

DİYABET, KOLESTEROL VE TANSİYON SINIFINA AİT BAZI İLAÇLARIN ÜÇLÜ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN SEMİ-EMİRİK YÖNTEMLER İLE TEORİK OLARAK İNCELENMESİ

Münever Arzu HARZADIN^{1,*}, Halil BERBER², Temir Ali DEMİR³

¹ Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 26480, Eskişehir, TÜRKİYE

² Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Anadolu Üniversitesi, 26470, Eskişehir, TÜRKİYE

³ Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 26480, Eskişehir, TÜRKİYE

ÖZET

Diyabet (D), kolesterol (K) ve tansiyon (T) sınıfına ait seçilmiş ilaçların üçlü etkileşimleri semi-empirik yöntemler ile teorik olarak incelendi. İlaç moleküllerinin en kararlı geometrileri CS Chem3D programı ile MM2 yönteminde belirlendi. Kararlı geometrilerden input dosyaları elde edildi. PM7 hesaplama yöntemi kullanılarak MOPAC2012 paket programında termodinamik hesaplamaları su ($\epsilon=78$) ve kan ($\epsilon=58$) fazında iki farklı sıcaklıkta ($T=298K$ ve $T=310K$) yapıldı. Hesaplama sonuçlarından üçlü ilaç moleküllerinin entalpi (H), oluşum ısıları (H_f) ve entropi (S) değerleri okundu. Bu değerlerden yararlanılarak tekli ve üçlü moleküllerin Gibbs Serbert Enerjisi (ΔG ve ΔG_f) değerleri hesaplandı.

MOPAC2012 programına göre vücut sıcaklığında ($T=310K$) kan fazında belirlenen K3-D3-T2 ve K1-D2-T3 üçlü etkileşim yapan moleküller kullanıldığında birbirlerinin etkisini azaltacağı ya da artıracığı için mutlaka hekim tarafından doz ayarlaması yapılarak kullanılması gerektiği bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, İlaç etkileşimi, Kontrollü ilaç salımı, Kolesterol, Mopac2012, Tansiyon

SEMI-EMPIRICAL DETERMINATION OF DIABETES, CHOLESTEROL AND BLOOD PRESSURE DRUG ACTIVE COMPOUNDS AND THEIR TERNARY INTERACTIONS

ABSTRACT

The ternary interactions of the selected medications belonging to diabetes, cholesterol and blood pressure class have been studied theoretically by semi-empirical methods. The most stable geometries of drug molecules have been determined in MM2 method with CS Chem 3D program. The input files have been obtained from stable geometries. In the MOPAC2012 package program, thermodynamic calculations have been held at aqueous ($\epsilon=78$) and blood ($\epsilon=58$) phase in $T=298K$ and $T=310K$ by using the calculation method. The enthalpy (H), formation heats (H_f) and entropy values (S) of ternary drug molecules have been read from the calculation results. By benefiting from these values, the values of Gibbs Free Energy (ΔG and ΔG_f) product and interaction stabilities have been determined.

According to the MOPAC2012 program, when K3-D3-T2 and K1-D2-T3 molecules that result in triple interference are determined in body heat ($T=310K$) blood phase they will increase or decrease effects of each other's when they are used together and should definitely be used by a doctor's dose adjustment.

Keywords: Diabetes, Drug interaction, Controlled drug release, Cholesterol, Mopac2012, Tension

1. GİRİŞ

İlaç ile ilgili araştırmalarda, hastalıkların tedavisi için yeni moleküller geliştirmek kadar bu ilaçların hastalara verilmiş şekilleri de önemlidir [1]. İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler "kontrollü salım sistemleri"dir [1, 2]. Bu sistemlerde, etkin madde istenen doku veya organa taşınarak en kısa zamanda

* Sorumlu Yazar: arnep19@hotmail.com.tr

istenilen kan derişimini sağlamak ve bu derişimi öngörülen zaman aralığında devam ettirmek amaçlanmaktadır [1, 3]. İlaç salım sistemlerinin temel avantajı pek çok ilacın aynı anda verilebilmesi ve kandaki ilaç seviyesinin zaman içerisinde sabit kalmasıdır [1, 4].

Günümüzde kimyasal araştırmalarda moleküllerin yapısı, enerjisi ve diğer özelliklerin kuramsal incelenmesinde yaygın olarak kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özelliği deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Deneysel verileri bilinen sistemlerle ilgili teorik inceleme ile teorik yaklaşımın eksikleri belirlenebilmekte ve daha iyi teorik yaklaşımlar türetilmektedir. Hatta bu yaklaşımlar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşiklerle ilgili uygun sonuçlar alınabilmektedir [5].

Vorontsov, fotokatalitik anataz TiO₂ nanopartiküllerin küme modellerini teorik hesaplamada PM6 ve PM7 metodu kullanarak karakterizasyonu üzerine çalışma yapmıştır [6]. Vikas, Daphnia manga (bir tür Su piresi) için çeşitli kimyasalların toksisitesinin modellenme çalışmasında PM7 ve ab-initio yöntemlerini kullanarak hesaplamalar yapmıştır [7]. Bochkarev ve arkadaşları, anilin kondenzasyon reaksiyonunun modellenmesini PM7 metodu yaparak difenilamin oluşumunu açıklamıştır [8]. Turner ve arkadaşları, amiloid-β peptidi ile platin-aril etkileşiminin modellenmelerini DFT (density functional theory) ve PM7 (semiempirical) metodlarını kullanarak çalışmıştır [9]. Semi ampirik yöntemler kullanılarak PM6 metodu ile [10] MNDO metodu ile [11] PM7 ve AM1 metodları ile [12] PM7 metodu ile [13] ve benzeri bir çok çalışma yapılmaktadır.

Cinay 2015 yılında nanojel içeren pH'a duyarlı kompozit hidrojel sisteminin kontrollü ilaç salımı için kullanımı konulu bir çalışma yapmıştır [14]. Demir ise 2015 yılında yapmış olduğu bir araştırmada nano yapılı aerogellerin ilaç taşıyıcı sistemi olarak incelemiştir [15]. Çevik 2014 yılında kontrollü ilaç salımı için yeni geliştirilen pH'a duyarlı hibrid hidrojellerin görünür ışık altında sentezlenmesi konulu bir araştırma yapmıştır [16]. Çelik 2013 yılında ilaç yüklü nanolif sistemlerden kontrollü ilaç salımı konulu bir çalışma yapmıştır [17]. Siepmann ve ark. 2012 yılında difüzyon kontrollü ilaç modellenmesi konulu çalışmalar yapmışlardır [18]. Fredenberg ve ark. 2011 yılında salım mekanizmaları üzerine odaklanmışlar ve salım oranını belirleyen proseslerin analizini yapmışlardır [19]. Yapar 2009 yılında In situ oluşum yolu ile meydana gelen enjekte edilebilen implant formunda sürekli etkili ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi konulu çalışmalar yapmıştır [20].

