

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HİDROJEL VE
ORGANOJEL HİBRİT MATERYALLERİN HAZIRLANMASI
VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRANUR KIZILHAN

DENİZLİ, TEMMUZ - 2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**



**KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HİDROJEL VE
ORGANOJEL HİBRİT MATERYALLERİN HAZIRLANMASI
VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ESRANUR KIZILHAN

DENİZLİ, TEMMUZ - 2022

Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2021FEBE011 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

Esratur KIZILHAN

ÖZET

**KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN HİDROJEL VE ORGANOJEL HİBRİT
MATERYALLERİN HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ESRANUR KIZILHAN
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. YUSUF ÖZCAN)
(EŞ DANIŞMAN: PROF. DR. CEM GÖK)
DENİZLİ, TEMMUZ - 2022**

21. yüzyılda kontrollü ilaç salımıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, yapmış olduğumuz bu çalışmada son yıllarda önemi giderek artan organojel ve hidrojellerin elde edilen farklı türevlerinde yeni malzeme olan bigellerle çalışılmıştır. İki farklı jelin biraraya gelerek oluşturduğu bigellerin esnek özelliklerinden dolayı kozmetik, ilaç ve biyomalzemeler gibi biyoaktif maddelerin dağıtımı için üstün özellik gösterdiği daha önceki çalışmalardan bilinmektedir.

Bu çalışmada, ibuprofen etken maddesinin salımı için kantaron yağı, çörekotu yağı ve sorbitan monopalmitat organojellerinden bigel geliştirmek amaçlanmıştır. Bigeller, organojel çözeltisi polimer olan aljinat ile karıştırılarak hazırlanmıştır. Çalışmada karakterizasyon için farklı teknikler kullanılmış olup bigellerin mikro yapısı floresan mikroskobu ile incelenmiştir. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) yöntemi ile bigellerin kimyasal yapısı incelenmiştir. Bigellerin termal analizini gerçekleştirmek için Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) analizi kullanılmıştır. Jel şişme derecesi ise biyomalzemenin bağırsak içinde şişmesini gözlemlemek için pH 7,2’de gerçekleştirilmiştir. Bigellerin biyoyumluluğunu test etmek için HaCaT hücreleri kullanılmıştır. Kontrollü ilaç uygulama formülasyonları olarak bigellerin etkinliği *in vitro* deneyler ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bigeller doğal malzemelerden sentezlendiği için biyoyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Kontrollü ilaç salım kinetiği için Korsmeyer-Peppas, Higuchi, Birinci derece ve Sıfırıncı derece kinetik modelleri kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, ibuprofen ilaç salımı çeşitli polimer türleri tarafından kontrol edilmekte ve ayrıca bigellerin kinetik modelleme içinde Korsmeyer-Peppas kinetik modellemeyle daha iyi uyumluluk gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durumda yapılan bigellerin difüzyon yasasına bağlı olarak Fick difüzyon yasasına uygun olup olmadığı belirlenmiştir. Ele alınan tüm analizlerin sonuçlarına bakıldığında bigellerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde fiziksel ve mekanik özelliklerinin etkili olduğu anlaşılmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: BİGEL, HİDROJEL, ORGANOJEL, İBUPROFEN, KONTROLLÜ İLAÇ SALINIMI, KARAKTERİZASYON

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF HYDROJEL AND ORGANIC HYBRID MATERIALS FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY

MSC THESIS

ESRANUR KIZILHAN

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
BIOMEDICAL ENGINEERING**

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. YUSUF ÖZCAN)

(CO-SUPERVISOR: PROF. DR. CEM GÖK)

DENİZLİ, JULY 2022

In the 21st century, there have been many studies on controlled release of drugs. However, in this study that we conducted, the importance of organogels and hydrogels, which have become increasingly important in recent years, was explored using a new material, bigels, in various derived derivatives. It is known from previous studies that due to the flexible properties of bigels formed by the combination of two different gels, they show excellent properties for the distribution of biologically active substances such as cosmetics, drugs and biomaterials.

The aim of this study was to develop a bigel of centaury oil, black seed oil and sorbitan monopalmitate organogel to release the active ingredient ibuprofen. Bigeller was prepared by mixing an organogel solution with polymeric alginate. The study used various methods for characterization, and the microstructure of bigels was studied using fluorescence microscopy. The chemical structure of bigels was studied by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR). Differential scanning calorimetry (DSC) analysis was used to perform thermal analysis of bigels. The degree of swelling of the gel was carried out at pH 7.2 to monitor the swelling of the biomaterial in the intestine. HaCaT cells were used to test the biocompatibility of bigels. The effectiveness of bigels as drugs for controlled drug delivery was evaluated in experiments *in vitro*. It can be said that the resulting bigels are biocompatible, since they are synthesized from natural materials. Korsmeyer-Peppas, Higuchi, first order and zero order kinetic models were used for controlled drug release kinetics.

As a result of research, drug release of ibuprofen is controlled by various types of polymers, and bigels have also been found to show better compatibility with Korsmeier-Peppas kinetic modeling in kinetic modeling. In this case, it was determined whether the resulting bigels correspond to the Fick diffusion law depending on the diffusion law. Taking into account the results of all discussed assays, it became clear that the physical and mechanical properties of bigels are effective in systems with controlled release of drugs.

KEYWORDS: BIGEL, HYDROJEL, ORGANOJEL, IBUPROFEN, CONTROLLED DRUG DELIVERY, CHARACTERIZATION

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
SEMBOL LİSTESİ	viii
ÖNSÖZ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	3
2. GENEL BİLGİ	9
2.1 Hidrojeller	9
2.2 Organojeller.....	11
2.3 Aerojel.....	12
2.4 Emüljeller	14
2.5 Bigel	15
2.5.1 Bigeller İçin Kullanılan Malzemeler	17
2.5.1.1 Aljinat.....	17
2.5.1.2 Sorbitan Monopalmitat (Span 40)	19
2.5.1.3 Kantaron Yağı	20
2.5.1.4 Çörekotu Yağı	21
2.5.2 Bigellerin Avantajları.....	22
2.5.3 Bigellerin Kontrollü İlaç Salım Uygulamaları.....	23
2.6 Kontrollü İlaç Salınımı.....	25
2.6.1 Kontrollü İlaç Salımda Kullanılan Sistemler.....	27
2.6.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler	29
2.6.1.2 Çözünme Kontrollü Sistemler	31
2.6.1.3 Çözücü Kontrollü Sistemler	31
2.6.1.4 Ayarlanabilir Sistemler	32
2.6.1.5 Biyobozunur Sistemler	32
2.7 İlaç salım kinetiği ve mekanizması	33
2.7.1 Sıfıncı Dereceden Kinetik	35
2.7.2 Birinci Dereceden Kinetik	35
2.7.3 Higuchi Kinetiği.....	36
2.7.4 Korsmeyer-Peppas Kinetiği	36
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar	38
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler	38
3.1.2 Kullanılan Cihazlar	39
3.1.2.1 Manyetik Karıştırıcı	39
3.1.2.2 Çalkalayıcı Su Banyosu	40
3.1.2.3 Hassas Terazi.....	40
3.1.2.4 Floresan Mikroskop.....	41

3.1.2.5	FT-IR Analizi	41
3.1.2.6	DSC Analizi	42
3.1.2.7	UV-vis Analizi	42
3.1.2.8	Saf Su Cihazı	43
3.2	Deneyin Yapılışı.....	43
3.2.1	Hidrojenlerin Hazırlanması.....	43
3.2.2	Organojellerin Hazırlanması.....	44
3.2.3	Bigellerin Hazırlanması	44
3.3	Şişme oranı.....	47
3.4	Floresan Mikroskop	47
3.5	Karakterizasyon Çalışmaları	48
3.5.1	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) ...	48
3.5.2	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Cihazı (DSC)	48
3.6	Hücre Çalışmaları.....	48
3.6.1	<i>İn vitro</i> Sitotoksosite Çalışmaları	49
3.7	<i>İn vitro</i> İlaç Salınım Çalışmaları	50
3.7.1	İbuprofen İlaç Aktif Maddesinin Standart Grafiği.....	50
3.7.2	Bağırsak Simülasyon Çalışması.....	51
3.8	İstatistiksel Analiz.....	52
3.8.1	Kontrollü İlaç Salım Kinetiklerinin İncelenmesi	52
4.	BULGULAR	53
4.1	Floresan Mikroskop	53
4.2	FT-IR Analizi	53
4.3	DSC Analizi	55
4.4	Şişme Testi Sonuçları.....	56
4.5	Sitotoksosite Çalışma Sonuçları	57
4.6	<i>İn vitro</i> İlaç Salım Sonuçları	58
4.7	Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kinetik Modelleme Sonuçları	58
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	64
6.	KAYNAKLAR.....	67
7.	ÖZGEÇMİŞ	79

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.2: Jellerin sınıflandırılması.....	5
Şekil 2.1: Hidrojellerin şematik gösterimi.....	10
Şekil 2.2: Organojel türleri ve oluşum mekanizmaları.....	12
Şekil 2.3: Aerojellerin sol-jel metodu ile gösterimi.....	13
Şekil 2.4: Bigel yapılarının oluşumu.....	16
Şekil 2.5: Aljinik asit (a) ve sodyum aljinatın (b) moleküler yapıları.....	18
Şekil 2.6: Sorbitan monopalmitat molekül yapıları.....	19
Şekil 2.7: Kantaron bitkisinin genel görüntüsü.....	20
Şekil 2.8: Çörekotu bitkisine ait görsel.....	21
Şekil 2.9: Alışılmış dozaj formları ve kontrollü ilaç salım sistemlerin karşılaştırılması.....	26
Şekil 2.10: Farklı ilaç salım mekanizmalarında bulunan etken maddenin kan içinde zamana bağlı değişim grafikleri: enjeksiyon metodu (iv), standart ilaç dozajı (i), kontrollü ilaç salımı (iii), sürekli ilaç salımı (ii), geciktirilmiş ilaç salımı (v).....	28
Şekil 2.11: Biyopolimer yapıli malzemelerin difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi.....	30
Şekil 2.12: Biyobozunabilir sistemlerin şematik gösterimi.....	33
Şekil 3.1: Manyetik karıştırıcı.....	39
Şekil 3.2: Çalkalayıcı su banyosu.....	40
Şekil 3.3: Hassas terazi.....	40
Şekil 3.4: Floresan mikroskobu.....	41
Şekil 3.5: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrum Cihaz Görseli.....	41
Şekil 3.6: Diferensiyel Taramalı Kalorimetre Cihaz Görseli.....	42
Şekil 3.7: UV/Vis-spektrofotometre cihazı.....	42
Şekil 3.8: Saf su cihazı.....	43
Şekil 3.9: Organojellerin hazırlanması; a) çörekotu yağı içerikli organojel, b) kantaron yağı içerikli organojel.....	44
Şekil 3.10: Kantaron yağı ile oluşturulan bigelin ters tüp yöntemi.....	45
Şekil 3.11: Çörekotu yağı ile oluşturulan bigelin ters tüp yöntemi.....	45
Şekil 3.12: İlaçlı içerikli bigellerin boncuk yapısı; a) Kantaron yapı içerikli bigel, b) Çörekotu yağı içerikli bigel.....	46
Şekil 3.13: İlaçsız bigellerin boncuk yapısı; a) Kantaron yapı içerikli bigel, b) Çörekotu yağı içerikli bigel.....	46
Şekil 3.14: Bigellerin 24 saat oda sıcaklığında kurutulmuş a) ilaçlı bigeller, b) ilaçsız bigeller.....	47
Şekil 3.15: HaCat Hücre hattı.....	49
Şekil 3.16: İbuprofen ilaç kalibrasyon eğrisi.....	50
Şekil 4.1: Floresan mikrografları: (a) B1, (b) B3 yapı analizleri.....	53
Şekil 4.2: Bigellerin FT-IR grafiği.....	54
Şekil 4.3: Bigelin DSC termogramı grafikleri.....	56
Şekil 4.4: Bigellerin numunelerin şişme davranışın zamana göre değişimi.....	56
Şekil 4.5: Farklı konsantrasyonlar içindeki bigellerin HaCaT hücre canlılığına etkileri.....	57

Şekil 4.7: B2 bigelin Birinci derece kinetik modelleme grafiği.	59
Şekil 4.8: B2 bigelin Sıfıncı derece kinetik modelleme grafiği.....	60
Şekil 4.9: B2 bigelin Higuchi kinetik modelleme grafiği.....	60
Şekil 4.10: B2 bigelin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.	61
Şekil 4.11: B4 bigelin Sıfıncı derece kinetik modelleme grafiği.	61
Şekil 4.12: B4 bigelin Birinci derece kinetik modelleme grafiği.	62
Şekil 4.13: B4 bigelin Higuchi kinetik modelleme grafiği.....	62
Şekil 4.14: B4 bigelin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.	63

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: Etkin madde salımında kullanılan matematiksel modellemeler.	37
Tablo 3.1: Hazırlanmak istenen bigellerin içerikleri.....	45
Tablo 4.1: HaCat hücre hattı ile yapılan numunelerin sitotoksik sonuçları.....	57
Tablo 4.2: Bigellerde ilaç salım kinetiği modellemeleri.	59

SEMBOL LİSTESİ

Ca⁺²	:	Kalsiyum iyonu
dak	:	Dakika
DMEM	:	Dulbecco Modifiye Eagle Medyumu
DMSO	:	Dimetil Sülfoksit
DSC	:	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi
EC50	:	Etkili Dozları
FBS	:	Fetal Sığır Serumu
FTIR	:	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
g	:	Gram
HCl	:	Hidroklorür Asit
KCl	:	Potasyum Klorür
LMOG	:	Düşük Moleküler Ağırlıklı Bileşenler
MET	:	Metronidazol
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
MTT	:	3-[4,5-dimethyltriazol-2-y1]-2,5-diphenyl tetrazolium
nm	:	Nanometre
°C	:	Santigrat derece
PBS	:	Fosfat Tamponlu Tuzlu Su
pH	:	Potansiyel Hidrojen
R²	:	Korelasyon Katsayısı
rpm	:	Dakikadaki devir sayısı
SMS	:	Sorbitan Monostearat
Span 40	:	Sorbitan Monopalmitat
UV-vis	:	Görünür Alan Spektrofotometresi
XRD	:	X-Işını Difraksiyon Spektroskopisi
µl	:	Mikrolitre
M	:	Molar
µm	:	Mikrometre
UV	:	Ultraviyole

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin yürütülmesinde bilgilerini ve deneyimlerini esirgmeden yardım eden saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Yusuf ÖZCAN'a, süreç içinde aynı şekilde bilgisi ve tecrübesi ile yardımcı olan eş danışmanım Prof. Dr. Cem GÖK'e saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Biyomalzemenin oluşturulması aşamasında ihtiyaç duyulan laboratuvar bilgisi konusunda karşılıksız yardımda bulunan Dicle ERDEN GÖNENMİŞ'e teşekkür ederim.

Tez içerisinde yapılması gereken biyolojik testlerde laboratuvar imkanlarını bize açan Prof. Dr. Şevki ARSLAN'a ve *in vitro* ve sitoksisite çalışmalarında yardımcı olan Doğukan MUTLU'ya ve Hale Ayşe KARAMAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde her daim yanımda olan sevgili aileme, dostlarıma ve arkadaşlarıma maddi ve manevi destekleri için teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Günümüzde kontrollü ilaç salım sistemleri için kullanılan teknoloji ile ilaçlar hem zamansal hem de uzamsal olarak kullanılmaktadır. Bu kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinin temelinde ise birçok hedef bulunmaktadır. Bu hedefler; ilacın/ilaçların tipine ve hastalığın akut veya kronik olmasına bağlıdır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, biyolojik olarak yarı ömrü kısa olan ilaçlar için tasarlanmıştır. Bundan dolayı kontrollü ilaç salımı terimi, hem ilacın günler/haftalar/aylar/yıllar boyunca sürekli olarak verilmesi hem de tek seferlik verilmesi anlamına gelmektedir (Huang ve Brazel, 2001).

Kontrollü ilaç salım sistemleri için kullanılan birçok formülasyon bulunmaktadır. Bunlar; tabletler, jeller, implantlar ve cihazlar gibi formülasyonlardır. Bu kontrollü ilaç salımı sırasında ilaçların salım sistemlerini kontrol eden birincil mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar; membran difüzyon, matris difüzyonu, ozmos ve biyolojik bozunma olarak sıralanabilir.

Bigeller, bağımsız jelatörler tarafından ayrı ayrı stabilize edilen iki karışmaz sıvı fazdan oluşmaktadır. Sıvı fazın immobilizasyonu, ara yüzey serbest enerjisinde belirgin bir azalmaya neden olur (Fortini 2012). Bigeller bu mikro mimarileri nedeniyle, iki fazlı jeller olarak kabul edilebilirler. Böylelikle bigeller, ilaç ve biyomedikal endüstride uygun bir biyomalzeme olmasını sağlayan farklı birçok özelliği bulunmaktadır. Bu özellikler kanser tedavisinde ilaçların etki süreleri artması ve dermatolojik ürünlerde ise biyoyumluluk özelliği ile cilt üzerinde ilacın tahriş etme özelliğini azaltmaktadır (Pal ve Srivastava 2014). Bigeller diğer jel formülasyonları ile karşılaştırma yapıldığında birçok avantaja sahiptir. Örneğin bigellerin kayma modülü, işlem parametrelerini ve jelleştiricinin konsantrasyonunu değiştirerek geniş bir frekans aralığında elde edilebilir. Burada parçacıkların oluşturduğu ağlar uzun süre stabildir. Böylece bigeller diğer jellere kıyasla daha dirençlidir. Bu durum tek bileşenli jellerde, stresin sabit kaldığı ve tek bileşenli jellerin bigellere göre stresin kolaylıkla gevşemesine bağlanabilir (Di Michele ve diğ. 2014). Bu sınıf bigellerin yüksek derecede ayarlanabilir esnekliği bulunmaktadır (Stratford

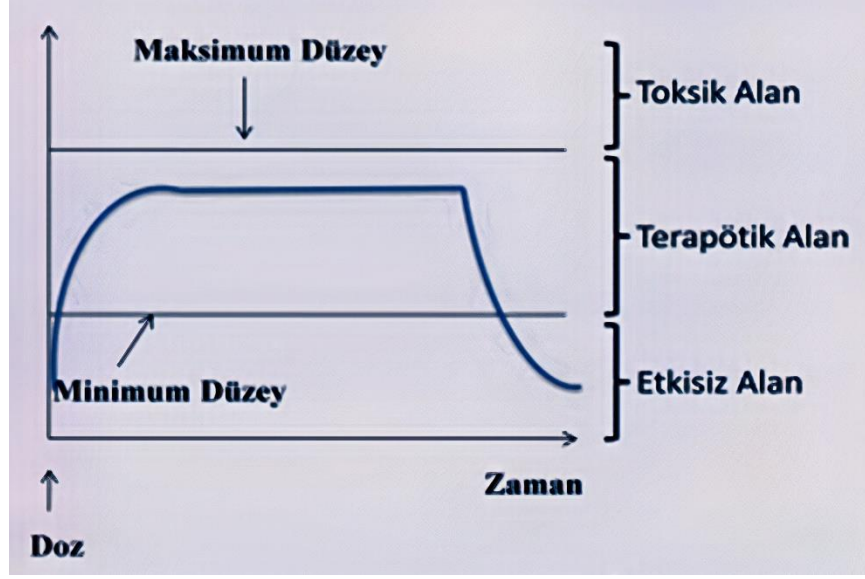
ve diğ. 2005). Bu özelliklerin yanı sıra bigellerin serinletici ve nemlendirici etkisi de bulunmaktadır. İlacın bigellerden cilde emilimi sırasında, hidrojeller ve oleojeller yapılarına benzer şekilde emilimi gerçekleşir ve böylece serinletici ve nemlendirici etki oluşmaktadır. Bigeller hem organojel hem de hidrojellerden oluştuğundan, organojel için bir jelleştirici ve genellikle hidrojel fazında kullanılan jelleştirici polimer içermektedir. Böylece bigellerin hazırlanmasında kullanılan polimerler, doğal veya sentetik kökenli olabilir. Bigeller fiziksel olarak stabil olmasının yanında ayrıca iyi yumuşatıcı ve nemlendirici özellikte göstermektedir (Rehman ve Zulfakar 2016).

Bu tez çalışması kapsamındaki temel amaç, organojel ve hidrojeller yardımıyla oluşturulacak özgün bigeller üretilmesi ve biyomalzemelerin geliştirilmesidir. İlk olarak hazırlanacak organojelatörler için kullanılacak çörekotu yağı ve kantaron yağının literatürde ilk defa yer alması ve oluşan bigellerin ise kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilaçların salımının sürelerinin uzaması beklenmektedir. Bu sonuçların alınmasıyla beraber bigellerin işlem parametresi ve kayma modülü, jelleştirici konsantrasyonunu değiştirerek veya iyileştirerek geniş bir frekans aralığı oluşturulabilir. Bu oluşan bigelerde özellikle kullanılacak olan organojellerin daha önceki çalışmalarda kullanılmaması ve hidrojellerle oluşturulacak olan kombinasyonların özgün olması önemli olup literatürde yer aldığı gibi farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanacaktır. Böylece farklı konsantrasyonlarda hazırlanan hibrit malzemeler pH, sıcaklık ve karıştırılma hızı dikkate alınarak kontrollü ilaç salımında kullanılacak hibrit malzemelerin üretilmesi amaçlanmaktadır. Bu kapsamda, hibrit malzemeler oluşturmak için *in vitro* ortamda ibuprofen ilaç ile gastrointestinal sistemi için basit bir bağırsak simülasyonu yapılarak oluşturulan bigellerin kontrollü ilaç salım sistemlerindeki potansiyelleri gözlemlenecektir. Gözlem sırasında oluşturulan hibrit malzemenin biyoyumluluğu, inert olması, salım süresi vb. gibi özelliklerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Oluşturulan hibrit malzeme ile birlikte uzun süre ve sık kullanım gerektiren ilaçların daha az kullanılarak tedaviye devam edilmesi ve bu sayede hastanın fazla ilaca maruz kalmaması amaçlanmaktadır. Bu tez çalışmasında, hibrit malzeme kullanılması planlanan ilacın haricinde başka ilaçların (metradizol, ibuprofen ve kanser ilaçlarının etki maddeleri gibi) da kullanabilmesine olanak sağlayarak literatüre katkı sağlaması hedeflenmektedir.

Yapılan literatür araştırmalarında, bigellerin son yıllarda kontrollü ilaç salınım alanında önem kazanmasıyla birlikte bigeller ile bu alanda yapılmış olan çalışmaları belirli bir sayıyı geçmemektedir. Bu sebeple planlanan tez konusunun literatüre katkısıyla gelecekteki çalışmalara öncülük etmesi öngörülmektedir. Yapılan literatür incelemesinde, bigellerin son yıllarda kontrollü ilaç salım konusunda önem kazandığını ve böylece bigellerin hazırlanması, karakterizasyonu ve özellikle kontrollü ilaç salımına ilişkin çalışma olmasına rağmen; organojeltörlerin kantaron yağı ve çörekotu yağı ile hazırlanmasında ve litaretür de belirtildiği gibi örnek ilaç olarak çoğunlukla metronizol kullanılması yerine ibuprofenin kullanılması ve bu ilacın son dönemlerde hafif ağrı kesici grubunda olmasında dolaylı çalışmaya hem uygulama hem prosedür bakımından özgünlük sağlayacaktır.

1.1 Literatür Özeti

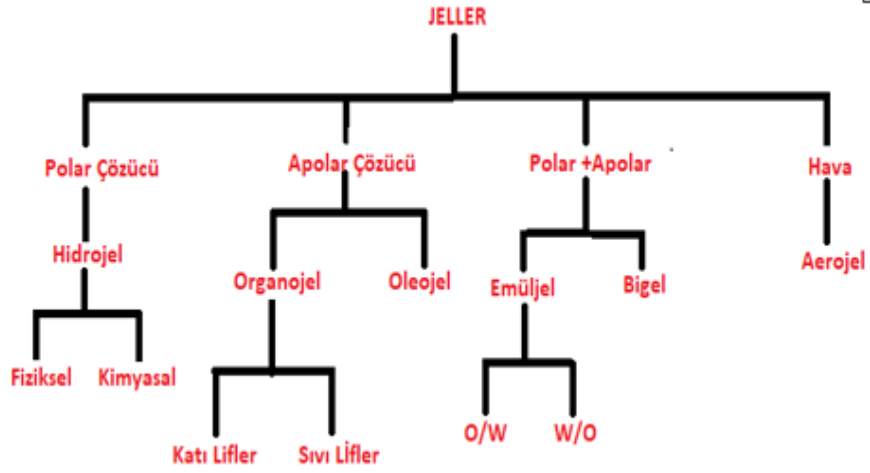
Kontrollü ilaç salım sistemlerinin kullanım sırasındaki önemi, ilaçların ilk geçiş metabolizmasını önler, ek olarak plazma ilaç konsantrasyonunu terapötik bölge içinde tutar ve ilacın hasta uyumunu artırır. Kişiye ilaç verildiğinde terapötik cevabı görebilmek için önemli ölçüde vücudun ilgili bölgesinde absorbe edilmesi gerekmektedir. Terapötik bölgeye ilaç salınımının etkili olabilmesi için ilacın dozaj formundan salım ve bölgeye absorpsiyon hızının kontrol edilmesi gerekmektedir (Paolino ve diğ. 2006). Bu terapötik bölgede kontrollü ilaç salım sistemleri kullanılarak tedavinin etkisinde artışlar gözlenmiştir. Kullanacağımız sistem ilacın ideal bir süre içinde terapötik bölgeye sabit hızla salım yapılmasını sağlamaktadır. Ağızdan alınan ilaçlar klasik yöntem olarak tablet ve kapsül formuna ek olarak bulunmaktadır. Ayrıca yanında, enjeksiyon yoluyla da vücudumuza ilaç alımı gerçekleşmektedir. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimi Şekil 1.1'de gösterilmektedir.



