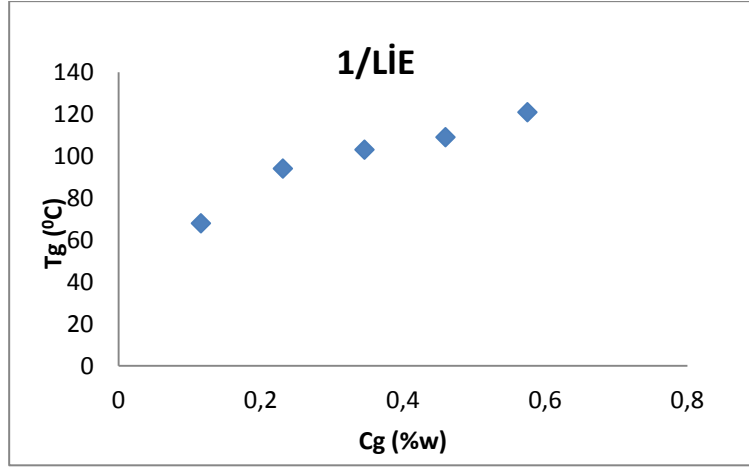
1/ LEE		1/LİE		1/MEE		1/MİE		1/PEE		1/PİE	
$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
0,116	73	0,116	68	0,116	62	0,118	78	0,117	87	0,117	91
0,232	97	0,231	94	0,232	67	0,235	98	0,233	93	0,234	96
0,347	102	0,346	103	0,348	81	0,352	101	0,349	98	0,351	105
0,462	107	0,460	109	0,463	88	0,468	104	0,465	104	0,467	109
0,577	112	0,575	121	0,578	93	0,585	107	0,580	113	0,583	123

Çizelge 4.3. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, dietilen glikol, toluen, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matrisinde % kütlesine $*C_g$: (% Wj/ Wm= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) karşı erime noktaları (T_g) değişimi.

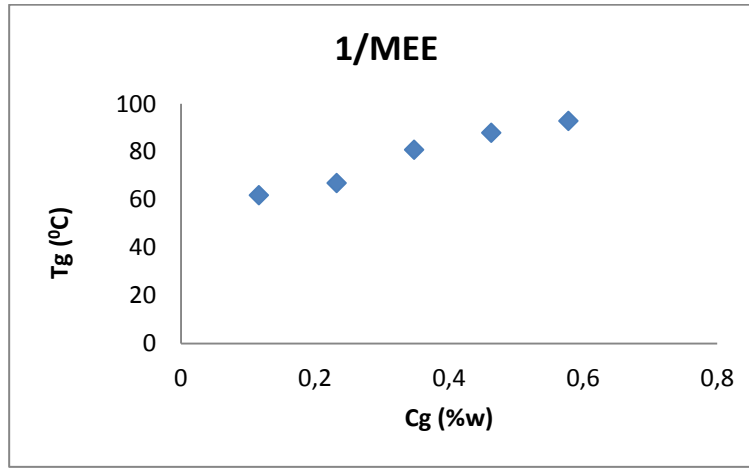
1/ Likit Parafin		1/Anisol		1/Ksilen		1/Dietilen Glikol		1/Toluen		1/n-dodekan	
$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	$*C_g$	T_g ($^{\circ}\text{C}$)
0,115	48	0,100	59	0,115	64	0,089	48	0,230	71	0,133	73
0,231	53	0,201	62	0,230	66	0,179	52	0,345	74	0,266	76
0,346	67	0,301	64	0,345	69	0,268	59	0,459	76	0,398	81
0,460	69	0,400	69	0,459	73	0,357	73	0,573	80	0,531	85
0,575	71	0,500	71	0,573	79	0,445	81	0,687	85	0,662	92



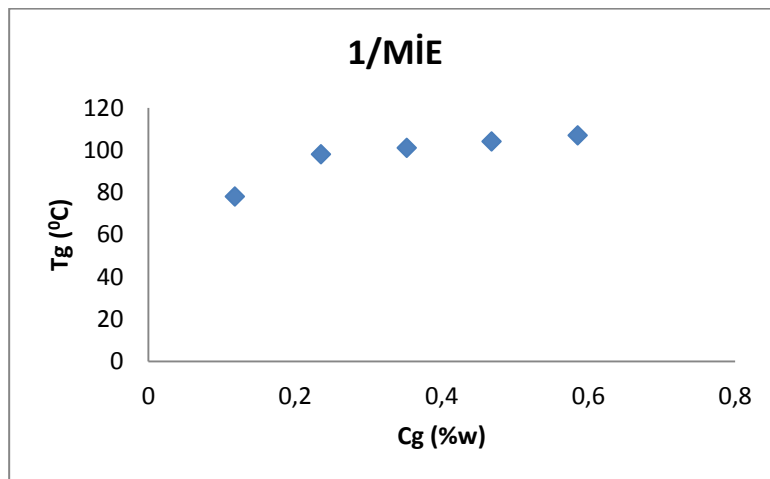
Şekil 4.2. 1 no'lu jelatörün LEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değişimi.



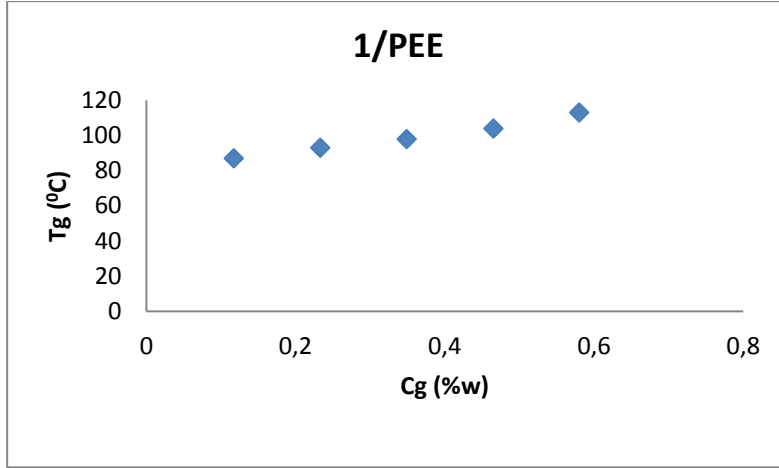
Şekil 4.3. 1 no'lu jelatörün LİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



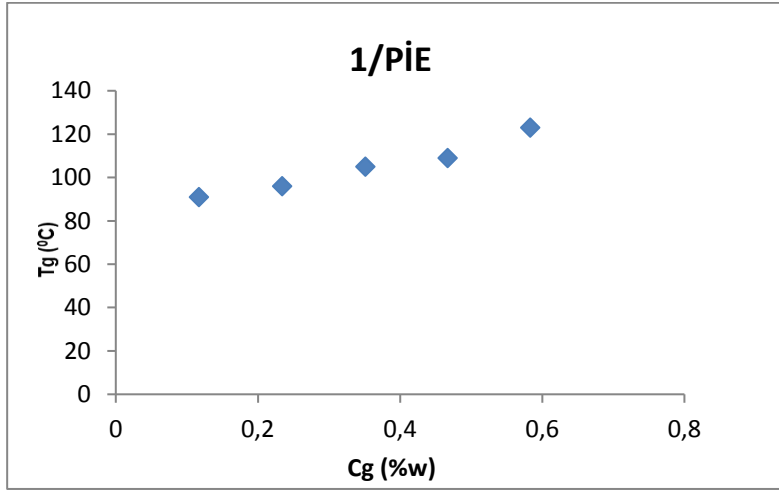
Şekil 4.4. 1 no'lu jelatörün MEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



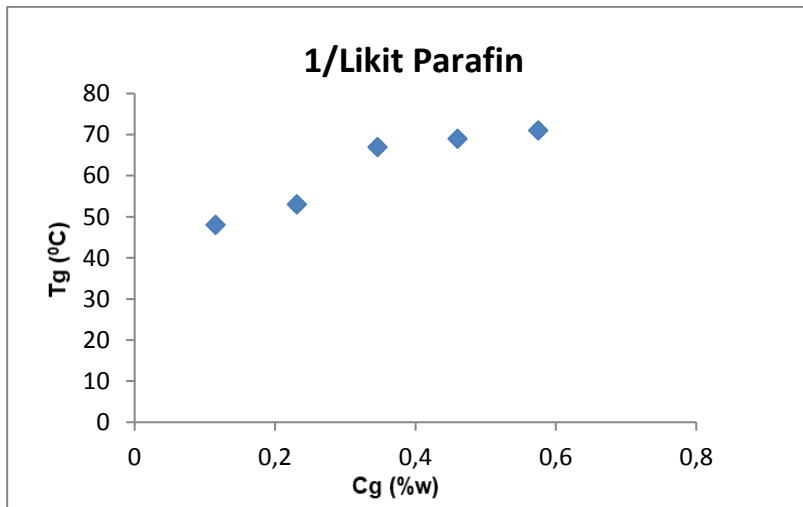
Şekil 4.5. 1 no'lu jelatörün MİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