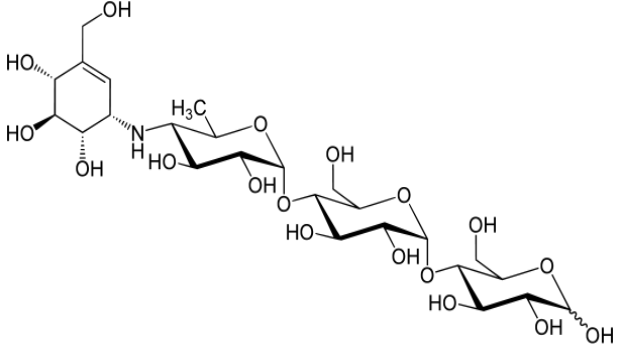
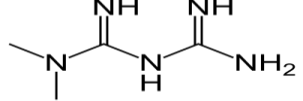
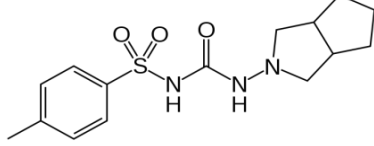
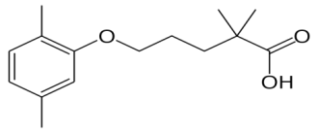
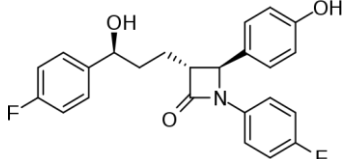
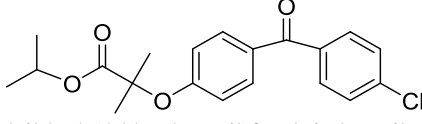
Bu çalışmada, bazı diyabet (Akarboz (D1), Metformin (D2), Gliklazid (D3)), kolesterol (Gemfibrozil (K1), Ezetimib (K2), Fenofibrat (K3)) ve tansiyon (Atenolol (T1), Metoprolol (T2), Karvedilol (T3)) ilaçlarının üçlü ilaç etkileşimleri araştırılmıştır.

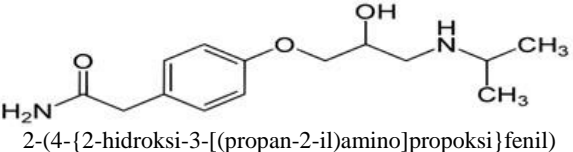
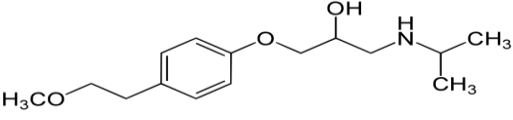
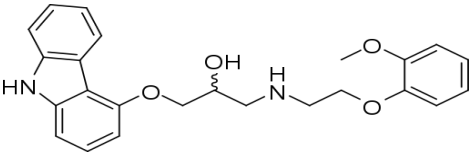
2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1.Hesaplamada Kullanılan İlaç Molekülleri

Çalışmadan kullanılan moleküllerin aktif maddeleri, IUPAC adları ve kısaltmaları ve moleküllerin açık şekilleri Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Çalışmada kullanılan moleküllerin aktif maddeleri, IUPAC adları ve kısaltmaları

İlaç Molekülündeki Aktif Madde	İlaç Molekülündeki Aktif Madde Yapısı ve IUPAC Adı	Kısaltma
Akarboz	 <p>(2R,3R,4R,5S,6R)-5-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-5-[[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-dihidroksi-6-metil-5-[[[(1S,4S,5S,6S)-4,5,6-trihidroksi-3-(hidroksimetil)sikloheks-2-en-1-il]amino}oksan-2-il]oksi}-3,4-dihidroksi-6-(hidroksimetil)oksan-2-il]oksi}-6-(hidroksimetil)oksan-2,3,4-triol</p>	D1
Metformin	 <p>1-karboksimidamid-N,N-dimetilmetanamide</p>	D2
Gliklazid	 <p>3-[(3aR,6aS)-oktahidrosiklopenta[c]pirol-2-il]-1-(4-metilbenzensülfonyl)üre</p>	D3
Gemfibrozil	 <p>5-(2,5-dimetilfenoksi)-2,2-dimetilpentanoik asit</p>	K1
Ezetimib	 <p>(3R,4S)-1-(4-florofenil)-3-[(3S)-3-(4-florofenil)-3-hidropropil]-4-(4 hidrosifenil)azetidin-2-one</p>	K2
Fenofibrat	 <p>Propan-2-il 2-[4-(4-klorobenzoil)fenoksi]-2-metilpropanoat</p>	K3

<p>Atenolol</p>	 <p>2-(4-{2-hidroksi-3-[(propan-2-il)amino]propoksi}fenil)</p>	<p>T1</p>
<p>Metoprolol</p>	 <p>{2-hidroksi-3-[4-(2-metoksietil)fenoksi]propil}(propan-2-il) amin</p>	<p>T2</p>
<p>Karvedilol</p>	 <p>[3-(9H-karbazol-4-iloksi)-2-hidroksiopropil][2-(2-metoksifenoksi)etil]amin</p>	<p>T3</p>

2.2. Hesaplama Yöntemi

İlaç moleküllerinin ana ve model formlarının teorik yöntemlerle fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması 2 adet 6 çekirdekli Intel Core i7 980X işlemci, 3.33GHz, L3 Cache 12 MB, LGA 1366 soket, X58 chipset iş istasyonunda CS Chem Office paket programı kullanılarak yapılmıştır. (Cs Chem Office Pro programı Chem Bio Ultra 13.0 ve MOPAC 2012 paket programlarını içermektedir) (Ref: Chem Bio Ultra 13.0, 2013).

İlaç moleküllerinin fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması için ilk önce her bir molekülün ana ve model yapıları CS Chem Draw programında çizilmiş ve CS Chem3D programında MM2 yöntemiyle minimize edilmiştir. Minimize edilmiş moleküllerin, molekül enerjilerin en küçük olduğu durum yani en kararlı geometrik yapıları tespit edilecek şekilde optimize edilerek hesaplamalarda kullanılacak verileri elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler MOPAC2012 programına aktararak hesaplama işlemi tamamlanmıştır. MOPAC2012 paket programı içerisinde yer alan PM7 hesaplama yöntemi ile hesaplamalar sulu ($\epsilon=78,4$) [21] fazda ve kan ($\epsilon=58$) [22] fazında T=298K ve T=310K'de yapılmıştır [23]. Hesaplama sonuçlarından üçlü ilaç moleküllerin entalpi (H), oluşum ısıları (H_f) ve entropi (S) değerleri okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbert Enerjisi (ΔG ve ΔG_f) değerleri, ürün ve etkileşim kararlılıkları hesaplanmıştır [24, 25].

3. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Tekli ve üçlü ilaç molekülleri ayrı ayrı sulu ($\epsilon=78,4$) fazda ve kan ($\epsilon=58$) fazında T=298K ve T=310K'de Mopac 2012 programında PM7 yöntemiyle ΔH_f (oluşum ısı), ΔH (entalpi) ve ΔS (entropi) değerleri okunmuştur. Elde edilen ΔH_f , ΔS değerlerinden ΔG_f değeri eşitlik 2.1' e göre aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S \quad (2.1)$$

$$\Delta G_f = -865,032(\text{kcal/mol}) - (298 \text{ K} \times 257,205\text{cal/molK} \times 10^{-3})$$

$$\Delta G_f = -941,679\text{kcal/mol}$$

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH ve ΔS değerlerinden yararlanılarak ΔG değeri eşitlik 2.2' ye göre aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.2)$$

$$\Delta G = 28595,709 \text{ (cal/mol)} - (298 \text{ K} \times 257,205 \text{ cal/mol} \times 10^{-3})$$

$$\Delta G = -48,051 \text{ kcal/mol}$$

Eşitlik 2.1 ve Eşitlik 2.2 kullanılarak hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerleri Çizelge 2.1-2.4'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298\text{K}$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri

Bileşik	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta H(\text{cal/mol})$	$\Delta S(\text{cal/mol})$	$\Delta G_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
D1	-865,032	28595,709	257,205	-941,679	-48,051
D2	14,915	7950,197	106,227	-16,741	-23,705
D3	-121,988	14290,076	162,440	-170,395	-34,117
K1	-163,645	13700,484	155,858	-210,091	-32,745
K2	-162,043	17693,941	191,901	-219,229	-39,492
K3	-132,643	16359,054	173,686	-184,401	-35,399
T1	-148,708	14404,682	167,137	-198,515	-35,402
T2	-139,202	14864,690	172,547	-190,621	-36,554
T3	-97,989	18540,289	197,808	-156,936	-40,406

Çizelge 2.2. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310\text{K}$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri

Bileşik	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta H(\text{cal/mol})$	$\Delta S(\text{cal/mol})$	$\Delta G_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
D1	-854,391	32073,014	276,524	-940,113	-53,649
D2	15,524	8341,774	105,718	-17,249	-24,431
D3	-118,852	15257,960	163,188	-169,440	-35,330
K1	-162,470	14816,704	160,991	-212,377	-35,091
K2	-160,284	19044,053	198,251	-221,742	-42,414
K3	-131,398	17924,166	185,846	-189,010	-39,688
T1	-145,742	15211,456	167,112	-197,547	-36,593
T2	-136,644	15754,468	174,707	-190,803	-38,405
T3	-96,178	19367,461	194,502	-156,473	-40,928

Çizelge 2.3. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298\text{K}$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri

Bileşik	$\Delta H_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta H(\text{cal/mol})$	$\Delta S(\text{cal/mol})$	$\Delta G_f(\text{kcal/mol})$	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
K1-D1-T1	-1194,589	54977,413	453,723	-1329,798	-80,232
K1-D1-T2	-1188,139	54967,441	451,176	-1322,589	-79,483
K1-D1-T3	-1022,930	41575,983	353,772	-1128,354	-63,848
K1-D2-T1	-326,542	34655,835	313,982	-420,109	-58,911
K1-D2-T2	-308,650	35581,569	325,174	-405,552	-61,320
K1-D2-T3	349,049	61491,468	531,573	190,640	-96,917
K1-D3-T1	-465,303	49878,499	359,168	-572,335	-57,153
K1-D3-T2	-450,762	41843,772	369,087	-560,750	-68,144
K1-D3-T3	-145,527	47776,729	427,653	-272,968	-79,664
K2-D1-T1	-1216,647	57239,858	471,122	-1357,041	-83,154

K2-D1-T2	-1199,242	59796,622	497,054	-1347,364	-88,325
K2-D1-T3	-1157,304	62674,694	504,285	-1307,581	-87,602
K2-D2-T1	-331,321	38163,223	340,420	-432,766	-63,282
K2-D2-T2	-301,482	40642,688	368,213	-411,209	-69,085
K2-D2-T3	-255,419	43713,218	387,583	-370,919	-71,786
K2-D3-T1	-362,337	44301,137	387,067	-477,683	-71,045
K2-D3-T2	-416,072	45529,127	396,256	-534,156	-72,555
K2-D3-T3	-373,934	50156,656	437,180	-504,214	-80,123
K3-D1-T1	-1144,556	58349,210	476,952	-1286,688	-83,783
K3-D1-T2	-1132,193	65420,028	550,725	-1296,309	-98,696
K3-D1-T3	-1120,759	64295,094	544,728	-1283,088	-98,034
K3-D2-T1	-281,106	38999,309	358,003	-387,791	-67,685
K3-D2-T2	-283,081	43065,769	399,218	-402,048	-75,901
K3-D2-T3	-241,917	43009,191	384,821	-356,594	-71,667
K3-D3-T1	-417,225	45583,764	407,386	-538,626	-75,817
K3-D3-T2	-447,384	48151,888	422,645	-573,332	-77,796
K3-D3-T3	-380,584	49440,488	438,041	-511,120	-81,096

Çizelge 2.4. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri

Bileşik	ΔH_f(kcal/mol)	ΔH(cal/mol)	ΔS(cal/mol)	ΔG_f(kcal/mol)	ΔG(kcal/mol)
K1-D1-T1	-1199,824	58093,234	456,002	-1341,185	-83,268
K1-D1-T2	-1183,774	59032,960	464,161	-1327,664	-84,857
K1-D1-T3	-1021,957	45467,587	368,431	-1136,171	-68,746
K1-D2-T1	-300,035	37832,038	330,979	-402,639	-64,772
K1-D2-T2	-308,435	37965,873	326,671	-409,703	-63,302
K1-D2-T3	351,501	65694,821	543,191	183,112	-102,694
K1-D3-T1	-404,235	44000,898	379,637	-521,923	-73,687
K1-D3-T2	-443,192	43917,723	366,013	-556,656	-69,546
K1-D3-T3	-136,925	51365,089	442,102	-273,977	-85,686
K2-D1-T1	-1222,304	61163,562	470,978	-1368,307	-84,840
K2-D1-T2	-1191,530	64126,392	508,390	-1349,131	-93,475
K2-D1-T3	-1151,795	67483,785	520,693	-1313,210	-93,931
K2-D2-T1	-315,718	42281,688	367,092	-429,516	-71,517
K2-D2-T2	-294,744	41053,495	347,917	-402,598	-66,801
K2-D2-T3	-251,976	46873,015	398,767	-375,594	-76,745
K2-D3-T1	730,489	46354,333	365,875	617,068	-67,067
K2-D3-T2	-411,566	48540,662	403,209	-536,561	-76,454
K2-D3-T3	194,681	51652,417	412,627	66,767	-76,262
K3-D1-T1	-1139,847	62686,741	491,361	-1292,169	-89,635
K3-D1-T2	-1126,713	69556,945	558,335	-1299,797	-103,527
K3-D1-T3	-1096,467	70391,067	566,540	-1272,095	-105,236

