

Düşük Çözünürlüklü İlaç Etken Maddeleri ve Setrimid Temelli Yüzey Aktif Madde Miselleri Arasındaki Etkileşimlere Polaritenin Etkisi

*Makale Bilgisi / Article Info

Alındı/Received: 19.11.2023

Kabul/Accepted: 17.10.2024

Yayımlandı/Published: 11.04.2025

Effect of Polarity on the Interactions Between Poorly Water-soluble Drugs and Cetrimide-Based Surfactant Micelles

Sinem GÖKTÜRK^{1*} , Onur CİRİT² ¹ Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Genel Kimya Bilim Dalı, Başıbüyük, Türkiye² Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Genel Kimya Programı, Türkiye

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

© 2025 The Authors | Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 (CC BY-NC) International License

Öz

Bu çalışmanın amacı farmasötik uygulamalarda sıklıkla kullanılan üçlü katyonik yüzey aktif madde karışımı olan setrimid (dodesiltrimetil amonyum bromür; DTAB + tetradeciltrimetil amonyum bromür; TTAB + heksadesiltrimetil amonyum bromür; CTAB) ve bileşenlerinin suda düşük çözünürlüğe sahip ilaç etken maddeleri olarak bilinen sülfametoksazol (SMZ) ve trimetoprim (TMP) ile aralarındaki etkileşimlerin araştırılmasıdır. SMZ ve TMP'nin DTAB, TTAB, CTAB ve Setrimid ile etkileşimleri katyonik yüzey aktif maddelerin kritik misel derişimleri altında ve üzerindeki derişimlerinde spektrofotometrik yöntemle 298 K'de çalışıldı. Katyonik misellere, TMP ve SMZ'ün bağlanma sabitleri Benesi-Hildebrand Denklemi ile tayin edildi. SMZ ve TMP'in farklı hidroforbik karakterdeki katyonik misellere bağlanma sabitleri karşılaştırıldığında CTAB > TTAB > DTAB sırasını izlediği ve en kuvvetli etkileşimin CTAB miselleri varlığında gerçekleştiği bulundu. TMP'nin, setrimid misellerine bağlanma eğilimi en yüksek ilaç etken maddesi olduğu saptandı. TMP ve SMZ'ün katyonik misellere bağlanma eğilimleri karşılaştırıldığında bağlanma sabitleri ve misellerin hidroforbisiteleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu görüldü.

Abstract

This study aims to examine the interactions of cetrimide which is a ternary cationic surfactant mixture (dodecyl trimethyl ammonium bromide; DTAB + tetradecyl trimethyl ammonium bromide; TTAB + hexadecyl trimethyl ammonium bromide; CTAB) which is frequently used in pharmaceutical applications and its components with acidic sulfamethoxazole (SMZ) and basic trimethoprim (TMP) known as poorly water-soluble drugs at 298 K. The interactions of SMX and TMP with DTAB, TTAB, CTAB, and Cetrimid have been studied by spectrophotometric method as a function of cationic surfactant concentration ranging from the premicellar to postmicellar region at 298 K. Binding constants (K_b) of SMZ and TMP to cationic micelles have been calculated employing the Benesi-Hildebrand Equation. When comparing the binding tendencies of drugs having different hydrophobicities of cationic micelles the stronger interaction has been found in the presence of CTAB micelles and followed the order of CTAB>TTAB>DTAB. It has also been determined that TMP had the highest tendency to bind to cetrimide micelles compared with SMZ. A comparison of the degree of binding of TMP and SMZ to cationic micelles showed a direct relationship between the binding constants and the hydrophobicity of the micelles.

Anahtar Kelimeler: Sülfametoksazol; Trimetoprim; Katyonik yüzey aktif madde; Setrimid, Etkileşim; Bağlanma sabiti

Keywords: Sulfamethoxazole; Trimethoprim; Cationic surfactant; Cetrimide; Interaction; Binding constant

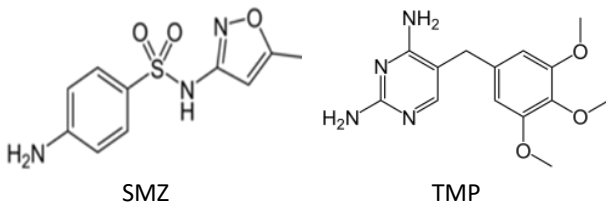
1. Giriş

Yüzey aktif maddeler (YAM), düşük oranlarda kullanılsalar bile bulundukları ortamların yüzey veya ara yüzey karakterlerinde belirgin değişikliklere neden olduklarından kimya sanayinin hemen hemen tüm alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. YAM'ler katkı maddeleri olarak özellikle farmasötik uygulamalarda etken maddelerle beraber taşıyıcı, çözücü veya tablet formülasyonlarında sıklıkla kullanılmaktadırlar. YAM'lerin kritik misel derişimi (KMD) olarak bilinen belirgin bir derişimden sonra misel olarak adlandırılan ve monomerlerin bir araya gelip kümeleşmesiyle oluşan yığın

sistemleri, membranlara molekül veya iyonların bağlanmasında fizikokimyasal özellikleri araştırmaya katkı sağlayan basit model sistemleri olarak rol oynarlar.