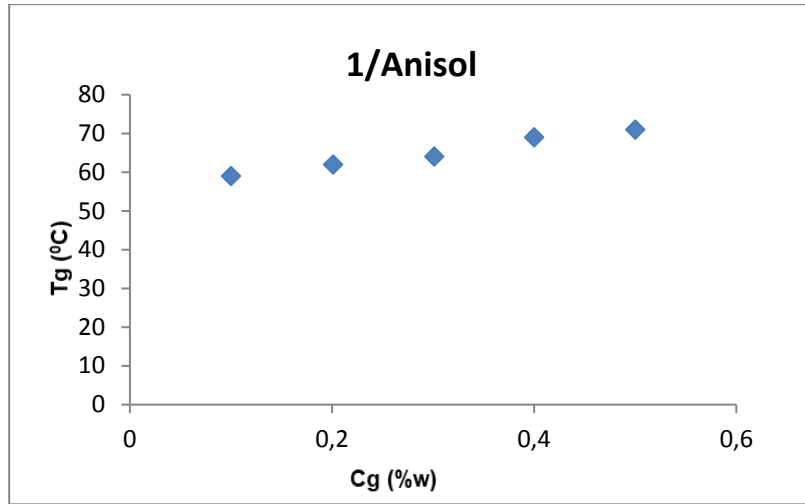
Şekil 4.6. 1 no'lu jelatörün PEE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



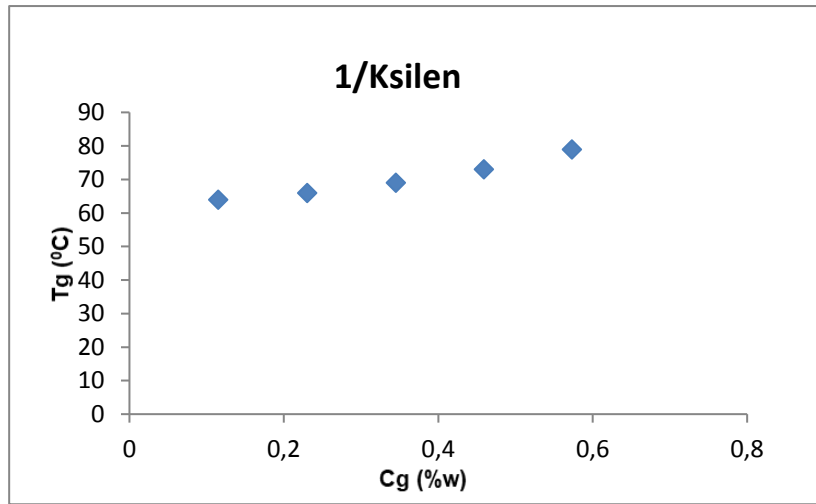
Şekil 4.7. 1 no'lu jelatörün PİE çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



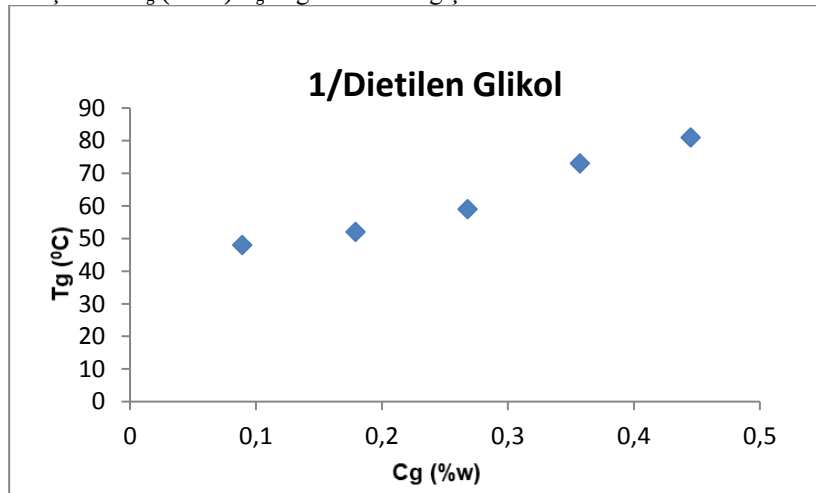
Şekil 4.8. 1 no'lu jelatörün Likit Parafin çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



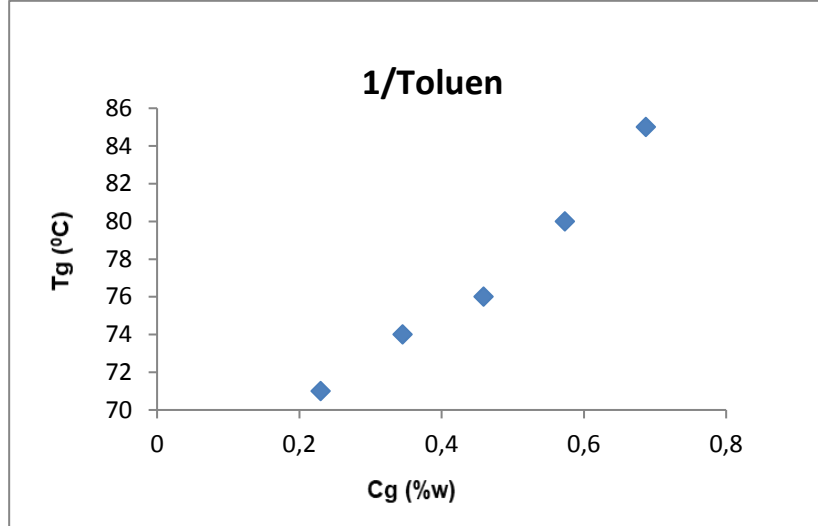
Şekil 4.9. 1 no'lu jelatörün Anisol çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



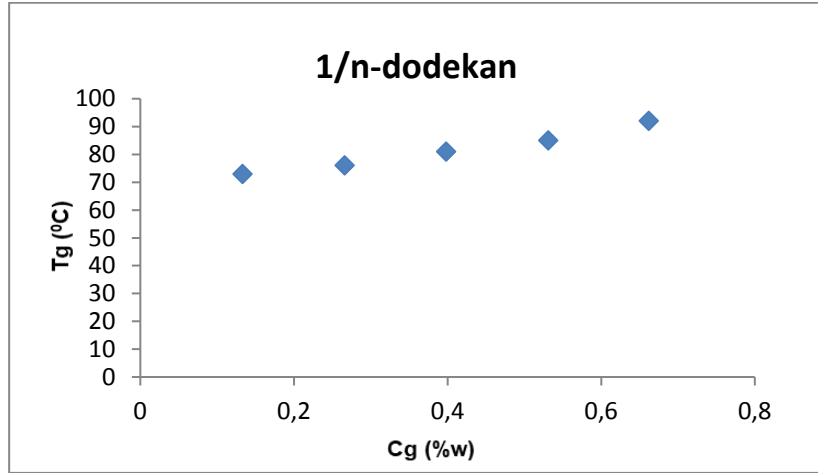
Şekil 4.10. 1 no'lu jelatörün Ksilen çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.



Şekil 4.11. 1 no'lu jelatörün Dietilen Glikol çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.