K3-D2-T1	-277,993	42062,547	374,052	-393,949	-73,894
K3-D2-T2	-279,941	45962,942	408,316	-406,519	-80,615
K3-D2-T3	-230,598	46168,791	390,973	-351,800	-75,033
K3-D3-T1	-347,057	48468,539	423,395	-478,309	-82,784
K3-D3-T2	-443,873	51094,795	426,999	-576,243	-81,275
K3-D3-T3	-374,522	53039,720	452,941	-514,934	-87,372

Üçlü ilaç moleküllerinin ürün kararlılıkları Çizelge 2.5 ve 2.6’da verilmiştir.

Çizelge 2.5. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

Bileşik	ΔG_f(kcal/mol)	Bileşik	ΔG(kcal/mol)
K3-D1-T2	-98,696	K2-D1-T1	-1357,041
K3-D1-T3	-98,034	K2-D1-T2	-1347,364
K1-D2-T3	-96,917	K1-D1-T1	-1329,798
K2-D1-T2	-88,325	K1-D1-T2	-1322,589
K2-D1-T3	-87,602	K2-D1-T3	-1307,581
K3-D1-T1	-83,783	K3-D1-T2	-1296,309
K2-D1-T1	-83,154	K3-D1-T1	-1286,688
K3-D3-T3	-81,096	K3-D1-T3	-1283,088
K1-D1-T1	-80,232	K1-D1-T3	-1128,354
K2-D3-T3	-80,123	K3-D3-T2	-573,332
K1-D3-T3	-79,664	K1-D3-T1	-572,335
K1-D1-T2	-79,483	K1-D3-T2	-560,750
K3-D3-T2	-77,796	K3-D3-T1	-538,626
K3-D2-T2	-75,901	K2-D3-T2	-534,156
K3-D3-T1	-75,817	K3-D3-T3	-511,120
K2-D3-T2	-72,555	K2-D3-T3	-504,214
K2-D2-T3	-71,786	K2-D3-T1	-477,683
K3-D2-T3	-71,667	K2-D2-T1	-432,766
K2-D3-T1	-71,045	K1-D2-T1	-420,109
K2-D2-T2	-69,085	K2-D2-T2	-411,209
K1-D3-T2	-68,144	K1-D2-T2	-405,552
K3-D2-T1	-67,685	K3-D2-T2	-402,048
K1-D1-T3	-63,848	K3-D2-T1	-387,791
K2-D2-T1	-63,282	K2-D2-T3	-370,919
K1-D2-T2	-61,320	K3-D2-T3	-356,594
K1-D2-T1	-58,911	K1-D3-T3	-272,968
K1-D3-T1	-57,153	K1-D2-T3	190,640

Çizelge 2.6. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

Bileşik	$\Delta G_f(\text{kcal/mol})$	Bileşik	$\Delta G(\text{kcal/mol})$
K2-D1-T1	-1368,307	K3-D1-T3	-105,236
K2-D1-T2	-1349,131	K1-D2-T3	-103,527
K1-D1-T1	-1341,185	K3-D1-T2	-102,694
K1-D1-T2	-1327,664	K2-D1-T3	-93,931
K2-D1-T3	-1313,210	K2-D1-T2	-93,475
K3-D1-T2	-1299,797	K3-D1-T1	-89,635
K3-D1-T1	-1292,169	K3-D3-T3	-87,372
K3-D1-T3	-1272,095	K1-D3-T3	-85,686
K1-D1-T3	-1136,171	K1-D1-T2	-84,857
K3-D3-T2	-576,243	K2-D1-T1	-84,840
K1-D3-T2	-556,656	K1-D1-T1	-83,268
K2-D3-T2	-536,561	K3-D3-T1	-82,784
K1-D3-T1	-521,923	K3-D3-T2	-81,275
K3-D3-T3	-514,934	K3-D2-T2	-80,615
K3-D3-T1	-478,309	K2-D2-T3	-76,745
K2-D2-T1	-429,516	K2-D3-T2	-76,454
K1-D2-T2	-409,703	K2-D3-T3	-76,262
K3-D2-T2	-406,519	K3-D2-T3	-75,033
K1-D2-T1	-402,639	K1-D3-T1	-73,894
K2-D2-T2	-402,598	K3-D2-T1	-73,687
K3-D2-T1	-393,949	K2-D2-T1	-71,517
K2-D2-T3	-375,594	K1-D3-T2	-69,546
K3-D2-T3	-351,800	K1-D1-T3	-68,746
K1-D3-T3	-273,977	K2-D2-T2	-67,067
K2-D3-T3	66,767	K2-D3-T1	-66,801
K1-D2-T3	183,112	K1-D2-T1	-64,772
K2-D3-T1	617,068	K1-D2-T2	-63,302

Oluşan ürünlerin kararlılıkları için PM7 yöntemiyle sulu çözeltide ve kan fazında $T=298 K$ ve $T=310 K$ 'de hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerleri kıyaslandığında; ΔG_f değerleri için, PM7 yöntemiyle sırasıyla kan fazında K2-D1-T1 ve sulu çözeltide K3-D1-T2 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 2.5, 2.6).

ΔG değerleri için, PM7 yöntemiyle sırasıyla kan fazında K2-D1-T1 ve sulu çözeltide K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 2.5, 2.6).

Oluşan ürünlerin kararlılıklarında ΔG_f değerlerinin ΔG değerlerine göre çok daha düşük değerler olması ΔG_f değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 2.5 ve 2.6 genel olarak incelendiğinde ΔG değerlerinin tamamının (-) enerjili daha düşük değerlerden oluşması, ΔG 'nin daha kararlı olup bu ilaç molekülleri için ürün oluşumunun ΔG (termodinamik) yönünde gerçekleştiğini göstermektedir. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması Çizelge 2.7'de verilmiştir.