Şekil 1.1: İlaç-plazma kontrasyonunun zamanla değişiminin kontrollü ilaç salım yapan dozaj şekli.

Literatüre bakıldığında, jel dozaj formlarının kullanımı kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında daha çok dikkat çekmektedir. Son yıllarda kontrollü ilaç salım sistemlerinde üç boyutlu bir ağ yapısında bulunan boşluklar içinde hareketsizleştirilmiş, lipofobik veya hidrofilik bir çözücü içeren yarı katı bir sistem olarak tanımlanan jellerin farklı dozaj formlarında kullanımı büyük bir ilgi görmektedir (Abdallah ve Weiss 2000). İlâveten jeller Şekil 1.2’de tipik olarak, sıkışmış sıvı fazın doğasına göre organojeller ve hidrojeller olarak sınıflandırmıştır (Rehman ve diğ. 2014).

Ayrıca, jellerin ayarlanabilir mekanik özellikte olması kozmetik, tıp, biyomateryaller ve gıda teknolojilerinde biyoaktif ajanların verilmesi için avantaj sağlamaktadır (Qaiser ve diğ. 2009). Bilindiği üzere maddeler sıvı fazın yapısına göre hidrojellere ve organojellere ayrılabilir. Bir hidrojelde sıvı faz su iken, bir oleojel sıvı faz da lipofiliktir. Hidrojeller ve oleojellerin yanı sıra; emüljeller, bigeller ve arojeller gibi diğer bazı jel türleri de ilaçların dermal uygulaması için rapor edilmektedir (Pal ve Srivastava 2014).



Şekil 1.2: Jellerin sınıflandırılması.

Bigelin en büyük avantajı, emülsiyonlara (yağ içinde su ve su içinde yağ), kremlere, emüljellere, hidrojelere ve oleojellere kıyasla gelişmiş stabilitesidir, bu da onu farmasötik veya kozmetik uygulamalar için güçlü bir taşıyıcı yapar. Bigellerin bu gelişmiş fizikokimyasal stabilitesi, üç boyutlu bir jel ağında mobil fazların hareketsizleştirilmesine bağlı olarak ortaya çıkan ekstrasın kolloidal dispersiyonların oluşumuna bağlanabilir. Oda sıcaklığında saklandığında, iki bileşen ayrılmaz ve stabil kalır. Hidrojeller, yağsız, su ile kolay yıkanabilirler, ancak doğası gereği sadece hidrofilik ilaçlar taşıyabilirler ve cilde nüfuz etmeleri sınırlıdır. Her iki bileşenin varlığı nedeniyle hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçları barındırabilirler. İki jelin birleştirilmesi sinerjik bir etkiye sahip olabilir, bu da hem hidrofilik hem de lipofilik oranların varlığına bağlı olarak gelişmiş ilaç geçirgenliği ile sonuçlanabilir (Lupi ve diğ. 2016).

Behera ve arkadaşları 2014 yılında yayımladıkları çalışmalarında bigellerin antimikrobiyal ve zayıf kimsiyal bağ kuran ilaçların salım ilgili özelliklerini araştırmak istemişlerdir. Bu amaçla ayçiçek yağı içeren nişasta ve nişasta içermeyen polisakkarit bazlı bigellerin özelliklerini ve bunların metronidazol ve probiyotiklerin kontrollü dağıtımındaki uygulamalarını araştırmaktadır. Bigeller, Span 40 ve ayçiçek yağı organojellerinin sulu polisakkarit solüsyonu ile karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Bigellerin mikro yapısı floresan mikroskop ile karakterize edilmiştir. Bigeller daha sonra doku analizi kullanılarak mekanik özellikleri açısından karakterizasyonu yapılmıştır. Jellerin akış davranışı reometre kullanılarak incelenmiştir. Mikrograflar, sürekli sulu fazda organojellerin eşit dağılımını göstermektedir. Bigeller, doğası gereği

kayma incelmesi davranışıyla viskoelastik bir yapıda bulunmaktadır. Bigellerden metronidazol salınımı difüzyon aracılığıyla yapmaktadır. Bu bigeller, iyi antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Bigeller içinde kapsüllenen probiyotikler, serbest hücrelere kıyasla mide ve bağırsak ortamına toleransı bulunmaktadır. Ön çalışmalara bakıldığında geliştirilen bigellerin zayıf çözünür ilaçlarda ve probiyotik ilaçların salımında etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (Behera ve diğ. 2014).

Son zamanlarda, kontrollü ilaç verme uygulamaları için jel bazlı formülasyonların geliştirilmesine çok dikkat çekilmiştir. Burada iyonik (akasya zamkı) ve iyonik olmayan (guar zamkı) sakızların sıvı dolu organojellerle hazırlanan bigellerin özelliklerine etkisi rapor edilmiştir. Mikroskopik çalışma, guar zamkı bigel de floküle yapının varlığını öne sürerken; akasya zamkı, bigel sakızında topaklaşmamış bir yapı gözlemlenmiştir. Kızılötesi spektroskopi, bigelerde polisakkaritlerin varlığını göstermiştir. Guar zamkı bigelin mekanik özellikleri akasya bigel sakızından daha iyi bulunmuştur. İletkenlik ve salım özellikleri akasya bigel sakızının üstün özelliklerini ortaya koymuştur. Bu, akasya bigelin iyonik doğasının, kontrollü ilaç dağıtımında önemli bir rol oynadığını ve onu istenen farmasötik uygulamalar için potansiyel bir bigel haline getirildiğini gösterilmiştir (Sahoo ve diğ. 2015).

Singh ve arkadaşlarının çalışmasında, antimikrobialerin iyontoforetik teslimi için karbopol bazlı bigellerin geliştirilmesi ve karakterizasyonu açıklanmaktadır. Bigeller, karbopol su jeli ve sorbitan monostearat (SMS) susam yağ bazlı oleojellerin karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Jellerin moleküler karakterizasyonu FT-IR spektroskopisi ve reflektans spektroskopisi ile yapılmış ve elektriksel özellikler empedans spektroskopisi ile incelenmiştir. Metronidazol yüklü bigeller, iyontoforetik uygulamaları açısından değerlendirilmiştir. FT-IR spektrumları, jel formunda bulunan yapıların bileşenlerinin arasında hem moleküller arası hemde molekül içi hidrojen bağı oluşumu görülmektedir. Yansıma spektroskopisi, daha yüksek miktarda aquajel içeren bigelerde daha yüksek absorpsiyon derinliği göstermiştir. Bigeller doğası gereği elektro iletkeni. Daha yüksek oleojel bileşimi içeren jeller, daha yüksek yığın direnci ve daha düşük ilaç salımı göstermiştir. İyontoforetik uygulama çalışması, sabit akım kaynağının etkisi altında metronidazol salınımında %13-38 artış göstermiştir. Jellerin

ilaç salımı çalışması ile, jellerin iyontoforetik ilaç verme uygulamaları için matris olarak da kullanılabilmesi öne sürülmektedir (Singh ve diğ. 2014).

Periodontal hastalıkları tedavi etmek için yerel ilaç dağıtım sistemlerinin kullanımı daha fazla dikkat çekmiştir, çünkü aktif madde doğrudan etkilenen bölgeyi hedef alır ve bu da sistemik yan etkileri en aza indirmektedir. Sistemin yan etkilerinin en aza indirilmesi nedeniyle araştırmanın amacı, oral mukozaya uygulanabilen metronidazol (MET) içeren lokal dağıtım sistemleri olarak farklı jel formülasyonları (bigel, hidrojel ve oleojel) geliştirmek ve karakterize edilmektir. Formülasyon tipinin mekanik, reolojik ve yapışkan özellikler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Mikronize MET içeren formüle edilmiş hidrojel ve bigeller, ticari olarak temin edilebilen metronidazol merhem ile karşılaştırıldığında ilaç salımı ve antimikrobiyal aktivite açısından daha iyi formülasyonlar olarak kabul edilmiştir (Chyzy ve diğ. 2020).

Bigel kavramı diğer jel formülasyonlarına kıyasla oldukça yenidir. Bigeller, yüksek bir kesme hızı uygulanarak iki jel fazının birlikte karıştırıldığı ve görsel olarak bakıldığında tek bir jel olarak görüldüğü homojen yarı katı dispersiyon sistemleridir. Her bir bigeldeki iki jel, spesifik bir jelleştirici kullanılarak ayrı ayrı hazırlanmaktadır. Bigeller her iki fazın da avantajlarına sahiptir ve çok kararlıdır. Bigelin hazırlanmasında kullanılan iki jel, özdeş (fazda ayrılmış sistemler olan suda su bigelleri) veya doğası gereği farklı veya bir hidrojin amalgamı olabilir (Singh ve diğ. 2018). Bu bigel sistemlerinde jeller genellikle iki bileşenden oluşan yarı katı sistemlerdir, bir çözücü olarak işlev gören bir sıvı bileşen (polar veya apolar olabilir) ve bir jelleştirici madde olarak işlev gören bir katı bileşen (çoğunlukla jelatör) olarak belirtilmiştir (Shake ve diğ. 2018).

Wakhet ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, formülasyonların özelliklerindeki farklılıklar hakkında fikir sahibi olmak için agar-jelatin bazlı ko-hidrojel, emuljeller ve bigellerin derinlemesine karakterizasyonu açıklanmaktadır. Hidrojel, kontrollü ilaç salımı için araç olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, oysa emuljeller ve bigeller kavramı nispeten yenidir. Formülasyonlar, taramalı elektron mikroskopu, FT-IR spektroskopisi, X-Işını Difraksiyon spektroskopisi (XRD) ve mekanik özellikler ile karakterize edilmiştir. İlaç verme aracı olarak kullanılan formülasyonların biyouyumluluğu ve yeteneği de incelenmiştir. Taramalı elektron mikrografları, ko-hidrojel, emuljel ve bigelin agar-jelatin kompozit

matrisleri içinde dahili fazların varlığı gösterilmiştir. FT-IR ve XRD çalışmaları, emuljellerin ve bigellerin daha yüksek kristalliğini ortaya koymuştur. Emüljel ve bigelin elektriksel empedansı ve mekanik stabilitesi hidrojele göre daha yüksek ölçülmüştür. Hazırlanan formülasyonların biyolojik olarak uyumlu olduğu ve ilaç verme uygulamaları için uygun olduğu bulunmuştur. (Wakhet ve diğ. 2015).

Son yıllarda gıda, ilaç ve kozmetik endüstrisindeki yaygın uygulamaları nedeniyle bigeller önem kazanmaktadır. Hem hidrojeller hem de oleojellerin faydalı özelliklerinin varlığı hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların yükleme kapasitesinin yanı sıra hasta uyumunu da geliştirir. Şimdiye kadar, araştırmacılar topikal uygulamalar için kontrollü ilaç dağıtımı için bigel sistemleri araştırılmıştır. Bu sistemler akademik araştırmalarda araştırılmış ancak ticari ürünler henüz oluşturulmamıştır. Bu nedenle, topikal uygulamalar için ideal kontrollü dağıtım araçları olarak tespit etmek amacıyla, bigellerin stabilitesi, toksisitesi ve biyoeşdeğerliği gibi potansiyel konuları ele almak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Singh ve diğ. 2018).

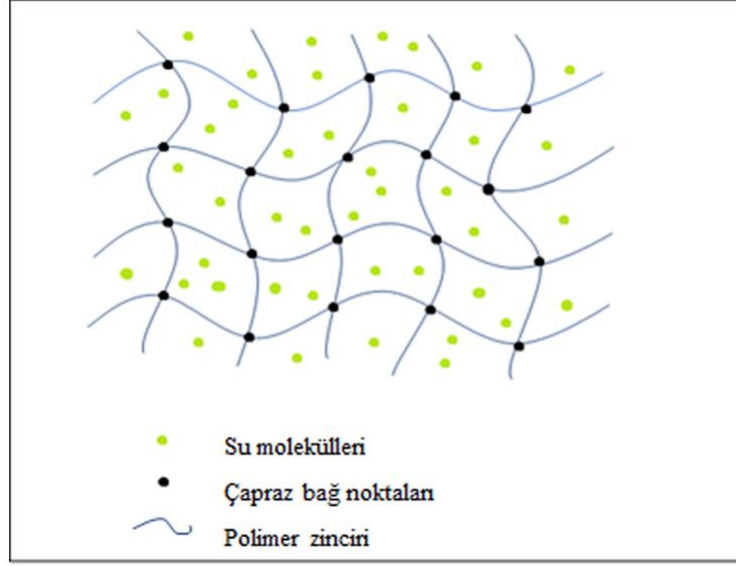
Son yıllarda oldukça ilgi duyulan kontrollü ilaç salım sistemleri çalışmaları üzerine yapılması amaçlanan deneysel çalışma ile elde edilecek bulgu ve sonuçlar bilimsel literatüre kapsamlı ve dinamik katkılar sağlayacaktır. Elde edilen bulguların nitelikli dergilerde yayınlanarak çeşitli bilimsel konferanslarda ve etkinliklerde sunulması da amaçlanmaktadır. Sonuç olarak bu çalışma da hazırlanacak olan hibrit malzemelerin (bigel); organojeller ve hidrojellerden oluşturulmasından dolayı özgünlük sağlayan bir çalışma olacağını ve biyomedikal alanda olduğu gibi interdisipliner alanlara önemli katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİ

2.1 Hidrojeller

Hidrojeller yapısında çok miktarda biyolojik sıvıyı ve suyu absorplayabilen polimer yapılardır. Bu polimerik yapılar kovalent bağlar, çapraz bağlanma, van der Waals kuvvetleri, hidrojen bağları gibi bağlarla etkileşim kurmaktadır. Üç boyutlu ağ yapıları ile şişme özelliğine sahiptirler (Discher ve Eisenberg 2002). Şişme özelliğinin etkileyen en büyük özellik ise çapraz bağların olmasıdır. Böylece çapraz bağlar sayesinde hidrojellerin biyolojik sıvı ve su tutma kapasitesi değişiklik göstermektedir (Costantino ve Boraschi 2012). Ayrıca hidrojeller çok fazla su bulundurma kapasitesinden dolayı yumuşak ve esnek özellik göstermektedir ve bu özellikler canlı dokusuyla da benzerlik gösterdiği için önem taşımaktadır (Baysal 1981). Hidrojel ile ilgili şematik yapı Şekil 2.1’ de gösterilmiştir.

Hidrojel oluşum mekanizmasına göre jelatör moleküllerinin kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanmasıyla oluşmaktadır. Hidrojel hazırlanması için kullanılan jelatörler hidrofilik özellik göstermektedirler. Böylece fiziksel çapraz bağlardan oluşan hidrojeller “tersinir” veya “fiziksel” hidrojeller olarak adlandırılmaktadırlar. Fiziksel hidrojeller dediğimiz kristalitler, van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağı gibi çapraz bağları içermektedirler. Bunun yanında kimyasal çapraz bağlardan oluşan hidrojeller ise kovalent olarak bağlı çapraz ağlar yoluyla oluşan “kimyasal” veya “kalıcı” jeller olarak adlandırılmaktadırlar (Hoffman 2002).



Şekil 2.1: Hidrojellerin şematik gösterimi.

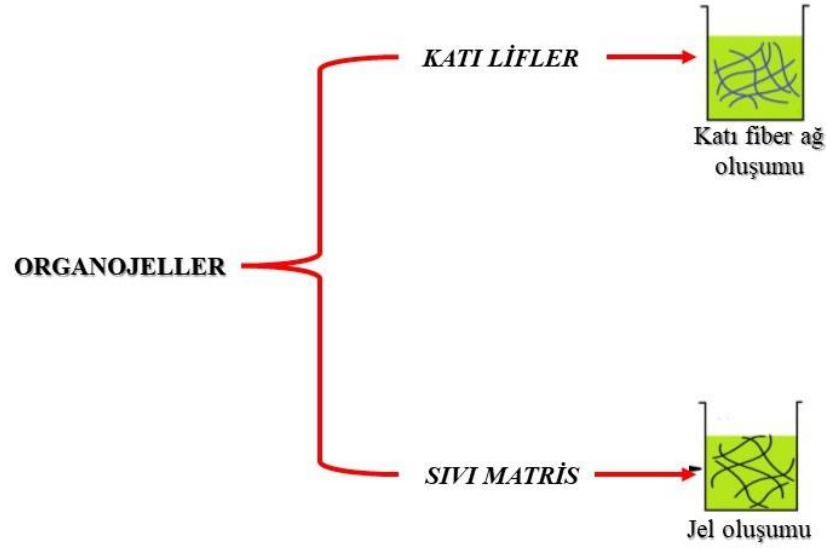
Hidrojeller diğer biyomalzeme formları gibi büzüşme ve şişme özelliği göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde son zamanlarda Genetik, Doku mühendisliği, Biyomühendislik ve Biyomedikal Mühendisliği gibi birçok alanda çalışmalar için ve medikal uygulamalarda biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Özellikle kontrollü ilaç salım sistemlerinde hidrojellerden yararlanılmıştır. Hidrojellerden ilaç salım sistemlerinde, temel olarak iki farklı mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar, difüzyon ve kimyasal olarak gerçekleşmektedir. İlaç salım sistemlerinde, difüzyon olayını ilacın polimer matrisi boyunca gerçekleşmektedir. Bu durumda ilacın hidrojel ve çevresiyle oluşturduğu konsantrasyon gradyantına bağlı olarak değişmektedir. İlaç salımının gerçekleşmesi hidrojel matrisindeki bozunma ile meydana gelmektedir. Bunun yanında kimyasal olarak ilaç salım mekanizmasını etkileyen birinci faktör şişmedir. Hidrojellerin şişme özelliği ise sıcaklık, pH ve enzimatik etki gibi dış koşulların etkilerinde meydana gelmektedir (Mohdamin ve diğ. 2012). Bu iki tip ilaç salım yolları hedeflenen ilaç salım sistemleri için iyi kabul edilmektedir ve difüzyon yoluyla ilaç salım, spesifik olmayan ve lokalize ilaç salım için daha yaygın olarak kullanılırken kimyasal simülasyon yoluyla ilaç salımı ise oral yol ile ilaç taşıma sistemleri için uygun olarak kullanılmaktadır (Peppas ve diğ. 2000).

Biyomedikal Mühendisliği alanında; hücre kapsülleme, doku onarımı ve büyüme faktörlerinin kontrollü dağıtımı gibi konularda hidrojellerin uygulamalarında çok fazla artış bulunmaktadır (Cho ve diğ. 2012).

2.2 Organojeller

Organojellerdeki jel oluşumunda, organojelatörlerin kendi kendini birleştirmesi sebebiyle üç boyutlu yapıların oluşması sağlanmaktadır. Bu tür organojelatörlerin üç boyutlu lifleri ya katı ya da sıvı olabilirler (Vintiloiu ve Leroux 2008). Organojellerin temel olarak yapılarının etkilenmesinde organojelatörlerin yapısal kabiliyetleri ve dahil edilen ilaç ve biyoaktif maddelerin özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Burada üç boyutlu organojel yapısı, jel hazırlama yöntemi ve ilgili bileşenler arasındaki etkileşimler gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Hashizaki ve diğ. 2009). Bu etkileşimler içinde kandelila mumu, pirinç kepeği mumu ve şeker kamışı mumu gibi birçok lipofilik içerikli transdermal ilaç taşıma sistemleri için organojelatörler bulunmaktadır (Almeida ve Bahia 2006). Bu organojeller termodinamik olarak stabil olup biyoyumluluk özelliği göstermektedir. Böylece bu organojeller ilaç salım sistemler için uygun taşıyıcılardır (Kumar ve Katare 2005).

Organojellerin oluşması için iki ayrı mekanizma bulunmaktadır. Şekil 2.2'de bu iki mekanizma şematik olarak gösterilmektedir. Bu mekanizmalardan ilki katı jelatör ağı ile organojellerin oluşumunu içerir. Burada jelatör tamamen çözünene kadar apolar çözücü içinde karıştırılmaktadır. Belli ısıda karıştırılan jelatörlerin kristalleşmesi için sıcaklık oda sıcaklığına düşürülür. Bu sıcaklık düşüşünden sonra kristalleşeren çözücünün üç boyutlu bir ağ yapısı oluşmaktadır. İkinci mekanizmada ise sıvı dolu yapılardan organojeller elde edilmektedir. Bu yöntemde, apolar çözücülerde yüzey aktif madde çözeltisine polar çözücüler eklenmesi ile oluşmaktadır. Bu durumda ters misel yapılarının oluşmasını sağlamaktadır. Ters misel olarak adlandırılan yapılar çözücüyü hareketsiz hale getiren üç boyutlu ağları oluşturan yapılardır. Buradaki mekanizmalarda en büyük fark ise organojellerdeki stabiliteyi etkilemektedir.



Şekil 2.2: Organojel türleri ve oluşum mekanizmaları.

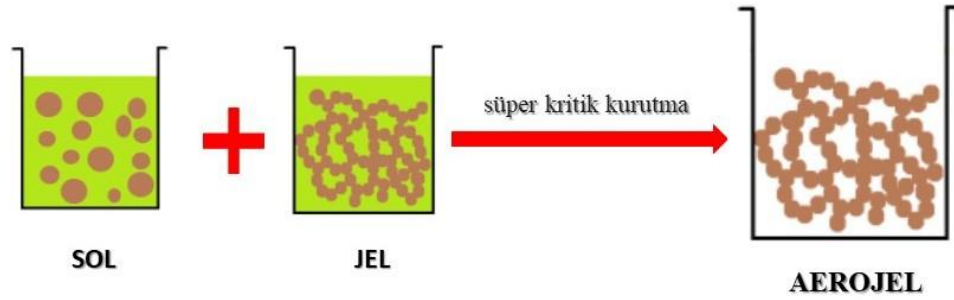
İlaçların organojeller üzerinde salım yapması difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir. İlacın salım sırasında difüzyonu ayrıca sıcaklık, pH gibi çevresel faktörler tarafından da kontrolü yapılmaktadır (Tokuyama ve Kato 2010). Organojeller farmakolojik alanda geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu alanda ilaç salım sistemleri için organojellerin en büyük avantajı bağırsak içinde emilim yoluyla ilacın emilimini artırma yeteneğidir. Bu da ilaçların iletim sağlayabilmesi için çeşitli bileşenlerle farklılık gösterdiği şeklinde açıklanabilmektedir. Daha önce de bahsedildiği üzere ilaçların salım yapması difüzyon ile gerçekleşmektedir. Bu ilaç salım sistemi ile ilgili bazı çalışmalar, sorbitan monostearat izopropil miristat-su organojelinin *in vitro* ortamda burundan verilmesinde (Pisal ve diğ. 2004) ayrıca alzheimer hastalarını tedavi etmek için rivastigminin verilmesi için tirozin bazlı organojel kullanılarak yapılmıştır (Bastiat ve diğ. 2010). Bazı literatür çalışmalarında ise yağda çözünebilen vitamin ve antijenlerin verilmesi için organojel bazlı jeller hazırlanması önerilmektedir (Gupta ve diğ. 2005).

2.3 Aerojel

Aerojeller, bir jel içindeki sıvı bileşenlerin gaz ile değiştirilmesi ile oluşan jelimsi malzemelerdir. Bu malzemeler, ilk olarak Steven S. Kistler tarafından 1931 yılında silika jel olarak oluşturulmuştur. Bu jeller büyük oranda havadan oluşmaktadır.

(Aegerter ve diğ. 2011). İlk yapılan çalışmalardan sonra Steven S. Kistler farklı yapılarda aerojeller üretmiştir. Bu aerojellere alimüna ve silika aerojeller örnek olarak verilebilir (Aegerter ve diğ. 2011). Aerojeller birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Bu alanlardan en önde geleni ise uzay teknolojileridir. Uzay teknolojisinde tercih edilmelerinin nedeni ise hafif yapıda ve dayanıklı olmalarıdır. Bu sebeple aerjel gibi malzemeler üzerine zaman geçtikçe ilgi artmıştır. Bu ilgi ile birlikte aerojeller günümüzde farklı malzemeler kullanılarak da elde edilmektedir. (Durairaj 2005). Bu durum ise aerojellerin sağlık alanında da kullanımının önü açılmıştır.

Aerjojeller silikadan oluştuğları için inorganik jeller olarak bilinmektedir (Maver ve diğ. 2007). Bu jeller sol-jel metodu ile hazırlandığı için aerjojeller süper kritik akışkan teknolojisi ile oluşturulur. Şekil 2.3’de aerjojellerin sol-jel metodu aşamaları gösterilmiştir. Bu durum hidrojellerde bulunan sıvıların hava ve diğer gazlarla değiştirilmesi sonucu oluşmaktadır. Süper kritik akışkan teknolojisi; jel içindeki sıvının basıncını, sıvının buhar basıncı üzerine çıkararak az büzülme ile yüksek gözenekli aerjojellerin oluşmasını sağlamaktadır (Sui ve diğ. 2004). Normal şartlar altında büzülme ve kurutmaya sebep olurlar ve yoğun bir matris oluştururlar. Aerjojeller diğer jellere kıyasla küçük gözenek boyutlarına sahiptirler.



Şekil 2.3: Aerjojellerin sol-jel metodu ile gösterimi.

Aerjojeller farklı bileşenler ile birleştirilip yeni yapılar oluşturulabilir. Örneğin polisakkarit aerjojeller; bunlarda selüloz, nitroselüloz ve agarlarla birleştirilerek oluşurlar (García-González ve diğ. 2011). Aerjojellere bakıldığında ilaç salım sistemlerinde ilaçların çözünürlüğü ve biyoyararlanımları artırma yeteneği bulunmaktadır (Guenther ve diğ. 2008). Kontrollü ilaç salım sistemlerine bakıldığında ilaçların uzun süreli veriliş mekanizmalarında difüzyondan yararlanılmaktadır (Ulker ve diğ. 2014).

