

Selülozun Diyabet, Kolesterol ve Tansiyon Sınıfına Ait Bazı İlaçların Kontrollü Salımında Kullanılması ve İlaç Etkileşimlerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi

Münevver Arzu Harzadın

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Şubat-2015

An Experimental and Theoretical Investigation on Usage of Cellulose in Controlled Release of Some Drugs of Diabetes, Cholesterol and Blood Pressure-Lowering Classes

Münevver Arzu Harzadın

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Chemistry

February 2015

Selülozun Diyabet, Kolesterol ve Tansiyon Sınıfına Ait Bazı İlaçların Kontrollü Salımında Kullanılması ve İlaç Etkileşimlerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi

Münevver Arzu Harzadın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Bilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd.Doç.Dr.Temir Ali Demir

Şubat-2015

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Münevver Arzu Harzadın'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Selülozun Diyabet, Kolesterol ve Tansiyon Sınıfına Ait Bazı İlaçların Kontrollü Salımında Kullanılması ve İlaç Etkileşimlerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd.Doç.Dr.Temir Ali DEMİR

İkinci Danışman: Yrd.Doç.Dr.Halil BERBER

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye : Yrd.Doç.Dr.Temir Ali DEMİR

Üye : Yrd.Doç.Dr.Halil BERBER

Üye : Doç.Dr.Necmettin CANER

Üye : Doç.Dr.Hakan DAL

Üye : Yrd.Doç.Dr.Fahrettin AKYÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Yrd.Doç.Dr.Temir Ali DEMİR danışmanlığında hazırlamış olduğum “Selülozun Diyabet, Kolesterol ve Tansiyon Sınıfına Ait Bazı İlaçların Kontrollü Salımında Kullanılması ve İlaç Etkileşimlerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı DOKTORA tezimin özgün bir çalışma olduğunu, tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi, tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 03.03.2015

Münevver Arzu HARZADIN

İmza

ÖZET

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

Teorik hesaplamalarda MOPAC2012 paket programında PM6 ve PM7, Gaussian 09 paket programında DFT hibrit yaklaşımı, adsorpsiyon deneylerinde ilaç aktif maddelerinin selüloz üzerindeki adsorpsiyonu ve kontrollü salımı UV-Görünür Alan Spektrofotometresiyle incelenmiştir. Mopac2012 yönteminde vücut sıcaklığında (T=310K) kan fazında belirlenen K2-T2, K2-T3, K1-D2, K2-D1-T1, K3-D3-T2, K3-D2, K1-D2-T3 ve K1-D2-T3 molekülleri, DFT yönteminde K1-D2, K3-D1, K1-D2-T1 ve K3-D1-T3 molekülleri kullanıldığında birbirlerinin etkisini azaltacağı ya da artıracığı için mutlaka hekim tarafından doz ayarlaması yapılarak kullanılması gerekmektedir. Deneysel çalışmalarda ise vücut sıcaklığında pH=3'te K1-T2 ve K1-D2-T2 moleküllerinin en yüksek salım yüzdesine sahip moleküller olduğu belirlenmiştir. Salım yüzdesinin yüksek olması ilaç molekülleri arasında etkileşimin olmadığını göstermektedir. Yani aralarında etkileşim olmayan K1-T2 ve K1-D2-T2 ilaç molekülleri selüloza adsorbe edilerek kullanıldığında ilaç vücutta daha uzun süre kalacak ve tedavi edici etkisini daha uzun süre gösterecektir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarında etkileşimin termodinamik yönde gerçekleşmesi ve olası H-bağları için uyum halinde olması Mopac2012 ve DFT yöntemlerinde paralellik göstermektedir. Her iki yöntemde de etkileşim kararlılığı düşük olarak belirlenen K1-T2 ve K1-D2-T2 moleküllerinin deneysel çalışmalarda da en yüksek salım yüzdesine sahip olması uygulanan yöntemlerin sonuçlarının uyum içinde olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Adsorbsiyon, DFT, Diyabet, İlaç etkileşimi, İlaç salımı, Kolesterol, Mopac2012, Selüloz, Tansiyon

SUMMARY

In this study, adsorption ability of cellulose as adsorbent was investigated with binary and ternary drug interactions by using some diabetes (Acarbose (D1), Metformine (D2), Gliclazide (D3)), anti-cholesterol (Gemfibrozil (K1), Ezetimibe (K2), Fenofibrate (K3)) and anti-tension drugs (Atenolol (T1), Metoprolol (T2), Carvedilol (T3)).

Adsorption of drug active ingredients on cellulose and controlled release were investigated by using PM6 and PM7 methods of MOPAC2012 package program and DFT hybrid approach of Gaussian 09 package program in theoretical calculations, and also by UV-Visible Spectrophotometer in adsorption experiments. According to theoretical calculations, the values obtained for blood phase at body temperature ($T=310K$) by Mopac2012 method, K2-T2, K2-T3, K1-D2, K2-D1-T1, K3-D3-T2, K3-D2, K1-D2-T3 and K1-D2-T3 molecules, and by DFT method, K1-D2, K3-D1, K1-D2-T1 and K3-D1-T3 molecules showed properties of increasing or decreasing effect on each other, so they necessarily have to be used with dosing by doctors. However in experimental studies in body temperature at pH=3 it was determined that, the molecules of K1-T2 and K1-D2-T2 have the maximum release percent. The higher release percents indicate the lack of interactions between the drug molecules. Thus when K1-T2 and K1-D2-T2 drug molecules which have no interaction among them are used by being adsorbed on cellulose, the drug will exist for a long time in body and its therapeutic effect will last longer.

In the results of the study, the thermodynamic nature of the interactions results and being in tune for possible H-bonds showed parallelism in Mopac2012 and DFT methods. Both methods indicate that K1-T2 and K1-D2-T2 molecules have low interaction stabilities and also in experimental study the same molecules showed the highest percentage of release. This means being in concert with the results of the methods used.

Key Words: Adsorption, Cellulose, Cholesterol, DFT, Diabetes, Drug interaction, Drug release, Mopac2012, Tension

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarımnda, gerek derslerimde ve gerekse tez çalışmalarımnda, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danışmanım Yrd.Doç.Dr. Temir Ali DEMİR'e;

Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünün tüm olanaklarından faydalanmamızı sağlayan Prof. Dr. İbrahim KANI'ye

Laboratuvar çalışmalarımın ve tez yazımımın her aşamasında bilgi ve tecrübesi ile bana her zaman destek olan Yrd.Doç.Dr.Halil BERBER'e;

Bu çalışmada Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP No 1102F027) tarafından alınan programlar ve bilgisayarlar kullanılmıştır. Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Hakan DAL ve Doç. Dr. Necmettin CANER'e

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi Doktora eğitimim boyunca da hep yanımda olan maddi ve manevi desteğini bir an bile esirgemeyen çok kıymetli eşim Mehmet HARZADIN Bey'e, ve ailemin mutluluk kaynakları oğlum Arda HARZADIN ve kızım Zeynep HARZADIN'a teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖZET | vi |
| SUMMARY | vii |
| TEŞEKKÜR | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xx |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xxxix |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | lvii |
| | |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| | |
| 2. TEMEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Kontrollü İlaç Salımı | 4 |
| 2.1.1. İlaç salım mekanizmaları | 5 |
| 2.1.2. Kontrollü salım sistemlerinin hedeflendirilmesi | 6 |
| 2.1.3. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama yolları | 7 |
| 2.2. Adsorpsiyon | 8 |
| 2.2.1. Adsorpsiyon çeşitleri | 10 |
| 2.2.2. Adsorpsiyonu etkileyen faktörler | 11 |
| 2.2.2.1. Adsorbatın yapısının etkisi | 11 |
| 2.2.2.2. Adsorbanın yapısının etkisi | 12 |
| 2.2.2.3. pH'ın etkisi | 12 |
| 2.2.2.4. Sıcaklığın etkisi | 12 |
| 2.2.2.5. Temas süresinin etkisi | 13 |
| 2.2.3. Adsorpsiyon izotermi | 13 |
| 2.2.3.1. Freundlich izotermi | 14 |
| 2.2.3.2. Langmuir izotermi..... | 15 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | |
|---|----|
| 2.2.4. Adsorpsiyon kinetiği | 16 |
| 2.2.5. Adsorpsiyon termodinamiği | 17 |
| 2.2.6. UV görünür bölge spektroskopisi | 19 |
| 2.3. Adsorban Olarak Kullanılan Maddeler ve Özellikleri | 20 |
| 2.3.1. Doğal adsorbanlar | 22 |
| 2.3.1.1. Nişasta | 22 |
| 2.3.1.2. Pektin | 22 |
| 2.3.1.3. Lignin | 23 |
| 2.3.1.4. Selüloz | 23 |
| 2.4. Kontrollü İlaç Salımına İlişkin Örnek Çalışmalar | 25 |
| 2.5. Teorik Kimyada Kullanılan Hesaplama Yöntemleri ve Bilgisayar programları | 28 |
| 2.6. Teorik Hesaplama Yöntemleri | 29 |
| 2.7. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları | 30 |
| 2.7.1. Moleküler mekanik yöntem | 30 |
| 2.7.2. Elektronik yapı yöntemleri (kuantum mekaniği) | 31 |
| 2.7.2.1. Ab-initio yöntemler | 32 |
| 2.7.2.2. Yarı deneysel (semi-empirik) yöntemler | 32 |
| 2.7.2.3. DFT (Density Functional Theory) yoğunluk fonksiyoneli teorisi | 33 |
| 2.8. Hartree-Fock Yaklaşımı | 34 |
| 2.9. Basis Set (Temel Kümeler) | 35 |
| 2.10. Mopac 2012 Paket Programının Özellikleri | 36 |
| 2.11. Geometri Optimizasyonu | 37 |
| 2.12. Tepkime Yolları | 38 |
| 2.13. Diyabet | 38 |
| 2.13.1. Diyabetin sınıflandırılması ve tanı kriterleri | 39 |
| 2.13.1.1. Tip 1 diyabet | 39 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | |
|---|-----------|
| 2.13.1.2. Tip 2 diyabet | 40 |
| 2.13.2. Diyabet ilaçları | 42 |
| 2.13.2.1. Akarboz (D1) | 42 |
| 2.13.2.2. Metformin (D2) | 44 |
| 2.13.2.3. Gliklazid (D3) | 45 |
| 2.14. Tansiyon | 46 |
| 2.14.1. Tansiyon ilaçları | 47 |
| 2.14.1.1. Atenolol (T1) | 47 |
| 2.14.1.2. Metoprolol (T2) | 48 |
| 2.14.1.3. Karvedilol (T3) | 49 |
| 2.15. Kolesterol | 50 |
| 2.15.1. Kolesterol ilaçları | 51 |
| 2.15.1.1. Gemfibrozil (K1) | 51 |
| 2.15.1.2. Ezetimibe (K2) | 52 |
| 2.15.1.3. Fenofibrat (K3) | 53 |
| 2.16. Tezde Kullanılan İlaç Moleküllerine İlişkin Örnek Çalışmalar | 54 |
| 3. TEORİK HESAPLAMALAR | 58 |
| 3.1. Hesaplamalar ve Bulgular | 58 |
| 3.1.1. İlaç moleküllerinin semiempirik yöntemlerle hesaplanması | 58 |
| 3.1.2. İlaç moleküllerinin Mopac2012 programına göre termodinamik hesaplamaları | 59 |
| 3.1.2.1. ΔG_f (Kinetik) hesaplamaları | 59 |
| 3.1.2.2. ΔG (Termodinamik) hesaplamaları | 59 |
| 3.1.3. Ürün kararlılıkları | 79 |
| 3.1.4. Etkileşim kararlılıkları | 99 |
| 3.1.5. İkili ilaç moleküllerinin hidrojen bağları | 117 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | |
|--|------------|
| 3.1.6. Üçlü ilaç moleküllerinin hidrojen bağları | 146 |
| 3.2. İlaç Moleküllerinin Ab Initio Yöntemlerle Hesaplanması | 178 |
| 3.1.2. Bilgisayar hesaplamaları sonucunda elde edilen değerler Ab Initio hesaplama sonuçları..... | 179 |
| 3.2.2. DFT yöntemine göre ürün kararlılıkları | 184 |
| 3.2.3. DFT yöntemine göre etkileşim kararlılıkları | 190 |
| 3.2.4. DFT yöntemine ikili ilaç moleküllerinin hidrojen bağları | 196 |
| 3.2.5. DFT yöntemine üçlü ilaç moleküllerinin hidrojen bağları | 211 |
| 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR | 228 |
| 4.1. Materyal ve Yöntem | 228 |
| 4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler | 229 |
| 4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler | 229 |
| 4.1.3. Kullanılan adsorban | 229 |
| 4.1.4. Kullanılan çözeltiler | 229 |
| 4.1.4.1. HCl çözeltisi (pH=3) | 229 |
| 4.2. Yapılan Deneyler | 230 |
| 4.2.1. İlaç moleküllerinin stok çözeltilerinin hazırlanması | 230 |
| 4.2.2. İlaç moleküllerinin standart çözeltilerinin hazırlanması | 230 |
| 4.2.3. İlaç molekülleri için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti | 231 |
| 4.2.4. İlaç molekülü çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi | 232 |
| 4.3. İlaç Molekülünün Selüloz Üzerine Adsorpsiyonu | 232 |
| 4.4. Salım Çözeltilerinin Hazırlanması | 233 |
| 4.4.1. İlaç molekülü + selülozun saf sudaki salımı | 233 |
| 4.4.2. İlaç molekülü + selülozun pH=3'teki salımı | 233 |
| 4.5. İlaç Moleküllerinin Salımlarının Hesaplanması | 234 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | |
|---|-----|
| 4.5.1. Atenolol | 234 |
| 4.5.1.1. Atenolol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 234 |
| 4.5.1.2. Atenolol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 235 |
| 4.5.1.3. Atenolol + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 238 |
| 4.5.1.4. Atenolol + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 238 |
| 4.5.2. Metoprolol | 245 |
| 4.5.2.1. Metoprolol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 245 |
| 4.5.2.2. Metoprolol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği .. | 246 |
| 4.5.2.3. Metoprolol + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 249 |
| 4.5.2.4. Metoprolol + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 249 |
| 4.5.3. Karvedilol | 256 |
| 4.5.3.1. Karvedilol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 256 |
| 4.5.3.2. Karvedilol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 257 |
| 4.5.3.3. Karvedilol + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 260 |
| 4.5.3.4. Karvedilol + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 260 |
| 4.5.4. Akarboz | 267 |
| 4.5.4.1. Akarboz stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 267 |
| 4.5.4.2. Akarboz için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 268 |
| 4.5.5. Metformin | 269 |
| 4.5.5.1. Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 269 |
| 4.5.5.2. Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği .. | 270 |
| 4.5.5.3. Metformin + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 273 |
| 4.5.5.4. Metformin + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 273 |
| 4.5.6. Gliklazid | 280 |
| 4.5.6.1. Gliklazid stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 280 |
| 4.5.6.2. Gliklazid için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği ... | 281 |

İÇİNDEKİLER (devam)

| | |
|---|-----|
| 4.5.7. Gemfibrozil | 282 |
| 4.5.7.1. Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 282 |
| 4.5.7.2. Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği .. | 283 |
| 4.5.7.3. Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi ... | 286 |
| 4.5.7.4. Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 286 |
| 4.5.8. Ezetimib | 293 |
| 4.5.8.1. Ezetimib stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 293 |
| 4.5.8.2. Ezetimib için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 294 |
| 4.5.9. Fenofibrat | 295 |
| 4.5.9.1. Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 295 |
| 4.5.9.2. Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 296 |
| 4.5.9.3. Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 299 |
| 4.5.9.4. Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 299 |
| 4.6. İlaç Moleküllerinin İkili Etkileşimleri | 306 |
| 4.6.1. Atenolol–Metformin | 306 |
| 4.6.1.1. Atenolol-Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması..... | 306 |
| 4.6.1.2. Atenolol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 308 |
| 4.6.1.3. Atenolol-Metformin + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 311 |
| 4.6.1.4. Atenolol-Metformin + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 311 |
| 4.6.2. Atenolol–Fenofibrat | 319 |
| 4.6.2.1. Atenolol-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 319 |
| 4.6.2.2. Atenolol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 320 |

İÇİNDEKİLER(devam)

| | |
|---|-----|
| 4.6.2.3. Atenolol-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 323 |
| 4.6.2.4. Atenolol-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 323 |
| 4.6.3. Atenolol-Gemfibrozil | 331 |
| 4.6.3.1. Atenolol-Gemfibrozil standart çözeltilerinin hazırlanması .. | 331 |
| 4.6.3.2. Atenolol-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 332 |
| 4.6.3.3. Atenolol-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 335 |
| 4.6.3.4. Atenolol-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 335 |
| 4.6.4. Metoprolol-Metformin | 343 |
| 4.6.4.1. Metoprolol-Metformin standart çözeltilerinin hazırlanması . | 343 |
| 4.6.4.2. Metoprolol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 344 |
| 4.6.4.3. Metoprolol-Metformin + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 347 |
| 4.6.4.4. Metoprolol-Metformin + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 347 |
| 4.6.5. Metoprolol-Fenofibrat | 355 |
| 4.6.5.1. Metoprolol-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 355 |
| 4.6.5.2. Metoprolol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 356 |
| 4.6.5.3. Metoprolol-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 359 |
| 4.6.5.4. Metoprolol-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi..... | 359 |
| 4.6.6. Metoprolol-Gemfibrozil | 367 |

İÇİNDEKİLER(devam)

| | |
|--|-----|
| 4.6.6.1. Metoprolol-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 367 |
| 4.6.6.2. Metoprolol-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 368 |
| 4.6.6.3. Metoprolol- Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 371 |
| 4.6.6.4. Metoprolol- Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi..... | 371 |
| 4.6.7. Karvedilol-Metformin | 379 |
| 4.6.7.1. Karvedilol-Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 379 |
| 4.6.7.2. Karvedilol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 380 |
| 4.6.7.3. Karvedilol-Metformin + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 383 |
| 4.6.7.4. Karvedilol-Metformin + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 383 |
| 4.6.8. Karvedilol-Fenofibrat | 389 |
| 4.6.8.1. Karvedilol-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 389 |
| 4.6.8.2. Karvedilol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 390 |
| 4.6.8.3. Karvedilol-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 393 |
| 4.6.8.4. Karvedilol-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 393 |
| 4.6.9. Karvedilol-Gemfibrozil | 401 |
| 4.6.9.1. Karvedilol-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması..... | 401 |

İÇİNDEKİLER(devam)

| | |
|--|-----|
| 4.6.9.2. Karvedilol-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 402 |
| 4.6.9.3. Karvedilol-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 405 |
| 4.6.9.4. Karvedilol-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 405 |
| 4.6.10. Metformin-Gemfibrozil | 411 |
| 4.6.10.1. Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 411 |
| 4.6.10.2. Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 412 |
| 4.6.10.3. Metformin-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 415 |
| 4.6.10.4. Metformin-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 415 |
| 4.6.11. Metformin-Fenofibrat | 423 |
| 4.6.11.1. Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 423 |
| 4.6.11.2. Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 424 |
| 4.6.11.3. Metformin-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 427 |
| 4.6.11.4. Metformin-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 427 |
| 4.7. İlaç Moleküllerinin Üçlü Etkileşimleri | 435 |
| 4.7.1. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil | 435 |
| 4.7.1.1. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 435 |

İÇİNDEKİLER(devam)

| | |
|---|-----|
| 4.7.1.2. Atenolol–Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği..... | 437 |
| 4.7.1.3. Atenolol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 440 |
| 4.7.1.4. Atenolol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 440 |
| 4.7.2. Atenolol–Metformin-Fenofibrat..... | 449 |
| 4.7.2.1. Atenolol–Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması..... | 449 |
| 4.7.2.2. Atenolol–Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği..... | 450 |
| 4.7.2.3. Atenolol–Metformin-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 453 |
| 4.7.2.4. Atenolol–Metformin-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 453 |
| 4.7.3. Metoprolol–Metformin-Gemfibrozil..... | 462 |
| 4.7.3.1. Metoprolol–Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması..... | 462 |
| 4.7.3.2. Metoprolol–Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği..... | 463 |
| 4.7.3.3. Metoprolol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi..... | 466 |
| 4.7.3.4. Metoprolol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 466 |
| 4.7.4. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat..... | 475 |
| 4.7.4.1. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması..... | 475 |
| 4.7.4.2. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 476 |

İÇİNDEKİLER(devam)

| | |
|--|------------|
| 4.7.4.3. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 479 |
| 4.7.4.4. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 479 |
| 4.7.5. Karvedilol–Metformin-Gemfibrozil..... | 488 |
| 4.7.5.1. Karvedilol–Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 488 |
| 4.7.5.2. Karvedilol–Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 489 |
| 4.7.5.3. Karvedilol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 492 |
| 4.7.5.4. Karvedilol–Metformin-Gemfibrozil + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 492 |
| 4.7.6. Karvedilol–Metformin-Fenofibrat..... | 501 |
| 4.7.6.1. Karvedilol–Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması | 501 |
| 4.7.6.2. Karvedilol–Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği | 502 |
| 4.7.6.3. Karvedilol–Metformin-Fenofibrat + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi | 505 |
| 4.7.6.4. Karvedilol–Metformin-Fenofibrat + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi | 505 |
| 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA | 517 |
| 6. KAYNAKLAR DİZİNİ | 527 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2.1. Plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değişimi (a) ağızdan kullanım, (b) kontrollü salım | 5 |
| 2.2. İlaç molekülünün korun tabası boyunca zig-zag çizerek ilerlemesi | 7 |
| 2.3. Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon | 11 |
| 3.1. K2-D1 moleküllerine ait (a) molekül yapısı (b) hesaplama sonundaki molekül yapısı | 118 |
| 3.2. K1-D1 moleküllerine ait molekül yapısı | 119 |
| 3.3. D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 120 |
| 3.4. D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 121 |
| 3.5. K3-D1 moleküllerine ait molekül yapısı | 122 |
| 3.6. D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 123 |
| 3.7. K2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 124 |
| 3.8. K2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 125 |
| 3.9. K1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 126 |
| 3.10. K1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 127 |
| 3.11. K3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 128 |
| 3.12. K2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 129 |
| 3.13. K1-D3 moleküllerine ait molekül yapısı | 130 |
| 3.14. K3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 131 |
| 3.15. K1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 132 |
| 3.16. D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 133 |
| 3.17. K3-D3 moleküllerine ait molekül yapısı | 134 |
| 3.18. K3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 135 |
| 3.19. D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 136 |
| 3.20. K2-D3 moleküllerine ait molekül yapısı | 137 |
| 3.21. K2-D2 moleküllerine ait molekül yapısı | 138 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.22. K1-D2 moleküllerine ait molekül yapısı | 139 |
| 3.23. D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 140 |
| 3.24. D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 141 |
| 3.25. K3-D2 moleküllerine ait molekül yapısı | 142 |
| 3.26. D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 143 |
| 3.27. D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 144 |
| 3.28. K2-D1-T1 moleküllerine ait (a) molekül yapısı (b) hesaplama sonundaki molekül yapısı | 146 |
| 3.29. K2-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 148 |
| 3.30. K1-D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 150 |
| 3.31. K1-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 151 |
| 3.32. K2-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 152 |
| 3.33. K3-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 154 |
| 3.34. K3-D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 155 |
| 3.35. K3-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 157 |
| 3.36. K1-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 158 |
| 3.37. K3-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 160 |
| 3.38. K1-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 161 |
| 3.39. K2-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 162 |
| 3.40. K1-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 163 |
| 3.41. K3-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 164 |
| 3.42. K3-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 165 |
| 3.43. K2-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 166 |
| 3.44. K1-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 167 |
| 3.45. K3-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 168 |
| 3.46. K1-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 169 |
| 3.47. K2-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı | 170 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.48. K3-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 171 |
| 3.49. K2-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 172 |
| 3.50. K3-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 173 |
| 3.51. K1-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 174 |
| 3.52. K2-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 175 |
| 3.53. K1-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı | 176 |
| 3.54. K2-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı | 177 |
| 4.1. Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 236 |
| 4.2. Atenololün derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 237 |
| 4.3. Atenolol+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 240 |
| 4.4. Atenolol+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 240 |
| 4.5. Selülozdan saf suda desorplanan Atenololün % salımının zamanla değişimi | 242 |
| 4.6. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenololün % salımının zamanla değişimi | 243 |
| 4.7. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol miktarlarının zamanla değişimi | 243 |
| 4.8. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol miktarlarının zamanla değişimi | 244 |
| 4.9. Selülozdan salınan Atenololün saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 244 |
| 4.10. Selülozdan salınan Atenololün pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 245 |
| 4.11. Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=224$ nm) | 247 |
| 4.12. Metoprololün derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=224$ nm) | 248 |
| 4.13. Metoprolol+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=224$ nm) | 251 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.14. Metoprolol+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=224$ nm) | 251 |
| 4.15. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprololün % salımının zamanla değişimi | 253 |
| 4.16. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprololün % salımının zamanla değişimi | 254 |
| 4.17. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol miktarlarının zamanla değişimi | 254 |
| 4.18. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol miktarlarının zamanla değişimi | 255 |
| 4.19. Selülozdan salınan Metoprololün saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 255 |
| 4.20. Selülozdan salınan Metoprololün pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 256 |
| 4.21. Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=240$ nm) | 258 |
| 4.22. Karvedilolün derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=240$ nm) | 259 |
| 4.23. Karvedilol+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=240$ nm) | 262 |
| 4.24. Karvedilol+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=240$ nm) | 262 |
| 4.25. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilolün % salımının zamanla değişimi | 264 |
| 4.26. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilolün % salımının zamanla değişimi | 265 |
| 4.27. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol miktarlarının zamanla değişimi | 265 |
| 4.28. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol miktarlarının zamanla değişimi | 266 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| 4.29. Selülozdan salınan Karvedilolün saf suda absorbanlarının zamanla değişimi | 266 |
| 4.30. Selülozdan salınan Karvedilolün pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 267 |
| 4.31. Akarbozun standart çözeltilerinin spektrumları | 269 |
| 4.32. Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=232$ nm) | 271 |
| 4.33. Metforminin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=232$ nm) | 272 |
| 4.34. Metformin+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=232$ nm) | 275 |
| 4.35. Metformin+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=232$ nm) | 275 |
| 4.36. Selülozdan saf suda desorplanan Metforminin % salımının zamanla değişimi | 277 |
| 4.37. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metforminin % salımının zamanla değişimi | 278 |
| 4.38. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 278 |
| 4.39. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 279 |
| 4.40. Selülozdan salınan Metforminin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 279 |
| 4.41. Selülozdan salınan Metforminin pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 280 |
| 4.42. Gliklazidin standart çözeltilerinin spektrumları | 282 |
| 4.43. Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=275$ nm) | 284 |
| 4.44. Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=275$ nm) | 285 |
| 4.45. Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=275$ nm) | 288 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.46. Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=275$ nm) | 288 |
| 4.47. Selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi | 290 |
| 4.48. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi | 291 |
| 4.49. Selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 291 |
| 4.50. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 292 |
| 4.51. Selülozdan salınan Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 292 |
| 4.52. Selülozdan salınan Gemfibrozilin pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 293 |
| 4.53. Ezetimibin standart çözeltilerinin spektrumları | 295 |
| 4.54. Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=287$ nm) | 297 |
| 4.55. Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=287$ nm) | 298 |
| 4.56. Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=287$ nm) | 301 |
| 4.57. Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=287$ nm) | 301 |
| 4.58. Selülozdan saf suda desorplanan Fenofibratın % salımının zamanla değişimi | 303 |
| 4.59. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Fenofibratın % salımının zamanla değişimi | 304 |
| 4.60. Selülozdan saf suda desorplanan Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 304 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.61. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 305 |
| 4.62. Selülozdan salınan Fenofibratın saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 305 |
| 4.63. Selülozdan salınan Fenofibratın pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 306 |
| 4.64. Atenolol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=287$ nm) | 309 |
| 4.65. Atenolol-Metforminin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=287$ nm)..... | 310 |
| 4.66. (a) Atenolölün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 232$ nm) (c) Atenolol-Metformin+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 313 |
| 4.67. Atenolol-Metformin+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 314 |
| 4.68. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin % salımının zamanla değişimi | 316 |
| 4.69. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin % salımının zamanla değişimi | 317 |
| 4.70. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 317 |
| 4.71. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 318 |
| 4.72. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 318 |
| 4.73. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 319 |
| 4.74. Atenolol-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=287$ nm) | 321 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.75. Atenolol-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273$ nm)..... | 322 |
| 4.76. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273$ nm) (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 287$ nm) (c) Atenolol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 325 |
| 4.77. Atenolol-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 326 |
| 4.78. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 328 |
| 4.79. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 329 |
| 4.80. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 329 |
| 4.81. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 330 |
| 4.82. Selülozdan salınan Atenolol-Fenofibrat saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 330 |
| 4.83. Selülozdan salınan Atenolol-Fenofibrat pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 331 |
| 4.84. Atenolol-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm) | 333 |
| 4.85. Atenolol-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm)..... | 334 |
| 4.86. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273$ nm) (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (c) Atenolol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 337 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.87. Atenolol-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=273,5$ nm) | 338 |
| 4.88. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 340 |
| 4.89. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 341 |
| 4.90. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 341 |
| 4.91. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 342 |
| 4.92. Selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozil saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 342 |
| 4.93. Selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 343 |
| 4.94. Metoprolol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=273,5$ nm) | 345 |
| 4.95. Metoprolol-Metforminin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=273,5$ nm)..... | 346 |
| 4.96. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}= 224$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}= 232$ nm) (c) Metoprolol-Metformin+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=273,5$ nm) | 349 |
| 4.97. Metoprolol-Metformin+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=273,5$ nm) | 350 |
| 4.98. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının zamanla değişimi | 352 |
| 4.99. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının zamanla değişimi | 353 |
| 4.100. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 353 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.101. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 354 |
| 4.102. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 354 |
| 4.103. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 355 |
| 4.104. Metoprolol-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 357 |
| 4.105. Metoprolol-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274$ nm)..... | 358 |
| 4.106. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 224$ nm) (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 287$ nm) (c) Metoprolol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 361 |
| 4.107. Metoprolol-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 362 |
| 4.108. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 364 |
| 4.109. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 365 |
| 4.110. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 365 |
| 4.111. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 366 |
| 4.112. Selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibrat saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 366 |
| 4.113. Selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibrat pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 367 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.114. Metoprolol-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 369 |
| 4.115. Metoprolol-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274$ nm)..... | 370 |
| 4.116. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 224$ nm) (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (c) Metoprolol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 373 |
| 4.117. Metoprolol-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 374 |
| 4.118. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 376 |
| 4.119. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 377 |
| 4.120. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 377 |
| 4.121. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 378 |
| 4.122. Selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 378 |
| 4.123. Selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 379 |
| 4.124. Karvedilol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=277$ nm) | 381 |
| 4.125. Karvedilol-Metforminin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=277$ nm)..... | 382 |
| 4.126. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 240$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 232$ nm) (c) Karvedilol-Metformin+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=277$ nm) | 385 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.127. Karvedilol-Metformin+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=277$ nm) | 386 |
| 4.128. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin % salımının zamanla değişimi | 388 |
| 4.129. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi | 389 |
| 4.130. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 389 |
| 4.131. Karvedilol-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=238$ nm) | 391 |
| 4.132. Karvedilol-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{max.}=238$ nm)..... | 392 |
| 4.133. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}= 240$ nm) (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}= 287$ nm) (c) Karvedilol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max}=238$ nm) | 395 |
| 4.134. Karvedilol-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=238$ nm) | 396 |
| 4.135. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 398 |
| 4.136. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 399 |
| 4.137. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 399 |
| 4.138. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 400 |
| 4.139. Selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibrat saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 400 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.140. Selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibrat pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 401 |
| 4.141. Karvedilol-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=237$ nm) | 403 |
| 4.142. Karvedilol-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=237$ nm)..... | 404 |
| 4.143. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 240$ nm) (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (c) Karvedilol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=237$ nm) | 407 |
| 4.144. Karvedilol-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=237$ nm) | 408 |
| 4.145. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 410 |
| 4.146. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 410 |
| 4.147. Selülozdan salınan Karvedilol-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 411 |
| 4.148. Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda=274$ nm) | 413 |
| 4.149. Metformin-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda=274$ nm)..... | 414 |
| 4.150. (a) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 240$ nm) (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (c) Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=274$ nm) | 417 |
| 4.151. Metformin-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm) | 418 |
| 4.152. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 420 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.153. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 421 |
| 4.154. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 421 |
| 4.155. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 422 |
| 4.156. Selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 422 |
| 4.157. Selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 423 |
| 4.158. Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 425 |
| 4.159. Metformin-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273$ nm)..... | 426 |
| 4.160. (a) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 240$ nm) (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (c) Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 429 |
| 4.161. Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm) | 430 |
| 4.162. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 432 |
| 4.163. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 433 |
| 4.164. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 433 |
| 4.165. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 434 |
| 4.166. Selülozdan salınan Metformin-Fenofibrat saf suda absorbanlarının zamanla değişimi | 434 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.167. Selülozdan salınan Metformin-Fenofibrat pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 435 |
| 4.168. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 438 |
| 4.169. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273,5$ nm)..... | 439 |
| 4.170. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 232$ nm) (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 275$ nm) (d) Atenolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 442 |
| 4.171. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm) | 444 |
| 4.172. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 446 |
| 4.173. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 447 |
| 4.174. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 447 |
| 4.175. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 448 |
| 4.176. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 448 |
| 4.177. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 449 |
| 4.178. Atenolol-Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 451 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.179. Atenolol-Metformin-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 452 |
| 4.180. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=232$ nm) (c) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=287$ nm) (d) Atenolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda=273$ nm) | 455 |
| 4.181. Atenolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273$ nm) | 457 |
| 4.182. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 459 |
| 4.183. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 460 |
| 4.184. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 460 |
| 4.185. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 461 |
| 4.186. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibratsaf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 461 |
| 4.187. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-FenofibratpH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 462 |
| 4.188. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 464 |
| 4.189. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273,5$ nm)..... | 465 |
| 4.190. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=224$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=232$ nm) (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=275$ nm) (d) Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 468 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.191. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=273,5$ nm) | 470 |
| 4.192. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 472 |
| 4.193. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 473 |
| 4.194. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 473 |
| 4.195. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 474 |
| 4.196. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi | 474 |
| 4.197. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanslarının zamanla değişimi | 475 |
| 4.198. Metoprolol-Metformin-Fenofibratin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=228,5$ nm) | 477 |
| 4.199. Metoprolol-Metformin-Fenofibratin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=228,5$ nm)..... | 478 |
| 4.200. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 224$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 232$ nm) (c) Fenofibratin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}= 287$ nm) (d) Metoprolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=228,5$ nm) | 481 |
| 4.201. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=228,5$ nm) | 483 |
| 4.202. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 485 |
| 4.203. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 486 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.204. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 486 |
| 4.205. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 487 |
| 4.206. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 487 |
| 4.207. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 488 |
| 4.208. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=270$ nm) | 490 |
| 4.209. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=270$ nm) | 491 |
| 4.210. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 240$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 232$ nm) (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 275$ nm) (d) Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=270$ nm) | 494 |
| 4.211. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=270$ nm) | 496 |
| 4.212. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 498 |
| 4.213. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi | 499 |
| 4.214. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 499 |
| 4.215. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi | 500 |

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

| <u>Sekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.216. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 500 |
| 4.217. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 501 |
| 4.218. Karvedilol-Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}=233$ nm) | 503 |
| 4.219. Karvedilol-Metformin-Fenofibratın derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=233$ nm) | 504 |
| 4.220. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 240$ nm) (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 232$ nm) (c) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max}= 287$ nm) (d) Karvedilol-Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=233$ nm) | 507 |
| 4.221. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max}=233$ nm) | 509 |
| 4.222. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 511 |
| 4.223. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi | 512 |
| 4.224. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 512 |
| 4.225. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi | 513 |
| 4.226. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi | 513 |
| 4.227. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat pH= 3'te absorbanlarının zamanla değişimi | 514 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 2.1. Tip I ve Tip II diyabetes mellitus arasındaki benzerlik ve farklılıklar | 41 |
| 2.2. Akarboz ilaç molekülünün özellikleri | 42 |
| 2.3. Metformin ilaç molekülünün özellikleri | 44 |
| 2.4. Gliklazid ilaç molekülünün özellikleri | 45 |
| 2.5. Atenolol ilaç molekülünün özellikleri | 47 |
| 2.6. Metoprolol ilaç molekülünün özellikleri | 48 |
| 2.7. Karvedilol ilaç molekülünün özellikleri | 49 |
| 2.8. Gemfibrozil ilaç molekülünün özellikleri | 51 |
| 2.9. Ezetimib ilaç molekülünün özellikleri | 52 |
| 2.10. Fenofibrat ilaç molekülünün özellikleri | 53 |
| 3.1. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K) | 60 |
| 3.2. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K) | 60 |
| 3.3. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K) | 60 |
| 3.4. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=310K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K) | 61 |
| 3.5. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K) | 61 |
| 3.6. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K) | 61 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.7. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K) | 62 |
| 3.8. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K) | 62 |
| 3.9. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K) | 63 |
| 3.10. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K) | 64 |
| 3.11. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K) | 65 |
| 3.12. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K) | 66 |
| 3.13. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K) | 67 |
| 3.14. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K) | 68 |
| 3.15. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K) | 69 |
| 3.16. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K) | 70 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.17. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K) | 71 |
| 3.18. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K) | 72 |
| 3.19. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K) | 73 |
| 3.20. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=310K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K) | 74 |
| 3.21. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K) | 75 |
| 3.22. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K) | 76 |
| 3.23. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K) | 77 |
| 3.24. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=310K) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K) | 78 |
| 3.25. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K) | 79 |
| 3.26. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K) | 79 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.27. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K) | 80 |
| 3.28. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K) | 80 |
| 3.29. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K) | 80 |
| 3.30. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K) | 81 |
| 3.31. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K) | 81 |
| 3.32. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K) | 81 |
| 3.33. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K) | 82 |
| 3.34. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K) | 83 |
| 3.35. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K) | 84 |
| 3.36. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K) | 85 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.37. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K) | 86 |
| 3.38. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K) | 87 |
| 3.39. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K) | 88 |
| 3.40. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=310K) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K) | 89 |
| 3.41. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K) | 90 |
| 3.42. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K) | 91 |
| 3.43. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K) | 92 |
| 3.44. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=310K) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K) | 93 |
| 3.45. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K) | 94 |
| 3.46. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K) | 95 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.47. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K) | 96 |
| 3.48. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K) | 97 |
| 3.49. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması | 99 |
| 3.50. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında ve $T=298K$ 'de PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-GAZ-298K) | 100 |
| 3.51. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ve ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-SU-298K) | 101 |
| 3.52. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-298K) | 102 |
| 3.53. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-310K) | 103 |
| 3.54. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında ve $T=298K$ 'de PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-GAZ-298K) | 104 |
| 3.55. İkili 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 (PM7-SU-298K) | 105 |
| 3.56. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-298K) | 106 |
| 3.57. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-310K) | 107 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Cizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.58. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298K'de PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-GAZ-298K) | 108 |
| 3.59. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ve ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-SU-298K) | 109 |
| 3.60. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-298K) | 110 |
| 3.61. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, T=310K) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-310K) | 111 |
| 3.62. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298K'de PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-GAZ-298K) | 112 |
| 3.63. 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 (PM7-SU-298K) | 113 |
| 3.64. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, T=298K) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-298K) | 114 |
| 3.65. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, T=310K) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-310K) | 115 |
| 3.66. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması | 117 |
| 3.67. K2-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 119 |
| 3.68. K1-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 120 |
| 3.69. D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 121 |
| 3.70. D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 122 |
| 3.71. K3-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 123 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.72. D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 124 |
| 3.73. K2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 125 |
| 3.74. K2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 126 |
| 3.75. K1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 127 |
| 3.76. K1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 128 |
| 3.77. K3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 129 |
| 3.78. K2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 130 |
| 3.79. K1-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 131 |
| 3.80. K3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 132 |
| 3.81. K1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 133 |
| 3.82. K3-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 134 |
| 3.83. K3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 135 |
| 3.84. D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 137 |
| 3.85. K2-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 138 |
| 3.86. K2-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 139 |
| 3.87. K1-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 140 |
| 3.88. D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 141 |
| 3.89. D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 142 |
| 3.90. K3-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 143 |
| 3.91. D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 144 |
| 3.92. D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 145 |
| 3.93. K2-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 147 |
| 3.94. K2-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 149 |
| 3.95. K1-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 150 |
| 3.96. K1-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 151 |
| 3.97. K2-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 153 |
| 3.98. K3-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 154 |
| 3.99. K3-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 156 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.100. K3-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 157 |
| 3.101. K1-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 159 |
| 3.102. K3-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 160 |
| 3.103. K1-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 161 |
| 3.104. K2-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 162 |
| 3.105. K1-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 164 |
| 3.106. K3-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 165 |
| 3.107. K3-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 166 |
| 3.108. K2-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 167 |
| 3.109. K1-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 168 |
| 3.110. K3-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 169 |
| 3.111. K1-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 170 |
| 3.112. K2-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 171 |
| 3.113. K3-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları..... | 172 |
| 3.114. K2-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 173 |
| 3.115. K3-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 174 |
| 3.116. K1-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 175 |
| 3.117. K2-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 176 |
| 3.118. K1-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 177 |
| 3.119. K2-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları | 178 |
| 3.120. Tekli ilaç moleküllerinin su ($\epsilon = 78,4$) fazında $T=310\text{ K}$ 'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 179 |
| 3.121. Tekli ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon = 58$) fazında $T=310\text{ K}$ 'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 179 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 3.122. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 180 |
| 3.123. İkili ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 181 |
| 3.124. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 182 |
| 3.125. Üçlü ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları | 183 |
| 3.126. Tekli ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 184 |
| 3.127. Tekli ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 184 |
| 3.128. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 185 |
| 3.129. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 186 |
| 3.130. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 187 |
| 3.131. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları | 188 |
| 3.132. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması | 189 |
| 3.133. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen reaksiyon kararlılıkları | 191 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.134. İkili ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen reaksiyon kararlılıkları | 192 |
| 3.135. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında T=310 K’de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen reaksiyon kararlılıkları | 193 |
| 3.136. Üçlü ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen reaksiyon kararlılıkları | 194 |
| 3.137. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması | 195 |
| 3.138. K1-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 196 |
| 3.139. D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 197 |
| 3.140. D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 197 |
| 3.141. K3-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 198 |
| 3.142. K2-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 198 |
| 3.143. K2-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 199 |
| 3.144. D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 200 |
| 3.145. K1-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 200 |
| 3.146. K1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 201 |
| 3.147. D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 201 |
| 3.148. K1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 202 |
| 3.149. D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 203 |
| 3.150. K3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 203 |
| 3.151. K3-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 204 |
| 3.152. K2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 204 |
| 3.153. K3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 205 |
| 3.154. K2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 205 |
| 3.155. K1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 206 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.156. K3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 206 |
| 3.157. K2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 207 |
| 3.158. K1-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 208 |
| 3.159. D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 208 |
| 3.160. D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 209 |
| 3.161. K2-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 209 |
| 3.162. K3-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 210 |
| 3.163. D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 210 |
| 3.164. K1-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 211 |
| 3.165. K1-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 212 |
| 3.166. K1-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 212 |
| 3.167. K3-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 213 |
| 3.168. K3-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 213 |
| 3.169. K2-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 214 |
| 3.170. K2-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 215 |
| 3.171. K2-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 215 |
| 3.172. K3-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 216 |
| 3.173. K1-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 216 |
| 3.174. K1-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 217 |
| 3.175. K2-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 218 |
| 3.176. K3-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 218 |
| 3.177. K2-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 219 |
| 3.178. K3-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 219 |
| 3.179. K3-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 220 |
| 3.180. K2-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 220 |
| 3.181. K1-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 221 |
| 3.182. K1-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 222 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 3.183. K3-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 222 |
| 3.184. K3-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 223 |
| 3.185. K2-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 223 |
| 3.186. K1-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 224 |
| 3.187. K2-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 225 |
| 3.188. K3-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 225 |
| 3.189. K2-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 226 |
| 3.190. K1-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT) | 226 |
| 4.1. Atenolol standart çözeltileri | 235 |
| 4.2. Atenololün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 237 |
| 4.3. Atenolol + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 239 |
| 4.4. Atenololün salım yüzdeleri | 241 |
| 4.5. Metoprolol standart çözeltileri | 246 |
| 4.6. Metoprololün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları .. | 248 |
| 4.7. Metoprolol + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 250 |
| 4.8. Metoprololün salım yüzdeleri | 252 |
| 4.9. Karvedilol standart çözeltileri | 257 |
| 4.10. Karvedilolün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları .. | 259 |
| 4.11. Karvedilol + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 261 |
| 4.12. Karvedilolün salım yüzdeleri | 263 |
| 4.13. Akarboz standart çözeltileri | 268 |
| 4.14. Metformin standart çözeltileri | 270 |
| 4.15. Metforminin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 272 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.16. Metformin + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri | 274 |
| 4.17. Metforminin salım yüzdeleri | 276 |
| 4.18. Gliklazid standart çözeltileri | 281 |
| 4.19. Gemfibrozil standart çözeltileri | 283 |
| 4.20. Gemfibrozilin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbensları .. | 285 |
| 4.21. Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri | 287 |
| 4.22. Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 289 |
| 4.23. Ezetimib standart çözeltileri | 294 |
| 4.24. Fenofibrat standart çözeltileri | 296 |
| 4.25. Fenofibratın standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbensları | 298 |
| 4.26. Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri | 300 |
| 4.27. Fenofibratın salım yüzdeleri | 302 |
| 4.28. Atenolol-Metformin standart çözeltileri | 308 |
| 4.29. Atenolol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbensları | 310 |
| 4.30. Atenolol-Metformin+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri | 312 |
| 4.31. Atenolol-Metforminin salım yüzdeleri | 315 |
| 4.32. Atenolol-Fenofibrat standart çözeltileri | 320 |
| 4.33. Atenolol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbensları | 322 |
| 4.34. Atenolol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri | 324 |
| 4.35. Atenolol-Fenofibratın salım yüzdeleri | 327 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.36. Atenolol-Gemfibrozil standart çözeltileri | 332 |
| 4.37. Atenolol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 334 |
| 4.38. Atenolol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 336 |
| 4.39. Atenolol-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 339 |
| 4.40. Metoprolol-Metformin standart çözeltileri | 344 |
| 4.41. Metoprolol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 346 |
| 4.42. Metoprolol-Metformin+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 348 |
| 4.43. Metoprolol-Metforminin salım yüzdeleri | 351 |
| 4.44. Metoprolol-Fenofibrat standart çözeltileri | 356 |
| 4.45. Metoprolol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 358 |
| 4.46. Metoprolol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 360 |
| 4.47. Metoprolol-Fenofibratın salım yüzdeleri | 363 |
| 4.48. Metoprolol-Gemfibrozil standart çözeltileri | 368 |
| 4.49. Metoprolol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 370 |
| 4.50. Metoprolol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 372 |
| 4.51. Metoprolol-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 375 |
| 4.52. Karvedilol-Metformin standart çözeltileri | 380 |
| 4.53. Karvedilol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 382 |
| 4.54. Karvedilol-Metformin+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 384 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Cizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 4.55. Karvedilol-Metforminin salım yüzdeleri | 387 |
| 4.56. Karvedilol-Fenofibrat standart çözeltileri | 390 |
| 4.57. Karvedilol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 392 |
| 4.58. Karvedilol-Fenofibrat+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 394 |
| 4.59. Karvedilol-Fenofibratın salım yüzdeleri | 397 |
| 4.60. Karvedilol-Gemfibrozil standart çözeltileri | 402 |
| 4.61. Karvedilol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 404 |
| 4.62. Karvedilol-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 406 |
| 4.63. Karvedilol-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 409 |
| 4.64. Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri | 412 |
| 4.65. Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 414 |
| 4.66. Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 416 |
| 4.67. Metformin-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 419 |
| 4.68. Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri | 424 |
| 4.69. Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları | 426 |
| 4.70. Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 428 |
| 4.71. Metformin-Fenofibratın salım yüzdeleri | 431 |
| 4.72. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri | 437 |
| 4.73. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları..... | 439 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Cizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 4.74. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri | 441 |
| 4.75. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 445 |
| 4.76. Atenolol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri | 450 |
| 4.77. Atenolol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbandsları..... | 452 |
| 4.78. Atenolol-Metformin-Fenofibrat +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri | 454 |
| 4.79. Atenolol-Metformin-Fenofibratın salım yüzdeleri | 458 |
| 4.80. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri | 463 |
| 4.81. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbandsları..... | 465 |
| 4.82. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri | 467 |
| 4.83. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 471 |
| 4.84. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri | 476 |
| 4.85. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbandsları..... | 478 |
| 4.86. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri | 480 |
| 4.87. Metoprolol-Metformin-Fenofibratın salım yüzdeleri | 484 |
| 4.88. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri | 489 |
| 4.89. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbandsları..... | 491 |
| 4.90. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri | 493 |
| 4.91. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin salım yüzdeleri | 497 |

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| 4.92. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri | 502 |
| 4.93. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları..... | 504 |
| 4.94. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat +selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri | 506 |
| 4.95. Karvedilol-Metformin-Fenofibratın salım yüzdeleri | 510 |
| 4.96. Tekli, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin adsorpsiyon yaptıkları dalga boyları, saf su ve pH=3'teki salım yüzdeleri | 515 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| <u>Simgeler</u> | <u>Açıklama</u> |
|---------------------|---|
| ΔG | Termodinamik Standart Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol) |
| ΔG_f | Kinetik Standart Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol) |
| $\delta \Delta G$ | Dengeye ilişkin Termodinamik Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol) |
| $\delta \Delta G_f$ | Dengeye ilişkin Kinetik Gibbs Serbest Enerjisi (kcal/mol) |
| ΔH | Entalpi (cal/mol) |
| ΔH_f | Dengeye İlişkin Oluşum Isısı (kcal/mol) |
| ΔS | Entropi (cal/mol) |
| T | Sıcaklık |
| E_T | Termal Enerji (kcal/mol) |
| E | Ortalama Elektronik ve Termal Enerji (Hartree) |
| H | Ortalama Elektronik ve Termal Entalpi (Hartree) |
| G | Ortalama Elektronik ve Termal Serbest Enerji (kcal/mol) |
| ΔE_T | Ortalama Elektronik ve Termal Enerji Farkı (kcal/mol) |
| $^{\circ}C$ | Santigrat Derece |
| K | Kelvin |
| H | Hamiltonyen |
| Ψ | Dalga Fonksiyonu |
| $\delta \Delta E_T$ | Dengeye İlişkin Ortalama Elektronik ve Termal Enerji (kcal/mol) |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

| <u>Simgeler</u> | <u>Açıklama</u> |
|---------------------------|---|
| $\varepsilon=78.4$ | Suyun Dielektrik Sabiti |
| $\varepsilon=58$ | Kanın Dielektrik Sabiti |
| λ | Dalga Boyu(nm) |
| Å | Angstrom |
| <u>Kısaltmalar</u> | <u>Açıklama</u> |
| ADA | American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği) |
| B3LYP | Becke 3 parameter functional and Lee, Yang, Parr correlation Functional |
| D1 | Akarboz |
| D2 | Metformin |
| D3 | Gliklazid |
| DFT | Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory) |
| GTO | Gaussian tipi orbital |
| HF | Hartree- Fock Teori |
| K1 | Gemfibrozil |
| K2 | Ezetimib |
| K3 | Fenofibrat |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

| <u>Kısaltmalar</u> | <u>Açıklama</u> |
|---------------------------|--|
| MOPAC | General-Purpose Semi-Empirical Molecular Orbital Package |
| PM6 | MNDO Yönteminin Altıncı Parametrizasyonu |
| PM7 | MNDO Yönteminin Yedinci Parametrizasyonu |
| STO | Slayter tipi orbital |
| T1 | Atenolol |
| T2 | Metoprolol |
| T3 | Karvedilol |
| UV-vis | Ultraviyole Görünür Spektroskopisi |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç alanındaki çalışmaların başlıca amaçlarından biri, çeşitli hastalıkları tedavi edebilmek için yeni moleküller geliştirmektir. Ancak bu araştırmaların uzun zaman alması, ekonomik yükü ve her zaman beklenen sonuca ulaşamaması ilaç sanayinin karşılaştığı en önemli sorunlar haline gelmiş ve yeni arayışları beraberinde getirmiştir. Bu arayışlardaki amaç, hastanın tedavisi ile birlikte yaşam kalitesini arttırmaktır. Son yıllarda önem kazanan ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, vücudu yan ve zararlı etkilerden koruma hatta ilacı hedef bölgeye ulaştırma çalışmaları bu amaca hizmet etmektedir. Bu beklentilere en iyi yanıt veren uygulama şekli ise kontrollü salım sistemleridir.

Kontrollü salım sistemleri, ilaçların dozunun azaltılabilmesi, alımının daha uzun aralıklara yayılabilmesi, yan ve zararlı etkilerinden arındırabilmesi ve hedef bölgeye gönderilebilmesi gibi üstünlükleri dolayısıyla son yıllarda klasik ilaç kullanım yöntemlerinin yerini almaktadır (Küçükbalcı, 2011; İnal, 2007). Bu sistemlerde, etkin madde istenen doku veya organa taşınarak en kısa zamanda istenen kan derişimini sağlamak ve bu derişimi öngörülen zaman aralığında devam ettirmek amaçlanmaktadır (Çetin, 2013; Roque-Malherbe, Qiu and Park, 2001).

Kimyasal araştırmalarda bilgisayar kullanılarak yapılan kimyasal hesaplamalar, sağlık, genetik, tarım, endüstri ve teknolojiye kullanım alanları nedeniyle büyük öneme sahiptir. Birçok yeni molekülün gelişim sürecini hızlandırması ve kaynak sağlaması açısından oldukça önemlidir. Deneysel yöntemlerle elde edilebilmesi çok güç olan bir çok yapının oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, yük yoğunlukları, bağ uzunlukları, elektron yoğunlukları, spektral verileri hesaplama yöntemleriyle çok kısa sürelerde bulunabilir. Teorik yöntemler kullanılarak yapılan hesaplamalar üzerine yapılan birçok çalışma, bu hesaplamalardan elde edilen sonuçların fiziksel, organik, analitik ve biyokimya alanı gibi birçok alanda yapı ve aktivite gelişimi için başvurulabilir olduğunu göstermiştir.

Hastanın tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemli olan kontrollü salım sistemlerinde, selülozun kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada; diyabet, kolesterol ve tansiyon ilaçlarının birbirleri ile olan etkileşimleri incelenmiştir. Hastaların farklı zamanlarda birçok ilaç kullanmasının yerine selüloza adsorplanan üç farklı ilaç türünün kontrollü salımı sağlanarak ilaç etkileşimleri deneysel ve teorik olarak incelenmiştir.

Aynı zamanda bu çalışmada, selüloz adsorbanının adsorpsiyon kabiliyetinin tespit edilmesi ve kontrollü ilaç salımında kullanılabilirliğinin araştırılması, hekim tarafından en çok önerilen diyabet, kolesterol ve tansiyon ilaçlarından üç tanesinin etkileşimi ile meydana getirilen yeni oluşumun hastalara sağlayacağı kolaylık araştırılmıştır.

Adsorpsiyon deneyleri için ilaç aktif maddelerinin selüloz üzerindeki adsorpsiyonu ve kontrollü salımı UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile incelenmiştir.

Ayrıca ilaç etkileşimi teorik hesaplama yöntemlerinden Mopac ve Gaussian programları kullanılarak hesaplanmıştır. Moleküller tek başına ve etkileşimlerini hesaplamak için belirlenen moleküllerin birlikte ChemDraw programlarında şekilleri çizilerek, Chem3D'de programında dataları hazırlanmıştır. Teorik hesaplama yöntemlerinden Mopac 2012 paket programında PM6 ve PM7 yönteminde moleküllerin entalpi (H), oluşum ısıları (H_f), entropi (S) değerleri okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbest Enerjisi (ΔG ve ΔG_f) değerleri hesaplanmıştır. Gaussian 09 paket programında Hartree-Fock Metodu ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile moleküllerin termal enerji (E_T), ortalama elektronik ve termal enerji (E), ortalama elektronik ve termal entalpi (H) değerleri okunmuş ve bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbest Enerjisi (ΔG) değerleri, ürün ve reaksiyon kararlılıkları hesaplanmıştır.

Hesaplamalarda, CS ChemOffice Pro 12.0 Mopac 2012 ve Gaussian 09 paket programları kullanılmıştır. Hesaplamalar, 2 adet 6 çekirdekli Intel Core i7 980X işlemci, 3.33GHz, L3 Cache 12 MB, LGA 1366 soket, X58 chipset iş istasyonunda yapılmıştır. Deneysel olarak belirlenen etkileşimlerin teorik olarak hesaplanan etkileşimlerle ilişkisi belirlenmiştir. Belirlenen sonuçların literatüre kazandırılarak ilaç ve tıp alanına katkı sağlaması amaçlanmıştır.

2.TEMEL BİLGİLER

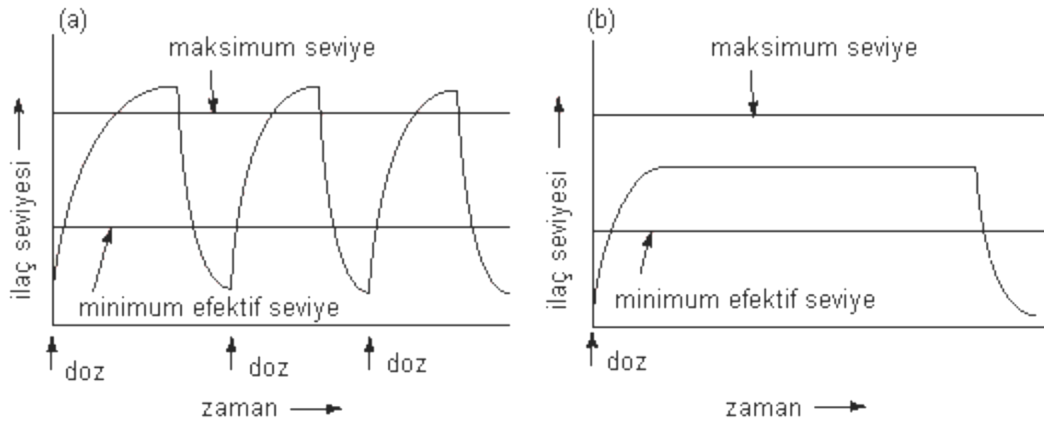
2.1. Kontrollü İlaç Salımı

İlaç ile ilgili araştırmalarda, hastalıkların tedavisi için yeni moleküller geliştirmek kadar bu ilaçların hastalara verilif şekilleri de önemlidir (Çetin, 2013). 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 (Çelik, 2013; William, et al., 2010).

Organizma için gerekli olan etkin maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere “kontrollü salım sistemler” adı verilir. Farklı uygulama yollarından verilmek üzere veya etki yerine hedeflendirilmek üzere hazırlanan taşıyıcı sistemler de kontrollü salım sistemleri arasındadır (Ekmen, 2009; Reyhan, 2007). Bu sistemlerde, etkin madde istenen doku veya organa taşınarak en kısa zamanda istenen kan derişimini sağlamak ve bu derişimi öngörülen zaman aralığında devam ettirmek amaçlanmaktadır (Çetin, 2013; Qiu ve Park, 2001).

İlaç salım sistemlerinin temel avantajı pek çok ilacın aynı anda verilebilmesi ve kandaki ilaç seviyesinin zaman içerisinde sabit kalmasıdır (Çelik, 2013; Laurencin, et al., 2008).

İlacın verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerde ilaç derişim profili oldukça dalgalıdır. İlacın zamana karşı değişimini gösteren grafik Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Plazmadaki ilaç derişiminin zamanla değişimi (a) ağızdan kullanım,(b) kontrollü salım (Wang, et al., 2011; Öncel, 2013).

Şekilde 2.1(a)'da görüldüğü gibi klasik salım sistemlerinde ilaç düzeyi, maksimum ile minimum değerler arasında dalgalanmalar gösterir. Yani, ilaç plazma derişimi etkin düzeyin altına düşebilmekte veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilmektedir. İlaç derişiminin etkin düzeyin altına düşmesi veya toksik sınırın üstüne çıkması, etken maddenin boşa harcandığını ifade etmekle birlikte hasta için istenmeyen durumlar yaratabilmektedir. Kontrollü ilaç salımında ise yüksek ya da düşük doz ayırımı olmaksızın ilacın optimum değerde kararlı bir şekilde uzun bir periyot boyunca salınması amaçlanır (Şekil 2.1(b)) (Öncel, 2013; Wang, et al., 2011).

2.1.1. İlaç salım mekanizmaları

1981 yılında Langer ve Peppas kontrollü ilaç salımı yapan polimerik sistemleri şu şekilde sınıflandırmışlardır:

✓ Difüzyonla kontrollü sistem

a) Rezervuar sistemi (Membranlı sistemler)

b) Matriks sistemi (Monolitik sistemler)

- ✓ Kimyasal olarak kontrollü sistemler
- a) Biyolojik olarak aşınabilir sistemler
- b) Polimer yapıya etken maddelerin bağlı olduğu sistem
 - ✓ Şişme kontrollü salım sistemleri (osmotik kontrollü sistemler)
 - ✓ Manyetik kontrollü salım sistemleri (Ekmen, 2009; Akan, 2008).

2.1.2. Kontrollü salım sistemlerinin hedeflendirilmesi

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmenin amacı, konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek, hücresel deneylere taşınmayı arttırmak, ilaçların dolaşımında ya da diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunu ve salım kinetiklerini optimize etmek, ilaçların farmokinetik ve farmodinamik özelliklerini değiştirmek, düşük ya da yüksek dozlarda etkin ve güvenli tedavi sağlamak, toksik özellikleri gidermek veya en aza indirmek, ilaçların stabilitesini arttırmak ve vücudun diğer bölgelerinde herhangi bir istenmeyen etkileşime neden olmadan hedef bölgede istenilen düzeyde farmokolojik yanıt elde etmektir (Gürsoy, 2002; Başar, 2006).

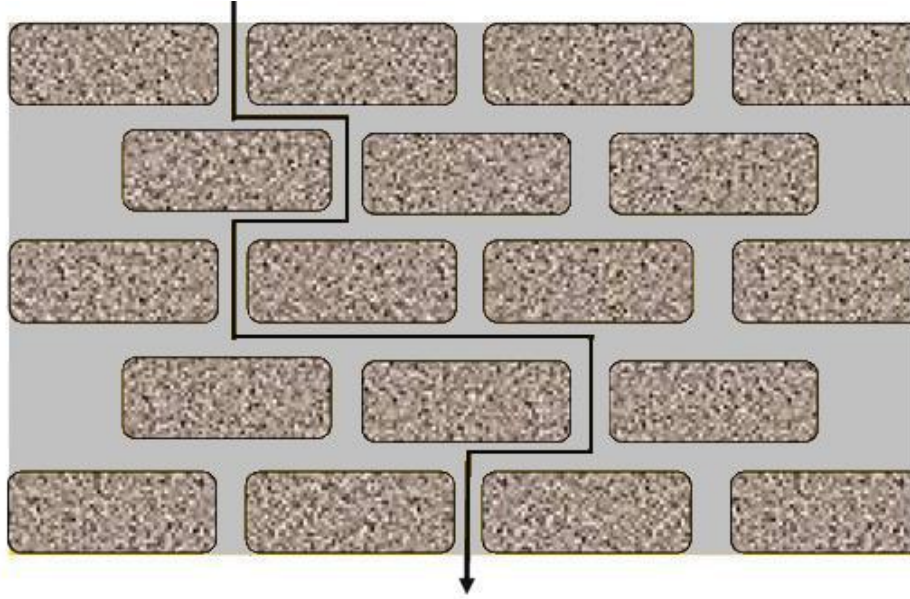
2.1.3. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin uygulama yolları

İlacın moleküler yapısına, salım sisteminin yöntemine, dozlama aralığına, maliyete ve hastanın durumuna göre çok çeşitli kontrollü salım uygulamaları bulunmaktadır. İlacın veriliş yolu terapötik sonucu doğrudan etkilemektedir (Çetin, 2013; Kwatra, et al., 2012).

Oral Yol: Ağızdan yutma şeklinde alınan ilaç sistemleri en sık kullanılan sistemlerdir. Midenin asidik ortamında çözünmeden ince bağırsağa ulaşabilen ve burada yüksek pH ortamında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç taşıma sistemleri geliştirilmiş bulunuyor (Sastry, 2000).

Parenteral Yol: Ağızdan kullanımın daha uygun bir yol olacağına bilinmesine rağmen protein ve peptit gibi büyük moleküller içeren ilaçların oral yolla taşınımı henüz çözülememiş bir problemdir. En önemli sorun, proteinlerin midedeki gastrik enzimler ve incebağırsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesidir. Bu tür ilaçlar genelde damar içi (intravenöz, i.v.), deri altı (subkütan, s.c.), kas içi (intramusküler, i.m.) ve karıncık içi (intraventriküler) yollarla kullanılmaktadır (Katakam, 1997).

Transdermal Yol: Bazı ilaçların oral yolla emilimi düşüktür veya mide-bağırsak kanalında tahriş edici davranış gösterirler. Cildin kolayca erişilebilir ve geniş bir yüzey alanına sahip olması bu tür ilaçların taşınımında, etkili bir yöntem olmuştur. Transdermal yolda lipofilik ilaçlar ölü hücrelerden oluşan korun tabakasını geçerek ilerler (Şekil 2.2) (Siegel, 2012).



Şekil 2.2. İlaç molekülünün korun tabası boyunca zig-zag çizerek ilerlemesi (Siegel, 2012).

Pulmoner Yol: Pulmoner yol, akciğerler aracılığıyla ilaç verme şeklidir. Bu sistemde ilaç ağız veya burundan püskürtme yolu ile uygulanır.

Rektal Yol: Anüs yoluyla kalın bağırsağın en alt bölgesine uygulanan bir sistemdir.

Oküler Yol: Polimerik sistemin gözün kenarına veya korneası üzerine yerleştirilmesi şeklinde uygulanan bir sistemdir. Oküler kontrollü salım sistemlerinde nanopartiküller, nanomiseller, lipozomlar ve mikroemülsiyonlar gibi çok çeşitli dozaj formları kullanılabilmektedir (Kumar, 2011). Bu sistemin en önemli avantajı ilacın uzun süre kontrollü bir şekilde verilerek bölgesel etki sağlanabilmesidir (Çetin, 2013).

2.2. Adsorpsiyon

Adsorpsiyon terimi 1881 yılında Kayser tarafından, “gaz moleküllerinin konsantrasyonlarının komşu katı yüzeylerinde artması” olarak tanımlanmıştır. 1777 yılında Fontana ve Scheele tarafından da bu olaya dikkat çekilmiştir (Roque, 2007).

Kirlenmemiş herhangi bir katı maddenin yüzeyini oluşturan bağların hepsi doymuş değilse, bu maddenin yüzeyinde adsorpsiyonu sağlayan alanların varlığından sözedilebilir. Bu alanlar moleküllerin ve iyonların katı etrafında birikmesini sağlar (Bayazit, 2011).

Katılar içinde moleküller her yönden çekildikleri için bu çekim kuvvetleri dengededir. Oysa fazlar arası yüzeyde, moleküllere etki eden çekim kuvvetleri farklılık göstermektedir. Bu yüzden katı yüzeyindeki atomların dengelenmemiş kuvvetleri, çözeltideki maddeleri katı yüzeyine çekerler ve yüzey kuvvetleri dengelenmiş olur. Bu şekilde çözeltideki maddelerin katı yüzeyine adsorpsiyonu gerçekleşir (Sarıkaya, 2000; Galip, 2010).

Adsorpsiyon bir sıvı veya gaz fazın belirli bileşenlerinin katı bir adsorbantın yüzeyine transfer edildiği bir ayırma prosesidir. Katı yüzeyindeki atom veya

moleküllerin etkileşim kuvvetlerinden dolayı adsorpsiyon katı yüzeyinde meydana gelir. Yüzey tarafından tutulan gaz veya sıvı olabilir. Adsorpsiyon bir katının sınır yüzeyindeki derişim değişmesi olarak da tanımlanabilir. Sınır yüzeyindeki derişimin artması halinde pozitif adsorpsiyon, azalışı halinde ise negatif adsorpsiyon meydana gelir (Güçlü, 1999). Tutulan taneciklerin yüzeyden ayrılmasına desorpsiyon, yüzeyde tutulan maddeye adsorplanan (adsorbat), gaz ya da çözünen maddeyi adsorplayan katıya ise adsorban ismi verilmektedir (Kalaycı, 2008).

Adsorpsiyon ile absorpsiyonu birbirine karıştırmamak gerekir. Adsorpsiyonda adsorplanan madde katı yüzeyine tutunur. Absorpsiyon olayında ise çözünen madde ya da gaz molekülleri katının içine yayılır. Adsorsiyon ve absorpsiyon olaylarının ikisi birden meydana geliyorsa olay, sorpsiyon olarak isimlendirilmektedir (Aşkın, 1994; Ekingen, 2012).

Adsorpsiyon işlemleri yaygın olarak; biyokimya, kimya, petrol endüstrisinde saflaştırma (eser miktardaki safsızlıkların giderilmesi) ve yığın ayırma işlemlerinde kullanılır. Sanayide adsorpsiyonun kullanım alanları; bazı endüstriyel gazlardan ve sudan safsızlık ve kokunun giderilmesi, hava veya diğer gazlardan nemin uzaklaştırılması, petrol ürünlerinden ve şeker çözeltilerinden renk giderilmesi, hidrokarbon gazların franksiyonu adsorpsiyonun sanayide kullanım alanlarından sadece bir kaçıdır. Gaz-katı veya sıvı-katı iki faz reaktörleri adsorpsiyon işlemlerinde dolgulu kolonlar olarak kullanılabilir (Murathan, 1994).

Adsorpsiyon olayı sabit sıcaklık ve sabit basınçta kendiliğinden gerçekleştiği için, adsorpsiyon sırasındaki serbest entalpi değişimi daima negatif işaretlidir. Diğer taraftan, gaz ya da sıvı ortamında daha düzensiz olan tanecikler katı yüzeyinde tutunarak daha düzenli hale geldiğinden, adsorpsiyon sırasındaki entropi değişimi de daima negatif işaretlidir. Çekim kuvvetlerine bağlı olarak adsorplayan madde yüzeyi ile adsorplanan kimyasal arasında farklı adsorpsiyon türleri tanımlanmaktadır (Dönmez, 2006).

2.2.1. Adsorpsiyon çeşitleri

Üç tip adsorpsiyon çeşidi vardır:

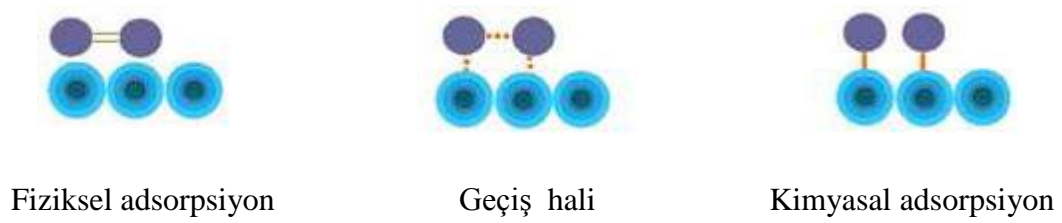
- ✓ Fiziksel adsorpsiyon
- ✓ Kimyasal Adsorpsiyon
- ✓ Elektrostatik Adsorpsiyon (İyon değişimi) (Şahinoğlu, 2013).

Fiziksel adsorpsiyonda, elektronlarda bir değişim gözlenmez, aksine uygun enerji alanlarında moleküller arası etkileşim meydana gelir. Bu nedenle moleküllerin elektronik özelliklerinden bağımsızdır. Fiziksel adsorpsiyon, buharlaşma ısılarıyla karşılaştırılabilen etkileşim enerjileriyle karakterize edilir. Adsorbat yüzeye zayıf vander Waals kuvvetleri ile tutunur. Fiziksel adsorpsiyon için adsorpsiyon ısısı yaklaşık birkaç kcal/mol'dür. Bu tip adsorpsiyonlar yalnızca 150°C'nin altındaki sıcaklıklarda stabildir. Fiziksel adsorpsiyon genellikle geri dönüşümlüdür (tersinir) (Arslanoğlu, 2009).

Kimyasal adsorpsiyon, adsorban yüzeyindeki aktif bölgelerle adsorbat molekülleri arasında meydana gelen elektron değişimiyle gerçekleşir. Elektron değişimi sayesinde kimyasal bağlar oluşur. Kimyasal adsorpsiyon, yüzey ile adsorbat arasındaki kimyasal bağların kuvvetiyle karşılaştırılabilen etkileşim enerjileriyle karakterize edilirler. Kimyasal adsorpsiyon, fiziksel adsorpsiyona göre yüksek sıcaklıklarda daha kuvvetli ve daha stabildir. Genel olarak tek bir molekül tabakası adsorplanabilir. Bu tür adsorpsiyon çok nadir olarak geri dönüşümlüdür (tersinmez). Adsorbe olan maddenin uzaklaştırılması için (rejenerasyon) adsorbanın yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılması gibi işlemler uygulanır (Inglezakıs, et al., 2006; Arslanoğlu, 2009).

Elektrostatik adsorpsiyonda, iyonlarla yüklü fonksiyonel gruplar arasında Coulomb çekim kuvvetleri oluşur. Genellikle iyon değişimi olarak sınıflandırılır. Adsorbat ile yüzey arasındaki elektriksel çekim ile olmaktadır. İyon değişimi bu sınıfa

dahil edilir. Tüm bu adsorpsiyon çeşitlerine rağmen, bir adsorpsiyon işlemini tek bir adsorpsiyon çeşidi ile açıklamak zordur (Inglezakıs, et al., 2006; Arslanoğlu, 2009). Şekil 2.3’de fiziksel ve kimyasal adsorpsiyonun şematik gösterimi görülmektedir (Bayazit, 2011).



Şekil 2.3. Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon (Bayazit, 2011).

2.2.2. Adsorpsiyonu etkileyen faktörler

2.2.2.1. Adsorbatın yapısının etkisi

Adsorpsiyon olayında en önemli etkenlerden biri adsorpsiyon dengesini kontrol eden adsorbatın çözünürlüğüdür. Maddenin adsorpsiyonun gerçekleştiği ortamdaki çözünürlüğü ile maddenin adsorpsiyonu arasında ters bir ilişki vardır. Adsorpsiyon, adsorbat-çözücü arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak gerçekleşir. Yani; çözünürlük ne kadar büyükse adsorbat-çözelti arasındaki bağ o kadar kuvvetli olmakta ve adsorpsiyon miktarı azalmaktadır. Çoğu zaman, herhangi bir organik bileşiğin zincir uzunluğu arttıkça sudaki çözünürlüğü azalır. Çünkü; karbon sayısı arttıkça bileşik hidrokarbona daha fazla benzer. Hidrokarbon yapısı ağır bastıkça da adsorbatın hidrofob özelliği artar (Şencan, 2006). Hidrofob maddeler tercihli olarak adsorplanmaktadır. Adsorbatın molekül büyüklüğü de adsorpsiyonu etkiler. Adsorbat moleküllerinin, adsorban gözeneklerine göre büyük olması gözeneklerin tıkanmasına ve bu gözeneklerdeki aktif merkezlerin işlev görmemesine neden olabilir. Bu durumda adsorpsiyon azalmaktadır. Adsorpsiyona etki eden diğer bir özellik ise adsorbatın

iyonizasyonudur. İyonize olmuş maddeler nötral maddelere göre daha az adsorbe olmaktadır. Adsorpsiyonun polaritesi de adsorpsiyon üzerinde etkilidir. Polar bir adsorban, polar olmayan bir çözelti içerisindeki polar bir maddeyi daha kuvvetli şekilde adsorplamaktadır (Galip, 2010).

2.2.2.2. Adsorbanın yapısının etkisi

Adsorpsiyon bir yüzey olayı olduğu için adsorbanın en önemli özelliği yüzey alanıdır. Her katı madde adsorban olabilir; ancak adsorbanın yüzey yapısı adsorpsiyon kapasitesini değiştirmektedir. Uygun adsorban, yüzey alanı geniş ve boşluklu yapıya sahip maddedir. Gözeneklilik arttıkça adsorpsiyon da artış gösterir. Adsorbanın yüzey alanını tahmin etmek kolay olmadığından adsorbanın birim ağırlığı başına adsorplanan madde miktarı alınır. Adsorpsiyona etki eden diğer önemli bir özellik de adsorbanın parçacık boyutudur. Birçok çalışma parçacık boyutunun azalması ile adsorpsiyonun kapasitesinin arttığını göstermektedir. Bunun dışında adsorpsiyon hızı çözünen adsorban konsantrasyonu ile orantılıdır (Filiz, 2007).

2.2.2.3. pH'nin etkisi

Birbiri ile temas eden iki fazdan sıvı olanın asidik, bazik veya nötral olması adsorpsiyonu etkileyen faktörlerden biridir. Çözünmüş maddenin pH'ı iyonlaşma derecesini ve iyon yüklerini etkilemektedir; dolayısıyla adsorban yüzeyinde elektriksel çekim kuvvetinin değişmesine neden olmaktadır. Her iyonun maksimum adsorplandığı pH değeri ya da değerler aralığı vardır (Kalaycı, 2008).

2.2.2.4. Sıcaklığın etkisi

Sıcaklık adsorpsiyonda önemli bir etkidir. Genellikle adsorpsiyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlardır. Adsorpsiyon miktarı genellikle azalan

sıcaklıkla artış gösterir (Do, 1998). Açığa çıkan ısının genellikle fiziksel adsorpsiyonda yoğunlaşma veya kristalizasyon ısıları mertebesinde; kimyasal adsorpsiyonda ise kimyasal reaksiyon ısıları mertebesinde olduğu bilinmektedir. Sıcaklıktaki küçük değişimler adsorpsiyon olayını çok etkilememektedir (Bayazit, 2011).

2.2.2.5. Temas süresinin etkisi

Adsorban ile çözeltinin temas süresi önemlidir. Adsorban, etrafını çevreleyen sıvı filmdeki maddeyi hızla adsorplamaktadır. İlk temas anında adsorpsiyon hızı yüksektir. Süre ilerledikçe adsorpsiyon hızında azalma görülmektedir. Adsorbanın adsorplama işlemini en iyi yaptığı zaman aralığı denge süresini ortaya çıkarır (Filiz, 2007; Ekingen, 2012).

2.2.3. Adsorpsiyon izotermi

Sabit sıcaklıkta adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı ile denge basıncı veya denge derişimi arasındaki bağıntı “adsorpsiyon izotermi” olarak adlandırılır. Adsorpsiyon izotermi tipik olarak adsorbe edilen madde miktarının (q), adsorbatın çözeltideki derişiminin fonksiyonu olarak türetilir (Berkem vd., 1994; Sarıkaya, 1993; Alioğlu, 2013).

$$q=(C_0-C)V/m \quad (2.1)$$

C_0 = Adsorplanan çözeltinin başlangıç derişimi (mmol/L)

C = Adsorpsiyon sonrası adsorbat derişimi (mmol/L)

m = Adsorban miktarı (g)

V = Hacim (L)

Adsorpsiyon, adsorban yüzeyinde biriken madde derişimi ve çözeltide kalan madde derişimi arasında bir denge olununcaya kadar devam eder. Adsorpsiyon dengesi kurulduktan sonra, adsorplanan maddenin çözelti fazındaki derişiminde bir değişiklik olmaz. Matematiksel olarak bu denge adsorpsiyon izotermi ile açıklanmaktadır. Zaman içerisinde Jaeger ve Erdos tarafından oluşturulan genel bir formülden yola çıkarak birçok araştırmacı farklı izoterm denklemleri ortaya koymuşlardır. En genel kullanım gören izotermiler Freundlich ve Langmuir denklemleridir (Aksu vd., 2001; Berkem ve vd., 1994; Ng, et al., 2003; Sarıkaya, 1993; Alioğlu, 2013).

2.2.3.1. Freundlich izotermi

1906 yılında Freundlich tarafından ortaya konan ilk adsorpsiyon izotermidir. Deneysel olarak geliştirilmiş bir denklem olup, çok tabakalı adsorpsiyon gibi heterojen yüzeyler için kullanılır. Bu durumda doygunluğa ulaşma hali söz konusu olmadığından adsorbana ait kapasiteden söz edilemez (Bayazit, 2008).

Yüzeylerin homojen olmaması ve adsorplanmış moleküller arasındaki etkileşimlerin meydana gelmesi nedeniyle bazı sistemler Langmuir izoterm denkleminde sapma gösterir. Freundlich izoterm denklemini sınırlı bir derişim aralığında adsorplanmış madde miktarı ile derişim arasındaki ilişkiyi ifade eder (Kabaş, 2007).

Freundlich izotermine ait bağıntı:

$$q_e = K_f C_e^{1/n} \quad (2.2)$$

2.2 bağıntısı doğrusallaştırılarak grafik yardımıyla K_f ve n sabitlerinin bulunması sağlanır.

$$\log q_e = \log K_f + 1/n \log C_e \quad (2.3)$$

K_f ve n : Freundlich sabiti

C_e (mg/L): denge derişimi

q_e (mg/g): birim miktar adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı

2.2.3.2. Langmuir izotermi

1918 yılında Langmuir tarafından gerçekleştirilen teorik bir denge izotermidir. Adsorpsiyon yüzeyinde alıcı noktaların olduğunu ve her alıcı noktanın sadece bir molekül adsorplama yapabileceğini, dolayısıyla meydana gelen tabakanın bir molekül kalınlığında olacağını kabul eder. Yanısıra tüm adsorpsiyon alanları adsorban moleküllerine karşı eşit çekim uygular ve absorbe olan molekül bitişik alandaki molekül ile etkileşimde olmaz. Maksimum doyma noktasında yüzey tek tabaka ile kaplanmakta ve yüzeye adsorbe olmuş adsorban miktarı sabit kalmaktadır. Bu izoterm homojen yüzeyli ve tam verimli adsorpsiyon işlemleri için uygulanmaktadır (Başbüyük ve Forster, 2003).

Langmuir modeli şu varsayımları içermektedir:

- ✓ Katı yüzeyindeki bütün noktalar aynı adsorpsiyon aktivitesine sahiptir. Yüzey homojen enerjiye sahiptir.
- ✓ Adsorplanmış moleküller arasında karşılıklı etkileşim yoktur. Bu nedenle birim yüzeyde adsorplanmış madde miktarının adsorpsiyon hızına herhangi bir etkisi yoktur.
- ✓ Adsorpsiyon işlemi aynı mekanizmaya göre oluşur ve adsorplanmış kompleksler aynı yapıya sahiptir.
- ✓ Adsorpsiyon tek tabaka halinde oluşur ve maksimum adsorpsiyon, adsorban yüzeyine bağlanan moleküllerin doygun bir tabaka oluşturduğu andaki adsorpsiyondur.

- ✓ Desorpsiyon hızı sadece yüzeyde adsorplanmış madde miktarına bağlıdır (Mckay, 1996; Savcı, 2005).

Langmuir izotermine ait bağıntı:

$$C_e/q_e=(KL/q_0) + (C_e / q_0) \quad (2.4)$$

C_e (mg/L): denge derişimi

q_e (mg/g): birim miktar adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı

q_0 : Langmuir sabiti

KL: Langmuir sabiti (Bayazit, 2008, 2011).

2.2.4. Adsorpsiyon kinetiği

Adsorpsiyon kinetiği adsorpsiyon mekanizmasının aydınlatılması için önemlidir. Adsorbatın adsorbent üzerine adsorpsiyon hızı, adsorbatın adsorbent yüzeyine bağlanma yeteneğine ve adsorbatın adsorbent gözeneklerindeki difüzyonuna bağlıdır. Adsorbatın adsorbent gözenekleri içindeki difüzyonu “tanecik içi difüzyon” olarak ifade edilir. Kirleticilerin sulu ortamdan adsorpsiyonla uzaklaştırılmasının açıklanmasında Lagergren birinci dereceden hız denklemleri ve yalancı ikinci dereceden hız denklemlerinden yararlanılır (Mahramanlıoğlu vd., 2000, 2001, 2002, 2003, 2010; Mısırlı vd., 2004; Zahoor, 2010).

Adsorpsiyon mekanizması, sırasıyla adsorbatın çözüldüden adsorbent yüzeyine film difüzyonu, adsorbatın adsorban gözenekleri içinde difüzyonu (tanecik içi difüzyonu) ve adsorbatın adsorbent iç kısımlarındaki sitelere adsorpsiyonu olarak üç aşamada gerçekleşir. Üçüncü aşama çok hızlıdır ve hız kontrol basamağını ilgilendirmez (Mahramanlıoğlu vd., 2000, 2001, 2002, 2003, 2010; Mısırlı vd., 2004).

Tanecik içi difüzyonu eşitliği (2.5)'de verilmiştir.

$$q = k_i t^{0.5} \quad (2.5)$$

q : t zamanda birim miktar adsorbent üzerine adsorplanan madde miktarı, mg g^{-1}

k_i : Tanecik içi difüzyon katsayısı, $\text{mg g}^{-1} \text{s}^{-0.5}$

Lagergren birinci dereceden hız eşitliği (2.6)'da verilmiştir.

$$\ln (q_e - q) = \ln q_e - k_a t \quad (2.6)$$

q_e : dengede birim miktar adsorbent tarafından adsorplanan adsorbat miktarı, mg g^{-1}

q : t zamanda birim miktar adsorbent üzerine adsorplanan madde miktarı, mg g^{-1}

k_a : Lagergren hız sabiti

Yalancı ikinci dereceden hız denklemi (2.7)'de verilmiştir.

$$t/q = 1/(k_2 q_e^2) + (1/q_e) t \quad (2.7)$$

q_e : dengede adsorplanan adsorbat miktarı, mg g^{-1}

q : t zamanda birim miktar adsorbent üzerine adsorplanan madde miktarı, mg g^{-1}

k_2 : yalancı ikinci dereceden hız sabiti, $\text{g mg}^{-1} \text{dak}^{-1}$ (Özgen, 2011).

2.2.5. Adsorpsiyon termodinamiği

Adsorpsiyon prosesi termodinamiği, adsorpsiyon sırasındaki serbest entalpi değişimi (ΔH^0), entropi değişimi (ΔS^0), serbest enerji değişimi (ΔG^0) termodinamik parametreleri ile incelenir (Berkem, vd., 1994; Levine, 1995). Termodinamik parametrelerin hesaplanmasında kullanılan sıcaklıkla değişen dağılım katsayısı (K_d)'nin eşitliği (2.8)'de verilmiştir.

$$K_d = (C_0 - C)/C \quad (2.8)$$

C_0 : adsorbatın başlangıç konsantrasyonu

C : adsorbatın denge konsantrasyon

Termodinamik parametrelerden ΔG^0 'nin eşitlikleri (2.9) ve (2.10)'de, (ΔH^0) ve ΔS^0 'nin bulunması için gerekli olan Van't Hoff eşitliği (2.11) ve (2.12)'te verilmiştir. Bu eşitliklerdeki R gaz sabiti ($\text{kJ K}^{-1}\text{mol}^{-1}$), T ise mutlak sıcaklık (K) değeridir.

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (2.9)$$

$$-\Delta G^0 = RT \ln K_d \quad (2.10)$$

$$RT \ln K_d = -\Delta H^0 + T\Delta S^0 \quad (2.11)$$

$$\ln K_d = \frac{-\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} \text{ (Van't Hoff eşitliği)} \quad (2.12)$$

(2.12)'ye göre $\ln K_d$ ile $1/T$ arasında çizilen grafiğin eğiminden, $-\Delta H^0/R$, kesiminden ise $\Delta S^0/R$ bulunur (Özgen, 2011).

Adsorpsiyon ısısı olarak da bahsedilen ΔH^0 'nin negatif olması adsorpsiyonun ekzotermik olduğunu gösterir. Negatif ΔG^0 değeri, prosesin kendiliğinden (spontan) olduğunu, negatif ΔS^0 değeri ise, düzenli adsorpsiyonu, bir başka deyişle adsorplanan adsorbatın adsorban yüzeyinde hareketinin kısıtlandığını gösterir (Mahramanlıoğlu vd., 2000; 2001; 2002; 2003; 2010; 2010; Mısırlı vd., 2004).

2.2.6. UV görünür bölge spektroskopisi

Spektroskopi, elektromanyetik ışımının madde ile etkileşmesinin incelenmesi olarak tanımlanır. Mor ötesi ışıma 10-400 nm ve görünür bölge ise 400-800 nm dalgaboyları aralığını kapsar (Erdik, 1998). Bütün organik bileşikler mor ötesi ışımını soğururlar. Elde edilen spektrum dalgaboyuna karşı, soğurma şiddeti olarak kaydedilir. UV-görünür spektroskopisinde ya belirli bir dalgaboyundaki soğurma şiddeti incelenir yada belirli bir dalgaboyu aralığında soğurma şiddeti taraması yapılır. Bu yöntemde ışığın soğurulan miktarı, ışımının şiddetinden bağımsız, soğurucunun miktarı ile doğru orantılıdır. Bu ifade Beer-Lambert yasası ile belirtilmiştir (Evyapan, 2005). Beer yasası, gelen ışımının homojen soğurucu tarafından soğrulan miktarının, soğurucunun miktarı ile doğru orantılı olduğunu söyler. Lambert yasası, gelen ışımının homojen soğurucu tarafından soğrulan miktarının, ışımının şiddetinden bağımsız olduğunu ifade eder. Eğer soğurucu ortam çözeltiyse, soğurma miktarı, çözeltinin konsantrasyonuna ve ışığın çözelti içinde aldığı yola bağlıdır (Touzani, et al., 2011; Evyapan, 2012).

I_0 şiddetinde paralel bir ışın demeti d kalınlığında, C konsantrasyonunda absorplayıcı bir tabakadan geçerse, gelen ışının gücü veya şiddeti azalır (Younes, 2007).

Absorbans (A), gelen ışık şiddetinin (I_0), geçen ışık şiddetine (I) oranının logaritmasıdır (2.14). Geçirgenlik (T), geçen ışık şiddetinin, gelen ışık şiddetine oranıdır (2.13). % geçirgenlik olarak ifade edilir. Absorbans ve geçirgenlik ters orantılıdır (Younes, 2007).

$$A = - \log T = \log I_0 / I \quad (2.13)$$

$$T = I / I_0 \quad (2.14)$$

Geçirgenlik arttıkça absorbans azalır. Absorbansın birimi yoktur. Ölçüm kabının kalınlığı “d” ve ölçülen konsantrasyonla “C” doğru orantılıdır. Buradan Lambert-Beer kanunu şöyle gösterilir (Xie, 2002; Younes, 2007).

$$A = \varepsilon d C \quad (2.15)$$

Birim konsantrasyonda, birim kalınlıktaki numunenin absorbansına “absorptivite katsayısı (a)” denir. Çözeltinin konsantrasyonu molarite (molL^{-1}) cinsinden ise absorptiviteye “molar absorptivite katsayısı (ε)” denir (Birimi, çözelti genişliği cm ve konsantrasyon molL^{-1} cinsinden alındığında $\text{L cm}^{-1}\text{mol}$ olarak kabul edilir). a veya ε her madde ve her dalga boyuna göre değiştiğinden A ve T de dalga boyuna bağlı olarak değişir. Absorbanı ölçümlerinde Lambert-Beer Kanunu esas alınır. Bu kanuna göre A ve C arasındaki ilişki lineerdir (Younes, 2007; Çapan vd, 2010).

Lambert-Beer Kanunu, 0,01 M’den seyreltik çözeltiler için geçerlidir. Yüksek konsantrasyonlarda, absorplayıcı türlerin çözücü ile kimyasal reaksiyona girmesi ve kullanılan ışığın monokromatik olmaması durumunda, Lambert-Beer Kanunu’ndan sapma gözlenir (Younes, 2007; Ağırtaş vd, 2011).

2.3. Adsorban Olarak Kullanılan Maddeler ve Özellikleri

Metaller ve plastikler de dahil olmak üzere bir kristal yapıya sahip olsun veya olmasın tüm katılar az veya çok adsorpsiyon yeteneğine sahiptirler. Adsorpsiyon yeteneği yüksek olan doğal adsorbanlara kömürler, killer ve zeolitleri, yapay adsorbanlara ise polimerler, aktif karbonlar, moleküler elekler (yapay zeolitler), silika jel ve bazı özel seramikler şeklinde sınıflandırılabilir (Saçak, 2002).

Adsorplama gücü yüksek olan katılar, deniz süngerini andıran gözenekli bir yapıya sahiptirler. Katıların içinde ve yüzeyinde bulunan boşluk, oyuk, kanal ve çatlaklara genel olarak gözenek denir. Doğadaki gözeneklerin büyüklüğü bir mağara ile bir atom büyüklüğü arasında değişmektedir. Gözenek büyüklüğü 2 nm’den küçük

olanlara mikrogözenek, 2 nm ile 50 nm arasında olanlara mezogözenek, 50 nm boyutundan büyük olanlara ise makrogözenek adı verilmektedir. Katının bir gramında bulunan gözeneklerin toplam hacmine özgül gözenek hacmi, bu gözeneklerin sahip olduğu duvarların toplam yüzeyine ise özgül yüzey alanı denir. Gözenekler küçüldükçe duvar sayısı artacağından özgül yüzey alanı da artacaktır. Bir başka deyişle, özgül yüzey alanının büyüklüğü özgül gözenek hacminin büyüklüğünden çok gözeneklerin büyüklüğüne bağlıdır. Gözeneklerin büyüklük dağılımına adsorbanın gözenek boyut dağılımı denir. Bir katının adsorpsiyon yeteneği bu katının doğası yanında özgül gözenek hacmi, özgül yüzey alanı ve gözenek boyut dağılımına bağlı olarak değişmektedir (Patrick, 1995).

Adsorbsiyon işleminin gerçekleşebilmesi için uygun adsorbanların kullanılması gerekmektedir. Bu adsorbanlarla atık suların içerdiği boyarmaddelerin uzaklaştırılması gerçekleştirilebilmektedir. Kullanılan bu adsorbanlar doğal veya sentetik olabilirler.

Ticari uygulamalar için iyi bir adsorban şu özelliklere sahip olmalıdır:

- ✓ Çok iyi ayrımlar için yüksek seçicilik,
- ✓ Minimum adsorban kullanımı,
- ✓ Hızlı bir tutunma için elverişli kinetik ve taşınım özellikleri,
- ✓ Adsorban miktarı ve özelliklerinin korunması amacı ile temas edilen akışkan içinde oldukça düşük çözünürlük içeren kimyasal ve ısıl dayanıklılık,
- ✓ Kırılma ve aşınmanın önlenmesi için katılık ve mekanik dayanıklılık,
- ✓ Tankların kolay dolumu ve boşaltılmasının sağlanması için serbest-akış eğilimli olmak,
- ✓ Uzun bir ömür için kirlenmeye karşı yüksek direnç,
- ✓ İstenmeyen kimyasal reaksiyonlara teşvike meyilli olmamak,
- ✓ Görünür miktarda zor tutunan ve desorbe olan yüksek molekül ağırlıklı bileşik içeren ticari hammadde stoklarıyla kullanıldığı durumda, rejenere edilme kapasitesi,
- ✓ Mümkün olabildiğince düşük ücrete sahip olmak (Çavuşoğlu, 2010).

2.3.1. Doğal adsorbanlar

2.3.1.1. Nişasta

Nişasta, glikozidik bağlarla birbirlerine bağlanan çok sayıda glikoz birimlerini içinde bulunduran bir karbonhidrattır. Bu polisakkaritler, bir enerji deposu olarak tüm yeşil bitkilerden üretilebilir. İnsan vücudundaki en yaygın karbonhidrattır ve patates, buğday, mısır ve pirinç gibi temel gıdalarda çok yüksek miktarda bulunmaktadır. Saf nişasta, beyaz, tatsız ve kokusuz bir tozdur. Soğuk su yada alkolde çözünmezler. Lineer ve helikal amiloz ve dallanmış amilopektin gibi iki tip moleküle sahiptir. Bitkiye bağlı olarak, nişasta %20-25 amiloz ve %75-80 amilopektin içermektedir (Dursun vd., 2010).

Nişasta molekülleri, yarı kristalin granüllerde rastgele bir düzende bulunmaktadırlar. Her bitki türü, eşsiz bir nişasta granül boyutlarına sahiptir. Pirinç nişastası nispeten diğer nişasta tiplerine göre daha küçük olup yaklaşık 2 µm'dur. Patates nişastasının boyutu daha geniş olup 100 µm'a kadar çıkabilmektedir. Amilozlar, amilo pektinden çok daha küçük moleküldür. Nişasta, ısıtıldığı zaman suda çözünebilir. Granüller şişer ve daralarak yarı kristalin yapı kaybolur. Daha küçük amiloz molekülleri granüllerin dışına doğru çıkmaya başlar ve su tutan bir ağimsı bir oluşum meydana gelerek karışımın viskozitesinin arttığı belirlenmiştir. Bu işlem nişastanın jelleşmesi olarak adlandırılır. Nişasta birçok sektörde kullanılmasına rağmen en fazla kâğıt üretiminde, yapıştırıcı madde olarak kullanılmaktadır (Aydemir, 2012).

2.3.1.2. Pektin

Pektik maddelerin suda eriyen kısımlarına pektin denir. Pektinler α -1,4 bağlarıyla bağlanmış α -D-galaktopiranozilüronikasit polimerleridir. Yapılarında değişik derecelerde metil ester grupları ve nötr şekerler de bulunur. Ham meyvelerde

protopektin olarak bulunmaktadır. Doğal pektinler ticari olarak elde edilenlerden daha kompleks bir yapıya sahiptir. Ticari pektin turunçgil kabuklarından ve elma posasından elde edilir ve elde edildiği kaynağa ve uygulanan prosese göre farklı özelliklerde pektinler elde edilir. Pektinler suda çözünebilirler ve jelleşebilirler. Jelleşme derecesi, metil esterleşmesinin derecesine göre değişkenlik gösterir (Çankaya, 2011).

2.3.1.3. Lignin

Bitkilerde selülozdan sonra en çok bulunan yapıdır ve selüloz ile diğer bitki bileşenlerinin bağlama maddesi olarak bulunur. Bir karbonhidrat olmamasına karşın doğada daha çok selüloz ve hemiselüloz ile bir arada bulunduğundan karbonhidratlar içinde incelenir (Şimşek, 2006). Temel yapı taşı fenil propan bileşiği olan sinapin ve koniferil alkollerdir. Doğal polimer olması ve uygun yapısı ile bazı bio-bozunur kompozitlerin yapımında kullanılmıştır. Lignin, selüloz ve hemiselüloza göre termal açıdan daha karardır. Oksidan maddelerle kolayca okside olan bu bileşen, asitlerle hidrolize olmayıp, alkalilerle sıcak muamele edildiğinde çözünebilme ve fenolle birlikte kolayca yoğunlaşabilme özelliklerine sahiptir. Hidrofobik olup, hemiselüloza eter ya da ester bağlarıyla bağlıdır ve hücre duvarında selüloz, hemiselüloz ve pektinin arasındaki boşlukları doldurur. Dolayısıyla bitkilere rijidite sağlar. Karbon fiberleri, yapışkanlar, yüzey aktif maddesi gibi değerli ürünlere çevrilebilir (Boerjan, 2003; Büyükdere, 2011). Lignin çözülmemiş ve koloidal olarak kağıt sanayisinde pulp üretim sürecinde büyük miktarlarda atık olarak ortaya çıkar ve çevre kirliliği açısından büyük önem taşır (Şimşek, 2006).

2.3.1.4. Selüloz

Selüloz, regio ve enantiyoselektif olarak β -D-glukopiranoz birimlerinin β -1,4 glikozidik bağlanmalarıyla oluşan lineer doğal bir homopolisakkarit olup, bitkilerin %33'ü, ağaçların %50'si, pamuğun %90'nını oluşturmaktadır (Evkaya, 2014).

Selüloz doğada en fazla bulunan yenilenebilir polisakkarittir. Selüloz sağlam, biyoyumlu, hidrofilik ve biyobozunur yapıya sahiptir. Selüloz, hemiselüloz ve lignin ile beraber yüksek bitkilerin hücre duvarının ana bileşenidir. Selüloz ve hemiselüloz doğada en bol bulunan yenilenebilir kaynaklardır ve ligninle beraber bitki atığının kuru ağırlığının %95'ini oluştururlar (Uzun, 2013).

Selülozun yapılan analizinde %44 karbon, %6,2 hidrojen ve %49 oksijen ihtiva ettiği görülür. Bu bileşim $C_6H_{10}O_5$ bileşimine karşılık gelir. Saf selüloz hidroliz edildiğinde takribi %95 verimle β -glukoza ($C_6H_{12}O_6$) dönüşür. Bu ve benzeri çalışmalardan selülozun yapı biriminin bir anhidro-glikoza karşılık olduğu görülür. Yani selülozun yapı taşı, bir β -glukoz molekülünün bir su molekülü eksiğine karşılıktır. Bu anhidro-glikoz birimleri, defalarca tekrarlanarak bir zincir molekül meydana getirirler. Bu birimlerin tekrarlanma sayısı, odunda 600'den 1000'e, pamuk ipliklerinde ise 3500'e kadar değer alır. Her bir anhidro-glikoz biriminin üç tane OH grubu vardır. Selüloz, β -1,4 bağlarıyla bağlanmış D-glukopiranoz birimlerinin suda çözünmeyen dallanmamış yapıdaki polimer bileşikleridir. Bu gruplar ticari değeri olan ürünlerin (selüloz nitrat, selüloz asetat ve etil selüloz gibi) türetilmesine imkân sağlar (Çankaya, 2011).

Selüloz molekülleri $(C_6H_{10}O_5)_n$ formülüne sahip anhidroglukoz birimlerinin uç uca eklenmesiyle oluşmuştur. Bu birimlerin sayısına polimerizasyon derecesi (DP) denir ve birbirlerine 1,4- β -glukozidik bağlarla bağlanmış olup, her iki birimden birisi diğerine göre 180° lik bir dönüşle bağlanmıştır. Bunun sonucu olarak da gerilimsiz lineer bir yapı ortaya çıkmaktadır (Uzun, 2013).

Selülozun kimyasal değişikliklere uğraması sonucu oluşturduğu ürünlere selüloz türevleri denir. Selüloz, türevlerine dönüşürken hidroksil grupları reaksiyona girer. Böylece inorganik ve organik asitlerle esterleri, bazı alkollerle eterleri, bazılar ile alkolatları ve asitlerle oksidasyon ürünlerini oluşturdukları gibi halojenürler, aminler ve bazı komplekslerle de reaksiyona girerler. Endüstriyel olarak selülozun en önemli türevleri selüloz esterleri ve eterleridir. Selüloz esterleri ve eterleri meydana gelmeden

önce alkali selüloz oluşturulması, uygulanması gereken bir başlangıç işlemidir (Kırcı vd., 2001).

Selüloz kimya sektöründe çok fazla alanda kullanılmaktadır (Fengel and Wegener, 1989). Selüloz ve türevleri endüstride geniş kullanım alanına sahip önemli maddelerdir. Selüloz, türevlerine dönüşürken hidroksil grupları reaksiyona girer. Böylelikle inorganik ve organik asitlerle esterleri, bazı alkollerle eterleri, bazılar ile alkolatları ve asitlerle oksidasyon ürünlerini oluşturdukları gibi halojenürler, aminler ve bazı komplekslerle de reaksiyona girerler (Fengel and Wegener, 1989). Ayrıca selülozun kationize edilmesi ile çevre kirliliğine yol açan organik maddelerin temizlenmesinde kullanılan adsorbanlar elde edilmiştir (Wang, et al., 2009). Kationik selüloz türevleri protein bazlı ilaç taşınımı sistemlerinde de kullanılmaktadır (Kazlauskas, 2009).

Selülozun kristal bölgesi izole edilerek üretilen mikrokristalin selüloz farmakoloji ve gıda alanında kullanılır. Selüloz ve selüloz türevleri polidispers olup, farklı uzunlukta veya molekül ağırlığında moleküller içermektedir. Molekül ağırlığı genellikle 250 000-1000 000 aralığında değişmekte olup, her bir zincirde ortalama 1500 glikoz birimi bulunur. Bu yüzden kullanılacak selülozik materyalin molekül ağırlığı dağılımı belirlenmelidir. Ticari olarak satılan ürünlerde bu dağılım belirtilmektedir (Abdurrahmanoğlu, 2005).

2.4. Kontrollü İlaç Salımına İlişkin Örnek Çalışmalar

Literatürde “Kontrollü İlaç Salımı” na ilişkin pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan kaynak tarama çalışması sonunda derlenen bilgilerden seçilen araştırma sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Öncel'in 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada, Mitomisin C'nin kontrollü salımı için Mitomisin C baskılanmış Polihidroksietil metakrilat temelli kriyojel

membranlar hazırlanmış in-vitro ortamda ilaç salım performansı belirlenerek ve ilaç salımının matematiksel analizi gerçekleştirilmiştir (Öncel, 2013).

Gün'ün 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada, glutaraldehit ile çapraz bağlanmış aljinat/kitosan nanopartiküllere bir antienflamatuar ilaç olan kolşisinin bağlanması ve kontrollü salımı için uygun üretim ve kullanım koşulları araştırılmıştır. Bu çalışma kontrollü ilaç salımını sağlayan materyal geliştirmeye dönük bir çalışmadır. Kolşisinin bu çalışma için seçilmiş olması onun gut, ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet hastalığı gibi tedavisi zor olan hastalıklarda yerine başka preparatlar ikame edilemeyen bir ilaç olmasıdır. İlaç taşıyıcı nanopartiküller, aljinat ve kitosan polimerleri ile glutaraldehit çapraz bağlayıcısı kullanılarak oluşturulmuştur. Çalışmada kolşisin tutuklanma kapasitesi incelenmiş ve sıcaklıkla ilaç tutulma kapasitesinin arttığı görülmüştür (Gün, 2013).

Pitarresi ve arkadaşları 2012'de İbuprofenin potansiyel bölgesel salınımı için önerilen α - β -poli(N-2-hidroksietil)-DL-aspartamid-graft-polilaktikasit (PHEA-g-PLA) kopolimerinin elektroegirme liflerinin karakterizasyonu ve üretimini rapor etmişlerdir. Elektroegirme yönteminden önce PHEA-g-PLA ile fiziksel bağlı ilaçlı çözeltisi ve/veya PHEA-g-PLA ile kimyasal olarak bağlı ilaçlı çözeltisi hazırlanmıştır. PHEA-g-PLA kopolimerinin sentezi, katalizör olarak DEA'nın 1.7 ml'sinde susuz DMSO'nun 36 ml'sinde, PHEA'nın 1.8 g'ının çözeltisi ile hazırlanmıştır. Reaksiyondan 40°C'de 24 saat boyunca Argon gazı altında kurulmuştur. PHEA-g-PLA-IBU ilaçlı kopolimer çözeltisi; 117.15 mg IBU, susuz DMC'nin 1.5 ml'sinde çözülmüş ve 7 mg DMAP ve 117.15 mg DCC'nin varlığında -14°C'de 30 dk için tutulmuştur. Daha sonra 4.5 ml DCM'de 500 mg PHEA-g-PLA çözeltisine damla damla IBU çözeltisi eklenmiştir. Bu kimyasal sentez reaksiyonu 1 saat için -14°C'de ve sonrasında oda sıcaklığında 3 saat gerçekleşmiştir. Diğer yandan da aseton ve N,N-dimetilformamid çözücü karışımında optimum oranlarda, 5%'lik IBU ile PHEA-g-PLA polimerinin fiziksel karışımı ile ilaçlı kopolimer çözeltisi elde edildikten sonra elektroegirme yöntemi ile bu örneklerin nanolifleri üretilmiştir. Salınım çalışmaları Dulbekko fosfat tampon (DBSO) çözeltisinde yapılmıştır. Tampon çözeltisinde bir parça kesilen nanolif alınmış ve

çözündürülerek belirli zaman aralıklarında örnek alınmıştır. Bu örnekler UV-vis yöntemi ile incelenmiştir. İlaç yüklü nanolif yapılarının görüntüleri SEM ile alınmıştır (Pitarresi, et al., 2012).

Fredenberg ve arkadaşları 2011' de yaptıkları çalışmada, salım mekanizmaları üzerine odaklanmışlar ve salım oranını belirleyen proseslerin analizini yapmışlardır. Poly(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) kontrollü ilaç salım sistemlerinde en sık kullanılan biyoçözünür polimerdir. Hangi faktörlerin ilaç salımını etkilediğinin yanı sıra salım mekanizmalarının anlaşılması sayesinde ilaç salımı daha iyi modifiye edilebilir. Ancak ilaç salımını etkileyen fizyokimyasal prosesler, değişik ilaç salım mekanizmaları bu çalışmada incelenmiş ve pratik örneklere yer verilmiştir. PLGA temelli ilaç salım sistemlerinin kompleks olması sonuçların genellenmesini ve ilaç salımının tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Fakat bu kompleks aynı zamanda karşılaşılan problemlerin çözülmesinde avantajlar sağlamakta ve ilaç salımını daha kolay modifiye etmeye imkan vermektedir (Fredenberg, et al., 2011).

Palazzo ve arkadaşları 2005' te yaptıkları çalışmada, farklı gözenek derecelerindeki (%40 ve %60) sentetik hidroksiapatit parçacıklarının kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Parçacık gözeneklerinin etkisi, ilacın sterik olarak engellenmesi ve ilacın başlangıç konsantrasyon miktarı gibi durumların ilaç salımındaki rolünü İbuprofen-lysine ve Hidrokortizon Na-süksinat gibi antiinflamatuvar ilaçlar kullanarak incelemiştir. Deneylede kantitatif analiz için UV Görünür Alan Spektrofotometresi kullanmışlardır (Palazzo, et al., 2005).

Matsumoto ve arkadaşları 2004' te yaptıkları çalışmada sentetik hidroksiapatit parçacıklarının, proteinin kontrollü salımında kullanılma olasılığını incelemiştir. Model protein olarak cytochrome c kullanmışlar ve hidroksiapatit parçacıkları üzerine adsorpsiyonunu araştırmışlardır. Bu amaçla farklı sıcaklıklarda (T = 40°C, 60 °C, 80 °C) sentetik hidroksiapatit sentezlemişler, düşük sıcaklıkta sentezlenen hidroksiapatit parçacıklarının daha düşük kristallik gösterdiğini, daha fazla yüzey alanına sahip olduğunu ve bunun da adsorplanan protein miktarını etkilediğini bulmuşlardır (Matsumoto et al., 2004).

Barroug ve Glimcher 2002' de yaptıkları çalışmada anti-tümör ilacı Cisplatin (CDDP)' in sulu ortamda sentetik hidroksiapatit partiküllerine bağlanma ve salınma karakteristiklerini incelemişlerdir. Adsorpsiyon deneylerini üç farklı tampon çözeltide pH=7.4, T=24 °C ve 10 mM konsantrasyonda gerçekleştirmişlerdir (Barrong, et al., 2002).

2.5. Teorik Kimyada Kullanılan Hesaplama Yöntemleri ve Bilgisayar Programları

Kimyasal üretimlerin gerçekleştirildiği tesislerde ve laboratuvarlarda özellikle analitik kimya açısından bakıldığında verilerin işlenmesi ve istatistiksel değerlendirilmesi ile bu verilerin sağlandığı deney faktörlerinin araştırılması, optimize edilmesi, zaman tasarrufunun sağlanması ve kantitatif ölçümler ile kalibrasyonların gerçekleştirilmesi için gerekli olan deneysel tasarımların hazırlanması kimyanın belki de en çok hesaplama ve modelleme çalışmalarına ihtiyaç duyulduğu alanlardır (Akpolat ve Kartal, 2009).

Günümüzde, kimya biliminde kuantum mekaniği ve bilgisayara dayalı teorik hesaplamalar arasındaki sınır çizgisi ortadan kalkmaya başlamıştır, çünkü yapılan son çalışmalar sonucunda deneyler, hesaplamalar ve bilgisayara dayalı hesaplamalar ile ilgili yeni fikirler ortaya çıkmıştır. Bilgisayar biliminin gelişmesiyle birlikte, kuantum kimyasal hesaplamalardaki yetersizlik ve başarısızlık ortadan kalkmış, böylece bilgisayar hesaplamaları (computationalchemistry) popüler hale gelmiştir (Schaefer, 2001).

Molekül modelleme yazılımları, kimyacılar için çok yardımcıdır. Bu programlar vasıtasıyla moleküller bilgisayar ekranında döndürerek değişik açılardan görülebilir, geometrileri ve izomerik yapıları belirlenebilir, enerjileri tayin edilebilir, IR, UV, NMR spektrumları çizilebilir, MO diyagramları elde edilebilir. John Pople, bazı deneysel hataların da bilgisayar hesaplamaları sayesinde önceden tahmin edilebileceğine ilişkin bir tespitte bulunmuştur. Bu görüşe göre önce tahmini bir model oluşturulur. Bu modelin parametreleri gerçek modellerle karşılaştırılarak birbiri ile olan uyumu

araştırılır. Eğer bir uyum söz konusuysa tahmini modelin parametrelerine güven duyulabilir ve bu parametreler deneysel sonuçları olmayan diğer moleküller içinde kullanılabilir (Hargittai, 2001; Canavar, 2012).

2.6. Teorik Hesaplama Yöntemleri

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 (Mut, 2006).

Moleküler yapı, termodinamik değerler, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları gibi birçok bilgiyi elde etmek bir tek deneyle mümkün değildir. Ancak teorik hesaplama yöntemleri ile bu bilgilere çok daha kısa sürede ve az maliyetle ulaşmak mümkün olmaktadır. Bu tür verilerin deneysel yöntemler ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği de göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Kısaca, çalışmayı yürüten kişinin gözlemleri ve titizliği, çalışma ne kadar hassas olursa olsun, elde edilen doğruluğunu doğrudan belirler (Hargittai and Schulz, 2001).

Ayrıca reaksiyon ortamında oluşabilecek yan ürünlerin varlığı da sonuçların güvenilirliğini azaltacaktır. Ancak tüm bu olumlu özelliklerine rağmen hiçbir zaman teorik hesaplamalar deneysel hesaplamaların yerini alamaz. Sonuçta önemli olan, elde edilen sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her kimyager için en gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veriler olacaktır (Taşcı, 2004).

Bunun yanında teorik veriler her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslama olarak kullanılmakta ve yorumlanmaktadır. Böylece deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir (Yarlıgan, 2001).

2.7. Bilgisayarla Kimya Hesaplamaları

Modeller, kimya eğitiminde moleküllerin yapılarını anlamak için uzun yıllar kullanılmış ancak son zamanlarda bu modellerin yerini bilgisayarlarda kimyasal çizim programları almaya başlamıştır. Bunun yanında fiziğin temel kanunlarının bir kısmını veya tümünü esas alarak, kimyasal yapıları ve reaksiyonları taklit ederek bilgisayarla kimya hesaplamaları adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bilgisayarla kimya hesaplamaları, reaksiyonları ve bileşikleri deneysel olarak inceleme yerine kimyasal olayları bilgisayarla çalışma olanağı sağlar. Bu amaçla kullanılan bazı yöntemler sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünleri ve hatta geçiş hallerini modellemekte kullanılır (Hargittai, et al., 2001). Hem bağımsız bir araştırma alanı hem de deneysel çalışmalara çok önemli katkıları olan teorik kimya, bilgisayarla kimya hesaplamaları sayesinde elde edilir (Yarlıgan, 2001; Canavar, 2012).

Moleküler orbital hesaplama yöntemleri iki alanda incelenir (Bingham, 1975). Bilgisayarla kimya hesaplamalarının, moleküllerin yapılarını ve bunların reaktivitelerini inceleyen “moleküler mekanik” ve “elektronik yapı kuramı” adlı alanları vardır (Yarlıgan, 2001).

2.7.1. Moleküler mekanik yöntem

Moleküler mekanik yöntemlere kuvvet alanı yöntemi de denir. Moleküllerin yapı ve özelliklerini yorumlamada klasik fizik yasalarını kullanır. Moleküler mekanik

hesaplamalarda moleküler sistemlerin çekirdek etkileşimleri esas alınır ve molekül elektronları hesaba katılmaz (Foresman and Frisch, 1996; Ermeç, 2008).

Moleküler mekanik yöntemler apolar çözeltilerde organik molekülleri çalışmada çok güçlü olmuştur. Bu tür metotlar; bağ gerilmesi, açılı bükülmesi, burulma, atomların ve moleküllerin bağ yapmayan (dispersiyon çekim, exchange repulsion ve elektrostatik etkileşim) enerjilerini temsil etmek için basit analitik fonksiyonları kullanır. Bu analitiksel fonksiyonlar ve bunların birinci ve ikinci türevleri hızlı ve verimli bir şekilde değerlendirilebilir ve böylece bu metot daha büyük moleküllere uygulanabilir (Kollman, 1985; Yılmaz, 2011).

HYPERCHEM, QUANTA, SYBYL, ALCEMY, ECEPP, AMBER, CHARMM, MMx, BIO+ ve OPLS gibi birçok moleküler mekanik yöntemi mevcuttur. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini hesaplayabilirler. Bir tepkime sistemi modellenerek bağ oluşumu ya da parçalanmasını içeren işlemlerin yapılamaması dezavantajdır (Çelik vd, 2003).

2.7.2. Elektronik yapı yöntemleri (kuantum mekaniği)

Kuantum mekaniğinin temelleri 1925'de Heisenberg, Born, Jordon ve 1926'da Schrodinger tarafından atılmıştır. Kuantum mekaniği hesaplamalarında klasik fizik kanunlarından faydalanmaz, elektron ve çekirdekler arası etkileşimler aracılığı ile molekülleri ve moleküler geometriyi tanımlar (Erkişi, 2007; Atalay, 2010).

Elektronik yapı yöntemleri hesaplamalarda klasik fizikten daha çok kuantum mekaniğinin kanunları kullanılır. Kuantum mekaniği; bir molekülün enerjisinin ve enerji ile ilişkili diğer özelliklerinin Schrodinger eşitliğinin çözülmesiyle elde edilebileceğini ifade eder (Foresman and Frisch, 1996).

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.16)$$

Elektronik yapı yöntemleri (kuantum mekaniği) bu eşitliği çeşitli matematiksel yaklaşımlar ile çözümlenmeye çalışır ve bu yöntemler üç ana gruba ayrılır.

- ✓ Ab-initio yöntemler,
- ✓ Yarı deneysel yöntemler,
- ✓ DFT (Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi) (Foresman and Frisch, 1996; Yılmaz, 2011).

2.7.2.1. Ab-initio yöntemler

Ab initio terimi Latince başlangıçtan itibaren anlamına gelir. Ab initio metodların da yarı deneysel metodlar gibi kuantum mekaniğini kullanılır. Ancak farklı olarak temel fiziksel sabitler olan elektron kütlesi, ışık hızı, Planck sabiti gibi değerlerin dışında deneysel veri kullanılmaz (Jensen, 1999). İncelenen molekülün elektron sayısı ile hesaplama süresi doğru orantılıdır. Ab initio metodların hesaplama süreleri yarı deneysel metodlara göre oldukça fazladır ve bu metodları içeren programlar, bilgisayarda hafızasında büyük miktarda yer kaplar. Ancak bu dezavantajlarına karşılık ab initio metodlarda deneysel sonuçlara ihtiyaç duyulmadığı için moleküllerin bozulmuş, uyarılmış hallerinin de hesaplamaları yapılabilir. İncelenen molekül küçüldükçe ab initio metodların doğruluk oranı artar. Hartree-Fock (HF), Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT), Möller-Pleset Teorisi (MP2) gibi yöntemler, ab initio metodlar içinde sayılabilecek yöntemlerdir (Pople, 1979; Pulay, 1987; Özgür, 2014).

2.7.2.2.Yarı deneysel (semi-empirik) yöntemler

Yarı deneysel yöntemler PMO (Perturbation of Molecular Orbital) teorisi ve Hückel teorisini temel alan yöntemlerdir. Schrödinger denkleminde hesaplanması güç denklemleri çözerken bazılarını ihmal eder, bazılarını da yaklaşımlar uygulayarak çözer. İtçteki orbitallere ait integrallerin yerine parametreler kullanır. Bu parametrelerin belirlenmesinde atomik spektra, iyonlaşma enerjileri gibi deneysel bilgilerden

yararlanılır. İlk geliştirilen yarı deneysel yöntemler CNDO, INDO, ve NDDO'dur (Dewar and Thiel, 1977; Erdem, 2006; Levine, 2006). Bu yöntemler molekül geometrilerini doğru hesaplayabilmiş ama bağlanma enerjileri oluşum enerjileri gibi daha hassas hesaplama gerektiren işleri yeterince iyi hesaplayamamışlardır. Bu yöntemler daha sonra modifiye edilerek daha iyi yöntemler geliştirilmiştir. Daha sonra geliştirilen yöntemler MINDO, MNDO, AM1 (Austin Method1) (Dewar, et al; 1985), ve PM3 (Parametric Method 3) (Stewart, 1989) tür. En son 2007 yılında geliştirilen yarı deneysel yöntem PM6 (Parametric Method 6) metodudur (Stewart, 2007, 2008). PM3 ve AM1'daki hataların büyük bölümü PM6 yöntemi ile giderilmiştir. 1985 yılında geliştirilen AM1 yöntemi için yaklaşık 200, 1989 yılında geliştirilen PM3 yöntemi için yaklaşık 500 deneysel parametre ile optimizasyonlar yapılırken PM6 yöntemi için 9000'den fazla deneysel ve DFT yöntemleri ile tayin edilmiş parametre kullanılmıştır. PM6 yönteminde 70 adet atom ve bu atomlara ait çok sayıda diatomik etkileşim parametrize edilmiştir. Karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda PM6 yönteminin molekül geometrisi ve enerji değerleri bakımından HF/6-31G* ve B3LYP/6-31G* yöntemleri ile oldukça benzer sonuçlar verdiği görülmüştür. Hatta birçok molekül ile yapılan bir çalışmada oluşum enerjisini (heat of formation) ortalamada bu iki yöntemden daha iyi hesaplayabildiği görülmüştür (Foresman and Frisch, 1996; Stewart, 2007, 2008; Akyüz, 2014).

Uygulanabilirlik aralığını genişletmek için PM7 (Parametric Method 7) olarak adlandırılan yeni bir yöntem geliştirilmiştir. PM7 parametre alanı yapısını tanımlamak amacıyla deneysel ve üst düzey ab initio referans verileri kullanılarak parametrelenmiştir (Stewart, 2013).

2.7.2.3. DFT (Density Functional Theory) yoğunluk fonksiyoneli teorisi

Eğer enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonuna bağımlı ise bu Hartree-Fock (HF) modeli olarak bilinir. HF modeli korelasyon yani etkileşim enerjilerini dikkate almaz. Eğer enerji ifadesi elektron yoğunluğu ya bağımlı ise buna da yoğunluk fonksiyonu modeli denir ve DFT ile gösterilir (Arıcı, 1999).

Elektron yoğunluk fonksiyonu ile elektron korelasyon modelinin ilkelerine dayanır. Kuantum mekaniğinin kanunlarını kullanır. Deneysel parametreler kullanmaz. Molekül dalga fonksiyonları yerine, elektron ihtimaliyet yoğunluğu (ρ) hesaplanır (Canavar, 2012).

Yoğunluk fonksiyon teorisi temel metot olarak, 1920 den bu yana kuantum mekaniği araştırmalarına özellikle Thomas-Fermi-Dirac modeli ve Slater'in 1950 deki kuantum kimyasındaki temel çalışmalarından çıkarılır. DFT yaklaşımı, elektron yoğunluğunun genel fonksiyonlar yoluyla elektron korelasyonu modellemesinin stratejisine dayanır (Şimşir, 2014).

2.8. Hartree-Fock Yaklaşımı

Çok elektronlu atomların hal fonksiyonlarını belirlemek ve bununla da atomun yapısını incelemek için kullanılan en yaygın ab initio hesabı yapılan metot, Hartree-Fock'tur. Hartree-Fock metodu toplam dalga fonksiyonunu yaklaşık olarak belirlemede kullanılabilen tekrarlı bir değişim yöntemi olarak görölmektedir. Hartree-Fock yönteminde merkezi alan yaklaşıklığının temel alınır ve elektronların potansiyellerinin sadece çekirdekten uzaklıklarına göre değiştiği varsayılmaktadır. Herhangi bir elektronun çekirdeğinin ve diğer elektronların oluşturacağı ortalama küresel potansiyel alanı içinde hareket edeceği varsayılıp, Coloumb elektron-elektron itme potansiyeli başlangıç hesabına katılmamaktadır. Daha sonra elektron korelasyonu olarak hesapta kullanılmaktadır (Şahin, 2008; Şimşir, 2014).

Bu metotta çok elektronlu atomların dalga fonksiyonu tek elektronların fonksiyonlarının toplamı yarılarak ifade edilir. Bu şekilde oluşturulan fonksiyonların yardımıyla sıfıncı yaklaşımda her elektrona etkiyen potansiyel hesaplanmaktadır. Birinci yaklaşımda bulunan bu potansiyel, bilinen sayılıp, her elektron için Schrödinger denklemi çözümlenerek bunlar için dalga fonksiyonları uygulanır. Sonraki yaklaşımda bu hal fonksiyonlarının yardımı ile düzeltilmiş potansiyel yerleştirilir. Bundan sonraki yaklaşımda bulunan bu potansiyel bilinen kabul edilip, her elektron için yeniden

Schrödinger denklemi tekrar uygulanır ve uygun dalga fonksiyonları kaydedilir. Bu işlemlere devam edilir ve her basamakta düzelme sağlanır. Hassas çözüme yaklaştıkça art arda yaklaşımlardan bulunan hal fonksiyonları arasındaki fark giderek azalmaktadır ve kararlılık artar. Hassas çözümün elde edilmesi sonuncu hal fonksiyonları bundan önceki hal fonksiyonları ile sırasıyla üst üste gelir ve bundan sonra yapılan tüm çalışmalar aynı olan fonksiyonları gösterir. Yaklaşım basamaklarının birbirini karşılıklı olarak düzeltmesi sebebiyle bu metod Öz Uyumlu Alan Metodu olarak da tanımlanmaktadır (Foresman and Frisch, 1996; Gill, 1993).

2.9. Basis Set (Temel Kümeler)

1951 yılında Roothan Hartree-Fock orbitallerin, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini ortaya koydu. Bunun üzerine, bu zamana kadar iki önemli temel küme türetilmiştir (Foresman and Frisch, 1996).

- ✓ Slater tipi orbital (STO)
- ✓ Gaussian tipi orbital (GTO)

GTO ile integraller daha hızlı hesaplanabildiği için, bu tip fonksiyonlar günümüzde daha popüler olarak kullanılmaktadır. Bunlarla ilgili, 4 seviye temel küme geliştirilmiştir ve aşağıda kısaca belirtilmiştir (Becke, 1993):

- ✓ Minimal Basis Set; STO ve GTO fonksiyonlarının karışımı ile elde edilmiştir. (STO-nG) : STO-3G, STO-4G gibi.
- ✓ Split-Valence Basis Set; GTO fonksiyonlarının kullanılması ile elde edilmiştir. 4-21G, 6-31G gibi.
- ✓ Polarization Basis Set; Polarizasyon temel kümeleri ile elde edilmiştir. 6-31G*, 6-31G** gibi.
- ✓ Difüzyon Fonksiyonları; Geniş s ve p orbital fonksiyonlarının tanımlanması ile elde edilmiştir. 6-31+G*, 6-31+G** gibi (Şimşir, 2014).

2.10. Mopac2012 Paket Programının Özellikleri

MOPAC2012 paket programı; diğer paket programlardan daha gelişmiş olup diğer programlarda hesaplanması mümkün olmayan hesaplamaları mümkün kılar. MOPAC2012 (moleküler orbital paketi) moleküllerin elektronik özelliklerini ölçme seçeneklerini içeren James J.P Stewart tarafından oluşturulmuş bir pakettir. CACHe Windows donanımı ile MOPAC2012 kullanmayı sağlar. Böyle bir programla, bağ komutları, dipol hareketleri, dinamik haritalar, iyonizasyon potansiyelleri, moleküler orbital enerjileri, optimum geometri, potansiyel enerji haritaları, geçiş halleri, titreşim frekansı vb. değerler hesaplanabilir. CACHe MOPAC hem optimum geometriyi hem de elektronik özellikleri tanımlar. MOPAC2012 AM1, PM3, PM5, PM6 ve PM7 gibi yarı deneysel moleküler orbital yöntemlerinden oluşmuş bir paket programdır (Mut, 2006).

CACHe ayrıca MNDO ve MNDO/3 gibi daha eski parametrelerle MNDO-d gibi daha yeni parametreleri de destekler. Sonuç olarak CACHe AM1'dan AM/d'ye kadar uzanır. Moleküler orbitaller, oluşum ısısı ve moleküler geometri türetici içerikler, titreşim spektrayı, moleküler geometriyi, kuvvet sabitlerini, moleküllerin diğer özelliklerini, radikalleri ve iyonları ölçmede kullanılır. Bu miktarlar reaksiyonel yörüngeleri ölçmede ve kimyasal tepkimeleri hal değişimlerini kullanarak ölçmede kullanılırlar (Foresman and Frisch, 1996).

MOPAC, Extended Huckel Teorisi ve ZINDO quantum kimyasal metodlarında olduğu gibi molekülü izole edilmiş atom ve elektronlarına parçalamak için gereken enerjiden çok, oluşum ısısını ölçer. Bununla beraber MOPAC2012 detaylarının anlaşılmasına gerek bırakmadan quantum teorisinden, termodinamikten ve yüksek matematikten birçok veri kullanır. Şimdi bu tip bir paket programla nelerin yapılabileceğini açıklayalım (CACHe help manuel).

2.11. Geometri Optimizasyonu

Bilgisayarlı hesaplama tekniğinde hesaplamalar moleküler sistem belirli bir geometride iken gerçekleştirilir. Moleküllerdeki yapısal değişiklikler molekülün enerjisinde ve diğer birçok özelliklerinde kayda değer değişiklikler gösterir. Molekülün yapısındaki küçük değişiklikler sonucunda oluşan enerjinin koordinata bağımlılığı potansiyel enerji yüzeyi olarak adlandırılır. Potansiyel enerji yüzeyi moleküler yapı ile sonuç enerjisi arasındaki ilişkidir. Bir molekül için potansiyel enerji eğrileri veya yüzeyi bilinirse denge durumundaki geometriye karşılık gelen minimum enerjili nokta bulunabilir (Cramer, 2004; Şimşir, 2014).

Yarı deneysel moleküler orbital hesaplamaların en çok kullanılan fonksiyonu moleküler geometrileri optimize etmek ve bu optimize geometrilere karşı gelen ΔH_f (oluşum ısı) gibi nicelikleri hesaplamaktır (Canavar, 2012).

Optimizasyondaki hesaplamalar molekülü tanımlayan kartezyen ya da dainternal koordinatlarla (bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları) verilmiş yaklaşık bir geometri optimize edilir ve enerji minimuma indirilir. Geometri, enerji değeri değişmeyinceye kadar değiştirilir. Bunun ölçüsü gradient norm değerinin sıfır olmasıdır. Gradient norm, atomik konumların fonksiyonu olarak moleküler sistemin enerjisinin değişim hızıdır (Mut, 2006).

Sıfır gradient değeri geometrinin minimum enerjide olduğunu gösterir. Gerçek gradient normu sıfıra düşürmek oldukça zordur. MOPAC7 ve MOPAC2012 programı için önerilen gradient norm değeri 0,4 ve alt değerleridir. Program çalıştıktan sonra oluşum ısı, iyonlaşma enerjisi, yük dağılımı ve dipol momenti değerlerini vererek durur. Kullanıcının isteğine göre belirli opsiyonlar yazılarak istenilen özellikler hesaplanabilir (Bingham, et al., 1975).

2.12. Tepkime Yolları

Geometri optimizasyonunun ve bu geometriye karşı gelen özelliklerin doğal sonucu tepkime seklinin bulunmasıdır. Yaklaşık tepkime koordinatı olarak alınan belirli bir geometrik koordinat, belirli oranlarda değiştirilir ve sistemin enerjisindeki değişiklikler gözlenir. Her bir değere karşı gelen enerji değerlerinin tepkime koordinatına karşı grafiği çizildiğinde yaklaşık bir tepkime profili elde edilir. Buradan aktivasyon enerjisi bulunabilir (Taşçı, 2004).

2.13. Diyabet

Diyabet sadece Türkiye'nin değil global dünyanın güncel sağlık sorunları arasında olup hızla yayılan ve ülke ekonomilerini etkileyen metabolik bir hastalıktır. Diyabetin dünyadaki prevalansı son 30 yılda dramatik olarak artmıştır. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu verilerine göre 2013 yılında dünyada yaklaşık 382 milyon diyabet hastası, varken 2035 yılında bu sayının 592 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (IDF 2014; Ovalı, 2014).

Diyabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca "akıp gitmek" anlamına gelen "diya+betes" ve "bal kadar tatlı" anlamına gelen "Mellitus" kelimelerinden türetilmiştir (Beyazıt, 2005; Esen, 2004).

Diyabet, Diabetes Mellitus (DM) genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle birlikte hiperglisemi ile sonuçlanan metabolik bir bozukluktur (Tierney, et al., 2002; Güvenç, 2014). Oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle organ ve işlev kayıplarına yol açarak, yaşam süresi ve kalitesini etkileyen, iş gücü kayıplarıyla sosyal ve ekonomik yükü ağır olan bir rahatsızlıktır (Olgun vd., 2010).

Diyabetin dünyada giderek daha fazla insanı etkilemekte olduğu ve diyabete bağlı ölümlerin üst sıralarda yer aldığı görülmektedir. Diyabet, yaşam boyu süren,

komplasyonları ile birey ve toplumu etkileyen, yaşam kalitesini azaltan, tedavi ve bakımda birden fazla disiplinin katılımını ve diyabetli kişinin bütüncül olarak değerlendirilmesini gerektiren bir hastalıktır (Aktaş, 2008; ADA 2011).

Diyabetik tedavide günümüzde bir çok yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan bu yöntem ve ilaçlar insülin üretimini artırarak veya glukoz üretimini azaltarak ya da ilgili dokulardaki hücre reseptörlerinde meydana gelen insülin direncini minimuma indirerek, farklı mekanizmalarla etki etmekte ve bozulmuş olan glukoz homeostasisini dengede tutmaya yardımcı olmaktadır (Baxter, 2008; Ovalı, 2014).

2.13.1. Diyabetin sınıflandırılması ve tanı kriterleri

Dünya sağlık örgütü (WHO) insüline bağımlı diyabetes mellitus (IDDM, tip1 diyabet) ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus (NIDDM, Tip 2 diyabetes mellitus) olmak üzere 2 temel klinik form tanımlamıştır (Al-Maweri, et al., 2013; Yasavul, 2003). Bunun dışında gebelikte görülen diyabet formunda mevcuttur bu gestasyonel diyabet olarak tanımlanmaktadır (Avcil, 2014).

2.13.1.1. Tip 1 diyabet

Pankreas beta hücrelerinin harabiyetine bağılı olarak mutlak insülin eksikliği ile daha çok çocuk ve gençlerde akut olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm diyabetlilerin %5 'inin Tip 1 diyabetli olduğu bildirilmiştir (ADA, 2012). Genellikle 30 yaşından önce başlar. Polidipsi, poliüri, kilo kaybı gibi diyabet belirtileri şiddetlidir. Ketoasidoz koması, hipoglisemi gibi akut komplasyonların çok yaşandığı diyabet tipidir (Durna, Z., 2005; Karaca, 2006).

Tip1 diyabetes mellitus görülme sıklığı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır (Al-Maweri, et al., 2013). Yapılan çalışmalar genetik faktörler, çevresel

faktörler ve otoimmünite gibi birçok faktörün tip 1 diyabet etiyolojisinde yer aldığını göstermektedir (Jensen and Zhou, 2013; Nokoff and Rewers, 2013).

Tip 1 diyabet gelişmesinde etkili olan faktörlerden biri de çevresel faktörlerdir. Viral enfeksiyonlar, diyet (inek sütü, nitrozaminler), toksinler ve stres tip 1 diyabet gelişiminde etkili olan çevresel faktörlerdir (Avcil, 2014). Genetik ve çevresel faktörlerin indüklenmesi ile birlikte oluşan otoimmün süreç ile birlikte pankreas adacık hücrelerinde devam eden ve yavaş yavaş ilerleyen yıkımla birlikte insülin salgılanması azalır. Pankreastaki adacık hücrelerinin %80-90'ının harabiyeti sonucunda diyabetin klinik bulguları ortaya çıkar (Dong, et al., 2013).

2.13.1.2. Tip 2 diyabet

Dünyada en sık rastlanan diyabet tipidir. Tüm diyabetlilerin yaklaşık %89'u Tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabet genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkan, yaş arttıkça görülme sıklığı artan, diyabet belirtilerinin hafif olduğu, bazen de hiç olmadığı, kronik komplikasyonların sık görüldüğü diyabet tipidir. Tip 2 diyabet obezite, dokularda insülinin kullanılamaması (insülin direnci) ve insülin sekresyon bozukluğu ile karakterizedir. Tip 2 DM oluşumunda iki süreçten söz edilmektedir; bunlardan birine göre pankreas yeterince insülin üretemez ve glikoz hücre içine giremez; diğerine göre ise hücreler insüline direnç gösterir ya da karbonhidratların parçalanması sonucu oluşan glikozun kontrolünde insülin kullanılamaz (Esen, 2004; Durmaz, 2007).

Hastalık ilerledikçe, insülin salgılanmasındaki bozukluk daha da ilerler ve genellikle hastalara insülin vermek bir zorunluluk haline alır (Eberhart, et al., 2004; Güvenç, 2014).

Tip I ve Tip II diyabetes mellitus arasındaki benzerlik ve farklılıkları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Tip I ve Tip II diyabetes mellitus arasındaki benzerlik ve farklılıklar

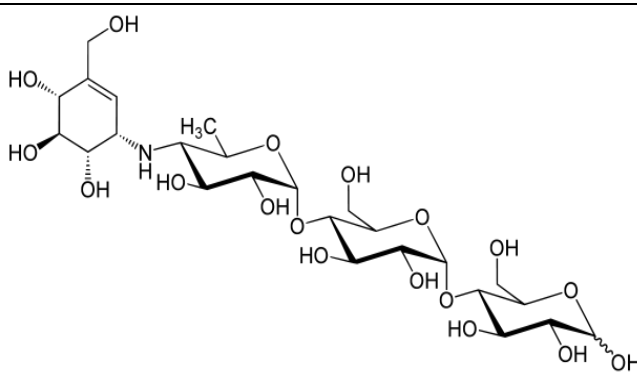
| TİP I | TİP II |
|---|--|
| *Başlangıç yaşı 30 yaşının altındadır. | * Başlangıç yaşı 35-40 yaş ve üzeridir. |
| * Ailede diyabet öyküsü mevcut değildir. | * Ailede diyabet öyküsü yaygındır. |
| * Daha çok sonbahar-kış aylarında görülmeye başlanmıştır. | * Mevsimlerle ilişkisi yoktur |
| * Kilo kaybı olduğu için genellikle kişiler zayıftır | * Kişiler genellikle obezdir |
| * Belirtiler ani başlar hızlı ilerler. | * Yavaş başlayıp, yavaş ilerler. |
| * Belirtilerin derecesi ağırdır. | * Belirtilerin derecesi hafiftir |
| * İdrarda glikoz ve aseton vardır. | * İdrarda glikoz vardır. |
| * Ketoasidoza eğilim fazladır. | * Ketoasidoza eğilimi azdır. |
| * Serum insülin düzeyi düşüktür ya da yoktur. | *Genellikle insülin düzeyi düşüktür fakat yükselebilir |
| *Tedavide insülin kullanımı şarttır | *Genellikle diyet ve OAD ile kontrol edilebilmektedir. |
| * Teşhisi kolay konulmaktadır. | *Tanı koymak daha zordur. |
| * İnsüline rezistans vardır. | * İnsüline duyarlıdır. |
| *Kronik komplikasyonlar görülebilmektedir. | * Kronik komplikasyonlar görülebilmektedir. |

(Karaöz, 1997; Delgen vd, 1999; Yılmaz, 2002).

2.13.2. Diyabet ilaçları

2.13.2.1. Akarboz (D1)

Çizelge 2.2. Akarboz ilaç molekülünün özellikleri

| Akarboz | |
|---|--|
|  | |
| Molekül Formülü | $C_{25}H_{43}NO_{18}$ |
| Molekül Ağırlığı | 645,60 g/mol |
| IUPAC İsmi | (2R,3R,4R,5S,6R)-5- {[(2R,3R,4R,5S,6R) -5- {[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4-dihydroxy-6-methyl-5- {[(1S,4S,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-yl] amino } oxan-2-yl] oxy } -3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl] oxy } -6-(hydroxymethyl) oxane-2,3,4-triol |
| Erime Noktası | 152°C ila 155°C |
| Yarılanma süresi | 2 saat |
| Sudaki Çözünürlüğü | 1.48e+02 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan anti-diyabetik bir ilaçtır. Diyet ile kontrol edilemeyen yeni tip 2 diabetikler, insülinotropik ajanlarla kilo alan ve hipoglisemi riski artan yaşlılarda ve komorbid hastalıkları bulunan ileri yaştaki hastalarda ilk tercih olabilir. Akarboz bir alfa-glukozidaz inhibitörüdür. Alfa-Glukozidaz büyük karbohidrat moleküllerini parçalayarak glukozu açığa çıkaran bir enzimdir (Kılıçdağı, 2008).

Akarboz, karbonhidratların sindirilmesi için gerekli olan glikozit hidrolaz enzimlerini inhibe eder. Özellikle ince bağırsakların iç yüzeyinde bulunan fırça kenar enzimleri ve pankreastan salgılanan alfa amilaz enzimlerini inhibe eder. Pankreastan salgılanan alfa amilaz enzimi ince bağırsak lümeninde karmaşık (kompleks) nişastaları oligosakkaritlere parçalar (Kayaalp, 1998). Alfa-glukozidaz enzimi ise yine ince bağırsaklarda bu oligosakkaritleri, trisakkarit, disakkarit ve sonuçta glukoz ve öteki monosakkaritlere parçalar. Bu enzimlerin inhibe edilmeleri karmaşık karbohidratların sindirimlerini büyük ölçüde azaltır. Bu sayede dolaşıma giden glukoz miktarı azalır çünkü besinle alınan karbohidratlar glukoz moleküllerine yıkılamazlar. Diyabetik hastalarda bu ilaçların kullanılması, kısa zaman dilimleri için kan glukoz seviyesinin düşmesine (özellikle tokluk kan şekeri değerlerinin), uzun zaman zarfında ise hemoglobin A_{1c} seviyesinin hafifçe azalmasına neden olur. Akarboz diyabetik hastalarda kullanılan oral hipoglisemik ilaçların (sülfonilüreler, insülin ya da metformin gibi) etkinlikleri arttırmak amacıyla genellikle bu ilaçlarla kombine halde kullanılır (Sinha and Kumar, 2012).

2.13.2.2. Metformin (D2)

Çizelge 2.3. Metformin ilaç molekülünün özellikleri

| Metformin | |
|--------------------|---|
| | |
| Molekül Formülü | C ₄ H ₁₁ N ₅ |
| Molekül Ağırlığı | 129,16 g/mol |
| IUPAC İsmi | 1-carbamimidamido-N,N-dimethylmethanimidamide |
| Yarılanma Süresi | 8-12 saat |
| Erime Noktası | 223°C ila 226°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 1.38e+00 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com.

Metformin oral yolla kullanılan bir anti diyabetiktir. Tip II diyabette (insüline bağımlı olmayan) hem bazal hem de postprandial plazma glukoz seviyelerini düşürür. Karaciğerde glukoz yapımını ve glukozun bağırsaklardan emilimini azaltır, insülin duyarlılığını artırır. Metformin tedavisi ile açlık insülin seviyeleri ve gün boyu plazma insülin yanıtı azalırken, insülin sekresyonu uyarılmaz. Metformin tedavisi ile elde edilen açlık kan şekeri seviyelerindeki düşüş, açlık hiperglisemi seviyeleri ile orantılıdır (Sharma, 2011).

Özetle; Metformin;

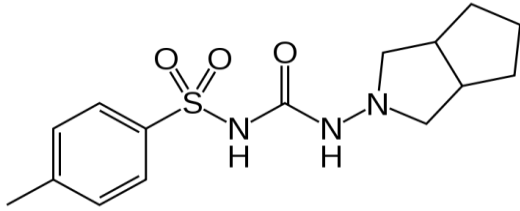
- ✓ İnsülin duyarlılığını arttırarak,
- ✓ Kaslarda glukoz utilizasyonunu arttırarak,

- ✓ Hepatik glukoz üretimini azaltarak,
- ✓ Glukoz ve yağ asidi metabolizmasında rol oynayan AMPK yolağının aktivasyonunu arttırarak etki gösterir (Hundal, et al., 1992).

DM2'de metformin kullanımı ekonomik olması, kilo kaybını arttırması, hipoglisemiye sebep olmaması ve glukoz düşürücü etkisi sebebiyle European Association for the Study of Diabetes (EASD) ve American Diabetes Association (ADA) tarafından tavsiye edilmektedir. DM2'li obez hastalarda kan glukoz seviyesini kontrol etmede metformin kullanımını öngören yayınların yanında obez olmayan DM2'li hastalarda da metformin kullanımında kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde metforminin etkinliğini destekleyen yayınlar bulunmaktadır (Ito, et al., 2010).

2.13.2.3.Gliklazid (D3)

Çizelge 2.4. Gliklazid ilaç molekülünün özellikleri

| Gliklazid | |
|--|---|
|  | |
| Molekül Formülü | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S |
| Molekül Ağırlığı | 321,411 g/mol |
| IUPAC İsmi | 3-[(3aR,6aS)-octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yl]-1-(4 methylbenzenesulfonyl)urea |
| Yarılanma Süresi | 10-24 saat |
| Erime Noktası | 180°C ila 182°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 1.90e-01 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com

Gliklazid, sülfonilüre grubu ilaçlardan biridir. Kan şekerini düşürücü bir ilaçtır. Glukoz metabolizması üzerine olan etkileri yanında mikrovasküler etkileri de bulunmaktadır. Kandaki şeker seviyesinin kontrolüne yardımcı olur (Ajjan, 2006). Gliklazid pankreas adacıklarındaki beta hücreleri tarafından üretilen insülin salgılanmasını artırır. Beslenme sırasında pankreasın insülin salgılama zamanını öne alır. Böylece gliklazid, açlık glisemisini normal sınırlar içinde tutar, postprandiyal veya reaksiyonel hiperglisemiye önler ve gün boyu sürekli bir glisemi stabilitesi sağlar (Özbaş, 2011).

2.14. Tansiyon

Tansiyon ya da kan basıncı, kalbin pompaladığı kanın damar duvarında oluşturduğu basınçtır ve mmHg olarak ifade edilir (Türk Kardiyoloji Derneği, TKD, 2000).

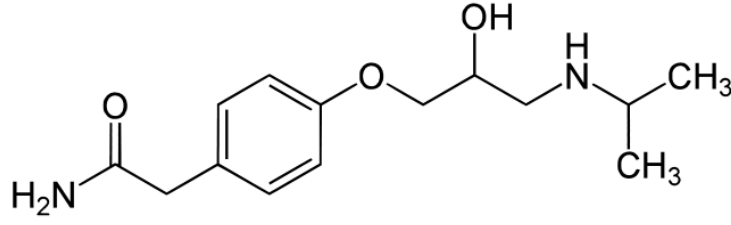
Tansiyonun belirli normal değerleri vardır. Tansiyonun bu değerlerin altına düşmesi veya üstüne çıkması sağlık için zararlı olmaktadır. Tansiyonun iki şekli vardır: Büyük tansiyon (sistolik kan basıncı), kalbin kasılması yani kalbin kanı damarlara atması esnasındaki ölçülen tansiyondur ve yetişkin insanlar için normal değerleri 10 ila 14 cm (cıva basıncı) arasındadır. Küçük tansiyon ise, kalbin gevşediği yani kanın kalbe dolduğu sırada ölçülen kan basıncı olup, normalde 9 cm cıva basıncını geçmemelidir. Tansiyon bebeklerde oldukça düşük değerlerdedir. Yaş ilerledikçe bu değerler artmaya başlar ve yetişkinlerdeki değerlere yükselir (Şahin, 2012).

Bir kimsede hipertansiyon (yüksek kan basıncı) var diyebilmek için büyük tansiyonun 14'ten, küçük tansiyonun 9 cm cıva basıncından yüksek olması gerekir. Hipertansiyonu değerlendirmede özellikle küçük tansiyon önemiyet arz eder. Bununla beraber bir kimsede tansiyon düşüklüğü var diyebilmek için, büyük tansiyonun 10 cm cıva basıncının altında olması gerekir. Yani tansiyon düşüklüğü değerlendirilirken, büyük tansiyon dikkate alınır (Türk Kardiyoloji Derneği, TKD, 2000).

2.14.1.Tansiyon ilaçları

2.14.1.1. Atenolol (T1)

Çizelge 2.5. Atenolol ilaç molekülünün özellikleri

| Atenolol | |
|---|--|
|  | |
| Molekül Formülü | C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ |
| Molekül Ağırlığı | 266,3 g/mol |
| IUPAC İsmi | 2-(4-{2-hydroxy-3-[(propan-2-yl)amino]propoxy}phenyl)acetamide |
| Yarılanma Süresi | |
| Erime Noktası | 152°C ila 155°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 1.33E+004 mg/L (at 25 °C) |

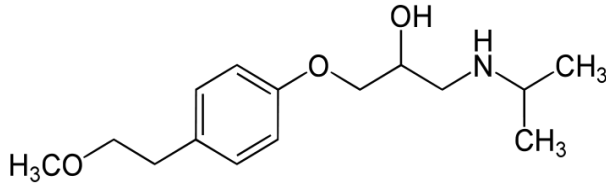
www.drugbank.com

Atenolol, kendine özgü semptomimetik ya da membran stabilizasyon özelliklerine sahip olmayan bir beta-1-selektif adreno reseptör blokeridir. Atenolol oldukça hidrofilik özellikte bir maddedir, kan-beyin bariyerini çok sınırlı ölçüde geçer. Bu nedenle merkezi sinir sisteminde yan etki görülme sıklığı azdır (Saygeçitli, 2013).

Atenolol esas olarak kalbin beta reseptörlerini etkilemektedir, bu nedenle selektif olmayan beta reseptör blokeri ajanların tersine, selektif olmayan beta blokerlerini tolere edemeyen kronik obstrüktif akciğer hastalığına sahip kişilerde kullanılabilir, ancak akciğer fonksiyonları dikkatle takip edilmelidir. Doz arttıkça beta-1 selektif özellik azalır. Beta blokerlerinin olumsuz inotropik ve kronotropik etkileri vardır ve katekolaminlerin etkisini inhibe ederler, sonuçta kalp atışı ve kan basıncı azalır (Abreu, 2003).

2.14.1.2. Metoprolol (T2)

Çizelge 2.6. Metoprolol ilaç molekülünün özellikleri

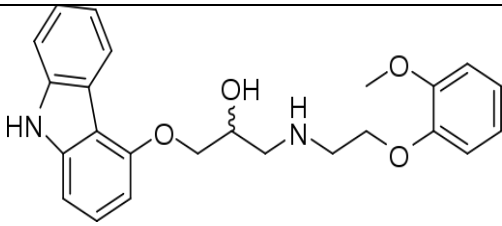
| Metoprolol | |
|--|---|
|  | |
| Molekül Formülü | C ₁₅ H ₂₅ NO ₃ |
| Molekül Ağırlığı | 267,36 g/mol |
| IUPAC İsmi | {2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propyl}(propan-2-yl)amine |
| Yarılanma Süresi | 3-7 saat |
| Erime Noktası | 120°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 1.69E+004 mg/L (at 25 °C) |

www.drugbank.com

Metoprolol, kalpte sinüs ritmi hızını yavaşlatır. Atriyoventriküler iletiyi deprese eder. Egzersizde ve istirahat durumunda kalp debisini düşürür. Refleks taşikardiyi önler. Önceden miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda reinfarkt önler. Katekolaminlerin vazokonstriktif etkisini nötralize eder ve periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncının düşmesini sağlar (Dündar vd, 1998). Hipertansiyonda tek başına yada diğer ilaçlarla birlikte kullanılır (Gacar vd, 2005)

2.14.1.3.Karvedilol (T3)

Çizelge 2.7. Karvedilol ilaç molekülünün özellikleri

| Karvedilol | |
|--|---|
|  | |
| Molekül Formülü | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ |
| Molekül Ağırlığı | 406,47 g/mol |
| IUPAC İsmi | [3-(9H-carbazol-4-yloxy)-2-hydroxypropyl][2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amine |
| Yarılanma Süresi | 7-10 saat |
| Erime Noktası | 114,5°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 4,44e-03 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com

Karvedilol güçlü bir antioksidandır ve serbest oksijen radikallerinin yapımını azaltabilir veya inhibe edebilir, böylece kardiyovasküler hastalıkların daha da ilerlemesini durdurabilir. Endojen savunma mekanizmalarından, reaktif oksijen radikallerinin üretimine doğru bir dengesizlik olan oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır; oksidatif stres hücrel komponentlere zarar vererek, organ fonksiyonunda bozulmaya yol açmaktadır. Böylelikle, bu serbest radikallerin üretimini azaltan maddeler kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini durdurabilir (Geranmayegen, et al., 1998; Chakraborty, et al., 2009).

2.15. Kolesterol

Kolesterol, hayvanların vücut dokularındaki hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasında taşınan bir sterol, yani bir steroid ve alkol birleşimidir (Tokgöz, 2014). Yağların sindiriminde kullanılan safranin bileşimine girer, steroid hormonların ve D vitamininin ön maddesidir (Mahan and Arlin, 1992; Wetherilt, 1998; Dirim, 2000; Baysal, 2002). Kolesterol hem vücut tarafından üretilir hem de yiyeceklerden sağlanır (Baysal, 2002). Kandaki kolesterolün yaklaşık olarak % 20-30'u besinlerden sağlanır (Wetherilt, 1998; Baysal, 2002; Birsen, 2004).

Kolesterol karaciğerden hücrelere ve hücrelerden tekrar karaciğere kan yoluyla taşınır. Kolesterol ve diğer yağlar kanda erimedikleri için lipoprotein denen paketler halinde taşınırlar. Bunlardan kolesterolü taşıyanlar iki cinstir, bunlar kötü kolesterol olarak bilinen LDL-Kolesterol ve iyi kolesterol olarak bilinen HDL- Kolesteroldür (Saran, 2014).

LDL kolesterol kanda kolesterolü taşıyan başlıca pakettir. Kanda yüksek olduğu zaman damarların iç yüzüne yapışıp buralarda plaklar oluşturur. Kolesterol dışındaki bazı maddelerin de eklenmesiyle bu plaklar büyür ve bunlar üzerinde oluşan çatlaklarda oluşan pıhtılar damarları tıkar. Çağımızda çok yaygın olan bu hastalık damar sertliği

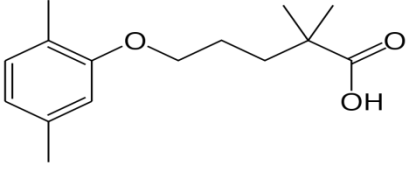
olarak bilinir. Damar tıkanıklığı kalp damarlarında olmuşsa kalp krizine, beyin damarlarında olmuşsa felce neden olur (Baysal, 2002; Duyff, 2003).

Kandaki kolesterolün bir bölümü de HDL-Kolesterol adı verilen paketlerin içinde taşınır. HDL-Kolesterol damarlarda kolesterolün birikimini önler. Yapılan araştırmalar HDL- Kolesterolü yüksek olan kişilerde kalp hastalığının daha az olduğunu göstermiştir (Becker, 2001; Oğuz, 2014).

2.15.1.Kolesterol ilaçları

2.15.1.1.Gemfibrozil (K1)

Çizelge 2.8. Gemfibrozililaç molekülünün özellikleri

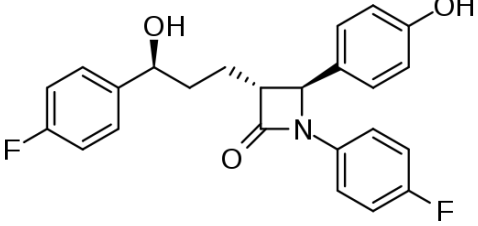
| Gemfibrozil | |
|--|--|
|  | |
| Molekül Formülü | $C_{15}H_{22}O_3$ |
| Molekül Ağırlığı | 250,33 g/mol |
| IUPAC İsmi | 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid |
| Yarılanma Süresi | 1,5 saat |
| Erime Noktası | 62 °C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 2.78e-02 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com.

Gemfibrozil, oral yoldan kullanılmaya uygun bir lipid düzenleyicisidir. Kimyasal yönden halojeniz fenoksipentanoik asittir. Gemfibrozil düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (kötü kolesterol) ve trigliserid konsantrasyonunu azaltarak ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (iyi kolesterol) konsantrasyonunu yükselterek hipolipidemik etkilerini gösterir (Vikas Parikh and Karkhanis, 2011).