ilaç etken madde (İEM) iyon ve molekülleri YAM'lerin karakterine bağlı olarak hidroforbik veya elektrostatik etkileşimlerle (bazen her ikisi de) misellere bağlanma özelliği gösterirler. Basit bir biyolojik sistem gibi davranan misel ortamı mimetik sistem (yalancı biyolojik model) olarak adlandırılır. Dolayısıyla İEM'leri ile YAM miselleri arasındaki etkileşimlerle ilgili çalışmalar büyük önem taşımaktadır (Erdoğan vd. 2004, Cudina vd. 2004, Enache ve Volanschi 2011). Biyolojik membran sistemlere model

oluşturan çeşitli misel sistemleri ilacın etki mekanizması ve membranlara bağlanma eğilimleri ile ilgili bilgilerin aydınlatılmasında in vivo çalışmalar için önemli veriler sunarlar (Elworthy vd. 1968, Caetano vd. 2002, Rangel-Yagui vd. 2005, Strickley 2004, de Matos vd. 2006, Park ve Choi 2006). Bağlanma sabitlerinin hesaplanmasıyla ilaç etken maddelerin biyolojik membranlara bağlanan miktarları tayin edilebilmektedir. Spektrofotometrik yöntemler ise bu tür etkileşimleri incelemek amacıyla geniş bir biçimde kullanılmaktadır (Attwood ve Florence 1983, Tabak ve Borisevitch 1992, Louro vd. 1994, Göktürk vd. 2006, Lazaro vd. 2008, Khan ve Shah 2009,). Sanayide kullanılan YAM'lerden, katyonik YAM'ler bakteri öldürücü etkilerinden dolayı dezenfektan ve koruyucu amaçlı formülasyonlarda yer alırlar. Bunlar arasında katyonik bir YAM karışımı olan setrimid (TTAB + DTAB + CTAB) sıklıkla eczacılık uygulamalarında kullanılmaktadır (Setrimid BP: % 7,0 CTAB, % 22,0 DTAB ve 68,0 TTAB (w/w)). Yukarıda bahsedilen bilgilere dayanarak, bu çalışmada suda düşük çözünürlüğe sahip sülfametoksazol (SMZ) ve trimetoprim (TMP)'in model sistem olarak seçilen setrimid ve bileşenleriyle aralarındaki etkileşimler araştırıldı. Trimetoprim; yapay bir antibakteriyel ajan olup üst solunum ve idrar yolları, bronşit vb. hastalıklara sebebiyet veren bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılır. SMZ ise sülfonamid grubuna ait antibiyotik maddelerden birisidir. TMP ve SMZ'ün birlikte kullanımı geniş bir spektruma sahip olmalarından dolayı kuvvetli bir sinerji yaratarak gram (+) ve gram (-) bakterileri etkilerler (Ovung ve Bhattacharyya 2021). SMZ ve TMP'nin moleküler yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. SMZ ve TMP'nin kimyasal yapıları

Çizelge 1. Katyonik YAM'lerin kimyasal yapıları ve molekül formülleri

YAM	Kimyasal Formülü	Molekül Yapısı
DTAB (C ₁₂)	C ₁₂ H ₂₅ N(CH ₃) ₃ Br	$\text{CH}_3 \text{ Br}^-$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3$
TTAB (C ₁₄)	C ₁₄ H ₂₉ N(CH ₃) ₃ Br	$\text{CH}_3 \text{ Br}^-$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2-\text{N}^+-\text{CH}_3$
CTAB (C ₁₆)	C ₁₆ H ₃₃ N(CH ₃) ₃ Br	$\text{CH}_3 \text{ Br}^-$ $\text{H}_3\text{C}(\text{H}_2\text{C})_{15}-\text{N}^+-\text{CH}_3$
Setrimid	C ₁₂ +C ₁₄ +C ₁₆	Br^- N^+ 11-13

Spektrofotometrik yöntemle yürütülen bu çalışmada SMZ ve TMP'nin DTAB, TTAB, CTAB ve üçlü katyonik YAM

karışımı olan Setrimid misellerine bağlanma sabitleri hesaplanarak etkileşim etken maddeler YAM'ler arasındaki etkileşim prosesinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Model sistemler olarak seçilen katyonik YAM'lerin moleküler yapıları Çizelge 1'de gösterilmiştir.