Çizelge 2.7. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması

ΔG_r		ΔG	
SU-298 K	KAN-310 K	SU-298 K	KAN-310 K
K3-D1-T2	K2-D1-T1	K2-D1-T1	K3-D1-T3

2.1.1. Etkileşim kararlılıkları

Eşitlik 2.3 ve 2.4 kullanılarak elde edilen $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerleri etkileşim kararlılıkları göstermek üzere Çizelge 2.8 ve 2.9’da verilmiştir.

$$\begin{aligned} &\text{Reaktif (tekli)} \longrightarrow \text{Ürünler (üçlü)} \\ &\delta\Delta G_f = \Delta G_{f \text{ ürün}} - \Delta G_{f \text{ reaktif}} \quad (2.3) \\ &\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(K1-D1-T1)} - (\Delta G_{f(K1)} + \Delta G_{f(D1)} + \Delta G_{f(T1)}) \\ &\delta\Delta G_f = (-1329,798 \text{ kcal/mol}) - ((-210,091 \text{ kcal/mol}) + (-941,679 \text{ kcal/mol}) + \\ &\quad (-198,515 \text{ kcal/mol})) \\ &\delta\Delta G_f = 20,486 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\delta\Delta G = \Delta G_{\text{ürün}} - \Delta G_{\text{reaktif}} \quad (2.4) \\ &\delta\Delta G = \Delta G_{f(K1-D1-T1)} - (\Delta G_{(K1)} + \Delta G_{(D1)} + \Delta G_{(T1)}) \\ &\delta\Delta G = (-80,232 \text{ kcal/mol}) - ((-32,745 \text{ kcal/mol}) + (-48,051 \text{ kcal/mol}) + \\ &\quad (-35,402 \text{ kcal/mol})) \\ &\delta\Delta G = 35,967 \text{ kcal/mol} \end{aligned}$$

Çizelge 2.8. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ve ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

Bileşik	ΔG_f ürün (kcal/mol)	ΔG_f reaktif (kcal/mol)			$\delta\Delta G_f$	ΔG ürün (kcal/mol)	ΔG reaktif (kcal/mol)			$\delta\Delta G$
K1-D1-T1	-1329,798	-210,091	-941,679	-198,515	20,486	-80,232	-32,745	-48,051	-35,402	35,967
K1-D1-T2	-1322,589	-210,091	-941,679	-190,621	19,801	-79,483	-32,745	-48,051	-36,554	37,868
K1-D1-T3	-1128,354	-210,091	-941,679	-156,936	180,351	-63,848	-32,745	-48,051	-40,406	57,355
K1-D2-T1	-420,109	-210,091	-16,741	-198,515	5,237	-58,911	-32,745	-23,705	-35,402	32,942
K1-D2-T2	-405,552	-210,091	-16,741	-190,621	11,900	-61,320	-32,745	-23,705	-36,554	31,684
K1-D2-T3	190,640	-210,091	-16,741	-156,936	574,407	-96,917	-32,745	-23,705	-40,406	-0,060
K1-D3-T1	-572,335	-210,091	-170,395	-198,515	6,666	-57,153	-32,745	-34,117	-35,402	45,111
K1-D3-T2	-560,750	-210,091	-170,395	-190,621	10,357	-68,144	-32,745	-34,117	-36,554	35,272
K1-D3-T3	-272,968	-210,091	-170,395	-156,936	264,454	-79,664	-32,745	-34,117	-40,406	27,605
K2-D1-T1	-1357,041	-219,229	-941,679	-198,515	2,382	-83,154	-39,492	-48,051	-35,402	39,791
K2-D1-T2	-1347,364	-219,229	-941,679	-190,621	4,165	-88,325	-39,492	-48,051	-36,554	35,772
K2-D1-T3	-1307,581	-219,229	-941,679	-156,936	10,263	-87,602	-39,492	-48,051	-40,406	40,348
K2-D2-T1	-432,766	-219,229	-16,741	-198,515	1,719	-63,282	-39,492	-23,705	-35,402	35,318
K2-D2-T2	-411,209	-219,229	-16,741	-190,621	15,381	-69,085	-39,492	-23,705	-36,554	30,667
K2-D2-T3	-370,919	-219,229	-16,741	-156,936	21,987	-71,786	-39,492	-23,705	-40,406	31,818
K2-D3-T1	-477,683	-219,229	-170,395	-198,515	110,456	-71,045	-39,492	-34,117	-35,402	37,967
K2-D3-T2	-534,156	-219,229	-170,395	-190,621	46,089	-72,555	-39,492	-34,117	-36,554	37,608
K2-D3-T3	-504,214	-219,229	-170,395	-156,936	42,347	-80,123	-39,492	-34,117	-40,406	33,893
K3-D1-T1	-1286,688	-184,401	-941,679	-198,515	37,907	-83,783	-35,399	-48,051	-35,402	35,070
K3-D1-T2	-1296,309	-184,401	-941,679	-190,621	20,392	-98,696	-35,399	-48,051	-36,554	21,309
K3-D1-T3	-1283,088	-184,401	-941,679	-156,936	-0,072	-98,034	-35,399	-48,051	-40,406	25,823
K3-D2-T1	-387,791	-184,401	-16,741	-198,515	11,866	-67,685	-35,399	-23,705	-35,402	26,821
K3-D2-T2	-402,048	-184,401	-16,741	-190,621	-10,285	-75,901	-35,399	-23,705	-36,554	19,758
K3-D2-T3	-356,594	-184,401	-16,741	-156,936	1,484	-71,667	-35,399	-23,705	-40,406	27,844
K3-D3-T1	-538,626	-184,401	-170,395	-198,515	14,685	-75,817	-35,399	-34,117	-35,402	29,101
K3-D3-T2	-573,332	-184,401	-170,395	-190,621	-27,915	-77,796	-35,399	-34,117	-36,554	28,274
K3-D3-T3	-511,120	-184,401	-170,395	-156,936	0,612	-81,096	-35,399	-34,117	-40,406	28,827