2.15.1.2.Ezetimib (K2)

Çizelge 2.9. Ezetimib ilaç molekülünün özellikleri

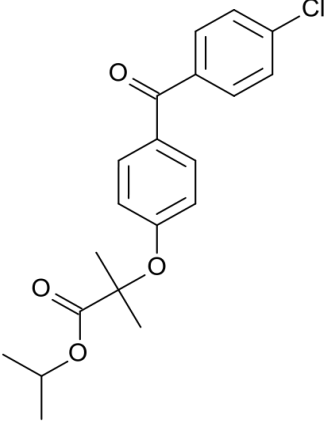
| Ezetimib | |
|--|--|
|  | |
| Molekül Formülü | C ₂₄ H ₂₁ F ₂ NO ₃ |
| Molekül Ağırlığı | 409,42 g/mol |
| IUPAC İsmi | (3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one |
| Yarılanma Süresi | 22 saat |
| Erime Noktası | 163°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 8.46e-03 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com

Ezetimib trigliseritlerin veya yağda çözünen vitaminlerin artmasını etkilemeden kolestrol absorpsiyonunu engelleyen kolestrol absorpsiyon inhibitörlerinin yeni bir üyesidir. Ezetimib ince bağırsağın tüylü çeperlerinde toplanarak kolestrol emilimini azaltır ve bu şekilde bağırsak kolestrolünün karaciğere gitmesini azaltır. Karaciğer kolestrol depolarında azalma ve kandan kolestrol kleresinde artış olur. Ezetimib safra asidini artırmaz ve karaciğerde kolestrol sentezini inhibe etmez (Kumar, et al., 2011).

2.15.1.3.Fenofibrat (K3)

Çizelge 2.10. Fenofibrat ilaç molekülünün özellikleri

| Fenofibrat | |
|---|---|
|  | |
| Molekül Formülü | $C_{20}H_{21}ClO_4$ |
| Molekül Ağırlığı | 360,831 g/mol |
| IUPAC İsmi | propan-2-yl 2-{4-[(4-chlorophenyl) carbonyl]phenoxy}-2-methylpropanoate |
| Yarılanma Süresi | 20 saat |
| Erime Noktası | 80,5°C |
| Sudaki Çözünürlüğü | 7.07e-04 g/l (at 25 °C) |

www.drugbank.com

2005 yılında bulunan fenofibrat, aktif metaboliti olan fenofibrik asit, trigliserid sentezini baskılamak sureti ile plazma trigliserid seviyesini belirgin biçimde düşürür (Taş, 2010). Ayrıca total kolesterol, Düşük Dansiteli Lipoprotein, apolipoprotein B ve trigliseridce zengin lipoprotein olan Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (ÇDDL) miktarında da anlamlı bir azalmaya neden olur. Buna ilave olarak trigliserid oranı yüksek lipoproteinlerin (ÇDDL gibi) yıkılmasını da hızlandırır (Gupta, et al., 2010).

Fenofibratın ayrıca trombosit ve eritrosit agregasyonunu önlediği, plazma fibrinojen konsantrasyonunu azalttığı ve bu özelliklerinin aterosklerozdan korunma tedavisine ek yarar sağlayabileceği belirtilmektedir (Erol vd, 2007). Hiperlipoproteinemili hastalarda (özellikle Tip V), plazma ürik asit düzeyleri yaklaşık %20 oranında artar. Fenofibrat'ın ürikozürik aktivitesi de vardır. Bu özelliği de hastaya ek bir yarar sağlar. Fenofibrat'ın gastrointestinal kanaldan emilimi iyidir (El-Gindy, 2005).

2.16. Tezde Kullanılan İlaç Moleküllerine İlişkin Örnek Çalışmalar

Sinha ve Kumar 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada; Akarboz ilaç molekülünün spektrofotometrik tayini için hassas bir kinetik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem, alkali ortamda güçlü bir oksitleyici madde (potasyum permanganat (1×10^{-2} M) ile etkileştirmek suretiyle akarboz oksidasyonunu içermektedir. Akarboz, 0.1 M HCl (pH=1.2) ve fosfat tamponu (pH=6.8) ile mide-bağırsak ortamına benzetilerek hazırlanmış ortamda bekletilmiştir. Reaksiyon kinetiği, oda sıcaklığında 20 dakika boyunca tespit edilmiştir. Reaksiyon kinetiği birinci dereceden 610 nm 'de tespit edilmiş ve oluşan manganat iyonlarının absorbansı izlenmiştir. Absorbansın 2-20 µg / ml konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu bulunmuştur. Önerilen yöntem, yeni bir kontrollü salım sağlayan dozaj formunda ilaç tahmini için kullanılmıştır. Bu kinetik metodun bildirilen diğer metotlara karşı çok daha avantajlı olduğu bulunmuştur.

Önerilen metod başarılı bir şekilde ilaç kütlesinin niceliksel miktarında, ani salım ve geç salınım şekillerinde kullanılabilir (Sinha and Kumar, 2012).

Daı ve arkadaşları 2010 yılında yapmış oldukları çalışmada; Valibose, Miglitol, Voglibose, Akarboz gibi dört anti-diyabetik ilacın ayırımı için bir HPLC-UV metodu geliştirmiştir. Ayırma 210 nm dalga boyunda bir ters-faz kromatografisi ile acetonitrilephosphate tampon (pH=8) çözeltisi kullanılarak başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, pozitif iyonizasyon modunda ESI-MS ile bağlanmış bir yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi de kurulmuştur. Bu iki yöntem başarılı bir şekilde uygulanmıştır ve bu anti-diyabetik ilaçların eş zamanlı aşılarda kullanılabilceği bulunmuştur (Daı, et al., 2010).

Mohsen-Nia ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada, Atenolol, Propranolol ve n-oktanol/su ayrılma katsayıları, yüksek absorpsiyona denk gelen dalga boyunda T=(298,15, 310,15 ve 314,15 K) ultraviyole (UV) spektroskopi yöntemi ile deneysel olarak tespit edilmiştir. Sonuçlara göre propranolol ve atenolol n-oktanol/su ayrılma katsayıları sıcaklık artışı ile artış göstermiştir. Bu çalışmanın deneysel verileri ayrıca faz dengesi ilişkilendirilmesi kabiliyeti incelemek için kullanılmıştır. Deneysel veriler NRTL ve UNIQUAC etkinlik katsayısı modelleri, ikili etkileşim parametreleri kullanılarak korelasyon dengeleri belirlenmiştir. (n-oktanol + propranolol + su) ve (n-oktanol + atenolol + su) sistemleri belirlenerek deneysel ve hesaplanan kütle fraksiyonları arasındaki ortalama kök-kare sapmalar (RMSD) hesaplanmıştır. T=298,15 K'de Propranolole ($\log P_{ow} = 3.12 \pm 0.14$) göre Atenololün ($\log P_{ow} = 0.16 \pm 0.01$) daha hidrofobik olduğu sonucuna varılmıştır (Mohsen-Nia, et al., 2012).

Kumar ve arkadaşları 2011 yılında Ezetimib ürünlerin belirlenmesi için çok yönlü doğru hassas ve ekonomik bir yöntem geliştirmiştir. 745 nm absorbans değeri sırasıyla ezetimibe tayininde kullanılmıştır. Bu yöntem, ezetimib için 10 ug / mL konsantrasyon aralığında Beer Kanununa uygun olmuştur. Analiz sonuçları, önerilen

yöntemin doğrusalılığı, doğruluk ve hassasiyet için istatistiksel olarak onaylanmıştır (Kumar, et al., 2011).

Le ve arkadaşları 2008 yılında, Fenofibratın yapısı ve UV spektrasi, B3LYP de zamana bağlı yoğunluk fonksiyonu teorisi (TDDFT) yönteminde 6-31G (d) B3LYP / 6-311G (d, s) ve B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) temel seviyeleri kullanılarak gaz fazında ve çözeltilde değerlendirilmiştir. Çözücü etkilerinde (PCM) modeli dikkate alınmıştır. Hesaplanan sonuçlar dielektrik ortamın fenofibrat molekülerinin geometrisi üzerinde hafif etkisi olduğunu göstermiştir. Gaz fazında HOMO → LUMO ve HOMO-1 → LUMO geçiş ile ilişkili olan UV bölgesinde izin verilen uyarılmış durum vardır. THF, etanol ve DMSO için λ_{max} değerleri 284, 285 ve 288 nm, deneysel verilerde ise λ_{max} değerleri sırasıyla 285, 286 ve 287 nm olması verilerin iyi bir uyum içinde olduğu doğrulamaktadır (Le, et al., 2008).

İnsan plazması içinde, Gemfibrozil belirlenmesi için UV-görünür bölge (HPLC-UV) yöntemi ile, hassas, doğru ve hızlı, yüksek performanslı sıvı kromatografisi geliştirilmiştir. Bu yöntem gemfibrozilin bir farmakokinetik ve biyoeşdeğerlik çalışmasında uygulanmıştır. Gemfibrozil ve iç standart (Naproxen) doğrudan elüsyon ile katı faz ekstraksiyon yöntemi kullanılarak sonuç edilmiştir. Yıkama sıvıları 222 nm 'de UV taraması ile nicelleştirilmiştir. Analitik çalışma süresi az 12.5 dakika olarak belirlenmiştir. Yöntemin doğru olduğu 0,202-50,070 $\mu\text{g/mL}$ hassas aralığında kanıtlanmıştır (Nagamalleswara Rao, et al., 2012).

Singh ve arkadaşları 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada Gliklazidin saf formda ya da farmasötik bir katı dozaj formunda kullanılmak üzere basit ve hassas bir spektrofotometrik yöntem uygulamışlardır. Diklorometan içinde gliklazidin emilimi maksimum 232 nm olarak bulunmuştur. Beer yasası aralığı 0,25-80 $\mu\text{g/mL}$ olarak kullanılmıştır. Yüzde kurtarma ve plasebo girişim sonucu yöntemi yaygın yardımcı maddelerin varlığından etkilenmediğini göstermektedir. Tablet içindeki gliklazid yüzdesi deney % 99 bulunmuştur. Yöntem dökme ve katı dozaj formunda gliklazidin

rutin tahmini için geliştirilmiştir ve duyarlılık ve hassasiyetin belirlenmesi için doğruluğu kanıtlanmıştır (Singh, et al., 2011).

Metoprolol çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklarda yaygın olarak kullanılan beta-blokerdir. Aşırı doz kullanımına bağlı olarak biyolojik matrislerinde metoprolol tartarat kantitatif tayini için hızlı ve kolay bir yöntem gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde terapötik izlemenin yanı sıra zehirlenme olguları da yararlı olmuştur. Metoprolol tartarat UV-VIS nicel analizi için iki ana yöntem olan UV direkt yöntem ve potasyum permanganat ile oksidatif yöntemi kullanılarak yapılan bu araştırmada doğrulama için hedeflenen parametreler özgüllük, aralık, algılama ve miktar limitleri, doğruluk ve hassasiyet olmuştur (Bădulescu, et al., 2008).

Sharma ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada Metformin hidrokloridin tablet dozaj formunda belirlenmesi için basit, ekonomik, hassas, doğru ve ikinci türev spektrofotometrik bir yöntem geliştirmişlerdir. İlacın kantitatif tayini 233.8 nm'de ölçülen ikinci türev değerler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 233.8 nm'de yapılan kalibrasyon grafiği korelasyon katsayısı 0,9979 ile 4-20 µg / mL konsantrasyon aralığında doğrusaldır. Yöntemin tablet ve dozaj formunda metformin hidroklorür belirlenmesi için kullanılabileceği kanıtlanmıştır (Sharma, et al., 2011).

3.TEORİK HESAPLAMALAR

3.1. Hesaplamalar ve Bulgular

3.1.1. İlaç moleküllerinin semiempirik yöntemlerle hesaplanması

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 PM6, PM7 hesaplama yöntemi ile hesaplamalar gaz fazında, sulu ($\epsilon=78,4$) (Hori, et al., 2003) fazda ve kan ($\epsilon=58$) (Traille, 2008) fazında T=298K ve T=310K'de yapılmıştır (Foresman and Frisch, 1996). Hesaplama sonuçlarından moleküllerin entalpi (H), oluşum ısıları (H_f), entropi (S), ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin olası H-bağları okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbert Enerjisi (ΔG ve ΔG_f) değerleri, ürün ve etkileşim kararlılıkları hesaplanmıştır (Cramar, 2004; Şimşir, 2014).

3.1.2. İlaç moleküllerinin Mopac2012 programına göre termodinamik hesaplamaları

3.1.2.1.ΔG_f (Kinetik) hesaplamaları

Tekli, ikili ve üçlü ilaç molekülleri ayrı ayrı gaz fazında, sulu ($\epsilon=78,4$) fazda ve kan ($\epsilon=58$) fazında $T=298K$ ve $T=310K$ 'de Mopac 2012 programında PM6 ve PM7 yöntemiyle ΔH_f (oluşum ısısı), ΔH (entalpi) ve ΔS (entropi) değerleri okunmuştur. Elde edilen ΔH_f , ΔS değerlerinden ΔG_f aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır. D1 molekülü için PM6 ve PM7 yöntemiyle hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH_f , ΔS değerleri kullanılarak ΔG_f hesapları aşağıdaki gibi örneklendirilmiştir.

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S \quad (3.1)$$

$$\Delta G_f = -820,500(\text{kcal/mol}) - (298 \text{ K} \times 267,630 \text{ cal/molK} \times 10^{-3})$$

$$\Delta G_f = -900,254 \text{ kcal/mol}$$

3.1.2.2.ΔG (Termodinamik) hesaplamaları

Bilgisayar hesaplamaları sonucu elde edilen ΔH ve ΔS değerlerinden yararlanılarak Eşitlik 3.2 yardımıyla ΔG aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır. D-1 molekülü için PM6 ve PM7 yöntemiyle hesaplamalar sonucu elde edilen ΔH , ΔS değerleri kullanılarak ΔG hesapları aşağıdaki gibi örneklendirilmiştir.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (3.2)$$

$$\Delta G = 30240,935 (\text{cal/mol}) - (298K \times 267,630 \text{ cal/mol} \times 10^{-3})$$

$$\Delta G = -49,513 \text{ kcal/mol}$$

Eşitlik 3.1 ve Eşitlik 3.2 kullanılarak hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerleri Çizelge 3.1-3.24 'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| D1 | -820,500 | 30240,935 | 267,630 | -900,254 | -49,513 |
| D2 | 40,105 | 7685,564 | 105,945 | 8,533 | -23,886 |
| D3 | -101,881 | 14377,016 | 167,967 | -151,935 | -35,677 |
| K1 | -150,403 | 14036,662 | 171,210 | -201,423 | -36,984 |
| K2 | -151,074 | 17679,854 | 191,435 | -208,122 | -39,368 |
| K3 | -117,961 | 16776,884 | 182,859 | -172,453 | -37,715 |
| T1 | -128,811 | 14186,636 | 162,870 | -177,346 | -34,349 |
| T2 | -128,295 | 14875,371 | 172,501 | -179,700 | -36,530 |
| T3 | -82,917 | 18831,832 | 205,276 | -144,089 | -42,340 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.2. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| D1 | -858,035 | 31333,056 | 280,920 | -941,749 | -52,381 |
| D2 | 23,954 | 7799,980 | 103,689 | -6,945 | -23,099 |
| D3 | -127,200 | 14538,710 | 162,506 | -175,627 | -33,888 |
| K1 | -162,693 | 14076,221 | 164,341 | -211,667 | -34,897 |
| K2 | -168,311 | 18016,430 | 192,755 | -225,752 | -39,425 |
| K3 | -130,966 | 16826,572 | 182,078 | -185,225 | -37,433 |
| T1 | -149,295 | 14508,965 | 163,299 | -197,958 | -34,154 |
| T2 | -143,578 | 15217,708 | 173,566 | -195,301 | -36,505 |
| T3 | -102,148 | 19181,587 | 204,321 | -163,036 | -41,706 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.3. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| D1 | -818,247 | 32499,689 | 275,181 | -903,553 | -52,807 |
| D2 | 40,665 | 8149,191 | 107,294 | 7,404 | -25,112 |
| D3 | -100,848 | 15394,475 | 171,663 | -154,063 | -37,821 |
| K1 | -149,205 | 14961,123 | 165,072 | -200,377 | -36,211 |
| K2 | -145,417 | 19099,666 | 196,515 | -206,336 | -41,820 |
| K3 | -116,743 | 17979,692 | 186,513 | -174,562 | -39,839 |
| T1 | -124,895 | 15432,669 | 174,419 | -178,965 | -38,637 |
| T2 | -125,770 | 15936,651 | 176,066 | -180,350 | -38,644 |
| T3 | -81,549 | 20192,649 | 209,689 | -146,553 | -44,811 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.4. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K)

| 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 | -855,707 | 33402,802 | 281,749 | -943,049 | -53,939 |
| D2 | 24,565 | 8468,221 | 108,466 | -9,059 | -25,156 |
| D3 | -126,257 | 15756,773 | 169,751 | -178,880 | -36,866 |
| K1 | -161,279 | 14706,936 | 158,022 | -210,266 | -34,280 |
| K2 | -164,376 | 19309,666 | 197,733 | -225,673 | -41,988 |
| K3 | -129,755 | 18141,768 | 188,493 | -188,188 | -40,291 |
| T1 | -147,038 | 15616,345 | 171,149 | -200,094 | -37,440 |
| T2 | -141,277 | 16287,561 | 176,954 | -196,133 | -38,568 |
| T3 | -100,879 | 20568,844 | 209,009 | -165,672 | -44,224 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.5. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K)

| 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 | -824,418 | 28206,678 | 251,375 | -899,328 | -46,703 |
| D2 | 32,398 | 7511,399 | 104,402 | 1,286 | -23,600 |
| D3 | -97,894 | 14007,425 | 163,619 | -146,653 | -34,751 |
| K1 | -151,957 | 13653,336 | 159,641 | -199,530 | -33,920 |
| K2 | -144,693 | 17369,492 | 189,069 | -201,036 | -38,973 |
| K3 | -120,627 | 16652,970 | 185,602 | -175,936 | -38,656 |
| T1 | -128,475 | 13924,399 | 162,144 | -176,794 | -34,395 |
| T2 | -125,169 | 14535,061 | 168,633 | -175,422 | -35,717 |
| T3 | -78,957 | 18260,158 | 201,554 | -139,020 | -41,803 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.6. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K)

| 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 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.7. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K)

| 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 | -815,137 | 31405,814 | 269,265 | -898,609 | -52,066 |
| D2 | 32,919 | 8001,394 | 105,859 | 0,103 | -24,815 |
| D3 | -95,885 | 15110,592 | 170,074 | -148,608 | -37,612 |
| K1 | -150,858 | 14707,209 | 164,360 | -201,809 | -36,244 |
| K2 | -143,400 | 18633,613 | 193,171 | -203,283 | -41,249 |
| K3 | -119,416 | 17834,018 | 189,939 | -178,297 | -41,047 |
| T1 | -124,48 | 15012,857 | 167,574 | -176,428 | -36,935 |
| T2 | -122,554 | 15552,179 | 170,787 | -175,498 | -37,392 |
| T3 | -77,319 | 19457,034 | 197,195 | -138,450 | -41,673 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.8. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K)

| 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 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.9. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| K1-D1 | -968,334 | 45093,348 | 390,709 | -1084,765 | -71,338 |
| K1-D2 | -114,301 | 22164,462 | 233,459 | -183,872 | -47,406 |
| K1-D3 | -256,450 | 28932,328 | 287,603 | -342,156 | -56,773 |
| K1-T1 | -287,465 | 28747,861 | 284,699 | -372,305 | -56,092 |
| K1-T2 | -285,731 | 29193,858 | 289,928 | -372,130 | -57,205 |
| K1-T3 | -238,888 | 33421,025 | 317,110 | -333,387 | -61,078 |
| K2-D1 | -972,901 | 48199,243 | 404,868 | -1093,552 | -72,451 |
| K2-D2 | -115,980 | 25804,974 | 256,343 | -192,370 | -50,585 |
| K2-D3 | 348,592 | 30853,706 | 275,269 | 266,562 | -51,176 |
| K2-T1 | -286,355 | 32595,833 | 313,920 | -379,903 | -60,952 |
| K2-T2 | -287,587 | 33019,684 | 318,565 | -382,519 | -61,913 |
| K2-T3 | -239,552 | 36822,634 | 340,366 | -340,981 | -64,606 |
| K3-D1 | -945,522 | 47344,376 | 400,516 | -1064,876 | -72,010 |
| K3-D2 | -82,813 | 24727,749 | 246,298 | -156,210 | -48,669 |
| K3-D3 | -211,112 | 31767,302 | 315,417 | -305,106 | -62,227 |
| K3-T1 | -253,766 | 31634,962 | 305,727 | -344,873 | -59,472 |
| K3-T2 | -253,279 | 31978,884 | 305,002 | -344,170 | -58,912 |
| K3-T3 | -207,075 | 36014,597 | 333,974 | -306,599 | -63,510 |
| D1-T1 | -958,841 | 45069,122 | 385,863 | -1073,828 | -69,918 |
| D1-T2 | -963,604 | 45124,932 | 382,260 | -1077,517 | -68,788 |
| D1-T3 | -905,527 | 49847,154 | 430,774 | -1033,898 | -78,523 |
| D2-T1 | -95,056 | 22100,008 | 225,101 | -162,136 | -44,980 |
| D2-T2 | -98,709 | 22234,311 | 220,884 | -164,532 | -43,589 |
| D2-T3 | -51,932 | 26812,078 | 263,586 | -130,481 | -51,737 |
| D3-T1 | 58,826 | 27229,573 | 256,073 | -17,484 | -49,080 |
| D3-T2 | -227,736 | 29859,374 | 298,039 | -316,552 | -58,956 |
| D3-T3 | -197,238 | 32856,678 | 307,441 | -288,855 | -58,761 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.10. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K)

| 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 | -1012,502 | 45600,977 | 393,736 | -1129,835 | -71,732 |
| K1-D2 | -138,231 | 22238,683 | 222,295 | -204,475 | -44,005 |
| K1-D3 | -283,880 | 28812,748 | 277,153 | -366,471 | -53,779 |
| K1-T1 | -312,677 | 28850,694 | 281,013 | -396,419 | -54,891 |
| K1-T2 | -306,091 | 28772,761 | 272,347 | -387,250 | -52,387 |
| K1-T3 | -263,855 | 33506,985 | 319,169 | -358,967 | -61,605 |
| K2-D1 | -1017,943 | 48731,703 | 410,918 | -1140,397 | -73,722 |
| K2-D2 | -142,687 | 26303,204 | 256,994 | -219,271 | -50,281 |
| K2-D3 | 227,992 | 32646,932 | 308,972 | 135,918 | -59,427 |
| K2-T1 | -316,235 | 33362,942 | 315,176 | -410,157 | -60,559 |
| K2-T2 | -315,163 | 32990,897 | 315,103 | -409,064 | -60,910 |
| K2-T3 | -265,991 | 37348,960 | 345,806 | -369,041 | -65,701 |
| K3-D1 | -988,430 | 48859,147 | 414,132 | -1111,841 | -74,552 |
| K3-D2 | -107,623 | 25025,618 | 247,838 | -181,479 | -48,830 |
| K3-D3 | -242,388 | 31532,034 | 296,011 | -330,599 | -56,679 |
| K3-T1 | -280,538 | 32229,823 | 310,636 | -373,107 | -60,340 |
| K3-T2 | -272,363 | 32180,591 | 301,947 | -362,343 | -57,800 |
| K3-T3 | -232,045 | 36326,554 | 334,467 | -331,716 | -63,345 |
| D1-T1 | -1010,414 | 45879,276 | 399,188 | -1129,372 | -73,079 |
| D1-T2 | -1005,273 | 46417,149 | 399,770 | -1124,404 | -72,714 |
| D1-T3 | -959,421 | 50890,519 | 431,871 | -1088,119 | -77,807 |
| D2-T1 | -124,742 | 21835,711 | 215,978 | -189,103 | -42,526 |
| D2-T2 | -118,121 | 22514,651 | 223,206 | -184,636 | -44,001 |
| D2-T3 | -51,932 | 26812,078 | 263,586 | -130,481 | -51,737 |
| D3-T1 | -273,565 | 28712,696 | 277,328 | -356,209 | -53,931 |
| D3-T2 | -262,858 | 29827,543 | 285,385 | -347,903 | -55,217 |
| D3-T3 | -225,851 | 33617,101 | 315,187 | -319,777 | -60,309 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.11. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K)

| 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 | -964,355 | 48574,117 | 407,088 | -1090,552 | -77,623 |
| K1-D2 | -111,151 | 23923,131 | 245,381 | -187,219 | -52,145 |
| K1-D3 | -254,410 | 30887,427 | 291,989 | -344,926 | -59,629 |
| K1-T1 | -285,220 | 30736,977 | 291,088 | -375,457 | -59,500 |
| K1-T2 | -282,445 | 31586,718 | 305,080 | -377,020 | -62,988 |
| K1-T3 | -236,447 | 35776,768 | 324,532 | -337,052 | -64,828 |
| K2-D1 | -969,308 | 51776,109 | 416,631 | -1098,463 | -77,379 |
| K2-D2 | -114,133 | 27635,091 | 262,273 | -195,438 | -53,670 |
| K2-D3 | -178,352 | 34403,950 | 311,401 | -274,886 | -62,130 |
| K2-T1 | -284,031 | 34916,831 | 321,519 | -383,702 | -64,754 |
| K2-T2 | -285,233 | 35350,591 | 326,003 | -386,294 | -65,710 |
| K2-T3 | -236,857 | 39544,528 | 349,890 | -345,323 | -68,921 |
| K3-D1 | -932,858 | 51266,323 | 413,797 | -1061,135 | -77,011 |
| K3-D2 | -81,016 | 26422,675 | 250,814 | -158,768 | -51,330 |
| K3-D3 | -207,366 | 34106,270 | 325,612 | -308,306 | -66,833 |
| K3-T1 | -251,515 | 33775,131 | 309,994 | -347,613 | -62,323 |
| K3-T2 | -251,010 | 34246,355 | 313,166 | -348,092 | -62,835 |
| K3-T3 | -204,469 | 38607,290 | 342,409 | -310,616 | -67,539 |
| D1-T1 | -955,548 | 48506,746 | 406,726 | -1081,633 | -77,578 |
| D1-T2 | -960,305 | 48436,211 | 393,467 | -1082,280 | -73,539 |
| D1-T3 | -901,868 | 53509,780 | 443,797 | -1039,445 | -84,067 |
| D2-T1 | -92,430 | 23865,293 | 240,920 | -167,115 | -50,820 |
| D2-T2 | -97,127 | 23742,325 | 224,395 | -166,689 | -45,820 |
| D2-T3 | -50,007 | 28702,932 | 269,512 | -133,556 | -54,846 |
| D3-T1 | 60,838 | 29241,227 | 262,690 | -20,596 | -52,193 |
| D3-T2 | -225,654 | 31940,181 | 305,029 | -320,213 | -62,619 |
| D3-T3 | -194,879 | 35415,700 | 321,006 | -294,391 | -64,096 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.12. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K)

| 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 | -1010,537 | 49087,255 | 406,000 | -1136,397 | -76,773 |
| K1-D2 | -136,136 | 24193,719 | 238,432 | -210,050 | -49,720 |
| K1-D3 | -281,608 | 30761,368 | 279,771 | -368,337 | -55,968 |
| K1-T1 | -310,059 | 30609,026 | 282,879 | -397,752 | -57,084 |
| K1-T2 | -302,780 | 31758,819 | 301,125 | -396,129 | -61,590 |
| K1-T3 | -261,014 | 35867,371 | 324,051 | -361,470 | -64,589 |
| K2-D1 | -1013,977 | 52912,243 | 434,268 | -1148,600 | -81,711 |
| K2-D2 | -140,621 | 28021,632 | 261,667 | -221,738 | -53,095 |
| K2-D3 | -214,476 | 34814,762 | 310,260 | -310,657 | -61,366 |
| K2-T1 | -313,650 | 35721,041 | 323,156 | -413,828 | -64,457 |
| K2-T2 | -312,582 | 35451,865 | 323,310 | -412,808 | -64,774 |
| K2-T3 | -263,067 | 40092,740 | 357,286 | -373,826 | -70,666 |
| K3-D1 | -977,889 | 51917,366 | 422,411 | -1108,836 | -79,030 |
| K3-D2 | -105,633 | 26629,025 | 245,398 | -181,706 | -49,444 |
| K3-D3 | -241,468 | 34409,357 | 319,951 | -340,653 | -64,775 |
| K3-T1 | -278,010 | 34442,507 | 319,678 | -377,110 | -64,658 |
| K3-T2 | -269,971 | 34455,093 | 313,218 | -367,069 | -62,643 |
| K3-T3 | -229,210 | 39022,998 | 349,085 | -337,426 | -69,193 |
| D1-T1 | -1006,532 | 49630,173 | 411,000 | -1133,942 | -77,780 |
| D1-T2 | -1001,860 | 50078,772 | 413,513 | -1130,049 | -78,110 |
| D1-T3 | -955,368 | 54387,016 | 438,961 | -1091,446 | -81,691 |
| D2-T1 | -122,421 | 23870,092 | 230,347 | -193,829 | -47,537 |
| D2-T2 | -116,438 | 24212,010 | 229,313 | -187,525 | -46,875 |
| D2-T3 | -73,828 | 28822,648 | 269,094 | -157,247 | -54,597 |
| D3-T1 | 24,564 | 29280,669 | 260,376 | -56,153 | -51,436 |
| D3-T2 | -260,488 | 31906,879 | 291,181 | -350,754 | -58,359 |
| D3-T3 | -223,605 | 35925,380 | 319,412 | -322,623 | -63,092 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.13. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| K1-D1 | -981,635 | 41016,102 | 351,829 | -1086,480 | -63,829 |
| K1-D2 | -135,468 | 21198,194 | 219,971 | -201,019 | -44,353 |
| K1-D3 | -270,672 | 27860,604 | 265,956 | -349,927 | -51,394 |
| K1-T1 | -306,350 | 27150,602 | 262,065 | -384,445 | -50,945 |
| K1-T2 | -301,467 | 27498,111 | 264,724 | -380,355 | -51,390 |
| K1-T3 | -261,269 | 31501,398 | 293,975 | -348,874 | -56,103 |
| K2-D1 | -1002,665 | 44713,117 | 371,637 | -1113,413 | -66,035 |
| K2-D2 | -125,797 | 25535,389 | 254,192 | -201,546 | -50,214 |
| K2-D3 | -204,409 | 31609,564 | 304,512 | -295,154 | -59,135 |
| K2-T1 | -302,974 | 31264,781 | 295,336 | -390,984 | -56,745 |
| K2-T2 | -299,942 | 31555,347 | 297,005 | -388,450 | -56,952 |
| K2-T3 | -267,956 | 35332,169 | 322,989 | -364,207 | -60,919 |
| K3-D1 | -954,056 | 45104,698 | 388,358 | -1069,787 | -70,626 |
| K3-D2 | -95,824 | 25023,843 | 259,591 | -173,182 | -52,334 |
| K3-D3 | -221,436 | 31230,347 | 311,829 | -314,361 | -61,695 |
| K3-T1 | -273,555 | 30197,571 | 284,432 | -358,316 | -54,563 |
| K3-T2 | -269,174 | 31468,288 | 295,738 | -357,304 | -56,662 |
| K3-T3 | -232,853 | 34814,567 | 316,321 | -327,117 | -59,449 |
| D1-T1 | -982,129 | 40289,994 | 342,562 | -1084,212 | -61,793 |
| D1-T2 | -953,173 | 43440,637 | 380,655 | -1066,608 | -69,994 |
| D1-T3 | -927,179 | 43960,222 | 354,796 | -1032,908 | -61,769 |
| D2-T1 | -120,547 | 21112,472 | 215,361 | -184,725 | -43,065 |
| D2-T2 | -125,720 | 21391,588 | 210,866 | -188,558 | -41,446 |
| D2-T3 | -77,869 | 25468,677 | 242,854 | -150,239 | -46,902 |
| D3-T1 | -261,177 | 27803,468 | 268,358 | -341,148 | -52,167 |
| D3-T2 | -226,648 | 29024,901 | 283,179 | -311,035 | -55,362 |
| D3-T3 | -207,592 | 29255,087 | 260,222 | -285,138 | -48,291 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.14. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K)

| 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 | -1022,930 | 41575,983 | 353,772 | -1128,354 | -63,848 |
| K1-D2 | -157,271 | 21311,915 | 215,547 | -221,504 | -42,921 |
| K1-D3 | -296,959 | 28046,390 | 273,508 | -378,464 | -53,459 |
| K1-T1 | -331,191 | 27092,457 | 256,207 | -407,541 | -49,257 |
| K1-T2 | -317,135 | 27762,421 | 271,563 | -398,061 | -53,163 |
| K1-T3 | -280,875 | 31790,298 | 294,400 | -368,606 | -55,941 |
| K2-D1 | -1046,141 | 45275,609 | 374,397 | -1157,711 | -66,295 |
| K2-D2 | -156,258 | 25474,436 | 247,280 | -229,947 | -48,215 |
| K2-D3 | -240,067 | 32049,550 | 304,279 | -330,742 | -58,626 |
| K2-T1 | -328,469 | 31636,696 | 290,788 | -415,124 | -55,018 |
| K2-T2 | -318,575 | 31721,901 | 298,558 | -407,545 | -57,249 |
| K2-T3 | -291,476 | 35140,112 | 320,378 | -386,949 | -60,333 |
| K3-D1 | -996,928 | 45684,318 | 385,282 | -1111,742 | -69,130 |
| K3-D2 | -119,326 | 25498,971 | 255,086 | -195,342 | -50,517 |
| K3-D3 | -249,167 | 31217,661 | 296,671 | -337,575 | -57,190 |
| K3-T1 | -298,009 | 30015,550 | 281,618 | -381,931 | -53,907 |
| K3-T2 | -288,989 | 31433,962 | 292,804 | -376,245 | -55,822 |
| K3-T3 | -255,821 | 35098,552 | 320,673 | -351,381 | -60,462 |
| D1-T1 | -1027,525 | 41469,632 | 356,832 | -1133,861 | -64,866 |
| D1-T2 | -1002,474 | 43509,469 | 378,080 | -1115,142 | -69,158 |
| D1-T3 | -970,347 | 46457,532 | 388,711 | -1086,183 | -69,378 |
| D2-T1 | -147,488 | 21702,407 | 217,484 | -212,298 | -43,108 |
| D2-T2 | -144,251 | 21771,437 | 219,055 | -209,530 | -43,507 |
| D2-T3 | -103,930 | 26170,067 | 249,118 | -178,167 | -48,067 |
| D3-T1 | -287,819 | 28046,160 | 266,874 | -367,347 | -51,482 |
| D3-T2 | -258,876 | 29448,163 | 286,197 | -344,163 | -55,839 |
| D3-T3 | -234,868 | 30819,859 | 286,140 | -320,138 | -54,450 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.15. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K)

| 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 | -982,486 | 45524,687 | 373,436 | -1098,251 | -70,240 |
| K1-D2 | -26,463 | 23031,211 | 217,404 | -93,858 | -44,364 |
| K1-D3 | -268,670 | 29830,369 | 274,317 | -353,708 | -55,208 |
| K1-T1 | -299,233 | 29349,971 | 278,455 | -385,554 | -56,971 |
| K1-T2 | -299,492 | 29457,826 | 272,636 | -384,009 | -55,059 |
| K1-T3 | -259,776 | 33565,526 | 296,756 | -351,770 | -58,429 |
| K2-D1 | -996,581 | 48278,336 | 384,487 | -1115,772 | -70,913 |
| K2-D2 | -124,503 | 27108,704 | 254,870 | -203,513 | -51,901 |
| K2-D3 | -168,727 | 32242,019 | 274,808 | -253,918 | -52,949 |
| K2-T1 | -292,760 | 34089,976 | 310,629 | -389,055 | -62,205 |
| K2-T2 | -298,059 | 33721,546 | 301,762 | -391,605 | -59,825 |
| K2-T3 | -260,633 | 37418,735 | 322,805 | -360,703 | -62,651 |
| K3-D1 | -949,137 | 48988,594 | 402,047 | -1073,772 | -75,646 |
| K3-D2 | -93,923 | 26700,745 | 266,191 | -176,442 | -55,818 |
| K3-D3 | -218,622 | 33302,722 | 310,158 | -314,771 | -62,846 |
| K3-T1 | -270,329 | 32822,615 | 296,138 | -362,132 | -58,980 |
| K3-T2 | -266,146 | 33732,955 | 306,258 | -361,086 | -61,207 |
| K3-T3 | -216,848 | 35975,268 | 303,936 | -311,068 | -58,245 |
| D1-T1 | -971,380 | 45365,747 | 373,271 | -1087,094 | -70,348 |
| D1-T2 | -981,163 | 44498,231 | 359,715 | -1092,675 | -67,013 |
| D1-T3 | -923,205 | 50029,213 | 402,573 | -1048,003 | -74,768 |
| D2-T1 | -114,109 | 23211,723 | 231,492 | -185,872 | -48,551 |
| D2-T2 | -80,042 | 23219,303 | 219,878 | -148,204 | -44,943 |
| D2-T3 | -74,821 | 27534,267 | 252,526 | -153,104 | -50,749 |
| D3-T1 | 49,581 | 28556,265 | 256,362 | -29,891 | -50,916 |
| D3-T2 | -224,618 | 31055,079 | 289,858 | -314,474 | -58,801 |
| D3-T3 | -204,758 | 33740,744 | 293,822 | -295,843 | -57,344 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.16. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K)

| 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 | -1021,957 | 45467,587 | 368,431 | -1136,171 | -68,746 |
| K1-D2 | -51,213 | 23169,491 | 222,663 | -120,239 | -45,856 |
| K1-D3 | -294,576 | 30008,851 | 276,935 | -380,426 | -55,841 |
| K1-T1 | -323,807 | 29203,107 | 269,185 | -407,254 | -54,244 |
| K1-T2 | -315,212 | 29382,277 | 269,999 | -398,912 | -54,317 |
| K1-T3 | -278,115 | 33812,644 | 301,270 | -371,509 | -59,581 |
| K2-D1 | -1040,222 | 49325,352 | 396,038 | -1162,994 | -73,446 |
| K2-D2 | -154,604 | 27270,467 | 254,941 | -233,636 | -51,761 |
| K2-D3 | -204,768 | 33579,613 | 291,510 | -295,136 | -56,789 |
| K2-T1 | -320,864 | 34317,885 | 307,630 | -416,229 | -61,047 |
| K2-T2 | -317,650 | 34069,274 | 307,174 | -412,874 | -61,155 |
| K2-T3 | -285,015 | 37972,816 | 330,783 | -387,558 | -64,570 |
| K3-D1 | -990,249 | 49068,587 | 400,711 | -1114,469 | -75,152 |
| K3-D2 | -117,375 | 26701,368 | 256,297 | -196,827 | -52,751 |
| K3-D3 | -245,752 | 33706,835 | 306,798 | -340,859 | -61,400 |
| K3-T1 | -294,737 | 33064,360 | 298,575 | -387,295 | -59,494 |
| K3-T2 | -286,530 | 33819,966 | 304,050 | -380,785 | -60,436 |
| K3-T3 | -239,268 | 37177,183 | 327,048 | -340,653 | -64,208 |
| D1-T1 | -1018,066 | 45409,383 | 369,973 | -1132,758 | -69,282 |
| D1-T2 | -1019,995 | 44980,573 | 364,747 | -1133,067 | -68,091 |
| D1-T3 | -966,111 | 51077,335 | 409,303 | -1092,995 | -75,807 |
| D2-T1 | -144,193 | 23648,740 | 230,316 | -215,591 | -47,749 |
| D2-T2 | -99,895 | 22259,643 | 208,549 | -164,545 | -42,391 |
| D2-T3 | -100,283 | 28052,919 | 260,624 | -181,077 | -52,741 |
| D3-T1 | -271,267 | 29564,854 | 269,187 | -354,715 | -53,883 |
| D3-T2 | -256,570 | 31519,079 | 294,150 | -347,757 | -59,668 |
| D3-T3 | -231,264 | 34070,650 | 295,788 | -322,958 | -57,624 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.17. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔH_f (kcal/mol) | ΔH (cal/mol) | ΔS (cal/mol) | ΔG_f (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|----------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| K1-D1-T1 | -1119,044 | 58042,418 | 475,274 | -1260,676 | -83,589 |
| K1-D1-T2 | -1128,565 | 57549,265 | 469,853 | -1268,581 | -82,467 |
| K1-D1-T3 | -981,635 | 41016,102 | 351,829 | -1086,480 | -63,829 |
| K1-D2-T1 | -256,837 | 36268,395 | 341,196 | -358,513 | -65,408 |
| K1-D2-T2 | -250,753 | 37392,780 | 364,036 | -359,236 | -71,090 |
| K1-D2-T3 | 391,643 | 60610,528 | 520,632 | 236,495 | -94,538 |
| K1-D3-T1 | -328,081 | 41628,599 | 375,838 | -440,081 | -70,371 |
| K1-D3-T2 | -401,653 | 43608,826 | 402,193 | -521,506 | -76,245 |
| K1-D3-T3 | -108,132 | 47942,105 | 442,601 | -240,027 | -83,953 |
| K2-D1-T1 | -1125,887 | 62352,324 | 514,283 | -1279,143 | -90,904 |
| K2-D1-T2 | -1112,849 | 63101,246 | 526,143 | -1269,640 | -93,689 |
| K2-D1-T3 | -1072,030 | 67180,641 | 551,929 | -1236,505 | -97,294 |
| K2-D2-T1 | -246,503 | 40399,173 | 373,698 | -357,865 | -70,963 |
| K2-D2-T2 | -253,525 | 40879,416 | 373,832 | -364,927 | -70,522 |
| K2-D2-T3 | -209,789 | 44494,720 | 396,170 | -327,848 | -73,564 |
| K2-D3-T1 | -750,496 | 44103,307 | 368,925 | -860,436 | -65,836 |
| K2-D3-T2 | -366,234 | 46020,796 | 406,166 | -487,271 | -75,017 |
| K2-D3-T3 | 247,888 | 49964,811 | 431,841 | 119,199 | -78,724 |
| K3-D1-T1 | -1050,502 | 61987,744 | 512,176 | -1203,130 | -90,641 |
| K3-D1-T2 | -1094,117 | 64485,219 | 525,105 | -1250,598 | -91,996 |
| K3-D1-T3 | -1039,868 | 65507,228 | 532,513 | -1198,557 | -93,182 |
| K3-D2-T1 | -221,670 | 39738,716 | 372,700 | -332,735 | -71,326 |
| K3-D2-T2 | -234,012 | 42697,297 | 388,950 | -349,919 | -73,210 |
| K3-D2-T3 | -173,216 | 43859,928 | 393,257 | -290,407 | -73,331 |
| K3-D3-T1 | -292,905 | 44723,856 | 401,863 | -412,660 | -75,031 |
| K3-D3-T2 | -368,158 | 50460,437 | 473,300 | -509,202 | -90,583 |
| K3-D3-T3 | -325,706 | 50396,729 | 451,111 | -460,137 | -84,034 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.18. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-SU-298K)

| 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 | -1162,090 | 58331,694 | 474,649 | -1303,535 | -83,114 |
| K1-D1-T2 | -1166,933 | 58326,872 | 479,452 | -1309,810 | -84,550 |
| K1-D1-T3 | -1022,930 | 41575,983 | 353,772 | -1128,354 | -63,848 |
| K1-D2-T1 | -283,512 | 36543,282 | 337,489 | -384,084 | -64,028 |
| K1-D2-T2 | -278,269 | 37704,417 | 353,997 | -383,760 | -67,787 |
| K1-D2-T3 | 349,049 | 61491,468 | 531,573 | 190,640 | -96,917 |
| K1-D3-T1 | -436,273 | 43445,365 | 389,040 | -552,207 | -72,488 |
| K1-D3-T2 | -433,914 | 44005,159 | 397,669 | -552,419 | -74,500 |
| K1-D3-T3 | -145,527 | 47776,729 | 427,653 | -272,968 | -79,664 |
| K2-D1-T1 | -1179,514 | 63045,080 | 517,229 | -1333,648 | -91,089 |
| K2-D1-T2 | -1164,431 | 63975,278 | 529,779 | -1322,305 | -93,899 |
| K2-D1-T3 | -1121,162 | 67410,237 | 549,260 | -1284,841 | -96,269 |
| K2-D2-T1 | -283,046 | 41201,034 | 385,490 | -397,922 | -73,675 |
| K2-D2-T2 | -286,623 | 41335,753 | 378,159 | -399,314 | -71,356 |
| K2-D2-T3 | -243,101 | 44826,647 | 398,039 | -361,717 | -73,789 |
| K2-D3-T1 | -364,853 | 44790,929 | 390,749 | -481,296 | -71,652 |
| K2-D3-T2 | -406,953 | 46549,277 | 405,289 | -527,729 | -74,227 |
| K2-D3-T3 | -333,834 | 51903,957 | 465,506 | -472,555 | -86,817 |
| K3-D1-T1 | -1101,115 | 62912,579 | 518,504 | -1255,629 | -91,602 |
| K3-D1-T2 | -1139,006 | 64688,014 | 533,167 | -1297,890 | -94,196 |
| K3-D1-T3 | -1084,379 | 66632,685 | 548,519 | -1247,838 | -96,826 |
| K3-D2-T1 | -254,827 | 39691,102 | 361,962 | -362,692 | -68,173 |
| K3-D2-T2 | -262,752 | 43167,432 | 394,895 | -380,431 | -74,511 |
| K3-D2-T3 | -206,889 | 43805,733 | 388,362 | -322,621 | -71,926 |
| K3-D3-T1 | -417,225 | 45583,764 | 407,386 | -538,626 | -75,817 |
| K3-D3-T2 | -412,495 | 50414,455 | 451,398 | -547,012 | -84,102 |
| K3-D3-T3 | -357,392 | 50776,725 | 442,692 | -489,314 | -81,145 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.19. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-298K)

| 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 | -1112,589 | 62496,893 | 491,724 | -1265,023 | -89,937 |
| K1-D1-T2 | -1107,556 | 63687,058 | 504,135 | -1263,838 | -92,595 |
| K1-D1-T3 | -964,355 | 48574,117 | 407,088 | -1090,552 | -77,623 |
| K1-D2-T1 | -254,221 | 38822,100 | 348,629 | -362,296 | -69,253 |
| K1-D2-T2 | -248,010 | 39929,251 | 370,126 | -362,749 | -74,810 |
| K1-D2-T3 | 434,282 | 66270,550 | 542,843 | 266,001 | -102,011 |
| K1-D3-T1 | -325,075 | 44634,387 | 385,726 | -444,650 | -74,941 |
| K1-D3-T2 | -395,345 | 47080,570 | 427,686 | -527,928 | -85,502 |
| K1-D3-T3 | -63,722 | 52643,241 | 464,536 | -207,728 | -91,363 |
| K2-D1-T1 | -1121,300 | 66941,104 | 529,343 | -1285,396 | -97,155 |
| K2-D1-T2 | -1108,229 | 67704,816 | 540,830 | -1275,886 | -99,953 |
| K2-D1-T3 | -1067,055 | 72114,348 | 567,340 | -1242,930 | -103,761 |
| K2-D2-T1 | -243,645 | 43257,218 | 383,099 | -362,406 | -75,504 |
| K2-D2-T2 | -250,619 | 43752,383 | 382,361 | -369,151 | -74,780 |
| K2-D2-T3 | -206,553 | 47720,271 | 406,501 | -332,568 | -78,295 |
| K2-D3-T1 | 753,858 | 47465,058 | 379,984 | 636,063 | -70,330 |
| K2-D3-T2 | -362,865 | 49397,108 | 417,716 | -492,357 | -80,095 |
| K2-D3-T3 | 251,617 | 53693,334 | 444,106 | 113,944 | -83,980 |
| K3-D1-T1 | -289,664 | 47964,077 | 412,522 | -417,546 | -79,918 |
| K3-D1-T2 | -1089,314 | 69092,5331 | 539,1188 | -1256,441 | -98,034 |
| K3-D1-T3 | -1035,015 | 70365,0455 | 548,5063 | -1205,052 | -99,672 |
| K3-D2-T1 | -216,512 | 42923,0008 | 396,4561 | -339,413 | -79,978 |
| K3-D2-T2 | -231,007 | 45662,4854 | 400,0013 | -355,007 | -78,338 |
| K3-D2-T3 | -170,065 | 46987,435 | 409,6676 | -297,062 | -80,010 |
| K3-D3-T1 | -289,664 | 47964,077 | 412,522 | -417,546 | -79,918 |
| K3-D3-T2 | -364,681 | 53941,358 | 484,9783 | -515,024 | -96,402 |
| K3-D3-T3 | -322,014 | 54058,9736 | 462,2728 | -465,319 | -89,246 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.20. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM6-KAN-310K)

| 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 | -1157,969 | 62951,443 | 495,724 | -1311,643 | -90,723 |
| K1-D1-T2 | -1151,761 | 64535,214 | 510,027 | -1309,869 | -93,573 |
| K1-D1-T3 | -1010,537 | 49087,255 | 406,000 | -1136,397 | -76,773 |
| K1-D2-T1 | -280,670 | 38970,402 | 340,146 | -386,115 | -66,475 |
| K1-D2-T2 | -274,928 | 39830,862 | 352,712 | -384,269 | -69,510 |
| K1-D2-T3 | 391,593 | 66329,286 | 538,003 | 224,812 | -100,452 |
| K1-D3-T1 | -382,538 | 44813,118 | 384,618 | -501,769 | -74,418 |
| K1-D3-T2 | -428,759 | 47215,983 | 413,817 | -557,042 | -81,067 |
| K1-D3-T3 | -108,032 | 52348,782 | 452,844 | -248,414 | -88,033 |
| K2-D1-T1 | -1174,994 | 68058,201 | 538,767 | -1342,012 | -98,960 |
| K2-D1-T2 | -1159,753 | 68427,117 | 541,776 | -1327,704 | -99,523 |
| K2-D1-T3 | -1116,087 | 73062,087 | 570,745 | -1293,018 | -103,869 |
| K2-D2-T1 | -280,108 | 44091,745 | 395,576 | -402,737 | -78,537 |
| K2-D2-T2 | -283,638 | 44239,323 | 383,953 | -402,663 | -74,786 |
| K2-D2-T3 | -239,865 | 48126,576 | 410,873 | -367,236 | -79,244 |
| K2-D3-T1 | 708,211 | 47329,738 | 374,751 | 592,038 | -68,843 |
| K2-D3-T2 | -403,490 | 50027,521 | 422,399 | -534,434 | -80,916 |
| K2-D3-T3 | 199,682 | 53591,647 | 437,022 | 64,205 | -81,885 |
| K3-D1-T1 | -347,057 | 48468,539 | 423,395 | -478,309 | -82,784 |
| K3-D1-T2 | -1133,424 | 69404,6964 | 547,5886 | -1303,176 | -100,348 |
| K3-D1-T3 | -1079,147 | 71546,308 | 565,1818 | -1254,353 | -103,660 |
| K3-D2-T1 | -249,979 | 43222,8693 | 388,7753 | -370,499 | -77,297 |
| K3-D2-T2 | -259,452 | 45771,7305 | 396,6027 | -382,399 | -77,175 |
| K3-D2-T3 | -203,365 | 47124,2736 | 398,5244 | -326,908 | -76,418 |
| K3-D3-T1 | -347,451 | 48460,626 | 418,711 | -477,251 | -81,340 |
| K3-D3-T2 | -408,651 | 53857,1 | 463,8066 | -552,431 | -89,923 |
| K3-D3-T3 | -353,55 | 54362,3879 | 456,6017 | -495,097 | -87,184 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.21. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-GAZ-298K)

| 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 | -1149,841 | 52811,276 | 421,627 | -1275,486 | -72,833 |
| K1-D1-T2 | -1149,750 | 54782,572 | 446,960 | -1282,944 | -78,411 |
| K1-D1-T3 | -981,635 | 41016,102 | 351,829 | -1086,480 | -63,829 |
| K1-D2-T1 | -297,128 | 34515,518 | 316,441 | -391,427 | -59,784 |
| K1-D2-T2 | -285,726 | 35423,730 | 322,864 | -381,940 | -60,790 |
| K1-D2-T3 | -391,643 | 60610,528 | 520,632 | -546,791 | -94,538 |
| K1-D3-T1 | -429,860 | 40606,795 | 356,878 | -536,210 | -65,743 |
| K1-D3-T2 | -426,622 | 41730,746 | 369,268 | -536,664 | -68,311 |
| K1-D3-T3 | -108,132 | 47942,105 | 442,601 | -240,027 | -83,953 |
| K2-D1-T1 | -1163,978 | 56984,908 | 464,555 | -1302,415 | -81,453 |
| K2-D1-T2 | -1150,664 | 59413,409 | 491,297 | -1297,070 | -86,993 |
| K2-D1-T3 | -1108,236 | 62527,280 | 508,436 | -1259,750 | -88,987 |
| K2-D2-T1 | -300,252 | 36822,916 | 322,970 | -396,497 | -59,422 |
| K2-D2-T2 | -269,045 | 39683,328 | 360,660 | -376,522 | -67,793 |
| K2-D2-T3 | -216,661 | 43475,715 | 394,912 | -334,345 | -74,208 |
| K2-D3-T1 | -320,566 | 44090,278 | 390,449 | -436,920 | -72,263 |
| K2-D3-T2 | -379,300 | 45251,889 | 392,659 | -496,312 | -71,760 |
| K2-D3-T3 | -334,496 | 49985,547 | 439,017 | -465,323 | -80,842 |
| K3-D1-T1 | -1094,329 | 57998,777 | 470,336 | -1234,489 | -82,161 |
| K3-D1-T2 | -1083,932 | 64179,437 | 533,530 | -1242,924 | -94,812 |
| K3-D1-T3 | -1072,364 | 62932,414 | 521,284 | -1227,707 | -92,410 |
| K3-D2-T1 | -249,635 | 37791,022 | 342,640 | -351,742 | -64,316 |
| K3-D2-T2 | -253,133 | 41706,883 | 382,034 | -366,979 | -72,139 |
| K3-D2-T3 | -211,447 | 42785,176 | 384,196 | -325,937 | -71,705 |
| K3-D3-T1 | -381,104 | 45031,968 | 409,405 | -503,107 | -76,971 |
| K3-D3-T2 | -419,460 | 48088,053 | 420,190 | -544,677 | -77,129 |
| K3-D3-T3 | -348,503 | 47802,258 | 410,559 | -470,850 | -74,544 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.22. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-SU-298K)

| 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 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.23. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-298K)

| 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 | -1155,653 | 58320,045 | 458,541 | -1297,801 | -83,828 |
| K1-D1-T2 | -1145,680 | 58853,089 | 460,350 | -1288,388 | -83,855 |
| K1-D1-T3 | -982,486 | 45524,687 | 373,436 | -1098,251 | -70,240 |
| K1-D2-T1 | -266,424 | 36830,548 | 315,594 | -364,258 | -61,004 |
| K1-D2-T2 | -285,878 | 37663,787 | 328,118 | -387,595 | -64,053 |
| K1-D2-T3 | 393,627 | 64885,233 | 534,492 | 227,935 | -100,807 |
| K1-D3-T1 | -346,874 | 43724,678 | 379,551 | -464,535 | -73,936 |
| K1-D3-T2 | -418,390 | 44489,175 | 377,250 | -535,337 | -72,458 |
| K1-D3-T3 | -99,806 | 50259,908 | 430,171 | -233,159 | -83,093 |
| K2-D1-T1 | -1173,623 | 60821,581 | 470,665 | -1319,529 | -85,085 |
| K2-D1-T2 | -1144,317 | 63293,103 | 497,855 | -1298,652 | -91,042 |
| K2-D1-T3 | -1103,451 | 67208,759 | 522,717 | -1265,493 | -94,833 |
| K2-D2-T1 | -282,693 | 41495,831 | 357,170 | -393,416 | -69,227 |
| K2-D2-T2 | -259,654 | 41316,723 | 356,333 | -370,117 | -69,147 |
| K2-D2-T3 | -213,539 | 46598,266 | 405,184 | -339,146 | -79,009 |
| K2-D3-T1 | 775,397 | 45956,893 | 367,398 | 661,504 | -67,936 |
| K2-D3-T2 | -375,044 | 48578,149 | 403,406 | -500,100 | -76,478 |
| K2-D3-T3 | 243,616 | 51579,064 | 411,822 | 115,951 | -76,086 |
| K3-D1-T1 | -1090,022 | 62305,406 | 484,503 | -1240,218 | -87,891 |
| K3-D1-T2 | -1078,906 | 68907,134 | 550,372 | -1249,521 | -101,708 |
| K3-D1-T3 | -1042,88 | 68108,3311 | 529,058 | -1206,888 | -95,900 |
| K3-D2-T1 | -244,104 | 41352,3583 | 372,671 | -359,632 | -74,175 |
| K3-D2-T2 | -250,261 | 44579,064 | 391,483 | -371,621 | -76,781 |
| K3-D2-T3 | -195,549 | 44853,4122 | 373,563 | -311,353 | -70,951 |
| K3-D3-T1 | -289,664 | 47964,077 | 412,522 | -417,546 | -79,918 |
| K3-D3-T2 | -416,076 | 51469,464 | 431,430 | -549,819 | -82,274 |
| K3-D3-T3 | -342,577 | 51262,2081 | 420,884 | -473,051 | -79,212 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Çizelge 3.24. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplama değerlerinden elde edilen ΔG_f ve ΔG değerleri (PM7-KAN-310K)

| 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 | -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 |

$$\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S; \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

3.1.3. Ürün kararlılıkları

Ürünlerin kararlılıkları Çizelge 3.25-3.48’de verilmiştir. Elde edilen veriler Eşitlik 3.1’deki $\Delta G_f = \Delta H_f - T\Delta S$ ve Eşitlik 3.2’deki $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ifadeleri kullanılarak elde edilmiştir.

Çizelge 3.25. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| D1 | -900,254 | D1 | -49,513 |
| K2 | -208,122 | T3 | -42,340 |
| K1 | -201,423 | K2 | -39,368 |
| T2 | -179,700 | K3 | -37,715 |
| T1 | -177,346 | K1 | -36,984 |
| K3 | -172,453 | T2 | -36,530 |
| D3 | -151,935 | D3 | -35,677 |
| T3 | -144,089 | T1 | -34,349 |
| D2 | 8,533 | D2 | -23,886 |

Çizelge 3.26. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, T=298K) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| D1 | -941,749 | D1 | -52,381 |
| K2 | -225,752 | K2 | -41,706 |
| K1 | -211,667 | K1 | -39,425 |
| T1 | -197,958 | T1 | -37,433 |
| T2 | -195,301 | T2 | -36,505 |
| K3 | -185,225 | K3 | -34,897 |
| D3 | -175,627 | D3 | -34,154 |
| T3 | -163,036 | T3 | -33,888 |
| D2 | -6,945 | D2 | -23,099 |

Çizelge 3.27. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| D1 | -903,553 | D1 | -52,807 |
| K2 | -206,336 | T3 | -44,811 |
| K1 | -200,377 | K2 | -41,820 |
| T2 | -180,350 | K3 | -39,839 |
| T1 | -178,965 | T1 | -38,644 |
| K3 | -174,562 | T2 | -38,637 |
| D3 | -154,063 | D3 | -37,821 |
| T3 | -146,553 | K1 | -36,211 |
| D2 | 7,404 | D2 | -25,112 |

Çizelge 3.28. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| D1 | -943,049 | D1 | -53,939 |
| K2 | -225,673 | T3 | -44,224 |
| K1 | -210,266 | K2 | -41,988 |
| T1 | -200,094 | K3 | -40,291 |
| T2 | -196,133 | T2 | -38,568 |
| K3 | -188,188 | T1 | -37,440 |
| D3 | -178,880 | D3 | -36,866 |
| T3 | -165,672 | K1 | -34,280 |
| D2 | -9,059 | D2 | -25,156 |

Çizelge 3.29. Tekli ilaç moleküllerinin gaz fazında $T=298 K$ 'de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| D1 | -899,328 | D1 | -46,703 |
| K2 | -201,036 | T3 | -41,803 |
| K1 | -199,530 | K2 | -38,973 |
| T1 | -176,794 | K3 | -38,656 |
| K3 | -175,936 | T2 | -35,717 |
| T2 | -175,422 | D3 | -34,751 |
| D3 | -146,653 | T1 | -34,395 |
| T3 | -139,020 | K1 | -33,920 |
| D2 | 1,286 | D2 | -23,600 |

Çizelge 3.30. Tekli ilaç moleküllerinin su fazında ($\varepsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|---------|------------------------|---------|----------------------|
| D1 | -941,679 | D1 | -48,051 |
| K2 | -219,229 | T3 | -40,406 |
| K1 | -210,091 | K2 | -39,492 |
| T1 | -198,515 | T2 | -36,554 |
| T2 | -190,621 | T1 | -35,402 |
| K3 | -184,401 | K3 | -35,399 |
| D3 | -170,395 | D3 | -34,117 |
| T3 | -156,936 | K1 | -32,745 |
| D2 | -16,741 | D2 | -23,705 |

Çizelge 3.31. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|---------|------------------------|---------|----------------------|
| D1 | -898,609 | D1 | -52,066 |
| K2 | -203,283 | T3 | -41,673 |
| K1 | -201,809 | K2 | -41,249 |
| K3 | -178,297 | K3 | -41,047 |
| T1 | -176,428 | D3 | -37,612 |
| T2 | -175,498 | T2 | -37,392 |
| D3 | -148,608 | T1 | -36,935 |
| T3 | -138,450 | K1 | -36,244 |
| D2 | 0,103 | D2 | -24,815 |

Çizelge 3.32. Tekli ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|---------|------------------------|---------|----------------------|
| D1 | -940,113 | D1 | -53,649 |
| K2 | -221,742 | K2 | -42,414 |
| K1 | -212,377 | T3 | -40,928 |
| T1 | -197,547 | K3 | -39,688 |
| T2 | -190,803 | T2 | -38,405 |
| K3 | -189,010 | T1 | -36,593 |
| D3 | -169,440 | D3 | -35,330 |
| T3 | -156,473 | K1 | -35,091 |
| D2 | -17,249 | D2 | -24,431 |

Çizelge 3.33. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| K2-D1 | -1093,552 | D1-T3 | -78,523 |
| K1-D1 | -1084,765 | K2-D1 | -72,451 |
| D1-T2 | -1077,517 | K3-D1 | -72,010 |
| D1-T1 | -1073,828 | K1-D1 | -71,338 |
| K3-D1 | -1064,876 | D1-T1 | -69,918 |
| D1-T3 | -1033,898 | D1-T2 | -68,788 |
| K2-T2 | -382,519 | K2-T3 | -64,606 |
| K2-T1 | -379,903 | K3-T3 | -63,510 |
| K1-T1 | -372,305 | K3-D3 | -62,227 |
| K1-T2 | -372,130 | K2-T2 | -61,913 |
| K3-T1 | -344,873 | K1-T3 | -61,078 |
| K3-T2 | -344,170 | K2-T1 | -60,952 |
| K1-D3 | -342,156 | K3-T1 | -59,472 |
| K2-T3 | -340,981 | D3-T2 | -58,956 |
| K1-T3 | -333,387 | K3-T2 | -58,912 |
| D3-T2 | -316,552 | D3-T3 | -58,761 |
| K3-T3 | -306,599 | K1-T2 | -57,205 |
| K3-D3 | -305,106 | K1-D3 | -56,773 |
| D3-T3 | -288,855 | K1-T1 | -56,092 |
| K2-D2 | -192,370 | D2-T3 | -51,737 |
| K1-D2 | -183,872 | K2-D3 | -51,176 |
| D2-T2 | -164,532 | K2-D2 | -50,585 |
| D2-T1 | -162,136 | D3-T1 | -49,080 |
| K3-D2 | -156,210 | K3-D2 | -48,669 |
| D2-T3 | -130,481 | K1-D2 | -47,406 |
| D3-T1 | -17,484 | D2-T1 | -44,980 |
| K2-D3 | 266,562 | D2-T2 | -43,589 |

Çizelge 3.34. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1140,397 | D1-T3 | -77,807 |
| K1-D1 | -1129,835 | K3-D1 | -74,552 |
| D1-T1 | -1129,372 | K2-D1 | -73,722 |
| D1-T2 | -1124,404 | D1-T1 | -73,079 |
| K3-D1 | -1111,841 | D1-T2 | -72,714 |
| D1-T3 | -1088,119 | K1-D1 | -71,732 |
| K2-T1 | -410,157 | K2-T3 | -65,701 |
| K2-T2 | -409,064 | K3-T3 | -63,345 |
| K1-T1 | -396,419 | K1-T3 | -61,605 |
| K1-T2 | -387,250 | K2-T2 | -60,910 |
| K3-T1 | -373,107 | K2-T1 | -60,559 |
| K2-T3 | -369,041 | K3-T1 | -60,340 |
| K1-D3 | -366,471 | D3-T3 | -60,309 |
| K3-T2 | -362,343 | K2-D3 | -59,427 |
| K1-T3 | -358,967 | K3-T2 | -57,800 |
| D3-T1 | -356,209 | K3-D3 | -56,679 |
| D3-T2 | -347,903 | D3-T2 | -55,217 |
| K3-T3 | -331,716 | K1-T1 | -54,891 |
| K3-D3 | -330,599 | D3-T1 | -53,931 |
| D3-T3 | -319,777 | K1-D3 | -53,779 |
| K2-D2 | -219,271 | K1-T2 | -52,387 |
| K1-D2 | -204,475 | D2-T3 | -51,737 |
| D2-T1 | -189,103 | K2-D2 | -50,281 |
| D2-T2 | -184,636 | K3-D2 | -48,830 |
| K3-D2 | -181,479 | K1-D2 | -44,005 |
| D2-T3 | -130,481 | D2-T2 | -44,001 |
| K2-D3 | 135,918 | D2-T1 | -42,526 |

Çizelge 3.35. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1098,463 | D1-T3 | -84,067 |
| K1-D1 | -1090,552 | K1-D1 | -77,623 |
| D1-T2 | -1082,280 | D1-T1 | -77,578 |
| D1-T1 | -1081,633 | K2-D1 | -77,379 |
| K3-D1 | -1061,135 | K3-D1 | -77,011 |
| D1-T3 | -1039,445 | D1-T2 | -73,539 |
| K2-T2 | -386,294 | K2-T3 | -68,921 |
| K2-T1 | -383,702 | K3-T3 | -67,539 |
| K1-T2 | -377,020 | K3-D3 | -66,833 |
| K1-T1 | -375,457 | K2-T2 | -65,710 |
| K3-T2 | -348,092 | K1-T3 | -64,828 |
| K3-T1 | -347,613 | K2-T1 | -64,754 |
| K1-D3 | -345,323 | D3-T3 | -64,096 |
| K2-T3 | -344,926 | K1-T2 | -62,988 |
| K1-T3 | -337,052 | K3-T2 | -62,835 |
| D3-T2 | -320,213 | D3-T2 | -62,619 |
| K3-T3 | -310,616 | K3-T1 | -62,323 |
| K3-D3 | -308,306 | K2-D3 | -62,130 |
| D3-T3 | -294,391 | K1-D3 | -59,629 |
| K2-D3 | -274,886 | K1-T1 | -59,500 |
| K2-D2 | -195,438 | D2-T3 | -54,846 |
| K1-D2 | -187,219 | K2-D2 | -53,670 |
| D2-T1 | -167,115 | K1-D2 | -52,193 |
| D2-T2 | -166,689 | D3-T1 | -52,145 |
| K3-D2 | -158,768 | K3-D2 | -51,330 |
| D2-T3 | -133,556 | D2-T1 | -50,820 |
| D3-T1 | -20,596 | D2-T2 | -45,820 |

Çizelge 3.36. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\varepsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1148,600 | K2-D1 | -81,711 |
| K1-D1 | -1136,397 | D1-T3 | -81,691 |
| D1-T1 | -1133,942 | K3-D1 | -79,030 |
| D1-T2 | -1130,049 | D1-T2 | -78,110 |
| K3-D1 | -1108,836 | D1-T1 | -77,780 |
| D1-T3 | -1091,446 | K1-D1 | -76,773 |
| K2-T1 | -413,828 | K2-T3 | -70,666 |
| K2-T2 | -412,808 | K3-T3 | -69,193 |
| K1-T1 | -397,752 | K3-D3 | -64,775 |
| K1-T2 | -396,129 | K2-T2 | -64,774 |
| K3-T1 | -377,110 | K3-T1 | -64,658 |
| K2-T3 | -373,826 | K1-T3 | -64,589 |
| K1-D3 | -368,337 | K2-T1 | -64,457 |
| K3-T2 | -367,069 | D3-T3 | -63,092 |
| K1-T3 | -361,470 | K3-T2 | -62,643 |
| D3-T2 | -350,754 | K1-T2 | -61,590 |
| K3-D3 | -340,653 | K2-D3 | -61,366 |
| K3-T3 | -337,426 | D3-T2 | -58,359 |
| D3-T3 | -322,623 | K1-T1 | -57,084 |
| K2-D3 | -310,657 | K1-D3 | -55,968 |
| K2-D2 | -221,738 | D2-T3 | -54,597 |
| K1-D2 | -210,050 | K2-D2 | -53,095 |
| D2-T1 | -193,829 | D3-T1 | -51,436 |
| D2-T2 | -187,525 | K1-D2 | -49,720 |
| K3-D2 | -181,706 | K3-D2 | -49,444 |
| D2-T3 | -157,247 | D2-T1 | -47,537 |
| D3-T1 | -56,153 | D2-T2 | -46,875 |

Çizelge 3.37. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| K2-D1 | -1113,413 | K3-D1 | -70,626 |
| K1-D1 | -1086,480 | D1-T2 | -69,994 |
| D1-T1 | -1084,212 | K2-D1 | -66,035 |
| K3-D1 | -1069,787 | K1-D1 | -63,829 |
| D1-T2 | -1066,608 | D1-T1 | -61,793 |
| D1-T3 | -1032,908 | D1-T3 | -61,769 |
| K2-T1 | -390,984 | K3-D3 | -61,695 |
| K2-T2 | -388,450 | K2-T3 | -60,919 |
| K1-T1 | -384,445 | K3-T3 | -59,449 |
| K1-T2 | -380,355 | K2-D3 | -59,135 |
| K2-T3 | -364,207 | K2-T2 | -56,952 |
| K3-T1 | -358,316 | K2-T1 | -56,745 |
| K3-T2 | -357,304 | K3-T2 | -56,662 |
| K1-D3 | -349,927 | K1-T3 | -56,103 |
| K1-T3 | -348,874 | D3-T2 | -55,362 |
| D3-T1 | -341,148 | K3-T1 | -54,563 |
| K3-T3 | -327,117 | K3-D2 | -52,334 |
| K3-D3 | -314,361 | D3-T1 | -52,167 |
| D3-T2 | -311,035 | K1-D3 | -51,394 |
| K2-D3 | -295,154 | K1-T2 | -51,390 |
| D3-T3 | -285,138 | K1-T1 | -50,945 |
| K2-D2 | -201,546 | K2-D2 | -50,214 |
| K1-D2 | -201,019 | D3-T3 | -48,291 |
| D2-T2 | -188,558 | D2-T3 | -46,902 |
| D2-T1 | -184,725 | K1-D2 | -44,353 |
| K3-D2 | -173,182 | D2-T1 | -43,065 |
| D2-T3 | -150,239 | D2-T2 | -41,446 |

Çizelge 3.38. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1157,711 | D1-T3 | -69,378 |
| D1-T1 | -1133,861 | D1-T2 | -69,158 |
| K1-D1 | -1128,354 | K3-D1 | -69,130 |
| D1-T2 | -1115,142 | K2-D1 | -66,295 |
| K3-D1 | -1111,742 | D1-T1 | -64,866 |
| D1-T3 | -1086,183 | K1-D1 | -63,848 |
| K2-T1 | -415,124 | K3-T3 | -60,462 |
| K2-T2 | -407,545 | K2-T3 | -60,333 |
| K1-T1 | -407,541 | K2-D3 | -58,626 |
| K1-T2 | -398,061 | K2-T2 | -57,249 |
| K2-T3 | -386,949 | K3-D3 | -57,190 |
| K3-T1 | -381,931 | K1-T3 | -55,941 |
| K1-D3 | -378,464 | D3-T2 | -55,839 |
| K3-T2 | -376,245 | K3-T2 | -55,822 |
| K1-T3 | -368,606 | K2-T1 | -55,018 |
| D3-T1 | -367,347 | D3-T3 | -54,450 |
| K3-T3 | -351,381 | K3-T1 | -53,907 |
| D3-T2 | -344,163 | K1-D3 | -53,459 |
| K3-D3 | -337,575 | K1-T2 | -53,163 |
| K2-D3 | -330,742 | D3-T1 | -51,482 |
| D3-T3 | -320,138 | K3-D2 | -50,517 |
| K2-D2 | -229,947 | K1-T1 | -49,257 |
| K1-D2 | -221,504 | K2-D2 | -48,215 |
| D2-T1 | -212,298 | D2-T3 | -48,067 |
| D2-T2 | -209,530 | D2-T2 | -43,507 |
| K3-D2 | -195,342 | D2-T1 | -43,108 |
| D2-T3 | -178,167 | K1-D2 | -42,921 |

Çizelge 3.39. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1115,772 | K3-D1 | -75,646 |
| K1-D1 | -1098,251 | D1-T3 | -74,768 |
| D1-T2 | -1092,675 | K2-D1 | -70,913 |
| D1-T1 | -1087,094 | D1-T1 | -70,348 |
| K3-D1 | -1073,772 | K1-D1 | -70,240 |
| D1-T3 | -1048,003 | D1-T2 | -67,013 |
| K2-T2 | -391,605 | K3-D3 | -62,846 |
| K2-T1 | -389,055 | K2-T3 | -62,651 |
| K1-T1 | -385,554 | K2-T1 | -62,205 |
| K1-T2 | -384,009 | K3-T2 | -61,207 |
| K3-T1 | -362,132 | K2-T2 | -59,825 |
| K3-T2 | -361,086 | K3-T1 | -58,980 |
| K2-T3 | -360,703 | D3-T2 | -58,801 |
| K1-D3 | -353,708 | K1-T3 | -58,429 |
| K1-T3 | -351,770 | K3-T3 | -58,245 |
| K3-D3 | -314,771 | D3-T3 | -57,344 |
| D3-T2 | -314,474 | K1-T1 | -56,971 |
| K3-T3 | -311,068 | K3-D2 | -55,818 |
| D3-T3 | -295,843 | K1-D3 | -55,208 |
| K2-D3 | -253,918 | K1-T2 | -55,059 |
| K2-D2 | -203,513 | K2-D3 | -52,949 |
| D2-T1 | -185,872 | K2-D2 | -51,901 |
| K3-D2 | -176,442 | D3-T1 | -50,916 |
| D2-T3 | -153,104 | D2-T3 | -50,749 |
| D2-T2 | -148,204 | D2-T1 | -48,551 |
| K1-D2 | -93,858 | D2-T2 | -44,943 |
| D3-T1 | -29,891 | K1-D2 | -44,364 |

Çizelge 3.40. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K)

| Bileşik | $\Delta G_f(\text{kcal/mol})$ | Bileşik | $\Delta G(\text{kcal/mol})$ |
|---------|-------------------------------|---------|-----------------------------|
| K2-D1 | -1162,994 | D1-T3 | -75,807 |
| K1-D1 | -1136,171 | K3-D1 | -75,152 |
| D1-T2 | -1133,067 | K2-D1 | -73,446 |
| D1-T1 | -1132,758 | D1-T1 | -69,282 |
| K3-D1 | -1114,469 | K1-D1 | -68,746 |
| D1-T3 | -1092,995 | D1-T2 | -68,091 |
| K2-T1 | -416,229 | K2-T3 | -64,570 |
| K2-T2 | -412,874 | K3-T3 | -64,208 |
| K1-T1 | -407,254 | K3-D3 | -61,400 |
| K1-T2 | -398,912 | K2-T2 | -61,155 |
| K3-T1 | -387,558 | K2-T1 | -61,047 |
| K2-T3 | -387,295 | K3-T2 | -60,436 |
| K3-T2 | -380,785 | D3-T2 | -59,668 |
| K1-D3 | -380,426 | K1-T3 | -59,581 |
| K1-T3 | -371,509 | K3-T1 | -59,494 |
| D3-T1 | -354,715 | D3-T3 | -57,624 |
| D3-T2 | -347,757 | K2-D3 | -56,789 |
| K3-D3 | -340,859 | K1-D3 | -55,841 |
| K3-T3 | -340,653 | K1-T2 | -54,317 |
| D3-T3 | -322,958 | K1-T1 | -54,244 |
| K2-D3 | -295,136 | D3-T1 | -53,883 |
| K2-D2 | -233,636 | K3-D2 | -52,751 |
| D2-T1 | -215,591 | D2-T3 | -52,741 |
| K3-D2 | -196,827 | K2-D2 | -51,761 |
| D2-T3 | -181,077 | D2-T1 | -47,749 |
| D2-T2 | -164,545 | K1-D2 | -45,856 |
| K1-D2 | -120,239 | D2-T2 | -42,391 |

Çizelge 3.41. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|----------|-------------------------|----------|-----------------------|
| K2-D1-T1 | -1279,143 | K2-D1-T3 | -97,294 |
| K2-D1-T2 | -1269,640 | K1-D2-T3 | -94,538 |
| K1-D1-T2 | -1268,581 | K2-D1-T2 | -93,689 |
| K1-D1-T1 | -1260,676 | K3-D1-T3 | -93,182 |
| K3-D1-T2 | -1250,598 | K3-D1-T2 | -91,996 |
| K2-D1-T3 | -1236,505 | K2-D1-T1 | -90,904 |
| K3-D1-T1 | -1203,130 | K3-D1-T1 | -90,641 |
| K3-D1-T3 | -1198,557 | K3-D3-T2 | -90,583 |
| K1-D1-T3 | -1086,480 | K3-D3-T3 | -84,034 |
| K2-D3-T1 | -860,436 | K1-D3-T3 | -83,953 |
| K1-D3-T2 | -521,506 | K1-D1-T1 | -83,589 |
| K3-D3-T2 | -509,202 | K1-D1-T2 | -82,467 |
| K2-D3-T2 | -487,271 | K2-D3-T3 | -78,724 |
| K3-D3-T3 | -460,137 | K1-D3-T2 | -76,245 |
| K1-D3-T1 | -440,081 | K3-D3-T1 | -75,031 |
| K3-D3-T1 | -412,660 | K2-D3-T2 | -75,017 |
| K2-D2-T2 | -364,927 | K2-D2-T3 | -73,564 |
| K1-D2-T2 | -359,236 | K3-D2-T3 | -73,331 |
| K1-D2-T1 | -358,513 | K3-D2-T2 | -73,210 |
| K2-D2-T1 | -357,865 | K3-D2-T1 | -71,326 |
| K3-D2-T2 | -349,919 | K1-D2-T2 | -71,090 |
| K3-D2-T1 | -332,735 | K2-D2-T1 | -70,963 |
| K2-D2-T3 | -327,848 | K2-D2-T2 | -70,522 |
| K3-D2-T3 | -290,407 | K1-D3-T1 | -70,371 |
| K1-D3-T3 | -240,027 | K2-D3-T1 | -65,836 |
| K2-D3-T3 | 119,199 | K1-D2-T1 | -65,408 |
| K1-D2-T3 | 236,495 | K1-D1-T3 | -63,829 |

Çizelge 3.42. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-SU-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|----------|------------------------|----------|----------------------|
| K2-D1-T1 | -1333,648 | K1-D2-T3 | -96,917 |
| K2-D1-T2 | -1322,305 | K3-D1-T3 | -96,826 |
| K1-D1-T2 | -1309,810 | K2-D1-T3 | -96,269 |
| K1-D1-T1 | -1303,535 | K3-D1-T2 | -94,196 |
| K3-D1-T2 | -1297,890 | K2-D1-T2 | -93,899 |
| K2-D1-T3 | -1284,841 | K3-D1-T1 | -91,602 |
| K3-D1-T1 | -1255,629 | K2-D1-T1 | -91,089 |
| K3-D1-T3 | -1247,838 | K2-D3-T3 | -86,817 |
| K1-D1-T3 | -1128,354 | K1-D1-T2 | -84,550 |
| K1-D3-T2 | -552,419 | K3-D3-T2 | -84,102 |
| K1-D3-T1 | -552,207 | K1-D1-T1 | -83,114 |
| K3-D3-T2 | -547,012 | K3-D3-T3 | -81,145 |
| K3-D3-T1 | -538,626 | K1-D3-T3 | -79,664 |
| K2-D3-T2 | -527,729 | K3-D3-T1 | -75,817 |
| K3-D3-T3 | -489,314 | K3-D2-T2 | -74,511 |
| K2-D3-T1 | -481,296 | K1-D3-T2 | -74,500 |
| K2-D3-T3 | -472,555 | K2-D3-T2 | -74,227 |
| K2-D2-T2 | -399,314 | K2-D2-T3 | -73,789 |
| K2-D2-T1 | -397,922 | K2-D2-T1 | -73,675 |
| K1-D2-T1 | -384,084 | K1-D3-T1 | -72,488 |
| K1-D2-T2 | -383,760 | K3-D2-T3 | -71,926 |
| K3-D2-T2 | -380,431 | K2-D3-T1 | -71,652 |
| K3-D2-T1 | -362,692 | K2-D2-T2 | -71,356 |
| K2-D2-T3 | -361,717 | K3-D2-T1 | -68,173 |
| K3-D2-T3 | -322,621 | K1-D2-T2 | -67,787 |
| K1-D3-T3 | -272,968 | K1-D2-T1 | -64,028 |
| K1-D2-T3 | 190,640 | K1-D1-T3 | -63,848 |

Çizelge 3.43. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|----------|------------------------|----------|----------------------|
| K2-D1-T1 | -1285,396 | K2-D1-T3 | -103,761 |
| K2-D1-T2 | -1275,886 | K1-D2-T3 | -102,011 |
| K1-D1-T1 | -1265,023 | K2-D1-T2 | -99,953 |
| K1-D1-T2 | -1263,838 | K3-D1-T3 | -99,672 |
| K3-D1-T2 | -1256,441 | K3-D1-T2 | -98,034 |
| K2-D1-T3 | -1242,930 | K2-D1-T1 | -97,155 |
| K3-D1-T1 | -1206,731 | K3-D3-T2 | -96,690 |
| K3-D1-T3 | -1205,052 | K3-D1-T1 | -96,402 |
| K1-D1-T3 | -1090,552 | K1-D1-T2 | -92,595 |
| K1-D3-T2 | -527,928 | K1-D3-T3 | -91,363 |
| K3-D3-T2 | -515,024 | K1-D1-T1 | -89,937 |
| K2-D3-T2 | -492,357 | K3-D3-T3 | -89,246 |
| K3-D3-T3 | -465,319 | K1-D3-T2 | -85,502 |
| K1-D3-T1 | -444,650 | K2-D3-T3 | -83,980 |
| K3-D3-T1 | -417,546 | K3-D2-T1 | -80,095 |
| K2-D2-T2 | -369,151 | K3-D2-T3 | -80,010 |
| K1-D2-T2 | -362,749 | K2-D3-T2 | -79,978 |
| K1-D2-T1 | -362,406 | K3-D3-T1 | -79,918 |
| K2-D2-T1 | -362,296 | K3-D2-T2 | -78,338 |
| K3-D2-T2 | -355,007 | K2-D2-T3 | -78,295 |
| K3-D2-T1 | -339,413 | K1-D1-T3 | -77,623 |
| K2-D2-T3 | -332,568 | K2-D2-T1 | -75,504 |
| K3-D2-T3 | -297,062 | K1-D2-T2 | -74,941 |
| K1-D3-T3 | -207,728 | K1-D3-T1 | -74,810 |
| K2-D3-T3 | 113,944 | K2-D2-T2 | -74,780 |
| K1-D2-T3 | 266,001 | K2-D3-T1 | -70,330 |
| K2-D3-T1 | 636,063 | K1-D2-T1 | -69,253 |

Çizelge 3.44. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM6-KAN-310K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|----------|------------------------|----------|----------------------|
| K2-D1-T1 | -1342,012 | K2-D1-T3 | -103,869 |
| K2-D1-T2 | -1327,704 | K3-D1-T3 | -103,599 |
| K1-D1-T1 | -1312,128 | K1-D2-T3 | -100,556 |
| K1-D1-T2 | -1309,899 | K3-D1-T2 | -100,417 |
| K3-D1-T2 | -1303,525 | K2-D1-T2 | -99,523 |
| K2-D1-T3 | -1293,018 | K2-D1-T1 | -98,960 |
| K3-D1-T1 | -1261,248 | K3-D1-T1 | -98,248 |
| K3-D1-T3 | -1254,573 | K1-D1-T2 | -93,336 |
| K1-D1-T3 | -1136,395 | K1-D1-T1 | -90,929 |
| K1-D3-T2 | -557,042 | K3-D3-T2 | -89,940 |
| K3-D3-T2 | -552,732 | K1-D3-T3 | -88,033 |
| K2-D3-T2 | -534,434 | K3-D3-T3 | -86,985 |
| K1-D3-T1 | -502,189 | K2-D3-T3 | -82,351 |
| K3-D3-T3 | -495,100 | K3-D3-T1 | -81,340 |
| K3-D3-T1 | -477,251 | K1-D3-T2 | -81,067 |
| K2-D2-T2 | -402,737 | K2-D3-T2 | -80,916 |
| K2-D2-T1 | -402,663 | K2-D2-T3 | -79,244 |
| K1-D2-T1 | -386,314 | K2-D2-T1 | -78,537 |
| K1-D2-T2 | -384,541 | K3-D2-T2 | -77,309 |
| K3-D2-T2 | -382,724 | K3-D2-T1 | -77,182 |
| K3-D2-T1 | -370,606 | K3-D2-T3 | -76,481 |
| K2-D2-T3 | -367,236 | K1-D1-T3 | -76,431 |
| K3-D2-T3 | -327,136 | K2-D2-T2 | -74,786 |
| K1-D3-T3 | -248,414 | K1-D3-T1 | -74,421 |
| K2-D3-T3 | 63,367 | K1-D2-T2 | -69,601 |
| K1-D2-T3 | 224,443 | K2-D3-T1 | -68,843 |
| K2-D3-T1 | 592,038 | K1-D2-T1 | -66,507 |

Çizelge 3.45. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında T=298 K’de PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-GAZ-298K)

| Bileşik | ΔG_f (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|----------|-------------------------|----------|-----------------------|
| K2-D1-T1 | -1302,415 | K3-D1-T2 | -94,812 |
| K2-D1-T2 | -1297,070 | K1-D2-T3 | -94,538 |
| K1-D1-T2 | -1282,944 | K3-D1-T3 | -92,410 |
| K1-D1-T1 | -1275,486 | K2-D1-T3 | -88,987 |
| K2-D1-T3 | -1259,750 | K2-D1-T2 | -86,993 |
| K3-D1-T2 | -1242,924 | K1-D3-T3 | -83,953 |
| K3-D1-T1 | -1234,489 | K3-D1-T1 | -82,161 |
| K3-D1-T3 | -1227,707 | K2-D1-T1 | -81,453 |
| K1-D1-T3 | -1086,480 | K2-D3-T3 | -80,842 |
| K1-D2-T3 | -546,791 | K1-D1-T2 | -78,411 |
| K3-D3-T2 | -544,677 | K3-D3-T2 | -77,129 |
| K1-D3-T2 | -536,664 | K3-D3-T1 | -76,971 |
| K1-D3-T1 | -536,210 | K3-D3-T3 | -74,544 |
| K3-D3-T1 | -503,107 | K2-D2-T3 | -74,208 |
| K2-D3-T2 | -496,312 | K1-D1-T1 | -72,833 |
| K3-D3-T3 | -470,850 | K2-D3-T1 | -72,263 |
| K2-D3-T3 | -465,323 | K3-D2-T2 | -72,139 |
| K2-D3-T1 | -436,920 | K2-D3-T2 | -71,760 |
| K2-D2-T1 | -396,497 | K3-D2-T3 | -71,705 |
| K1-D2-T1 | -391,427 | K1-D3-T2 | -68,311 |
| K1-D2-T2 | -381,940 | K2-D2-T2 | -67,793 |
| K2-D2-T2 | -376,522 | K1-D3-T1 | -65,743 |
| K3-D2-T2 | -366,979 | K3-D2-T1 | -64,316 |
| K3-D2-T1 | -351,742 | K1-D1-T3 | -63,829 |
| K2-D2-T3 | -334,345 | K1-D2-T2 | -60,790 |
| K3-D2-T3 | -325,937 | K1-D2-T1 | -59,784 |
| K1-D3-T3 | -240,027 | K2-D2-T1 | -59,422 |

Çizelge 3.46. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-SU-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|----------|------------------------|----------|----------------------|
| 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 3.47. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-298K)

| Bileşik | $\Delta G_f(kcal/mol)$ | Bileşik | $\Delta G(kcal/mol)$ |
|----------|------------------------|----------|----------------------|
| K2-D1-T1 | -1319,529 | K3-D1-T2 | -101,708 |
| K2-D1-T2 | -1298,652 | K1-D2-T3 | -100,807 |
| K1-D1-T1 | -1297,801 | K3-D1-T3 | -95,900 |
| K1-D1-T2 | -1288,388 | K2-D1-T3 | -94,833 |
| K2-D1-T3 | -1265,493 | K2-D1-T2 | -91,042 |
| K3-D1-T2 | -1249,521 | K3-D1-T1 | -87,891 |
| K3-D1-T1 | -1240,218 | K2-D1-T1 | -85,085 |
| K3-D1-T3 | -1206,888 | K1-D1-T2 | -83,855 |
| K1-D1-T3 | -1098,251 | K1-D1-T1 | -83,828 |
| K3-D3-T2 | -549,819 | K1-D3-T3 | -83,093 |
| K1-D3-T2 | -535,337 | K3-D3-T2 | -82,274 |
| K2-D3-T2 | -500,100 | K3-D3-T1 | -79,918 |
| K3-D3-T3 | -473,051 | K3-D3-T3 | -79,212 |
| K1-D3-T1 | -464,535 | K2-D2-T3 | -79,009 |
| K3-D3-T1 | -417,546 | K3-D2-T2 | -76,781 |
| K2-D2-T1 | -393,416 | K2-D3-T2 | -76,478 |
| K1-D2-T2 | -387,595 | K2-D3-T3 | -76,086 |
| K3-D2-T2 | -371,621 | K3-D2-T1 | -74,175 |
| K2-D2-T2 | -370,117 | K1-D3-T1 | -73,936 |
| K1-D2-T1 | -364,258 | K1-D3-T2 | -72,458 |
| K3-D2-T1 | -359,632 | K3-D2-T3 | -70,951 |
| K2-D2-T3 | -339,146 | K1-D1-T3 | -70,240 |
| K3-D2-T3 | -311,353 | K2-D2-T1 | -69,227 |
| K1-D3-T3 | -233,159 | K2-D2-T2 | -69,147 |
| K2-D3-T3 | 115,951 | K2-D3-T1 | -67,936 |
| K1-D2-T3 | 227,935 | K1-D2-T2 | -64,053 |
| K2-D3-T1 | 661,504 | K1-D2-T1 | -61,004 |

Çizelge 3.48. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları (PM7-KAN-310K)

| 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 PM6 ve PM7 yöntemleriyle gaz fazında, sulu çözeltide ve kan fazında $T=298\text{ K}$ 'de hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerleri kıyaslandığında; ΔG_f değerleri için, PM6 gaz fazında, sulu çözeltide ve kan fazında D1, K2-D1 ve K2-D1-T1 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, sulu çözeltide ve kan fazında D1, K2-D1, K2-D1-T1 ve K3-D1-T2 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.30, 3.31, 3.33, 3.34, 3.35, 3.37, 3.38, 3.39, 3.41, 3.42, 3.43, 3.45, 3.46, 3.47).

Oluşan ürünlerin kararlılıkları için PM6 ve PM7 yöntemleriyle kan fazında $T=310\text{ K}$ 'de hesaplanan ΔG_f ve ΔG değerleri kıyaslandığında; ΔG_f değerleri için, PM6 ve PM7 kan fazında D1, K2-D1 ve K2-D1-T1 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.28, 3.32, 3.36, 3.40, 3.44, 3.48).

ΔG değerleri için, PM6 gaz fazında, kan fazında ve sulu çözeltide $T=298\text{ K}$ 'de hesaplanan D1, D1-T3, K2-D1-T3 ve K2-D1-T3 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, kan fazında ve sulu çözeltide hesaplanan D1, K3-D1, D1-T3, K3-D1-T2, K2-D1-T1 ve K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.30, 3.31, 3.33, 3.34, 3.35, 3.37, 3.38, 3.39, 3.41, 3.42, 3.43, 3.45, 3.46, 3.47).

ΔG değerleri için, PM6 kan fazında $T=310\text{ K}$ 'de hesaplanan D1, K2-D1 ve K2-D1-T3 moleküllerinin, PM7 kan fazında D1, D1-T3 ve K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.28, 3.32, 3.36, 3.40, 3.44, 3.48).

Oluşan ürünlerin kararlılıklarında ΔG_f değerlerinin ΔG değerlerine göre çok daha düşük değerler olması ΔG_f değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.25-3.48 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 3.49'de verilmiştir.

Çizelge 3.49. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması

| ΔG_f | | | | | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298 K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| Tekli | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 |
| İkili | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 |
| Üçlü | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K3-D1-T2 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 |
| ΔG | | | | | | | | |
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298 K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| Tekli | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 |
| İkili | D1-T3 | K3-D1 | D1-T3 | D1-T3 | D1-T3 | D1-T3 | K2-D1 | D1-T3 |
| Üçlü | K2-D1-T3 | K3-D1-T2 | K2-D1-T3 | K2-D1-T1 | K2-D1-T3 | K3-D1-T3 | K2-D1-T3 | K3-D1-T3 |

3.1.4. Etkileşim kararlılıkları

Eşitlik 3.3 ve 3.4 kullanılarak elde edilen $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerleri etkileşim kararlılıkları göstermek üzere Çizelge 3.50-3.65'de verilmiştir.

Reaktif (tekli yada ikili) \longrightarrow Ürünler (ikili yada üçlü)

$$\delta\Delta G_f = \Delta G_{f \text{ ürün}} - \Delta G_{f \text{ reaktif}} \quad (3.3)$$

$$\delta\Delta G_f = \Delta G_{f(K1-D1)} - (\Delta G_{f(K1)} + \Delta G_{f(D1)})$$

$$\delta\Delta G_f = (-1084,765 \text{ kcal/mol}) - ((-201,423 \text{ kcal/mol}) + (-900,254 \text{ kcal/mol}))$$

$$\delta\Delta G_f = 16,912 \text{ kcal/mol}$$

$$\delta\Delta G = \Delta G_{\text{ürün}} - \Delta G_{\text{reaktif}} \quad (3.4)$$

$$\delta\Delta G = \Delta G_{(K1-D1)} - (\Delta G_{(K1)} + \Delta G_{(D1)})$$

$$\delta\Delta G = (-71,338 \text{ kcal/mol}) - (-36,984 \text{ kcal/mol} + (-49,513 \text{ kcal/mol}))$$

$$\delta\Delta G = 15,159 \text{ kcal/mol}$$

Çizelge 3.50. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298 K'de PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-GAZ-298K)

| 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 | -1084,765 | -201,423 | -900,254 | 16,912 | -71,338 | -36,984 | -49,513 | 15,159 |
| K1-D2 | -183,872 | -201,423 | 8,533 | 9,018 | -47,406 | -36,984 | -23,886 | 13,463 |
| K1-D3 | -342,156 | -201,423 | -151,935 | 11,203 | -56,773 | -36,984 | -35,677 | 15,888 |
| K1-T1 | -372,305 | -201,423 | -177,346 | 6,465 | -56,092 | -36,984 | -34,349 | 15,240 |
| K1-T2 | -372,130 | -201,423 | -179,700 | 8,994 | -57,205 | -36,984 | -36,530 | 16,309 |
| K1-T3 | -333,387 | -201,423 | -144,089 | 12,126 | -61,078 | -36,984 | -42,340 | 18,246 |
| K2-D1 | -1093,552 | -208,122 | -900,254 | 14,824 | -72,451 | -39,368 | -49,513 | 16,429 |
| K2-D2 | -192,370 | -208,122 | 8,533 | 7,218 | -50,585 | -39,368 | -23,886 | 12,669 |
| K2-D3 | 266,562 | -208,122 | -151,935 | 626,619 | -51,176 | -39,368 | -35,677 | 23,869 |
| K2-T1 | -379,903 | -208,122 | -177,346 | 5,565 | -60,952 | -39,368 | -34,349 | 12,764 |
| K2-T2 | -382,519 | -208,122 | -179,700 | 5,303 | -61,913 | -39,368 | -36,530 | 13,985 |
| K2-T3 | -340,981 | -208,122 | -144,089 | 11,230 | -64,606 | -39,368 | -42,340 | 17,102 |
| K3-D1 | -1064,876 | -172,453 | -900,254 | 7,831 | -72,010 | -37,715 | -49,513 | 15,218 |
| K3-D2 | -156,210 | -172,453 | 8,533 | 7,710 | -48,669 | -37,715 | -23,886 | 12,932 |
| K3-D3 | -305,106 | -172,453 | -151,935 | 19,282 | -62,227 | -37,715 | -35,677 | 11,165 |
| K3-T1 | -344,873 | -172,453 | -177,346 | 4,927 | -59,472 | -37,715 | -34,349 | 12,592 |
| K3-T2 | -344,170 | -172,453 | -179,700 | 7,984 | -58,912 | -37,715 | -36,530 | 15,334 |
| K3-T3 | -306,599 | -172,453 | -144,089 | 9,943 | -63,510 | -37,715 | -42,340 | 16,546 |
| D1-T1 | -1073,828 | -900,254 | -177,346 | 3,772 | -69,918 | -49,513 | -34,349 | 13,943 |
| D1-T2 | -1077,517 | -900,254 | -179,700 | 2,437 | -68,788 | -49,513 | -36,530 | 17,254 |
| D1-T3 | -1033,898 | -900,254 | -144,089 | 10,445 | -78,523 | -49,513 | -42,340 | 13,330 |
| D2-T1 | -162,136 | 8,533 | -177,346 | 6,677 | -44,980 | -23,886 | -34,349 | 13,255 |
| D2-T2 | -164,532 | 8,533 | -179,700 | 6,635 | -43,589 | -23,886 | -36,530 | 16,827 |
| D2-T3 | -130,481 | 8,533 | -144,089 | 5,075 | -51,737 | -23,886 | -42,340 | 14,490 |
| D3-T1 | -17,484 | -151,935 | -177,346 | 311,798 | -49,080 | -35,677 | -34,349 | 20,946 |
| D3-T2 | -316,552 | -151,935 | -179,700 | 15,084 | -58,956 | -35,677 | -36,530 | 13,251 |
| D3-T3 | -288,855 | -151,935 | -144,089 | 7,169 | -58,761 | -35,677 | -42,340 | 19,257 |

Çizelge 3.51. İkili ilaç moleküllerinin su fazında ve ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-SU-298K)

| 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 | -1129,835 | -211,667 | -941,749 | 23,580 | -71,732 | -34,897 | -52,381 | 15,546 |
| K1-D2 | -204,475 | -211,667 | -6,945 | 14,137 | -44,005 | -34,897 | -23,099 | 13,992 |
| K1-D3 | -366,471 | -211,667 | -175,627 | 20,822 | -53,779 | -34,897 | -33,888 | 15,007 |
| K1-T1 | -396,419 | -211,667 | -197,958 | 13,206 | -54,891 | -34,897 | -34,154 | 14,160 |
| K1-T2 | -387,250 | -211,667 | -195,301 | 19,717 | -52,387 | -34,897 | -36,505 | 19,016 |
| K1-T3 | -358,967 | -211,667 | -163,036 | 15,735 | -61,605 | -34,897 | -41,706 | 14,998 |
| K2-D1 | -1140,397 | -225,752 | -941,749 | 27,104 | -73,722 | -39,425 | -52,381 | 18,084 |
| K2-D2 | -219,271 | -225,752 | -6,945 | 13,426 | -50,281 | -39,425 | -23,099 | 12,243 |
| K2-D3 | 135,918 | -225,752 | -175,627 | 537,297 | -59,427 | -39,425 | -33,888 | 13,886 |
| K2-T1 | -410,157 | -225,752 | -197,958 | 13,553 | -60,559 | -39,425 | -34,154 | 13,019 |
| K2-T2 | -409,064 | -225,752 | -195,301 | 11,989 | -60,910 | -39,425 | -36,505 | 15,020 |
| K2-T3 | -369,041 | -225,752 | -163,036 | 19,747 | -65,701 | -39,425 | -41,706 | 15,430 |
| K3-D1 | -1111,841 | -185,225 | -941,749 | 15,133 | -74,552 | -37,433 | -52,381 | 15,261 |
| K3-D2 | -181,479 | -185,225 | -6,945 | 10,692 | -48,830 | -37,433 | -23,099 | 11,702 |
| K3-D3 | -330,599 | -185,225 | -175,627 | 30,253 | -56,679 | -37,433 | -33,888 | 14,641 |
| K3-T1 | -373,107 | -185,225 | -197,958 | 10,076 | -60,340 | -37,433 | -34,154 | 11,247 |
| K3-T2 | -362,343 | -185,225 | -195,301 | 18,183 | -57,800 | -37,433 | -36,505 | 16,138 |
| K3-T3 | -331,716 | -185,225 | -163,036 | 16,545 | -63,345 | -37,433 | -41,706 | 15,794 |
| D1-T1 | -1129,372 | -941,749 | -197,958 | 10,335 | -73,079 | -52,381 | -34,154 | 13,456 |
| D1-T2 | -1124,404 | -941,749 | -195,301 | 12,645 | -72,714 | -52,381 | -36,505 | 16,172 |
| D1-T3 | -1088,119 | -941,749 | -163,036 | 16,666 | -77,807 | -52,381 | -41,706 | 16,280 |
| D2-T1 | -189,103 | -6,945 | -197,958 | 15,800 | -42,526 | -23,099 | -34,154 | 14,728 |
| D2-T2 | -184,636 | -6,945 | -195,301 | 17,610 | -44,001 | -23,099 | -36,505 | 15,604 |
| D2-T3 | -130,481 | -6,945 | -163,036 | 39,500 | -51,737 | -23,099 | -41,706 | 13,069 |
| D3-T1 | -356,209 | -175,627 | -197,958 | 17,376 | -53,931 | -33,888 | -34,154 | 14,111 |
| D3-T2 | -347,903 | -175,627 | -195,301 | 23,025 | -55,217 | -33,888 | -36,505 | 15,176 |
| D3-T3 | -319,777 | -175,627 | -163,036 | 18,886 | -60,309 | -33,888 | -41,706 | 15,285 |

Çizelge 3.52. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-298K)

| 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 | -1090,552 | -200,377 | -903,553 | 13,378 | -77,623 | -36,211 | -52,807 | 11,394 |
| K1-D2 | -187,219 | -200,377 | 7,404 | 5,754 | -52,145 | -36,211 | -25,112 | 9,178 |
| K1-D3 | -344,926 | -200,377 | -154,063 | 9,514 | -59,629 | -36,211 | -37,821 | 14,403 |
| K1-T1 | -375,457 | -200,377 | -178,965 | 3,885 | -59,500 | -36,211 | -38,637 | 15,348 |
| K1-T2 | -377,020 | -200,377 | -180,350 | 3,708 | -62,988 | -36,211 | -38,644 | 11,867 |
| K1-T3 | -337,052 | -200,377 | -146,553 | 9,878 | -64,828 | -36,211 | -44,811 | 16,194 |
| K2-D1 | -1098,463 | -206,336 | -903,553 | 11,426 | -77,379 | -41,820 | -52,807 | 17,247 |
| K2-D2 | -195,438 | -206,336 | 7,404 | 3,495 | -53,670 | -41,820 | -25,112 | 13,262 |
| K2-D3 | -274,886 | -206,336 | -154,063 | 85,513 | -62,130 | -41,820 | -37,821 | 17,510 |
| K2-T1 | -383,702 | -206,336 | -178,965 | 1,599 | -64,754 | -41,820 | -38,637 | 15,703 |
| K2-T2 | -386,294 | -206,336 | -180,350 | 0,393 | -65,710 | -41,820 | -38,644 | 14,753 |
| K2-T3 | -345,323 | -206,336 | -146,553 | 7,566 | -68,921 | -41,820 | -44,811 | 17,709 |
| K3-D1 | -1061,135 | -174,562 | -903,553 | 16,980 | -77,011 | -39,839 | -52,807 | 15,635 |
| K3-D2 | -158,768 | -174,562 | 7,404 | 8,390 | -51,330 | -39,839 | -25,112 | 13,622 |
| K3-D3 | -308,306 | -174,562 | -154,063 | 20,320 | -66,833 | -39,839 | -37,821 | 10,827 |
| K3-T1 | -347,613 | -174,562 | -178,965 | 5,914 | -62,323 | -39,839 | -38,637 | 16,154 |
| K3-T2 | -348,092 | -174,562 | -180,350 | 6,821 | -62,835 | -39,839 | -38,644 | 15,648 |
| K3-T3 | -310,616 | -174,562 | -146,553 | 10,499 | -67,539 | -39,839 | -44,811 | 17,111 |
| D1-T1 | -1081,633 | -903,553 | -178,965 | 0,885 | -77,578 | -52,807 | -38,637 | 13,865 |
| D1-T2 | -1082,280 | -903,553 | -180,350 | 1,624 | -73,539 | -52,807 | -38,644 | 17,912 |
| D1-T3 | -1039,445 | -903,553 | -146,553 | 10,661 | -84,067 | -52,807 | -44,811 | 13,550 |
| D2-T1 | -167,115 | 7,404 | -178,965 | 4,446 | -50,820 | -25,112 | -38,637 | 12,929 |
| D2-T2 | -166,689 | 7,404 | -180,350 | 6,257 | -45,820 | -25,112 | -38,644 | 17,936 |
| D2-T3 | -133,556 | 7,404 | -146,553 | 5,593 | -54,846 | -25,112 | -44,811 | 15,077 |
| D3-T1 | -20,596 | -154,063 | -178,965 | 312,432 | -52,193 | -37,821 | -38,637 | 24,265 |
| D3-T2 | -320,213 | -154,063 | -180,350 | 14,201 | -62,619 | -37,821 | -38,644 | 13,846 |
| D3-T3 | -294,391 | -154,063 | -146,553 | 6,225 | -64,096 | -37,821 | -44,811 | 18,536 |

Çizelge 3.53. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-310K)

| 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 | -1136,397 | -210,247 | -942,777 | 16,628 | -76,773 | -34,330 | -53,903 | 11,460 |
| K1-D2 | -210,050 | -210,247 | -8,936 | 9,134 | -49,720 | -34,330 | -25,146 | 9,756 |
| K1-D3 | -368,337 | -210,247 | -178,212 | 20,122 | -55,968 | -34,330 | -36,378 | 14,741 |
| K1-T1 | -397,752 | -210,247 | -199,996 | 12,492 | -57,084 | -34,330 | -37,496 | 14,743 |
| K1-T2 | -396,129 | -210,247 | -196,006 | 10,125 | -61,590 | -34,330 | -38,544 | 11,284 |
| K1-T3 | -361,470 | -210,247 | -165,534 | 14,311 | -64,589 | -34,330 | -44,209 | 13,951 |
| K2-D1 | -1148,600 | -225,573 | -942,777 | 19,750 | -81,711 | -42,016 | -53,903 | 14,207 |
| K2-D2 | -221,738 | -225,573 | -8,936 | 12,771 | -53,095 | -42,016 | -25,146 | 14,067 |
| K2-D3 | -310,657 | -225,573 | -178,212 | 93,128 | -61,366 | -42,016 | -36,378 | 17,028 |
| K2-T1 | -413,828 | -225,573 | -199,996 | 11,740 | -64,457 | -42,016 | -37,496 | 15,055 |
| K2-T2 | -412,808 | -225,573 | -196,006 | 8,771 | -64,774 | -42,016 | -38,544 | 15,786 |
| K2-T3 | -373,826 | -225,573 | -165,534 | 17,281 | -70,666 | -42,016 | -44,209 | 15,559 |
| K3-D1 | -1108,836 | -187,947 | -942,777 | 21,888 | -79,030 | -40,144 | -53,903 | 15,017 |
| K3-D2 | -181,706 | -187,947 | -8,936 | 15,177 | -49,444 | -40,144 | -25,146 | 15,846 |
| K3-D3 | -340,653 | -187,947 | -178,212 | 25,506 | -64,775 | -40,144 | -36,378 | 11,747 |
| K3-T1 | -377,110 | -187,947 | -199,996 | 10,833 | -64,658 | -40,144 | -37,496 | 12,983 |
| K3-T2 | -367,069 | -187,947 | -196,006 | 16,885 | -62,643 | -40,144 | -38,544 | 16,046 |
| K3-T3 | -337,426 | -187,947 | -165,534 | 16,055 | -69,193 | -40,144 | -44,209 | 15,160 |
| D1-T1 | -1133,942 | -942,777 | -199,996 | 8,831 | -77,780 | -53,903 | -37,496 | 13,619 |
| D1-T2 | -1130,049 | -942,777 | -196,006 | 8,735 | -78,110 | -53,903 | -38,544 | 14,337 |
| D1-T3 | -1091,446 | -942,777 | -165,534 | 16,865 | -81,691 | -53,903 | -44,209 | 16,421 |
| D2-T1 | -193,829 | -8,936 | -199,996 | 15,103 | -47,537 | -25,146 | -37,496 | 15,105 |
| D2-T2 | -187,525 | -8,936 | -196,006 | 17,417 | -46,875 | -25,146 | -38,544 | 16,816 |
| D2-T3 | -157,247 | -8,936 | -165,534 | 17,223 | -54,597 | -25,146 | -44,209 | 14,759 |
| D3-T1 | -56,153 | -178,212 | -199,996 | 322,055 | -51,436 | -36,378 | -37,496 | 22,439 |
| D3-T2 | -350,754 | -178,212 | -196,006 | 23,464 | -58,359 | -36,378 | -38,544 | 16,563 |
| D3-T3 | -322,623 | -178,212 | -165,534 | 21,123 | -63,092 | -36,378 | -44,209 | 17,495 |

Çizelge 3.54. İkili ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298 K'de PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-GAZ-298K)

| 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 | -1086,480 | -199,530 | -899,328 | 12,378 | -63,829 | -33,920 | -46,703 | 16,794 |
| K1-D2 | -201,019 | -199,530 | 1,286 | -2,776 | -44,353 | -33,920 | -23,600 | 13,167 |
| K1-D3 | -349,927 | -199,530 | -146,653 | -3,744 | -51,394 | -33,920 | -34,751 | 17,276 |
| K1-T1 | -384,445 | -199,530 | -176,794 | -8,121 | -50,945 | -33,920 | -34,395 | 17,369 |
| K1-T2 | -380,355 | -199,530 | -175,422 | -5,403 | -51,390 | -33,920 | -35,717 | 18,247 |
| K1-T3 | -348,874 | -199,530 | -139,020 | -10,324 | -56,103 | -33,920 | -41,803 | 19,619 |
| K2-D1 | -1113,413 | -201,036 | -899,328 | -13,049 | -66,035 | -38,973 | -46,703 | 19,642 |
| K2-D2 | -201,546 | -201,036 | 1,286 | -1,797 | -50,214 | -38,973 | -23,600 | 12,360 |
| K2-D3 | -295,154 | -201,036 | -146,653 | 52,535 | -59,135 | -38,973 | -34,751 | 14,589 |
| K2-T1 | -390,984 | -201,036 | -176,794 | -13,154 | -56,745 | -38,973 | -34,395 | 16,623 |
| K2-T2 | -388,450 | -201,036 | -175,422 | -11,992 | -56,952 | -38,973 | -35,717 | 17,738 |
| K2-T3 | -364,207 | -201,036 | -139,020 | -24,151 | -60,919 | -38,973 | -41,803 | 19,857 |
| K3-D1 | -1069,787 | -175,936 | -899,328 | 5,477 | -70,626 | -38,656 | -46,703 | 14,733 |
| K3-D2 | -173,182 | -175,936 | 1,286 | 1,468 | -52,334 | -38,656 | -23,600 | 9,923 |
| K3-D3 | -314,361 | -175,936 | -146,653 | 8,228 | -61,695 | -38,656 | -34,751 | 11,713 |
| K3-T1 | -358,316 | -175,936 | -176,794 | -5,585 | -54,563 | -38,656 | -34,395 | 18,488 |
| K3-T2 | -357,304 | -175,936 | -175,422 | -5,946 | -56,662 | -38,656 | -35,717 | 17,712 |
| K3-T3 | -327,117 | -175,936 | -139,020 | -12,160 | -59,449 | -38,656 | -41,803 | 21,010 |
| D1-T1 | -1084,212 | -899,328 | -176,794 | -8,091 | -61,793 | -46,703 | -34,395 | 19,304 |
| D1-T2 | -1066,608 | -899,328 | -175,422 | 8,141 | -69,994 | -46,703 | -35,717 | 12,426 |
| D1-T3 | -1032,908 | -899,328 | -139,020 | 5,440 | -61,769 | -46,703 | -41,803 | 26,737 |
| D2-T1 | -184,725 | 1,286 | -176,794 | -9,217 | -43,065 | -23,600 | -34,395 | 14,930 |
| D2-T2 | -188,558 | 1,286 | -175,422 | -14,423 | -41,446 | -23,600 | -35,717 | 17,872 |
| D2-T3 | -150,239 | 1,286 | -139,020 | -12,506 | -46,902 | -23,600 | -41,803 | 18,502 |
| D3-T1 | -341,148 | -146,653 | -176,794 | -17,701 | -52,167 | -34,751 | -34,395 | 16,979 |
| D3-T2 | -311,035 | -146,653 | -175,422 | 11,039 | -55,362 | -34,751 | -35,717 | 15,106 |
| D3-T3 | -285,138 | -146,653 | -139,020 | 0,534 | -48,291 | -34,751 | -41,803 | 28,263 |

Çizelge 3.55. İkili 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 (PM7-SU-298K)

| 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 | -1128,354 | -210,091 | -941,679 | 23,416 | -63,848 | -32,745 | -48,051 | 16,948 |
| K1-D2 | -221,504 | -210,091 | -16,741 | 5,327 | -42,921 | -32,745 | -23,705 | 13,530 |
| K1-D3 | -378,464 | -210,091 | -170,395 | 2,021 | -53,459 | -32,745 | -34,117 | 13,403 |
| K1-T1 | -407,541 | -210,091 | -198,515 | 1,065 | -49,257 | -32,745 | -35,402 | 18,890 |
| K1-T2 | -398,061 | -210,091 | -190,621 | 2,651 | -53,163 | -32,745 | -36,554 | 16,136 |
| K1-T3 | -368,606 | -210,091 | -156,936 | -1,580 | -55,941 | -32,745 | -40,406 | 17,211 |
| K2-D1 | -1157,711 | -219,229 | -941,679 | 3,197 | -66,295 | -39,492 | -48,051 | 21,249 |
| K2-D2 | -229,947 | -219,229 | -16,741 | 6,023 | -48,215 | -39,492 | -23,705 | 14,983 |
| K2-D3 | -330,742 | -219,229 | -170,395 | 58,882 | -58,626 | -39,492 | -34,117 | 14,984 |
| K2-T1 | -415,124 | -219,229 | -198,515 | 2,620 | -55,018 | -39,492 | -35,402 | 19,876 |
| K2-T2 | -407,545 | -219,229 | -190,621 | 2,305 | -57,249 | -39,492 | -36,554 | 18,798 |
| K2-T3 | -386,949 | -219,229 | -156,936 | -10,784 | -60,333 | -39,492 | -40,406 | 19,566 |
| K3-D1 | -1111,742 | -184,401 | -941,679 | 14,338 | -69,130 | -35,399 | -48,051 | 14,321 |
| K3-D2 | -195,342 | -184,401 | -16,741 | 5,800 | -50,517 | -35,399 | -23,705 | 8,588 |
| K3-D3 | -337,575 | -184,401 | -170,395 | 17,222 | -57,190 | -35,399 | -34,117 | 12,326 |
| K3-T1 | -381,931 | -184,401 | -198,515 | 0,985 | -53,907 | -35,399 | -35,402 | 16,895 |
| K3-T2 | -376,245 | -184,401 | -190,621 | -1,222 | -55,822 | -35,399 | -36,554 | 16,132 |
| K3-T3 | -351,381 | -184,401 | -156,936 | -10,044 | -60,462 | -35,399 | -40,406 | 15,344 |
| D1-T1 | -1133,861 | -941,679 | -198,515 | 6,333 | -64,866 | -48,051 | -35,402 | 18,587 |
| D1-T2 | -1115,142 | -941,679 | -190,621 | 17,158 | -69,158 | -48,051 | -36,554 | 15,447 |
| D1-T3 | -1086,183 | -941,679 | -156,936 | 12,432 | -69,378 | -48,051 | -40,406 | 19,079 |
| D2-T1 | -212,298 | -16,741 | -198,515 | 2,957 | -43,108 | -23,705 | -35,402 | 15,999 |
| D2-T2 | -209,530 | -16,741 | -190,621 | -2,168 | -43,507 | -23,705 | -36,554 | 16,753 |
| D2-T3 | -178,167 | -16,741 | -156,936 | -4,491 | -48,067 | -23,705 | -40,406 | 16,045 |
| D3-T1 | -367,347 | -170,395 | -198,515 | 1,562 | -51,482 | -34,117 | -35,402 | 18,037 |
| D3-T2 | -344,163 | -170,395 | -190,621 | 16,853 | -55,839 | -34,117 | -36,554 | 14,833 |
| D3-T3 | -320,138 | -170,395 | -156,936 | 7,193 | -54,450 | -34,117 | -40,406 | 20,074 |

Çizelge 3.56. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-298K)

| 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 | -1098,251 | -201,809 | -898,609 | 2,168 | -70,240 | -36,244 | -52,066 | 18,070 |
| K1-D2 | -93,858 | -201,809 | 0,103 | 107,849 | -44,364 | -36,244 | -24,815 | 16,695 |
| K1-D3 | -353,708 | -201,809 | -148,608 | -3,291 | -55,208 | -36,244 | -37,612 | 18,649 |
| K1-T1 | -385,554 | -201,809 | -176,428 | -7,317 | -56,971 | -36,244 | -36,935 | 16,208 |
| K1-T2 | -384,009 | -201,809 | -175,498 | -6,702 | -55,059 | -36,244 | -37,392 | 18,577 |
| K1-T3 | -351,770 | -201,809 | -138,450 | -11,511 | -58,429 | -36,244 | -41,673 | 19,489 |
| K2-D1 | -1115,772 | -203,283 | -898,609 | -13,880 | -70,913 | -41,249 | -52,066 | 22,403 |
| K2-D2 | -203,513 | -203,283 | 0,103 | -0,332 | -51,901 | -41,249 | -24,815 | 14,163 |
| K2-D3 | -253,918 | -203,283 | -148,608 | 97,973 | -52,949 | -41,249 | -37,612 | 25,913 |
| K2-T1 | -389,055 | -203,283 | -176,428 | -9,344 | -62,205 | -41,249 | -36,935 | 15,979 |
| K2-T2 | -391,605 | -203,283 | -175,498 | -12,824 | -59,825 | -41,249 | -37,392 | 18,817 |
| K2-T3 | -360,703 | -203,283 | -138,450 | -18,970 | -62,651 | -41,249 | -41,673 | 20,272 |
| K3-D1 | -1073,772 | -178,297 | -898,609 | 3,135 | -75,646 | -41,047 | -52,066 | 17,467 |
| K3-D2 | -176,442 | -178,297 | 0,103 | 1,752 | -55,818 | -41,047 | -24,815 | 10,044 |
| K3-D3 | -314,771 | -178,297 | -148,608 | 12,134 | -62,846 | -41,047 | -37,612 | 15,813 |
| K3-T1 | -362,132 | -178,297 | -176,428 | -7,407 | -58,980 | -41,047 | -36,935 | 19,002 |
| K3-T2 | -361,086 | -178,297 | -175,498 | -7,291 | -61,207 | -41,047 | -37,392 | 17,232 |
| K3-T3 | -311,068 | -178,297 | -138,450 | 5,678 | -58,245 | -41,047 | -41,673 | 24,475 |
| D1-T1 | -1087,094 | -898,609 | -176,428 | -12,057 | -70,348 | -52,066 | -36,935 | 18,653 |
| D1-T2 | -1092,675 | -898,609 | -175,498 | -18,567 | -67,013 | -52,066 | -37,392 | 22,445 |
| D1-T3 | -1048,003 | -898,609 | -138,450 | -10,944 | -74,768 | -52,066 | -41,673 | 18,971 |
| D2-T1 | -185,872 | 0,103 | -176,428 | -9,546 | -48,551 | -24,815 | -36,935 | 13,199 |
| D2-T2 | -148,204 | 0,103 | -175,498 | 27,191 | -44,943 | -24,815 | -37,392 | 17,264 |
| D2-T3 | -153,104 | 0,103 | -138,450 | -14,757 | -50,749 | -24,815 | -41,673 | 15,740 |
| D3-T1 | -29,891 | -148,608 | -176,428 | 295,145 | -50,916 | -37,612 | -36,935 | 23,631 |
| D3-T2 | -314,474 | -148,608 | -175,498 | 9,632 | -58,801 | -37,612 | -37,392 | 16,203 |
| D3-T3 | -295,843 | -148,608 | -138,450 | -8,785 | -57,344 | -37,612 | -41,673 | 21,942 |

Çizelge 3.57. İkili ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-310K)

| 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 | -1136,171 | -212,377 | -940,113 | 16,320 | -68,746 | -35,091 | -53,649 | 19,994 |
| K1-D2 | -120,239 | -212,377 | -17,249 | 109,387 | -45,856 | -35,091 | -24,431 | 13,665 |
| K1-D3 | -380,426 | -212,377 | -169,440 | 1,392 | -55,841 | -35,091 | -35,330 | 14,580 |
| K1-T1 | -407,254 | -212,377 | -197,547 | 2,670 | -54,244 | -35,091 | -36,593 | 17,440 |
| K1-T2 | -398,912 | -212,377 | -190,803 | 4,269 | -54,317 | -35,091 | -38,405 | 19,178 |
| K1-T3 | -371,509 | -212,377 | -156,473 | -2,658 | -59,581 | -35,091 | -40,928 | 16,438 |
| K2-D1 | -1162,994 | -221,742 | -940,113 | -1,139 | -73,446 | -42,414 | -53,649 | 22,617 |
| K2-D2 | -233,636 | -221,742 | -17,249 | 5,355 | -51,761 | -42,414 | -24,431 | 15,083 |
| K2-D3 | -295,136 | -221,742 | -169,440 | 96,046 | -56,789 | -42,414 | -35,330 | 20,955 |
| K2-T1 | -416,229 | -221,742 | -197,547 | 3,059 | -61,047 | -42,414 | -36,593 | 17,960 |
| K2-T2 | -412,874 | -221,742 | -190,803 | -0,329 | -61,155 | -42,414 | -38,405 | 19,664 |
| K2-T3 | -387,558 | -221,742 | -156,473 | -9,343 | -64,570 | -42,414 | -40,928 | 18,772 |
| K3-D1 | -1114,469 | -189,010 | -940,113 | 14,654 | -75,152 | -39,688 | -53,649 | 18,186 |
| K3-D2 | -196,827 | -189,010 | -17,249 | 9,432 | -52,751 | -39,688 | -24,431 | 11,368 |
| K3-D3 | -340,859 | -189,010 | -169,440 | 17,591 | -61,400 | -39,688 | -35,330 | 13,618 |
| K3-T1 | -387,295 | -189,010 | -197,547 | -0,738 | -59,494 | -39,688 | -36,593 | 16,787 |
| K3-T2 | -380,785 | -189,010 | -190,803 | -0,972 | -60,436 | -39,688 | -38,405 | 17,657 |
| K3-T3 | -340,653 | -189,010 | -156,473 | 4,831 | -64,208 | -39,688 | -40,928 | 16,408 |
| D1-T1 | -1132,758 | -940,113 | -197,547 | 4,902 | -69,282 | -53,649 | -36,593 | 20,960 |
| D1-T2 | -1133,067 | -940,113 | -190,803 | -2,150 | -68,091 | -53,649 | -38,405 | 23,963 |
| D1-T3 | -1092,995 | -940,113 | -156,473 | 3,592 | -75,807 | -53,649 | -40,928 | 18,771 |
| D2-T1 | -215,591 | -17,249 | -197,547 | -0,795 | -47,749 | -24,431 | -36,593 | 13,275 |
| D2-T2 | -164,545 | -17,249 | -190,803 | 43,506 | -42,391 | -24,431 | -38,405 | 20,445 |
| D2-T3 | -181,077 | -17,249 | -156,473 | -7,354 | -52,741 | -24,431 | -40,928 | 12,618 |
| D3-T1 | -354,715 | -169,440 | -197,547 | 12,272 | -53,883 | -35,330 | -36,593 | 18,041 |
| D3-T2 | -347,757 | -169,440 | -190,803 | 12,487 | -59,668 | -35,330 | -38,405 | 14,067 |
| D3-T3 | -322,958 | -169,440 | -156,473 | 2,955 | -57,624 | -35,330 | -40,928 | 18,635 |

Çizelge 3.58. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298 K’de PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-GAZ-298K)

| 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 | -1260,676 | -201,423 | -900,254 | -34,349 | -124,650 | -83,589 | -36,984 | -49,513 | -34,349 | 37,256 |
| K1-D1-T2 | -1268,581 | -201,423 | -900,254 | -36,530 | -130,374 | -82,467 | -36,984 | -49,513 | -36,530 | 40,559 |
| K1-D1-T3 | -1086,480 | -201,423 | -900,254 | -42,340 | 57,537 | -63,829 | -36,984 | -49,513 | -42,340 | 65,008 |
| K1-D2-T1 | -358,513 | -201,423 | 8,533 | -34,349 | -131,274 | -65,408 | -36,984 | -23,886 | -34,349 | 29,811 |
| K1-D2-T2 | -359,236 | -201,423 | 8,533 | -36,530 | -129,816 | -71,090 | -36,984 | -23,886 | -36,530 | 26,310 |
| K1-D2-T3 | 236,495 | -201,423 | 8,533 | -42,340 | 471,725 | -94,538 | -36,984 | -23,886 | -42,340 | 8,673 |
| K1-D3-T1 | -440,081 | -201,423 | -151,935 | -34,349 | -52,373 | -70,371 | -36,984 | -35,677 | -34,349 | 36,639 |
| K1-D3-T2 | -521,506 | -201,423 | -151,935 | -36,530 | -131,618 | -76,245 | -36,984 | -35,677 | -36,530 | 32,946 |
| K1-D3-T3 | -240,027 | -201,423 | -151,935 | -42,340 | 155,672 | -83,953 | -36,984 | -35,677 | -42,340 | 31,048 |
| K2-D1-T1 | -1279,143 | -208,122 | -900,254 | -34,349 | -136,419 | -90,904 | -39,368 | -49,513 | -34,349 | 32,325 |
| K2-D1-T2 | -1269,640 | -208,122 | -900,254 | -36,530 | -124,734 | -93,689 | -39,368 | -49,513 | -36,530 | 31,721 |
| K2-D1-T3 | -1236,505 | -208,122 | -900,254 | -42,340 | -85,789 | -97,294 | -39,368 | -49,513 | -42,340 | 33,927 |
| K2-D2-T1 | -357,865 | -208,122 | 8,533 | -34,349 | -123,928 | -70,963 | -39,368 | -23,886 | -34,349 | 26,640 |
| K2-D2-T2 | -364,927 | -208,122 | 8,533 | -36,530 | -128,808 | -70,522 | -39,368 | -23,886 | -36,530 | 29,262 |
| K2-D2-T3 | -327,848 | -208,122 | 8,533 | -42,340 | -85,919 | -73,564 | -39,368 | -23,886 | -42,340 | 32,030 |
| K2-D3-T1 | -860,436 | -208,122 | -151,935 | -34,349 | -466,030 | -65,836 | -39,368 | -35,677 | -34,349 | 43,557 |
| K2-D3-T2 | -487,271 | -208,122 | -151,935 | -36,530 | -90,684 | -75,017 | -39,368 | -35,677 | -36,530 | 36,559 |
| K2-D3-T3 | 119,199 | -208,122 | -151,935 | -42,340 | 521,597 | -78,724 | -39,368 | -35,677 | -42,340 | 38,662 |
| K3-D1-T1 | -1203,130 | -172,453 | -900,254 | -34,349 | -96,075 | -90,641 | -37,715 | -49,513 | -34,349 | 30,936 |
| K3-D1-T2 | -1250,598 | -172,453 | -900,254 | -36,530 | -141,361 | -91,996 | -37,715 | -49,513 | -36,530 | 31,762 |
| K3-D1-T3 | -1198,557 | -172,453 | -900,254 | -42,340 | -83,510 | -93,182 | -37,715 | -49,513 | -42,340 | 36,387 |
| K3-D2-T1 | -332,735 | -172,453 | 8,533 | -34,349 | -134,466 | -71,326 | -37,715 | -23,886 | -34,349 | 24,624 |
| K3-D2-T2 | -349,919 | -172,453 | 8,533 | -36,530 | -149,469 | -73,210 | -37,715 | -23,886 | -36,530 | 24,921 |
| K3-D2-T3 | -290,407 | -172,453 | 8,533 | -42,340 | -84,146 | -73,331 | -37,715 | -23,886 | -42,340 | 30,611 |
| K3-D3-T1 | -412,660 | -172,453 | -151,935 | -34,349 | -53,923 | -75,031 | -37,715 | -35,677 | -34,349 | 32,710 |
| K3-D3-T2 | -509,202 | -172,453 | -151,935 | -36,530 | -148,283 | -90,583 | -37,715 | -35,677 | -36,530 | 19,339 |
| K3-D3-T3 | -460,137 | -172,453 | -151,935 | -42,340 | -93,408 | -133,980 | -37,715 | -35,677 | -42,340 | -18,247 |

Çizelge 3.59. Üçlü ilaç moleküllerinin su fazında ve ($\epsilon=78,4$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-SU-298K)

| 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 | -1303,535 | -211,667 | -941,749 | -197,958 | 47,839 | -83,114 | -34,897 | -52,381 | -34,154 | 38,319 |
| K1-D1-T2 | -1309,810 | -211,667 | -941,749 | -195,301 | 38,907 | -84,550 | -34,897 | -52,381 | -36,505 | 39,233 |
| K1-D1-T3 | -1128,354 | -211,667 | -941,749 | -163,036 | 188,097 | -63,848 | -34,897 | -52,381 | -41,706 | 65,137 |
| K1-D2-T1 | -384,084 | -211,667 | -6,945 | -197,958 | 32,486 | -64,028 | -34,897 | -23,099 | -34,154 | 28,122 |
| K1-D2-T2 | -383,760 | -211,667 | -6,945 | -195,301 | 30,153 | -67,787 | -34,897 | -23,099 | -36,505 | 26,715 |
| K1-D2-T3 | 190,640 | -211,667 | -6,945 | -163,036 | 572,288 | -96,917 | -34,897 | -23,099 | -41,706 | 2,786 |
| K1-D3-T1 | -552,207 | -211,667 | -175,627 | -197,958 | 33,045 | -72,488 | -34,897 | -33,888 | -34,154 | 30,451 |
| K1-D3-T2 | -552,419 | -211,667 | -175,627 | -195,301 | 30,175 | -74,500 | -34,897 | -33,888 | -36,505 | 30,790 |
| K1-D3-T3 | -272,968 | -211,667 | -175,627 | -163,036 | 277,362 | -79,664 | -34,897 | -33,888 | -41,706 | 30,828 |
| K2-D1-T1 | -1333,648 | -225,752 | -941,749 | -197,958 | 31,811 | -91,089 | -39,425 | -52,381 | -34,154 | 34,870 |
| K2-D1-T2 | -1322,305 | -225,752 | -941,749 | -195,301 | 40,497 | -93,899 | -39,425 | -52,381 | -36,505 | 34,412 |
| K2-D1-T3 | -1284,841 | -225,752 | -941,749 | -163,036 | 45,695 | -96,269 | -39,425 | -52,381 | -41,706 | 37,242 |
| K2-D2-T1 | -397,922 | -225,752 | -6,945 | -197,958 | 32,733 | -73,675 | -39,425 | -23,099 | -34,154 | 23,003 |
| K2-D2-T2 | -399,314 | -225,752 | -6,945 | -195,301 | 28,684 | -71,356 | -39,425 | -23,099 | -36,505 | 27,673 |
| K2-D2-T3 | -361,717 | -225,752 | -6,945 | -163,036 | 34,016 | -73,789 | -39,425 | -23,099 | -41,706 | 30,441 |
| K2-D3-T1 | -481,296 | -225,752 | -175,627 | -197,958 | 118,040 | -71,652 | -39,425 | -33,888 | -34,154 | 35,814 |
| K2-D3-T2 | -527,729 | -225,752 | -175,627 | -195,301 | 68,950 | -74,227 | -39,425 | -33,888 | -36,505 | 35,591 |
| K2-D3-T3 | -472,555 | -225,752 | -175,627 | -163,036 | 91,860 | -86,817 | -39,425 | -33,888 | -41,706 | 28,202 |
| K3-D1-T1 | -1255,629 | -185,225 | -941,749 | -197,958 | 69,303 | -91,602 | -37,433 | -52,381 | -34,154 | 32,366 |
| K3-D1-T2 | -1297,890 | -185,225 | -941,749 | -195,301 | 24,385 | -94,196 | -37,433 | -52,381 | -36,505 | 32,123 |
| K3-D1-T3 | -1247,838 | -185,225 | -941,749 | -163,036 | 42,172 | -96,826 | -37,433 | -52,381 | -41,706 | 34,694 |
| K3-D2-T1 | -362,692 | -185,225 | -6,945 | -197,958 | 27,437 | -68,173 | -37,433 | -23,099 | -34,154 | 26,513 |
| K3-D2-T2 | -380,431 | -185,225 | -6,945 | -195,301 | 7,040 | -74,511 | -37,433 | -23,099 | -36,505 | 22,526 |
| K3-D2-T3 | -322,621 | -185,225 | -6,945 | -163,036 | 32,585 | -71,926 | -37,433 | -23,099 | -41,706 | 30,312 |
| K3-D3-T1 | -538,626 | -185,225 | -175,627 | -197,958 | 20,184 | -75,817 | -37,433 | -33,888 | -34,154 | 29,658 |
| K3-D3-T2 | -547,012 | -185,225 | -175,627 | -195,301 | 9,141 | -84,102 | -37,433 | -33,888 | -36,505 | 23,724 |
| K3-D3-T3 | -489,314 | -185,225 | -175,627 | -163,036 | 34,574 | -81,145 | -37,433 | -33,888 | -41,706 | 31,881 |

Çizelge 3.60. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-298K)

| 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 | -1265,023 | -200,377 | -903,553 | -178,965 | 17,872 | -89,937 | -36,211 | -52,807 | -38,637 | 37,717 |
| K1-D1-T2 | -1263,838 | -200,377 | -903,553 | -180,350 | 20,443 | -92,595 | -36,211 | -52,807 | -38,644 | 35,067 |
| K1-D1-T3 | -1090,552 | -200,377 | -903,553 | -146,553 | 159,931 | -77,623 | -36,211 | -52,807 | -44,811 | 56,205 |
| K1-D2-T1 | -362,296 | -200,377 | 7,404 | -178,965 | 9,643 | -69,253 | -36,211 | -25,112 | -38,637 | 30,708 |
| K1-D2-T2 | -362,749 | -200,377 | 7,404 | -180,350 | 10,575 | -74,810 | -36,211 | -25,112 | -38,644 | 25,157 |
| K1-D2-T3 | 266,001 | -200,377 | 7,404 | -146,553 | 605,527 | -102,011 | -36,211 | -25,112 | -44,811 | 4,124 |
| K1-D3-T1 | -444,650 | -200,377 | -154,063 | -178,965 | 88,755 | -74,941 | -36,211 | -37,821 | -38,637 | 37,729 |
| K1-D3-T2 | -527,928 | -200,377 | -154,063 | -180,350 | 6,863 | -85,502 | -36,211 | -37,821 | -38,644 | 27,174 |
| K1-D3-T3 | -207,728 | -200,377 | -154,063 | -146,553 | 293,265 | -91,363 | -36,211 | -37,821 | -44,811 | 27,480 |
| K2-D1-T1 | -1285,396 | -206,336 | -903,553 | -178,965 | 3,458 | -97,155 | -41,820 | -52,807 | -38,637 | 36,108 |
| K2-D1-T2 | -1275,886 | -206,336 | -903,553 | -180,350 | 14,354 | -99,953 | -41,820 | -52,807 | -38,644 | 33,318 |
| K2-D1-T3 | -1242,930 | -206,336 | -903,553 | -146,553 | 13,512 | -103,761 | -41,820 | -52,807 | -44,811 | 35,676 |
| K2-D2-T1 | -362,406 | -206,336 | 7,404 | -178,965 | 15,492 | -75,504 | -41,820 | -25,112 | -38,637 | 30,065 |
| K2-D2-T2 | -369,151 | -206,336 | 7,404 | -180,350 | 10,132 | -74,780 | -41,820 | -25,112 | -38,644 | 30,796 |
| K2-D2-T3 | -332,568 | -206,336 | 7,404 | -146,553 | 12,917 | -78,295 | -41,820 | -25,112 | -44,811 | 33,448 |
| K2-D3-T1 | 636,063 | -206,336 | -154,063 | -178,965 | 1175,428 | -70,330 | -41,820 | -37,821 | -38,637 | 47,948 |
| K2-D3-T2 | -492,357 | -206,336 | -154,063 | -180,350 | 48,393 | -80,095 | -41,820 | -37,821 | -38,644 | 38,190 |
| K2-D3-T3 | 113,944 | -206,336 | -154,063 | -146,553 | 620,897 | -83,980 | -41,820 | -37,821 | -44,811 | 40,472 |
| K3-D1-T1 | -417,546 | -174,562 | -903,553 | -178,965 | 839,534 | -79,918 | -39,839 | -52,807 | -38,637 | 51,365 |
| K3-D1-T2 | -1256,441 | -174,562 | -903,553 | -180,350 | 2,025 | -98,034 | -39,839 | -52,807 | -38,644 | 33,255 |
| K3-D1-T3 | -1205,052 | -174,562 | -903,553 | -146,553 | 19,616 | -99,672 | -39,839 | -52,807 | -44,811 | 37,785 |
| K3-D2-T1 | -339,413 | -174,562 | 7,404 | -178,965 | 6,710 | -79,978 | -39,839 | -25,112 | -38,637 | 23,610 |
| K3-D2-T2 | -355,007 | -174,562 | 7,404 | -180,350 | -7,499 | -78,338 | -39,839 | -25,112 | -38,644 | 25,257 |
| K3-D2-T3 | -297,062 | -174,562 | 7,404 | -146,553 | 16,649 | -80,010 | -39,839 | -25,112 | -44,811 | 29,753 |
| K3-D3-T1 | -417,546 | -174,562 | -154,063 | -178,965 | 90,044 | -79,918 | -39,839 | -37,821 | -38,637 | 36,380 |
| K3-D3-T2 | -515,024 | -174,562 | -154,063 | -180,350 | -6,048 | -96,402 | -39,839 | -37,821 | -38,644 | 19,902 |
| K3-D3-T3 | -465,319 | -174,562 | -154,063 | -146,553 | 9,860 | -89,246 | -39,839 | -37,821 | -44,811 | 33,226 |

Çizelge 3.61. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM6 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM6-KAN-310K)

| 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 | -1311,643 | -210,247 | -942,777 | -199,996 | 41,377 | -90,723 | -34,330 | -53,903 | -37,496 | 35,006 |
| K1-D1-T2 | -1309,869 | -210,247 | -942,777 | -196,006 | 39,162 | -93,573 | -34,330 | -53,903 | -38,544 | 33,204 |
| K1-D1-T3 | -1136,397 | -210,247 | -942,777 | -165,534 | 182,162 | -76,773 | -34,330 | -53,903 | -44,209 | 55,669 |
| K1-D2-T1 | -386,115 | -210,247 | -8,936 | -199,996 | 33,064 | -66,475 | -34,330 | -25,146 | -37,496 | 30,498 |
| K1-D2-T2 | -384,269 | -210,247 | -8,936 | -196,006 | 30,921 | -69,510 | -34,330 | -25,146 | -38,544 | 28,511 |
| K1-D2-T3 | 224,812 | -210,247 | -8,936 | -165,534 | 609,529 | -100,452 | -34,330 | -25,146 | -44,209 | 3,234 |
| K1-D3-T1 | -501,769 | -210,247 | -178,212 | -199,996 | 86,685 | -74,418 | -34,330 | -36,378 | -37,496 | 33,787 |
| K1-D3-T2 | -557,042 | -210,247 | -178,212 | -196,006 | 27,423 | -81,067 | -34,330 | -36,378 | -38,544 | 28,185 |
| K1-D3-T3 | -248,414 | -210,247 | -178,212 | -165,534 | 305,579 | -88,033 | -34,330 | -36,378 | -44,209 | 26,885 |
| K2-D1-T1 | -1342,012 | -225,573 | -942,777 | -199,996 | 26,334 | -98,960 | -42,016 | -53,903 | -37,496 | 34,455 |
| K2-D1-T2 | -1327,704 | -225,573 | -942,777 | -196,006 | 36,653 | -99,523 | -42,016 | -53,903 | -38,544 | 34,939 |
| K2-D1-T3 | -1293,018 | -225,573 | -942,777 | -165,534 | 40,866 | -103,869 | -42,016 | -53,903 | -44,209 | 36,259 |
| K2-D2-T1 | -402,737 | -225,573 | -8,936 | -199,996 | 31,768 | -78,537 | -42,016 | -25,146 | -37,496 | 26,122 |
| K2-D2-T2 | -402,663 | -225,573 | -8,936 | -196,006 | 27,852 | -74,786 | -42,016 | -25,146 | -38,544 | 30,920 |
| K2-D2-T3 | -367,236 | -225,573 | -8,936 | -165,534 | 32,807 | -79,244 | -42,016 | -25,146 | -44,209 | 32,127 |
| K2-D3-T1 | 592,038 | -225,573 | -178,212 | -199,996 | 1195,818 | -68,843 | -42,016 | -36,378 | -37,496 | 47,047 |
| K2-D3-T2 | -534,434 | -225,573 | -178,212 | -196,006 | 65,357 | -80,916 | -42,016 | -36,378 | -38,544 | 36,022 |
| K2-D3-T3 | 64,205 | -225,573 | -178,212 | -165,534 | 633,524 | -81,885 | -42,016 | -36,378 | -44,209 | 40,718 |
| K3-D1-T1 | -478,309 | -187,947 | -942,777 | -199,996 | 852,411 | -82,784 | -40,144 | -53,903 | -37,496 | 48,760 |
| K3-D1-T2 | -1303,176 | -187,947 | -942,777 | -196,006 | 23,555 | -100,348 | -40,144 | -53,903 | -38,544 | 32,244 |
| K3-D1-T3 | -1254,353 | -187,947 | -942,777 | -165,534 | 41,905 | -103,660 | -40,144 | -53,903 | -44,209 | 34,596 |
| K3-D2-T1 | -370,499 | -187,947 | -8,936 | -199,996 | 26,380 | -77,297 | -40,144 | -25,146 | -37,496 | 25,490 |
| K3-D2-T2 | -382,399 | -187,947 | -8,936 | -196,006 | 10,491 | -77,175 | -40,144 | -25,146 | -38,544 | 26,660 |
| K3-D2-T3 | -326,908 | -187,947 | -8,936 | -165,534 | 35,510 | -76,418 | -40,144 | -25,146 | -44,209 | 33,082 |
| K3-D3-T1 | -477,251 | -187,947 | -178,212 | -199,996 | 88,903 | -81,340 | -40,144 | -36,378 | -37,496 | 32,679 |
| K3-D3-T2 | -552,431 | -187,947 | -178,212 | -196,006 | 9,734 | -89,923 | -40,144 | -36,378 | -38,544 | 25,144 |
| K3-D3-T3 | -495,097 | -187,947 | -178,212 | -165,534 | 36,596 | -87,184 | -40,144 | -36,378 | -44,209 | 33,548 |

Çizelge 3.62. Üçlü ilaç moleküllerinin gaz fazında ve T=298 K’de PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-GAZ-298K)

| 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 | -1275,486 | -199,530 | -899,328 | -176,794 | 0,166 | -72,833 | -33,920 | -46,703 | -34,395 | 42,184 |
| K1-D1-T2 | -1282,944 | -199,530 | -899,328 | -175,422 | -8,665 | -78,411 | -33,920 | -46,703 | -35,717 | 37,929 |
| K1-D1-T3 | -1086,480 | -199,530 | -899,328 | -139,020 | 151,398 | -63,829 | -33,920 | -46,703 | -41,803 | 58,597 |
| K1-D2-T1 | -391,427 | -199,530 | 1,286 | -176,794 | -16,390 | -59,784 | -33,920 | -23,600 | -34,395 | 32,131 |
| K1-D2-T2 | -381,940 | -199,530 | 1,286 | -175,422 | -8,274 | -60,790 | -33,920 | -23,600 | -35,717 | 32,448 |
| K1-D2-T3 | -546,791 | -199,530 | 1,286 | -139,020 | -209,527 | -94,538 | -33,920 | -23,600 | -41,803 | 4,785 |
| K1-D3-T1 | -536,210 | -199,530 | -146,653 | -176,794 | -13,233 | -65,743 | -33,920 | -34,751 | -34,395 | 37,322 |
| K1-D3-T2 | -536,664 | -199,530 | -146,653 | -175,422 | -15,060 | -68,311 | -33,920 | -34,751 | -35,717 | 36,077 |
| K1-D3-T3 | -240,027 | -199,530 | -146,653 | -139,020 | 245,175 | -83,953 | -33,920 | -34,751 | -41,803 | 26,521 |
| K2-D1-T1 | -1302,415 | -201,036 | -899,328 | -176,794 | -25,258 | -81,453 | -38,973 | -46,703 | -34,395 | 38,618 |
| K2-D1-T2 | -1297,070 | -201,036 | -899,328 | -175,422 | -21,286 | -86,993 | -38,973 | -46,703 | -35,717 | 34,401 |
| K2-D1-T3 | -1259,750 | -201,036 | -899,328 | -139,020 | -20,367 | -88,987 | -38,973 | -46,703 | -41,803 | 38,492 |
| K2-D2-T1 | -396,497 | -201,036 | 1,286 | -176,794 | -19,954 | -59,422 | -38,973 | -23,600 | -34,395 | 37,546 |
| K2-D2-T2 | -376,522 | -201,036 | 1,286 | -175,422 | -1,351 | -67,793 | -38,973 | -23,600 | -35,717 | 30,498 |
| K2-D2-T3 | -334,345 | -201,036 | 1,286 | -139,020 | 4,425 | -74,208 | -38,973 | -23,600 | -41,803 | 30,168 |
| K2-D3-T1 | -436,920 | -201,036 | -146,653 | -176,794 | 87,562 | -72,263 | -38,973 | -34,751 | -34,395 | 35,855 |
| K2-D3-T2 | -496,312 | -201,036 | -146,653 | -175,422 | 26,797 | -71,760 | -38,973 | -34,751 | -35,717 | 37,681 |
| K2-D3-T3 | -465,323 | -201,036 | -146,653 | -139,020 | 21,385 | -80,842 | -38,973 | -34,751 | -41,803 | 34,686 |
| K3-D1-T1 | -1234,489 | -175,936 | -899,328 | -176,794 | 17,569 | -82,161 | -38,656 | -46,703 | -34,395 | 37,593 |
| K3-D1-T2 | -1242,924 | -175,936 | -899,328 | -175,422 | 7,762 | -94,812 | -38,656 | -46,703 | -35,717 | 26,264 |
| K3-D1-T3 | -1227,707 | -175,936 | -899,328 | -139,020 | -13,422 | -92,410 | -38,656 | -46,703 | -41,803 | 34,752 |
| K3-D2-T1 | -351,742 | -175,936 | 1,286 | -176,794 | -0,298 | -64,316 | -38,656 | -23,600 | -34,395 | 32,336 |
| K3-D2-T2 | -366,979 | -175,936 | 1,286 | -175,422 | -16,908 | -72,139 | -38,656 | -23,600 | -35,717 | 25,835 |
| K3-D2-T3 | -325,937 | -175,936 | 1,286 | -139,020 | -12,267 | -71,705 | -38,656 | -23,600 | -41,803 | 32,355 |
| K3-D3-T1 | -503,107 | -175,936 | -146,653 | -176,794 | -3,724 | -76,971 | -38,656 | -34,751 | -34,395 | 30,831 |
| K3-D3-T2 | -544,677 | -175,936 | -146,653 | -175,422 | -46,666 | -77,129 | -38,656 | -34,751 | -35,717 | 31,996 |
| K3-D3-T3 | -470,850 | -175,936 | -146,653 | -139,020 | -9,241 | -74,544 | -38,656 | -34,751 | -41,803 | 40,666 |

Çizelge 3.63. 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 (PM7-SU-298K)

| 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 3.64. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=298K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-298K)

| 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 | -1297,801 | -201,809 | -898,609 | -176,428 | -20,954 | -83,828 | -36,244 | -52,066 | -36,935 | 41,418 |
| K1-D1-T2 | -1288,388 | -201,809 | -898,609 | -175,498 | -12,472 | -83,855 | -36,244 | -52,066 | -37,392 | 41,847 |
| K1-D1-T3 | -1098,251 | -201,809 | -898,609 | -138,450 | 140,617 | -70,240 | -36,244 | -52,066 | -41,673 | 59,744 |
| K1-D2-T1 | -364,258 | -201,809 | 0,103 | -176,428 | 13,876 | -61,004 | -36,244 | -24,815 | -36,935 | 36,991 |
| K1-D2-T2 | -387,595 | -201,809 | 0,103 | -175,498 | -10,390 | -64,053 | -36,244 | -24,815 | -37,392 | 34,398 |
| K1-D2-T3 | 227,935 | -201,809 | 0,103 | -138,450 | 568,091 | -100,807 | -36,244 | -24,815 | -41,673 | 1,925 |
| K1-D3-T1 | -464,535 | -201,809 | -148,608 | -176,428 | 62,311 | -73,936 | -36,244 | -37,612 | -36,935 | 36,856 |
| K1-D3-T2 | -535,337 | -201,809 | -148,608 | -175,498 | -9,422 | -72,458 | -36,244 | -37,612 | -37,392 | 38,790 |
| K1-D3-T3 | -233,159 | -201,809 | -148,608 | -138,450 | 255,708 | -83,093 | -36,244 | -37,612 | -41,673 | 32,437 |
| K2-D1-T1 | -1319,529 | -203,283 | -898,609 | -176,428 | -41,209 | -85,085 | -41,249 | -52,066 | -36,935 | 45,166 |
| K2-D1-T2 | -1298,652 | -203,283 | -898,609 | -175,498 | -21,262 | -91,042 | -41,249 | -52,066 | -37,392 | 39,666 |
| K2-D1-T3 | -1265,493 | -203,283 | -898,609 | -138,450 | -25,151 | -94,833 | -41,249 | -52,066 | -41,673 | 40,156 |
| K2-D2-T1 | -393,416 | -203,283 | 0,103 | -176,428 | -13,807 | -69,227 | -41,249 | -24,815 | -36,935 | 33,773 |
| K2-D2-T2 | -370,117 | -203,283 | 0,103 | -175,498 | 8,561 | -69,147 | -41,249 | -24,815 | -37,392 | 34,310 |
| K2-D2-T3 | -339,146 | -203,283 | 0,103 | -138,450 | 2,484 | -79,009 | -41,249 | -24,815 | -41,673 | 28,729 |
| K2-D3-T1 | 661,504 | -203,283 | -148,608 | -176,428 | 1189,822 | -67,936 | -41,249 | -37,612 | -36,935 | 47,860 |
| K2-D3-T2 | -500,100 | -203,283 | -148,608 | -175,498 | 27,289 | -76,478 | -41,249 | -37,612 | -37,392 | 39,776 |
| K2-D3-T3 | 115,951 | -203,283 | -148,608 | -138,450 | 606,292 | -76,086 | -41,249 | -37,612 | -41,673 | 44,450 |
| K3-D1-T1 | -1240,218 | -178,297 | -898,609 | -176,428 | 13,116 | -87,891 | -41,047 | -52,066 | -36,935 | 42,158 |
| K3-D1-T2 | -1249,521 | -178,297 | -898,609 | -175,498 | 2,883 | -101,708 | -41,047 | -52,066 | -37,392 | 28,797 |
| K3-D1-T3 | -1206,888 | -178,297 | -898,609 | -138,450 | 8,468 | -95,900 | -41,047 | -52,066 | -41,673 | 38,887 |
| K3-D2-T1 | -359,632 | -178,297 | 0,103 | -176,428 | -5,010 | -74,175 | -41,047 | -24,815 | -36,935 | 28,621 |
| K3-D2-T2 | -371,621 | -178,297 | 0,103 | -175,498 | -17,928 | -76,781 | -41,047 | -24,815 | -37,392 | 26,473 |
| K3-D2-T3 | -311,353 | -178,297 | 0,103 | -138,450 | 5,290 | -70,951 | -41,047 | -24,815 | -41,673 | 36,584 |
| K3-D3-T1 | -417,546 | -178,297 | -148,608 | -176,428 | 85,787 | -79,918 | -41,047 | -37,612 | -36,935 | 35,677 |
| K3-D3-T2 | -549,819 | -178,297 | -148,608 | -175,498 | -47,416 | -82,274 | -41,047 | -37,612 | -37,392 | 33,777 |
| K3-D3-T3 | -473,051 | -178,297 | -148,608 | -138,450 | -7,697 | -79,212 | -41,047 | -37,612 | -41,673 | 41,121 |

Çizelge 3.65. Üçlü ilaç moleküllerinin kan fazında ve ($\epsilon=58$, $T=310K$) PM7 yöntemiyle hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları (PM7-KAN-310K)

| 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 PM6 ve PM7 yöntemleriyle gaz fazında, sulu çözeltide ve kan fazında $T=298\text{ K}$ 'de hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerleri kıyaslandığında; $\delta\Delta G_f$ değerleri için, PM6 gaz fazında, sulu çözeltide ve kan fazında D1-T2, K3-T1, D1-T1, K2-D3-T1, K3-D2-T2 ve K3-D3-T2 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, kan fazında ve sulu çözeltide K2-T3, K1-D2-T3, K3-D1-T2 ve K3-D2-T2 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.50, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.56, 3.58, 3.59, 3.60, 3.62, 3.63, 3.64).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıkları için PM6 ve PM7 yöntemleriyle kan fazında $T=310\text{ K}$ 'de hesaplanan $\delta\Delta G_f$ ve $\delta\Delta G$ değerleri kıyaslandığında; $\delta\Delta G_f$ değerleri için, PM6 kan fazında K2-T2, K2-D1-T1 ve PM7 kan fazında K2-T3 ve K3-D3-T2 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.53, 3.57, 3.61, 3.65).

$\delta\Delta G$ değerleri için, PM6 gaz fazında, kan fazında ve sulu çözeltide $T=298\text{ K}$ 'de hesaplanan K3-D3, K3-T1, K1-D2, K3-D3-T3, K1-D2-T3 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, kan fazında ve sulu çözeltide hesaplanan K3-D2, D2-T1, D2-T3, K1-D2-T3, moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.50, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.56, 3.58, 3.59, 3.60, 3.62, 3.63, 3.64).

$\delta\Delta G$ değerleri için, PM6 kan fazında $T=310\text{ K}$ 'de hesaplanan K1-D2, K1-D2-T3 moleküllerinin, PM7 kan fazında K3-D2, K1-D2-T3, moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.53, 3.57, 3.61, 3.65).