2. Materyal ve Metot

2.1. Materyal

ilaç etken maddeleri, SMZ ve TMP, Sigma firmasından, katyonik yüzey aktif maddeler DTAB, TTAB ve CTAB Fluka firmasından temin edildi.

2.2. Metot

SMZ ve TMP'in DTAB, TTAB ve CTAB ile etkileşimleri, katyonik YAM'lerin geniş derişim aralıklarında spektrofotometrik yöntemle incelendi. Etken maddelerin 0,04 mM sabit derişimlerinde YAM'lerin KMD'leri altında ve üzerindeki geniş derişim aralıklarında absorbands ve dalga boylarının derişimleri izlendi (298 K). Bununla birlikte TMP ve SMZ'ün Setrimid (% 7,0 CTAB, % 22,0 DTAB ve 68,0 TTAB (w/w)) ile olan etkileşimleri ayrıca çalışıldı. Spektrofotometrik ölçümler su ceketli bir termostatik hücre tutucuda çift ışınlı UV-Vis spektrofotometre (Shimadzu UV-2100 S) ile gerçekleştirildi (l=1.0 cm). Tüm ölçümler en az üç kez tekrarlandı. Katyonik YAM ve İEM çözeltilerini hazırlamak için çift destile su kullanıldı. Çözündürmenin homojen bir şekilde gerçekleşmesini sağlamak için tüm çözeltiler yarım saat ultrasonik banyoda bekletildi. Daha sonra tüm çözeltilerin dengeye gelmesi beklenerek aynı sürede tüm deneyler gerçekleştirildi.

2.3. Benesi- Hildebrand Denklemi

TMP ve SMZ'ün YAM misellerine bağlanma sabitleri (K_B) spektrofotometrik ölçümlerle elde edilen absorbands değerleri kullanılarak Benesi-Hildebrand denklemi yardımıyla hesaplandı (Benesi ve Hildebrand 1949, Erdinç vd. 2004, Göktürk vd. 2006). Buna göre; YAM'lerin yüksek derişimlerinde (post misel bölgesi) doğrusal ilişki gösteren 1/ΔA ile 1/C_M arasında çizilen grafiklerden K_B hesaplandı.

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta \epsilon} + \frac{1}{K_B \Delta \epsilon C_M} \quad (1)$$

A : İEM'nin YAM miselleri varlığında absorbandsı

A₀ : İEM'nin, ortamda YAM yokken sudaki absorbandsı (ΔA = A-A₀)

ε₀ : İEM'nin sudaki molar sönüm katsayısı

ε_M : Misele tutunan İEM'nin molar sönüm katsayısı

(ε = ε_M - ε₀)

3. Bulgular

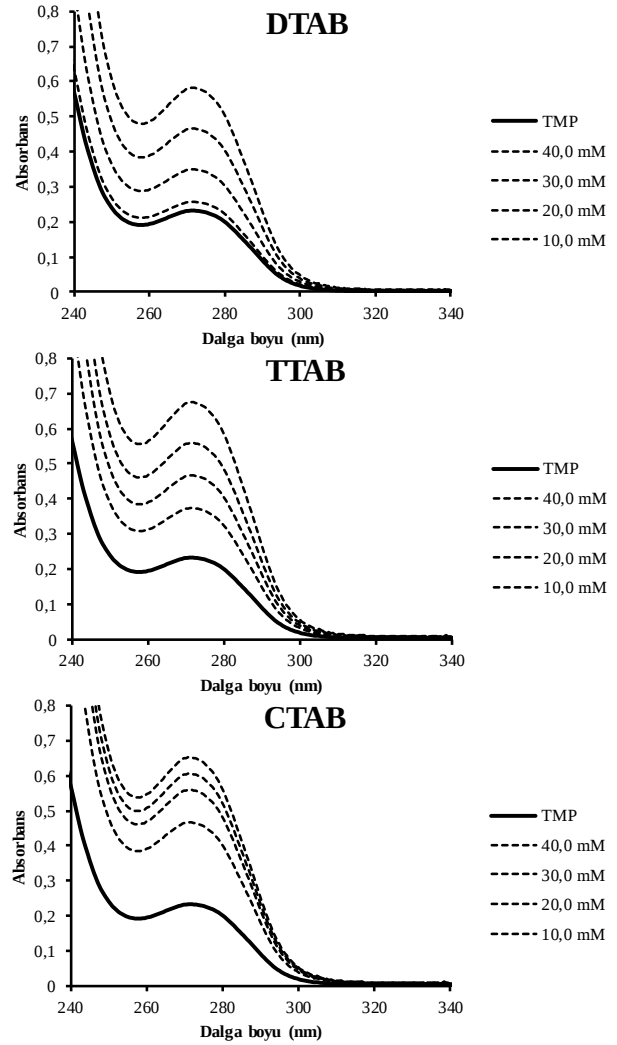
Suda sınırlı çözünürlüğe sahip SMZ ve TMP'in katyonik misellere bağlanmasını ve etkileşimlerini izleyebilmek için SMZ ve TMP'in suda serbestçe çözünmediği ortak derişim olan 0,04 mM seçildi. SMZ ve TMP'in Lambert-Beer Kanunu'nun geçerli olduğu derişim sınırları içinde maksimum absorbans verdiği dalga boylarında ($\lambda_{\max}$) ölçülen absorbanslar yardımıyla TMP'in ($\lambda_{\max} = 274$ nm) ve SMZ'nin ($\lambda_{\max} = 262$ nm) hesaplanan molar sönüm katsayıları (ϵ_0) sırasıyla 5751,7 ve 15173 L/mol cm olarak bulundu.