Çizelge 2.9. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

Bileşik	ΔG_f ürün (kcal/mol)	ΔG_f reaktif (kcal/mol)			$\delta\Delta G_f$	ΔG ürün (kcal/mol)	ΔG reaktif (kcal/mol)			$\delta\Delta G$
K1-D1-T1	-1341,185	-212,377	-940,113	-197,547	8,853	-83,268	-35,091	-53,649	-36,593	42,066
K1-D1-T2	-1327,664	-212,377	-940,113	-190,803	15,630	-84,857	-35,091	-53,649	-38,405	42,288
K1-D1-T3	-1136,171	-212,377	-940,113	-156,473	172,794	-68,746	-35,091	-53,649	-40,928	60,922
K1-D2-T1	-402,639	-212,377	-17,249	-197,547	24,534	-64,772	-35,091	-24,431	-36,593	31,343
K1-D2-T2	-409,703	-212,377	-17,249	-190,803	10,726	-63,302	-35,091	-24,431	-38,405	34,624
K1-D2-T3	183,112	-212,377	-17,249	-156,473	569,211	-102,694	-35,091	-24,431	-40,928	-2,245
K1-D3-T1	-521,923	-212,377	-169,440	-197,547	57,442	-73,687	-35,091	-35,330	-36,593	33,327
K1-D3-T2	-556,656	-212,377	-169,440	-190,803	15,965	-69,546	-35,091	-35,330	-38,405	39,279
K1-D3-T3	-273,977	-212,377	-169,440	-156,473	264,314	-85,686	-35,091	-35,330	-40,928	25,662
K2-D1-T1	-1368,307	-221,742	-940,113	-197,547	-8,905	-84,840	-42,414	-53,649	-36,593	47,817
K2-D1-T2	-1349,131	-221,742	-940,113	-190,803	3,527	-93,475	-42,414	-53,649	-38,405	40,993
K2-D1-T3	-1313,210	-221,742	-940,113	-156,473	5,119	-93,931	-42,414	-53,649	-40,928	43,060
K2-D2-T1	-429,516	-221,742	-17,249	-197,547	7,021	-71,517	-42,414	-24,431	-36,593	31,921
K2-D2-T2	-402,598	-221,742	-17,249	-190,803	27,195	-66,801	-42,414	-24,431	-38,405	38,448
K2-D2-T3	-375,594	-221,742	-17,249	-156,473	19,870	-76,745	-42,414	-24,431	-40,928	31,028
K2-D3-T1	617,068	-221,742	-169,440	-197,547	1205,796	-67,067	-42,414	-35,330	-36,593	47,270
K2-D3-T2	-536,561	-221,742	-169,440	-190,803	45,424	-76,454	-42,414	-35,330	-38,405	39,694
K2-D3-T3	66,767	-221,742	-169,440	-156,473	614,422	-76,262	-42,414	-35,330	-40,928	42,410
K3-D1-T1	-1292,169	-189,010	-940,113	-197,547	34,502	-89,635	-39,688	-53,649	-36,593	40,296
K3-D1-T2	-1299,797	-189,010	-940,113	-190,803	20,130	-103,527	-39,688	-53,649	-38,405	28,215
K3-D1-T3	-1272,095	-189,010	-940,113	-156,473	13,503	-105,236	-39,688	-53,649	-40,928	29,029
K3-D2-T1	-393,949	-189,010	-17,249	-197,547	9,856	-73,894	-39,688	-24,431	-36,593	26,819
K3-D2-T2	-406,519	-189,010	-17,249	-190,803	-9,457	-80,615	-39,688	-24,431	-38,405	21,908
K3-D2-T3	-351,800	-189,010	-17,249	-156,473	10,933	-75,033	-39,688	-24,431	-40,928	30,014
K3-D3-T1	-478,309	-189,010	-169,440	-197,547	77,688	-82,784	-39,688	-35,330	-36,593	28,828
K3-D3-T2	-576,243	-189,010	-169,440	-190,803	-26,989	-81,275	-39,688	-35,330	-38,405	32,148
K3-D3-T3	-514,934	-189,010	-169,440	-156,473	-0,010	-87,372	-39,688	-35,330	-40,928	28,574

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıkları için PM7 yöntemiyle sulu çözeltide ve kan fazında $T=298$ K ve $T=310$ K’de hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerleri kıyaslandığında; $\delta\Delta G_f$ değerleri için, PM7 kan fazında ve sulu çözeltide K3-D3-T2 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 2.8, 2.9).

$\delta\Delta G$ değerleri için, PM7 kan fazında ve sulu çözeltide $T=298$ K ve $T=310$ K’de hesaplanan K1-D2-T3 molekülünün oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 2.8, 2.9).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıklarında $\delta\Delta G_f$ değerlerinin $\delta\Delta G$ değerlerine göre çok daha düşük değerler olması $\delta\Delta G_f$ değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 2.8 ve 2.9 genel olarak incelendiğinde $\delta\Delta G$ değerlerinin tamamının (-) enerjili daha düşük değerlerden oluşması, $\delta\Delta G$ ’nin daha kararlı olup bu ilaç molekülleri için ürün oluşumunun $\delta\Delta G$ (termodinamik) yönünde gerçekleştiğini göstermektedir. Etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması Çizelge 2.10’da verilmiştir.

Çizelge 2.10. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması

$\delta\Delta G_f$		$\delta\Delta G$	
PM7			
SU-298 K	KAN-310 K	SU-298 K	KAN-310 K
K3-D3-T2	K3-D3-T2	K1-D2-T3	K1-D2-T3

3. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME

Bir ilacın diğerinin etkisini kalitatif veya kantitatif bakımdan değiştirmesine ilaç etkileşmesi denir. Bir ilaç diğerinin farmakokinetiğini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımını) değiştirmek suretiyle onun plazmadaki ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonunu değiştiriyorsa (yani bunun sonucu etkisini azaltıyor ya da artırıyor), bu tür etkileşmelere farmakokinetik etkileşme, plazma ve etki yerindeki ilaç düzeyinde değişme olmaksızın, etki yerinde etkileşme veya ilacı bağlama ya da zıt veya aynı yönde etki yapma sonucu, bir ilacın diğerinin etkisini azaltmasına veya artırmasına farmakodinamik etkileşme denir [26].