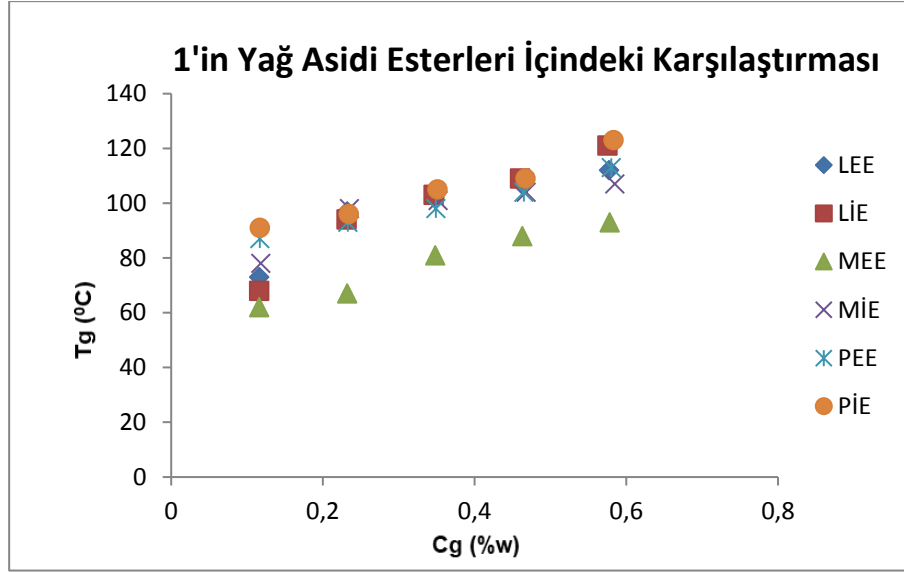


Şekil 4.12. 1 no'lu jelatörün Toluen çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.

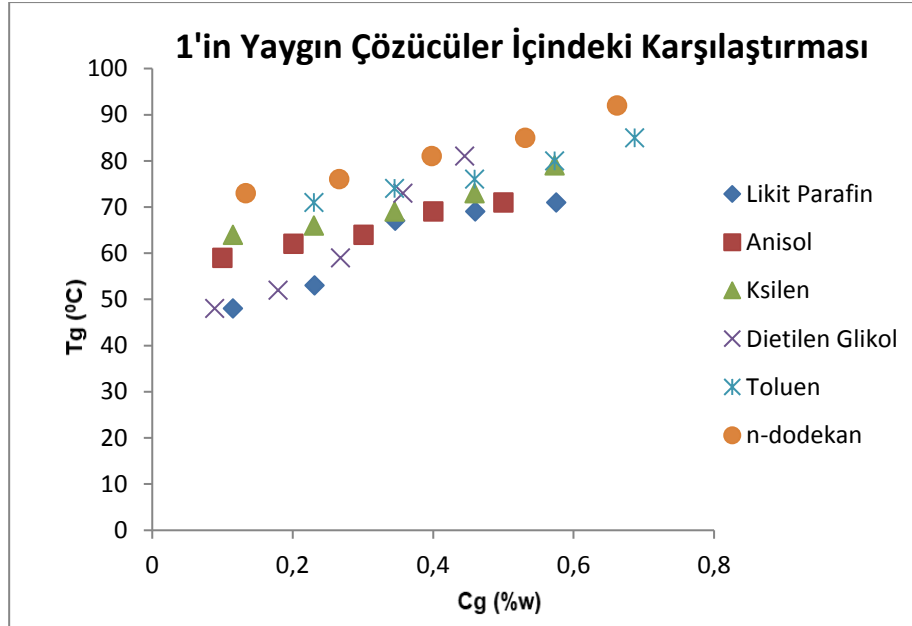


Şekil 4.13. 1 no'lu jelatörün n-dodekan çözücüsünde hazırlanan jelinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağılı olarak değışimi.

1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (Şekil 4.14) ve yaygın çözücüler (Şekil 4.15) içindeki jelleri için, %w ile T_g arasındaki değışim toplu olarak verilmiştir. Buna göre jelatörlerin T_g değıerlerinin jelin derişimine bağılı olarak arttığı görüldü. Ayrıca yağ asidi esterleri içinde olan karşılaştırmada LEE, LİE, MİE, PEE, PİE içinde hazırlanan jellerin T_g değıerlerinin birbirine yakın olduğu ancak MEE ile hazırlanan jelin daha düşük T_g değıerlerine sahip olduğu tespit edildi. Yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerin T_g değıerlerinin ise birbirine yakın olduğu gözlenmiştir.



Şekil 4.14. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri içinde hazırlanan jellerinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değişimi.



Şekil 4.15. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerinin (T_g) erime noktasının jelatör derişimine C_g (% W)/ T_g bağı olarak değişimi.

4.3. ΔH_g Jelleşme Entalpisi Hesabı

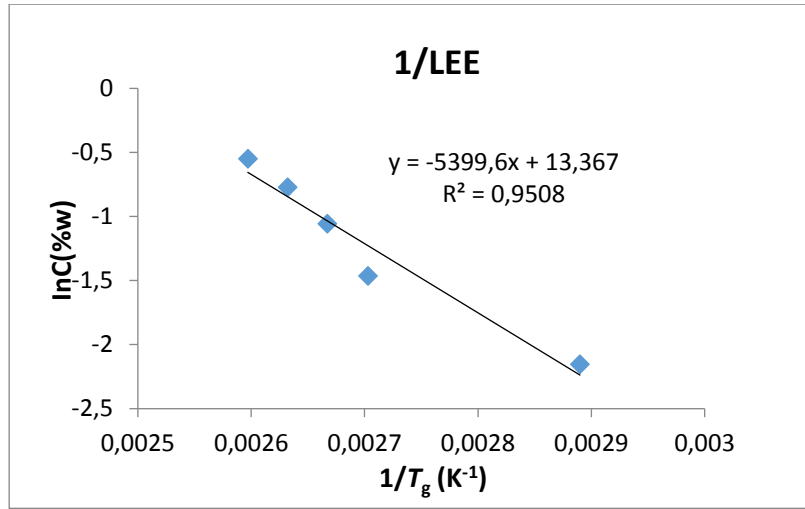
Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'te 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, toluen, dietilen glikol, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin $\ln C_g$ (%w) karşı $1/T_g$ ile değişimi gösterilmiş olup sırasıyla Şekil 4.16-4.27'de bunlara ait grafikler verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri olan ΔH_g belirlenerek Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.4. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) içinde hazırlanan jellerinin, $\ln C_g$ (%w) karşı $1/T_g$ değişim değerleri.

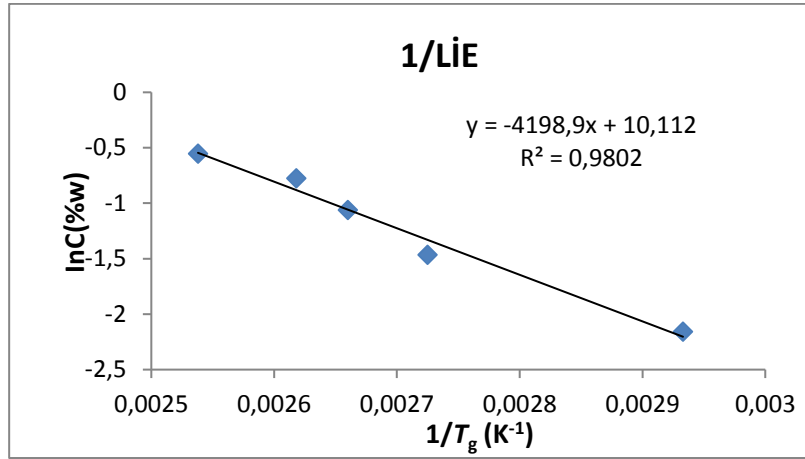
1/ LEE		1/LİE		1/MEE		1/MİE		1/PEE		1/PİE	
$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)
-2,155	0,002890	-2,159	0,002933	-2,153	0,002985	-2,141	0,002849	-2,149	0,002778	-2,144	0,002747
-1,463	0,002703	-1,467	0,002725	-1,461	0,002941	-1,450	0,002695	-1,458	0,002732	-1,452	0,002710
-1,058	0,002667	-1,062	0,002660	-1,056	0,002820	-1,045	0,002674	-1,053	0,002695	-1,047	0,002646
-0,772	0,002632	-0,776	0,002618	-0,770	0,002770	-0,758	0,002650	-0,767	0,002653	-0,761	0,002620
-0,550	0,002597	-0,554	0,002538	-0,548	0,002732	-0,536	0,002632	-0,545	0,002591	-0,539	0,002525

Çizelge 4.5. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, dietilen glikol, toluen, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, $\ln C_g$ (%w) karşı $1/T_g$ değişim değerleri.