3.1. TMP ile DTAB, TTAB ve CTAB arasındaki etkileşimler

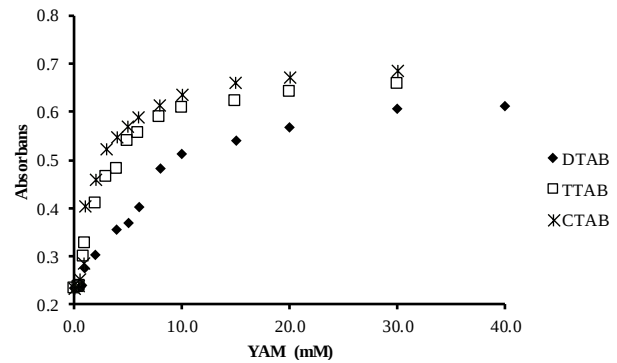
0,04 mM TMP'in ($\lambda_{\max} = 274$ nm) absorbansının katyonik YAM'ler DTAB, TTAB ve CTAB'ün çeşitli misel derişimleri varlığında çizdirilen spektrumları Şekil 2'de gösterildi. TMP'in 274 nm'deki dalga boyunda her üç katyonik YAM'nin KMD altı ve üstü derişimleri varlığında belirgin bir değişim gözlenmedi. DTAB, TTAB ve CTAB'ün misel oluşumuna kadar (KMD altında) TMP'in absorbansının hemen hemen sabit kaldığı KMD üzerinde ise misel oluşumunun başlamasıyla TMP'in absorbans değerinin arttığı görüldü. Absorbans değişimleri izlendiğinde ortamda 0,04 mM TMP varlığının çalışılan her üç YAM'nin de KMD'lerini etkilemediği görüldü. DTAB, TTAB ve CTAB'ün KMD'leri sırasıyla; 10,0 mM, 3,0 mM ve 0,9 mM'dir (Rosen 1978). YAM'ler varlığında TMP'in absorbansının YAM derişimleri ile değişimi Şekil 3'de gösterildi. Hidrofobisiteri farklı üç katyonik YAM'nin TMP'nin absorbans artışıdaki etkisi karşılaştırıldığında TMP'nin absorbansının en fazla CTAB varlığında artış gösterdiği görüldü. YAM'lerin misel üstü derişimlerinde geçerli olan Benesi-Hildebrand denklemine göre deney sonuçları düzenlenerek TMP'in DTAB, TTAB ve CTAB misellerine bağlanma sabitleri hesaplanarak Çizelge 2'de verildi. En etkin bağlanmanın CTAB varlığında olduğu gözlemlendi.

3.2. SMZ ile DTAB, TTAB ve CTAB arasındaki etkileşimler

0,04 mM sabit derişimdeki SMZ'un 262 nm'deki absorbansının katyonik DTAB, TTAB ve CTAB'ün çeşitli derişimleri varlığında çizdirilen spektrumları sırasıyla Şekil 4'te gösterilmiştir. Ortamda DTAB, TTAB ve CTAB miselleri oluşuncaya kadar 0,04 mM sabit derişimindeki SMZ'un 262 nm'deki dalga boyunun hafifçe sağa kaydığı (kırmızıya kayma) ve absorbansının azaldığı, misel oluşumu ile birlikte absorbansında artış izlendi (Şekil 5). SMZ'un absorbansının YAM derişimine bağlı olarak minimum değere (KMD) ulaşmasıyla birlikte artmaya başladığı daha sonra misel oluşumlarıyla beraber SMZ'un absorbans değerinin arttığı görüldü.