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 3.50-3.65 genel olarak incelendiğinde $\delta\Delta G$ değerlerinin tamamının (-) enerjili daha düşük değerlerden oluşması, $\delta\Delta G$ 'nin daha kararlı olup bu

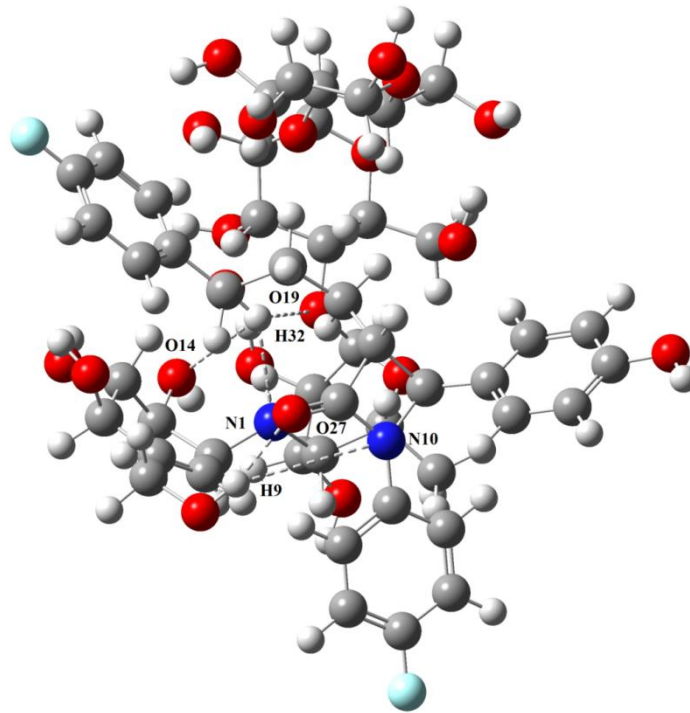
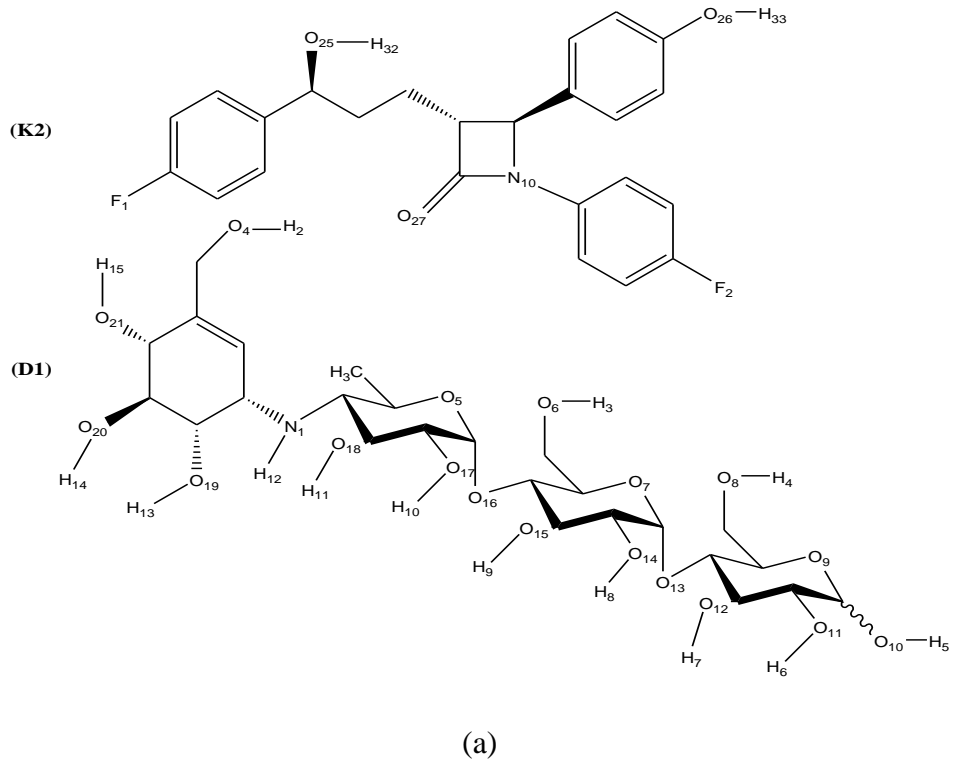
ilaç molekülleri için ürün oluşumunun $\delta\Delta G$ (termodinamik) yönünde gerçekleştiğini göstermektedir.. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması Çizelge 3.66’da verilmiştir.

Çizelge 3.66. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması

| $\delta\Delta G_f$ | | | | | | | | |
|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| İkili | D1-T2 | K2-T3 | K3-T1 | K2-T3 | D1-T1 | K2-T3 | K2-T2 | K2-T3 |
| Üçlü | K2-D3-T1 | K1-D2-T3 | K3-D2-T2 | K3-D1-T2 | K3-D3-T2 | K3-D2-T2 | K2-D1-T1 | K3-D3-T2 |
| $\delta\Delta G$ | | | | | | | | |
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| İkili | K3-D3 | K3-D2 | K3-T1 | D2-T1 | K1-D2 | D2-T3 | K1-D2 | K3-D2 |
| Üçlü | K3-D3-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 | K1-D2-T3 |

3.1.5. İkili ilaç moleküllerinin hidrojen bağları

Moleküllerin etkileşimleri, moleküller arası H-bağı incelenerek araştırılmıştır. (H-bağlarının 6Å 'a kadar olan değerleri kullanılmıştır). Hesaplamalarda önemli olan moleküller arası etkileşimlerin, vücut sıcaklığında ($T=310\text{K}$) ve kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerleridir. Vücut sıcaklığında ($T=310\text{K}$) kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerlerin doğruluğunu karşılaştırabilmek için hesaplamalar 298 K’de gaz, su ($\epsilon=78,4$) ve kan ($\epsilon=58$) fazında da yapılmıştır. 310 K’deki kan fazındaki hesaplama sonuçlarının 298 K’deki gaz, su ve kan fazı ile paralel çıkması sonuçların doğruluğunu destekleyecektir. İlaç moleküllerinin çizimleri 2 boyutlu olarak gerçekleştirilmiştir.

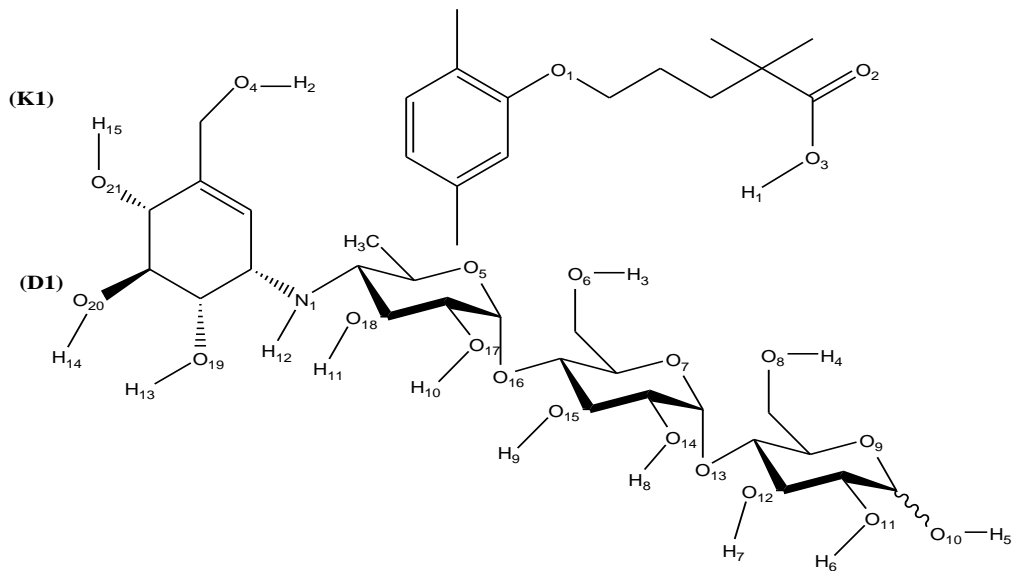


Şekil 3.1. K2-D1 moleküllerine ait (a) molekül yapısı (b) hesaplama sonundaki molekül yapısı

Çizelge 3.67. K2-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H9-O27 | 1,931 | 1,725 | 1,971 | 1,786 | 1,943 | 1,721 | 1,929 | 1,719 |
| H32-N1 | 2,430 | 2,134 | 2,567 | 2,198 | 2,447 | 2,116 | 2,429 | 2,109 |
| H32-O14 | 2,684 | 3,132 | 2,811 | 3,354 | 2,696 | 3,254 | 2,684 | 3,247 |
| H32-O19 | 3,182 | 3,141 | 3,213 | 3,673 | 3,189 | 3,459 | 3,183 | 3,453 |
| H9-N10 | 3,529 | 3,515 | 3,623 | 3,689 | 3,542 | 3,546 | 3,531 | 3,521 |

K2-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.67’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,719; 2,109; 3,247; 3,453; 3,521 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1162,994$ ve $\Delta G = -73,446$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

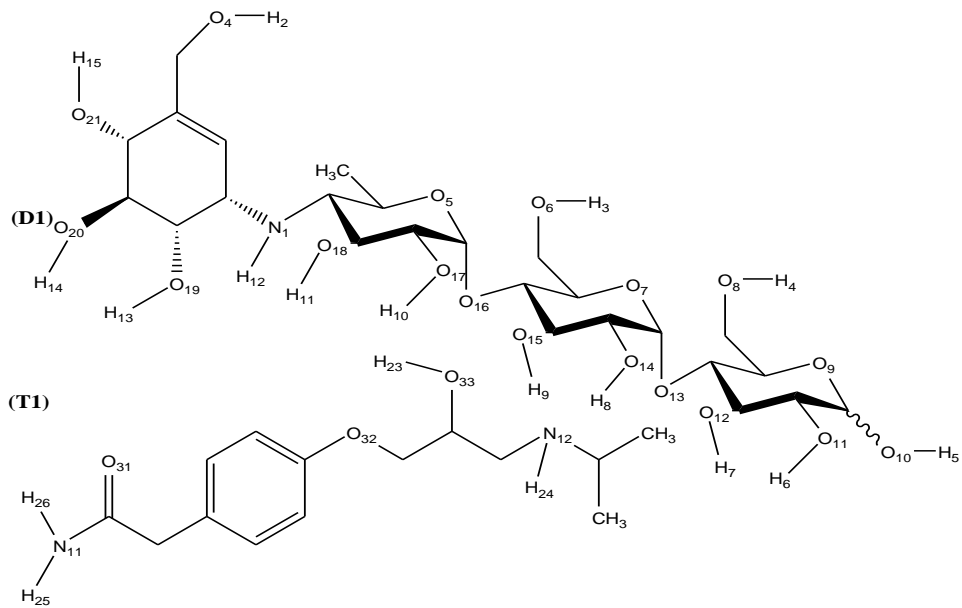


Şekil 3.2. K1-D1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.68. K1-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O5 | 1,821 | 1,736 | 1,835 | 1,738 | 1,848 | 1,711 | 1,828 | 1,700 |
| H4-O1 | 3,481 | 3,300 | 4,291 | 2,536 | 4,291 | 2,534 | 4,289 | 2,525 |
| H1-O16 | 3,955 | 3,880 | 3,962 | 3,811 | 3,960 | 3,803 | 3,958 | 3,797 |
| H7-O2 | 4,442 | 4,737 | 4,518 | 3,862 | 4,512 | 3,888 | 4,508 | 3,847 |
| H7-O3 | 4,972 | 4,428 | 5,161 | 3,648 | 5,155 | 3,695 | 5,153 | 3,643 |

K1-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.68’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,700; 2,525; 3,797; 3,847; 3,643 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1136,397$ ve $\Delta G = -76,773$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

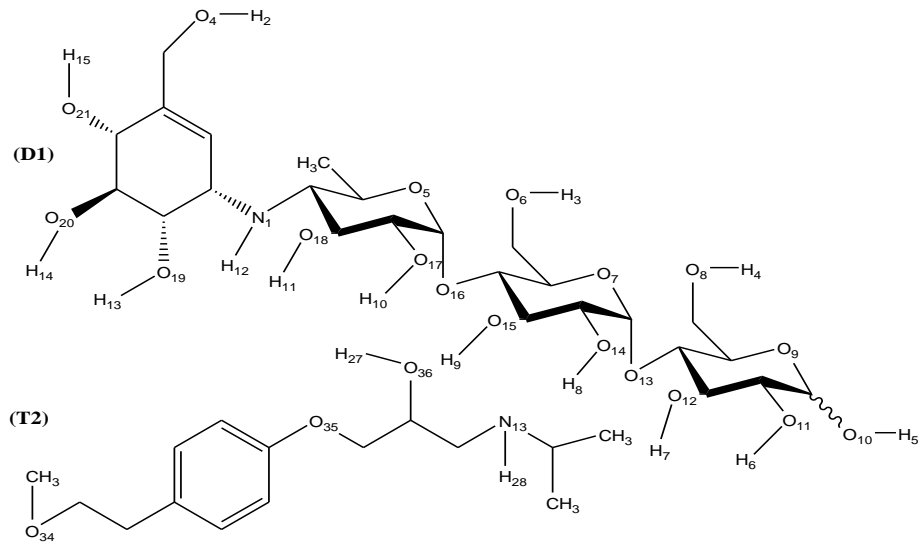


Şekil 3.3. D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.69. D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H25-O6 | 2,051 | 2,009 | 2,063 | 2,076 | 2,058 | 2,067 | 2,050 | 2,029 |
| H3-N11 | 3,614 | 3,742 | 3,698 | 3,816 | 3,645 | 3,779 | 3,605 | 3,777 |
| H26-O6 | 3,773 | 3,044 | 3,786 | 3,128 | 3,787 | 3,122 | 3,770 | 3,118 |
| H25-N1 | 4,727 | - | 4,778 | - | 4,795 | - | 4,773 | - |
| H11-O32 | - | 1,754 | 4,781 | 1,767 | 4,791 | 1,752 | 4,775 | 1,746 |
| H26-O21 | - | 2,300 | - | 2,399 | - | 2,395 | - | 2,393 |

D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.69’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,746; 2,029; 2,393; 3,118; 3,777 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1133,942$ ve $\Delta G = -77,780$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

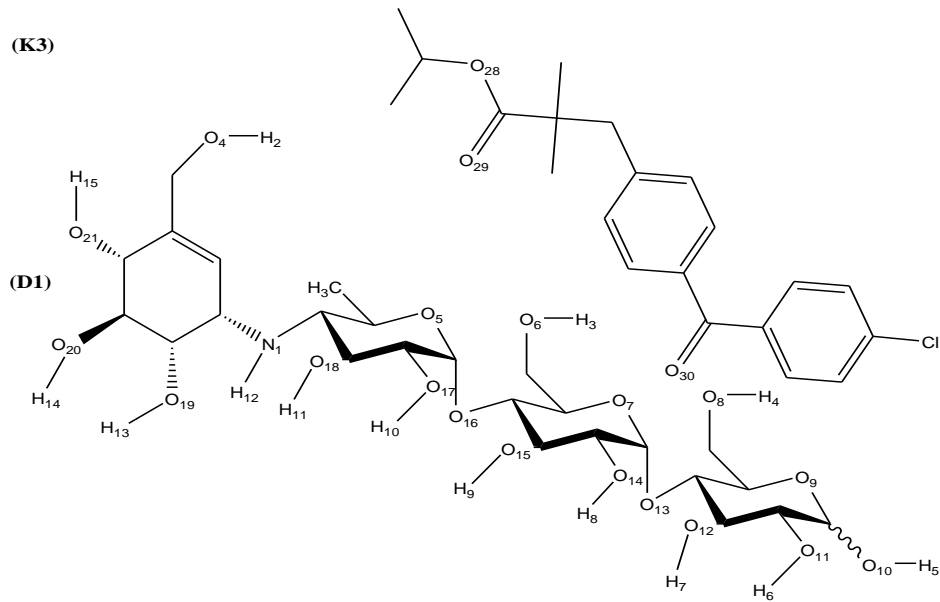


Şekil 3.4. D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.70. D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H14-O34 | 3,229 | - | 3,261 | 1,736 | 3,258 | 1,730 | 3,252 | 1,724 |
| H11-O35 | 3,241 | 2,112 | 3,249 | 4,632 | 3,247 | 4,631 | 3,240 | 4,628 |
| H3-N13 | 3,436 | - | - | 3,892 | - | 3,888 | - | 3,883 |
| H13-N13 | 3,671 | - | 3,686 | 4,045 | 3,681 | 4,041 | 3,372 | 4,036 |
| H11-N13 | 4,051 | - | 4,051 | 1,834 | 4,049 | 1,832 | 4,044 | 1,826 |

D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.70’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,724; 1,826; 3,883; 4,036; 4,628 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1130,049$ ve $\Delta G = -78,110$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

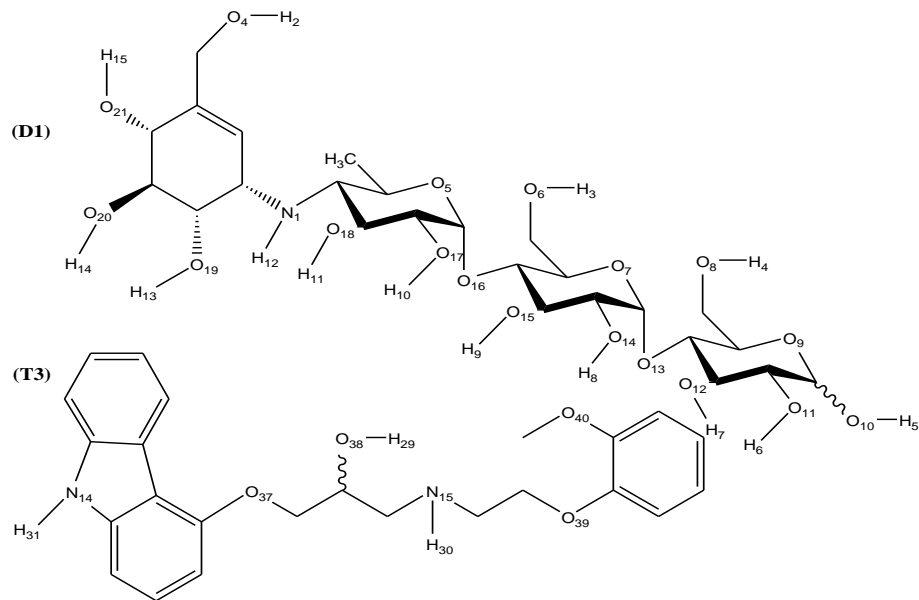


Şekil 3.5. K3-D1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.71. K3-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H7-O28 | 2,924 | 4,551 | 2,959 | 4,742 | 2,984 | 4,736 | 2,120 | 4,700 |
| H7-O29 | 3,514 | 4,750 | 3,492 | 5,091 | 3,491 | 5,090 | 3,486 | 5,082 |
| H3-O29 | 4,234 | - | - | 5,628 | - | 5,622 | - | 5,614 |
| H10-O29 | 4,460 | 3,011 | 4,365 | 2,918 | 4,363 | 2,914 | 4,359 | 2,909 |
| H10-O28 | 4,824 | 4,571 | 4,638 | 4,462 | 4,634 | 4,459 | 4,632 | 4,451 |

K3-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.71’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,909; 4,451; 4,700; 5,082; 5,614 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1108,836$ ve $\Delta G = -79,030$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

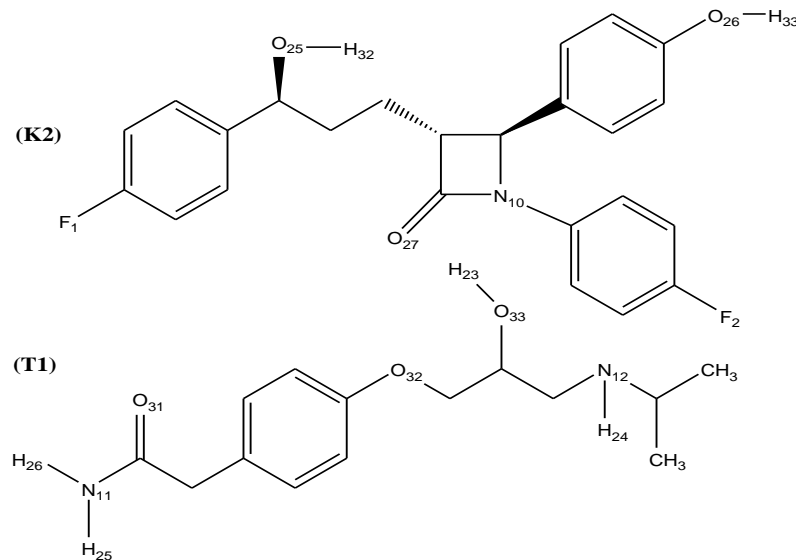


Şekil 3.6. D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.72. D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H13-O38 | 4,420 | 4,522 | 4,321 | 2,121 | 2,010 | 4,428 | 2,010 | 2,005 |
| H29-O21 | 4,367 | 4,442 | 4,342 | 2,097 | 2,026 | 4,365 | 2,018 | 2,025 |
| H13-N15 | - | - | - | 2,411 | 2,334 | - | 2,322 | 2,335 |
| H15-O37 | 3,832 | 3,841 | 3,845 | 3,635 | 3,641 | 3,845 | 3,620 | 3,626 |

D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.72’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,005; 2,025; 2,335; 3,626 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1091,446$ ve $\Delta G = -81,691$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

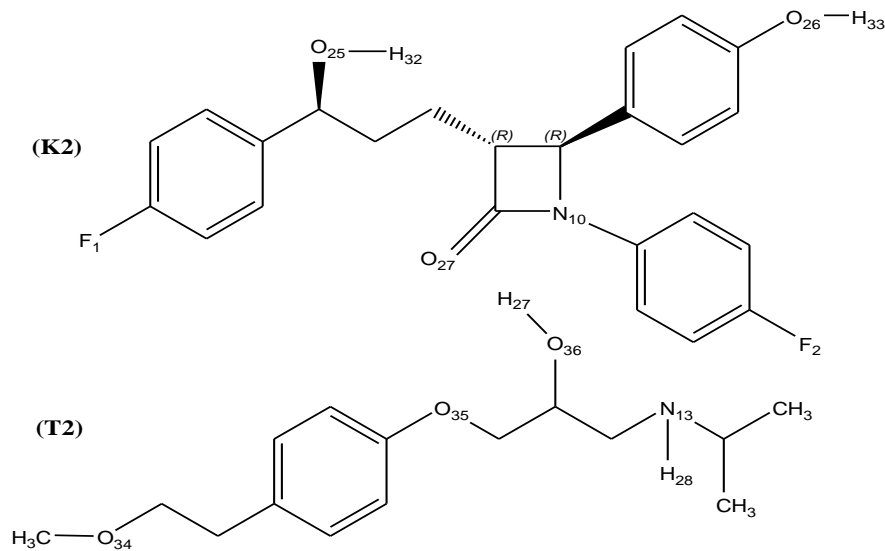


Şekil 3.7. K2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.73. K2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H25-O27 | - | 3,112 | - | - | - | - | - | 2,010 |
| H26-O27 | - | 3,352 | - | - | - | - | - | 3,294 |
| H23-N10 | 3,882 | 3,746 | 3,902 | - | 3,885 | - | 3,882 | 3,738 |
| H24-N10 | - | 4,289 | 4,684 | 4,899 | 4,672 | 4,891 | 4,669 | 4,272 |

K2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.73’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,010; 3,294; 3,738; 4,036; 4,272 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -413,828$ ve $\Delta G = -64,457$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

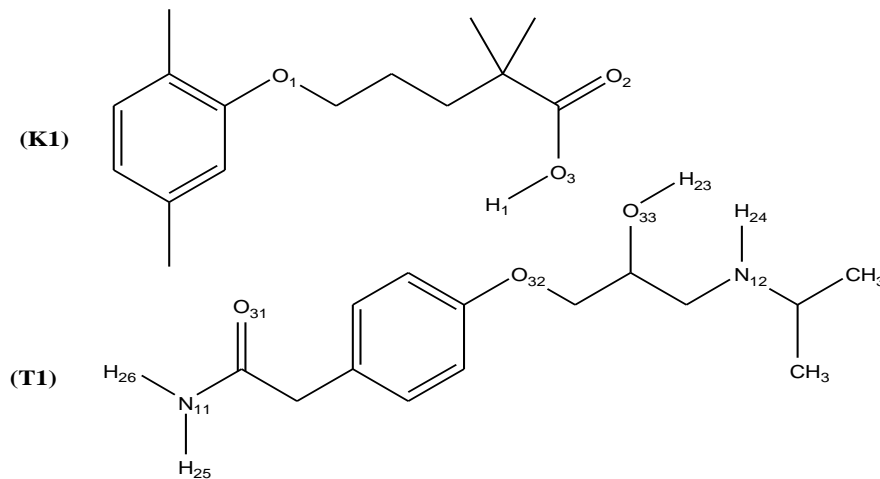


Şekil 3.8. K2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.74. K2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H33-N13 | 1,877 | 1,922 | 1,987 | 1,875 | 1,791 | 1,882 | 1,789 | 1,781 |
| H33-O36 | 3,942 | 4,014 | 3,866 | 3,866 | 3,945 | 4,198 | 3,939 | 4,187 |
| H33-O35 | 4,545 | 4,753 | 4,722 | 4,077 | 4,553 | - | 4,541 | - |
| H32-O35 | - | 2,699 | - | - | - | - | - | - |
| H32-O34 | - | - | - | - | - | 2,023 | - | 2,004 |

K2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.74’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,781; 2,004; 4,187 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -412,808$ ve $\Delta G = -64,774$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

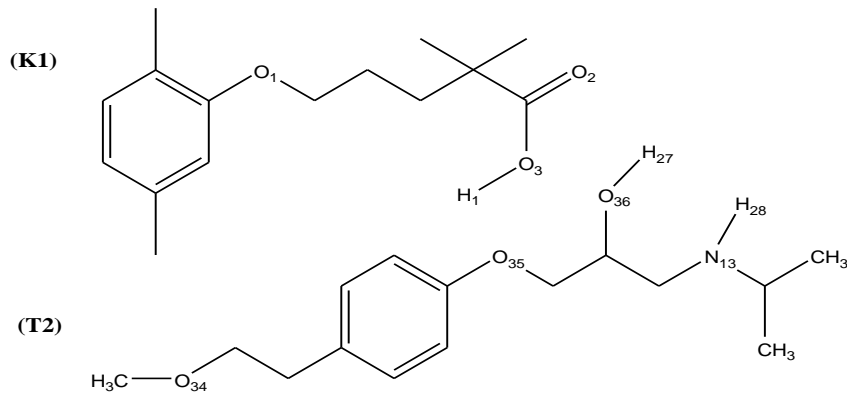


Şekil 3.9. K1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.75. K1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H23-O2 | 2,025 | 1,729 | 2,031 | 1,854 | 2,028 | 1,728 | 2,017 | 1,721 |
| H25-O3 | 3,076 | 2,185 | 3,098 | 2,234 | 3,025 | 2,451 | 3,028 | 2,182 |
| H26-O3 | 3,823 | 3,338 | 3,971 | 3,912 | 3,776 | 3,513 | 3,774 | 3,337 |
| H1-N11 | 4,414 | 3,358 | 4,722 | 3,875 | 4,060 | 3,721 | 4,066 | 3,354 |
| H1-O32 | 5,121 | 4,610 | 5,298 | 4,898 | 5,082 | 4,848 | 5,089 | 4,615 |

K1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.75’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,721; 2,182; 3,337; 3,354; 4,615 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -397,752$ ve $\Delta G = -57,084$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

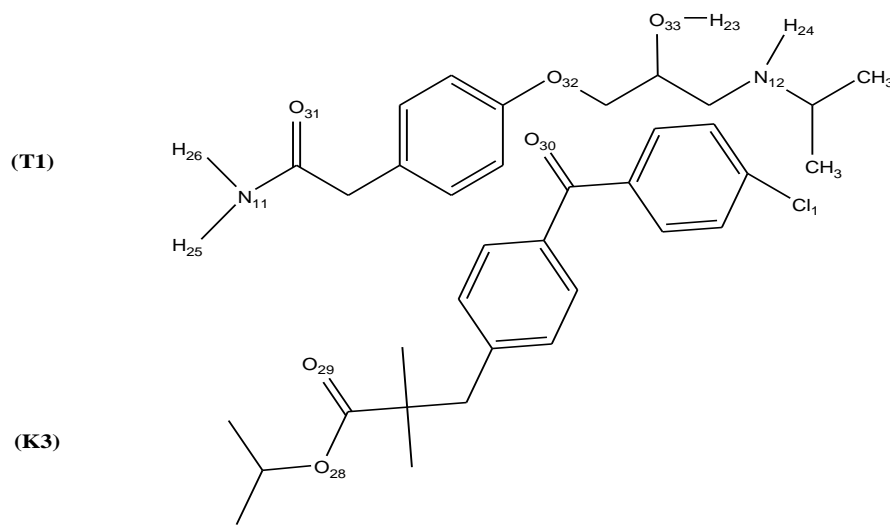


Şekil 3.10. K1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.76. K1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H27-O2 | 4,377 | 4,394 | 4,481 | 4,425 | 4,263 | 4,368 | 4,144 | 4,018 |
| H1-O35 | 5,720 | 5,725 | 5,946 | 5,834 | 5,741 | 5,579 | 5,651 | 5,211 |
| H27-O3 | - | - | - | - | - | 5,668 | - | 5,260 |
| H28-O2 | - | - | - | - | - | - | - | - |

K1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.76’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre yine de daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (4,018; 5,211; 5,260 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -396,129$ ve $\Delta G = -61,590$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

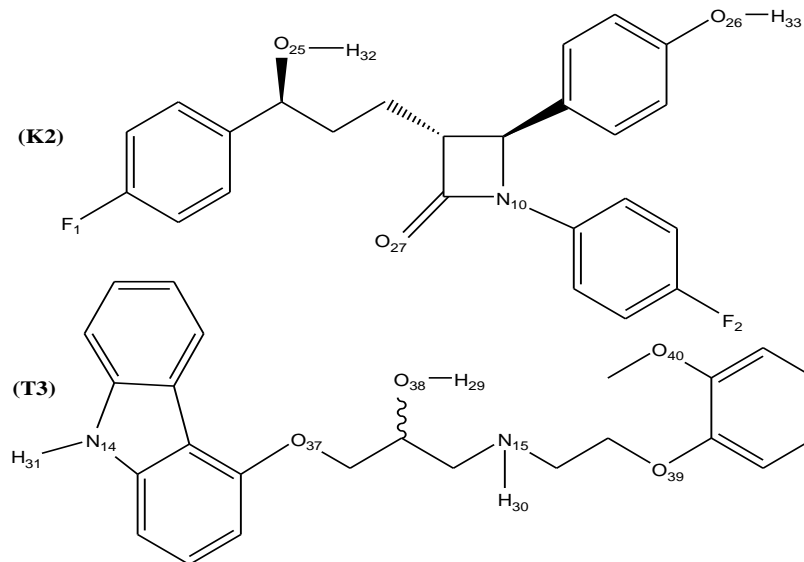


Şekil 3.11. K3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.77. K3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H23-O28 | - | 2,076 | | 2,051 | - | 2,048 | - | 1,721 |
| H26-O30 | - | 2,152 | | 2,146 | - | 2,125 | - | 2,116 |
| H23-O28 | - | 3,598 | | 3,545 | - | 3,536 | - | 3,387 |
| H25-O30 | - | 3,696 | | 3,690 | - | 3,676 | - | 3,659 |

K3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.77’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,721; 2,116; 3,387; 3,659 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -377,110$ ve $\Delta G = -64,658$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

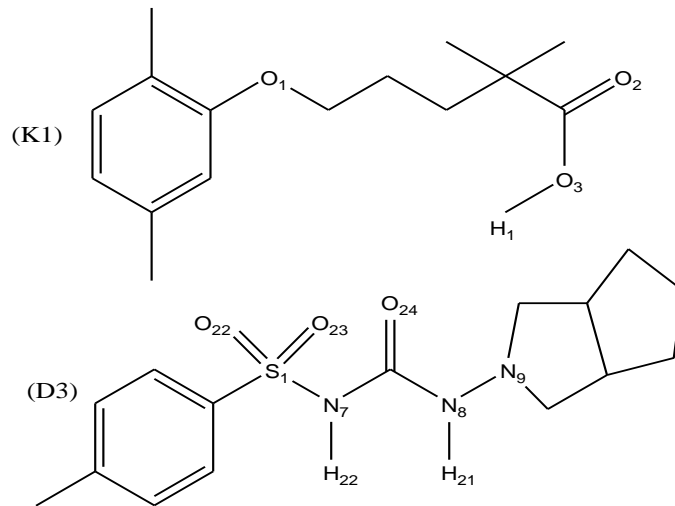


Şekil 3.12. K2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.78. K2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H32-N15 | 2,171 | 2,083 | 2,198 | 2,097 | 2,128 | 2,147 | 2,125 | 2,112 |
| H30-O25 | 3,761 | 3,804 | 3,769 | 3,825 | 3,769 | 3,831 | 3,762 | 3,822 |
| H32-O37 | - | 4,143 | - | 4,166 | 4,136 | 3,893 | 4,129 | 3,886 |

K2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.78’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,112; 3,822; 3,886 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -373,826$ ve $\Delta G = -70,666$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

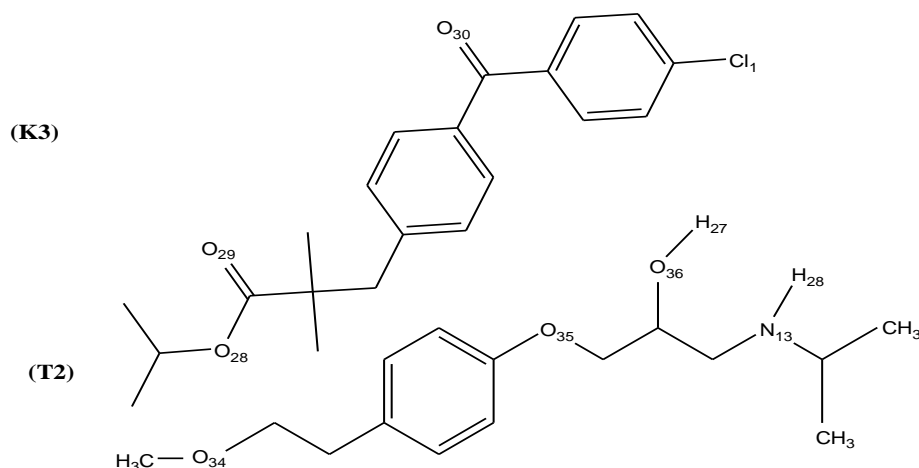


Şekil 3.13. K1-D3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.79. K1-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O22 | 5,536 | 5,680 | - | 5,871 | 5,498 | 5,657 | 5,495 | 5,506 |
| H22-O2 | 5,691 | - | - | 5,980 | 5,675 | - | 5,667 | - |
| H1-O23 | - | 5,464 | - | - | - | 5,532 | - | 5,526 |

K1-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.79’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre yine de daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (5,506; 5,526 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -368,337$ ve $\Delta G = -61,366$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

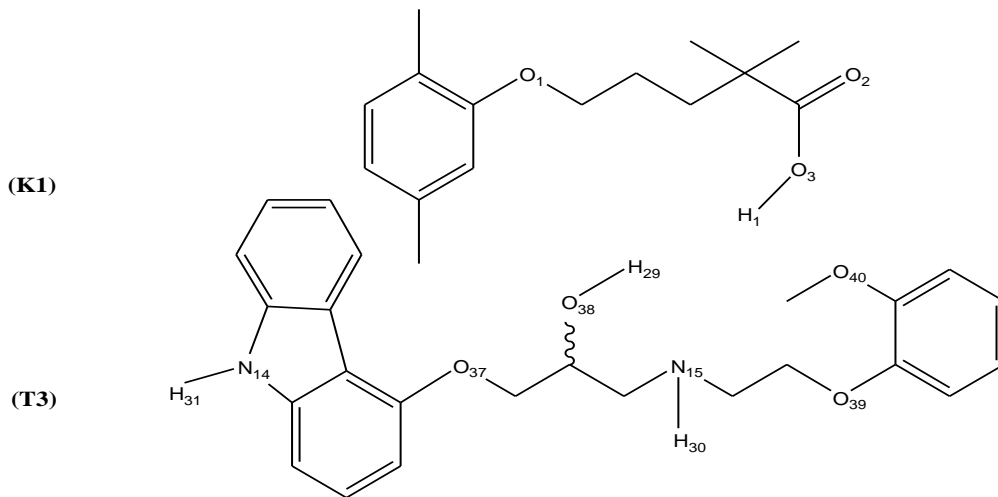


Şekil 3.14. K3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.80. K3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-----|-------|-----|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H28-O30 | 4,702 | 5,812 | - | - | 4,695 | - | 4,675 | - |
| H27-O30 | 5,051 | - | - | 4,881 | - | - | - | - |

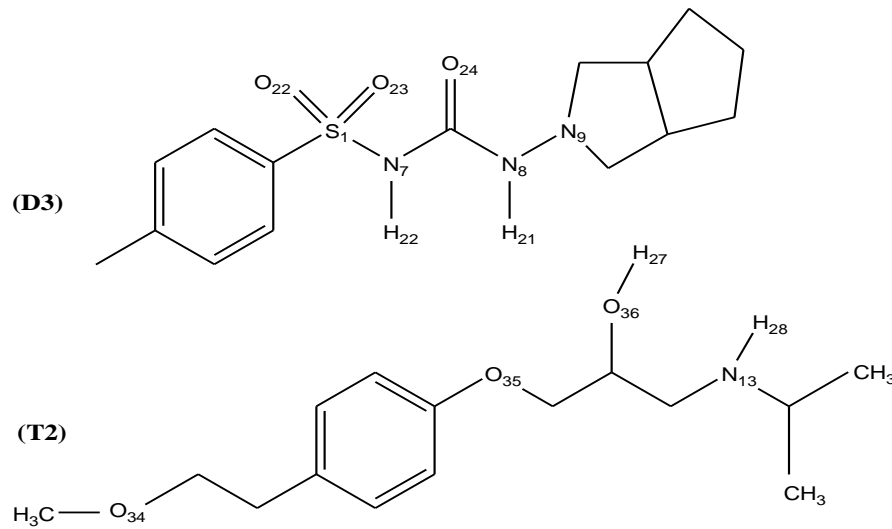
K3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.80’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre yine de daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (4,675 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -367,069$ ve $\Delta G = -62,643$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

**Şekil 3.15.** K1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.81. K1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

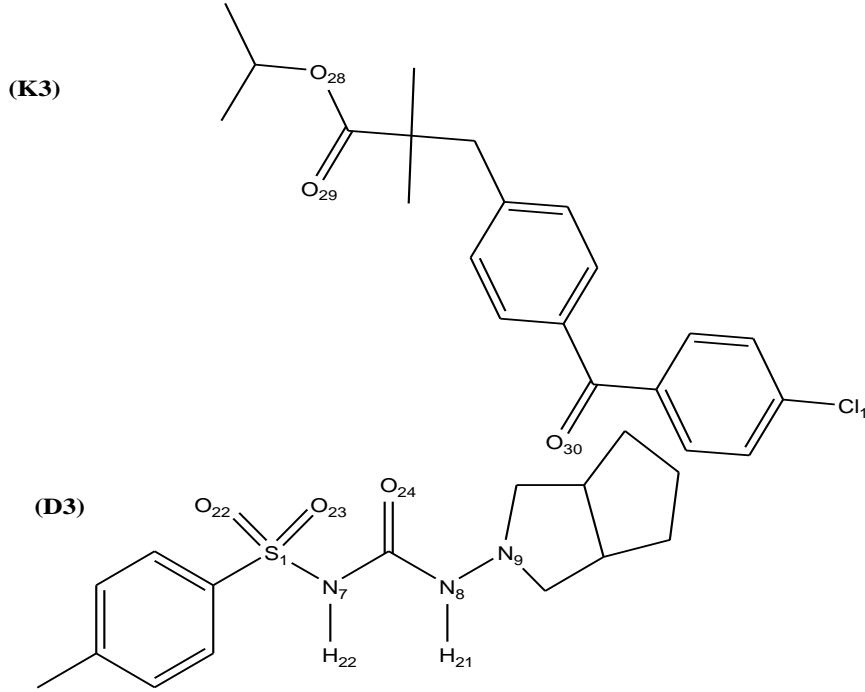
| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H30-O1 | 3,565 | 2,669 | 3,576 | 2,838 | 3,568 | 2,834 | 3,560 | 2,827 |
| H29-O1 | 4,201 | 1,739 | 4,211 | 1,767 | 4,196 | 1,765 | 4,175 | 1,712 |
| H1-O39 | 4,596 | 5,493 | 4,639 | 4,392 | 4,627 | 4,387 | 4,611 | 4,376 |
| H1-O40 | 4,692 | - | 4,799 | - | 4,791 | - | 4,700 | - |

K1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.81’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,712; 2,827; 4,376 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -361,470$ ve $\Delta G = -64,589$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



Şekil 3.16. D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

D3-T2 molekülü için daha önceden belirlenen 6 Å'a kadar olan H-bağ uzunlukları gözlenememiştir. Bu nedenle çizelge oluşturulmamıştır.



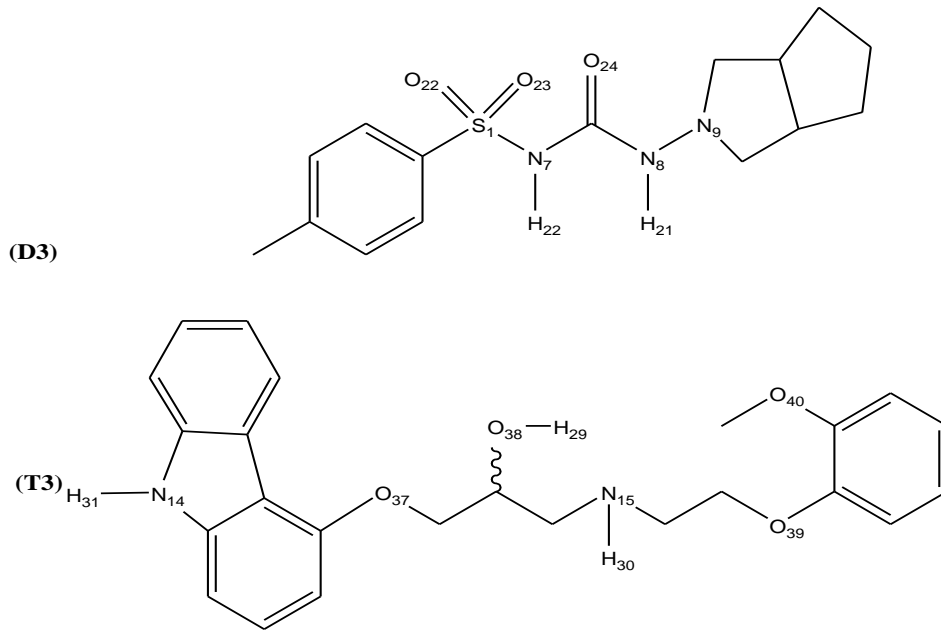
Şekil 3.17. K3-D3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.82. K3-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O29 | - | - | 4,876 | - | - | 4,411 | - | 4,390 |
| H22-O28 | - | - | 4,753 | - | - | 4,875 | - | 4,839 |

K3-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.82'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre yine de daha

K3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.83’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre yine de daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (5,878 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -337,426$ ve $\Delta G = -69,193$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

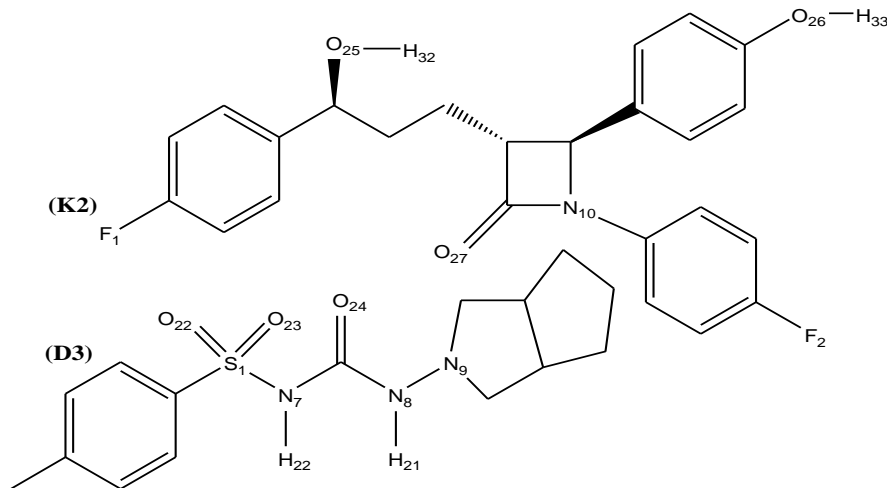


Şekil 3.19. D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.84. D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O38 | 1,928 | 3,626 | 1,923 | 2,005 | 1,906 | 2,025 | 1,906 | 1,806 |
| H21-O38 | 2,165 | 2,004 | 2,145 | 3,870 | 2,164 | 3,874 | 2,164 | 2,104 |
| H29-N7 | 3,417 | 2,398 | 3,386 | 3,415 | 3,381 | 3,421 | 3,381 | 3,301 |
| H29-N8 | 3,666 | 2,813 | 3,651 | 4,574 | 3,649 | 4,586 | 3,649 | 3,609 |
| H30-O22 | 3,960 | 3,439 | 4,239 | 3,493 | 4,237 | 3,499 | 4,237 | 4,217 |
| H30-N8 | - | 2,647 | - | 3,312 | - | 3,345 | - | - |
| H21-N15 | - | 2,975 | 4,682 | 3,333 | 4,676 | 3,387 | 4,676 | 4,636 |

D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.84’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,806; 2,104; 3,301; 3,609; 4,217; 4,636 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -322,623$ ve $\Delta G = -63,092$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

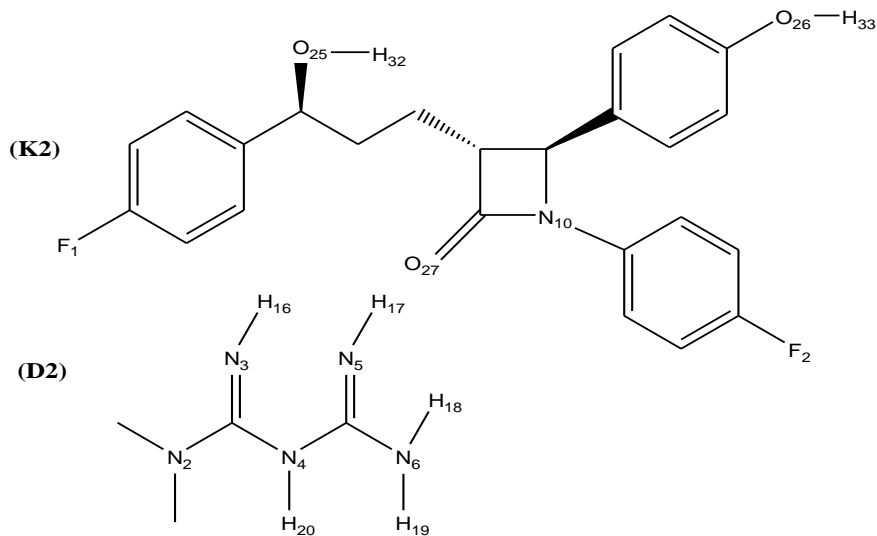


Şekil 3.20. K2-D3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.85. K2-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O27 | 2,337 | 2,995 | 2,875 | 2,765 | 2,375 | 2,165 | 2,475 | 2,115 |
| H22-N10 | 2,553 | 2,062 | 2,568 | 2,049 | 2,118 | 2,011 | 2,468 | 2,019 |
| H21-O27 | 3,733 | 3,616 | 3,784 | 3,543 | 3,424 | 3,423 | 3,384 | 3,233 |
| H21-N10 | 3,905 | 3,902 | 3,967 | 3,756 | 3,277 | 3,512 | 3,167 | 3,116 |

K2-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.85’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,019; 2,115; 3,116; 3,233 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -310,657$ ve $\Delta G = -61,366$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

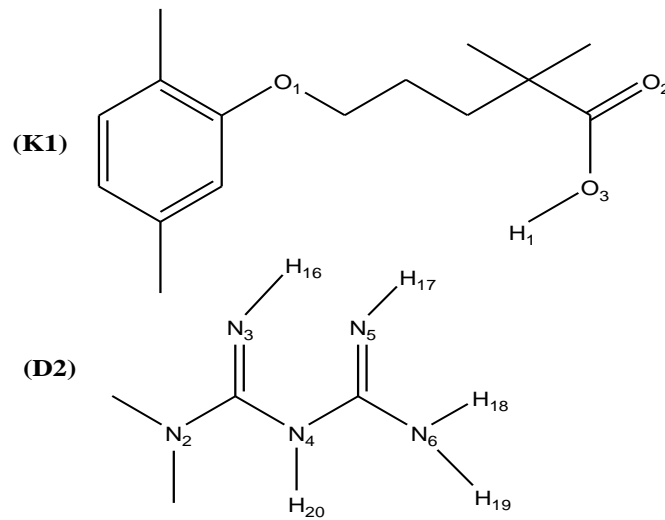


Şekil 3.21. K2-D2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.86. K2-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-N10 | 3,099 | 2,436 | 3,873 | 2,365 | 3,473 | 2,425 | 3,373 | 2,225 |
| H19-O27 | 3,166 | 2,759 | 3,764 | 2,878 | 3,164 | 2,698 | 3,064 | 2,398 |
| H18-O27 | 3,471 | 3,602 | 3,508 | 3,923 | 3,104 | 3,613 | 3,004 | 3,213 |
| H20-N10 | 3,673 | 2,910 | 3,985 | 2,987 | 3,671 | 2,757 | 3,371 | 2,157 |

K2-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.86’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,157; 2,225; 2,398; 3,213 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -221,738$ ve $\Delta G = -53,095$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

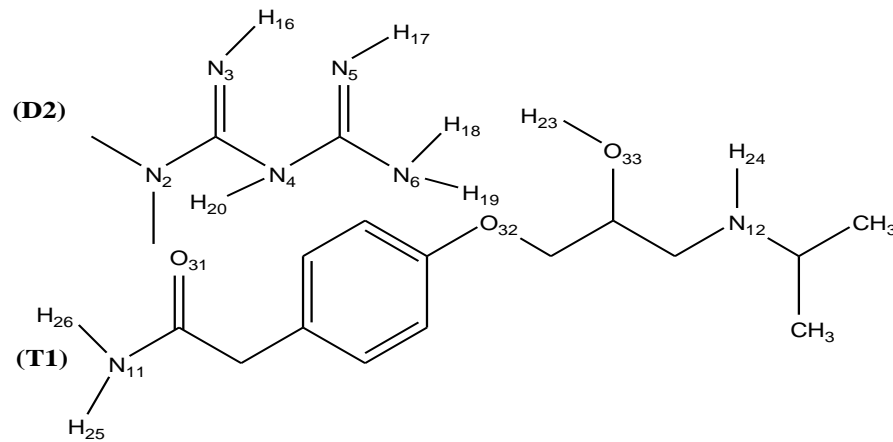


Şekil 3.22. K1-D2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.87. K1-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H16-O1 | 5,313 | - | - | 4,427 | - | - | - | - |
| H18-O2 | - | 2,271 | - | 5,211 | - | 5,088 | 3,902 | 2,103 |
| H1-N4 | - | 2,243 | - | - | - | 3,128 | 3,560 | 2,123 |
| H20-O2 | - | 2,287 | - | - | - | 4,844 | 4,844 | 2,260 |
| H1-N6 | - | 3,291 | - | - | - | 3,974 | 3,921 | 3,207 |
| H1-N2 | - | 3,378 | 4,874 | - | 4,868 | 4,194 | 4,793 | 3,301 |
| H18-O3 | - | 3,425 | - | - | - | 5,629 | - | 3,421 |
| H1-N3 | - | - | 5,576 | - | - | - | - | - |

K1-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.87’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,103; 2,123; 2,260; 3,207; 3,301; 3,421 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1162,994$ ve $\Delta G = -73,446$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

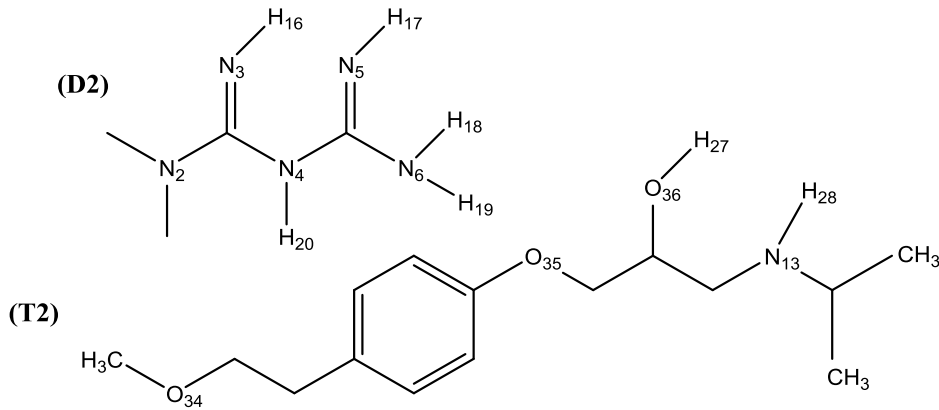


Şekil 3.23. D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.88. D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-O32 | 2,136 | 4,845 | 2,198 | 5,013 | 2,224 | 5,013 | 2,193 | 2,013 |
| H18-O32 | 3,140 | 4,972 | 2,899 | - | 2,965 | - | 2,891 | - |
| H20-O33 | 3,498 | 4,174 | - | 3,195 | - | 4,115 | - | 4,095 |
| H24-N6 | 3,537 | 3,351 | 3,545 | 3,711 | 3,587 | 3,581 | 3,532 | 3,411 |

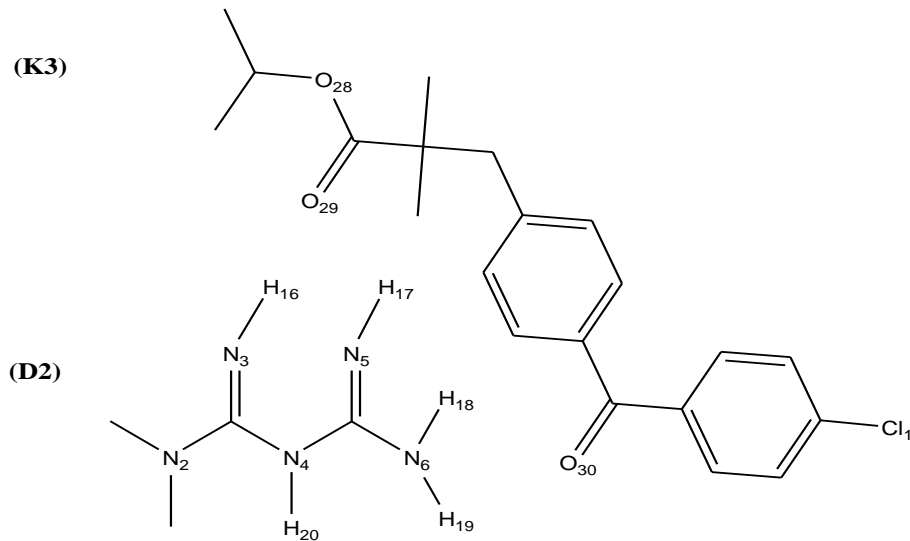
D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.88’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,013; 2,556; 3,411; 4,095 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -193,829$ ve $\Delta G = -47,537$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

**Şekil 3.24.** D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.89. D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-O34 | 2,014 | 2,201 | 2,872 | 2,090 | 2,116 | 2,172 | 2,090 | 2,002 |
| H27-N2 | 2,139 | 3,214 | 2,876 | 4,070 | 2,128 | 2,325 | 4,070 | 2,135 |
| H20-O36 | 3,008 | 3,848 | 2,934 | - | - | 2,968 | - | 2,956 |
| H17-O34 | 3,032 | - | 3,712 | - | - | 3,081 | - | 3,039 |
| H27-N4 | 3,146 | 2,399 | 3,609 | 3,254 | - | 3,127 | 3,254 | 3,108 |
| H18-O34 | 3,514 | 3,878 | 3,931 | 3,773 | 3,576 | 3,579 | 3,773 | 3,512 |

D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.89’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,002; 2,135; 2,956; 3,039; 3,108; 3,512 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1162,994$ ve $\Delta G = -73,446$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

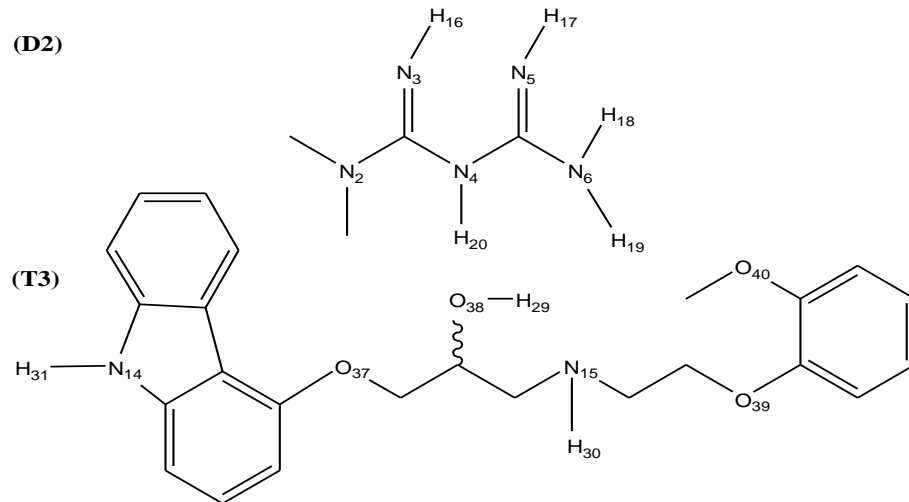


Şekil 3.25. K3-D2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.90. K3-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| O30-H17 | - | 3,010 | - | - | 2,871 | - | - | - |
| O30-H19 | - | 4,258 | - | - | 2,632 | - | - | - |
| O28-H16 | - | 4,916 | - | - | - | - | - | - |
| O28-H20 | - | - | - | 2,589 | - | 2,523 | - | 2,517 |
| O28-H18 | - | - | - | 2,192 | - | 2,182 | - | 2,156 |
| O28-H19 | - | - | - | 3,845 | - | 3,836 | - | 3,828 |

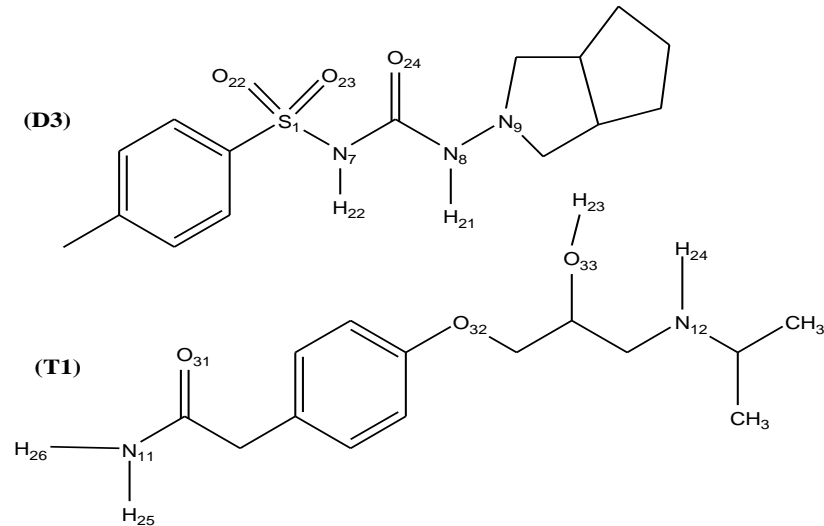
K3-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.90’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,156; 2,517; 3,828 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -181,706$ ve $\Delta G = -49,444$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

**Şekil 3.26.** D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.91. D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-O40 | 2,279 | 4,589 | 2,272 | 4,591 | 2,253 | 4,368 | 4,591 | 2,250 |
| H19-O39 | 2,471 | 4,645 | 2,466 | 4,659 | 2,477 | 4,562 | 4,659 | 2,474 |
| H29-N6 | 2,701 | - | 2,698 | - | 2,690 | 4,888 | - | 2,690 |
| H18-O39 | 3,212 | 4,782 | 3,199 | 4,797 | 3,199 | 4,652 | 4,797 | 3,195 |
| H20-O38 | 3,475 | 3,544 | 3,467 | 3,575 | 3,438 | 3,512 | 3,575 | 3,450 |

D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.91’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,250; 2,474; 2,690; 3,195; 3,450 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -157,247$ ve $\Delta G = -54,597$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



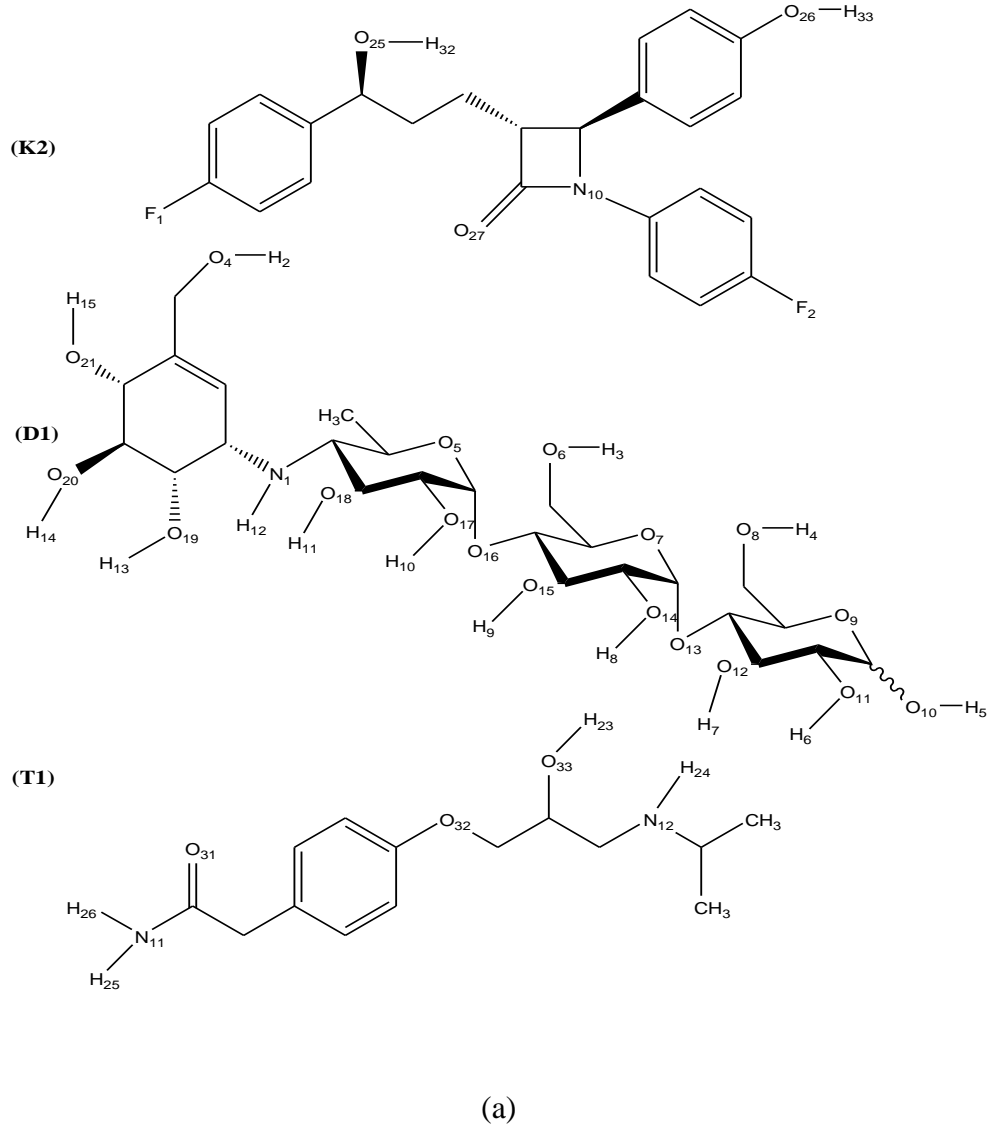
Şekil 3.27. D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.92. D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

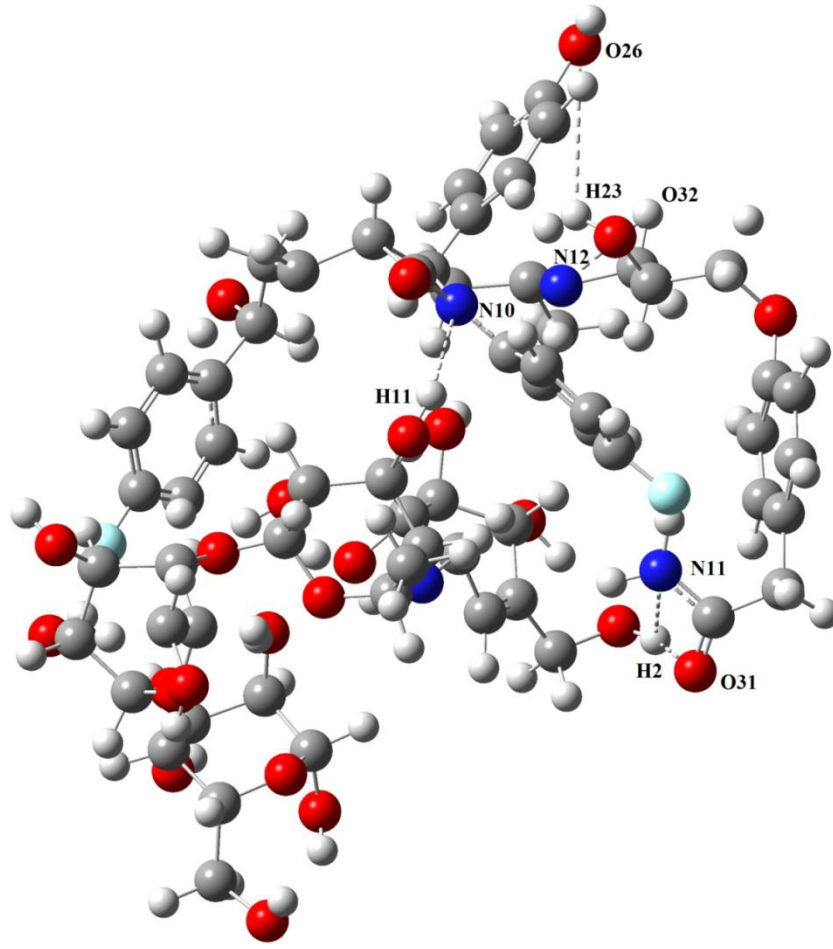
| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H21-O31 | 2,797 | 5,482 | 2,802 | 5,489 | 2,787 | 5,487 | 2,780 | 2,764 |
| H22-O31 | 3,123 | 1,964 | 3,276 | 1,209 | 3,125 | 1,998 | 3,110 | 1,983 |
| H21-O32 | 4,558 | 4,727 | 4,581 | 4,739 | 4,576 | 4,735 | 4,549 | 4,523 |
| H26-N7 | 5,322 | 5,406 | 5,134 | 5,462 | 5,125 | 5,456 | 5,298 | 5,098 |

D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.92’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,983; 2,764; 4,523; 5,098 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.40’da verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -56,153$ ve $\Delta G = -51,436$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

3.1.6. Üçlü ilaç moleküllerinin hidrojen bağları



Şekil 3.28. K2-D1-T1 moleküllerine ait (a) molekül yapısı



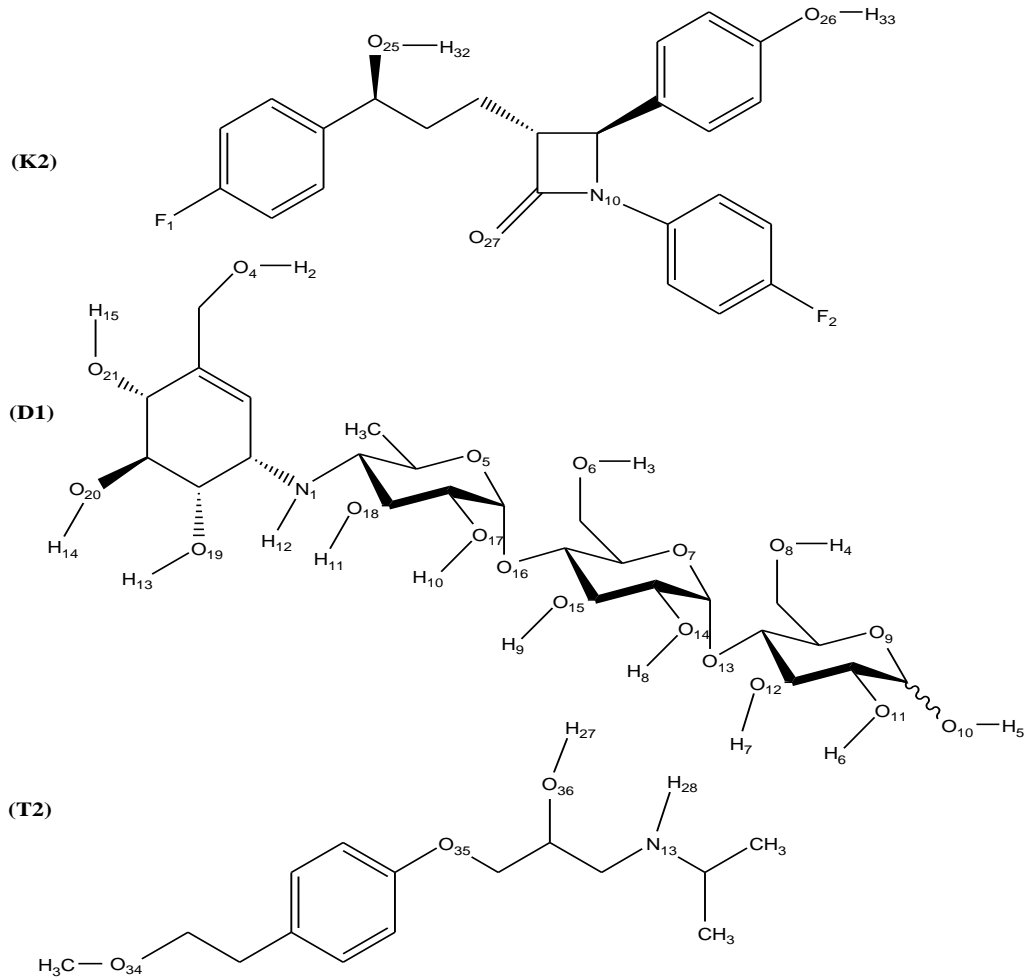
(b)

Şekil 3.28 (devam). K2-D1-T1 moleküllerine ait (b) hesaplama sonundaki molekül yapısı

Çizelge 3.93. K2-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H2-O31 | 1,992 | 2,126 | 1,765 | 2,006 | 1,919 | 2,005 | 1,906 | 1,812 |
| N12-O32 | 2,987 | 2,190 | 2,991 | 2,111 | 2,152 | 3,870 | 2,164 | 2,182 |
| H2-N11 | 3,542 | 2,798 | 3,643 | 2,656 | 3,376 | 3,415 | 3,381 | 2,464 |
| H11-N10 | 4,761 | 2,913 | 4,123 | 2,945 | 3,656 | 4,574 | 3,649 | 2,696 |
| H23-O26 | 3,234 | 3,339 | 3,309 | 3,273 | 4,241 | 3,493 | 4,237 | 3,322 |

K2-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.93’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,812; 2,182; 2,464; 2,696; 3,322 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1368,307$ ve $\Delta G = -84,840$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

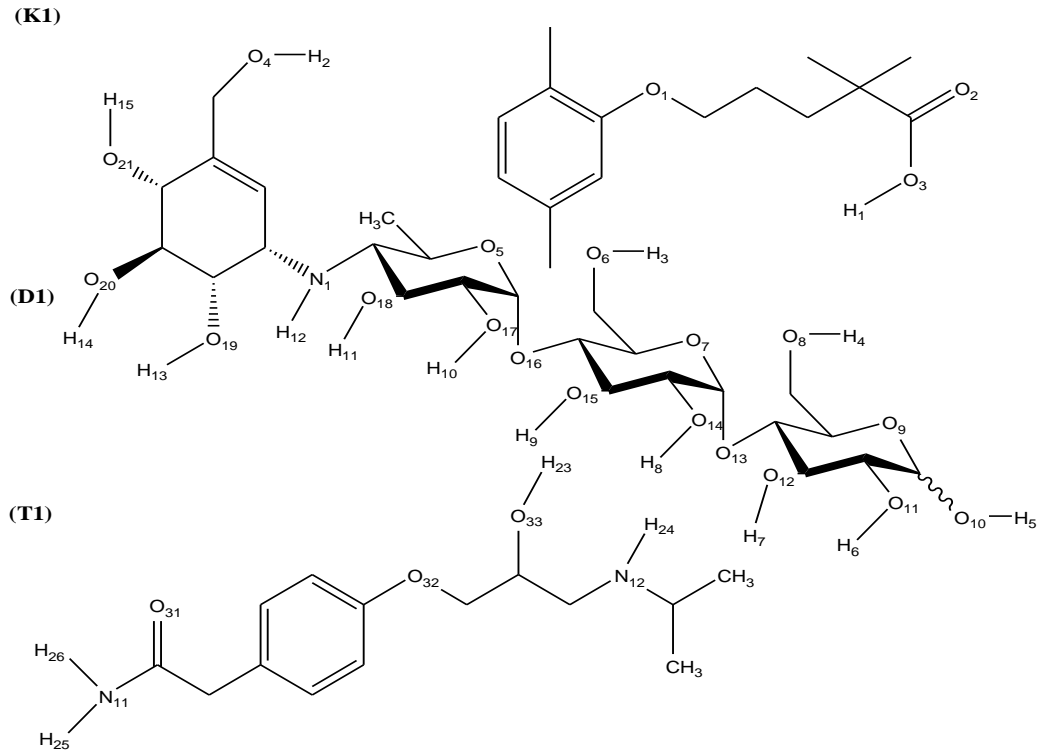


Şekil 3.29. K2-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.94. K2-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H9-O27 | 2,002 | 2,014 | 1,764 | 2,006 | 1,912 | 1,698 | 1,906 | 1,686 |
| H32-O14 | 2,996 | 2,988 | 2,990 | 2,145 | 2,155 | 3,156 | 3,164 | 3,121 |
| H32-N1 | 2,765 | 2,791 | 3,623 | 2,678 | 3,371 | 2,196 | 2,381 | 2,086 |
| H14-O34 | 3,980 | 3,987 | 4,161 | 2,990 | 3,652 | 1,632 | 1,649 | 1,621 |
| H3-N13 | 3,287 | 3,295 | 3,311 | 3,289 | 4,245 | 3,278 | 3,437 | 3,239 |
| H11-N13 | 1,923 | 1,901 | 1,772 | 2,011 | 1,945 | 1,887 | 1,872 | 1,714 |

K2-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.94’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,621; 1,686; 1,714; 2,086; 3,121; 3,239 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1349,131$ ve $\Delta G = -93,475$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



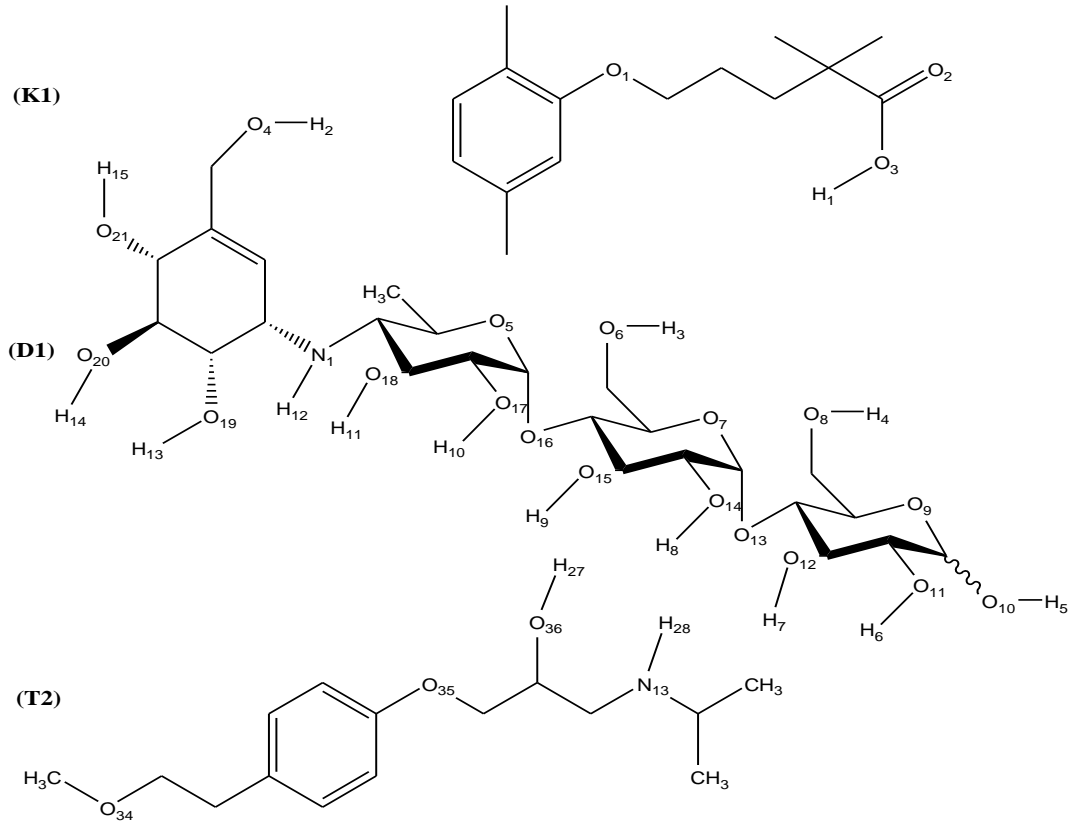
Şekil 3.30. K1-D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.95. K1-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O5 | 1,927 | 3,643 | 1,928 | 3,621 | 1,906 | 1,897 | 1,714 | 1,672 |
| H4-O1 | 2,164 | 2,012 | 2,165 | 2,006 | 2,164 | 2,342 | 2,264 | 2,231 |
| H25-O6 | 3,411 | 2,334 | 3,417 | 2,392 | 3,381 | 1,991 | 2,016 | 1,984 |
| H26-O6 | 3,634 | 2,845 | 3,666 | 2,819 | 3,649 | 2,574 | 3,249 | 2,967 |
| H11-O32 | 3,945 | 3,456 | 3,960 | 3,421 | 4,237 | 2,493 | 1,837 | 1,683 |
| H26-O21 | - | 2,641 | - | 2,633 | - | 2,312 | 2,005 | 2,214 |

K1-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.95’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,672; 1,683; 1,984; 2,214; 2,231; 2,967 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde

Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1341,185$ ve $\Delta G = -83,268$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

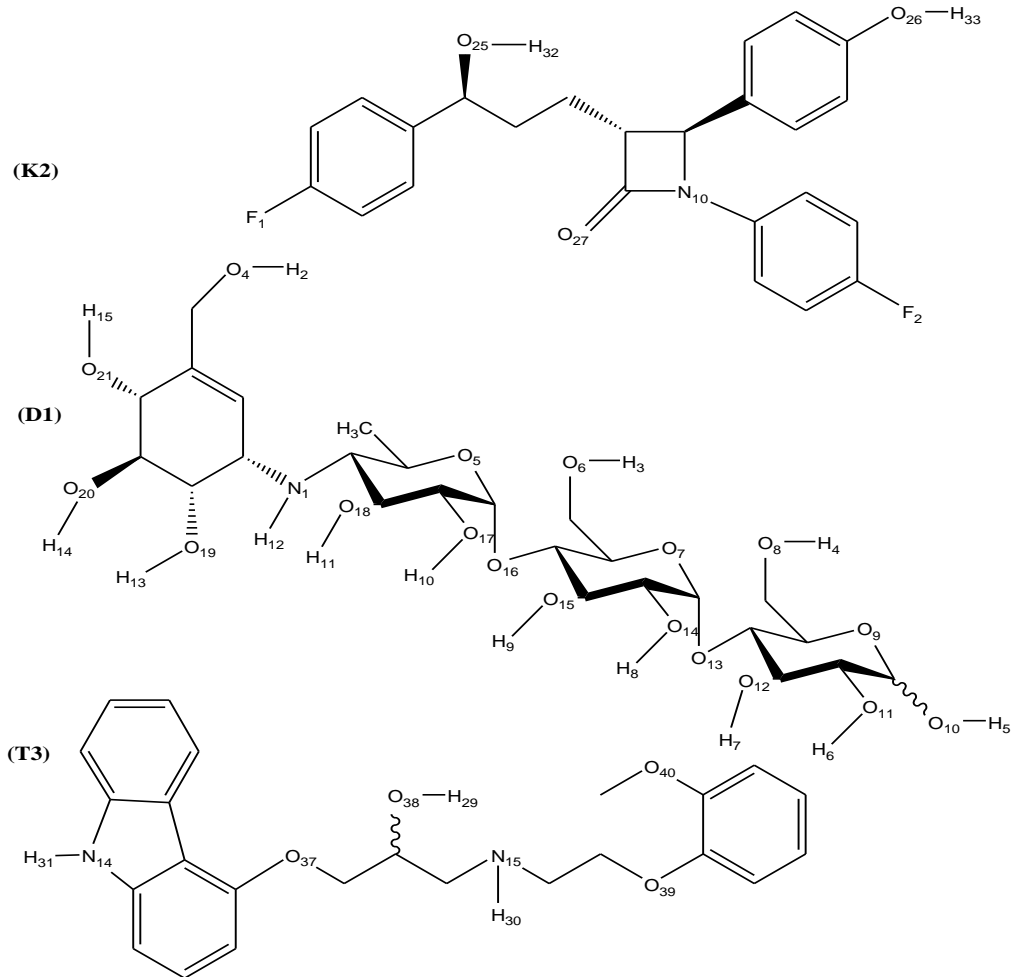


Şekil 3.31. K1-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.96. K1-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O5 | 1,932 | 1,626 | 1,986 | 1,645 | 1,711 | 1,613 | 1,606 | 1,545 |
| H4-O1 | 2,169 | 2,344 | 2,175 | 2,398 | 2,194 | 2,870 | 2,164 | 2,386 |
| H7-O3 | 3,423 | 3,398 | 3,449 | 3,412 | 3,396 | 3,415 | 3,281 | 3,214 |
| H14-O34 | 2,789 | 1,813 | 2,793 | 1,924 | 1,802 | 1,774 | 1,749 | 1,698 |
| H3-N13 | 3,960 | 3,539 | 3,976 | 3,672 | 3,790 | 3,512 | 3,537 | 3,493 |
| H11-N13 | - | 2,647 | - | 2,756 | - | 1,812 | 1,855 | 1,702 |

K1-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.96'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,545; 1,698; 1,702; 2,386; 3,214; 3,493 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K'deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48'de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1327,664$ ve $\Delta G = -84,857$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

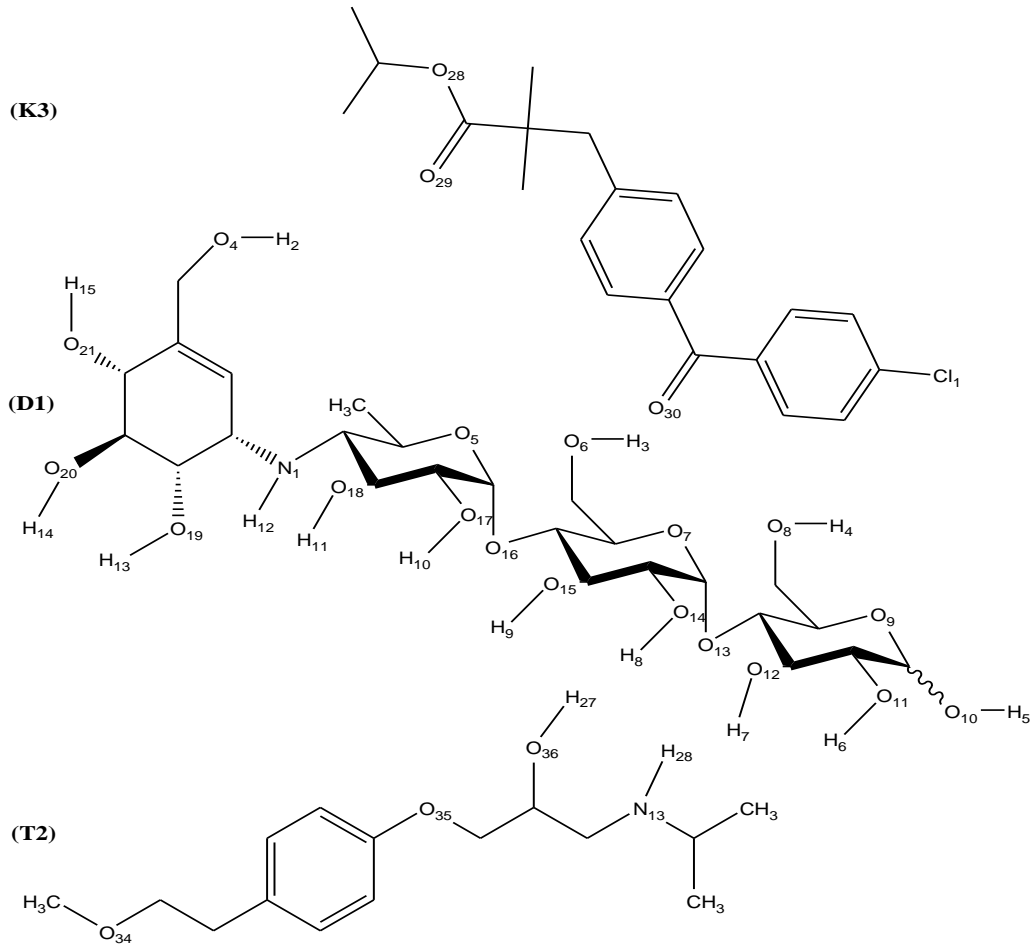


Şekil 3.32. K2-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.97. K2-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H9-O27 | 1,928 | 3,626 | 1,945 | 3,626 | 1,778 | 1,695 | 1,706 | 1,612 |
| H32-N1 | 2,165 | 2,004 | 2,457 | 2,004 | 2,237 | 2,119 | 2,113 | 2,083 |
| H32-O14 | 3,417 | 2,398 | 3,511 | 2,398 | 3,456 | 3,345 | 3,281 | 3,118 |
| H13-O38 | 3,666 | 2,813 | 3,784 | 2,813 | 1,973 | 1,908 | 1,949 | 1,872 |
| H15-O37 | 3,960 | 3,439 | 3,988 | 3,439 | 3,588 | 3,521 | 3,537 | 3,493 |
| H13-N15 | - | 2,647 | - | 2,647 | 2,376 | 2,289 | 2,314 | 2,231 |
| H29-O21 | - | 2,987 | - | 2,987 | 2,008 | 1,988 | 1,978 | 1,945 |

K2-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.97’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,612; 1,872; 1,945; 2,083; 2,231; 3,118; 3,493 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_{f}=-1313,210$ ve $\Delta G=-93,931$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

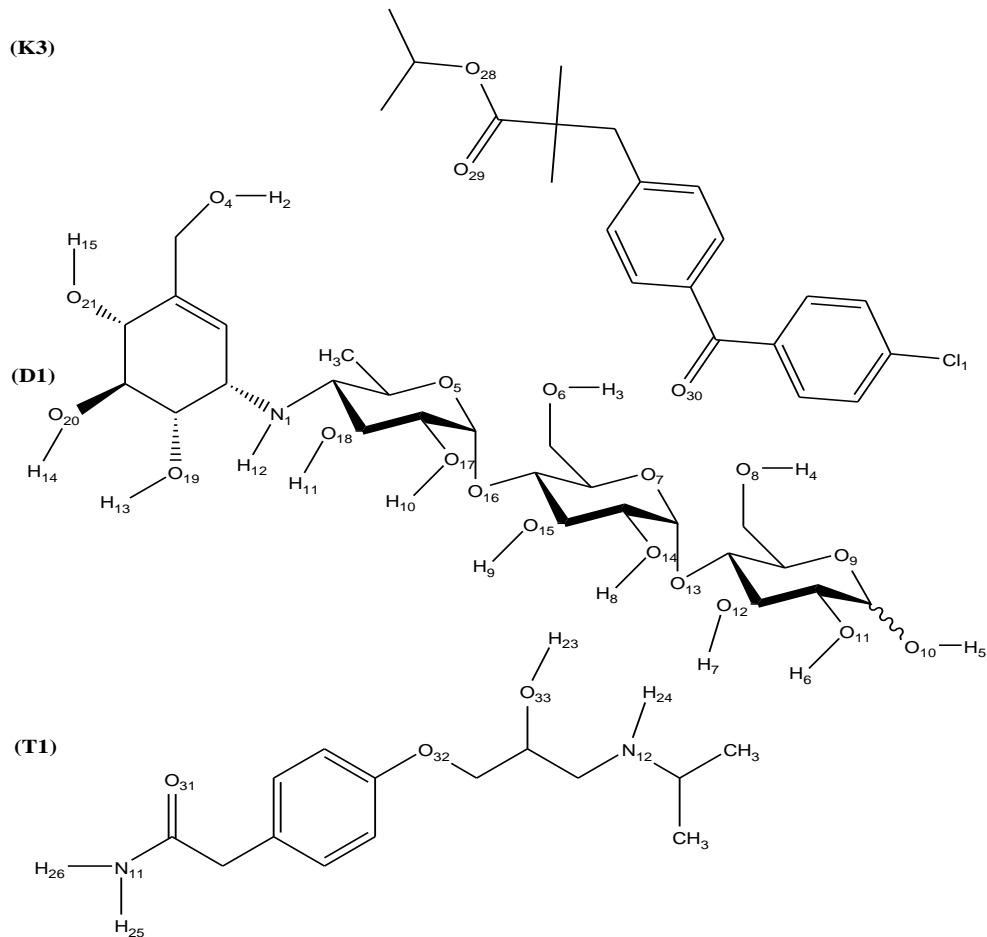


Şekil 3.33. K3-D1-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.98. K3-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H10-O29 | 2,931 | 2,626 | 2,986 | 2,644 | 2,439 | 2,336 | 2,432 | 2,328 |
| H10-O28 | 3,967 | 3,904 | 3,978 | 3,972 | 3,936 | 3,886 | 3,925 | 3,812 |
| H14-O34 | 2,433 | 2,398 | 2,467 | 2,456 | 1,697 | 1,722 | 1,681 | 1,613 |
| H3-N13 | 3,543 | 3,813 | 3,591 | 3,879 | 3,558 | 3,461 | 3,549 | 3,453 |
| H11-N13 | 3,960 | 2,439 | 3,976 | 2,455 | 1,845 | 1,783 | 1,837 | 1,714 |

K3-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.98’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,613; 1,714; 2,328; 3,453; 3,812 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1299,797$ ve $\Delta G = -102,694$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

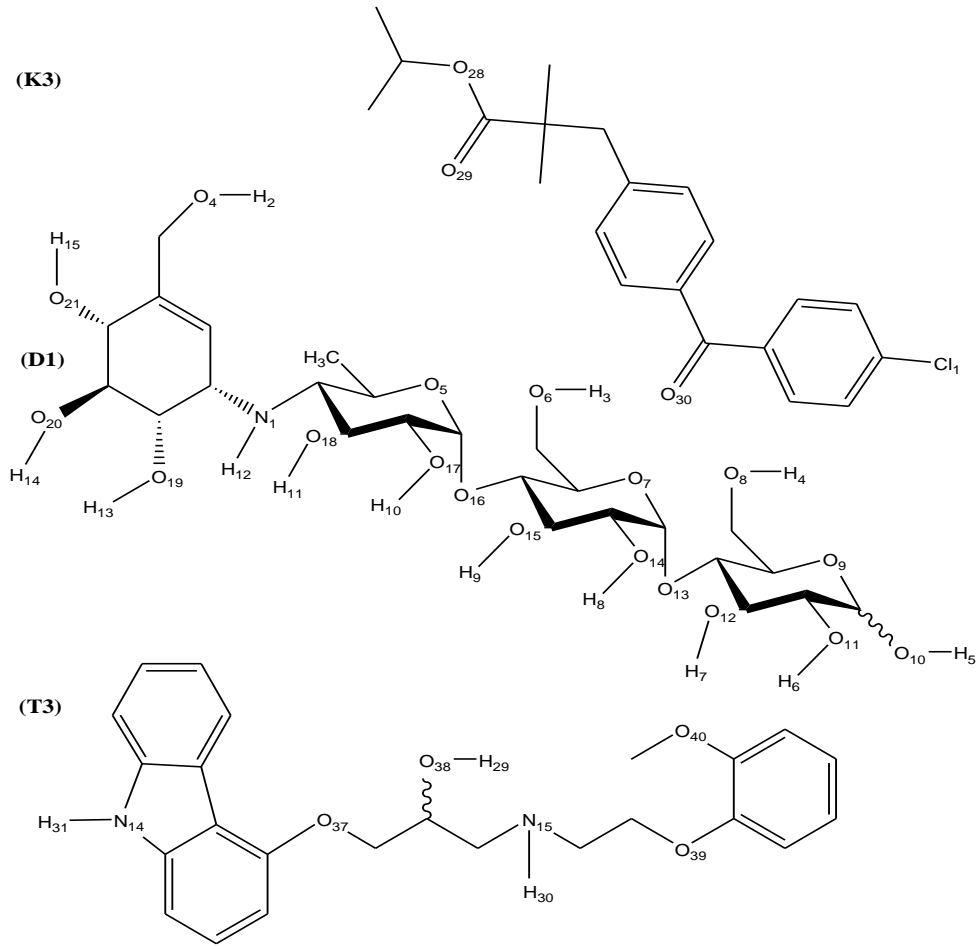


Şekil 3.34. K3-D1-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.99. K3-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H10-O29 | 1,976 | 2,926 | 1,965 | 2,912 | 2,843 | 2,765 | 2,711 | 2,654 |
| H10-O28 | 4,082 | 4,005 | 4,013 | 4,028 | 3,902 | 3,811 | 3,864 | 3,723 |
| H25-O6 | 2,417 | 2,395 | 2,409 | 2,328 | 1,998 | 1,984 | 1,915 | 1,902 |
| H26-O6 | 2,658 | 2,813 | 2,635 | 2,890 | 2,991 | 2,944 | 2,984 | 2,931 |
| H11-O32 | 1,960 | 2,439 | 1,944 | 2,451 | 1,782 | 1,785 | 1,734 | 1,712 |
| H26-O21 | - | 2,677 | - | 2,660 | 2,651 | 2,318 | 2,345 | 2,285 |

K3-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.99'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,712; 1,902; 2,285; 2,654; 2,931; 3,723 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K'deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48'de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1292,169$ ve $\Delta G = -89,635$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

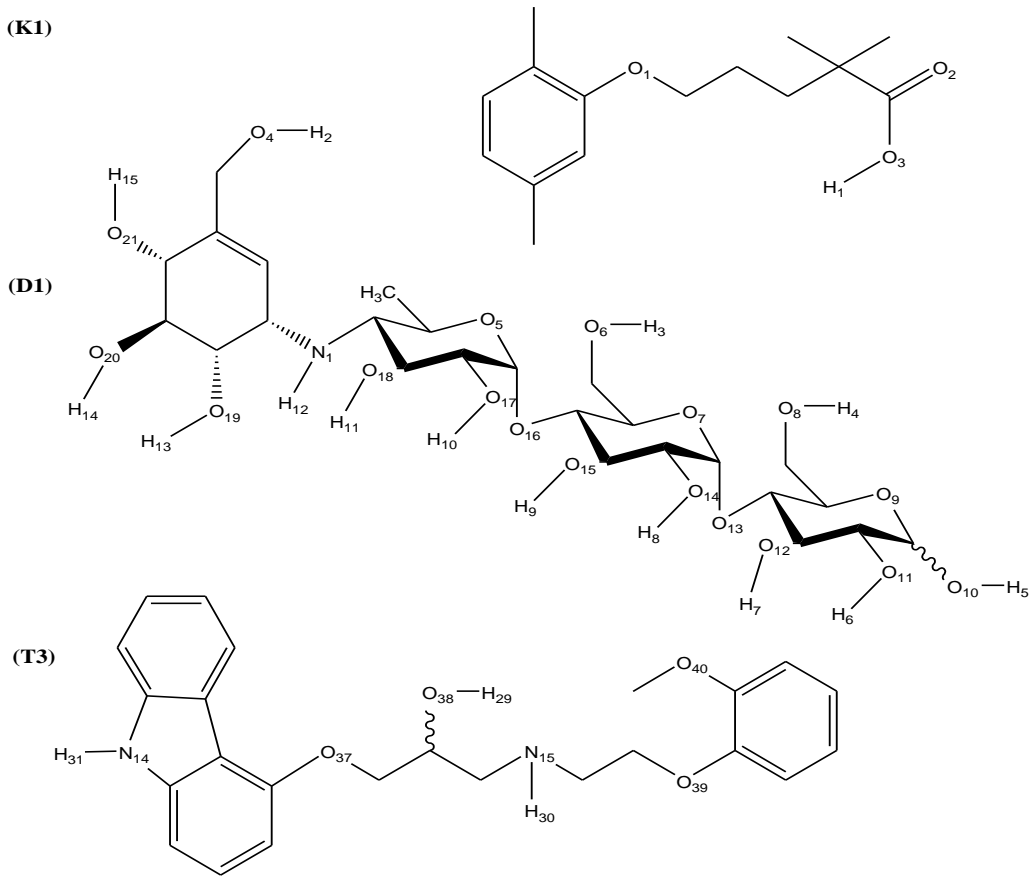


Şekil 3.35. K3-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.100. K3-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H10-O29 | 2,234 | 3,645 | 2,885 | 3,902 | 3,011 | 2,913 | 2,936 | 2,815 |
| H10-O28 | 3,886 | 2,721 | 3,534 | 2,854 | 4,112 | 3,945 | 3,964 | 3,911 |
| H13-O38 | 3,705 | 2,442 | 3,234 | 2,607 | 2,231 | 1,928 | 2,112 | 1,916 |
| H29-O21 | 2,671 | 2,026 | 2,871 | 2,234 | 2,272 | 2,045 | 2,251 | 1,996 |
| H13-N15 | 2,148 | 2,119 | 2,354 | 2,725 | 2,145 | 2,167 | 2,137 | 2,089 |
| H15-O37 | - | 3,647 | - | 3,690 | - | 3,356 | - | 3,312 |

K3-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.100’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,916; 1,996; 2,089; 2,815; 3,312; 3,911 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1272,095$ ve $\Delta G = -105,236$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

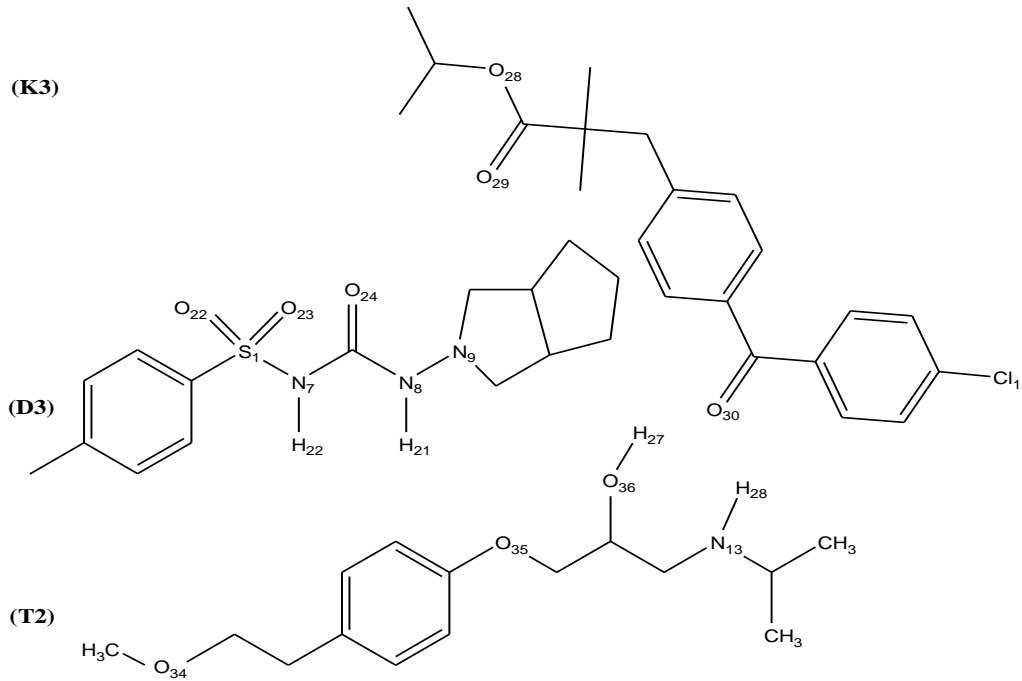


Şekil 3.36. K1-D1-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.101. K1-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O5 | 2,762 | 3,112 | 2,823 | 3,767 | 1,765 | 1,645 | 1,706 | 1,602 |
| H4-O1 | 2,824 | 2,456 | 2,911 | 2,671 | 2,287 | 2,267 | 2,264 | 2,221 |
| H7-O3 | 3,944 | 4,015 | 3,835 | 4,009 | 3,490 | 3,490 | 3,481 | 3,415 |
| H13-O38 | 2,871 | 2,975 | 2,126 | 2,998 | 2,155 | 2,231 | 2,149 | 2,001 |
| H29-O21 | 2,406 | 2,450 | 2,943 | 2,464 | 1,989 | 1,982 | 1,937 | 1,925 |
| H13-N15 | - | 2,685 | - | 2,691 | - | 2,239 | - | 2,123 |
| H15-O37 | - | 2,823 | - | 2,856 | 3,781 | 3,561 | 3,676 | 3,338 |

K1-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.101’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,602; 1,925; 2,123; 2,221; 3,338; 3,415 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -1136,171$ ve $\Delta G = -68,746$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



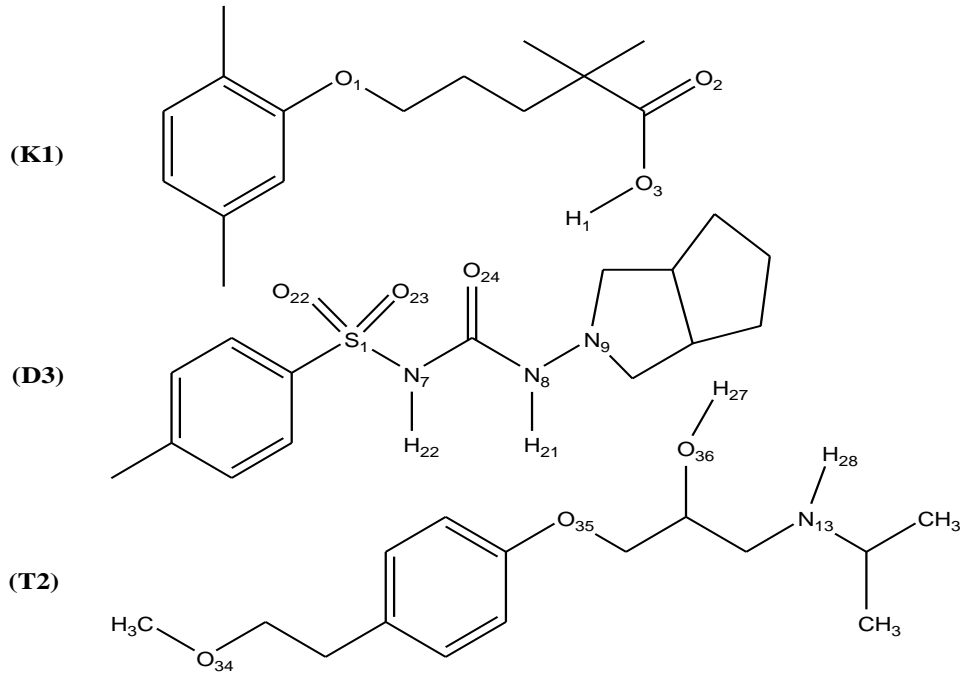
Şekil 3.37. K3-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.102. K3-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O29 | 3,928 | 3,671 | 3,976 | 3,698 | 3,426 | 3,415 | 3,423 | 3,321 |
| H22-O28 | 4,165 | 3,908 | 4,239 | 3,932 | 3,911 | 3,870 | 3,864 | 3,834 |
| H21-O35 | 4,417 | 4,186 | 4,512 | 4,213 | 3,381 | 3,486 | 3,181 | 3,115 |

K3-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.102’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (3,115; 3,321; 3,834 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen

serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -576,243$ ve $\Delta G = -81,275$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



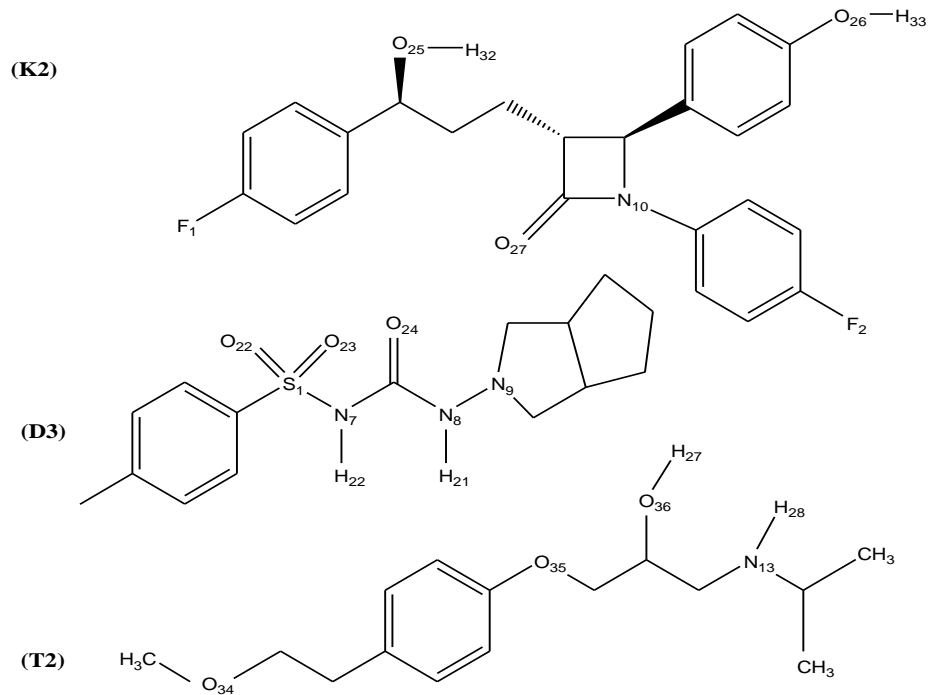
Şekil 3.38. K1-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.103. K1-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O22 | 5,028 | 4,826 | 5,128 | 4,853 | 4,994 | 4,978 | 4,972 | 4,929 |
| H1-O23 | 5,165 | 4,934 | 5,342 | 4,987 | 4,991 | 4,990 | 4,988 | 4,981 |
| H22-O2 | 4,417 | 3,398 | 4,769 | 3,450 | 3,576 | 3,456 | 3,481 | 3,418 |

K1-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.103'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (3,418; 4,929; 4,981 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K'deki diğer

hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -556,656$ ve $\Delta G = -69,546$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

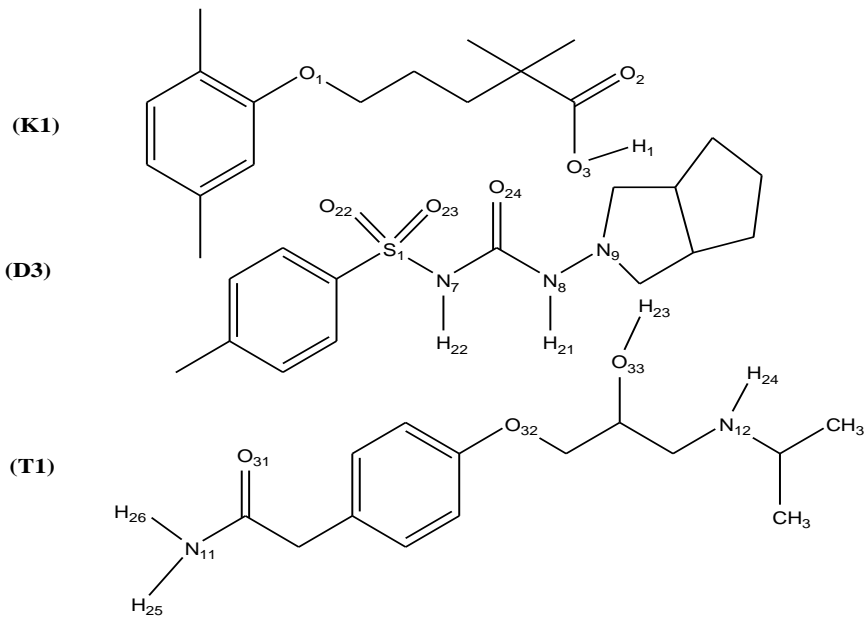


Şekil 3.39. K2-D3-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.104. K2-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O27 | 2,434 | 2,626 | 2,575 | 2,812 | 1,958 | 1,882 | 1,946 | 1,874 |
| H22-N10 | 2,782 | 2,674 | 2,810 | 2,756 | 2,176 | 2,128 | 2,114 | 2,009 |
| H21-O27 | 3,470 | 3,398 | 3,531 | 3,730 | 3,452 | 3,239 | 3,201 | 3,121 |
| H21-N10 | 3,153 | 2,913 | 3,309 | 2,982 | 2,977 | 2,925 | 2,949 | 2,918 |
| H21-O35 | 3,783 | 3,839 | 3,560 | 3,845 | 3,245 | 3,144 | 3,237 | 3,125 |

K2-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.104’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,874; 2,009; 2,918; 3,121; 3,125 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -536,561$ ve $\Delta G = -76,454$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

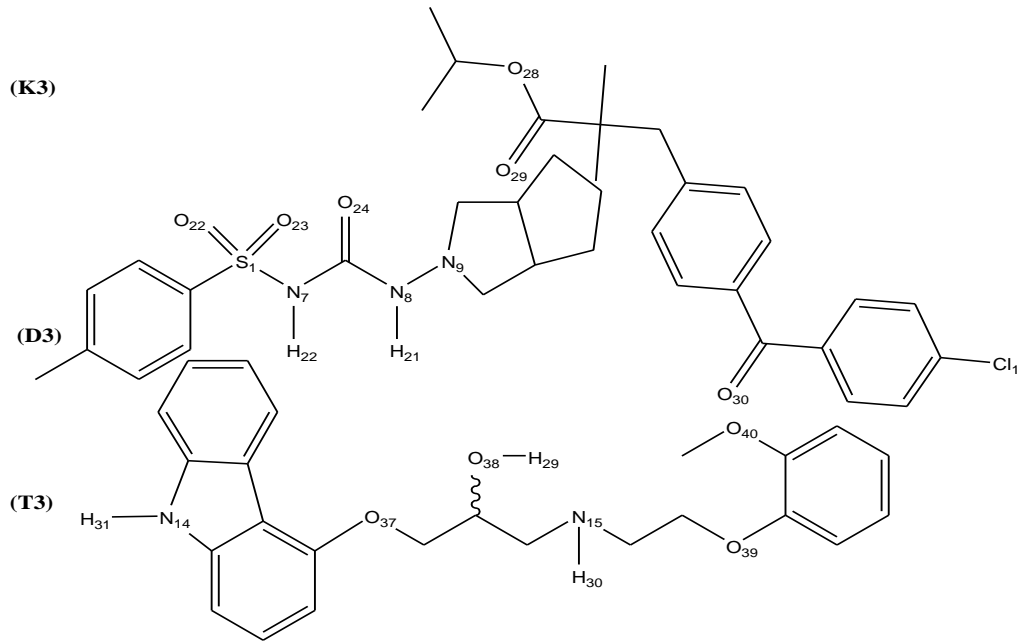


Şekil 3.40. K1-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.105. K1-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O22 | 5,456 | 5,653 | 5,462 | 5,687 | 5,112 | 5,321 | 5,106 | 5,234 |
| H1-O23 | 5,243 | 5,242 | 5,289 | 5,290 | 5,171 | 5,176 | 5,164 | 5,128 |
| H21-O31 | 2,445 | 2,487 | 2,475 | 2,575 | 2,396 | 2,389 | 2,381 | 2,375 |
| H22-O31 | 2,412 | 1,943 | 2,688 | 1,976 | 1,852 | 1,866 | 1,849 | 1,823 |
| H21-O32 | 4,846 | 4,276 | 4,872 | 4,488 | 4,245 | 4,123 | 4,237 | 4,116 |
| H26-N7 | - | 4,988 | - | 4,996 | - | 4,967 | - | 4,945 |

K1-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.105’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,823; 2,375; 4,116; 4,945; 5,128; 5,234 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -521,923$ ve $\Delta G = -73,894$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

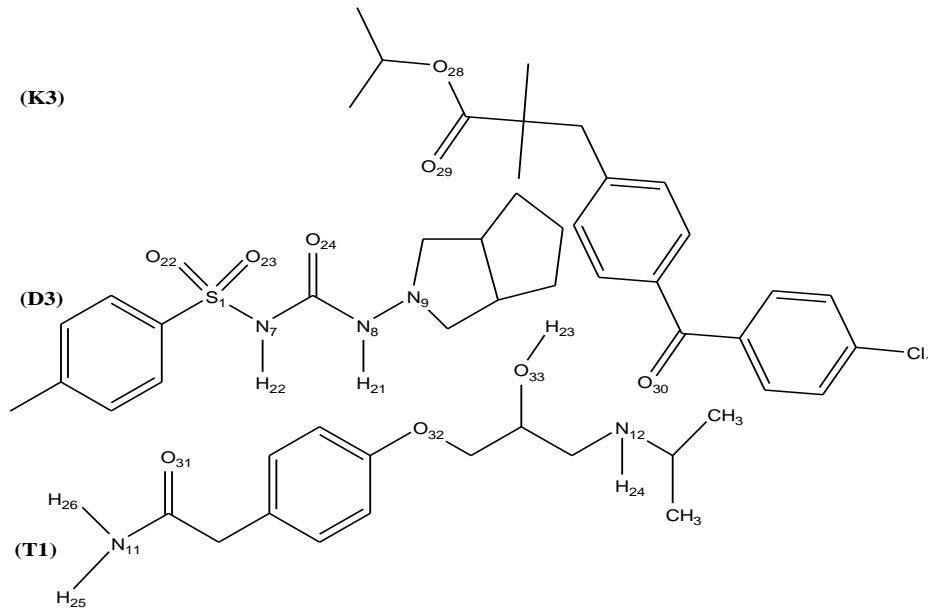


Şekil 3.41. K3-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.106. K3-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O29 | 4,928 | 4,626 | 4,976 | 4,644 | 4,325 | 4,320 | 4,306 | 4,225 |
| H22-O38 | 2,165 | 2,104 | 2,188 | 2,158 | 1,778 | 1,768 | 1,764 | 1,723 |
| H21-O38 | 3,117 | 3,298 | 3,144 | 3,342 | 2,245 | 2,123 | 2,181 | 2,032 |
| H29-N7 | 3,416 | 3,813 | 3,478 | 3,895 | 3,351 | 3,239 | 3,249 | 3,121 |
| H29-N8 | 3,663 | 4,439 | 3,696 | 4,486 | 3,589 | 3,511 | 3,537 | 3,493 |
| H30-O22 | - | 2,997 | - | 3,103 | - | 4,135 | - | 4,128 |

K3-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.106’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,723; 2,032; 3,121; 3,493; 4,128; 4,225 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -514,934$ ve $\Delta G = -87,372$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

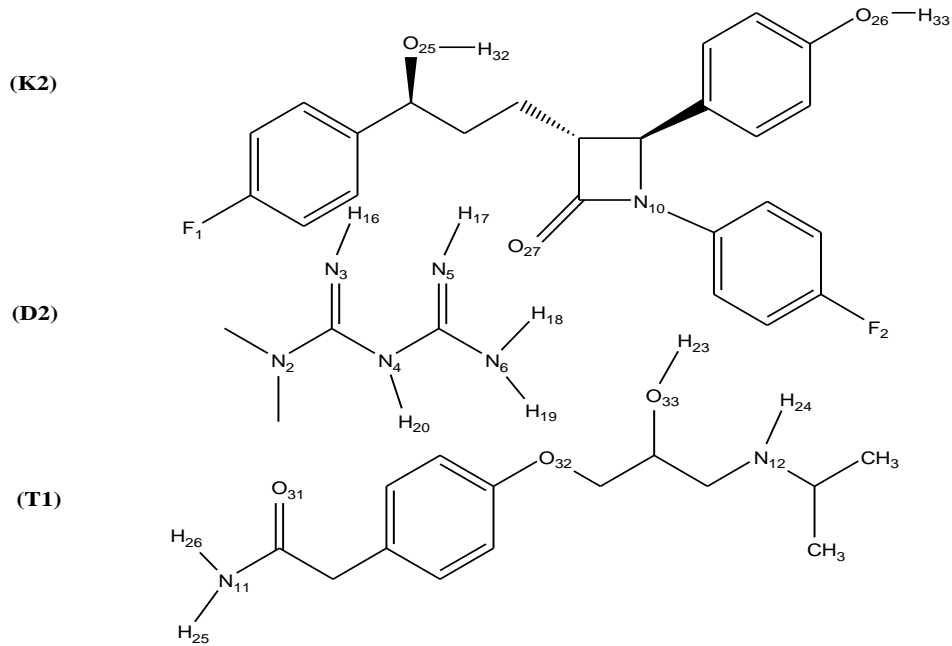


Şekil 3.42. K3-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.107. K3-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O29 | 4,934 | 4,626 | 4,945 | 4,648 | 4,325 | 4,311 | 4,306 | 4,267 |
| H21-O31 | 2,965 | 3,004 | 2,976 | 3,067 | 2,799 | 2,588 | 2,782 | 2,564 |
| H22-O31 | 2,417 | 3,398 | 2,488 | 3,432 | 1,993 | 1,892 | 1,981 | 1,879 |
| H21-O32 | 4,221 | 3,813 | 4,290 | 3,890 | 4,711 | 4,358 | 4,649 | 4,342 |
| H26-N7 | 3,560 | 4,439 | 3,578 | 4,442 | 4,644 | 4,499 | 4,537 | 4,493 |

K3-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.107’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,879; 2,564; 4,267; 4,342; 4,493 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -478,309$ ve $\Delta G = -82,784$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

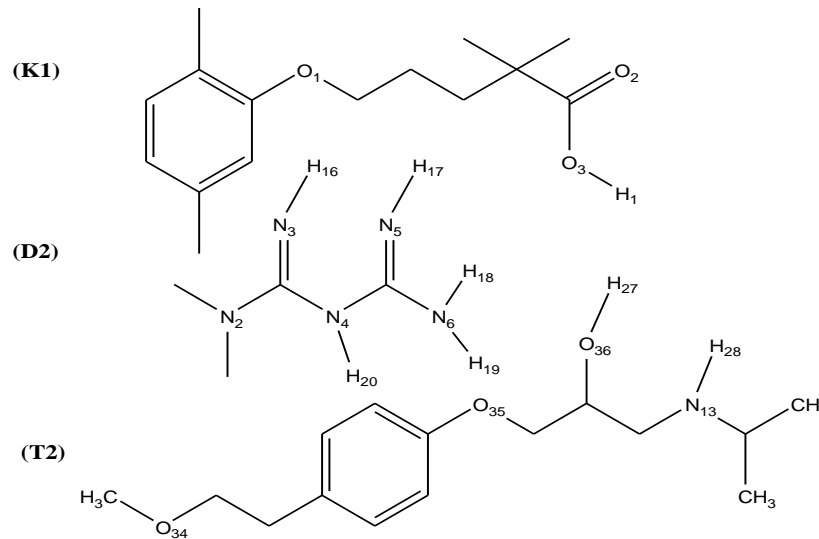


Şekil 3.43. K2-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.108. K2-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-N10 | 2,928 | 2,945 | 2,967 | 2,977 | 2,215 | 2,176 | 2,206 | 2,108 |
| H19-O27 | 2,665 | 2,715 | 2,688 | 2,743 | 2,238 | 2,135 | 2,164 | 2,127 |
| H18-O27 | 3,576 | 3,244 | 3,592 | 3,282 | 3,415 | 3,188 | 3,381 | 3,125 |
| H20-N10 | 3,168 | 2,213 | 3,175 | 2,263 | 2,128 | 1,991 | 2,019 | 1,984 |
| H19-O32 | 2,960 | 2,839 | 2,956 | 2,860 | 1,987 | 1,941 | 1,944 | 1,932 |
| H24-N6 | - | 2,723 | - | 2,844 | - | 3,288 | - | 3,271 |

K2-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.108’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,932; 1,984; 2,108; 2,127; 3,125; 3,271 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -429,516$ ve $\Delta G = -71,517$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

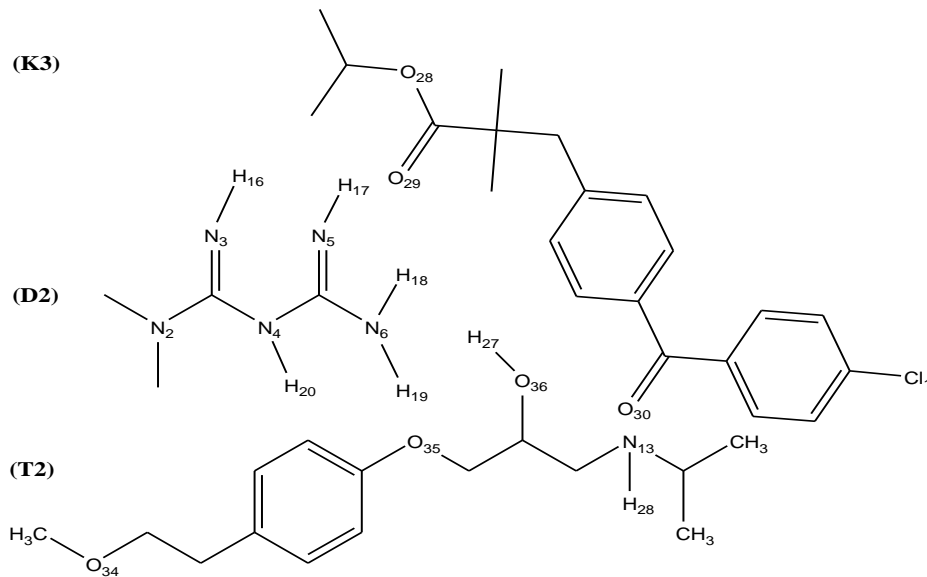


Şekil 3.44. K1-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.109. K1-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H18-O2 | 2,944 | 3,714 | 2,976 | 3,845 | 1,987 | 1,943 | 1,936 | 1,922 |
| H1-N4 | 3,224 | 3,724 | 3,290 | 3,790 | 2,065 | 1,968 | 1,994 | 1,956 |
| H20-O2 | 3,872 | 3,398 | 3,865 | 3,452 | 2,312 | 2,119 | 2,281 | 2,008 |
| H19-O34 | 2,340 | 2,783 | 2,356 | 2,871 | 1,955 | 1,866 | 1,949 | 1,855 |
| H27-N2 | 3,228 | 3,479 | 3,341 | 3,512 | 2,234 | 1,935 | 2,037 | 1,903 |
| H20-O36 | - | 2,922 | - | 2,971 | - | 2,511 | - | 2,457 |

K1-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.109’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,855; 1,903; 1,922; 1,956; 2,008; 2,457 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -409,703$ ve $\Delta G = -63,302$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

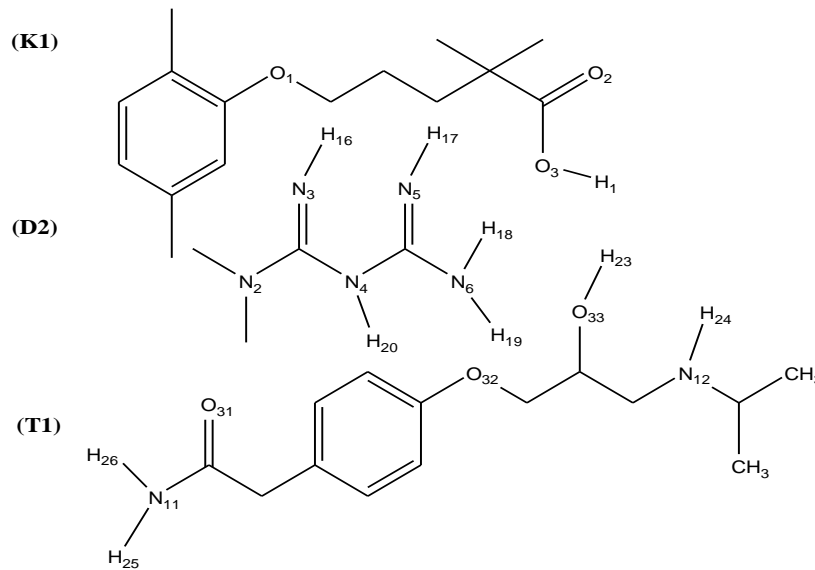


Şekil 3.45. K3-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.110. K3-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H20-O28 | 2,928 | 3,626 | 2,989 | 3,645 | 2,389 | 2,296 | 2,312 | 2,209 |
| H18-O28 | 2,265 | 2,782 | 2,276 | 2,787 | 2,156 | 2,019 | 2,019 | 2,003 |
| H19-O28 | 3,995 | 4,181 | 3,998 | 4,213 | 3,993 | 3,756 | 3,881 | 3,714 |
| H19-O34 | 2,223 | 2,813 | 2,903 | 2,846 | 1,988 | 1,898 | 1,949 | 1,856 |
| H27-N2 | 2,960 | 2,439 | 2,976 | 2,481 | 1,967 | 1,935 | 1,918 | 1,903 |
| H20-O36 | - | 2,909 | - | 2,972 | - | 2,492 | - | 2,457 |
| H17-O34 | - | 2,989 | - | 2,980 | 3,345 | 3,190 | 3,276 | 3,131 |

K3-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.110'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,856; 1,903; 2,003; 2,209; 2,457; 3,131; 3,714 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K'deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48'de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -406,519$ ve $\Delta G = -80,615$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

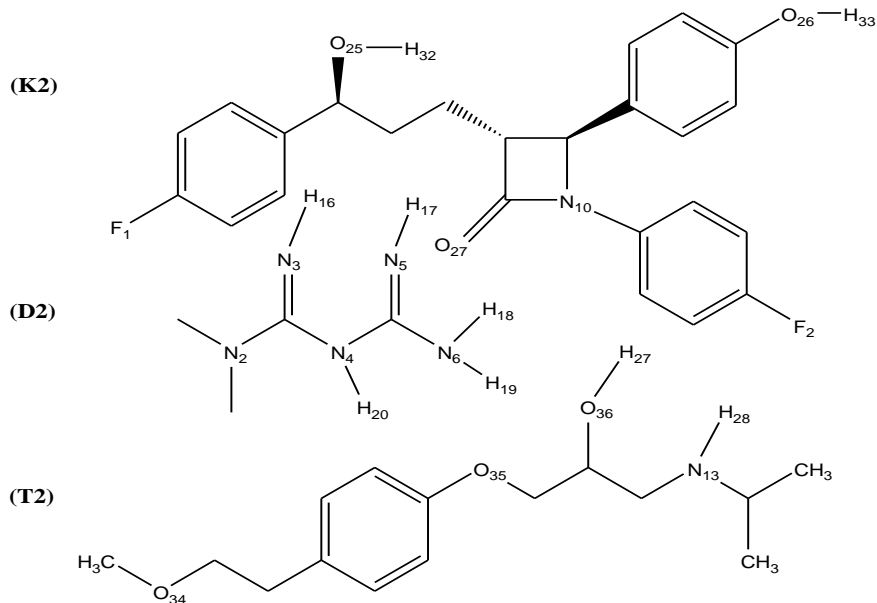


Şekil 3.46. K1-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.111. K1-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H18-O2 | 2,228 | 2,526 | 2,344 | 2,567 | 1,912 | 1,899 | 1,892 | 1,871 |
| H1-N4 | 2,765 | 2,904 | 2,814 | 2,982 | 2,230 | 1,951 | 2,102 | 1,905 |
| H20-O2 | 3,628 | 2,566 | 3,756 | 2,590 | 2,348 | 1,994 | 2,115 | 1,986 |
| H19-O32 | 3,105 | 2,724 | 3,904 | 2,766 | 2,414 | 2,175 | 2,231 | 2,012 |
| H24-N6 | 3,733 | 3,450 | 3,812 | 3,485 | 3,542 | 3,478 | 3,476 | 3,344 |

K1-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.111’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,871; 1,905; 1,986; 2,012; 3,344 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -402,639$ ve $\Delta G = -64,772$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

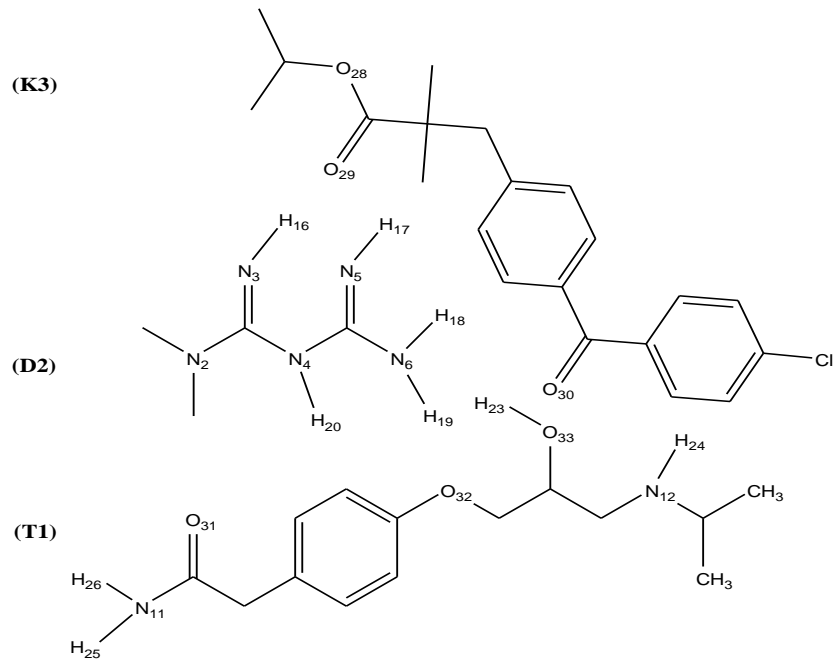


Şekil 3.47. K2-D2-T2 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.112. K2-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-N10 | 2,728 | 3,126 | 2,745 | 3,675 | 2,119 | 2,015 | 1,993 | 2,008 |
| H19-O27 | 2,665 | 2,604 | 2,690 | 2,711 | 2,246 | 2,267 | 2,125 | 2,112 |
| H18-O27 | 3,787 | 3,698 | 3,792 | 3,703 | 3,189 | 3,018 | 3,012 | 2,987 |
| H19-O34 | 3,126 | 2,813 | 3,389 | 2,890 | 1,941 | 1,842 | 1,815 | 1,725 |
| H27-N2 | 2,260 | 2,439 | 2,743 | 2,532 | 1,986 | 1,934 | 1,908 | 1,881 |
| H20-O36 | 4,642 | 2,647 | 4,981 | 2,711 | - | 2,472 | - | 2,324 |
| H17-O34 | - | 2,943 | - | 2,998 | 3,805 | 3,565 | 3,676 | 3,238 |

K2-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.112’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,725; 1,881; 2,008; 2,112; 2,324; 2,987; 3,238 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -402,598$ ve $\Delta G = -67,067$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

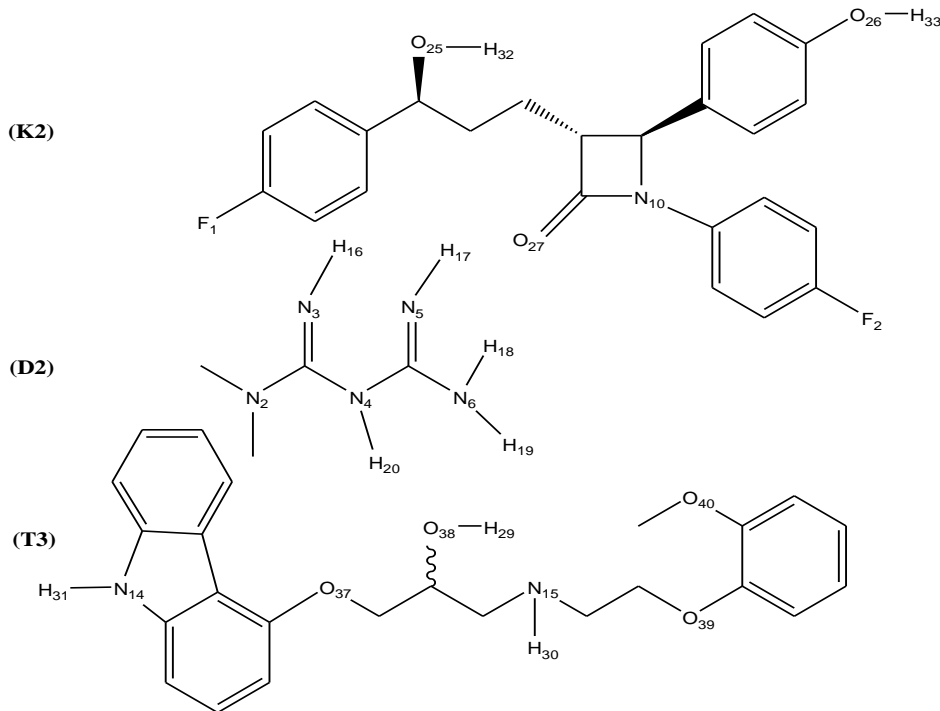


Şekil 3.48. K3-D2-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.113. K3-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H20-O28 | 2,628 | 3,045 | 2,712 | 3,235 | 2,415 | 2,232 | 2,306 | 2,228 |
| H18-O28 | 2,765 | 2,803 | 2,815 | 2,981 | 2,267 | 2,124 | 2,184 | 2,118 |
| H19-O28 | 3,980 | 3,398 | 3,999 | 3,562 | 3,723 | 3,567 | 3,680 | 3,534 |
| H19-O32 | 3,092 | 2,013 | 3,213 | 2,225 | 2,280 | 1,990 | 2,115 | 1,942 |
| H24-N6 | 3,821 | 3,539 | 3,901 | 3,906 | 3,709 | 3,891 | 3,644 | 3,541 |

K3-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.113’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,942; 2,118; 2,228; 3,534; 3,541 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -393,949$ ve $\Delta G = -73,687$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

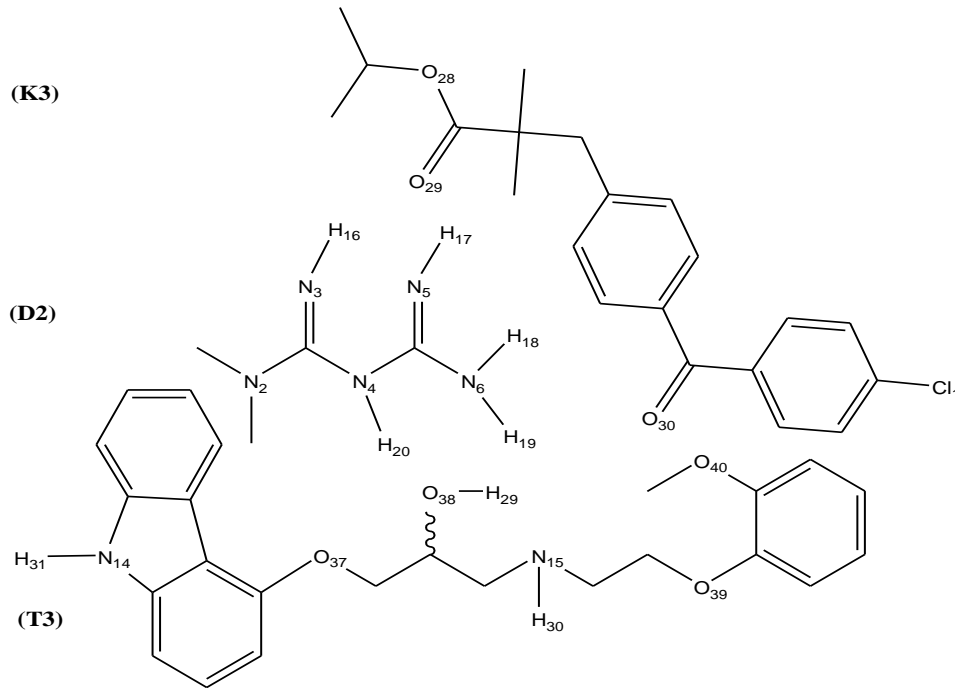


Şekil 3.49. K2-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.114. K2-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H19-N10 | 2,128 | 3,709 | 2,675 | 3,765 | 1,985 | 2,082 | 1,976 | 2,003 |
| H19-O27 | 2,465 | 2,359 | 2,899 | 2,425 | 2,278 | 2,232 | 2,134 | 2,112 |
| H18-O27 | 3,812 | 2,923 | 3,915 | 2,990 | 3,267 | 2,993 | 3,012 | 2,987 |
| H19-O40 | 2,980 | 2,966 | 2,883 | 2,872 | 2,451 | 2,281 | 2,149 | 2,007 |
| H19-O39 | 2,961 | 3,108 | 2,978 | 3,135 | 2,742 | 2,256 | 2,235 | 2,128 |
| H29-N6 | - | 2,622 | - | 2,723 | 2,862 | 2,490 | - | 2,349 |
| H18-O39 | - | 2,989 | - | 2,890 | 3,276 | 3,560 | 3,276 | 3,005 |

K2-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.114’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,003; 2,007; 2,112; 2,128; 2,349; 2,987; 3,005 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -375,594$ ve $\Delta G = -76,745$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

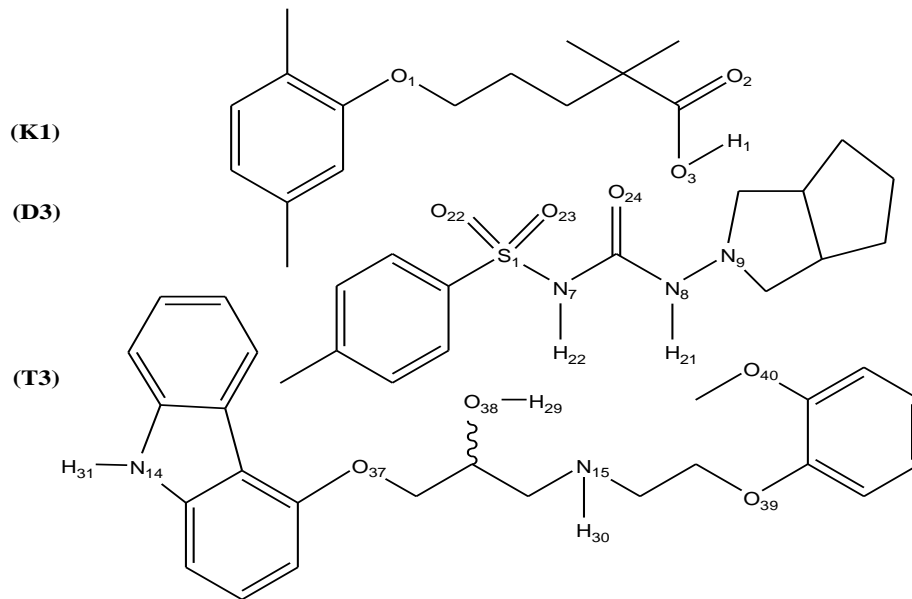


Şekil 3.50. K3-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.115. K3-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H20-O28 | 2,176 | 2,626 | 2,845 | 2,909 | 1,999 | 2,073 | 1,987 | 2,018 |
| H18-O28 | 2,656 | 2,104 | 2,721 | 2,354 | 2,324 | 2,278 | 2,273 | 2,213 |
| H19-O28 | 3,934 | 3,398 | 3,990 | 3,912 | 3,575 | 3,509 | 3,471 | 3,467 |
| H19-O40 | 2,442 | 2,813 | 2,871 | 2,673 | 2,118 | 1,992 | 2,013 | 1,981 |
| H19-O39 | 3,675 | 3,839 | 3,743 | 3,781 | 3,119 | 2,354 | 2,987 | 2,115 |
| H29-N6 | - | 2,747 | 2,932 | 2,567 | 2,468 | 2,478 | - | 2,356 |
| H18-O39 | - | 3,975 | - | 3,761 | 3,790 | 3,253 | 3,676 | 3,128 |

K3-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.115’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,981; 2,018; 2,115; 2,213; 2,356; 3,128;3,467 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -351,800$ ve $\Delta G = -75,033$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

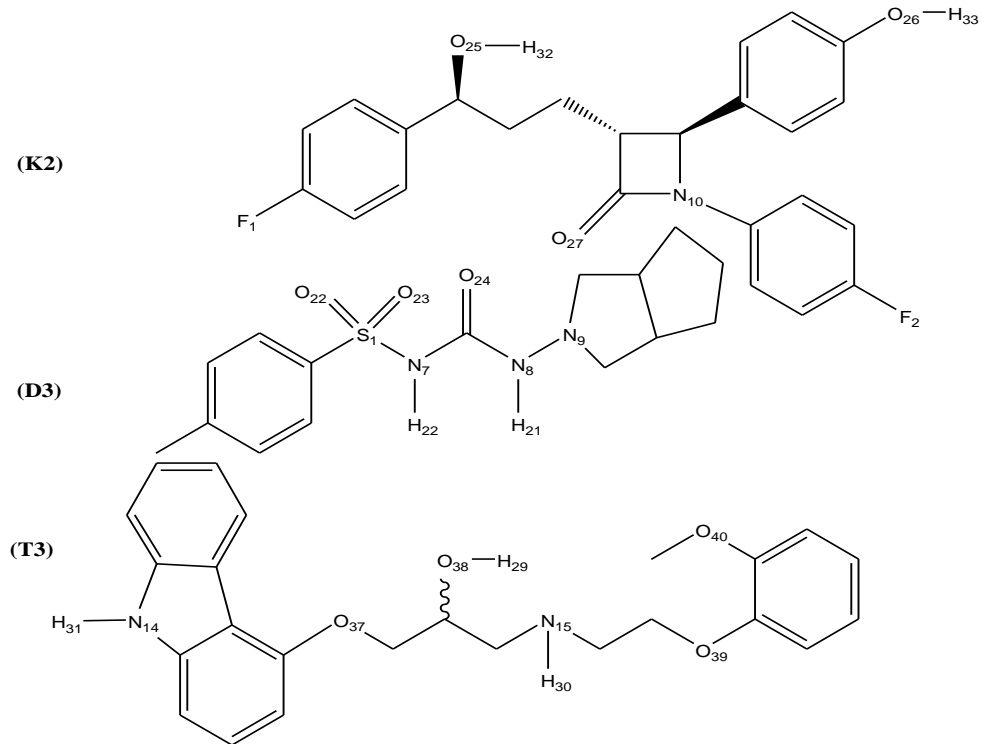


Şekil 3.51. K1-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.116. K1-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H1-O22 | 5,928 | 5,626 | 5,966 | 5,685 | 5,315 | 5,334 | 5,306 | 5,223 |
| H1-O23 | 5,284 | 5,004 | 5,295 | 5,034 | 5,188 | 5,265 | 5,164 | 5,112 |
| H22-O38 | 1,878 | 1,890 | 1,889 | 1,856 | 1,196 | 1,715 | 1,185 | 1,648 |
| H21-O38 | 3,417 | 2,367 | 3,472 | 2,392 | 2,195 | 2,128 | 2,181 | 2,013 |
| H29-N7 | 3,982 | 3,813 | 3,995 | 3,878 | 3,167 | 3,258 | 3,149 | 3,109 |
| H29-N8 | 3,909 | 3,465 | 3,945 | 3,477 | 3,498 | 3,474 | 3,437 | 3,329 |

K1-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.116’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,648; 2,013; 3,109; 3,329; 5,112; 5,223 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = -273,977$ ve $\Delta G = -85,686$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

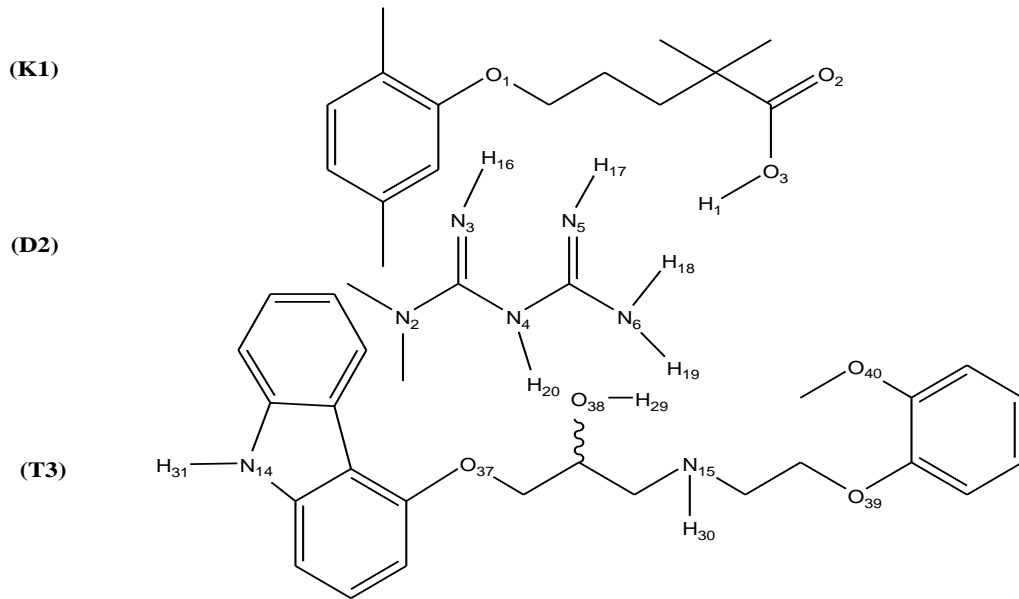


Şekil 3.52. K2-D3-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.117. K2-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O27 | 2,187 | 3,713 | 2,450 | 4,233 | 1,915 | 1,845 | 1,806 | 1,723 |
| H22-N10 | 2,456 | 2,186 | 2,871 | 2,876 | 2,132 | 1,997 | 2,085 | 1,930 |
| H21-O27 | 3,561 | 2,423 | 3,982 | 2,983 | 3,342 | 3,241 | 3,145 | 3,023 |
| H22-O38 | 2,118 | 2,230 | 2,342 | 2,560 | 1,712 | 1,672 | 1,673 | 1,525 |
| H21-O38 | 2,908 | 2,711 | 3,232 | 2,891 | 2,265 | 2,125 | 2,187 | 2,002 |
| H29-N7 | 3,862 | 2,946 | 4,012 | 3,871 | 3,760 | 3,238 | 3,523 | 3,121 |
| H29-N8 | 4,091 | 3,988 | 4,189 | 4,553 | 3,982 | 3,452 | 3,437 | 3,322 |

K2-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.117’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,525; 1,723; 3,023; 3,121; 3,322 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f=66,767$ ve $\Delta G=-76,262$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

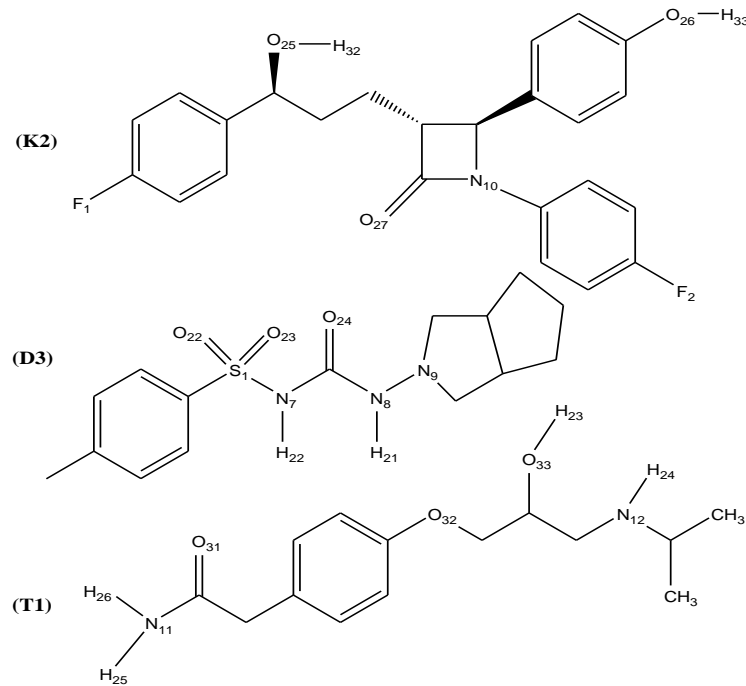


Şekil 3.53. K1-D2-T3 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.118. K1-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H18-O2 | 1,928 | 2,626 | 2,186 | 2,768 | 1,906 | 2,005 | 1,892 | 1,859 |
| H1-N4 | 2,341 | 2,118 | 2,811 | 2,234 | 2,164 | 2,010 | 1,892 | 1,870 |
| H20-O2 | 3,017 | 2,008 | 2,941 | 2,119 | 2,381 | 1,715 | 1,981 | 1,674 |
| H19-O40 | 3,278 | 2,813 | 2,981 | 2,867 | 3,649 | 1,974 | 1,949 | 1,887 |
| H19-O39 | 3,123 | 3,125 | 3,227 | 3,614 | 3,237 | 2,293 | 2,237 | 2,102 |
| H29-N6 | 2,722 | 2,647 | 2,815 | 2,689 | - | 2,412 | - | 2,341 |
| H18-O39 | - | 2,844 | - | 2,890 | 3,811 | 3,086 | 3,676 | 3,009 |

K1-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.118’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,674; 1,859; 1,870; 1,887; 2102; 2,341; 3,009 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f=183,112$ ve $\Delta G=-103,517$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.



Şekil 3.54. K2-D3-T1 moleküllerine ait molekül yapısı

Çizelge 3.119. K2-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları

| Bağ uzunlukları (Å) | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 298 K | | 298K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| H22-O27 | 2,121 | 2,626 | 2,768 | 2,872 | 2,036 | 1,993 | 1,991 | 1,987 |
| H22-N10 | 2,076 | 2,061 | 2,263 | 2,088 | 1,998 | 1,985 | 1,987 | 1,965 |
| H21-O27 | 3,986 | 3,398 | 3,997 | 3,423 | 3,861 | 3,745 | 3,714 | 3,672 |
| H21-O31 | 2,944 | 2,884 | 2,990 | 2,976 | 2,732 | 2,623 | 2,652 | 2,588 |
| H22-O31 | 2,422 | 2,398 | 2,564 | 2,451 | 1,945 | 1,914 | 1,913 | 1,897 |
| H21-O32 | 4,814 | 4,826 | 4,981 | 4,987 | 4,560 | 4,451 | 4,456 | 4,356 |

K2-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.119’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6’ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,897; 1,965; 1,987; 2,588; 3,672; 4,356 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 298 K’deki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.48’de verilen serbest enerji değerlerinin de ($\Delta G_f = 617,068$ ve $\Delta G = -66,801$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

3.2. İlaç Moleküllerinin Ab Initio Yöntemlerle Hesaplanması

İlaç moleküllerinin su ve kan fazında, fizikokimyasal ve termodinamik özellikleri ile yapısal parametreleri Gaussian 09W programında Hartree-Fock Metodu (Gill, 1993) ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile hesaplanmıştır (Pople, 1979; Pulay, 1987; Özgür, 2014). Tekli ve ikili moleküllerde sulu ($\epsilon=78,4$) fazda, (6-31G(d,p), scrf=(scipcm,solvent=water), temperature=310), kan ($\epsilon=58$) fazında (6-31G(d,p), scrf=(scipcm,solvent=58), temperature=310), üçlü moleküllerde sulu ($\epsilon=78,4$) fazda HF/STO-3G, scrf=(solvent=water), scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310, kan ($\epsilon=58$) fazında ise HF/STO-3G, scrf=(solvent=58), scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310 temel setleri kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır (Stewart, 2007, 2008; Akyüz, 2014).

3.2.1. Bilgisayar hesaplamaları sonucunda elde edilen değerler Ab Initio hesaplama sonuçları

Hesaplama sonuçlarından moleküllerin termal enerji (E_T), entropi (S), ortalama elektronik ve termal enerji (Sum of electronic and thermal Energies) E, ortalama elektronik ve termal entalpi (Sum of electronic and thermal Enthalpies) H, ortalama elektronik ve termal serbest enerji (Sum of electronic and thermal Free Energies) G, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin olası H-bağları okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbert Enerjisi (G) değerleri, ürün ve etkileşim kararlılıkları hesaplanarak Çizelge 3.120-3.125’de verilmiştir.