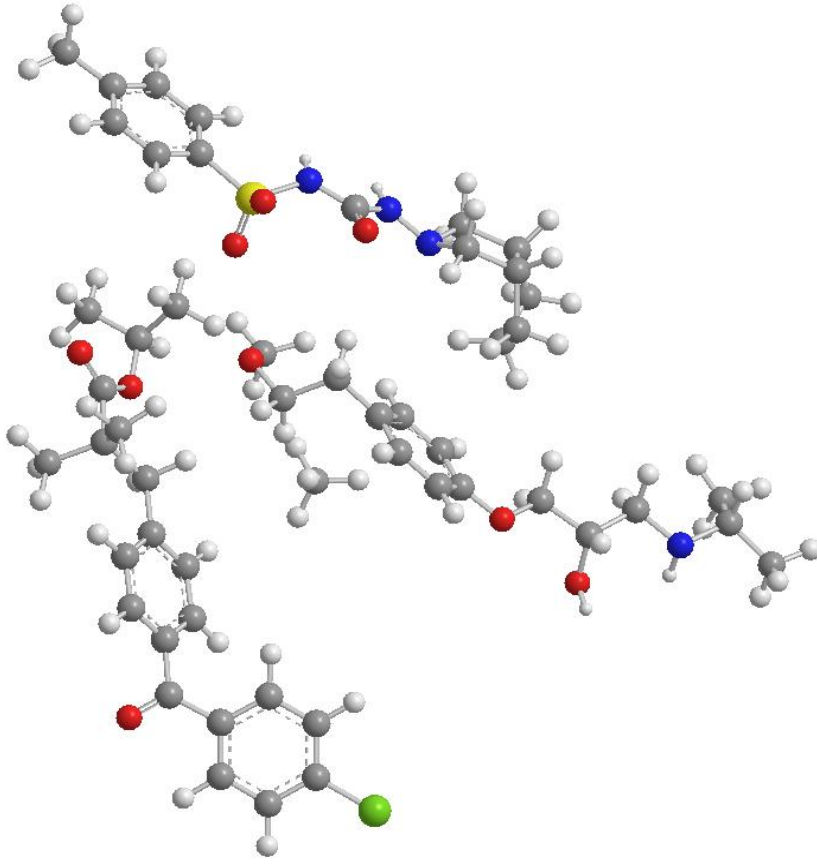
Çalışmamızda hekim tarafından en çok önerilen diyabet (D1, D2, D3), kolesterol (K1, K2, K3) ve tansiyon (T1, T2, T3) ilaçları arasında teorik olarak etkileşimin olup olmadığını inceledik. Mopac2012 programına göre Çizelge 2.10'da verilen ilaç molekülleri arasında güçlü etkileşimler olduğunu belirledik.

Belirlenen etkileşimlerde, ilaç moleküllerinin aktif uçları ile diğer ilaç moleküllerinin aktif uçları arasında etkileşimlerin olması söz konusudur. İlaç moleküllerinin kendi aralarında etkileşmesi sonucu insan vücudunda bağlanması gereken aktif merkeze ya hiç bağlanamayacak ya da çok az bağlanarak beklenen aktivitesini gösteremeyecektir. Hesaplamalar sonucunda ilaç moleküllerinin kendi aralarındaki etkileşimlerin belli oranlarda olduğu gözlemlendi (Çizelge 2.8 ve 2.9). Özellikle K1 ilaç molekülünün D ve T ilaç molekülleri ile etkileşmesinin en fazla olduğu, K2 ilaç moleküllerinin D ve T ilaç molekülleri ile etkileşmesinin daha zayıf ve K3 ilaç molekülünün ise D ve T ilaç molekülleri ile etkileşmesinin ise en zayıf olduğu gözlemlendi. Bu durum K ilaç moleküllerinin yapısından kaynaklandığı sonucunu doğurmaktadır.

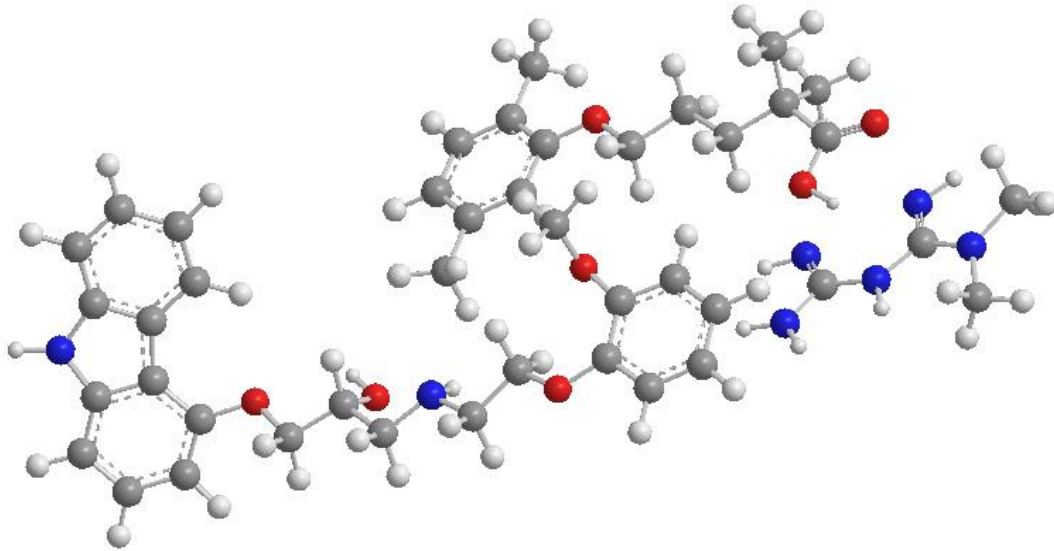
Oluşan ürünlerin kararlılıkları için PM7 yöntemiyle sulu çözeltide ve kan fazında T=298K ve T=310K'de hesaplanan ΔG_f değerleri için, kan fazında K2-D1-T1 ve sulu çözeltide K3-D1-T2 moleküllerinin, ΔG değerleri için, kan fazında K2-D1-T1 ve sulu çözeltide K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu gösterdi (Çizelge 2.5, 2.6).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıklarını incelediğimizde ise; PM7 yöntemiyle sulu çözeltide ve kan fazında T=298K ve T=310K'de hesaplanan $\delta\Delta G_f$ değerleri için, PM7 kan fazında ve sulu çözeltide K3-D3-T2 moleküllerinin, $\delta\Delta G$ değerleri için, PM7 kan fazında ve sulu çözeltide T=298 K ve T=310 K'de hesaplanan K1-D2-T3 molekülünün oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 2.8, 2.9).

Mopac2012 paket programına göre vücut sıcaklığında (T=310K) kan fazında belirlenen Fenofibrat-Gliklazid-Metoprolol (K3-D3-T2) ve Gemfibrozil-Metformin-Karvedilol (K1-D2-T3) molekülleri arasında etkileşimin olduğu görülmüştür (Şekil 2). İlaç molekülleri arasında etkileşimin olması bu ilacın diğerinin etkisini azaltmasına veya artırmasına neden olacağını göstermektedir. Eğer aralarında etkileşim yapan ilaç moleküllerinin kullanılması gerekirse bu ilaçların kullanımında mutlaka hekim tarafından doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.



(a)



(b)

Şekil 2. (a) K3-D3-T2 üçlü ilaç etkileşimi ve (b) K1-D2-T3 üçlü ilaç etkileşimi

Yapılan araştırmalarda literatürde çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde genellikle ilaç moleküllerinin kendi grubundaki diğer ilaçlarla olan etkileşimleri araştırılmıştır [27-31]. Fakat bu çalışmada hekim tarafından en çok önerilen diyabet (D1, D2, D3), kolesterol (K1, K2, K3) ve tansiyon (T1, T2, T3) ilaçlarından üç tanesinin etkileşimi ile meydana getirilen yeni oluşumun hastalara sağlayacağı kolaylık araştırılmıştır. Bu çalışmanın literatürdeki bir boşluğu doldururken aynı zamanda farmakolojik açıdan da yeni gelişmelere ışık tutacağı ümit edilmektedir.