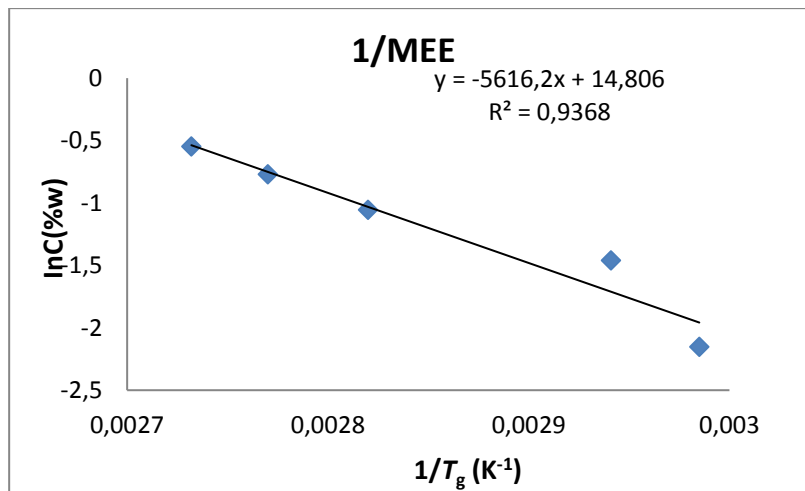
1/ Likit Parafin		1/Anisol		1/Ksilen		1/ Dietilen Glikol		1/ Toluene		1/n-dodekan	
$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K ⁻¹)
-2,159	0,003115	-2,299	0,003012	-2,161	0,002967	-2,415	0,003115	-1,469	0,002907	-2,016	0,002890
-1,467	0,003067	-1,606	0,002985	-1,469	0,002950	-1,723	0,003077	-1,065	0,002882	-1,324	0,002865
-1,062	0,002941	-1,202	0,002967	-1,065	0,002924	-1,318	0,003012	-0,778	0,002865	-0,920	0,002825
-0,776	0,002924	-0,915	0,002924	-0,778	0,002890	-1,031	0,002890	-0,556	0,002833	-0,634	0,002793
-0,554	0,002907	-0,693	0,002907	-0,556	0,002841	-0,809	0,002825	-0,375	0,002793	-0,412	0,002740



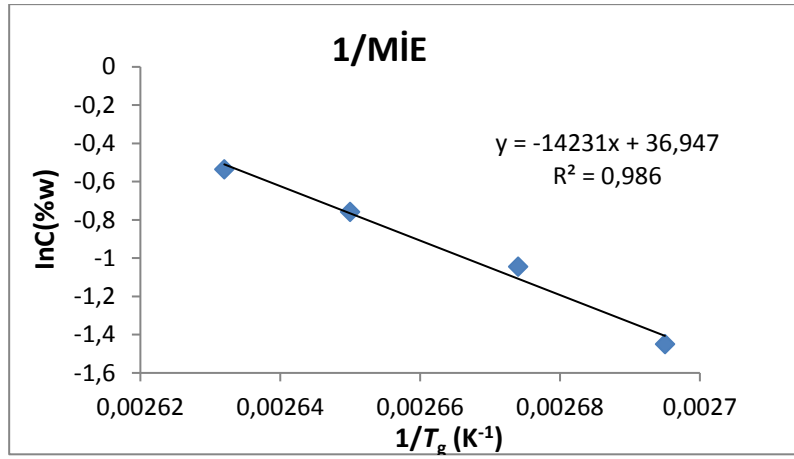
Şekil 4.16. 1 no'lu jelatörün LEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



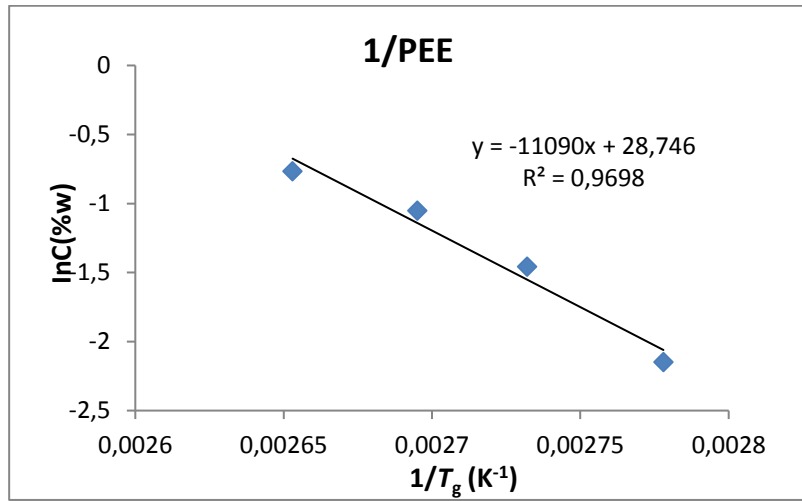
Şekil 4.17. 1 no'lu jelatörün LİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



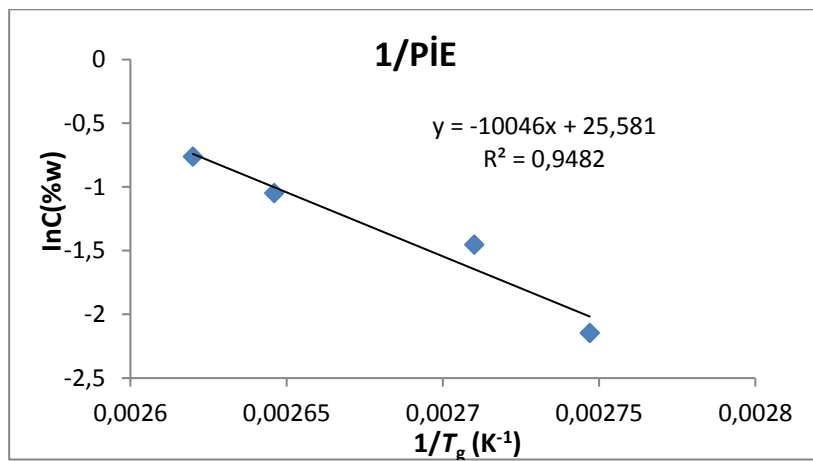
Şekil 4.18. 1 no'lu jelatörün MEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



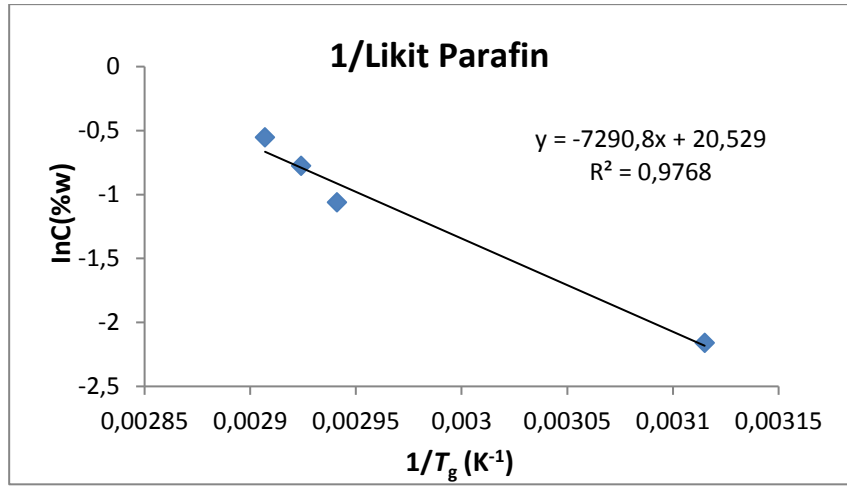
Şekil 4.19. 1 no'lu jelatörün MİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



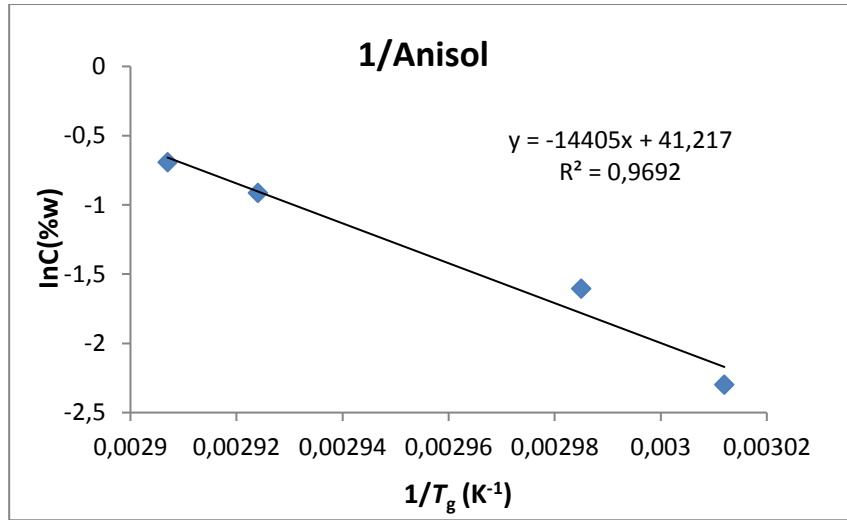
Şekil 4.20. 1 no'lu jelatörün PEE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