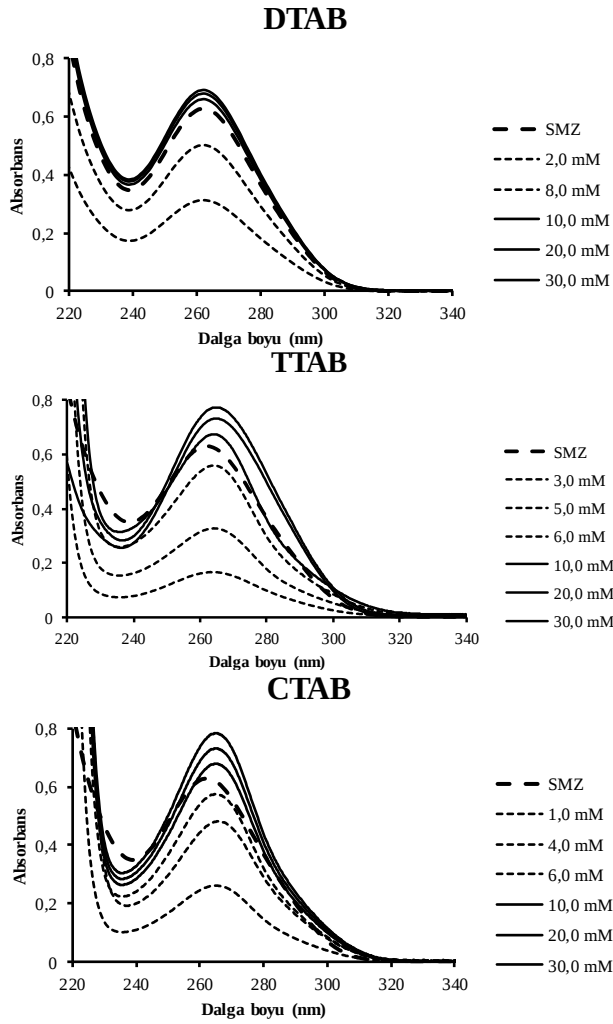


Şekil 2. TMP'in 298K'de farklı DTAB, TTAB ve CTAB derişimleri varlığında UV-vis spektrumlarının değişimi ($C_{\text{TMP}}=0,04$ mM)

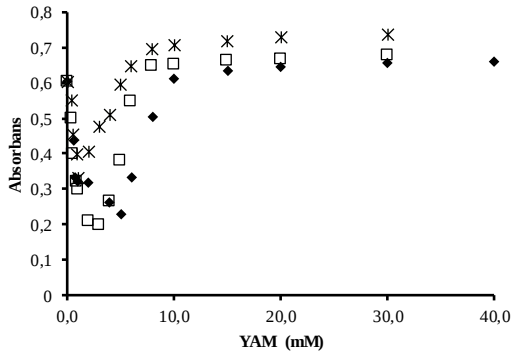


Şekil 3. TMP'in absorbansının 298 K'de DTAB, TTAB ve CTAB derişimleri varlığında değişimi ($C_{\text{TMP}}=0,04$ mM)

Grafiklerde görülen minimum nokta YAM'lerin KMD'i olarak kabul edilir. Bu durum asidik SMZ ile katyonik YAM monomerlerinin KMD altındaki derişimlerde aralarındaki elektrostatik çekim nedeniyle meydana gelen moleküler kompleks oluşumundan kaynaklanmaktadır (Erdoğan vd. 2004, Göktürk vd. 2006). Deney sonuçları misel üstü derişimlerde geçerli olan Benesi-Hildebrand denklemine uygulanarak SMZ'un DTAB, TTAB ve CTAB misellerine bağlanma sabitleri sırasıyla Çizelge 2'de verildi.



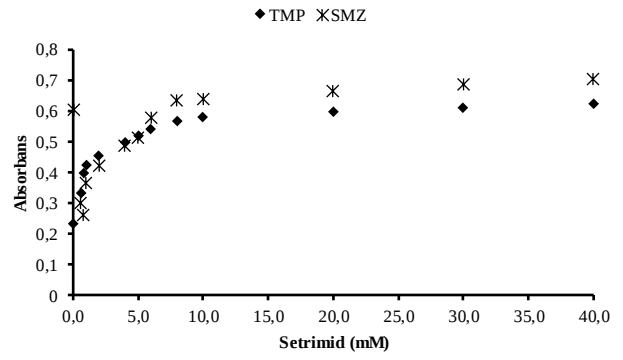
Şekil 4. SMZ'un 298 K'de farklı DTAB, TTAB ve CTAB derişimleri varlığında UV-vis spektrumlarının değışimi ($C_{SMZ}=0,04$ mM)