Çizelge 3.120. Tekli ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K’de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|---------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| D1 | 471,508 | 227,706 | -2387,102 | -2387,101 | -2387,214 |
| D2 | 111,992 | 95,634 | -432,736 | -432,735 | -432,782 |
| D3 | 231,828 | 137,824 | -1372,179 | -1372,178 | -1372,246 |
| K1 | 226,158 | 137,431 | -810,229 | -810,228 | -810,295 |
| K2 | 264,574 | 177,711 | -1406,921 | -1406,920 | -1407,008 |
| K3 | 258,916 | 163,940 | -1499,870 | -1499,869 | -1499,950 |
| T1 | 229,086 | 133,432 | -881,800 | -881,799 | -881,864 |
| T2 | 252,347 | 146,024 | -866,872 | -866,871 | -866,943 |
| T3 | 304,536 | 185,712 | -1340,427 | -1340,426 | -1340,518 |

6-31G(d,p) scrf=(scipcm,solvent=water),temperature=310

Çizelge 3.121. Tekli ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K’de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|---------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| D1 | 471,523 | 227,352 | -2387,098 | -2387,097 | -2387,209 |
| D2 | 111,931 | 95,840 | -432,735 | -432,734 | -432,781 |
| D3 | 231,823 | 138,026 | -1372,175 | -1372,174 | -1372,242 |
| K1 | 227,025 | 133,727 | -810,218 | -810,217 | -810,283 |
| K2 | 267,041 | 176,540 | -1406,895 | -1406,894 | -1406,982 |
| K3 | 259,697 | 163,159 | -1499,860 | -1499,859 | -1499,940 |
| T1 | 230,312 | 147,601 | -881,797 | -881,796 | -881,869 |
| T2 | 252,341 | 146,228 | -866,872 | -866,871 | -866,944 |
| T3 | 304,536 | 184,110 | -1340,425 | -1340,424 | -1340,515 |

6-31G(d,p) scrf=(scipcm,solvent=58),temperature=310

Çizelge 3.122. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|---------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| K1-D1 | 763,341 | 330,634 | -3160,279 | -3160,278 | -3160,435 |
| K1-D2 | 336,961 | 163,854 | -1243,166 | -1243,165 | -1243,246 |
| K1-D3 | 475,789 | 201,237 | -2182,592 | -2182,591 | -2182,690 |
| K1-T1 | 456,248 | 194,100 | -1692,225 | -1692,224 | -1692,320 |
| K1-T2 | 478,824 | 209,251 | -1677,296 | -1677,295 | -1677,398 |
| K1-T3 | 530,002 | 224,493 | -2150,862 | -2150,861 | -2150,972 |
| K2-D1 | 725,958 | 245,411 | -3822,481 | -3822,482 | -3822,601 |
| K2-D2 | 380,362 | 193,467 | -1839,557 | -1839,556 | -1839,652 |
| K2-D3 | 378,052 | 222,972 | -1839,964 | -1839,963 | -1840,074 |
| K2-T1 | 538,503 | 263,006 | -2262,021 | -2262,020 | -2262,145 |
| K2-T2 | 519,376 | 271,112 | -2274,101 | -2274,100 | -2274,234 |
| K2-T3 | 574,229 | 313,211 | -2747,020 | -2747,019 | -2747,174 |
| K3-D1 | 839,938 | 260,786 | -3816,386 | -3816,385 | -3816,509 |
| K3-D2 | 372,865 | 220,076 | -1932,596 | -1932,595 | -1932,703 |
| K3-D3 | 493,607 | 258,772 | -2872,011 | -2872,010 | -2872,138 |
| K3-T1 | 503,780 | 263,233 | -2381,635 | -2381,634 | -2381,764 |
| K3-T2 | 514,179 | 271,329 | -2366,720 | -2366,719 | -2366,853 |
| K3-T3 | 564,896 | 293,371 | -2840,304 | -2840,303 | -2840,448 |
| D1-T1 | 742,546 | 295,598 | -3230,751 | -3230,751 | -3230,891 |
| D1-T2 | 766,253 | 310,051 | -3215,922 | -3215,921 | -3216,069 |
| D1-T3 | 821,380 | 321,163 | -3683,894 | 3683,893 | -3684,046 |
| D2-T1 | 343,197 | 174,350 | -1314,561 | -1314,560 | -1314,647 |
| D2-T2 | 365,164 | 171,354 | -1299,643 | -1299,642 | -1299,727 |
| D2-T3 | 418,021 | 194,044 | -1773,209 | -1773,208 | -1773,304 |
| D3-T1 | 464,366 | 215,652 | -2253,991 | -2253,990 | -2254,097 |
| D3-T2 | 483,666 | 205,632 | -2239,064 | -2239,063 | -2239,165 |
| D3-T3 | 487,033 | 243,889 | -2239,053 | -2239,052 | -2239,172 |

6-31G(d,p) / 6,31+G(d,p) scrf=(scipcm,solvent=water),temperature=310

Çizelge 3.123. İkili ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|---------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| K1-D1 | 742,298 | 299,430 | -3230,821 | -3230,820 | -3230,962 |
| K1-D2 | 337,089 | 162,646 | -1243,162 | -1243,161 | -1243,242 |
| K1-D3 | 457,989 | 199,175 | -2182,585 | -2182,584 | -2182,683 |
| K1-T1 | 459,503 | 198,426 | -1691,821 | -1691,820 | -1691,918 |
| K1-T2 | 481,532 | 207,203 | -1676,900 | -1676,899 | -1677,001 |
| K1-T3 | 530,713 | 234,046 | -2150,856 | -2150,856 | -2150,971 |
| K2-D1 | 849,961 | 250,407 | -3722,484 | -3722,483 | -3722,602 |
| K2-D2 | 379,609 | 231,560 | -1839,965 | -1839,964 | -1840,079 |
| K2-D3 | 378,084 | 221,867 | -1839,957 | -1839,956 | -1840,066 |
| K2-T1 | 500,426 | 226,396 | -2288,493 | -2288,492 | -2288,604 |
| K2-T2 | 522,665 | 277,947 | -2273,555 | -2273,554 | -2273,692 |
| K2-T3 | 603,719 | 261,361 | -2715,131 | -2715,130 | -2715,254 |
| K3-D1 | 921,935 | 276,781 | -4216,381 | -4216,382 | -4216,503 |
| K3-D2 | 372,908 | 220,612 | -1932,590 | -1932,589 | -1932,698 |
| K3-D3 | 493,596 | 259,467 | -2872,005 | -2872,004 | -2872,132 |
| K3-T1 | 492,624 | 251,360 | -2381,179 | -2381,178 | -2381,303 |
| K3-T2 | 516,947 | 269,663 | -2366,256 | -2366,255 | -2366,388 |
| K3-T3 | 564,980 | 292,343 | -2840,298 | -2840,297 | -2840,441 |
| D1-T1 | 742,295 | 299,430 | -3230,821 | -3230,820 | -3230,957 |
| D1-T2 | 763,715 | 286,815 | -3215,991 | -3215,990 | -3216,127 |
| D1-T3 | 898,339 | 255,246 | -3656,831 | -3656,830 | -3656,951 |
| D2-T1 | 343,256 | 174,288 | -1314,558 | -1314,557 | -1314,643 |
| D2-T2 | 365,231 | 170,984 | -1299,641 | -1299,640 | -1299,724 |
| D2-T3 | 418,066 | 193,912 | -1773,206 | -1773,205 | -1773,301 |
| D3-T1 | 463,888 | 205,986 | -2253,985 | -2253,984 | -2254,086 |
| D3-T2 | 483,840 | 203,948 | -2239,058 | -2239,057 | -2239,158 |
| D3-T3 | 487,089 | 242,821 | -2239,047 | -2239,046 | -2239,166 |

6-31G(d,p) scrf=(scipcm,solvent=58),temperature=310

Çizelge 3.124. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|----------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| K1-D1-T1 | 1104,072 | 457,136 | -4002,419 | -4002,418 | -4002,636 |
| K1-D1-T2 | 1132,412 | 451,628 | -3987,806 | -3987,805 | -3988,019 |
| K1-D1-T3 | 1135,765 | 327,714 | -4450,041 | -4450,040 | -4450,196 |
| K1-D2-T1 | 672,889 | 335,389 | -2084,575 | -2084,574 | -2084,733 |
| K1-D2-T2 | 678,025 | 230,569 | -2069,035 | -2069,034 | -2069,144 |
| K1-D2-T3 | 753,591 | 334,659 | -2534,698 | -2534,697 | -2534,856 |
| K1-D3-T1 | 813,223 | 379,221 | -3008,665 | -3008,664 | -3008,844 |
| K1-D3-T2 | 840,246 | 397,271 | -2994,051 | -2994,050 | -2994,238 |
| K1-D3-T3 | 893,382 | 407,482 | -3458,590 | -3458,589 | -3458,783 |
| K2-D1-T1 | 1121,113 | 309,674 | -4587,386 | -4587,385 | -4587,532 |
| K2-D1-T2 | 1135,444 | 356,089 | -4571,950 | -4571,949 | -4572,118 |
| K2-D1-T3 | 1224,948 | 532,195 | -5038,229 | -5038,228 | -5038,481 |
| K2-D2-T1 | 713,352 | 360,041 | -2670,346 | -2670,345 | -2670,516 |
| K2-D2-T2 | 740,181 | 367,519 | -2655,707 | -2655,706 | -2655,881 |
| K2-D2-T3 | 782,117 | 294,827 | -3120,306 | -3120,305 | -3120,445 |
| K2-D3-T1 | 839,048 | 291,362 | -3594,167 | -3594,166 | -3594,304 |
| K2-D3-T2 | 868,061 | 301,827 | -3579,579 | -3579,578 | -3579,722 |
| K2-D3-T3 | 931,124 | 381,148 | -4044,497 | -4044,496 | -4044,677 |
| K3-D1-T1 | 1136,695 | 520,592 | -4681,880 | -4681,879 | -4682,126 |
| K3-D1-T2 | 1164,703 | 495,503 | -4667,286 | -4667,285 | -4667,520 |
| K3-D1-T3 | 1220,251 | 504,538 | -5131,984 | -5131,983 | -5132,223 |
| K3-D2-T1 | 708,767 | 363,751 | -2764,084 | -2764,083 | -2764,255 |
| K3-D2-T2 | 730,137 | 304,492 | -2749,470 | -2749,470 | -2749,614 |
| K3-D2-T3 | 792,027 | 384,391 | -3214,184 | -3214,183 | -3214,366 |
| K3-D3-T1 | 847,014 | 394,532 | -3688,184 | -3688,184 | -3688,371 |
| K3-D3-T2 | 865,713 | 329,376 | -3673,535 | -3673,534 | -3673,690 |
| K3-D3-T3 | 918,992 | 314,994 | -4138,000 | -4137,999 | -4138,149 |

hf/sto-3g scrf=(solvent=water), scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310

Çizelge3.125. Üçlü ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemine göre hesaplama sonuçları

| Bileşik | E_T (kcal/mol) | ΔS (cal/mol) | E (Hartree) | H (Hartree) | G (kcal/mol) |
|----------|------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| K1-D1-T1 | 1211,176 | 461,245 | -4002,423 | -4002,425 | -4002,428 |
| K1-D1-T2 | 1425,483 | 487,615 | -3987,825 | -3987,828 | -3988,821 |
| K1-D1-T3 | 1278,246 | 337,705 | -4450,057 | -4450,056 | -4450,058 |
| K1-D2-T1 | 714,231 | 345,398 | -2084,590 | -2084,592 | -2084,593 |
| K1-D2-T2 | 778,987 | 241,589 | -2069,053 | -2069,051 | -2069,054 |
| K1-D2-T3 | 796,432 | 387,178 | -2534,711 | -2534,710 | -2534,709 |
| K1-D3-T1 | 928,098 | 396,248 | -3008,684 | -3008,681 | -3008,683 |
| K1-D3-T2 | 921,456 | 407,290 | -2994,067 | -2994,068 | -2994,065 |
| K1-D3-T3 | 993,564 | 412,487 | -3458,611 | -3458,592 | -3458,598 |
| K2-D1-T1 | 1287,546 | 318,612 | -4587,314 | -4587,318 | -4587,316 |
| K2-D1-T2 | 1276,354 | 376,219 | -4571,976 | -4571,972 | -4572,978 |
| K2-D1-T3 | 1398,212 | 542,453 | -5038,246 | -5038,241 | -5038,241 |
| K2-D2-T1 | 865,091 | 374,243 | -2670,364 | -2670,361 | -2670,366 |
| K2-D2-T2 | 845,342 | 371,679 | -2655,724 | -2655,723 | -2655,721 |
| K2-D2-T3 | 881,821 | 299,876 | -3120,327 | -3120,322 | -3120,325 |
| K2-D3-T1 | 940,087 | 303,262 | -3594,182 | -3594,187 | -3594,184 |
| K2-D3-T2 | 976,121 | 317,873 | -3579,598 | -3579,592 | -3579,596 |
| K2-D3-T3 | 991,091 | 396,287 | -4044,512 | -4044,498 | -4044,499 |
| K3-D1-T1 | 1221,654 | 536,932 | -4681,802 | -4681,807 | -4682,806 |
| K3-D1-T2 | 1264,999 | 501,518 | -4667,204 | -4667,209 | -4667,200 |
| K3-D1-T3 | 1320,761 | 509,563 | -5131,906 | -5131,901 | -5132,903 |
| K3-D2-T1 | 823,790 | 376,792 | -2764,005 | -2764,009 | -2764,008 |
| K3-D2-T2 | 830,145 | 323,498 | -2749,492 | -2749,498 | -2749,494 |
| K3-D2-T3 | 895,098 | 396,401 | -3214,102 | -3214,100 | -3214,106 |
| K3-D3-T1 | 976,675 | 398,851 | -3688,104 | -3688,101 | -3688,108 |
| K3-D3-T2 | 975,925 | 345,371 | -3673,551 | -3673,555 | -3673,550 |
| K3-D3-T3 | 988,987 | 324,112 | -4138,023 | -4137,028 | -4138,029 |

hf/sto-3g scrf=(solvent=58),scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310

3.2.2. DFT yöntemine göre ürün kararlılıkları

Ürünlerin kararlılıkları, ΔE_T için Çizelge 3.120-3.125'deki veriler kullanılarak, ΔG için Eşitlik 3.2'deki $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ifadeleri kullanılarak elde edilmiştir ve Çizelge 3.126-3.131'de verilmiştir.

Çizelge 3.126. Tekli ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| D2 | 111,992 | D1 | -2387,214 |
| K1 | 226,158 | K3 | -1499,951 |
| T1 | 229,086 | K2 | -1407,008 |
| D3 | 231,828 | D3 | -1372,246 |
| T2 | 252,347 | T3 | -1340,518 |
| K3 | 258,916 | T1 | -881,864 |
| K2 | 264,574 | T2 | -866,943 |
| T3 | 304,536 | K1 | -810,295 |
| D1 | 471,508 | D2 | -432,782 |

Çizelge 3.127. Tekli ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| D2 | 111,931 | D1 | -2387,209 |
| K1 | 227,025 | K3 | -1499,942 |
| T1 | 230,312 | K2 | -1406,982 |
| D3 | 231,823 | D3 | -1372,242 |
| T2 | 252,341 | T3 | -1340,515 |
| K3 | 259,697 | T1 | -881,869 |
| K2 | 267,041 | T2 | -866,944 |
| T3 | 304,536 | K1 | -810,283 |
| D1 | 471,523 | D2 | -432,781 |

Çizelge 3.128. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında T=310 K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| K1-D2 | 336,961 | K2-D1 | -3822,601 |
| D2-T1 | 343,197 | K3-D1 | -3816,509 |
| D2-T2 | 365,164 | D1-T3 | -3684,046 |
| K3-D2 | 372,865 | D1-T1 | -3230,891 |
| K2-D3 | 378,052 | D1-T2 | -3216,069 |
| K2-D2 | 380,362 | K1-D1 | -3160,435 |
| D2-T3 | 418,021 | K3-D3 | -2872,138 |
| K1-T1 | 456,248 | K3-T3 | -2840,448 |
| D3-T1 | 464,366 | K2-T3 | -2747,174 |
| K1-D3 | 475,789 | K3-T1 | -2381,764 |
| K1-T2 | 478,824 | K3-T2 | -2366,853 |
| D3-T2 | 483,666 | K2-T2 | -2274,234 |
| D3-T3 | 487,033 | K2-T1 | -2262,145 |
| K3-D3 | 493,607 | D3-T1 | -2254,097 |
| K3-T1 | 503,780 | D3-T3 | -2239,172 |
| K3-T2 | 514,179 | D3-T2 | -2239,165 |
| K2-T2 | 519,376 | K1-D3 | -2182,690 |
| K1-T3 | 530,002 | K1-T3 | -2150,972 |
| K2-T1 | 538,503 | K3-D2 | -1932,703 |
| K3-T3 | 564,896 | K2-D3 | -1840,074 |
| K2-T3 | 574,229 | K2-D2 | -1839,652 |
| K2-D1 | 725,958 | D2-T3 | -1773,304 |
| D1-T1 | 742,546 | K1-T1 | -1692,326 |
| K1-D1 | 763,341 | K1-T2 | -1677,398 |
| D1-T2 | 766,253 | D2-T1 | -1314,647 |
| D1-T3 | 821,380 | D2-T2 | -1299,727 |
| K3-D1 | 839,938 | K1-D2 | -1243,246 |

Çizelge 3.129. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=58$) fazında T=310 K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|---------|-------------------------|---------|-----------------------|
| K1-D2 | 337,089 | K3-D1 | -4216,503 |
| D2-T1 | 343,256 | K2-D1 | -3722,602 |
| D2-T2 | 365,231 | D1-T3 | -3656,951 |
| K3-D2 | 372,908 | K1-D1 | -3230,962 |
| K2-D3 | 378,084 | D1-T1 | -3230,957 |
| K2-D2 | 379,609 | D1-T2 | -3216,127 |
| D2-T3 | 418,066 | K3-D3 | -2872,132 |
| K1-D3 | 457,989 | K3-T3 | -2840,441 |
| K1-T1 | 459,503 | K2-T3 | -2715,254 |
| D3-T1 | 463,888 | K3-T1 | -2381,303 |
| K1-T2 | 481,532 | K3-T2 | -2366,388 |
| D3-T2 | 483,840 | K2-T1 | -2288,604 |
| D3-T3 | 487,089 | K2-T2 | -2273,692 |
| K3-T1 | 492,624 | D3-T1 | -2254,086 |
| K3-D3 | 493,596 | D3-T3 | -2239,166 |
| K2-T1 | 500,426 | D3-T2 | -2239,158 |
| K3-T2 | 516,947 | K1-D3 | -2182,683 |
| K2-T2 | 522,665 | K1-T3 | -2150,971 |
| K1-T3 | 530,713 | K3-D2 | -1932,698 |
| K3-T3 | 564,980 | K2-D2 | -1840,079 |
| K2-T3 | 603,719 | K2-D3 | -1840,066 |
| K1-D1 | 742,298 | D2-T3 | -1773,301 |
| D1-T1 | 742,295 | K1-T1 | -1691,918 |
| D1-T2 | 763,715 | K1-T2 | -1677,001 |
| K2-D1 | 849,961 | D2-T1 | -1314,643 |
| K3-D1 | 921,935 | D2-T2 | -1299,724 |
| D1-T3 | 898,339 | K1-D2 | -1243,242 |

Çizelge 3.130. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310$ K'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|----------|-------------------------|----------|-----------------------|
| K1-D2-T1 | 672,889 | K3-D1-T3 | -5132,223 |
| K1-D2-T2 | 678,025 | K2-D1-T3 | -5038,481 |
| K3-D2-T1 | 708,767 | K3-D1-T1 | -4682,126 |
| K2-D2-T1 | 713,352 | K3-D1-T2 | -4667,520 |
| K3-D2-T2 | 730,137 | K2-D1-T1 | -4587,532 |
| K2-D2-T2 | 740,181 | K2-D1-T2 | -4572,118 |
| K1-D2-T3 | 753,591 | K1-D1-T3 | -4450,196 |
| K2-D2-T3 | 782,117 | K3-D3-T3 | -4138,149 |
| K3-D2-T3 | 792,027 | K2-D3-T3 | -4044,677 |
| K1-D3-T1 | 813,223 | K1-D1-T1 | -4002,636 |
| K2-D3-T1 | 839,048 | K1-D1-T2 | -3988,019 |
| K1-D3-T2 | 840,246 | K3-D3-T1 | -3688,371 |
| K3-D3-T1 | 847,014 | K3-D3-T2 | -3673,690 |
| K3-D3-T2 | 865,713 | K2-D3-T1 | -3594,304 |
| K2-D3-T2 | 868,061 | K2-D3-T2 | -3579,722 |
| K1-D3-T3 | 893,382 | K1-D3-T3 | -3458,783 |
| K3-D3-T3 | 918,992 | K3-D2-T3 | -3214,366 |
| K2-D3-T3 | 931,124 | K2-D2-T3 | -3120,445 |
| K1-D1-T1 | 1104,072 | K1-D3-T1 | -3008,844 |
| K2-D1-T1 | 1121,113 | K1-D3-T2 | -2994,238 |
| K1-D1-T2 | 1132,412 | K3-D2-T1 | -2764,255 |
| K2-D1-T2 | 1135,444 | K3-D2-T2 | -2749,614 |
| K1-D1-T3 | 1135,765 | K2-D2-T1 | -2670,516 |
| K3-D1-T1 | 1136,695 | K2-D2-T2 | -2655,881 |
| K3-D1-T2 | 1164,703 | K1-D2-T3 | -2534,856 |
| K3-D1-T3 | 1220,251 | K1-D2-T1 | -2084,733 |
| K2-D1-T3 | 1224,948 | K1-D2-T2 | -2069,144 |

Çizelge 3.131. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=58$) fazında $T=310\text{ K}$ 'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen ürün kararlılıkları

| Bileşik | ΔE_T (kcal/mol) | Bileşik | ΔG (kcal/mol) |
|----------|-------------------------|----------|-----------------------|
| K1-D2-T1 | 714,231 | K3-D1-T3 | -5132,903 |
| K1-D2-T2 | 778,987 | K2-D1-T3 | -5038,241 |
| K1-D2-T3 | 796,432 | K3-D1-T1 | -4682,806 |
| K3-D2-T1 | 823,790 | K3-D1-T2 | -4667,200 |
| K3-D2-T2 | 830,145 | K2-D1-T1 | -4587,316 |
| K2-D2-T2 | 845,342 | K2-D1-T2 | -4572,978 |
| K2-D2-T1 | 865,091 | K1-D1-T3 | -4450,058 |
| K2-D2-T3 | 881,821 | K3-D3-T3 | -4138,029 |
| K3-D2-T3 | 895,098 | K2-D3-T3 | -4044,499 |
| K1-D3-T2 | 921,456 | K1-D1-T1 | -4002,428 |
| K1-D3-T1 | 928,098 | K1-D1-T2 | -3988,821 |
| K2-D3-T1 | 940,087 | K3-D3-T1 | -3688,108 |
| K3-D3-T2 | 975,925 | K3-D3-T2 | -3673,550 |
| K2-D3-T2 | 976,121 | K2-D3-T1 | -3594,184 |
| K3-D3-T1 | 976,675 | K2-D3-T2 | -3579,596 |
| K3-D3-T3 | 988,987 | K1-D3-T3 | -3458,598 |
| K2-D3-T3 | 991,091 | K3-D2-T3 | -3214,106 |
| K1-D3-T3 | 993,564 | K2-D2-T3 | -3120,325 |
| K1-D1-T1 | 1211,176 | K1-D3-T1 | -3008,683 |
| K3-D1-T1 | 1221,654 | K1-D3-T2 | -2994,065 |
| K3-D1-T2 | 1264,999 | K3-D2-T1 | -2764,008 |
| K2-D1-T2 | 1276,354 | K3-D2-T2 | -2749,494 |
| K1-D1-T3 | 1278,246 | K2-D2-T1 | -2670,366 |
| K2-D1-T1 | 1287,546 | K2-D2-T2 | -2655,721 |
| K3-D1-T3 | 1320,761 | K1-D2-T3 | -2534,709 |
| K2-D1-T3 | 1398,212 | K1-D2-T1 | -2084,593 |
| K1-D1-T2 | 1425,483 | K1-D2-T2 | -2069,054 |

Oluşan ürünlerin kararlılıkları için DFT yöntemi ile sulu çözeltide ve kan fazında T=310 K’de hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerleri kıyaslandığında; ΔE_T değerleri için, sulu çözeltide D2, K1-D2 ve K1-D2-T1, kan fazında ise D2, K2-D1 ve K1-D2-T1 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.126, 3.128, 3.130).

Oluşan ürünlerin kararlılıkları için DFT yöntemi ile sulu çözeltide ve kan fazında T=310 K’de hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerleri kıyaslandığında; ΔG değerleri için, sulu çözeltide D1, K2-D1 ve K3-D1-T3 moleküllerinin, kan fazında ise D1, K3-D1, K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.127, 3.129, 3.131).

Oluşan ürünlerin kararlılıklarında ΔE_T değerlerinin ΔG değerlerine göre çok daha düşük değerler olması ΔE_T değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.126-3.131 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 3.132’de verilmiştir.

Çizelge 3.132: Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması

| Molekül | ΔE_T | | ΔG | |
|--------------|--------------|----------|------------|----------|
| | 310 K | 310K | 310 K | 310 K |
| | SU | KAN | SU | KAN |
| Tekli | D2 | D2 | D1 | D1 |
| İkili | K1-D2 | K1-D2 | K2-D1 | K3-D1 |
| Üçlü | K1-D2-T1 | K1-D2-T1 | K3-D1-T3 | K3-D1-T3 |

3.2.3. DFT yöntemine göre etkileşim kararlılıkları

Eşitlik 3.5 ve 3.4 kullanılarak elde edilen $\delta\Delta E_T$ ve $\delta\Delta G$ değerleri etkileşim kararlılıkları göstermek üzere Çizelge 3.133-3.136'da verilmiştir.

Reaktif (tekli yada ikili) \longrightarrow Ürünler (ikili yada üçlü)

$$\delta\Delta E_T = \Delta E_{f \text{ ürün}} - \Delta E_{f \text{ reaktif}} \quad (3.5)$$

$$\delta\Delta E_T = \Delta E_T (K1-D1) - (\Delta E_T (K1) + \Delta E_T (D1))$$

$$\delta\Delta E_T = (763,341 \text{ kcal/mol}) - ((226,158 \text{ kcal/mol}) + (471,508 \text{ kcal/mol}))$$

$$\delta\Delta E_T = 65,675 \text{ kcal/mol}$$

$$\delta\Delta G = \Delta G_{\text{ürün}} - \Delta G_{\text{reaktif}} \quad (3.4)$$

$$\delta\Delta G = \Delta G (K1-D1) - (\Delta G (K1) + \Delta G (D1))$$

$$\delta\Delta G = (-3160,435 \text{ kcal/mol}) - ((-810,295 \text{ kcal/mol}) + (-2387,214 \text{ kcal/mol}))$$

$$\delta\Delta G = 37,074 \text{ kcal/mol}$$

Çizelge 3.133. İkili ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310\text{ K}$ 'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

| Molekül | ΔE_T ürün (kcal/mol) | ΔE_T reaktif (kcal/mol) | | $\delta\Delta E_T$ (kcal/mol) | ΔG ürün (kcal/mol) | ΔG reaktif (kcal/mol) | | $\delta\Delta G$ |
|---------|---------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------|------------------|
| | | | | | | | | |
| K1-D1 | 763,341 | 226,158 | 471,508 | 65,675 | -3160,435 | -810,295 | -2387,214 | 37,074 |
| K1-D2 | 336,961 | 226,158 | 111,99 | -1,187 | -1243,246 | -810,295 | -432,782 | -0,169 |
| K1-D3 | 475,789 | 226,158 | 231,828 | 17,803 | -2182,69 | -810,295 | -1372,246 | -0,149 |
| K1-T1 | 456,248 | 226,158 | 229,086 | 1,004 | -1692,32 | -810,295 | -881,864 | -0,161 |
| K1-T2 | 478,824 | 226,158 | 252,347 | 0,319 | -1677,398 | -810,295 | -866,943 | -0,160 |
| K1-T3 | 530,002 | 226,158 | 304,536 | -0,692 | -2150,972 | -810,295 | -1340,518 | -0,159 |
| K2-D1 | 725,958 | 264,574 | 471,508 | -10,124 | -3822,601 | -1407,008 | -2387,214 | -28,379 |
| K2-D2 | 380,362 | 264,574 | 111,99 | 3,798 | -1839,652 | -1407,008 | -432,782 | 0,138 |
| K2-D3 | 378,052 | 264,574 | 231,828 | -118,350 | -1840,074 | -1407,008 | -1372,246 | 939,18 |
| K2-T1 | 538,503 | 264,574 | 229,086 | 44,843 | -2262,145 | -1407,008 | -881,864 | 26,727 |
| K2-T2 | 519,376 | 264,574 | 252,347 | 2,455 | -2274,234 | -1407,008 | -866,943 | -0,283 |
| K2-T3 | 574,229 | 264,574 | 304,536 | 5,119 | -2747,174 | -1407,008 | -1340,518 | 0,352 |
| K3-D1 | 839,938 | 258,916 | 471,508 | 109,514 | -3816,509 | -1499,95 | -2387,214 | 70,655 |
| K3-D2 | 372,865 | 258,916 | 111,99 | 1,959 | -1932,703 | -1499,95 | -432,782 | 0,029 |
| K3-D3 | 493,607 | 258,916 | 231,828 | 2,863 | -2872,138 | -1499,95 | -1372,246 | 0,058 |
| K3-T1 | 503,78 | 258,916 | 229,086 | 15,778 | -2381,764 | -1499,95 | -881,864 | 0,050 |
| K3-T2 | 514,179 | 258,916 | 252,347 | 2,916 | -2366,853 | -1499,95 | -866,943 | 0,040 |
| K3-T3 | 564,896 | 258,916 | 304,536 | 1,444 | -2840,448 | -1499,95 | -1340,518 | 0,020 |
| D1-T1 | 742,546 | 471,508 | 229,086 | 41,952 | -3230,891 | -2387,214 | -881,864 | 38,187 |
| D1-T2 | 766,253 | 471,508 | 252,347 | 42,398 | -3216,069 | -2387,214 | -866,943 | 38,088 |
| D1-T3 | 821,38 | 471,508 | 304,536 | 45,336 | -3684,046 | -2387,214 | -1340,518 | 43,686 |
| D2-T1 | 343,197 | 111,99 | 229,086 | 2,121 | -1314,647 | -432,782 | -881,864 | -0,001 |
| D2-T2 | 365,164 | 111,99 | 252,347 | 0,827 | -1299,727 | -432,782 | -866,943 | -0,002 |
| D2-T3 | 418,021 | 111,99 | 304,536 | 1,495 | -1773,304 | -432,782 | -1340,518 | -0,004 |
| D3-T1 | 464,366 | 231,828 | 229,086 | 3,452 | -2254,097 | -1372,246 | -881,864 | 0,013 |
| D3-T2 | 483,666 | 231,828 | 252,347 | -0,509 | -2239,165 | -1372,246 | -866,943 | 0,024 |
| D3-T3 | 487,033 | 231,828 | 304,536 | -49,331 | -2239,172 | -1372,246 | -1340,518 | 473,592 |

Çizelge 3.134. İkili ilaç moleküllerinin kan ($\epsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

| Molekül | ΔE_T ürün (kcal/mol) | ΔE_T reaktif (kcal/mol) | | $\delta\Delta E_T$ (kcal/mol) | ΔG ürün (kcal/mol) | ΔG reaktif (kcal/mol) | | $\delta\Delta G$ |
|---------|---------------------------------|------------------------------------|---------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------|------------------|
| | | | | | | | | |
| K1-D1 | 742,298 | 227,025 | 471,523 | 43,750 | -3230,962 | -810,283 | -2387,209 | -33,470 |
| K1-D2 | 337,089 | 227,025 | 111,931 | -1,867 | -1243,242 | -810,283 | -432,781 | -0,178 |
| K1-D3 | 457,989 | 227,025 | 231,823 | -0,859 | -2182,683 | -810,283 | -1372,242 | -0,158 |
| K1-T1 | 459,503 | 227,025 | 230,312 | 2,166 | -1691,918 | -810,283 | -881,869 | 0,234 |
| K1-T2 | 481,532 | 227,025 | 252,341 | 2,166 | -1677,001 | -810,283 | -866,944 | 0,226 |
| K1-T3 | 530,713 | 227,025 | 304,536 | -0,848 | -2150,971 | -810,283 | -1340,515 | -0,173 |
| K2-D1 | 849,961 | 267,041 | 471,523 | 111,397 | -3722,602 | -1406,982 | -2387,209 | 71,589 |
| K2-D2 | 379,609 | 267,041 | 111,931 | 0,637 | -1840,079 | -1406,982 | -432,781 | -0,316 |
| K2-D3 | 378,084 | 267,041 | 231,823 | -120,780 | -1840,066 | -1406,982 | -1372,242 | 939,158 |
| K2-T1 | 500,426 | 267,041 | 230,312 | 3,073 | -2288,604 | -1406,982 | -881,869 | 0,247 |
| K2-T2 | 522,665 | 267,041 | 252,341 | 3,283 | -2273,692 | -1406,982 | -866,944 | 0,234 |
| K2-T3 | 603,719 | 267,041 | 304,536 | 32,142 | -2715,254 | -1406,982 | -1340,515 | 32,243 |
| K3-D1 | 921,935 | 259,697 | 471,523 | 190,715 | -4216,503 | -1499,94 | -2387,209 | -329,354 |
| K3-D2 | 372,908 | 259,697 | 111,931 | 1,280 | -1932,698 | -1499,94 | -432,781 | 0,023 |
| K3-D3 | 493,596 | 259,697 | 231,823 | 2,076 | -2872,132 | -1499,94 | -1372,242 | 0,050 |
| K3-T1 | 492,624 | 259,697 | 230,312 | 2,615 | -2381,303 | -1499,94 | -881,869 | 0,506 |
| K3-T2 | 516,947 | 259,697 | 252,341 | 4,909 | -2366,388 | -1499,94 | -866,944 | 0,496 |
| K3-T3 | 564,98 | 259,697 | 304,536 | 0,747 | -2840,441 | -1499,94 | -1340,515 | 0,014 |
| D1-T1 | 742,295 | 471,523 | 230,312 | 40,460 | -3230,957 | -2387,209 | -881,869 | 38,121 |
| D1-T2 | 763,715 | 471,523 | 252,341 | 39,851 | -3216,127 | -2387,209 | -866,944 | 38,026 |
| D1-T3 | 898,339 | 471,523 | 304,536 | 122,280 | -3656,951 | -2387,209 | -1340,515 | 70,773 |
| D2-T1 | 343,256 | 111,931 | 230,312 | 1,013 | -1314,643 | -432,781 | -881,869 | 0,007 |
| D2-T2 | 365,231 | 111,931 | 252,341 | 0,959 | -1299,724 | -432,781 | -866,944 | 0,001 |
| D2-T3 | 418,066 | 111,931 | 304,536 | 1,599 | -1773,301 | -432,781 | -1340,515 | -0,005 |
| D3-T1 | 463,888 | 231,823 | 230,312 | 1,753 | -2254,086 | -1372,242 | -881,869 | 0,025 |
| D3-T2 | 483,84 | 231,823 | 252,341 | -0,324 | -2239,158 | -1372,242 | -866,944 | 0,028 |
| D3-T3 | 487,089 | 231,823 | 304,536 | -49,270 | -2239,166 | -1372,242 | -1340,515 | 473,591 |

Çizelge 3.135. Üçlü ilaç moleküllerinin su ($\epsilon=78,4$) fazında $T=310\text{ K}$ 'de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

| Molekül | ΔE_T ürün (kcal/mol) | ΔE_T reaktif (kcal/mol) | | | $\delta\Delta E_T$ (kcal/mol) | ΔG ürün (kcal/mol) | ΔG reaktif (kcal/mol) | | | $\delta\Delta G$ |
|----------|---------------------------------|------------------------------------|---------|---------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|---------|------------------|
| | | | | | | | | | | |
| K1-D1-T1 | 1104,072 | 226,158 | 471,508 | 229,086 | 177,320 | -4002,636 | -810,295 | -2387,21 | -881,86 | 76,737 |
| K1-D1-T2 | 1132,412 | 226,158 | 471,508 | 252,347 | 182,399 | -3988,019 | -810,295 | -2387,21 | -866,94 | 76,433 |
| K1-D1-T3 | 1135,765 | 226,158 | 471,508 | 304,536 | 133,563 | -4450,196 | -810,295 | -2387,21 | -1340,5 | 87,831 |
| K1-D2-T1 | 672,889 | 226,158 | 111,99 | 229,086 | 105,655 | -2084,733 | -810,295 | -432,782 | -881,86 | 40,208 |
| K1-D2-T2 | 678,025 | 226,158 | 111,99 | 252,347 | 87,530 | -2069,144 | -810,295 | -432,782 | -866,94 | 40,876 |
| K1-D2-T3 | 753,591 | 226,158 | 111,99 | 304,536 | 110,907 | -2534,856 | -810,295 | -432,782 | -1340,5 | 48,739 |
| K1-D3-T1 | 813,223 | 226,158 | 231,828 | 229,086 | 126,151 | -3008,844 | -810,295 | -1372,25 | -881,86 | 55,561 |
| K1-D3-T2 | 840,246 | 226,158 | 231,828 | 252,347 | 129,913 | -2994,238 | -810,295 | -1372,25 | -866,94 | 55,246 |
| K1-D3-T3 | 893,382 | 226,158 | 231,828 | 304,536 | 130,860 | -3458,783 | -810,295 | -1372,25 | -1340,5 | 64,276 |
| K2-D1-T1 | 1121,113 | 264,574 | 471,508 | 229,086 | 155,945 | -4587,532 | -1407,01 | -2387,21 | -881,86 | 88,554 |
| K2-D1-T2 | 1135,444 | 264,574 | 471,508 | 252,347 | 147,015 | -4572,118 | -1407,01 | -2387,21 | -866,94 | 89,047 |
| K2-D1-T3 | 1224,948 | 264,574 | 471,508 | 304,536 | 184,330 | -5038,481 | -1407,01 | -2387,21 | -1340,5 | 96,259 |
| K2-D2-T1 | 713,352 | 264,574 | 111,99 | 229,086 | 107,702 | -2670,516 | -1407,01 | -432,782 | -881,86 | 51,138 |
| K2-D2-T2 | 740,181 | 264,574 | 111,99 | 252,347 | 111,270 | -2655,881 | -1407,01 | -432,782 | -866,94 | 50,852 |
| K2-D2-T3 | 782,117 | 264,574 | 111,99 | 304,536 | 101,017 | -3120,445 | -1407,01 | -432,782 | -1340,5 | 59,863 |
| K2-D3-T1 | 839,048 | 264,574 | 231,828 | 229,086 | 113,560 | -3594,304 | -1407,01 | -1372,25 | -881,86 | 66,814 |
| K2-D3-T2 | 868,061 | 264,574 | 231,828 | 252,347 | 119,312 | -3579,722 | -1407,01 | -1372,25 | -866,94 | 66,475 |
| K2-D3-T3 | 931,124 | 264,574 | 231,828 | 304,536 | 130,186 | -4044,677 | -1407,01 | -1372,25 | -1340,5 | 75,095 |
| K3-D1-T1 | 1136,695 | 258,916 | 471,508 | 229,086 | 177,185 | -4682,126 | -1499,95 | -2387,21 | -881,86 | 86,902 |
| K3-D1-T2 | 1164,703 | 258,916 | 471,508 | 252,347 | 181,932 | -4667,520 | -1499,95 | -2387,21 | -866,94 | 86,587 |
| K3-D1-T3 | 1220,251 | 258,916 | 471,508 | 304,536 | 185,291 | -5132,223 | -1499,95 | -2387,21 | -1340,5 | 95,459 |
| K3-D2-T1 | 708,767 | 258,916 | 111,99 | 229,086 | 108,775 | -2764,255 | -1499,95 | -432,782 | -881,86 | 50,341 |
| K3-D2-T2 | 730,137 | 258,916 | 111,99 | 252,347 | 106,884 | -2749,614 | -1499,95 | -432,782 | -866,94 | 50,061 |
| K3-D2-T3 | 792,027 | 258,916 | 111,99 | 304,536 | 116,585 | -3214,366 | -1499,95 | -432,782 | -1340,5 | 58,884 |
| K3-D3-T1 | 847,014 | 258,916 | 231,828 | 229,086 | 127,184 | -3688,371 | -1499,95 | -1372,25 | -881,86 | 65,689 |
| K3-D3-T2 | 865,713 | 258,916 | 231,828 | 252,347 | 122,622 | -3673,690 | -1499,95 | -1372,25 | -866,94 | 65,449 |
| K3-D3-T3 | 918,992 | 258,916 | 231,828 | 304,536 | 123,712 | -4138,149 | -1499,95 | -1372,25 | -1340,5 | 74,565 |

Çizelge 3.136. Üçlü ilaç moleküllerinin kan ($\varepsilon=58$) fazında T=310 K’de DFT yöntemiyle hesaplanan ΔE_T ve ΔG değerlerinden elde edilen etkileşim kararlılıkları

| Molekül | ΔE_T ürün (kcal/mol) | ΔE_T reaktif (kcal/mol) | | | $\delta \Delta E_T$ (kcal/mol) | ΔG ürün (kcal/mol) | ΔG reaktif (kcal/mol) | | | $\delta \Delta G$ |
|----------|---------------------------------|------------------------------------|---------|---------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------|---------|-------------------|
| | | | | | | | | | | |
| K1-D1-T1 | 1211,176 | 227,025 | 471,523 | 230,312 | 282,316 | -4002,428 | -810,283 | -2387,21 | -881,87 | 76,933 |
| K1-D1-T2 | 1425,483 | 227,025 | 471,523 | 252,341 | 474,594 | -3988,821 | -810,283 | -2387,21 | -866,94 | 75,615 |
| K1-D1-T3 | 1278,246 | 227,025 | 471,523 | 304,536 | 275,162 | -4450,058 | -810,283 | -2387,21 | -1340,5 | 87,949 |
| K1-D2-T1 | 714,231 | 227,025 | 111,931 | 230,312 | 144,963 | -2084,593 | -810,283 | -432,781 | -881,87 | 40,340 |
| K1-D2-T2 | 778,987 | 227,025 | 111,931 | 252,341 | 187,690 | -2069,054 | -810,283 | -432,781 | -866,94 | 40,954 |
| K1-D2-T3 | 796,432 | 227,025 | 111,931 | 304,536 | 152,940 | -2534,709 | -810,283 | -432,781 | -1340,5 | 48,870 |
| K1-D3-T1 | 928,098 | 227,025 | 231,823 | 230,312 | 238,938 | -3008,683 | -810,283 | -1372,24 | -881,87 | 55,711 |
| K1-D3-T2 | 921,456 | 227,025 | 231,823 | 252,341 | 210,267 | -2994,065 | -810,283 | -1372,24 | -866,94 | 55,404 |
| K1-D3-T3 | 993,564 | 227,025 | 231,823 | 304,536 | 230,180 | -3458,598 | -810,283 | -1372,24 | -1340,5 | 64,442 |
| K2-D1-T1 | 1287,546 | 267,041 | 471,523 | 230,312 | 318,670 | -4587,316 | -1406,98 | -2387,21 | -881,87 | 88,744 |
| K2-D1-T2 | 1276,354 | 267,041 | 471,523 | 252,341 | 285,449 | -4572,978 | -1406,98 | -2387,21 | -866,94 | 88,157 |
| K2-D1-T3 | 1398,212 | 267,041 | 471,523 | 304,536 | 355,112 | -5038,241 | -1406,98 | -2387,21 | -1340,5 | 96,465 |
| K2-D2-T1 | 865,091 | 267,041 | 111,931 | 230,312 | 255,807 | -2670,366 | -1406,98 | -432,781 | -881,87 | 51,266 |
| K2-D2-T2 | 845,342 | 267,041 | 111,931 | 252,341 | 214,029 | -2655,721 | -1406,98 | -432,781 | -866,94 | 50,986 |
| K2-D2-T3 | 881,821 | 267,041 | 111,931 | 304,536 | 198,313 | -3120,325 | -1406,98 | -432,781 | -1340,5 | 59,953 |
| K2-D3-T1 | 940,087 | 267,041 | 231,823 | 230,312 | 210,911 | -3594,184 | -1406,98 | -1372,24 | -881,87 | 66,909 |
| K2-D3-T2 | 976,121 | 267,041 | 231,823 | 252,341 | 224,916 | -3579,596 | -1406,98 | -1372,24 | -866,94 | 66,572 |
| K2-D3-T3 | 991,091 | 267,041 | 231,823 | 304,536 | 187,691 | -4044,499 | -1406,98 | -1372,24 | -1340,5 | 75,240 |
| K3-D1-T1 | 1221,654 | 259,697 | 471,523 | 230,312 | 260,122 | -4682,806 | -1499,94 | -2387,21 | -881,87 | 86,212 |
| K3-D1-T2 | 1264,999 | 259,697 | 471,523 | 252,341 | 281,438 | -4667,211 | -1499,94 | -2387,21 | -866,94 | 86,893 |
| K3-D1-T3 | 1320,761 | 259,697 | 471,523 | 304,536 | 285,005 | -5132,903 | -1499,94 | -2387,21 | -1340,5 | 94,761 |
| K3-D2-T1 | 823,790 | 259,697 | 111,931 | 230,312 | 221,850 | -2764,008 | -1499,94 | -432,781 | -881,87 | 50,582 |
| K3-D2-T2 | 830,145 | 259,697 | 111,931 | 252,341 | 206,176 | -2749,494 | -1499,94 | -432,781 | -866,94 | 50,171 |
| K3-D2-T3 | 895,098 | 259,697 | 111,931 | 304,536 | 218,934 | -3214,106 | -1499,94 | -432,781 | -1340,5 | 59,130 |
| K3-D3-T1 | 976,675 | 259,697 | 231,823 | 230,312 | 254,843 | -3688,108 | -1499,94 | -1372,24 | -881,87 | 65,943 |
| K3-D3-T2 | 975,925 | 259,697 | 231,823 | 252,341 | 232,064 | -3673,550 | -1499,94 | -1372,24 | -866,94 | 65,576 |
| K3-D3-T3 | 988,987 | 259,697 | 231,823 | 304,536 | 192,931 | -4138,029 | -1499,94 | -1372,24 | -1340,5 | 74,668 |

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıkları için DFT yöntemi ile sulu çözeltide ve kan fazında T=310 K’de hesaplanan $\delta\Delta E_T$ ve $\delta\Delta G$ değerleri kıyaslandığında; $\delta\Delta E_T$ değerleri için, sulu çözeltide D2, K1-D2 ve K1-D2-T1, kan fazında ise D2, K2-D1 ve K1-D2-T1 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.133-3.136).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıkları için DFT yöntemi ile sulu çözeltide ve kan fazında T=310 K’de hesaplanan $\delta\Delta E_T$ ve $\delta\Delta G$ değerleri kıyaslandığında; $\delta\Delta G$ değerleri için, sulu çözeltide D1, K2-D1 ve K3-D1-T3 moleküllerinin, kan fazında ise D1, K3-D1, K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.133-3.136).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıklarında $\delta\Delta E_T$ değerlerinin $\delta\Delta G$ değerlerine göre çok daha düşük değerler olması $\delta\Delta E_T$ değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.133-3.136 genel olarak incelendiğinde $\delta\Delta G$ değerlerinin (–) enerjili ve daha düşük değerlerden oluşması, $\delta\Delta G$ ’nin daha kararlı olup bu ilaç molekülleri için ürün oluşumunun $\delta\Delta G$ (termodinamik) yönünde gerçekleştiğini göstermektedir.. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması Çizelge 3.137’de verilmiştir.

Çizelge 3.137. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması

| Molekül | $\delta\Delta E_T$ | | $\delta\Delta G$ | |
|---------|--------------------|----------|------------------|----------|
| | 310 K | 310K | 310 K | 310 K |
| | SU | KAN | SU | KAN |
| İkili | K1-D2 | K1-D2 | K2-D1 | K3-D1 |
| Üçlü | K1-D2-T1 | K1-D2-T1 | K3-D1-T3 | K3-D1-T3 |

3.2.4. DFT yöntemine göre ikili ilaç moleküllerinin hidrojen bağları

Moleküllerin etkileşimleri, moleküller arası H-bağı incelenerek araştırılmıştır. Hesaplamalarda önemli olan moleküller arası etkileşimlerin, vücut sıcaklığında (T=310 K) ve kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerleridir. Vücut sıcaklığında (T=310 K) kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerlerin doğruluğunu karşılaştırabilmek için hesaplamalar 310 K'de sulu çözeltide de ($\epsilon=78,4$) yapılmıştır. 310 K'deki kan fazındaki hesaplama sonuçlarının 310 K'deki sulu çözelti sonuçları ile paralel çıkması sonuçların doğruluğunu destekleyecektir. İlaç moleküllerinin 2 boyutlu çizimleri Bölüm 3.1.6'da verilmiştir.

Çizelge 3.138. K1-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H18-O2 | 1,915 | 1,835 |
| H1-N4 | 1,945 | 1,928 |
| H20-O2 | 2,136 | 2,112 |
| H1-N6 | 2,286 | 2,211 |
| H1-N2 | 2,344 | 2,323 |
| H18-O3 | 3,363 | 3,329 |

K1-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.138'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,835; 1,928; 2,112; 2,323; 3,329 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=337,089$ ve $\Delta G=-1243,242$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.139. D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-O2 | 1,922 | 1,908 |
| H18-O32 | 2,146 | 2,101 |
| H20-O33 | 3,976 | 3,921 |
| H24-N6 | 3,387 | 3,332 |

D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.139’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,908; 2,101; 3,921; 3,332 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=343,256$ ve $\Delta G=-1314,643$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.140. D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-O34 | 1,978 | 1,921 |
| H27-N2 | 2,134 | 2,023 |
| H20-O36 | 2,978 | 2,871 |
| H17-O34 | 3,002 | 2,988 |
| H27-N4 | 3,129 | 3,045 |
| H18-O34 | 3,508 | 3,417 |

D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.140’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,921; 2,023; 2,871; 2,988; 3,045; 3,417 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından

incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=365,231$ ve $\Delta G=-1299,724$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.141. K3-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| O30-H17 | 2,714 | - |
| O30-H19 | 2,523 | - |
| O28-H16 | 2,892 | 2,876 |
| O28-H20 | 2,577 | 2,429 |
| O28-H18 | 2,126 | 2,055 |
| O28-H19 | 3,761 | 3,712 |

K3-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.141’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,429; 2,876; 2,055; 3,712 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=372,908$ ve $\Delta G=-1932,698$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.142. K2-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O27 | 2,195 | 2,098 |
| H22-N10 | 1,989 | 1,921 |
| H21-O27 | 3,266 | 3,214 |
| H21-N10 | 3,148 | 3,067 |

K2-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.142’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,921; 2,098; 3,067; 3,214 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=378,084$ ve $\Delta G=-1840,066$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.143. K2-D2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-N10 | 2,136 | 2,128 |
| H19-O27 | 2,365 | 2,229 |
| H18-O27 | 3,127 | 3,105 |
| H20-N10 | 2,166 | 2,113 |

K2-D2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.143’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,113; 2,128; 2,229; 3,105 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=379,609$ ve $\Delta G=-1840,079$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.144. D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-O40 | 2,143 | 2,125 |
| H19-O39 | 2,391 | 2,387 |
| H29-N6 | 2,599 | 2,586 |
| H18-O39 | 3,128 | 3,091 |
| H20-O38 | 3,376 | 3,345 |

D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.144’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,125; 2,387; 3,586; 3,091; 3,345 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=418,066$ ve $\Delta G=-1773,301$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.145. K1-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O22 | 2,743 | 2,697 |
| H22-O2 | 1,714 | 1,623 |
| H1-O23 | 4,344 | 4,219 |

K1-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.145’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,623; 2,697; 4,219 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde

Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=457,989$ ve $\Delta G=-2182,683$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.146. K1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H23-O2 | 1,728 | 1,687 |
| H25-O3 | 2,178 | 2,104 |
| H26-O3 | 3,365 | 3,309 |
| H1-N11 | 3,243 | 3,211 |
| H1-O32 | 4,558 | 4,549 |

K1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.146'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,687; 2,104; 3,309; 3,211; 4,549 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=459,503$ ve $\Delta G=-1691,918$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.147. D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H21-O31 | 2,740 | 2,644 |
| H22-O31 | 1,871 | 1,845 |
| H21-O32 | 4,437 | 4,416 |
| H26-N7 | 5,129 | 5,053 |

D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.147'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,845; 2,644;

4,416; 5,053 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=463,888$ ve $\Delta G=-2254,086$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.148. K1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H27-O2 | 3,996 | 3,988 |
| H1-O35 | 5,120 | 5,109 |
| H27-O3 | 5,191 | 5,182 |
| H28-O2 | 5,867 | 5,811 |

K1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.148’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazındaki hesaplama sonuçlarının sulu çözültidekine göre daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (3,988; 5,109; 5,182; 5,811 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’de sulu çözültideki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=481,532$ ve $\Delta G=-1677,001$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

D3-T2 molekülü için daha önceden belirlenen 6 Å’a kadar olan H-bağ uzunlukları gözlenememiştir. Bu nedenle çizelge oluşturulmamıştır.

Çizelge 3.149. D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O38 | 1,787 | 1,755 |
| H21-O38 | 1,992 | 1,983 |
| H29-N7 | 3,290 | 3,285 |
| H29-N8 | 3,244 | 3,230 |
| H30-O22 | 3,985 | 3,982 |
| H21-N15 | 4,523 | 4,512 |

D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.149’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,755; 1,983; 3,230; 3,285; 3,982; 4,512 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=487,089$ ve $\Delta G=-2239,166$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.150. K3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H23-O28 | 1,741 | 1,692 |
| H26-O30 | 2,182 | 2,103 |
| H23-O28 | 3,296 | 3,283 |
| H25-O30 | 3,572 | 3,563 |

K3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.150’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,692; 2,103; 3,283; 3,563 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde

Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=492,624$ ve $\Delta G=-2381,303$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.151. K3-D3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O29 | 4,451 | 4,382 |
| H22-O28 | 4,790 | 4,765 |

K3-D3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.151'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazındaki hesaplama sonuçlarının sulu çözültidekine göre daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (4,382; 4,765 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'de sulu çözültideki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=493,596$ ve $\Delta G=-2872,132$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.152. K2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H25-O27 | 2,129 | 2,007 |
| H26-O27 | 3,284 | 3,193 |
| H23-N10 | 3,780 | 3,655 |
| H24-N10 | 4,339 | 4,212 |

K2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.152'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözülti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,007; 3,193;

3,655; 4,212 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözeltilerdeki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=500,426$ ve $\Delta G=-2288,604$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.153. K3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H28-O30 | 4,676 | 4,543 |
| H27-O30 | 5,811 | - |

K3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.153’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazındaki hesaplama sonuçlarının sulu çözeltildekine göre daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (4,543 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’de sulu çözeltildeki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=-516,947$ ve $\Delta G=-2366,388$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.154. K2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H33-N13 | 1,688 | 1,672 |
| H33-O36 | 4,136 | 4,101 |
| H32-O35 | 4,890 | 4,872 |
| H32-O34 | 2,144 | 2,134 |

K2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.154'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,672; 2,134; 4,101; 4,872 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=522,665$ ve $\Delta G=-2273,692$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.155. K1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H30-O1 | 2,867 | 2,733 |
| H29-O1 | 1,744 | 1,708 |
| H1-O39 | 4,266 | 4,281 |
| H1-O40 | 4,576 | - |

K1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.155'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,708; 2,733; 4,281 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=530,713$ ve $\Delta G=-2150,971$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.156. K3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H30-O28 | 5,783 | 5,711 |

K3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.156'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde değerlerin yüksek olması etkileşimin H-bağı ile değil de başka moleküller arası etkileşimler sonucu gerçekleştiğini göstermiştir. Vücut sıcaklığında kan fazındaki hesaplama sonuçlarının sulu çözeltidekine göre daha düşük değerlerde olduğu gözlenmiştir (5,711 Å). Moleküller birbirine yakındır fakat aralarında H-bağı oluşma ihtimali oldukça zayıftır. 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'de sulu çözeltideki diğer hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=564,980$ ve $\Delta G=-2840,441$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.157. K2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H32-N15 | 2,127 | 2,098 |
| H30-O25 | 3,797 | 3,761 |
| H32-O37 | 3,792 | 3,788 |

K2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.157'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,098; 3,761; 3,788 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=603,719$ ve $\Delta G=-2715,254$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.158. K1-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O5 | 1,688 | 1,675 |
| H4-O1 | 2,487 | 2,432 |
| H1-O16 | 3,696 | 3,674 |
| H7-O2 | 3,793 | 3,781 |
| H7-O3 | 3,582 | 3,560 |

K1-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.158’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,675; 2,432; 3,674; 3,781; 3,560 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=742,298$ ve $\Delta G=-3230,962$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.159. D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H25-O6 | 2,187 | 2,003 |
| H3-N11 | 3,652 | 3,645 |
| H26-O6 | 2,995 | 2,989 |
| H25-N1 | 4,643 | 4,624 |
| H11-O32 | 1,671 | 1,614 |
| H26-O21 | 2,192 | 2,149 |

D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.159’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,614; 2,003; 2,149; 2,989; 3,645; 4,624 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından

incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=742,295$ ve $\Delta G=-3230,957$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.160. D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H14-O34 | 1,723 | 1,705 |
| H11-O35 | 4,588 | 4,521 |
| H3-N13 | 3,792 | 3,714 |
| H13-N13 | 4,238 | 4,197 |
| H11-N13 | 1,794 | 1,722 |

D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.160’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,705; 1,722; 3,714; 4,197; 4,521 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=763,715$ ve $\Delta G=-3216,127$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.161. K2-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H9-O27 | 1,748 | 1,701 |
| H32-N1 | 1,998 | 1,913 |
| H32-O14 | 3,172 | 3,144 |
| H32-O19 | 3,390 | 3,387 |
| H9-N10 | 3,583 | 3,444 |

K2-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.161’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,701; 1,913;

3,144; 3,387; 3,444 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=849,961$ ve $\Delta G=-3722,602$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.162. K3-D1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H7-O28 | 4,692 | 4,688 |
| H7-O29 | 5,073 | 5,045 |
| H3-O29 | 5,584 | 5,511 |
| H10-O29 | 2,892 | 2,887 |
| H10-O28 | 4,383 | 4,366 |

K3-D1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.162’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,887; 4,366; 4,688; 5,045; 5,511 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134’de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=921,935$ ve $\Delta G=-4216,503$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.163. D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H13-O38 | 1,944 | 1,937 |
| H29-O21 | 2,027 | 2,013 |
| H13-N15 | 2,256 | 2,228 |
| H15-O37 | 3,592 | 3,506 |

D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.163'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,937; 2,013; 2,228; 3,506 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.134'de verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=898,339$ ve $\Delta G=-3656,951$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

3.2.5. DFT yöntemine göre üçlü moleküllerinin hidrojen bağları

Çizelge 3.164. K1-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H18-O2 | 1,887 | 1,811 |
| H1-N4 | 1,972 | 1,895 |
| H20-O2 | 1,992 | 1,923 |
| H19-O32 | 2,036 | 2,007 |
| H24-N6 | 3,366 | 3,287 |

K1-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.164'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,811; 1,895; 1,923; 2,007; 3,287 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=714,231$ ve $\Delta G=-2084,593$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.165. K1-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H18-O2 | 1,927 | 1,908 |
| H1-N4 | 1,897 | 1,891 |
| H20-O2 | 2,006 | 1,990 |
| H19-O34 | 1,887 | 1,823 |
| H27-N2 | 1,934 | 1,895 |
| H20-O36 | 2,459 | 2,388 |
| H17-O34 | 2,982 | 2,946 |

K1-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.165’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,823; 1,891; 1,895; 1,908; 1,990; 2,388; 2,946 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=778,987$ ve $\Delta G=-2069,054$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.166. K1-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H18-O2 | 1,876 | 1,841 |
| H1-N4 | 1,891 | 1,866 |
| H20-O2 | 1,658 | 1,611 |
| H19-O40 | 1,866 | 1,834 |
| H19-O39 | 2,128 | 2,094 |
| H29-N6 | 2,359 | 2,264 |
| H18-O39 | 2,997 | 2,980 |

K1-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.166’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,611; 1,834;

1,841; 1,866; 2,094; 2,264; 2,980 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=796,432$ ve $\Delta G=-2534,709$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.167. K3-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H20-O28 | 2,237 | 2,217 |
| H18-O28 | 2,134 | 2,103 |
| H19-O28 | 3,486 | 3,441 |
| H19-O32 | 1,950 | 1,937 |
| H24-N6 | 3,591 | 3,588 |

K3-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.167'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,937; 2,103; 2,217; 3,441; 3,588 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=823,790$ ve $\Delta G=-2764,008$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.168. K3-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H20-O28 | 2,189 | 2,178 |
| H18-O28 | 1,967 | 1,935 |
| H19-O28 | 3,753 | 3,708 |
| H19-O34 | 1,871 | 1,841 |
| H27-N2 | 1,886 | 1,877 |
| H20-O36 | 2,435 | 2,420 |
| H17-O34 | 3,132 | 3,106 |

K3-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.168’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,841; 1,877; 1,935; 2,178; 2,420; 3,106; 3,708 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T = -830,145$ ve $\Delta G = -2749,494$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.169. K2-D2-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-N10 | 1,991 | 1,983 |
| H19-O27 | 2,178 | 2,105 |
| H18-O27 | 2,846 | 2,822 |
| H19-O34 | 1,711 | 1,691 |
| H27-N2 | 1,789 | 1,744 |
| H20-O36 | 2,252 | 2,208 |
| H17-O34 | 3,193 | 3,180 |

K2-D2-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.169’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,691; 1,744; 1,983; 2,105; 2,208; 2,822; 3,180 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T = 845,342$ ve $\Delta G = -2655,721$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.170. K2-D2-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-N10 | 2,087 | 2,074 |
| H19-O27 | 2,144 | 2,117 |
| H18-O27 | 3,136 | 3,118 |
| H20-N10 | 1,973 | 1,955 |
| H19-O32 | 1,960 | 1,916 |
| H24-N6 | 3,259 | 3,243 |

K2-D2-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.170’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,916; 1,955; 2,074; 2,117; 3,118; 3,243 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=865,091$ ve $\Delta G=-2670,366$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.171. K2-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H19-N10 | 1,998 | 1,961 |
| H19-O27 | 2,116 | 2,092 |
| H18-O27 | 2,824 | 2,815 |
| H19-O40 | 2,034 | 2,003 |
| H19-O39 | 2,287 | 2,118 |
| H29-N6 | 2,376 | 2,247 |
| H18-O39 | 2,956 | 2,874 |

K2-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.171’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,961; 2,003; 2,092; 2,118; 2,247; 2,815; 2,874 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması

sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T = -881,821$ ve $\Delta G = -3120,325$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.172. K3-D2-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H20-O28 | 2,043 | 2,011 |
| H18-O28 | 2,185 | 2,146 |
| H19-O28 | 3,439 | 3,390 |
| H19-O40 | 1,897 | 1,874 |
| H19-O39 | 2,116 | 2,098 |
| H29-N6 | 2,282 | 2,211 |
| H18-O39 | 3,167 | 3,088 |

K3-D2-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.172'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,874; 2,011; 2,098; 2,146; 2,211; 3,088; 3,390 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T = 895,098$ ve $\Delta G = -3214,106$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.173. K1-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O22 | 4,897 | 4,885 |
| H1-O23 | 4,966 | 4,914 |
| H22-O2 | 3,378 | 3,344 |

K1-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.173'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu

çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (3,344, 4,885; 4,914 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=921,456$ ve $\Delta G=-2994,065$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.174. K1-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O22 | 5,232 | 5,218 |
| H1-O23 | 5,149 | 5,123 |
| H21-O31 | 2,357 | 2,345 |
| H22-O31 | 1,820 | 1,814 |
| H21-O32 | 4,109 | 4,103 |
| H26-N7 | 4,976 | 4,912 |

K1-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.174'de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözülti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,814; 2,345; 4,103; 4,912; 5,123; 5,218 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=928,098$ ve $\Delta G=-3008,683$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.175. K2-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O27 | 1,965 | 1,954 |
| H22-N10 | 1,981 | 1,922 |
| H21-O27 | 3,653 | 3,644 |
| H21-O31 | 2,577 | 2,571 |
| H22-O31 | 1,895 | 1,891 |
| H21-O32 | 4,352 | 4,330 |

K2-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.175’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,891; 1,922; 1,954; 2,571; 3,644; 4,330 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=940,087$ ve $\Delta G=-3594,184$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.176. K3-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O29 | 3,243 | 3,214 |
| H22-O28 | 3,780 | 3,645 |
| H21-O35 | 2,986 | 2,979 |

K3-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.176’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (2,979; 3,214; 3,645 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=975,925$ ve $\Delta G=-3673,550$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.177. K2-D3-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O27 | 1,858 | 1,822 |
| H22-N10 | 2,017 | 2,011 |
| H21-O27 | 3,123 | 3,107 |
| H21-N10 | 2,857 | 2,813 |
| H21-O35 | 3,176 | 3,112 |

K2-D3-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.177’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,822; 2,011; 2,813; 3,107; 3,112 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=976,121$ ve $\Delta G=-3579,596$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.178. K3-D3-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O29 | 4,287 | 4,265 |
| H21-O31 | 2,585 | 2,543 |
| H22-O31 | 1,838 | 1,801 |
| H21-O32 | 4,377 | 4,328 |
| H26-N7 | 4,398 | 4,359 |

K3-D3-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.178’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,801; 2,543; 4,265; 4,328; 4,359 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde

Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=976,675$ ve $\Delta G=-3688,108$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.179. K3-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O29 | 4,192 | 4,183 |
| H22-O38 | 1,742 | 1,695 |
| H21-O38 | 2,175 | 2,008 |
| H29-N7 | 3,126 | 3,109 |
| H29-N8 | 3,381 | 3,347 |
| H30-O22 | 4,155 | 4,106 |

K3-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.179'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,695; 2,008; 3,109; 3,347; 4,106; 4,183 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=988,987$ ve $\Delta G=-4138,029$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.180. K2-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H22-O27 | 1,723 | 1,712 |
| H22-N10 | 1,938 | 1,927 |
| H21-O27 | 3,076 | 3,011 |
| H22-O38 | 1,542 | 1,514 |
| H21-O38 | 1,997 | 1,988 |
| H29-N7 | 3,125 | 3,116 |
| H29-N8 | 3,234 | 3,227 |

K2-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.180’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,514; 1,712; 1,927; 1,988; 3,011; 3,116; 3,227 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=991,091$ ve $\Delta G=-4044,499$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.181. K1-D3-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O22 | 5,136 | 5,128 |
| H1-O23 | 5,182 | 5,098 |
| H22-O38 | 1,678 | 1,623 |
| H21-O38 | 2,015 | 2,001 |
| H29-N7 | 3,097 | 3,076 |
| H29-N8 | 3,145 | 3,112 |

K1-D3-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.181’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,623; 2,001; 3,076; 3,112; 5,098; 5,128 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=993,564$ ve $\Delta G=-3458,598$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.182. K1-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O5 | 1,650 | 1,644 |
| H4-O1 | 2,198 | 2,183 |
| H25-O6 | 1,876 | 1,855 |
| H26-O6 | 2,897 | 2,851 |
| H11-O32 | 1,645 | 1,616 |
| H26-O21 | 2,177 | 2,143 |

K1-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.182’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,616; 1,644; 1,855; 2,143; 2,183; 2,851 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1211,176$ ve $\Delta G=-4002,428$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.183. K3-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H10-O29 | 2,530 | 2,530 |
| H10-O28 | 3,878 | 3,878 |
| H25-O6 | 1,893 | 1,893 |
| H26-O6 | 2,098 | 2,098 |
| H11-O32 | 1,708 | 1,708 |
| H26-O21 | 2,176 | 2,176 |

K3-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.183’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,708; 1,893; 2,098; 2,176; 2,530; 3,878 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların

doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1221,654$ ve $\Delta G=-4682,806$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.184. K3-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H10-O29 | 2,248 | 2,232 |
| H10-O28 | 3,761 | 3,756 |
| H14-O34 | 1,590 | 1,548 |
| H3-N13 | 3,756 | 3,339 |
| H11-N13 | 1,773 | 1,688 |

K3-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.184’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,548; 1,688; 2,232; 3,339; 3,756 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1264,999$ ve $\Delta G=-4667,200$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.185. K2-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H9-O27 | 1,687 | 1,651 |
| H9-O27 | 3,123 | 3,119 |
| H32-N1 | 2,086 | 2,075 |
| H14-O34 | 1,628 | 1,613 |
| H3-N13 | 3,232 | 3,225 |
| H11-N13 | 1,743 | 1,711 |

K2-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.185’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,613; 1,651; 1,711; 2,075; 3,119; 3,225 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1276,354$ ve $\Delta G=-4572,978$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.186. K1-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O5 | 1,591 | 1,584 |
| H4-O1 | 2,178 | 2,111 |
| H7-O3 | 3,393 | 3,387 |
| H13-O38 | 1,981 | 1,944 |
| H29-O21 | 1,885 | 1,883 |
| H13-N15 | 2,167 | 2,090 |
| H15-O37 | 3,284 | 3,270 |

K1-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.186’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,584; 1,883; 1,944; 2,090; 2,111; 3,270; 3,387 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1278,246$ ve $\Delta G=-4450,058$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.187. K2-D1-T1 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H2-O31 | 1,878 | 1,806 |
| N12-O32 | 2,256 | 2,234 |
| H2-N11 | 2,382 | 2,379 |
| H11-N10 | 2,575 | 2,543 |
| H23-O26 | 3,358 | 3,312 |

K2-D1-T1 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.187’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,806; 2,234; 2,379; 2,543; 3,312 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1287,546$ ve $\Delta G=-4587,316$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.188. K3-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H10-O29 | 2,783 | 2,770 |
| H10-O28 | 3,897 | 3,812 |
| H13-O38 | 1,955 | 1,908 |
| H29-O21 | 1,942 | 1,883 |
| H13-N15 | 2,188 | 2,076 |
| H15-O37 | 3,280 | 3,278 |

K3-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.188’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,883; 1,908; 2,076; 2,770; 3,278; 3,812 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından

incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1320,761$ ve $\Delta G=-5132,903$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.189. K2-D1-T3 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H9-O27 | 1,625 | 1,606 |
| H32-N1 | 1,993 | 1,977 |
| H32-O14 | 3,148 | 3,108 |
| H13-O38 | 1,852 | 1,844 |
| H15-O37 | 3,380 | 3,354 |
| H13-N15 | 2,172 | 2,101 |
| H29-O21 | 1,971 | 1,878 |

K2-D1-T3 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.189’da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,606; 1,844; 1,878; 1,977; 2,101; 3,108; 3,354 Å). 310 K’de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K’deki sulu çözeltideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136’da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1398,212$ ve $\Delta G=-5038,241$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Çizelge 3.190. K1-D1-T2 moleküllerinin seçilmiş bağ uzunlukları (DFT)

| Bağ uzunlukları (Å) | 310 K | 310 K |
|------------------------|-------|-------|
| | SU | KAN |
| H1-O5 | 1,598 | 1,522 |
| H4-O1 | 2,277 | 2,261 |
| H7-O3 | 3,765 | 3,119 |
| H14-O34 | 1,645 | 1,633 |
| H3-N13 | 3,399 | 3,388 |
| H11-N13 | 1,682 | 1,655 |

K1-D1-T2 molekülünün seçilmiş olası H-bağları Çizelge 3.190'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir (1,522; 1,633; 1,655; 2,261; 3,119; 3,388 Å). 310 K'de kan fazındaki hesaplanan H-bağı sonuçlarının 310 K'deki sulu çözültideki hesaplama değerleri ile paralel olması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir. İki molekül arasındaki etkileşim enerji açısından incelendiğinde Çizelge 3.136'da verilen termal enerji değerlerinin de ($\Delta E_T=1425,483$ ve $\Delta G=-3988,821$) bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

4.DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Materyal ve Yöntem

Bu çalışmada; hastanın tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından çok önemli olan kontrollü salım sistemlerinde, diyabet, kolesterol ve tansiyon ilaçlarının birbirleri ile olan etkileşimleri incelenmiştir. Hastaların farklı zamanlarda birçok ilaç kullanmasının yerine, selüloza adsorplanan, hekim tarafından en çok önerilen diyabet, kolesterol ve tansiyon ilaçlarından üç tanesinin etkileşimi ile meydana getirilen yeni oluşumun, hastalara sağlayacağı kolaylık araştırılmıştır. Adsorpsiyon deneyleri için kullanılan ilaç molekülleri Alfa Aesar, TCI ve Sigma firmalarından temin edilmiş, saflaştırılmadan kullanılmıştır. İlaç moleküllerinin selüloz üzerindeki adsorpsiyonu ve kontrollü salımı UV-Görünür Bölge Spektrofotometre cihazı ile incelenmiştir.

Bu bölümde, deneyde kullanılan kimyasal madde ve cihazlar ile deneylerde izlenen yöntem açıklanmıştır. Ölçümlerde UV-Görünür Alan Spektrofotometresi kullanılmıştır.

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

HCl, Akarboz, Metformin, Gliklazid, Gemfibrozil, Ezetimib, Fenofibrat, Atenolol, Metoprolol, Karvedilol.

4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

UV- Visspektrofotometre (UV- 3150 SHIMADZU), pH metre (HANNA 8417), etüv (HERAEUS D- 6450 HANAU), küvet (QS marka kuvartz küvet), analitik terazi (OHAUS), magnetik karıştırıcı, santrifüj, otomatik pipet, girdap karıştırıcı, termostatlı çalkalayıcı su banyosu.

4.1.3. Kullanılan adsorban

Bu çalışmada Sigma firmasından temin edilen Sigmacell Cellulose Type 50, 50 µm olan selüloz adsorbanı kullanılmıştır. Her deney için hassas terazide tartılan 1 gr selüloz baz alınarak, 1 gr selüloza adsorplanan ilaç molekülü miktarı belirlenmiştir.

4.1.4. Kullanılan çözeltiler

4.1.4.1. HCl çözeltisi (pH=3)

Yoğunluğu 1,19 g/mL olan % 37'lik HCl (Molekül ağırlığı=36,46 g/mol) çözeltisinden mikro pipet yardımıyla 0,08 mL alınarak 1000 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti yaklaşık pH=3 olarak etiketlenmiştir.

4.2. Yapılan Deneyler

4.2.1. İlaç moleküllerinin stok çözeltilerinin hazırlanması

İlaç molekülünün 500 mL stok çözeltisini hazırlamak için molarite hesaplama formülü olan Eşitlik 1.1 kullanılmıştır. Hesaplama aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

$$M = \frac{m}{MA \times V} \quad (4.1)$$

(4.1) no' lu eşitlikte;

m = madde miktarı, g MA = Molekül ağırlığı M = Molar, mol/L

V = Hacim, L miktarını ifade etmektedir.

Terazide balon jopenin içine hassas olarak tam 500 mg ilaç molekülü tartılmış ve önce 200 mL saf su içerisinde ısıtılarak (yaklaşık 35-40 °C) tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra 500 mL'ye saf su ile tamamlanarak stok ilaç molekülü çözeltisi hazırlanmıştır (Rozada, et al., 2005).

4.2.2. İlaç moleküllerinin standart çözeltilerinin hazırlanması

Bölüm 4.2.1' de anlatıldığı gibi hazırlanan stok ilaç molekülü çözeltisinden seyreltme yöntemiyle 10 adet standart ilaç molekülü çözeltisi Eşitlik 4.2 kullanılarak aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır:

$$M_1 \times V_1 = M_2 \times V_2 \quad (4.2)$$

(4.2) no' lu eşitlikte;

M_1 =başlangıç derişimi (mol/L) M_2 =hazırlanmak istenen derişim (mol/L)

V_1 =başlangıç hacmi (L) V_2 = hazırlanmak istenen hacim (L) miktarını ifade etmektedir.

10 ml' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.2.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan stok ilaç molekülü çözeltisi konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2 kullanılarak ilaç molekülü çözeltilerinin konsantrasyonları hesaplanmıştır (Franeta, et al., 2002).

4.2.3. İlaç molekülleri için absorpsiyon spektrumu ve maksimum absorpsiyon yapan dalga boyunun tespiti

İlaç moleküllerinin sudaki çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu saptamak amacıyla Bölüm 4.2.2'de anlatıldığı gibi hazırlanan ve Eşitlik 4.2 kullanılarak konsantrasyonları bulunan standart ilaç molekülü çözeltilerinin, referans olarak saf su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyu tespit edilmiştir (Franeta, et al., 2002; Başar, 2006).

4.2.4. İlaç molekülü çözeltisi için kalibrasyon grafiğinin çizilmesi

Referans olarak saf su kullanılarak Bölüm 4.2.3' de anlatıldığı gibi belirlenen sabit dalga boyunda absorbanslar okunmuş, ilaç molekülü konsantrasyonları ile bunlara karşı ölçülen absorbans değerleri arasında kalibrasyon grafiği çizilmiştir (Başar, 2006).

4.3. İlaç Molekülünün Selüloz Üzerine Adsorpsiyonu

1 gr selülozun adsorbe ettiği ilaç molekülünün hesaplaması;

1×10^{-4} molar stok çözeltisi hazırlamak için, 500 mg ilaç molekülü, 100 mL saf su içerisinde çözülerek çözelti hazırlanmıştır. Çözelti içerisine 1g selüloz eklenerek 24 saat bekletilmiştir. Çözelti üzerinden 1 mL alınarak 10 mL'ye tamamlanmış ve referans olarak saf su kullanılarak Bölüm 4.2.3' de anlatıldığı gibi belirlenen sabit dalga boyunda absorbansı okunmuştur. Okunan absorbans değeri Bölüm 4.2.4' de anlatıldığı gibi çizilen kalibrasyon grafiğindeki denklemde yerine konularak selüloz üzerine adsorbe edilen ilaç molekülü miktarı Eşitlik 4.3'e göre hesaplanmıştır.

$$y = bx + a \quad (4.3)$$

(4.3) no' lu eşitlikte;

b= Eğim a= Eğrinin y eksenini kestiği nokta

R^2 = Korelasyon katsayısını ifade etmektedir (Bayazit, 2011).

100 ml'lik 2 ayrı behere ayrı ayrı 1 g selüloz tartılıp, üzerine miktarı Eşitlik 4.3'e göre belirlenen stok ilaç molekülü çözeltisinden 10 mL eklenerek karıştırıldıktan sonra 24 saat bekletilmiştir. Çözücü buharlaştırılmış ve etüvde kurutulmuştur (Başar, 2006).

4.4. Salım Çözeltilerinin Hazırlanması

4.4.1. İlaç molekülü + selülozun saf sudaki salımı

İlk beherdeki çözücüsü buharlaştırılmış ve etüvde kurutulmuş ilaç molekülü + selüloz çökeleği üzerine 150 mL saf su ilave edilip, tamamen homojen bir karışım oluncaya kadar karıştırılmıştır. İlk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir pipet yardımıyla karışımdan 5 mL alınarak kapaklı deney tüplerine konulmuştur. 24 saat numune alınmış, her bir deney tüpü etiketlenmiştir (Ekingen, 2012).

4.4.2. İlaç molekülü + selülozun pH=3'teki salımı

Diğer beherdeki çözücüsü buharlaştırılmış ve etüvde kurutulmuş ilaç molekülü + selüloz çökeleği üzerine 150 mL pH=3 olan çözeltiden ilave edilmiş, tamamen homojen bir karışım oluncaya kadar karıştırılmıştır. İlk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir pipet yardımıyla karışımdan 5 mL alınarak kapaklı deney tüplerine konulmuştur. 24 saat numune alınmış, her bir deney tüpü etiketlenmiştir (Ekingen, 2012).

4.5. İlaç Moleküllerinin Salımlarının Hesaplanması

4.5.1. Atenolol

4.5.1.1. Atenolol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Atenololun 500 mL stok çözeltisini hazırlamak için molarite hesaplama formülü olan Eşitlik 4.1 kullanılmıştır. Hesaplama aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

Kullanılan Atenololün ağırlığı; 500 mg (0,5 g)

Atenololün molekül ağırlığı; 266,336 g/mol

Hazırlanacak çözeltinin hacmi; 500 mL (0,5 L)

$$M = \frac{0,5 \text{ g}}{266,336 \text{ g/mol} \times 0,5 \text{ L}} \quad M = 3,754 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

Terazide balon jojenin içine hassas olarak tam 500 mg Atenolol tartılmış ve önce 200 mL saf su içerisinde Atenolol çözeltisi ısıtılarak (yaklaşık 35-40 °C) tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra 500 mL'ye saf su ile tamamlanarak $3,754 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözelti hazırlanmıştır.

Atenolol stok çözeltisinden seyreltme yöntemiyle 10 adet standart Atenolol çözeltileri Eşitlik 4.2 kullanılarak aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır.

$$M_2 = \frac{3,754 \times 10^{-3} \text{ g/mol} \times 0,2 \text{ mL}}{10 \text{ mL}} \quad M_2 = 7,508 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$$

$3,754 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözülden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $7,508 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol için bulunan sonuçlar Çizelge 4.1'de verilmiştir.

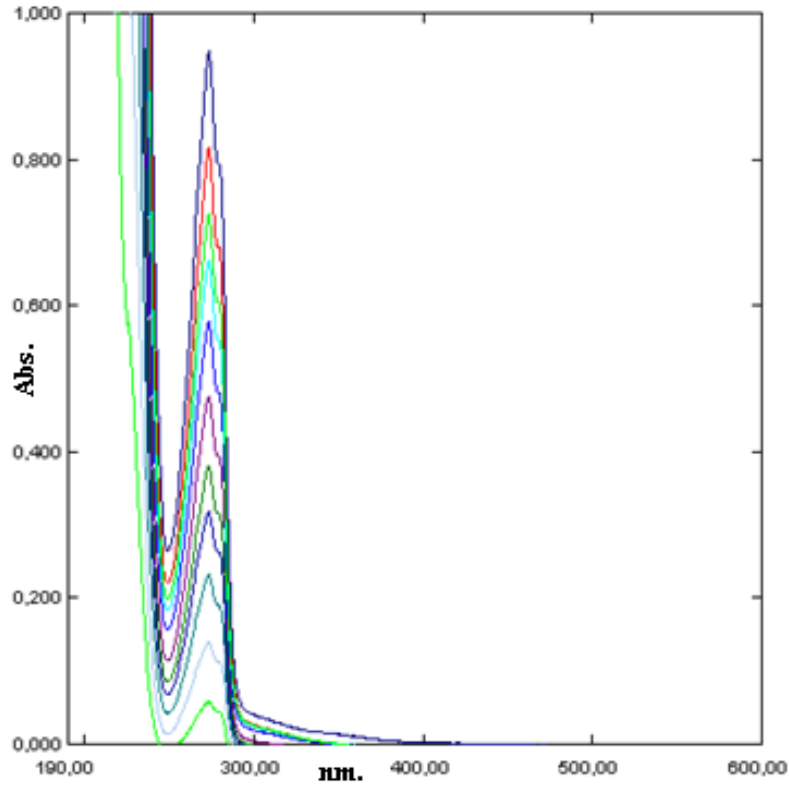
Çizelge 4.1. Atenolol standart çözeltileri

| Atenolol | | |
|-----------------|----------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözülden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 7,50E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,50E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,25E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,00E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,75E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 4,50E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 5,25E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 6,00E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 6,75E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 7,50E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 8,25E-04 |

4.5.1.2. Atenolol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $3,754 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol çözülden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 273 nm'de pikler gözlenmiştir (Mohsen-Nia, et al., 2012).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorpsiyon veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.1’de görülmektedir.

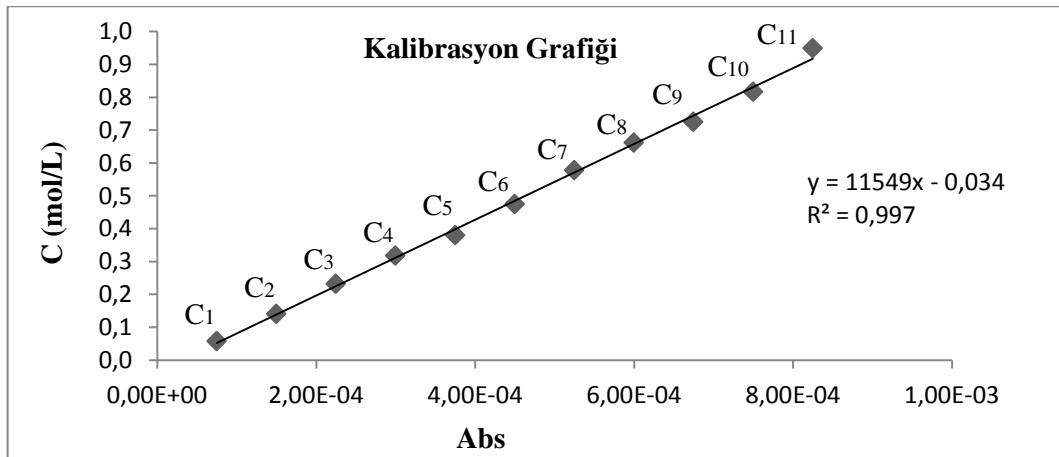


Şekil 4.1. Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273$ nm)

Şekil 4.1’deki spektrumdan $\lambda_{\max.} = 273$ nm absorpsiyon okunarak Çizelge 4.2’de verilmiştir. Çizelge 4.2’deki derişim ve absorpsiyonların grafiğı çizilerek Şekil 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Atenololün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbansı |
|-----------------|--------------------------------|------------|
| | $\lambda_{\max.}=273\text{nm}$ | |
| C ₁ | 7,50E-05 | 0,058 |
| C ₂ | 1,50E-04 | 0,140 |
| C ₃ | 2,25E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 3,00E-04 | 0,318 |
| C ₅ | 3,75E-04 | 0,380 |
| C ₆ | 4,50E-04 | 0,475 |
| C ₇ | 5,25E-04 | 0,578 |
| C ₈ | 6,00E-04 | 0,662 |
| C ₉ | 6,75E-04 | 0,725 |
| C ₁₀ | 7,50E-04 | 0,817 |
| C ₁₁ | 8,25E-04 | 0,949 |



Şekil 4.2. Atenololün derişim adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273\text{nm}$)

4.5.1.3. Atenolol + selülozun saf sudaki salımının ölçülmesi

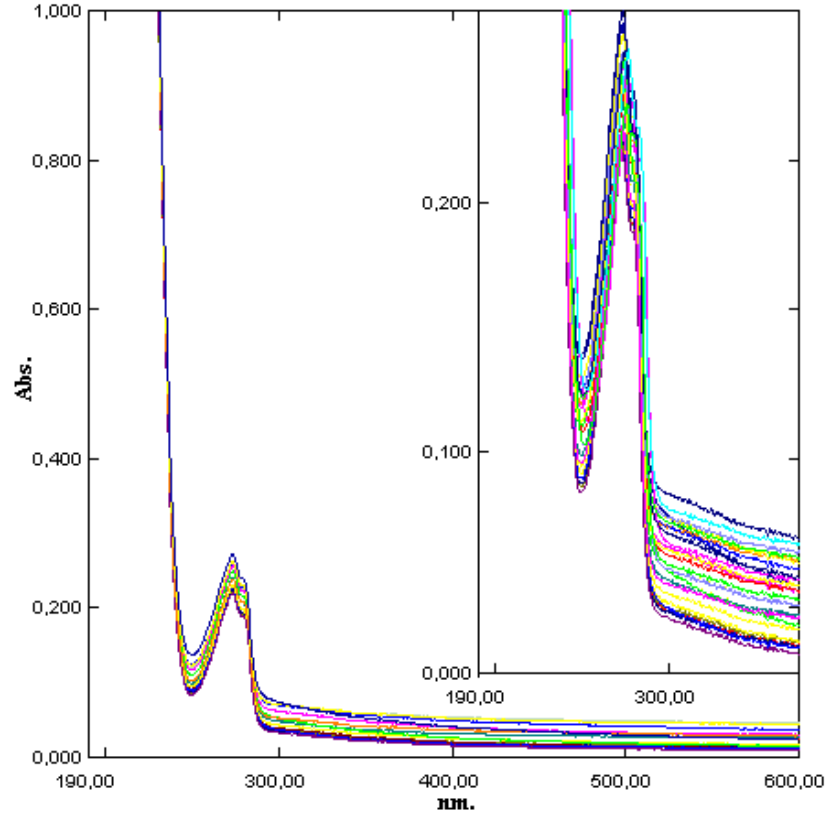
Selüloza Atenolol adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.3'de, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.3'de verilmiştir. Şekil 4.2'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.3'de verilmiştir.

4.5.1.4. Atenolol + selülozun pH=3'teki salımının ölçülmesi

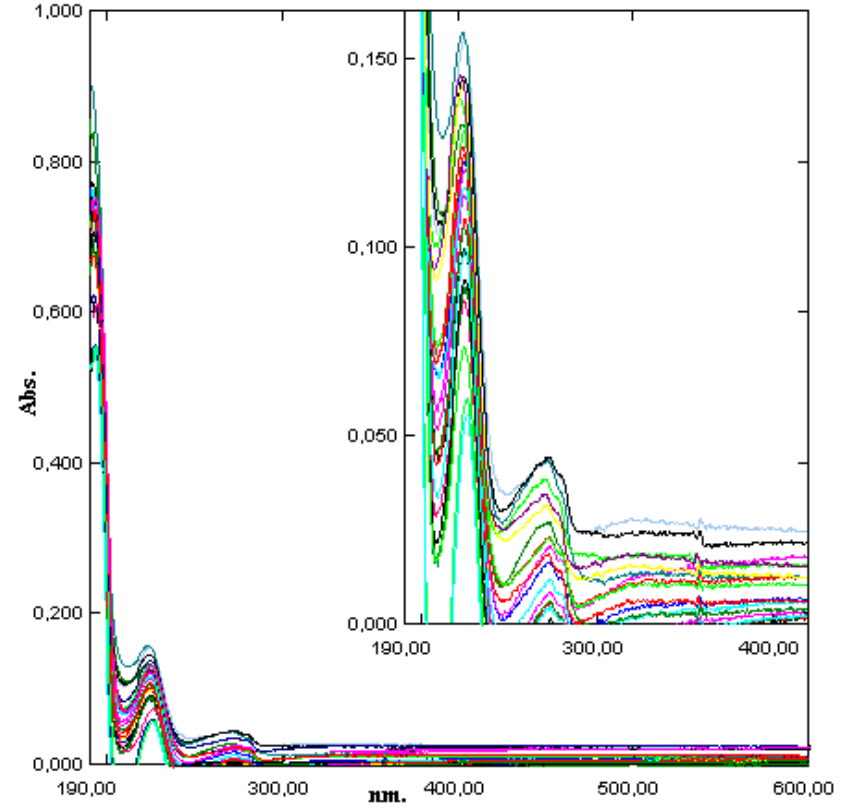
Selüloza Atenolol adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.4'de, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.3'de verilmiştir. Şekil 4.2'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.3'de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Atenolol + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273$ nm) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273$ nm) |
| 1 _{ASU} | 10 | 2,69E-05 | 0,277 | 1 _{APH} | 10 | 3,03E-06 | 0,001 |
| 2 _{ASU} | 20 | 2,65E-05 | 0,272 | 2 _{APH} | 20 | 3,12E-06 | 0,002 |
| 3 _{ASU} | 30 | 2,55E-05 | 0,260 | 3 _{APH} | 30 | 3,29E-06 | 0,004 |
| 4 _{ASU} | 40 | 2,51E-05 | 0,256 | 4 _{APH} | 40 | 3,38E-06 | 0,005 |
| 5 _{ASU} | 50 | 2,49E-05 | 0,253 | 5 _{APH} | 50 | 3,55E-06 | 0,007 |
| 6 _{ASU} | 60 | 2,46E-05 | 0,250 | 6 _{APH} | 60 | 3,72E-06 | 0,009 |
| 7 _{ASU} | 120 | 2,42E-05 | 0,245 | 7 _{APH} | 120 | 3,98E-06 | 0,012 |
| 8 _{ASU} | 180 | 2,37E-05 | 0,240 | 8 _{APH} | 180 | 4,07E-06 | 0,013 |
| 9 _{ASU} | 240 | 2,36E-05 | 0,238 | 9 _{APH} | 240 | 4,24E-06 | 0,015 |
| 10 _{ASU} | 300 | 2,33E-05 | 0,235 | 10 _{APH} | 300 | 4,33E-06 | 0,016 |
| 11 _{ASU} | 360 | 2,31E-05 | 0,233 | 11 _{APH} | 360 | 4,33E-06 | 0,016 |
| 12 _{ASU} | 420 | 2,29E-05 | 0,230 | 12 _{APH} | 420 | 4,42E-06 | 0,017 |
| 13 _{ASU} | 480 | 2,27E-05 | 0,228 | 13 _{APH} | 480 | 4,42E-06 | 0,017 |
| 14 _{ASU} | 540 | 2,27E-05 | 0,228 | 14 _{APH} | 540 | 4,50E-06 | 0,018 |
| 15 _{ASU} | 600 | 2,25E-05 | 0,226 | 15 _{APH} | 600 | 4,50E-06 | 0,018 |
| 16 _{ASU} | 660 | 2,25E-05 | 0,226 | 16 _{APH} | 660 | 4,50E-06 | 0,018 |
| 17 _{ASU} | 720 | 2,24E-05 | 0,225 | 17 _{APH} | 720 | 4,68E-06 | 0,020 |
| 18 _{ASU} | 780 | 2,24E-05 | 0,225 | 18 _{APH} | 780 | 4,68E-06 | 0,020 |
| 19 _{ASU} | 840 | 2,24E-05 | 0,225 | 19 _{APH} | 840 | 4,68E-06 | 0,020 |
| 20 _{ASU} | 900 | 2,23E-05 | 0,224 | 20 _{APH} | 900 | 4,76E-06 | 0,021 |
| 21 _{ASU} | 960 | 2,23E-05 | 0,224 | 21 _{APH} | 960 | 4,76E-06 | 0,021 |
| 22 _{ASU} | 1020 | 2,20E-05 | 0,220 | 22 _{APH} | 1020 | 4,76E-06 | 0,021 |
| 23 _{ASU} | 1080 | 2,20E-05 | 0,220 | 23 _{APH} | 1080 | 4,76E-06 | 0,021 |
| 24 _{ASU} | 1140 | 2,20E-05 | 0,220 | 24 _{APH} | 1140 | 4,85E-06 | 0,022 |
| 25 _{ASU} | 1200 | 2,20E-05 | 0,220 | 25 _{APH} | 1200 | 4,85E-06 | 0,022 |
| 26 _{ASU} | 1260 | 2,18E-05 | 0,218 | 26 _{APH} | 1260 | 4,85E-06 | 0,022 |
| 27 _{ASU} | 1320 | 2,18E-05 | 0,218 | 27 _{APH} | 1320 | 4,94E-06 | 0,023 |
| 28 _{ASU} | 1380 | 2,18E-05 | 0,218 | 28 _{APH} | 1380 | 4,94E-06 | 0,023 |
| 29 _{ASU} | 1440 | 2,18E-05 | 0,218 | 29 _{APH} | 1440 | 4,94E-06 | 0,023 |



Şekil 4.3. Atenolol + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları
($\lambda_{\text{max.}} = 273 \text{ nm}$)



Şekil 4.4. Atenolol + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları
($\lambda_{\text{max.}} = 273 \text{ nm}$)

Çizelge 4.3'deki veriler kullanılarak Atenololün saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.4'de verilmiştir. Çizelge 4.4'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.5'te, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.6'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.4'deki salınan Atenolol miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.7'de, pH=3'teki salınan Atenolol miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.8'de, selülozdan salınan Atenololün absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.9'da, pH=3'teki Atenololün absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.10'da verilmiştir.

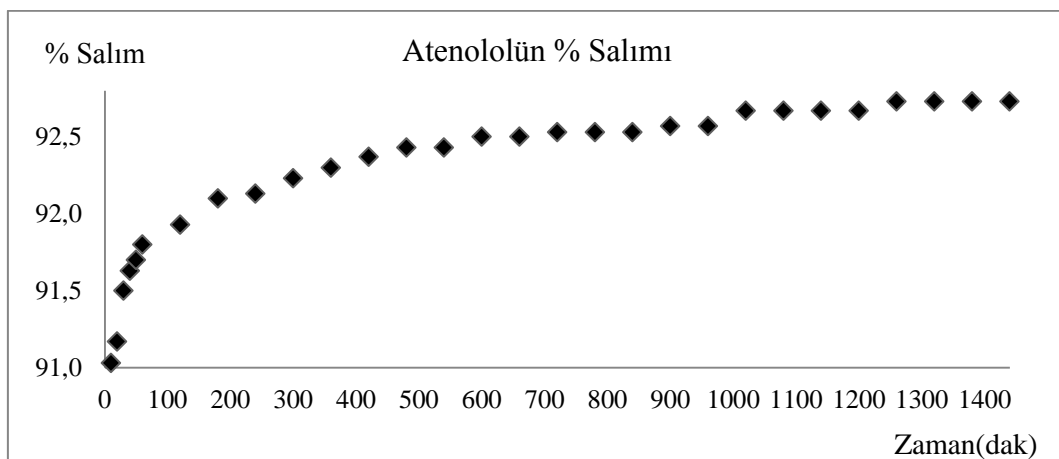
Çizelge 4.4. Atenololün salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|----------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol (Su) | | | | | |
| 1 _{ASU} | 10 | 2,69E-05 | 0,277 | 3,00E-04 | 91,03 |
| 2 _{ASU} | 20 | 2,65E-05 | 0,272 | 3,00E-04 | 91,17 |
| 3 _{ASU} | 30 | 2,55E-05 | 0,260 | 3,00E-04 | 91,50 |
| 4 _{ASU} | 40 | 2,51E-05 | 0,256 | 3,00E-04 | 91,63 |
| 5 _{ASU} | 50 | 2,49E-05 | 0,253 | 3,00E-04 | 91,70 |
| 6 _{ASU} | 60 | 2,46E-05 | 0,250 | 3,00E-04 | 91,80 |
| 7 _{ASU} | 120 | 2,42E-05 | 0,245 | 3,00E-04 | 91,93 |
| 8 _{ASU} | 180 | 2,37E-05 | 0,240 | 3,00E-04 | 92,10 |
| 9 _{ASU} | 240 | 2,36E-05 | 0,238 | 3,00E-04 | 92,13 |
| 10 _{ASU} | 300 | 2,33E-05 | 0,235 | 3,00E-04 | 92,23 |
| 11 _{ASU} | 360 | 2,31E-05 | 0,233 | 3,00E-04 | 92,30 |
| 12 _{ASU} | 420 | 2,29E-05 | 0,230 | 3,00E-04 | 92,37 |
| 13 _{ASU} | 480 | 2,27E-05 | 0,228 | 3,00E-04 | 92,43 |
| 14 _{ASU} | 540 | 2,27E-05 | 0,228 | 3,00E-04 | 92,43 |
| 15 _{ASU} | 600 | 2,25E-05 | 0,226 | 3,00E-04 | 92,50 |
| 16 _{ASU} | 660 | 2,25E-05 | 0,226 | 3,00E-04 | 92,50 |
| 17 _{ASU} | 720 | 2,24E-05 | 0,225 | 3,00E-04 | 92,53 |
| 18 _{ASU} | 780 | 2,24E-05 | 0,225 | 3,00E-04 | 92,53 |
| 19 _{ASU} | 840 | 2,24E-05 | 0,225 | 3,00E-04 | 92,53 |
| 20 _{ASU} | 900 | 2,23E-05 | 0,224 | 3,00E-04 | 92,57 |
| 21 _{ASU} | 960 | 2,23E-05 | 0,224 | 3,00E-04 | 92,57 |
| 22 _{ASU} | 1020 | 2,20E-05 | 0,220 | 3,00E-04 | 92,67 |
| 23 _{ASU} | 1080 | 2,20E-05 | 0,220 | 3,00E-04 | 92,67 |
| 24 _{ASU} | 1140 | 2,20E-05 | 0,220 | 3,00E-04 | 92,67 |
| 25 _{ASU} | 1200 | 2,20E-05 | 0,220 | 3,00E-04 | 92,67 |
| 26 _{ASU} | 1260 | 2,18E-05 | 0,218 | 3,00E-04 | 92,73 |
| 27 _{ASU} | 1320 | 2,18E-05 | 0,218 | 3,00E-04 | 92,73 |
| 28 _{ASU} | 1380 | 2,18E-05 | 0,218 | 3,00E-04 | 92,73 |
| 29 _{ASU} | 1440 | 2,18E-05 | 0,218 | 3,00E-04 | 92,73 |

Çizelge 4.4'ün devamı

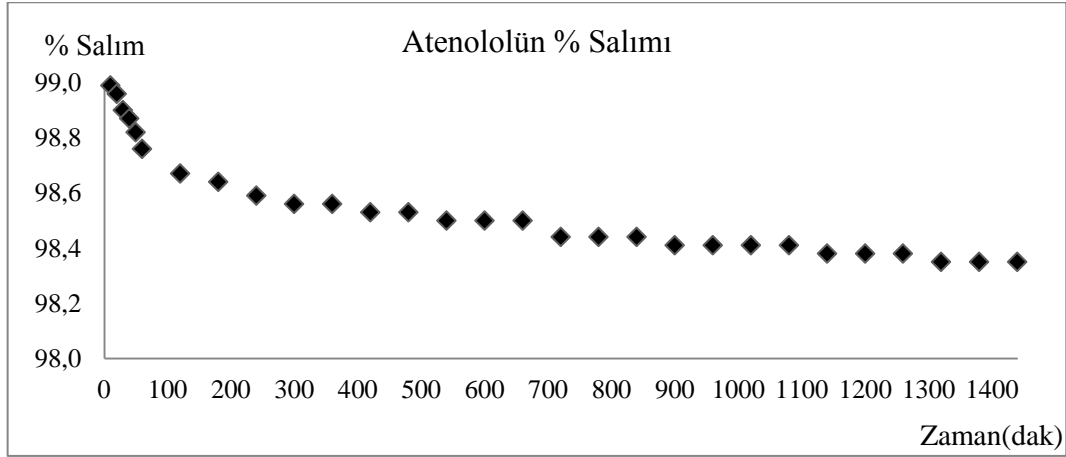
| Atenolol (pH=3) | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 3,03E-06 | 0,001 | 3,00E-04 | 98,99 |
| 2 _{MPH} | 20 | 3,12E-06 | 0,002 | 3,00E-04 | 98,96 |
| 3 _{MPH} | 30 | 3,29E-06 | 0,004 | 3,00E-04 | 98,90 |
| 4 _{MPH} | 40 | 3,38E-06 | 0,005 | 3,00E-04 | 98,87 |
| 5 _{MPH} | 50 | 3,55E-06 | 0,007 | 3,00E-04 | 98,82 |
| 6 _{MPH} | 60 | 3,72E-06 | 0,009 | 3,00E-04 | 98,76 |
| 7 _{MPH} | 120 | 3,98E-06 | 0,012 | 3,00E-04 | 98,67 |
| 8 _{MPH} | 180 | 4,07E-06 | 0,013 | 3,00E-04 | 98,64 |
| 9 _{MPH} | 240 | 4,24E-06 | 0,015 | 3,00E-04 | 98,59 |
| 10 _{MPH} | 300 | 4,33E-06 | 0,016 | 3,00E-04 | 98,56 |
| 11 _{MPH} | 360 | 4,33E-06 | 0,016 | 3,00E-04 | 98,56 |
| 12 _{MPH} | 420 | 4,42E-06 | 0,017 | 3,00E-04 | 98,53 |
| 13 _{MPH} | 480 | 4,42E-06 | 0,017 | 3,00E-04 | 98,53 |
| 14 _{MPH} | 540 | 4,50E-06 | 0,018 | 3,00E-04 | 98,50 |
| 15 _{MPH} | 600 | 4,50E-06 | 0,018 | 3,00E-04 | 98,50 |
| 16 _{MPH} | 660 | 4,50E-06 | 0,018 | 3,00E-04 | 98,50 |
| 17 _{MPH} | 720 | 4,68E-06 | 0,020 | 3,00E-04 | 98,44 |
| 18 _{MPH} | 780 | 4,68E-06 | 0,020 | 3,00E-04 | 98,44 |
| 19 _{MPH} | 840 | 4,68E-06 | 0,020 | 3,00E-04 | 98,44 |
| 20 _{MPH} | 900 | 4,76E-06 | 0,021 | 3,00E-04 | 98,41 |
| 21 _{MPH} | 960 | 4,76E-06 | 0,021 | 3,00E-04 | 98,41 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 4,76E-06 | 0,021 | 3,00E-04 | 98,41 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 4,76E-06 | 0,021 | 3,00E-04 | 98,41 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 4,85E-06 | 0,022 | 3,00E-04 | 98,38 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 4,85E-06 | 0,022 | 3,00E-04 | 98,38 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 4,85E-06 | 0,022 | 3,00E-04 | 98,38 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 4,94E-06 | 0,023 | 3,00E-04 | 98,35 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 4,94E-06 | 0,023 | 3,00E-04 | 98,35 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 4,94E-06 | 0,023 | 3,00E-04 | 98,35 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C_0 : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



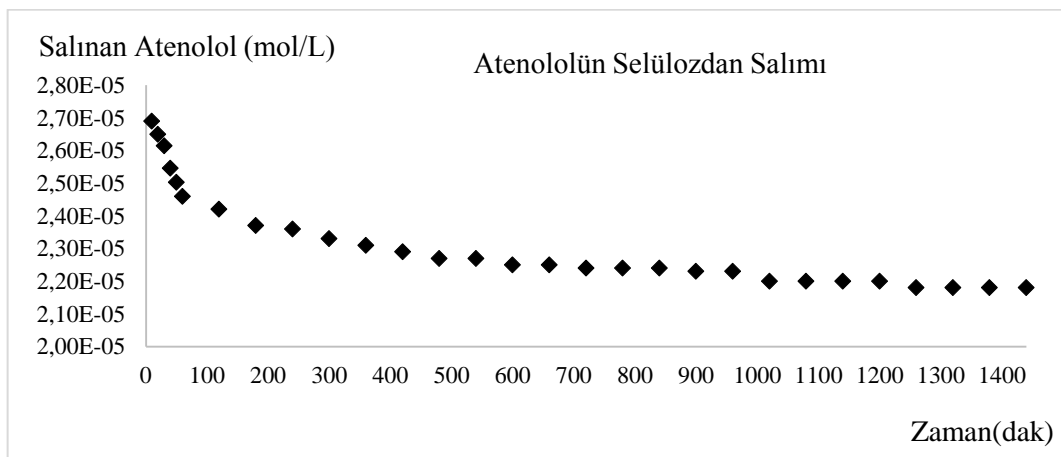
Şekil 4.5. Selülozdan saf suda desorplanan Atenololün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.5'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenololün % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



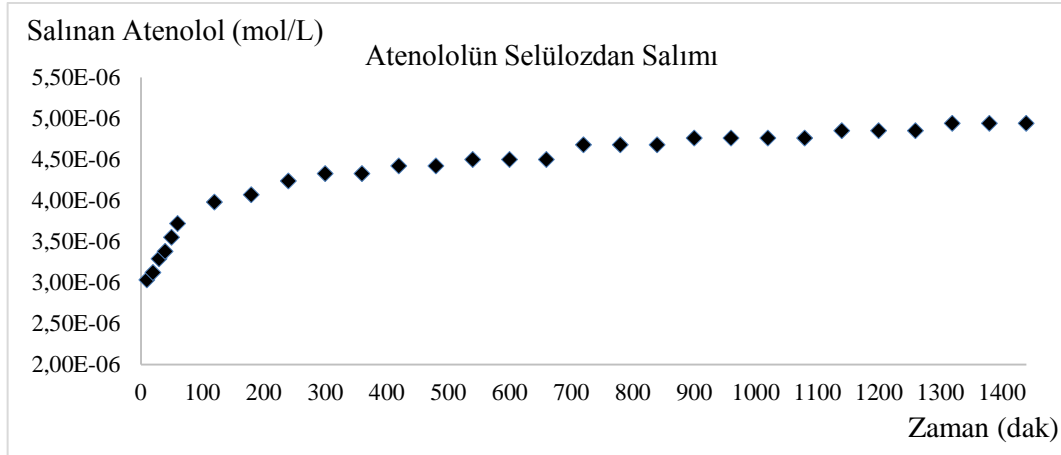
Şekil 4.6. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenololün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.6'ya göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenololün % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



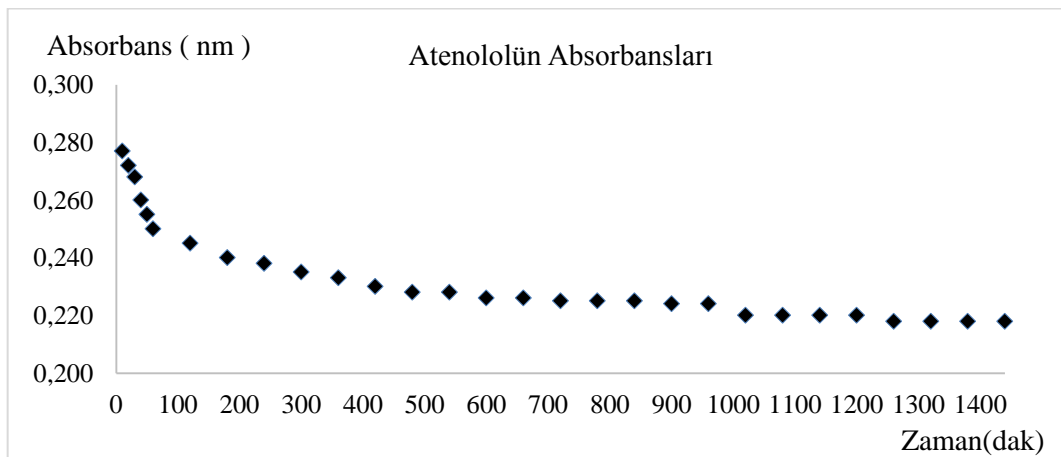
Şekil 4.7. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.7'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol miktarlarının yaklaşık 600.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



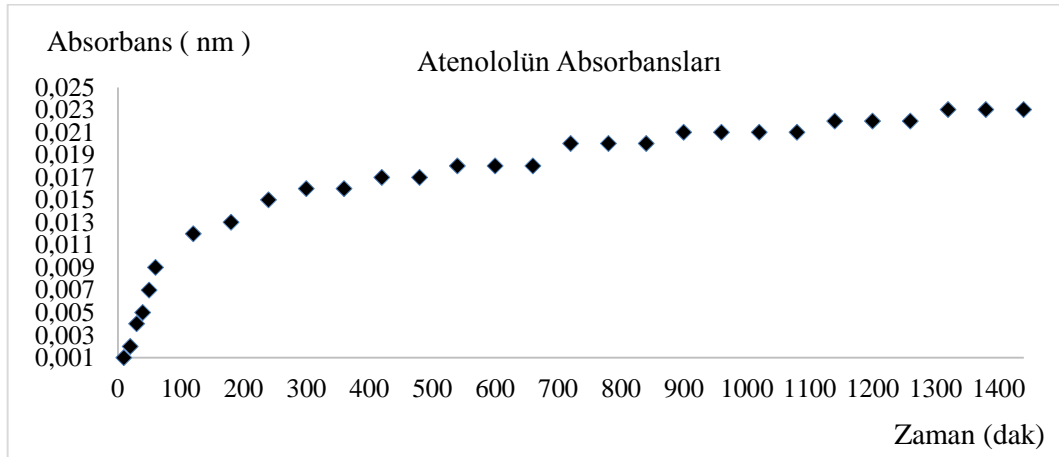
Şekil 4.8. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.8'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol miktarlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.9. Selülozdan salınan Atenololün saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.9'a göre selülozdan salınan Atenololün saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.10. Selülozdan salınan Atenololün pH=3'te absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.10'a göre selülozdan salınan Atenololün pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.5.2. Metoprolol

4.5.2.1. Metoprolol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metoprololün stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,740 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $7,48 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci

standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol için bulunan sonuçlar Çizelge 4.5’de verilmiştir.

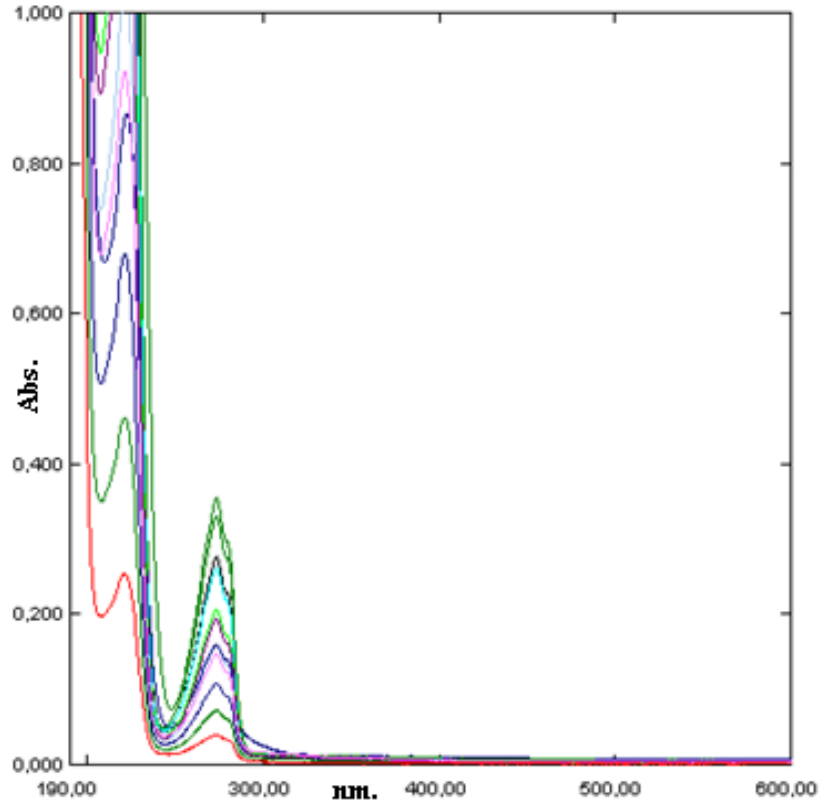
Çizelge 4.5. Metoprolol standart çözeltileri.

| Metoprolol | | |
|-----------------|----------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözülden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 7,48E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,50E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,24E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,99E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,74E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 4,49E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 5,24E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 5,98E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 6,73E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 7,48E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 8,23E-04 |

4.5.2.2. Metoprolol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL’ lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1’de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1’e göre bulunan $3,740 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol çözülden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL’ ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2’ye göre hazırlanan standart Metoprolol çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 274 nm’de pikler gözlenmiştir (Moreshwar et al., 2009).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.11’ de görülmektedir.

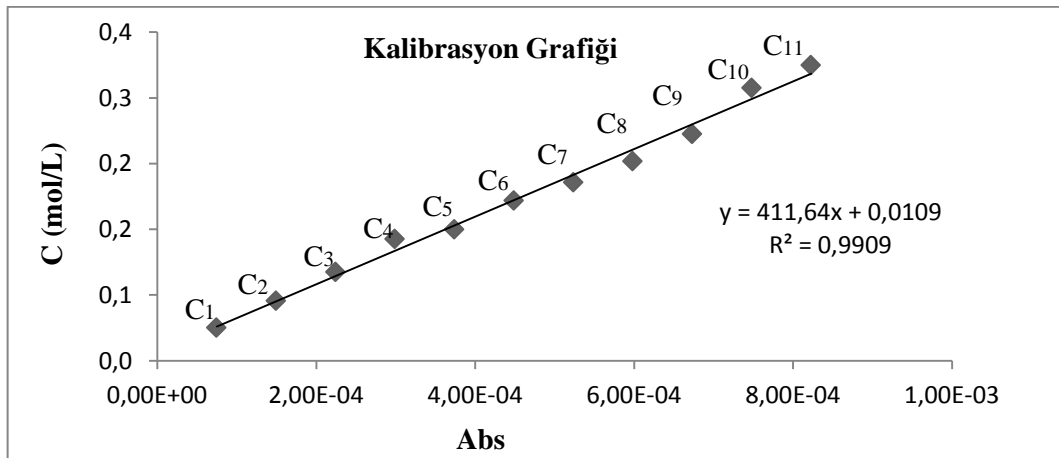


Şekil 4.11. Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=224$ nm)

Şekil 4.11'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=224$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.6'da verilmiştir. Çizelge 4.6'daki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.6. Metoprololün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsansları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|---------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max}=224 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 7,48E-05 | 0,040 |
| C ₂ | 1,50E-04 | 0,073 |
| C ₃ | 2,24E-04 | 0,108 |
| C ₄ | 2,99E-04 | 0,148 |
| C ₅ | 3,74E-04 | 0,160 |
| C ₆ | 4,49E-04 | 0,195 |
| C ₇ | 5,24E-04 | 0,217 |
| C ₈ | 5,98E-04 | 0,243 |
| C ₉ | 6,73E-04 | 0,276 |
| C ₁₀ | 7,48E-04 | 0,332 |
| C ₁₁ | 8,23E-04 | 0,360 |



Şekil 4.12. Metoprololün derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=224\text{nm}$)

4.5.2.3. Metoprolol + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

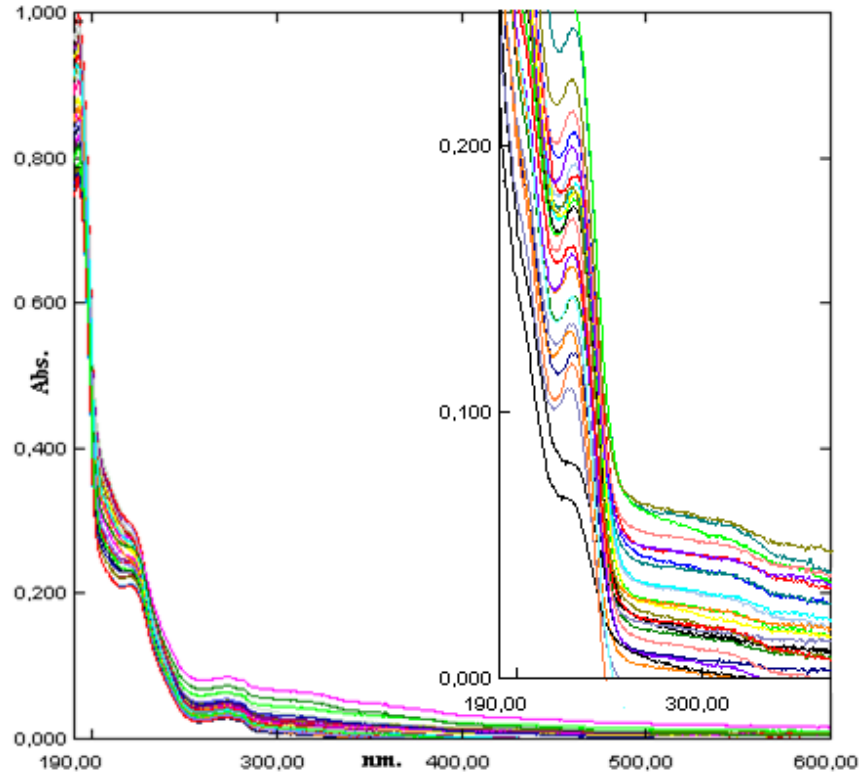
Selüloza Metoprolol adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.13’de, bu spektrumların 224 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.7’de verilmiştir. Şekil 4.12’deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.7’de verilmiştir.

4.5.2.4. Metoprolol + selüloz pH=3’teki salımının ölçülmesi

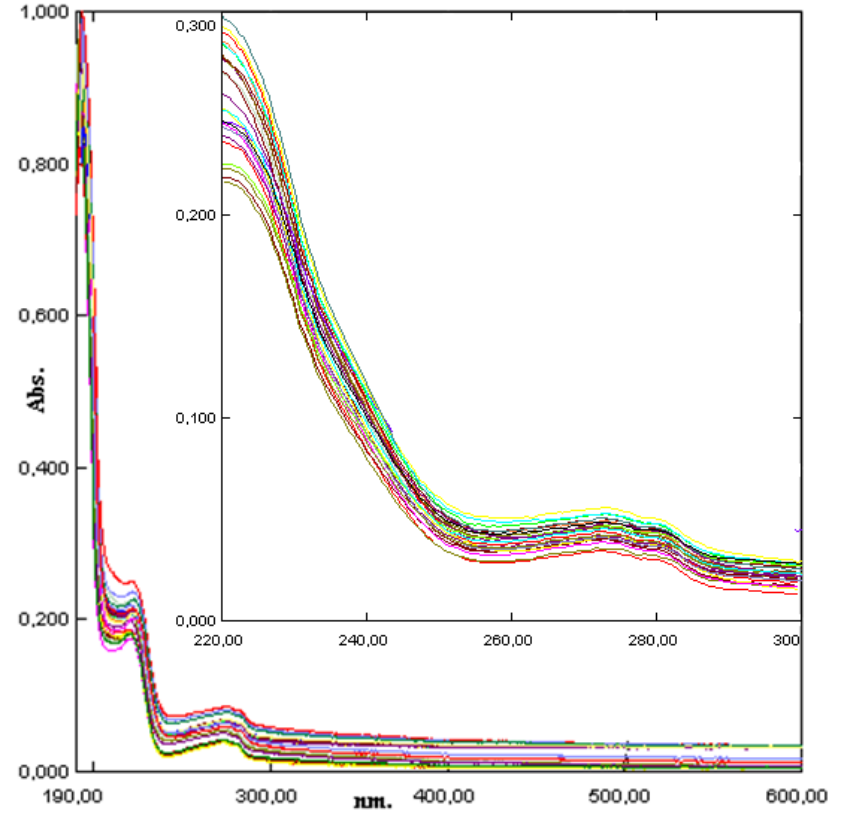
Selüloza Metoprolol adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.14’de, bu spektrumların 224 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.7’de verilmiştir. Şekil 4.12’deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Çizelge 4.7. Metoprolol + selüloz saf sudaki ve pH=3'tekisalizimına ait absorbens ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=224$ nm) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=224$ nm) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,34E-04 | 0,065 | 1 _{MPH} | 10 | 6,56E-05 | 0,037 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,29E-04 | 0,063 | 2 _{MPH} | 20 | 6,80E-05 | 0,038 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,21E-04 | 0,060 | 3 _{MPH} | 30 | 7,05E-05 | 0,039 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,17E-04 | 0,058 | 4 _{MPH} | 40 | 7,29E-05 | 0,040 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,14E-04 | 0,057 | 5 _{MPH} | 50 | 7,53E-05 | 0,041 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,09E-04 | 0,055 | 6 _{MPH} | 60 | 7,53E-05 | 0,041 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,07E-04 | 0,054 | 7 _{MPH} | 120 | 7,77E-05 | 0,042 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,02E-04 | 0,052 | 8 _{MPH} | 180 | 7,77E-05 | 0,042 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,23E-05 | 0,048 | 9 _{MPH} | 240 | 8,02E-05 | 0,043 |
| 10 _{MSU} | 300 | 8,99E-05 | 0,047 | 10 _{MPH} | 300 | 8,26E-05 | 0,044 |
| 11 _{MSU} | 360 | 8,75E-05 | 0,046 | 11 _{MPH} | 360 | 8,26E-05 | 0,044 |
| 12 _{MSU} | 420 | 8,50E-05 | 0,045 | 12 _{MPH} | 420 | 8,75E-05 | 0,046 |
| 13 _{MSU} | 480 | 8,02E-05 | 0,043 | 13 _{MPH} | 480 | 8,75E-05 | 0,046 |
| 14 _{MSU} | 540 | 8,02E-05 | 0,043 | 14 _{MPH} | 540 | 9,23E-05 | 0,048 |
| 15 _{MSU} | 600 | 7,77E-05 | 0,042 | 15 _{MPH} | 600 | 9,23E-05 | 0,048 |
| 16 _{MSU} | 660 | 7,53E-05 | 0,041 | 16 _{MPH} | 660 | 9,23E-05 | 0,048 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,53E-05 | 0,041 | 17 _{MPH} | 720 | 9,48E-05 | 0,049 |
| 18 _{MSU} | 780 | 7,05E-05 | 0,039 | 18 _{MPH} | 780 | 9,72E-05 | 0,050 |
| 19 _{MSU} | 840 | 6,80E-05 | 0,038 | 19 _{MPH} | 840 | 9,72E-05 | 0,050 |
| 20 _{MSU} | 900 | 6,56E-05 | 0,037 | 20 _{MPH} | 900 | 1,02E-04 | 0,052 |
| 21 _{MSU} | 960 | 6,32E-05 | 0,036 | 21 _{MPH} | 960 | 1,04E-04 | 0,053 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 6,32E-05 | 0,036 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,04E-04 | 0,053 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 6,07E-05 | 0,035 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,07E-04 | 0,054 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 6,07E-05 | 0,035 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,07E-04 | 0,054 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 5,83E-05 | 0,034 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,09E-04 | 0,055 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 5,83E-05 | 0,034 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,09E-04 | 0,055 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 5,59E-05 | 0,033 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,12E-04 | 0,056 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 5,59E-05 | 0,033 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,12E-04 | 0,056 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 5,59E-05 | 0,033 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,12E-04 | 0,056 |



Şekil 4.13. Metoprolol+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 224 \text{ nm}$)



Şekil 4.14. Metoprolol+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 224 \text{ nm}$)

Çizelge 4.7'deki veriler kullanılarak Metoprololün saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.8'de verilmiştir. Çizelge 4.8'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.15'te, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.16'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.8'deki salınan Metoprolol miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.17'de, pH=3'teki salınan Metoprolol miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.18'de, selülozdan salınan Metoprololün absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.19'da, pH=3'teki Metoprololün absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.20'de verilmiştir.

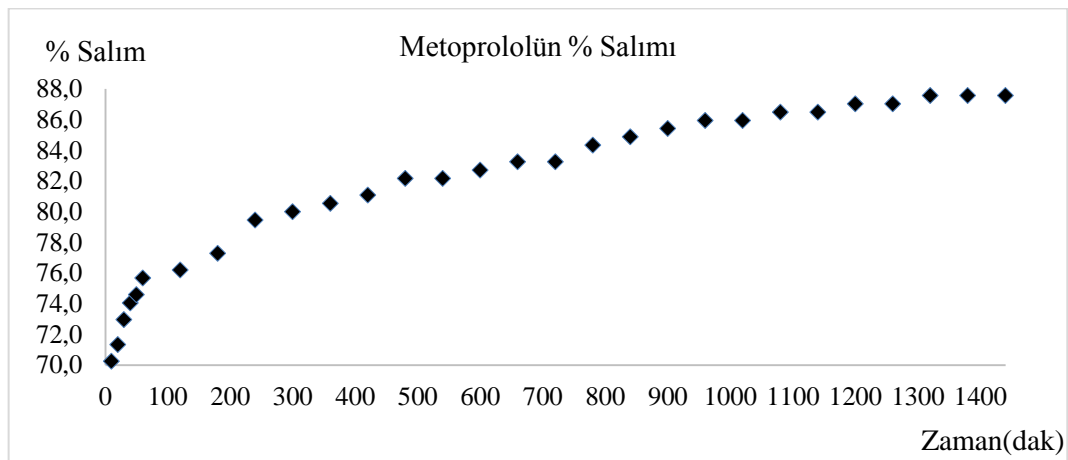
Çizelge 4.8. Metoprolol salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,34E-04 | 0,065 | 4,49E-04 | 70,24 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,29E-04 | 0,063 | 4,49E-04 | 71,32 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,21E-04 | 0,060 | 4,49E-04 | 72,94 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,17E-04 | 0,058 | 4,49E-04 | 74,03 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,14E-04 | 0,057 | 4,49E-04 | 74,57 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,09E-04 | 0,055 | 4,49E-04 | 75,65 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,07E-04 | 0,054 | 4,49E-04 | 76,19 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,02E-04 | 0,052 | 4,49E-04 | 77,27 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,23E-05 | 0,048 | 4,49E-04 | 79,44 |
| 10 _{MSU} | 300 | 8,99E-05 | 0,047 | 4,49E-04 | 79,98 |
| 11 _{MSU} | 360 | 8,75E-05 | 0,046 | 4,49E-04 | 80,52 |
| 12 _{MSU} | 420 | 8,50E-05 | 0,045 | 4,49E-04 | 81,06 |
| 13 _{MSU} | 480 | 8,02E-05 | 0,043 | 4,49E-04 | 82,14 |
| 14 _{MSU} | 540 | 8,02E-05 | 0,043 | 4,49E-04 | 82,14 |
| 15 _{MSU} | 600 | 7,77E-05 | 0,042 | 4,49E-04 | 82,68 |
| 16 _{MSU} | 660 | 7,53E-05 | 0,041 | 4,49E-04 | 83,23 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,53E-05 | 0,041 | 4,49E-04 | 83,23 |
| 18 _{MSU} | 780 | 7,05E-05 | 0,039 | 4,49E-04 | 84,31 |
| 19 _{MSU} | 840 | 6,80E-05 | 0,038 | 4,49E-04 | 84,85 |
| 20 _{MSU} | 900 | 6,56E-05 | 0,037 | 4,49E-04 | 85,39 |
| 21 _{MSU} | 960 | 6,32E-05 | 0,036 | 4,49E-04 | 85,93 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 6,32E-05 | 0,036 | 4,49E-04 | 85,93 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 6,07E-05 | 0,035 | 4,49E-04 | 86,47 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 6,07E-05 | 0,035 | 4,49E-04 | 86,47 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 5,83E-05 | 0,034 | 4,49E-04 | 87,01 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 5,83E-05 | 0,034 | 4,49E-04 | 87,01 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 5,59E-05 | 0,033 | 4,49E-04 | 87,55 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 5,59E-05 | 0,033 | 4,49E-04 | 87,55 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 5,59E-05 | 0,033 | 4,49E-04 | 87,55 |

Çizelge 4.8'in devamı

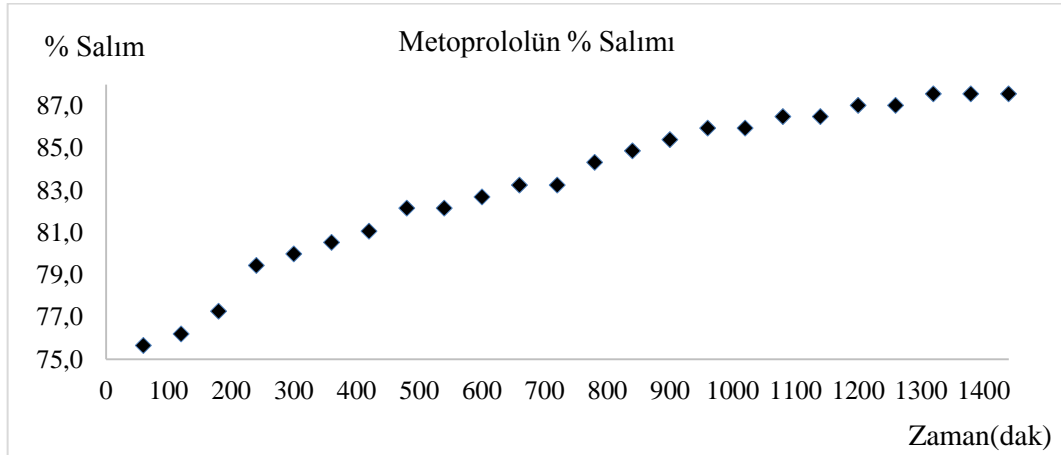
| Metoprolol (pH=3) | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 6,56E-05 | 0,037 | 4,49E-04 | 85,39 |
| 2 _{MPH} | 20 | 6,80E-05 | 0,038 | 4,49E-04 | 84,85 |
| 3 _{MPH} | 30 | 7,05E-05 | 0,039 | 4,49E-04 | 84,31 |
| 4 _{MPH} | 40 | 7,29E-05 | 0,040 | 4,49E-04 | 83,77 |
| 5 _{MPH} | 50 | 7,53E-05 | 0,041 | 4,49E-04 | 83,23 |
| 6 _{MPH} | 60 | 7,53E-05 | 0,041 | 4,49E-04 | 83,23 |
| 7 _{MPH} | 120 | 7,77E-05 | 0,042 | 4,49E-04 | 82,68 |
| 8 _{MPH} | 180 | 7,77E-05 | 0,042 | 4,49E-04 | 82,68 |
| 9 _{MPH} | 240 | 8,02E-05 | 0,043 | 4,49E-04 | 82,14 |
| 10 _{MPH} | 300 | 8,26E-05 | 0,044 | 4,49E-04 | 81,60 |
| 11 _{MPH} | 360 | 8,26E-05 | 0,044 | 4,49E-04 | 81,60 |
| 12 _{MPH} | 420 | 8,75E-05 | 0,046 | 4,49E-04 | 80,52 |
| 13 _{MPH} | 480 | 8,75E-05 | 0,046 | 4,49E-04 | 80,52 |
| 14 _{MPH} | 540 | 9,23E-05 | 0,048 | 4,49E-04 | 79,44 |
| 15 _{MPH} | 600 | 9,23E-05 | 0,048 | 4,49E-04 | 79,44 |
| 16 _{MPH} | 660 | 9,23E-05 | 0,048 | 4,49E-04 | 79,44 |
| 17 _{MPH} | 720 | 9,48E-05 | 0,049 | 4,49E-04 | 78,90 |
| 18 _{MPH} | 780 | 9,72E-05 | 0,050 | 4,49E-04 | 78,36 |
| 19 _{MPH} | 840 | 9,72E-05 | 0,050 | 4,49E-04 | 78,36 |
| 20 _{MPH} | 900 | 1,02E-04 | 0,052 | 4,49E-04 | 77,27 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,04E-04 | 0,053 | 4,49E-04 | 76,73 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,04E-04 | 0,053 | 4,49E-04 | 76,73 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,07E-04 | 0,054 | 4,49E-04 | 76,19 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,07E-04 | 0,054 | 4,49E-04 | 76,19 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,09E-04 | 0,055 | 4,49E-04 | 75,65 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,09E-04 | 0,055 | 4,49E-04 | 75,65 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,12E-04 | 0,056 | 4,49E-04 | 75,11 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,12E-04 | 0,056 | 4,49E-04 | 75,11 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,12E-04 | 0,056 | 4,49E-04 | 75,11 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_o - C) / C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



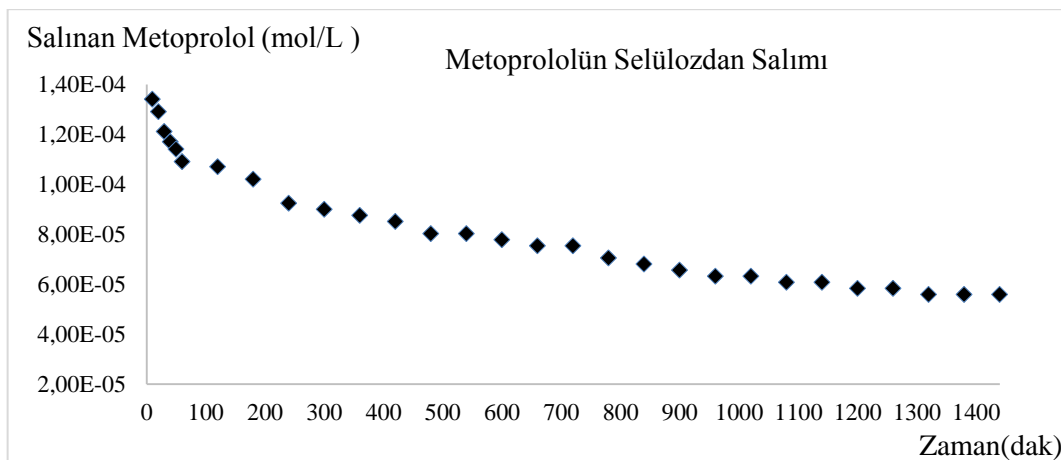
Şekil 4.15. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprololün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.15'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprololün % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



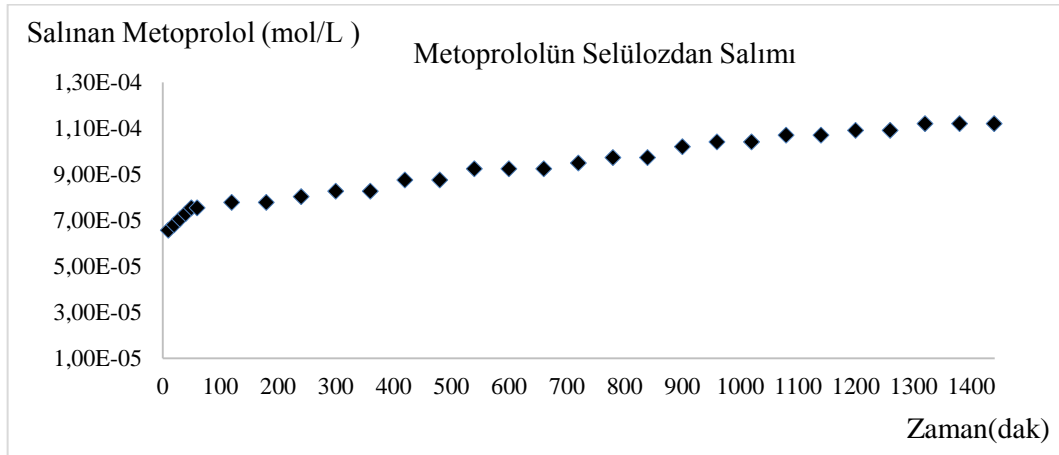
Şekil 4.16. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprololün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.16'ya göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprololün % salımının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



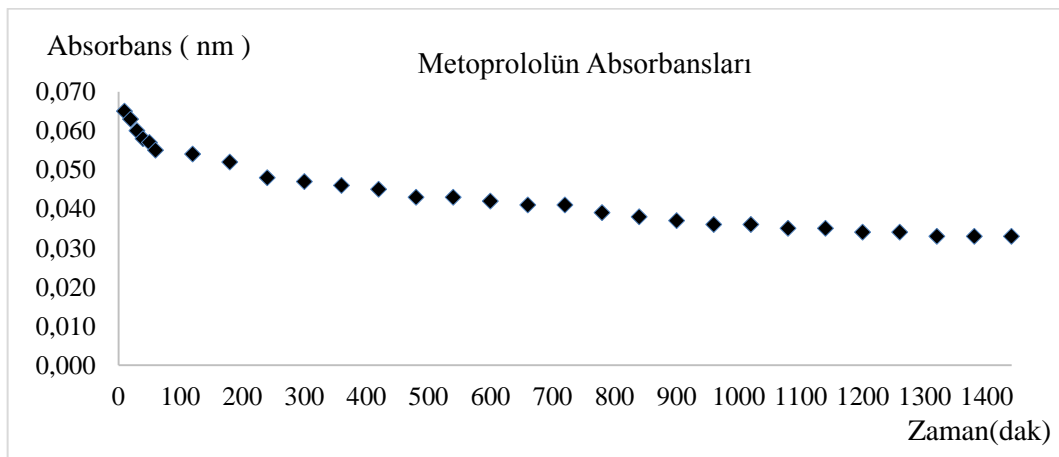
Şekil 4.17. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.17'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol miktarlarının yaklaşık 1100. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



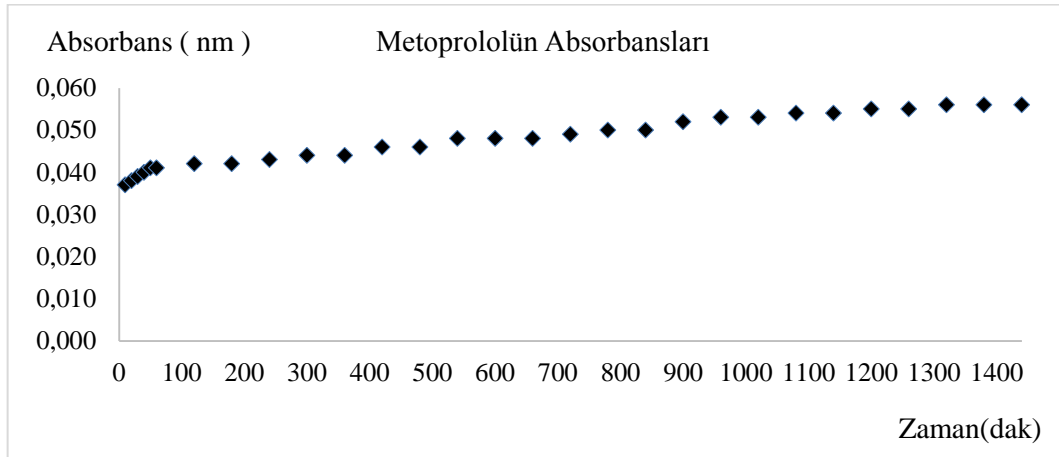
Şekil 4.18. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.18'e göre selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol miktarlarının yaklaşık 1100. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.19. Selülozdan salınan Metoprololün saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.19'a göre selülozdan salınan Metoprololün saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.20. Selülozdan salınan Metoprololün pH=3'te absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.20'ye göre selülozdan salınan Metoprololün pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.5.3. Karvedilol

4.5.3.1. Karvedilol stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Karvedilolün stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$2,171 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $4,342 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol için bulunan sonuçlar Çizelge 4.9'da verilmiştir.

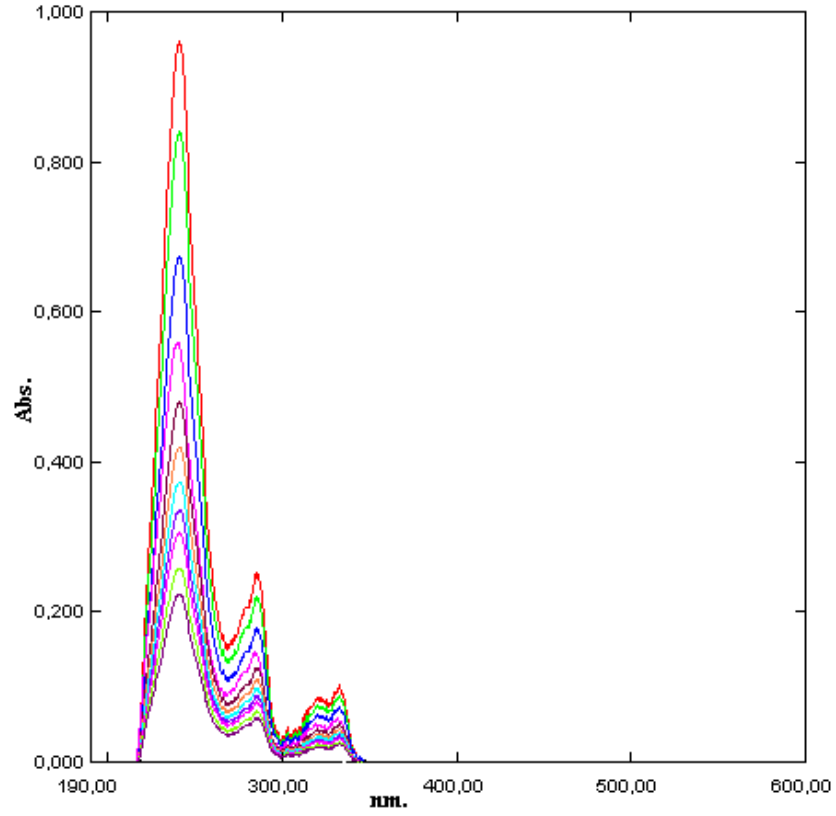
Çizelge 4.9. Karvedilol standart çözeltileri

| Karvedilol | | |
|-----------------|----------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözülden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 4,34E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 8,68E-05 |
| C ₃ | 0,6 | 1,30E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 1,74E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 2,17E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 2,60E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 3,04E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 3,47E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 3,91E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 4,34E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 4,77E-04 |

4.5.3.2. Karvedilol için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $2,171 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol çözülden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Karvedilol çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 240 nm'de pikler gözlenmiştir (Yuvaraja and Khanam, 2014).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.21' de görülmektedir.

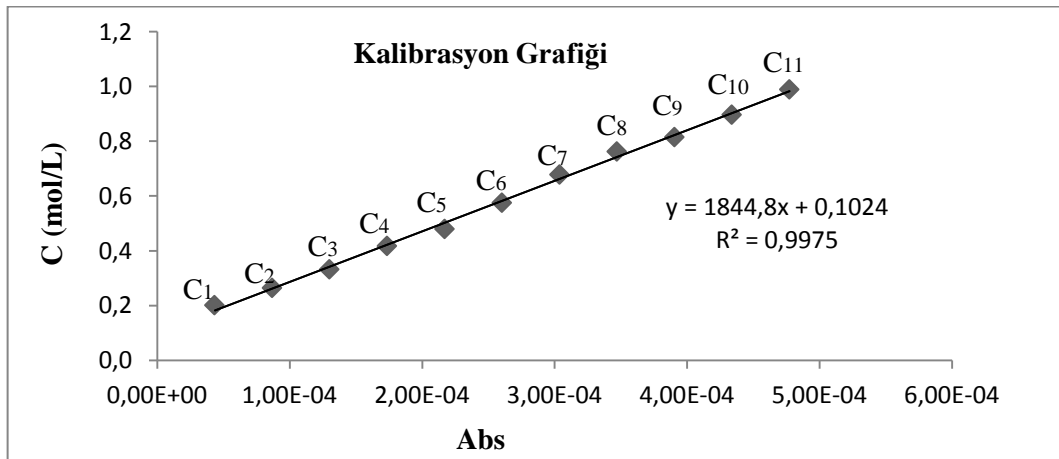


Şekil 4.21. Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=240$ nm)

Şekil 4.21'deki spektrumdan $\lambda_{\text{max.}}=240$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.10'da verilmiştir. Çizelge 4.10'daki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.22'de verilmiştir.

Çizelge 4.10. Karvedilolün standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=240\text{nm}$ | |
| C ₁ | 4,34E-05 | 0,201 |
| C ₂ | 8,68E-05 | 0,264 |
| C ₃ | 1,30E-04 | 0,332 |
| C ₄ | 1,74E-04 | 0,418 |
| C ₅ | 2,17E-04 | 0,480 |
| C ₆ | 2,60E-04 | 0,575 |
| C ₇ | 3,04E-04 | 0,678 |
| C ₈ | 3,47E-04 | 0,762 |
| C ₉ | 3,91E-04 | 0,815 |
| C ₁₀ | 4,34E-04 | 0,897 |
| C ₁₁ | 4,77E-04 | 0,989 |



Şekil 4.22. Karvedilolün derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=240\text{ nm}$)

4.5.3.3. Karvedilol + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

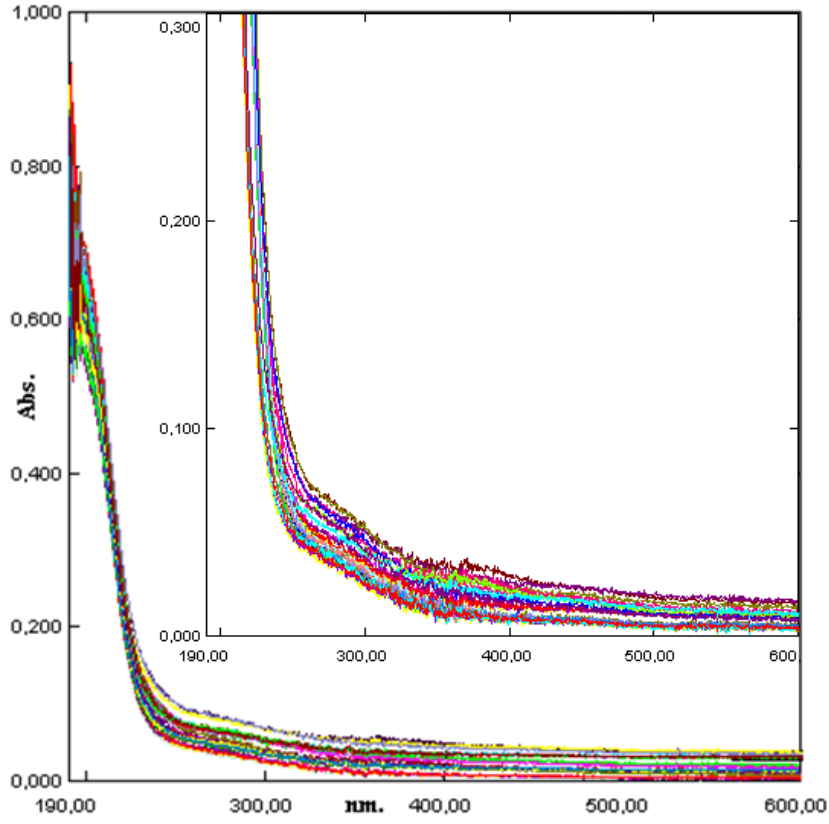
Selüloza Karvedilol adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.23'de, bu spektrumların 240 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.11'de verilmiştir. Şekil 4.22'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.11'de verilmiştir.

4.5.3.4. Karvedilol + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

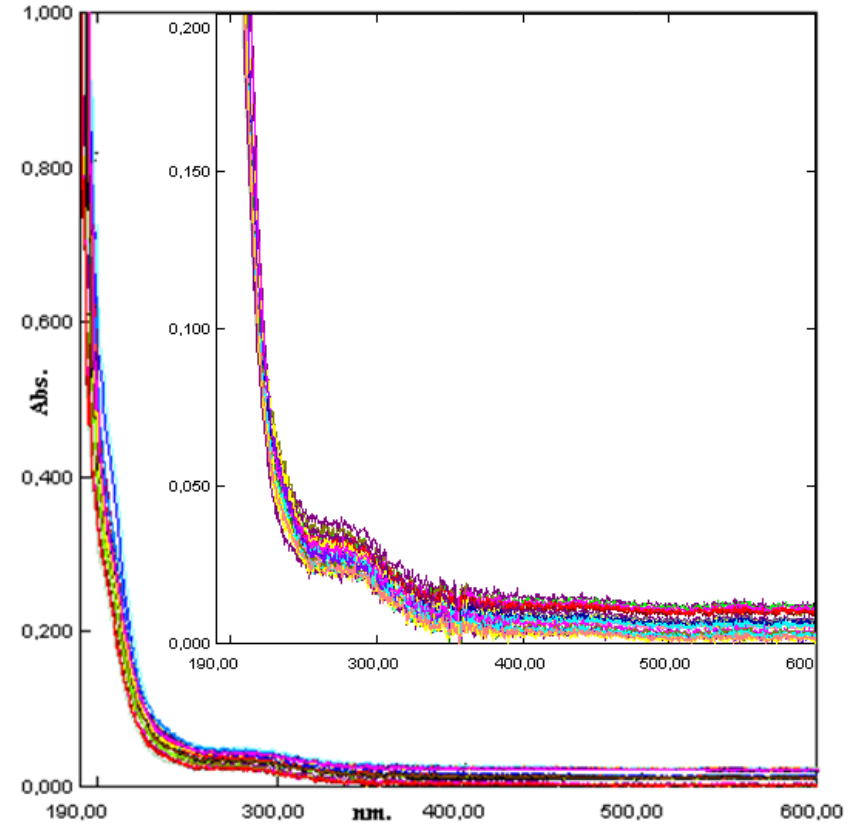
Selüloza Karvedilol adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.24'de, bu spektrumların 240 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.11'de verilmiştir. Şekil 4.22'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.11'de verilmiştir.

Çizelge 4.11. Karvedilol + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=240nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=240nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 5,59E-05 | 0,001 | 1 _{MPH} | 10 | 6,24E-05 | 0,013 |
| 2 _{MSU} | 20 | 5,80E-05 | 0,005 | 2 _{MPH} | 20 | 6,51E-05 | 0,018 |
| 3 _{MSU} | 30 | 5,97E-05 | 0,008 | 3 _{MPH} | 30 | 6,72E-05 | 0,022 |
| 4 _{MSU} | 40 | 6,13E-05 | 0,011 | 4 _{MPH} | 40 | 6,89E-05 | 0,025 |
| 5 _{MSU} | 50 | 6,34E-05 | 0,015 | 5 _{MPH} | 50 | 7,05E-05 | 0,028 |
| 6 _{MSU} | 60 | 6,51E-05 | 0,018 | 6 _{MPH} | 60 | 7,27E-05 | 0,032 |
| 7 _{MSU} | 120 | 6,62E-05 | 0,020 | 7 _{MPH} | 120 | 7,10E-05 | 0,029 |
| 8 _{MSU} | 180 | 6,62E-05 | 0,020 | 8 _{MPH} | 180 | 7,10E-05 | 0,029 |
| 9 _{MSU} | 240 | 6,67E-05 | 0,021 | 9 _{MPH} | 240 | 7,05E-05 | 0,028 |
| 10 _{MSU} | 300 | 6,72E-05 | 0,022 | 10 _{MPH} | 300 | 6,89E-05 | 0,025 |
| 11 _{MSU} | 360 | 6,83E-05 | 0,024 | 11 _{MPH} | 360 | 6,89E-05 | 0,025 |
| 12 _{MSU} | 420 | 6,83E-05 | 0,024 | 12 _{MPH} | 420 | 6,89E-05 | 0,025 |
| 13 _{MSU} | 480 | 6,89E-05 | 0,025 | 13 _{MPH} | 480 | 6,78E-05 | 0,023 |
| 14 _{MSU} | 540 | 6,89E-05 | 0,025 | 14 _{MPH} | 540 | 6,78E-05 | 0,023 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,94E-05 | 0,026 | 15 _{MPH} | 600 | 6,72E-05 | 0,022 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,94E-05 | 0,026 | 16 _{MPH} | 660 | 6,72E-05 | 0,022 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,00E-05 | 0,027 | 17 _{MPH} | 720 | 6,67E-05 | 0,021 |
| 18 _{MSU} | 780 | 7,05E-05 | 0,028 | 18 _{MPH} | 780 | 6,67E-05 | 0,021 |
| 19 _{MSU} | 840 | 7,05E-05 | 0,028 | 19 _{MPH} | 840 | 6,62E-05 | 0,020 |
| 20 _{MSU} | 900 | 7,16E-05 | 0,030 | 20 _{MPH} | 900 | 6,62E-05 | 0,020 |
| 21 _{MSU} | 960 | 7,16E-05 | 0,030 | 21 _{MPH} | 960 | 6,45E-05 | 0,017 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 7,16E-05 | 0,030 | 22 _{MPH} | 1020 | 6,45E-05 | 0,017 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,21E-05 | 0,031 | 23 _{MPH} | 1080 | 6,40E-05 | 0,016 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,21E-05 | 0,031 | 24 _{MPH} | 1140 | 6,40E-05 | 0,016 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,21E-05 | 0,031 | 25 _{MPH} | 1200 | 6,34E-05 | 0,015 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,27E-05 | 0,032 | 26 _{MPH} | 1260 | 6,34E-05 | 0,015 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,27E-05 | 0,032 | 27 _{MPH} | 1320 | 6,29E-05 | 0,014 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,27E-05 | 0,032 | 28 _{MPH} | 1380 | 6,24E-05 | 0,013 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,27E-05 | 0,032 | 29 _{MPH} | 1440 | 6,24E-05 | 0,013 |



Şekil 4.23. Karvedilol+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=240 \text{ nm}$)



Şekil 4.24. Karvedilol+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=240 \text{ nm}$)

Çizelge 4.11'deki veriler kullanılarak Karvedilolün saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.12'de verilmiştir. Çizelge 4.12'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.25'te, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.26'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.12'deki salınan Karvedilol miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.27'de, pH=3'teki salınan Karvedilol miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.28'de, selülozdan salınan Karvedilolün absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.29'da, pH=3'teki Karvedilol absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.30'da verilmiştir.