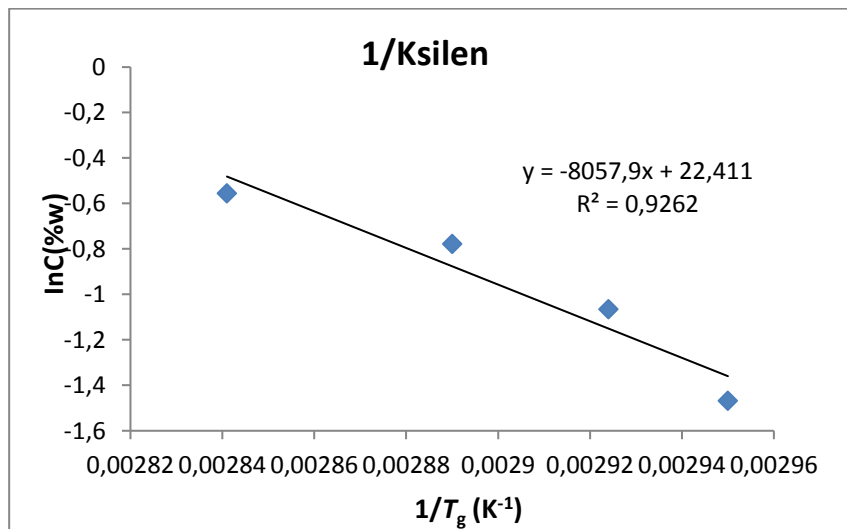
Şekil 4.21. 1 no'lu jelatörün PİE çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



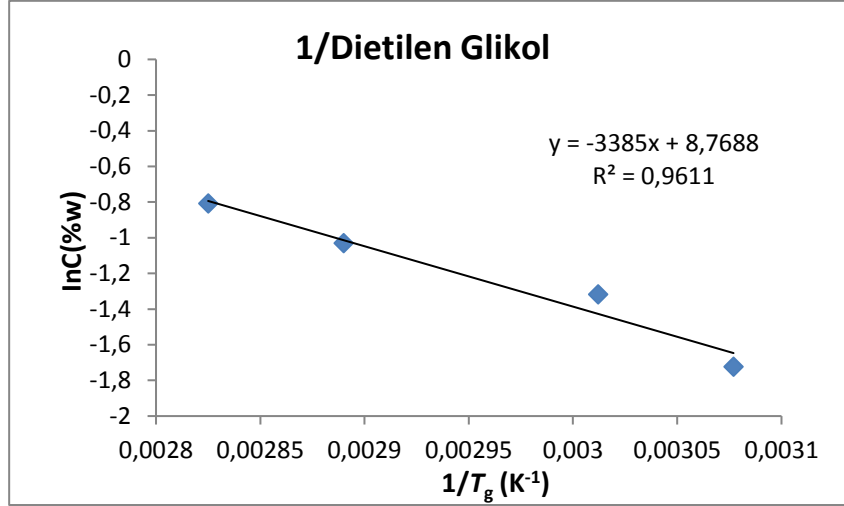
Şekil 4.22. 1 no'lu jelatörün Likit Parafin çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



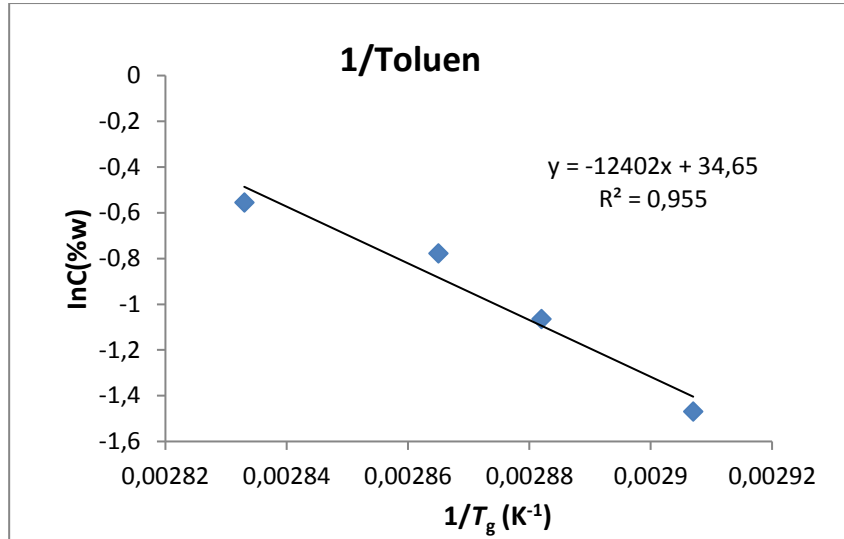
Şekil 4.23. 1 no'lu jelatörün Anisol çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



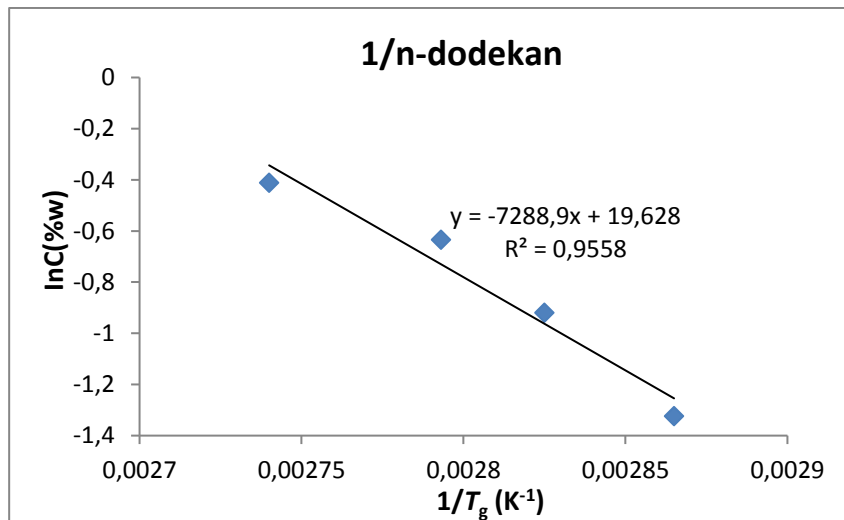
Şekil 4.24. 1 no'lu jelatörün Ksilen çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.



Şekil 4.25. 1 no'lu jelatörün Dietilen Glikol çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.

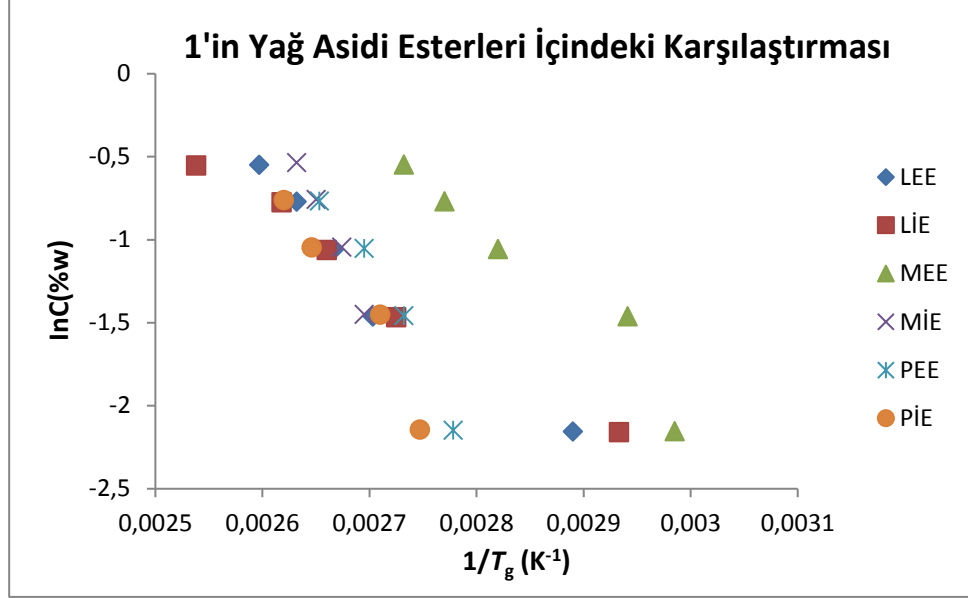


Şekil 4.26. 1 no'lu jelatörün Toluen çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.