Aerojellerinde kendi içinde çeşitli avantajları bulunmaktadır. Bunlardan ilki ilaç salım kinetiğinde arojellerin yüzeyleri değiştirilerek uygulama yapılabilmektedir (Smirnova ve diğ. 2004). Böylece biyouyumluluklarında ve toksik yapıda olmamalarında dolayı atık arıtma, biyosensör ve ilaç salım sistemlerinde rahatlıkla uygulanabilmektedir (Giray ve diğ. 2012). Bazı çalışmalarda arojellerin, iyonik olarak çapraz bağlı çok membranlı aljinat ile nikotik asit salım süresinin uzamasının yanında yüklemeyi artırmaktadır (Veronovski ve diğ. 2013). İpek fibrin arojeller ibuprofen salım süresinin uzamasında etkili olmuştur (Marin ve diğ. 2014). Peynir altı suyu proteini arojelleri pH kontrollü şişme davranışına sahiptir ve hem mide hem de bağırsakta ilaç salımını sürdürmektedir (Betz ve diğ. 2012).

2.4 Emüljeller

Emüljeller hem yağ içine su hem de su içine yağ da çözünebilen emülsiyonlardır. Bu emülsiyonlar terapötik özellik olarak deriye yüzeyinden etken maddelerin verilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Böylece emüljeller deri yüzeyinde hızlı emiliminden dolayı kolay yıkanan ve uygulanan jel formundadırlar (Pakhare ve diğ. 2017). Bu formlar çeşitli endüstriler de kullanılmaktadır. Bunlar; ilaç, gıda, kozmetik, boya ve petrol gibi alanlardır. Bu alanlarda kullanılmasının nedeni ise elastik ve viskoz olmasından dolayıdır.

Emülsiyonlardan oluşan emüljellerin stabilitesini arttırmak için emülsiyonlaştırıcılar ilave edilmektedir. Emülgatörler ise dağılmış fazdaki ara yüzey geriliminin azalması için damlacıkların birleşmesini ve kalınlaşmasını engellemektedir (Dickinson 2009). Bu arada emülgatörlerin boyutları genellikle nanometreden mikrometreye kadar değişiklik göstermektedir. Böyle emülsiyonlara toplama emülsiyon denilmektedir. Bu tip emülsiyonlar diğer emülsiyonlara kıyasla dağılmış faz da daha fazla mekanik sertlik göstermektedir (Aland ve Voigt 2012). Emüljeller çok yüksek formda yüzey aktif madde içermektedir. Bu durumda jelleşmiş emülsiyon, yüksek bir iç faz hacmi oranına sahiptir. Bunlar ise dağılmış faz olarak bilenen damlacıkların sıkı bir şekilde paketlenmesi ile oluşmaktadır. Bu damlacıklar, sürekli faz da bulanık emülgatörleri ince bir film gibi ayırırlar. Emülsiyon jelleri yani emüljeller farklı yapıdaki maddelerin bir araya gelmesi ile oluşmaktadır. Bunlar; yağ,

su, iyonik olmayan yüzey aktif madde ve jelleştirici olarak bilinmektedirler (Peng ve diğ. 2009). Protein bazlı emüljellerin oluşum mekanizmaları aynı şekilde gerçekleşmektedir. Protein bazlı emuljeller oluşurken bazı reaktif amino asitlerin ortaya çıkmasına sebep olur. Bu reaktif aminoasitler ise arayüzey filmde ve sulu fazda bulunan proteinler arasında çapraz bağların oluşmasını sağlamaktadır. Burada hem fiziksel hem de kimyasal bağlar bulunmaktadır. Bu çapraz bağlar sayesinde emüljeller oluşur ve böylece üç boyutlu katı ağların oluşmasını sağlamaktadır (Anton ve diğ. 2001).

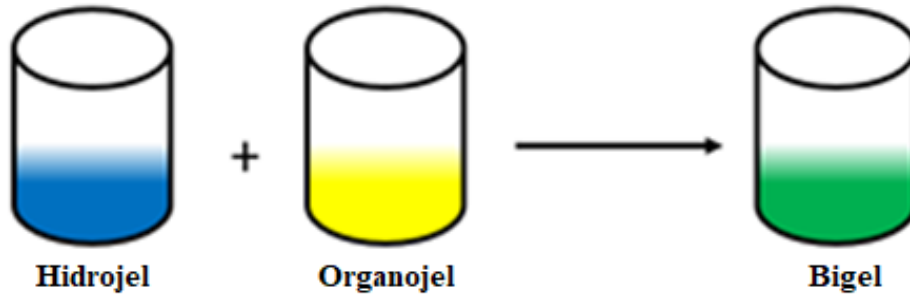
Emüljeller iki sınıftan oluşmaktadır. Bunlardan ilki yağ için de sıvı fazı diğeri ise sıvı içinde yağ fazı olarak bilinmektedir. Bunlara bağlı olarak dağılmış fazdaki damlacıkların çekim kuvvetlerine bağlı olarak yapışkan olan ve yapışkan olmayan olarak iki sınıflandırma yapılmaktadır. Yapışkan dediğimiz yapılarda dağılmış fazdaki damlacıklar arasında çekici kuvvetler bulunmaktadır. Bu kuvvetlerden dolayı yüksek derece de paketlenen ve gevşemeyen emüljellerdir. Yapışkan olmayanlarda ise bu durum bulunmamaktadır ve kolay bir şekilde deforme olmaktadır (Solans ve diğ. 2003).

Bu jeller kontrollü ilaç salım sistemlerinde kısa ömürlü ve dar terapötik etki aralığına sahip ilaçların uygulanmasında kullanılmaktadır. Bu jellerin bazı önemli avantajları bulunmaktadır. Bunlar, gastrointestinal geçimsizliğin önlenmesi, rahat ve kolay uygulanabilmesi, gerektiği durumda ilaç kullanımının kesilebilmesi, hastayla yüksek uyumluluğu olması ve ilk geçiş metabolizmasından etkilenmemesidir (Kunieda ve diğ. 1996). Emüljeller hastalar tarafından yüksek kullanıma sahiptir. Literatürdeki çalışmalarda karbopol ve HPMC'den elde edilen emüljellerin hazırlanması kolay olarak gerçekleşmektedir (Mohamed 2004).

2.5 Bigel

Bigel sistemleri literatüre bakıldığında bi jel yani iki jel olarak tanımlanmaktadır (White ve diğ. 2008). Şekil 2.4'de bigel yapılarının oluşumu gösterilmektedir. Diğer sistemlerden farklı bir yapıya sahiptirler. Bigeller, iki sürekli morfolojik faz olan ve bu fazların birbiriyle karışmayan iki sıvı ara yüzeyinin iki koloidal parçacıklardan olan yapılardır (Cates ve Clegg 2008). Bigeller de faz sıvı

karışım sıcaklığının, sıvı çiftinin karışabilir olduğu kritik sıcaklığa yükseltilmesiyle elde edilmektedir. Daha sonra bilinen fazların faz ayrımını yapmak için sıcaklık düşürülme yapılmaktadır. Düşük sıcaklıklara kadar azaltmayla spinodal ayrışma artmaktadır ve sıvıları ayırmaktadır (Behera 2014). Bu faz farklılaşması nedeniyle ara yüzey alanını azaltmaktadır. Spinodal ayrıştırma dediğimiz iki karışmaz fazın ara yüzeyinde jelatörlerin birikmesi sonuç oluşturmaktadır. Bu tür sistemler yüksek gerilmelere dayanan ve farklı şekillere sahip yapılar oluşturma yeteneğine sahiptir (Studart ve diğ. 2009). Böylece oluşan jel yapıları, birbiriyle iç içe geçmiş iki jelden oluşturmaktadır. Kolloidal partiküller, polimerik jelatörler içinde organohidrojel olarak tanımlanan bir sistem olup su içinde yağ fazını stabilize etmek için araştırılmıştır (Bai ve diğ. 2015). Böylece bigeller hem su hemde yağ fazının özelliklerine sahip olup daha yüksek verimlilikte özellikler göstermektedirler (Blumlein ve McManus 2015).



Şekil 2.4: Bigel yapılarının oluşumu.

Bigellerin seçilmesinin nedeni, hem hidrojellerin hem de organojellerin birlikte faaliyet göstermesiyle daha iyi etkiler sağlamaktadır. Hidrojel ve organojellerin kombinasyonları ile bigeller hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların aynı anda verilmesini sağlamaktadırlar (Behera 2014). Böylece kontrollü ilaç salım sistemlerinde çok büyük maliyetlerin oluşmasını engellemektedir.

Litetatüre bakıldığında kontrollü ilaç salım sistemleri için bigeller iki sıvı oluşumunun belirli oranlarda bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Bigellerin oluşumu pickering emülsiyonların oluşumuna benzetilmektedir (Nagarkar ve Velankar 2012). Pickering emülsiyonları genellikle ikinci sürekli sıvı fazında dağılmış olup bağlanmış partikül stabilize damlacıklar içermektedir. Bigeller de bu durum aynı şekilde olup iki sıvı faz arasında arayüz oluşturmaktadır (Jansen ve Harting 2011). Böylece literatürde bigeller başka bir sınıf olarak adlandırılmışlardır. Buna da köprülü bigeller adı

verilmiştir. Köprülü bigeller zengin ve karmaşık çok fazlı yapılara sahiptirler. Bu bigellerin arayüz sıkışmaları ile mekanik olarak stabilize edilen iki yapı bulunmaktadır ve bu durumda geleneksel bigellerden farklılık göstermektedir (Witt ve diğ. 2013).

Literatüre bakıldığında kontrollü ilaç salım sistemlerin de bigeller kolayca yayılabilen, cilde uygulandığında suyla yıkanabilen, hazırlanması kolay, ilacın deriden geçirgenliğinin yüksek olduğu, oranları ve yapısı değiştirilerek kıvamının ilaç salım hızını olumlu yönde etkilediği ve uzun süre belirli koşullarda saklanabildiği bilinmektedir (Behera ve diğ. 2014).

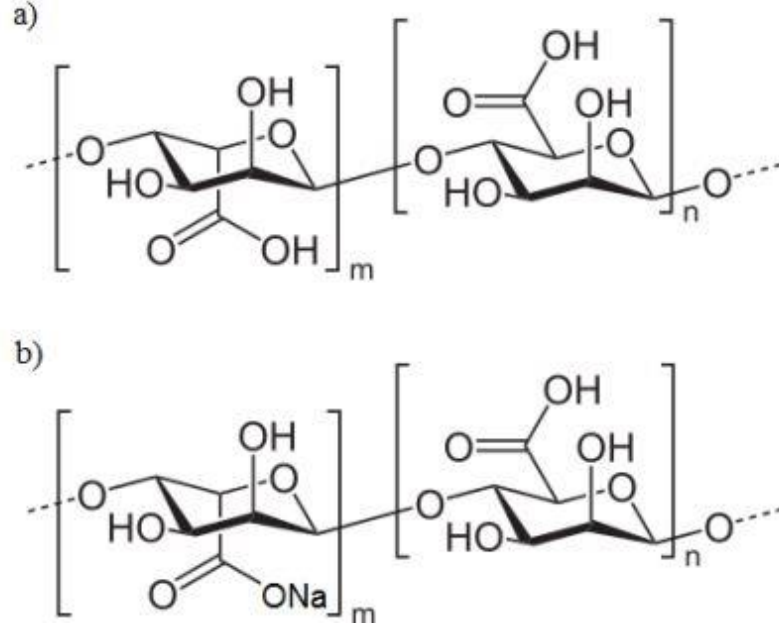
Bigellerin ayrıca yüksek sıcaklıklarda kararsızlık gibi bazı dezavantajları olabilir, bu da bu sistemlerin termo-tersinir olmadığı anlamına gelmektedir (Singh ve diğ. 2014).

2.5.1 Bigeller İçin Kullanılan Malzemeler

2.5.1.1 Aljinat

Aljinat, kahverengi algin (Phaeophyceae) yapısal bileşenlerinden oluşan doğal bir polisakkarittir. Ayrıca bazı bakterilerde bulunan kapsüler polisakkaritlerden de meydana gelebilir. Ticari olarak aljinat günümüzde hala çoğunlukla alg kaynaklarından çıkartılmaktadır. Ancak mikrobik fermantasyon üretimi de teknik olarak mümkündür (Draget ve Taylor 2009).

Aljinat, kahverengi algin hücre duvarlarında aljinik aside kalsiyum, magnezyum ve sodyum tuzlarının bağlanması halinde oluşmaktadır. Aljinatın içinde sodyum tuzu çözünmezken, kalsiyum ve magnezyum tuzları kolay bir şekilde çözünmektedir (Jejurikar ve diğ. 2010). Kahverengi alglerden aljinatın ekstraksiyonu işleminde, kuru ve pudra halinde sodyum aljinat elde edilmesi amaçlanır. Şekil 2.5'te aljinik asit ve sodyum aljinatın yapıları gösterilmektedir.



Şekil 2.5: Aljinik asit (a) ve sodyum aljinatın (b) moleküler yapıları.

Kimyasal olarak aljinat elde etme işlemleri özetlenecek olursa:

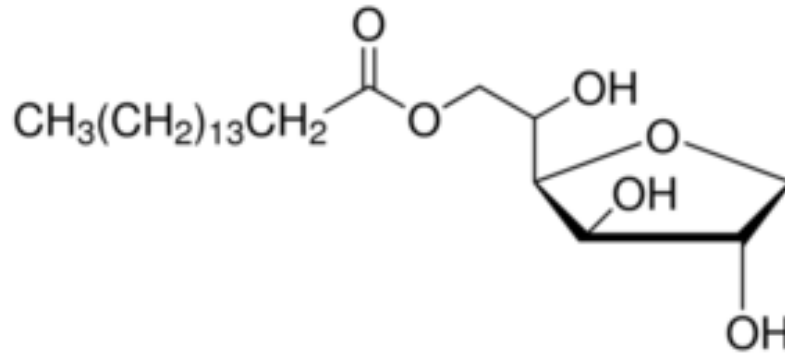
- Su yosunundaki çözünmez olan aljinat tuzlarının, çözünür sodyum aljinata çevrilmesi,
- Sodyum aljinatın ekstraksiyon çözeltisinden aljinik asit veya kalsiyum aljinat halinde çöktürülmesi,
- Aljinik asit veya kalsiyum aljinatın, bu sefer sodyum tuzunun çözünmediği alkol ve su karışımında tekrar sodyum aljinata çevrilmesi (McHugh 2003).

Aljinat kahverengi deniz yosunundan elde edilmekte olup biyoyumluluğu, düşük zehirliliği, nispeten düşük fiyatı ve Ca^{+2} gibi katyonların ilavesi ile yumuşak jelleşmesi ile yaygın olarak araştırılan ve birçok biyomedikal uygulamada kullanılan doğal anyonik bir polimerdir (Jejurikar ve diğ. 2010).

Aljinat, yıllardır çeşitli insan sağlığı uygulamaları için biyoyumlu malzeme olarak kullanılmaktadır. Örneğin; ilaç dağıtım sistemlerinde yardımcı madde, yara örtücü madde, dental ölçü malzemesi ve bazı mide rahatsızlıklarını önleyici madde olarak da kullanılmaktadır (Draget ve Taylor 2009).

2.5.1.2 Sorbitan Monopalmitat (Span 40)

Sorbitan esterler, ilaç endüstrilerinde yıllardan beri kolayca kabul edilebilmeleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Sorbitan esterlerin organojellerin gelişimi için yeni bir çalışma alanı açılmıştır. Sorbitan esterler, çeşitli formülasyonların hazırlanması için fosfolipidlere alternatif bir ajan olarak oldukça sık kullanılmıştır. Bu, düşük maliyetlerine ve geniş bir sıcaklık aralığında stabilitelere bağlanabilir (Raj ve diğ. 2011). Sorbitan esterleri genellikle kimyasal yapılarında yağ asidi zincirlerinin varlığına göre sınıflandırılmaktadırlar. Burada ele aldığımız sorbitan monopalmitatın moleküler yapısı Şekil 2.6'da gösterilmektedir.



Şekil 2.6: Sorbitan monopalmitat molekül yapıları.

Sorbitan monopalmitat (span 40), biyomedikal uygulama da bigellerin hazırlanması için bir model iyonik olmayan yüzey aktif madde olarak seçilmiştir. Bu da malzeme içinde yüzey aktif özelliklerini incelemek için kullanıldı. Span 40, sarımsı-kahverengi katı mum olarak görünür ve doğada biyolojik olarak parçalanabilir bir madde olup biyobozunurdur (Raj ve diğ. 2011). Span 40 gibi sorbitan esterleri genellikle sentetik bir mum olarak adlandırılmıştır. Emülsiyonları formüle etmek için yaygın olarak emülgatör amaçlı kullanılmaktadır. Kimyasal yapısındaki doğal yağ asidi (palmitik asit) ve şeker alkolünden (sorbitol) oluşan iyonik olmayan bir yüzey aktif maddedir.

Span 40 biyoyumlu, kokusuz ve apolar sıvılara sahip, ısıyla geri dönüşümlü yarı katı oleojelleri oluşturmak için kullanılmaktadır (Murdan ve diğ. 1999). Span 40 organojel potansiyel olarak ilaç ve antijenler için salım aracı olarak kullanılmıştır (Dassanayake ve diğ. 2011).

2.5.1.3 Kantaron Yağı

Türkiye’de yaygın ve yabani olarak yetişen *Hypericum perforatum L*, ülkemizde “Sarı Kantaron, Binbir Delik Otu, Yara Otu, Kanotu, Mayasıl otu, Kuzukıran” gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır. Bu isimler yöreden yöreye farklılık göstermektedir (Baytop 1999). Bu bitki genellikle yol kenarında ve kurak yerlerde yetişmektedir. Kantaron, ülkelerin iklim durumuna bakıldığında da kantaron; Asya, İran, Kıbrıs gibi farklı ülkelerde görülmektedir (Baytop,1963; Davis 1984). Kantaron dünyanın birçok yerinde yetişmekte olup son dönemlerde dünya üzerinde talebinin arttığı görülmektedir (Blumenthal 2003).

Bu bitkide; hiperisin ve psödohiperisin gibi bileşikler bitkinin %0.05-0.3 ünü oluşturan karakteristik bileşenleridir. Bunun yanında bitkide %0.9-5.0 oranında hiperforin ve adhiperforin ile yaklaşık %4 kadar çeşitli flavonoid türevi bileşikler bulunmaktadır. Bu bitkide verilen bileşenlerin yanında, antrakinon, karboksilik asitler, kumarin, A ve C vitaminleri ile reçineler bulunmaktadır (Blia ve diğ. 2002; Pellati ve diğ. 2005).

Hypericum türleri geleneksel tıpta farklı hastalıkların geleneksel tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. (Andrade ve diğ.1998). En yaygın kantaron türü olan *H. perforatum* olup Şekil 2.7’de de ülkemize özgün olan endemik olarak bulunan bitki türlerinden biri olan *H. aviculariifolium* bitkilerinin genel görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.7: Kantaron(*Hypericum perforatum L*) bitkisinin genel görüntüsü.

Farmakolojik araştırmalara bakıldığında sarı kantaron bitkisinin yağının güneş yanıkları ve bunun yanında basit sıyrıklar ve küçük yaralar gibi deri deformasyonu gibi durumlarda kullanımı ile birlikte sağlıktaki gelişmeleri desteklemektedir. Böylece sağlık enstitüsünde farklı tip hastalıkların iyileşmesinde kullanılmaktadır.

2.5.1.4 Çörekotu Yağı

Ülkemizde çörekotunun farklı 12 türü bulunmaktadır. Fakat bizim bu türler içinde en çok kullanıldığımız *Nigella Sativa*dır. Bu bitki ise günümüzde gıda koruyucusu olarak da kullanılmaktadır. Ülkemizde iklim koşulların uygun olmasından dolayı farklı bölgelerde yetiştirilmektedir. Bunların başında Afyon, Konya, Burdur ve Isparta gelmektedir. (Kar ve diğ. 2007). Şekil 2.8'de çörekotu bitkisine ait görsel verilmiştir.

Çörekotunun kimyasal bileşimi üzerine diğer aromatik bitki türlerinde olduğu gibi bitkinin yetiştirildiği bölge, iklim özelliklerinin hasat zamanı ve bulunduğu yerin coğrafi farklılıkları etki göstermektedir. Çörekotu tohumlarının yapısında uçucu yağlar, lifler, fosfolipitler, proteinler, sabit yağlar, polifenoller, vitaminler, organik asitler, karbonhidratlar, fitosteroller, mineraller, reçine, tanenler ve saponinler gibi farklı yapıda bileşenler içermektedir (Hamrouni-Sellami ve diğ. 2008). Bu bileşenler bitkinin kendi koruyuculuk özelliklerini artırmaktadır.



Şekil 2.8: Çörekotu (*Nigella Sativa*) bitkisine ait görsel.

2.5.2 Bigellerin Avantajları

Bigellerin birçok avantajı bulunmaktadır. Bigeller içinde bulunan organojel ve hidrojenlerin farklı konsantrasyonları değiştirilerek geniş bir frekans aralığı oluşturulabilir ve böylece bigel özellikleri değiştirilebilmektedir. Böylece bigellerin oluşturduğu ağ uzun bir süre boyunca kararlı yapılar oluşturmaktadır. Daha önceden belirtildiği gibi bigeller iki farklı fazın aynı yapıda olmasından dolayı diğer jellere göre daha dirençli ve dayanıklı yapıdadırlar (Di Michele ve diğ. 2014). Bu bigeller yüksek esnekliğe de sahiptirler. Böylece bigellerin serinletici ve nemlendirici özellikleri de bulunmaktadır. Bu jeller kolayca yıkanabilir ve bu durumda topikal uygulamalar için de uygun hale getirilebilmektedir (Stratford ve diğ. 2005).

Literatür de bazı çalışmalarda bigellerin bazı uyanlara karşı duyarlı materyalleri hazırlanmıştır. Bu jeller de biri çevreye duyarlı olan kontrollü ilaç salım sistemleri için bir katman ve diğeri yanıt vermeyen substrat katmanı olan iki katmandan oluşmaktadır (Shen ve diğ. 2010).

Bigelin başlıca avantajları, emülsiyonlara (yağda su ve su içinde yağ), kremlere, emüljellere, hidrojenlere ve oleojellere kıyasla gelişmiş stabilize yapısıdır. Bu da onu farmasötik veya kozmetik uygulamalar için güçlü bir taşıyıcı yapmaktadır. Bigellerin bu gelişmiş fizikokimyasal stabilitesi, üç boyutlu bir jel ağında mobil fazların immobilizasyonuna bağlı olarak sonuçlanan ekstra ince dağılmış faz oluşumuna atfedilebilmektedir (Almeida ve diğ. 2008). Hidrojenler, yağsız yapılar olup su ile kolay yıkanabilmeleri ve serinletici yapıları nedeniyle yüksek hasta uyumuna sahiptirler ancak sadece hidrofilik ilaçları için taşıyıcı özellik göstermektedir. Organojeller lipofilik ilaçlar için en iyi taşıyıcı olup ancak yapıları gereği yağlı olduklarından yağlı bir his verir ve bu da düşük hasta uyumuna neden olmaktadır (Lupi ve diğ. 2016). Oleojelleri, emüljelleri ve hidrojenleri bigellere dönüştürmek, yağın faydalı etkilerinden ödün vermeden kolay yıkanabilir ve iyi hasta uyumu sağlamaktadır. Bu yapıların hazırlanmaları kolay olmakta olup bazen toksik olabilen yüzey aktif malzeme içermezler (Rehman ve Zulfakar 2014; Lupi ve diğ. 2015). Deriden kolayca nüfuz edebilirler ve bu nedenle topikal veya transdermal ilaç dağıtımını için bir seçim olabilir. Bigeller, aktif maddelerin dağıtımını düzenleyebilir (Sagiri ve diğ. 2015). Onları iyontoforetik ilaç dağıtımını için uygun bir taşıyıcı yapan

elektriksel iletkenliğe sahiptirler. Elektrik iletkenliği, bigellerde su fazının varlığından sorumludur (Almeida ve diğ. 2008).

Bigeller hem organojellerden hem de hidrojellerden oluştuğundan, organojel için bir jelatör ve genellikle hidrojel fazında kullanılan bir jelleştirici polimerlerden oluşmaktadır. Bigeller fiziksel olarak stabil yapıdadır ve insan derisi üzerinde bir soğutma etkisi sağlamaktadır. Bu jeller ayrıca iyi yumuşatıcı özellik göstermektedir (Rehman ve Zulfakar 2013).

Bigellerin hazırlanmasında kullanılan doğal polimerler esas olarak selülozlardan oluşur. Bigellerin hazırlanmasında kullanılmış olan selülozik polimerler bulunmaktadır (Behera ve diğ. 2014). Bigellerin hazırlanmasında doğal ve sentetik polimerlerin yanı sıra proteinler de kullanılmıştır. Mevcut proteinler arasında jelatin yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyobozunurluğu, biyouyumluluğu, düşük üretim maliyeti ve ticari olarak kabul edilebilirliği onu bigellerin hazırlanması için uygun bir malzeme yapmaktadır. Yukarıda bahsedilen avantajların yanı sıra, bigellerin faz ayrımı gibi emülgatörlerin yokluğu ile ilişkilendirilebilecek birkaç dezavantajı da bulunmaktadır.

2.5.3 Bigellerin Kontrollü İlaç Salım Uygulamaları

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde farklı dozaj formlarında kullanılmaktadır. Ama bu dozaj formlarından jeller daha çok ön plandadır. Jeller genellikle kontrollü ilaç salım sistemlerinin hazırlanmasında daha çok dikkat çekmektedir. Jeller tipik olarak, sıkışmış sıvı fazın doğasına göre oleojeller ve hidrojel olarak sınıflandırılır (Rehman ve Zulfakar 2014). İlaçların salınımını kontrol eden birincil mekanizmalar, membran ve matriks difüzyonu, ozmoz ve biyolojik bozunmadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde jel kullanımı önemlidir. Jeller genellikle üç boyutlu bir ağ yapısında bulunan boşluklar içinde hareketsizleştirilmiş, hidrofobik veya hidrofilik bir çözücü içeren yarı katı bir sistem olarak tanımlanmaktadır (Abdallah ve Weiss 2001).