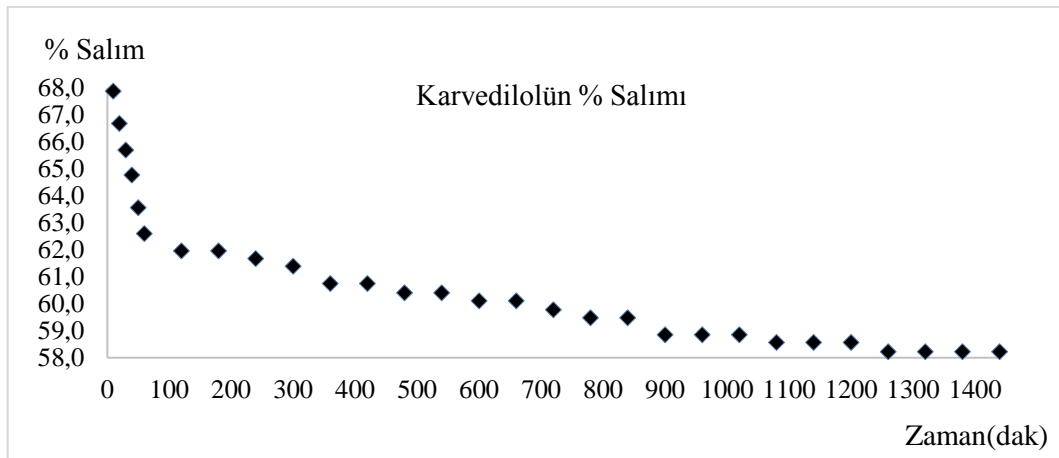
Çizelge 4.12. Karvedilol salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 5,59E-05 | 0,001 | 1,74E-04 | 67,87 |
| 2 _{MSU} | 20 | 5,80E-05 | 0,005 | 1,74E-04 | 66,67 |
| 3 _{MSU} | 30 | 5,97E-05 | 0,008 | 1,74E-04 | 65,69 |
| 4 _{MSU} | 40 | 6,13E-05 | 0,011 | 1,74E-04 | 64,77 |
| 5 _{MSU} | 50 | 6,34E-05 | 0,015 | 1,74E-04 | 63,56 |
| 6 _{MSU} | 60 | 6,51E-05 | 0,018 | 1,74E-04 | 62,59 |
| 7 _{MSU} | 120 | 6,62E-05 | 0,020 | 1,74E-04 | 61,95 |
| 8 _{MSU} | 180 | 6,62E-05 | 0,020 | 1,74E-04 | 61,95 |
| 9 _{MSU} | 240 | 6,67E-05 | 0,021 | 1,74E-04 | 61,67 |
| 10 _{MSU} | 300 | 6,72E-05 | 0,022 | 1,74E-04 | 61,38 |
| 11 _{MSU} | 360 | 6,83E-05 | 0,024 | 1,74E-04 | 60,75 |
| 12 _{MSU} | 420 | 6,83E-05 | 0,024 | 1,74E-04 | 60,75 |
| 13 _{MSU} | 480 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 14 _{MSU} | 540 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,94E-05 | 0,026 | 1,74E-04 | 60,11 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,94E-05 | 0,026 | 1,74E-04 | 60,11 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,00E-05 | 0,027 | 1,74E-04 | 59,77 |
| 18 _{MSU} | 780 | 7,05E-05 | 0,028 | 1,74E-04 | 59,48 |
| 19 _{MSU} | 840 | 7,05E-05 | 0,028 | 1,74E-04 | 59,48 |
| 20 _{MSU} | 900 | 7,16E-05 | 0,030 | 1,74E-04 | 58,85 |
| 21 _{MSU} | 960 | 7,16E-05 | 0,030 | 1,74E-04 | 58,85 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 7,16E-05 | 0,030 | 1,74E-04 | 58,85 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,21E-05 | 0,031 | 1,74E-04 | 58,56 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,21E-05 | 0,031 | 1,74E-04 | 58,56 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,21E-05 | 0,031 | 1,74E-04 | 58,56 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,27E-05 | 0,032 | 1,74E-04 | 58,22 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,27E-05 | 0,032 | 1,74E-04 | 58,22 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,27E-05 | 0,032 | 1,74E-04 | 58,22 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,27E-05 | 0,032 | 1,74E-04 | 58,22 |

Çizelge 4.12'nin devamı

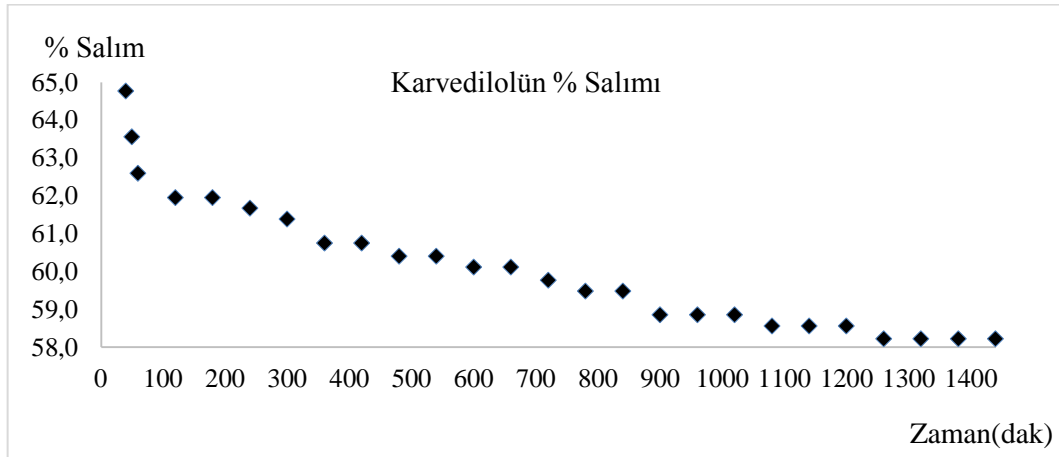
| Karvedilol (pH=3) | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 6,24E-05 | 0,013 | 1,74E-04 | 64,14 |
| 2 _{MPH} | 20 | 6,51E-05 | 0,018 | 1,74E-04 | 62,59 |
| 3 _{MPH} | 30 | 6,72E-05 | 0,022 | 1,74E-04 | 61,38 |
| 4 _{MPH} | 40 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 5 _{MPH} | 50 | 7,05E-05 | 0,028 | 1,74E-04 | 59,48 |
| 6 _{MPH} | 60 | 7,27E-05 | 0,032 | 1,74E-04 | 58,22 |
| 7 _{MPH} | 120 | 7,10E-05 | 0,029 | 1,74E-04 | 59,20 |
| 8 _{MPH} | 180 | 7,10E-05 | 0,029 | 1,74E-04 | 59,20 |
| 9 _{MPH} | 240 | 7,05E-05 | 0,028 | 1,74E-04 | 59,48 |
| 10 _{MPH} | 300 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 11 _{MPH} | 360 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 12 _{MPH} | 420 | 6,89E-05 | 0,025 | 1,74E-04 | 60,40 |
| 13 _{MPH} | 480 | 6,78E-05 | 0,023 | 1,74E-04 | 61,03 |
| 14 _{MPH} | 540 | 6,78E-05 | 0,023 | 1,74E-04 | 61,03 |
| 15 _{MPH} | 600 | 6,72E-05 | 0,022 | 1,74E-04 | 61,38 |
| 16 _{MPH} | 660 | 6,72E-05 | 0,022 | 1,74E-04 | 61,38 |
| 17 _{MPH} | 720 | 6,67E-05 | 0,021 | 1,74E-04 | 61,67 |
| 18 _{MPH} | 780 | 6,67E-05 | 0,021 | 1,74E-04 | 61,67 |
| 19 _{MPH} | 840 | 6,62E-05 | 0,020 | 1,74E-04 | 61,95 |
| 20 _{MPH} | 900 | 6,62E-05 | 0,020 | 1,74E-04 | 61,95 |
| 21 _{MPH} | 960 | 6,45E-05 | 0,017 | 1,74E-04 | 62,93 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 6,45E-05 | 0,017 | 1,74E-04 | 62,93 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 6,40E-05 | 0,016 | 1,74E-04 | 63,22 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 6,40E-05 | 0,016 | 1,74E-04 | 63,22 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 6,34E-05 | 0,015 | 1,74E-04 | 63,56 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 6,34E-05 | 0,015 | 1,74E-04 | 63,56 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 6,29E-05 | 0,014 | 1,74E-04 | 63,85 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 6,24E-05 | 0,013 | 1,74E-04 | 64,14 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 6,24E-05 | 0,013 | 1,74E-04 | 64,14 |

a% Salım=((C_o-C)/C_o)x100; C_o: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



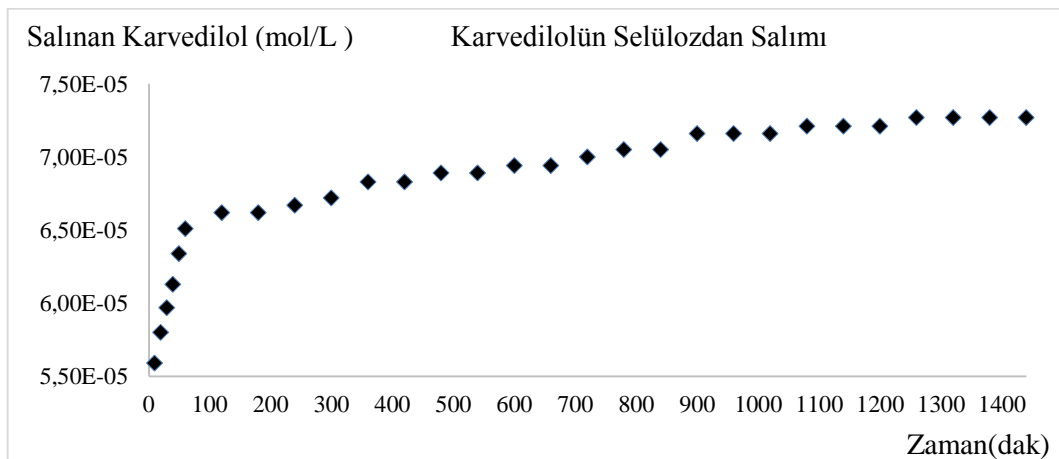
Şekil 4.25. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilolün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.25'e göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilolün % salımının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



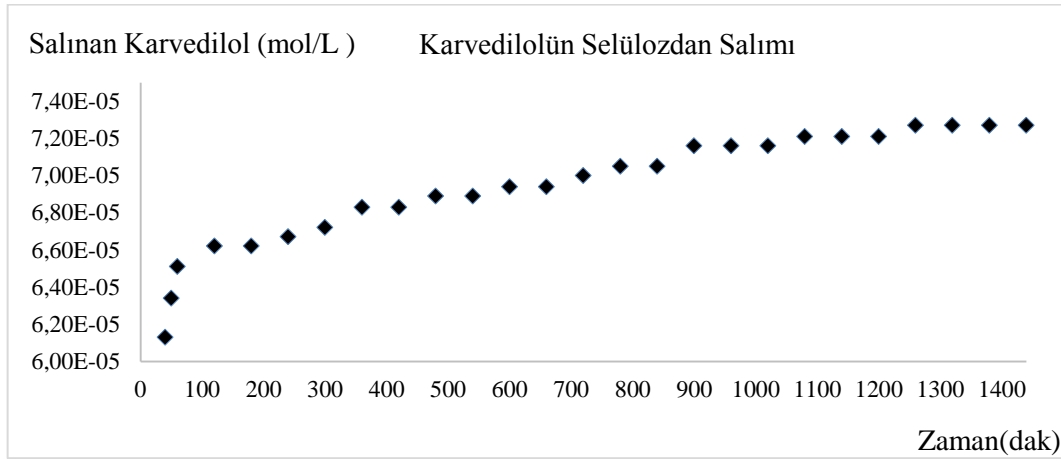
Şekil 4.26. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilolün % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.26'ya göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilolün % salımının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



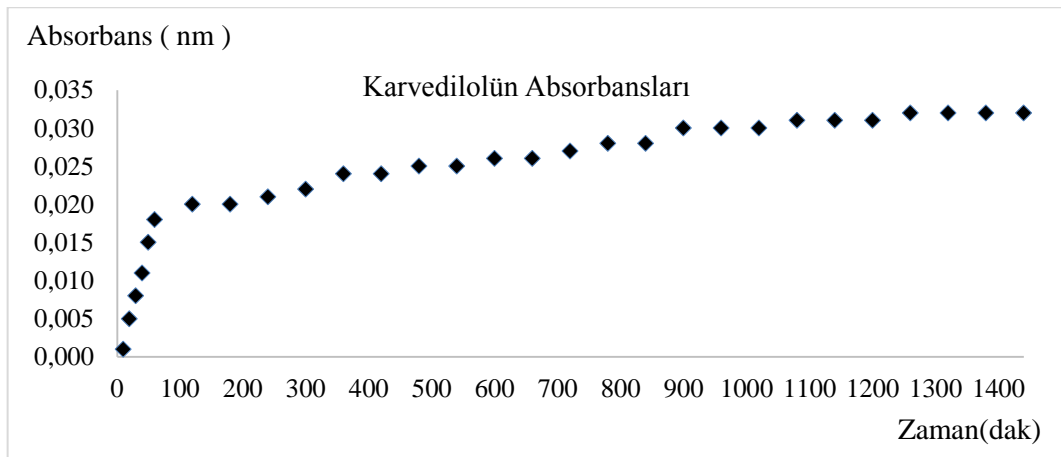
Şekil 4.27. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.27'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



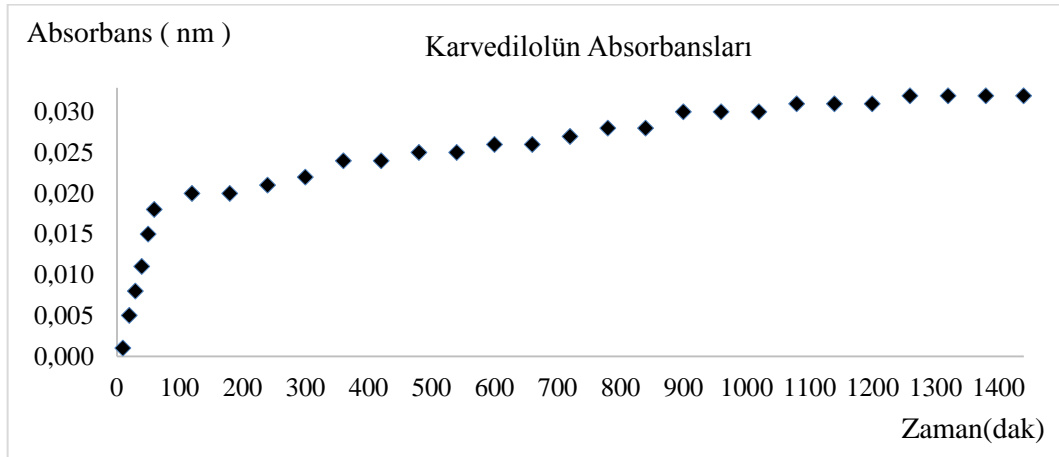
Şekil 4.28. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.28'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.29. Selülozdan salınan Karvedilolün saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.29'a göre selülozdan salınan Karvedilolün saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.30. Selülozdan salınan Karvedilolün pH=3'te absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.30'a göre selülozdan salınan Karvedilolün pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.5.4. Akarboz

4.5.4.1. Akarboz stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Akarbozun stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

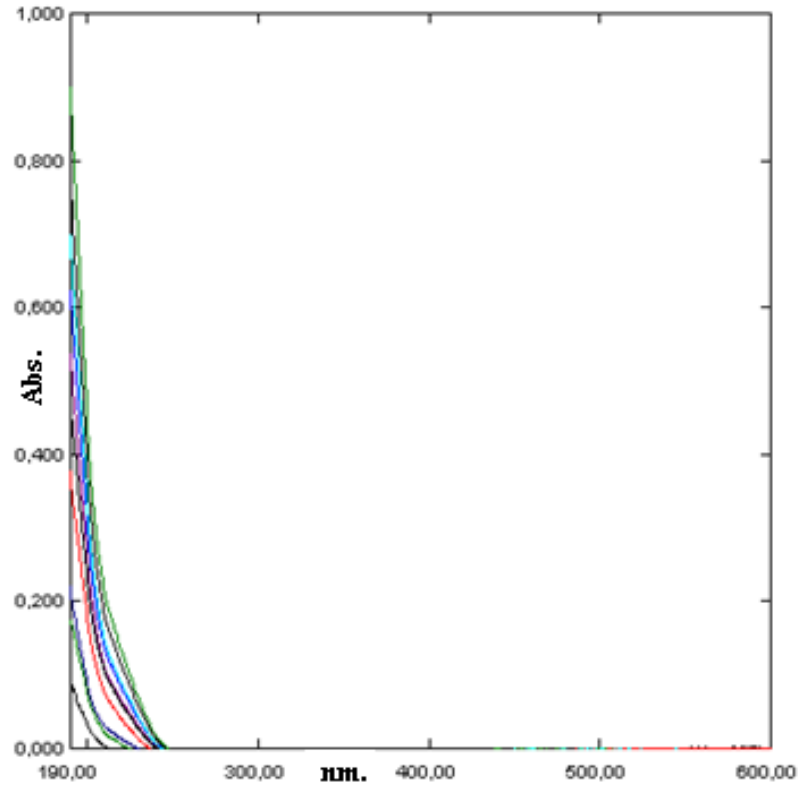
$1,548 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltilerden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $3,097 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Akarboz için bulunan sonuçlar Çizelge 4.13'de verilmiştir.

Çizelge 4.13. Akarboz standart çözeltileri

| Akarboz | | |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltilerden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 3,10E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 6,19E-05 |
| C ₃ | 0,6 | 9,29E-05 |
| C ₄ | 0,8 | 1,24E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 1,55E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 1,86E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 2,17E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 2,48E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 2,79E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 3,10E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 3,41E-04 |

4.5.4.2. Akarboz için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $1,548 \times 10^{-3}$ mol/L stok Akarboz çözeltilerden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Akarboz çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun belirlenen aralıkta olmadığı Şekil 4.31' de görülmektedir (Sinha and Kumar, 2012). Bu durum Akarboz molekülünün deneylerde kullanılamayacağını göstermektedir.



Şekil 4.31. Akarbozun standart çözeltilerinin spektrumları

4.5.5. Metformin

4.5.5.1. Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metforminin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1’de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$7,742 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL’lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL’ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,548 \times 10^{-4}$ mol/L’lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metformin için bulunan sonuçlar Çizelge 4.14’de verilmiştir.

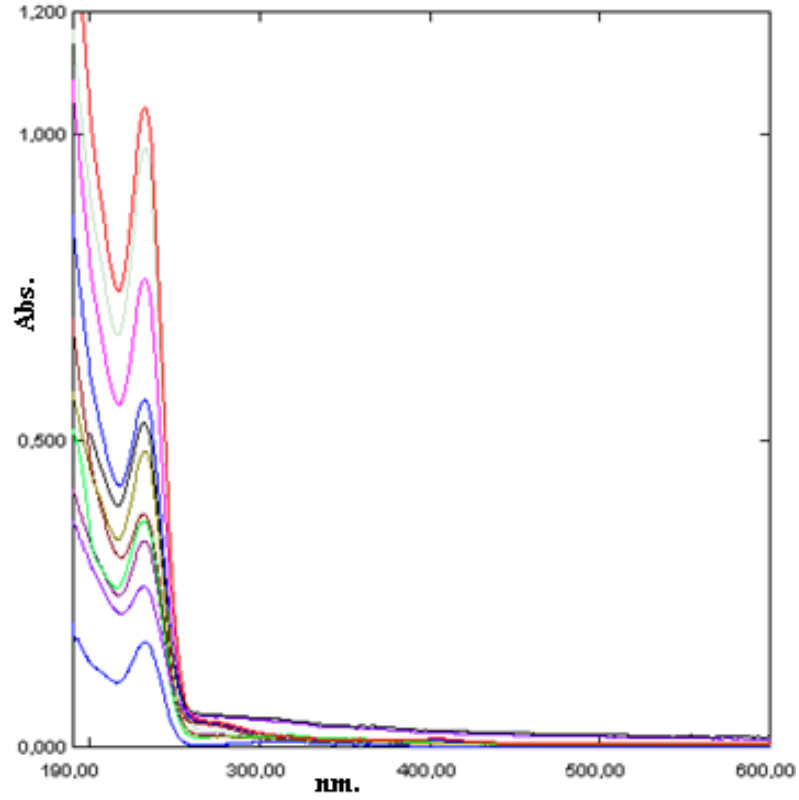
Çizelge 4.14. Metformin standart çözeltileri

| Metformin | | |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltilerden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,55E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 3,10E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 4,65E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 6,19E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 7,74E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 9,29E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 1,08E-03 |
| C ₈ | 1,6 | 1,24E-03 |
| C ₉ | 1,8 | 1,39E-03 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,55E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,70E-03 |

4.5.5.2. Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $7,742 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metformin çözeltilerden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metformin çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 232 nm'de pikler gözlenmiştir (Sharma vd, 2011).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.32' de görülmektedir.

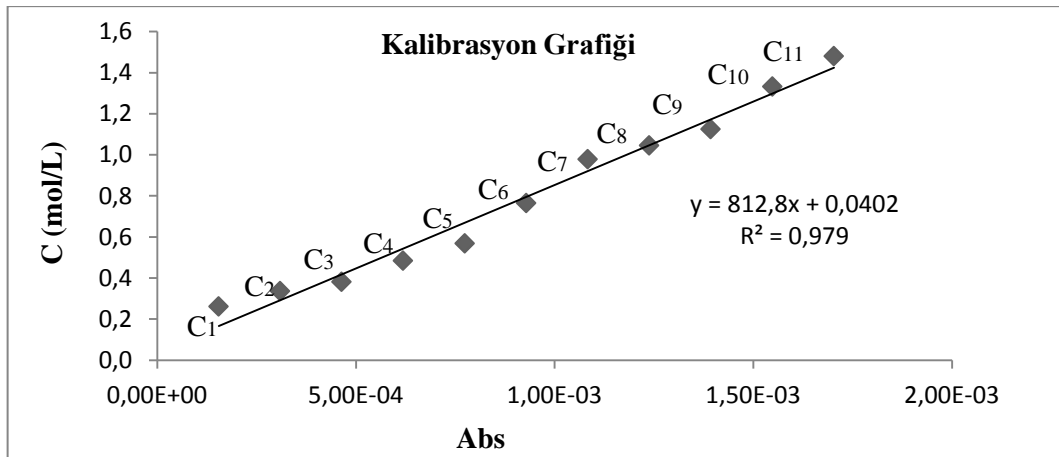


Şekil 4.32. Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=232$ nm)

Şekil 4.32'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=232$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.10'da verilmiştir. Çizelge 4. 15'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.33'de verilmiştir.

Çizelge 4.15. Metforminin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=232\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,55E-04 | 0,261 |
| C ₂ | 3,10E-04 | 0,336 |
| C ₃ | 4,65E-04 | 0,380 |
| C ₄ | 6,19E-04 | 0,483 |
| C ₅ | 7,74E-04 | 0,567 |
| C ₆ | 9,29E-04 | 0,764 |
| C ₇ | 1,08E-03 | 0,978 |
| C ₈ | 1,24E-03 | 1,044 |
| C ₉ | 1,39E-03 | 1,124 |
| C ₁₀ | 1,55E-03 | 1,332 |
| C ₁₁ | 1,70E-03 | 1,480 |



Şekil 4.33. Metforminin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=232\text{ nm}$)

4.5.5.3. Metformin + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

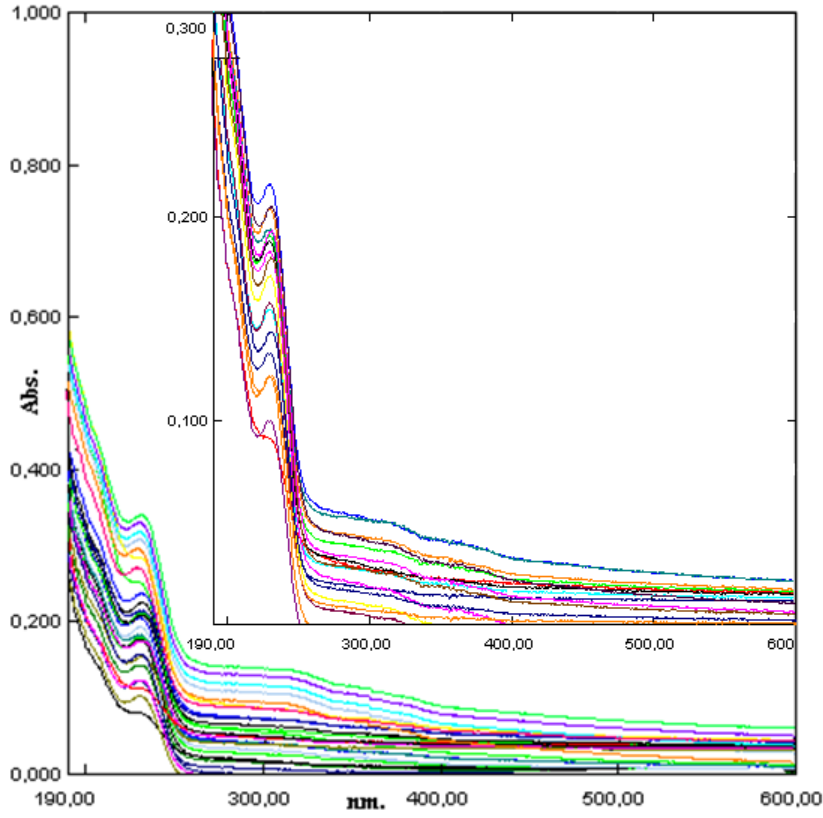
Selüloza Metformin adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.34'de, bu spektrumların 232 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.16'da verilmiştir. Şekil 4.33'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.16'da verilmiştir.

4.5.5.4. Metformin + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

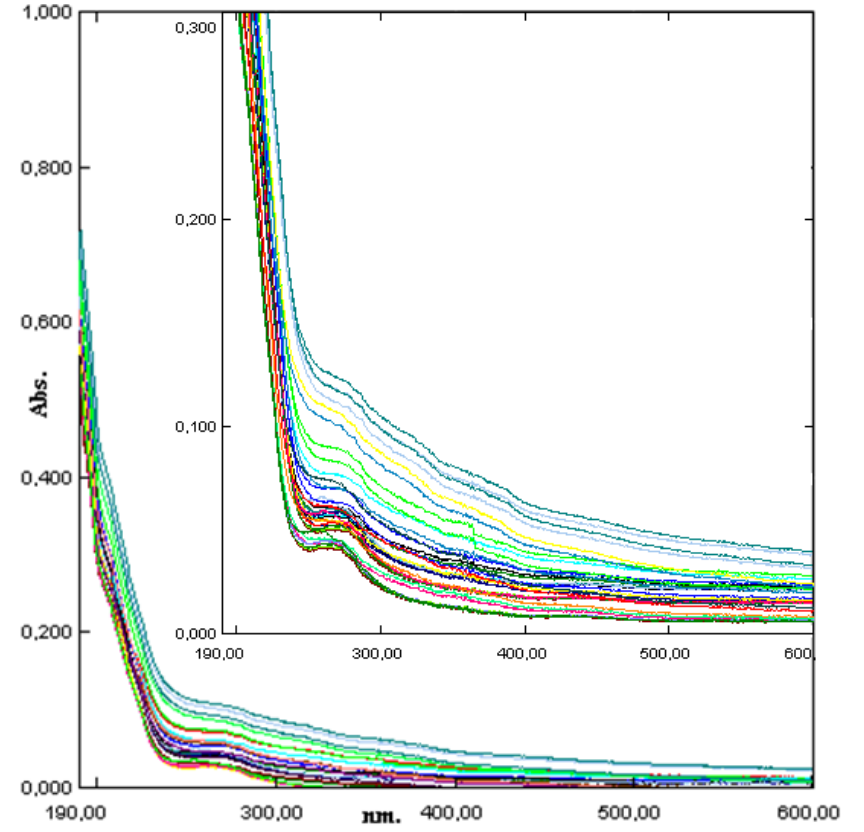
Selüloza Metformin adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.35'de, bu spektrumların 232 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.16'da verilmiştir. Şekil 4.33'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.16'da verilmiştir.

Çizelge 4.16. Metformin + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=232nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=232nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 4,74E-05 | 0,345 | 1 _{MPH} | 10 | 1,08E-05 | 0,048 |
| 2 _{MSU} | 20 | 4,68E-05 | 0,340 | 2 _{MPH} | 20 | 1,12E-05 | 0,051 |
| 3 _{MSU} | 30 | 4,56E-05 | 0,331 | 3 _{MPH} | 30 | 1,17E-05 | 0,055 |
| 4 _{MSU} | 40 | 4,49E-05 | 0,325 | 4 _{MPH} | 40 | 1,21E-05 | 0,058 |
| 5 _{MSU} | 50 | 4,40E-05 | 0,318 | 5 _{MPH} | 50 | 1,25E-05 | 0,062 |
| 6 _{MSU} | 60 | 4,22E-05 | 0,303 | 6 _{MPH} | 60 | 1,30E-05 | 0,066 |
| 7 _{MSU} | 120 | 4,07E-05 | 0,291 | 7 _{MPH} | 120 | 1,37E-05 | 0,071 |
| 8 _{MSU} | 180 | 3,88E-05 | 0,275 | 8 _{MPH} | 180 | 1,38E-05 | 0,072 |
| 9 _{MSU} | 240 | 3,76E-05 | 0,266 | 9 _{MPH} | 240 | 1,38E-05 | 0,072 |
| 10 _{MSU} | 300 | 3,57E-05 | 0,250 | 10 _{MPH} | 300 | 1,40E-05 | 0,074 |
| 11 _{MSU} | 360 | 3,48E-05 | 0,243 | 11 _{MPH} | 360 | 1,40E-05 | 0,074 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,32E-05 | 0,230 | 12 _{MPH} | 420 | 1,48E-05 | 0,080 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,24E-05 | 0,223 | 13 _{MPH} | 480 | 1,49E-05 | 0,081 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,21E-05 | 0,221 | 14 _{MPH} | 540 | 1,49E-05 | 0,081 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,21E-05 | 0,221 | 15 _{MPH} | 600 | 1,53E-05 | 0,084 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,17E-05 | 0,218 | 16 _{MPH} | 660 | 1,55E-05 | 0,086 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,17E-05 | 0,218 | 17 _{MPH} | 720 | 1,60E-05 | 0,090 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,14E-05 | 0,215 | 18 _{MPH} | 780 | 1,64E-05 | 0,093 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,14E-05 | 0,215 | 19 _{MPH} | 840 | 1,70E-05 | 0,098 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,08E-05 | 0,210 | 20 _{MPH} | 900 | 1,78E-05 | 0,105 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,06E-05 | 0,209 | 21 _{MPH} | 960 | 1,78E-05 | 0,105 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,05E-05 | 0,208 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,83E-05 | 0,109 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,04E-05 | 0,207 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,83E-05 | 0,109 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,04E-05 | 0,207 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,87E-05 | 0,112 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,04E-05 | 0,207 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,99E-05 | 0,122 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,03E-05 | 0,206 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,13E-05 | 0,133 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,03E-05 | 0,206 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,28E-05 | 0,145 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,01E-05 | 0,205 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,36E-05 | 0,152 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,01E-05 | 0,205 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,36E-05 | 0,152 |



Şekil 4.34. Metformin+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=232$ nm)



Şekil 4.35. Metformin+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=232$ nm)

Çizelge 4.16'daki veriler kullanılarak Metforminin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.17'de verilmiştir. Çizelge 4.17'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.36'da, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.37'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.17'deki salınan Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.38'de, pH=3'teki salınan Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.39'da, selülozdan salınan Metforminin absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.40'da, pH=3'teki Metforminin absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.41'de verilmiştir.

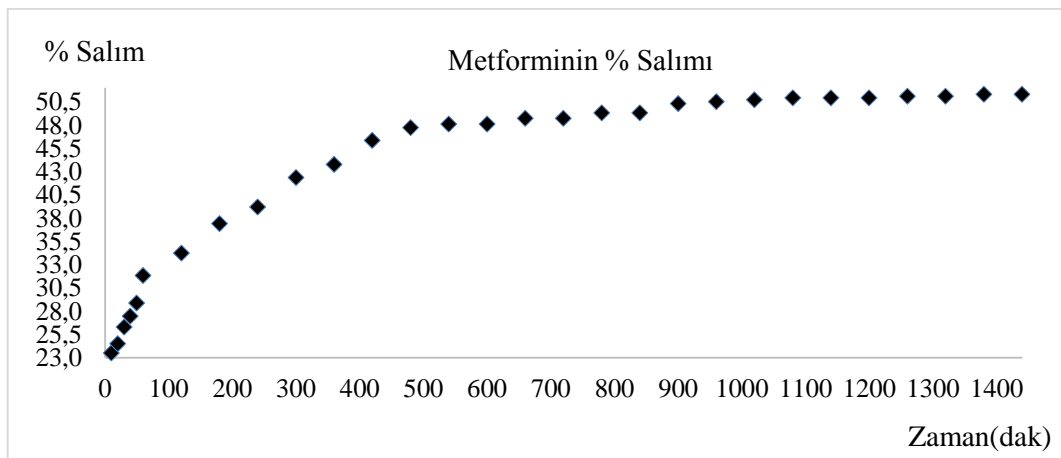
Çizelge 4.17. Metformin salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|----------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metformin(Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 4,74E-05 | 0,345 | 6,19E-05 | 23,48 |
| 2 _{MSU} | 20 | 4,68E-05 | 0,340 | 6,19E-05 | 24,47 |
| 3 _{MSU} | 30 | 4,56E-05 | 0,331 | 6,19E-05 | 26,26 |
| 4 _{MSU} | 40 | 4,49E-05 | 0,325 | 6,19E-05 | 27,45 |
| 5 _{MSU} | 50 | 4,40E-05 | 0,318 | 6,19E-05 | 28,84 |
| 6 _{MSU} | 60 | 4,22E-05 | 0,303 | 6,19E-05 | 31,83 |
| 7 _{MSU} | 120 | 4,07E-05 | 0,291 | 6,19E-05 | 34,21 |
| 8 _{MSU} | 180 | 3,88E-05 | 0,275 | 6,19E-05 | 37,39 |
| 9 _{MSU} | 240 | 3,76E-05 | 0,266 | 6,19E-05 | 39,18 |
| 10 _{MSU} | 300 | 3,57E-05 | 0,250 | 6,19E-05 | 42,36 |
| 11 _{MSU} | 360 | 3,48E-05 | 0,243 | 6,19E-05 | 43,75 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,32E-05 | 0,230 | 6,19E-05 | 46,34 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,24E-05 | 0,223 | 6,19E-05 | 47,73 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,21E-05 | 0,221 | 6,19E-05 | 48,12 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,21E-05 | 0,221 | 6,19E-05 | 48,12 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,17E-05 | 0,218 | 6,19E-05 | 48,72 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,17E-05 | 0,218 | 6,19E-05 | 48,72 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,14E-05 | 0,215 | 6,19E-05 | 49,32 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,14E-05 | 0,215 | 6,19E-05 | 49,32 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,08E-05 | 0,210 | 6,19E-05 | 50,31 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,06E-05 | 0,209 | 6,19E-05 | 50,51 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,05E-05 | 0,208 | 6,19E-05 | 50,71 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,04E-05 | 0,207 | 6,19E-05 | 50,91 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,04E-05 | 0,207 | 6,19E-05 | 50,91 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,04E-05 | 0,207 | 6,19E-05 | 50,91 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,03E-05 | 0,206 | 6,19E-05 | 51,11 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,03E-05 | 0,206 | 6,19E-05 | 51,11 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,01E-05 | 0,205 | 6,19E-05 | 51,30 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,01E-05 | 0,205 | 6,19E-05 | 51,30 |

Çizelge 4.17'nin devamı

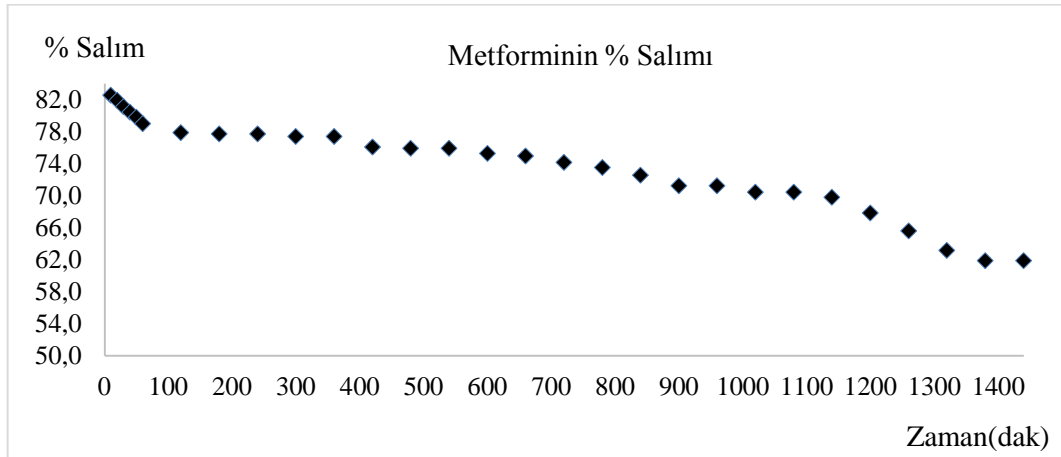
| Metformin(pH=3) | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 1,08E-05 | 0,048 | 6,19E-05 | 82,55 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,12E-05 | 0,051 | 6,19E-05 | 81,91 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,17E-05 | 0,055 | 6,19E-05 | 81,10 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,21E-05 | 0,058 | 6,19E-05 | 80,45 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,25E-05 | 0,062 | 6,19E-05 | 79,81 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,30E-05 | 0,066 | 6,19E-05 | 79,00 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,37E-05 | 0,071 | 6,19E-05 | 77,87 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,38E-05 | 0,072 | 6,19E-05 | 77,71 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,38E-05 | 0,072 | 6,19E-05 | 77,71 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,40E-05 | 0,074 | 6,19E-05 | 77,38 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,40E-05 | 0,074 | 6,19E-05 | 77,38 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,48E-05 | 0,080 | 6,19E-05 | 76,09 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,49E-05 | 0,081 | 6,19E-05 | 75,93 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,49E-05 | 0,081 | 6,19E-05 | 75,93 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,53E-05 | 0,084 | 6,19E-05 | 75,28 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,55E-05 | 0,086 | 6,19E-05 | 74,96 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,60E-05 | 0,090 | 6,19E-05 | 74,15 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,64E-05 | 0,093 | 6,19E-05 | 73,51 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,70E-05 | 0,098 | 6,19E-05 | 72,54 |
| 20 _{MPH} | 900 | 1,78E-05 | 0,105 | 6,19E-05 | 71,24 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,78E-05 | 0,105 | 6,19E-05 | 71,24 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,83E-05 | 0,109 | 6,19E-05 | 70,44 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,83E-05 | 0,109 | 6,19E-05 | 70,44 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,87E-05 | 0,112 | 6,19E-05 | 69,79 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,99E-05 | 0,122 | 6,19E-05 | 67,85 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,13E-05 | 0,133 | 6,19E-05 | 65,59 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,28E-05 | 0,145 | 6,19E-05 | 63,17 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,36E-05 | 0,152 | 6,19E-05 | 61,87 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,36E-05 | 0,152 | 6,19E-05 | 61,87 |

$\% \text{ Salım} = ((C_o - C) / C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



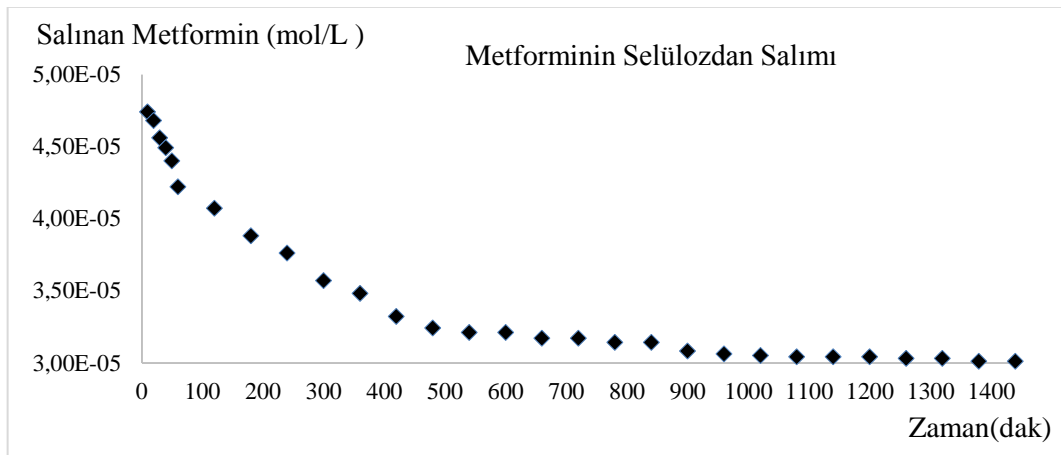
Şekil 4.36. Selülozdan saf suda desorplanan Metforminin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.36'ya göre selülozdan saf suda desorplanan Metforminin % salımının yaklaşık 1000. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



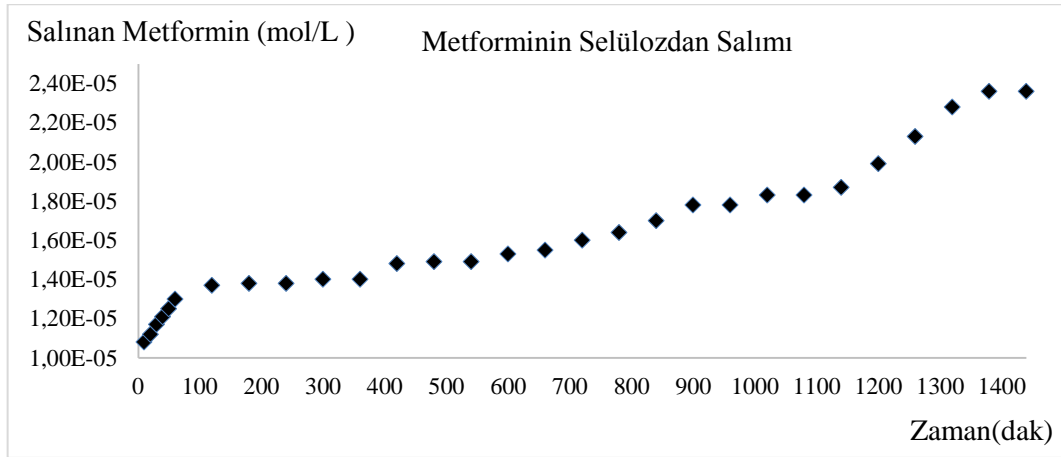
Şekil 4.37. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metforminin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.37'ye göre selülozdan pH= 3'te desorplanan Metforminin % salımının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



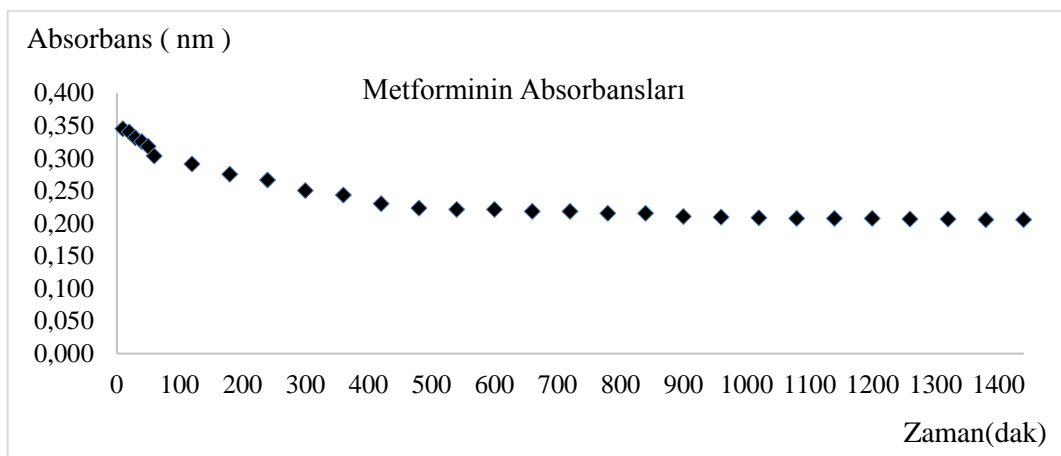
Şekil 4.38. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.38'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metformin miktarlarının yaklaşık 900. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



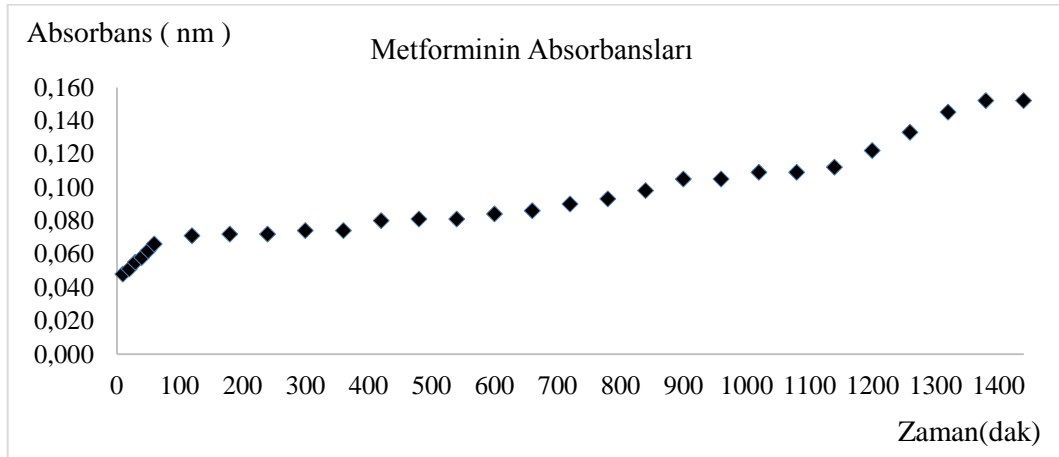
Şekil 4.39. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.39'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.40. Selülozdan salınan Metforminin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.40'a göre selülozdan salınan Metforminin saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 600. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.41. Selülozdan salınan Metforminin pH=3'te absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.41'a göre selülozdan salınan Metforminin pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.5.6. Gliklazid

4.5.6.1. Gliklazid stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Gliklazidin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

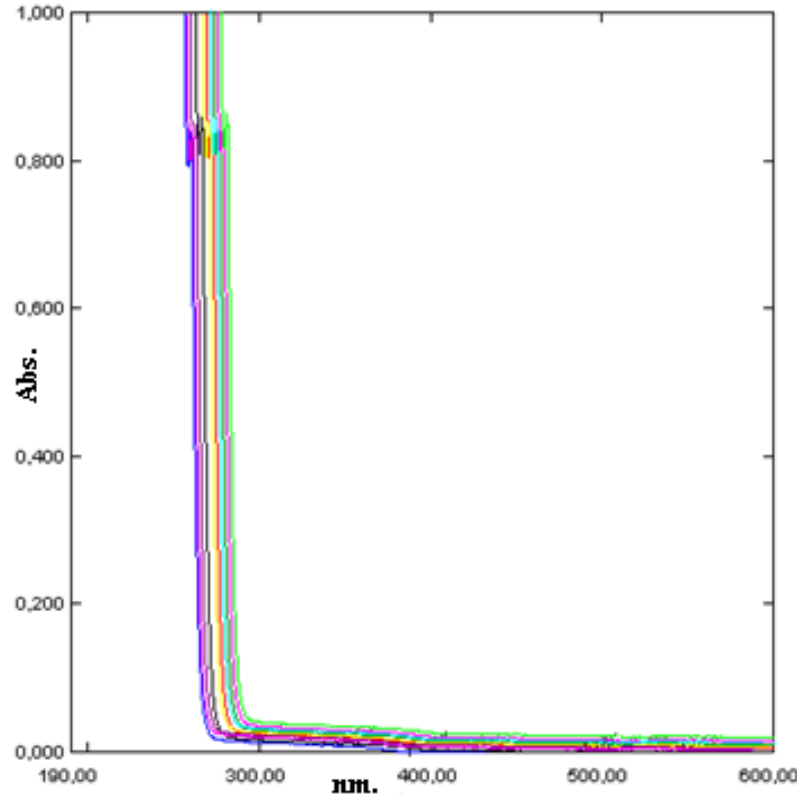
$3,092 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $6,184 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Gliklazid için bulunan sonuçlar Çizelge 4.18'de verilmiştir.

Çizelge 4.18. Gliklazid standart çözeltileri

| Gliklazid | | |
|-----------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 6,18E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,24E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 1,86E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,47E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,09E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 3,71E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 4,33E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 4,95E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 5,57E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 6,18E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 6,80E-04 |

4.5.6.2. Gliklazid için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $3,092 \times 10^{-3}$ mol/L stok Gliklazid çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Gliklazid çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun belirlenen aralıkta olmadığı Şekil 4.42' de görülmektedir (Singh, et al., 2011). Bu durum Gliklazid molekülünün deneylerde kullanılamayacağını göstermektedir.



Şekil 4.42. Glimepiridin standart çözeltilerinin spektrumları

4.5.7. Gemfibrozil

4.5.7.1. Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Gemfibrozilin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1’de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$7,989 \times 10^{-5}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL’lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL’ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,597 \times 10^{-6}$ mol/L’lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metformin için bulunan sonuçlar Çizelge 4.19’da verilmiştir.

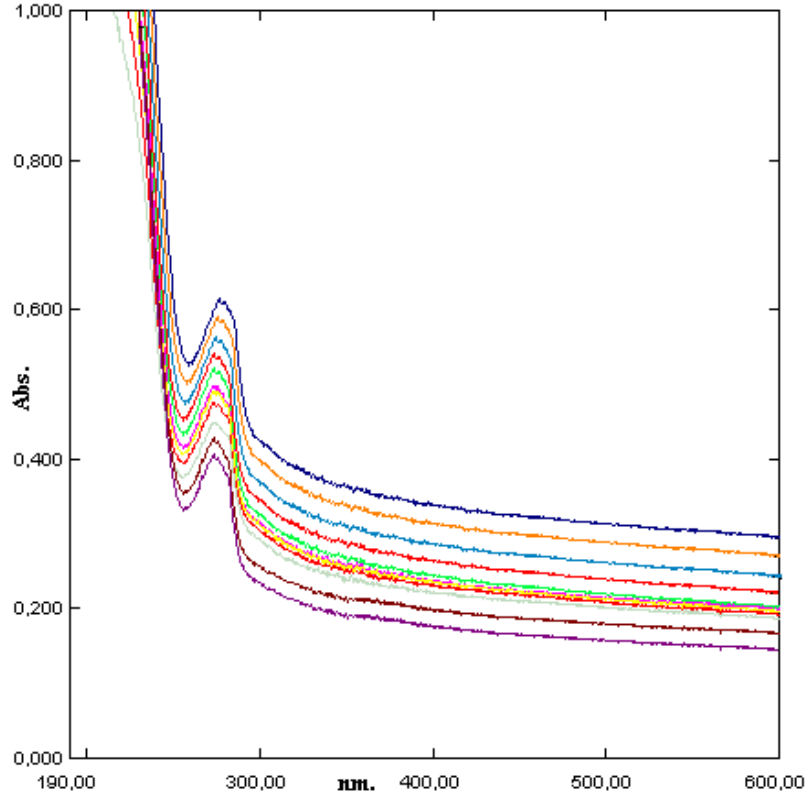
Çizelge 4.19. Gemfibrozil standart çözeltileri

| Gemfibrozil | | |
|-----------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,60E-06 |
| C ₂ | 0,4 | 3,19E-06 |
| C ₃ | 0,6 | 4,79E-06 |
| C ₄ | 0,8 | 6,38E-06 |
| C ₅ | 1,0 | 7,98E-06 |
| C ₆ | 1,2 | 9,58E-06 |
| C ₇ | 1,4 | 1,12E-05 |
| C ₈ | 1,6 | 1,28E-05 |
| C ₉ | 1,8 | 1,44E-05 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,60E-05 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,76E-05 |

4.5.7.2. Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $3,994 \times 10^{-3}$ mol/L stok Gemfibrozil çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 275 nm'de pikler gözlenmiştir (Vikas Parikh and Karkhanis, 2011).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.43' de görülmektedir.

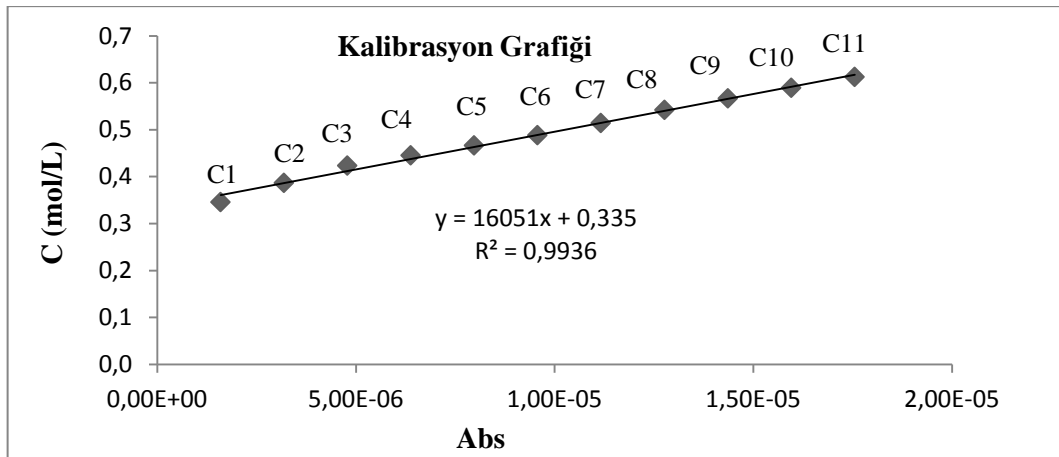


Şekil 4.43. Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=275$ nm)

Şekil 4.43'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=275$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.20'de verilmiştir. Çizelge 4.20'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.44'de verilmiştir.

Çizelge 4.20. Gemfibrozilin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=275\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,60E-06 | 0,345 |
| C ₂ | 3,19E-06 | 0,386 |
| C ₃ | 4,79E-06 | 0,423 |
| C ₄ | 6,38E-06 | 0,445 |
| C ₅ | 7,98E-06 | 0,466 |
| C ₆ | 9,58E-06 | 0,488 |
| C ₇ | 1,12E-05 | 0,514 |
| C ₈ | 1,28E-05 | 0,542 |
| C ₉ | 1,44E-05 | 0,566 |
| C ₁₀ | 1,60E-05 | 0,589 |
| C ₁₁ | 1,76E-05 | 0,612 |



Şekil 4.44. Gemfibrozilin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=275\text{ nm}$)

4.5.7.3. Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

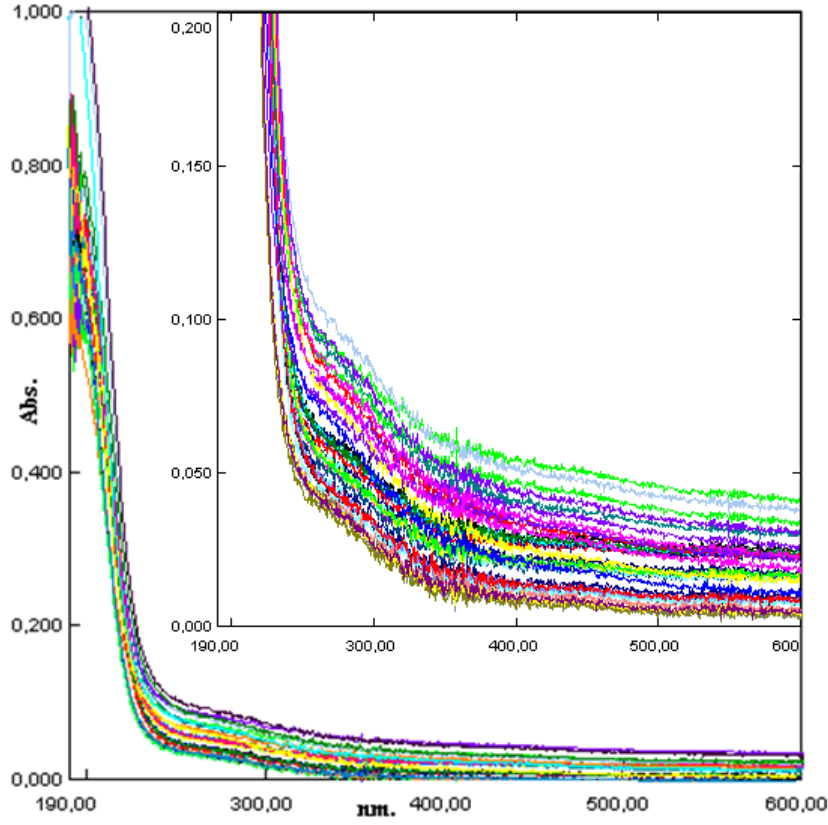
Selüloza Gemfibrozil adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.45’de, bu spektrumların 275 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.21’de verilmiştir. Şekil 4.44’deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.21’de verilmiştir.

4.5.7.4. Gemfibrozil + selüloz pH=3’teki salımının ölçülmesi

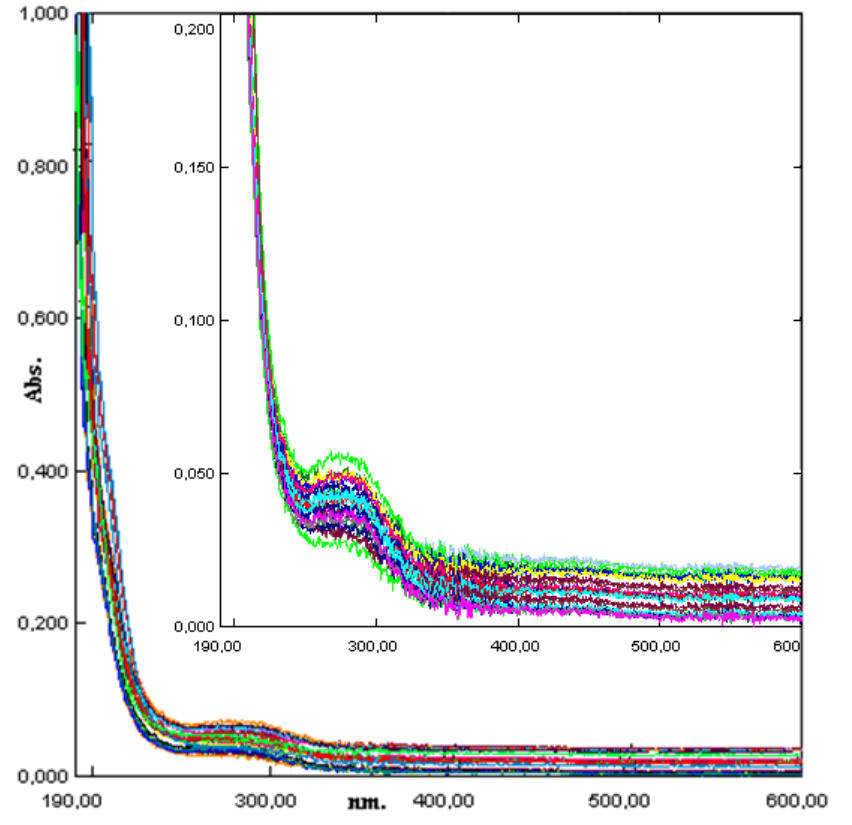
Selüloza Gemfibrozil adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.36’da, bu spektrumların 275 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.21’de verilmiştir. Şekil 4.44’deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.21’de verilmiştir.

Çizelge 4.21. Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=275nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=275nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,75E-05 | 0,246 | 1 _{MPH} | 10 | 3,18E-06 | 0,016 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,72E-05 | 0,241 | 2 _{MPH} | 20 | 3,43E-06 | 0,020 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,67E-05 | 0,233 | 3 _{MPH} | 30 | 3,74E-06 | 0,025 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,63E-05 | 0,226 | 4 _{MPH} | 40 | 4,11E-06 | 0,031 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,57E-05 | 0,217 | 5 _{MPH} | 50 | 4,49E-06 | 0,037 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,50E-05 | 0,205 | 6 _{MPH} | 60 | 4,86E-06 | 0,043 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,41E-05 | 0,192 | 7 _{MPH} | 120 | 5,30E-06 | 0,050 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,31E-05 | 0,176 | 8 _{MPH} | 180 | 5,98E-06 | 0,061 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,25E-05 | 0,165 | 9 _{MPH} | 240 | 5,98E-06 | 0,061 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,15E-05 | 0,150 | 10 _{MPH} | 300 | 6,17E-06 | 0,064 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,12E-05 | 0,144 | 11 _{MPH} | 360 | 6,17E-06 | 0,064 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,03E-05 | 0,131 | 12 _{MPH} | 420 | 6,54E-06 | 0,070 |
| 13 _{MSU} | 480 | 9,84E-06 | 0,123 | 13 _{MPH} | 480 | 6,60E-06 | 0,071 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,72E-06 | 0,121 | 14 _{MPH} | 540 | 6,60E-06 | 0,071 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,72E-06 | 0,121 | 15 _{MPH} | 600 | 6,79E-06 | 0,074 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,47E-06 | 0,117 | 16 _{MPH} | 660 | 6,92E-06 | 0,076 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,47E-06 | 0,117 | 17 _{MPH} | 720 | 7,16E-06 | 0,080 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,35E-06 | 0,115 | 18 _{MPH} | 780 | 7,35E-06 | 0,083 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,35E-06 | 0,115 | 19 _{MPH} | 840 | 7,66E-06 | 0,088 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,03E-06 | 0,110 | 20 _{MPH} | 900 | 8,10E-06 | 0,095 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,97E-06 | 0,109 | 21 _{MPH} | 960 | 8,10E-06 | 0,095 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,91E-06 | 0,108 | 22 _{MPH} | 1020 | 8,35E-06 | 0,099 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 8,41E-06 | 0,100 | 23 _{MPH} | 1080 | 8,35E-06 | 0,099 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 8,41E-06 | 0,100 | 24 _{MPH} | 1140 | 8,54E-06 | 0,102 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 8,16E-06 | 0,096 | 25 _{MPH} | 1200 | 8,54E-06 | 0,102 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 8,16E-06 | 0,096 | 26 _{MPH} | 1260 | 8,60E-06 | 0,103 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,97E-06 | 0,093 | 27 _{MPH} | 1320 | 8,72E-06 | 0,105 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,97E-06 | 0,093 | 28 _{MPH} | 1380 | 9,16E-06 | 0,112 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,91E-06 | 0,092 | 29 _{MPH} | 1440 | 9,16E-06 | 0,112 |



Şekil 4.45.Gemfibrozil+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=275$ nm)



Şekil 4.46.Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=275$ nm)

Çizelge 4.21'deki veriler kullanılarak Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.22'de verilmiştir. Çizelge 4.22'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.47'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.48'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.22'deki salınan Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.49'da, pH=3'teki salınan Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.50'de, selülozdan salınan Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.51'de, pH=3'teki Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.52'de verilmiştir.

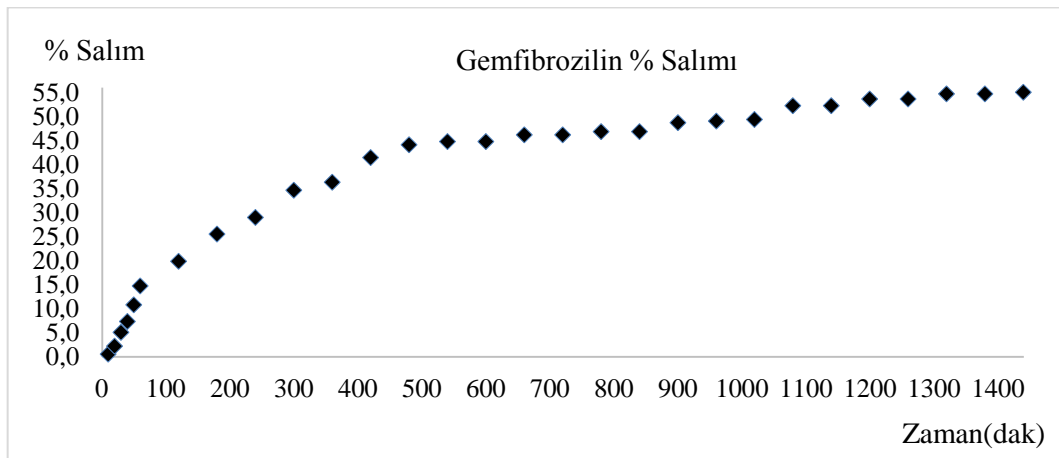
Çizelge 4.22. Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|-------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,75E-05 | 0,246 | 1,76E-05 | 0,57 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,72E-05 | 0,241 | 1,76E-05 | 2,27 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,67E-05 | 0,233 | 1,76E-05 | 5,11 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,63E-05 | 0,226 | 1,76E-05 | 7,39 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,57E-05 | 0,217 | 1,76E-05 | 10,80 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,50E-05 | 0,205 | 1,76E-05 | 14,77 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,41E-05 | 0,192 | 1,76E-05 | 19,89 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,31E-05 | 0,176 | 1,76E-05 | 25,57 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,25E-05 | 0,165 | 1,76E-05 | 28,98 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,15E-05 | 0,150 | 1,76E-05 | 34,66 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,12E-05 | 0,144 | 1,76E-05 | 36,36 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,03E-05 | 0,131 | 1,76E-05 | 41,48 |
| 13 _{MSU} | 480 | 9,84E-06 | 0,123 | 1,76E-05 | 44,09 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,72E-06 | 0,121 | 1,76E-05 | 44,77 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,72E-06 | 0,121 | 1,76E-05 | 44,77 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,47E-06 | 0,117 | 1,76E-05 | 46,19 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,47E-06 | 0,117 | 1,76E-05 | 46,19 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,35E-06 | 0,115 | 1,76E-05 | 46,88 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,35E-06 | 0,115 | 1,76E-05 | 46,88 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,03E-06 | 0,110 | 1,76E-05 | 48,69 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,97E-06 | 0,109 | 1,76E-05 | 49,03 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,91E-06 | 0,108 | 1,76E-05 | 49,38 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 8,41E-06 | 0,100 | 1,76E-05 | 52,22 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 8,41E-06 | 0,100 | 1,76E-05 | 52,22 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 8,16E-06 | 0,096 | 1,76E-05 | 53,64 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 8,16E-06 | 0,096 | 1,76E-05 | 53,64 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,97E-06 | 0,093 | 1,76E-05 | 54,72 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,97E-06 | 0,093 | 1,76E-05 | 54,72 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,91E-06 | 0,092 | 1,76E-05 | 55,06 |

Çizelge 4.22'nin devamı

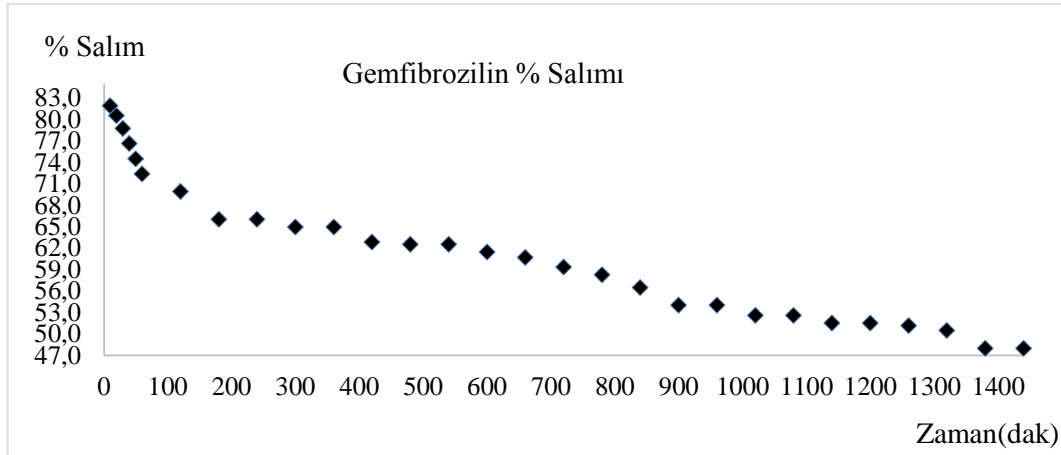
| Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
|--------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 3,18E-06 | 0,016 | 1,76E-05 | 81,93 |
| 2 _{MPH} | 20 | 3,43E-06 | 0,020 | 1,76E-05 | 80,51 |
| 3 _{MPH} | 30 | 3,74E-06 | 0,025 | 1,76E-05 | 78,75 |
| 4 _{MPH} | 40 | 4,11E-06 | 0,031 | 1,76E-05 | 76,65 |
| 5 _{MPH} | 50 | 4,49E-06 | 0,037 | 1,76E-05 | 74,49 |
| 6 _{MPH} | 60 | 4,86E-06 | 0,043 | 1,76E-05 | 72,39 |
| 7 _{MPH} | 120 | 5,30E-06 | 0,050 | 1,76E-05 | 69,89 |
| 8 _{MPH} | 180 | 5,98E-06 | 0,061 | 1,76E-05 | 66,02 |
| 9 _{MPH} | 240 | 5,98E-06 | 0,061 | 1,76E-05 | 66,02 |
| 10 _{MPH} | 300 | 6,17E-06 | 0,064 | 1,76E-05 | 64,94 |
| 11 _{MPH} | 360 | 6,17E-06 | 0,064 | 1,76E-05 | 64,94 |
| 12 _{MPH} | 420 | 6,54E-06 | 0,070 | 1,76E-05 | 62,84 |
| 13 _{MPH} | 480 | 6,60E-06 | 0,071 | 1,76E-05 | 62,50 |
| 14 _{MPH} | 540 | 6,60E-06 | 0,071 | 1,76E-05 | 62,50 |
| 15 _{MPH} | 600 | 6,79E-06 | 0,074 | 1,76E-05 | 61,42 |
| 16 _{MPH} | 660 | 6,92E-06 | 0,076 | 1,76E-05 | 60,68 |
| 17 _{MPH} | 720 | 7,16E-06 | 0,080 | 1,76E-05 | 59,32 |
| 18 _{MPH} | 780 | 7,35E-06 | 0,083 | 1,76E-05 | 58,24 |
| 19 _{MPH} | 840 | 7,66E-06 | 0,088 | 1,76E-05 | 56,48 |
| 20 _{MPH} | 900 | 8,10E-06 | 0,095 | 1,76E-05 | 53,98 |
| 21 _{MPH} | 960 | 8,10E-06 | 0,095 | 1,76E-05 | 53,98 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 8,35E-06 | 0,099 | 1,76E-05 | 52,56 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 8,35E-06 | 0,099 | 1,76E-05 | 52,56 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 8,54E-06 | 0,102 | 1,76E-05 | 51,48 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 8,54E-06 | 0,102 | 1,76E-05 | 51,48 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 8,60E-06 | 0,103 | 1,76E-05 | 51,14 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 8,72E-06 | 0,105 | 1,76E-05 | 50,45 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 9,16E-06 | 0,112 | 1,76E-05 | 47,95 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 9,16E-06 | 0,112 | 1,76E-05 | 47,95 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_o - C)/C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



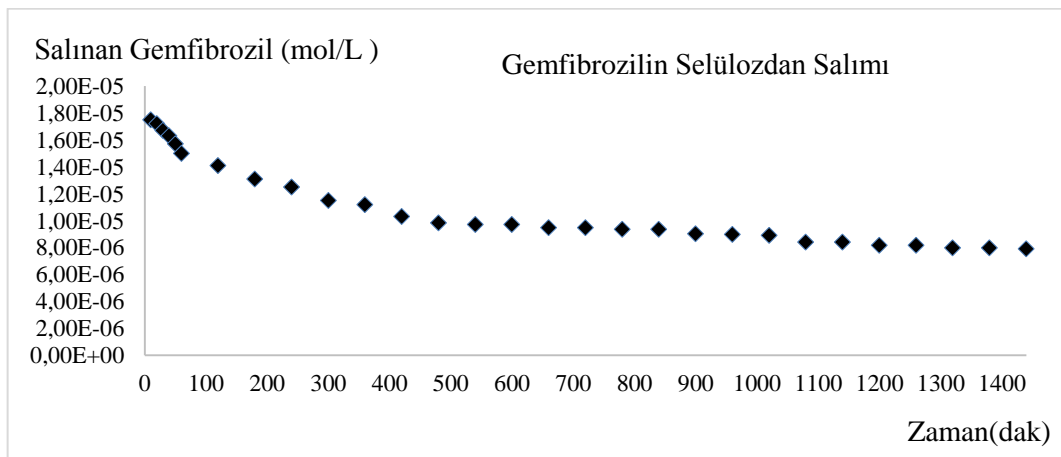
Şekil 4.47. Selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.47'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1400.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



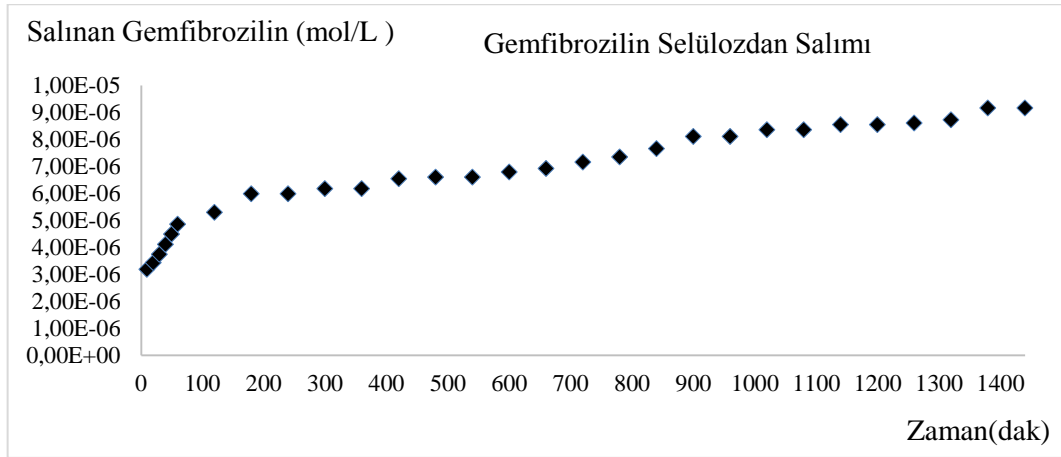
Şekil 4.48. Selülozdan pH=3'te desorplanan Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.48'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1400.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



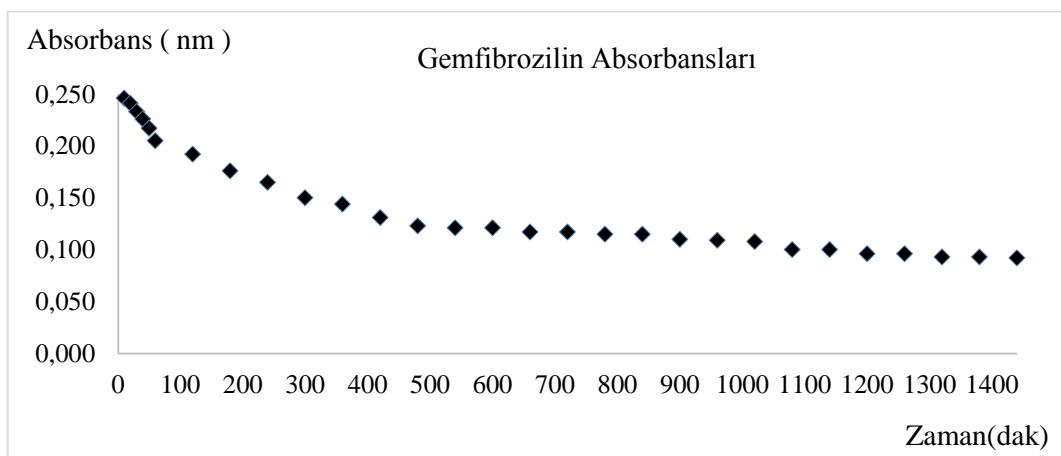
Şekil 4.49. Selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.49'a göre selülozdan saf suda desorplanan Gemfibrozil miktarlarının 1100. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



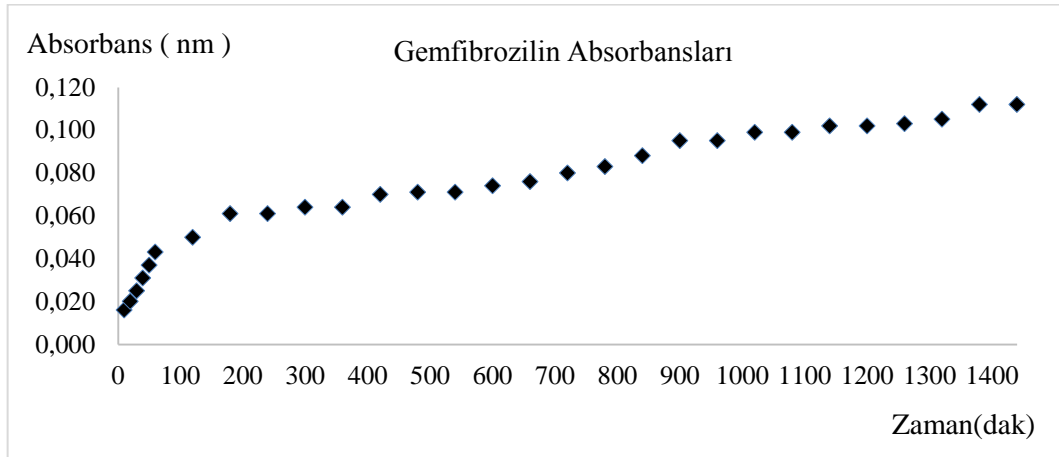
Şekil 4.50. Selülozdan pH=3'te desorplanan Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.50'ye göre selülozdan pH=3'te desorplanan Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.51. Selülozdan salınan Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.51'e göre selülozdan salınan Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.52. Selülozdan salınan Gemfibrozilin pH=3'te absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.52'ye göre selülozdan salınan Gemfibrozilin pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1400.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.5.8. Ezetimib

4.5.8.1. Ezetimib stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Ezetimibin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

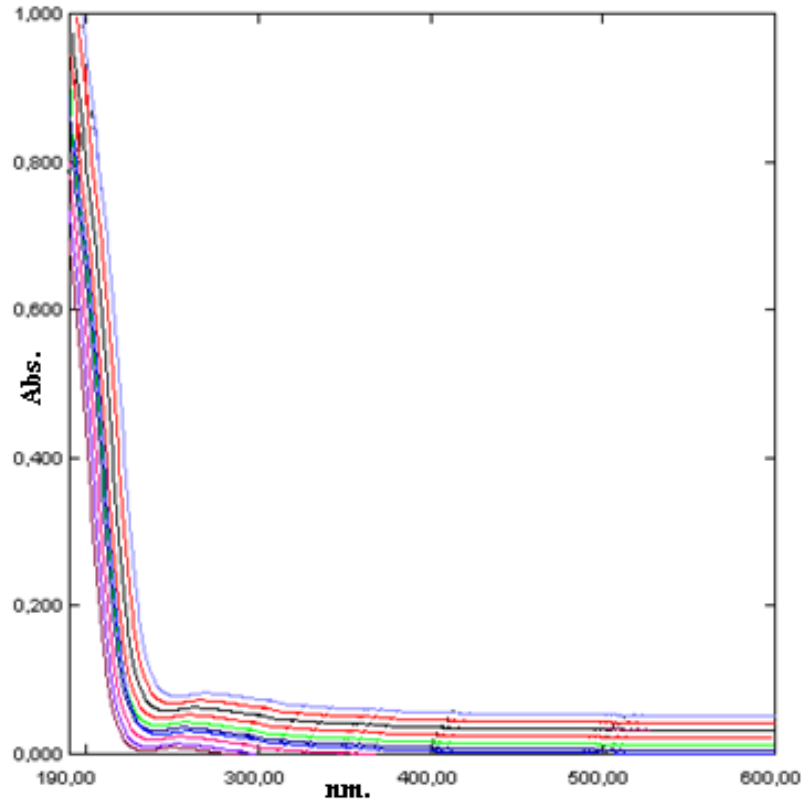
$2,442 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $4,885 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Ezetimib için bulunan sonuçlar Çizelge 4.23'de verilmiştir.

Çizelge 4.23. Ezetimib standart çözeltileri

| Ezetimib | | |
|-----------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 4,88E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 9,77E-05 |
| C ₃ | 0,6 | 1,47E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 1,95E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 2,44E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 2,93E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 3,42E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 3,91E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 4,40E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 4,88E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 5,37E-04 |

6.5.8.2. Ezetimib için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1'e göre bulunan $2,442 \times 10^{-3}$ mol/L stok Ezetimib çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Ezetimib çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun belirlenen aralıkta olmadığı Şekil 4.53' de görülmektedir (Kumar, et al., 2011). Bu durum Ezetimib molekülünün deneylerde kullanılamayacağını göstermektedir.



Şekil 4.53. Ezetimib standart çözeltilerin spektrumları.

4.5.9. Fenofibrat

4.5.9.1. Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Fenofibratın stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.1 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.5.1.1’de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$2,771 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltilerden 0,2 mL alınmış, 10 mL’lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL’ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $5,542 \times 10^{-5}$ mol/L’lık birinci

standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.24’de verilmiştir.

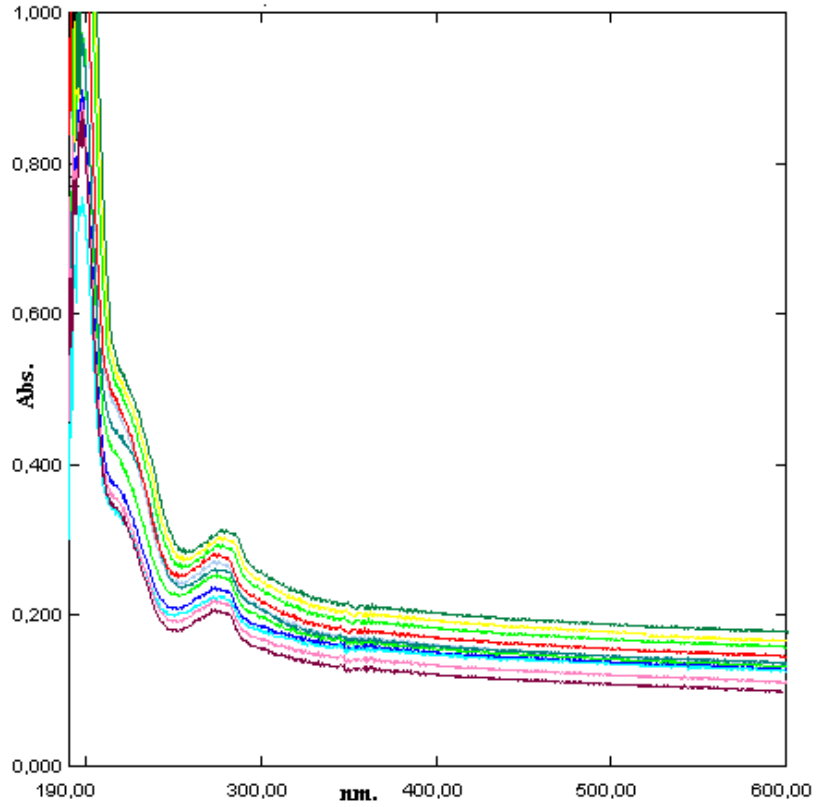
Çizelge 4.24. Fenofibrat standart çözeltileri

| Fenofibrat | | |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltilerden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 5,54E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,11E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 1,66E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,22E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 2,77E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 3,33E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 3,88E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 4,43E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 4,99E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 5,54E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 6,10E-04 |

4.5.9.2. Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL’ lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.5.1’de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.1’e göre bulunan $2,771 \times 10^{-3}$ mol/L stok Fenofibrat çözeltilerden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL’ ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2’ye göre hazırlanan standart Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlarda 287 nm’de pikler gözlenmiştir (Gupta, et al., 2010).

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.54’ de görülmektedir.

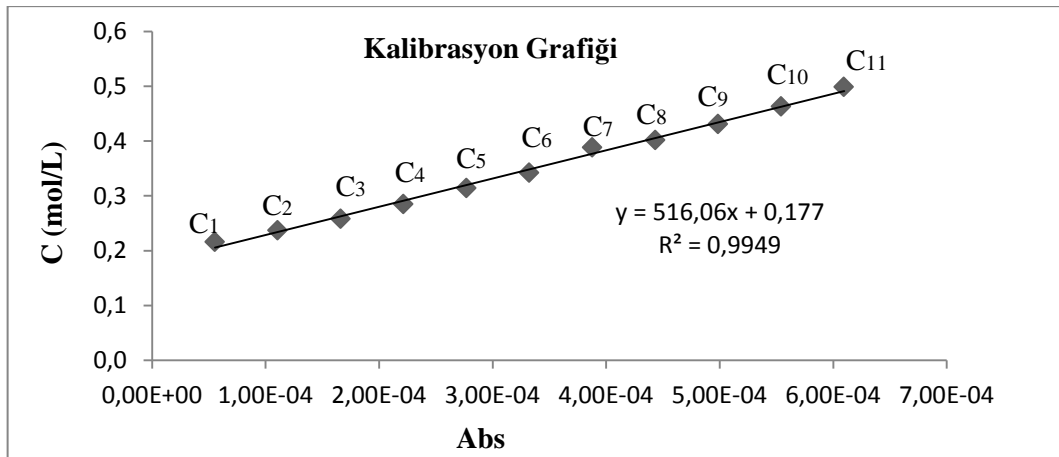


Şekil 4.54. Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=287$ nm)

Şekil 4.54'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=287$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.25'de verilmiştir. Çizelge 4.25'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.55'de verilmiştir.

Çizelge 4.25. Fenofibratin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=287\text{nm}$ | |
| C ₁ | 5,54E-05 | 0,216 |
| C ₂ | 1,11E-04 | 0,237 |
| C ₃ | 1,66E-04 | 0,258 |
| C ₄ | 2,22E-04 | 0,285 |
| C ₅ | 2,77E-04 | 0,314 |
| C ₆ | 3,33E-04 | 0,342 |
| C ₇ | 3,88E-04 | 0,388 |
| C ₈ | 4,43E-04 | 0,402 |
| C ₉ | 4,99E-04 | 0,431 |
| C ₁₀ | 5,54E-04 | 0,463 |
| C ₁₁ | 6,10E-04 | 0,499 |



Şekil 4.55. Fenofibratin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=232\text{ nm}$)

4.5.9.3. Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

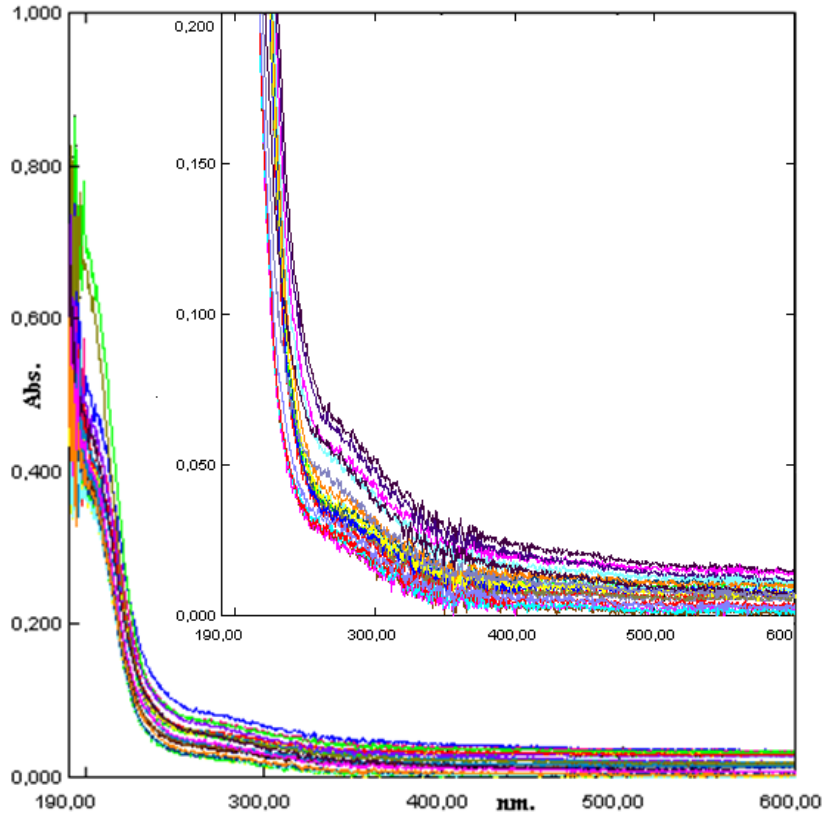
Selüloza Fenofibrat adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.34'de, bu spektrumların 287 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.26'da verilmiştir. Şekil 4.33'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.26'da verilmiştir.

4.5.9.4. Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

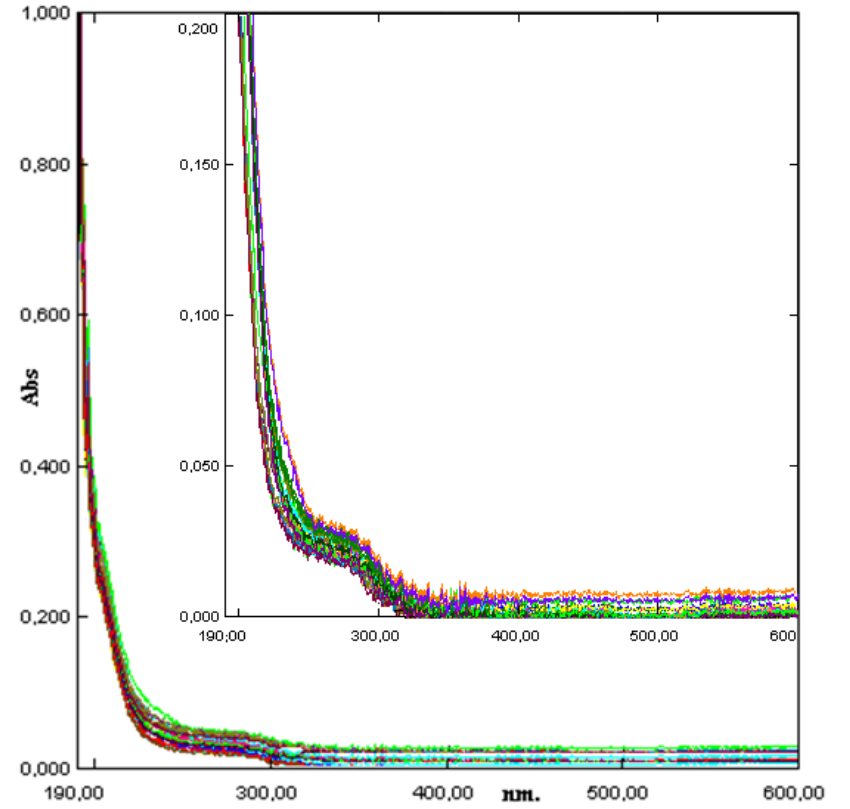
Selüloza Fenofibrat adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.35'de, bu spektrumların 287 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.26'da verilmiştir. Şekil 4.33'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.26'da verilmiştir.

Çizelge 4.26. Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbans ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=287nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=287nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,92E-04 | 0,815 | 1 _{MPH} | 10 | 5,87E-05 | 0,126 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,91E-04 | 0,810 | 2 _{MPH} | 20 | 5,95E-05 | 0,130 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,90E-04 | 0,802 | 3 _{MPH} | 30 | 6,05E-05 | 0,135 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,89E-04 | 0,798 | 4 _{MPH} | 40 | 6,14E-05 | 0,140 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,88E-04 | 0,792 | 5 _{MPH} | 50 | 6,22E-05 | 0,144 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,87E-04 | 0,788 | 6 _{MPH} | 60 | 6,30E-05 | 0,148 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,87E-04 | 0,786 | 7 _{MPH} | 120 | 6,34E-05 | 0,150 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,84E-04 | 0,775 | 8 _{MPH} | 180 | 6,40E-05 | 0,153 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,82E-04 | 0,764 | 9 _{MPH} | 240 | 6,43E-05 | 0,155 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,80E-04 | 0,752 | 10 _{MPH} | 300 | 6,47E-05 | 0,157 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,78E-04 | 0,743 | 11 _{MPH} | 360 | 6,49E-05 | 0,158 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,77E-04 | 0,736 | 12 _{MPH} | 420 | 6,53E-05 | 0,160 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,74E-04 | 0,723 | 13 _{MPH} | 480 | 6,59E-05 | 0,163 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,72E-04 | 0,711 | 14 _{MPH} | 540 | 6,65E-05 | 0,166 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,68E-04 | 0,691 | 15 _{MPH} | 600 | 6,65E-05 | 0,166 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-04 | 0,678 | 16 _{MPH} | 660 | 6,72E-05 | 0,170 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,63E-04 | 0,665 | 17 _{MPH} | 720 | 6,72E-05 | 0,170 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,60E-04 | 0,651 | 18 _{MPH} | 780 | 6,76E-05 | 0,172 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,58E-04 | 0,639 | 19 _{MPH} | 840 | 6,76E-05 | 0,172 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,54E-04 | 0,620 | 20 _{MPH} | 900 | 6,82E-05 | 0,175 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,53E-04 | 0,610 | 21 _{MPH} | 960 | 6,82E-05 | 0,175 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,52E-04 | 0,608 | 22 _{MPH} | 1020 | 6,90E-05 | 0,179 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,52E-04 | 0,608 | 23 _{MPH} | 1080 | 6,90E-05 | 0,179 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,49E-04 | 0,590 | 24 _{MPH} | 1140 | 6,92E-05 | 0,180 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,49E-04 | 0,594 | 25 _{MPH} | 1200 | 6,92E-05 | 0,180 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,48E-04 | 0,586 | 26 _{MPH} | 1260 | 6,94E-05 | 0,181 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,48E-04 | 0,586 | 27 _{MPH} | 1320 | 6,96E-05 | 0,182 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,45E-04 | 0,570 | 28 _{MPH} | 1380 | 6,96E-05 | 0,182 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,45E-04 | 0,570 | 29 _{MPH} | 1440 | 6,96E-05 | 0,182 |



Şekil 4.56. Fenofibrat+selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları
($\lambda_{\max} = 287 \text{ nm}$)



Şekil 4.57. Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları
($\lambda_{\max} = 287 \text{ nm}$)

Çizelge 4.26'daki veriler kullanılarak Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.27'de verilmiştir. Çizelge 4.27'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.58'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.59'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.26'daki salınan Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.60'da, pH=3'teki salınan Fenofibratın miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.61'de, selülozdan salınan Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.62'de, pH=3'teki Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.63'de verilmiştir.

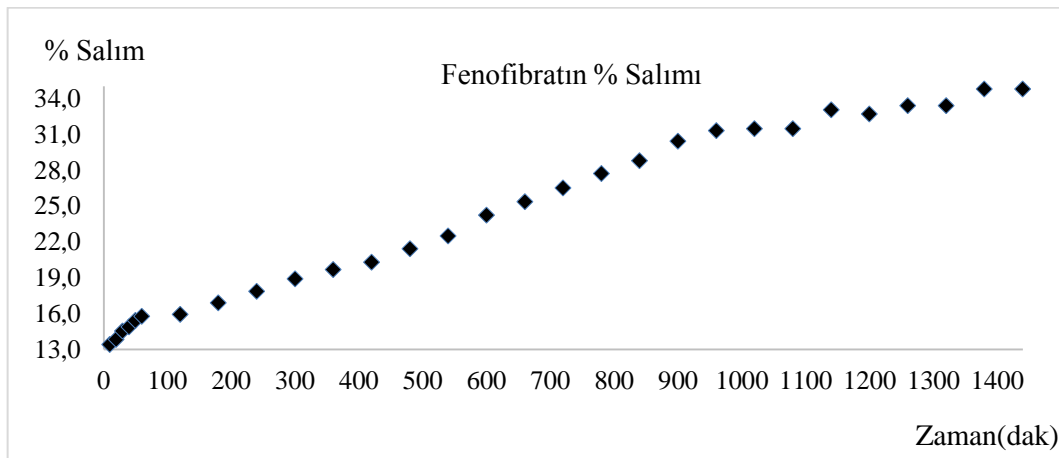
Çizelge 4.27. Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,92E-04 | 0,815 | 2,22E-04 | 13,40 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,91E-04 | 0,810 | 2,22E-04 | 13,84 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,90E-04 | 0,802 | 2,22E-04 | 14,54 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,89E-04 | 0,798 | 2,22E-04 | 14,89 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,88E-04 | 0,792 | 2,22E-04 | 15,41 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,87E-04 | 0,788 | 2,22E-04 | 15,76 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,87E-04 | 0,786 | 2,22E-04 | 15,93 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,84E-04 | 0,775 | 2,22E-04 | 16,89 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,82E-04 | 0,764 | 2,22E-04 | 17,85 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,80E-04 | 0,752 | 2,22E-04 | 18,90 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,78E-04 | 0,743 | 2,22E-04 | 19,69 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,77E-04 | 0,736 | 2,22E-04 | 20,30 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,74E-04 | 0,723 | 2,22E-04 | 21,43 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,72E-04 | 0,711 | 2,22E-04 | 22,48 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,68E-04 | 0,691 | 2,22E-04 | 24,23 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-04 | 0,678 | 2,22E-04 | 25,36 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,63E-04 | 0,665 | 2,22E-04 | 26,50 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,60E-04 | 0,651 | 2,22E-04 | 27,72 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,58E-04 | 0,639 | 2,22E-04 | 28,77 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,54E-04 | 0,620 | 2,22E-04 | 30,42 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,53E-04 | 0,610 | 2,22E-04 | 31,30 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,52E-04 | 0,608 | 2,22E-04 | 31,47 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,52E-04 | 0,608 | 2,22E-04 | 31,47 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,49E-04 | 0,590 | 2,22E-04 | 33,04 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,49E-04 | 0,594 | 2,22E-04 | 32,69 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,48E-04 | 0,586 | 2,22E-04 | 33,39 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,48E-04 | 0,586 | 2,22E-04 | 33,39 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,45E-04 | 0,570 | 2,22E-04 | 34,79 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,45E-04 | 0,570 | 2,22E-04 | 34,79 |

Çizelge 4.27'nin devamı

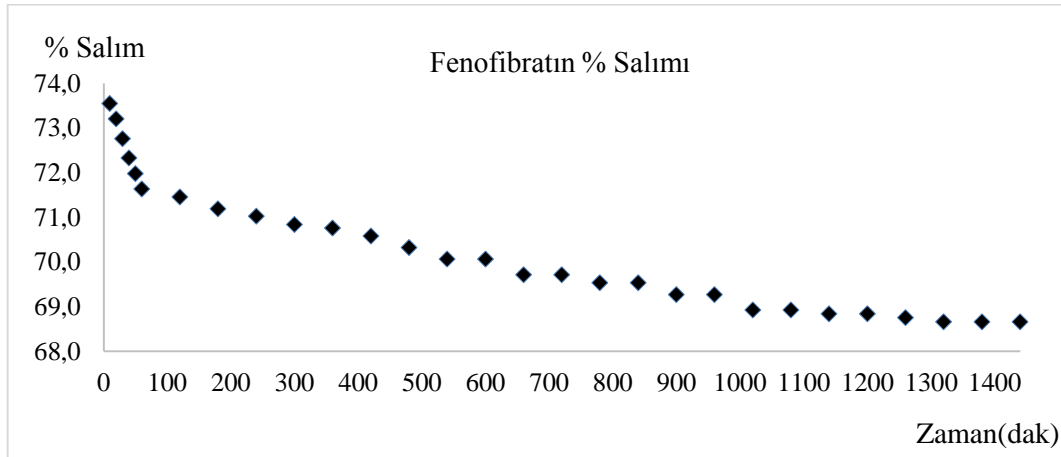
| Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 1 _{MPH} | 10 | 5,87E-05 | 0,126 | 2,22E-04 | 73,55 |
| 2 _{MPH} | 20 | 5,95E-05 | 0,130 | 2,22E-04 | 73,20 |
| 3 _{MPH} | 30 | 6,05E-05 | 0,135 | 2,22E-04 | 72,76 |
| 4 _{MPH} | 40 | 6,14E-05 | 0,140 | 2,22E-04 | 72,33 |
| 5 _{MPH} | 50 | 6,22E-05 | 0,144 | 2,22E-04 | 71,98 |
| 6 _{MPH} | 60 | 6,30E-05 | 0,148 | 2,22E-04 | 71,63 |
| 7 _{MPH} | 120 | 6,34E-05 | 0,150 | 2,22E-04 | 71,45 |
| 8 _{MPH} | 180 | 6,40E-05 | 0,153 | 2,22E-04 | 71,19 |
| 9 _{MPH} | 240 | 6,43E-05 | 0,155 | 2,22E-04 | 71,02 |
| 10 _{MPH} | 300 | 6,47E-05 | 0,157 | 2,22E-04 | 70,84 |
| 11 _{MPH} | 360 | 6,49E-05 | 0,158 | 2,22E-04 | 70,76 |
| 12 _{MPH} | 420 | 6,53E-05 | 0,160 | 2,22E-04 | 70,58 |
| 13 _{MPH} | 480 | 6,59E-05 | 0,163 | 2,22E-04 | 70,32 |
| 14 _{MPH} | 540 | 6,65E-05 | 0,166 | 2,22E-04 | 70,06 |
| 15 _{MPH} | 600 | 6,65E-05 | 0,166 | 2,22E-04 | 70,06 |
| 16 _{MPH} | 660 | 6,72E-05 | 0,170 | 2,22E-04 | 69,71 |
| 17 _{MPH} | 720 | 6,72E-05 | 0,170 | 2,22E-04 | 69,71 |
| 18 _{MPH} | 780 | 6,76E-05 | 0,172 | 2,22E-04 | 69,53 |
| 19 _{MPH} | 840 | 6,76E-05 | 0,172 | 2,22E-04 | 69,53 |
| 20 _{MPH} | 900 | 6,82E-05 | 0,175 | 2,22E-04 | 69,27 |
| 21 _{MPH} | 960 | 6,82E-05 | 0,175 | 2,22E-04 | 69,27 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 6,90E-05 | 0,179 | 2,22E-04 | 68,92 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 6,90E-05 | 0,179 | 2,22E-04 | 68,92 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 6,92E-05 | 0,180 | 2,22E-04 | 68,84 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 6,92E-05 | 0,180 | 2,22E-04 | 68,84 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 6,94E-05 | 0,181 | 2,22E-04 | 68,75 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 6,96E-05 | 0,182 | 2,22E-04 | 68,66 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 6,96E-05 | 0,182 | 2,22E-04 | 68,66 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 6,96E-05 | 0,182 | 2,22E-04 | 68,66 |

a% Salım=((C_o-C)/C_o)x100; C_o: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



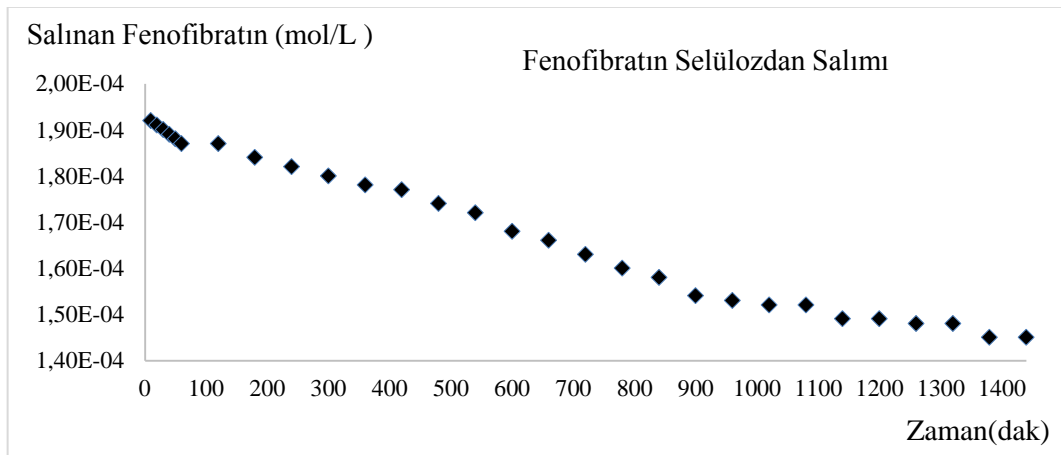
Şekil 4.58. Selülozdan saf suda desorplanan Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.58'e göre selülozdan saf suda desorplanan Fenofibratın % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



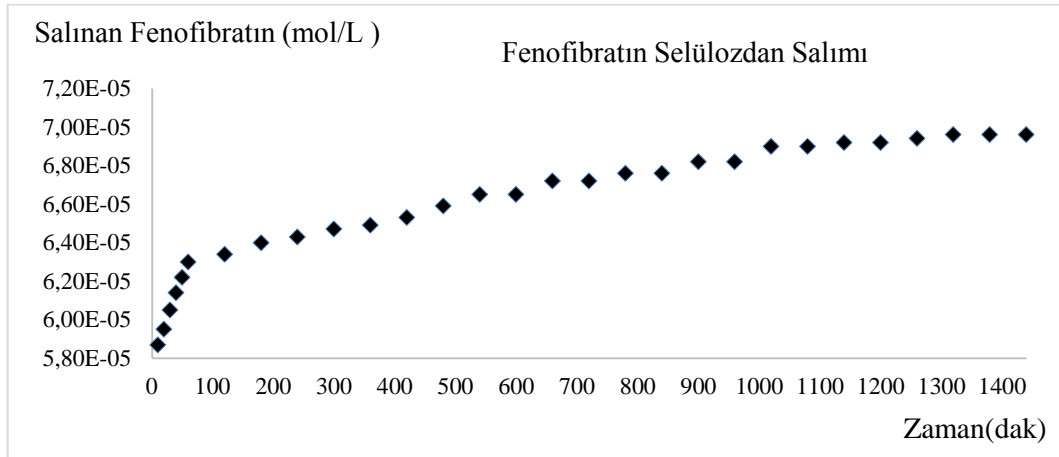
Şekil 4.59. Selülozdan pH=3'te desorplanan Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.59'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Fenofibratın % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



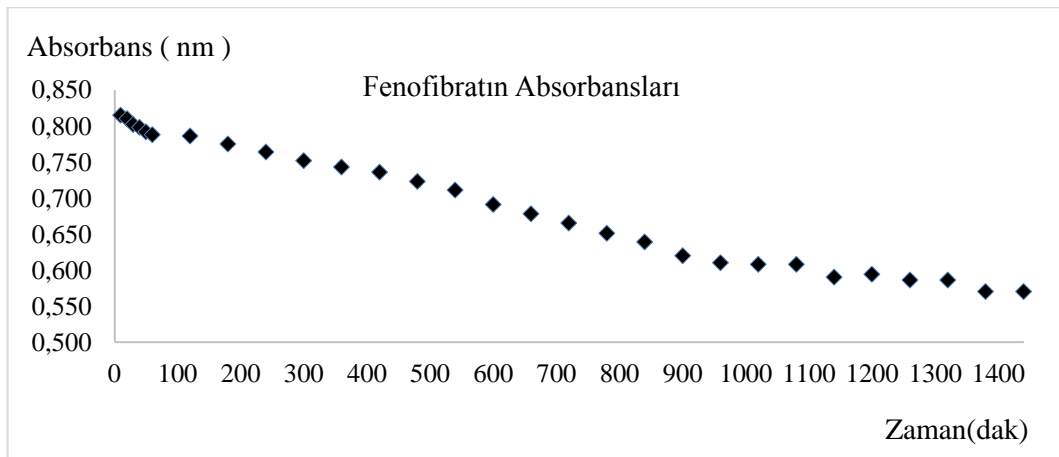
Şekil 4.60. Selülozdan saf suda desorplanan Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.60'a göre selülozdan saf suda desorplanan Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



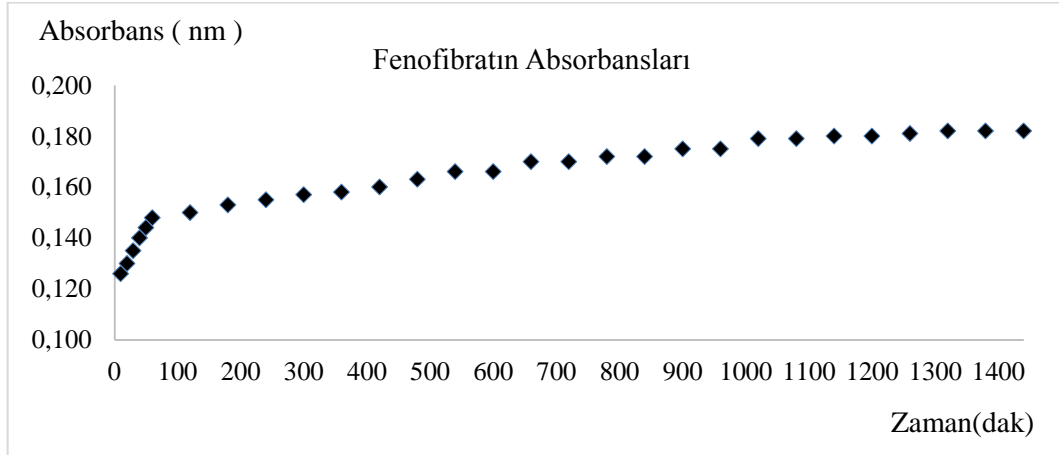
Şekil 4.61. Selülozdan pH=3'te desorplanan Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.61'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1400.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.62. Selülozdan salınan Fenofibratın saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.62'ye göre selülozdan salınan Fenofibratın saf sudaki absorpsiyonlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.63. Selülozdan salınan Fenofibratın pH=3'te absorpsiyonlarının zamanla değişimi

Şekil 4.63'e göre selülozdan salınan Fenofibratın pH=3'te absorpsiyonlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6. İlaç Moleküllerinin İkili Etkileşimleri

4.6.1. Atenolol – Metformin

4.6.1.1. Atenolol - Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Balon jopenin içine Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan Atenolol stok çözeltisinden 50 mL ve Metformin stok çözeltisinden 50 mL alınarak karıştırılmıştır.

Atenolol-Metformin 100 mL stok çözeltisini hazırlamak için molarite hesaplama formülü olan Eşitlik 4.4 kullanılmıştır. Hesaplama aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

$$M_T \times V_T = M_1 \times V_1 + M_2 \times V_2 \quad (4.4)$$

(4.4) no' lu eşitlikte;

M_1 =Atenololün derişimi (mol/L) V_1 = Atenololün hacmi (L)

M_2 = Metforminin derişimi (mol/L) V_2 = Metforminin hacmi (L)

M_T =Toplam derişim (mol/L) V_T = Hazırlanmak istenilen toplam hacim (L)
miktarını ifade etmektedir.

$$M_2 = \frac{3,754 \times 10^{-3} \times 50 \text{ mL} + 7,742 \times 10^{-3} \times 50 \text{ mL}}{100 \text{ mL}} \quad M_2 = 5,748 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

$5,748 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,149 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol-Metformin için bulunan sonuçlar Çizelge 4.28'de verilmiştir.

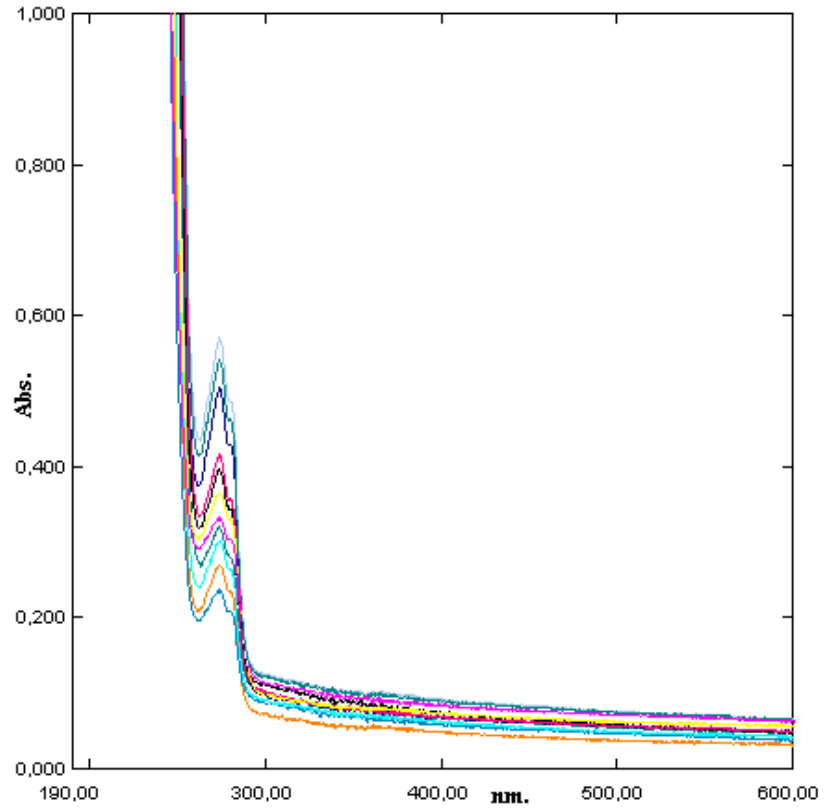
Çizelge 4.28. Atenolol-Metformin standart çözeltileri

| Atenolol-Metformin | | |
|--------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,15E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,30E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,45E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,60E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,75E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 6,90E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 8,05E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 9,20E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 1,03E-03 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,15E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,26E-03 |

4.6.1.2. Atenolol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $5,748 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol-Metformin çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol-Metformin çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.64' de görülmektedir.

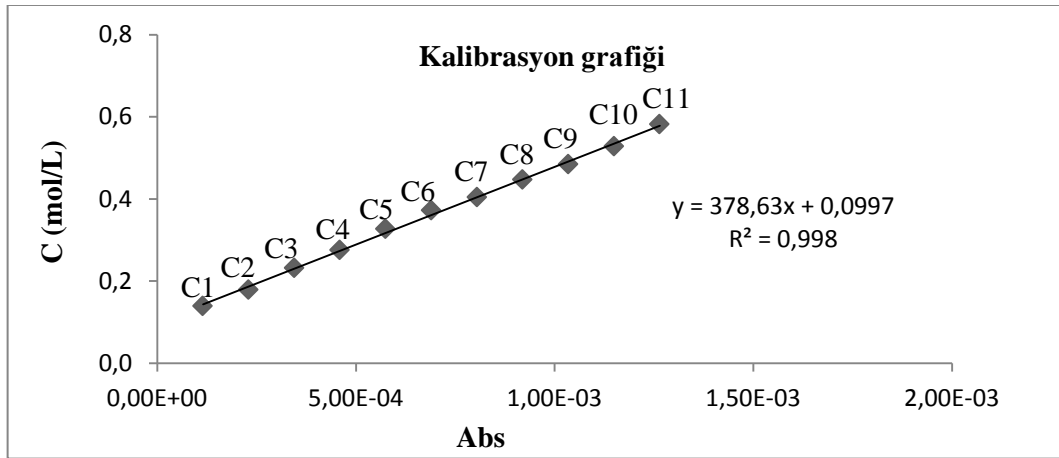


Şekil 4.64. Atenolol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Şekil 4.64'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=274$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.29'da verilmiştir. Çizelge 4.29'daki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.65'de verilmiştir.

Çizelge 4.29. Atenolol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=274\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,15E-04 | 0,139 |
| C ₂ | 2,30E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 3,45E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 4,60E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 5,75E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 6,90E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 8,05E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 9,20E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 1,03E-03 | 0,484 |
| C ₁₀ | 1,15E-03 | 0,528 |
| C ₁₁ | 1,26E-03 | 0,582 |



Şekil 4.65. Atenolol-Metforminin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274\text{ nm}$)

4.6.1.3. Atenolol-Metformin + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

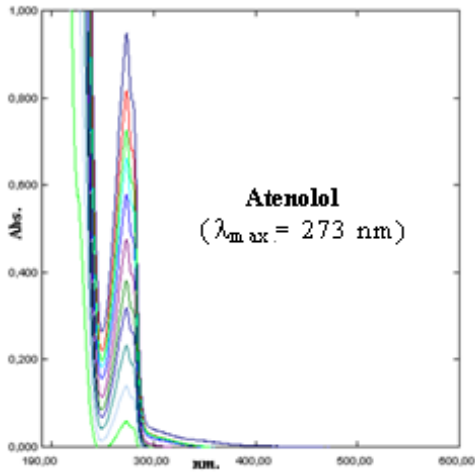
Selüloza Atenolol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.66'da, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.30'da verilmiştir. Şekil 4.65'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.30'da verilmiştir.

4.6.1.4. Atenolol-Metformin + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

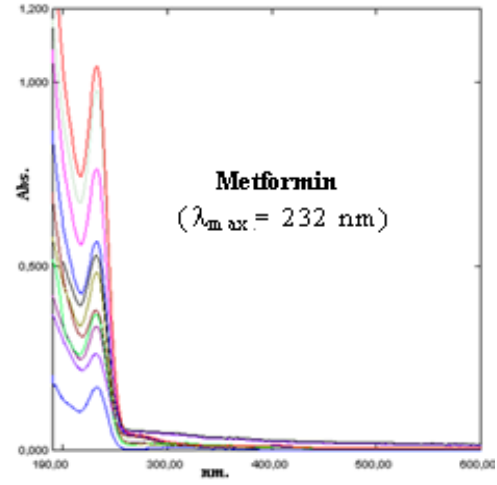
Selüloza Atenolol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.67'de, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.30'da verilmiştir. Şekil 4.65'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.30'da verilmiştir.

Çizelge 4.30. Atenolol-Metformin + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

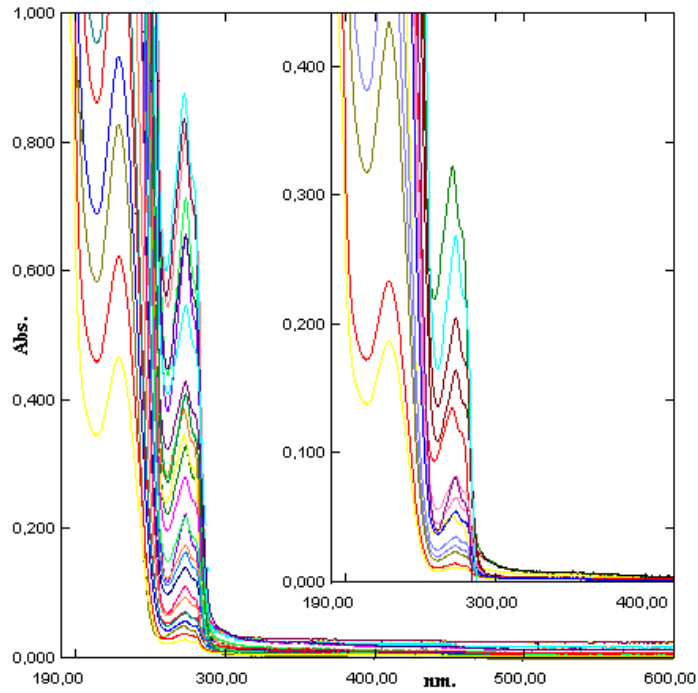
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,61E-04 | 0,890 | 1 _{MPH} | 10 | 7,53E-05 | 0,186 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,47E-04 | 0,838 | 2 _{MPH} | 20 | 8,69E-05 | 0,230 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,34E-04 | 0,787 | 3 _{MPH} | 30 | 1,01E-04 | 0,285 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,19E-04 | 0,732 | 4 _{MPH} | 40 | 1,13E-04 | 0,330 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,06E-04 | 0,682 | 5 _{MPH} | 50 | 1,28E-04 | 0,384 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,95E-04 | 0,638 | 6 _{MPH} | 60 | 1,42E-04 | 0,438 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,83E-04 | 0,594 | 7 _{MPH} | 120 | 1,50E-04 | 0,470 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,69E-04 | 0,541 | 8 _{MPH} | 180 | 1,64E-04 | 0,523 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,57E-04 | 0,496 | 9 _{MPH} | 240 | 1,78E-04 | 0,575 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,45E-04 | 0,451 | 10 _{MPH} | 300 | 1,90E-04 | 0,621 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,34E-04 | 0,408 | 11 _{MPH} | 360 | 2,05E-04 | 0,678 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,22E-04 | 0,362 | 12 _{MPH} | 420 | 2,19E-04 | 0,729 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,10E-04 | 0,317 | 13 _{MPH} | 480 | 2,30E-04 | 0,773 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,77E-05 | 0,271 | 14 _{MPH} | 540 | 2,44E-04 | 0,826 |
| 15 _{MSU} | 600 | 8,53E-05 | 0,224 | 15 _{MPH} | 600 | 2,55E-04 | 0,866 |
| 16 _{MSU} | 660 | 7,18E-05 | 0,173 | 16 _{MPH} | 660 | 2,65E-04 | 0,904 |
| 17 _{MSU} | 720 | 6,44E-05 | 0,145 | 17 _{MPH} | 720 | 2,70E-04 | 0,922 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,41E-05 | 0,106 | 18 _{MPH} | 780 | 2,72E-04 | 0,932 |
| 19 _{MSU} | 840 | 4,65E-05 | 0,077 | 19 _{MPH} | 840 | 2,75E-04 | 0,942 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,99E-05 | 0,052 | 20 _{MPH} | 900 | 2,77E-04 | 0,948 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,54E-05 | 0,035 | 21 _{MPH} | 960 | 2,77E-04 | 0,948 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,45E-05 | 0,030 | 22 _{MPH} | 1020 | 2,79E-04 | 0,959 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,35E-05 | 0,028 | 23 _{MPH} | 1080 | 2,79E-04 | 0,959 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,20E-05 | 0,022 | 24 _{MPH} | 1140 | 2,80E-04 | 0,960 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,14E-05 | 0,020 | 25 _{MPH} | 1200 | 2,80E-04 | 0,960 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,14E-05 | 0,020 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,80E-04 | 0,961 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,09E-05 | 0,018 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,80E-04 | 0,962 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,01E-05 | 0,015 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,80E-04 | 0,962 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,01E-05 | 0,015 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,80E-04 | 0,962 |



(a)

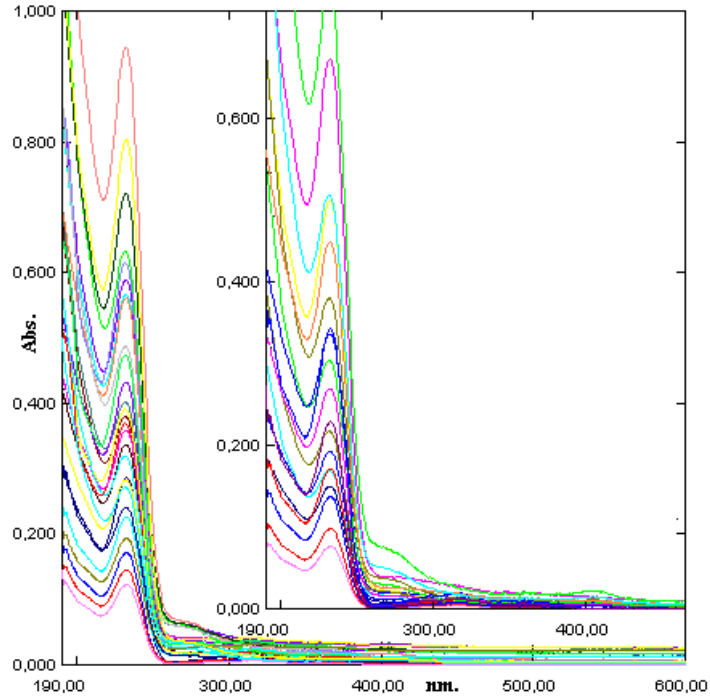


(b)



(c)

Şekil 4.66. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Atenolol-Metformin + seluloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 274 \text{ nm}$)



Şekil 4.67. Atenolol-Metformin + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Çizelge 4.30'daki veriler kullanılarak Atenolol-Metforminin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.31'de verilmiştir. Çizelge 4.31'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.68'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.69'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.31'deki salınan Atenolol-Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.70'de, pH=3'teki salınan Atenolol-Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.71'de, selülozdan salınan Atenolol-Metforminin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.72'de, pH=3'teki Atenolol-Metforminin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.73'de verilmiştir.

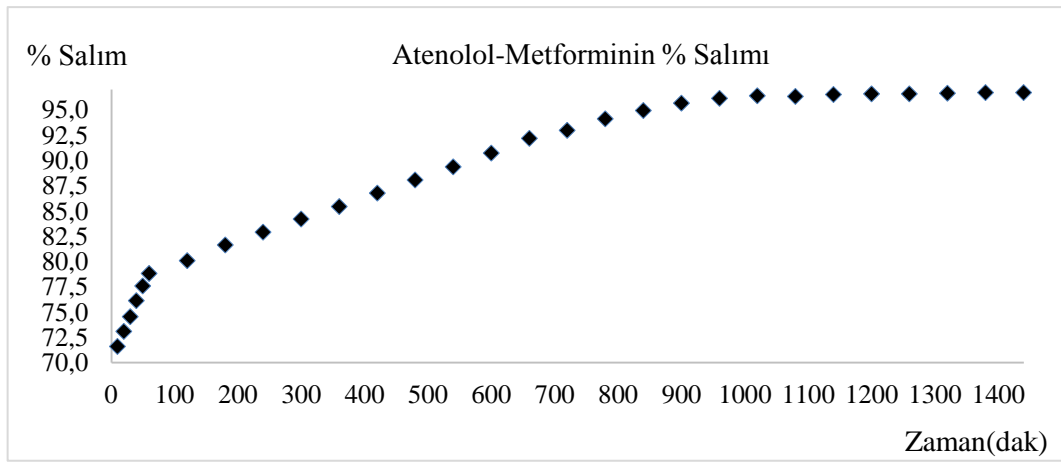
Çizelge 4.31. Atenolol-Metformin salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|----------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol-Metformin (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,61E-04 | 0,890 | 9,20E-04 | 71,61 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,47E-04 | 0,838 | 9,20E-04 | 73,10 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,34E-04 | 0,787 | 9,20E-04 | 74,56 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,19E-04 | 0,732 | 9,20E-04 | 76,14 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,06E-04 | 0,682 | 9,20E-04 | 77,58 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,95E-04 | 0,638 | 9,20E-04 | 78,84 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,83E-04 | 0,594 | 9,20E-04 | 80,10 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,69E-04 | 0,541 | 9,20E-04 | 81,63 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,57E-04 | 0,496 | 9,20E-04 | 82,92 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,45E-04 | 0,451 | 9,20E-04 | 84,21 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,34E-04 | 0,408 | 9,20E-04 | 85,44 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,22E-04 | 0,362 | 9,20E-04 | 86,76 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,10E-04 | 0,317 | 9,20E-04 | 88,06 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,77E-05 | 0,271 | 9,20E-04 | 89,38 |
| 15 _{MSU} | 600 | 8,53E-05 | 0,224 | 9,20E-04 | 90,73 |
| 16 _{MSU} | 660 | 7,18E-05 | 0,173 | 9,20E-04 | 92,19 |
| 17 _{MSU} | 720 | 6,44E-05 | 0,145 | 9,20E-04 | 92,99 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,41E-05 | 0,106 | 9,20E-04 | 94,11 |
| 19 _{MSU} | 840 | 4,65E-05 | 0,077 | 9,20E-04 | 94,95 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,99E-05 | 0,052 | 9,20E-04 | 95,66 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,54E-05 | 0,035 | 9,20E-04 | 96,15 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,45E-05 | 0,030 | 9,20E-04 | 96,40 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,35E-05 | 0,028 | 9,20E-04 | 96,35 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,20E-05 | 0,022 | 9,20E-04 | 96,53 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,14E-05 | 0,020 | 9,20E-04 | 96,58 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,14E-05 | 0,020 | 9,20E-04 | 96,58 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,09E-05 | 0,018 | 9,20E-04 | 96,64 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,01E-05 | 0,015 | 9,20E-04 | 96,73 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,01E-05 | 0,015 | 9,20E-04 | 96,73 |
| Atenolol-Metformin (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 7,53E-05 | 0,186 | 9,20E-04 | 91,82 |
| 2 _{MPH} | 20 | 8,69E-05 | 0,230 | 9,20E-04 | 90,55 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,01E-04 | 0,285 | 9,20E-04 | 88,98 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,13E-04 | 0,330 | 9,20E-04 | 87,68 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,28E-04 | 0,384 | 9,20E-04 | 86,13 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,42E-04 | 0,438 | 9,20E-04 | 84,58 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,50E-04 | 0,470 | 9,20E-04 | 83,66 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,64E-04 | 0,523 | 9,20E-04 | 82,14 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,78E-04 | 0,575 | 9,20E-04 | 80,65 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,90E-04 | 0,621 | 9,20E-04 | 79,33 |
| 11 _{MPH} | 360 | 2,05E-04 | 0,678 | 9,20E-04 | 77,69 |
| 12 _{MPH} | 420 | 2,19E-04 | 0,729 | 9,20E-04 | 76,23 |
| 13 _{MPH} | 480 | 2,30E-04 | 0,773 | 9,20E-04 | 74,96 |
| 14 _{MPH} | 540 | 2,44E-04 | 0,826 | 9,20E-04 | 73,44 |
| 15 _{MPH} | 600 | 2,55E-04 | 0,866 | 9,20E-04 | 72,29 |
| 16 _{MPH} | 660 | 2,65E-04 | 0,904 | 9,20E-04 | 71,20 |
| 17 _{MPH} | 720 | 2,70E-04 | 0,922 | 9,20E-04 | 70,69 |
| 18 _{MPH} | 780 | 2,72E-04 | 0,932 | 9,20E-04 | 70,40 |
| 19 _{MPH} | 840 | 2,75E-04 | 0,942 | 9,20E-04 | 70,11 |

Çizelge 4.31'in devamı

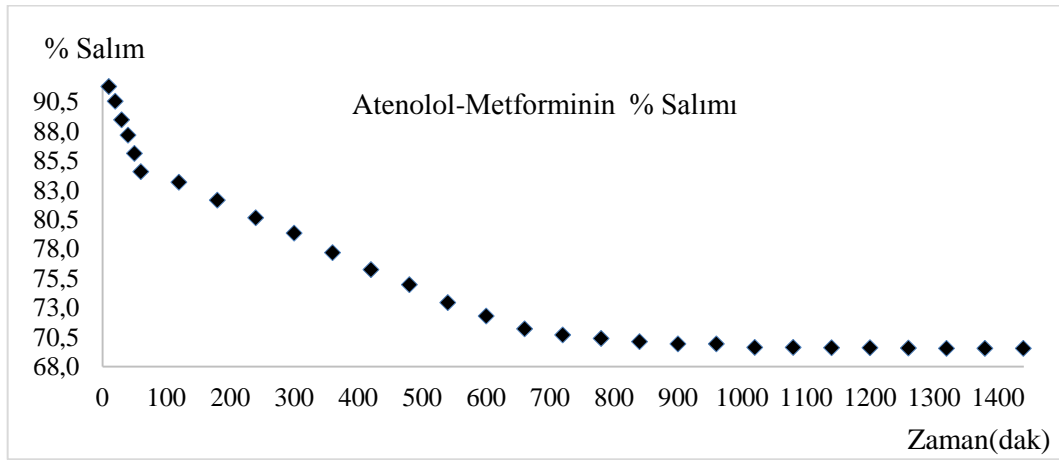
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 2,77E-04 | 0,948 | 9,20E-04 | 69,94 |
| 21 _{MPH} | 960 | 2,77E-04 | 0,948 | 9,20E-04 | 69,94 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 2,79E-04 | 0,959 | 9,20E-04 | 69,62 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 2,79E-04 | 0,959 | 9,20E-04 | 69,62 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 2,80E-04 | 0,960 | 9,20E-04 | 69,60 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 2,80E-04 | 0,960 | 9,20E-04 | 69,60 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,80E-04 | 0,961 | 9,20E-04 | 69,57 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,80E-04 | 0,962 | 9,20E-04 | 69,54 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,80E-04 | 0,962 | 9,20E-04 | 69,54 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,80E-04 | 0,962 | 9,20E-04 | 69,54 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_o - C)/C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



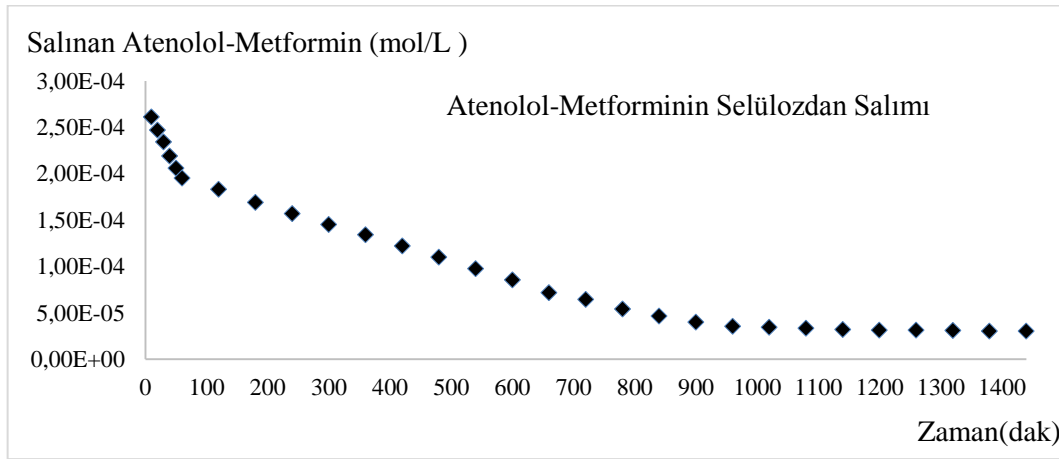
Şekil 4.68. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.68'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



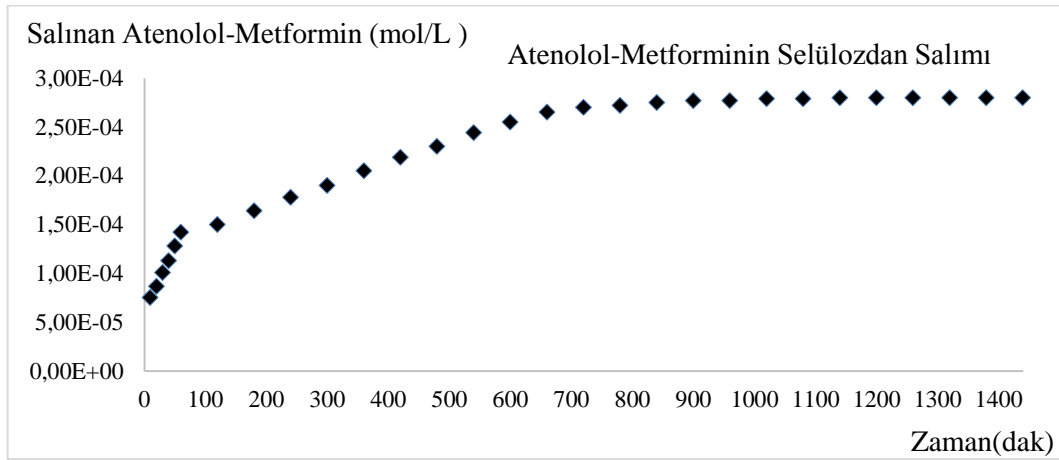
Şekil 4.69. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.69'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin % salımının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



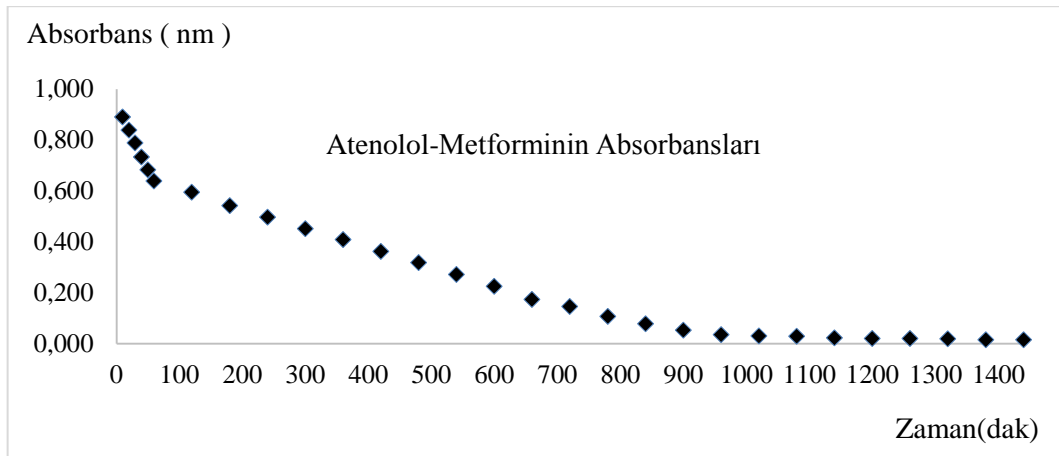
Şekil 4.70. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.70'a göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının yaklaşık 1000. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



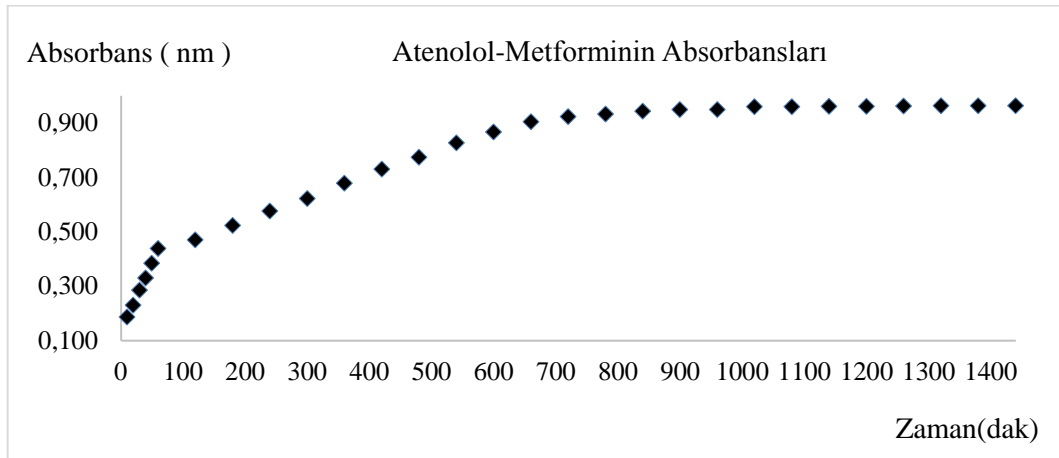
Şekil 4.71. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.71'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin miktarlarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.72. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.72'ye göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.73. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.73'e göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 800.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.2. Atenolol - Fenofibrat

4.6.2.1. Atenolol - Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Atenolol - Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,262 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $6,524 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol - Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.32'de verilmiştir.

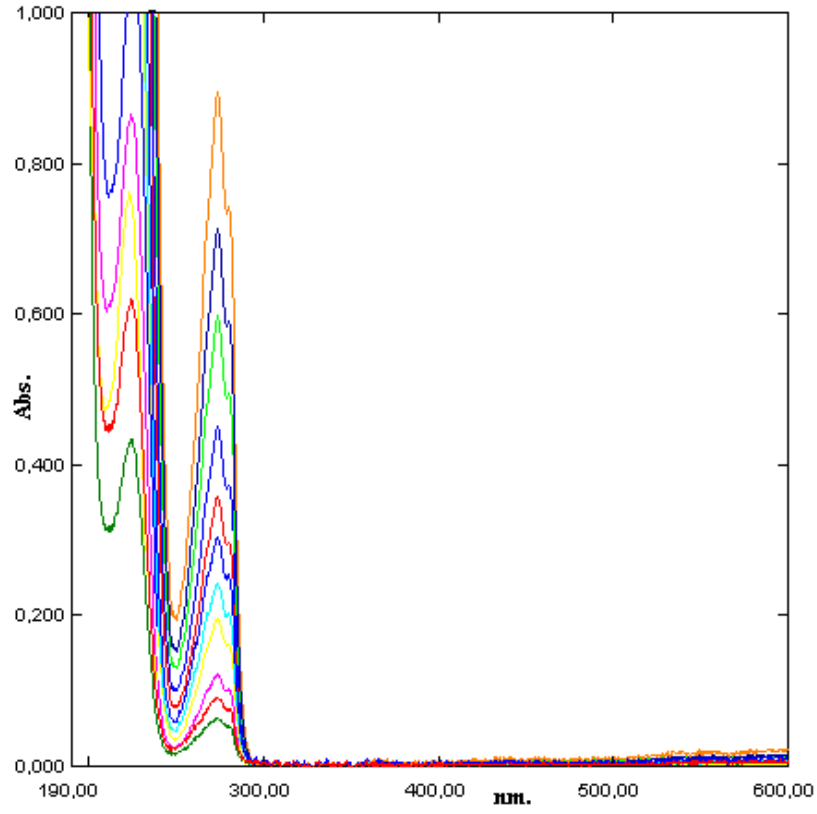
Çizelge 4.32. Atenolol-Fenofibrat standart çözeltileri

| Atenolol-Fenofibrat | | |
|---------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltilerden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 6,52E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,30E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 1,96E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,61E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,26E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 3,91E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 4,57E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 5,22E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 5,87E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 6,52E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 7,18E-04 |

4.6.2.2. Atenolol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.3'e göre bulunan $3,262 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol-Fenofibrat çözeltilerden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.74' de görülmektedir.

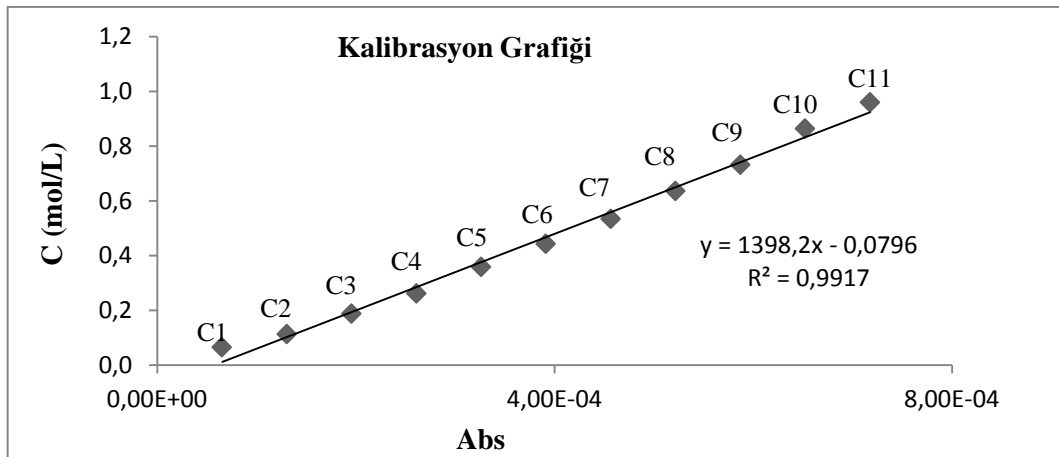


Şekil 4.74. Atenolol-Fenofibrat standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm)

Şekil 4.74'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=273$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.33'de verilmiştir. Çizelge 4.33'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.75'de verilmiştir.

Çizelge 4.33. Atenolol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=273\text{nm}$ | |
| C ₁ | 6,52E-05 | 0,139 |
| C ₂ | 1,30E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 1,96E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 2,61E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 3,26E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 3,91E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 4,57E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 5,22E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 5,87E-04 | 0,484 |
| C ₁₀ | 6,52E-04 | 0,528 |
| C ₁₁ | 7,18E-04 | 0,582 |



Şekil 4.75. Atenolol-Fenofibrat derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273\text{ nm}$)

4.6.2.3. Atenolol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

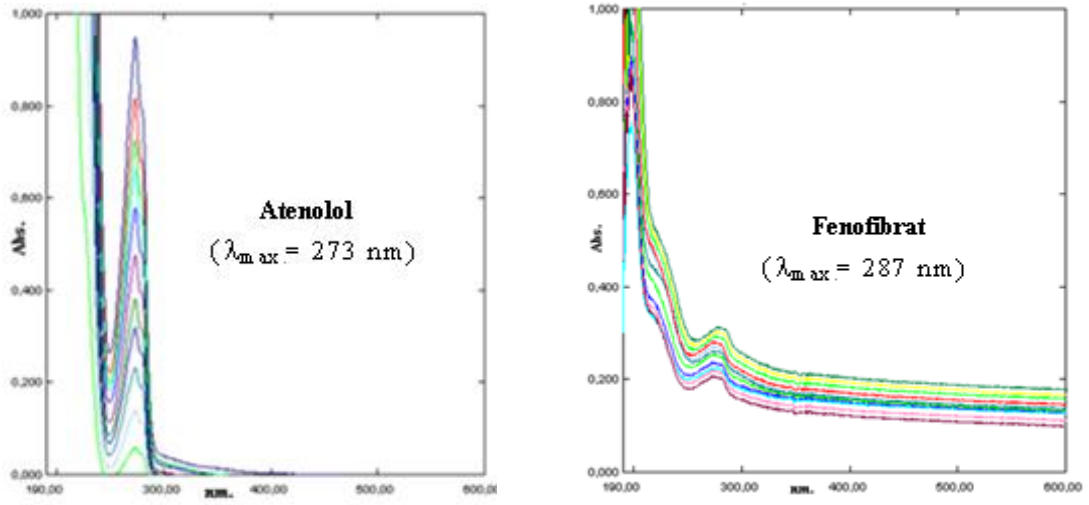
Selüloza Atenolol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.76'da, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.34'de verilmiştir. Şekil 4.75'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.34'de verilmiştir.

4.6.2.4. Atenolol-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

Selüloza Atenolol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.77'de, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.34'de verilmiştir. Şekil 4.75'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.34'de verilmiştir.

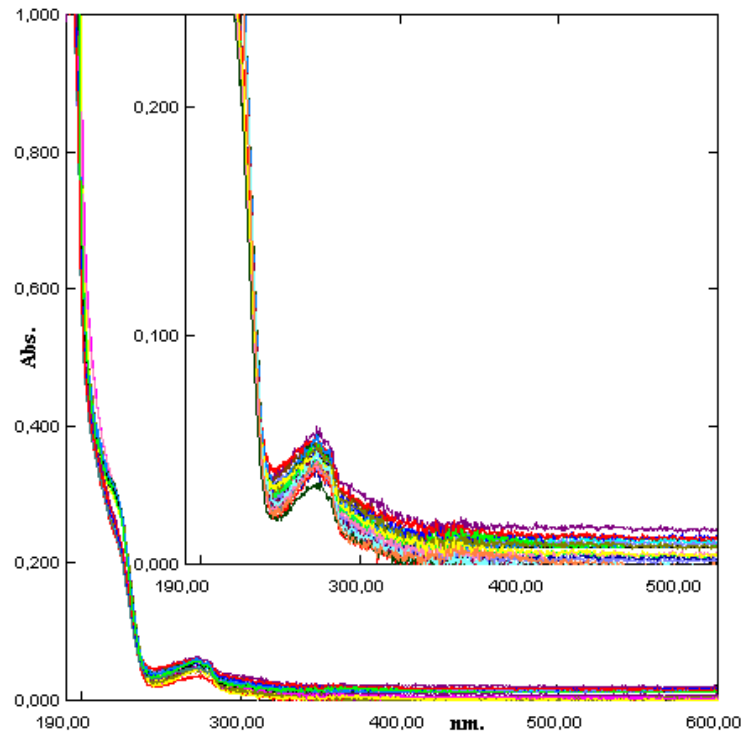
Çizelge 4.34. Atenolol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorpsiyon ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorpsiyon ($\lambda_{max.}=273nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorpsiyon ($\lambda_{max.}=273nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,65E-04 | 0,151 | 1 _{MPH} | 10 | 1,46E-04 | 0,125 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,62E-04 | 0,148 | 2 _{MPH} | 20 | 1,49E-04 | 0,129 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,59E-04 | 0,143 | 3 _{MPH} | 30 | 1,51E-04 | 0,132 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,54E-04 | 0,136 | 4 _{MPH} | 40 | 1,53E-04 | 0,135 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,48E-04 | 0,128 | 5 _{MPH} | 50 | 1,55E-04 | 0,138 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,43E-04 | 0,121 | 6 _{MPH} | 60 | 1,58E-04 | 0,142 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,39E-04 | 0,115 | 7 _{MPH} | 120 | 1,61E-04 | 0,146 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,34E-04 | 0,109 | 8 _{MPH} | 180 | 1,64E-04 | 0,150 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,29E-04 | 0,102 | 9 _{MPH} | 240 | 1,67E-04 | 0,154 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,24E-04 | 0,095 | 10 _{MPH} | 300 | 1,70E-04 | 0,159 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,21E-04 | 0,090 | 11 _{MPH} | 360 | 1,72E-04 | 0,162 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,17E-04 | 0,084 | 12 _{MPH} | 420 | 1,75E-04 | 0,165 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,13E-04 | 0,079 | 13 _{MPH} | 480 | 1,77E-04 | 0,168 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,09E-04 | 0,073 | 14 _{MPH} | 540 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,05E-04 | 0,068 | 15 _{MPH} | 600 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,01E-04 | 0,062 | 16 _{MPH} | 660 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,73E-05 | 0,057 | 17 _{MPH} | 720 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,37E-05 | 0,052 | 18 _{MPH} | 780 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 19 _{MSU} | 840 | 8,94E-05 | 0,046 | 19 _{MPH} | 840 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 20 _{MSU} | 900 | 8,58E-05 | 0,041 | 20 _{MPH} | 900 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,37E-05 | 0,038 | 21 _{MPH} | 960 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,08E-05 | 0,034 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,80E-05 | 0,030 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,79E-04 | 0,171 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,44E-05 | 0,025 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,37E-05 | 0,024 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,30E-05 | 0,023 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,15E-05 | 0,021 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,15E-05 | 0,021 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,78E-04 | 0,170 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,08E-05 | 0,020 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,78E-04 | 0,170 |



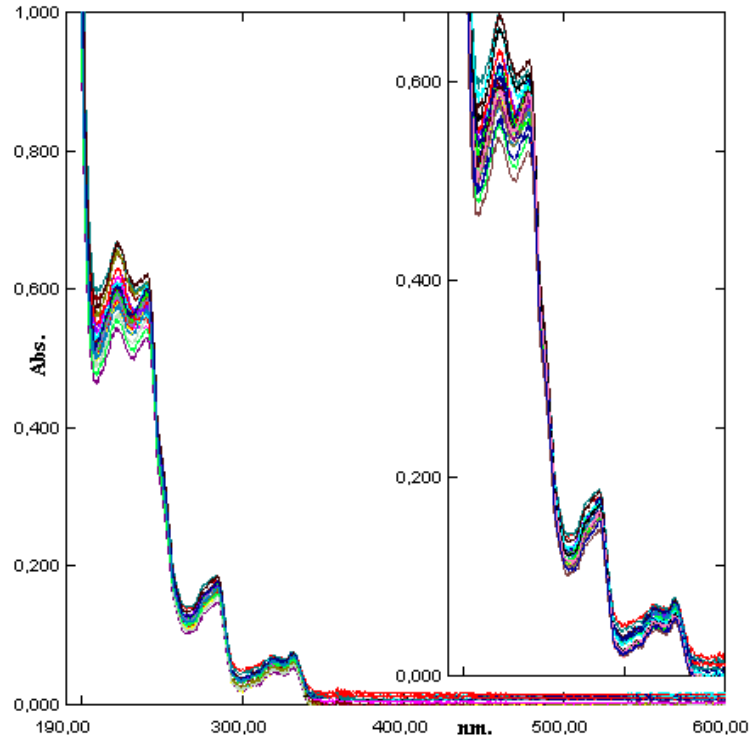
(a)

(b)



(c)

Şekil 4.76. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 273 \text{ nm}$)
 (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 287 \text{ nm}$)
 (c) Atenolol- Fenofibrat + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 273 \text{ nm}$)



Şekil 4.77. Atenolol-Fenofibrat + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273 \text{ nm}$)

Çizelge 4.34'deki veriler kullanılarak Atenolol-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.35'de verilmiştir. Çizelge 4.35'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.78'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.79'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.35'deki salınan Atenolol-Fenofibratın miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.80'de, pH=3'teki salınan Atenolol-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.81'de, selülozdan salınan Atenolol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.82'de, pH=3'teki Atenolol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.83'de verilmiştir.

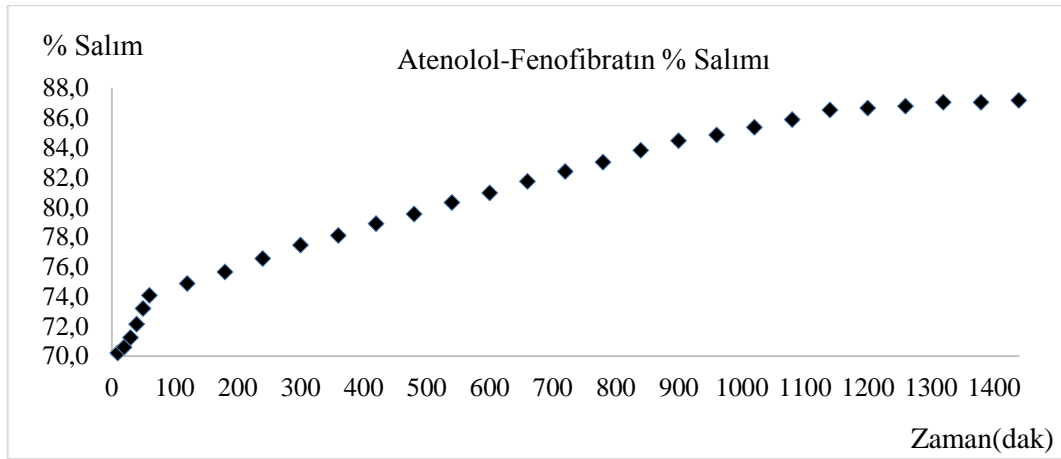
Çizelge 4.35. Atenolol-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,65E-04 | 0,151 | 5,52E-04 | 70,20 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,62E-04 | 0,148 | 5,52E-04 | 70,58 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,59E-04 | 0,143 | 5,52E-04 | 71,23 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,54E-04 | 0,136 | 5,52E-04 | 72,14 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,48E-04 | 0,128 | 5,52E-04 | 73,18 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,43E-04 | 0,121 | 5,52E-04 | 74,08 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,39E-04 | 0,115 | 5,52E-04 | 74,86 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,34E-04 | 0,109 | 5,52E-04 | 75,64 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,29E-04 | 0,102 | 5,52E-04 | 76,55 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,24E-04 | 0,095 | 5,52E-04 | 77,45 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,21E-04 | 0,090 | 5,52E-04 | 78,10 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,17E-04 | 0,084 | 5,52E-04 | 78,88 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,13E-04 | 0,079 | 5,52E-04 | 79,53 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,09E-04 | 0,073 | 5,52E-04 | 80,30 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,05E-04 | 0,068 | 5,52E-04 | 80,95 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,01E-04 | 0,062 | 5,52E-04 | 81,73 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,73E-05 | 0,057 | 5,52E-04 | 82,38 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,37E-05 | 0,052 | 5,52E-04 | 83,02 |
| 19 _{MSU} | 840 | 8,94E-05 | 0,046 | 5,52E-04 | 83,80 |
| 20 _{MSU} | 900 | 8,58E-05 | 0,041 | 5,52E-04 | 84,45 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,37E-05 | 0,038 | 5,52E-04 | 84,84 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,08E-05 | 0,034 | 5,52E-04 | 85,36 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,80E-05 | 0,030 | 5,52E-04 | 85,88 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,44E-05 | 0,025 | 5,52E-04 | 86,52 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,37E-05 | 0,024 | 5,52E-04 | 86,65 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,30E-05 | 0,023 | 5,52E-04 | 86,78 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,15E-05 | 0,021 | 5,52E-04 | 87,04 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,15E-05 | 0,021 | 5,52E-04 | 87,04 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,08E-05 | 0,020 | 5,52E-04 | 87,03 |
| Atenolol- Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,46E-04 | 0,125 | 5,52E-04 | 73,55 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,49E-04 | 0,129 | 5,52E-04 | 73,01 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,51E-04 | 0,132 | 5,52E-04 | 72,64 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,53E-04 | 0,135 | 5,52E-04 | 72,28 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,55E-04 | 0,138 | 5,52E-04 | 71,92 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,58E-04 | 0,142 | 5,52E-04 | 71,38 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,61E-04 | 0,146 | 5,52E-04 | 70,83 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,64E-04 | 0,150 | 5,52E-04 | 70,29 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,67E-04 | 0,154 | 5,52E-04 | 69,75 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,70E-04 | 0,159 | 5,52E-04 | 69,20 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,72E-04 | 0,162 | 5,52E-04 | 68,84 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,75E-04 | 0,165 | 5,52E-04 | 68,30 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,77E-04 | 0,168 | 5,52E-04 | 67,93 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |

Çizelge 4.35'in devamı

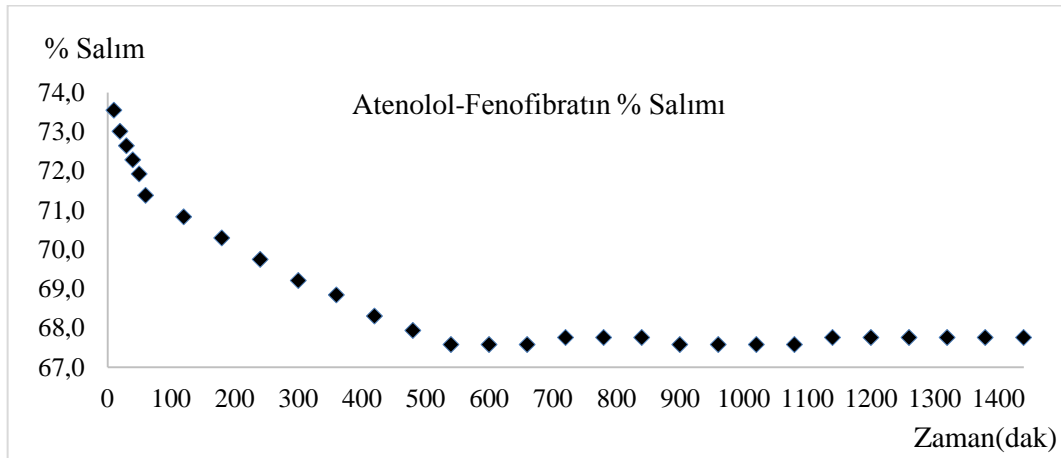
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,79E-04 | 0,171 | 5,52E-04 | 67,57 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,78E-04 | 0,170 | 5,52E-04 | 67,75 |

a% Salım= $((C_o-C)/C_o) \times 100$; C_o: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



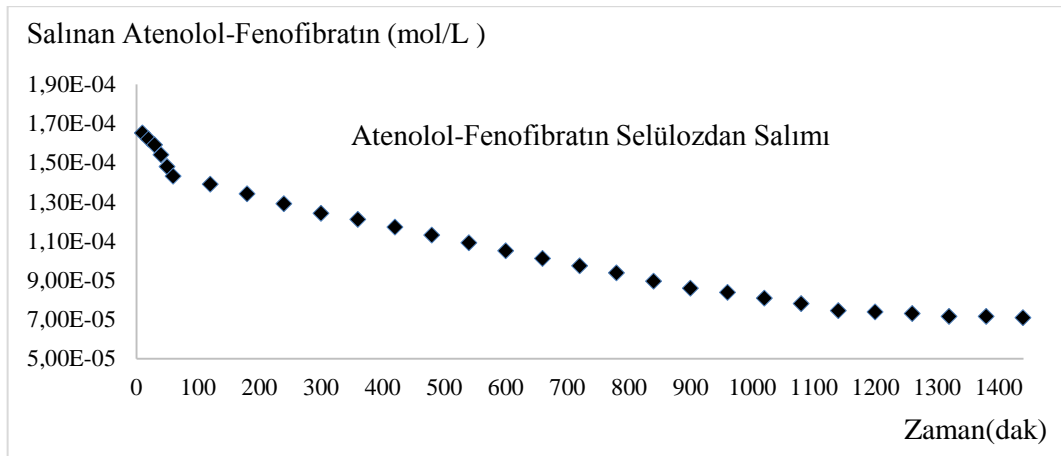
Şekil 4.78. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.78'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



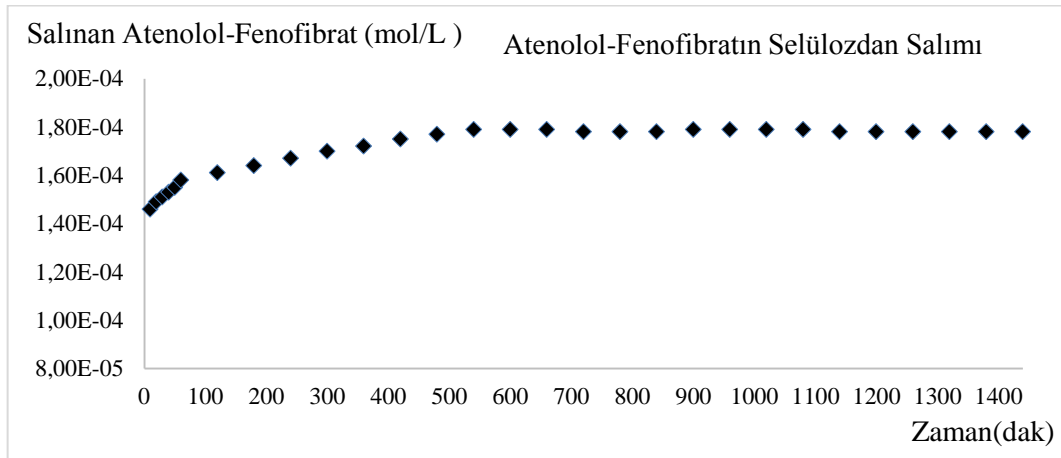
Şekil 4.79. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.79'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



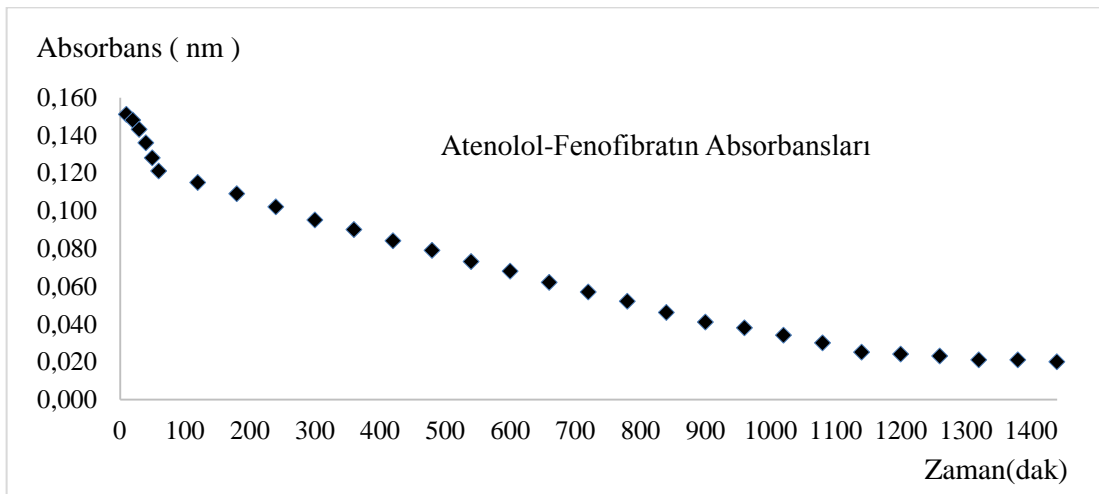
Şekil 4.80. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.80'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



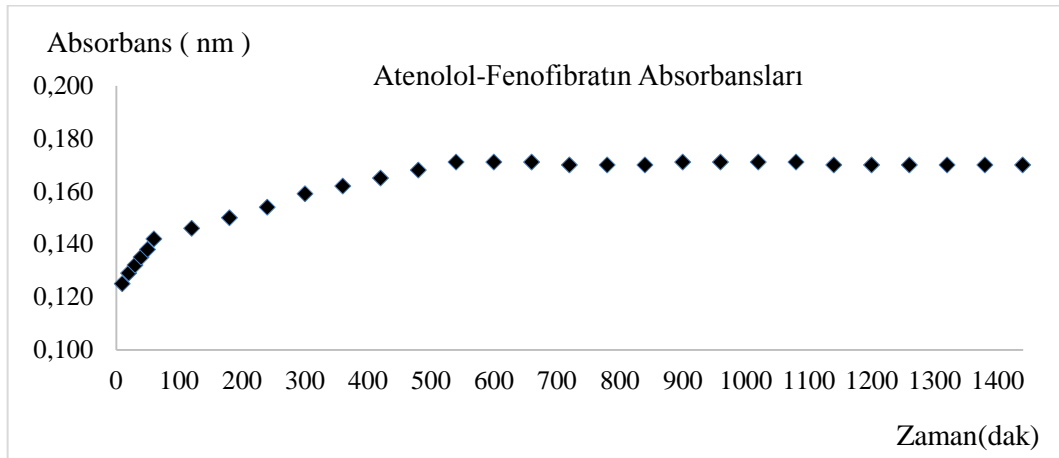
Şekil 4.81. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.81'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.82. Selülozdan salınan desorplanan Atenolol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.82'ye göre selülozdan salınan Atenolol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.83. Selülozdan salınan desorplanan Atenolol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.83'e göre selülozdan salınan Atenolol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 600.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.3. Atenolol – Gemfibrozil

4.6.3.1. Atenolol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Atenolol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,874 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $7,748 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.36'da verilmiştir.