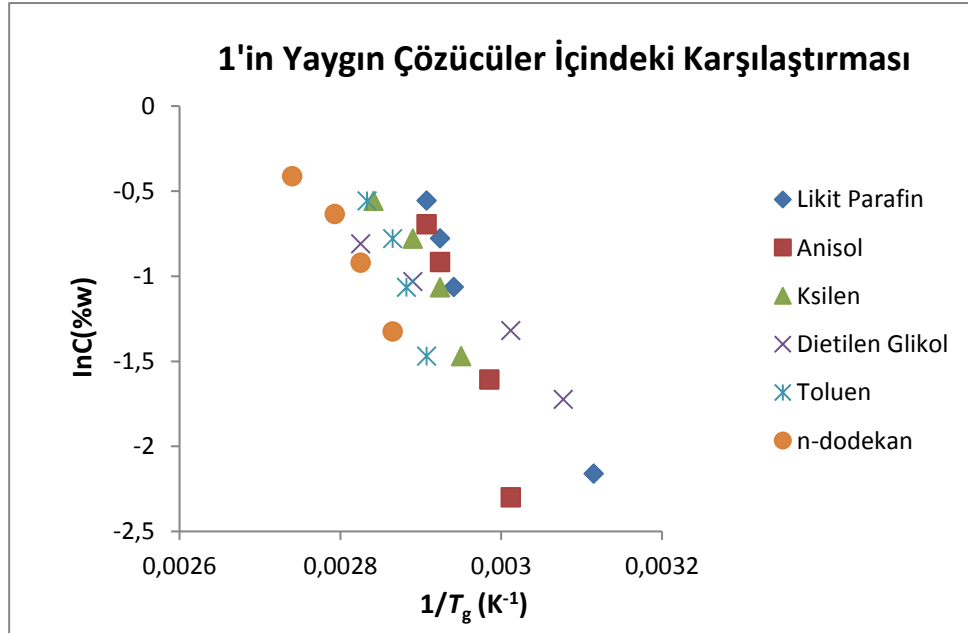


Şekil 4.27. 1 no'lu jelatörün n-dodekan çözücüsünde hazırlanan jelinin van't Hoff grafiği.

Aşağıda 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (Şekil 4.28) ve yaygın çözücüler (Şekil 4.29) içindeki jelleri için, $\ln C$ (%w) ile $1/T_g$ (K^{-1}) arasındaki değişim toplu olarak verilmiştir.



Şekil 4.28. 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.



Şekil 4.29. 1 no'lu jelatörün yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerinin van't Hoff grafikleri.

Çizelge 4.6. 1 no'lu jelatörün van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri ΔH_g (kJ mol⁻¹).

Çözücü \ Jelatör	1 ΔH_g (kJ mol ⁻¹)
LEE	44,892
LİE	34,909
MEE	46,693
MİE	118,316
PEE	92,202
PİE	83,522
Anisol	119,763
Ksilen	66,993
Likit Parafin	60,615
Toluen	103,110
Dietilen Glikol	28,142
n-dodekan	60,599

Çizelge 4.6. dan da görüldüğü üzere tüm çözücüler içinde en yüksek ΔH_g değeri 119,763 kJ mol⁻¹ ile çözücünün anisol olduğu, en düşük ΔH_g değeri 28,142 kJ mol⁻¹ ile çözücünün dietilen glikol olduğu jellerdir. Yağ asidi esterleri içinde en yüksek ΔH_g değeri 118,316 kJ mol⁻¹ ile çözücünün MİE olduğu jel, en düşük ΔH_g değeri ise 34,909 kJ mol⁻¹ ile çözücünün LİE olduğu jeldir. Apolar LEE, LİE gibi sıvılarda jel-sol geçiş entalpisi azalmakta ΔH_g değeri düşmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Organojeller ilaç taşıyıcı bir sistem olarak bazı avantajlara sahiptir. Organojeller nemden etkilenmezler ve deriden geçişi arttıırırlar. Organik karakterinden dolayı mikrobiyal kontaminasyona da dirençlidirler. İlaç taşıyıcı olarak jelleşmesi ve hapsedme prosedürü oldukça basit ve kullanımı kolaydır. Biyouyumluluk, biyobozunabilirlik ve immünojenik olmayan özellikleri, onları uzun dönem uygulamalar için tehlikesiz kılmaktadır. İlaç taşıyıcı jel formülasyonların topikal olarak uygulanabilmesi için, deriden geçiş probleminin olmaması, yani deri yoluyla ilaç vermeye elverişli olması, ayrıca jelatörün ve diğer yardımcı maddelerin, formülasyon içerisindeki % bileşimlerinin düşük olması, jelatör ve jel içine hapsedilen sıvının, biyouyumlu malzemelerden seçilmesi, jelatör ve jelleştirme sıvısının vücudumuzun tanıdığı işlevsel grupları içermesi istenen özelliklerdir. Bu nedenle jelatörler, kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan solventler içinde denenmiştir. Jelatörler bu biyouyumlu sıvılarda ve laboratuvarında kullanılan yaygın çözücülerin çoğuyla belli derişimlerde jel vermiştir. 1 no'lu jelatör dendiğimiz tüm çözücüler içinde çok düşük derişimlerde bile jel vermiştir, ancak 2 no'lu jelatörün jel verme derişimi 1 no'lu bileşiğe göre daha yüksek olmakla birlikte yağ asitlerinden LEE ile ve yaygın çözücülerden ksilen, likit parafin, 1-dekanol içinde jel vermemiştir. 2 no'lu bileşik genel olarak denenilen çözücüler içinde 1 no'lu bileşiğe göre daha az çözünmüştür. Bunun 2 no'lu bileşiğin 1 no'lu bileşikten farklı olarak içerdiği fenil grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Fenil grubunun jel oluşması için gerekli olan network oluşumunu engelleyebileceği sanılmaktadır. Genel olarak düz zincirli gruplar daha iyi jel verme eğilimi göstermektedirler. Jelatörlerin yağ asidi içinde iyi jel vermeleri de buna bir kanıttır.

Sonuç olarak jelatörlerin (T_g) erime noktalarının jelatör derişimlerine C_g (% W) bağlı olduğu, ayrıca çözücüye de bağlı olduğu açıkça görülmektedir.

5.2 Öneriler

Kullanmış olduğumuz jelatörlerin yağ asidi esterlerinin hemen hemen hepsiyle jel vermeleri, MJK değerlerinin düşük olmaları nedenleriyle potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirler.

Kullanılan jelleştirme sıvılarının yağ asitleri esterleri, sıvı parafin gibi ilaç endüstrisinde kullanımı olan sıvılar olması ve jelatör yapısının, *L*-izolösin amino asidi

gibi biyouyumlu malzemelerle yapılması, insan vücudunun tanıdığı amit ve peptid gibi fonksiyonel grupları içermeleri nedenleriyle hazırlanan organojeller potansiyel ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

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

Abdallah, D.J., Weiss, R.G., 2000b, Organogels and low molecular mass organic gelators, *Adv Mater*, 12: 1237–47.

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 selfassembly of peptides into polymeric beta-sheet tapes, *Nature (London)*, 386: 259-262.

Akkarachaneeyakorn, K., Li, M., Harris, J., Davis, S.A., Mann, S., 2014, Bioactive Hybrid Organogels Based on Miniemulsion Synthesis of Morphologically Complex Polymer/Surfactant/Calcium Phosphate Nanostructures, *Chemistry of Materials*, 26: 5965-5972.

Angelico, R., Ceglie, A., Colafemmina, G., Lopez, F., Murgia, S., Olsson, U., Palazzo, G., 2005, Biocompatible Lecithin Organogels: Structure and Phase Equilibria, *Langmuir*, 21: 140-148.

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

Bastiat, G., Plourde, F., Motulsky, A., Furtos, A., Dumont, Y., Quirion, R., Fuhrmann, G., Leroux, J.C., 2010, Tyrosine-based rivastigmine- loaded organogels in the treatment of Alzheimer's disease, *Biomaterials*, 31: 6031-6038.

Behera, B., Sagiri, S.S., Singh, V.K., Pal, K., Anis, A., 2014, Mechanical properties and delivery of drug/probiotics from starch and non-starch based novel bigels: A comparative study, *Starch-Starke*, 66: 865-879.