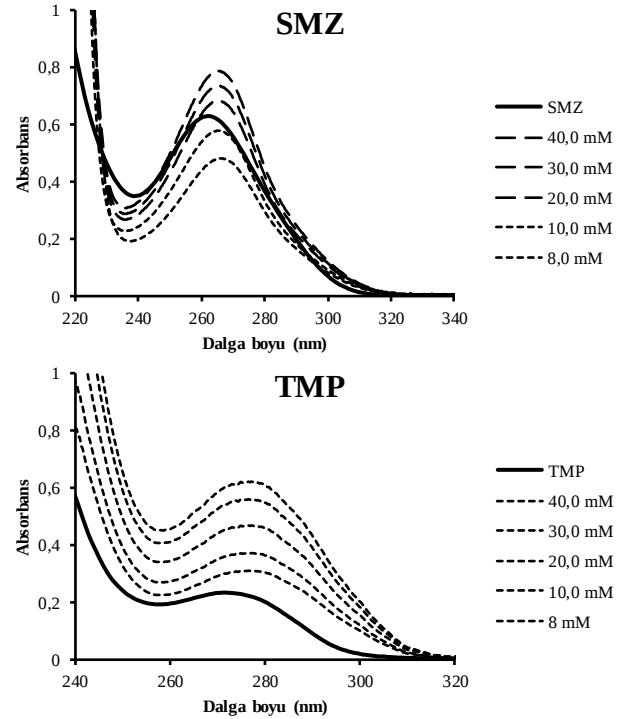
Şekil 5. SMZ'un absorbandsının 298 K'de DTAB, TTAB ve CTAB derişimleri varlığında değışimi ($C_{SMZ}=0,04$ mM)

3.3. Setrimid ile TMP ve SMZ arasındaki etkileşimler

TMP ve SMZ'un spektrumlarında setrimid varlığında belirgin bir değışiklik izlenmemekle birlikte, absorbands değeri artışı gözlemlendi. 0,04 mM sabit derişimdeki TMP ve SMZ'in absorbandslarının setrimid derişimi ile değışimi Şekil 6'da gösterildi. TMP ve SMZ'un sulu ortamda çeşitli setrimid derişimleri için çizdirilen spektrumları Şekil 7'de gösterildi. Benesi-Hildebrand denklemine göre TMP ve SMZ'un setrimid misellerine bağlanma sabitleri hesaplanarak Çizelge 2'de verildi.



Şekil 6. TMP ve SMZ'un absorbandsının 298 K'de setrimid derişimleri varlığında değışimi $C_{TMP}=C_{SMZ}=0,04$ mM



Şekil 7. TMP ve SMZ'un 298 K'de çeşitli Setrimid derişimleri varlığında UV-vis spektrumlarının değışimi ($C_{TMP}=C_{SMZ}=0,04$ mM).

4. Sonuçlar ve Tartışma

İEM'lerin birçoğunun suda sınırlı çözünürlüğe sahip olması YAM'lerin özellikle farmasötik uygulamalarda önemini ön plana çıkarır. Çünkü misel oluşturma özelliğine sahip olan YAM'ler hidrofobik İEM'lerin çözünürlüğünü arttırmada farmasötik uygulamalarda önemli rol oynarlar. İEM moleküllerinin polaritesi misellerle çözünme işlemlerinde önemli bir rol oynar. İEM'lerin miseller varlığında çözünmesi misel yüzeyinde, misel çekirdeğinde ya da palisade tabaka olarak adlandırılan alkil grupları arasında gerçekleşebilir. Apolar özelliğe sahip ilaç etken moleküllerinin çözünmesi genellikle misel çekirdeğinde veya çekirdeğe yakın bölgede gerçekleşir. Diğer yandan, polar gruba sahip ilaç etken moleküllerinin çözünmesi molekülün hidrokarbon kısmından içeriye (yani misel çekirdeğine doğru) polar kısmı ise dışa yani misel yüzeyine yönlenecek şekilde gerçekleşir. Suda çözünebilir polar

moleküllerin çözünmesi miselin dış yüzeyinde tutunarak meydana gelir. İEM ile YAM'nin arasındaki etkileşimlerin niteliği kimyasal yapılarına bağlıdır ve buna göre etkileşimin karakteri değişkenlik gösterir. Bu nedenle hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler İEM ile YAM arasındaki etkileşimin niteliğini belirler. (Göktürk ve Tunçay 2003, Erdinç vd. 2004, Dakiky vd. 2004, Göktürk vd. 2006). Böylece YAM'ler hidrofobik ve/veya elektrostatik etkileşimlerle İEM molekül veya iyonlarını kendilerine bağlarlar. İEM'ler ile miseller arasındaki etkileşim ortamdaki maddelerin yönelimleri ve miktarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Karşıt yüklü misellere etken madde iyonlarının bağlanmasındaki yürütücü kuvvet temelde elektrostatik çekimdir. Bununla beraber hidrofobik etkileşim de yine etken maddenin moleküler yapısına bağlı olarak yürütücüdür. Aynı yüklü miseller ve etken maddeler arasında doğal olarak elektrostatik itme kuvveti mevcut olup herhangi bir bağlanma eğilimi veya etkileşim görülmeyebilir. Bununla birlikte eğer hidrofobik etkileşim elektrostatik itmeye göre daha kuvvetliyse diğer bir deyişle baskın karakterde ise etkileşimde yürütücü kuvvet rolünü üstlenir (Caetano vd. 2002, Rangel-Yagui vd. 2005, Göktürk vd. 2006).