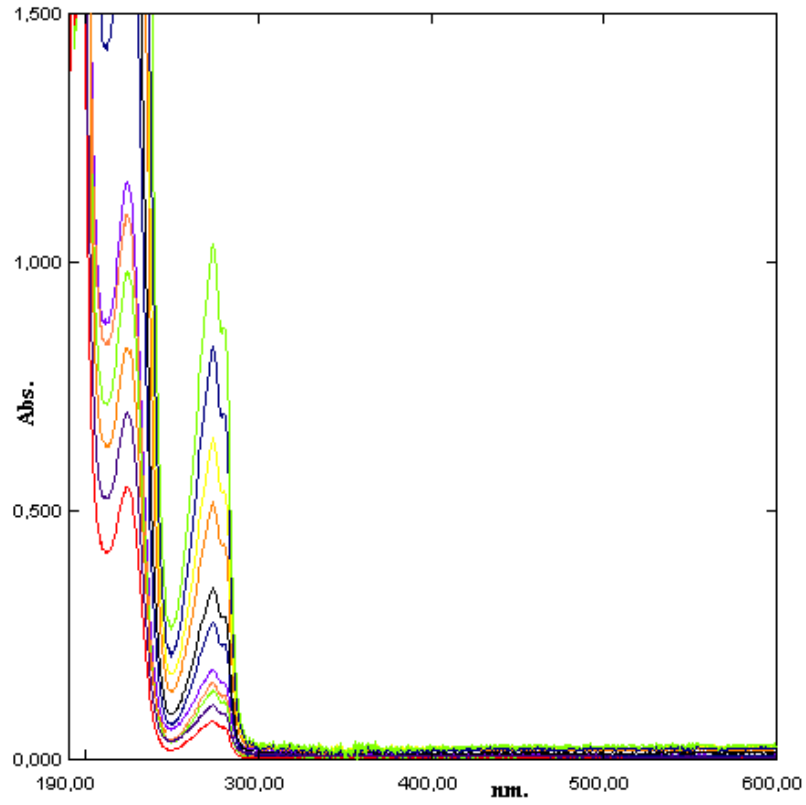
Çizelge 4.36. Atenolol-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Atenolol- Gemfibrozil | | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözültiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 7,75E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,55E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,32E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,10E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,87E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 4,65E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 5,42E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 6,20E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 6,97E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 7,75E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 8,52E-04 |

4.6.3.2. Atenolol- Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.3'e göre bulunan $3,874 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol- Gemfibrozil çözültiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.84' de görülmektedir.

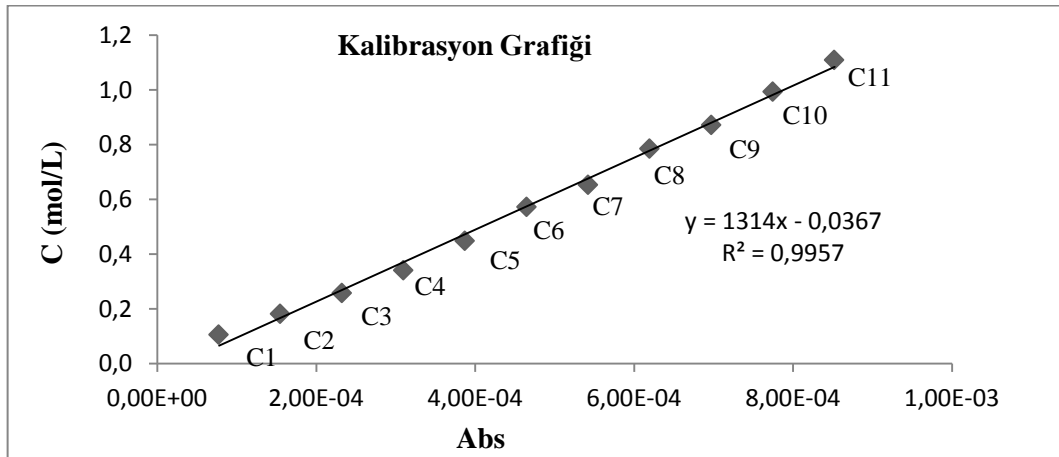


Şekil 4.84. Atenolol-Gemfibrozil standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=273,5$ nm)

Şekil 4.84'deki spektrumdan $\lambda_{\text{max.}}=273,5$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.37'de verilmiştir. Çizelge 4.37'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.85'de verilmiştir.

Çizelge 4.37. Atenolol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|-----------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max}=273,5 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 7,75E-05 | 0,105 |
| C ₂ | 1,55E-04 | 0,182 |
| C ₃ | 2,32E-04 | 0,257 |
| C ₄ | 3,10E-04 | 0,341 |
| C ₅ | 3,87E-04 | 0,448 |
| C ₆ | 4,65E-04 | 0,572 |
| C ₇ | 5,42E-04 | 0,653 |
| C ₈ | 6,20E-04 | 0,785 |
| C ₉ | 6,97E-04 | 0,871 |
| C ₁₀ | 7,75E-04 | 0,993 |
| C ₁₁ | 8,52E-04 | 1,109 |



Şekil 4.85. Atenolol-Gemfibrozil derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273,5 \text{ nm}$)

7.1.3.3. Atenolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

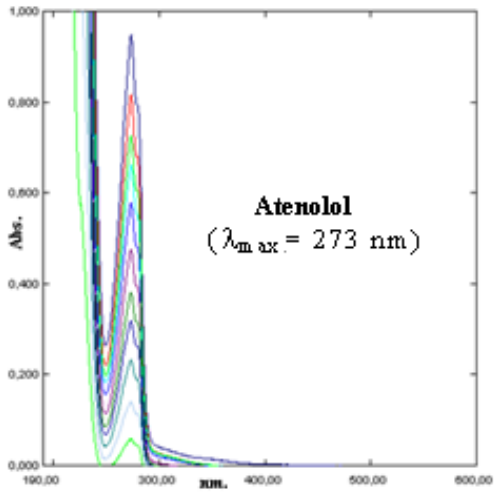
Selüloza Atenolol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.86'da, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.38'de verilmiştir. Şekil 4.85'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.38'de verilmiştir.

4.6.3.4. Atenolol-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

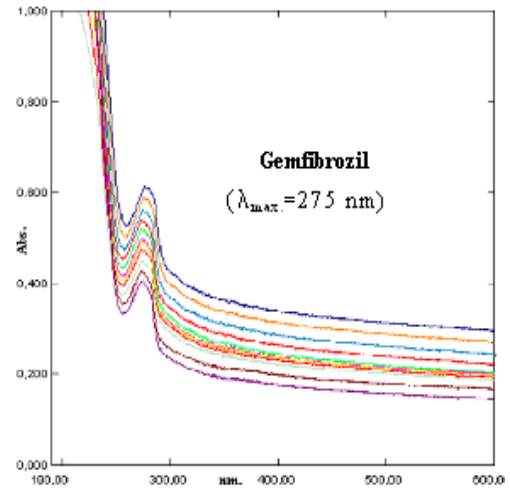
Selüloza Atenolol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.87'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.38'de verilmiştir. Şekil 4.85'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.38'de verilmiştir.

Çizelge 4.38. Atenolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

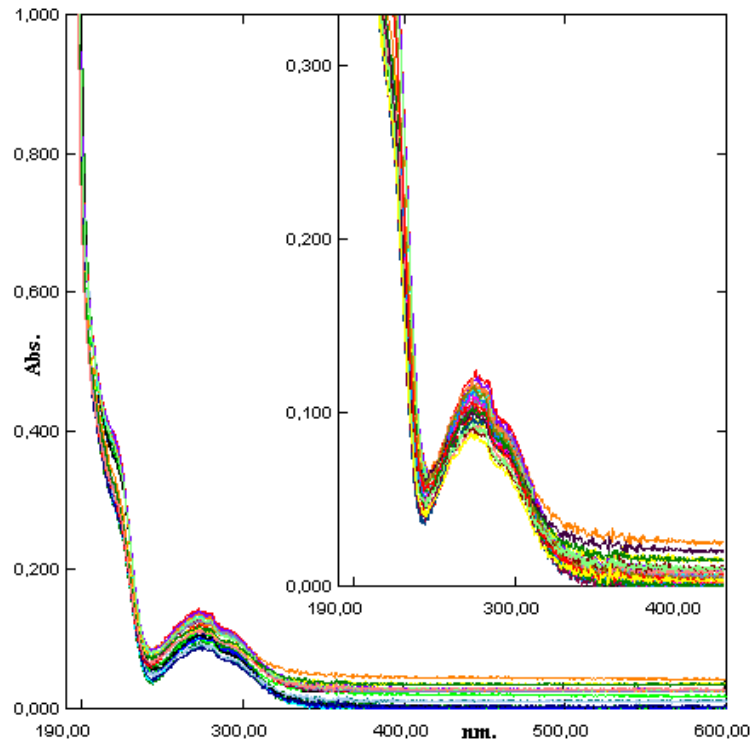
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,31E-04 | 0,136 | 1 _{MPH} | 10 | 5,87E-05 | 0,086 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,29E-04 | 0,134 | 2 _{MPH} | 20 | 5,95E-05 | 0,086 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,27E-04 | 0,131 | 3 _{MPH} | 30 | 6,05E-05 | 0,084 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,25E-04 | 0,128 | 4 _{MPH} | 40 | 6,14E-05 | 0,084 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,23E-04 | 0,126 | 5 _{MPH} | 50 | 6,22E-05 | 0,084 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,23E-04 | 0,125 | 6 _{MPH} | 60 | 6,30E-05 | 0,081 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,19E-04 | 0,120 | 7 _{MPH} | 120 | 6,34E-05 | 0,081 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,17E-04 | 0,118 | 8 _{MPH} | 180 | 6,40E-05 | 0,080 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,15E-04 | 0,115 | 9 _{MPH} | 240 | 6,43E-05 | 0,080 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,13E-04 | 0,112 | 10 _{MPH} | 300 | 6,47E-05 | 0,078 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,11E-04 | 0,110 | 11 _{MPH} | 360 | 6,49E-05 | 0,078 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,09E-04 | 0,107 | 12 _{MPH} | 420 | 6,53E-05 | 0,077 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,07E-04 | 0,105 | 13 _{MPH} | 480 | 6,59E-05 | 0,075 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,05E-04 | 0,102 | 14 _{MPH} | 540 | 6,65E-05 | 0,075 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,02E-04 | 0,098 | 15 _{MPH} | 600 | 6,65E-05 | 0,072 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,97E-05 | 0,095 | 16 _{MPH} | 660 | 6,72E-05 | 0,072 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,74E-05 | 0,092 | 17 _{MPH} | 720 | 6,72E-05 | 0,070 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,51E-05 | 0,089 | 18 _{MPH} | 780 | 6,76E-05 | 0,070 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,28E-05 | 0,086 | 19 _{MPH} | 840 | 6,76E-05 | 0,069 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,28E-05 | 0,086 | 20 _{MPH} | 900 | 6,82E-05 | 0,069 |
| 21 _{MSU} | 960 | 9,21E-05 | 0,085 | 21 _{MPH} | 960 | 6,82E-05 | 0,068 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 9,21E-05 | 0,085 | 22 _{MPH} | 1020 | 6,90E-05 | 0,067 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 9,13E-05 | 0,084 | 23 _{MPH} | 1080 | 6,90E-05 | 0,067 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 9,13E-05 | 0,084 | 24 _{MPH} | 1140 | 6,92E-05 | 0,066 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 8,98E-05 | 0,082 | 25 _{MPH} | 1200 | 6,92E-05 | 0,066 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 8,98E-05 | 0,082 | 26 _{MPH} | 1260 | 6,94E-05 | 0,065 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 8,98E-05 | 0,082 | 27 _{MPH} | 1320 | 6,96E-05 | 0,063 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 8,98E-05 | 0,082 | 28 _{MPH} | 1380 | 6,96E-05 | 0,063 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 8,98E-05 | 0,082 | 29 _{MPH} | 1440 | 6,96E-05 | 0,063 |



(a)

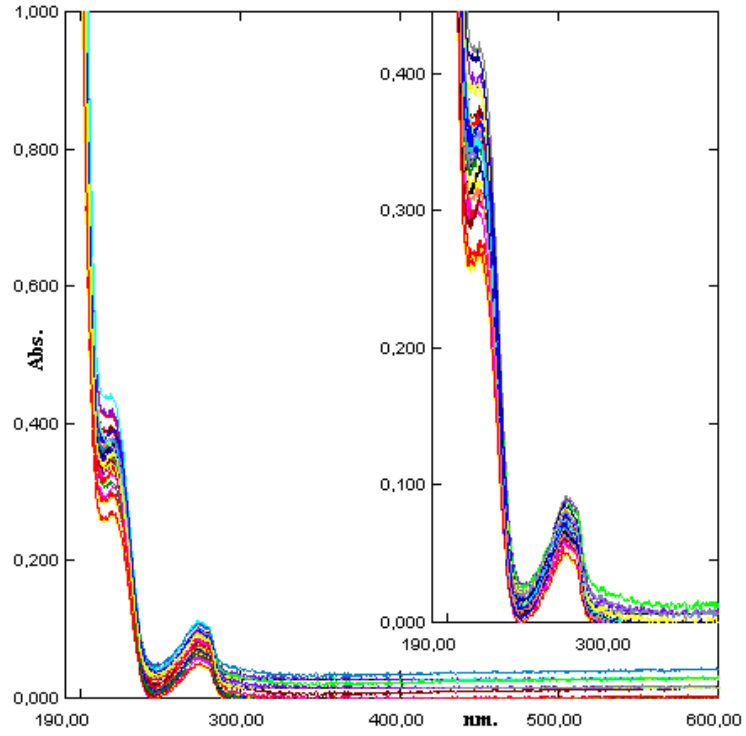


(b)



(c)

Şekil 4.86. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273$ nm)
 (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 275$ nm)
 (c) Atenolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273,5$ nm)



Şekil 4.87. Atenolol-Gemfibrozil + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm).

Çizelge 4.38'deki veriler kullanılarak Atenolol-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.39'da verilmiştir. Çizelge 4.39'daki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.88'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.89'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.39'daki salınan Atenolol-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.90'da, pH=3'teki salınan Atenolol-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.91'de, selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.92'de, pH=3'teki Atenolol-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.93'de verilmiştir.

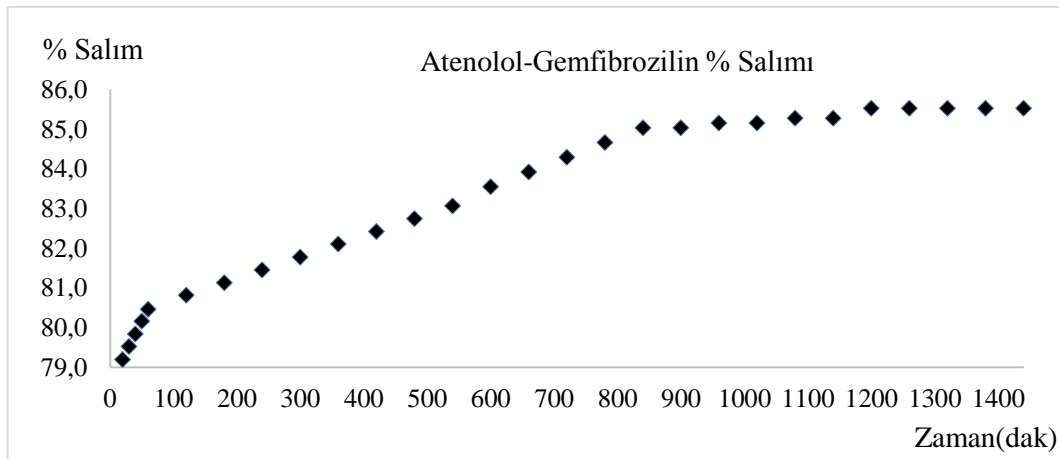
Çizelge 4.39. Atenolol-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol- Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,31E-04 | 0,136 | 6,20E-04 | 78,87 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,29E-04 | 0,134 | 6,20E-04 | 79,19 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,27E-04 | 0,131 | 6,20E-04 | 79,52 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,25E-04 | 0,128 | 6,20E-04 | 79,84 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,23E-04 | 0,126 | 6,20E-04 | 80,16 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,21E-04 | 0,125 | 6,20E-04 | 80,46 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,19E-04 | 0,120 | 6,20E-04 | 80,81 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,17E-04 | 0,118 | 6,20E-04 | 81,13 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,15E-04 | 0,115 | 6,20E-04 | 81,45 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,13E-04 | 0,112 | 6,20E-04 | 81,77 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,11E-04 | 0,110 | 6,20E-04 | 82,10 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,09E-04 | 0,107 | 6,20E-04 | 82,42 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,07E-04 | 0,105 | 6,20E-04 | 82,74 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,05E-04 | 0,102 | 6,20E-04 | 83,06 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,02E-04 | 0,098 | 6,20E-04 | 83,55 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,97E-05 | 0,095 | 6,20E-04 | 83,92 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,74E-05 | 0,092 | 6,20E-04 | 84,29 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,51E-05 | 0,089 | 6,20E-04 | 84,66 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,28E-05 | 0,086 | 6,20E-04 | 85,03 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,28E-05 | 0,086 | 6,20E-04 | 85,03 |
| 21 _{MSU} | 960 | 9,21E-05 | 0,085 | 6,20E-04 | 85,15 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 9,21E-05 | 0,085 | 6,20E-04 | 85,15 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 9,13E-05 | 0,084 | 6,20E-04 | 85,27 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 9,13E-05 | 0,084 | 6,20E-04 | 85,27 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 8,98E-05 | 0,082 | 6,20E-04 | 85,52 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 8,98E-05 | 0,082 | 6,20E-04 | 85,52 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 8,98E-05 | 0,082 | 6,20E-04 | 85,52 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 8,98E-05 | 0,082 | 6,20E-04 | 85,52 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 8,98E-05 | 0,082 | 6,20E-04 | 85,52 |
| Atenolol-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 9,28E-05 | 0,086 | 6,20E-04 | 85,03 |
| 2 _{MPH} | 20 | 9,28E-05 | 0,086 | 6,20E-04 | 85,03 |
| 3 _{MPH} | 30 | 9,13E-05 | 0,084 | 6,20E-04 | 85,27 |
| 4 _{MPH} | 40 | 9,13E-05 | 0,084 | 6,20E-04 | 85,27 |
| 5 _{MPH} | 50 | 9,13E-05 | 0,084 | 6,20E-04 | 85,27 |
| 6 _{MPH} | 60 | 8,90E-05 | 0,081 | 6,20E-04 | 85,65 |
| 7 _{MPH} | 120 | 8,90E-05 | 0,081 | 6,20E-04 | 85,65 |
| 8 _{MPH} | 180 | 8,83E-05 | 0,080 | 6,20E-04 | 85,76 |
| 9 _{MPH} | 240 | 8,83E-05 | 0,080 | 6,20E-04 | 85,76 |
| 10 _{MPH} | 300 | 8,68E-05 | 0,078 | 6,20E-04 | 86,00 |
| 11 _{MPH} | 360 | 8,68E-05 | 0,078 | 6,20E-04 | 86,00 |
| 12 _{MPH} | 420 | 8,60E-05 | 0,077 | 6,20E-04 | 86,13 |
| 13 _{MPH} | 480 | 8,45E-05 | 0,075 | 6,20E-04 | 86,37 |
| 14 _{MPH} | 540 | 8,45E-05 | 0,075 | 6,20E-04 | 86,37 |
| 15 _{MPH} | 600 | 8,22E-05 | 0,072 | 6,20E-04 | 86,74 |
| 16 _{MPH} | 660 | 8,22E-05 | 0,072 | 6,20E-04 | 86,74 |
| 17 _{MPH} | 720 | 8,07E-05 | 0,070 | 6,20E-04 | 86,98 |
| 18 _{MPH} | 780 | 8,07E-05 | 0,070 | 6,20E-04 | 86,98 |
| 19 _{MPH} | 840 | 7,99E-05 | 0,069 | 6,20E-04 | 87,11 |

Çizelge 4.39'un devamı

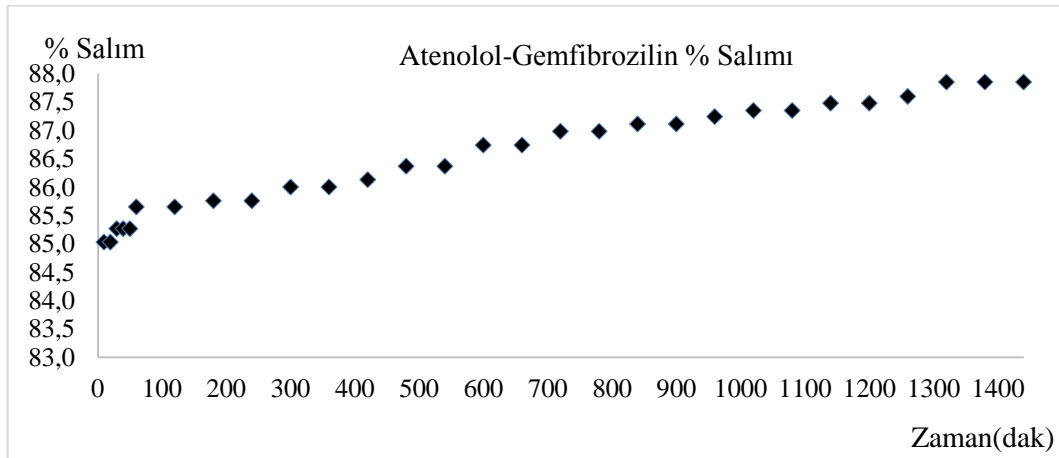
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 7,99E-05 | 0,069 | 6,20E-04 | 87,11 |
| 21 _{MPH} | 960 | 7,91E-05 | 0,068 | 6,20E-04 | 87,24 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 7,84E-05 | 0,067 | 6,20E-04 | 87,35 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 7,84E-05 | 0,067 | 6,20E-04 | 87,35 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 7,76E-05 | 0,066 | 6,20E-04 | 87,48 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 7,76E-05 | 0,066 | 6,20E-04 | 87,48 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 7,69E-05 | 0,065 | 6,20E-04 | 87,60 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 7,53E-05 | 0,063 | 6,20E-04 | 87,85 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 7,53E-05 | 0,063 | 6,20E-04 | 87,85 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 7,53E-05 | 0,063 | 6,20E-04 | 87,85 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_o - C)/C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C : Son derişim (Ekingen, 2012)



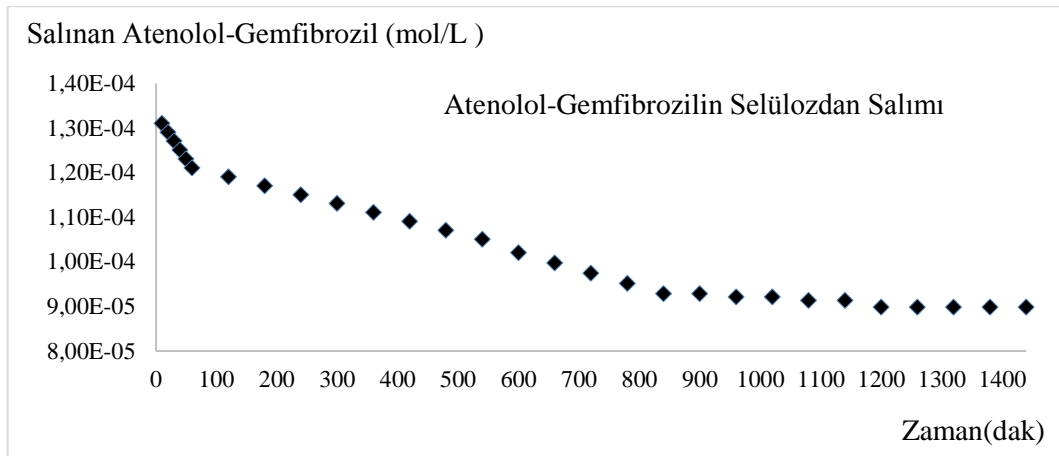
Şekil 4.88. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.88'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



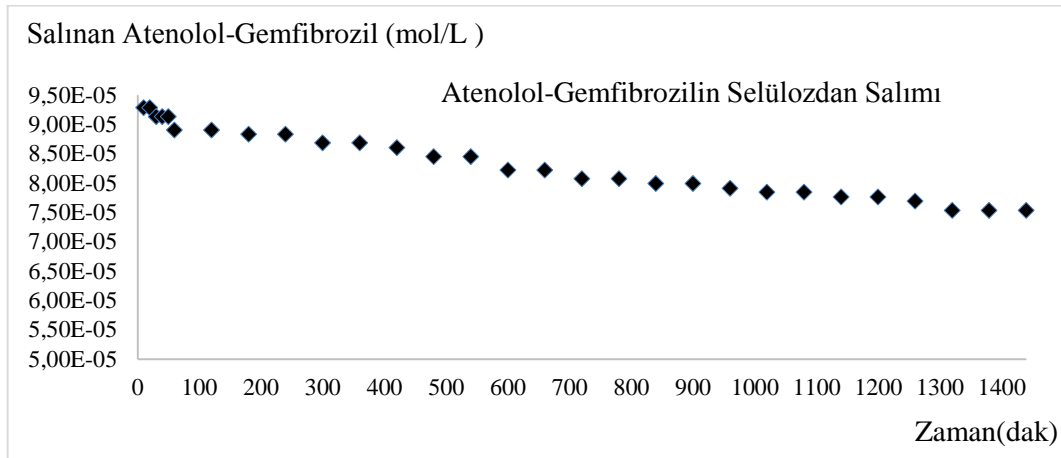
Şekil 4.89. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.89'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



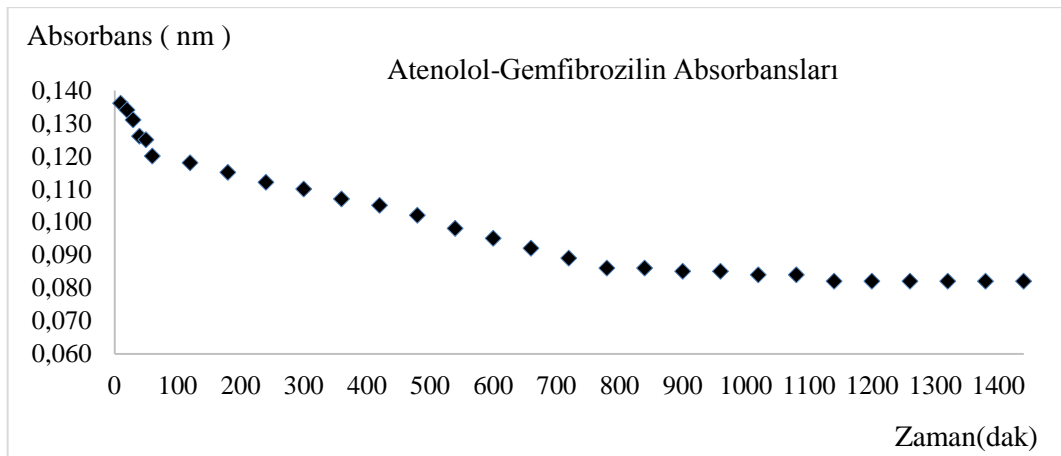
Şekil 4.90. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.90'a göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



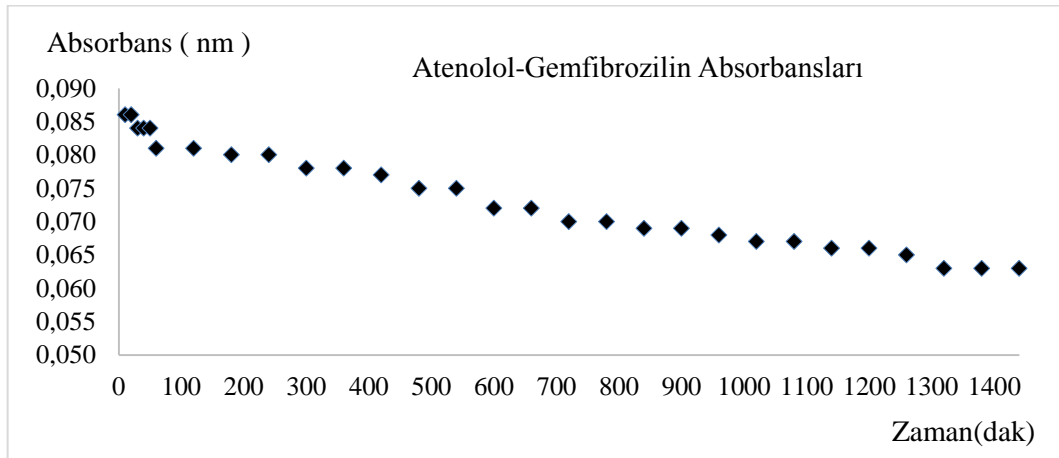
Şekil 4.91. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.91'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.92. Selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.92'ye göre selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.93. Selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.93'e göre selülozdan salınan Atenolol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.4. Metoprolol – Metformin

4.6.4.1. Metoprolol - Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metoprolol - Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$5,756 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,151 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol-Metformin için bulunan sonuçlar Çizelge 4.40'da verilmiştir.

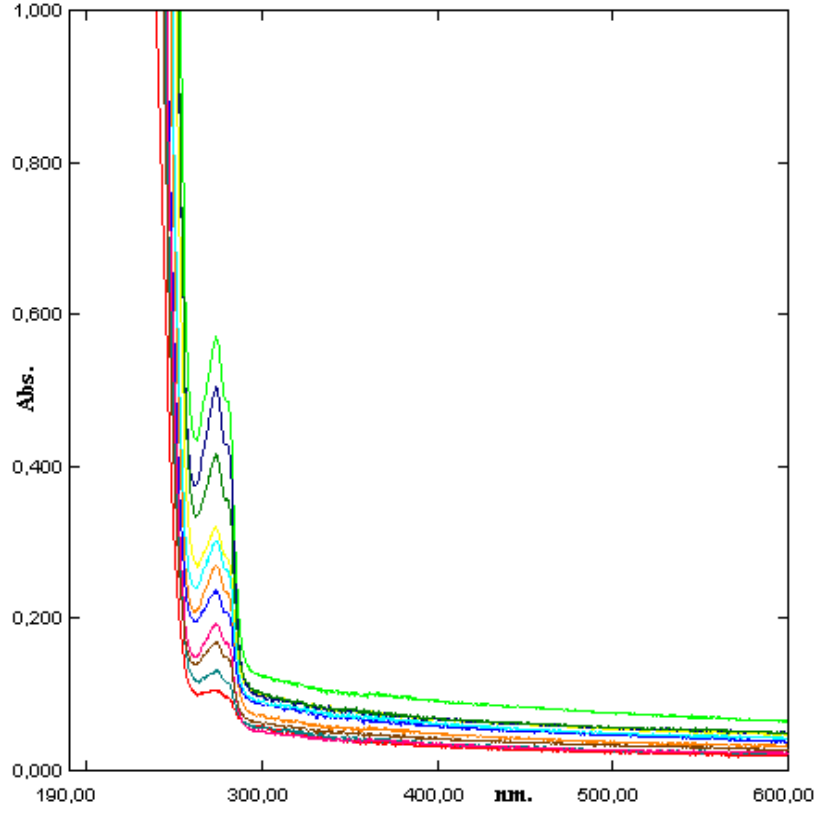
Çizelge 4.40. Metoprolol-Metformin standart çözeltileri

| Metoprolol-Metformin | | |
|----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,15E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,30E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,45E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,60E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,76E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 6,91E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 8,06E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 9,21E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 1,04E-03 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,15E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,27E-03 |

4.6.4.2. Metoprolol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.3'e göre bulunan $5,756 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol-Metformin çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metoprolol-Metformin çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.94' de görülmektedir.

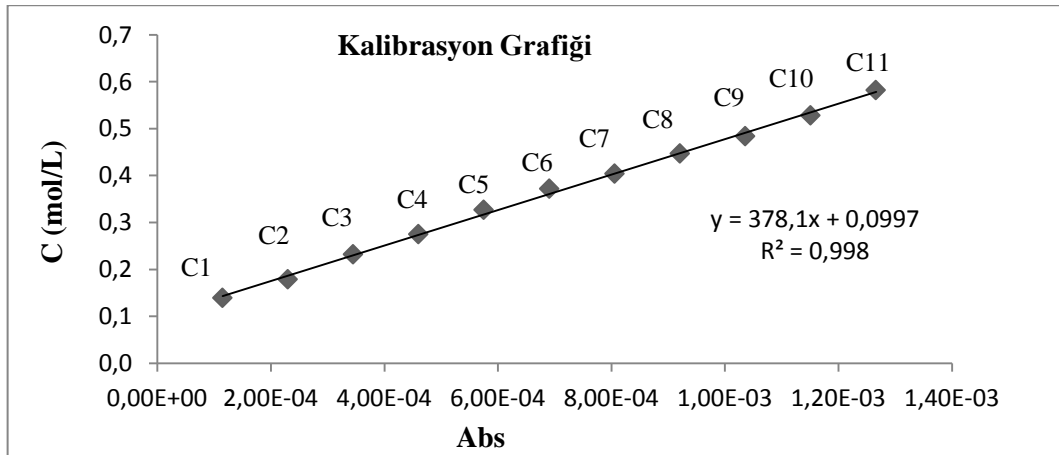


Şekil 4.94. Metoprolol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm)

Şekil 94'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=273,5$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.41'de verilmiştir. Çizelge 4.41'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.95'de verilmiştir.

Çizelge 4.41. Metoprolol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|------------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=273,5 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 1,15E-04 | 0,139 |
| C ₂ | 2,30E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 3,45E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 4,60E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 5,76E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 6,91E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 8,06E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 9,21E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 1,04E-03 | 0,484 |
| C ₁₀ | 1,15E-03 | 0,528 |
| C ₁₁ | 1,27E-03 | 0,582 |



Şekil 4.95. Metoprolol-Metforminin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273,5 \text{ nm}$)

4.6.4.3. Metoprolol-Metformin + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

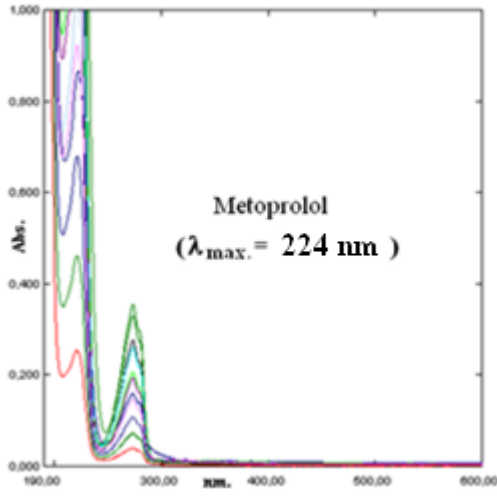
Selüloza Metoprolol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.96'da, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.42'de verilmiştir. Şekil 4.95'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.42'de verilmiştir.

4.6.4.4. Metoprolol-Metformin + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

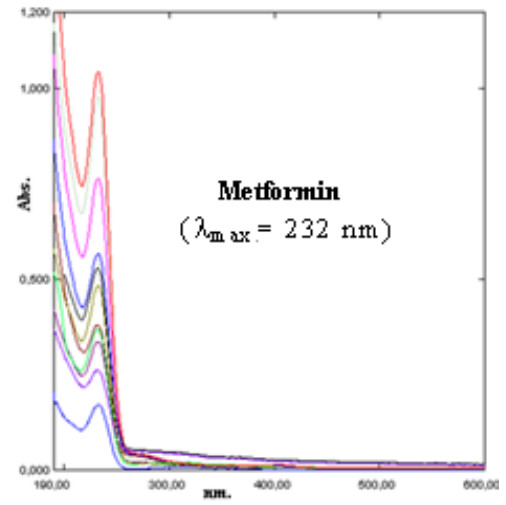
Selüloza Metoprolol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.97'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.42'de verilmiştir. Şekil 4.95'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.42'de verilmiştir.

Çizelge 4.42. Metoprolol-Metformin + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

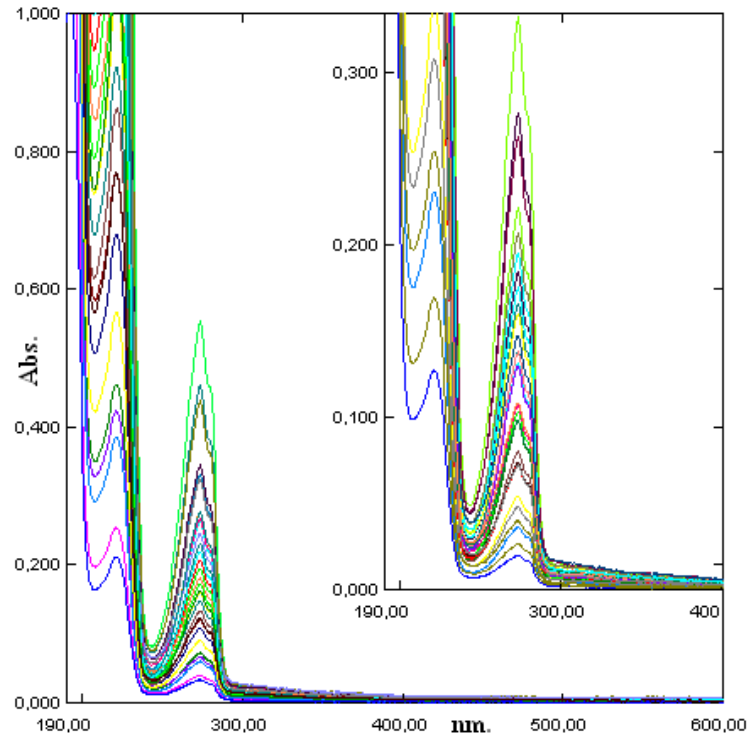
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,70E-04 | 0,543 | 1 _{MPH} | 10 | 7,06E-05 | 0,168 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,69E-04 | 0,540 | 2 _{MPH} | 20 | 7,33E-05 | 0,178 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,68E-04 | 0,538 | 3 _{MPH} | 30 | 7,56E-05 | 0,187 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,68E-04 | 0,535 | 4 _{MPH} | 40 | 7,88E-05 | 0,199 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,66E-04 | 0,530 | 5 _{MPH} | 50 | 8,09E-05 | 0,207 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,65E-04 | 0,525 | 6 _{MPH} | 60 | 8,65E-05 | 0,228 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,64E-04 | 0,520 | 7 _{MPH} | 120 | 9,26E-05 | 0,251 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,63E-04 | 0,516 | 8 _{MPH} | 180 | 9,87E-05 | 0,274 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,61E-04 | 0,510 | 9 _{MPH} | 240 | 1,05E-04 | 0,298 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,59E-04 | 0,503 | 10 _{MPH} | 300 | 1,16E-04 | 0,338 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,58E-04 | 0,498 | 11 _{MPH} | 360 | 1,23E-04 | 0,365 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,44E-04 | 0,445 | 12 _{MPH} | 420 | 1,31E-04 | 0,396 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,34E-04 | 0,407 | 13 _{MPH} | 480 | 1,41E-04 | 0,433 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,22E-04 | 0,361 | 14 _{MPH} | 540 | 1,52E-04 | 0,475 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,07E-04 | 0,304 | 15 _{MPH} | 600 | 1,62E-04 | 0,515 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,05E-05 | 0,243 | 16 _{MPH} | 660 | 1,73E-04 | 0,554 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,78E-05 | 0,195 | 17 _{MPH} | 720 | 1,85E-04 | 0,602 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,95E-05 | 0,126 | 18 _{MPH} | 780 | 2,02E-04 | 0,664 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,18E-05 | 0,097 | 19 _{MPH} | 840 | 2,18E-04 | 0,726 |
| 20 _{MSU} | 900 | 4,68E-05 | 0,078 | 20 _{MPH} | 900 | 2,34E-04 | 0,784 |
| 21 _{MSU} | 960 | 4,23E-05 | 0,061 | 21 _{MPH} | 960 | 2,48E-04 | 0,839 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 4,02E-05 | 0,053 | 22 _{MPH} | 1020 | 2,54E-04 | 0,860 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,83E-05 | 0,046 | 23 _{MPH} | 1080 | 2,55E-04 | 0,866 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,73E-05 | 0,042 | 24 _{MPH} | 1140 | 2,56E-04 | 0,870 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,65E-05 | 0,039 | 25 _{MPH} | 1200 | 2,57E-04 | 0,873 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,65E-05 | 0,039 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,57E-04 | 0,873 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,65E-05 | 0,039 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,58E-04 | 0,875 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,62E-05 | 0,038 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,58E-04 | 0,875 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,62E-05 | 0,038 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,58E-04 | 0,878 |



(a)

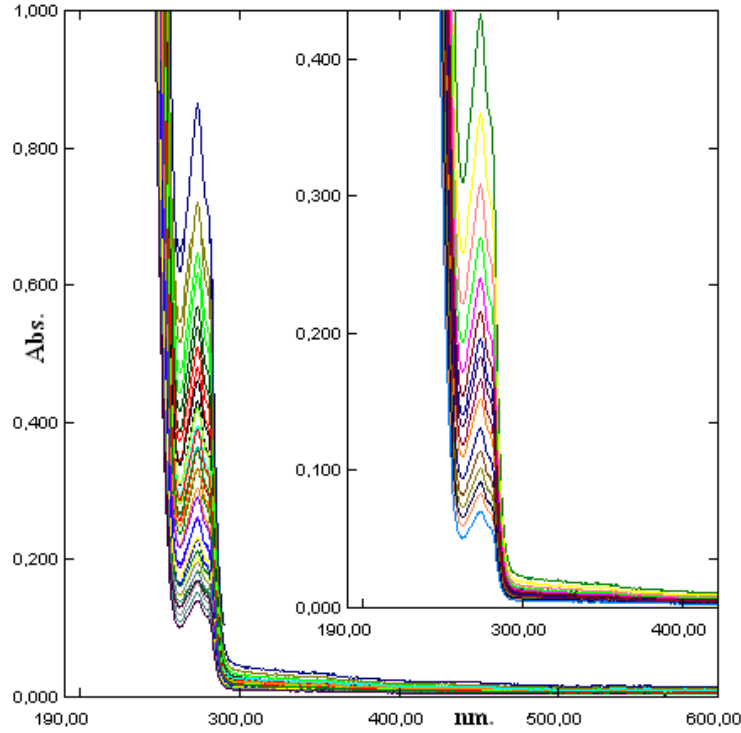


(b)



(c)

Şekil 4.96. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 224 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Metoprolol-Metformin + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273,5 \text{ nm}$)



Şekil 4.97. Metoprolol-Metformin + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm).

Çizelge 4.42'deki veriler kullanılarak Metoprolol-Metforminin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.43'de verilmiştir. Çizelge 4.43'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.98'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.99'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.43'deki salınan Metoprolol-Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.100'de, pH=3'teki salınan Metoprolol-Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.101'de, selülozdan salınan Metoprolol-Metforminin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.102'de, pH=3'teki Metoprolol-Metforminin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.103'de verilmiştir.

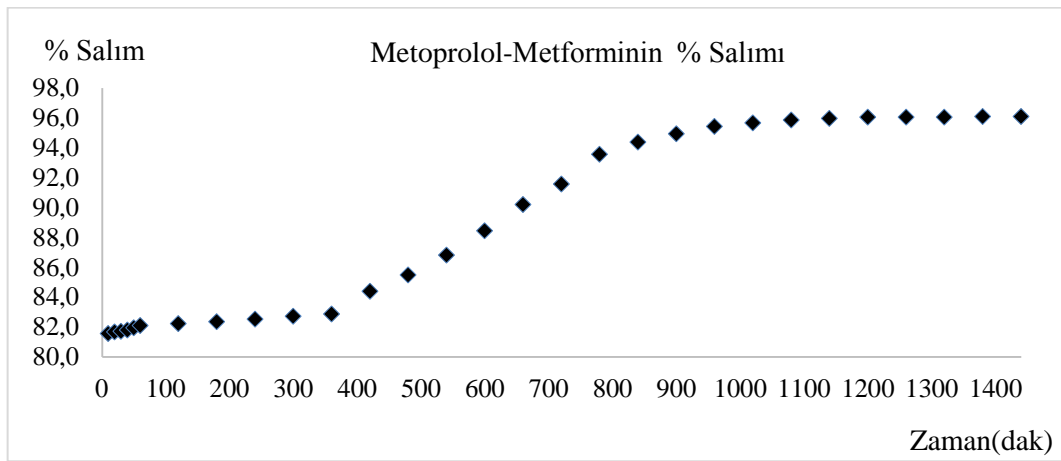
Çizelge 4.43. Metoprolol-Metformin salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol-Metformin (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,70E-04 | 0,543 | 9,21E-04 | 81,56 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,69E-04 | 0,540 | 9,21E-04 | 81,65 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,68E-04 | 0,538 | 9,21E-04 | 81,71 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,68E-04 | 0,535 | 9,21E-04 | 81,79 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,66E-04 | 0,530 | 9,21E-04 | 81,94 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,65E-04 | 0,525 | 9,21E-04 | 82,08 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,64E-04 | 0,520 | 9,21E-04 | 82,22 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,63E-04 | 0,516 | 9,21E-04 | 82,34 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,61E-04 | 0,510 | 9,21E-04 | 82,51 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,59E-04 | 0,503 | 9,21E-04 | 82,71 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,58E-04 | 0,498 | 9,21E-04 | 82,86 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,44E-04 | 0,445 | 9,21E-04 | 84,38 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,34E-04 | 0,407 | 9,21E-04 | 85,47 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,22E-04 | 0,361 | 9,21E-04 | 86,79 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,07E-04 | 0,304 | 9,21E-04 | 88,43 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,05E-05 | 0,243 | 9,21E-04 | 90,18 |
| 17 _{MSU} | 720 | 7,78E-05 | 0,195 | 9,21E-04 | 91,56 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,95E-05 | 0,126 | 9,21E-04 | 93,54 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,18E-05 | 0,097 | 9,21E-04 | 94,37 |
| 20 _{MSU} | 900 | 4,68E-05 | 0,078 | 9,21E-04 | 94,92 |
| 21 _{MSU} | 960 | 4,23E-05 | 0,061 | 9,21E-04 | 95,41 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 4,02E-05 | 0,053 | 9,21E-04 | 95,64 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,83E-05 | 0,046 | 9,21E-04 | 95,84 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,73E-05 | 0,042 | 9,21E-04 | 95,95 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,65E-05 | 0,039 | 9,21E-04 | 96,04 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,65E-05 | 0,039 | 9,21E-04 | 96,04 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,65E-05 | 0,039 | 9,21E-04 | 96,04 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,62E-05 | 0,038 | 9,21E-04 | 96,07 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,62E-05 | 0,038 | 9,21E-04 | 96,07 |
| Metoprolol-Metformin (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 7,06E-05 | 0,168 | 9,21E-04 | 92,33 |
| 2 _{MPH} | 20 | 7,33E-05 | 0,178 | 9,21E-04 | 92,04 |
| 3 _{MPH} | 30 | 7,56E-05 | 0,187 | 9,21E-04 | 91,79 |
| 4 _{MPH} | 40 | 7,88E-05 | 0,199 | 9,21E-04 | 91,44 |
| 5 _{MPH} | 50 | 8,09E-05 | 0,207 | 9,21E-04 | 91,22 |
| 6 _{MPH} | 60 | 8,65E-05 | 0,228 | 9,21E-04 | 90,61 |
| 7 _{MPH} | 120 | 9,26E-05 | 0,251 | 9,21E-04 | 89,95 |
| 8 _{MPH} | 180 | 9,87E-05 | 0,274 | 9,21E-04 | 89,28 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,05E-04 | 0,298 | 9,21E-04 | 88,60 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,16E-04 | 0,338 | 9,21E-04 | 87,40 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,23E-04 | 0,365 | 9,21E-04 | 86,64 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,31E-04 | 0,396 | 9,21E-04 | 85,78 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,41E-04 | 0,433 | 9,21E-04 | 84,69 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,52E-04 | 0,475 | 9,21E-04 | 83,50 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,62E-04 | 0,515 | 9,21E-04 | 82,41 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,73E-04 | 0,554 | 9,21E-04 | 81,22 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,85E-04 | 0,602 | 9,21E-04 | 79,91 |
| 18 _{MPH} | 780 | 2,02E-04 | 0,664 | 9,21E-04 | 78,07 |
| 19 _{MPH} | 840 | 2,18E-04 | 0,726 | 9,21E-04 | 76,33 |

Çizelge 4.43'ün devamı

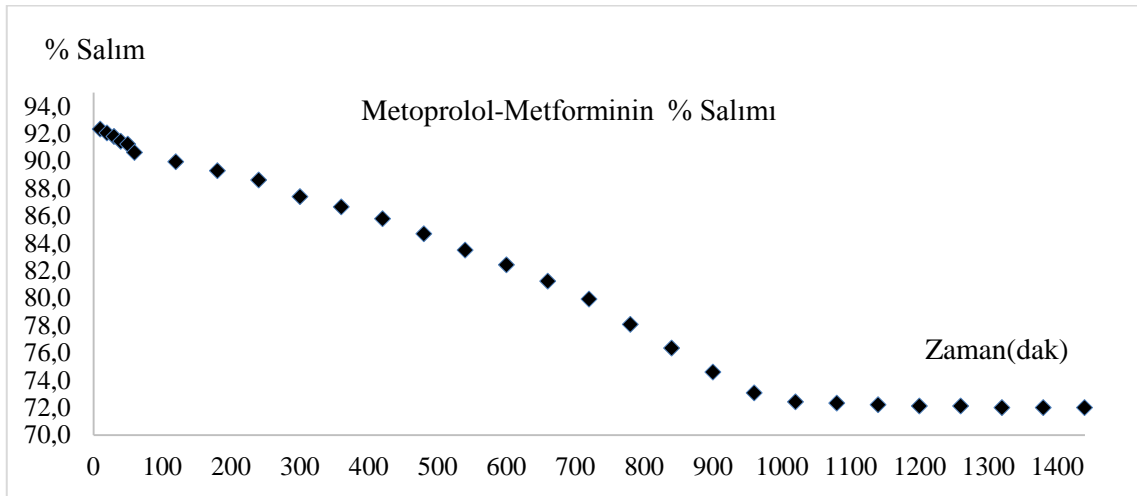
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 2,34E-04 | 0,784 | 9,21E-04 | 74,59 |
| 21 _{MPH} | 960 | 2,48E-04 | 0,839 | 9,21E-04 | 73,07 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 2,54E-04 | 0,860 | 9,21E-04 | 72,42 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 2,55E-04 | 0,866 | 9,21E-04 | 72,31 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 2,56E-04 | 0,870 | 9,21E-04 | 72,20 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 2,57E-04 | 0,873 | 9,21E-04 | 72,10 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,57E-04 | 0,873 | 9,21E-04 | 72,10 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,58E-04 | 0,875 | 9,21E-04 | 71,99 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,58E-04 | 0,875 | 9,21E-04 | 71,99 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,58E-04 | 0,878 | 9,21E-04 | 71,99 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



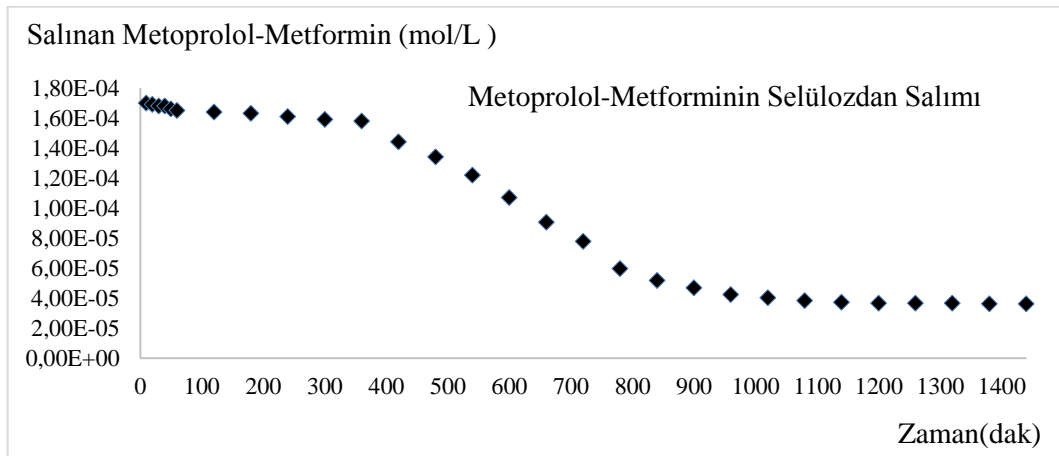
Şekil 4.98. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.98'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



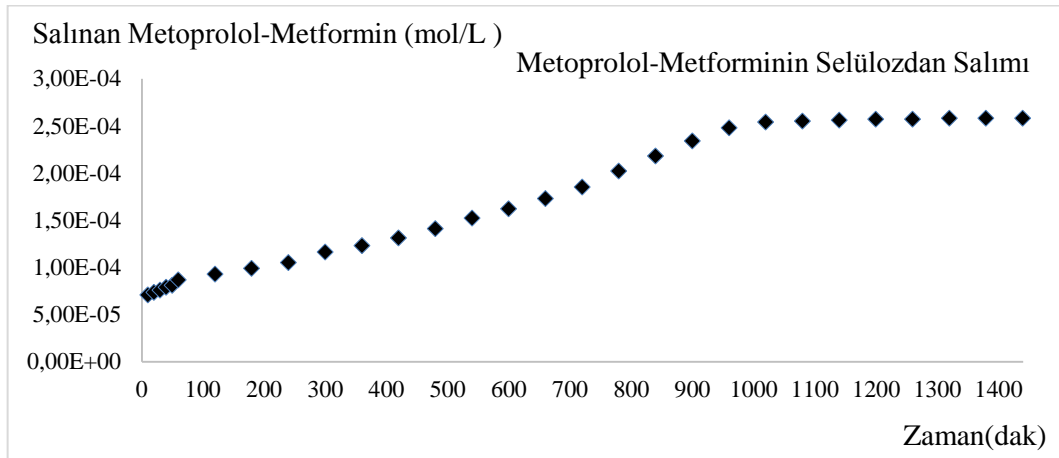
Şekil 4.99. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.99'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



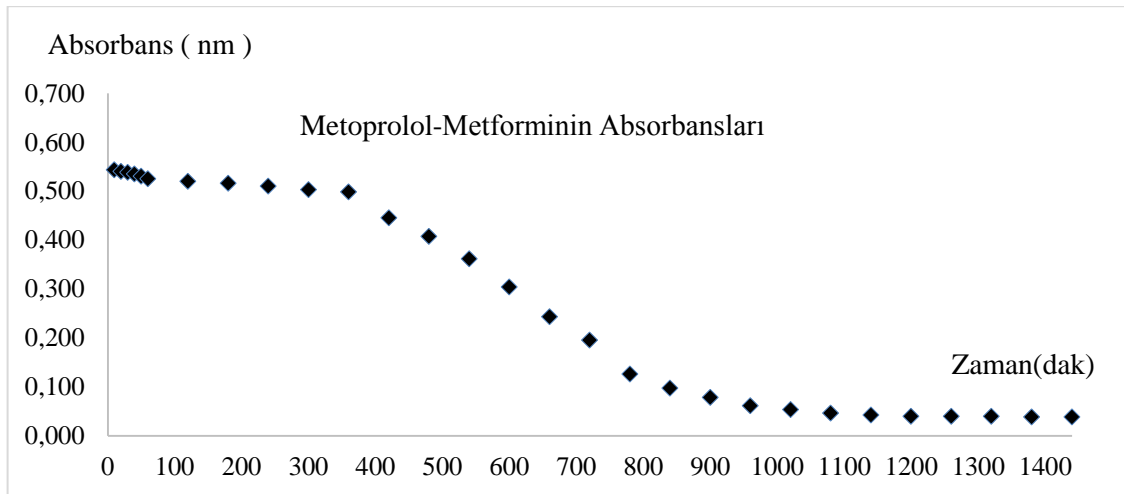
Şekil 4.100. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.100'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının yaklaşık 1000. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



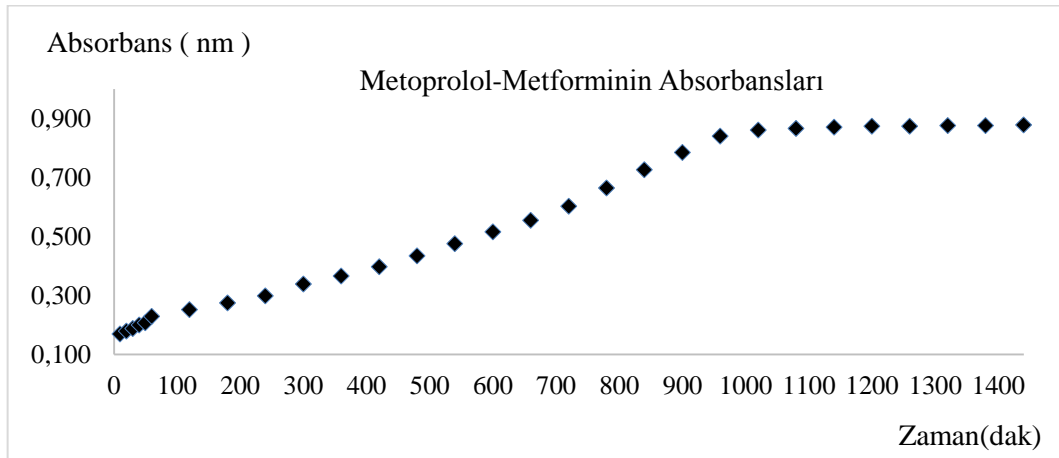
Şekil 4.101. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.101'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin miktarlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.102. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.102'ye göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.103. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.103'e göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.5. Metoprolol - Fenofibrat

4.6.5.1. Metoprolol - Fenofibrat stok çözeltisinin hazırlanması

Metoprolol- Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,255 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $6,511 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol-Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.44'de verilmiştir.

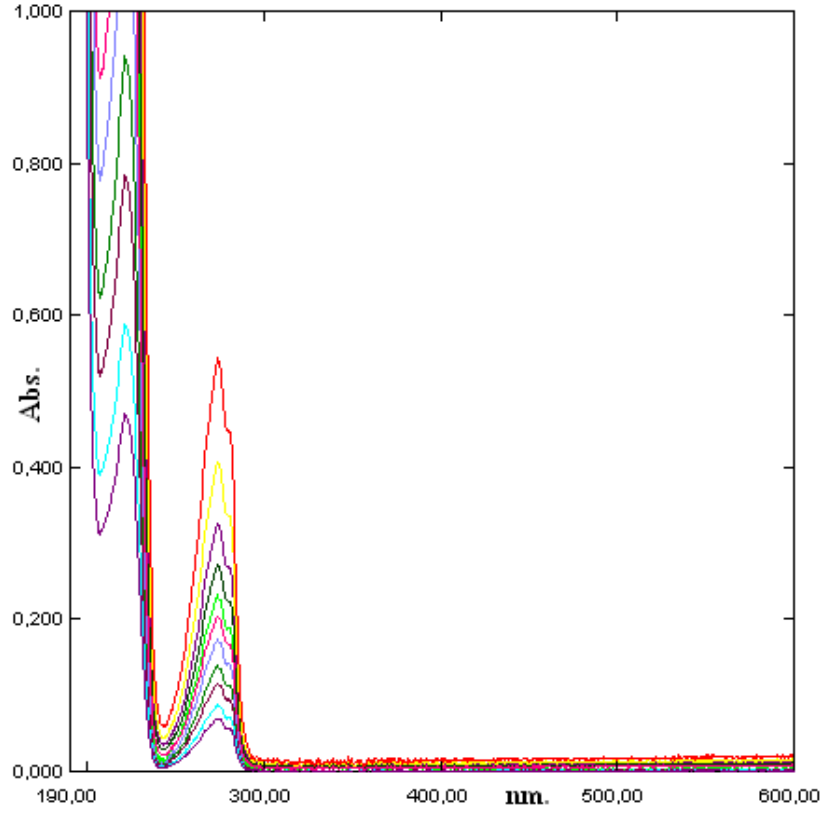
Çizelge 4.44. Metoprolol-Fenofibrat standart çözeltileri

| Metoprolol-Fenofibrat | | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 6,51E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,30E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 1,95E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,60E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,26E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 3,91E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 4,56E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 5,21E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 5,86E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 6,51E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 7,16E-04 |

4.6.5.2. Metoprolol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $3,255 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol-Fenofibrat çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metoprolol-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.104'de görülmektedir.

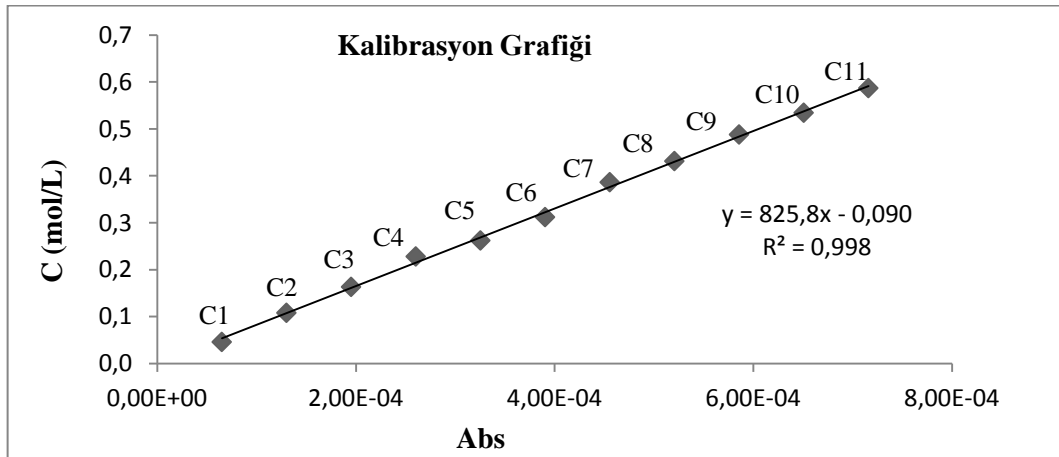


Şekil 4.104. Metoprolol-Fenofibrat standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Şekil 4.104'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=274$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.45'de verilmiştir. Çizelge 4.45'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.105'de verilmiştir.

Çizelge 4.45. Metoprolol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=274\text{nm}$ | |
| C ₁ | 6,51E-05 | 0,046 |
| C ₂ | 1,30E-04 | 0,108 |
| C ₃ | 1,95E-04 | 0,163 |
| C ₄ | 2,60E-04 | 0,228 |
| C ₅ | 3,26E-04 | 0,262 |
| C ₆ | 3,91E-04 | 0,312 |
| C ₇ | 4,56E-04 | 0,386 |
| C ₈ | 5,21E-04 | 0,431 |
| C ₉ | 5,86E-04 | 0,488 |
| C ₁₀ | 6,51E-04 | 0,534 |
| C ₁₁ | 7,16E-04 | 0,587 |



Şekil 4.105. Metoprolol-Fenofibrat derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274\text{ nm}$)

4.6.5.3. Metoprolol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

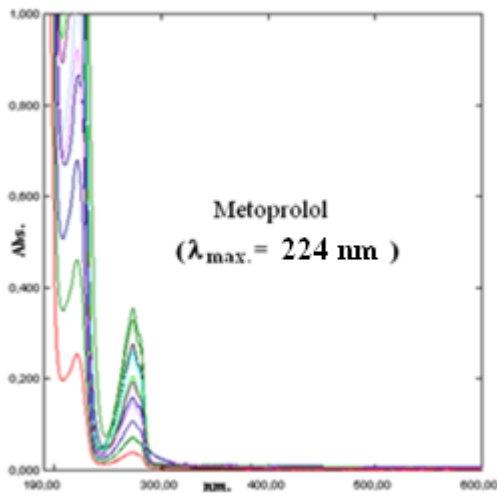
Selüloza Metoprolol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.106'da, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.46'da verilmiştir. Şekil 4.105'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.46'da verilmiştir.

4.6.5.4. Metoprolol-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

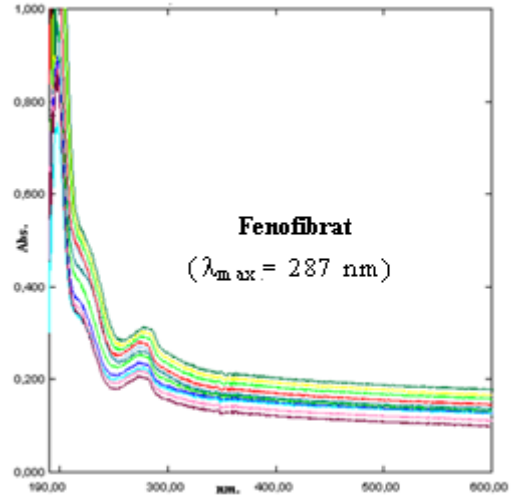
Selüloza Metoprolol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.107'de, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.46'da verilmiştir. Şekil 4.105'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.46'da verilmiştir.

Çizelge 4.46. Metoprolol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbans ve derişimleri

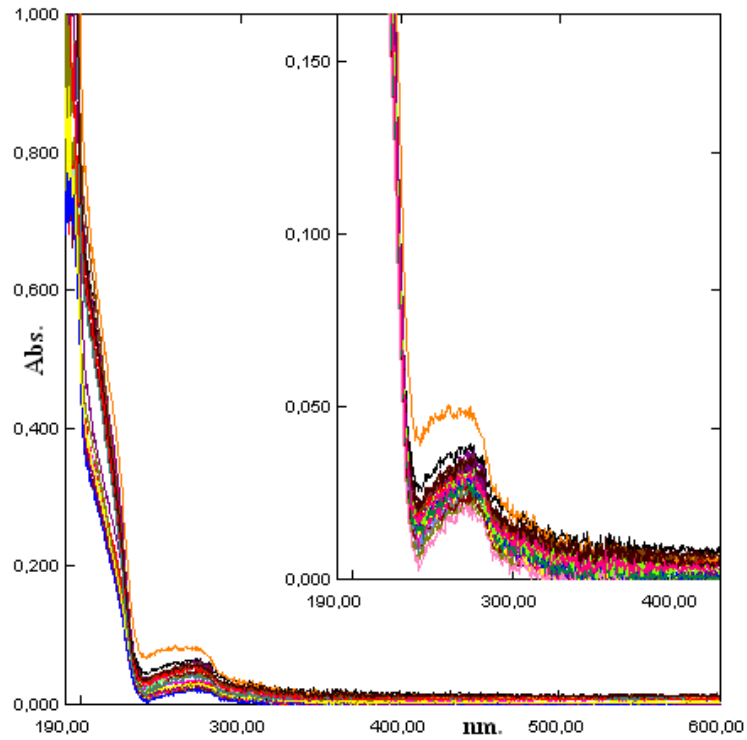
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,09E-05 | 0,083 | 1 _{MPH} | 10 | 1,24E-05 | 0,012 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,06E-05 | 0,080 | 2 _{MPH} | 20 | 1,28E-05 | 0,016 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,03E-05 | 0,078 | 3 _{MPH} | 30 | 1,33E-05 | 0,020 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,00E-05 | 0,075 | 4 _{MPH} | 40 | 1,39E-05 | 0,025 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,94E-05 | 0,070 | 5 _{MPH} | 50 | 1,43E-05 | 0,028 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,90E-05 | 0,067 | 6 _{MPH} | 60 | 1,45E-05 | 0,030 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,88E-05 | 0,065 | 7 _{MPH} | 120 | 1,45E-05 | 0,030 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,82E-05 | 0,060 | 8 _{MPH} | 180 | 1,47E-05 | 0,031 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,77E-05 | 0,056 | 9 _{MPH} | 240 | 1,47E-05 | 0,031 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,68E-05 | 0,049 | 10 _{MPH} | 300 | 1,48E-05 | 0,032 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,63E-05 | 0,045 | 11 _{MPH} | 360 | 1,49E-05 | 0,033 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,59E-05 | 0,041 | 12 _{MPH} | 420 | 1,49E-05 | 0,033 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,53E-05 | 0,036 | 13 _{MPH} | 480 | 1,50E-05 | 0,034 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,49E-05 | 0,033 | 14 _{MPH} | 540 | 1,50E-05 | 0,034 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,47E-05 | 0,031 | 15 _{MPH} | 600 | 1,51E-05 | 0,035 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,45E-05 | 0,030 | 16 _{MPH} | 660 | 1,53E-05 | 0,036 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,43E-05 | 0,028 | 17 _{MPH} | 720 | 1,53E-05 | 0,036 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,42E-05 | 0,027 | 18 _{MPH} | 780 | 1,54E-05 | 0,037 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,39E-05 | 0,025 | 19 _{MPH} | 840 | 1,54E-05 | 0,037 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,38E-05 | 0,024 | 20 _{MPH} | 900 | 1,55E-05 | 0,038 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,37E-05 | 0,023 | 21 _{MPH} | 960 | 1,55E-05 | 0,038 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,36E-05 | 0,022 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,56E-05 | 0,039 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,34E-05 | 0,021 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,56E-05 | 0,039 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,33E-05 | 0,020 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,57E-05 | 0,040 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,32E-05 | 0,019 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,59E-05 | 0,041 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,31E-05 | 0,018 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,59E-05 | 0,041 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,31E-05 | 0,018 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,60E-05 | 0,042 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,31E-05 | 0,018 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,60E-05 | 0,042 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,31E-05 | 0,018 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,60E-05 | 0,042 |



(a)

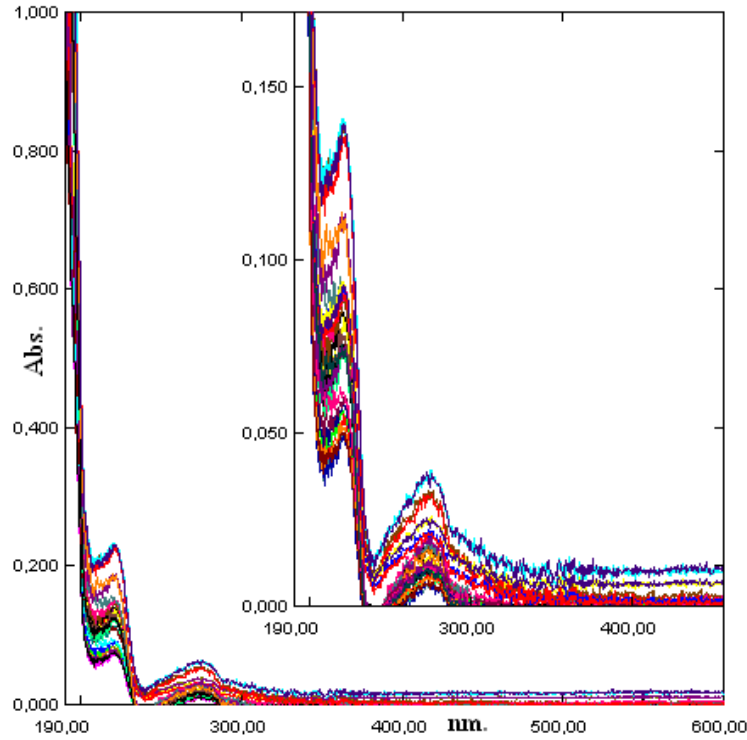


(b)



(c)

Şekil 4.106. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max} = 224 \text{ nm}$)
 (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max} = 287 \text{ nm}$)
 (c) Metoprolol- Fenofibrat + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$)



Şekil 4.107. Metoprolol-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Çizelge 4.46'daki veriler kullanılarak Metoprolol-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.47'de verilmiştir. Çizelge 4.47'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.108'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.109'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.47'deki salınan Metoprolol-Fenofibratın miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.110'da, pH=3'teki salınan Metoprolol-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.111'de, selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.112'de, pH=3'teki Metoprolol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.113'de verilmiştir.

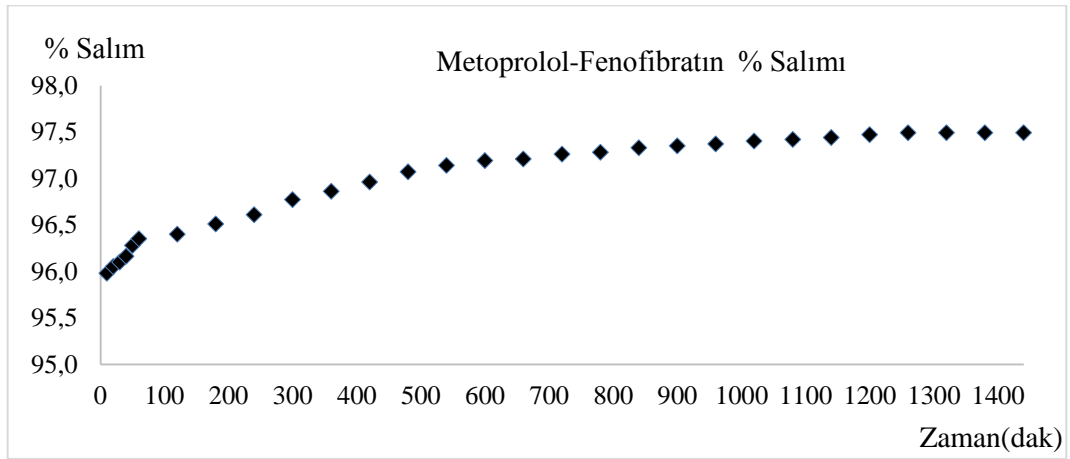
Çizelge 4.47. Metoprolol-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,09E-05 | 0,083 | 5,21E-04 | 95,99 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,06E-05 | 0,080 | 5,21E-04 | 96,05 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,03E-05 | 0,078 | 5,21E-04 | 96,10 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,00E-05 | 0,075 | 5,21E-04 | 96,16 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,94E-05 | 0,070 | 5,21E-04 | 96,28 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,90E-05 | 0,067 | 5,21E-04 | 96,35 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,88E-05 | 0,065 | 5,21E-04 | 96,39 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,82E-05 | 0,060 | 5,21E-04 | 96,51 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,77E-05 | 0,056 | 5,21E-04 | 96,60 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,68E-05 | 0,049 | 5,21E-04 | 96,78 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,63E-05 | 0,045 | 5,21E-04 | 96,87 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,59E-05 | 0,041 | 5,21E-04 | 96,95 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,53E-05 | 0,036 | 5,21E-04 | 97,06 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,49E-05 | 0,033 | 5,21E-04 | 97,14 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,47E-05 | 0,031 | 5,21E-04 | 97,18 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,45E-05 | 0,030 | 5,21E-04 | 97,22 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,43E-05 | 0,028 | 5,21E-04 | 97,26 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,42E-05 | 0,027 | 5,21E-04 | 97,27 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,39E-05 | 0,025 | 5,21E-04 | 97,33 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,38E-05 | 0,024 | 5,21E-04 | 97,35 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,37E-05 | 0,023 | 5,21E-04 | 97,37 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,36E-05 | 0,022 | 5,21E-04 | 97,39 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,34E-05 | 0,021 | 5,21E-04 | 97,43 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,33E-05 | 0,020 | 5,21E-04 | 97,45 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,32E-05 | 0,019 | 5,21E-04 | 97,47 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,31E-05 | 0,018 | 5,21E-04 | 97,49 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,31E-05 | 0,018 | 5,21E-04 | 97,49 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,31E-05 | 0,018 | 5,21E-04 | 97,49 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,31E-05 | 0,018 | 5,21E-04 | 97,49 |
| Metoprolol-Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,24E-05 | 0,012 | 5,21E-04 | 97,62 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,28E-05 | 0,016 | 5,21E-04 | 97,54 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,33E-05 | 0,020 | 5,21E-04 | 97,45 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,39E-05 | 0,025 | 5,21E-04 | 97,33 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,43E-05 | 0,028 | 5,21E-04 | 97,26 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,45E-05 | 0,030 | 5,21E-04 | 97,22 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,45E-05 | 0,030 | 5,21E-04 | 97,22 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,47E-05 | 0,031 | 5,21E-04 | 97,18 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,47E-05 | 0,031 | 5,21E-04 | 97,18 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,48E-05 | 0,032 | 5,21E-04 | 97,16 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,49E-05 | 0,033 | 5,21E-04 | 97,14 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,49E-05 | 0,033 | 5,21E-04 | 97,14 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,50E-05 | 0,034 | 5,21E-04 | 97,12 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,50E-05 | 0,034 | 5,21E-04 | 97,12 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,51E-05 | 0,035 | 5,21E-04 | 97,10 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,53E-05 | 0,036 | 5,21E-04 | 97,06 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,53E-05 | 0,036 | 5,21E-04 | 97,06 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,54E-05 | 0,037 | 5,21E-04 | 97,04 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,54E-05 | 0,037 | 5,21E-04 | 97,04 |

Çizelge 4.47'nin devamı

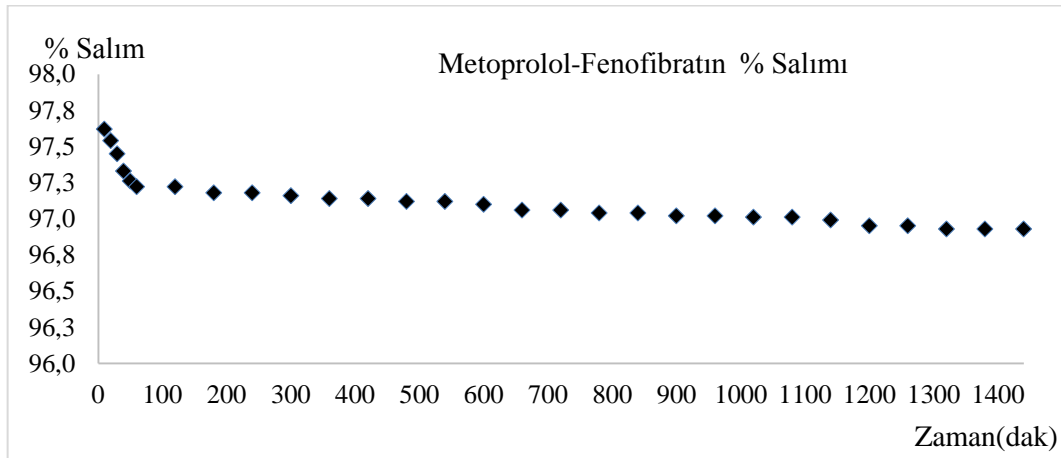
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 1,55E-05 | 0,038 | 5,21E-04 | 97,02 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,55E-05 | 0,038 | 5,21E-04 | 97,02 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,56E-05 | 0,039 | 5,21E-04 | 97,01 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,56E-05 | 0,039 | 5,21E-04 | 97,01 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,57E-05 | 0,040 | 5,21E-04 | 96,99 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,59E-05 | 0,041 | 5,21E-04 | 96,95 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,59E-05 | 0,041 | 5,21E-04 | 96,95 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,60E-05 | 0,042 | 5,21E-04 | 96,93 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,60E-05 | 0,042 | 5,21E-04 | 96,93 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,60E-05 | 0,042 | 5,21E-04 | 96,93 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



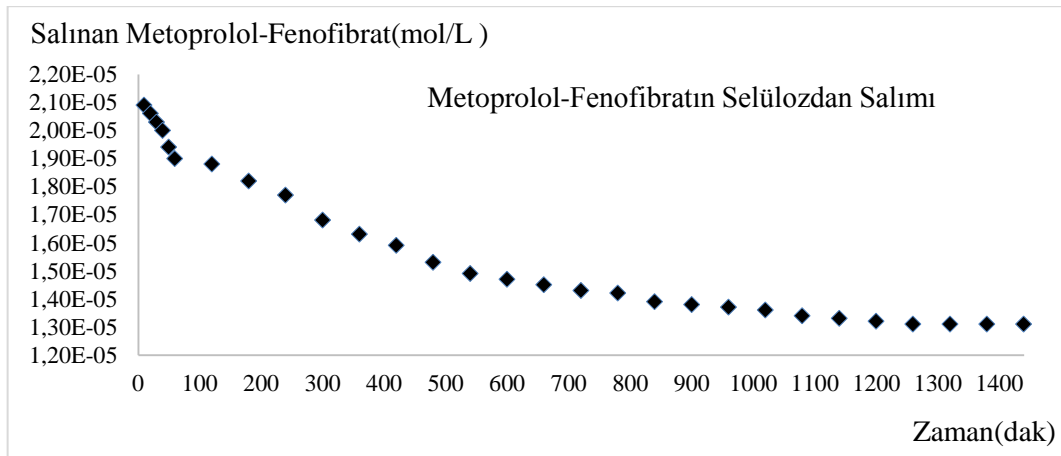
Şekil 4.108. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.108'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



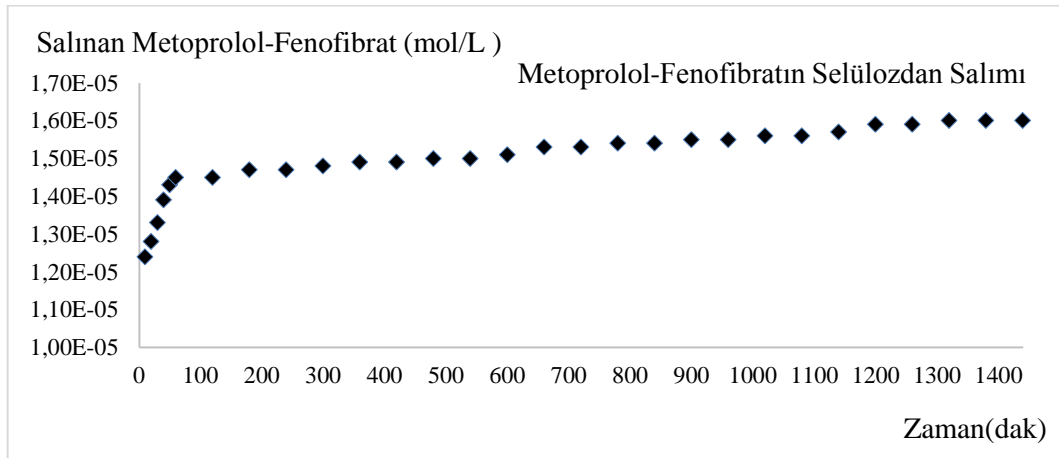
Şekil 4.109. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.109'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibratın % salımının yaklaşık 700.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



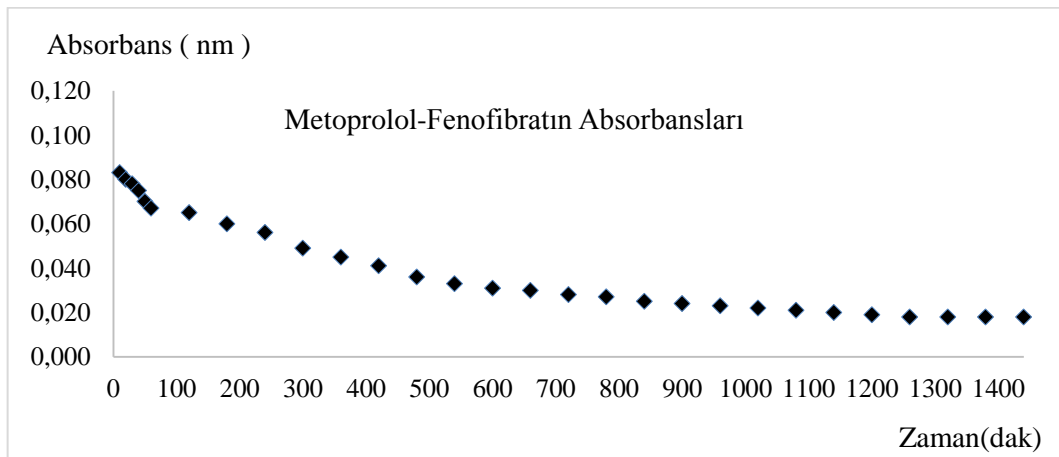
Şekil 4.110. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.110'a göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



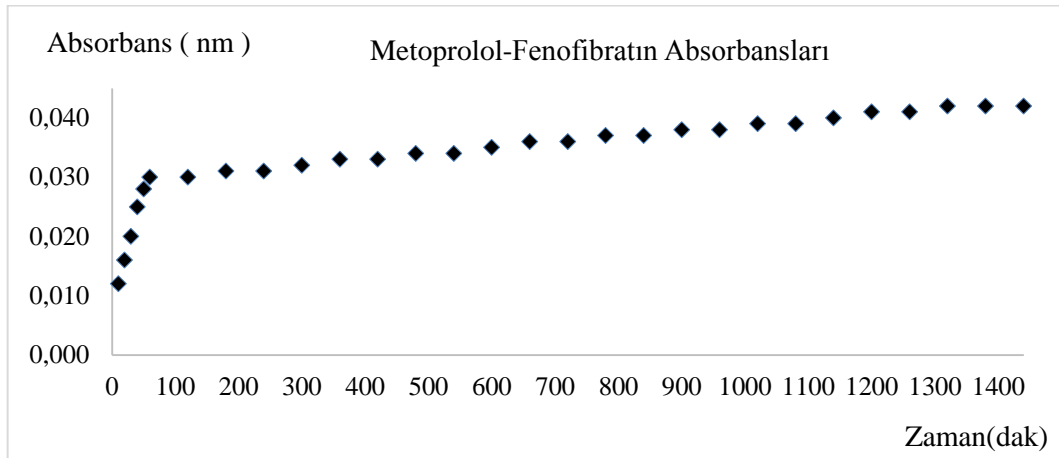
Şekil 4.111. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.111'e göre selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.112. Selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.112'ye göre selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.113. Selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.113'e göre selülozdan salınan Metoprolol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.6. Metoprolol - Gemfibrozil

4.6.6.1. Metoprolol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metoprolol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,867 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $7,734 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.48'de verilmiştir.

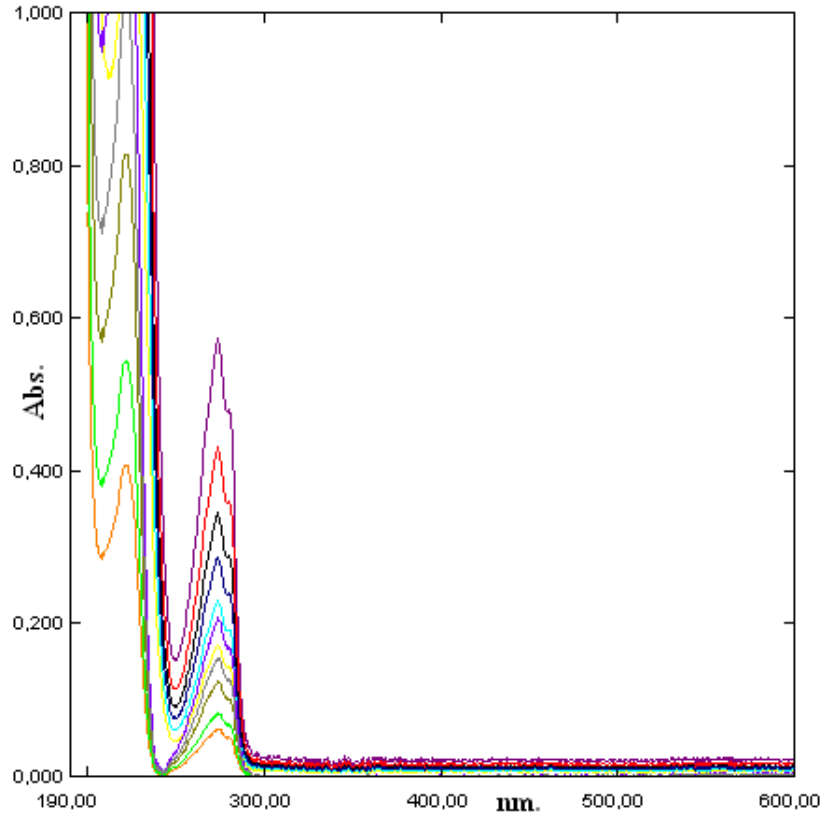
Çizelge 4.48. Metoprolol-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Metoprolol-Gemfibrozil | | |
|------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 7,73E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,55E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,32E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,09E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,87E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 4,64E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 5,41E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 6,19E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 6,96E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 7,73E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 8,51E-04 |

4.6.6.2. Metoprolol - Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.3'e göre bulunan $3,867 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol-Gemfibrozil çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metoprolol-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 114' de görülmektedir.

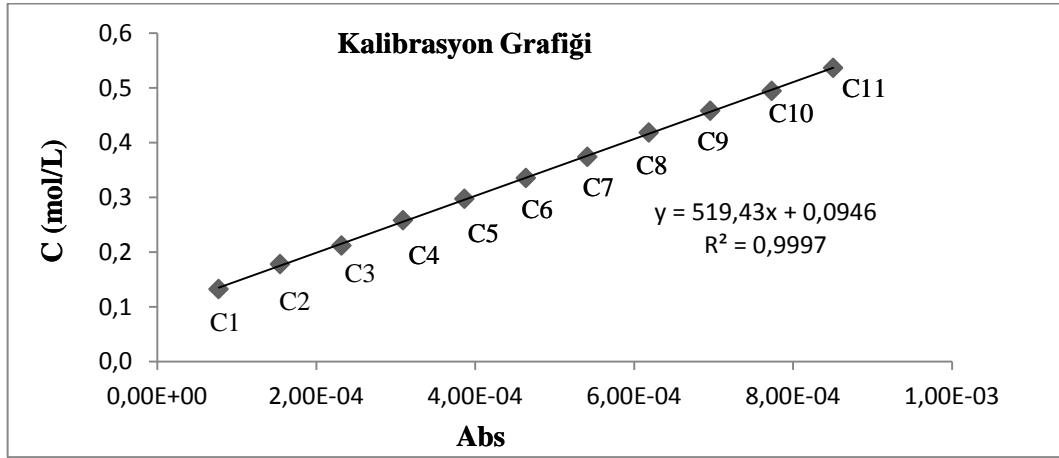


Şekil 4.114. Metoprolol-Gemfibrozil standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Şekil 4.114'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=274$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.49'da verilmiştir. Çizelge 4.49'daki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.115'de verilmiştir.

Çizelge 4.49. Metoprolol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|----------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=274 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 7,73E-05 | 0,132 |
| C ₂ | 1,55E-04 | 0,178 |
| C ₃ | 2,32E-04 | 0,212 |
| C ₄ | 3,09E-04 | 0,258 |
| C ₅ | 3,87E-04 | 0,297 |
| C ₆ | 4,64E-04 | 0,335 |
| C ₇ | 5,41E-04 | 0,374 |
| C ₈ | 6,19E-04 | 0,418 |
| C ₉ | 6,96E-04 | 0,458 |
| C ₁₀ | 7,73E-04 | 0,494 |
| C ₁₁ | 8,51E-04 | 0,536 |



Şekil 4.115. Metoprolol-Gemfibrozil derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274 \text{ nm}$)

4.6.6.3. Metoprolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

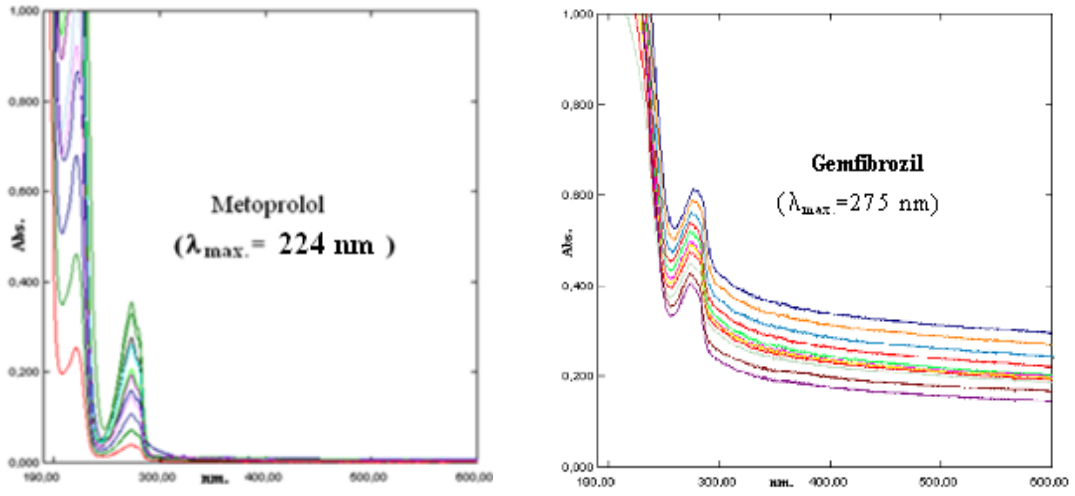
Selüloza Metoprolol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.116'da, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.50'de verilmiştir. Şekil 4.115'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.50'de verilmiştir.

4.6.6.4. Metoprolol-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

Selüloza Metoprolol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.117'de, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.50'de verilmiştir. Şekil 4.115'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.50'de verilmiştir.

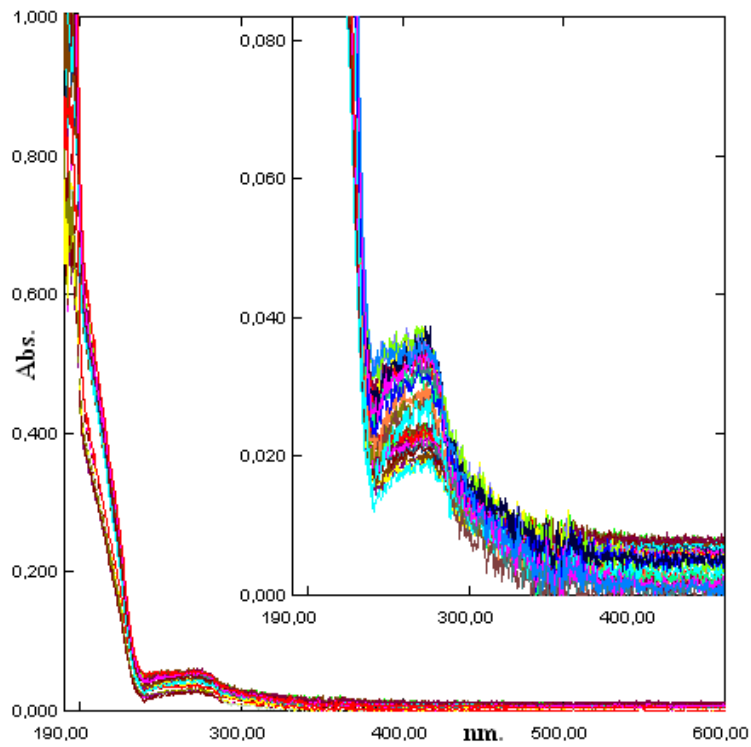
Çizelge 4.50. Metoprolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,58E-05 | 0,040 | 1 _{MPH} | 10 | 1,96E-05 | 0,008 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,58E-05 | 0,040 | 2 _{MPH} | 20 | 2,02E-05 | 0,011 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,54E-05 | 0,038 | 3 _{MPH} | 30 | 2,06E-05 | 0,013 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,54E-05 | 0,038 | 4 _{MPH} | 40 | 2,10E-05 | 0,015 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,50E-05 | 0,036 | 5 _{MPH} | 50 | 2,12E-05 | 0,016 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,50E-05 | 0,036 | 6 _{MPH} | 60 | 2,16E-05 | 0,018 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,48E-05 | 0,035 | 7 _{MPH} | 120 | 2,19E-05 | 0,020 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,46E-05 | 0,034 | 8 _{MPH} | 180 | 2,23E-05 | 0,022 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,43E-05 | 0,032 | 9 _{MPH} | 240 | 2,25E-05 | 0,023 |
| 10 _{MSU} | 300 | 2,41E-05 | 0,031 | 10 _{MPH} | 300 | 2,25E-05 | 0,023 |
| 11 _{MSU} | 360 | 2,39E-05 | 0,030 | 11 _{MPH} | 360 | 2,27E-05 | 0,024 |
| 12 _{MSU} | 420 | 2,35E-05 | 0,028 | 12 _{MPH} | 420 | 2,27E-05 | 0,024 |
| 13 _{MSU} | 480 | 2,33E-05 | 0,027 | 13 _{MPH} | 480 | 2,29E-05 | 0,025 |
| 14 _{MSU} | 540 | 2,29E-05 | 0,025 | 14 _{MPH} | 540 | 2,29E-05 | 0,025 |
| 15 _{MSU} | 600 | 2,29E-05 | 0,025 | 15 _{MPH} | 600 | 2,31E-05 | 0,026 |
| 16 _{MSU} | 660 | 2,27E-05 | 0,024 | 16 _{MPH} | 660 | 2,31E-05 | 0,026 |
| 17 _{MSU} | 720 | 2,27E-05 | 0,024 | 17 _{MPH} | 720 | 2,33E-05 | 0,027 |
| 18 _{MSU} | 780 | 2,23E-05 | 0,022 | 18 _{MPH} | 780 | 2,33E-05 | 0,027 |
| 19 _{MSU} | 840 | 2,19E-05 | 0,020 | 19 _{MPH} | 840 | 2,35E-05 | 0,028 |
| 20 _{MSU} | 900 | 2,18E-05 | 0,019 | 20 _{MPH} | 900 | 2,35E-05 | 0,028 |
| 21 _{MSU} | 960 | 2,18E-05 | 0,019 | 21 _{MPH} | 960 | 2,35E-05 | 0,028 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 2,18E-05 | 0,019 | 22 _{MPH} | 1020 | 2,37E-05 | 0,029 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 2,16E-05 | 0,018 | 23 _{MPH} | 1080 | 2,37E-05 | 0,029 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 2,16E-05 | 0,018 | 24 _{MPH} | 1140 | 2,37E-05 | 0,029 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 2,16E-05 | 0,018 | 25 _{MPH} | 1200 | 2,39E-05 | 0,030 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 2,16E-05 | 0,018 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,39E-05 | 0,030 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 2,16E-05 | 0,018 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,39E-05 | 0,030 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 2,16E-05 | 0,018 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,39E-05 | 0,030 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 2,16E-05 | 0,018 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,39E-05 | 0,030 |



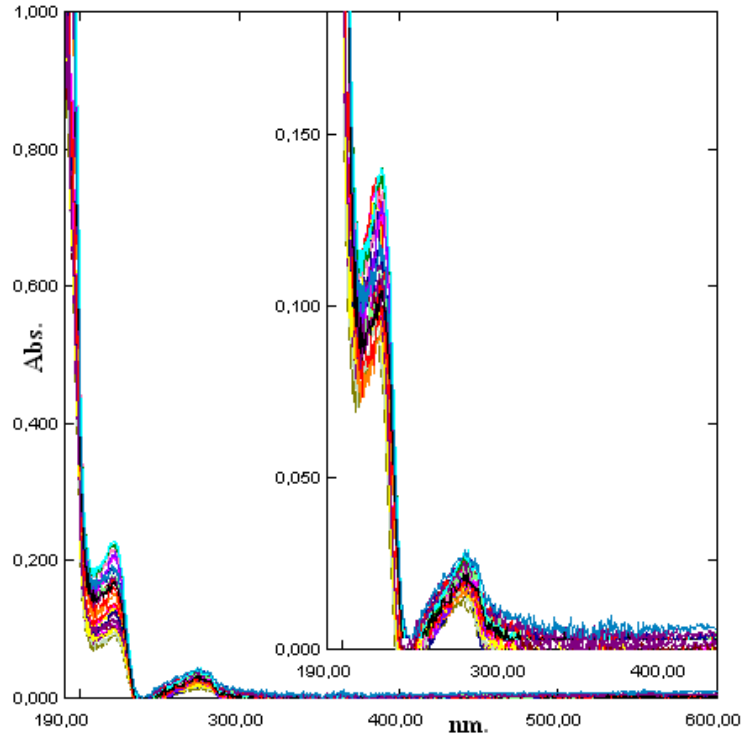
(a)

(b)



(c)

Şekil 4.116. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max} = 224 \text{ nm}$)
 (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$)
 (c) Metoprolol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$)



Şekil 4.117. Metoprolol-Gemfibrozil + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 274 \text{ nm}$)

Çizelge 4.50'deki veriler kullanılarak Metoprolol-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.51'de verilmiştir. Çizelge 4.51'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.118'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.119'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.51'deki salınan Metoprolol-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.120'de, pH=3'teki salınan Metoprolol-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.121'de, selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozilin absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.122'de, pH=3'teki Metoprolol-Gemfibrozilin absorbands ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.123'de verilmiştir.

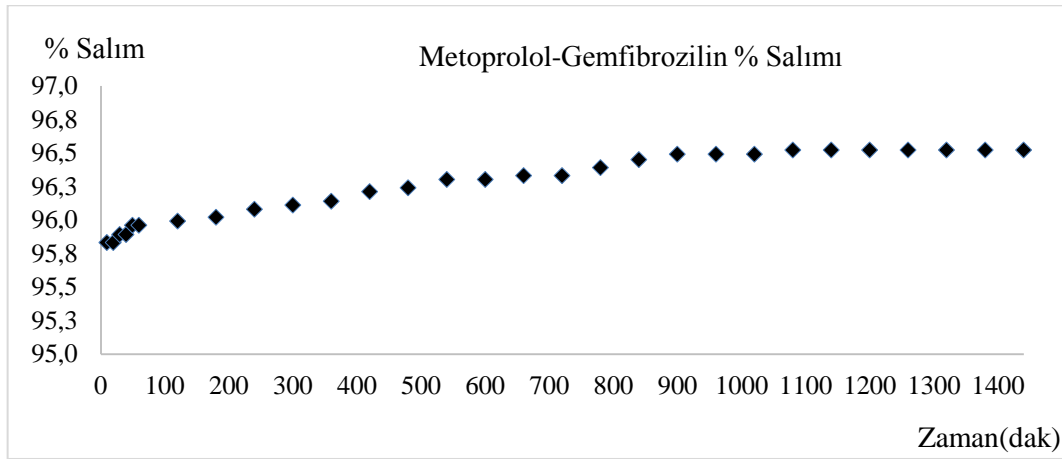
Çizelge 4.51. Metoprolol-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol- Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,58E-05 | 0,040 | 6,19E-04 | 95,83 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,58E-05 | 0,040 | 6,19E-04 | 95,83 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,54E-05 | 0,038 | 6,19E-04 | 95,89 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,54E-05 | 0,038 | 6,19E-04 | 95,89 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,50E-05 | 0,036 | 6,19E-04 | 95,96 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,50E-05 | 0,036 | 6,19E-04 | 95,96 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,48E-05 | 0,035 | 6,19E-04 | 95,99 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,46E-05 | 0,034 | 6,19E-04 | 96,02 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,43E-05 | 0,032 | 6,19E-04 | 96,08 |
| 10 _{MSU} | 300 | 2,41E-05 | 0,031 | 6,19E-04 | 96,11 |
| 11 _{MSU} | 360 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |
| 12 _{MSU} | 420 | 2,35E-05 | 0,028 | 6,19E-04 | 96,21 |
| 13 _{MSU} | 480 | 2,33E-05 | 0,027 | 6,19E-04 | 96,24 |
| 14 _{MSU} | 540 | 2,29E-05 | 0,025 | 6,19E-04 | 96,30 |
| 15 _{MSU} | 600 | 2,29E-05 | 0,025 | 6,19E-04 | 96,30 |
| 16 _{MSU} | 660 | 2,27E-05 | 0,024 | 6,19E-04 | 96,33 |
| 17 _{MSU} | 720 | 2,27E-05 | 0,024 | 6,19E-04 | 96,33 |
| 18 _{MSU} | 780 | 2,23E-05 | 0,022 | 6,19E-04 | 96,39 |
| 19 _{MSU} | 840 | 2,19E-05 | 0,020 | 6,19E-04 | 96,45 |
| 20 _{MSU} | 900 | 2,18E-05 | 0,019 | 6,19E-04 | 96,49 |
| 21 _{MSU} | 960 | 2,18E-05 | 0,019 | 6,19E-04 | 96,49 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 2,18E-05 | 0,019 | 6,19E-04 | 96,49 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| Metoprolol-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,96E-05 | 0,008 | 6,19E-04 | 96,83 |
| 2 _{MPH} | 20 | 2,02E-05 | 0,011 | 6,19E-04 | 96,73 |
| 3 _{MPH} | 30 | 2,06E-05 | 0,013 | 6,19E-04 | 96,67 |
| 4 _{MPH} | 40 | 2,10E-05 | 0,015 | 6,19E-04 | 96,61 |
| 5 _{MPH} | 50 | 2,12E-05 | 0,016 | 6,19E-04 | 96,58 |
| 6 _{MPH} | 60 | 2,16E-05 | 0,018 | 6,19E-04 | 96,52 |
| 7 _{MPH} | 120 | 2,19E-05 | 0,020 | 6,19E-04 | 96,45 |
| 8 _{MPH} | 180 | 2,23E-05 | 0,022 | 6,19E-04 | 96,39 |
| 9 _{MPH} | 240 | 2,25E-05 | 0,023 | 6,19E-04 | 96,36 |
| 10 _{MPH} | 300 | 2,25E-05 | 0,023 | 6,19E-04 | 96,36 |
| 11 _{MPH} | 360 | 2,27E-05 | 0,024 | 6,19E-04 | 96,33 |
| 12 _{MPH} | 420 | 2,27E-05 | 0,024 | 6,19E-04 | 96,33 |
| 13 _{MPH} | 480 | 2,29E-05 | 0,025 | 6,19E-04 | 96,30 |
| 14 _{MPH} | 540 | 2,29E-05 | 0,025 | 6,19E-04 | 96,30 |
| 15 _{MPH} | 600 | 2,31E-05 | 0,026 | 6,19E-04 | 96,27 |
| 16 _{MPH} | 660 | 2,31E-05 | 0,026 | 6,19E-04 | 96,27 |
| 17 _{MPH} | 720 | 2,33E-05 | 0,027 | 6,19E-04 | 96,24 |
| 18 _{MPH} | 780 | 2,33E-05 | 0,027 | 6,19E-04 | 96,24 |
| 19 _{MPH} | 840 | 2,35E-05 | 0,028 | 6,19E-04 | 96,21 |

Çizelge 4.51'in devamı

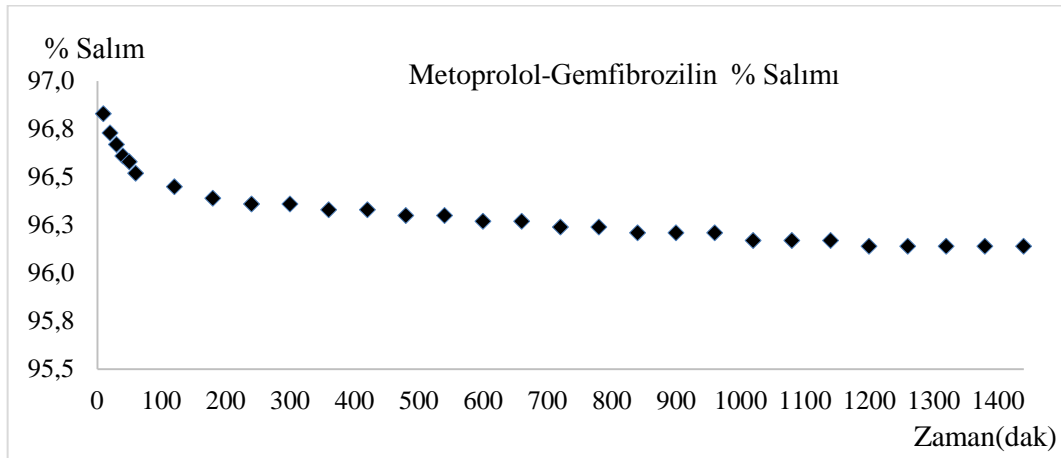
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 2,35E-05 | 0,028 | 6,19E-04 | 96,21 |
| 21 _{MPH} | 960 | 2,35E-05 | 0,028 | 6,19E-04 | 96,21 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 2,37E-05 | 0,029 | 6,19E-04 | 96,17 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 2,37E-05 | 0,029 | 6,19E-04 | 96,17 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 2,37E-05 | 0,029 | 6,19E-04 | 96,17 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,39E-05 | 0,030 | 6,19E-04 | 96,14 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



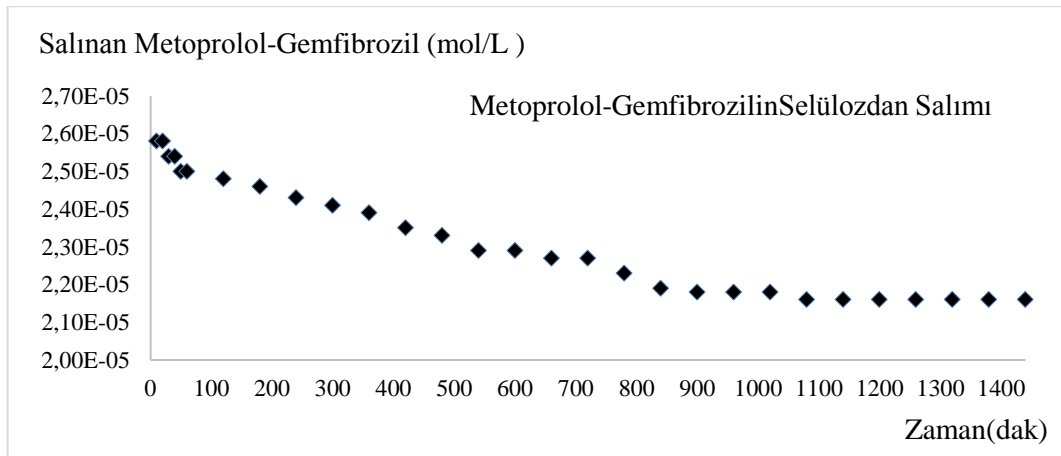
Şekil 4.118. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.118'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



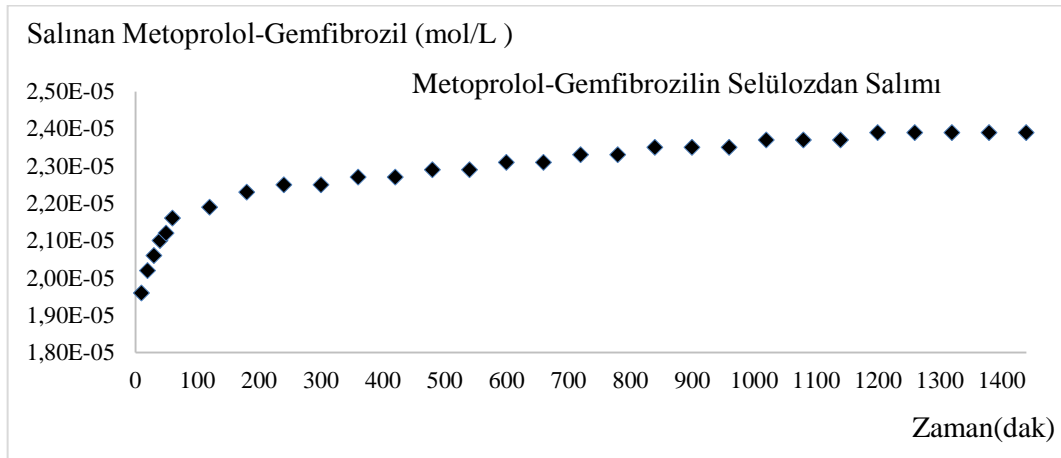
Şekil 4.119. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.119'a göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



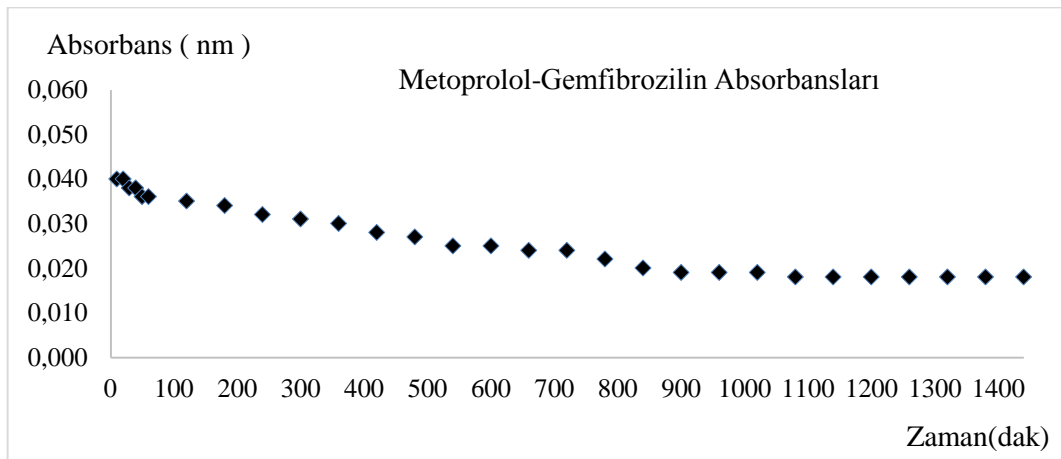
Şekil 4.120. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.120'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1100. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



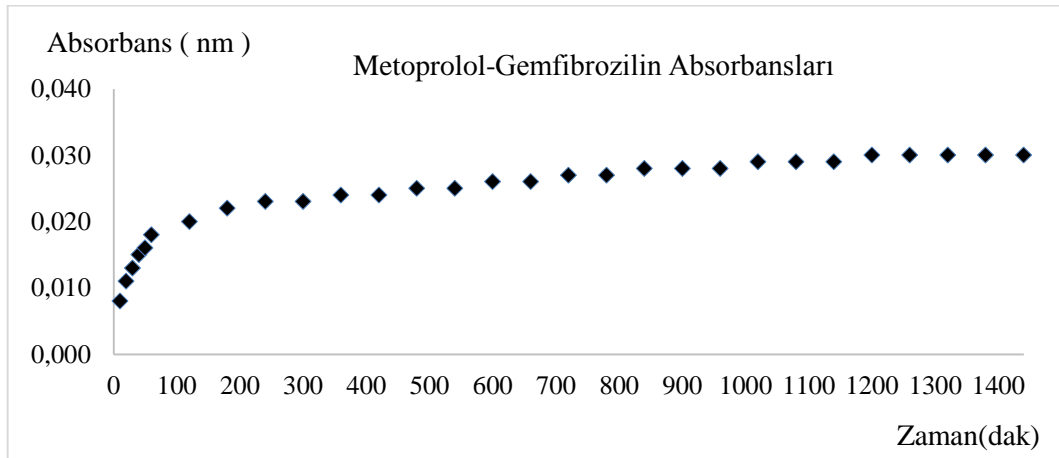
Şekil 4.121. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.121'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.122. Selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.122'ye göre selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 123. Selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.123'e göre selülozdan salınan Metoprolol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.7. Karvedilol – Metformin

4.6.7.1. Karvedilol - Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Karvedilol - Metformin stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$4,956 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $9,912 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol-Metformin için bulunan sonuçlar Çizelge 4.52'de verilmiştir.

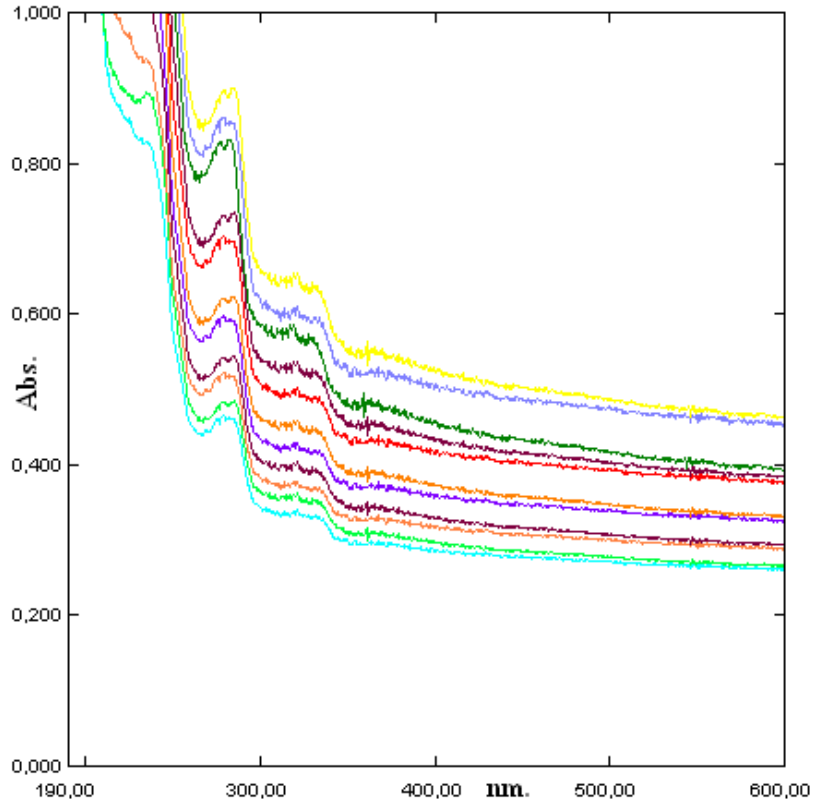
Çizelge 4.52. Karvedilol-Metformin standart çözeltileri

| Karvedilol-Metformin | | |
|----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 9,91E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,98E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,97E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,96E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 4,96E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 5,95E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 6,94E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 7,93E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 8,92E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 9,91E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,09E-03 |

4.6.7.2. Karvedilol-Metformin için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $4,956 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol-Metformin çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Karvedilol-Metformin çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.124'de görülmektedir.

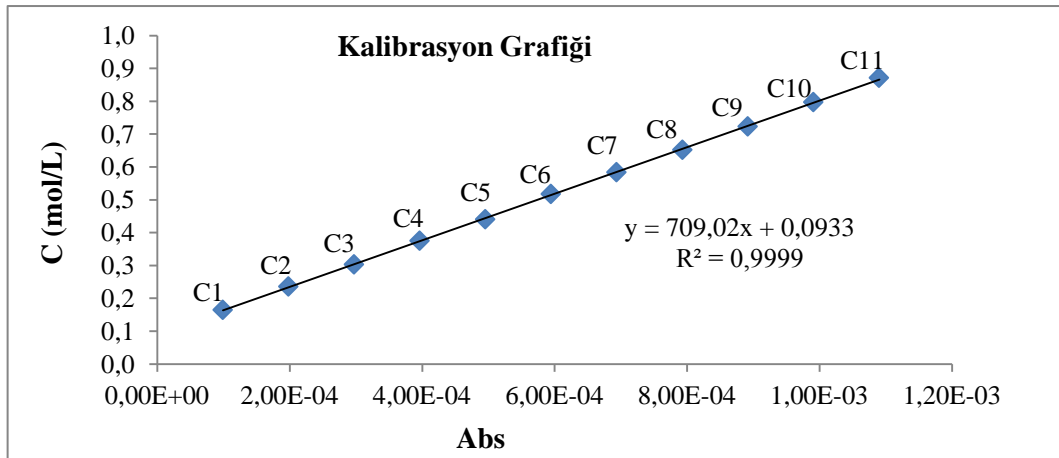


Şekil 4.124. Karvedilol-Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=277$ nm)

Şekil 4.124'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=277$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.53'de verilmiştir. Çizelge 4.53'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.125'de verilmiştir.

Çizelge 4.53. Karvedilol-Metformin standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=277\text{nm}$ | |
| C ₁ | 9,91E-05 | 0,165 |
| C ₂ | 1,98E-04 | 0,236 |
| C ₃ | 2,97E-04 | 0,303 |
| C ₄ | 3,96E-04 | 0,375 |
| C ₅ | 4,96E-04 | 0,441 |
| C ₆ | 5,95E-04 | 0,518 |
| C ₇ | 6,94E-04 | 0,584 |
| C ₈ | 7,93E-04 | 0,652 |
| C ₉ | 8,92E-04 | 0,723 |
| C ₁₀ | 9,91E-04 | 0,797 |
| C ₁₁ | 1,09E-03 | 0,871 |



Şekil 4.125. Karvedilol-Metforminin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=277\text{ nm}$)

4.6.7.3. Karvedilol-Metformin + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

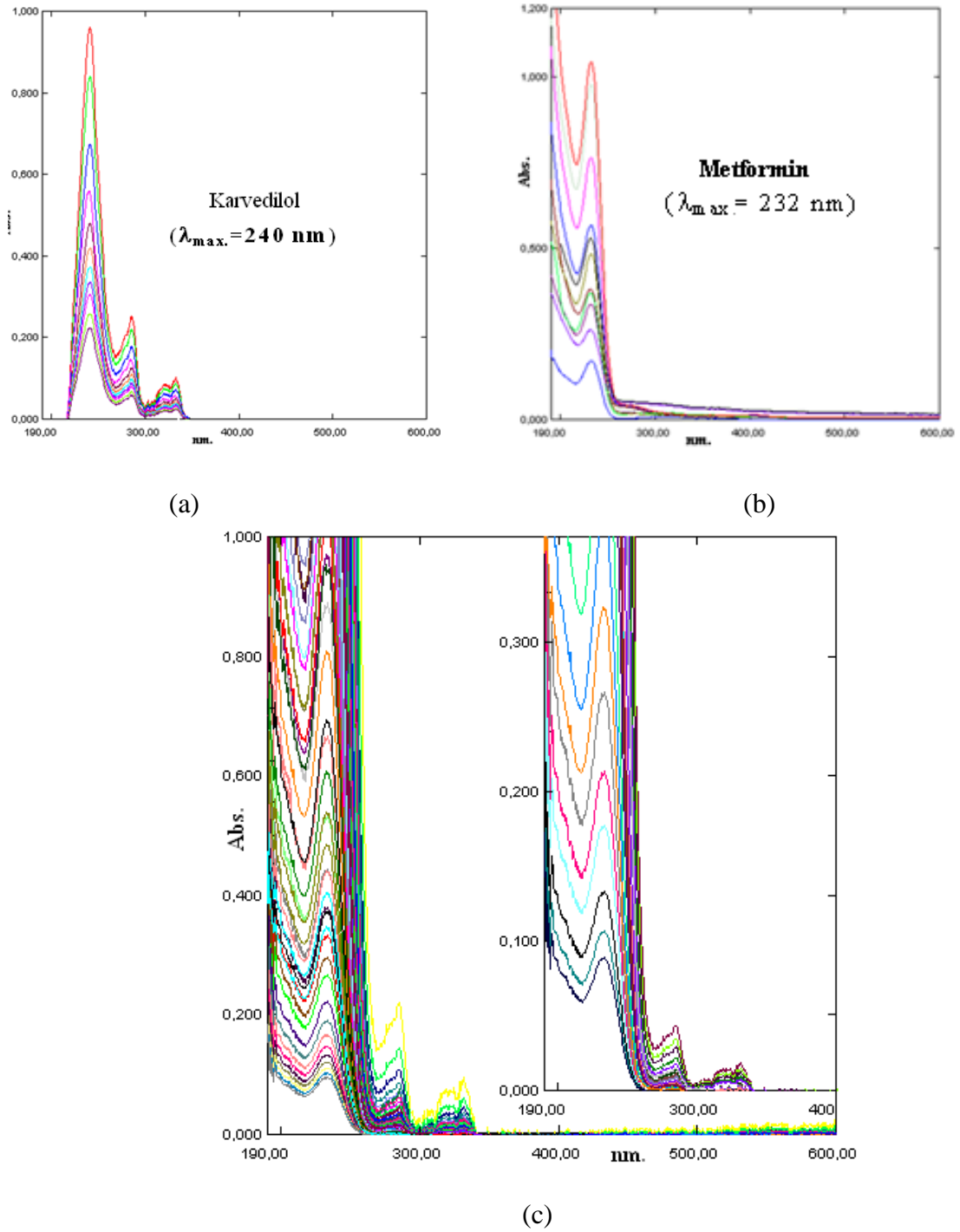
Selüloza Karvedilol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.126'da, bu spektrumların 277 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.54'de verilmiştir. Şekil 4.125'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.54'de verilmiştir.

4.6.7.4. Karvedilol-Metformin + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

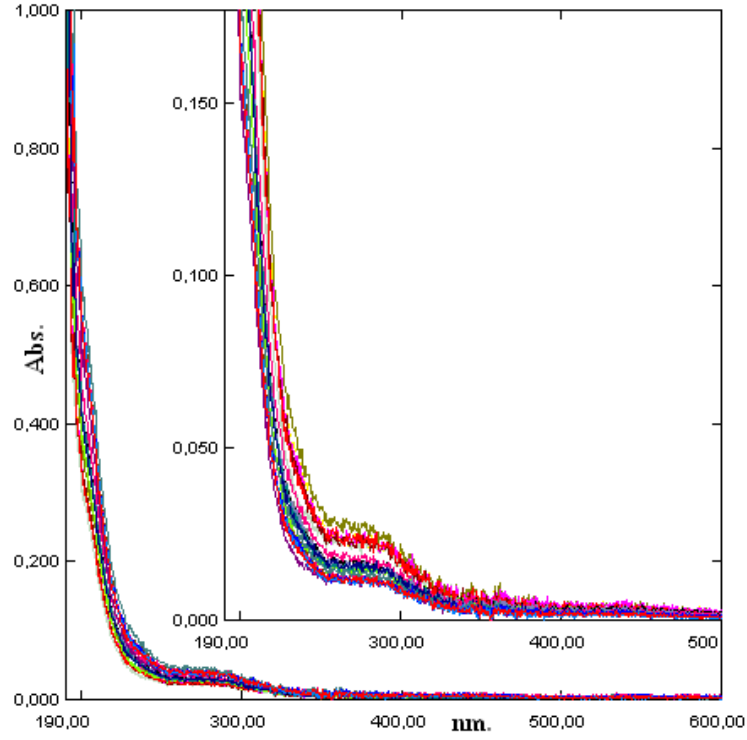
Selüloza Karvedilol-Metformin karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.127'de verilmiştir. Bu spektrumların 277 nm dalga boyunda absorpsiyonları okunamadığı için Çizelge 4.54'de verilmemiştir.

Çizelge 4.54. Karvedilol-Metformin + selüloz saf sudaki salımına ait absorbands ve derişimleri

| Su | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=277nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,64E-04 | 0,094 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,55E-04 | 0,088 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,45E-04 | 0,081 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,37E-04 | 0,075 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,28E-04 | 0,069 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,20E-04 | 0,063 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,13E-04 | 0,058 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,10E-04 | 0,056 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,02E-04 | 0,050 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,95E-04 | 0,045 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,89E-04 | 0,041 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,85E-04 | 0,038 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,81E-04 | 0,035 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,75E-04 | 0,031 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,71E-04 | 0,028 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-04 | 0,025 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,62E-04 | 0,022 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,58E-04 | 0,019 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,55E-04 | 0,017 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,51E-04 | 0,014 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,48E-04 | 0,012 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,47E-04 | 0,011 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,45E-04 | 0,010 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,45E-04 | 0,010 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,44E-04 | 0,009 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,42E-04 | 0,008 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,42E-04 | 0,008 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,38E-04 | 0,005 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,38E-04 | 0,005 |



Şekil 4.126. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max} = 240 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Karvedilol-Metformin + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max} = 277 \text{ nm}$)



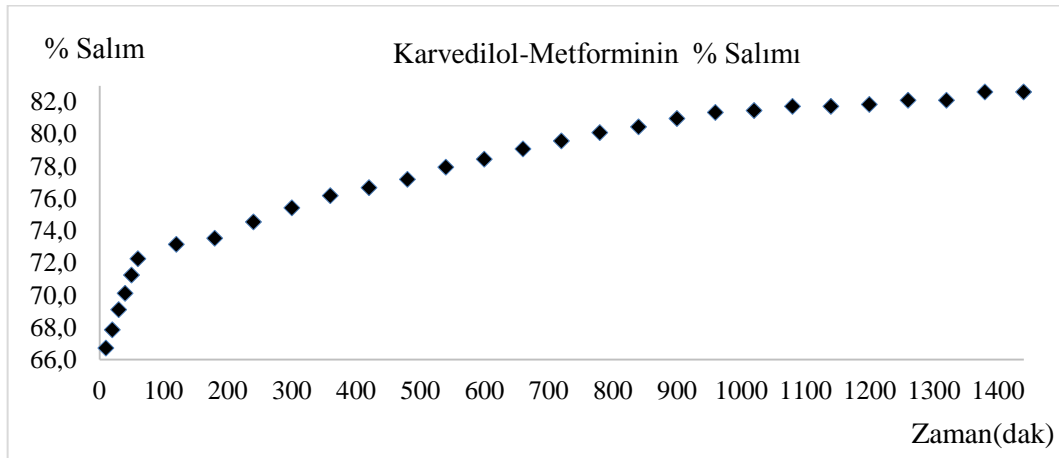
Şekil 4.127. Karvedilol-Metformin + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=277$ nm).

Çizelge 4.54'deki veriler kullanılarak Karvedilol-Metforminin saf sudaki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.55'de verilmiştir. Çizelge 4.55'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.128'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.55'deki salınan Karvedilol-Metformin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.129'da, selülozdan salınan Karvedilol-Metforminin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.130'da verilmiştir.

Çizelge 4.55. Karvedilol-Metformin salım yüzdeleri

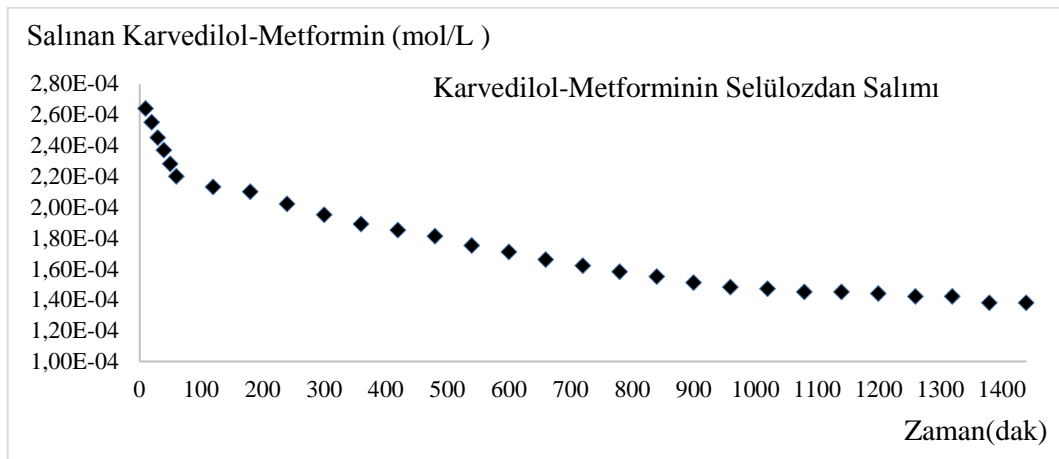
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|----------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol-Metformin (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,64E-04 | 0,094 | 7,93E-04 | 66,71 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,55E-04 | 0,088 | 7,93E-04 | 67,84 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,45E-04 | 0,081 | 7,93E-04 | 69,10 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,37E-04 | 0,075 | 7,93E-04 | 70,11 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,28E-04 | 0,069 | 7,93E-04 | 71,25 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,20E-04 | 0,063 | 7,93E-04 | 72,26 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,13E-04 | 0,058 | 7,93E-04 | 73,14 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,10E-04 | 0,056 | 7,93E-04 | 73,52 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,02E-04 | 0,050 | 7,93E-04 | 74,53 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,95E-04 | 0,045 | 7,93E-04 | 75,41 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,89E-04 | 0,041 | 7,93E-04 | 76,17 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,85E-04 | 0,038 | 7,93E-04 | 76,67 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,81E-04 | 0,035 | 7,93E-04 | 77,18 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,75E-04 | 0,031 | 7,93E-04 | 77,93 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,71E-04 | 0,028 | 7,93E-04 | 78,44 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-04 | 0,025 | 7,93E-04 | 79,07 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,62E-04 | 0,022 | 7,93E-04 | 79,57 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,58E-04 | 0,019 | 7,93E-04 | 80,08 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,55E-04 | 0,017 | 7,93E-04 | 80,45 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,51E-04 | 0,014 | 7,93E-04 | 80,96 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,48E-04 | 0,012 | 7,93E-04 | 81,34 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,47E-04 | 0,011 | 7,93E-04 | 81,46 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,45E-04 | 0,010 | 7,93E-04 | 81,72 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,45E-04 | 0,010 | 7,93E-04 | 81,72 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,44E-04 | 0,009 | 7,93E-04 | 81,84 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,42E-04 | 0,008 | 7,93E-04 | 82,09 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,42E-04 | 0,008 | 7,93E-04 | 82,09 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,38E-04 | 0,005 | 7,93E-04 | 82,60 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,38E-04 | 0,005 | 7,93E-04 | 82,60 |

a% Salım=((C₀-C)/C₀)x100; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



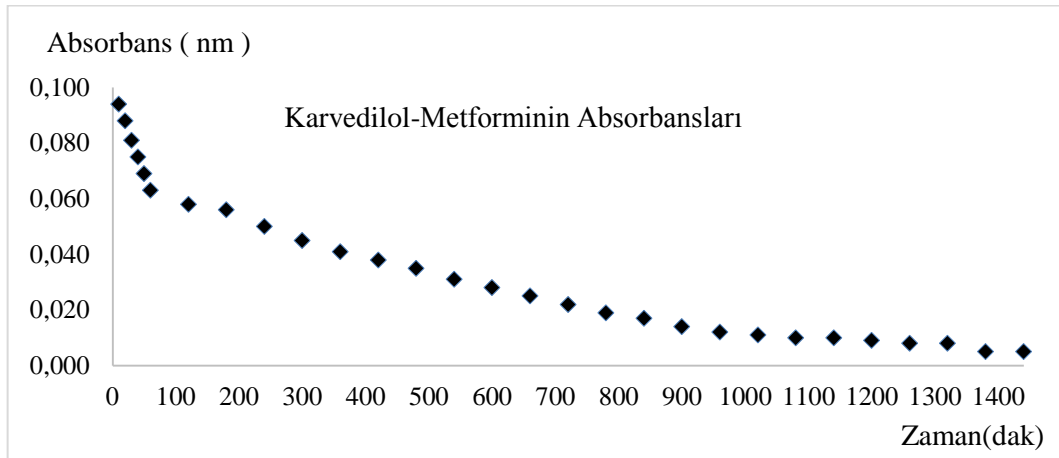
Şekil 4.128. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.128'e göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.129. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.129'a göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.130. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.130'a göre selülozdan salınan Karvedilol-Metformin saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.8. Karvedilol - Fenofibrat

4.6.8.1. Karvedilol - Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Karvedilol – Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$2,471 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $4,942 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol-Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.56'da verilmiştir.

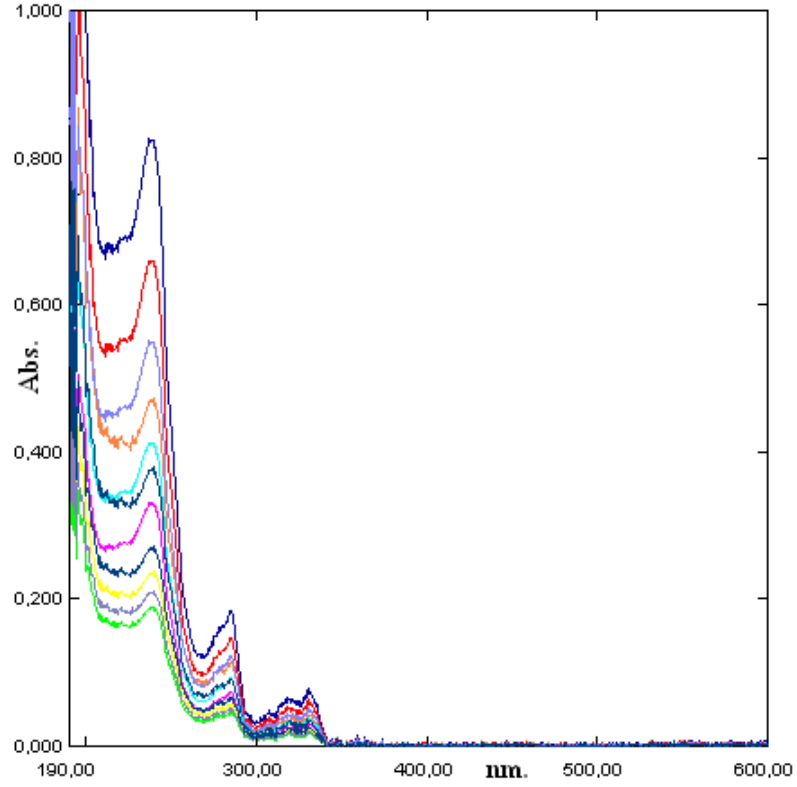
Çizelge 4.56. Karvedilol-Fenofibrat standart çözeltileri

| Karvedilol-Fenofibrat | | |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 4,94E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 9,88E-05 |
| C ₃ | 0,6 | 1,48E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 1,98E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 2,47E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 2,97E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 3,46E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 3,95E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 4,75E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 5,24E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 5,94E-04 |

4.6.8.2. Karvedilol-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $5,748 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol-Fenofibrat çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Karvedilol-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.131' de görülmektedir.

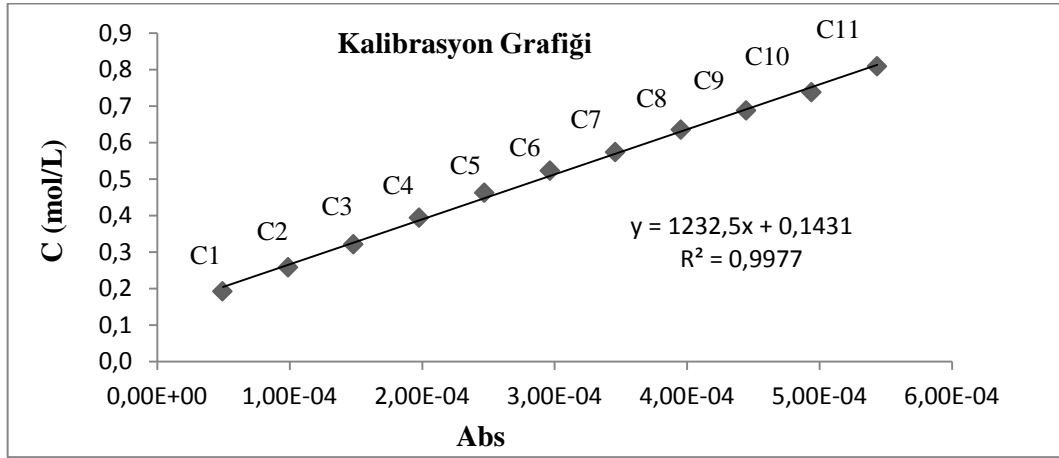


Şekil 4.131. Karvedilol-Fenofibrat standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=238$ nm)

Şekil 4.131'deki spektrumdan $\lambda_{max.}=238$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.57'de verilmiştir. Çizelge 4.57'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.132'de verilmiştir.

Çizelge 4.57.. Karvedilol-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=238\text{nm}$ | |
| C ₁ | 4,94E-05 | 0,192 |
| C ₂ | 9,88E-05 | 0,258 |
| C ₃ | 1,48E-04 | 0,321 |
| C ₄ | 1,98E-04 | 0,394 |
| C ₅ | 2,47E-04 | 0,462 |
| C ₆ | 2,97E-04 | 0,523 |
| C ₇ | 3,46E-04 | 0,574 |
| C ₈ | 3,95E-04 | 0,635 |
| C ₉ | 4,75E-04 | 0,688 |
| C ₁₀ | 5,24E-04 | 0,738 |
| C ₁₁ | 5,94E-04 | 0,809 |



Şekil 4.132. Karvedilol-Fenofibrat derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=238\text{ nm}$)

4.6.8.3. Karvedilol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

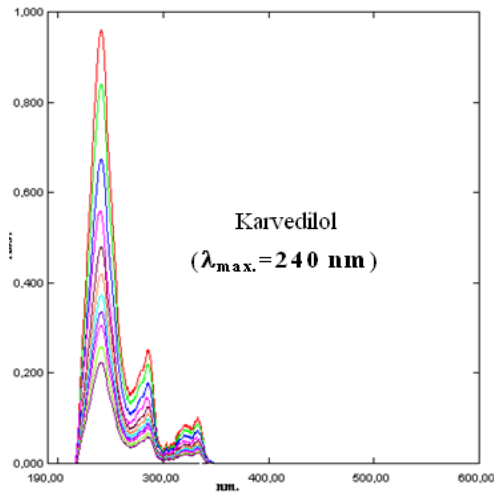
Selüloza Karvedilol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.133'de, bu spektrumların 238 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.58'de verilmiştir. Şekil 4.132'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.58'de verilmiştir.

4.6.8.4. Karvedilol-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

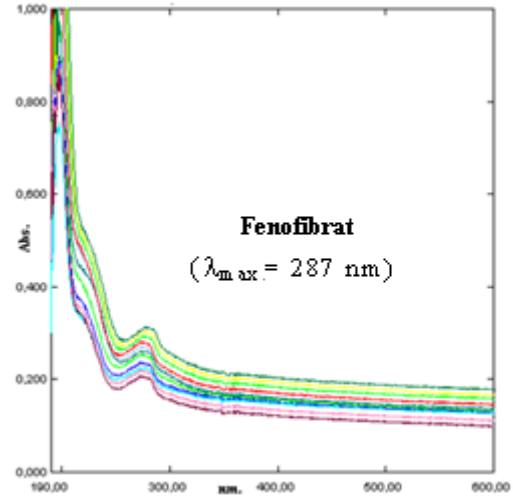
Selüloza Karvedilol-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.134'de, bu spektrumların 238 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.58'de verilmiştir. Şekil 4.132'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.58'de verilmiştir.

Çizelge 4.58. Karvedilol-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

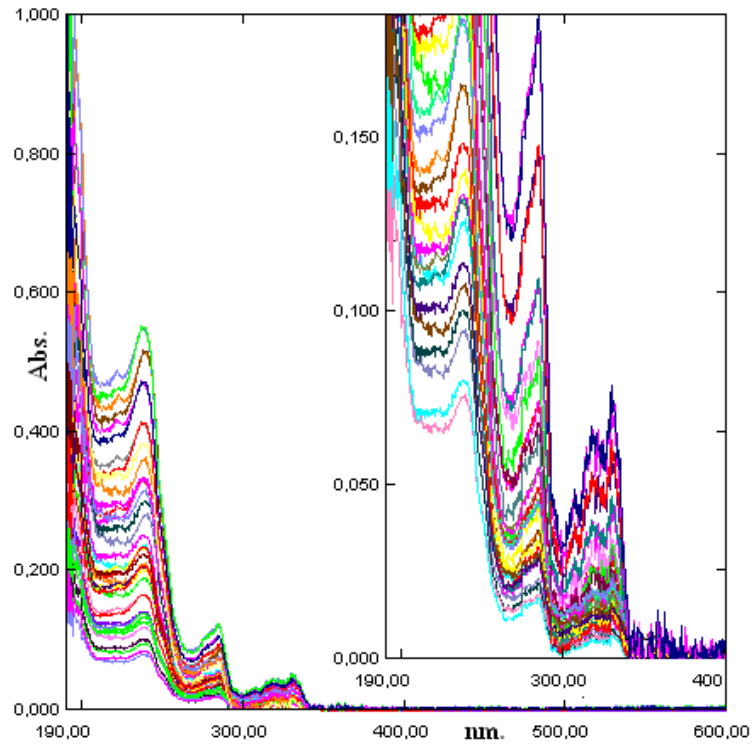
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=238nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=238nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,42E-04 | 0,568 | 1 _{MPH} | 10 | 1,31E-04 | 0,512 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,34E-04 | 0,528 | 2 _{MPH} | 20 | 1,34E-04 | 0,525 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,25E-04 | 0,483 | 3 _{MPH} | 30 | 1,37E-04 | 0,540 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,18E-04 | 0,446 | 4 _{MPH} | 40 | 1,40E-04 | 0,555 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,10E-04 | 0,408 | 5 _{MPH} | 50 | 1,44E-04 | 0,576 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,02E-04 | 0,369 | 6 _{MPH} | 60 | 1,51E-04 | 0,612 |
| 7 _{MSU} | 120 | 9,78E-05 | 0,346 | 7 _{MPH} | 120 | 1,57E-04 | 0,644 |
| 8 _{MSU} | 180 | 9,28E-05 | 0,321 | 8 _{MPH} | 180 | 1,65E-04 | 0,682 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,04E-05 | 0,309 | 9 _{MPH} | 240 | 1,75E-04 | 0,734 |
| 10 _{MSU} | 300 | 8,58E-05 | 0,286 | 10 _{MPH} | 300 | 1,86E-04 | 0,785 |
| 11 _{MSU} | 360 | 8,10E-05 | 0,262 | 11 _{MPH} | 360 | 1,91E-04 | 0,813 |
| 12 _{MSU} | 420 | 7,74E-05 | 0,244 | 12 _{MPH} | 420 | 1,98E-04 | 0,848 |
| 13 _{MSU} | 480 | 7,40E-05 | 0,227 | 13 _{MPH} | 480 | 2,03E-04 | 0,871 |
| 14 _{MSU} | 540 | 7,04E-05 | 0,209 | 14 _{MPH} | 540 | 2,07E-04 | 0,892 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,62E-05 | 0,188 | 15 _{MPH} | 600 | 2,11E-04 | 0,911 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,14E-05 | 0,164 | 16 _{MPH} | 660 | 2,13E-04 | 0,920 |
| 17 _{MSU} | 720 | 5,68E-05 | 0,141 | 17 _{MPH} | 720 | 2,16E-04 | 0,936 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,36E-05 | 0,125 | 18 _{MPH} | 780 | 2,18E-04 | 0,948 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,10E-05 | 0,112 | 19 _{MPH} | 840 | 2,21E-04 | 0,960 |
| 20 _{MSU} | 900 | 4,90E-05 | 0,102 | 20 _{MPH} | 900 | 2,23E-04 | 0,973 |
| 21 _{MSU} | 960 | 4,74E-05 | 0,094 | 21 _{MPH} | 960 | 2,25E-04 | 0,982 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 4,60E-05 | 0,087 | 22 _{MPH} | 1020 | 2,27E-04 | 0,991 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 4,52E-05 | 0,083 | 23 _{MPH} | 1080 | 2,28E-04 | 0,995 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 4,46E-05 | 0,080 | 24 _{MPH} | 1140 | 2,28E-04 | 0,996 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 4,42E-05 | 0,078 | 25 _{MPH} | 1200 | 2,28E-04 | 0,997 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 4,38E-05 | 0,076 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,28E-04 | 0,997 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 4,38E-05 | 0,076 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,28E-04 | 0,998 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 4,36E-05 | 0,075 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,28E-04 | 0,998 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 4,36E-05 | 0,075 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,28E-04 | 0,998 |



(a)

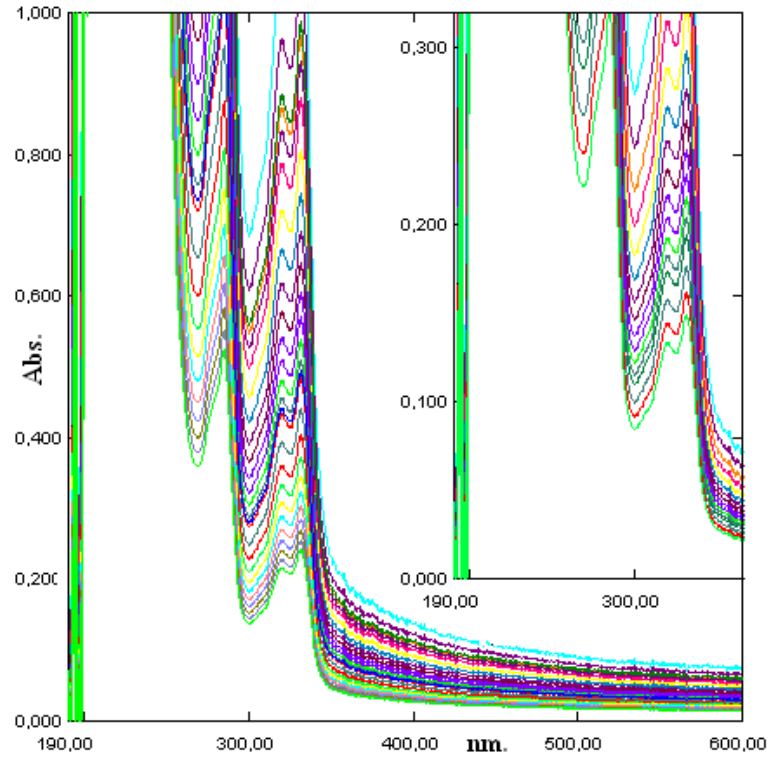


(b)



(c)

Şekil 4.133. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 240 \text{ nm}$)
 (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 287 \text{ nm}$)
 (c) Karvedilol- Fenofibrat + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 238 \text{ nm}$)



Şekil 4.134. Karvedilol-Fenofibrat + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=238$ nm)

Çizelge 4.58'deki veriler kullanılarak Karvedilol-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.59'da verilmiştir. Çizelge 4.59'daki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.135'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.136'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.59'daki salınan Karvedilol-Fenofibratın miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.137'de, pH=3'teki salınan Karvedilol-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.138'de, selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.139'da, pH=3'teki Karvedilol-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.140'da verilmiştir.

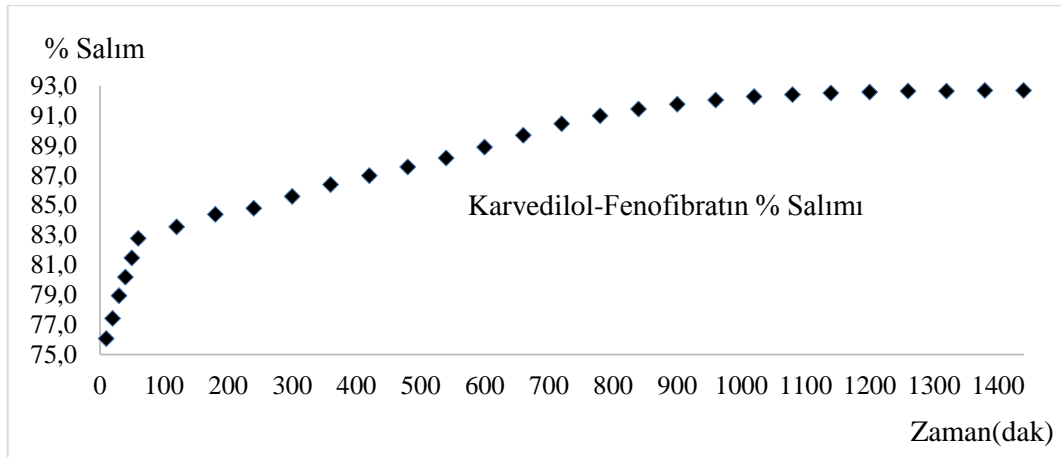
Çizelge 4.59. Karvedilol-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,42E-04 | 0,568 | 5,94E-04 | 76,06 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,34E-04 | 0,528 | 5,94E-04 | 77,41 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,25E-04 | 0,483 | 5,94E-04 | 78,92 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,18E-04 | 0,446 | 5,94E-04 | 80,17 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,10E-04 | 0,408 | 5,94E-04 | 81,45 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,02E-04 | 0,369 | 5,94E-04 | 82,76 |
| 7 _{MSU} | 120 | 9,78E-05 | 0,346 | 5,94E-04 | 83,54 |
| 8 _{MSU} | 180 | 9,28E-05 | 0,321 | 5,94E-04 | 84,38 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,04E-05 | 0,309 | 5,94E-04 | 84,78 |
| 10 _{MSU} | 300 | 8,58E-05 | 0,286 | 5,94E-04 | 85,56 |
| 11 _{MSU} | 360 | 8,10E-05 | 0,262 | 5,94E-04 | 86,36 |
| 12 _{MSU} | 420 | 7,74E-05 | 0,244 | 5,94E-04 | 86,97 |
| 13 _{MSU} | 480 | 7,40E-05 | 0,227 | 5,94E-04 | 87,54 |
| 14 _{MSU} | 540 | 7,04E-05 | 0,209 | 5,94E-04 | 88,15 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,62E-05 | 0,188 | 5,94E-04 | 88,86 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,14E-05 | 0,164 | 5,94E-04 | 89,66 |
| 17 _{MSU} | 720 | 5,68E-05 | 0,141 | 5,94E-04 | 90,44 |
| 18 _{MSU} | 780 | 5,36E-05 | 0,125 | 5,94E-04 | 90,98 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,10E-05 | 0,112 | 5,94E-04 | 91,41 |
| 20 _{MSU} | 900 | 4,90E-05 | 0,102 | 5,94E-04 | 91,75 |
| 21 _{MSU} | 960 | 4,74E-05 | 0,094 | 5,94E-04 | 92,02 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 4,60E-05 | 0,087 | 5,94E-04 | 92,26 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 4,52E-05 | 0,083 | 5,94E-04 | 92,39 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 4,46E-05 | 0,080 | 5,94E-04 | 92,49 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 4,42E-05 | 0,078 | 5,94E-04 | 92,56 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 4,38E-05 | 0,076 | 5,94E-04 | 92,63 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 4,38E-05 | 0,076 | 5,94E-04 | 92,63 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 4,36E-05 | 0,075 | 5,94E-04 | 92,66 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 4,36E-05 | 0,075 | 5,94E-04 | 92,66 |
| Karvedilol- Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,31E-04 | 0,512 | 5,94E-04 | 77,95 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,34E-04 | 0,525 | 5,94E-04 | 77,51 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,37E-04 | 0,540 | 5,94E-04 | 77,00 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,40E-04 | 0,555 | 5,94E-04 | 76,50 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,44E-04 | 0,576 | 5,94E-04 | 75,79 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,51E-04 | 0,612 | 5,94E-04 | 74,58 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,57E-04 | 0,644 | 5,94E-04 | 73,50 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,65E-04 | 0,682 | 5,94E-04 | 72,22 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,75E-04 | 0,734 | 5,94E-04 | 70,47 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,86E-04 | 0,159 | 5,94E-04 | 68,75 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,91E-04 | 0,162 | 5,94E-04 | 67,81 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,98E-04 | 0,848 | 5,94E-04 | 66,63 |
| 13 _{MPH} | 480 | 2,03E-04 | 0,871 | 5,94E-04 | 65,86 |
| 14 _{MPH} | 540 | 2,07E-04 | 0,892 | 5,94E-04 | 65,15 |
| 15 _{MPH} | 600 | 2,11E-04 | 0,911 | 5,94E-04 | 64,51 |
| 16 _{MPH} | 660 | 2,13E-04 | 0,920 | 5,94E-04 | 64,21 |
| 17 _{MPH} | 720 | 2,16E-04 | 0,936 | 5,94E-04 | 63,67 |
| 18 _{MPH} | 780 | 2,18E-04 | 0,948 | 5,94E-04 | 63,27 |
| 19 _{MPH} | 840 | 2,21E-04 | 0,960 | 5,94E-04 | 62,86 |

Çizelge 4.59'un devamı

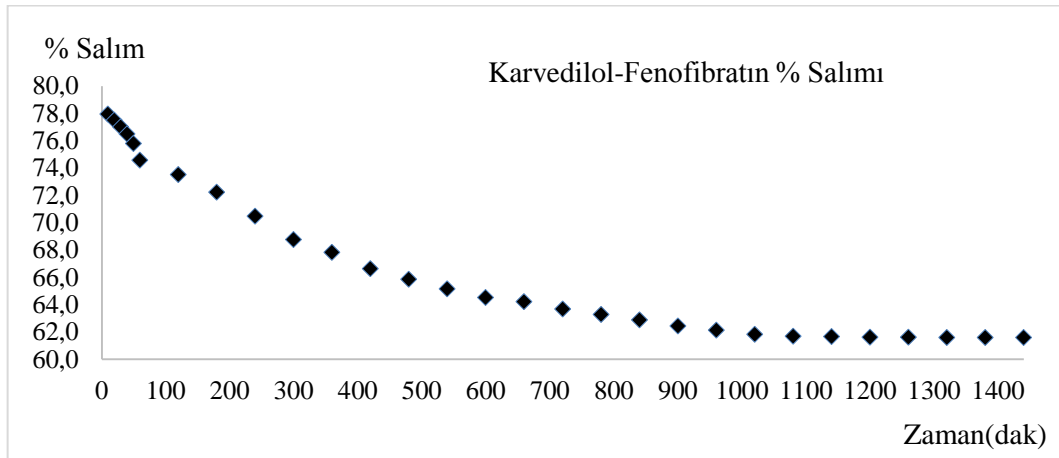
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 2,23E-04 | 0,973 | 5,94E-04 | 62,42 |
| 21 _{MPH} | 960 | 2,25E-04 | 0,982 | 5,94E-04 | 62,12 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 2,27E-04 | 0,991 | 5,94E-04 | 61,82 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 2,28E-04 | 0,995 | 5,94E-04 | 61,68 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 2,28E-04 | 0,996 | 5,94E-04 | 61,65 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 2,28E-04 | 0,997 | 5,94E-04 | 61,62 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,28E-04 | 0,997 | 5,94E-04 | 61,62 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,28E-04 | 0,998 | 5,94E-04 | 61,58 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,28E-04 | 0,998 | 5,94E-04 | 61,58 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,28E-04 | 0,998 | 5,94E-04 | 61,58 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_0 - C) / C_0) \times 100$; C_0 : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



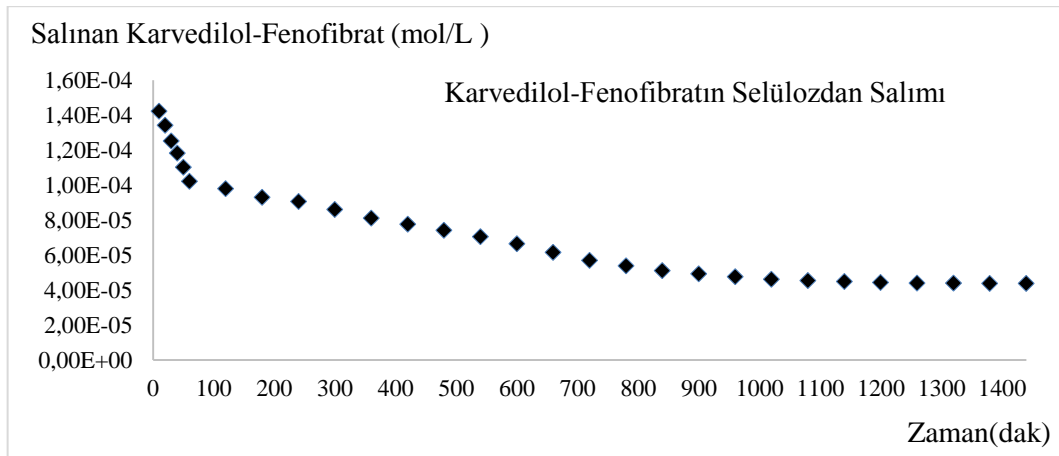
Şekil 4.135. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibratin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.135'e göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibratin % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



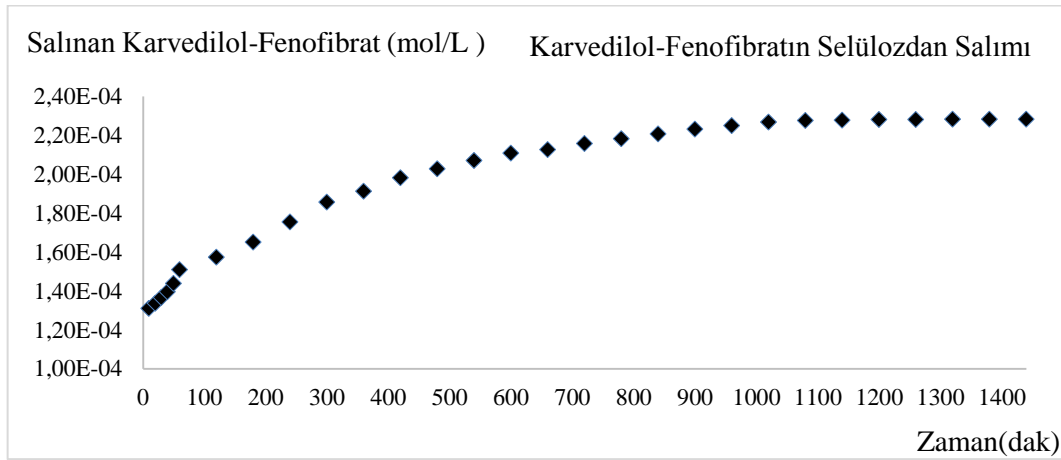
Şekil 4.136. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.136'ya göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



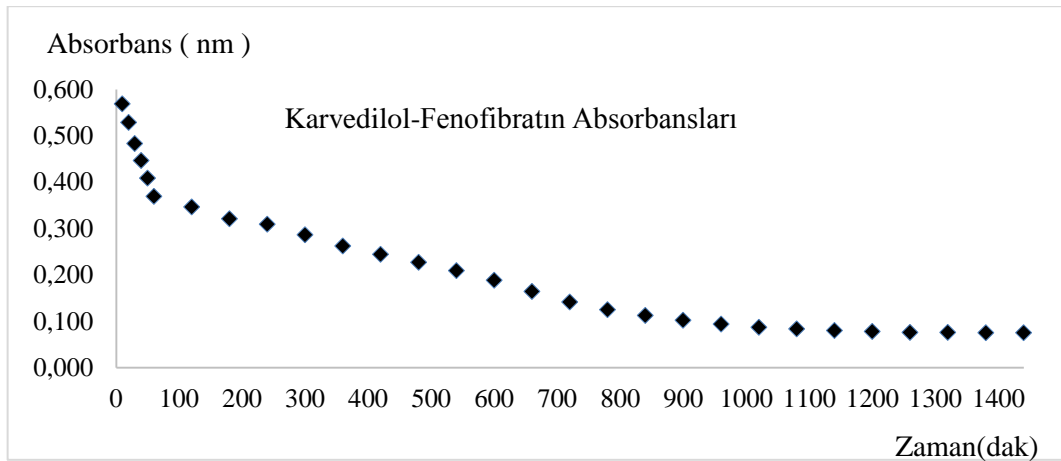
Şekil 4.137. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.137'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 900. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



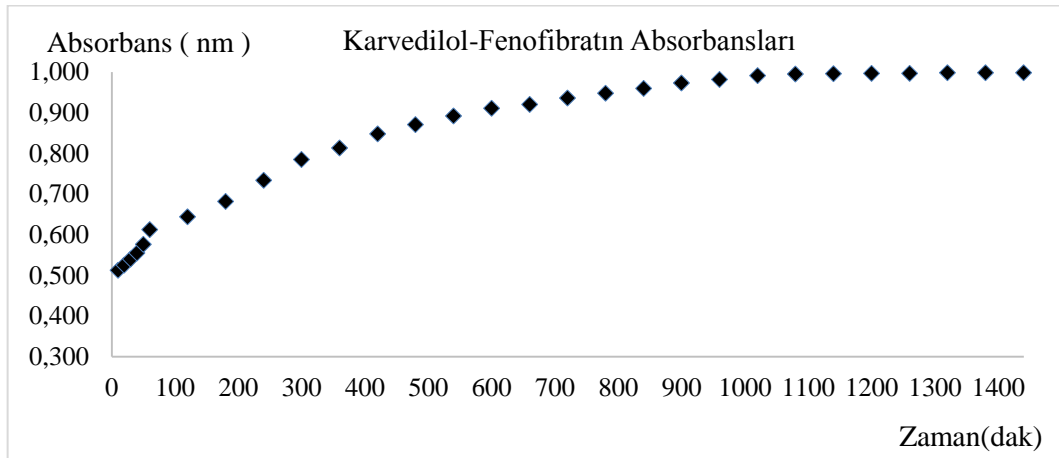
Şekil 4.138. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.138'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.139. Selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.139'a göre selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.140. Selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.140'a göre selülozdan salınan Karvedilol-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.9. Karvedilol - Gemfibrozil

4.6.9.1. Karvedilol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Karvedilol - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$3,082 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $6,165 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol - Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.60'da verilmiştir.