Behera, B., Sagiri, S.S., Pal, K., Pramanik, K., Rana, U.A., Shakir, I., Anis, A., 2015, Sunflower Oil and Protein-based Novel Bigels as Matrices for Drug Delivery Applications-Characterization and in vitro Antimicrobial Efficiency, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 54: 837-850.

Bhattacharya, C., Kumar, N., Sagiri, S.S., Pal, K., Ray, S.S., 2012, Development of span 80-tween 80 based fluid- filled organogels as a matrix for drug delivery, *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 4: 155-163.

Branco, M. C., Pochan, D. J., Wagner, N. J., Schneider, J. P., 2009, Towards 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.

Chakrabarty, A., Maitra, U., 2013, Organogels from dimeric bile acid esters: in situ formation of gold nanoparticles, *Journal of Physical Chemistry B*, 117: 8039-8046.

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.

Chung, O., 2013, Sterol-based Organogel Drug Delivery Systems. Master Thesis, *Chemical Engineering and Applied Chemistry*, in University of Toronto.

Couffin-Hoarau, A.C., Motulsky, A., Delmas, P., Leroux., 2004, In situ forming pharmaceutical organogels based on the self-assembly of L-alanine derivatives, *Pharmaceutical Research*, 21 (3): 454–457.

Dandapat, M., Mandal, D., 2017, Local viscosity and solvent relaxation experienced by rodlike fluorophores in AOT/4-chlorophenol/m-xylene organogels, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular spectroscopy*, 170: 150-156.

Das, R.K., Kandanelli, R., Linnanto, J., Bose, K., Maitra, U., 2010, Supramolecular Chirality in Organogels: A Detailed Spectroscopic, Morphological and Rheological Investigation of Gels (and Xerogels) Derived from Alkyl Pyrenyl Urethanes, *Langmuir*, 26: 16141-16149.

De Loos, M., Feringa, B.L., Van Esch, J.H., 2005, Design and application of self-assembled low molecular weight hydrogels, *European Journal of Organic Chemistry*, 17: 3615–3631.

Draper, E.R., Adams, D.J., 2016, Photoresponsive gelators, *Chemical Communications*, 52: 8196-8206.

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

Duan, P., Cao, H., Zhang, L., Liu, M., 2014, Gelation induced supramolecular chirality: chirality transfer, amplification and application., *Soft Matter*, 10: 5428-5448.

Ende, M. T., Mikos, A. G., 1997. Diffusion controlled delivery of proteins from hydrogels and other hydrophilic systems. Editors;, L.M. Sanders, R.W. Hendren. *Protein delivery: physical systems*, 139–165, Tokyo.

Ermiş, S. 2007. Terbinafinin Yarı Katı İlaç Şekilleri Üzerinde Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, ANKARA, 18.

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

Esposito, C., Kirilov, P., Roullin, V., 2017, Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications, *Journal of Controlled Release*, 271: 1-20.

Estroff, L. A., Hamilton, A.D., 2004, Water Gelation by Small Organic Molecules, *Chemical Reviews*, 104: 1201–1217.

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

Fairman, R., Akerfeldt, K.S., 2005, Peptides as novel smart materials, *Current Opinion in Structural Biology*, 15: 453–463.

Fischel-Ghodsian, F., Brown, L., Mathiowitz, E., Brandenburg, D., Langer, R., 1988, Enzymatically controlled drug delivery, *Proceedings National Academy of Sciences U S A*, 85 (7): 2403–2406.

Friggeri, A., Feringa, B. L., Esch, J. Van., 2004, Entrapment and release 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, *Chemical Reviews*, 93: 1565-1582.

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

Gao, S., Wang, S., Ma, J., Wu, Y., Fu, X., Marella, R.K., Liu, K., Fang, Y., 2016, Salt Tunable Rheology of Thixotropic Supramolecular Organogels and Their Applications for Crystallization of Organic Semiconductors, *Langmuir*, 32: 12805-12813.

Ghosh, S., Mahapatra, R.D., Dey, J., 2014, Thermoreversible as Well as Thermo irreversible Organogel Formation by l-Cysteine-Based Amphiphiles with Poly(ethylene glycol) Tail, *Langmuir*, 30: 1677-1685.

Gronwald, O., Shinkai, S., 2001, Sugar integrated gelators of organic solvents, *Chemistry A European Journal*, 7: 4328–4334.

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

Hanabusa K., Yamada M., Kimura M., Shirai H., 1996, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 35, 1949.

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, *Journal of the American Chemical Society*, 125: 14252– 14253.

Huiyun, X., Junxia, P., Kaiqiang, L., Chen, L., Yu, F., 2008, Preparation and gas sensing properties of novel CdS-supramolecular organogel hybrid films, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 41: 105405.

Ibrahim, M.M., Hafez, S.A., Mahdy, M.M., 2013, Organogels, hydrogels and bigels as transdermal delivery systems for diltiazem hydrochloride, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8: 48-57.

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, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (28): 8592–8593.

Khuphe, M., Mukonoweshuro, B., Kazlauciusas, A., Thornton, P.D., 2015, A vegetable oilbased organogel for use in pH-mediated drug delivery, *Soft Matter*, 11: 9160-9167.

Kirilov, P., Rum, S., Gilbert, E., Roussel, L., Salmon, D., Abdayem, R., Serre, C., Villa, C., Haftek, M., Falson, F., Pirot, F., 2014, Aqueous dispersions of organogel nanoparticles potential systems for cosmetic and dermo cosmetic applications, *International Journal of Cosmetic Science*, 36: 336-346.

Kirilov, P., Le cong Anh, K., Denis, A., Rabehi, H., Rum, S., Villa, C., Haftek, M., Pirot, F., 2015, Organogels for cosmetic and dermo-cosmetic applications- Classification, preparation and characterization of organogel formulations - PART 2*. *Household and Personal Care Today*, 10: 15-19.

Kobayashi, S., Hamasaki, N., Suzuki, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2002, Preparation of Helical Transition-Metal Oxide Tubes Using Organogelators as Structure- Directing Agents, *Journal of the American Chemical Society*, 124: 6550-6551.

Kumar, R., Katare P. O., 2005, Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review, *AAPS PharmSciTech*, 6: E298-E310.

Laupheimer, M., Sottmann, T., Schweins, R., Stubenrauch, C., 2014, Studying orthogonal selfassembled systems: microstructure of gelled bicontinuous microemulsions, *Soft Matter*, 10: 8744-8757.

Li, S. K., D'Emanuele, A., 2001, On–off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane, *Journal of Controlled Release*, 75: 55–67.

Li, J.L., Wang, R.Y., Liu, X.Y., Pan, H.H., 2009, Nanoengineering of a biocompatible organogel by thermal processing, *The journal of physical chemistry: B*, 113: 5011-5015.

Li, Z., Cao, J., Hu, B., Li, H., Liu, H., Han, F., Liu, Z., Tong, C., Li, S., 2016, Studies on the in vitro and in vivo degradation behavior of amino acid derivative-based organogels, *Drug development and industrial pharmacy*, 42: 1732-1741.

Liu, S., Yu, W., Zhou, C., 2013, Solvents effects in the formation and viscoelasticity of DBS organogels, *Soft Matter*, 9: 864-874.

Luisier, N., Schenk, K., Severin, K., 2014, A four-component organogel based on orthogonal chemical interactions, *Chemical Communications*, 50: 10233-10236.

Lupi, F.R., Gabriele, D., Baldino, N., Mijovic, P., Parisi, O.I., Puoci, F., 2013, Olive oil/policosano organogels for nutraceutical and drug delivery purposes, *Food & function*, 4: 1512-1520.

Lupi, F.R., Gentile, L., Gabriele, D., Mazzulla, S., Baldino, N., de Cindio, B., 2015, Olive oil and hyperthermal water bigels for cosmetic uses, *Journal of colloid and interface science*, 459: 70-78.

Mady, F.M., Essa, H., El-Ammawi, T., Abdelkader, H., Hussein, A.K., 2016, Formulation and clinical evaluation of silymarin pluronic-lecithin organogels for treatment of atopic dermatitis, *Drug design, development and therapy*, 10: 1101-1110.

Maity, S., Das, P., Reches, M., 2015, Inversion of Supramolecular Chirality by Sonication-Induced Organogelation, *Scientific Reports*, 5: 16365.

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

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

Mitchell, G.R., Tojeira, A., 2016, Controlling the Morphology of Polymers: Multiple Scales of Structure and Processing, Springer International Publishing. Erişim: <http://doi.org/10.1007/978-3-319-39322-3>.

Miyata, T.,Uragami, T.,Nakamae, K., 2002, Biomolecule sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 79–98.