Oleojeller ve hidrojelilerin yanı sıra, bigeller de kontrollü ilaç salım sistemleriyle kullanılmaktadır. Bu sistemler yapısal olarak bigelleri, emülsiyonlar olarak tanımlamaktadır (İbrahim ve diğ. 2013). Bu yapılar, doğada her iki fazı da yarı katı

olan yeni bir çift fazlı yumuşak katı sınıfıdır. Bu sistemlerin varlığı ilk olarak 2005 yılında kafesli Boltzmann simülasyonları ile tahmin edilmiştir (Behera 2014). Son zamanlarda, bigeller topikal ve transdermal dağıtımda yaygın olarak kullanılmaktadır. Böyle bir çalışma, hidrojel ve organojel formülasyonlarına kıyasla bigellerden diltiazem hidroklorür salınımının arttığını bildirmiştir (Abdallah ve Weiss 2001). Bigel hem hidrofilik hem de hidrofobik fazlar içermesinden dolayı hem lipofilik hem de hidrofilik biyoaktif maddeler için etkili bir iletim aracı gibi işlev görmektedir. Hidrojellerin ve oelojellerin sinerjik etkisi bigellerde elde edilebilir (Behera 2014).

Organojeller veya oleojeller, sıvı faz olarak sırasıyla apolar içeren jeller (Ör. kloroform, alkol, dimetil sülfoksit, heksan, vb. sıvılar veya yağdır. (Ör. Morina karaciğeri, zeytin, yer fıstığı, hint yağı vb.) Sıvı, üç boyutlu katı bir ağ yapısı içinde hapsolmuştur. Katı benzeri ağ, toplu olarak organojelatör olarak bilinen düşük moleküler ağırlıklı bileşenlerden (LMOG) veya polimerlerden oluşur. Bunların dışında kandelilla mumu, pirinç kepeği mumu, karnauba mumu ve şeker kamışı mumu gibi birçok mum da lipofilik ilaçların transdermal iletimi için organojelatör olarak araştırılmıştır (Almeida ve Bahia 2006). Bu organojellerin yanında birçok organojelatör oluşturulmuştur. İlacın organojellerden salınması esas olarak difüzyon ve yüzey erozyonu ile gerçekleşmektedir. İlacın bu organojellerden difüzyonu, pH, sıcaklık, elektrik alanı, ışık vb. gibi diğer birçok faktör tarafından da kontrol edilmektedir (Tokuyama ve Kato 2010).

Hidrojeller sulu bir dispersiyon ortamı, uygun bir hidrofilik jelleştirici madde ile jel içerir. Bunlar, büyük miktarlarda suyu emebilen üç boyutlu hidrofilik polimer ağı içerir (Peppas ve diğ.2000). Kontrollü ilaç salınım sistemleri de, hidrojeller akıllı dağıtım sistemleri olarak kullanılmıştır. Hidrojeller, fiziksel veya kimyasal uyarılar vererek mikro yapılarını değiştirmek üzere tasarlanabilir. Fiziksel uyarılar arasında elektrik ve manyetik alan, sıcaklık, ışık, ses ve basınç bulunur. Hidrojel çalışmasını etkileyen kimyasal uyarılara pH, enzim, iyonlar ve moleküler tanıma olayları da dahil edilmektedir (Behera 2014).

Sığır jelatin hidrojel ve stearik asit bazlı organojeli sıcak emülsifikasyon yöntemini kullanarak karıştırarak bigelleri oluşturulmuştur. Bigel hazırlamak için susam yağı ve soya fasulyesi yağında stearik asidin karıştırılmasıyla hazırlanan stearat organojelleri kullanılmıştır. Emüljellere kıyasla bigellerden iç fazın sızması minimum

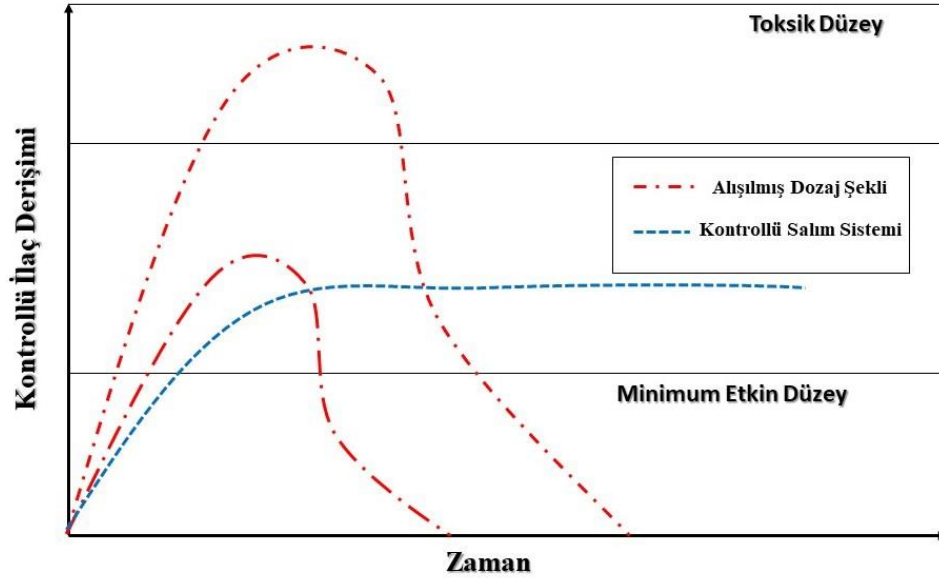
düzeyde bulunmuştur. Bigelerde organojel matrisinin varlığına ilişkin karakterizasyon bulguları, XRD, FT-IR ve DSC gibi farklı teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Geliştirilen bigellerin mekanik stabilitesi emüljellere göre daha iyi olduğu görülmektedir. Salım yapılan ilaç in vitro salınımı, bigel matrislerinden Fickian olmayan difüzyon göstermiştir (Sagiri ve diğ. 2015).

Bigeller, bağımsız jelatörler tarafından ayrı ayrı stabilize edilen iki karışmayan sıvı fazından oluşur. Sıvı fazın immobilizasyonu, ara yüzey serbest enerjisinde belirgin bir azalmaya neden olur (Fortini 2012). Bigellerin mikro mimarisi nedeniyle, bigeller iki fazlı jeller olarak düşünülebilir. Genel olarak bakıldığında bigeller ile jellerin başlıca dezavantajları ile karşılaştırıldığında, bigeller daha iyi kabul edilebilirliğe sahip yapılardır. Bigelleri tercih etmenin önemli bir nedeni de hem hidrojellerin hem de oleojellerin sinerjik bir etkisini sağlamaktır. Hidrojellerin ve oleojellerin kombinasyonu nedeniyle, bigeller hem hidrofilik hem de lipofilik ilaçların eşzamanlı verilmesi için kullanılabilir. Kolay hazırlama yöntemleri, nanopartiküller, lipozomlar vb. gibi diğer kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi sırasında ortaya çıkan yüksek maliyeti önler. Bigeller, jelatörü iki karışmayan sıvı karışımının tek fazında süspansiyon ederek hazırlanır. Tek faz, sıvı karışımın sıcaklığının, sıvı çiftinin karışabilir olduğu kritik bir sıcaklığa yükseltilmesiyle elde edilebilmektedir. Daha sonra, genellikle spinodal ayrışma olarak bilinen faz ayrılmasını indüklemek için sıcaklık düşürülür. Düşük sıcaklıklara söndürme sırasında spinodal ayrışma artar ve sıvı karışımı ayırır. Bu, faz kabalaşmasına bağlı olarak ara yüz alanını azaltır. Spinodal ayrışma işlemi, iki karışmayan fazın ara yüzünde jelleştirici partiküllerin birikmesine neden olur ve böylece damlacık birleşmesinin tutulmasına neden olur. Bu tür sistemler, eşit olmayan gerilmelere dayanma ve farklı anizotropik şekillere sahip kararlı bir yapı oluşturma yeteneğine sahiptir (Stuart ve diğ. 2009).

2.6 Kontrollü İlaç Salınımı

Kontrollü ilaç salım sistemleri dediğimiz sistemler içinde etken madde bulunan biyopolimer malzemelerin sistematik ve bölgesel olarak önceden belirlenmiş oran ve bölgeye, belli bir zaman aralığında etken maddenin salınımı gerçekleştirirler. (Langer ve Peppas, 2012). İlaç sistemlerinde ilk olarak geleneksel yöntemler kullanılmaya

başlanmıştır. Bu yöntemlerden ilki kapsül veya tablet formunda yani katı formda ağızdan ve sıvılaştırılmış formda enjeksiyon yoluyla alınmaktadır. Şekil 2.9'de bakıldığında ilaç alım sonrası, kandaki ilaç miktarının hızlı bir artış gösterdiği böylece kısa bir süre içinde sabit devam ederek hızlı bir şekilde azalmaya gittiği görülmektedir. İlacın içinde bulunan derişimin düşme süresi, etki alanından uzaklaşma, parçalanma ya da ilacın metabolize edilmesi gibi nedenlerle vücuda etkisiz durumu gelme hızına bağlı gerçekleşmektedir ve bundan dolayı ilacın derişimi kan plazmasındaki derişiminin etki düzeyinin altında bulunan bir seviyeye düşebilmekte veya bunun tam tersi bir durum söz konusu olup toksik bölge üzerine çıkabilmektedir (Jean ve Iosif 2005).



Şekil 2.9: Alışılmış dozaj formları ve kontrollü ilaç salım sistemlerinin karşılaştırılması.

İlaçların salımları için dört temel mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar lipit ve polimer yapı sistemlerinin salımına aittir. Bu sistemler sırasıyla şu şekildedirler:

1. Verilen ilaçların sistemde difüzyon yolu,
2. Vücudumuzda yetersiz olan maddelere karşı cevap olarak ilaçların salınımının yapılması,
3. İlaçların enzimatik reaksiyonların ile bağlı bulunduğu sistemden ayrılması,

4.İlaç taşıyan sistemlere karşı iki tepki oluşturur bunlar ya şişme ya da ozmoz yoluyla çözünmesidir.

Ayrıca belirlenmiş kontrollü ilaç salım mekanizmalarında farklı yapıda biyomalzemeler kullanarak yeni sistemler oluşturmak mümkündür (Jean ve Iosif 2005).

Biyomedikal Mühendisliği Farmokolojik alandaki çalışmaların ilk hedefi, hastaya verilen ilacın yan etkilerini azaltmak, hastanın alması gereken ilaç seviyesini minimum düzeye indirmek, hastaya verilen etken madde dozunu düşürmek ve böylece insanın yaşam standartlarını üst seviyeye çıkarmaktır. Bu standartları sağlamak için biyomedikal alandaki en iyi sistemler ise kontrollü ilaç salım sistemlerdir. (Langer ve Peppas, 2012). Son yıllarda kontrollü ilaç salım sistemleri sadece sundukları avantajlar göz önüne alınmamalıdır. Bir ilacın gelişmesi süreci on yıldan fazla sürede gerçekleşmektedir. Bu durumda firmalar ilaç geliştirmek yerine ilacın kullanım ömrünü uzatan ve etkinliğini artıran kontrollü ilaç salım sistemleri geliştirilmektedir (Andrade ve diğ., 1985). Kontrollü ilaç salım sistemleri farklı alanlarda görülmektedir. Bunlar; tıp, çevre, tarım, eczacılık, kimya, ve veterinerlik alanlarında ihtiyaç duyulan ve farklı uygulamaları da çok fazla etkisi olması tartışma konusudur.

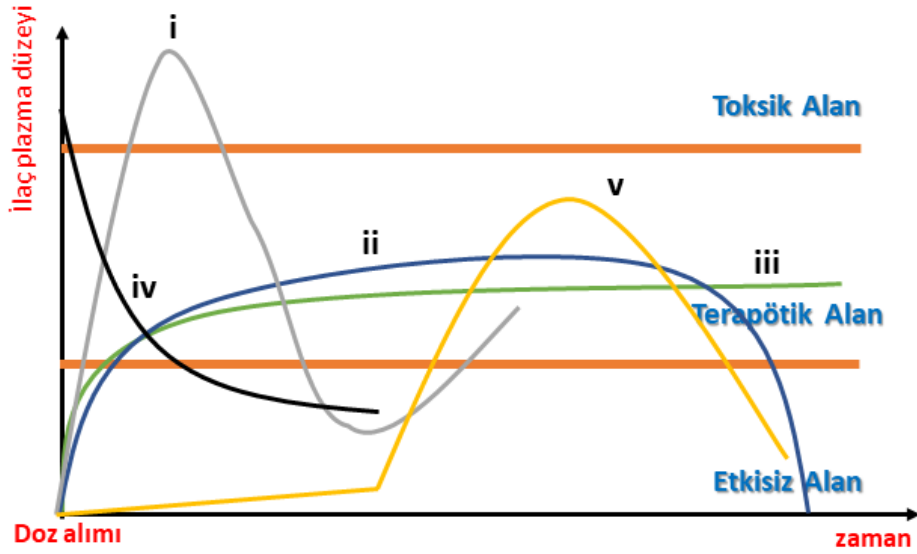
2.6.1 Kontrollü İlaç Salımda Kullanılan Sistemler

Kontrollü ilaç salım sistemleri iki şekilde hazırlanmakta olup bunlar, membran ve matriks şeklindedir. Matriks şekilde olan ilaç taşıma sistemleri; polimer bir yapı içinde dağılmış ve çözdürülmüştür. Membran sistemler de ise ilaç toz veya çözelti içinde bir membranla çevrelenmiştir.

Geleneksel ilaç salım metodlarından farklı olarak iki grupta ele alınmaktadır:

1. Geciktirilmiş ilaç salım sistemleri
2. Uzatılmış ilaç salım sistemleri
 - i. Kontrollü ilaç salım sistemleri

ii. Sürekli ilaç salım sistemleri



Şekil 2.10: Farklı ilaç salım mekanizmalarında bulunan etken maddenin kan içinde zamana bağlı değişim grafikleri: enjeksiyon metodu (iv), standart ilaç dozajı (i), kontrollü ilaç salımı (iii), sürekli ilaç salımı (ii), geciktirilmiş ilaç salımı (v).

Kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilgili bazı genel özellikler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

Geciktirilmiş ilaç salım sistemleri

Etken maddenin salımını geciktiren ilaç salım sistemlerdir. Bu sistemler ilaç salımı için belli bir bölgeyi hedef almaktadırlar. Bu durum genellikle mide sıvısı içinde oluşan salım sistemleri içinde gösterilmektedir. Ayrıca bağırsakta salıma bağlı olarak enterik kaplı ilaç sistemleri içinde kullanılmaktadır.

Sürekli ilaç salım sistemleri

Bu sistemler adından belli olduğu gibi etken maddelerin sürekli olarak doku ve plazma üzerinde devam ettirmesi için salım sürekli olarak devam etmektedir. Bu sistemlerde, sistem bulunduğu ortamın şartlarından etkilendiği için salım mekanizmasında farklılıklar görüleceği için bu durum da sistem mekanizmalarını daha önceden belirlemek güç olacaktır.

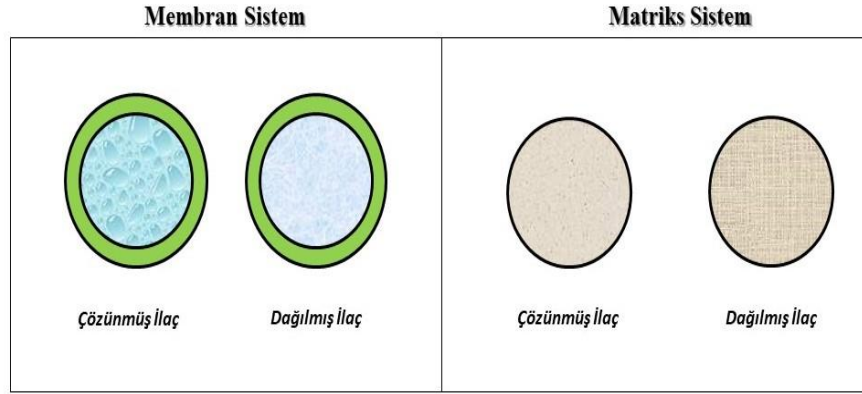
Kontrollü ilaç salım sistemleri

Kontrollü salım sistemlerinin salım hızları ve salım süreleri önceden planlanabilir ve etken madde bağı olarak salımı sürekli etkili sistemlerinden çok ciddi farkları oluşacağını göstermektedir.

Geleneksel olarak yapılan ilaç salım metodları, ilaç içinde bulunan etken maddeyi hızlı olarak salım yapan sistemlere denir. Fazla değişmeyen bir dozajlama aralığı ile etken maddenin verilmesi ve sürekli terapötik aralıkta kalması sağlanmalıdır. Fakat geleneksel ilaç alım şekillerinde her doz ile vücuttaki etken madde miktarı değişmektedir. Bu değişimin giderilmesi için etken maddenin salım hızının yavaşlatılması gerekmektedir. İdeal ilaç taşıyıcı sistemler, etken maddeyi istenen organ ya da dokulara istenen hızda taşınabilmektedirler. Etken maddeyi istenen organ ve dokuya taşıyan sistemlere hedeflendirilmiş ilaç salım sistemleri olarak adlandırılmaktadır.

2.6.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler

İlaç salım mekanizmaları bakıldığı rezervuar veya zar kontrollü dediğimiz ince bir zar ile çevrelenmiş ve bu sistemlere çekirdek görüntüsü verilmiştir. Difüzyon kontrollü mekanizmalar etkin olacak ilaç kapsül, film gibi farklı şekillerde hazırlanmaktadır. Bu durumda oluşturulmak istenen mekanizmaların zara benzer yapıyla çevrelenmesi oluşmuştur. Bu polimerler buldukları membranın içinde zaman ve ortam şartlarına bağlı olarak difüzyon yoluyla açığa çıkması ya da kimyasal olarak parçalanma yaparak ilacın salım gerçekleşmektedir. Tüm bahsedilen difüzyon mekanizmalarını literatürde en iyi açıklayan yasa Fick difüzyon yasası olarak belirtilmektedir (Peppas 2000). Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemleri; matriks ve membran sistemler olarak ikiye ayrılmaktadırlar (Kılıçarslan 1999). Şekil 2.11’de difüzyon kontrollü sistemler gösterilmektedir.



Şekil 2.11: Biyopolimer yapılı malzemelerin difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimi.

Membran İlaç Salım Sistemler

Bu sistemler zar dediğimiz membran yapılar içinde difüzyon ile ilaçların salım hızlarını kontrol eden yapılar olarak bilinmektedirler. Bu gibi ilaç salım sistemlerinde kinetik modelleme olarak sıfıncı dereceden salım kinetiği gözlemlenmektedir. Bu sistemlerde etken maddenin (ilacın) dağılımı durumu membran kalınlığına bağlı olarak difüzyon katsayısı ile belirlenmektedir. Bu sistemlerde oluşabilecek olumsuz durum ise belirlemiş olduğumuz membranlarda oluşabilecek çatlaklar ve yırtılmalarıdır. Bu durumda etken maddeye (ilaca) aşırı doz yüklenmesi olmaktadır. Bir diğer dezavantaj ise etken maddenin konsantrasyonun zamana bağlı olarak artması ve böylece etken maddenin membran yüzeyinde doygunluğa ulaşması ile difüzyon mekanizmasının salımının durmasıdır. (Duran ve diğ. 2000; Koç ve Kocaman 2002).

Matriks İlaç Salım Sistemler

Bu sistemlerde ise etken madde inert polimerik bir matriks yapıyla dağıtılmış veya çözdürülmüşse bu mekanizmalar matriksle difüzyon kontrollü sistemler olarak adlandırılmaktadır. Etken maddelerin (ilacın) matriks içinde salımları önce yüzeye yakın olan bölgelerdeki polimerik etken maddelerin salınımıyla ilacın salım kinetiği başlamış olur. İlk olarak matrikste yakın maddelerin salınımı olduğu için merkezde bulunan etken maddelerin salımı daha fazla zaman alacaktır. Bu sistemler salım kinetiği birinci dereceden salım kinetiği oldukları için dışarıya verilen etken madde miktarında zaman bağlı olarak azalma söz konusudur. Bu durum da matriks sistemlerinin dezavantajını oluşturmaktadır (Ekmen 2009; Yazıcılar 2016).

2.6.1.2 Çözünme Kontrollü Sistemler

Çözünme kontrollü sistemlerde en çok kullanılan yöntem mikrokapsülasyon yöntemidir. Bu yöntemde kapsüller hidrofilik madde kaplama olarak görev yapamaktadırlar. Böylece kaplama materyalinin kalınlığı, yapısında bulunan malzemeler gibi bir çok özelliği etken malzemenin çözünme hızına ve salım yapmasına etki etmektedir (Koç ve Kocaman 2002). Böylece kullanılmak istenen etken madde farklı ilaç formlarında hazırlanabilir.

2.6.1.3 Çözücü Kontrollü Sistemler

Çözücü kontrollü sistemlere bakıldığında iki farklı sistem olarak gruplandırılmaktadır. Bunlar şişme kontrollü sistemler ve osmatik kontrollü sistemler olarak bilinmektedir (Singh ve diğ. 2010). İlk olarak osmatik basınçlı sistemlerin çalışma prensibi etken maddenin bulunduğu yarı sıvı geçirgen membrandan etken maddenin yoğun olduğu yere doğru membran üzerinden bir geçişle hareket başlar (Yunak 2015). Böylece sıvı, ilacın ortaya çıkardığı ozmos basıncına bağlı olarak sisteme taşınır. Buna bağlı olarak sistem içinde hacim artışı gözlemlenerek ilacın sistem dışına taşınmasına yardımcı olur (Edwards 1996). Osmatik basınç özelliği olan sistemlerde yarı geçirgen membran her iki tarafında faz yoğunluğu farkını azaltmak için kullanılmaktadır.

Çözücü kontrollü sistemlerden bir diğeri ise şişme kontrollü sistemlerdir. Bu sistemler de ise kullanılan etken maddenin hazırlanmış olan biyopolimer malzeme üzerindeki şişme derecesine bağlı olarak sistemin çalışma prensibi açıklanabilir (Peppas ve diğ. 2000). İki sisteme bakıldığında çalışma prensibinin ilk önceliği bulunduğu ortam içinde sıvı adsorplayarak hazırlanmış olan malzemelerin şişmelerini sağlamaktadır. Buna ek olarak, sıvı ortam içinde etken madde kolaylıkla şiştiği için etken madde kolaylıkla polimer matriks üzerinde geçiş sağlamaktadır (Peppas ve Khare 1993).

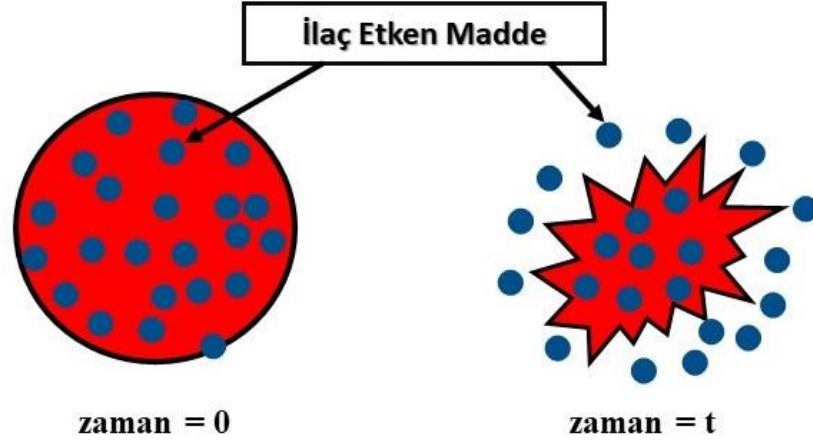
2.6.1.4 Ayarlanabilir Sistemler

Ayarlanabilir sistemler ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan ilki kendi kendine ayarlanan diğeri ise dışarıdan ayarlanan sistemler olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemlere örnek olarak şeker hastaları gösterilmektedir. Burada kullanılan sistem kan seviyesindeki glikoz miktarına bakılarak insulin seviyesini moleküle eden sistemlerdir. Bu sistemdeki ilaçlar dışarıdan manyetik alanlarla uygulanabilirler. Manyetik uygulamada polimer matriks içerisine ilaç ile küçük manyetik küreler yerleştirilir, dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınmaktadır (Perrie ve Rades 2012). Ultrason, biyobozunur polimerlere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür (İmren ve Gümüşderelioğlu 2001). Kendi kendine ayarlanan sistemlerde ise iki farklı şekilde tasarlanmaktadır. Bunlar; ya substrata ya da çevreye duyarlı sistemlerdir (Ilmain ve diğ. 1991). Substrat bağlı sistemler belirli bir moleküle karşı dış cevap oluşturabilir. Çevreye bağlı sistemler için çevredeki farklı faktörlerden etkilenip ona göre ortama ilaç salım gerçekleştirmektedir.

2.6.1.5 Biyobozunur Sistemler

Vücut içinde enzim ve biyolojik sıvıların varlığında bir çok biyolojik olay gerçekleşmektedir. Burada biyolojik olarak gerçekleşen sistemler içine çeşitli ilaçlar enjekte edilebilmektedir. Bu sistemlere biyoparçalanabilir sistemler de denilmektedir. Biyobozunur sistemlerde polimerik matrikste bozunmalar olduğunda biyopolimer ilaçlı madde de salım gerçekleşmeye başlar. Matriksteki aşınma yavaş yavaş gerçekleşirse biyopolimerlerin ilaçlı malzemenin difüzyonu da kontrollü bir şekilde gerçekleşir (Siepmann ve Peppas 2001).

Biyobozunur (biyoparçalanabilir) sistemlerin en önemli avantajı vücuttan uzaklaştırmak için herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek kalmadan atılmalarıdır. Böylece kontrollü ilaç salım sistemlerin de özellikle dört tane biyobozunur polimer kullanılmaktadır, Bunlar; poli(laktik, glikolik asit), poli(laktik asit), poli(ortoester), poli anhidrit ve poli(fosfoester)'dir (İmren ve Gümüşderelioğlu 2001).



Şekil 2.12: Biyobozunabilir sistemlerin şematik gösterimi.