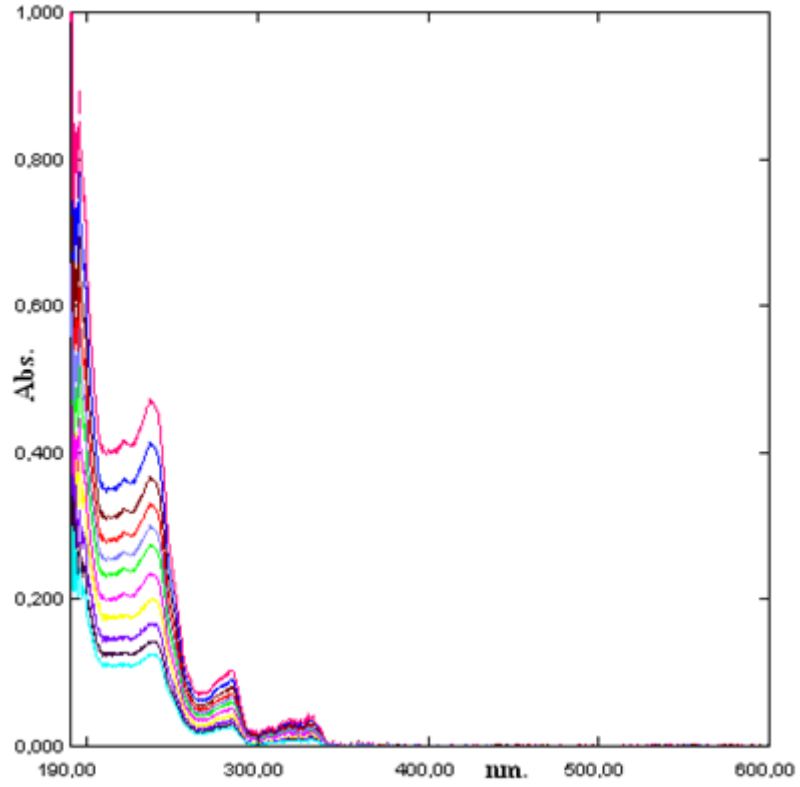
Çizelge 4.60. Karvedilol-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Karvedilol- Gemfibrozil | | |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 6,16E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,23E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 1,85E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 2,47E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 3,08E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 3,70E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 4,31E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 4,93E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 5,55E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 6,16E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 6,78E-04 |

4.6.9.2. Karvedilol- Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $5,748 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol- Gemfibrozil çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Karvedilol-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.141'de görülmektedir.

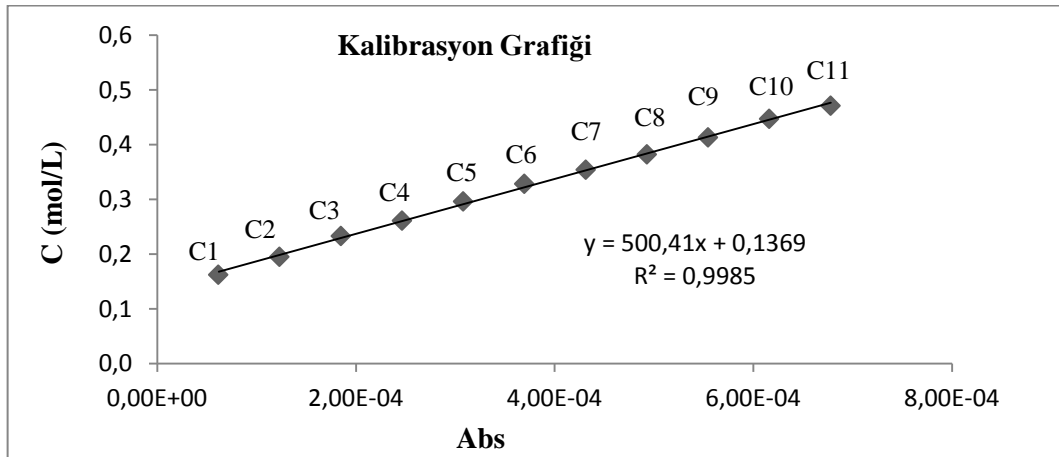


Şekil 4.141. Karvedilol-Gemfibrozil standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=237$ nm)

Şekil 4.141'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=237$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.61'de verilmiştir. Çizelge 4.61'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.142'de verilmiştir.

Çizelge 4.61. Karvedilol-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|----------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=237 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 6,16E-05 | 0,162 |
| C ₂ | 1,23E-04 | 0,195 |
| C ₃ | 1,85E-04 | 0,233 |
| C ₄ | 2,47E-04 | 0,261 |
| C ₅ | 3,08E-04 | 0,296 |
| C ₆ | 3,70E-04 | 0,328 |
| C ₇ | 4,31E-04 | 0,354 |
| C ₈ | 4,93E-04 | 0,382 |
| C ₉ | 5,55E-04 | 0,413 |
| C ₁₀ | 6,16E-04 | 0,447 |
| C ₁₁ | 6,78E-04 | 0,471 |



Şekil 4.142. Karvedilol-Gemfibrozil derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=237 \text{ nm}$)

4.6.9.3. Karvedilol-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

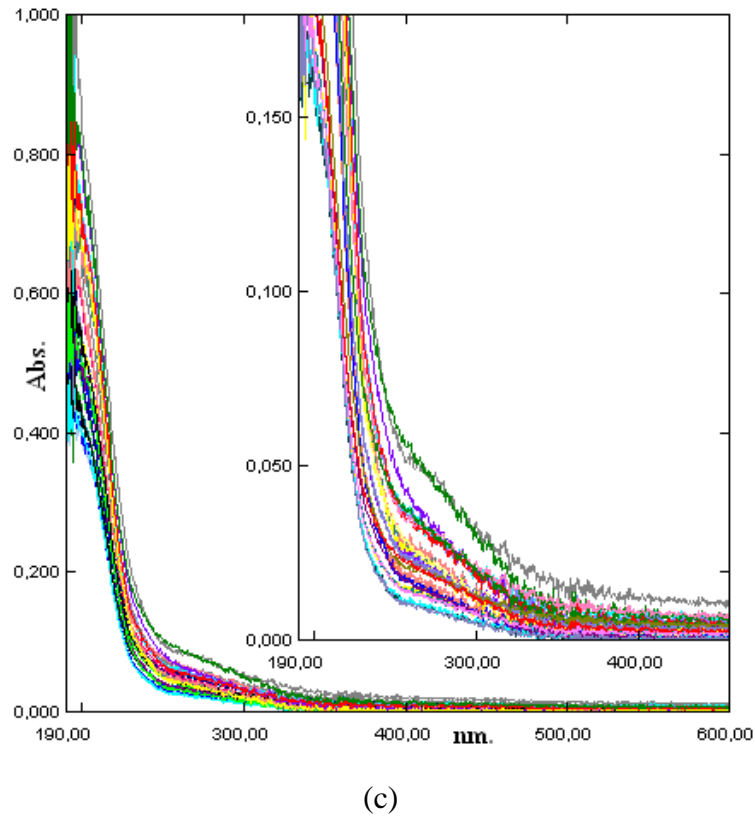
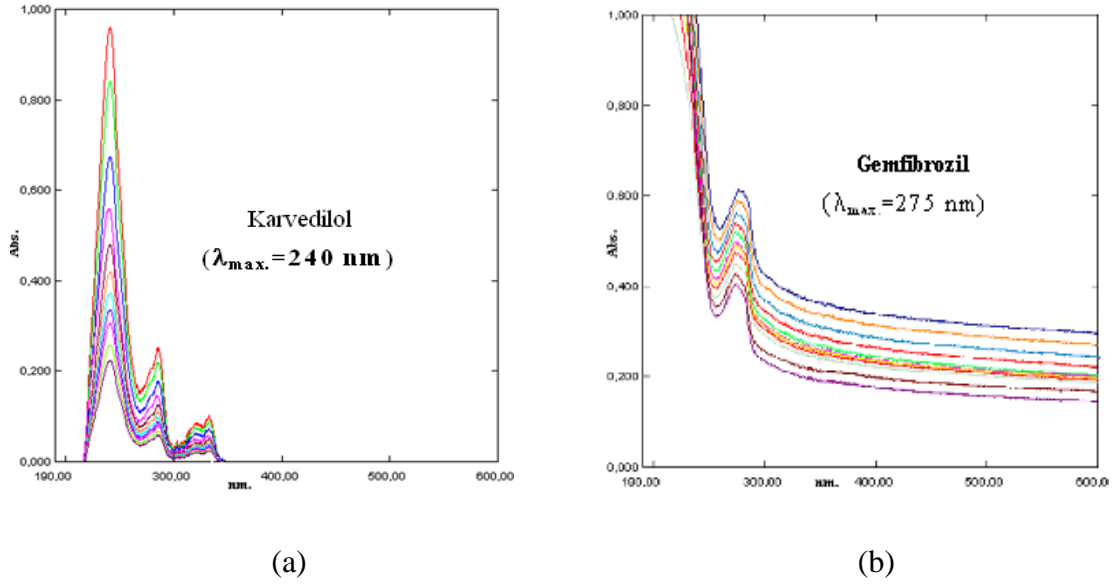
Selüloza Karvedilol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.143'de verilmiştir. Bu spektrumların 237 nm dalga boyunda absorpsiyonları okunamadığı için okunarak Çizelge 4.62'de verilmemiştir.

4.6.9.4. Karvedilol-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

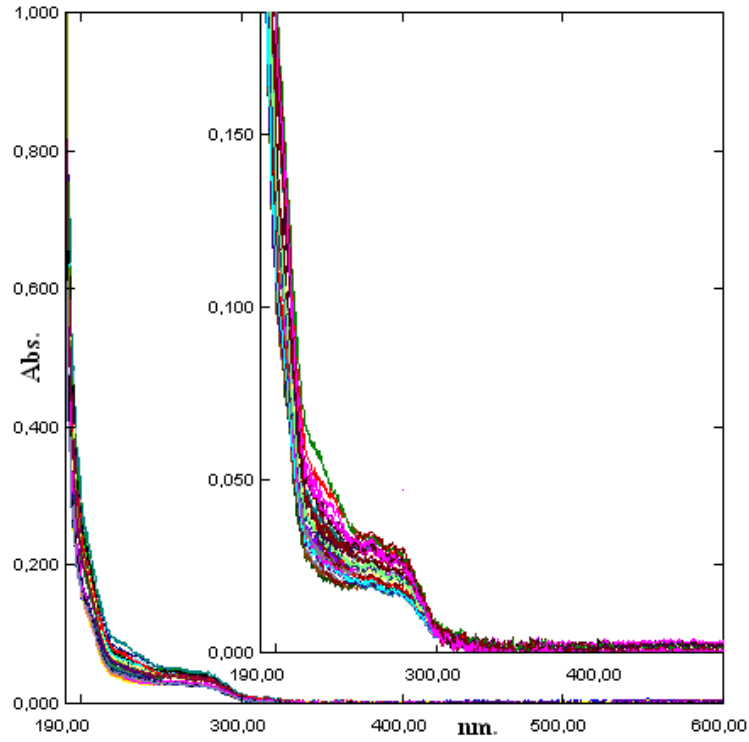
Selüloza Karvedilol-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.144'de, bu spektrumların 237 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.62'de verilmiştir. Şekil 4.142'deki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.62'de verilmiştir.

Çizelge 4.62. Karvedilol-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

| pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=237nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 3,42E-04 | 0,035 |
| 2 _{MSU} | 20 | 3,40E-04 | 0,034 |
| 3 _{MSU} | 30 | 3,38E-04 | 0,033 |
| 4 _{MSU} | 40 | 3,36E-04 | 0,032 |
| 5 _{MSU} | 50 | 3,32E-04 | 0,030 |
| 6 _{MSU} | 60 | 3,28E-04 | 0,028 |
| 7 _{MSU} | 120 | 3,28E-04 | 0,028 |
| 8 _{MSU} | 180 | 3,28E-04 | 0,028 |
| 9 _{MSU} | 240 | 3,24E-04 | 0,026 |
| 10 _{MSU} | 300 | 3,24E-04 | 0,026 |
| 11 _{MSU} | 360 | 3,24E-04 | 0,026 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,22E-04 | 0,025 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,22E-04 | 0,025 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,22E-04 | 0,025 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,22E-04 | 0,025 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,22E-04 | 0,025 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,20E-04 | 0,024 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,20E-04 | 0,024 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,18E-04 | 0,023 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,18E-04 | 0,023 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,18E-04 | 0,023 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,16E-04 | 0,022 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,16E-04 | 0,022 |



Şekil 4.143.(a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max} = 240$ nm)
 (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max} = 275$ nm)
 (c) Karvedilol-Gemfibrozil + selulöz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max} = 237$ nm).



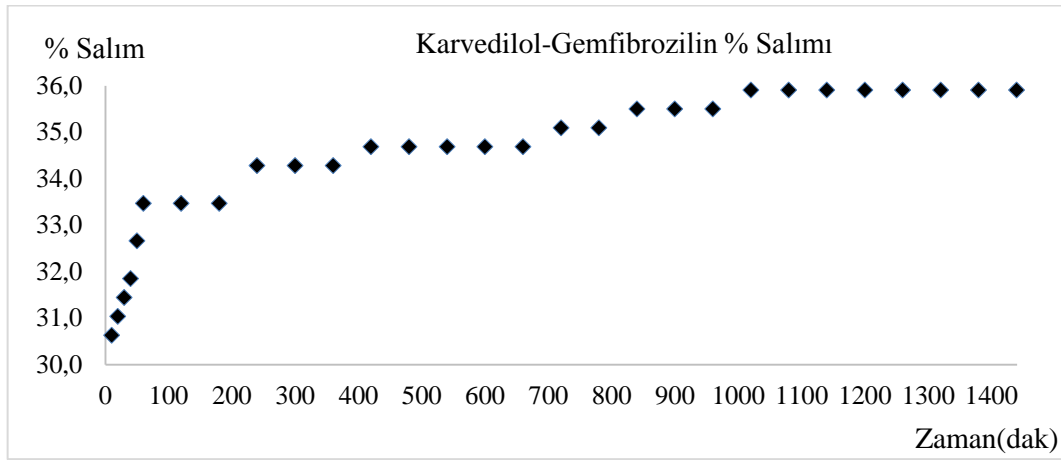
Şekil 4.144. Karvedilol-Gemfibrozil + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=237$ nm).

Çizelge 4.62'deki veriler kullanılarak Karvedilol-Gemfibrozilin pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.63'de verilmiştir. Çizelge 4.63'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği pH=3 için Şekil 4.145'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.63'deki salınan Karvedilol-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği pH=3 için Şekil 4.147'de, selülozdan salınan Karvedilol-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği pH=3 için Şekil 4.148'de verilmiştir.

Çizelge 4.63. Karvedilol-Gemfibrozil salım yüzdeleri

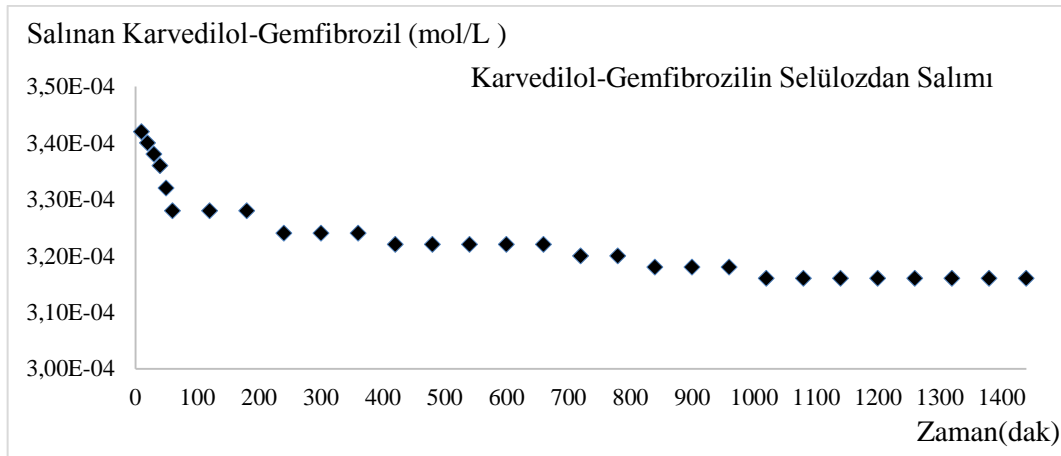
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 3,42E-04 | 0,035 | 4,93E-04 | 30,63 |
| 2 _{MSU} | 20 | 3,40E-04 | 0,034 | 4,93E-04 | 31,03 |
| 3 _{MSU} | 30 | 3,38E-04 | 0,033 | 4,93E-04 | 31,44 |
| 4 _{MSU} | 40 | 3,36E-04 | 0,032 | 4,93E-04 | 31,85 |
| 5 _{MSU} | 50 | 3,32E-04 | 0,030 | 4,93E-04 | 32,66 |
| 6 _{MSU} | 60 | 3,28E-04 | 0,028 | 4,93E-04 | 33,47 |
| 7 _{MSU} | 120 | 3,28E-04 | 0,028 | 4,93E-04 | 33,47 |
| 8 _{MSU} | 180 | 3,28E-04 | 0,028 | 4,93E-04 | 33,47 |
| 9 _{MSU} | 240 | 3,24E-04 | 0,026 | 4,93E-04 | 34,28 |
| 10 _{MSU} | 300 | 3,24E-04 | 0,026 | 4,93E-04 | 34,28 |
| 11 _{MSU} | 360 | 3,24E-04 | 0,026 | 4,93E-04 | 34,28 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,22E-04 | 0,025 | 4,93E-04 | 34,69 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,22E-04 | 0,025 | 4,93E-04 | 34,69 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,22E-04 | 0,025 | 4,93E-04 | 34,69 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,22E-04 | 0,025 | 4,93E-04 | 34,69 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,22E-04 | 0,025 | 4,93E-04 | 34,69 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,20E-04 | 0,024 | 4,93E-04 | 35,09 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,20E-04 | 0,024 | 4,93E-04 | 35,09 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,18E-04 | 0,023 | 4,93E-04 | 35,50 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,18E-04 | 0,023 | 4,93E-04 | 35,50 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,18E-04 | 0,023 | 4,93E-04 | 35,50 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,16E-04 | 0,022 | 4,93E-04 | 35,90 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



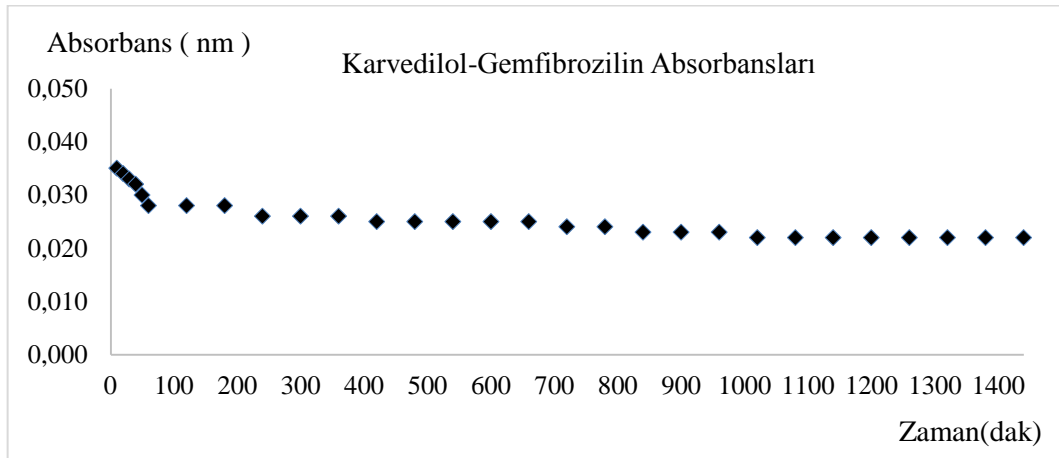
Şekil 4.145. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.145'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.146. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.146'ya göre selülozdan pH= 3'te desorplanan Karvedilol-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.147. Selülozdan salınan Karvedilol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.147'ye göre selülozdan salınan Karvedilol-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.10. Metformin – Gemfibrozil

4.6.10.1. Metformin - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metformin - Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$5,868 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,174 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metformin-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.36'da verilmiştir.

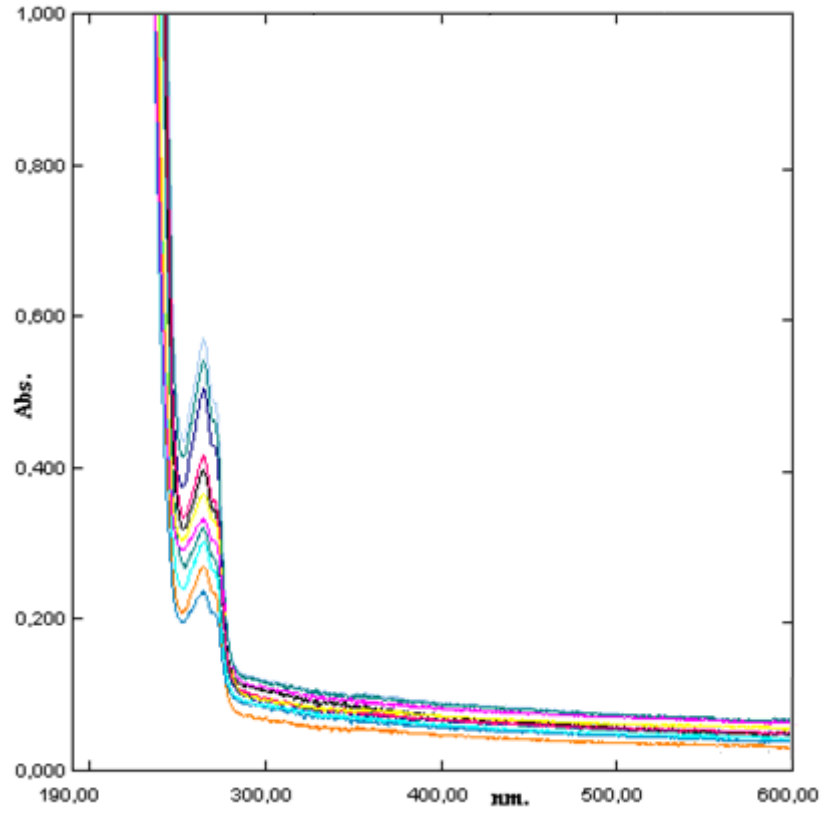
Çizelge 4.64. Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Metformin- Gemfibrozil | | |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiliden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,17E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,35E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,52E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,69E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,87E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 7,04E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 8,22E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 9,39E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 1,06E-03 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,17E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,29E-03 |

4.6.10.2. Metformin- Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.3'e göre bulunan $5,868 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metformin- Gemfibrozil çözeltiliden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metformin-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.148' de görülmektedir.

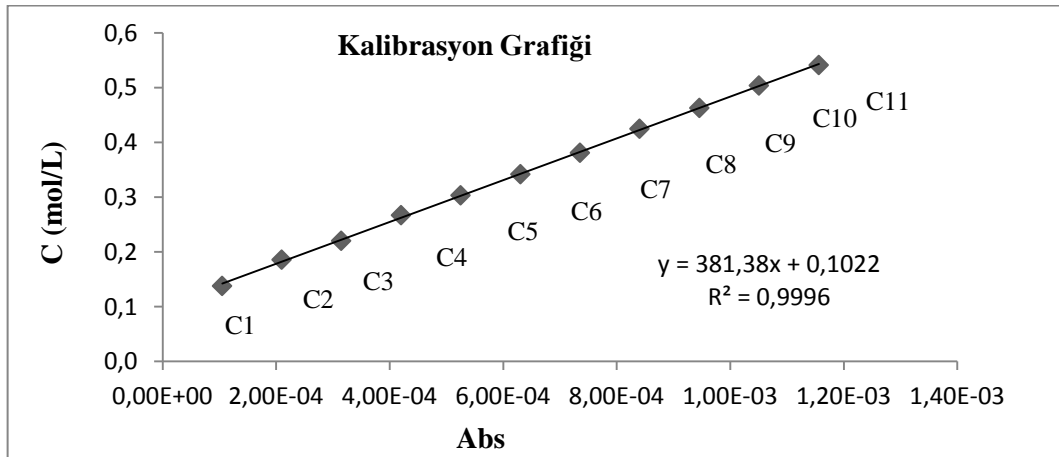


Şekil 4.148. Metformin-Gemfibrozil standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm)

Şekil 4.148'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=274$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.65'de verilmiştir. Çizelge 4.65'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.149'da verilmiştir.

Çizelge 4.65. Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|----------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=274 \text{ nm}$ | |
| C ₁ | 1,17E-04 | 0,138 |
| C ₂ | 2,35E-04 | 0,186 |
| C ₃ | 3,52E-04 | 0,220 |
| C ₄ | 4,69E-04 | 0,267 |
| C ₅ | 5,87E-04 | 0,303 |
| C ₆ | 7,04E-04 | 0,342 |
| C ₇ | 8,22E-04 | 0,381 |
| C ₈ | 9,39E-04 | 0,425 |
| C ₉ | 1,06E-03 | 0,463 |
| C ₁₀ | 1,17E-03 | 0,504 |
| C ₁₁ | 1,29E-03 | 0,541 |



Şekil 4.149. Metformin-Gemfibrozil derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=274 \text{ nm}$)

7.1.10.3. Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

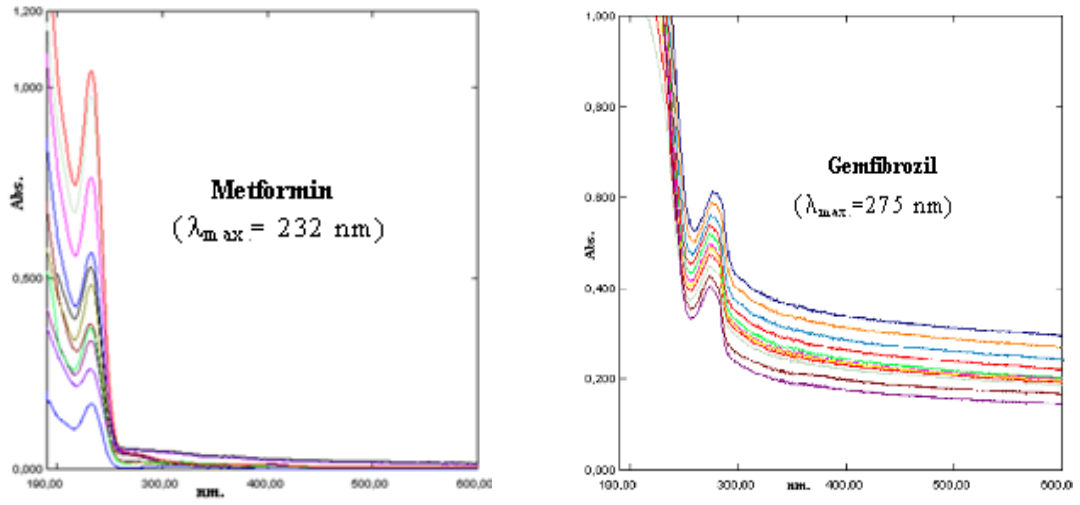
Selüloza Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.150'de, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.66'da verilmiştir. Şekil 4.149'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.66'da verilmiştir.

4.6.10.4. Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

Selüloza Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltilisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.151'de, bu spektrumların 274 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.66'da verilmiştir. Şekil 4.149'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.66'da verilmiştir.

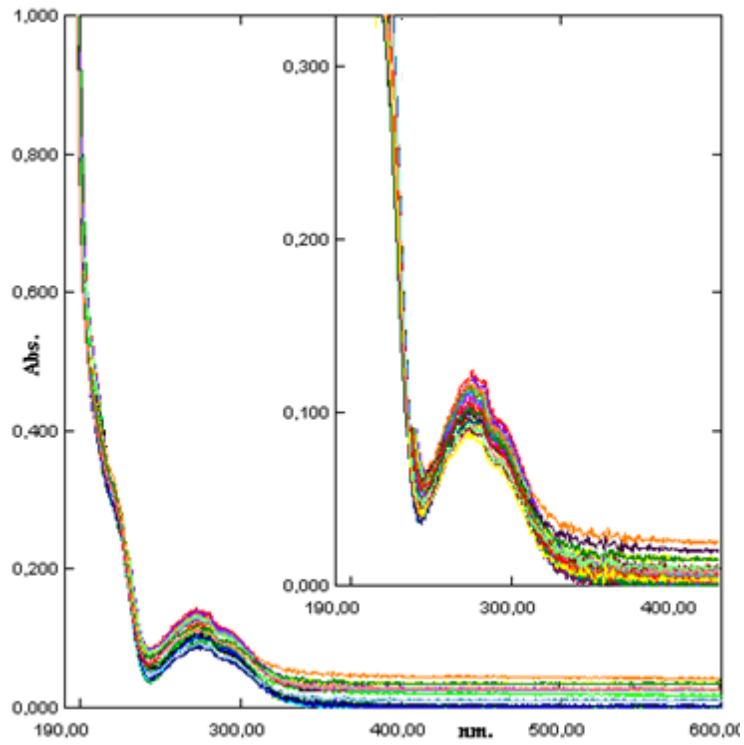
Çizelge 4.66. Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=274nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,25E-04 | 0,135 | 1 _{MPH} | 10 | 2,91E-05 | 0,087 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,19E-04 | 0,133 | 2 _{MPH} | 20 | 3,44E-05 | 0,087 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,14E-04 | 0,130 | 3 _{MPH} | 30 | 3,83E-05 | 0,084 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,11E-04 | 0,128 | 4 _{MPH} | 40 | 4,36E-05 | 0,084 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,05E-04 | 0,126 | 5 _{MPH} | 50 | 4,63E-05 | 0,083 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,01E-04 | 0,125 | 6 _{MPH} | 60 | 4,76E-05 | 0,081 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,94E-04 | 0,122 | 7 _{MPH} | 120 | 5,02E-05 | 0,081 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,89E-04 | 0,118 | 8 _{MPH} | 180 | 5,15E-05 | 0,080 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,85E-04 | 0,115 | 9 _{MPH} | 240 | 5,15E-05 | 0,079 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,77E-04 | 0,112 | 10 _{MPH} | 300 | 5,29E-05 | 0,078 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,70E-04 | 0,119 | 11 _{MPH} | 360 | 5,68E-05 | 0,078 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,63E-04 | 0,107 | 12 _{MPH} | 420 | 6,34E-05 | 0,077 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,56E-04 | 0,105 | 13 _{MPH} | 480 | 6,61E-05 | 0,075 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,48E-04 | 0,102 | 14 _{MPH} | 540 | 7,00E-05 | 0,074 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,41E-04 | 0,099 | 15 _{MPH} | 600 | 7,40E-05 | 0,072 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,37E-04 | 0,095 | 16 _{MPH} | 660 | 7,93E-05 | 0,072 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,33E-04 | 0,092 | 17 _{MPH} | 720 | 8,33E-05 | 0,070 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,28E-04 | 0,089 | 18 _{MPH} | 780 | 8,85E-05 | 0,070 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,24E-04 | 0,087 | 19 _{MPH} | 840 | 9,25E-05 | 0,069 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,19E-04 | 0,086 | 20 _{MPH} | 900 | 9,51E-05 | 0,069 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,14E-04 | 0,085 | 21 _{MPH} | 960 | 9,91E-05 | 0,068 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,10E-04 | 0,085 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,02E-04 | 0,067 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,06E-04 | 0,083 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,06E-04 | 0,067 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,02E-04 | 0,083 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,08E-04 | 0,066 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-04 | 0,082 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,12E-04 | 0,066 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,78E-05 | 0,082 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,15E-04 | 0,065 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,78E-05 | 0,082 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,19E-04 | 0,062 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,65E-05 | 0,082 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,22E-04 | 0,062 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,65E-05 | 0,082 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,23E-04 | 0,062 |

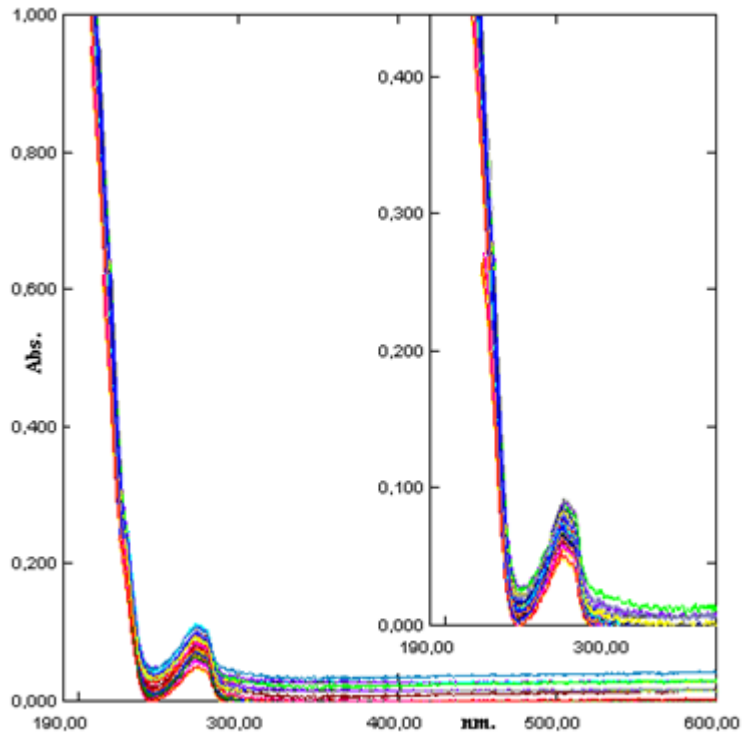


(a)

(b)



Şekil 4.150. (a) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273$ nm)
 (b) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 275$ nm)
 (c) Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 274$ nm)



Şekil 4.151. Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=274$ nm).

Çizelge 4.66'daki veriler kullanılarak Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.67'de verilmiştir. Çizelge 4.67'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.152'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.153'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.67'deki salınan Metformin-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.154'de, pH=3'teki salınan Metformin-Gemfibrozilin miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.155'de, selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.156'da, pH=3'teki Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.157'de verilmiştir.

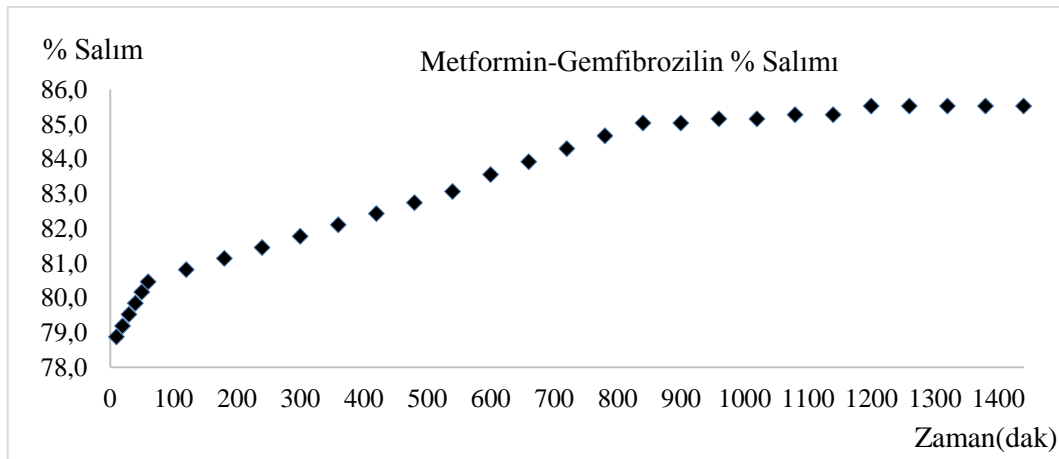
Çizelge 4.67. Metformin-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metformin- Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,25E-04 | 0,136 | 9,39E-04 | 78,87 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,19E-04 | 0,134 | 9,39E-04 | 79,19 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,14E-04 | 0,131 | 9,39E-04 | 79,52 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,11E-04 | 0,128 | 9,39E-04 | 79,84 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,05E-04 | 0,126 | 9,39E-04 | 80,16 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,01E-04 | 0,125 | 9,39E-04 | 80,46 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,94E-04 | 0,120 | 9,39E-04 | 80,81 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,89E-04 | 0,118 | 9,39E-04 | 81,13 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,85E-04 | 0,115 | 9,39E-04 | 81,45 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,77E-04 | 0,112 | 9,39E-04 | 81,77 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,70E-04 | 0,110 | 9,39E-04 | 82,10 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,63E-04 | 0,107 | 9,39E-04 | 82,42 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,56E-04 | 0,105 | 9,39E-04 | 82,74 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,48E-04 | 0,102 | 9,39E-04 | 83,06 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,41E-04 | 0,098 | 9,39E-04 | 83,55 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,37E-04 | 0,095 | 9,39E-04 | 83,92 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,33E-04 | 0,092 | 9,39E-04 | 84,29 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,28E-04 | 0,089 | 9,39E-04 | 84,66 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,24E-04 | 0,086 | 9,39E-04 | 85,03 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,19E-04 | 0,086 | 9,39E-04 | 85,03 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,14E-04 | 0,085 | 9,39E-04 | 85,15 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,10E-04 | 0,085 | 9,39E-04 | 85,15 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,06E-04 | 0,084 | 9,39E-04 | 85,27 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,02E-04 | 0,084 | 9,39E-04 | 85,27 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-04 | 0,082 | 9,39E-04 | 85,52 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,78E-05 | 0,082 | 9,39E-04 | 85,52 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,78E-05 | 0,082 | 9,39E-04 | 85,52 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,65E-05 | 0,082 | 9,39E-04 | 85,52 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,65E-05 | 0,082 | 9,39E-04 | 85,52 |
| Metformin-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 2,91E-05 | 0,086 | 9,39E-04 | 85,03 |
| 2 _{MPH} | 20 | 3,44E-05 | 0,086 | 9,39E-04 | 85,03 |
| 3 _{MPH} | 30 | 3,83E-05 | 0,084 | 9,39E-04 | 85,27 |
| 4 _{MPH} | 40 | 4,36E-05 | 0,084 | 9,39E-04 | 85,27 |
| 5 _{MPH} | 50 | 4,63E-05 | 0,084 | 9,39E-04 | 85,27 |
| 6 _{MPH} | 60 | 4,76E-05 | 0,081 | 9,39E-04 | 85,65 |
| 7 _{MPH} | 120 | 5,02E-05 | 0,081 | 9,39E-04 | 85,65 |
| 8 _{MPH} | 180 | 5,15E-05 | 0,080 | 9,39E-04 | 85,76 |
| 9 _{MPH} | 240 | 5,15E-05 | 0,080 | 9,39E-04 | 85,76 |
| 10 _{MPH} | 300 | 5,29E-05 | 0,078 | 9,39E-04 | 86,00 |
| 11 _{MPH} | 360 | 5,68E-05 | 0,078 | 9,39E-04 | 86,00 |
| 12 _{MPH} | 420 | 6,34E-05 | 0,077 | 9,39E-04 | 86,13 |
| 13 _{MPH} | 480 | 6,61E-05 | 0,075 | 9,39E-04 | 86,37 |
| 14 _{MPH} | 540 | 7,00E-05 | 0,075 | 9,39E-04 | 86,37 |
| 15 _{MPH} | 600 | 7,40E-05 | 0,072 | 9,39E-04 | 86,74 |
| 16 _{MPH} | 660 | 7,93E-05 | 0,072 | 9,39E-04 | 86,74 |
| 17 _{MPH} | 720 | 8,33E-05 | 0,070 | 9,39E-04 | 86,98 |
| 18 _{MPH} | 780 | 8,85E-05 | 0,070 | 9,39E-04 | 86,98 |
| 19 _{MPH} | 840 | 9,25E-05 | 0,069 | 9,39E-04 | 87,11 |

Çizelge 4.67'nin devamı

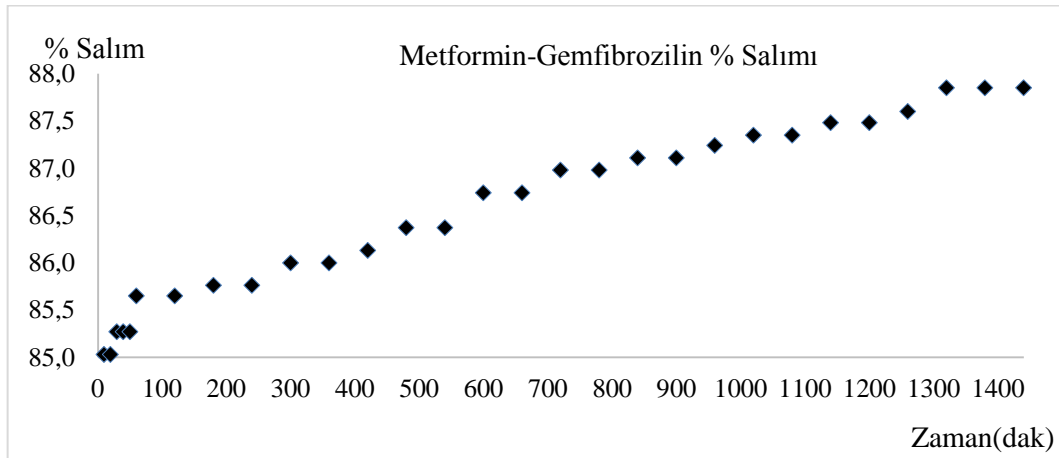
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 9,51E-05 | 0,069 | 9,39E-04 | 87,11 |
| 21 _{MPH} | 960 | 9,91E-05 | 0,068 | 9,39E-04 | 87,24 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,02E-04 | 0,067 | 9,39E-04 | 87,35 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,06E-04 | 0,067 | 9,39E-04 | 87,35 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,08E-04 | 0,066 | 9,39E-04 | 87,48 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,12E-04 | 0,066 | 9,39E-04 | 87,48 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,15E-04 | 0,065 | 9,39E-04 | 87,60 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,19E-04 | 0,063 | 9,39E-04 | 87,85 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,22E-04 | 0,063 | 9,39E-04 | 87,85 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,23E-04 | 0,063 | 9,39E-04 | 87,85 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_o - C)/C_o) \times 100$; C_o : İlk derişim, C : Son derişim (Ekingen, 2012)



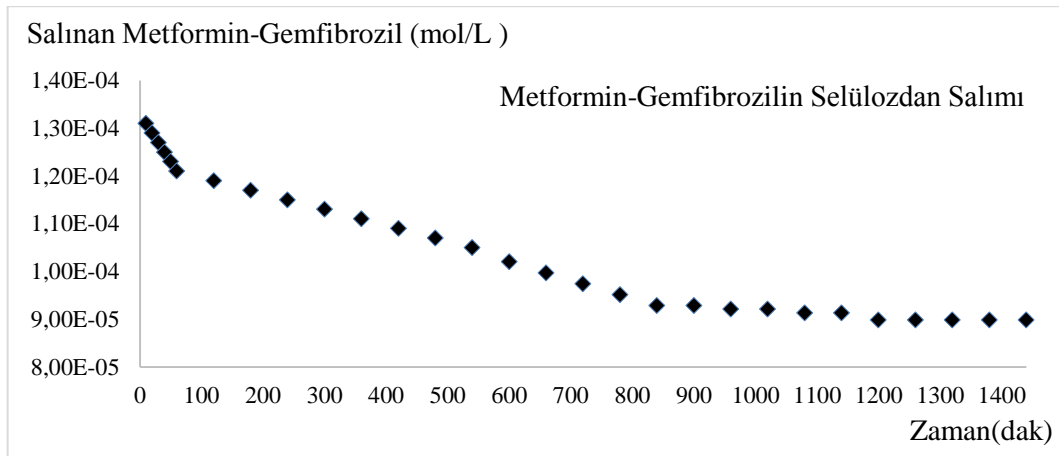
Şekil 4.152. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.152'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



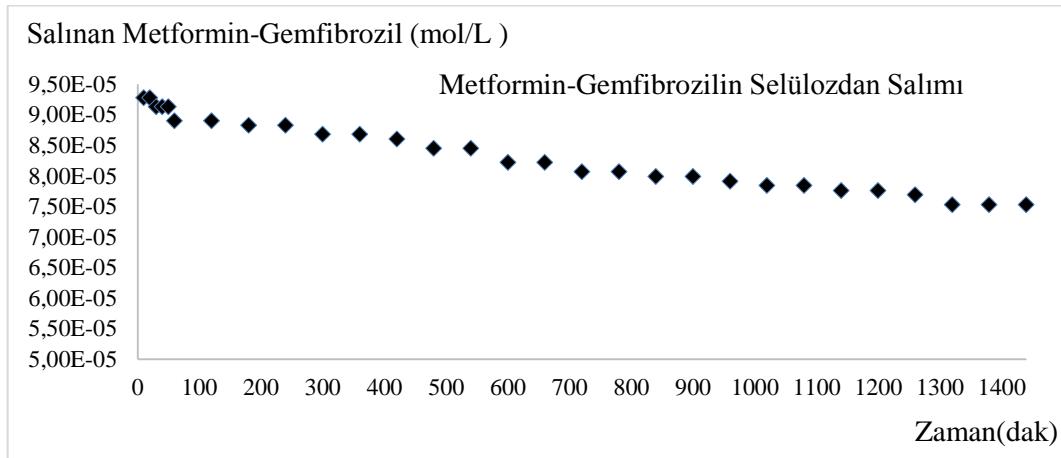
Şekil 4.153. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozilin % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.153'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozilin % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



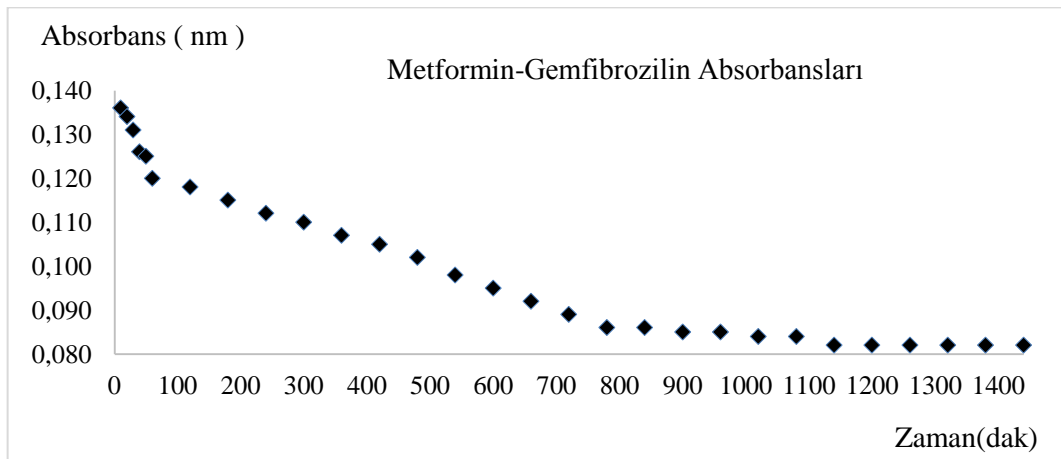
Şekil 4.154. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.154'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



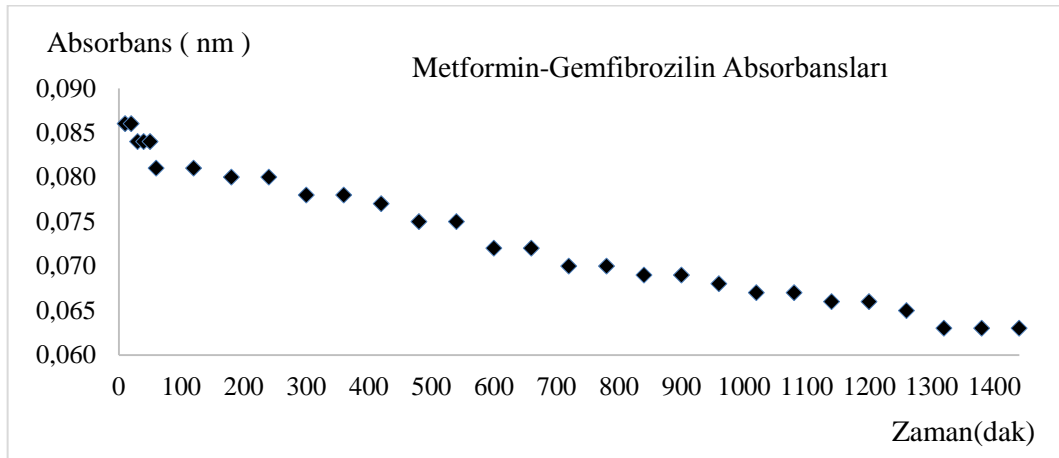
Şekil 4.155. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.155'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.156. Selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.156'ya göre selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.157. Selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.157'ye göre selülozdan salınan Metformin-Gemfibrozilin pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.6.11. Metformin - Fenofibrat

4.6.11.1. Metformin - Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.4 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$5,256 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,051 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metformin - Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.68'de verilmiştir.

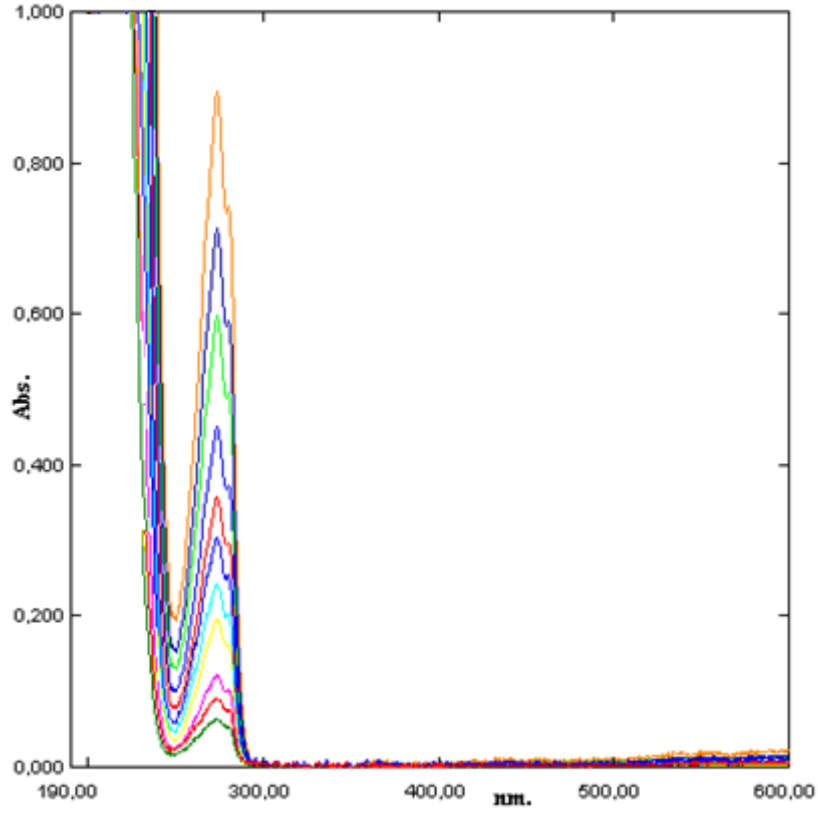
Çizelge 4.68. Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri

| Metformin-Fenofibrat | | |
|----------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,05E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,10E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,15E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,20E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,26E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 6,31E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 7,36E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 8,41E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 9,46E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,05E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,16E-03 |

4.6.11.2. Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.6.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.3'e göre bulunan $5,256 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metformin-Fenofibrat çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metformin-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.158' de görülmektedir.

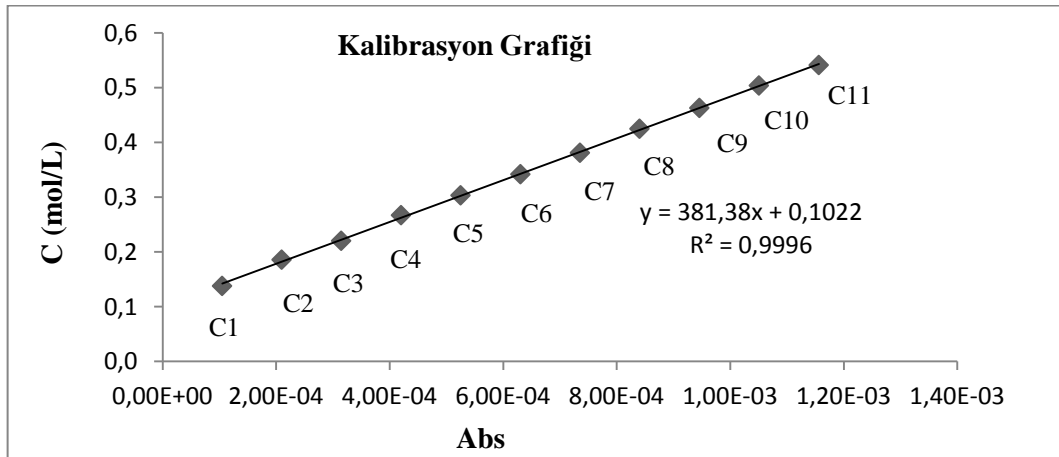


Şekil 4.158. Metformin-Fenofibrat standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm)

Şekil 4.158'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=273$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.69'da verilmiştir. Çizelge 4.69'daki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.159'da verilmiştir.

Çizelge 4.69. Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=273\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,05E-04 | 0,139 |
| C ₂ | 2,10E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 3,15E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 4,20E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 5,26E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 6,31E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 7,36E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 8,41E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 9,46E-04 | 0,484 |
| C ₁₀ | 1,05E-03 | 0,528 |
| C ₁₁ | 1,16E-03 | 0,582 |



Şekil 4.159. Metformin-Fenofibrat derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273\text{ nm}$)

4.6.11.3. Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

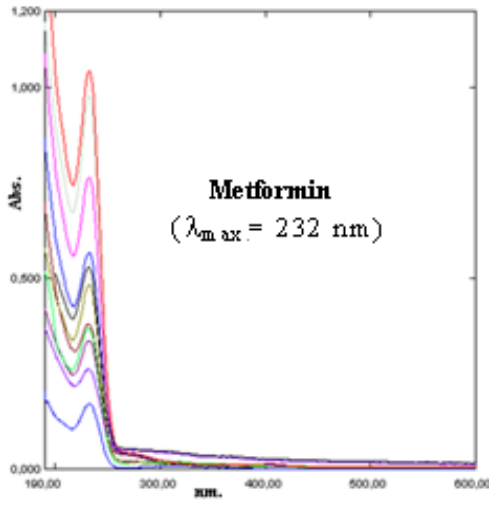
Selüloza Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.160'da, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.70'de verilmiştir. Şekil 4.159'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.70'de verilmiştir.

4.6.11.4. Metformin-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

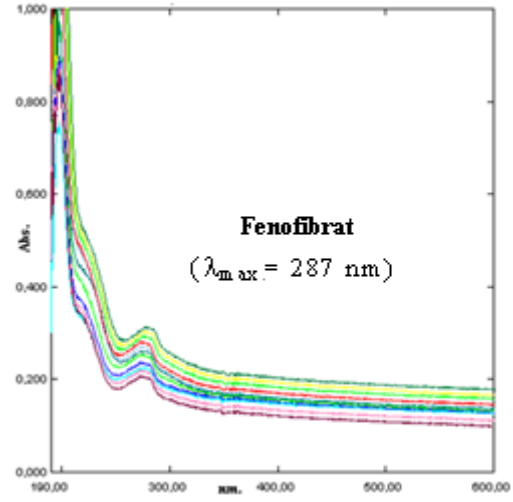
Selüloza Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.161'de, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.70'de verilmiştir. Şekil 4.159'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.70'de verilmiştir.

Çizelge 4.70. Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorpsiyon ve derişimleri

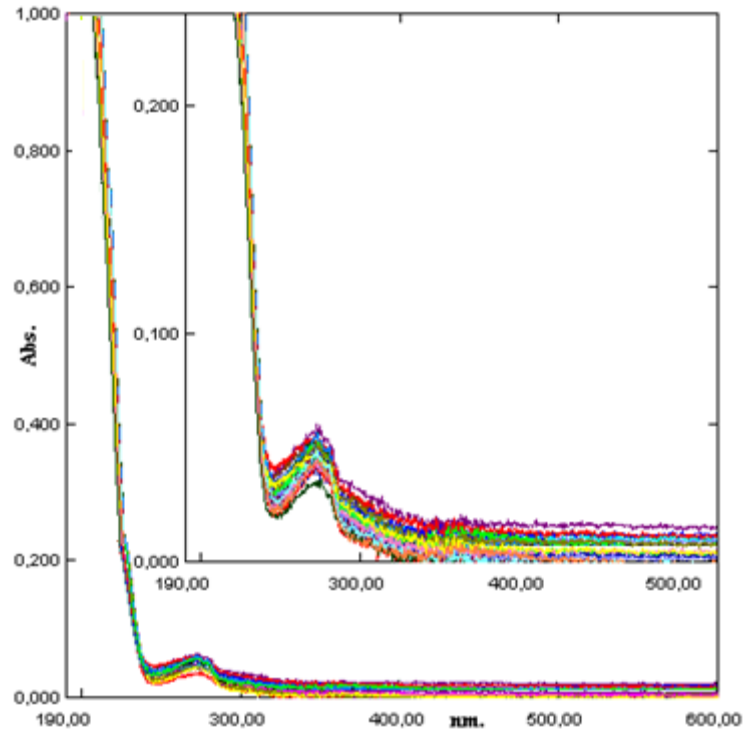
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorpsiyon ($\lambda_{max.}=273nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorpsiyon ($\lambda_{max.}=273nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,55E-04 | 0,141 | 1 _{MPH} | 10 | 1,36E-04 | 0,135 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,52E-04 | 0,138 | 2 _{MPH} | 20 | 1,39E-04 | 0,139 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,49E-04 | 0,133 | 3 _{MPH} | 30 | 1,41E-04 | 0,142 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,44E-04 | 0,126 | 4 _{MPH} | 40 | 1,43E-04 | 0,145 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,38E-04 | 0,118 | 5 _{MPH} | 50 | 1,55E-04 | 0,148 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,33E-04 | 0,111 | 6 _{MPH} | 60 | 1,60E-04 | 0,152 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,29E-04 | 0,105 | 7 _{MPH} | 120 | 1,65E-04 | 0,156 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,24E-04 | 0,099 | 8 _{MPH} | 180 | 1,71E-04 | 0,160 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,19E-04 | 0,092 | 9 _{MPH} | 240 | 1,77E-04 | 0,164 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,14E-04 | 0,085 | 10 _{MPH} | 300 | 1,80E-04 | 0,169 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,11E-04 | 0,080 | 11 _{MPH} | 360 | 1,82E-04 | 0,172 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,07E-04 | 0,074 | 12 _{MPH} | 420 | 1,85E-04 | 0,175 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,03E-04 | 0,076 | 13 _{MPH} | 480 | 1,87E-04 | 0,178 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,96E-05 | 0,072 | 14 _{MPH} | 540 | 1,89E-04 | 0,181 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,82E-05 | 0,069 | 15 _{MPH} | 600 | 1,89E-04 | 0,181 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,76E-05 | 0,062 | 16 _{MPH} | 660 | 1,89E-04 | 0,181 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,63E-05 | 0,055 | 17 _{MPH} | 720 | 1,90E-04 | 0,180 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,27E-05 | 0,051 | 18 _{MPH} | 780 | 1,90E-04 | 0,180 |
| 19 _{MSU} | 840 | 8,84E-05 | 0,046 | 19 _{MPH} | 840 | 1,90E-04 | 0,180 |
| 20 _{MSU} | 900 | 8,48E-05 | 0,040 | 20 _{MPH} | 900 | 1,90E-04 | 0,181 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,27E-05 | 0,038 | 21 _{MPH} | 960 | 1,90E-04 | 0,181 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,18E-05 | 0,034 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,90E-04 | 0,181 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,60E-05 | 0,030 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,92E-04 | 0,181 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,24E-05 | 0,028 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,92E-04 | 0,180 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,17E-05 | 0,026 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,92E-04 | 0,180 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,10E-05 | 0,025 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,92E-04 | 0,180 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,09E-05 | 0,024 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,92E-04 | 0,180 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,09E-05 | 0,024 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,92E-04 | 0,180 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,08E-05 | 0,023 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,92E-04 | 0,180 |



(a)

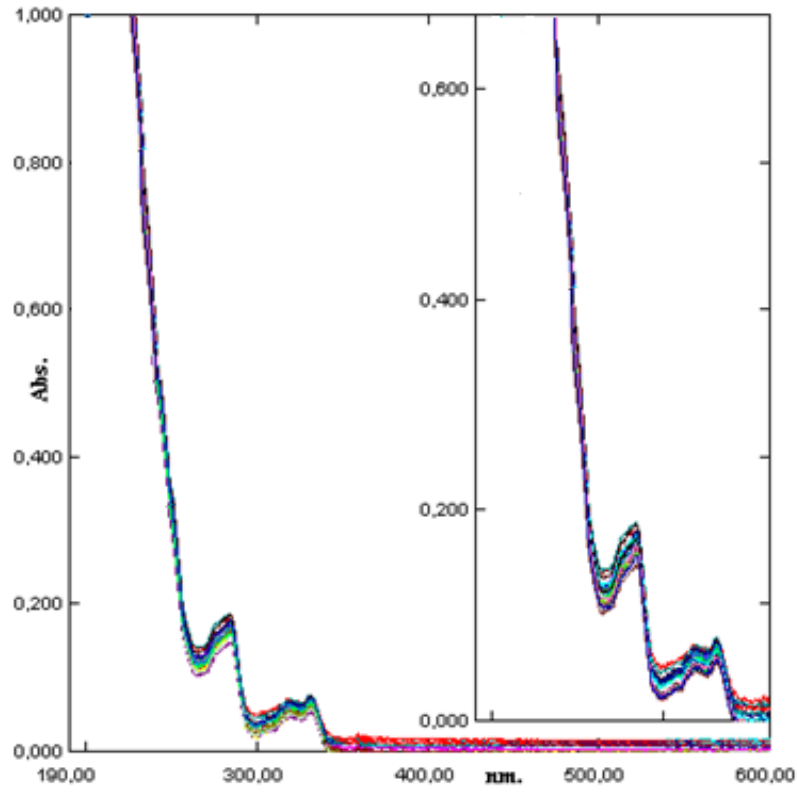


(b)



(c)

Şekil 4.160. (a) Metforminün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273 \text{ nm}$)
 (b) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 287 \text{ nm}$)
 (c) Metformin- Fenofibrat + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273 \text{ nm}$)



Şekil 4.161. Metformin-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273 \text{ nm}$)

Çizelge 4.70'deki veriler kullanılarak Metformin-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.71'de verilmiştir. Çizelge 4.71'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.162'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.163'da verilmiştir. Yine Çizelge 4.71'deki salınan Metformin-Fenofibratın miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.164'de, pH=3'teki salınan Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.165'de, selülozdan salınan Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.166'de, pH=3'teki Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.167'de verilmiştir.

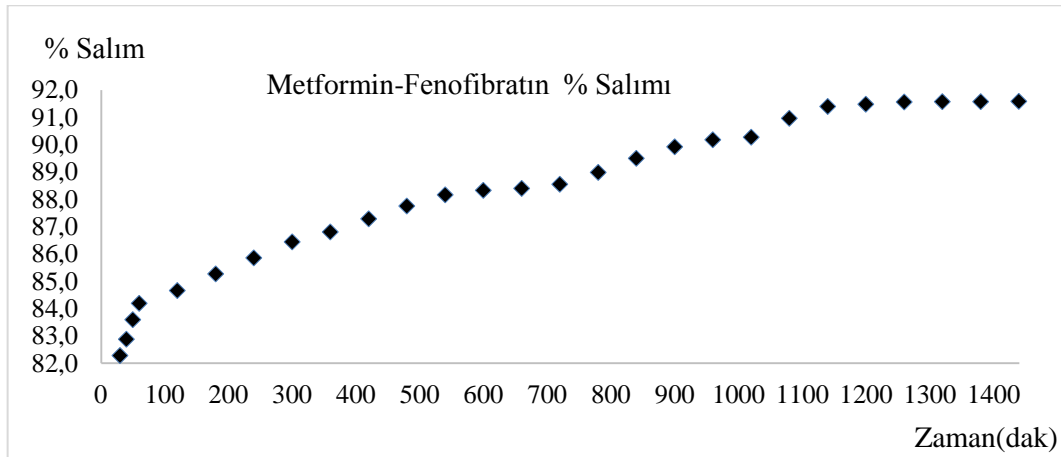
Çizelge 4.71. Metformin-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metformin-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,55E-04 | 0,141 | 8,41E-04 | 81,57 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,52E-04 | 0,138 | 8,41E-04 | 81,93 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,49E-04 | 0,133 | 8,41E-04 | 82,28 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,44E-04 | 0,126 | 8,41E-04 | 82,88 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,38E-04 | 0,118 | 8,41E-04 | 83,59 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,33E-04 | 0,111 | 8,41E-04 | 84,19 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,29E-04 | 0,105 | 8,41E-04 | 84,66 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,24E-04 | 0,099 | 8,41E-04 | 85,26 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,19E-04 | 0,092 | 8,41E-04 | 85,85 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,14E-04 | 0,085 | 8,41E-04 | 86,44 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,11E-04 | 0,080 | 8,41E-04 | 86,80 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,07E-04 | 0,074 | 8,41E-04 | 87,28 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,03E-04 | 0,076 | 8,41E-04 | 87,75 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,96E-05 | 0,072 | 8,41E-04 | 88,16 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,82E-05 | 0,069 | 8,41E-04 | 88,32 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,76E-05 | 0,062 | 8,41E-04 | 88,39 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,63E-05 | 0,055 | 8,41E-04 | 88,55 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,27E-05 | 0,051 | 8,41E-04 | 88,98 |
| 19 _{MSU} | 840 | 8,84E-05 | 0,046 | 8,41E-04 | 89,49 |
| 20 _{MSU} | 900 | 8,48E-05 | 0,040 | 8,41E-04 | 89,92 |
| 21 _{MSU} | 960 | 8,27E-05 | 0,038 | 8,41E-04 | 90,17 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 8,18E-05 | 0,034 | 8,41E-04 | 90,27 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 7,60E-05 | 0,030 | 8,41E-04 | 90,96 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 7,24E-05 | 0,028 | 8,41E-04 | 91,39 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 7,17E-05 | 0,026 | 8,41E-04 | 91,47 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 7,10E-05 | 0,025 | 8,41E-04 | 91,56 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 7,09E-05 | 0,024 | 8,41E-04 | 91,57 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 7,09E-05 | 0,024 | 8,41E-04 | 91,57 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 7,08E-05 | 0,023 | 8,41E-04 | 91,58 |
| Metformin- Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,36E-04 | 0,135 | 8,41E-04 | 83,83 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,39E-04 | 0,139 | 8,41E-04 | 83,47 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,41E-04 | 0,142 | 8,41E-04 | 83,23 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,43E-04 | 0,145 | 8,41E-04 | 83,00 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,55E-04 | 0,148 | 8,41E-04 | 82,16 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,60E-04 | 0,152 | 8,41E-04 | 81,45 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,65E-04 | 0,156 | 8,41E-04 | 80,38 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,71E-04 | 0,160 | 8,41E-04 | 79,67 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,77E-04 | 0,164 | 8,41E-04 | 78,95 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,80E-04 | 0,169 | 8,41E-04 | 78,60 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,82E-04 | 0,172 | 8,41E-04 | 78,36 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,85E-04 | 0,175 | 8,41E-04 | 78,00 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,87E-04 | 0,178 | 8,41E-04 | 77,76 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,89E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,53 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,89E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,53 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,89E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,53 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,90E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,41 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,90E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,41 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,90E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,41 |

Çizelge 4.71'in devamı

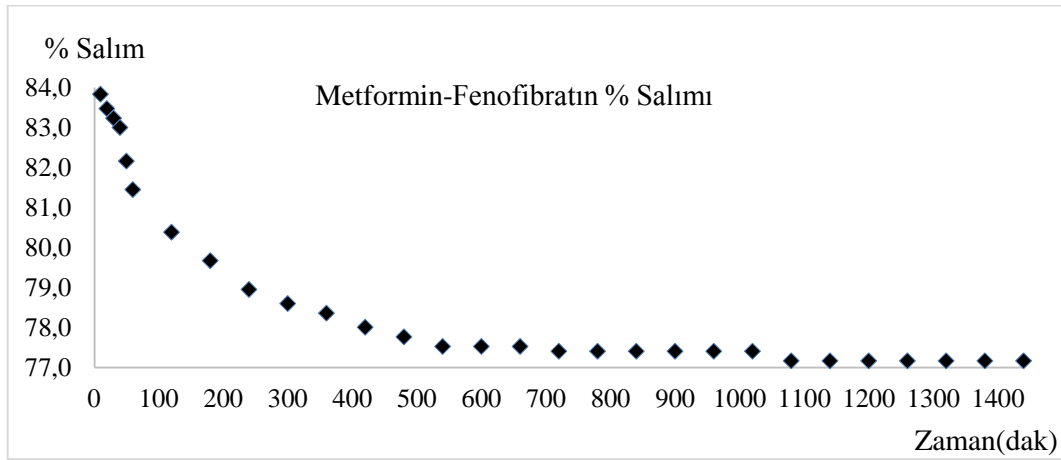
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 1,90E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,41 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,90E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,41 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,90E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,41 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,92E-04 | 0,181 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,92E-04 | 0,180 | 8,41E-04 | 77,17 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



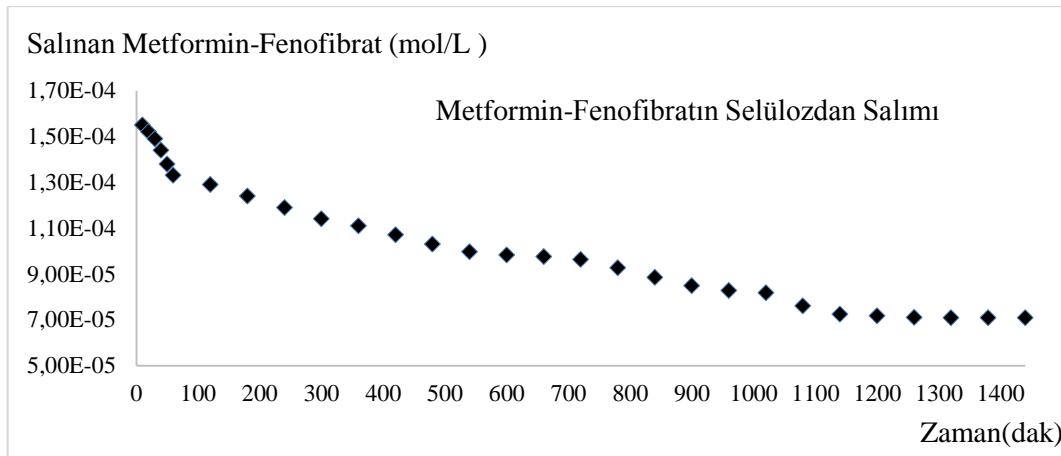
Şekil 4.162. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.162'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



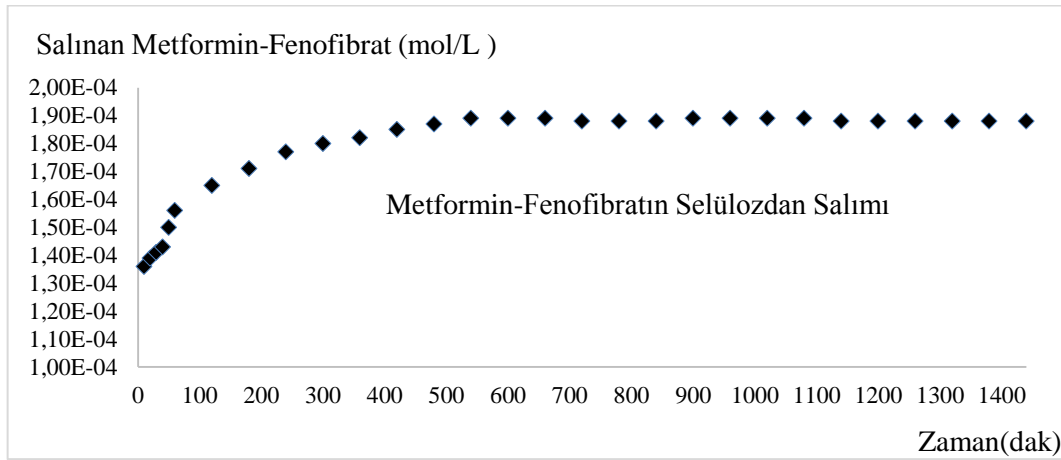
Şekil 4.163. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Fenofibratın % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.163'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Fenofibratın % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



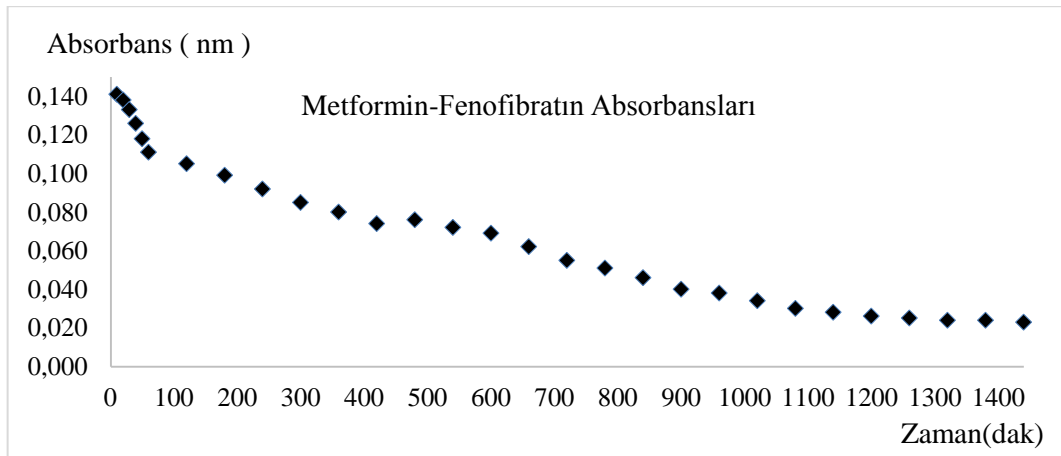
Şekil 4.164. Selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.164'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1200. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



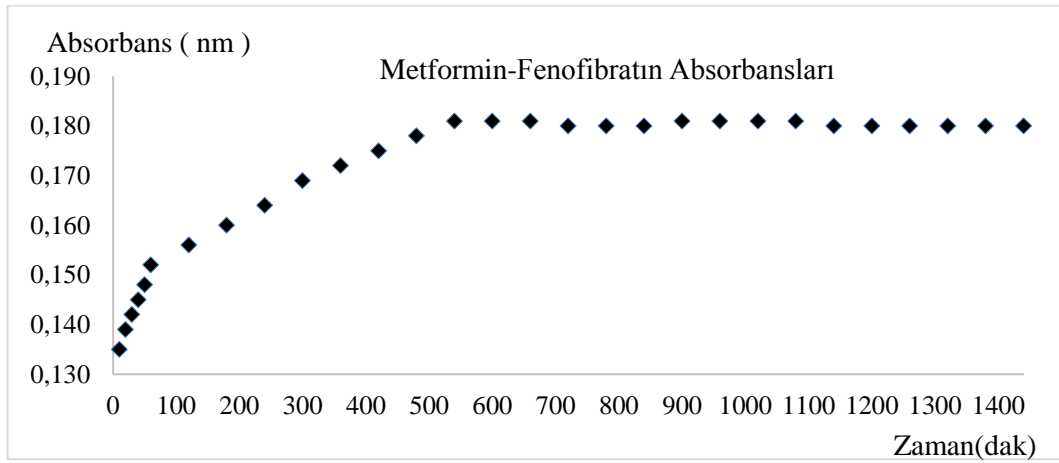
Şekil 4.165. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.165'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.166. Selülozdan salınan desorplanan Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.166'ya göre selülozdan salınan Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.167. Selülozdan salınan desorplanan Metformin-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.167'ye göre selülozdan salınan Metformin-Fenofibratın pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 600.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7. İlaç Moleküllerinin Üçlü Etkileşimleri

4.7.1. Atenolol–Metformin-Gemfibrozil

4.7.1.1.Atenolol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Balon jopenin içine Bölüm 4.5.1.1'de anlatıldığı gibi hazırlanan Atenolol stok çözeltisinden 50 mL, Metformin stok çözeltisinden 50 mL ve Gemfibrozil stok çözeltisinden 50 mL alınarak karıştırılmıştır. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil 150 mL

stok çözeltisini hazırlamak için molarite hesaplama formülü olan Eşitlik 4.5 kullanılmıştır. Hesaplama aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

$$M_T \times V_T = M_1 \times V_1 + M_2 \times V_2 + M_3 \times V_3 \quad (4.5)$$

(4.5) no' lu eşitlikte;

M_1 =Atenololün derişimi (mol/L) V_1 = Atenololün hacmi (L)

M_2 = Metforminin derişimi (mol/L) V_2 = Metforminin hacmi (L)

M_3 = Gemfibrozilin derişimi (mol/L) V_3 = Gemfibrozilin hacmi (L)

M_T =Toplam derişimi (mol/L) V_T = Hazırlanmak istenilen toplam hacim (L)

miktarını ifade etmektedir.

$$M_T = \frac{3,754 \times 10^{-3} \times 50 \text{ mL} + 7,742 \times 10^{-3} \times 50 \text{ mL} + 3,994 \times 10^{-3} \times 50 \text{ mL}}{150 \text{ mL}}$$

$$M_T = 5,163 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$$

Atenolol-Metformin-Gemfibrozil stok çözeltisinden seyreltme yöntemiyle 10 adet standart Atenolol-Metformin-Gemfibrozil çözeltileri Eşitlik 4.2 kullanılarak aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır.

$5,163 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltilerden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,032 \times 10^{-4}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol-Metformin-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.72'de verilmiştir.

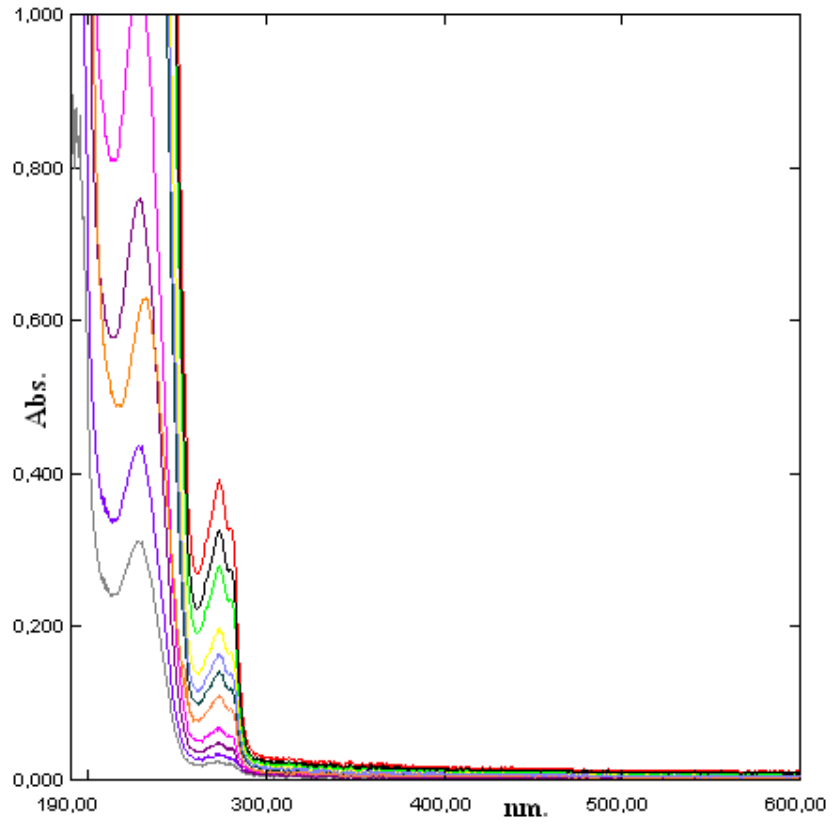
Çizelge 4.72. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Atenolol-Metformin-Gemfibrozil | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,03E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,07E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,10E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,13E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,16E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 6,20E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 7,23E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 8,26E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 9,29E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,03E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,14E-03 |

4.7.1.2. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 1.5'e göre bulunan $5,163 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol-Metformin-Gemfibrozil çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol-Metformin-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.168' de görülmektedir.

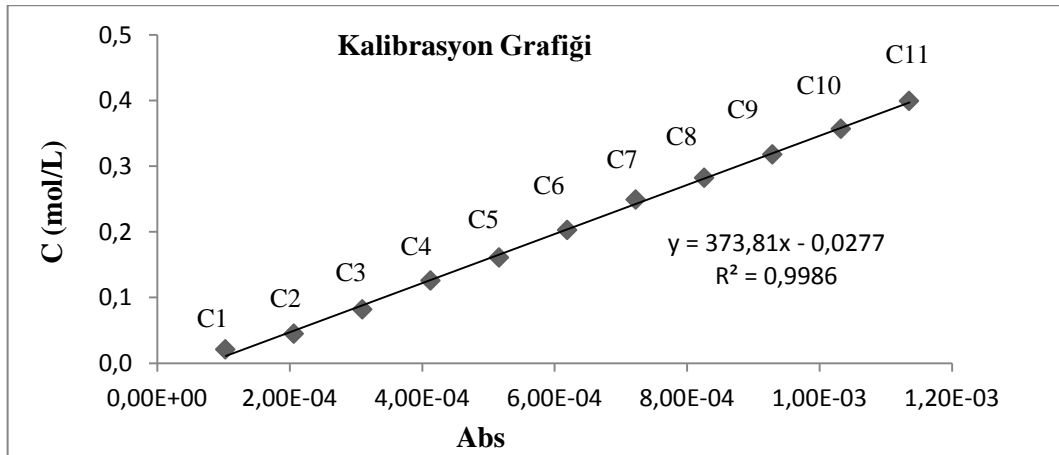


Şekil 4.168. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm)

Şekil 4.168'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=273,5$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.73'de verilmiştir. Çizelge 4.73'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.169'da verilmiştir.

Çizelge 4.73. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|---------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max}=273,5\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,03E-04 | 0,139 |
| C ₂ | 2,07E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 3,10E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 4,13E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 5,16E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 6,20E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 7,23E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 8,26E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 9,29E-04 | 0,484 |
| C ₁₀ | 1,03E-03 | 0,528 |
| C ₁₁ | 1,14E-03 | 0,582 |



Şekil 4.169. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=273,5\text{ nm}$)

4.7.1.3. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

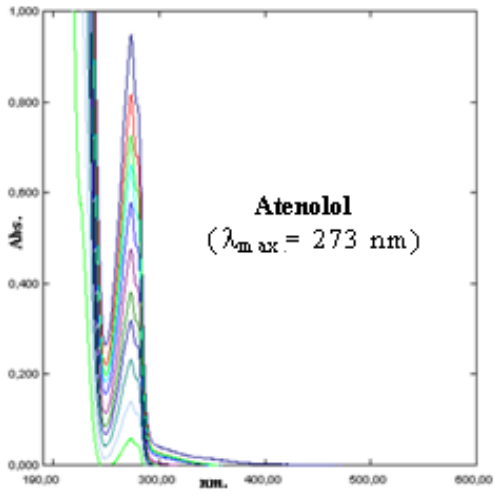
Selüloza Atenolol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.170'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.74'de verilmiştir. Şekil 4.169'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.74'de verilmiştir.

4.7.1.4. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

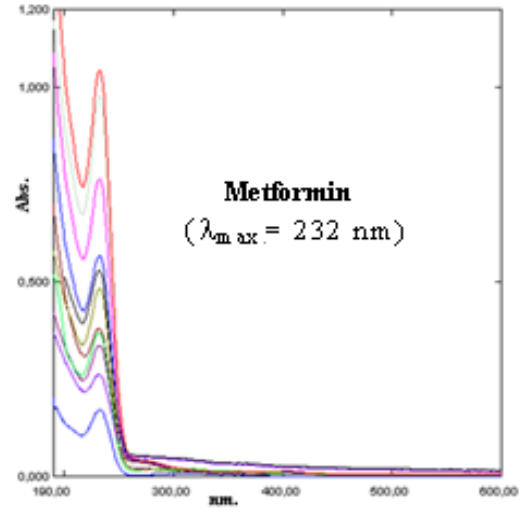
Selüloza Atenolol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.171'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.74'de verilmiştir. Şekil 4.169'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.74'de verilmiştir.

Çizelge 4.74. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbands ve derişimleri

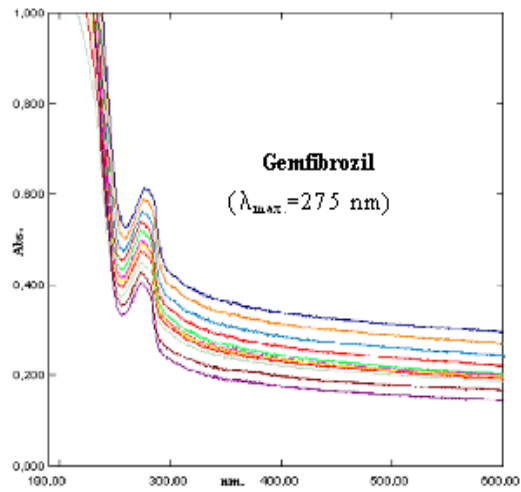
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,41E-05 | 0,063 | 1 _{MPH} | 10 | 1,09E-04 | 0,380 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,38E-05 | 0,062 | 2 _{MPH} | 20 | 1,09E-04 | 0,382 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,35E-05 | 0,061 | 3 _{MPH} | 30 | 1,10E-04 | 0,384 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,33E-05 | 0,060 | 4 _{MPH} | 40 | 1,10E-04 | 0,385 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,27E-05 | 0,058 | 5 _{MPH} | 50 | 1,10E-04 | 0,386 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,22E-05 | 0,056 | 6 _{MPH} | 60 | 1,11E-04 | 0,387 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,19E-05 | 0,055 | 7 _{MPH} | 120 | 1,11E-04 | 0,387 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,14E-05 | 0,053 | 8 _{MPH} | 180 | 1,11E-04 | 0,387 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,09E-05 | 0,051 | 9 _{MPH} | 240 | 1,11E-04 | 0,388 |
| 10 _{MSU} | 300 | 2,06E-05 | 0,050 | 10 _{MPH} | 300 | 1,11E-04 | 0,388 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,98E-05 | 0,047 | 11 _{MPH} | 360 | 1,12E-04 | 0,390 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,95E-05 | 0,046 | 12 _{MPH} | 420 | 1,13E-04 | 0,393 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,90E-05 | 0,044 | 13 _{MPH} | 480 | 1,13E-04 | 0,395 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,79E-05 | 0,040 | 14 _{MPH} | 540 | 1,14E-04 | 0,396 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,74E-05 | 0,038 | 15 _{MPH} | 600 | 1,14E-04 | 0,398 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-05 | 0,035 | 16 _{MPH} | 660 | 1,14E-04 | 0,398 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,58E-05 | 0,032 | 17 _{MPH} | 720 | 1,14E-04 | 0,400 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,50E-05 | 0,029 | 18 _{MPH} | 780 | 1,15E-04 | 0,401 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,42E-05 | 0,026 | 19 _{MPH} | 840 | 1,15E-04 | 0,402 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,31E-05 | 0,022 | 20 _{MPH} | 900 | 1,15E-04 | 0,404 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,26E-05 | 0,020 | 21 _{MPH} | 960 | 1,16E-04 | 0,404 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,20E-05 | 0,018 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,16E-04 | 0,405 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,12E-05 | 0,015 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,16E-04 | 0,406 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,04E-05 | 0,012 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,16E-04 | 0,408 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-05 | 0,011 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,17E-04 | 0,408 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,90E-06 | 0,010 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,17E-04 | 0,410 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,63E-06 | 0,009 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,17E-05 | 0,412 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,36E-06 | 0,008 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,17E-04 | 0,412 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,36E-06 | 0,008 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,17E-04 | 0,412 |



(a)

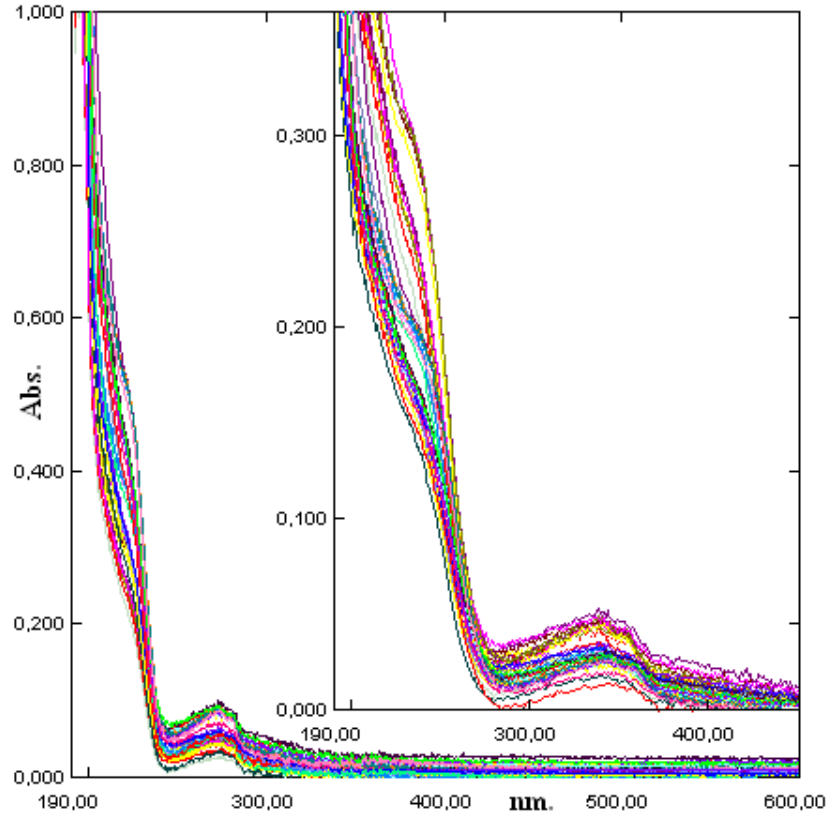


(b)



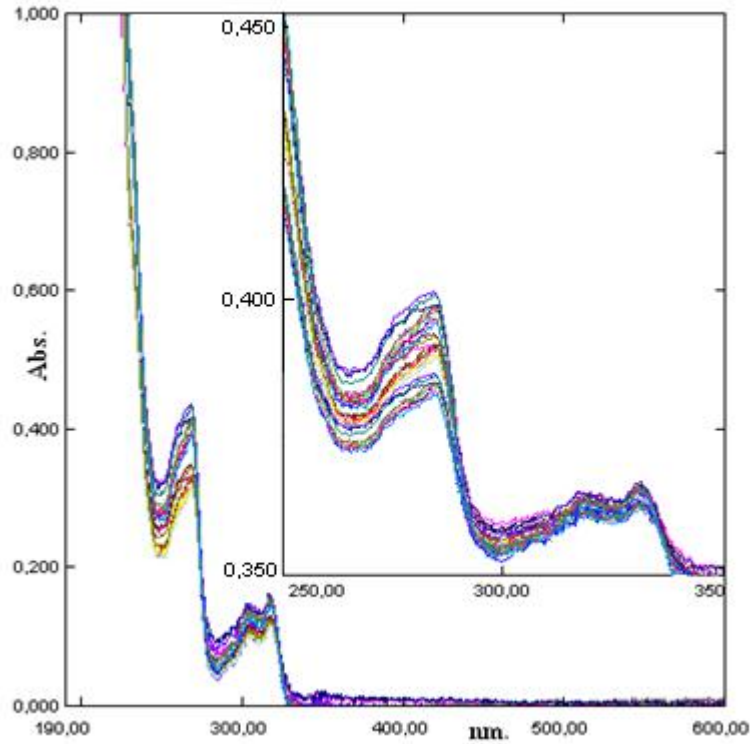
(c)

Şekil 4.170. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273$ nm)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232$ nm)
 (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 275$ nm)



(d)

Şekil 4.170 (devam). (d) Atenolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.}=273,5$ nm)



Şekil 4.171. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273,5$ nm)

Çizelge 4.74'deki veriler kullanılarak Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.75'de verilmiştir. Çizelge 4.75'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.172'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.173'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.75'deki salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.174'de, pH=3'teki salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.175'de, selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.176'da, pH=3'teki Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.177'de verilmiştir.

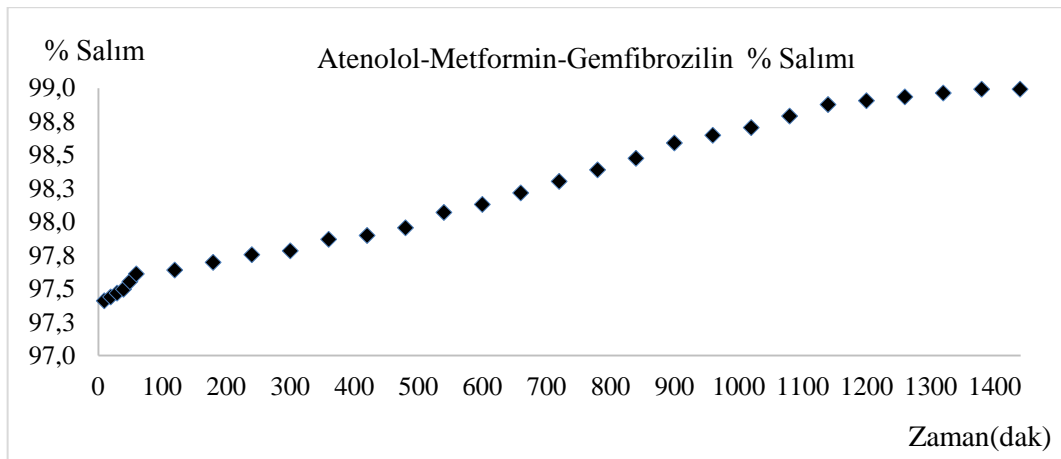
Çizelge 4.75. Atenolol-Metformin-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol-Metformin-Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,41E-05 | 0,063 | 9,29E-04 | 97,41 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,38E-05 | 0,062 | 9,29E-04 | 97,44 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,35E-05 | 0,061 | 9,29E-04 | 97,47 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,33E-05 | 0,060 | 9,29E-04 | 97,49 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,27E-05 | 0,058 | 9,29E-04 | 97,55 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,22E-05 | 0,056 | 9,29E-04 | 97,61 |
| 7 _{MSU} | 120 | 2,19E-05 | 0,055 | 9,29E-04 | 97,64 |
| 8 _{MSU} | 180 | 2,14E-05 | 0,053 | 9,29E-04 | 97,70 |
| 9 _{MSU} | 240 | 2,09E-05 | 0,051 | 9,29E-04 | 97,75 |
| 10 _{MSU} | 300 | 2,06E-05 | 0,050 | 9,29E-04 | 97,78 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,98E-05 | 0,047 | 9,29E-04 | 97,87 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,95E-05 | 0,046 | 9,29E-04 | 97,90 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,90E-05 | 0,044 | 9,29E-04 | 97,96 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,79E-05 | 0,040 | 9,29E-04 | 98,07 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,74E-05 | 0,038 | 9,29E-04 | 98,13 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,66E-05 | 0,035 | 9,29E-04 | 98,21 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,58E-05 | 0,032 | 9,29E-04 | 98,30 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,50E-05 | 0,029 | 9,29E-04 | 98,39 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,42E-05 | 0,026 | 9,29E-04 | 98,47 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,31E-05 | 0,022 | 9,29E-04 | 98,59 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,26E-05 | 0,020 | 9,29E-04 | 98,65 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,20E-05 | 0,018 | 9,29E-04 | 98,70 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,12E-05 | 0,015 | 9,29E-04 | 98,79 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,04E-05 | 0,012 | 9,29E-04 | 98,88 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-05 | 0,011 | 9,29E-04 | 98,91 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,90E-06 | 0,010 | 9,29E-04 | 98,93 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,63E-06 | 0,009 | 9,29E-04 | 98,96 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,36E-06 | 0,008 | 9,29E-04 | 98,99 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,36E-06 | 0,008 | 9,29E-04 | 98,99 |
| Atenolol-Metformin-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,09E-04 | 0,380 | 9,29E-04 | 88,28 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,09E-04 | 0,382 | 9,29E-04 | 88,22 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,10E-04 | 0,384 | 9,29E-04 | 88,16 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,10E-04 | 0,385 | 9,29E-04 | 88,14 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,10E-04 | 0,386 | 9,29E-04 | 88,11 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,11E-04 | 0,387 | 9,29E-04 | 88,08 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,11E-04 | 0,387 | 9,29E-04 | 88,08 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,11E-04 | 0,387 | 9,29E-04 | 88,08 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,11E-04 | 0,388 | 9,29E-04 | 88,05 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,11E-04 | 0,388 | 9,29E-04 | 88,05 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,12E-04 | 0,390 | 9,29E-04 | 87,99 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,13E-04 | 0,395 | 9,29E-04 | 87,85 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,13E-04 | 0,396 | 9,29E-04 | 87,82 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,14E-04 | 0,398 | 9,29E-04 | 87,76 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,14E-04 | 0,398 | 9,29E-04 | 87,76 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,14E-04 | 0,400 | 9,29E-04 | 87,70 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,14E-04 | 0,401 | 9,29E-04 | 87,67 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,15E-04 | 0,402 | 9,29E-04 | 87,65 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,15E-04 | 0,404 | 9,29E-04 | 87,59 |

Çizelge 4.67'nin devamı

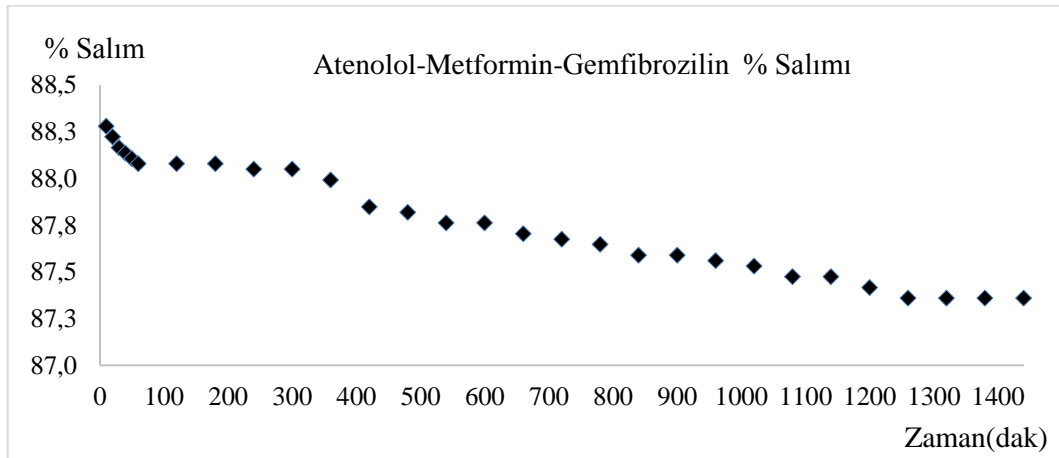
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 1,15E-04 | 0,404 | 9,29E-04 | 87,59 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,16E-04 | 0,405 | 9,29E-04 | 87,56 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,16E-04 | 0,406 | 9,29E-04 | 87,53 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,16E-04 | 0,408 | 9,29E-04 | 87,47 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,16E-04 | 0,408 | 9,29E-04 | 87,47 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,17E-04 | 0,410 | 9,29E-04 | 87,42 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,17E-04 | 0,412 | 9,29E-04 | 87,36 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,17E-05 | 0,412 | 9,29E-04 | 87,36 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,17E-04 | 0,412 | 9,29E-04 | 87,36 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,17E-04 | 0,412 | 9,29E-04 | 87,36 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C_0 : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



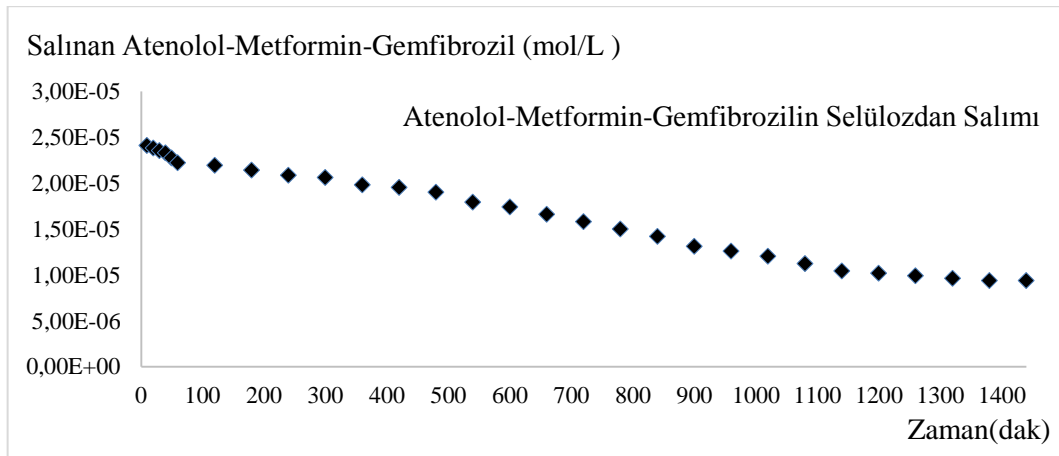
Şekil 4.172. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.172'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



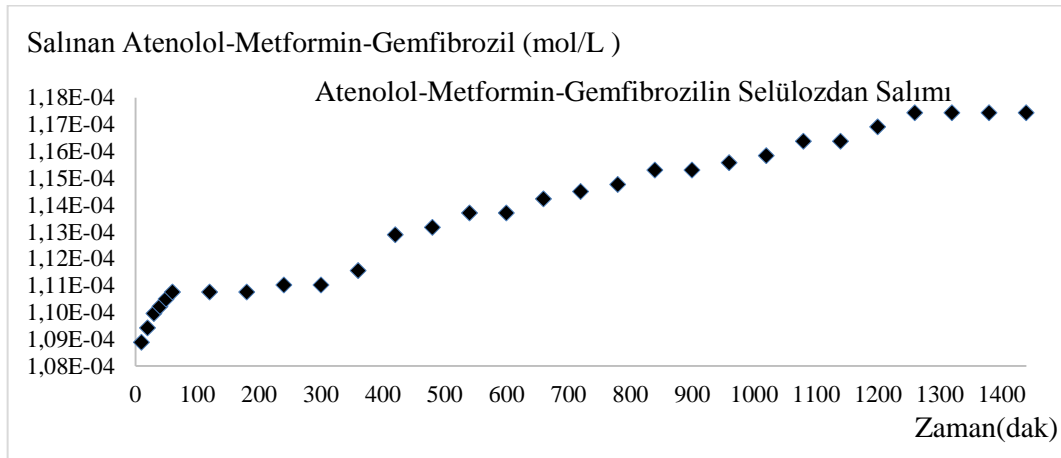
Şekil 4.173. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.173'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



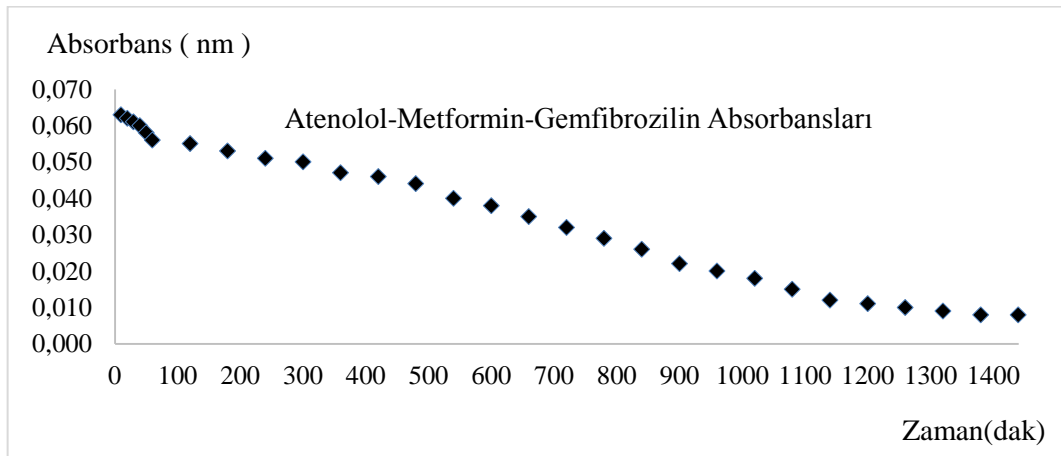
Şekil 4.174. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.174'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



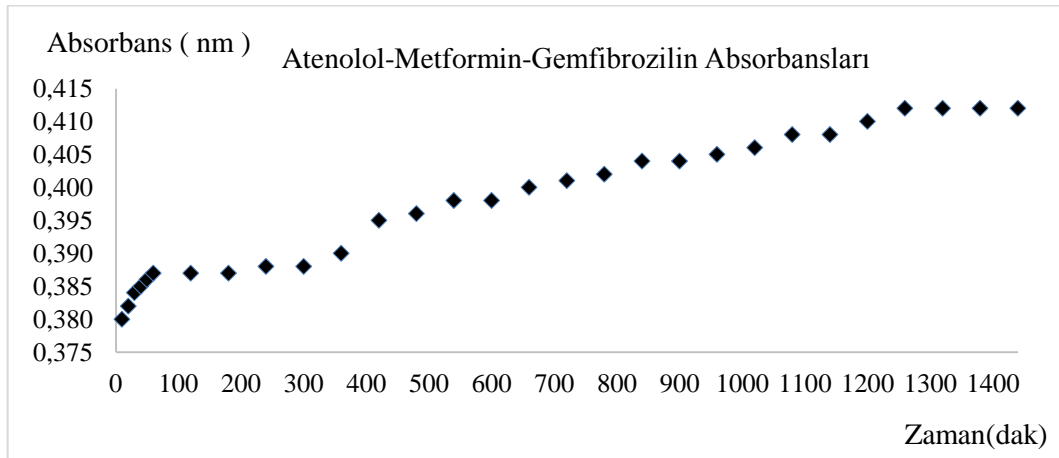
Şekil 4.175. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.175'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.176. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.176'ya göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.177. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin pH=3'teki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.177'ye göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Gemfibrozil pH=3'te absorbanlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7.2. Atenolol–Metformin-Fenofibrat

4.7.2.1.Atenolol-Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Atenolol-Metformin–Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.5 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$4,755 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $9,511 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Atenolol-Metformin-Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.76'da verilmiştir.

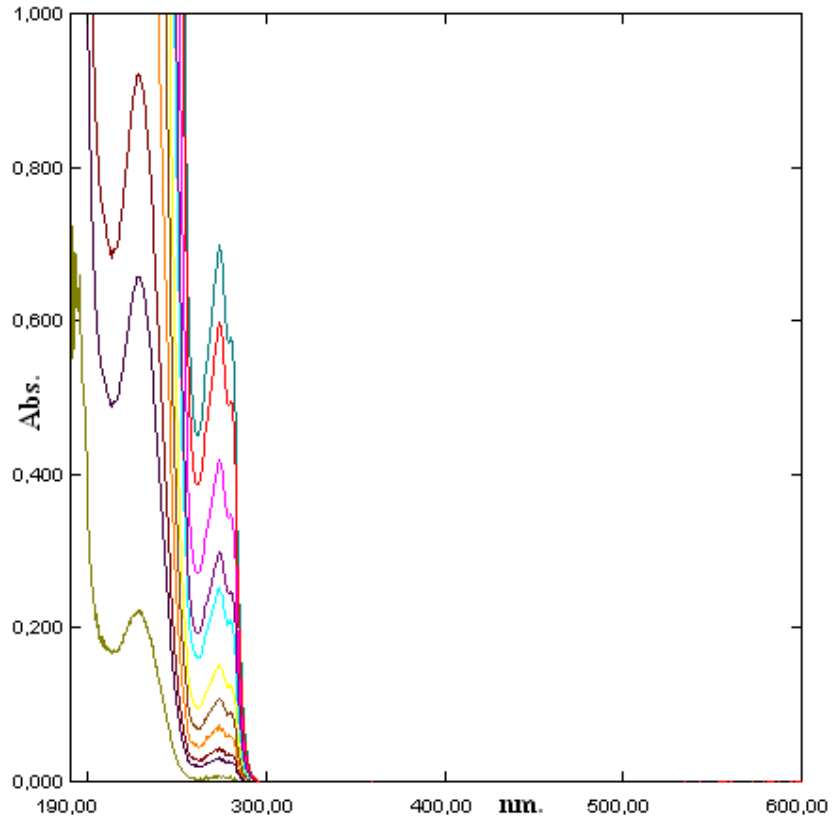
Çizelge 4.76. Atenolol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri

| Atenolol-Metformin-Fenofibrat | | |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 9,51E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,90E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,85E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,80E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 4,76E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 5,71E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 6,66E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 7,61E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 8,56E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 9,51E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,05E-03 |

4.7.2.2. Atenolol-Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.2.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.5'e göre bulunan $4,755 \times 10^{-3}$ mol/L stok Atenolol-Metformin-Fenofibrat çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Atenolol-Metformin-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.178' de görülmektedir.

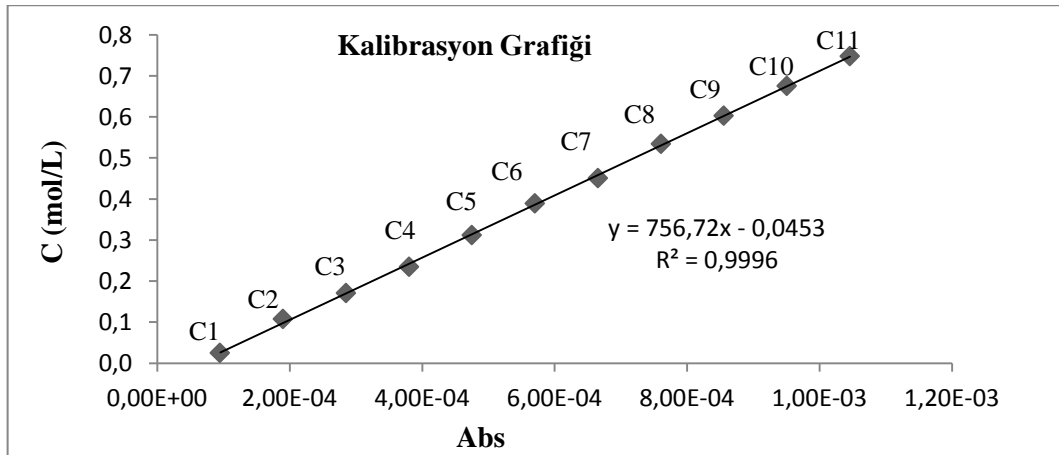


Şekil 4.178. Atenolol-Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm)

Şekil 4.178'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=273$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.77'da verilmiştir. Çizelge 4.77'deki derişim ve absorbansların grafiği çizilerek Şekil 4.179'da verilmiştir.

Çizelge 4.77. Atenolol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=273\text{nm}$ | |
| C ₁ | 9,51E-05 | 0,025 |
| C ₂ | 1,90E-04 | 0,108 |
| C ₃ | 2,85E-04 | 0,171 |
| C ₄ | 3,80E-04 | 0,235 |
| C ₅ | 4,76E-04 | 0,312 |
| C ₆ | 5,71E-04 | 0,389 |
| C ₇ | 6,66E-04 | 0,451 |
| C ₈ | 7,61E-04 | 0,534 |
| C ₉ | 8,56E-04 | 0,603 |
| C ₁₀ | 9,51E-04 | 0,675 |
| C ₁₁ | 1,05E-03 | 0,748 |



Şekil 4.179. Atenolol-Metformin-Gemfibrozilin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273\text{ nm}$)

4.7.2.3. Atenolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

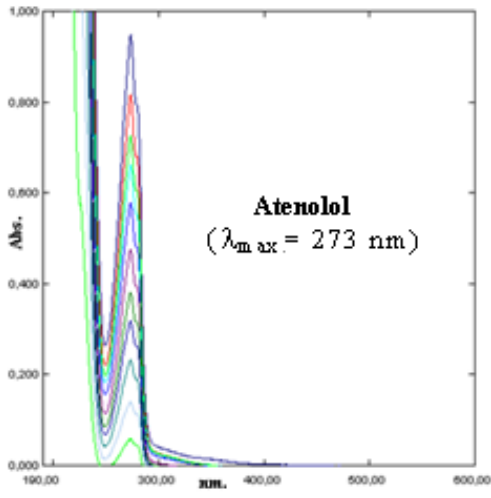
Selüloza Atenolol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.180'da, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.78'de verilmiştir. Şekil 4.179'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.78'de verilmiştir.

4.7.2.4. Atenolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

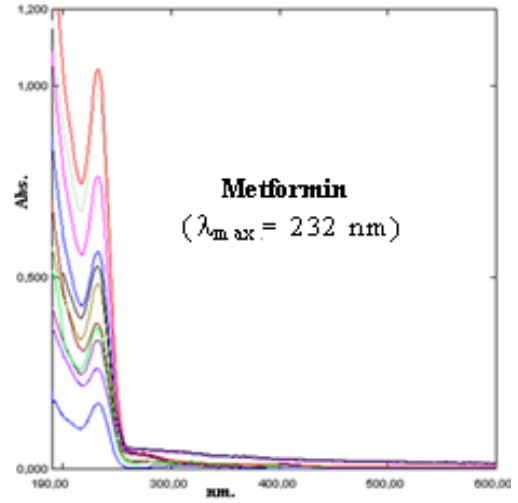
Selüloza Atenolol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.181'de, bu spektrumların 273 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.78'de verilmiştir. Şekil 4.179'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.78'de verilmiştir.

Çizelge 4.78. Atenolol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

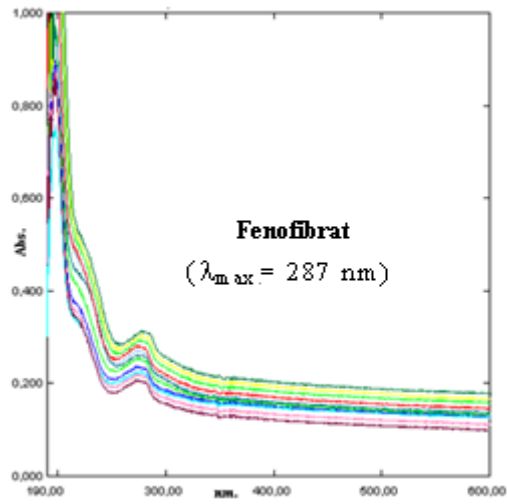
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,25E-04 | 0,215 | 1 _{MPH} | 10 | 2,91E-05 | 0,067 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,19E-04 | 0,211 | 2 _{MPH} | 20 | 3,44E-05 | 0,071 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,14E-04 | 0,207 | 3 _{MPH} | 30 | 3,83E-05 | 0,074 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,11E-04 | 0,205 | 4 _{MPH} | 40 | 4,36E-05 | 0,078 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,05E-04 | 0,200 | 5 _{MPH} | 50 | 4,63E-05 | 0,080 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,01E-04 | 0,197 | 6 _{MPH} | 60 | 4,76E-05 | 0,081 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,94E-04 | 0,192 | 7 _{MPH} | 120 | 5,02E-05 | 0,083 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,89E-04 | 0,188 | 8 _{MPH} | 180 | 5,15E-05 | 0,084 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,85E-04 | 0,185 | 9 _{MPH} | 240 | 5,15E-05 | 0,084 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,77E-04 | 0,179 | 10 _{MPH} | 300 | 5,29E-05 | 0,085 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,70E-04 | 0,174 | 11 _{MPH} | 360 | 5,68E-05 | 0,088 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,63E-04 | 0,168 | 12 _{MPH} | 420 | 6,34E-05 | 0,093 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,56E-04 | 0,163 | 13 _{MPH} | 480 | 6,61E-05 | 0,095 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,48E-04 | 0,157 | 14 _{MPH} | 540 | 7,00E-05 | 0,098 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,41E-04 | 0,152 | 15 _{MPH} | 600 | 7,40E-05 | 0,101 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,37E-04 | 0,149 | 16 _{MPH} | 660 | 7,93E-05 | 0,105 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,33E-04 | 0,146 | 17 _{MPH} | 720 | 8,33E-05 | 0,108 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,28E-04 | 0,142 | 18 _{MPH} | 780 | 8,85E-05 | 0,112 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,24E-04 | 0,139 | 19 _{MPH} | 840 | 9,25E-05 | 0,115 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,19E-04 | 0,135 | 20 _{MPH} | 900 | 9,51E-05 | 0,117 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,14E-04 | 0,131 | 21 _{MPH} | 960 | 9,91E-05 | 0,120 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,10E-04 | 0,128 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,02E-04 | 0,122 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,06E-04 | 0,125 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,06E-04 | 0,125 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,02E-04 | 0,122 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,08E-04 | 0,127 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-04 | 0,122 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,12E-04 | 0,130 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,78E-05 | 0,119 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,15E-04 | 0,132 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,78E-05 | 0,119 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,19E-04 | 0,135 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,65E-05 | 0,118 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,22E-04 | 0,137 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,65E-05 | 0,118 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,23E-04 | 0,138 |



(a)

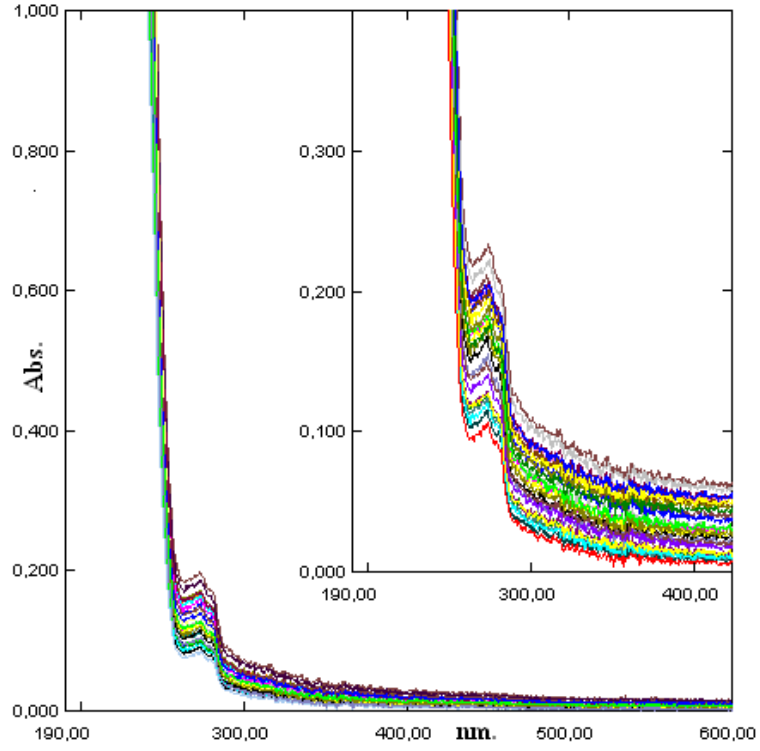


(b)



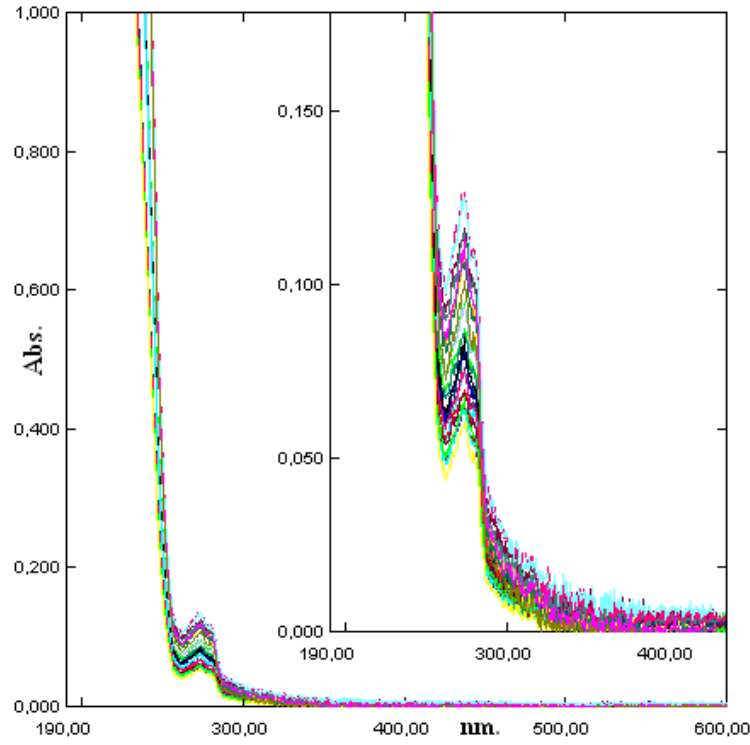
(c)

Şekil 4.180. (a) Atenololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273$ nm)
(b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232$ nm)
(c) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 287$ nm)



(d)

Şekil 4.180 (devam). (d) Atenolol-Metformin-Fenofibrat + seluloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 273 \text{ nm}$)



Şekil 4.181. Atenolol-Metformin-Fenofibrat+selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}=273$ nm)

Çizelge 4.78'deki veriler kullanılarak Atenolol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.79'da verilmiştir. Çizelge 4.79'daki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.182'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.183'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.79'daki salınan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.184'de, pH=3'teki salınan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.185'de, selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.186'da, pH=3'teki Atenolol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.187'de verilmiştir.

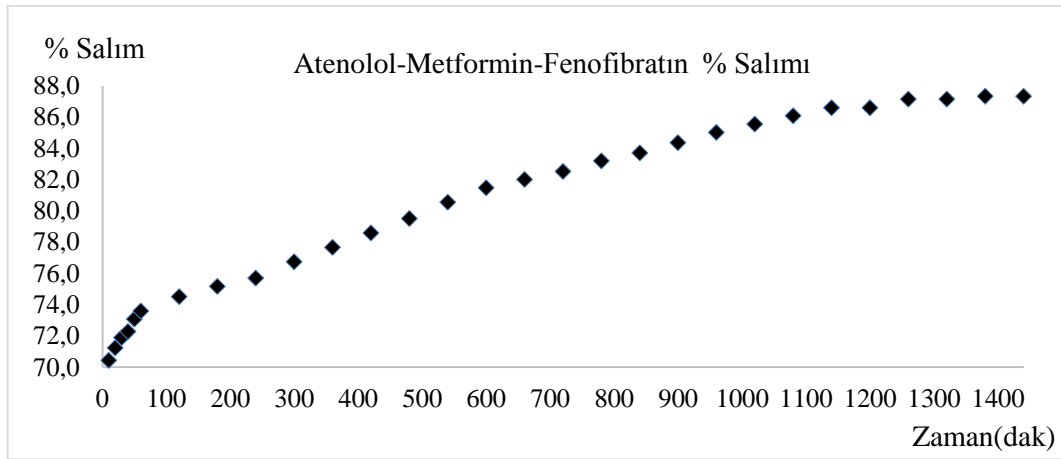
Çizelge 4.79. Atenolol-Metformin-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|---|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Atenolol-Metformin-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 2,25E-04 | 0,215 | 7,61E-04 | 70,43 |
| 2 _{MSU} | 20 | 2,19E-04 | 0,211 | 7,61E-04 | 71,22 |
| 3 _{MSU} | 30 | 2,14E-04 | 0,207 | 7,61E-04 | 71,88 |
| 4 _{MSU} | 40 | 2,11E-04 | 0,205 | 7,61E-04 | 72,27 |
| 5 _{MSU} | 50 | 2,05E-04 | 0,200 | 7,61E-04 | 73,06 |
| 6 _{MSU} | 60 | 2,01E-04 | 0,197 | 7,61E-04 | 73,59 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,94E-04 | 0,192 | 7,61E-04 | 74,51 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,89E-04 | 0,188 | 7,61E-04 | 75,16 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,85E-04 | 0,185 | 7,61E-04 | 75,69 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,77E-04 | 0,179 | 7,61E-04 | 76,74 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,70E-04 | 0,174 | 7,61E-04 | 77,66 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,63E-04 | 0,168 | 7,61E-04 | 78,58 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,56E-04 | 0,163 | 7,61E-04 | 79,50 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,48E-04 | 0,157 | 7,61E-04 | 80,55 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,41E-04 | 0,152 | 7,61E-04 | 81,47 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,37E-04 | 0,149 | 7,61E-04 | 82,00 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,33E-04 | 0,146 | 7,61E-04 | 82,52 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,28E-04 | 0,142 | 7,61E-04 | 83,18 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,24E-04 | 0,139 | 7,61E-04 | 83,71 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,19E-04 | 0,135 | 7,61E-04 | 84,36 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,14E-04 | 0,131 | 7,61E-04 | 85,02 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,10E-04 | 0,128 | 7,61E-04 | 85,55 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,06E-04 | 0,125 | 7,61E-04 | 86,07 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,02E-04 | 0,122 | 7,61E-04 | 86,60 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,02E-04 | 0,122 | 7,61E-04 | 86,60 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,78E-05 | 0,119 | 7,61E-04 | 87,15 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,78E-05 | 0,119 | 7,61E-04 | 87,15 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,65E-05 | 0,118 | 7,61E-04 | 87,32 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,65E-05 | 0,118 | 7,61E-04 | 87,32 |
| Atenolol-Metformin-Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 2,91E-05 | 0,067 | 7,61E-04 | 96,18 |
| 2 _{MPH} | 20 | 3,44E-05 | 0,071 | 7,61E-04 | 95,48 |
| 3 _{MPH} | 30 | 3,83E-05 | 0,074 | 7,61E-04 | 94,97 |
| 4 _{MPH} | 40 | 4,36E-05 | 0,078 | 7,61E-04 | 94,27 |
| 5 _{MPH} | 50 | 4,63E-05 | 0,080 | 7,61E-04 | 93,92 |
| 6 _{MPH} | 60 | 4,76E-05 | 0,081 | 7,61E-04 | 93,75 |
| 7 _{MPH} | 120 | 5,02E-05 | 0,083 | 7,61E-04 | 93,40 |
| 8 _{MPH} | 180 | 5,15E-05 | 0,084 | 7,61E-04 | 93,23 |
| 9 _{MPH} | 240 | 5,15E-05 | 0,084 | 7,61E-04 | 93,23 |
| 10 _{MPH} | 300 | 5,29E-05 | 0,085 | 7,61E-04 | 93,05 |
| 11 _{MPH} | 360 | 5,68E-05 | 0,088 | 7,61E-04 | 92,54 |
| 12 _{MPH} | 420 | 6,34E-05 | 0,093 | 7,61E-04 | 91,67 |
| 13 _{MPH} | 480 | 6,61E-05 | 0,095 | 7,61E-04 | 91,31 |
| 14 _{MPH} | 540 | 7,00E-05 | 0,098 | 7,61E-04 | 90,80 |
| 15 _{MPH} | 600 | 7,40E-05 | 0,101 | 7,61E-04 | 90,28 |
| 16 _{MPH} | 660 | 7,93E-05 | 0,105 | 7,61E-04 | 89,58 |
| 17 _{MPH} | 720 | 8,33E-05 | 0,108 | 7,61E-04 | 89,05 |
| 18 _{MPH} | 780 | 8,85E-05 | 0,112 | 7,61E-04 | 88,37 |
| 19 _{MPH} | 840 | 9,25E-05 | 0,115 | 7,61E-04 | 87,84 |

Çizelge 4.79'un devamı

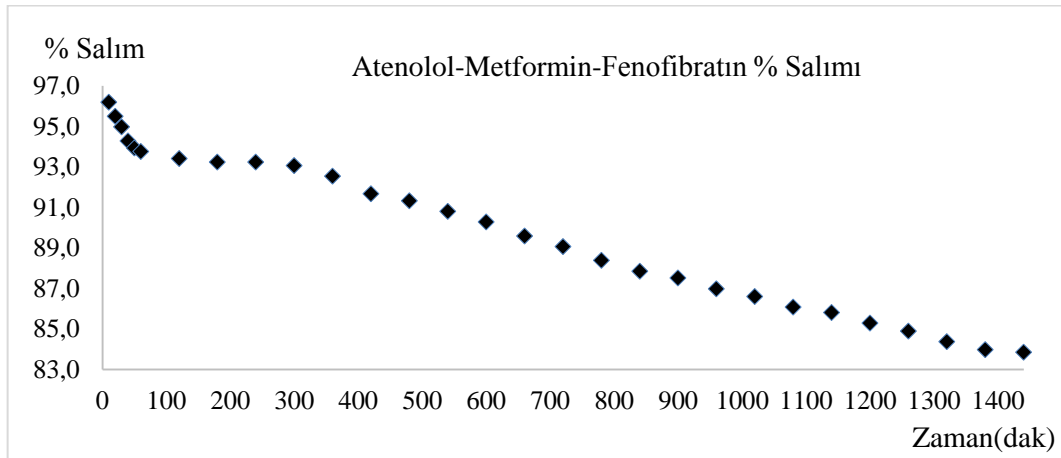
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 9,51E-05 | 0,117 | 7,61E-04 | 87,50 |
| 21 _{MPH} | 960 | 9,91E-05 | 0,120 | 7,61E-04 | 86,98 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,02E-04 | 0,122 | 7,61E-04 | 86,60 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,06E-04 | 0,125 | 7,61E-04 | 86,07 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,08E-04 | 0,127 | 7,61E-04 | 85,81 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,12E-04 | 0,130 | 7,61E-04 | 85,28 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,15E-04 | 0,132 | 7,61E-04 | 84,89 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,19E-04 | 0,135 | 7,61E-04 | 84,36 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,22E-04 | 0,137 | 7,61E-04 | 83,97 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,23E-04 | 0,138 | 7,61E-04 | 83,84 |

a% Salım=((C_o-C)/C_o)x100; C_o: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



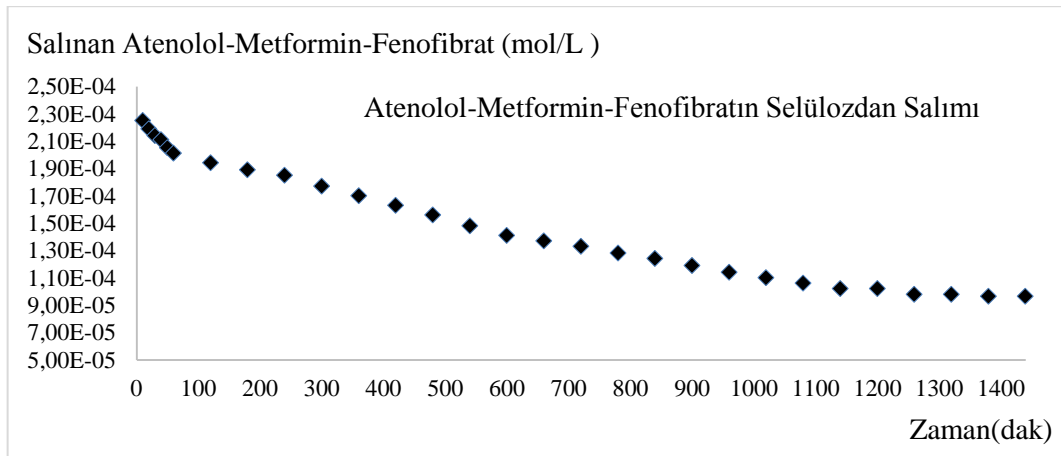
Şekil 4.182. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.182'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



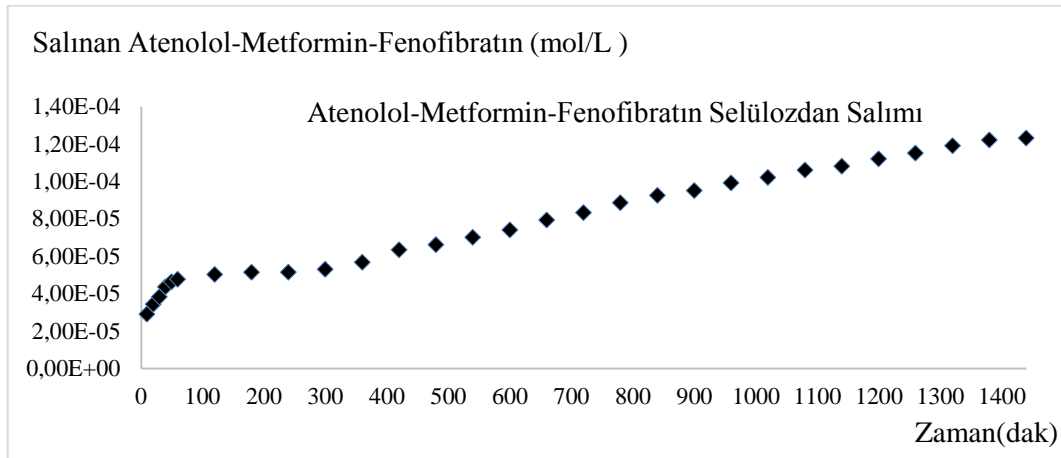
Şekil 4.183. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.183'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



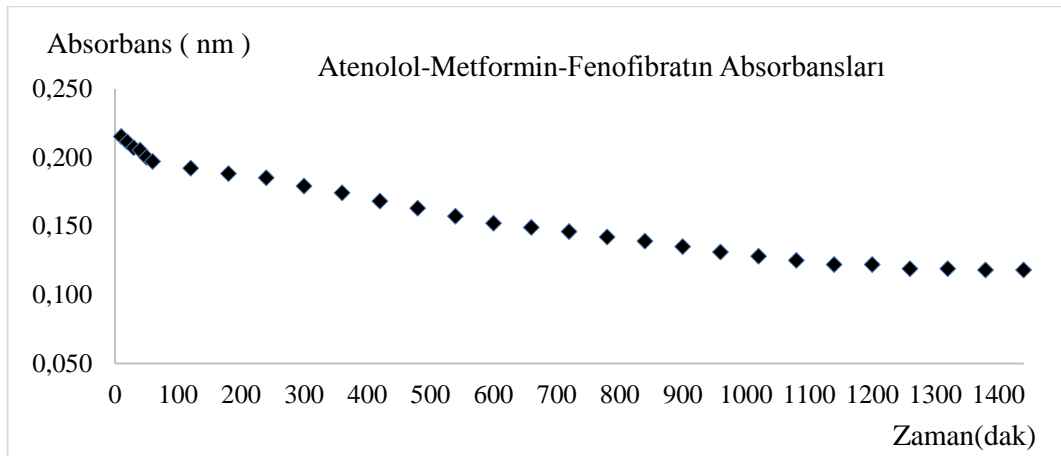
Şekil 4.184. Selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.184'e göre selülozdan saf suda desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



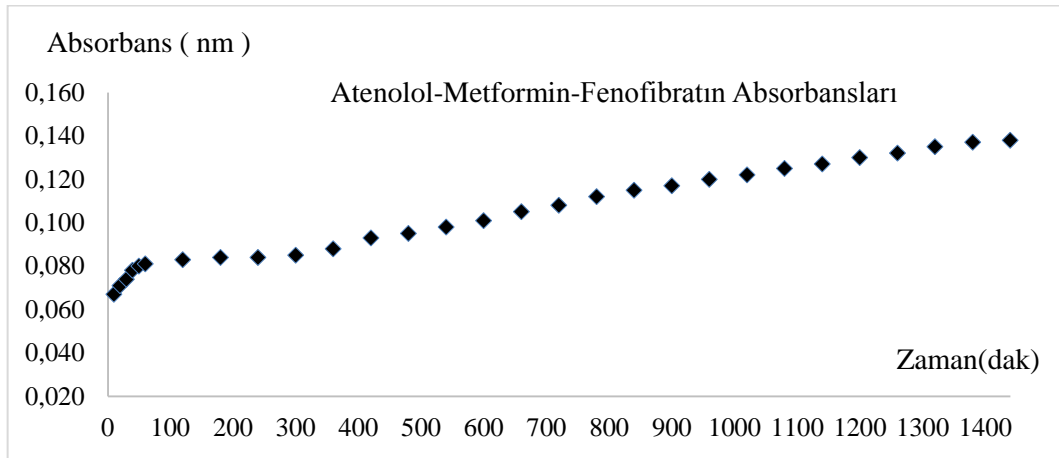
Şekil 4.185. Selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.185'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Atenolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.186. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.186'ya göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.187. Selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibratın pH=3'teki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.187'ye göre selülozdan salınan Atenolol-Metformin-Fenofibrat pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7.3. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil

4.7.3.1.Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.5 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$5,158 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltilerden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $1,032 \times 10^{-4}$ mol/L'lik birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.80'de verilmiştir.

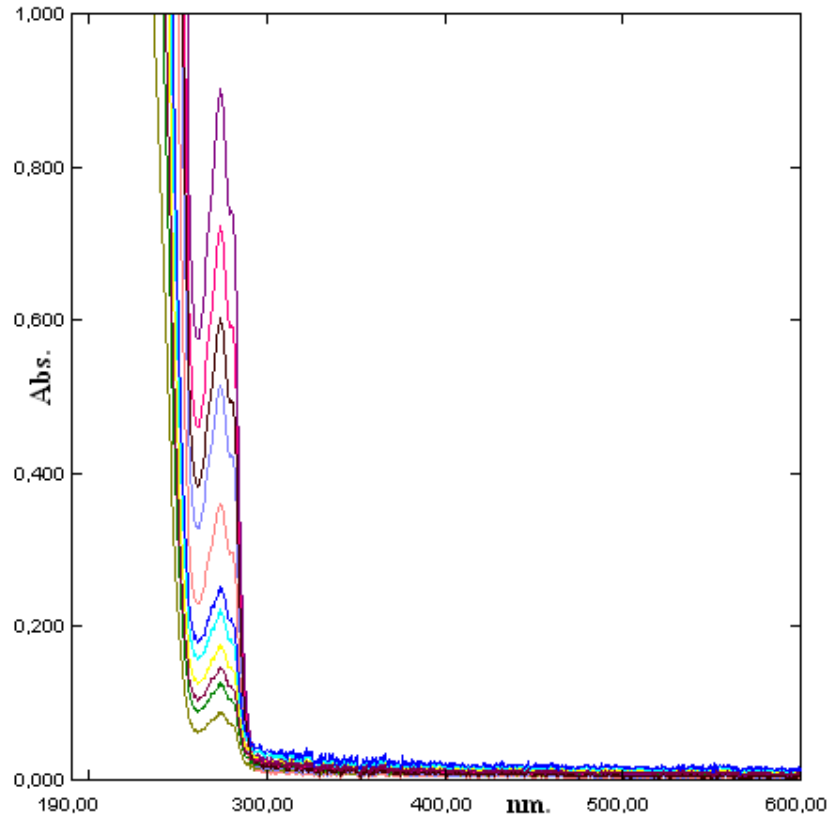
Çizelge 4.80. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil | | |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözülden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 1,03E-04 |
| C ₂ | 0,4 | 2,06E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 3,09E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 4,13E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 5,16E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 6,19E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 7,22E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 8,25E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 9,28E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 1,03E-03 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,13E-03 |

4.7.3.2. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.3.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.5'e göre bulunan $5,158 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil çözülden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.188'de görülmektedir.

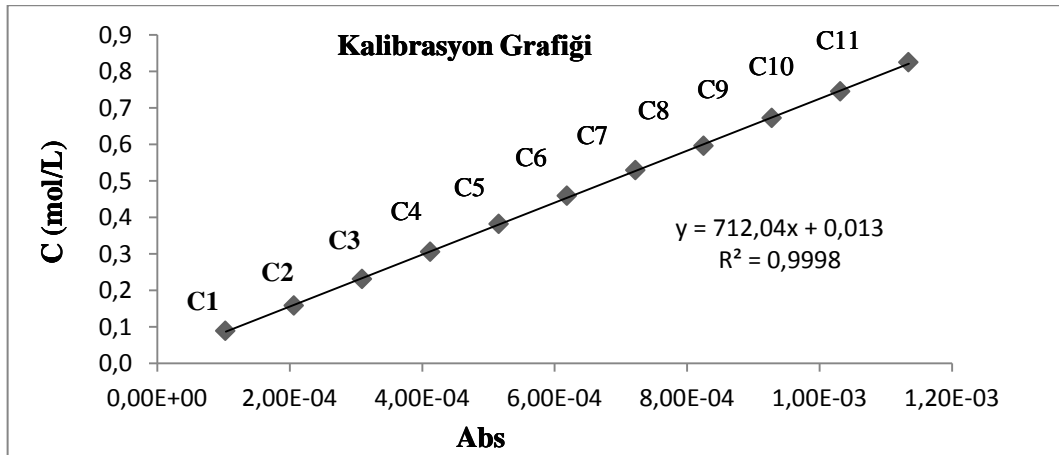


Şekil 4.188. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}}=273,5$ nm)

Şekil 4.188'deki spektrumdan $\lambda_{\text{max.}}=273,5$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.81'de verilmiştir. Çizelge 4.81'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.189'da verilmiştir.

Çizelge 4.81. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbsanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbans |
|-----------------|----------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=273,5\text{nm}$ | |
| C ₁ | 1,03E-04 | 0,139 |
| C ₂ | 2,06E-04 | 0,179 |
| C ₃ | 3,09E-04 | 0,232 |
| C ₄ | 4,13E-04 | 0,275 |
| C ₅ | 5,16E-04 | 0,327 |
| C ₆ | 6,19E-04 | 0,372 |
| C ₇ | 7,22E-04 | 0,404 |
| C ₈ | 8,25E-04 | 0,447 |
| C ₉ | 9,28E-04 | 0,484 |
| C ₁₀ | 1,03E-03 | 0,528 |
| C ₁₁ | 1,13E-03 | 0,582 |



Şekil 4.189. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=273,5\text{ nm}$)

4.7.3.3. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

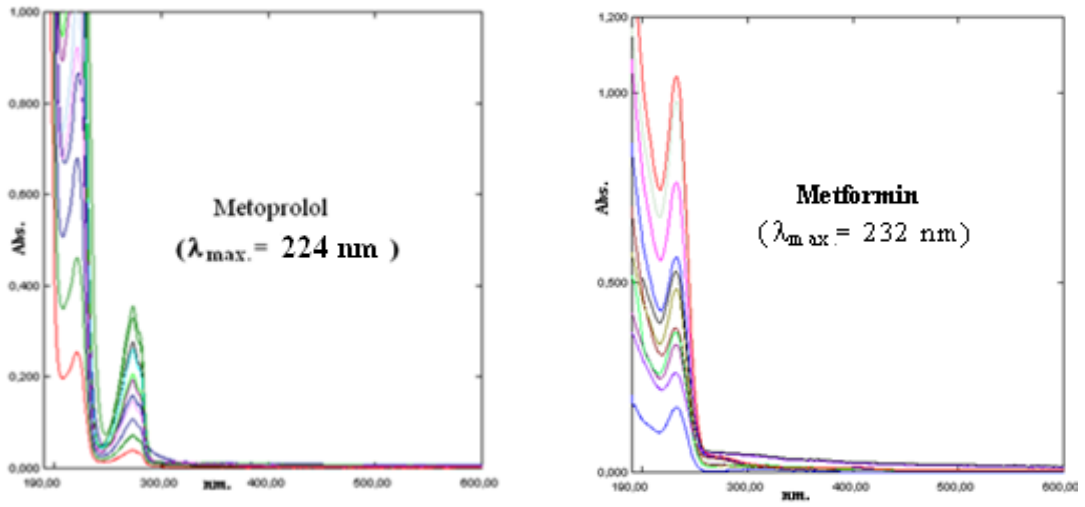
Selüloza Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.190'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.82'de verilmiştir. Şekil 4.189'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.82'de verilmiştir.

4.7.3.4. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil+selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

Selüloza Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltilisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.191'de, bu spektrumların 273,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.82'de verilmiştir. Şekil 4.189'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.82'de verilmiştir.

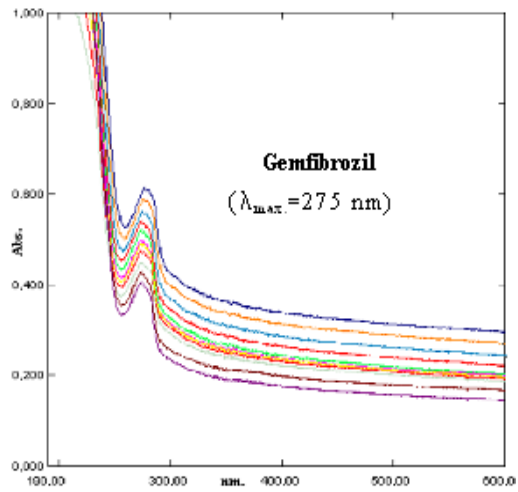
Çizelge 4.82. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbsans ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=273,5nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,04E-04 | 0,728 | 1 _{MPH} | 10 | 8,02E-05 | 0,558 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,03E-04 | 0,720 | 2 _{MPH} | 20 | 8,05E-05 | 0,560 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,02E-04 | 0,716 | 3 _{MPH} | 30 | 8,08E-05 | 0,562 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,02E-04 | 0,710 | 4 _{MPH} | 40 | 8,09E-05 | 0,563 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,01E-04 | 0,704 | 5 _{MPH} | 50 | 8,12E-05 | 0,565 |
| 6 _{MSU} | 60 | 9,99E-05 | 0,698 | 6 _{MPH} | 60 | 8,15E-05 | 0,567 |
| 7 _{MSU} | 120 | 9,94E-05 | 0,695 | 7 _{MPH} | 120 | 8,19E-05 | 0,570 |
| 8 _{MSU} | 180 | 9,87E-05 | 0,690 | 8 _{MPH} | 180 | 8,23E-05 | 0,573 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,83E-05 | 0,687 | 9 _{MPH} | 240 | 8,26E-05 | 0,575 |
| 10 _{MSU} | 300 | 9,76E-05 | 0,682 | 10 _{MPH} | 300 | 8,30E-05 | 0,578 |
| 11 _{MSU} | 360 | 9,68E-05 | 0,676 | 11 _{MPH} | 360 | 8,33E-05 | 0,580 |
| 12 _{MSU} | 420 | 9,61E-05 | 0,671 | 12 _{MPH} | 420 | 8,37E-05 | 0,583 |
| 13 _{MSU} | 480 | 9,52E-05 | 0,665 | 13 _{MPH} | 480 | 8,43E-05 | 0,587 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,42E-05 | 0,658 | 14 _{MPH} | 540 | 8,48E-05 | 0,591 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,34E-05 | 0,652 | 15 _{MPH} | 600 | 8,51E-05 | 0,593 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,28E-05 | 0,648 | 16 _{MPH} | 660 | 8,55E-05 | 0,596 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,23E-05 | 0,644 | 17 _{MPH} | 720 | 8,58E-05 | 0,598 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,19E-05 | 0,641 | 18 _{MPH} | 780 | 8,58E-05 | 0,598 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,17E-05 | 0,640 | 19 _{MPH} | 840 | 8,60E-05 | 0,599 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,14E-05 | 0,638 | 20 _{MPH} | 900 | 8,61E-05 | 0,600 |
| 21 _{MSU} | 960 | 9,14E-05 | 0,638 | 21 _{MPH} | 960 | 8,61E-05 | 0,600 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 9,13E-05 | 0,637 | 22 _{MPH} | 1020 | 8,61E-05 | 0,600 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 9,13E-05 | 0,637 | 23 _{MPH} | 1080 | 8,62E-05 | 0,601 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 9,12E-05 | 0,636 | 24 _{MPH} | 1140 | 8,62E-05 | 0,601 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 9,12E-05 | 0,636 | 25 _{MPH} | 1200 | 8,64E-05 | 0,602 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,10E-05 | 0,635 | 26 _{MPH} | 1260 | 8,65E-05 | 0,603 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,10E-05 | 0,635 | 27 _{MPH} | 1320 | 8,65E-05 | 0,603 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,10E-05 | 0,635 | 28 _{MPH} | 1380 | 8,65E-05 | 0,603 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,10E-05 | 0,635 | 29 _{MPH} | 1440 | 8,65E-05 | 0,603 |



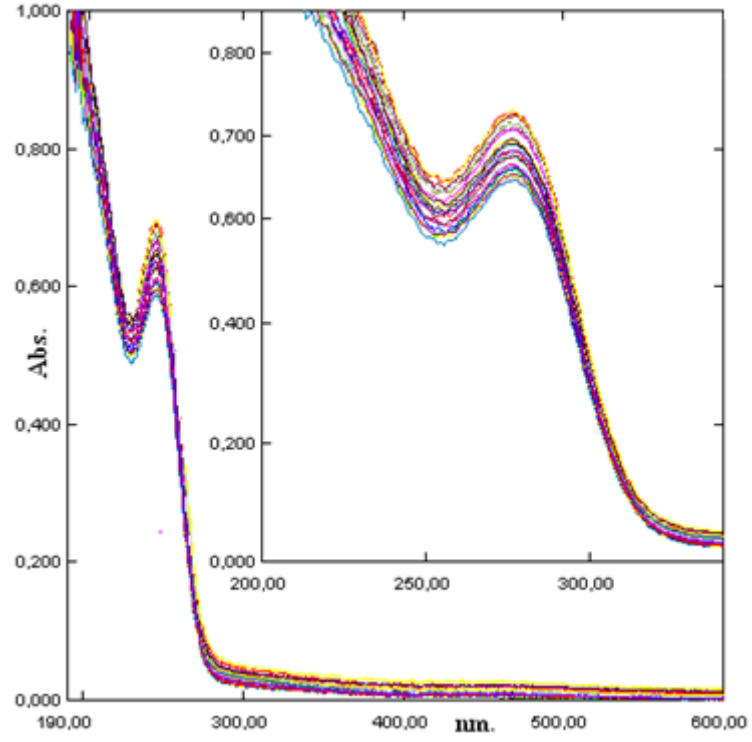
(a)

(b)



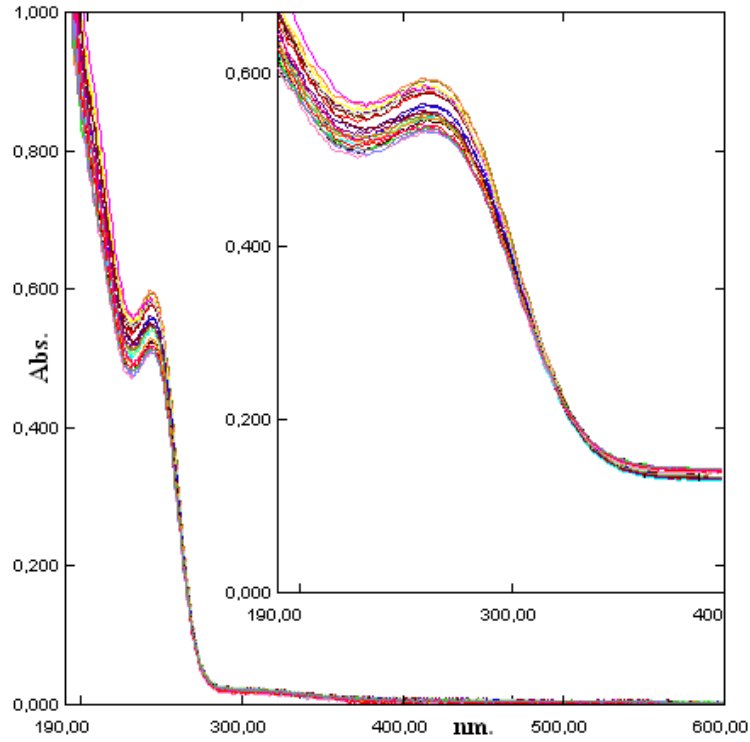
(c)

Şekil 4.190. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 224 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 275 \text{ nm}$)



(d)

Şekil 4.190 (devam). (d) Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil + seluloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max}= 273,5$ nm)



Şekil 4.191. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}= 273,5$ nm)

Çizelge 4.82'deki veriler kullanılarak Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.83'de verilmiştir. Çizelge 4.83'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.192'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.193'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.83'deki salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.194'de, pH=3'teki salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.195'de, selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.196'da, pH=3'teki Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.197'de verilmiştir.