Model sistemler olarak seçilen katyonik YAM'lerle yürütülen bu çalışmada TMP ve SMZ'nün katyonik misellere bağlanma eğilimini karşılaştırabilmek için SMZ ve TMP'in ortamdaki derişimleri 0,04 mM olarak seçildi. Bu derişim değeri SMZ ve TMP'nin sudaki çözünürlük limitleri arasındadır yani suda çözünemedikleri ortak derişim değeridir. SMZ ve TMP'in DTAB, TTAB ve CTAB ile olan etkileşim deney sonuçları Benesi-Hildebrand Denklemi'ne göre düzenlenerek İEM'lerinin misellere bağlanma sabitleri (K_B) hesaplandı (Çizelge 2).

Çizelge 2. SMZ ve TMP'in çalışılan katyonik misellere bağlanma sabitleri (K_B) ve misellere bağlanma serbest enerji değişim (ΔG^0_B) değerleri (298 K).

YAM	$K_B(L/mol)$		$\Delta G^0_B (kJ/mol)$	
	SMZ	TMP	SMZ	TMP
DTAB (C_{12})	166,85	686,86	-12,68	-16,18
TTAB (C_{14})	191,13	1023,26	-13,01	-17,17
CTAB (C_{16})	215,71	1141,38	-13,31	-17,44
Setrimid	20,700	1114,42	-24,62	-17,38

Çizelge 2'de görüldüğü üzere katyonik misellere en yüksek bağlanma eğilimini TMP gösterdi. İEM'lerinin farklı hidrofobisiteye sahip katyonik misellere bağlanma sabitleri (K_B) karşılaştırıldığında, katyonik miseller arasında en yüksek etkileşim derecesinin CTAB miselleri varlığında olduğu tespit edildi:

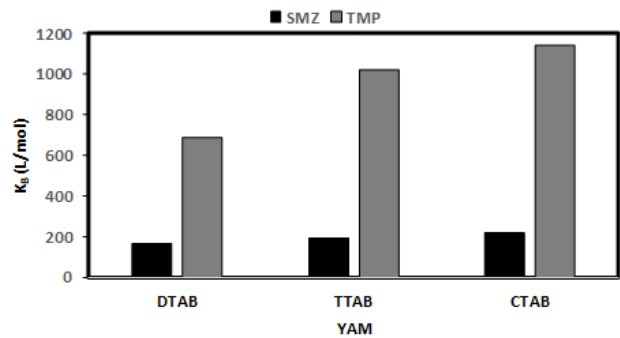
$$CTAB (C_{16}) > TTAB (C_{14}) > DTAB (C_{12})$$

Misellere bağlanma eğiliminin bir başka göstergesi de termodinamik açıdan serbest enerji değişiminin

hesaplanmasıyla açıklanabilir. K_B değerleri kullanılarak $\Delta G^0_B = -RT \ln K_B$ eşitliği yardımıyla hesaplanan ΔG^0_B değerleri Çizelge 2'de verildi. Çizelge 2'de hesaplanan ΔG^0_B değerleri incelendiğinde SMZ ve TMP'nin bağlanma eğiliminin YAM'lerin hidrofobik karakteri arttıkça arttığı görülebilir. Bu durum her iki etken maddenin CTAB misellerine daha kolay ve kuvvetli biçimde bağlanma eğiliminin diğer bir göstergesidir. Yani katyonik YAM'lerin hidrofobisitesi arttıkça ΔG^0_B artmaktadır.

TMP ve SMZ'nün absorbans değişimleri incelendiğinde; CTAB varlığındaki absorbans değerleri; DTAB ve TTAB ile karşılaştırıldığında daha çok artış gösterdiği görüldü. İzlenen bu davranış yine CTAB'nün etkileşimde en etkin YAM olduğunu gösterir. SMZ ve TMP'in YAM'ler varlığında dalga boylarında göze çarpan bir kayma izlenmedi. Bu davranış SMZ ve TMP'in misel yüzeyinde veya yüzeye yakın bir bölgede bağlanma eğilimi göstermesi ile açıklanabilir (Göktürk vd. 2006).