2.7 İlaç Salım Kinetiği ve Mekanizması

İlaç salım sistemlerinde ilk olarak belirlenmiş olan fark parametreler göz önünde bulundurulur. Bu parametreler içinde bozunma hızı, ilaç taşıyıcı sistemin gözenek boyutu, ilaç salım sisteminde bağlanabilirlik gibi faktörler sistemi etkilemektedir (Mucalo 2015). Bu parametreler ışığında ilk olarak ilacın matriks yapıda difüzyon katsayısı gibi fiziksel parametresini belirlemek faydalı olacaktır. Bu durum ise kontrollü ilaç salım sistemlerinde matematiksel modelleme üzerinden kinetik modelleme yardımıyla belirlenmektedir. Bu modelleme de ise ilacın salım davranışında kinetik modellemeye uyum gösterip göstermediğine bakılarak daha öncede bahsettiği modellemeler kinetik hesaplamalar yapılır. Bu kinetik modellemeler, biyopolimer ile hazırlanan ilaçlı malzemelerin zamana bağlı değişimini gösteren fonksiyonlardır. Bu fonksiyonlar hesaplandığında korelasyon katsayı dediğimiz R^2 ile belirlenmektedir. Korelasyon katsayısının 1'e yakın olması bize en uygun kinetik modellemeyi gösterir (Datta ve Kaur 2014).

Matematiksel modellemenin amaçları;

1. İlaç salım kinetiğinin optimizasyonunu sağlamak,
2. Genel salım sistemlerini göz önüne alarak yeni oluşturmak istediğimiz salım sistemlerinin profillerini oluşturmak için yeni salım sistemleri tasarlamak,

3. İlaç salım sistemlerinde belirli olan parametreler için parametreleri etkilerini tahmin etmek,

4. İlaç salım sistemlerinde ilaç için tasarlanan profilleri tahmin etmek ve bu profillerin ilaç için etkin terapötik etkisini ve bunun yanında güvenliklerini geliştirmeyi sağlamak,

5. Polimer içindeki ilaç salım hız profilini ve ilaç difüzyon davranışını tahmin etmek ve buna bağlı olarak fazladan yapılması gereken deneysel çalışmalarını engellemek,

6. Matematiksel modelleme için kullanılan kinetik modellemenin ilaçların kontrollü salım sistemleri için veri karşılaştırması yapılarak mekanizmaların belirlenmesi,

şeklinde açıklanabilir (Shaikh ve diğ. 2015).

Genellikle kontrollü ilaç salım sistemlerinde farklı kinetik hesaplamalar yapılmıştır. Bu hesaplanmaların yapılma amacı, ilaç salım sistemlerindeki ilaç dozaj formlarının zamana bağlı olarak gösterdiği değişimleri ve salımı gözlenmektir. Bu sistemlerde kullanılan matematiksel fonksiyonlar ise ilaç salım profilleri oluşturmuştur.

Farklı ilaç salım sistemlerinde matematiksel modellemeler yardımıyla ilacın salım hızı hesaplanabilmektedir. Bunlar;

1. Sıfırıncı Dereceden Kinetik
2. Birinci Dereceden Kinetik
3. Baker –Lonsdale Modeli
4. Hopfenberg Modeli
5. Korsmeyer-Peppas Modeli
6. Higuchi Modeli

Bu çalışmada kontrollü ilaç salım kinetiği için sırasıyla; sıfırıncı derece kinetik, birinci derece kinetik, Higuchi modeli ve Korsmeyer- Peppas modeli gibi dört model belirlenmiş olup bu dört modelleme uygulanmıştır.

2.7.1 Sıfırıncı Dereceden Kinetik

Bu kinetik modelleme de etken maddenin proses boyunca yavaş yavaş düşük hızda çözünmesiyle salımı gerçekleştiren modellerden biri olarak bilinmektedir. (Siepmann ve Peppas 2001).

$$S_0 - S_t = K.t \quad (2.1)$$

K: sıfırıncı derece kinetiğin orantı sabiti

S_0 : ilacın salım sisteminde ilk miktarı

S_t : t zamanındaki ilacın salımmiktarı

2.1 denkleminin S_0 ' a bölünmesiyle

$$f_t = K_0 t \quad (2.2)$$

denklemini bu şekilde elde edilmektedir.

K_0 : s sıfırıncı dereceden salım sabiti

f_t : t zamanında salınan ilaç fonksiyonu

2.7.2 Birinci Dereceden Kinetik

Bu kinetik modellemede biyomalzeme içinde kalan etken maddenin logaritmik fonksiyonunun zamana karşı belirlenmesidir. Bu durumda bu modellemede yapıların gözenekli ve ağsı olduğu ve buna bağlı etken maddenin salımının gerçekleştiğini göstermektedir.

$$\ln R = \ln R_0 - K_1 t \quad (2.3)$$

R_1 ; toplam kalan ilaç miktarı yüzdesi

R_0 ; sıfırıncı andaki ilaç konsantrasyonu

K_1 ; birinci derece kinetiği salım sabitini göstermektedir.

Bu modellemede matriks yapıdaki sistemler ve difüzyon kontrollü sistemler örnek olarak gösterilmektedir. (Datta ve Kaur 2014).

2.7.3 Higuchi Kinetiği

Higuchi kinetik modeli ise matriks bir sistemde bulunan ilacın zamana bağlı salımını ifade etmektedir. Bu modellemenin matematiksel kısmında ise salımını Fick's difüzyon yasanına dayandığı gözlenmektedir. (Datta ve Kaur 2014). Bu durumdan hareketle etken madde taşıma sisteminin tek boyutta difüzyon gerçekleştirdiği görülmektedir.

$$H = K_H * t^{1/2} \quad (2.4)$$

H; sistem üzerindeki toplam ilaç salım miktarı

K_H ; Higuchi modeli salım kinetiği sabiti

2.7.4 Korsmeyer-Peppas Kinetiği

Bu modelleme, Korsmeyer ve arkadaşları tarafından polimer yapılı sistemler üzerinden ilaç salım sistemlerini basit bir şekilde görülmektedir (Edwards 1996). Modellemenin matematiksel formülünden de anlaşıldığı üzere ilaç salım ve zaman arasında üstel olarak bir ilişki kurulmuştur.

$$f_t = k * t^n \quad (2.5)$$

$$P_t / P_\infty = k * t^n \quad (2.6)$$

n: Korsmeyer-Peppas ilaç salım katsayısı

f: P_t / P_∞ : ilaç salım oranı

Hesaplanan n değeri ise Korsmeyer-Peppas kinetik modellemesine bağlı salım mekanizmaları hakkında bilgi almak için belirlenmiştir.

Fick difüzyonuna uyması için n değerinin 0,5 den küçük olması gerekmektedir 0,5'den büyük olduğu durumda ilaç salımı Fick difüzyon olmayan model olarak adlandırılır. “n” parametresi $0,5 < n < 0,8$ aralığında bulunuyorsa bu durumda Fick difüzyon olmayan kuralına uymaktadır. Salım formunun silindir olması durumunda n değeri için 0,5 yerine 0,45 değeri referans alınır. Bunlara ek olarak “n” parametresi $n > 1,0$ ise bu gibi değerlere özel durumlar olarak belirlenmektedir. Bu mekanizmalara da aktarım mekanizmaları olarak adlandırılıyor Ayrıca salım eğrisinde n değerinin hesaplanabilmesi için $M_t / M_\infty < 0,5$ olması gerekmektedir (Peppas ve Khare 1993; Gouda ve diğ. 2017).

Tablo 2.1: Etkin madde salımında kullanılan matematiksel modellemeler.

Model	Sıfıncı Derece	Birinci Derece	Korsmeyer-Peppas Modeli	Higuchi Modeli
Matematiksel Denklemler	$S_t = S_0 + k_0t$	$\ln R = \ln R_0 - K_1t$	$P_t / P_\infty = K_{kp} * t^n$	$H = K_{Ht}^{1/2}$
İlaç Salım Mekanizması	Difüzyon mekanizması	Fick'in birinci yasası, difüzyon mekanizması	Yarı empirik formül, difüzyon temelli mekanizma	Fick difüzyon birinci yasası

3. MATERYAL VE METOD

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre ilaç salım verimliliğinin artmasından dolayı kontrollü ilaç salım sistemlerinde bigellerin verimliliği incelenmiştir. Yapılan deneylerde farklı oranlarda ve farklı yağlarda hidrojeller ve organojellerden oluşan bigeller hazırlanmıştır. Hazırlanan bigellerin kontrollü ilaç salım sistemleri için bağırsak simülasyonu yapılmıştır. Bağırsak simülasyonu sonuçları kinetik modelleme ile hesaplanmıştır. Yapılan deneyler de ilaç etken maddesi olarak ibuprofen kullanılmıştır. Kontrollü ilaç salım sistemleri 37°C’de ve fosfat tampon çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kontrollü ilaç salım deney ölçümleri UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde gerçekleştirilmiştir. Bu bölümde kullanılan kimyasal çözeltiler, cihazlar ve deney yapılışı aşamalarının detaylarına ilişkin bilgiler yer almaktadır.

3.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Cihazlar

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- Aljinat (Sigma-Aldrich, ABD)
- Span 40 (Tokyo Chemical Industry Co., Japan)
- PBS tamponu (Phosphate Buffered Saline) (pH=7,2) (Sigma-Aldrich, ABD)
- Sarı Kantaron Yağı (%99) (Arı Mühendislik, Türkiye)
- Çörekotu Yağı (%99) (Eren International Dış Tic., Türkiye)
- Etanol (%100) (Honeywell, Almanya)
- HCl (%37) (İsolab, Almanya)
- KCl (Tekkim Kimya Sanayi, Türkiye)
- Rodamine B (Sigma-Aldrich, ABD)
- Dulbecco’S Modified Eagle Medium (DMEM), (Sigma-Aldrich, ABD)
- Fetal Sığır Serumumu (FBS), (Gibco)
- Penicilin, (Sigma-Alrich, ABD)
- Tripsin-Edta, (Gibco)

- HaCat Hücre Hattı

3.1.2 Kullanılan Cihazlar

- Manyetik Karıştırıcı
- Çalkalayıcı Su Banyosu
- Hassas Terazı
- Floresan Mikroskobu
- FT-IR (Fourier dönüşümlü kızılötesi)
- DSC (Diferansiyel tarama Kalorimetresi)
- UV-vis (Görünür Alan Spektrofotometresi)
- Saf Su Cihazı
- Laminar Flow Kabini
- İnverted Mikroskop
- Karbondioksit İnkübatör

3.1.2.1 Manyetik Karıştırıcı

Kontrollü ilaç salım deney aşamalarında hazırlanacak olan hidrojellerin ve organojellerin homojen bir görüntü elde etmeye ve hazırlanan hidrojellerin ve organojellerin belli oranlarda homojen olarak karıştırıp homojen yapıda bigellerin oluşturulması için ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılmıştır. Şekil 3.1’de manyetik karıştırıcıya ait görsel verilmiştir.



Şekil 3.1: Manyetik karıştırıcı.

3.1.2.2 Çalkalayıcı Su Banyosu

Kontrollü ilaç salım deneyinde yapılan bağırsak simülasyonu için belirlenmiş olan tekrarlanabilir çalkalama hızı ve hassas sıcaklık kontrolü ile deneylerin yapılması için kullanılmıştır. Şekil 3.2’de çalkalayıcı su banyosuna ait görsel verilmiştir.



Şekil 3.2: Çalkalayıcı su banyosu.

3.1.2.3 Hassas Terazi

Deneysel çalışmalar boyunca farklı kimyasal ve sarf malzemelerin belirlenmiş değerlerde ölçülmesinde kullanılmak üzere Shimadzu/ ATX224 marka analitik terazi kullanılmıştır.



Şekil 3.3: Hassas terazi.

3.1.2.4 Floresan Mikroskop

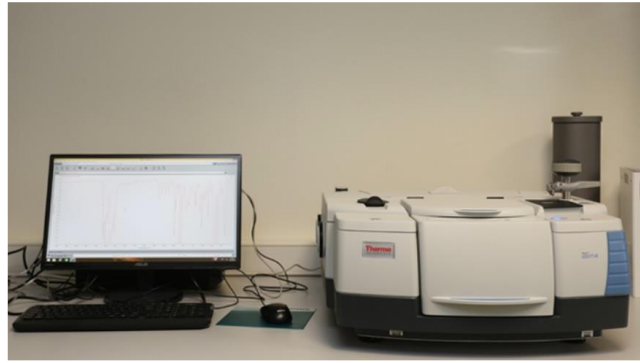
Bu tez çalışmasında bigellerin mikro mimarisi incelemek için OPTİKA markalı floresan mikroskobu kullanılmıştır. Hazırlanan hidrojel ve organojeller farklı boyar maddelerde çözündürülmüştür. Böylece numuneler floresan mikroskobuna hazır hale getirilmiştir. Şekil 3.4’de floresan mikroskobu resmi verilmiştir.



Şekil 3.4: Floresan Mikroskobu.

3.1.2.5 FT-IR Analizi

Bu tez çalışmasında hazırlanan malzemelerde etken madde bulduran ve buldurmeyen bigellerin Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrumu $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında ve % Geçirgenlik değerleri kullanılıp oda sıcaklığında ölçümleri yapılmıştır. Şekil 3.5.’de modern bir FT-IR (Thermo Scientific Nicolet iS50) cihazına ait görsel verilmektedir.



Şekil 3.5: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrum cihazı görseli.

3.1.2.6 DSC Analizi

Bu tez çalışması için hazırlanan farklı yağlardaki bigellerin termal özelliklerin analizi kullanılmıştır. Bu çalışma da yapılan analizde sıcaklık 25-200 °C’de, 5 °C/dak hız da azot gazında yapılmıştır. Şekil 3.6’da Diferensiyel Taramalı Kalorimetre cihazı görseli verilmiştir.



Şekil 3.6: Diferensiyel Taramalı Kalorimetre cihaz görseli.

3.1.2.7 UV-vis Analizi

Bu tez çalışmasında bigellerde bulunan ilacın kontrollü ilaç salım miktarlarının belirlenmek için absorbans değerlerini ölçümü T80+ UV/VIS OPTIZEN marka ve 190- 1100 nm dalga boyu aralığında UV/Vis-spektrofotometre kullanıldı. Şekil 3.7’de UV/Vis-spektrofotometre cihazının görseli verilmiştir.



Şekil 3.7: UV/Vis-spektrofotometre cihazı.

3.1.2.8 Saf Su Cihazı

Tüm deney aşamasının başından sonuna kadar kullanılacak olan destile su için Nüve NS103 marka saf su cihazı ile elde edilmiştir.



Şekil 3.8: Saf su cihazı.

3.2 Deneyin Yapılışı

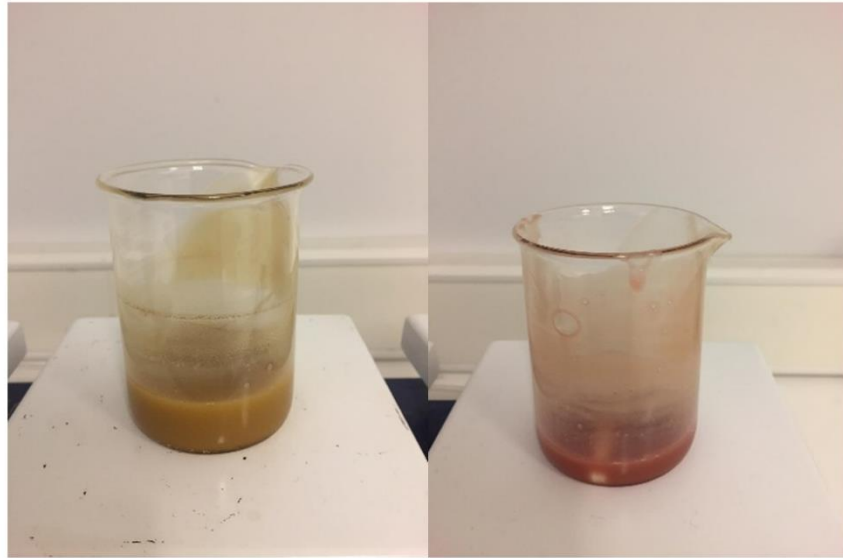
Bu tez çalışmasında kontrollü ilaç salımı için bigel malzemelerin hazırlanmasında aljinat ve sorbitan monopalmitat kullanılmıştır. İlk olarak farklı oranlarda bigeller oluşturulmuştur. Belirlenen oranda bigellere ilaç yüklenmesi yapılmış ve kontrollü ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

3.2.1 Hidrojellerin Hazırlanması

Bu çalışma da bigel yapıların hidrojel kısmını oluşturmak için %2'lik aljinat hazırlanmıştır. Hidrojel deneyleri 30 °C'de, 300 rpm'de homojen bir görüntü elde edene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. İlaç yüklü bigelleri oluşturmak için hazırlanmış olan hidrojele %2 oranında ilaç ilave edilmiştir ve homojen olana kadar manyetik karıştırıcı ile daha önce belirlenmiş olan ayarlarda karıştırılmıştır.

3.2.2 Organojellerin Hazırlanması

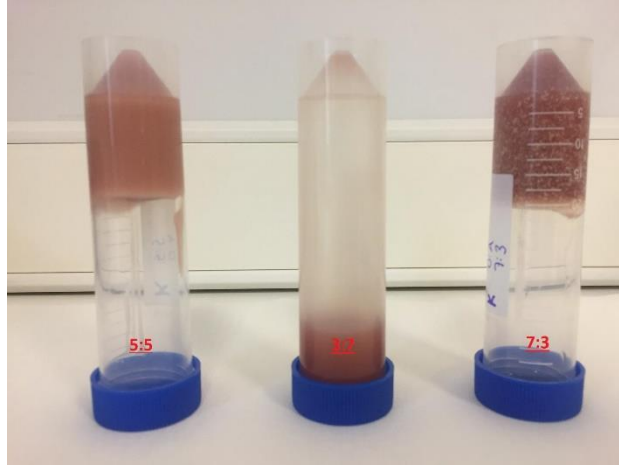
Organojel yapılarını oluşturmak için organojetör olarak sorbitan monopalmitat (Span40) kullanılmıştır. Span40 için çözücü olarak çörekotu yağı ve kantaron yağı kullanılmıştır. Hazırlanan organojeller için (%25) oranında hazırlanmıştır. Bu oranın belirlenmesi için %18 ile %25 arasındaki oranlarda deneme yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda organojeller 70°C'de 300 rpm'de homojen bir görüntü elde edene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır.



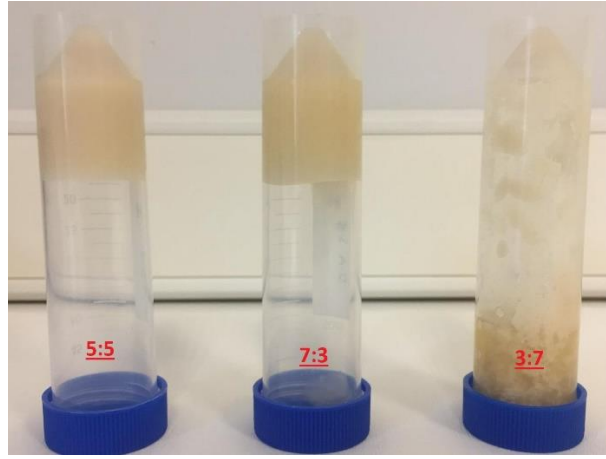
Şekil 3.9: Organojellerin hazırlanması; a) çörekotu yağı içerikli organojel, b) kantaron yağı içerikli organojel.

3.2.3 Bigellerin Hazırlanması

Bu çalışma için hazırlanan hem organojel hem de hidrojel (organojel: hidrojel) 7:3 / 5:5 / 3:7 oranlarında organojel içinde hidrojel 40 °C'de 800 rpm'de homojen görüntüler elde edilene kadar karıştırılmıştır. Oda sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Bileşimlere bağlı olarak oda sıcaklığında biyokompozit karışımlar ya jel oluşturulmuşlardır ya da homojen olamayan ayrılmış fazlar oluşturulmuştur. Burada jel oluşumlarını belirlemek için ters tüp yöntemi kullanılmıştır. Ters tüp yöntemi Şekil 3.10 ve Şekil 3.11'de verilmiştir.



Şekil 3.10: Kantaron yağı ile oluşturulan bigelin ters tüp yöntemi.



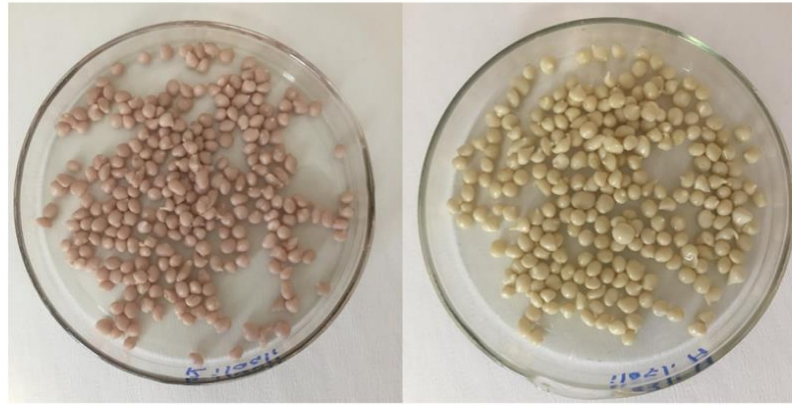
Şekil 3.11: Çörekotu yağı ile oluşturulan bigelin ters tüp yöntemi.

Ters tüp yönteminde sonra 5:5 oranındaki jelleşmiş olan bigeller ele alınmıştır. Bu orandaki bigellerin jelleşme oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen bigellerin içerikleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

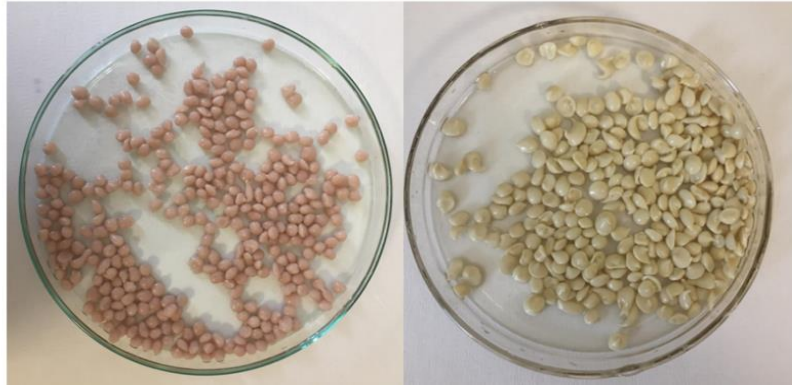
Tablo 3.1: Hazırlanan istenen bigellerin içerikleri.

<i>Bigel Kodları</i>	Span40	Kantaron Yağı	Çörekotu Yağı	Aljinat	İlaç (İbuprofen)
<i>B1</i>	×	×		×	
<i>B2</i>	×	×		×	×
<i>B3</i>	×		×	×	
<i>B4</i>	×		×	×	×

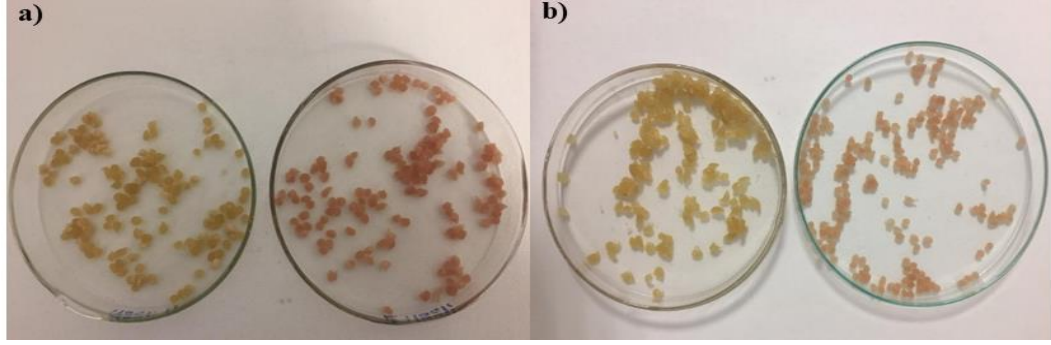
Hazırlanan bigel çözeltilerine ilaç yüklü ve yüksüz olarak 1M'lık kalsiyum klorür oda sıcaklığında 120 rpm'de çapraz bağlayıcısında damlatılarak küresel bigel yapıları elde edilmiştir. Küresel bigeller kalsiyum klorür çözeltisinde 5 dakika boyunca küre şekli elde edilene kadar bekletilmiştir. Elde edilen mikro kürelerden reaksiyona girmeyen kalsiyum klorür çapraz bağlayıcısını uzaklaştırmak için küresel bigeller üçer kez distile su ile yıkanmıştır. Elde edilen küresel bigeller oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra bigeller işlem uygulanma süresine kadar desikatörde saklanmıştır. Hazırlanmış olan bigellerin ilaçlı görselleri Şekil 3.12 ve ilaçsız görselleri Şekil 3.13'de verilmiştir.



Şekil 3.12: İlaçlı bigellerin boncuk yapısı; a) Kantaron yapı içerikli bigel, b) Çörekotu yağı içerikli bigel.



Şekil 3.13: İlaçsız bigellerin boncuk yapısı; a) Kantaron yapı içerikli bigel, b) Çörekotu yağı içerikli bigel.



Şekil 3.14: Bigellerin 24 saat oda sıcaklığında kurutulmuşhali a) ilaçlı bigeller, b) ilaçsız bigeller.