Morales, M.E., Gallardo, V., Clares, B., Garcia, M.B., Ruiz, M.A., 2009, Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients, *Journal of Cosmetic Science*, 60: 627-636.

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

Murashova, N.M., Yurtov, E.V., 2015, Lecithin organogels as prospective functional nanomaterial, *Nanotechnologies in Russia*, 10: 511-522.

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. *Journal of the American Chemical Society*, 116 (15): 6664-6676.

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

- Naota, T., Koori, H., 2005, Molecules That Assemble by Sound: An Application to the Instant Gelation of Stable Organic Fluids, *Journal of the American Chemical Society*, 127 (26): 9324–9325.
- Nastruzzi, C., Gambari, R., 1994, Antitumor activity of (trans) dermally delivered aromatic tetra amidines, *J. Control. Release.*, 29: 53-62.
- Penzes, T., Blazso, G., Aigner, Z., 2005, Topical absorption of piroxicam from organogels-in vitro and in vivo correlations, *Int. J. Pharm.*, 298: 47–54.
- Peppas, N.A., 1991, Physiologically responsive hydrogels, *J Bioact Compat Polym*, 6: 241–246.
- Peveler, W.J., Bear, J.C., Southern, P., Parkin, I.P., 2014, Organic- inorganic hybrid materials: nanoparticle containing organogels with myriad applications, *Chemical Communications*, 50: 14418-14420.
- Pitkeathly, M., Radford, S. E., 1997, Responsive gels formed by the spontaneous selfassembly of peptides into polymeric β -sheet tapes, *Nature*, 386: 259–262.
- Rogers, M.A., Kontogiorgos, V., 2012, Temperature Dependence of Relaxation Spectra for Self- Assembled Fibrillar Networks of 12-Hydroxystearic Acid in Canola Oil Organogels, *Food Biophysics*, 7: 132-137.
- Sagiri, S.S., Sethy, J., Pal, K., Banerjee, I., Pramanik, K., Maiti, T.K., 2013, Encapsulation of vegetable organogels for controlled delivery applications, *Designed Monomers and Polymers*, 16: 366-376.
- Sangeetha, N., Maitra, U., 2005, Supramolecular Gels: Functions And Uses, *Chemical Society Reviews*, 34: 821–836.
- 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.
- Seo, S. H., Chang, J. Y., 2005, Organogels from ^1H -Imidazole Amphiphiles: Entrapment of a Hydrophilic Drug into Strands of the Self-Assembled Amphiphiles. *Chem. Mater.*, 17(12): 3249-3254.
- Shapiro, Y. E., 2011, Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach, *Progress in Polymer Science*, 36: 1184– 1253.
- Shchipunov, Y. A., 1997, Self-organising structures of lecithin, *Russ. Chem. Rev.*, 66: 301-322.
- Shchipunov, Y. A., Shumilina, E. V., Hoffmann, H., 1998, Lecithin organogels with alkylglucosides, *J. Colloid Interface Sci.*, 199: 218-221.
- Shen, Y.T., Li, C.H., Chang, K.C., Chin, S.Y., Lin, H.A., Liu, Y.M., Hung, C.Y., Hsu, H.F., Sun, S.S., 2009, Synthesis, Optical, and Mesomorphic Properties of Self-

Assembled Organogels Featuring Phenylethynyl Framework with Elaborated Long-Chain Pyridine-2,6- Dicarboxamides, *Langmuir*, 25: 8714-8722.

Singh, V.K., Anis, A., Banerjee, I., Pramanik, K., Bhattacharya, M.K., Pal. K., 2014a, Preparation and characterization of novel carbopol based bigels for topical delivery of metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis, *Materials science & engineering: C*, 44: 151-158.

Singh, V.K., Banerjee, I., Agarwal, T., Pramanik, K., Bhattacharya, M.K., Pal. K. 2014b, Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery, *Colloids and Surfaces B:Biointerfaces*, 123: 582-592.

Spevacek, J., 2009, NMR investigations of phase transition in aqueous polymer solutions and gels, *Current Opinion in Colloid Interface & Science*, 14: 184-191.

Suzuki, M., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., *Chem. Commun.*, 2002, 884– 885.

Suzuki, M., Nigawara, T., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2003, L-Lysine based gemini organogelators: their organogelation properties and thermally stable organogels, *Organic Biomolecular Chemistry*, 1: 4124–4132.

Suzuki, M., Setoguchi, C., Saito, H., Shirai, H., Hanabusa, K., 2007, Organogelation by polymer organogelators with a L-Lysine derivative: formation of a three dimensional network consisting os supramolecular and conventional polymers, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse Germany)*, 13: 8193–8200.

Suzuki, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2008, A family of low-molecular weight organogelators based on N^α,N^ε-diacyl-L-lysine: effect of alkyl chains on their organogelation behaviour, *Tetrahedron*, 64: 10395-10400.

Suzuki, M., Abe, T., Hanabusa, K., 2010, Polymer organogelators that make supramolecular organogels through physical cross- linking and self-assembly, *Chemical Society Reviews*, 39: 455-463.

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

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

Terech P., Deme, B., Aubouy, M., Weiss, R., 2002, Self-assembled Fibrillar Networks Special Issue, *Langmuir*, 18, 7095–7244.

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, *European Journal of Chemistry*, 10: 5311-5322.

- Vintiloiu, A., Leroux, J.C., 2008, Organogels and their use in drug delivery - A review, *Journal of Controlled Release*, 125: 179–192.
- Wadhavane, P.D., Izquierdo, M.A., Galindo, F., Burguete, M.I., Luis, S.V., 2012, Organogelquantum dots hybrid materials displaying fluorescence sensitivity and structural stability towards nitric oxide, *Soft Matter*, 8: 4373-4381.
- Wang, K., Jia, Q., Han, F., Liu, H., Li, S., 2010, Self-assembled L-alanine derivative organogel as in situ drug delivery implant: characterization, biodegradability, and biocompatibility, *Drug development and industrial pharmacy*, 36: 1511-1521.
- Weiss, R. G., Terech, P., 2006, Molecular Gels: Materials with Self-assembled Fibrillar Networks, *Springer*, 978, Dordrecht.
- 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.
- 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.
- Yu, G., Yan, X., Han, C., Huang, F., 2013, Characterization of supramolecular gels, *Chemical Society Reviews*, 42 (2013): 6697-6722.
- Yu, H., Shi, K., Liu, D., Huang, Q., 2012, Development of a food-grade organogel with high bioaccessibility and loading of curcuminoids, *Food chemistry*, 131: 48-54.
- Zhang, T., Guo, Q., 2014, Polyoxometalate-based hybrid organogels prepared from a triblock copolymer via charge-driven assembly, *RSC Advances*, 4: 35055-35058.
- Zhang, T., Wu, Y., Xu, Z., Guo, Q., 2014, Hybrid high internal phase emulsion (HIPE) organogels with oil separation properties, *Chemical Communications*, 50: 13821-13824.
- Zhang, Y., Gu, H., Yang, Z., Xu, B., 2003, Supramolecular Hydrogels Respond to Ligand–Receptor Interaction, *Journal of the American Chemical Society*, 125 (45): 13680–13681.
- Zhou, S. L., Matsumoto, S., Tian, H. D., Yamane, H., Ojida, A., Kiyonaka, S., Hamachi, I., 2005, pH-Responsive Shrinkage/Swelling of a Supramolecular Hydrogel Composed of Two Small Amphiphilic Molecules, *Chemistry A European. Journal*, 11: 1130–1136.
- Zinic, M., Makarevic, J., Jokic, M., Raza, Z., Stefanic, Z., Kojic-Prodic, B., 2003, Chiral Bis(amino alcohol)oxalamide Gelators–Gelation Properties and Supramolecular Organization: Racemate versus Pure Enantiomer Gelation, *Chem. Eur. J.*, 9: 5567-5580.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Merve EKMEN
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : BATMAN 24.07.1987
Telefon : 544 889 58 09
Faks :
e-mail : mrvekmen72@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Batman Turgut Özal Anadolu Lisesi	2004
Üniversite	: Siirt Üniversitesi	2014
Yüksek Lisans	: Batman Üniversitesi	2019

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2014-2015	Batman Mesleki Teknik Anadolu Lisesi	Kimya Öğretmeni
2015-2018	Bilgikent Temel Lisesi	Kimya Öğretmeni
2018-2019	Yüksek Derece Etüt Merkezi	Kimya Öğretmeni