İEM'lerinin YAM misellerine bağlanmasında hidrofobik etkileşimin önemli bir etkisi olmakla birlikte YAM'lerin hidrofobik karakteri ile KMD'leri arasındaki ilişki de büyük rol oynamaktadır. Bir YAM'nin hidrofobik özelliği KMD'i ne kadar düşüğe o kadar yükselir. Bu çalışmada kullanılan YAM'lerin KMD'leri karşılaştırıldığında en düşük KMD'ne CTAB'ın sahip olduğu görülür. YAM'nin hidrofobik yani apolar kısmındaki C sayısındaki artış hidrofobik özelliğini de artırır. Dolayısıyla SMZ ve TMP'in misellere bağlanma eğilimlerinin CTAB varlığında daha yüksek olması moleküldeki hidrofobik karakterin kuvvetli olmasından kaynaklanır. Şekil 8'de YAM'lerin hidrofobik karakteri ile TMP ve SMZ'un K_B (bağlanma sabiti) arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 8. SMZ ve TMP'in CTAB (C_{16}), TTAB (C_{14}) ve DTAB (C_{12})'ün hidrokarbon zincir uzunluğu ve misellere bağlanma sabitlerinin karşılaştırılması (K_B).

Karşıt yüklü SMZ ile katyonik YAM'ler arasındaki etkileşimler için hidrofobik kuvvetlerin yanı sıra elektrostatik kuvvetler de etkindir. YAM'lerin KMD'lerinin altındaki derişimlerde görülen SMZ ve TMP'nin absorbans değerlerindeki azalma elektrostatik çekme kuvvetlerinin varlığını gösterir. SMZ'nin absorbans değerinde görülen

- <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.03.002>
- Dakiky M, Manassra A, Kareem MA, Jumeen F, and Khamis M. 2004. Acid alizarin violet interactions with surfactants: Ionization and thermodynamic parameters in buffered cationic, anionic and nonionic surfactant solutions. *Dyes and Pigments*, **63**, 101-113.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2003.12.014>
- de Matos Alves Pinto, L., Malheiros, S. V., Lino, A. C., de Paula, E. and Perillo, M. A. 2006. Hydroxyzine, promethazine and thioridazine interaction with phospholipid monomolecular layers at the air-water interface. *Biophysical Chemistry*, **119**, 247–255.
<https://doi.org/10.1016/j.bpc.2005.09.006>
- Elworthy, P.H., Florence, A.T., Macfarlane, C.B. 1968. Solubilization by Surface-Active Agents. Chapman and Hall. London.
- Enache, M. and Volanschi, E. 2011. Spectral studies on the molecular interaction of anticancer drug mitoxantrone with CTAB micelles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **100**, 558–565.
<https://doi.org/10.1002/jps.22289>
- Erdoğan, N., Göktürk, S. and Tunçay, M. 2004. Interaction of epirubicin HCl with surfactants: effect of NaCl and glucose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93**, 1566–1576.
<https://doi.org/10.1002/jps.20056>
- Göktürk S, Talman R.Y, Erdoğan N and Tunçay M. 2006. Solution behaviour of rivotril in micellar environments. *Spectroscopy Letters*, **39**, 357-372.
<http://dx.doi.org/10.1080/00387010600803599>
- Göktürk, S. and Tunçay, M. 2003. Spectral studies of safranin-O in different surfactant solutions. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **59**, 1857–1866.
[https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(02\)00418-3](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(02)00418-3)
- Khan, A. M. and Shah, S. S. 2009. Fluorescence spectra behavior of ciprofloxacin HCl in aqueous medium and its interaction with sodium dodecyl sulfate. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **30**, 997-1002.
<https://doi.org/10.1080/01932690802701523>
- Lazaro, G. S., Meneses, A. L., de Macedo, O. F. L., Gimenez, I. D., da Costa, N. B., Barreto, L. S. and Almeida, L. E. 2008. Interaction of pyrimethamine and sulfadiazine with ionic and neutral micelles: Electronic absorption and fluorescence studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **324**, 98-104.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2008.04.002>
- Louro S.R.W, Nascimento O.R and Tabak M. 1994. Charge-dependent and pH-dependent binding sites for dibucaine in ionic micelles: A fluorescence study. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1190**, 319-328.
[https://doi.org/10.1016/0005-2736\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0005-2736(94)90090-6)
- Ovung, A., Bhattacharyya, J. 2021. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophysical Reviews*, **13**, 259–272.
<https://doi.org/10.1007/s12551-021-00795-9>
- Park, S. H. and Choi, H. K. 2006. The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **321**, 35–41.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.05.004>
- Rangel-Yagui, C. O., Pessoa, A., Jr, Tavares, L. C. 2005. Micellar solubilization of drugs. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **8**, 147–165.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16124926/>
- Rosen, M.J. 1978. Surfactants and Interfacial Phenomena. 1st ed. John Wiley and Sons, USA.
- Strickley R. G. 2004. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharmaceutical Research*, **21**, 201–230.
<https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000016235.32639.23>
- Tabak, M. and Borisevitch, I. E. 1992. Interaction of dipyrindamole with micelles of lysophosphatidylcholine and with bovine serum albumin: fluorescence studies. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1116**, 241–249.
[https://doi.org/10.1016/0304-4165\(92\)90017-O](https://doi.org/10.1016/0304-4165(92)90017-O)