3.3 Şişme oranı

Şişme testi için küresel bigeller 0,5 g olarak ölçülmüştür. Kuru haldeki tartımları kaydedilmiştir. Küresel bigeller 100 ml, pH 7,2 olan PBS tampon çözeltisi içine eklenmiş olup oda sıcaklığında 6/12/24 saat bekletilmiştir. 6/12/24 olarak belirlenmiş olan saatlerin sonunda şişen küresel bigeller tartılmıştır. Şişme oranı eşitlikleri 3.1 ile hesaplanmıştır (Mahammod ve diğ. 2020).

$$Q = W_s / W_i * 100 \quad (3.1)$$

$$Q = \text{şişme oranı (\%)}$$

$$W_s = \text{işlem sonrasındaki küresel bigel kütlesi (g cinsinden)}$$

$$W_i = \text{ilk küresel bigellerin kütlesi (g cinsinden)}$$

3.4 Floresan Mikroskop

Floresan mikroskobu için floresan maddeler kullanılarak uygun dalga boyundaki ışıkla, daha uzun dalga boyunda ışık verebilirler. Floresan maddeler karanlık zemin üzerinde parlak ışılı görüntüler oluşurur. Bu ışılı görüntülerin görüntülenebilmesi için farklı renkte filtreler kullanılmaktadır (Herman 1998). Böyle normal optik mikroskopla görülemeyen yapının detayını incelemek mümkün olabilmektedir. Böylece elde ettiğimiz bigellerin yapıları hakkında bilgi alınmıştır.

3.5 Karakterizasyon Çalışmaları

3.5.1 Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

İlaç içeren ve içermeyen filmlerin Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrumu 400-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında ve % Geçirgenlik modu kullanılmıştır. Bu işlem oda sıcaklığında ve stabil bir ortamda ve ATR aksesuarı yardımıyla bigel yapısındaki kürecikler ezilerek doğrudan ölçüm alınması sağlanmıştır.

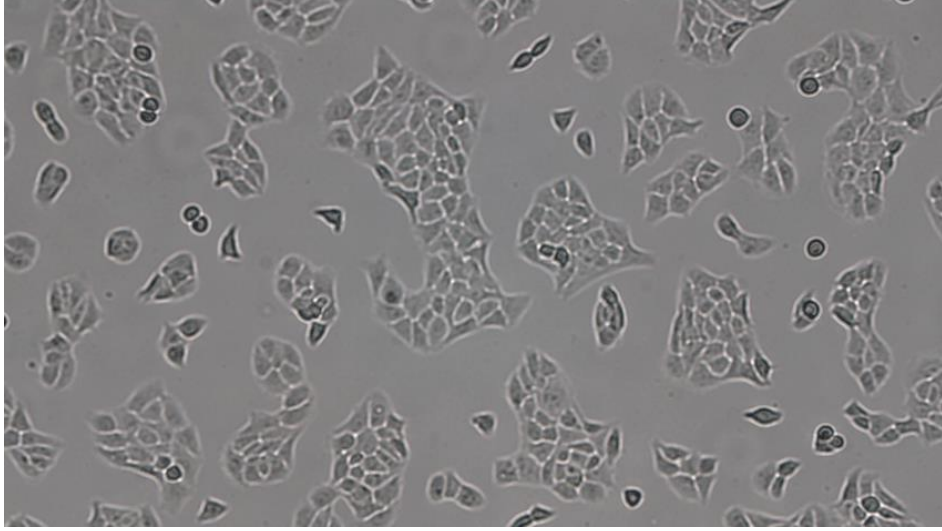
3.5.2 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Cihazı

Bu tez çalışması için hazırlanan farklı yağlardaki bigellerin termal özelliklerin analizi kullanılmıştır. Bu çalışma da yapılan analizde sıcaklık 25-200°C'de, 5°C/min hız da azot gazında yapılmıştır.

3.6 Hücre Çalışmaları

Hücre kültürü çalışmaları, HaCat hücre hattı (ECACC, UK) yardımıyla ile gerçekleştirilmiştir. Bu hücre hattı ile geliştirilmesinin nedeni keratinosit hücreden elde edilmiş olmasıdır yani keratinositler; keratin yapan, epidermal hücrelerdir ve epidermiste bulunurlar. Keratinositler, antibakteriyel peptidleri sentezleyerek, deriyi her türlü mikroorganizmalara karşı korur. Böylece bigellerin vücutta toksik etki oluşturup oluşturulmayacağını belirlemede yardımcı olacaktır.

Sitotoksikite testine geçilmeden önce bu hücre hattına fark işlemler uygulanmıştır. İlk olarak hücreler; %10 FBS ve %1 penisilin-streptomisin içeren besiyeri (DMEM; Sigma, Almanya) kullanılarak petri kaplarında kültürlenmesi sağlanmıştır. Hücreler ekimden önce 37 °C, %95 nem ve %5 CO₂ ortamında inkübatörde (EC-160, Nüve, Türkiye) tutularak iki günde bir alt kültürlenmiştir.



Şekil 3.15: HaCat Hücre hattı.

3.6.1 *In vitro* Sitotoksisite Çalışmaları

In vitro çalışmalardaki sitotoksisite testleri, bigel malzemelerde sitotoksik potansiyellerinin var olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmak istenmiştir. Sitotoksisite test çalışmaları genel olarak hayvan deneyi çalışmalarına alternatif olarak tercih edilmektedir. Bu durumun sebebi ise hayvan deneyi çalışmalarına göre daha az maliyet ve sonuçların daha hızlı ve kolay ulaşılır olmasıdır.

Bigel örneklerinin sitotoksik aktivitesi HaCat hücre hattı üzerinde incelenmiştir. Bu amaçla hücreler önce Tripan mavisi ile Thoma lamı yardımıyla sayılmış ve 96 kuyucuklu plakalara her kuyucukta 2×10^3 hücre olacak şekilde ekilmiştir. Küresel bigellerin 1mg/ml olacak şekilde gece boyunca çalkalamalı inkübatörde DMEM besiyeri içerisinde inkübe edilmiştir. Daha sonra her bir örneğin bekletildiği besiyerinin sitotoksik etkisini tespit etmek için altı farklı (5, 10, 25, 50, 100 ve 125 μ l) konsantrasyonu denenmiştir.

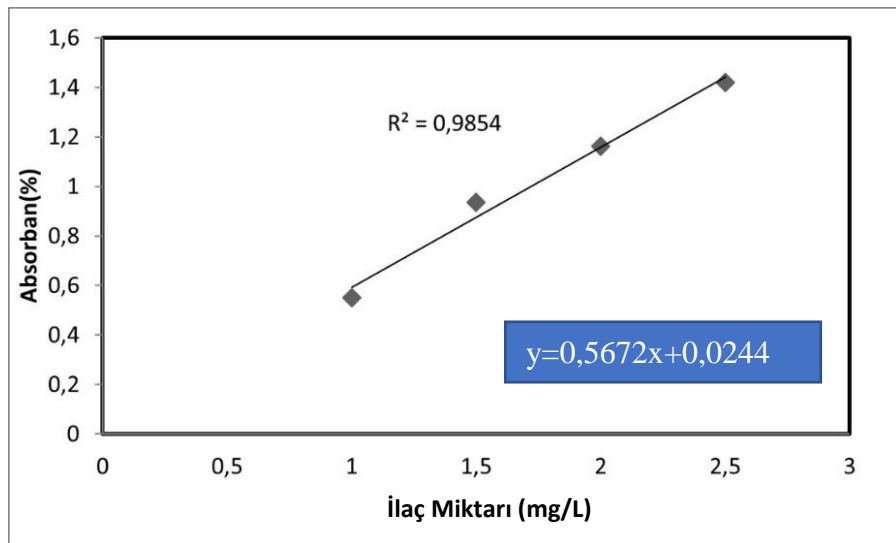
HaCaT hücre hattındaki bigellerin *in vitro* sitotoksisitesini belirlemek için MTT (3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromide) tahlili (BioVision, ABD) yapıldı. İskelelerin çıkarılması, hafif modifikasyonlarla tarif edildiği gibi yapıldı (Zhang ve diğ. 2013). Kısaca, 0,3 mg ağırlığındaki bigeller, orbital çalkalayıcıda 24 saat boyunca 37 °C'de 20 ml DMEM'de özümlendi. 24 saat sonra ortam çıkarıldı ve süzüldü. Muamele edilmemiş hücrelere (kontrol) eşit miktarda özüt

içermeyen ortam ilave edildi. Hücreler (1.5×10^3 hücre/kuyu), 96 kuyulu plakalarda 37°C 'de gece boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra hücreler, yapı iskelelerinin farklı konsantrasyonlarda (5, 10, 25, 50, 100, 125 μl) 24 saat daha tutulduğu bir ortama maruz bırakıldı. Daha sonra ortam uzaklaştırıldı ve her bir kuyucuğa 10 μl MTT reaktifi (100 μl ortam içinde) ilave edildi ve aynı koşullarda 4 saat inkübe edildi. Daha sonra MTT dikkatlice çıkarıldı ve her bir kuyucuğa 50 μl DMSO (Dimetil Sülfoksit) ilave edildi. Absorbans, Epoch Mikroplaka Spektrofotometresi (BioTek, ABD) kullanılarak 590 nm'de ölçüldü ve ortalaması alındı ve canlılık eğrileri çizilmiştir.

3.7 *In vitro* İlaç Salınım Çalışmaları

3.7.1 İbuprofen İlaç Aktif Maddesinin Standart Grafiği

Hazırlanmış olan küresel bigeller içinde kontrollü ilaç salım çalışmaları için kullanılacak etken madde olan ibuprofenin kalibrasyon eğrisini elde etmek için 231 nm dalga boyunda UV-Vis spektrofotometre kullanılarak absorbanslanma oranı ölçümleri yapılmıştır. İbuprofen ilaç aktif maddesinin kalibrasyon eğrisinin oluşturabilmek için 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 mg/L derişimlerde çözeltileri hazırlanarak absorbans değerleri ölçülmüştür. İbuprofen ilaç kalibrasyon eğrisi Şekil 3.16. gösterilmiştir. İbuprofen etken maddesinin kalibrasyon eğrisinin doğru denklemi şu şekilde; $y=0,5672x+0,0244$ ve $R^2 = 0,9856$ olarak bulunmuştur.



Şekil 3.16: İbuprofen ilaç kalibrasyon eğrisi.

3.7.2 Bağırsak Simülasyon Çalışması

Hazırlanan aljinat çözeltisi içinde ilaç etken maddesi olan ibuprofen karıştırıldı. Daha sonra hazırlanan kantaron ve çörekotu yağı içerikli organojellerle belirlenen oran da (5:5) karıştırılmıştır. Bu biyokompozit karışımlarla ilaç yüklü küresel bigeller elde edilmiştir. Elde edilen ilaç yüklü küresel bigeller belirli miktarlarda alınarak 100 ml hacimde, pH 7.2 değerinde olan tampon çözelti içinde belirlenmiş olan zamanlarda *in vitro* ortam olan çalkalayıcı su banyosunda yapılmıştır. Çalkalayıcı su banyosu 37°C'de ve 100 rpm karıştırma hızında çalıştırılmıştır. Salım ortamından alınan her 2 ml'lik numune için, ortama taze 2 ml fosfat tampon çözeltisi ilave edilmiştir. Böylece çalışmanın sürdürülebilirliği sağlanmıştır. Belirli zaman aralıklarında alınan tampon çözeltideki sıvılar 231 nm dalga boyunda ilaç salım absorbans değeri ölçülmüştür. Elde edilen ilaç aktif maddesi olan ibuprofenin kalibrasyon doğru denklemi kullanılarak salınan ibuprofen ilaç etken maddesinin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Bu verilerden % ilaç salım değerleri hesaplanabilmektedir.

$$\% \text{ İlaç Salımı} = 100 * \frac{Q}{W} \quad (3.2)$$

$$\% \text{ İlaç Salımı} = 100 * \frac{V * C_t \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{Q} \quad (3.3)$$

Bu eşitlikte;

V: çözelti genel hacmi,

C_t: herhangi bir t anındaki çözelti için konsantrasyon miktarı,

Q: küresel bigellerin taşıdığı etken madde(ilâç) miktarını,

V: her defasında salım ortamına ilave edilen tampon çözelti hacmini belirtmektedir.

Ayrıca W salınan toplam etken madde (ilaç) miktarını (mg) belirtilmektedir. Salım sonuçları bulgular bölümünde verilmektedir.

3.8 İstatiksel Analiz

3.8.1 Kontrollü İlaç Salım Kinetiklerinin İncelenmesi

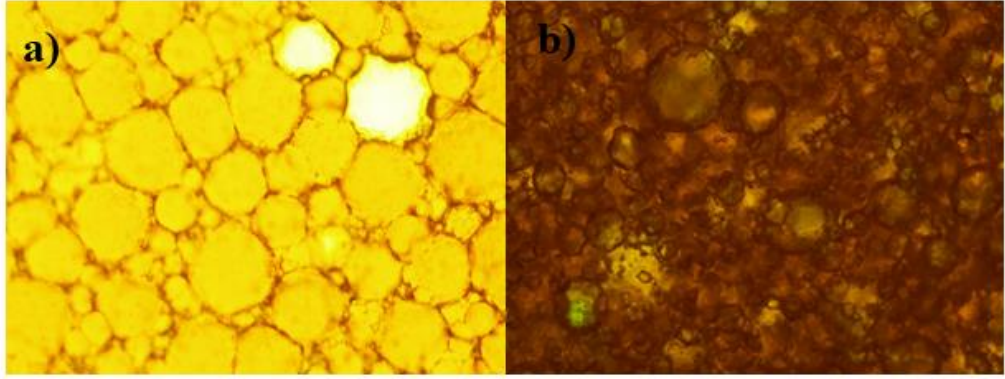
Kontrollü ilaç salım sistemlerini inceleyebilmek için matematiksel modelleme içinde farklı kinetik yani salım profilleri bu modellere uyarlanmıştır. İbuprofen yüklenmiş biyokompozitlerin küresel bigellerin salım kinetiği *in vitro* ortamda incelenmiştir. Bu inceleme de salım kinetiği için sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas gibi modellemeler kullanılarak hesaplanmıştır.

Korsmeyer Peppas kinetik modellemeye bakıldığında, n üstel değeri biyokompozit malzeme içindeki etken maddenin salım değerini göstermektedir. Bu n değeri 0,5 ile 1 arasındaysa kinetik modelleme de buna aykırı yada kuralsız modelleme denilmektedir. Bu durumda kinetik modellemenin Fick difüzyon yasasına uymadığı yani Fick olmayan anlamına gelmektedir. n üstel değeri 0,5 değerine eşitse buna difüzyona bağlı kontrol mekanizması denir. Bu da salım sisteminin mekanizmaya uygun olduğu anlamına gelmekte olup Fick olan anlamına gelmektedir. Ama bütün bu salım profilinde n değerinin 0,5 ten küçük olduğu görülmüş ve buda salım kinetiğinin yarı Fick difüzyon yasasına uygun olduğu anlamına gelmektedir. Yarı Fick difüzyon dediğimizde ilacın aynı anda iki farklı mekanizma ile çalıştığı anlamına gelir. Bu mekanizmalar ilk matriks içinde şişmesi sonra da gözenekli yapının dolması ile gerçekleşen iki farklı difüzyon yoludur (Onnainty ve diğ. 2016). Detaylı olarak bakıldığında B1 ve B3 nanokompozit bigellerin hangi kinetik modele uyum sağladığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları bulgular kısmında açıklanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Floresan Mikroskop

Kontrollü ilaç salım sistemleri için hazırlanmış olduğumuz bigellerin mikrografları Şekil 4.1'de gösterilmektedir. Burada dış faz doğada sulu iken (sarı lekeli) dağılmış faz olarak apolar fazın varlığını göstermiştir. Bu, bigellerin su içinde yağ (yani hidrojel içinde organojel) tipi olduğunu gösterdi. Şekil 4.1b'de görüldüğü gibi damlacık yapılarının Şekil 4.1a'dan daha küçük yapıdır. Bu durumda B1 de bulunan kantaron yağı ve aljinat ile emülsiyon damlacık yüzeyi absorpsiyonu ile açıklanabilir. Damlacık yüzeyinde proteinlerin adsorpsiyonları, protein moleküllerindeki polipeptit gruplarının hem apolar hem de polar aminoasit varlığı ile bağlanabilmektedir (Batista ve diğ. 2006). Literatürde daha önce, proteinler tarafından stabilize edilen bifazik sistemlerin damlacık birleşmesine oldukça yatkın olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni, güçlü itici kuvvetlerin oluşması nedeniyle kırılma eğiliminde olan küresel proteinler tarafından oluşturulan arayüzey membranıdır.

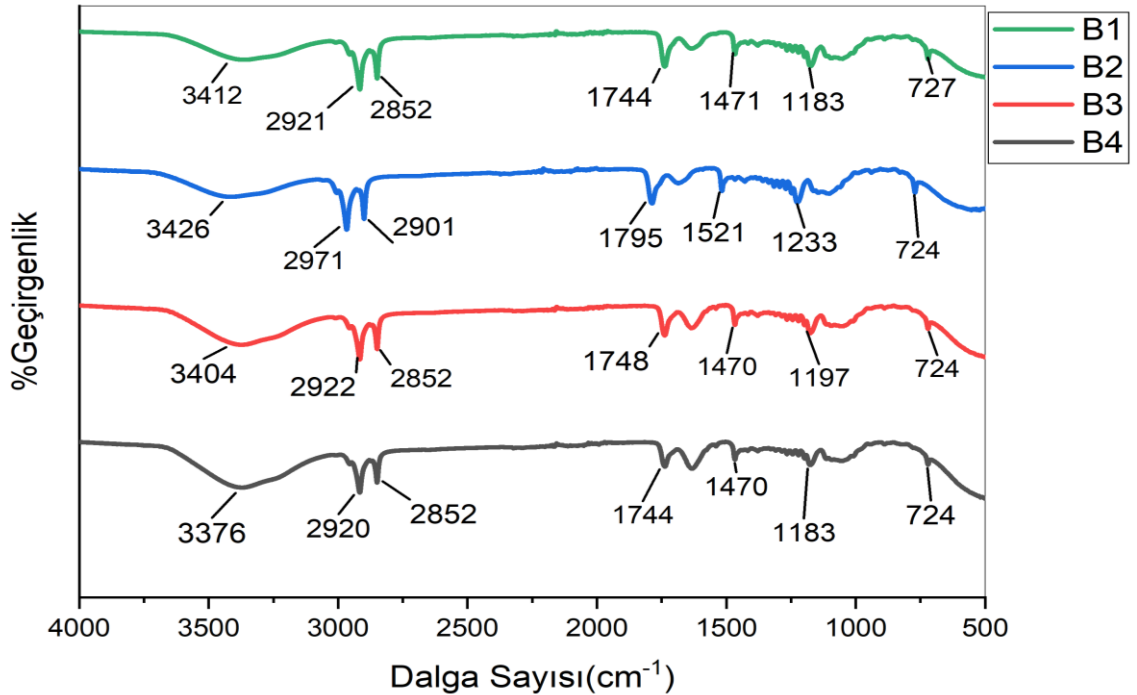


Şekil 4.1: Floresan mikrografları: (a) B1, (b) B3 yapı analizleri.

4.2 FT-IR Analizi

Bigellerin FT-IR spektrumları Şekil 4.2'te gösterilmiştir. B1 bigellerinde bulunan kantaron yağı, Span 40 ve aljinat arasındaki OH grubu absorpsiyon piki 3200-3570 cm^{-1} civarında gözlemlenmiştir (Mansur ve diğ. 2004). 1744 cm^{-1} frekansındaki tepe noktası ise kantaron yapının trigliseritlerin karboksil grubunun gerilme

titreşimden kaynaklanmaktadır. B1'de 1744 cm^{-1} 'deki titreşim bandı, sorbitan monopalmitattaki ester grubu CO'nun gerilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu bigelin ester grubu CO germe zirvelerinin yoğunluğunda bir artış olduğu görülmektedir. $1470\text{--}1575\text{ cm}^{-1}$ 'deki zirve, amid π bağının varlığını göstermektedir. Bu pik pozisyonundaki herhangi bir değişiklik, doğal proteindeki konformasyonel değişiklik ile ilişkilendirilmektedir (Barth 2000). 1183 cm^{-1} frekansındaki absorpsiyon piki, karboksil grubunda CO germe titreşimlerine bağlandığı görülmektedir. B1'de bulunan aljinat hidrofilik özelliği kazandırmakla birlikte moleküller arası hidrojen bağlarına sebep olmaktadır. $950\text{--}700\text{ cm}^{-1}$ aralığında birkaç başka tepe noktası gösterdi. Bu pikler büyük olasılıkla polisakkaritlerin varlığı ile ilişkilidir. Buna göre $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki OH germe titreşimlerinin artan yoğunluğu ile birlikte B1 bigellerinin içindeki hidrojen bağında bir artış görülmektedir (Garcia-Caurel ve diğ. 2002). B2 grubunda ise ibuprofen etken ilaç maddesinin bigellerde bağları güçlendirdiğini göstermektedir.



Şekil 4.2: Bigellerin FT-IR grafiği.

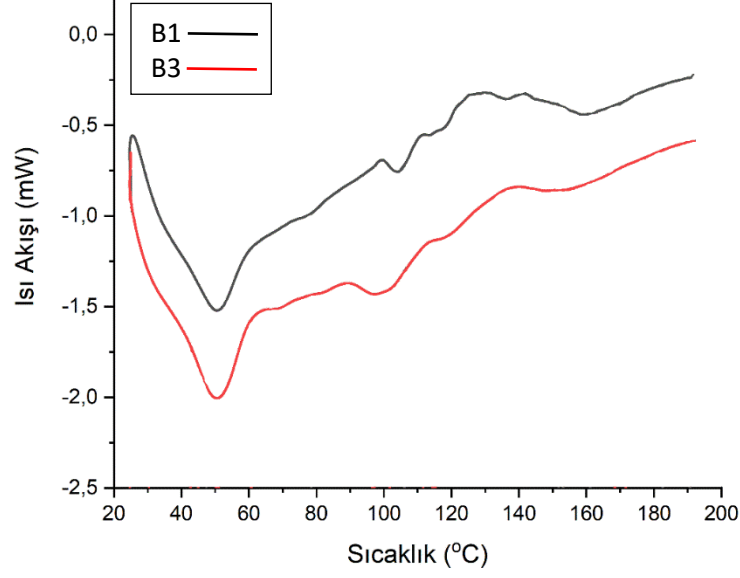
B4 bigellerinin FT-IR spektrumları Şekil 4.2'de gösterilmektedir. 3376 cm^{-1} frekansında zirve göstermektedir. Bu tepe, O–H ve N–H gruplarının gerilmesi ve ayrıca hidrojen bağı nedeniyle ilişkilidir.

2922 ve 2852 cm^{-1} 'deki pikler, C–H gerilmesine bağlanabilir (Pal ve diğ. 2007). Burada 1748 cm^{-1} 'de tepe görünümü polisakkaritler için karakteristik bir tepe noktasıdır ve aljinatın varlığı ile ilgili olabilir. B3 ve B4 bigel yapılarının, çörek otu yağı ve Span 40 varlığı ile ilişkili olarak sırasıyla C-H asimetric germe ve simetric germe absorpsiyon ile ilgili olduğu düşünölmektedir. B4'te bulunan 1744 ve 1183 cm^{-1} 'deki pikler, çörekotu yağının Span 40 ile ilişkili olduğu için sırasıyla C=O gerilmesine ve C–H bükölmesine karşılık gelmektedir. Burada etken madde olan ibuprofen için spesifik gözlemlenen bir pik bulunmamaktadır. Bu da ilacın bigellerin zirveleri ile birlikte zirvelerin azalmasına neden olduğu için konsantrasyon varlığında kaynaklanmaktadır.

4.3 DSC Analizi

Formölasyonların termal özellikleri, bir diferansiyel tarama kalorimetresi kullanılarak incelenmiştir (Şekil 4.3). Analiz için kurutulmuş formölasyonlar kullanıldı. Isıtma sırasında, B1 ve B3, 103°C'de maksimum yoğunluğa sahip geniş bir endotermik bant gösterdi. B1 ve B3 bir bigel olduğu için geniş bir endotermik oluşuma katkıda bulunmuş olabilir. B1 ve B3 için yaklaşık 50°C'de endotermik erime noktasına dayanmaktadır. Bu endotermik pik, stearik asit kristalinin erimesini göstermektedir. Ek olarak, B1 ve B3 bigelleri için ~100°C'de başka bir tepe noktası da gözlenir. İkinci pikin meydana gelmesi, su moleküllerinin buharlaşmasıyla açıklanabilir. B1 bigelinde 112°C'de ana tepe noktasının üzerinden geçen küçük bir endotermik tepe de gözlenir. Bu da entermik bir tepe göstermektedir (Muller ve diğ. 2011; Picout ve diğ. 2003).

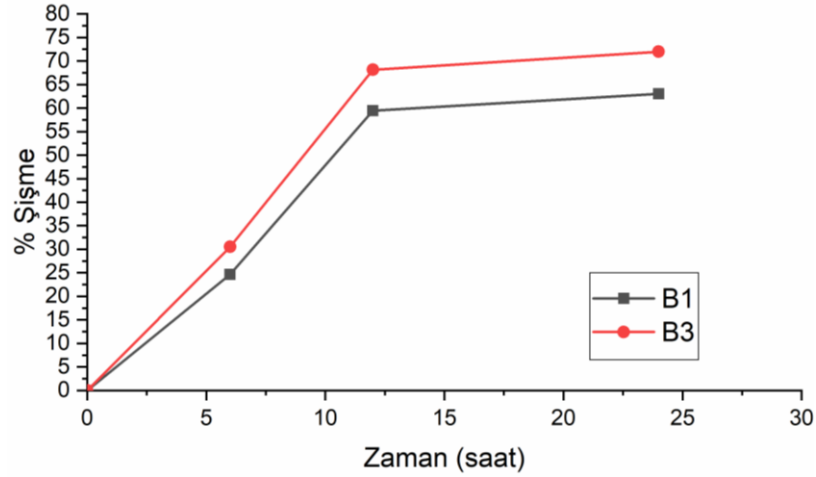
Bigellerle ilişkili entalpilerdeki değışimler organojellere oranla daha az olduğu göröldü. Bigellerdeki organojel oranının artması, faz değışimleri sırasında entalpilerin değışiminin artmasına neden olur. Jelden sola ve soldan jele faz dönüşümü, ısıtma ve soğutma DSC'lerdeki sıcaklık eğrilerinde hafif bir kayma görölmektedir.