TEŐEKKÜR

Bu alışmada Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP No 1102F027) tarafından alınan programlar ve bilgisayarlar kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] etin K, Moleküler baskılanmış Kriyojel disklerden Florourasil salınımı, Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, 2013.
- [2] William B L, David R K., Brandon V S., and Peppas N A, Polymers for drug delivery systems, Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering, 1, p. 149-173, 2010.
- [3] Qiu Y, and Park K, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 53(3), p. 321-339, 2001.
- [4] Laurencin C T, Nair, L S, Nanotechnology and tissue engineering, The Scaffold, CRC Press, 359 p, 2008.
- [5] Mut B, Bazı ilaçların yapısında bulunan biyolojik aktif pirazolin türevlerinde kuantum kimyasal alışmalar, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2006.
- [6] Vorontsov A V, Cluster models of photocatalytic anatase TiO₂ nanoparticles and their computational characterization, Original Research Article, Volume 252, p. 168-176, 2015.
- [7] Vikas R, Exploring the role of quantum chemical descriptors in modeling acute toxicity of diverse chemicals to Daphnia magna, Journal of Molecular Graphics and Modelling, Volume 61, p. 89-101, 2015.
- [8] Bochkarev V V, Soroka L S., Klimova T A., Velikorechina, L.E., Modeling of Condensation Reaction of Aniline to Diphenylamine by PM7 Method, Procedia Chemistry, Volume 15, p. 320-325, 2015.
- [9] Turner M, Platts J A and Deeth R J., Modeling of Platinum-Aryl Interaction with Amyloid-β Peptide, J. Chem. Theory Comput., Articles ASAP (As Soon As Publishable), DOI: 10.1021/acs.jctc.5b01045, 2016.
- [10] Kamachi T and Yoshizawa K, Low-Mode Conformational Search Method with Semiempirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis, J. Chem. Inf. Model., 56 (2), pp 347–353, DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00671, 2016.
- [11] Dral P O, Wu X, Spörkel, L., Koslowski, A. and Thiel, W., Semiempirical Quantum-Chemical Orthogonalization-Corrected Methods: Benchmarks for Ground-State Properties, J. Chem. Theory Comput., Articles ASAP (As Soon As Publishable), DOI: 10.1021/acs.jctc.5b01047, 2016.

- [12] Fizer M, Sukharev S, Slivka M, Mariychuk R and Lendel V, Preparation of bisthiourea and 5-Amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution, *Journal of Organometallic Chemistry*, Volume 804, p. 6-12, 2016.
- [13] Gamboa-Carballo J J, Melchor-Rodríguez K, Hernández-Valdés D, Enriquez-Victorero C, Montero-Alejo A N, Gaspard S, Jáuregui-Haza U J, Theoretical study of chlordecone and surface groups interaction in an activated carbon model under acidic and neutral conditions, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, In Press, Accepted Manuscript, Available online, 2016.
- [14] Cinay G A, Nanogel-incorporating pH Responsive Composite Hydrogels for Controlled Drug Delivery , A Thesis Submitted to the Graduate School of Sciences and Engineering in Partial Fulfillment of the Requirements, Chemical and Biological Engineering, Koc University, 2015.
- [15] Demir ZÜ, Investigation of Aerogel Based Systems for Drug Delivery, A Thesis Submitted to the Graduate School of Sciences and Engineering in Partial Fulfillment of the Requirements, Chemical and Biological Engineering, Koç University, 2015.
- [16] Çevik Ö, Visible-Light-Induced Synthesis of Novel pH Responsive Hybrid Hydrogels for Controlled Drug Delivery , A Thesis Submitted to the Graduate School of Sciences and Engineering in Partial Fulfillment of the Requirements, Chemical and Biological Engineering, Koc University, 2014.
- [17] Çelik G, İlaç yüklü nanolif sistemlerden kontrollü ilaç salınımı, Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Isparta, 2013.
- [18] Siepmann J, Siepmann F, Modeling of diffusion controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 351-362, 2012.
- [19] Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 415: 34-52, 2011.
- [20] Yapar E A, In situ oluşum yolu ile meydana gelen enjekte edilebilen implant formunda sürekli etkili ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2009.
- [21] Hori T, Takahashi H and Nitta T, Hybrid quantum chemical studies for the Methanol formation reaction assisted by the proton transfer mechanism in supercritical water, *J.Chem Phys.*119: p. 8492-8499, 2003.
- [22] Traille A, Ridal Y A., and Tentzeris M M, A novel liquid Antenna for wearable bio-monitoring applications, Authorized licensed use limited to: Georgia Institute of Technology. Downloaded, 978-1-4244-1780, 2008.
- [23] Foresman J B and Frisch A, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, Gaussian Inc., Pittsburgh, 1996.
- [24] Cramer C J, *Essentials of Computational Chemistry*, Second Edition, p. 315, England: John Wiley&Sons, Ltd., 2004.
- [25] Şimşir U, İzatoik Anhidrit ve N-Metilizatoik Anhidrit bileşiklerinin yapısal analizi ve spektroskopik özelliklerinin hesapsal yöntemlerle incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 2014.

[26] Oktay Ş and Kayaalp S O, Reçete yazma kuralları ve rasyonel ilaç kullanımı, İçinde: Kayaalp SO, editör, Farmakolojiye giriş. On ikinci baskı., Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd.Şti; s. 3-10, 2009.

[27] Salgado R, Pereira V J, Carvalho G, Soeiro R, Gaffneyf V, Almeida C, Vale Cardoso V, Photodegradation kinetics and transformation products of Ketoprofen, Diclofenac and Atenolol in pure water and treated wastewater, Journal of Hazardous Materials 244–245, p. 516–527, 2013.

[28] Özbaş M H, Tıp 2 Diyabetes Mellituslu hastalarda Gliklazid, Metformin ve Pioglitazon Monoterapilerinin Fibrinoliz, Enflamasyon ve Endotel fonksiyonları üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2011.

[29] Özbilen S, Hipertansif Hipertiroidili hastalarda Karvedilol ve Metoprololun Hipertiroidi semptomları ve lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2009.

[30] Ertem B, Primer orta ve hafif hipertansiyonlu hastalarda Karvedilol ve Nebivolol'ün antihipertansif etkinliğinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2008.

[31] Mohsen-Nia M and Ebrahimabadi A H, Partition coefficient n-octanol/water of propranolol and atenolol at different temperatures: Experimental and theoretical studies, J. Chem. Thermodynamics 54, p. 393–397, 2012.