Şekil 4.3: Bigelin DSC termogramı grafikleri.

4.4 Şişme Testi Sonuçları

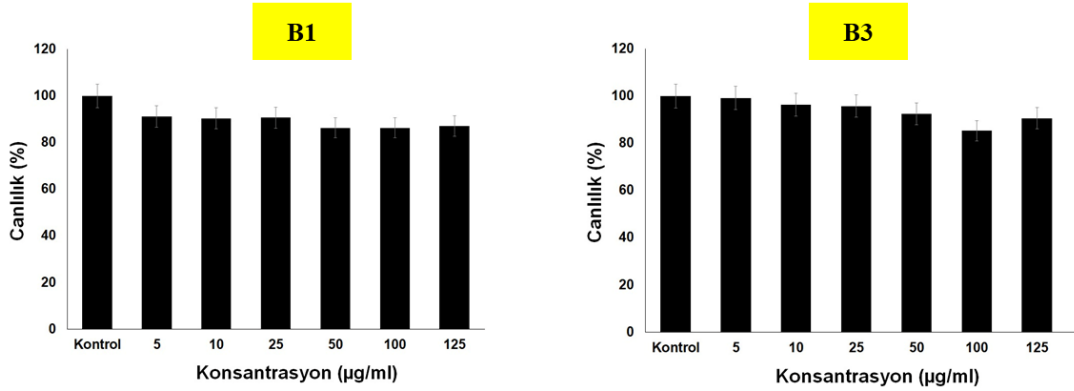
Formülasyonların şişme özelliği, oda sıcaklığında pH 7.2'de incelenmiştir. Tüm formülasyonlar şişme* %100 gösterilmiştir. Formülasyonların yaklaşık 12 saat içinde dengeye ulaştığı gözlemlenmiştir. Böylece B1 ve B3 formülasyonların farklılıkların önemsiz olduğu B3 formülasyonunun daha çok şişme özelliği gösterdiği belirlenmiştir. Şekil 4.4' de formülasyonların şişme grafikleri gösterilmiştir.



Şekil 4.4: Bigellerin numunelerin şişme davranışın zamana göre değişimi.

4.5 Sitotoksosite Çalışma Sonuçları

Hazırlanmış olan bigel formülasyonları, kontrollü ilaç salım sistemlerinde insan vücudunda toksik etki oluşturmadığı görülmüştür. Sonuçlardan da görüldüğü üzere Şekil 4.5’de MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5- difeniltetrazolyum bromid) testi ile HaCaT hücre hattı için etkili dozları (EC50 değerleri) belirlenmiştir.



Şekil 4.5: Farklı konsantrasyonlar içindeki bigellerin HaCaT hücre canlılığına etkileri.

Bigellerin konsantrasyonlar içinde hücre canlılığına olan etkisi Şekil 4.5 ve Tablo 4.1’den de gösterileceği gibi B1 ve B3 bigellerin hangi doz seviyesinde toksik veya toksik olmayan etki olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar iki farklı sitotoksosite testinin, triplike ölçümünün ortalama değerlerlerde vermiştir. Hemoliz ve *in vitro* hücre sitouyumluluk çalışmaları, geliştirilen formülasyonların doğada biyoyoumlu olduğunu ve *in vivo* uygulamalar için kullanılabileceği doğrulanmıştır. Kontrol değerleri 100% olarak alınmıştır.

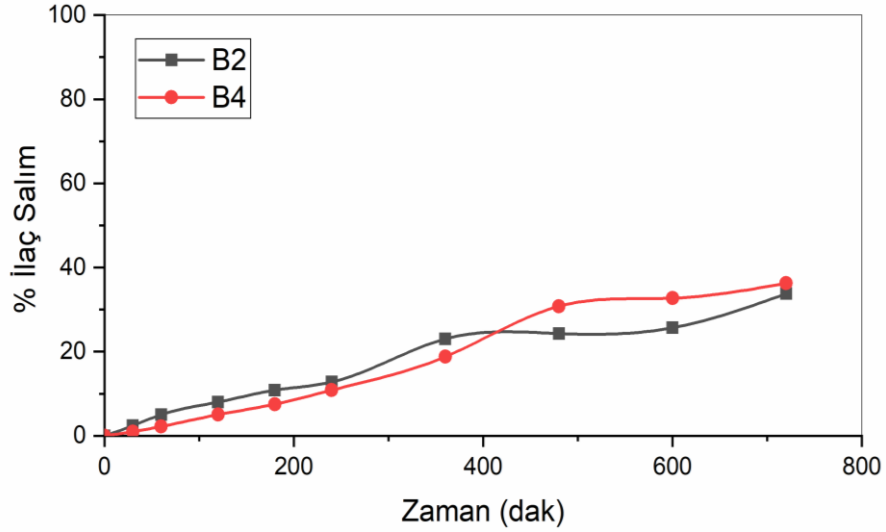
*: Kontrol grubundan farklılık göstermiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.1: HaCat hücre hattı ile yapılan numunelerin sitotoksik sonuçları.

Numune Kodu	EC50 (µl)
B1	Toksik doz saptanmamıştır.
B3	Toksik doz saptanmamıştır.

4.6 *In vitro* İlaç Salım Sonuçları

İbuprofenin B2 ve B4 bigellerinin *in vitro* ilaç salımı, Şekil 4.6'da gösterilmiştir. 12 saatin sonunda sırasıyla B2 ve B4 bigellerinden %23 ve %27 olarak bige içinden salım olan ilaç oranları belirlendi. İbuprofenin salım hızı polimerlerin iç yapısıyla azalma göstermiştir. B2 bigellerin B4 bigellerine kıyasla daha az salım gösterirken daha kontrollü bir şekilde salım göstermektedir. Bigellerden ilacın daha yavaş salınmasına neden olan bir diğer faktör doğal içerikli yağların trigliserit yapılarının stabilize edici etkisine bağlanmaktadır. Bu durum dışında oluşturulan bigellerin viskozitesi ve şişme özelliğine bağlı olarak ilaç etken maddelerinin salımını etkilemektedir. Bigellerden ilaç salımındaki farklılıklar istatistiksel olarak bulunmuştur ($p < 0.05$).



Şekil 4.6: İbuprofenin B2 ve B4 bigellerinde *in vitro* ortamda ilaç salımları.

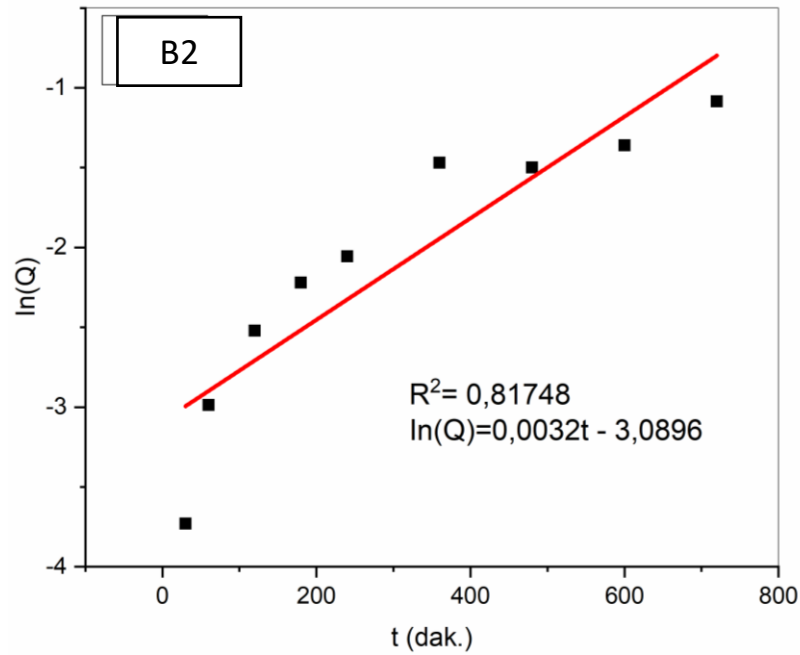
4.7 Kontrollü İlaç Salım Sistemlerinde Kinetik Modelleme Sonuçları

İlaç salım bilgileri, sırasıyla sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer – Peppas modelleri kullanılarak verilere uyarlanarak salım profilinin doğasını ve ilacın formülasyonlardan difüzyon tipini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Bu kinetik modellemelerin R^2 değerleri ve grafikleri Şekil 4.7 ve Şekil 4.14 arasında verilmiştir. Bu çalışma oluşturulan bigeller pH 7,2 ve 37°C çalkalayıcı su banyosunda belirlenen zamanlarda ölçümler alınarak yapılmıştır. Bu çalışma da kullanılan kinetik modellemelerden Korsmeyer-Peppas modelindeki R^2 değerlerinin daha iyi çıkması ilacın salınımının difüzyon aracılı bir süreç olduğunu

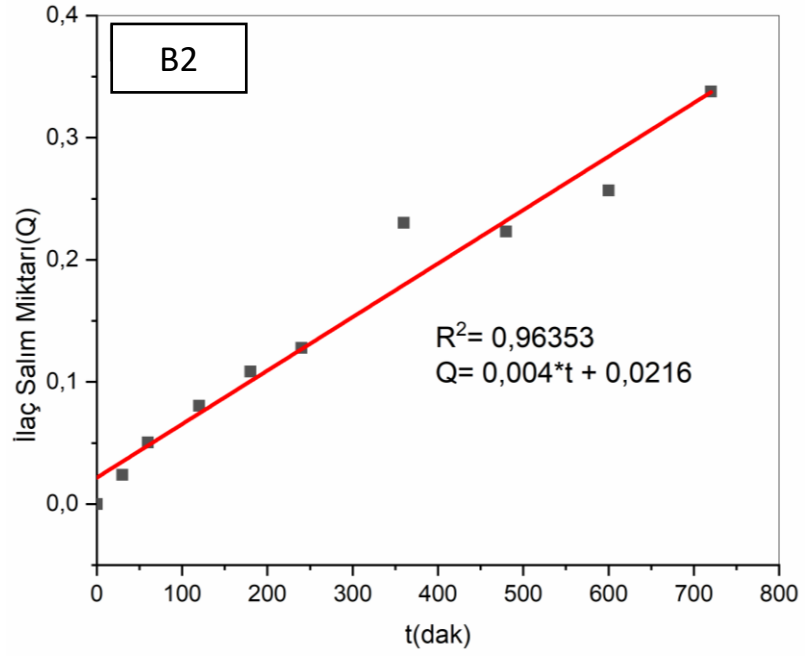
göstermektedir. Sonuçlara bakıldığında ibuprofenin Fickian veya Fickian olmayan salımını gösteren $n \leq 0,5$ göstermektedir. Bunlara bağlı olarak Korsmeyer modelinin difüzyon salım sistemi olarak kontrollü ilaç salım yaptığı tespit edilmiş oldu. Elde edilen verilerden Tablo 4.2’de bigeller için kullanılan kinetik modellemelerin parametreleri verilmiştir.

Tablo 4.2: Bigellerde ilaç salım kinetiği modellemeleri.

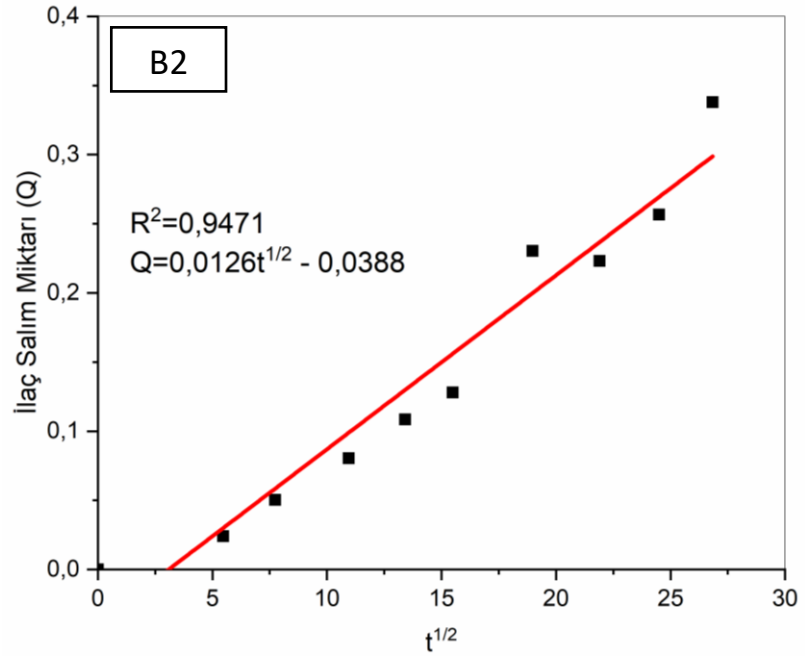
Bigel Numune Kodları	Kors-meyer		Higuchi	Birinci Derece	Sıfıncı Derece
	R^2	N	R^2	R^2	R^2
B1	0,9870	0,5000	0,9471	0,8174	0,9635
B3	0,9939	0,5000	0,8975	0,8509	0,9775



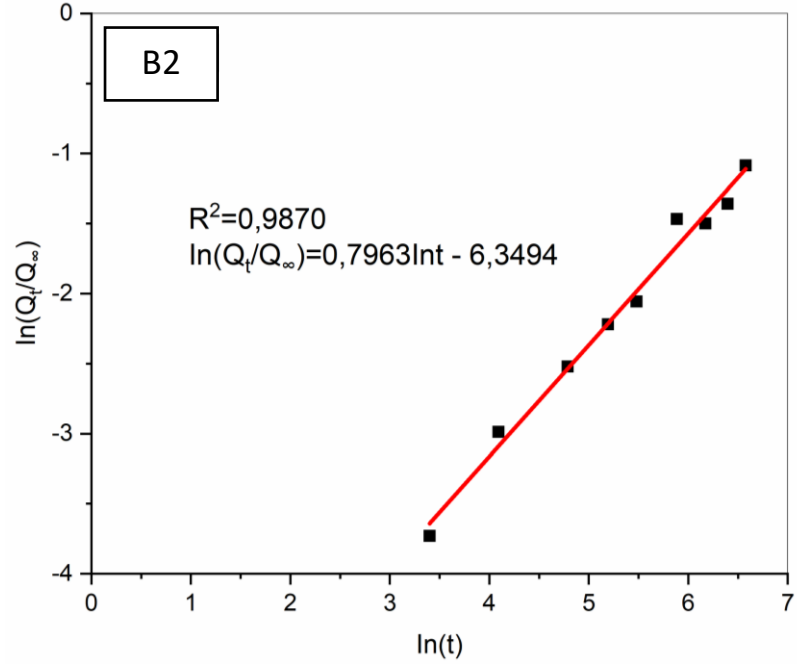
Şekil 4.7: B2 bigelin Birinci Derece kinetik modelleme grafiği.



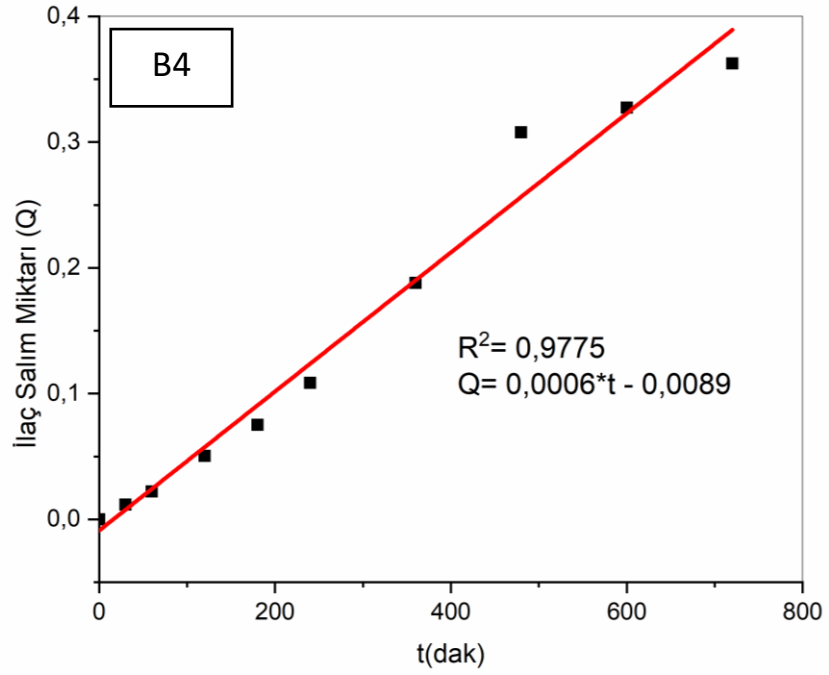
Şekil 4.8: B2 bigelin Sıfıncı Derece kinetik modelleme grafiği.



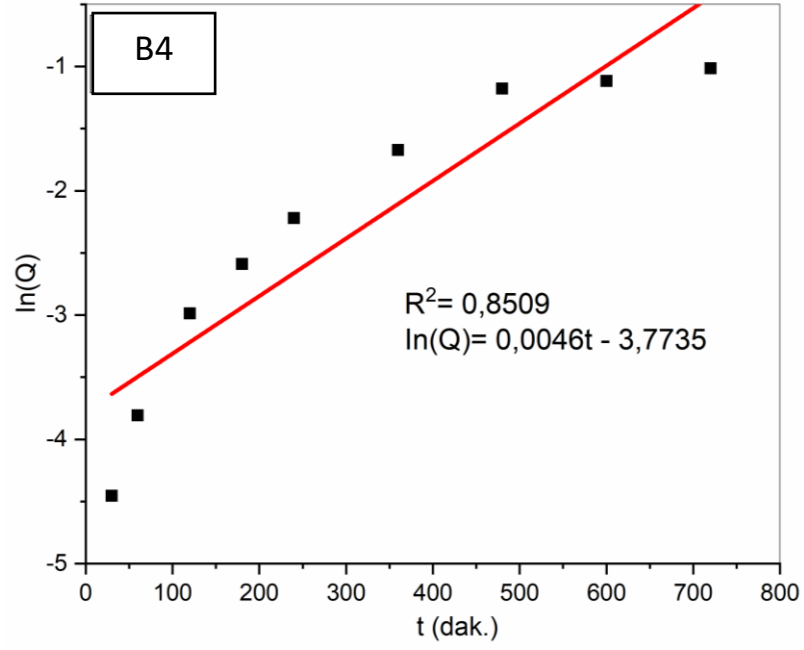
Şekil 4.9: B2 bigelin Higuchi kinetik modelleme grafiği.



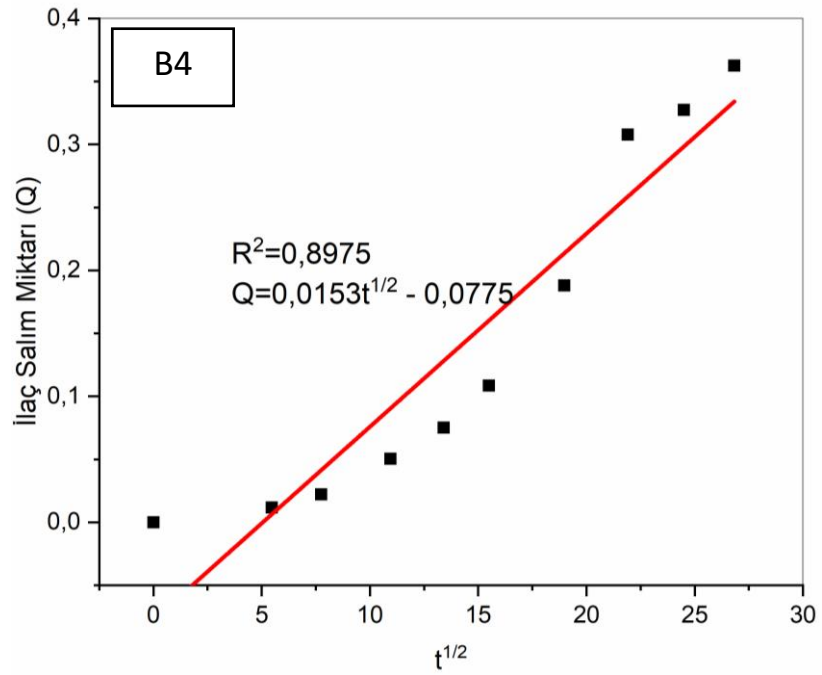
Şekil 4.10: B2 bigelin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.



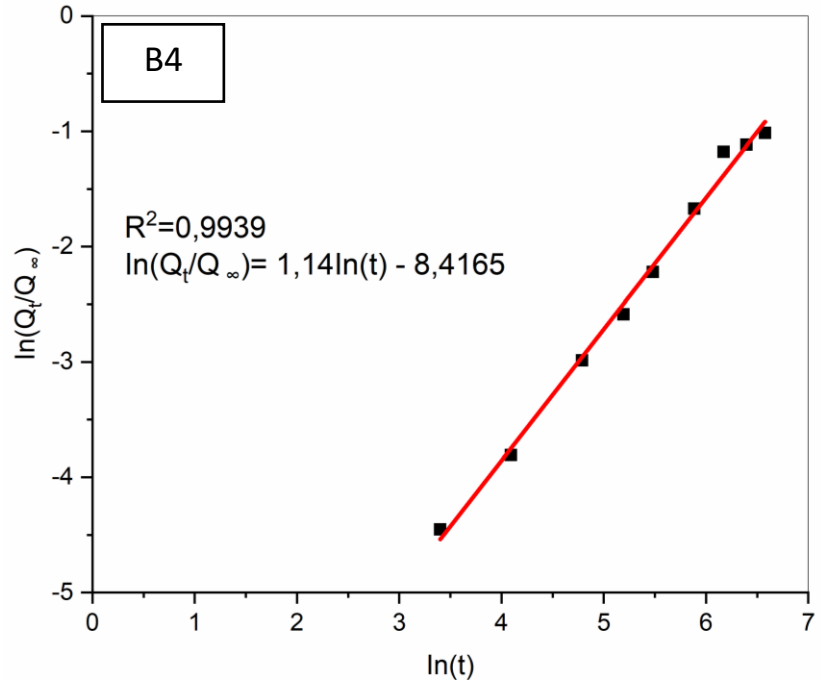
Şekil 4.11: B4 bigelin Sıfırıncı Derece kinetik modelleme grafiği.



Şekil 4.12: B4 bigelin Birinci Derece kinetik modelleme grafiği.



Şekil 4.13: B4 bigelin Higuchi kinetik modelleme grafiği.



Şekil 4.14: B4 bigelin Korsmeyer-peppas kinetik modelleme grafiği.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç tedavilerinde klasik ilaç formlarının sık ve tekrarlanan dozlarla alımı sonucunda kullanılan doz yeterli miktarın altına düşer ya da toksik sınırların üstüne çıkar. Bunun yanında ilacın hastalıklı dokuya ya da tümör hücrelerine ulaşımı sonucunda ise diğer sağlıklı dokulara zarar verme ihtimali vardır. Bu durum ilaç tedavilerinde istenmeyen bir durumdur. Son zamanlarda biyomedikal alanında gelişmeler ile birlikte bu istenmeyen problemleri azaltmak için ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Böylece kullanılacak ilacın belirli bir bölgeye hedeflendirilerek ulaştırılması bunun yanında alınan ilacın kontrollü, uzun süreli şekilde salınması istenmektedir. Bunlara bağlı olarak daha az sıklıkla ilaç alımını sağlamak, dolaşımda ilaç konsantrasyonlarının alım dalgalanmalarını gidermek ve böylece ilaç salımındaki dalgalanmanın giderilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla günümüzde ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmak üzere hidrojeller, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, karbon nanotüpler, silika nanopartiküller en yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kontrollü ilaç salım sistemlerindeki en büyük parametreler etken maddenin dozlanma süresi ve aralığıdır. Hazırlanmış olan bigel yapılı küreciklerin bağırsak simülasyonu sonucunda etken maddenin salım profili simülasyon başına hızlı olmasına rağmen ilerleyen saatlerde yavaş yavaş azalarak ilaç salım profili dengeye ulaşmaktadır. Hazırlanan bigel yapılı küreciklerin bağırsak simülasyonu içinde belirlenmiş olan parametrelerden pH ve sıcaklığa bağlı olarak etken maddenin ilaç salımı gözlenmiştir. Sonuç olarak bu tez çalışmasında hazırlanan biyomalzeme yapılı bigellerin belirlenmiş olan deneysel parametrelere bağlı olarak kontrollü ilaç salım sistemleri için başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

“Kontrollü İlaç Salımı için Hidrojel ve Organojel Hibrit Materyallerin Hazırlanması ve Karakterizasyonu” isimli tez çalışmasında sodyum aljinat, Span 40, kantaron yağı ve çörekotu yağı kullanılarak farklı içeriklerle bigeller hazırlanmıştır. Hazırlanan bu bigeller PBS içinde etken maddenin salım sistemi, kimyasal bağ özelliği, sitotoksitesi ve şişme özelliği incelenmiştir. Bu çalışmada etken madde olarak ibuprofen kullanılmıştır.

Bu ilaç içerikli küresel bigeller pH 7,2 olan tampon çözeltilerde bigellerden salım gösteren ilaçların yani etken maddelerin konsantrasyonları UV-vis

spektrofotometre ile konsantrasyonları ölçülmüş ve salım yüzdeleri hesaplanmıştır. Sıcaklık için vücut sıcaklığı referans alınarak 37°C olarak belirlenmiştir. Elde edilen ilaç salım yüzdelerine bakılarak kontrollü ilaç salım mekanizmaları kinetik modellemeler yardımıyla belirlenmiştir. Bu kinetik hesaplamalar için birçok kinetik modelleme bulunmaktadır. Bu modeller arasından genel olarak değerlendirilen dört modellemeyi ele aldık. Bu kinetik modellemeler; sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer-Peppas ile en uygun etken madde salım kinetiği hesaplamaları yapılmıştır. Bigel yapılı küreciklerin kimyasal ve yapısal analizleri için sırasıyla FT-IR spektrumları ve floresan mikroskopunda hazırlanmış olan iki farklı bigel yapılı kürecikler karşılaştırma yapılarak değerlendirme altına alınmıştır. FT-IR spektrumlarından elde edilen ilaçlı ve ilaçsız bigel yapılı küreciklerinin grafiksel sonuçları değerlendirildiğinde küresel bigel yapıların biyopolimerik özelliklerinde herhangi bir değişime uğramadığı görülmüştür. Etken madde bulunmayan küresel bigellerin FT-IR spektrumları ile aynı küresel bigellerde etken madde bulunması FT-IR spektrumları arasında karşılaştırma yapıldığında grafikler arasında büyük bir pik değişikliği görülmemektedir. Bu durum etken madde içerikli küresel bigellere bakıldığında biyomalzemenin kimyasal özellikleri muhafaza ettiği görülmektedir.

Tüm tez çalışmasının amacı; kontrollü ilaç salım sistemi gibi ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere küresel bigellerin etken madde içeren iki farklı formda hazırlanmıştır. Bu küresel yapılar hazırlanmış olan bağırsak simülasyonu içinde yani *in vitro* ortamda (pH 7,2) bigel içinde bulunan etken madde salım profilleri hesaplanmıştır. Bu çalışmanın karakterizasyon aşamasında; kontrollü ilaç salım kinetiği ve biyomalzemenin yapısı hakkında bilgi elde etmek için çalışmalar yapılmıştır.

- Hazırlanmış olan iki farklı bigelden yapısının *in vitro* ortam salım profili bakılarak biyomalzemelerin uzun süreli ilaç salım sağladığı görülmüştür.
- *In vitro* salım çalışmasında gözlendiği üzere etken madde olan kantaron yağı içeren bigellerin en fazla ilaç salım olduğu süre 360. dakika sonunda gerçekleşmiş ve kantaron yağı içeren bigellerin %27 ilaç salımı yaptığı hesaplanmıştır.
- Bigel gibi küresel yapılı biyomalzemelerde ilave edilen etken madde ne kadar artırılırsa buna doğru orantılı olarak etken maddenin salım yüzdesinde de artma görülmüştür.

- Hazırlanan bu küresel yapılı biyomalzemelerde etken madde salım kinetik modellemede; sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi ve Korsmeyer kinetik gibi dört modelleme altında hesaplamalar yapılmıştır.

- Korsmeyer Peppas kinetik modellemeye bağlı elde edilen salım kinetiği, korelasyon katsayısına bakıldığında daha uygun olarak difüzyon salımı yaptığı belirlenmiştir.

İleri ki çalışmalar da için öneriler:

- *İn vitro* olarak gerçekleştirilen bağırsak simülasyonunda etken madde kinetiğinin hesaplaması bu hesaplama ile birlikte ileri ki çalışmalarda *in vivo* olarak altında yapılması daha etkili ve kesin sonuçlar almasını sağlayacaktır.

- Çalışma kapsamında kullanılan doğal yağlar ve organojellerde değişiklikler yapılabilir. Yani farklı içerikli bigeller oluşturulabilir.

- Kullanılan organojel ve hidrojellerin oranları daha çok çeşitlendirilebilir.

- Boncuk yerine film formunda bigeller hazırlanabilir.

6. KAYNAKLAR

Abdallah, D.J., Weiss, R.G., “*Organogels and low molecular mass organic gelators*”, *Advanced Materials*, 12(17),1237-1247, (2000).

Aegerter, M. A., Leventis, N., Koebel, M. M., “*History of Aerogels*”, *Aerogels Handbook*, Springer Science, Business Media, New York, 3-5 (2011).

Aland, S., Voigt, A., “*Simulation of common features and differences of surfactant-based and solid-stabilized emulsions*”, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 413(0),298-302, (2012).

Almeida, I. F., Bahia, M. F., “*Evaluation of the physical stability of two oleogels. International Journal of Pharmaceutics*”, 327(1-2), 73–77, (2006).

Almeida, I. F., Fernandes, A. R., Fernandes, L., Pena Ferreira, M. R., Costa, P. C., Bahia, M. F., “*Moisturizing Effect of Oleogel/Hydrogel Mixtures. Pharmaceutical Development and Technology*”, 13(6), 487–494, (2008).

Andrade, J. D., *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers*, New York, 61, (1985).

Andrade, M. R., Almeida, E. X., Conserva, L. M., “*Alkyl chromone and other compounds from Clusia nemorosa*”, *Phytochemistry* 43: 1431–1433, (1998).

Anton, M., Le Denmat, M., Beaumal, V., Pilet, P., “*Filler effects of oil droplets on the rheology of heat-set emulsion gels prepared with egg yolk and egg yolk fractions*”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 21(1-3), 137–147, (2001).

Bai, L., Fruehwirth, J. W., Cheng, X., Macosko, C. W., “*Dynamics and rheology of nonpolar bijels*”, *Soft Matt*, 11(26): 5282-5293, (2015).

Barth, A., “*The infrared absorption of amino acid side chains*”. *Progress in biophysics and molecular biology*, 74(3-5) 141-173, (2000).

Bastiat, G., Plourde, F., Motulsky, A., Furtos, A., Dumont, Y., Quirion, R., Leroux, J. C., “*Tyrosine-based rivastigmine-loaded organogels in the treatment of Alzheimer’s disease*”, *Biomaterials*, 31(23), 6031–6038, (2010).

Batista, A. P., Raymundo, A., Sousa, I., Empis, J., Franco, J. M., “*Colored Food Emulsions—Implications of Pigment Addition on the Rheological Behavior and Microstructure*”, *Food Biophysics*, 1(4), 216–227, (2006).

Baysal, B., *Polimer kimyası, Çağlayan Basımevi, ODTÜ*, (1981).

Baytop, T., *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, 166-167, (1999).

Baytop, T., *Türkiye’nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri, İsmail Akgün Matbaası, İstanbul*, 27, (1963).

Behera, B., “*Preparation and evaluation of sorbitan monopalmitate and sunflower oil based biphasic formulation as matrices for controlled delivery*”, Department of Biotechnology and Medical Engineering, Rourkela-769008, Odisha, India, (2014).

Behera, B., Sagiri, S. S., Singh, V. K., Pal, K., Anis, A., “*Mechanical properties and delivery of drug/probiotics from starch and non-starch based novel bigels: A comparative study*”, *Starch Stärke*, 66(9-10), 865–879, (2014).

Betz, M., García-González, C. A., Subrahmanyam, R. P., Smirnova, I., Kulozik, U., “*Preparation of novel whey protein-based aerogels as drug carriers for life science applications*”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 72, 111–119, (2012).

Bilia, A. R., Gallori, S., Vincieri, F. F., “*St. John’s wort and depression*”, *Life Sciences*, 70(26), 3077–3096, (2002).

Blumenthal M., “*The ABC Clinical Guide to Herbs, American Botanical Council*”, Austin, Texas, 324-334, (2003)

Blumlein, A., McManus, J. J., “*Bigels formed via spinodal decomposition of unfolded protein*”. *J. Mater. Chemistry B*, 3, 3429-3435, (2015).

Cates, M. E., Clegg, P. S., “*Bijels: a new class of soft materials*”, *Soft Matt.* 4(11), 2132-2138, (2008).

Cho, E., Lee, J.S., Webb, K., “*Formulation and characterization of poloxamine-based hydrogels as tissue sealants*”, *Acta Biomaterialia*, 8(6), 2223-2232, (2012).

Chyzy, A., Tomczykowa, M., Plonska-Brzezinska, M. E., “*Hydrogels as Potential Nano-, Micro- and Macro-Scale Systems for Controlled Drug Delivery*”, *Materials*, 13(1), 188, (2020).

Costantino, L., Boraschi, D., “*Is there a clinical future for polymeric nanoparticles as brain-targeting drug delivery agents?*”, *Drug Discov Today*, 17, 367–378, (2012).

Dassanayake, L.S.K., Kodali, D.R., Ueno, S., “*Formation of oleogels based on edible lipid materials*”, *Current Opinion in Colloid, Interface Science*, 16(5), 432-439, (2011).

Datta, M., Kaur, M., “*Diclofenac Sodium Adsorption onto Montmorillonite: Adsorption Equilibrium Studies and Drug Release Kinetics*”, *Adsorption Science & Technology*, 32(5), 120-129, (2014).

Davis P.H., “*Flora of Turkey and the East Aegean Islands*”, Ediburg University Press, 2, 400, (1984).

Di Michele, L., Fiocco, D., Varrato, F., Sastry, S., Eiser, E., Foffi, G., “*Aggregation dynamics, structure, and mechanical properties of bigels*”, *Soft Matter*, 10(20), 3633–3648, (2014).

Dickinson, E., “*Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers*”, *Food Hydrocolloids*, 23(6), 1473-1482, (2009).

Discher, D.E., Eisenberg, A., “*Polymer vesicles*”, *Science*, 297, 967–973, (2002).

Draget, K. I., Taylor, C., “*Chemical, physical and biological properties of alginates and their biomedical implications*”, *Journal of Food Hydrocolloids*, 25, 251–256, (2009).

Durairaj, R., B., “*Resorcinol: Chemistry, Technology and Applications*”, Springer Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 250, (2005).

Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., “*Synthesis and characterization of arylamide- acrylic acid hydrogels and adsorption of some textile dyes*”, A Thesis of Science, The Institute for Graduated Studies in Pure and Applied Sciences of Hacettepe University, Ankara, (2000).

Edwards, D.A., “*Non-fickian diffusion in thin polymer films*”, *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 34, 981-997 (1996).

Ekmen M., “*Hidroksiapatit Kristallerinin Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı*”, Yıldız Teknik Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (2009).

Fortini, A., “*Clustering and gelation of hard spheres induced by the Pickering effect*”, *Physical Review E*, 85(4), 040401, (2012).

Garcia-Caurel E., Drevillon B., De Martino A., Schwartz L., “*Application of Fourier transform infrared ellipsometry to assess the concentration of biological molecules*”, *Appl Opt*, 41(34), 7339–45. (2002).

García-González, C.A., Alnaief, M., Smirnova, I., “*Polysaccharide-based aerogels—Promising biodegradable carriers for drug delivery systems*”, *Carbohydrate Polymers*, 86(4), 1425-1438, (2011).

Giray, S., Bal, T., Kartal, A. M., Kızılel, S., Erkey, C., “*Controlled drug delivery through a novel PEG hydrogel encapsulated silica aerogel system*”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100A (5), 1307–1315, (2012).

Gouda, R. Gouda, Baishya, H. Baishya, Qing, Z. Qing, “*Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets*”, *Journal of Developing Drugs*, vol. 6, no. (2), pp. 8, (2017).

Guenther, U., Smirnova, I., Neubert, R., “*Hydrophilic silica aerogels as dermal drug delivery systems–Dithranol as a model drug*”, European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 69(3), 935-942, (2008).

Gupta, P. N., Mishra, V., Rawat, A., Dubey, P., Mahor, S., Jain, S., Vyas, S. P., “*Non-invasive vaccine delivery in transfersomes, niosomes and liposomes: a comparative study*”, International Journal of Pharmaceutics, 293(1-2), 73–82, (2005).

Hamrouni-Sellami, I., Elyes Kchouk, M., Marzouk, B., “*Lipid and Aroma Composition of Black Cumin (Nigella sativa L.) Seeds from Tunisia*”, J Food Biochem., 32: 335-352, (2008).

Hashizaki, K., Taguchi, H., Saito, Y., “*A novel reverse worm-like micelle from a lecithin/sucrose fatty acid ester/oil system*”, Colloid & Polymer Science, 287(9), 1099-1105, (2009).

Herman, B., “*Fluorecence microscopy*”, 2th Edition. New York, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, (1998).

Hoffman, A.S., “*Hydrogels for biomedical applications*”, Advanced drug delivery reviews, 54(1), 3-12, (2002).

Huang, X., Brazel, C. S., “*On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems*”, Journal of Controlled Release, 73(2-3), 121–136, (2001).

Ibrahim, M.M., Hafez, S.A., Mahdy, M.M., “*Organogels, hydrogels and bigels as transdermal delivery systems for diltiazem hydrochloride*”, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 8(1), 48-57, (2013).

Ilmain, F., Tanaka, T., Kokufuta, E., “*Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding*”, Nature, London, 349 (400-401), (1991).

İmren D., Gümüşderelioğlu M., “*Kontrollü İlaç Salımı*”, Bilim Teknik Dergisi Tübitak Yayınları, 403, Ankara, (2001).

Jansen, F., Harting, J., “*From Bijels to Pickering emulsions: A lattice Boltzmann study*”, Physical Review E, 83(4), 046707, (2011).

Jean, M., Jean, V., Iosif, D.R., “*Assesing Bioavailability of Drug Delivery Systems*”, Taylor & Francis Group, Newyork, 2-5, (2005).

Jejurikar, A., Lawrie, G., Martin, D., Grondahl, L., “*A Novel Strategy for Preparing Mechanically Robust Ionically Cross-Linked Alginate Hydrogels*”, *Journal of Biomedical Materials*, 6, 025010, (2010).

Kar, Y., Şen, N., Tekeli Y., “*Samsun yöresinde ve Mısır ülkesinde yetiştirilen çörek otu (Nigella sativa L.) tohumlarının antioksidan aktivite yönünden incelenmesi*”, *Süleyman Demirel Üniv. Fen Edebiyat Fak. Fen Derg (E-Dergi)*, 2, 197-203, (2007).

Kılıçarslan, M., “*Verapamil HCl in kontrollü salım yapan çokbirimli oral ilaç şeklinin hazırlanması*”, *Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü, Ankara*, 1-13, (1999),

Kocaman S., Koç F., “*Kontrollü Salım Sistemleri ve Bu Sistemlerde Kullanılan Polimerler*”, *Osmangazi Üniversitesi Lisans Bitirme Tezi, Eskişehir*, (2002),

Kumar, R., Katare, O.P., “*Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review*”, *Aaps Pharmscitech*, 6(2), E298-E310, (2005).

Kunieda, H., Fukui, Y., Uchiyama, H., Solans, C., “*Spontaneous Formation of Highly Concentrated Water-in-Oil Emulsions (Gel-Emulsions)*”, *Langmuir*, 12(9), 2136–2140, (1996).

Langer, R., Peppas, N., “*Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems*”, *Biomaterials*, 2(4), 201–214, (1981).

Lupi, F. R., Gentile, L., Gabriele, D., Mazzulla, S., Baldino, N., de Cindio, B., “*Olive oil and hyperthermal water bigels for cosmetic uses*”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 459, 70–78, (2015).

Lupi, F. R., Greco, V., Baldino, N., de Cindio, B., Fischer, P., Gabriele, D. “*The effects of intermolecular interactions on the physical properties of organogels in edible oils*”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 483, 154–164, (2016).

Lupi, F. R., Shakeel, A., Greco, V., Oliviero Rossi, C., Baldino, N., Gabriele, D., “*A rheological and microstructural characterisation of bigels for cosmetic and pharmaceutical uses*”, *Materials Science and Engineering: C*, 69, 358–365, (2016).

Lupi, F. R., Shakeel, A., Greco, V., Oliviero Rossi, C., Baldino, N., Gabriele, D., “*A rheological and microstructural characterisation of bigels for cosmetic and pharmaceutical uses*”, *Materials Science and Engineering: C*, 69, 358–365, (2016).

Mahammod B. P., Barua E., Deb P., Deoghare A. B., Pandey K. M., “*Investigation of Physico-mechanical Behavior, Permeability and WallShear Stress of Porous HA/PMMA Composite Bone Scaffold*”, *Arabian Journal for Science and Engineering* 45, 5505–5515 (2020).

Mansur H.S., Oréface R.L., Mansur A.A.P., “*Characterization of poly (vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy*”, *Polymer* 45(21), 7193–202, (2004).

Marin, M.A., Mallepally, R.R., McHugh, M.A., “*Silk fibroin aerogels for drug delivery applications*”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 91, 84-89, (2014).

Maver, U., Godec, A., Bele, M., Planinšek, O., Gaberšček, M., Srčić, S., Jamnik, J., “*Novel hybrid silica xerogels for stabilization and controlled release of drug*”, *International Journal of Pharmaceutics*, 330(1-2), 164–174, (2007).

McHugh, D. J., “*A guide to the seaweed industry*”, *FAO Fisheries Technical Paper* FAO, 441, 39-47, (2003).

Mohamed, M.I., “*Optimization of chlorphenesin emulgel formulation*”, *The AAPS journal*, 6(3), 81-87, (2004).

Mohd Amin, M. C. I., Ahmad, N., Halib, N., Ahmad, I., “*Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery*”, *Carbohydrate Polymers*, 88(2), 465–473, (2012).

Mucalo, M., “*Hydroxyapatite (HAp) for biomedical applications*”, Elsevier B.V., (2015).

Muller, F., Manet, S., Jean, B., Chambat, G., Boue, F., Heux, L., Cousin, F., “SANS measurements of semiflexible xyloglucan polysaccharide chains in water reveal their self-avoiding statistics”, *Biomacromolecules*, 12:3330–3336, (2011).

Murdan, S., Gregoriadis, G., Florence, A. T., “Novel sorbitan monostearate organogels”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(6), 608–614, (1999).

Nagarkar, S.P., Velankar, S.S., “Morphology and rheology of ternary fluid–fluid–solid systems”, *Soft matter*, 8(32), 8464–8477, (2012).

Onnainty R., Onida B., Paez P., Longhi M., Barresi A., Granero G., “Targeted chitosan-based bionanocomposites for controlled oral mucosal delivery of chlorhexidine”, *International Journal of Pharmceutics*, 509, 408–418. (2016).

Pakhare, A.V., Deshmane, S.S., Biyani, K.R., “Design and development of emulgel preparation containing diclofenac potassium”, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11(4), 712–715, (2017).

Pal, K., Banthia, A.K., Majumdar, D.K., “Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-gelatin hydrogel membranes for biomedical applications”, *AAPS PharmSciTech.*, 8(1), E142–6, (2007).

Pal, K., Srivastava, A.K., “Preparation and evaluation of sorbitan monopalmitate and sunflower oil based biphasic formulation as matrices for controlled delivery”, *National Institute of Technology*, 1–118, (2014).

Paolino, D., Sinha, P., Fresta, M., Ferrari, M., “Drug Delivery Systems”, *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, (2006).

Pellati, F., Benvenuti, S., Melegari, M., “Chromatographic performance of a new polar poly (ethylene glycol) bonded phase for the phytochemical analysis of *Hypericum perforatum L*”, *J Chromatogr A*, 1088, 205–217, (2005).

Peng, J., Xia, H., Liu, K., Gao, D., Yang, M., Yan, N., Fang, Y., “Water-in-oil gel emulsions from a cholesterol derivative: Structure and unusual properties”, *Journal of Colloid and Interface Science*, 336(2), 780–785, (2009).

Peppas, N., “*Hydrogels in pharmaceutical formulations*”, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50(1), 27–46, (2000).

Peppas, N.A. Peppas, Bures, P. Bures, Leabendung, W. Leabendung, Inhikawa, H., Inhikawa, “*Hydrogels in pharmaceutical formulations*”, Eur. J. Pharm. Biopharm, 50, 27, (2000).

Peppas, N.A., Khare, A.R., “*Preparation structure and diffusional behaviour of hydrogels in controlled release*”, Advanced Drug Delivery Reviews, 11, 1–35, (1993).

Perrie, Y., Rades, T., “*Pharmaceutical-Drug Delivery and Targeting*”, (Second edition), New York: Fasttrack, 200-240, (2012).

Picout, D. R., Ross-Murphy, S. B., Errington, N., Harding, S. E., “*Pressure cell assisted solubilization of xyloglucans: Tamarind seed polysaccharide and detarium gum*”, Biomacromolecules, 4:799–807, (2003).

Pisal, S., Shelke, V., Mahadik, K., Kadam, S., “*Effect of organogel components on in vitro nasal delivery of propranolol hydrochloride*”, AAPS PharmSciTech, 5(4), 92–100, (2004).

Qaiser, S., Saleemi, A. R., Umar, M., “*Biosorption of lead from aqueous solution by Ficus religiosa leaves: Batch and column study*”, Journal of Hazardous Materials, 166(2-3), 998–1005, (2009).

Raj, K., Keservani, A. K. S., “*Shailesh*”, J. Int. J. Univ. Pharm. Life Sci., 1, 301, (2011).

Rehman, K., Amin, M. C. I. M., Zulfakar, M. H., “*Development and physical characterization of polymer-fish oil bigel (hydrogel/oleogel) system as a transdermal drug delivery vehicle*”, Journal of Oleo Science, 63(10), 961–970. (2014).

Rehman, K., Zulfakar, M. H., “*Novel Fish Oil-based Bigel System for Controlled Drug Delivery and its Influence on Immunomodulatory Activity of Imiquimod Against Skin Cancer*”, Pharmaceutical Research, 34(1), 36–48, (2016).

Rehman, K., Zulfakar, M.H., “*Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery*”, *Drug development and industrial pharmacy*, 40(4), 433-440, (2013).

Sagiri, S. S., Singh, V. K., Kulanthaivel, S., Banerjee, I., Basak, P., Battachrya, M. K., Pal, K., “*Stearate organogel–gelatin hydrogel based bigels: Physicochemical, thermal, mechanical characterizations and in vitro drug delivery applications*”, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 43, 1–17, (2015).

Sahoo, S., Singh, V. K., Uvanesh, K., Biswal, D., Anis, A., Rana, U. A., Pal, K., “*Development of ionic and non-ionic natural gum-based bigels: Prospects for drug delivery application*”, *Journal of Applied Polymer Science*, 132(38), n/a–n/a, (2015).

Shaikh, H.K., Kshirsagar, R.V., Patil, S.G., “*Mathematical Models for Drug release Characterization. A Review*”, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 324-328, (2015).

Shakee, A., Lupi, F. R., Gabriele, D., Baldino, N., Cindio, B., “*Bigels: A unique class of materials for drug delivery applications*”, Department of Chemical, Polymer & Composite Materials Engineering, University of Engineering & Technology, Lahore, KSK Campus, 54890 Pakistan, (2018).

Shen, L., Fu, J., Fu, K., Picart, C., Ji, J., “*Humidity Responsive Asymmetric Free-Standing Multilayered Film*”, *Langmuir*, 26(22), 16634–16637, (2010).

Siepmann, J., Peppas, N.A., “*Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)*”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 139–157, (2001).

Singh, V. K., Anis, A., Al-Zahrani, S.M., Pradhan, D. K., Pal, K., “*Molecular and Electrochemical Impedance Spectroscopic Characterization of the Carbopol Based Bigel and Its Application in Iontophoretic Delivery of Antimicrobials*”, *Int. J. Electrochem. Sci.*, 9, 5049 – 5060, (2014).

Singh, V. K., Banerjee, I., Agarwal, T., Pramanik, K., Bhattacharya, M. K., Pal, K., “*Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery*”. *Colloids Surf., B*, 123, 582-592, (2014).

Singh, V. K., Qureshi, D., Nayak, S. K., Pal, K., “*Bigels*”, Department of Biotechnology and Medical Engineering, National Institute of Technology, Rourkela, India, 265-270, (2018).

Smirnova, I., Suttiruengwong, S., Seiler, M., Arlt, W., “*Dissolution Rate Enhancement by Adsorption of Poorly Soluble Drugs on Hydrophilic Silica Aerogels*”, *Pharmaceutical Development and Technology*, 9(4), 443–452, (2004).

Solans, C., Esquena, J., Azemar, N., “*Highly concentrated (gel) emulsions, versatile reaction media*”, *Current Opinion in Colloid, Interface Science*, 8(2), 156-163, (2003).

Stratford, K., “*Colloidal Jamming at Interfaces: A Route to Fluid-Bicontinuous Gels*”. *Science*, 309(5744), 2198–2201, (2005).

Studart, A.R., Shum, H.C., Weitz, D.A., “*Arrested Coalescence of Particle-coated Droplets into Nonspherical Supracolloidal Structures†*”, *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(12), 3914-3919, (2009).

Sui, R., Rizkalla, A.S., Charpentier, P.A., “*Synthesis and formation of silica aerogel particles by a novel sol-gel route in supercritical carbon dioxide*”. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(32), 11886-11892, (2004).

Tokuyama, H., Kato, Y., “*Preparation of thermosensitive polymeric organogels and their drug release behaviors*”, *European polymer journal*, 46(2), 277-282, (2010).

Ulker, Z., Erkey, C., “*An emerging platform for drug delivery: Aerogel based systems*”, *Journal of Controlled Release*, 177,51-63, (2014).

Veronovski, A., Knez, Ž., Novak, Z., “*Preparation of multi-membrane alginate aerogels used for drug delivery*”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 79, 209-215, (2013).

Vintiloiu, A., Leroux, J. C., “*Organogels and their use in drug delivery — A review*”, *Journal of Controlled Release*, 125(3), 179–192, (2008).

Wakhet, S., Singh, V. K., Sahoo, S., Sagiri, S. S., Kulanthaivel, S., Bhattacharya, M. K., Pal, K., “*Characterization of gelatin–agarbased phase separated hydrogel, emulgel and bigel: a comparative study*”, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(2), (2015).

White, K. A., Herzig, E. M., Schofield, A. B., Poon, W. C. K., Cates, M. E., Clegg, P. S., In Tech. Proc., NSTI Nanotechnol., Conf. Trade Show, (2008).

Witt, J.A., D.R. Mumm, and A. Mohraz, “*Bijel reinforcement by droplet bridging: a route to bicontinuous materials with large domains*”, *Soft Matter*, 9(29), 6773-6780, (2013).

Yazıcılar, P., “*Akıllı Jellerin Kontrollü Salım Sistemlerine Uygulanması*”, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, (2016).

Yunak, S. Yunak, “*Protein Bazlı İlaçların Kontrollü Salınımları için Biyopolimer - Hidrojel Sistemlerinin Geliştirilmesi*”, Yüksek Lisans Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa, (2015).

Zhang, K., Cheng, L., Imazato, S., Antonucci, J. M., Lin, N. J., Lin-Gibson, S., Xu, H. H. K., “*Effects of dual antibacterial agents MDPB and nano-silver in primer on microcosm biofilm, cytotoxicity and dentine bond properties*”, *Journal of Dentistry*, 41(5), 464–474, (2013).