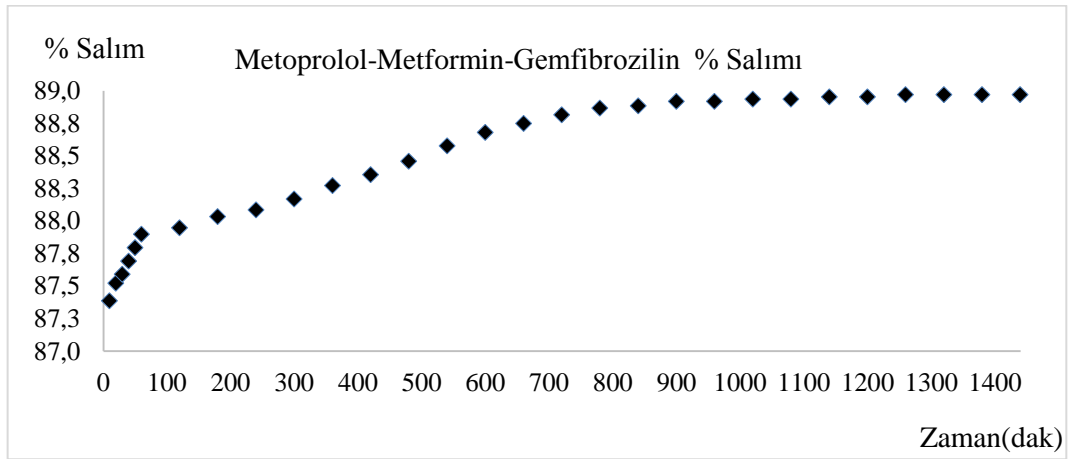
Çizelge 4.83. Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,04E-04 | 0,728 | 8,25E-04 | 87,39 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,03E-04 | 0,720 | 8,25E-04 | 87,52 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,02E-04 | 0,716 | 8,25E-04 | 87,59 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,02E-04 | 0,710 | 8,25E-04 | 87,69 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,01E-04 | 0,704 | 8,25E-04 | 87,79 |
| 6 _{MSU} | 60 | 9,99E-05 | 0,698 | 8,25E-04 | 87,90 |
| 7 _{MSU} | 120 | 9,94E-05 | 0,695 | 8,25E-04 | 87,95 |
| 8 _{MSU} | 180 | 9,87E-05 | 0,690 | 8,25E-04 | 88,03 |
| 9 _{MSU} | 240 | 9,83E-05 | 0,687 | 8,25E-04 | 88,08 |
| 10 _{MSU} | 300 | 9,76E-05 | 0,682 | 8,25E-04 | 88,17 |
| 11 _{MSU} | 360 | 9,68E-05 | 0,676 | 8,25E-04 | 88,27 |
| 12 _{MSU} | 420 | 9,61E-05 | 0,671 | 8,25E-04 | 88,36 |
| 13 _{MSU} | 480 | 9,52E-05 | 0,665 | 8,25E-04 | 88,46 |
| 14 _{MSU} | 540 | 9,42E-05 | 0,658 | 8,25E-04 | 88,58 |
| 15 _{MSU} | 600 | 9,34E-05 | 0,652 | 8,25E-04 | 88,68 |
| 16 _{MSU} | 660 | 9,28E-05 | 0,648 | 8,25E-04 | 88,75 |
| 17 _{MSU} | 720 | 9,23E-05 | 0,644 | 8,25E-04 | 88,82 |
| 18 _{MSU} | 780 | 9,19E-05 | 0,641 | 8,25E-04 | 88,87 |
| 19 _{MSU} | 840 | 9,17E-05 | 0,640 | 8,25E-04 | 88,88 |
| 20 _{MSU} | 900 | 9,14E-05 | 0,638 | 8,25E-04 | 88,92 |
| 21 _{MSU} | 960 | 9,14E-05 | 0,638 | 8,25E-04 | 88,92 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 9,13E-05 | 0,637 | 8,25E-04 | 88,93 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 9,13E-05 | 0,637 | 8,25E-04 | 88,93 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 9,12E-05 | 0,636 | 8,25E-04 | 88,95 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 9,12E-05 | 0,636 | 8,25E-04 | 88,95 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 9,10E-05 | 0,635 | 8,25E-04 | 88,97 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 9,10E-05 | 0,635 | 8,25E-04 | 88,97 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 9,10E-05 | 0,635 | 8,25E-04 | 88,97 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 9,10E-05 | 0,635 | 8,25E-04 | 88,97 |
| Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 8,02E-05 | 0,558 | 8,25E-04 | 90,28 |
| 2 _{MPH} | 20 | 8,05E-05 | 0,560 | 8,25E-04 | 90,24 |
| 3 _{MPH} | 30 | 8,08E-05 | 0,562 | 8,25E-04 | 90,21 |
| 4 _{MPH} | 40 | 8,09E-05 | 0,563 | 8,25E-04 | 90,19 |
| 5 _{MPH} | 50 | 8,12E-05 | 0,565 | 8,25E-04 | 90,16 |
| 6 _{MPH} | 60 | 8,15E-05 | 0,567 | 8,25E-04 | 90,12 |
| 7 _{MPH} | 120 | 8,19E-05 | 0,570 | 8,25E-04 | 90,07 |
| 8 _{MPH} | 180 | 8,23E-05 | 0,573 | 8,25E-04 | 90,02 |
| 9 _{MPH} | 240 | 8,26E-05 | 0,575 | 8,25E-04 | 89,99 |
| 10 _{MPH} | 300 | 8,30E-05 | 0,578 | 8,25E-04 | 89,94 |
| 11 _{MPH} | 360 | 8,33E-05 | 0,580 | 8,25E-04 | 89,90 |
| 12 _{MPH} | 420 | 8,37E-05 | 0,583 | 8,25E-04 | 89,85 |
| 13 _{MPH} | 480 | 8,43E-05 | 0,587 | 8,25E-04 | 89,78 |
| 14 _{MPH} | 540 | 8,48E-05 | 0,591 | 8,25E-04 | 89,72 |
| 15 _{MPH} | 600 | 8,51E-05 | 0,593 | 8,25E-04 | 89,68 |
| 16 _{MPH} | 660 | 8,55E-05 | 0,596 | 8,25E-04 | 89,64 |
| 17 _{MPH} | 720 | 8,58E-05 | 0,598 | 8,25E-04 | 89,60 |
| 18 _{MPH} | 780 | 8,58E-05 | 0,598 | 8,25E-04 | 89,60 |
| 19 _{MPH} | 840 | 8,60E-05 | 0,599 | 8,25E-04 | 89,58 |

Çizelge 4.83'ün devamı

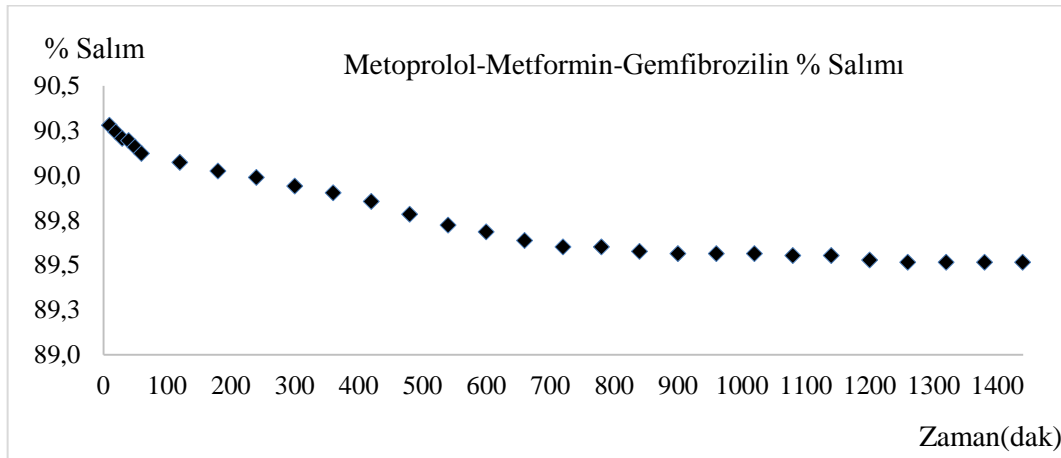
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 8,61E-05 | 0,600 | 8,25E-04 | 89,56 |
| 21 _{MPH} | 960 | 8,61E-05 | 0,600 | 8,25E-04 | 89,56 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 8,61E-05 | 0,600 | 8,25E-04 | 89,56 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 8,62E-05 | 0,601 | 8,25E-04 | 89,55 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 8,62E-05 | 0,601 | 8,25E-04 | 89,55 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 8,64E-05 | 0,602 | 8,25E-04 | 89,53 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 8,65E-05 | 0,603 | 8,25E-04 | 89,52 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 8,65E-05 | 0,603 | 8,25E-04 | 89,52 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 8,65E-05 | 0,603 | 8,25E-04 | 89,52 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 8,65E-05 | 0,603 | 8,25E-04 | 89,52 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_0 - C) / C_0) \times 100$; C_0 : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



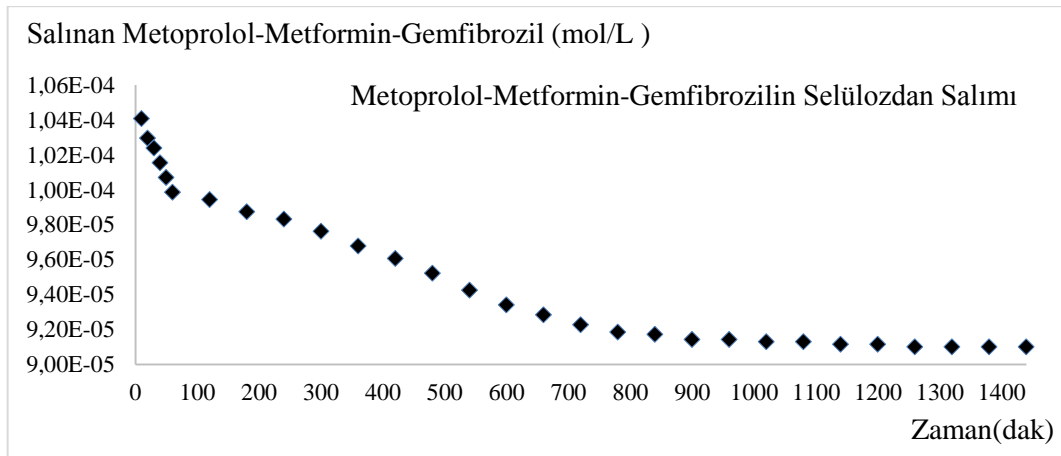
Şekil 4.192. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değışimi

Şekil 4.192'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



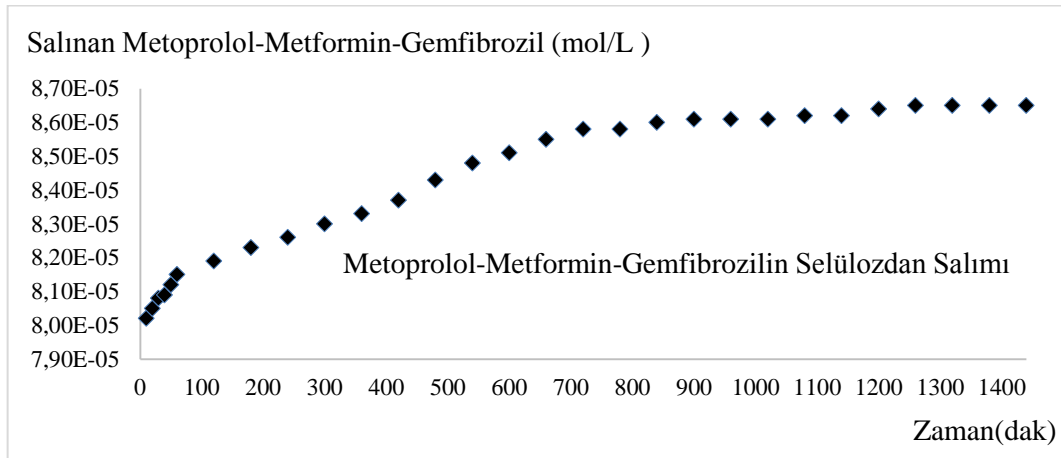
Şekil 4.193. Selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.193'e göre selülozdan pH= 3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



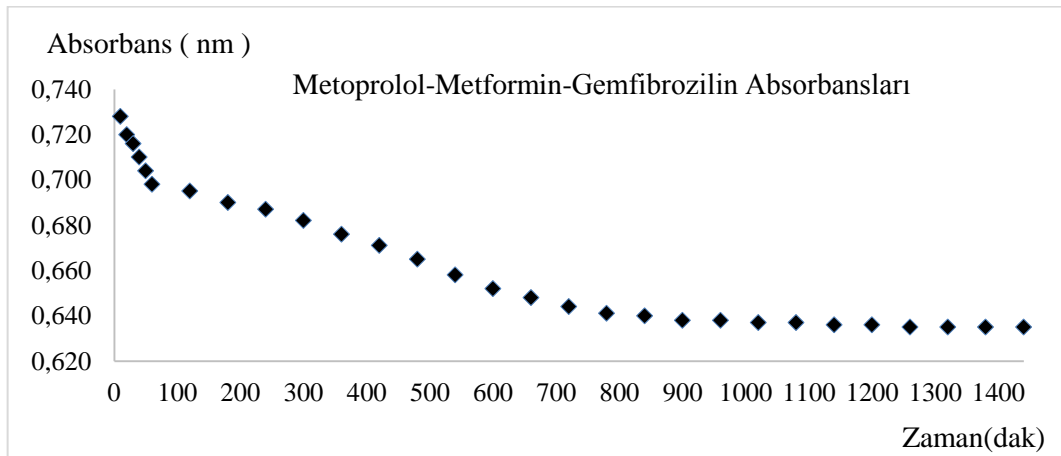
Şekil 4.194. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.194'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



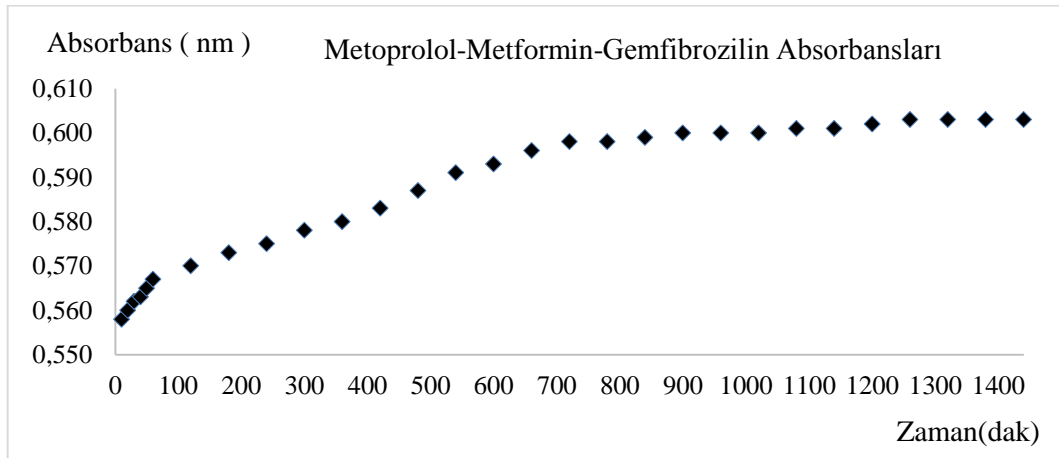
Şekil 4.195. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.195'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.196. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.196'ya göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.197. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozilin pH=3'teki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.197'ye göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Gemfibrozil pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7.4. Metoprolol–Metformin-Fenofibrat

4.7.4.1.Metoprolol-Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Metoprolol-Metformin–Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.5 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$4,751 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $9,502 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Metoprolol-Metformin-Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.84'de verilmiştir.

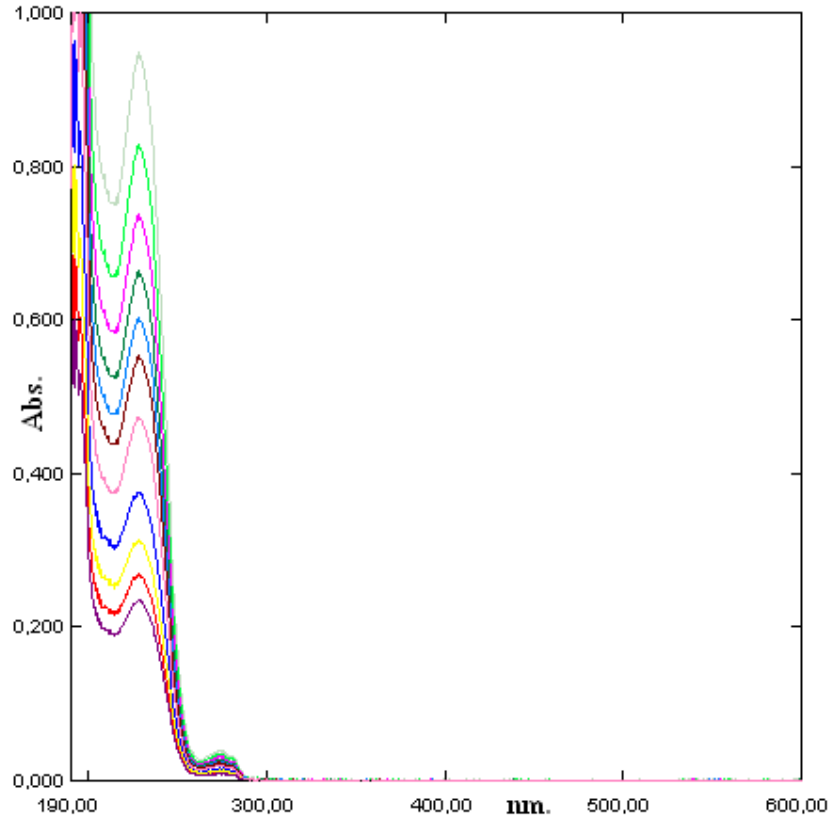
Çizelge 4.84. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri

| Metoprolol-Metformin-Fenofibrat | | |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Numune No | Stok çözülden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 9,50E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,90E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,85E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,80E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 4,75E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 5,70E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 6,65E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 7,60E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 8,55E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 9,50E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,05E-03 |

4.7.4.2. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.4.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.5'e göre bulunan $4,751 \times 10^{-3}$ mol/L stok Metoprolol-Metformin-Fenofibrat çözülden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Metoprolol-Metformin-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.198'de görülmektedir.

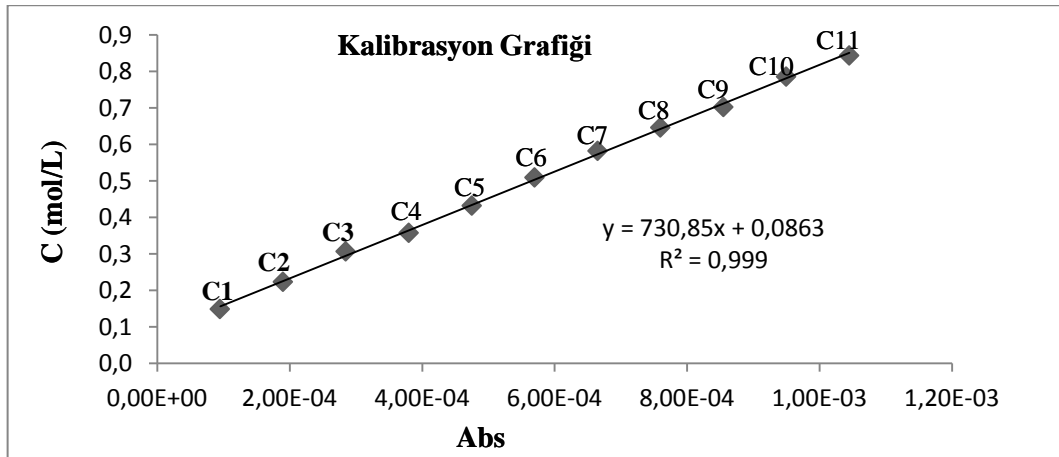


Şekil 4.198. Metoprolol-Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{max.}=228,5$ nm)

Şekil 4.198'deki spektrumdan $\lambda_{max.}=228,5$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.85'de verilmiştir. Çizelge 4.85'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.199'da verilmiştir.

Çizelge 4.85. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı |
|-----------------|---------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max}=228,5\text{nm}$ | |
| C ₁ | 9,50E-05 | 0,148 |
| C ₂ | 1,90E-04 | 0,223 |
| C ₃ | 2,85E-04 | 0,306 |
| C ₄ | 3,80E-04 | 0,357 |
| C ₅ | 4,75E-04 | 0,432 |
| C ₆ | 5,70E-04 | 0,509 |
| C ₇ | 6,65E-04 | 0,582 |
| C ₈ | 7,60E-04 | 0,646 |
| C ₉ | 8,55E-04 | 0,702 |
| C ₁₀ | 9,50E-04 | 0,785 |
| C ₁₁ | 1,26E-03 | 0,843 |



Şekil 4.199. Metoprolol-Metformin-Fenofibratın derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max}=228,5\text{ nm}$)

4.7.4.3. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

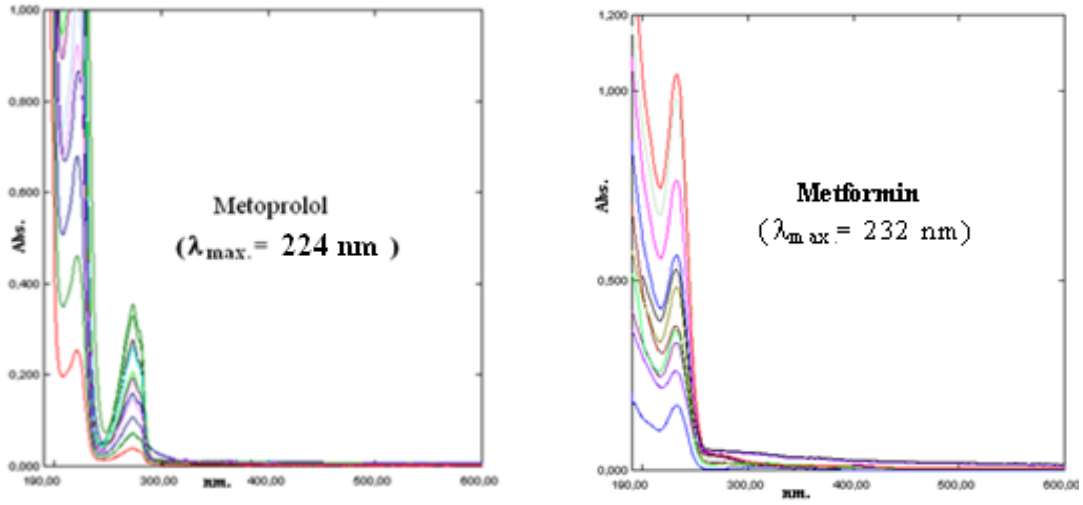
Selüloza Metoprolol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.200'de, bu spektrumların 228,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.86'da verilmiştir. Şekil 4.199'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.86'da verilmiştir.

4.7.4.4. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

Selüloza Metoprolol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.201'de, bu spektrumların 228,5 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.86'da verilmiştir. Şekil 4.199'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.86'da verilmiştir.

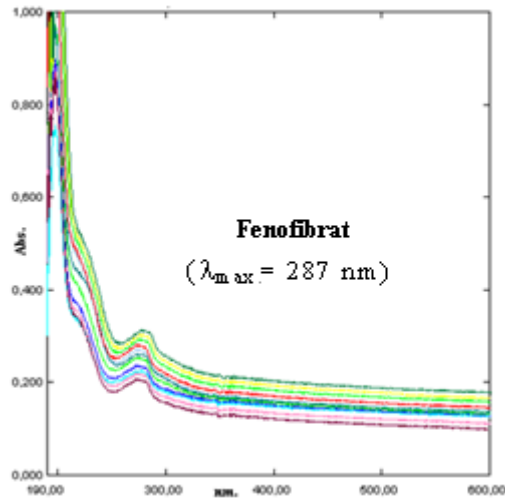
Çizelge 4.86. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorban ve derişimleri

| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--|-------------------|-------------|--------------------|--|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=228,5nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=228,5nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 6,99E-05 | 0,425 | 1 _{MPH} | 10 | 1,20E-04 | 0,789 |
| 2 _{MSU} | 20 | 6,92E-05 | 0,420 | 2 _{MPH} | 20 | 1,20E-04 | 0,791 |
| 3 _{MSU} | 30 | 6,87E-05 | 0,416 | 3 _{MPH} | 30 | 1,20E-04 | 0,793 |
| 4 _{MSU} | 40 | 6,81E-05 | 0,412 | 4 _{MPH} | 40 | 1,20E-04 | 0,794 |
| 5 _{MSU} | 50 | 6,76E-05 | 0,408 | 5 _{MPH} | 50 | 1,21E-04 | 0,795 |
| 6 _{MSU} | 60 | 6,70E-05 | 0,404 | 6 _{MPH} | 60 | 1,21E-04 | 0,796 |
| 7 _{MSU} | 120 | 6,65E-05 | 0,400 | 7 _{MPH} | 120 | 1,21E-04 | 0,798 |
| 8 _{MSU} | 180 | 6,58E-05 | 0,395 | 8 _{MPH} | 180 | 1,21E-04 | 0,801 |
| 9 _{MSU} | 240 | 6,53E-05 | 0,391 | 9 _{MPH} | 240 | 1,22E-04 | 0,803 |
| 10 _{MSU} | 300 | 6,46E-05 | 0,386 | 10 _{MPH} | 300 | 1,22E-04 | 0,806 |
| 11 _{MSU} | 360 | 6,38E-05 | 0,380 | 11 _{MPH} | 360 | 1,22E-04 | 0,808 |
| 12 _{MSU} | 420 | 6,31E-05 | 0,375 | 12 _{MPH} | 420 | 1,23E-04 | 0,810 |
| 13 _{MSU} | 480 | 6,25E-05 | 0,371 | 13 _{MPH} | 480 | 1,23E-04 | 0,811 |
| 14 _{MSU} | 540 | 6,19E-05 | 0,366 | 14 _{MPH} | 540 | 1,23E-04 | 0,811 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,13E-05 | 0,362 | 15 _{MPH} | 600 | 1,23E-04 | 0,812 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,08E-05 | 0,358 | 16 _{MPH} | 660 | 1,23E-04 | 0,813 |
| 17 _{MSU} | 720 | 6,05E-05 | 0,356 | 17 _{MPH} | 720 | 1,23E-04 | 0,814 |
| 18 _{MSU} | 780 | 6,02E-05 | 0,354 | 18 _{MPH} | 780 | 1,23E-04 | 0,815 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,97E-05 | 0,350 | 19 _{MPH} | 840 | 1,23E-04 | 0,815 |
| 20 _{MSU} | 900 | 5,94E-05 | 0,348 | 20 _{MPH} | 900 | 1,23E-04 | 0,816 |
| 21 _{MSU} | 960 | 5,86E-05 | 0,342 | 21 _{MPH} | 960 | 1,23E-04 | 0,816 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 5,76E-05 | 0,335 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,24E-04 | 0,818 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 5,69E-05 | 0,330 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,24E-04 | 0,820 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 5,61E-05 | 0,324 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,24E-04 | 0,822 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 5,58E-05 | 0,322 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,25E-04 | 0,824 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 5,56E-05 | 0,320 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,25E-04 | 0,826 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 5,50E-05 | 0,316 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,25E-04 | 0,828 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 5,50E-05 | 0,316 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,25E-04 | 0,828 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 5,50E-05 | 0,316 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,25E-04 | 0,828 |



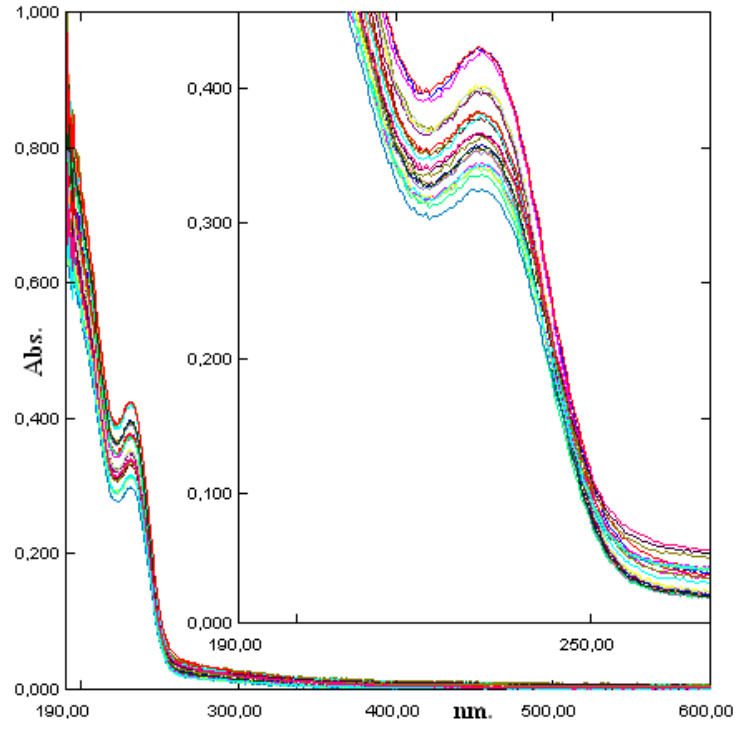
(a)

(b)



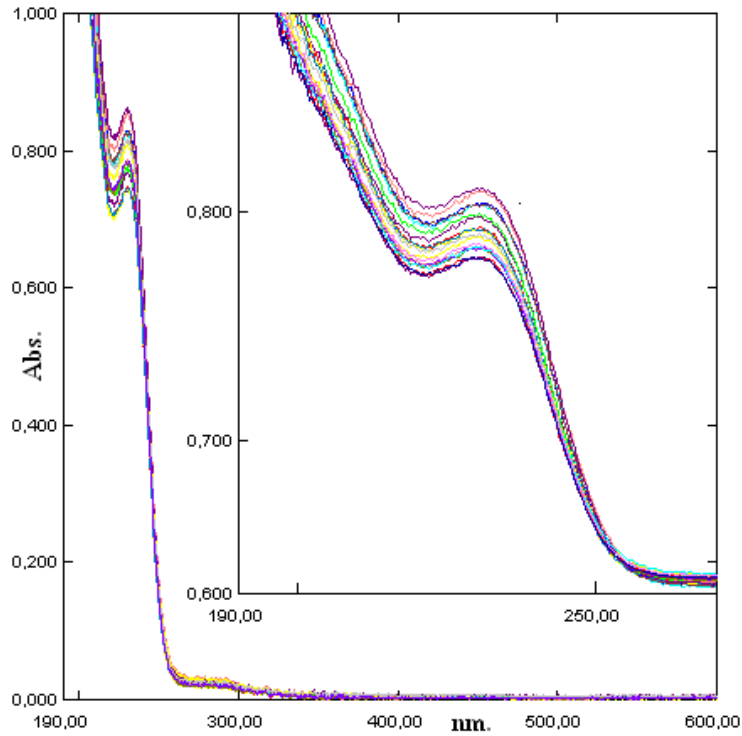
(c)

Şekil 4.200. (a) Metoprololün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 224 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.} = 287 \text{ nm}$)



(d)

Şekil 4.200 (devam).(d) Metoprolol-Metformin-Fenofibrat + seluloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{max.} = 228,5$ nm)



Şekil 4.201. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 228,5$ nm)

Çizelge 4.86'daki veriler kullanılarak Metoprolol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.87'de verilmiştir. Çizelge 4.87'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.202'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.203'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.87'deki salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.204'de, pH=3'teki salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.205'de, selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.206'da, pH=3'teki Metoprolol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.207'de verilmiştir.

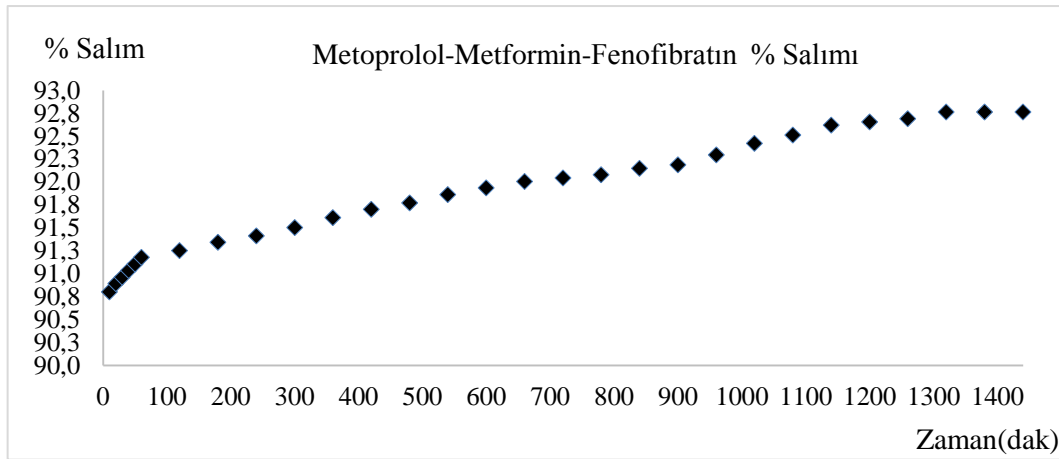
Çizelge 4.87. Metoprolol-Metformin-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|---|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Metoprolol-Metformin-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 6,99E-05 | 0,425 | 7,60E-04 | 90,80 |
| 2 _{MSU} | 20 | 6,92E-05 | 0,420 | 7,60E-04 | 90,89 |
| 3 _{MSU} | 30 | 6,87E-05 | 0,416 | 7,60E-04 | 90,96 |
| 4 _{MSU} | 40 | 6,81E-05 | 0,412 | 7,60E-04 | 91,03 |
| 5 _{MSU} | 50 | 6,76E-05 | 0,408 | 7,60E-04 | 91,11 |
| 6 _{MSU} | 60 | 6,70E-05 | 0,404 | 7,60E-04 | 91,18 |
| 7 _{MSU} | 120 | 6,65E-05 | 0,400 | 7,60E-04 | 91,25 |
| 8 _{MSU} | 180 | 6,58E-05 | 0,395 | 7,60E-04 | 91,34 |
| 9 _{MSU} | 240 | 6,53E-05 | 0,391 | 7,60E-04 | 91,41 |
| 10 _{MSU} | 300 | 6,46E-05 | 0,386 | 7,60E-04 | 91,50 |
| 11 _{MSU} | 360 | 6,38E-05 | 0,380 | 7,60E-04 | 91,61 |
| 12 _{MSU} | 420 | 6,31E-05 | 0,375 | 7,60E-04 | 91,70 |
| 13 _{MSU} | 480 | 6,25E-05 | 0,371 | 7,60E-04 | 91,77 |
| 14 _{MSU} | 540 | 6,19E-05 | 0,366 | 7,60E-04 | 91,86 |
| 15 _{MSU} | 600 | 6,13E-05 | 0,362 | 7,60E-04 | 91,93 |
| 16 _{MSU} | 660 | 6,08E-05 | 0,358 | 7,60E-04 | 92,01 |
| 17 _{MSU} | 720 | 6,05E-05 | 0,356 | 7,60E-04 | 92,04 |
| 18 _{MSU} | 780 | 6,02E-05 | 0,354 | 7,60E-04 | 92,08 |
| 19 _{MSU} | 840 | 5,97E-05 | 0,350 | 7,60E-04 | 92,15 |
| 20 _{MSU} | 900 | 5,94E-05 | 0,348 | 7,60E-04 | 92,19 |
| 21 _{MSU} | 960 | 5,86E-05 | 0,342 | 7,60E-04 | 92,29 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 5,76E-05 | 0,335 | 7,60E-04 | 92,42 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 5,69E-05 | 0,330 | 7,60E-04 | 92,51 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 5,61E-05 | 0,324 | 7,60E-04 | 92,62 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 5,58E-05 | 0,322 | 7,60E-04 | 92,65 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 5,56E-05 | 0,320 | 7,60E-04 | 92,69 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 5,50E-05 | 0,316 | 7,60E-04 | 92,76 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 5,50E-05 | 0,316 | 7,60E-04 | 92,76 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 5,50E-05 | 0,316 | 7,60E-04 | 92,76 |
| Metoprolol-Metformin-Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,20E-04 | 0,789 | 7,60E-04 | 84,25 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,20E-04 | 0,791 | 7,60E-04 | 84,21 |
| 3 _{MPH} | 30 | 1,20E-04 | 0,793 | 7,60E-04 | 84,17 |
| 4 _{MPH} | 40 | 1,20E-04 | 0,794 | 7,60E-04 | 84,16 |
| 5 _{MPH} | 50 | 1,21E-04 | 0,795 | 7,60E-04 | 84,14 |
| 6 _{MPH} | 60 | 1,21E-04 | 0,796 | 7,60E-04 | 84,12 |
| 7 _{MPH} | 120 | 1,21E-04 | 0,798 | 7,60E-04 | 84,08 |
| 8 _{MPH} | 180 | 1,21E-04 | 0,801 | 7,60E-04 | 84,03 |
| 9 _{MPH} | 240 | 1,22E-04 | 0,803 | 7,60E-04 | 83,99 |
| 10 _{MPH} | 300 | 1,22E-04 | 0,806 | 7,60E-04 | 83,94 |
| 11 _{MPH} | 360 | 1,22E-04 | 0,808 | 7,60E-04 | 83,90 |
| 12 _{MPH} | 420 | 1,22E-04 | 0,810 | 7,60E-04 | 83,87 |
| 13 _{MPH} | 480 | 1,22E-04 | 0,811 | 7,60E-04 | 83,85 |
| 14 _{MPH} | 540 | 1,22E-04 | 0,811 | 7,60E-04 | 83,85 |
| 15 _{MPH} | 600 | 1,23E-04 | 0,812 | 7,60E-04 | 83,83 |
| 16 _{MPH} | 660 | 1,23E-04 | 0,813 | 7,60E-04 | 83,81 |
| 17 _{MPH} | 720 | 1,23E-04 | 0,814 | 7,60E-04 | 83,80 |
| 18 _{MPH} | 780 | 1,23E-04 | 0,815 | 7,60E-04 | 83,78 |
| 19 _{MPH} | 840 | 1,23E-04 | 0,815 | 7,60E-04 | 83,78 |

Çizelge 4.87'nin devamı

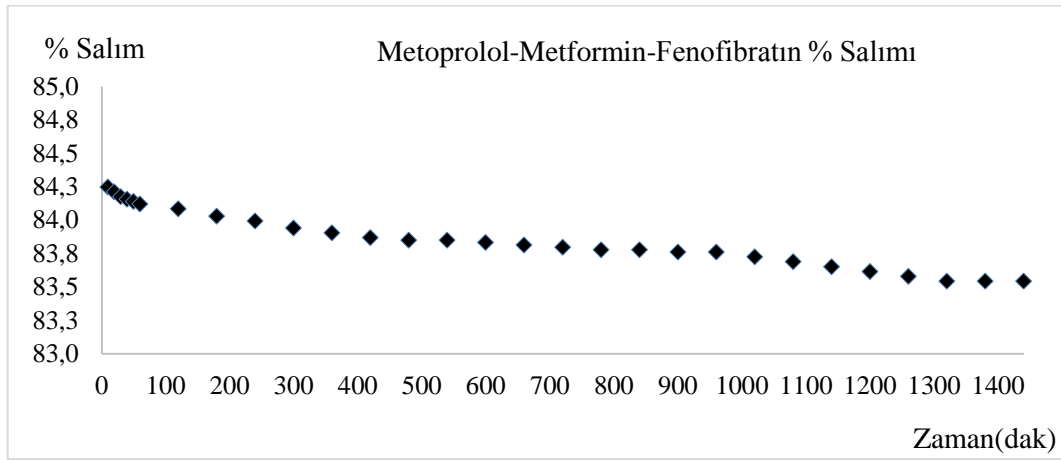
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 1,23E-04 | 0,816 | 7,60E-04 | 83,76 |
| 21 _{MPH} | 960 | 1,23E-04 | 0,816 | 7,60E-04 | 83,76 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 1,23E-04 | 0,818 | 7,60E-04 | 83,72 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 1,23E-04 | 0,820 | 7,60E-04 | 83,69 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 1,23E-04 | 0,822 | 7,60E-04 | 83,65 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 1,24E-04 | 0,824 | 7,60E-04 | 83,62 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 1,24E-04 | 0,826 | 7,60E-04 | 83,58 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 1,24E-04 | 0,828 | 7,60E-04 | 83,54 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 1,25E-04 | 0,828 | 7,60E-04 | 83,54 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 1,25E-04 | 0,828 | 7,60E-04 | 83,54 |

$a\% \text{ Salım} = ((C_0 - C) / C_0) \times 100$; C_0 : İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



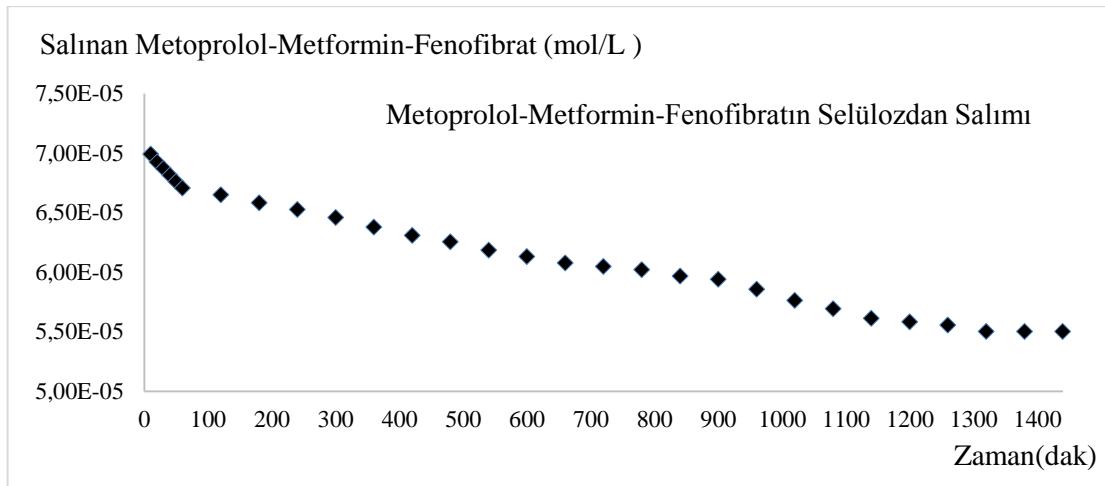
Şekil 4.202. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.202'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



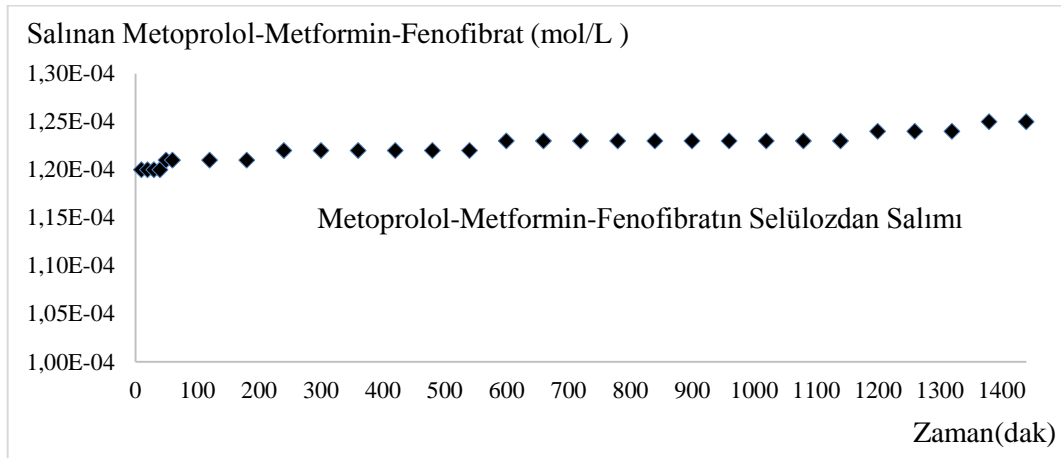
Şekil 4.203. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.203'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



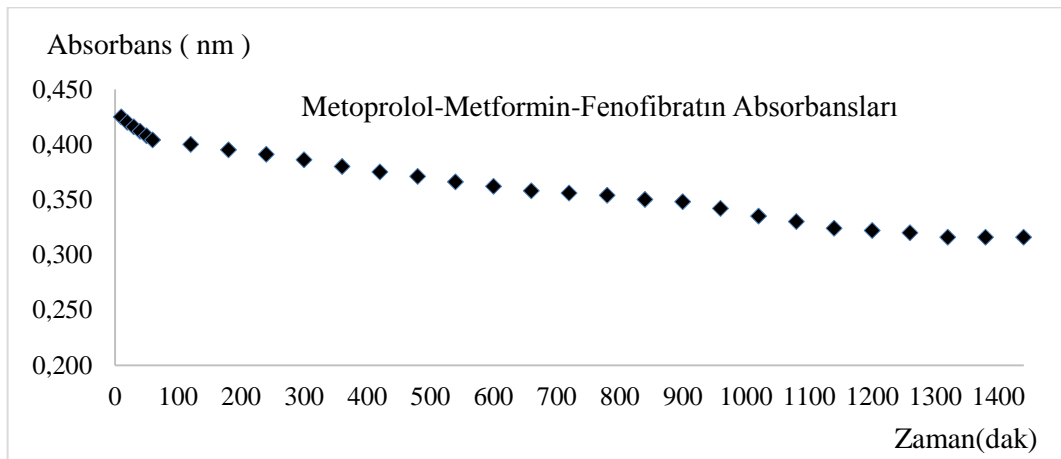
Şekil 4.204. Selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.204'e göre selülozdan saf suda desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



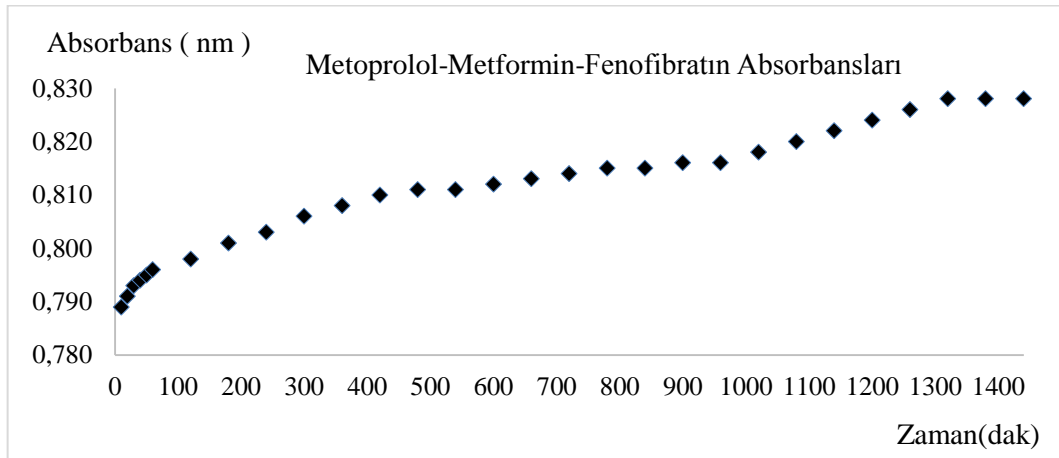
Şekil 4.205. Selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.205'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 700.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.206. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.206'ya göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.207. Selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibratın pH=3'teki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.207'ye göre selülozdan salınan Metoprolol-Metformin-Fenofibrat pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1300.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7.5. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil

4.7.5.1.Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanması

Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.5 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$4,635 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $9,271 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci

standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil için bulunan sonuçlar Çizelge 4.88’de verilmiştir.

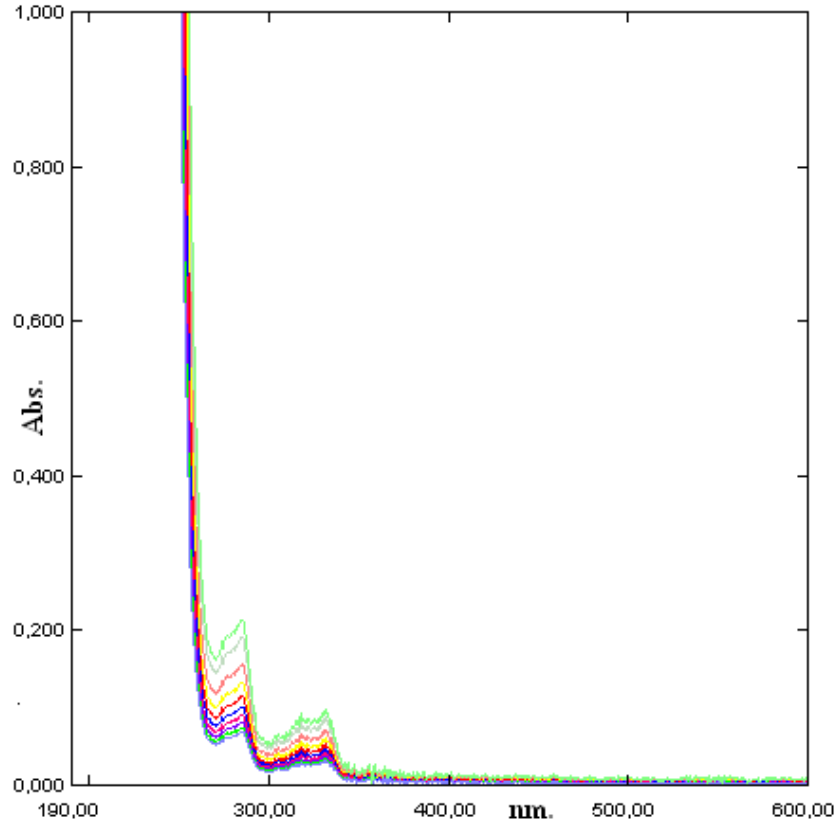
Çizelge 4.88. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil standart çözeltileri

| Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil | | |
|---|---|---------------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 9,27E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,85E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,78E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,71E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 4,64E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 5,56E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 6,49E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 7,42E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 8,34E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 9,27E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 1,02E-03 |

4.7.5.2. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL’ lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.5.1’de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.5’e göre bulunan $9,271 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL’ ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2’ye göre hazırlanan standart Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.208’de görülmektedir.

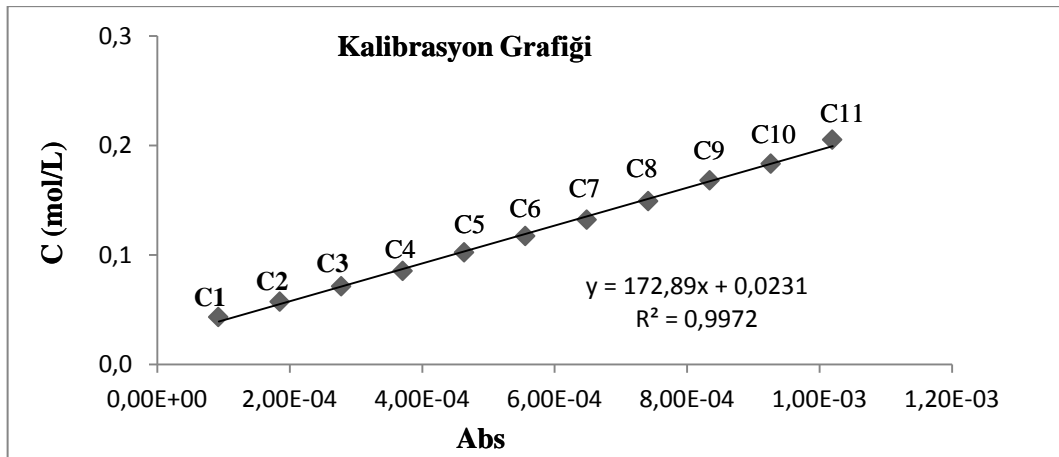


Şekil 4.208. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=270$ nm)

Şekil 4.208’deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=270$ nm absorbanslar okunarak Çizelge 4.89’da verilmiştir. Çizelge 4.89’daki derişim ve absorbansların grafiğı çizilerek Şekil 4.209’da verilmiştir.

Çizelge 4.89. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=270\text{nm}$ | |
| C ₁ | 9,27E-05 | 0,043 |
| C ₂ | 1,85E-04 | 0,057 |
| C ₃ | 2,78E-04 | 0,071 |
| C ₄ | 3,71E-04 | 0,085 |
| C ₅ | 4,64E-04 | 0,102 |
| C ₆ | 5,56E-04 | 0,117 |
| C ₇ | 6,49E-04 | 0,132 |
| C ₈ | 7,42E-04 | 0,149 |
| C ₉ | 8,34E-04 | 0,168 |
| C ₁₀ | 9,27E-04 | 0,183 |
| C ₁₁ | 1,02E-03 | 0,205 |



Şekil 4.209. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=270\text{ nm}$)

4.7.5.3. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

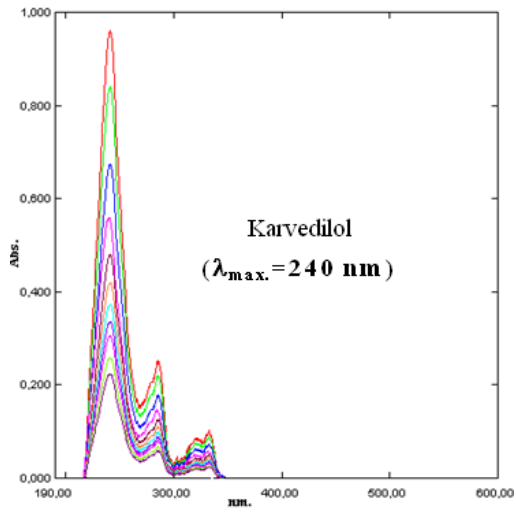
Selüloza Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.210'da, bu spektrumların 270 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.90'da verilmiştir. Şekil 4.209'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.90'da verilmiştir.

4.7.5.4. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki salımının ölçülmesi

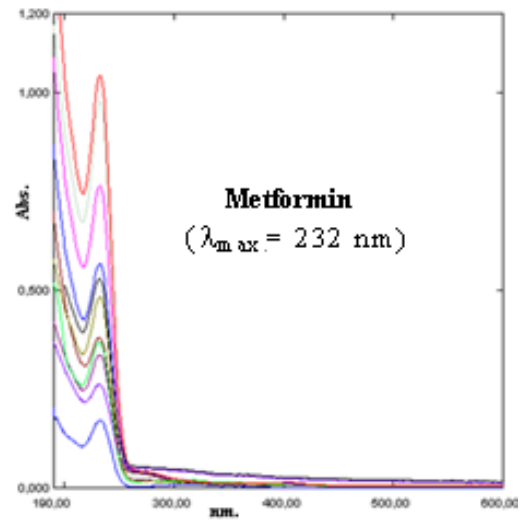
Selüloza Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.211'de, bu spektrumların 270 nm'deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.90'da verilmiştir. Şekil 4.209'daki korelasyon grafiğinden bu absorbanlara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.90'da verilmiştir.

Çizelge 4.90. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorpsiyon ve derişimleri

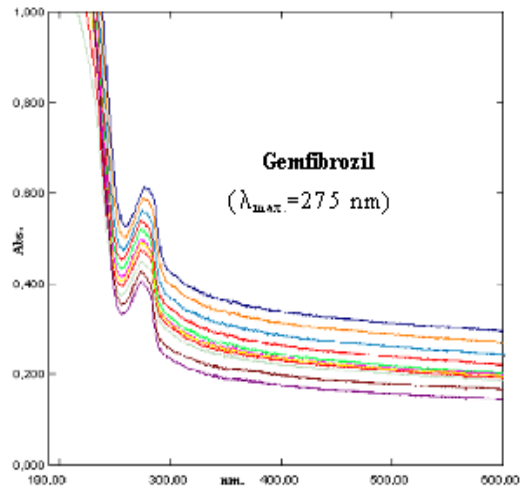
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=270nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=270nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 5,03E-04 | 0,846 | 1 _{MPH} | 10 | 1,96E-04 | 0,316 |
| 2 _{MSU} | 20 | 4,98E-04 | 0,838 | 2 _{MPH} | 20 | 1,98E-04 | 0,320 |
| 3 _{MSU} | 30 | 4,94E-04 | 0,831 | 3 _{MPH} | 30 | 2,01E-04 | 0,325 |
| 4 _{MSU} | 40 | 4,90E-04 | 0,823 | 4 _{MPH} | 40 | 2,05E-04 | 0,332 |
| 5 _{MSU} | 50 | 4,85E-04 | 0,815 | 5 _{MPH} | 50 | 2,09E-04 | 0,338 |
| 6 _{MSU} | 60 | 4,80E-04 | 0,807 | 6 _{MPH} | 60 | 2,12E-04 | 0,344 |
| 7 _{MSU} | 120 | 4,69E-04 | 0,787 | 7 _{MPH} | 120 | 2,16E-04 | 0,351 |
| 8 _{MSU} | 180 | 4,49E-04 | 0,753 | 8 _{MPH} | 180 | 2,20E-04 | 0,358 |
| 9 _{MSU} | 240 | 4,36E-04 | 0,731 | 9 _{MPH} | 240 | 2,24E-04 | 0,364 |
| 10 _{MSU} | 300 | 4,23E-04 | 0,708 | 10 _{MPH} | 300 | 2,28E-04 | 0,371 |
| 11 _{MSU} | 360 | 4,08E-04 | 0,682 | 11 _{MPH} | 360 | 2,33E-04 | 0,379 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,97E-04 | 0,663 | 12 _{MPH} | 420 | 2,38E-04 | 0,388 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,91E-04 | 0,652 | 13 _{MPH} | 480 | 2,42E-04 | 0,396 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,84E-04 | 0,641 | 14 _{MPH} | 540 | 2,49E-04 | 0,408 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,80E-04 | 0,633 | 15 _{MPH} | 600 | 2,56E-04 | 0,419 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,72E-04 | 0,620 | 16 _{MPH} | 660 | 2,60E-04 | 0,427 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,65E-04 | 0,608 | 17 _{MPH} | 720 | 2,65E-04 | 0,435 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,59E-04 | 0,797 | 18 _{MPH} | 780 | 2,67E-04 | 0,438 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,55E-04 | 0,791 | 19 _{MPH} | 840 | 2,68E-04 | 0,440 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,52E-04 | 0,585 | 20 _{MPH} | 900 | 2,69E-04 | 0,441 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,49E-04 | 0,580 | 21 _{MPH} | 960 | 2,70E-04 | 0,443 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,48E-04 | 0,578 | 22 _{MPH} | 1020 | 2,70E-04 | 0,443 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,48E-04 | 0,578 | 23 _{MPH} | 1080 | 2,70E-04 | 0,444 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,47E-04 | 0,576 | 24 _{MPH} | 1140 | 2,70E-04 | 0,444 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,47E-04 | 0,576 | 25 _{MPH} | 1200 | 2,71E-04 | 0,445 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,46E-04 | 0,575 | 26 _{MPH} | 1260 | 2,71E-04 | 0,445 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,46E-04 | 0,575 | 27 _{MPH} | 1320 | 2,71E-04 | 0,445 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,46E-04 | 0,575 | 28 _{MPH} | 1380 | 2,71E-04 | 0,445 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,46E-04 | 0,575 | 29 _{MPH} | 1440 | 2,71E-04 | 0,445 |



(a)

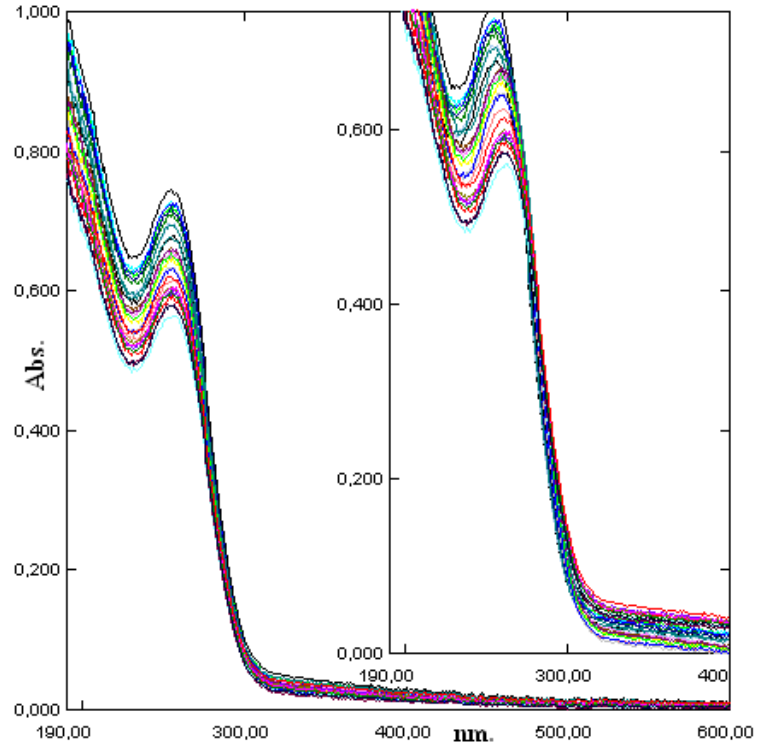


(b)



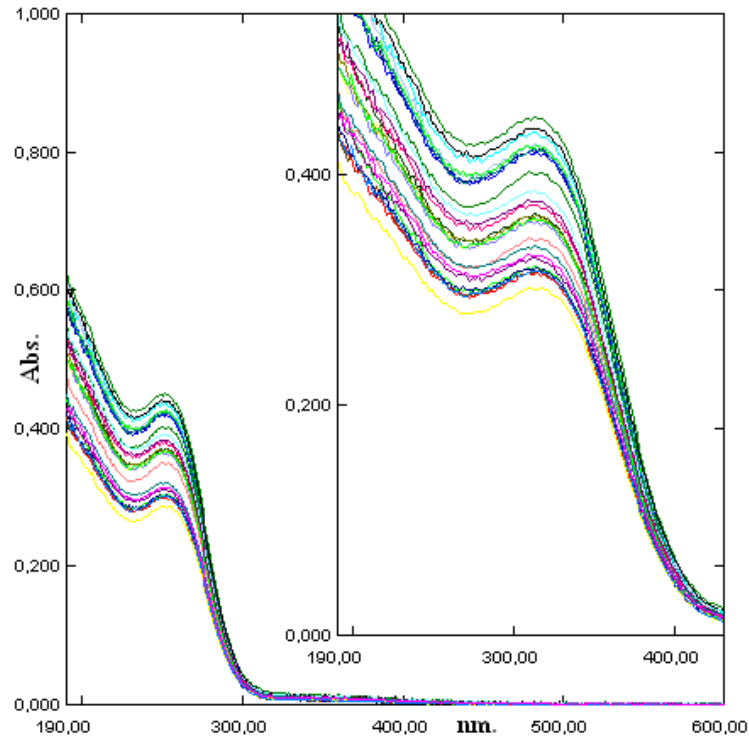
(c)

Şekil 4.210. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$)
 (b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max}} = 232 \text{ nm}$)
 (c) Gemfibrozilin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$)



(d)

Şekil 4.210 (devam). (d) Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 270 \text{ nm}$)



Şekil 4.211. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil + selüloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 270 \text{ nm}$)

Çizelge 4.90'daki veriler kullanılarak Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.91'de verilmiştir. Çizelge 4.91'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.212'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.213'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.91'deki salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.214'de, pH=3'teki salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.215'de, selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.216'da, pH=3'teki Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.217'de verilmiştir.

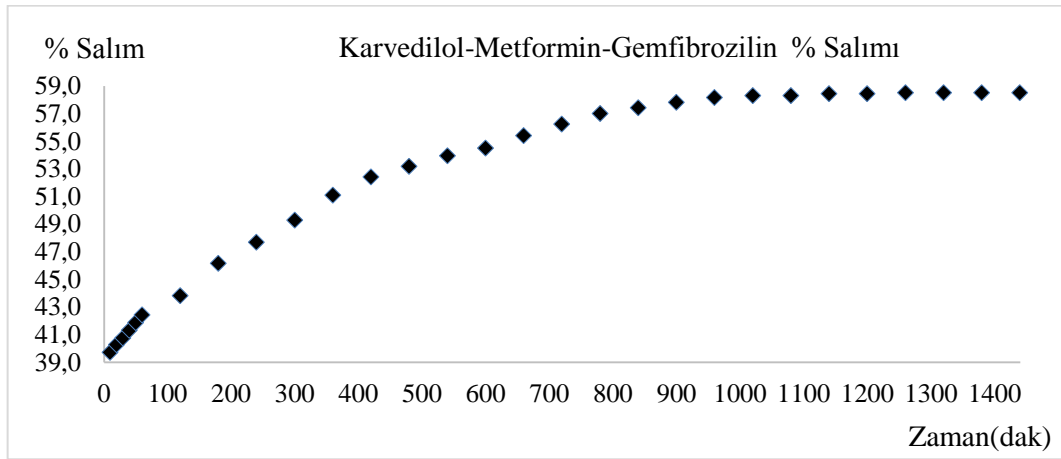
Çizelge 4.91. Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|--|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 5,03E-04 | 0,846 | 8,34E-04 | 39,70 |
| 2 _{MSU} | 20 | 4,98E-04 | 0,838 | 8,34E-04 | 40,26 |
| 3 _{MSU} | 30 | 4,94E-04 | 0,831 | 8,34E-04 | 40,74 |
| 4 _{MSU} | 40 | 4,90E-04 | 0,823 | 8,34E-04 | 41,30 |
| 5 _{MSU} | 50 | 4,85E-04 | 0,815 | 8,34E-04 | 41,85 |
| 6 _{MSU} | 60 | 4,80E-04 | 0,807 | 8,34E-04 | 42,41 |
| 7 _{MSU} | 120 | 4,69E-04 | 0,787 | 8,34E-04 | 43,79 |
| 8 _{MSU} | 180 | 4,49E-04 | 0,753 | 8,34E-04 | 46,15 |
| 9 _{MSU} | 240 | 4,36E-04 | 0,731 | 8,34E-04 | 47,68 |
| 10 _{MSU} | 300 | 4,23E-04 | 0,708 | 8,34E-04 | 49,28 |
| 11 _{MSU} | 360 | 4,08E-04 | 0,682 | 8,34E-04 | 51,08 |
| 12 _{MSU} | 420 | 3,97E-04 | 0,663 | 8,34E-04 | 52,40 |
| 13 _{MSU} | 480 | 3,91E-04 | 0,652 | 8,34E-04 | 53,16 |
| 14 _{MSU} | 540 | 3,84E-04 | 0,641 | 8,34E-04 | 53,93 |
| 15 _{MSU} | 600 | 3,80E-04 | 0,633 | 8,34E-04 | 54,48 |
| 16 _{MSU} | 660 | 3,72E-04 | 0,620 | 8,34E-04 | 55,38 |
| 17 _{MSU} | 720 | 3,65E-04 | 0,608 | 8,34E-04 | 56,22 |
| 18 _{MSU} | 780 | 3,59E-04 | 0,597 | 8,34E-04 | 56,98 |
| 19 _{MSU} | 840 | 3,55E-04 | 0,591 | 8,34E-04 | 57,40 |
| 20 _{MSU} | 900 | 3,52E-04 | 0,585 | 8,34E-04 | 57,81 |
| 21 _{MSU} | 960 | 3,49E-04 | 0,58 | 8,34E-04 | 58,16 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 3,48E-04 | 0,578 | 8,34E-04 | 58,30 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 3,48E-04 | 0,578 | 8,34E-04 | 58,30 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 3,47E-04 | 0,576 | 8,34E-04 | 58,44 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 3,47E-04 | 0,576 | 8,34E-04 | 58,44 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 3,46E-04 | 0,575 | 8,34E-04 | 58,51 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 3,46E-04 | 0,575 | 8,34E-04 | 58,51 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 3,46E-04 | 0,575 | 8,34E-04 | 58,51 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 3,46E-04 | 0,575 | 8,34E-04 | 58,51 |
| Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 1,96E-04 | 0,316 | 8,34E-04 | 76,48 |
| 2 _{MPH} | 20 | 1,98E-04 | 0,320 | 8,34E-04 | 76,20 |
| 3 _{MPH} | 30 | 2,01E-04 | 0,325 | 8,34E-04 | 75,85 |
| 4 _{MPH} | 40 | 2,05E-04 | 0,332 | 8,34E-04 | 75,37 |
| 5 _{MPH} | 50 | 2,09E-04 | 0,338 | 8,34E-04 | 74,95 |
| 6 _{MPH} | 60 | 2,12E-04 | 0,344 | 8,34E-04 | 74,53 |
| 7 _{MPH} | 120 | 2,16E-04 | 0,351 | 8,34E-04 | 74,05 |
| 8 _{MPH} | 180 | 2,20E-04 | 0,358 | 8,34E-04 | 73,56 |
| 9 _{MPH} | 240 | 2,24E-04 | 0,364 | 8,34E-04 | 73,15 |
| 10 _{MPH} | 300 | 2,28E-04 | 0,371 | 8,34E-04 | 72,66 |
| 11 _{MPH} | 360 | 2,33E-04 | 0,379 | 8,34E-04 | 72,11 |
| 12 _{MPH} | 420 | 2,38E-04 | 0,388 | 9,20E-04 | 71,48 |
| 13 _{MPH} | 480 | 2,42E-04 | 0,396 | 9,20E-04 | 70,93 |
| 14 _{MPH} | 540 | 2,49E-04 | 0,408 | 9,20E-04 | 70,09 |
| 15 _{MPH} | 600 | 2,56E-04 | 0,419 | 9,20E-04 | 69,33 |
| 16 _{MPH} | 660 | 2,60E-04 | 0,427 | 9,20E-04 | 68,77 |
| 17 _{MPH} | 720 | 2,65E-04 | 0,435 | 9,20E-04 | 68,22 |
| 18 _{MPH} | 780 | 2,67E-04 | 0,438 | 9,20E-04 | 68,01 |
| 19 _{MPH} | 840 | 2,68E-04 | 0,440 | 9,20E-04 | 67,87 |

Çizelge 4.91'in devamı

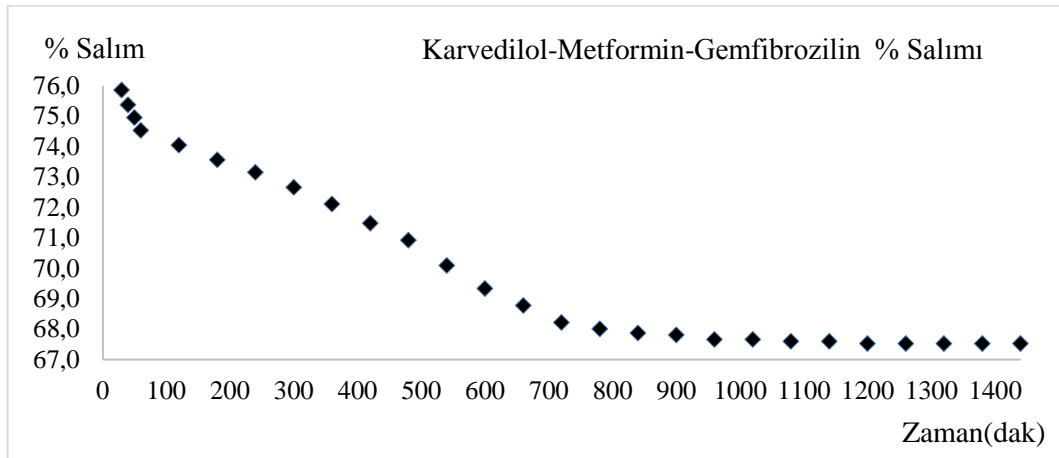
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 2,69E-04 | 0,441 | 9,20E-04 | 67,80 |
| 21 _{MPH} | 960 | 2,70E-04 | 0,443 | 9,20E-04 | 67,66 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 2,70E-04 | 0,443 | 9,20E-04 | 67,66 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 2,70E-04 | 0,444 | 9,20E-04 | 67,60 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 2,70E-04 | 0,444 | 9,20E-04 | 67,60 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 2,71E-04 | 0,445 | 9,20E-04 | 67,53 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 2,71E-04 | 0,445 | 9,20E-04 | 67,53 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 2,71E-04 | 0,445 | 9,20E-04 | 67,53 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 2,71E-04 | 0,445 | 9,20E-04 | 67,53 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 2,71E-04 | 0,445 | 9,20E-04 | 67,53 |

a% Salım= $((C_0-C)/C_0) \times 100$; C₀: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



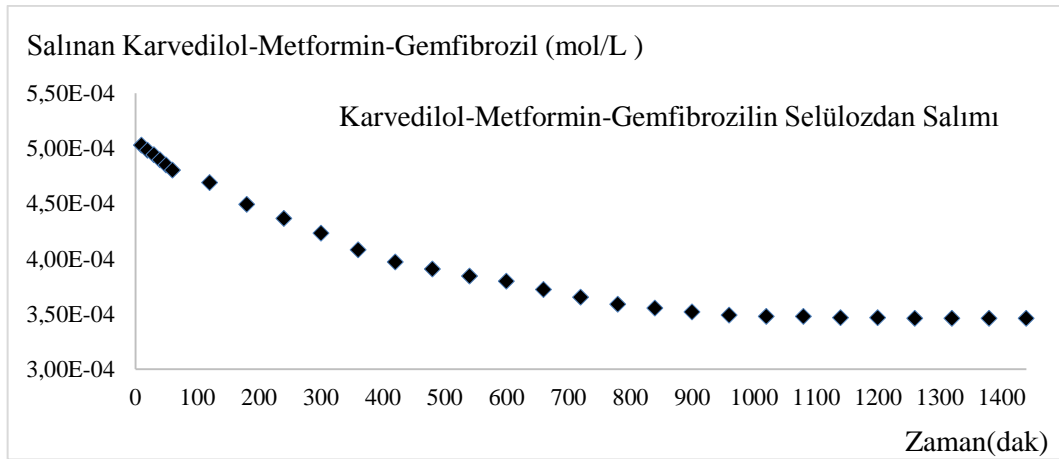
Şekil 4.212. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.212'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



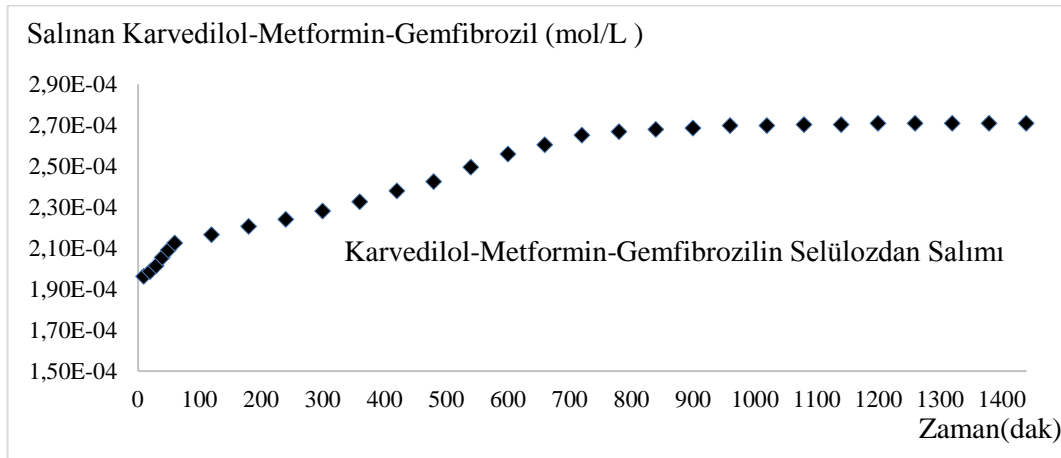
Şekil 4.213. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.213'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil % salımının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



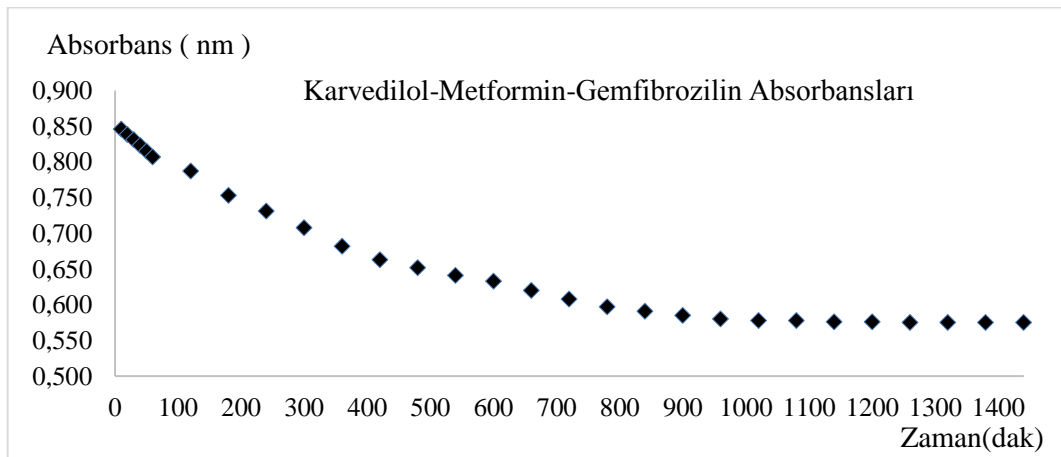
Şekil 4.214. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.214'e göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 1000. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



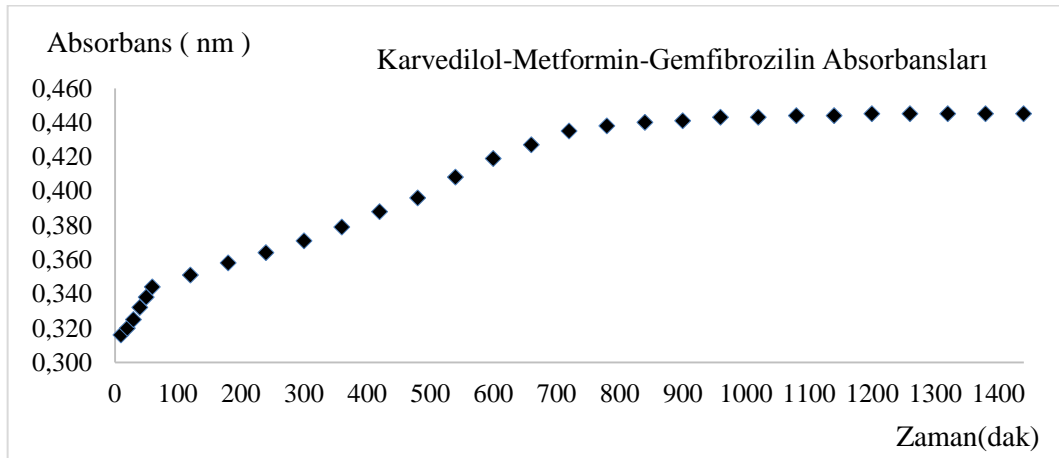
Şekil 4.215. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.215'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil miktarlarının yaklaşık 900.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.216. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin saf sudaki absorbanlarının zamanla değişimi

Şekil 4.216'ya göre selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil saf sudaki absorbanlarının yaklaşık 1000.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.217. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozilin pH=3'teki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.217'ye göre selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Gemfibrozil pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 800.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

4.7.6. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat

4.7.6.1. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat stok çözeltisinin hazırlanması

Karvedilol-Metformin-Fenofibrat stok ve standart çözeltilerinin hazırlanmasında Eşitlik 4.5 ve 4.2 kullanılarak Bölüm 4.7.1.1'de anlatıldığı gibi molarite hesaplamaları yapılmıştır.

$4,228 \times 10^{-3}$ mol/L stok çözeltiden 0,2 mL alınmış, 10 mL'lik balonjojeye aktarılmış ve 10 mL'ye saf su ile tamamlanmıştır. 10 mL, $8,456 \times 10^{-5}$ mol/L'lık birinci standart çözelti hazırlanmıştır. Diğer standart çözeltilerde aynı şekilde hazırlanmış, Karvedilol-Metformin-Fenofibrat için bulunan sonuçlar Çizelge 4.92'de verilmiştir.

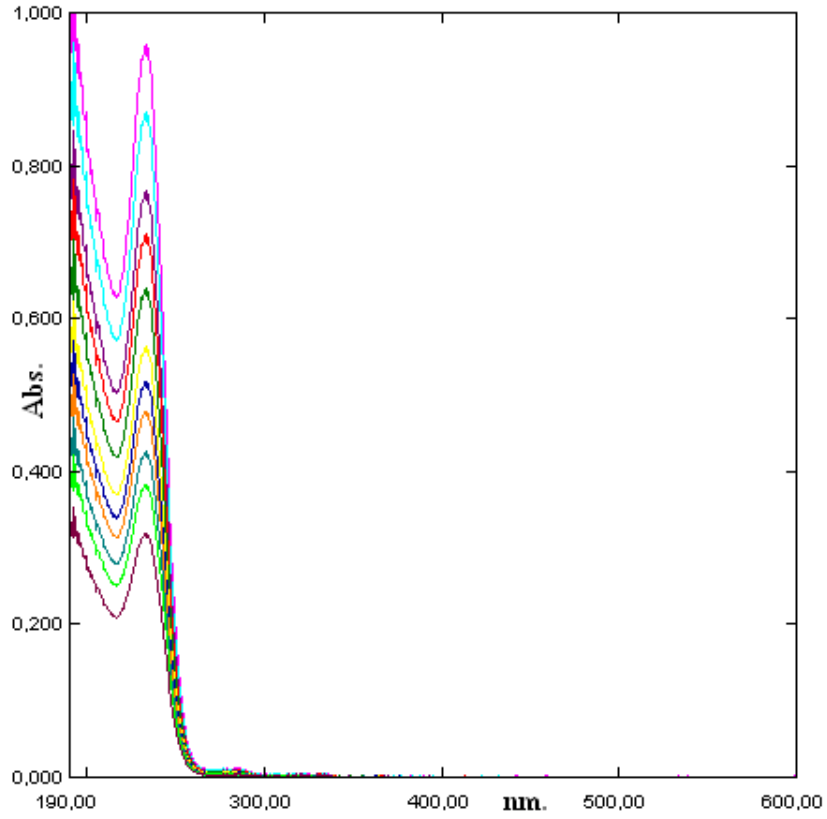
Çizelge 4.92. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat standart çözeltileri

| Karvedilol-Metformin-Fenofibrat | | |
|--|---|---------------------------|
| Numune No | Stok çözeltiden alınan miktar (mL) | C (Derişim, mol/L) |
| C ₁ | 0,2 | 8,46E-05 |
| C ₂ | 0,4 | 1,69E-04 |
| C ₃ | 0,6 | 2,54E-04 |
| C ₄ | 0,8 | 3,38E-04 |
| C ₅ | 1,0 | 4,23E-04 |
| C ₆ | 1,2 | 5,07E-04 |
| C ₇ | 1,4 | 5,92E-04 |
| C ₈ | 1,6 | 6,76E-04 |
| C ₉ | 1,8 | 7,61E-04 |
| C ₁₀ | 2,0 | 8,46E-04 |
| C ₁₁ | 2,2 | 9,30E-04 |

4.7.6.2. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat için dalga boyunun tespiti ve standart grafiği

Bu amaçla 10 mL' lik deney tüplerine sıra ile 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL Bölüm 4.7.6.1'de anlatıldığı gibi Eşitlik 4.5'e göre bulunan $4,228 \times 10^{-3}$ mol/L stok Karvedilol-Metformin-Fenofibrat çözeltiden konulmuştur. Her tüp saf su ile 10 mL' ye tamamlanmıştır. Eşitlik 4.2'ye göre hazırlanan standart Karvedilol-Metformin-Fenofibrat çözeltilerinin, referans olarak su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon spektrumları alınmıştır.

Farklı konsantrasyonlardaki bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyunun kaymadığı Şekil 4.218' de görülmektedir.

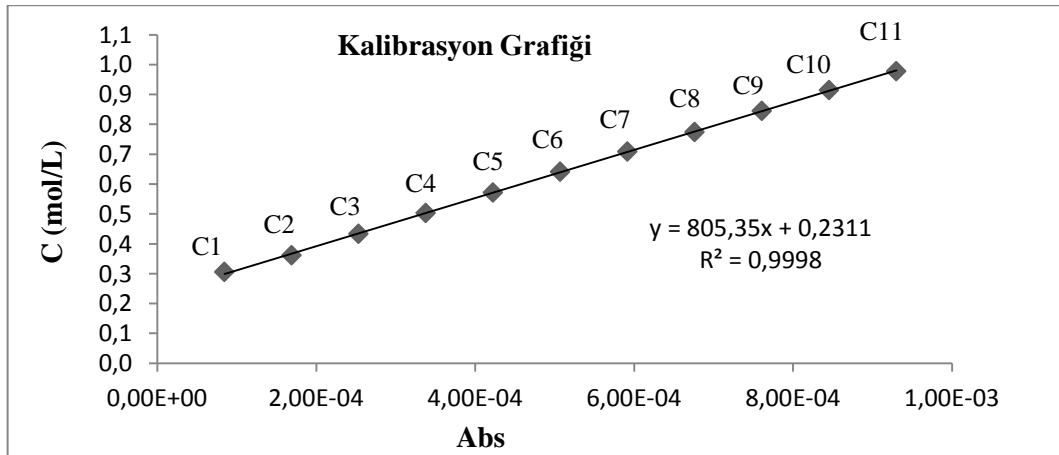


Şekil 4.218. Karvedilol-Metformin-Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\max.}=233$ nm)

Şekil 4.218'deki spektrumdan $\lambda_{\max.}=233$ nm absorbanlar okunarak Çizelge 4.93'de verilmiştir. Çizelge 4.93'deki derişim ve absorbanların grafiği çizilerek Şekil 4.219'da verilmiştir.

Çizelge 4.93. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat standart ve stok çözeltilerinin derişimleri ve absorbanları

| Numune No | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı |
|-----------------|--------------------------------|-----------|
| | $\lambda_{\max.}=233\text{nm}$ | |
| C ₁ | 8,46E-05 | 0,306 |
| C ₂ | 1,69E-04 | 0,361 |
| C ₃ | 2,54E-04 | 0,433 |
| C ₄ | 3,38E-04 | 0,503 |
| C ₅ | 4,23E-04 | 0,572 |
| C ₆ | 5,07E-04 | 0,641 |
| C ₇ | 5,92E-04 | 0,709 |
| C ₈ | 6,76E-04 | 0,774 |
| C ₉ | 7,61E-04 | 0,845 |
| C ₁₀ | 8,46E-04 | 0,915 |
| C ₁₁ | 9,30E-04 | 0,978 |



Şekil 4.219. Karvedilol-Metformin-Fenofibratın derişim-adsorban grafiği ($\lambda_{\max.}=233\text{ nm}$)

4.7.6.3. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki salımının ölçülmesi

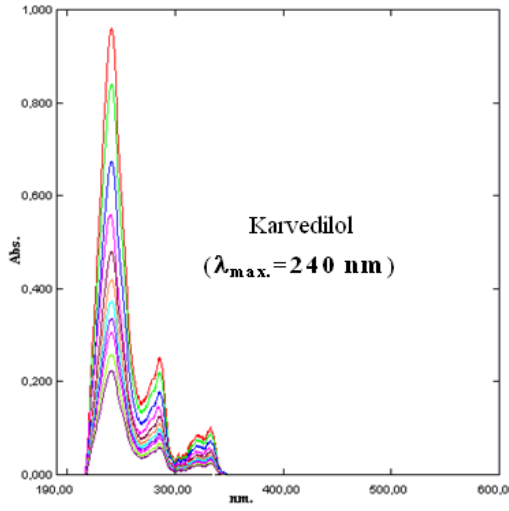
Selüloza Karvedilol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra saf sudaki salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları saf suya karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.220’de, bu spektrumların 233 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.94’de verilmiştir. Şekil 4.219’daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.94’de verilmiştir.

4.7.6.4. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat + selüloz pH=3’teki salımının ölçülmesi

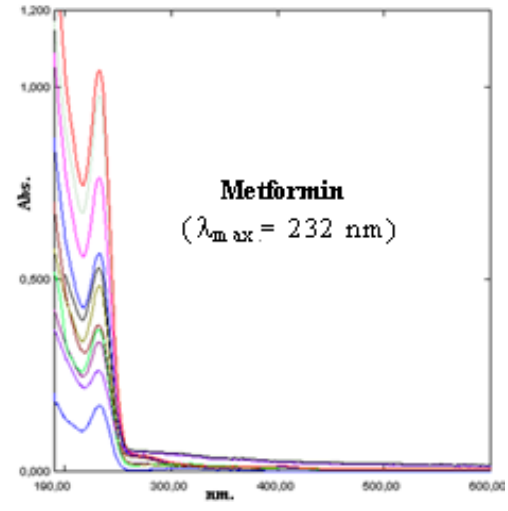
Selüloza Karvedilol-Metformin-Fenofibrat karışımı adsorbe ettirilmesinde sonra pH=3 salımı ilk 1 saatte her 10 dakikada, daha sonra her 1 saatte bir alınarak 29 numune ile ölçülmüştür. 29 numunenin UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ile 190-600 nm aralıklarında absorpsiyon spektrumları pH=3 çözeltisine karşı alınmıştır. Spektrumlar Şekil 4.221’de, bu spektrumların 233 nm’deki absorpsiyonları okunarak Çizelge 4.94’de verilmiştir. Şekil 4.219’daki korelasyon grafiğinden bu absorbanslara karşılık gelen derişimler belirlenerek Çizelge 4.94’de verilmiştir.

Çizelge 4.94. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki ve pH=3'teki salımına ait absorbens ve derişimleri

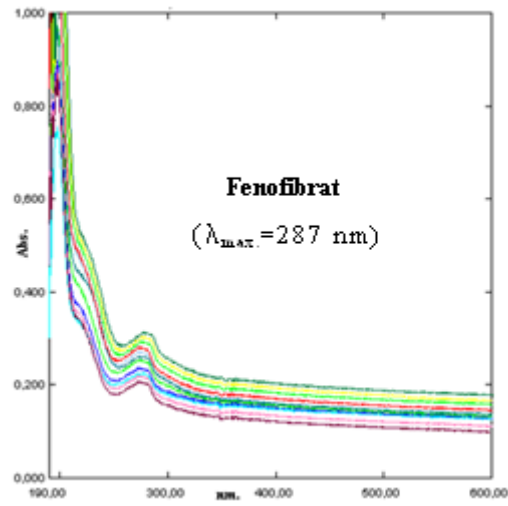
| Su | | | | pH=3 | | | |
|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------------------------|
| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=233nm$) | Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbans ($\lambda_{max.}=233nm$) |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,28E-04 | 0,802 | 1 _{MPH} | 10 | 8,18E-05 | 0,428 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,27E-04 | 0,794 | 2 _{MPH} | 20 | 8,27E-05 | 0,435 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,26E-04 | 0,786 | 3 _{MPH} | 30 | 8,38E-05 | 0,444 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,26E-04 | 0,780 | 4 _{MPH} | 40 | 8,48E-05 | 0,452 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,25E-04 | 0,773 | 5 _{MPH} | 50 | 8,58E-05 | 0,460 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,24E-04 | 0,766 | 6 _{MPH} | 60 | 8,69E-05 | 0,469 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,23E-04 | 0,758 | 7 _{MPH} | 120 | 8,84E-05 | 0,481 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,22E-04 | 0,749 | 8 _{MPH} | 180 | 8,98E-05 | 0,492 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,21E-04 | 0,740 | 9 _{MPH} | 240 | 9,14E-05 | 0,505 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,20E-04 | 0,732 | 10 _{MPH} | 300 | 9,26E-05 | 0,515 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,19E-04 | 0,724 | 11 _{MPH} | 360 | 9,38E-05 | 0,524 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,17E-04 | 0,715 | 12 _{MPH} | 420 | 9,49E-05 | 0,533 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,17E-04 | 0,708 | 13 _{MPH} | 480 | 9,60E-05 | 0,542 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,15E-04 | 0,696 | 14 _{MPH} | 540 | 9,71E-05 | 0,551 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,14E-04 | 0,688 | 15 _{MPH} | 600 | 9,82E-05 | 0,560 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,13E-04 | 0,680 | 16 _{MPH} | 660 | 9,97E-05 | 0,572 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,12E-04 | 0,673 | 17 _{MPH} | 720 | 1,01E-04 | 0,580 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,11E-04 | 0,662 | 18 _{MPH} | 780 | 1,02E-04 | 0,588 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,10E-04 | 0,653 | 19 _{MPH} | 840 | 1,02E-04 | 0,594 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,09E-04 | 0,644 | 20 _{MPH} | 900 | 1,03E-04 | 0,600 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,07E-04 | 0,633 | 21 _{MPH} | 960 | 1,04E-04 | 0,605 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,07E-04 | 0,630 | 22 _{MPH} | 1020 | 1,04E-04 | 0,610 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,07E-04 | 0,628 | 23 _{MPH} | 1080 | 1,05E-04 | 0,614 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,06E-04 | 0,622 | 24 _{MPH} | 1140 | 1,05E-04 | 0,618 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,06E-04 | 0,620 | 25 _{MPH} | 1200 | 1,06E-04 | 0,619 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,06E-04 | 0,620 | 26 _{MPH} | 1260 | 1,06E-04 | 0,620 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,05E-04 | 0,618 | 27 _{MPH} | 1320 | 1,06E-04 | 0,621 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,05E-04 | 0,615 | 28 _{MPH} | 1380 | 1,06E-04 | 0,623 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,05E-04 | 0,615 | 29 _{MPH} | 1440 | 1,06E-04 | 0,623 |



(a)

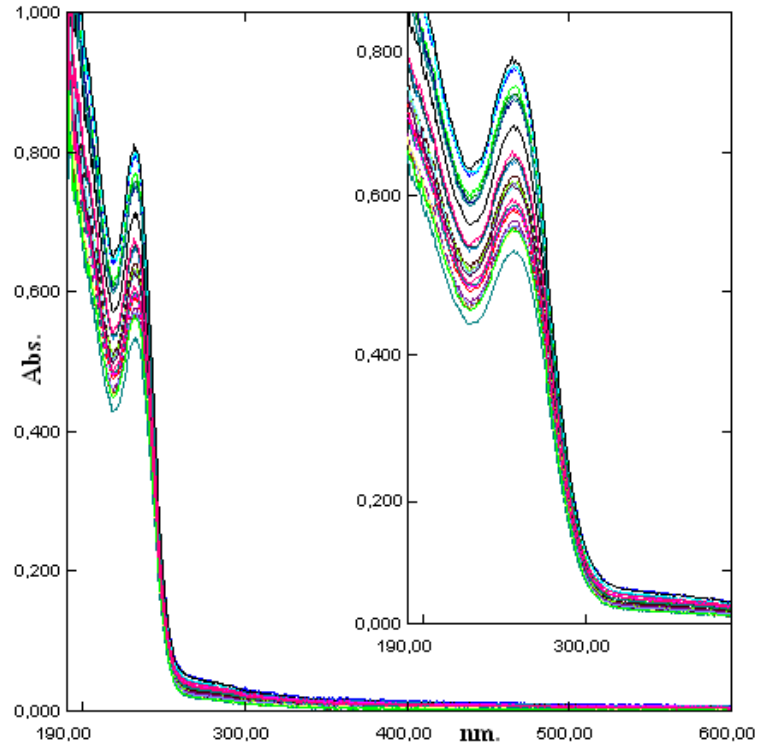


(b)



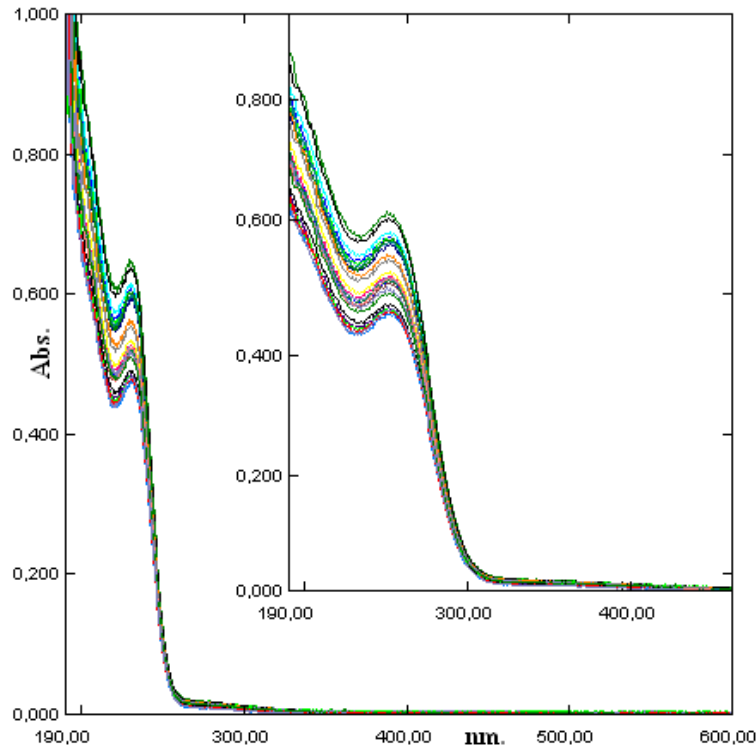
(c)

Şekil 4.220. (a) Karvedilolün standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 240 \text{ nm}$)
(b) Metforminin standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 232 \text{ nm}$)
(c) Fenofibratın standart çözeltilerinin spektrumları ($\lambda_{\text{max.}} = 287 \text{ nm}$)



(d)

Şekil 4.220 (devam). (d) Karvedilol-Metformin-Fenofibrat + selüloz saf sudaki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.} = 233 \text{ nm}$)



Şekil 4.221. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat + seluloz pH=3'teki desorpsiyon spektrumları ($\lambda_{\max.}= 233$ nm)

Çizelge 4.94'deki veriler kullanılarak Karvedilol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki ve pH=3'teki salım yüzdeleri hesaplanmış ve Çizelge 4.95'de verilmiştir. Çizelge 4.95'deki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.222'de, pH=3'teki salım yüzdelerinin zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.223'de verilmiştir. Yine Çizelge 4.95'deki salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.224'de, pH=3'teki salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarının zamana karşı çizilen grafiği ise Şekil 4.225'de, selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği saf su için Şekil 4.226'da, pH=3'teki Karvedilol-Metformin-Fenofibratın absorbans ölçümlerinin zamana karşı çizilen grafiği Şekil 4.227'de verilmiştir.

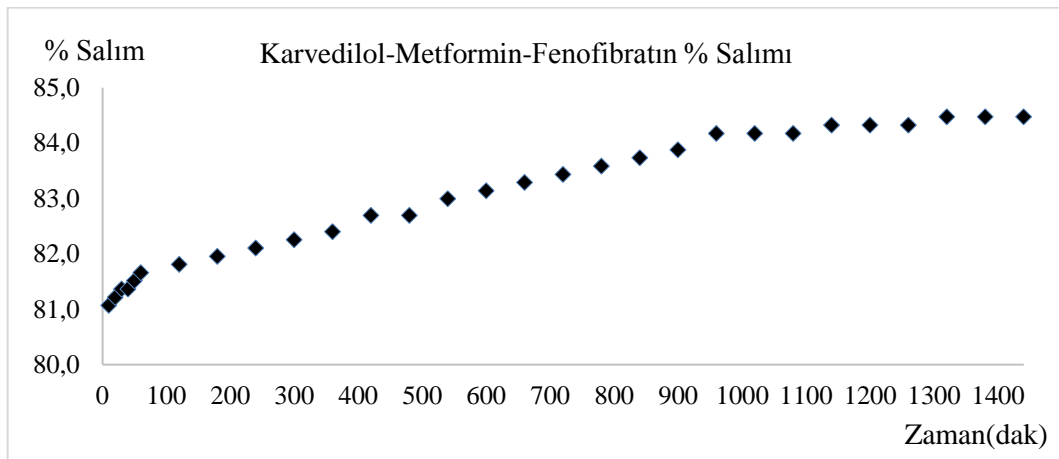
Çizelge 4.95. Karvedilol-Metformin-Fenofibrat salım yüzdeleri

| Numune No | Zaman (dak) | C (Derişim, mol/L) | Absorbanı | C ₀ (Adsorbe edilen madde miktarı, mol/L) | % Salım ^a |
|---|-------------|--------------------|-----------|--|----------------------|
| Karvedilol-Metformin-Fenofibrat (Su) | | | | | |
| 1 _{MSU} | 10 | 1,28E-04 | 0,802 | 6,76E-04 | 81,07 |
| 2 _{MSU} | 20 | 1,27E-04 | 0,794 | 6,76E-04 | 81,21 |
| 3 _{MSU} | 30 | 1,26E-04 | 0,786 | 6,76E-04 | 81,36 |
| 4 _{MSU} | 40 | 1,26E-04 | 0,780 | 6,76E-04 | 81,36 |
| 5 _{MSU} | 50 | 1,25E-04 | 0,773 | 6,76E-04 | 81,51 |
| 6 _{MSU} | 60 | 1,24E-04 | 0,766 | 6,76E-04 | 81,66 |
| 7 _{MSU} | 120 | 1,23E-04 | 0,758 | 6,76E-04 | 81,80 |
| 8 _{MSU} | 180 | 1,22E-04 | 0,749 | 6,76E-04 | 81,95 |
| 9 _{MSU} | 240 | 1,21E-04 | 0,740 | 6,76E-04 | 82,10 |
| 10 _{MSU} | 300 | 1,20E-04 | 0,732 | 6,76E-04 | 82,25 |
| 11 _{MSU} | 360 | 1,19E-04 | 0,724 | 6,76E-04 | 82,40 |
| 12 _{MSU} | 420 | 1,17E-04 | 0,715 | 6,76E-04 | 82,69 |
| 13 _{MSU} | 480 | 1,17E-04 | 0,708 | 6,76E-04 | 82,69 |
| 14 _{MSU} | 540 | 1,15E-04 | 0,696 | 6,76E-04 | 82,99 |
| 15 _{MSU} | 600 | 1,14E-04 | 0,688 | 6,76E-04 | 83,14 |
| 16 _{MSU} | 660 | 1,13E-04 | 0,680 | 6,76E-04 | 83,28 |
| 17 _{MSU} | 720 | 1,12E-04 | 0,673 | 6,76E-04 | 83,43 |
| 18 _{MSU} | 780 | 1,11E-04 | 0,662 | 6,76E-04 | 83,58 |
| 19 _{MSU} | 840 | 1,10E-04 | 0,653 | 6,76E-04 | 83,73 |
| 20 _{MSU} | 900 | 1,09E-04 | 0,644 | 6,76E-04 | 83,88 |
| 21 _{MSU} | 960 | 1,07E-04 | 0,633 | 6,76E-04 | 84,17 |
| 22 _{MSU} | 1020 | 1,07E-04 | 0,630 | 6,76E-04 | 84,17 |
| 23 _{MSU} | 1080 | 1,07E-04 | 0,628 | 6,76E-04 | 84,17 |
| 24 _{MSU} | 1140 | 1,06E-04 | 0,622 | 6,76E-04 | 84,32 |
| 25 _{MSU} | 1200 | 1,06E-04 | 0,620 | 6,76E-04 | 84,32 |
| 26 _{MSU} | 1260 | 1,06E-04 | 0,620 | 6,76E-04 | 84,32 |
| 27 _{MSU} | 1320 | 1,05E-04 | 0,618 | 6,76E-04 | 84,47 |
| 28 _{MSU} | 1380 | 1,05E-04 | 0,615 | 6,76E-04 | 84,47 |
| 29 _{MSU} | 1440 | 1,05E-04 | 0,615 | 6,76E-04 | 84,47 |
| Karvedilol-Metformin-Fenofibrat (pH=3) | | | | | |
| 1 _{MPH} | 10 | 8,18E-05 | 0,428 | 6,76E-04 | 87,89 |
| 2 _{MPH} | 20 | 8,27E-05 | 0,435 | 6,76E-04 | 87,77 |
| 3 _{MPH} | 30 | 8,38E-05 | 0,444 | 6,76E-04 | 87,60 |
| 4 _{MPH} | 40 | 8,48E-05 | 0,452 | 6,76E-04 | 87,45 |
| 5 _{MPH} | 50 | 8,58E-05 | 0,460 | 6,76E-04 | 87,31 |
| 6 _{MPH} | 60 | 8,69E-05 | 0,469 | 6,76E-04 | 87,14 |
| 7 _{MPH} | 120 | 8,84E-05 | 0,481 | 6,76E-04 | 86,92 |
| 8 _{MPH} | 180 | 8,98E-05 | 0,492 | 6,76E-04 | 86,72 |
| 9 _{MPH} | 240 | 9,14E-05 | 0,505 | 6,76E-04 | 86,48 |
| 10 _{MPH} | 300 | 9,26E-05 | 0,515 | 6,76E-04 | 86,30 |
| 11 _{MPH} | 360 | 9,38E-05 | 0,524 | 6,76E-04 | 86,13 |
| 12 _{MPH} | 420 | 8,18E-05 | 0,428 | 6,76E-04 | 85,97 |
| 13 _{MPH} | 480 | 8,27E-05 | 0,435 | 6,76E-04 | 85,80 |
| 14 _{MPH} | 540 | 8,38E-05 | 0,444 | 6,76E-04 | 85,64 |
| 15 _{MPH} | 600 | 8,48E-05 | 0,452 | 6,76E-04 | 85,47 |
| 16 _{MPH} | 660 | 8,58E-05 | 0,460 | 6,76E-04 | 85,25 |
| 17 _{MPH} | 720 | 8,69E-05 | 0,469 | 6,76E-04 | 85,10 |
| 18 _{MPH} | 780 | 8,84E-05 | 0,481 | 6,76E-04 | 84,96 |
| 19 _{MPH} | 840 | 8,98E-05 | 0,492 | 6,76E-04 | 84,85 |

Çizelge 4.95'in devamı

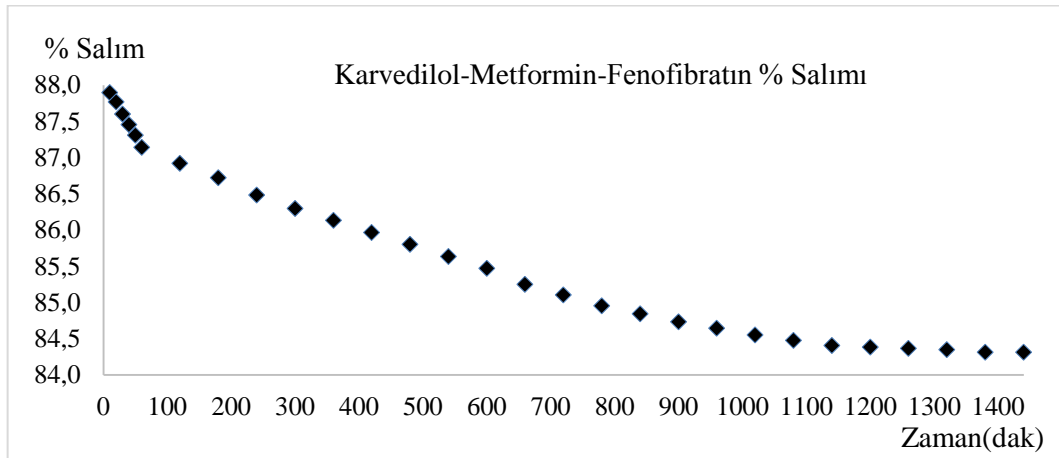
| | | | | | |
|-------------------|------|----------|-------|----------|-------|
| 20 _{MPH} | 900 | 9,14E-05 | 0,505 | 6,76E-04 | 84,74 |
| 21 _{MPH} | 960 | 9,26E-05 | 0,515 | 6,76E-04 | 84,64 |
| 22 _{MPH} | 1020 | 9,38E-05 | 0,524 | 6,76E-04 | 84,55 |
| 23 _{MPH} | 1080 | 8,18E-05 | 0,428 | 6,76E-04 | 84,48 |
| 24 _{MPH} | 1140 | 8,27E-05 | 0,435 | 6,76E-04 | 84,40 |
| 25 _{MPH} | 1200 | 8,38E-05 | 0,444 | 6,76E-04 | 84,39 |
| 26 _{MPH} | 1260 | 8,48E-05 | 0,452 | 6,76E-04 | 84,37 |
| 27 _{MPH} | 1320 | 8,58E-05 | 0,460 | 6,76E-04 | 84,35 |
| 28 _{MPH} | 1380 | 8,69E-05 | 0,469 | 6,76E-04 | 84,31 |
| 29 _{MPH} | 1440 | 8,84E-05 | 0,481 | 6,76E-04 | 84,31 |

a% Salım= $((C_o-C)/C_o) \times 100$; C_o: İlk derişim, C: Son derişim (Ekingen, 2012)



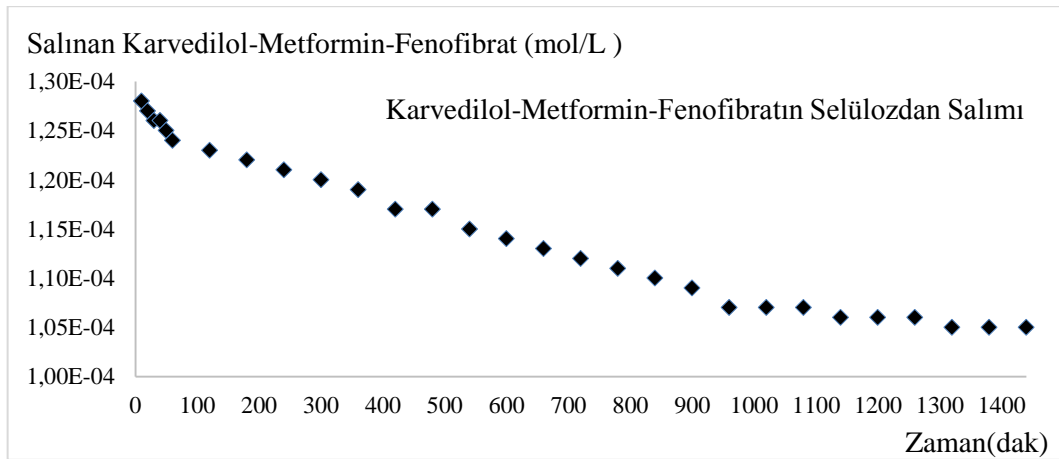
Şekil 4.222. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.222'ye göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



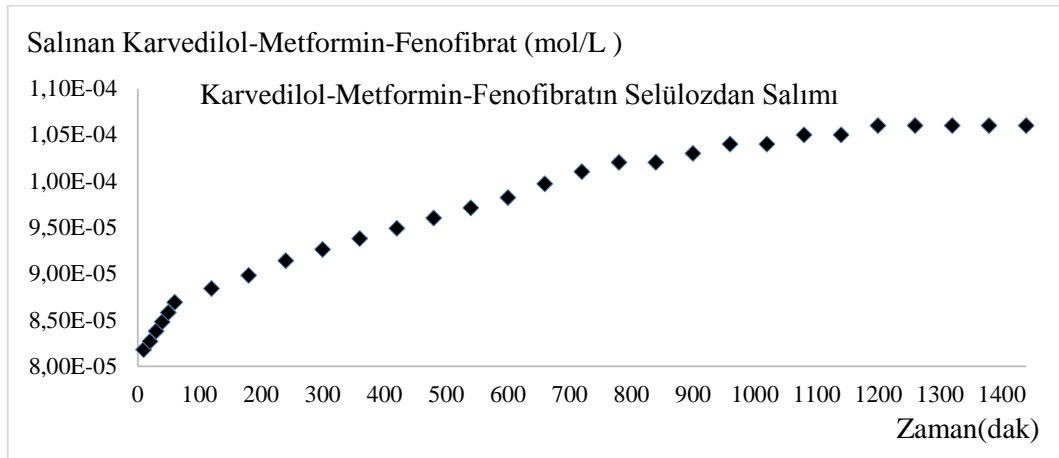
Şekil 4.223. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının zamanla değişimi

Şekil 4.223'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat % salımının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



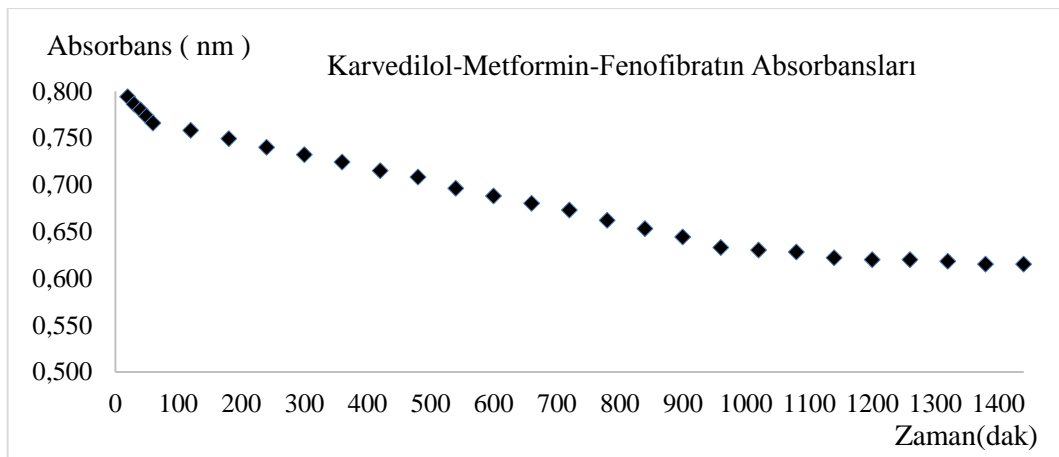
Şekil 4.224. Selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.224'e göre selülozdan saf suda desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1300. dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



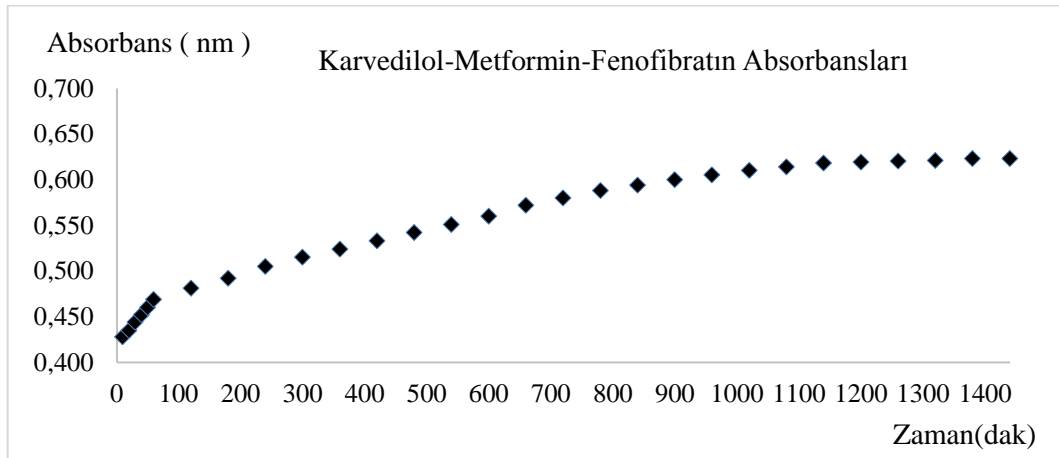
Şekil 4.225. Selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının zamanla değişimi

Şekil 4.225'e göre selülozdan pH=3'te desorplanan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat miktarlarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.226. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibratın saf sudaki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.226'ya göre selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat saf sudaki absorbanslarının yaklaşık 1100.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.227. Selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibratın pH=3'teki absorbanslarının zamanla değişimi

Şekil 4.227'ye göre selülozdan salınan Karvedilol-Metformin-Fenofibrat pH=3'te absorbanslarının yaklaşık 1200.dakikadan itibaren sabit kaldığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4.96. Tekli, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin adsorpsiyon yaptıkları dalga boyları, saf su ve pH=3'teki salım yüzdeleri

| Molekül | λ_{\max} (nm) | % Salım su (ilk) | % Salım su (son) | % Salım pH=3 (ilk) | % Salım pH=3 (son) |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Atenelol (T1) | 273 | 91,03 | 92,73 | 98,99 | 98,35 |
| Metoprolol (T2) | 224 | 70,24 | 87,55 | 85,39 | 75,11 |
| Karvedilol (T3) | 240 | 67,87 | 58,22 | 64,14 | 63,85 |
| Akarboz (D1) | - | - | - | - | - |
| Metformin (D2) | 232 | 23,48 | 51,3 | 82,55 | 61,87 |
| Gliklazid (D3) | - | - | - | - | - |
| Gemfibrozil (K1) | 275 | 0,57 | 55,06 | 81,93 | 47,95 |
| Fenofibrat (K2) | 287 | 13,40 | 34,79 | 73,55 | 68,66 |
| Ezetimib (K3) | - | - | - | - | - |
| Metformin+Atenelol (D2-T1) | 274 | 71,61 | 96,73 | 91,82 | 69,54 |
| Gemfibrozil+Atenelol (K1-T1) | 273 | 70,20 | 87,03 | 73,55 | 67,75 |
| Fenofibrat+Atenelol (K2-T1) | 273,5 | 78,87 | 85,52 | 85,03 | 87,85 |
| Metformin+Metoprolol (D2-T2) | 273,5 | 81,56 | 96,07 | 92,33 | 71,99 |
| Gemfibrozil+Metoprolol (K1-T2) | 274 | 95,99 | 97,49 | 97,62 | 96,93 |
| Fenofibrat+Metoprolol (K2-T2) | 274 | 95,83 | 96,52 | 96,83 | 96,14 |
| Metformin+Karvedilol (D2-T3) | 277 | 66,71 | 82,60 | - | - |
| Gemfibrozil+Karvedilol (K1-T3) | 238 | 70,06 | 92,66 | 77,95 | 61,58 |
| Fenofibrat+Karvedilol (K2-T3) | 237 | - | - | 30,63 | 35,90 |
| Gemfibrozil+Metformin (K1-D2) | 274 | 78,87 | 85,52 | 85,03 | 87,85 |
| Fenofibrat+Metformin (K2-D2) | 273 | 81,57 | 91,58 | 83,83 | 77,17 |
| Gemfibrozil+Fenofibrat+ Atenolol (K1-D2-T1) | 273,5 | 97,41 | 98,99 | 88,28 | 87,36 |
| Fenofibrat+Metformin+Atenelol (K2-D2-T1) | 273 | 70,43 | 87,32 | 96,18 | 83,84 |
| Gemfibrozil+Metformin+Metoprolol (K1-D2-T2) | 273,5 | 87,39 | 88,97 | 90,28 | 89,52 |
| Fenofibrat+Metformin+Metoprolol (K2-D2-T2) | 228,5 | 90,80 | 92,76 | 84,25 | 83,54 |
| Gemfibrozil+Metformin+Karvedilol (K1-D2-T3) | 270 | 39,70 | 58,51 | 76,48 | 67,53 |
| Fenofibrat+Metformin+Karvedilol (K2-D2-T3) | 233 | 81,07 | 84,47 | 87,89 | 84,31 |

Çizelge 4.96'da tekli, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin maksimum adsorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve su ile pH=3 ortamındaki salım yüzdeleri verilmiştir. T1 molekülü 273 nm'de (Mohsen-Nia, et al., 2012), T2 molekülü 224 nm'de (Moreshwar, et al., 2009), T3 molekülü 240 nm'de (Yuvaraja, et al., 2014), D2 molekülü 232 nm'de (Sharma, et al., 2011), K1 molekülü 275 nm'de (Vikas, et al., 2011) ve K3 molekülü için 287 nm'de (Gupta, et al., 2010) pikler gözlenmiştir. Bu ilaç moleküllerinin ikili ve üçlü etkileşimlerinin salım yüzdeleri hesaplanmıştır. D1 molekülü (Sinha and Kumar, 2012), D3 molekülü (Singh, et al., 2011), ve K2 (Kumar, et al., 2011) ilaç molekülleri için belirlenen dalga boyu aralığında pik gözlenmemiştir. Bu nedenle bu moleküller deneysel çalışmalarda kullanılamamıştır.

İlaç molekülleri salım yüzdelerine göre karşılaştırıldığında vücut sıcaklığında suda ve yaklaşık mide pH'ında en yüksek salım yüzdesine sahip olan yani en iyi salım yapan molekülün tek başına T1, ikili ilaç etkileşimlerinde K1-T2 ve üçlü ilaç etkileşimlerinde ise suda K1-D2-T1, pH=3'te K1-D2-T2 molekülünün olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.96). Salım yüzdesinin yüksek olması ilaç molekülleri arasında etkileşimin olmadığını göstermektedir. Yani aralarında etkileşim olmayan ikili ve üçlü ilaç molekülleri selüloza adsorbe ettirilerek kullanıldığında ilaç vücutta daha uzun süre kalacak ve tedavi edici etkisini daha uzun süre gösterecektir.

5.SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, selüloz adsorbanının bazı diyabet (Akarboz (D1), Metformin (D2), Gliklazid (D3)) kolesterol (Gemfibrozil (K1), Ezetimib (K2), Fenofibrat (K3)) ve tansiyon (Atenolol (T1), Metoprolol (T2), Karvedilol (T3)) ilaçları ile adsorpsiyon kabiliyetinin ikili ve üçlü ilaç etkileşimleri teorik ve deneysel olarak incelenmiştir.

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 enerjilerinin 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 PM6, PM7 hesaplama yöntemi ile hesaplamalar gaz fazında, sulu ($\epsilon=78,4$) (Hori, et al., 2003) fazda ve kan ($\epsilon=58$) (Traille, 2008) fazında T=298K ve T=310K'de yapılmıştır (Foresman and Frisch, 1996). Hesaplama sonuçlarından moleküllerin entalpi (H), oluşum ısıları (H_f), entropi (S), en yüksek dolu orbital (HOMO), en düşük boş orbital (LUMO) değerleri, dipol momentleri, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin olası H-bağları okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbert Enerjisi (ΔG ve ΔG_f) değerleri, ürün ve etkileşim kararlılıkları hesaplanmıştır (Cramer, 2004; Şimşir, 2014).

MOPAC2012 yöntemine göre, ilaç moleküllerinin ürün kararlılıkları ΔG_f değerleri için, T=298K'de PM6 gaz fazında, sulu çözeltilde ve kan fazında D1, K2-D1 ve K2-D1-T1 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, sulu çözeltilde ve kan fazında D1, K2-D1, K2-D1-T1 ve K3-D1-T2 moleküllerinin, T=310 K'de PM6 ve PM7 kan fazında D1, K2-D1 ve K2-D1-T1 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.49-3.72).

ΔG değerleri için, T=298 K'de PM6 gaz fazında, sulu çözeltilde ve kan fazında D1, D1-T3, K2-D1-T3 ve K2-D1-T3 moleküllerinin, PM7 gaz fazında, sulu çözeltilde ve

kan fazında D1, K3-D1, D1-T3, K3-D1-T2, K2-D1-T1 ve K3-D1-T3 moleküllerinin, T=310 K'de PM6 kan fazında D1, K2-D1 ve K2-D1-T3 moleküllerinin, PM7 kan fazında D1, D1-T3 ve K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.49-3.72).

Oluşan ürünlerin kararlılıklarında ΔG_f değerlerinin ΔG değerlerine göre çok daha düşük değerler olması ΔG_f değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.49-3.72 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 3.73'de verilmiştir.

Çizelge 3.73. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması

| ΔG_f | | | | | | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298 K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| Tekli | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 |
| İkili | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 | K2-D1 |
| Üçlü | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K3-D1-T2 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 | K2-D1-T1 |
| ΔG | | | | | | | | |
| Molekül | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 | PM6 | PM7 |
| | 298 K | | 298 K | | 298 K | | 310 K | |
| | GAZ | | SU | | KAN | | KAN | |
| Tekli | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 | D1 |
| İkili | D1-T3 | K3-D1 | D1-T3 | D1-T3 | D1-T3 | D1-T3 | K2-D1 | D1-T3 |
| Üçlü | K2-D1-T3 | K3-D1-T2 | K2-D1-T3 | K2-D1-T1 | K2-D1-T3 | K3-D1-T3 | K2-D1-T3 | K3-D1-T3 |

İlaç moleküllerinin ikili ve üçlü etkileşimleri, moleküller arası H-bağı incelenerek de araştırılmıştır. (H-bağlarının 6Å'a kadar olan değerleri kullanılmıştır). Hesaplamalarda önemli olan moleküller arası etkileşimlerin, vücut sıcaklığında (T=310 K) ve kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerleridir. Vücut sıcaklığında (T=310K) kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerlerin doğruluğunu karşılaştırabilmek için hesaplamalar 298 K'de gaz, su ($\epsilon=78,4$) ve kan ($\epsilon=58$) fazında da yapılmıştır. Vücut sıcaklığında (T=310K) kan fazında PM7 yöntemindeki hesaplama sonuçlarının PM6'ya göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir. 310 K'deki kan fazındaki hesaplama sonuçlarının 298 K'deki gaz, su ve kan fazı ile paralel çıkması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir.

Moleküller arası H-bağı ile oluşan moleküller arası etkileşim enerji açısından incelendiğinde MOPAC2012 yöntemine göre hesaplanarak Çizelge 3.64 ve 3.72'de verilen serbest enerji değerlerinin de bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

İlaç moleküllerinin su ve kan fazında, fizikokimyasal ve termodinamik özellikleri ile yapısal parametreleri Gaussian 09W programında Hartree-Fock Metodu (Gill, 1993) ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile hesaplanmıştır (Pople, 1979; Pulay, 1987; Özgür, 2014). Tekli ve ikili moleküllerde sulu ($\epsilon=78,4$) fazda, (6-31G(d,p), scrf=(scipcm,solvent=water), temperature=310), kan ($\epsilon=58$) fazında (6-31G(d,p), scrf=(scipcm,solvent=58), temperature=310), üçlü moleküllerde sulu ($\epsilon=78,4$) fazda HF/STO-3G, scrf=(solvent=water), scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310, kan ($\epsilon=58$) fazında ise HF/STO-3G, scrf=(solvent=58), scf=(tight,maxcycle=300), temperature=310 temel setleri kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır (Stewart, 2007, 2008; Akyüz, 2014). Hesaplama sonuçlarından moleküllerin termal enerji (E_T), entropi (S), ortalama elektronik ve termal enerji (Sum of electronic and thermal Energies) E, ortalama elektronik ve termal entalpi (Sum of electronic and thermal Enthalpies) H, ortalama elektronik ve termal serbest enerji (Sum of electronic and thermal Free Energies) G, en yüksek dolu orbital (HOMO), en düşük boş orbital (LUMO) değerleri, dipol momentleri, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin olası H-bağları okunmuştur. Bu değerlerden yararlanılarak Gibbs Serbert Enerjisi (G) değerleri, ürün ve etkileşim kararlılıkları hesaplanmıştır.

DFT yöntemine göre, ilaç moleküllerinin ürün kararlılıkları ΔE_T değerleri için, $T=310K$ 'de sulu çözeltide D2, K1-D2 ve K1-D2-T1, kan fazında D2, K2-D1 ve K1-D2-T1 moleküllerinin, ΔG değerleri için, sulu çözeltide D1, K2-D1 ve K3-D1-T3, kan fazında ise D1, K3-D1, K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.150-3.155).

Oluşan ürünlerin kararlılıklarında ΔE_T değerlerinin ΔG değerlerine göre çok daha düşük değerler olması ΔE_T değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.150-3.155 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 3.156'de verilmiştir.

Çizelge 3.156: Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması

| Molekül | ΔE_T | | ΔG | |
|--------------|--------------|----------|------------|----------|
| | 310 K | 310 K | 310 K | 310 K |
| | SU | KAN | SU | KAN |
| Tekli | D2 | D2 | D1 | D1 |
| İkili | K1-D2 | K1-D2 | K2-D1 | K3-D1 |
| Üçlü | K1-D2-T1 | K1-D2-T1 | K3-D1-T3 | K3-D1-T3 |

DFT yöntemine göre, ilaç moleküllerinin etkileşim kararlılıkları $T=310 K$ 'de $\delta\Delta E_T$ değerleri için, sulu çözeltide K1-D2, K1-D2-T1, kan fazında K1-D2, K1-D2-T1 moleküllerinin, $\delta\Delta G$ değerleri için sulu çözeltide K2-D1, K3-D1-T3, kan fazında K3-D1, ve K3-D1-T3 moleküllerinin oluşan ürünler içerisinde en düşük enerjiye sahip olmaları onların en kararlı yapıya sahip olduğunu göstermiştir (Çizelge 3.157-3.160).

İlaç moleküllerinin etkileşim kararlılıklarında $\delta\Delta E_T$ değerlerinin $\delta\Delta G$ değerlerine göre çok daha düşük değerler olması $\delta\Delta E_T$ değerlerinin daha kararlı olduğunu göstermiştir. Fakat Çizelge 3.157-3.160 genel olarak incelendiğinde $\delta\Delta G$ değerlerinin (–) enerjili ve daha düşük değerlerden oluşması, $\delta\Delta G$ 'nin daha kararlı olup

bu ilaç molekülleri için ürün oluşumunun $\delta\Delta G$ (termodinamik) yönünde gerçekleştiğini göstermektedir. Ürün kararlılıklarının karşılaştırılması Çizelge 3.161’de verilmiştir.

Çizelge 3.161. Gerçekleşen moleküllerin etkileşim kararlılıklarının karşılaştırılması

| Molekül | $\delta\Delta E_T$ | | $\delta\Delta G$ | |
|---------|--------------------|----------|------------------|----------|
| | 310 K | 310 K | 310 K | 310 K |
| | SU | KAN | SU | KAN |
| İkili | K1-D2 | K1-D2 | K2-D1 | K3-D1 |
| Üçlü | K1-D2-T1 | K1-D2-T1 | K3-D1-T3 | K3-D1-T3 |

Moleküllerin etkileşimleri, moleküller arası H-bağı incelenerek araştırılmıştır. Hesaplamalarda önemli olan moleküller arası etkileşimlerin, vücut sıcaklığında (T=310 K) ve kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerleridir. Vücut sıcaklığında (T=310 K) kan fazındaki ($\epsilon=58$) değerlerin doğruluğunu karşılaştırabilmek için hesaplamalar 310 K’de sulu çözeltide de ($\epsilon=78,4$) yapılmıştır. Vücut sıcaklığında kan fazında hesaplama sonuçlarının sulu çözelti sonuçlarına göre daha kuvvetli H-bağı gösterdiği gözlenmiştir 310 K’deki kan fazındaki hesaplama sonuçlarının 310 K’deki sulu çözelti sonuçları ile paralel çıkması sonuçların doğruluğunu desteklemektedir.

Moleküller arası H-bağı ile oluşan moleküller arası etkileşim enerji açısından incelendiğinde DFT yöntemine göre hesaplanarak Çizelge 3.153 ve 3.155’de verilen serbest enerji değerlerinin de bu durumu desteklediği gözlenmiştir.

Adsorpsiyon deneyleri için kullanılan ilaç molekülleri Alfa Aesar, TCI ve Sigma firmalarından temin edilmiş, saflaştırılmadan kullanılmıştır. İlaç moleküllerinin selüloz üzerindeki adsorpsiyonu ve kontrollü salımı UV-Görünür Bölge Spektrofotometre cihazı ile incelenmiştir (Touzani, et al., 2011). Bu çalışmada Sigma firmasından temin edilen Sigmacell Cellulose Type 50, 50 μm olan selüloz adsorbantı kullanılmıştır. Her deney için hassas terazide tartılan 1 gr selüloz baz alınarak, 1 gr selüloza adsorplanan ilaç molekülü miktarı belirlenmiştir (Rozada, et al., 2005). İlaç molekülü çözeltilerinin, referans olarak saf su kullanılmak üzere 190-600 nm dalga boyları arasında absorpsiyon

spektrumları alınmıştır (Franeta, et al., 2002). Bu çözeltilerin üst üste çizilen absorpsiyon spektrumlarından, maksimum absorbans veren dalga boyu tespit edilmiştir. İlaç molekülleri için, ilaç molekülü + selülozun saf sudaki salımı, ilaç molekülü + selülozun pH=3'teki salımı ölçülerek ilaç moleküllerinin tekli, ikili ve üçlü etkileşimlerinin salım yüzdeleri hesaplanmıştır (Ekingen, 2012) (Çizelge 4.96).

Çizelge 4.96. Tekli, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin adsorpsiyon yaptıkları dalga boyları, saf su ve pH=3'teki salım yüzdeleri

| Molekül | λ_{\max} (nm) | % Salım su (ilk) | % Salım su (son) | % Salım pH=3 (ilk) | % Salım pH=3 (son) |
|---|--------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Atenelol (T1) | 273 | 91,03 | 92,73 | 98,99 | 98,35 |
| Metoprolol (T2) | 274 | 70,24 | 87,55 | 85,39 | 75,11 |
| Karvedilol (T3) | 240 | 67,87 | 58,22 | 64,14 | 63,85 |
| Akarboz (D1) | - | - | - | - | - |
| Metformin (D2) | 232 | 23,48 | 51,3 | 82,55 | 61,87 |
| Gliklazid (D3) | - | - | - | - | - |
| Gemfibrozil (K1) | 275 | 0,57 | 55,06 | 81,93 | 47,95 |
| Fenofibrat (K2) | 287 | 13,40 | 34,79 | 73,55 | 68,66 |
| Ezetimib (K3) | - | - | - | - | - |
| Metformin+Atenelol (D2-T1) | 274 | 71,61 | 96,73 | 91,82 | 69,54 |
| Gemfibrozil+Atenelol (K1-T1) | 273 | 70,20 | 87,03 | 73,55 | 67,75 |
| Fenofibrat+Atenelol (K2-T1) | 273,5 | 78,87 | 85,52 | 85,03 | 87,85 |
| Metformin+Metoprolol (D2-T2) | 273,5 | 81,56 | 96,07 | 92,33 | 71,99 |
| Gemfibrozil+Metoprolol (K1-T2) | 274 | 95,99 | 97,49 | 97,62 | 96,93 |
| Fenofibrat+Metoprolol (K2-T2) | 274 | 95,83 | 96,52 | 96,83 | 96,14 |
| Metformin+Karvedilol (D2-T3) | 277 | 66,71 | 82,60 | - | - |
| Gemfibrozil+Karvedilol (K1-T3) | 238 | 70,06 | 92,66 | 77,95 | 61,58 |
| Fenofibrat+Karvedilol (K2-T3) | 237 | - | - | 30,63 | 35,90 |
| Gemfibrozil+Metformin (K1-D2) | 274 | 78,87 | 85,52 | 85,03 | 87,85 |
| Fenofibrat+Metformin (K2-D2) | 273 | 81,57 | 91,58 | 83,83 | 77,17 |
| Gemfibrozil+Fenofibrat+ Atenelol (K1-D2-T1) | 273,5 | 97,41 | 98,99 | 88,28 | 87,36 |
| Fenofibrat+Metformin+Atenelol (K2-D2-T1) | 273 | 70,43 | 87,32 | 96,18 | 83,84 |
| Gemfibrozil+Metformin+Metoprolol (K1-D2-T2) | 273,5 | 87,39 | 88,97 | 90,28 | 89,52 |
| Fenofibrat+Metformin+Metoprolol (K2-D2-T2) | 228,5 | 90,80 | 92,76 | 84,25 | 83,54 |
| Gemfibrozil+Metformin+Karvedilol (K1-D2-T3) | 270 | 39,70 | 58,51 | 76,48 | 67,53 |
| Fenofibrat+Metformin+Karvedilol (K2-D2-T3) | 233 | 81,07 | 84,47 | 87,89 | 84,31 |

Çizelge 4.96'da tekli, ikili ve üçlü ilaç moleküllerinin maksimum adsorpsiyon yaptıkları dalga boyları ve su ile pH=3 ortamındaki salım yüzdeleri verilmiştir. T1 molekülü 273 nm'de (Mohsen-Nia, et al., 2012), T2 molekülü 274 nm'de (Moreswar, et al., 2009), T3 molekülü 240 nm'de (Yuvaraja, et al., 2014), D2 molekülü 232 nm'de

(Sharma, et al., 2011), K1 molekülü 275 nm'de (Vikas, et al., 2011) ve K3 molekülü için 287 nm'de (Gupta, et al., 2010) pikler gözlenmiştir. Bu ilaç moleküllerinin ikili ve üçlü etkileşimlerinin salım yüzdeleri hesaplanmıştır. D1 molekülü (Sinha and Kumar, 2012), D3 molekülü (Singh, et al., 2011), ve K2 (Kumar, et al., 2011) ilaç molekülleri için belirlenen dalga boyu aralığında pik gözlenmemiştir. Bu nedenle bu moleküller deneysel çalışmalarda kullanılamamıştır.

İlaç molekülleri salım yüzdelerine göre karşılaştırıldığında vücut sıcaklığında suda ve yaklaşık mide pH'ında en iyi salım yapan molekülün tek başına T1, ikili ilaç etkileşimlerinde K1-T2, üçlü ilaç etkileşimlerinde ise suda K1-D2-T1, pH=3'te K1-D2-T2 molekülünün olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.96). Salım yüzdesinin yüksek olması ilaç molekülleri arasında etkileşimin olmadığını göstermektedir. Yani aralarında etkileşim olmayan ikili ve üçlü ilaç molekülleri selüloza adsorbe edilerek kullanıldığında ilaç vücutta daha uzun süre kalacak ve tedavi edici etkisini daha uzun süre gösterecektir.

Bu çalışmada kullanılan Mopac2012, DFT ve deneysel yöntemleri, vücut sıcaklığında (T=310K) ve kan fazında en kararlı etkileşim yapan en düşük enerjili moleküller olarak değerlendirdiğimizde;

Mopac2012 yönteminde $\delta\Delta G_f$ değerleri için PM6 kan fazında K2-T2, K2-D1-T1 ve PM7 kan fazında K2-T3 ve K3-D3-T2, $\delta\Delta G$ değerleri için, PM6 kan fazında K1-D2, K1-D2-T3 ve PM7 kan fazında K3-D2 ve K1-D2-T3 moleküllerinin en kararlı etkileşimi gösterdiği belirlenmiştir.

DFT yönteminde $\delta\Delta E_T$ değerleri için, kan fazında K1-D2, K1-D2-T1, $\delta\Delta G$ değerleri için kan fazında K3-D1 ve K3-D1-T3 moleküllerinin en kararlı etkileşimi gösterdiği belirlenmiştir.

Deneysel çalışmalarda ise vücut sıcaklığında pH=3'te ikili ilaç etkileşimlerinde K1-T2, üçlü ilaç etkileşimlerinde ise K1-D2-T2 molekülünün en yüksek salım yüzdesine sahip olduğu belirlenmiştir.

Bir ilacın diğèrinin etkisini kalitatif veya kantitatif bakımdan değıştirmesine ilaç etkileşmesi denir. Bir ilaç diğèrinin farmakokinetiğini (absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımını) değıştirmek suretiyle onun plazmadaki ve dolayısıyla etki yerindeki konsantrasyonunu değıştiriyorsa (yani bunun sonucu etkisini azaltıyor ya da artırıyor), bu tür etkileşmelere farmakokinetik etkileşme, plazma ve etki yerindeki ilaç düzeyinde değışme olmaksızın, etki yerinde etkileşme veya ilacı bağlama ya da zıt veya aynı yönde etki yapma sonucu, bir ilacın diğèrinin etkisini azaltmasına veya artırmasına farmakodinamik etkileşme denir (Oktay ve Kayaalp, 2009).

Çalışmamızda ilk olarak 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. En güçlü etkileşim olan moleküllerin kuvvetli H-bağı yaptığını ve en düşük enerjiye sahip olduğunu belirledik. Mopac2012 yöntemine göre Çizelge 3.90'da, DFT yöntemine göre Çizelge 3.161'de ve deneysel yöntemde de Çizelge 4.96'da verilen ilaç molekülleri arasında güçlü etkileşimler olduğunu belirledik.

İlaç molekülleri arasında etkileşimin olması bu ilacın diğèrinin etkisini azaltmasına veya artırmasına neden olacağını göstermektedir. Teorik yöntemlerde hesaplanan ilaçlar arasında etkileşim yoksa bu ilaçlar deneysel olarak selüloza adsorbe edildiğinde vücutta daha fazla kalarak yavaş salım yapacak ve ilaç etkisini daha uzun süre gösterecektir. Eğer aralarında etkileşim yapan ilaç moleküllerinin kullanılması gerekirse bu ilaçların kullanımında mutlaka hekim tarafından doz ayarlaması yapılması gerekmektedir.

Mopac2012 yöntemine göre vücut sıcaklığında (T=310K) kan fazında belirlenen K2-T2, K2-T3, K1-D2 ikili etkileşim yapan moleküller, K2-D1-T1, K3-D3-T2, K3-D2, K1-D2-T3 ve K1-D2-T3 üçlü etkileşim yapan moleküller, DFT yöntemine göre kan fazında K1-D2, K3-D1 ikili etkileşim yapan moleküller, K1-D2-T1 ve K3-D1-T3 üçlü etkileşim yapan moleküller kullanıldığında birbirlerinin etkisini azaltacağı yada artıracığı için mutlaka hekim tarafından doz ayarlaması yapılarak kullanılması gerekmektedir.

Deneysel çalışmalarda ise vücut sıcaklığında pH=3'te ikili ilaç etkileşimlerinde K1-T2, üçlü ilaç etkileşimlerinde ise K1-D2-T2 molekülünün en yüksek salım yüzdesine sahip moleküller olduğu belirlenmiştir. Salım yüzdesinin yüksek olması ilaç molekülleri arasında etkileşimin olmadığını göstermektedir. Yani aralarında etkileşim olmayan K1-T2 ikili ve K1-D2-T2 üçlü ilaç molekülleri selüloza adsorbe ettirilerek kullanıldığında ilaç vücutta daha uzun süre kalacak ve tedavi edici etkisini daha uzun süre gösterecektir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre etkileşimin termodinamik yönde gerçekleşmesi ve olası H-bağları için uyum halinde olması Mopac2012 ve DFT yöntemlerinde paralellik göstermektedir. Mopac2012 ve DFT yöntemlerinde etkileşim kararlılığı düşük olarak belirlenen K1-T2 ve K1-D2-T2 moleküllerinin deneysel çalışmalarda da en yüksek salım yüzdesine sahip olması yani etkileşimin olmaması uygulanan yöntemlerin sonuçlarının uyum içinde olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmalarda literatürde çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde genellikle ilaç moleküllerinin kendi grubundaki diğer ilaçlarla olan etkileşimleri araştırılmıştır (Salgado, et al., 2013; Özbaş, 2011; Özbilen, 2009, Ertem,2008; Mohsen-Nia and Ebrahimabadi, 2012). 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.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abdurrahmanoğlu, S., 2005, Selüloz ve dekstranın akrilatlarda kopolimerizasyonu, Doktora tezi , Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Abreu, L., Castro, S., Pedrazzoli, J., 2003, Atenolol quantification in human plasma by High-Performance Liquid Chromatography: Application to Bioequivalence study, AAPS Pharma Sciences, 5 (2), Article 21.
- Ağırtaş, M. S., Altındal, A., Salih, B., Saydam, S., and Bekaroglu, O., 2011, Synthesis, characterization, and electrochemical and electrical properties of novel mono and ball type Metallophthalocyanines with four 9,9-bis (4- Hydroxyphenyl) Fluorene, Dalton Trans., 40, s. 3315–3324.
- Ajjan, R.A., and Grant, P.J., 2006, Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents, Diabetes and Vascular Disease Research 3: p.147-158.
- Akan, A., 2008, Hidroksiapatit kristallerinin kontrollü ilaç salımında kullanımı, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Akpolat, O., ve Kartal, F., 2009, Kimyacılar için bilişim teknolojileri, Akademik Bilişim'09 -XI. Akademik Bilişim Konferansı Bildirileri, Harran Üniversitesi.
- Aksu, Z., ve Yener, J., 2001, A comprehensive adsorption/biosorption study of monochlorinated phenols onto various sorbents, Waste Manage., 21: s.695-702.
- Aktaş, A., 2008, Tip 2 diyabetik hastalarda kapsamlı diyabet tedavisi eğitimi ve uygulamalarının glisemik kontrolün sağlanmasına etkileri, Doktora tezi, İstanbul Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü.
- Akyüz, M. A., 2014, Monoamin Oksidaz enzimleri için önerilen hidrür mekanizmasının enzim aktif bölgesinde modellenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı
- Alioğlu, E., 2013, Katyonik boyar maddelerin aktif kömür üzerinde adsorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Al-Maweri, S.A., et al., 2013, Prevalence of oral mucosal lesions in patients with type 2 diabetes attending hospital universiti sains malaysia. Malays J Med Sci, 20(4): p. 39-46.
- Arıcı, K., 1999, Teorik ve deneysel titreşim spektroskopisi yardımıyla bazı molekül ve bileşiklerin incelenmesi, Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı.
- Arslanoğlu, Ö.N., 2009, Karbon nanotüplerin adsorpsiyon işlemlerinde kullanılabilirliğinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü,
- Aşkın, A., 1994, Mezogözenekli katılarda boyarmadde adsorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Atalay, V.E., 2010, Mao A enziminin aktif bölgesinin Oniom Yöntemi ile modellenmesi, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı.
- Avcil, Z., 2014, Diyabetik sıçanların plasental gelişiminde adiponektinin rolü, Yüksek lisans tezi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
- Aydemir, D., 2012, Selülozik nano/makro partiküllerle desteklenmiş stiren maleik anhidrit (sma) kompozitlerinin köpüklendirilmesi ve karakterizasyonu, Doktora tezi, Bartın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bădulescu, M., Bălălău, D., Cacovean, I., Ilie, M., and Baconi, D.L., 2008, Uv-Vis spectrophotometric assay of Metoprolol, Note 2. Method Validation Farmacia 2008, Vol.LVI,4,p. 363-370.
- Barroug, A., and Glimcher, M.J., 2002, Hydroxyapatite crystals as a local delivery system for Cisplatin: Adsorption and release of Cisplatin in vitro, Journal of Orthopaedic Research, 20, p. 274-280.
- Başar, H. M., 2006, Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Başbüyük, M., and Forster, C.F., 2003, An examination of adsorption characteristics of a basic dye (Maxilon Red B₁-N) on To live activated sludge system, Process Biochem., 38: p. 1311-1316.
- Baxter, M., 2008, Treatmant of Type 2 Diabetes: a Structured Management Plan. Advances Therapy, 25(2): p. 106-114.
- Bayazit, Ş.S., 2011, Çevresel kirletici metallerin adsorpsiyonunun incelenmesi, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bayazit, Ş.S., 2008, Fermantasyonla üretilen organik asitlerin ayırma yöntemlerinin değerlendirilmesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Baysal, A., 2002, Beslenme, Hatipoğlu Yayınları: 93, Ders Kitabı Dizisi: 26, Şahin Matbaası, 9. Baskı, 520 s., Ankara.
- Becke, A.D., 1993, Density functional thermochemistry III. the role of exact exchange, J. Chem. Phys., p. 5648.
- Becker, K.L., 2001, Principles and practice of endocrinology and metabolism, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Berkem, A.R., Baykut, S., Berkem, M.L., 1994, Fizikokimya, İ.Ü. Basımevi, 2. Cilt, s.278,279, 289-292, 831-837, 853-858.
- Beyazit, E., 2005, Diyabetes mellitüs tanısı olan bireylere verilen planlı eğitimin metabolik kontrol üzerindeki etkisinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Bingham, R.C., Dewar, M. J. S., and Lo, D. C., 1975, J.Am. Chem. Soc., 97, p. 1285.
- Birsen, E.B., 2004, Yetişkinlerin yağ ve kolesterol hakkındaki bilgi düzeyleri, Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ev Ekonomisi (Beslenme Bilimleri), Anabilim Dalı.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Boerjan, W., Ralph, J., Baucher, M., 2003, Lignins Bios. Ann Rev. Plant biol. 54, p. 519-549
- Büyükdere, B.K., 2011, Doğal atık materyal lignininden yüzey aktif madde eldesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Chakraborty, S., Shukla, D., Jain, A., Mishra, B., and Singh, S., 2009, Assessment of solubilization characteristics of different surfactants for carvedilol phosphate as a function of pH, Journal of Colloid and Interface Science 335, p. 242–249.
- Canavar, Ö. A., 2012, Bazı 4,4'Oxybis- (N-Benzilideanilin) türevi bileşikleri ile teorik hesaplamalar, Yüksek lisans tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Çankaya, N., 2011, Selüloz üzerinde aşılama çalışmaları, Doktora tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çapan, R., Özbek, Z., Göktas, H., Sen, S., İnce, F.G., Özel, M.E., et al., 2010, Characterization of Langmuir–Blodgett Films of a calix arene and sensing properties towards volatile organic vapors, Sensors And Actuators B, 148, p. 358–365.
- Cramer, C.J., 2004, Essentials of Computational Chemistry, Second Edition, p. 315, England: John Wiley&Sons, Ltd.
- Çavuşoğlu, H., 2010, Aktif karbon yardımıyla atık sulardan metilen mavisinin biyosorpsiyon ile giderilmesi, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çelik, G., 2013, İlaç yüklü nanolif sistemlerden kontrollü ilaç salınımı, Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Çelik, İ., Akkurt, M., İde, S., Tutar, A., ve Çakmak, O., 2003, C₇H₈Br₄ molekülünün Konformasyon Analizi ve Kuantum Mekanik Yöntemle optimizasyonu, elde edilen elektronik ve yapısal parametrelerin X-Işınları yapı analiz sonuçları ile karşılaştırılması, G.Ü. Fen Bilimleri Dergisi (G.Ü. Journal of Science), vol.16(1), s.27-35.
- Çetin, K., 2013, Moleküler baskılanmış Kriyojel disklerden Florourasil salınımı Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Daı, X., An, N., Wu, J., Li, H., Zhang, Q., 2010, Development and validation of HPLC-UV-MS method for the control of four anti-diabetic drugs in suspected counterfeit products, *Acta Pharmaceutica, Sinica*, 45 (3): p. 347-352 .
- Delgen, Y., Uzunöz, Z., 1999, Diabetes Mellituslu yetişkin hastaların diyet, egzersiz, ilaç tedavisi ve gelişebilecek komplikasyonlar hakkındaki bilgi düzeylerinin saptanması, Lisans bitirme tezi, Cumhuriyet Üniversitesi.
- Dewar, M.J.S., and Thiel, W., 1977, Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. *The Journal of the American Chemical Society*, 99, (15) p. 4899–4907.
- Dewar, M.J.S., Zoebisch, E.G., Healy, E.F., Stewart, J.J.P., 1985, Development and use of quantum molecular models. 75. Comparative tests of theoretical procedures for studying chemical reactions. *The Journal of the American Chemical Society (ACS Publications)* 107, (13), p. 3902–3909.
- Dirim, Ö., 2000, Dengeli beslenme, kolesterol, kalori ve listesi., Özkan Matbaacılık Ltd.
- Do, D.D., 1998, Adsorption Analysis: Equilibria And Kinetics, Imperial College Press, Singapur, 1-86094-137-0.
- Dong, J.Y., et al., 2013, Vitamin D Intake and Risk of Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 5(9): p. 3551-3562.
- Dönmez, R., 2006, Doğal kil mineralleri kullanarak atık sulardan Kurşun (II) iyonunun adsorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, *Drug Therapy in Nursing*, 2nd Edition.
- Durmaz, A.A., 2007. Diyabet ve Böbrek Hastalıkları, V. Ege Diyabet Günleri Kursu Özet Kitabı, s.62-65.
- Durna, Z., 2005, Diyabetin sınıflandırılması ve tanı kriterleri, Ed: Erdoğan S. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Yüce Yayım, İstanbul.
- Dursun, S., Erkan, N., Yeşiltaş, M., 2010, Application of natural biopolymer based nanocomposite films in seafood. *Journal of Fisheries Sciences*, 4(1): p.50-77.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Duyff, R.L., 2003., Amerikan Diyetisyenler Derneği'nin geliştirilmiş besin ve beslenme rehberi-Türkçesi. (Çev.Ed. Yücecan, S., Pekcan, G., Nursal, B. ve Besler, H.T., Acar matbaacılık, 614 s., İstanbul.
- Dündar, Ö., Yörük, P., Tütüncü, L., Ergür, A.R., Atay, V., Müngen, E., 2008, Preeklampsinin konservatif tedavisinde Metoprolol ve Nifedipin kullanımının karşılaştırılması, Perinatoloji Dergisi 16: s.19.
- Eberhart, M.S., Ogden, C., Engelgau, M., Cadwell, B., Hedley, A.A., Saydah, S.H., 2004, Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes united states, 1988-1994 and 1999-2002. Morbidity and Mortality Weekly Report (Centers For Disease Control And Prevention), 53(45): p.1066–1068.
- Ekingen, İ., 2012, Düzlemsel homotetik hareketler altında protein adsorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- El-Gindy, A., Emara, S., Mesbah, K.M., Hadad, G.M., 2005, Spectrophotometric and liquid chromatographic determination of fenofibrate and vinpocetine and their hydrolysis products, Il Farmaco, 60, p. 425–438.
- Erdem, S., 2006, Hesapsal Organik Kimya Ders Notları.
- Erdik, E., 1998, Organik kimyada spektroskopik yöntemler, Ankara: Baran Ofset.
- Erkişi A., 2007, Bazı bileşiklerin elektronik ve titreşim özelliklerinin yoğunluk fonksiyonel teorisi ile incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ermeç, M., 2008, 2,4 ve 6-bromonikotinik asit moleküllerinin ve yapılarının Titreşim Spektroskopisi yöntemiyle deneysel ve teorik olarak incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 113 s., Afyonkarahisar.
- Erol, M., Gündoğdu, F., Polat, F., Sevimli, S., Arslan, S., Gürlertop, Y., Açıkkel, M., Bozkurt, E., Yılmaz, M., 2007, Fenofibrat ve Atorvastatin tedavisinin serum paraoksonaz-1 aktivitesi üzerine etkisi, Kardiyoloji Dergisi, 14 (3):s. 176-182.
- Esen, A., 2004, Diyabetin tanımı, sınıflandırılması ve risk faktörleri, III. Ege Dahili Tıp Günleri, s. 21-34.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Ertem, B., 2008, Primer orta ve hafif hipertansiyonlu hastalarda Karvedilol ve Nebivolol'ün antihipertansif etkinliğinin karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı.
- Evkaya, E., 2014, Şeker pancarı atığından geri kazanılan selülozun biyokompozit olarak değerlendirilmesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Evyapan, M., 2005, Organik gaz sensör maddelerinin Langmuir-Blodgett (lb) ince film tekniği ile incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, 3-140.
- Evyapan, M., 2012, Bor içerikli Langmuir-Blodgett ince filmlerin elektrik özelliklerinin ve organik buharlara karşı duyarlılıklarının incelenmesi, Doktora tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı.
- Fengel, D., and Wegener, G., 1989, Wood Chemistry, ultrasucture, reactions, Walter de
- Filiz E., 2007, Doğal kaynaklardan elde edilen adsorbanlarla sulardan ağır metal giderimi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Franeta, J.T., Agbaba, D., Eric, S., Pavkov, S., Aleksic, M. and Vladimirov, S., 2002. HPLC assay of acetyl salicylic acid, paracetamol, caffeine and phenobarbital in tablets, *Il Farmaco*, 57, p.709-713.
- Foresman, J.B. and Frisch, A., 1996, Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods, Gaussian Inc., Pittsburgh.
- Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., 2011. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 415: p.34-52.
- Gacar, M. N, Komsuoğlu, B., 2005, Utkan T. Kalp Damar Hastalıkları Farmakolojisi. Nobel matbaacılık İstanbul, s. 57.
- Galip, S., 2010, Bakır(II)'nin Kalsiyum Karbonat üzerine adsorpsiyonunun incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Geranmayegen, A, Keth, M, Sole, M.J, et al., 1998, Increased oxydative stres in patients with heart failure. *J am Cell Cardiol* 31: p.1352-1356.
- Gill, P.M.W., 1993, DFT, HF and self consistent field, *Enc.of Comp. Chemistry*, p. 57-61, New York: John Wiley and Sons Inc.Gruyter Verlag, Berlin, NewYork.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Gupta, K.R., Askarkar, S.S., Rathod, P.R., and Wadodkar, S.G., 2010, Validated spectrophotometric determination of Fenofibrate in formulation, Pelagia Research Library Der Pharmacia Sinica, 1 (1): p. 173-178.
- Güçlü, K., 1999, pH ve kompleksan bağımlı ağır metal adsorpsiyonunun incelenmesi ve modellenmesi, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Gün, M., 2013, Aljinat-Kitosan nanopartiküllerin kolşisin salımında kullanılmasının araştırılması, Yüksek lisans tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
- Gürsoy, A.Z., 2002, Kontrollü salım sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları, İstanbul.
- Güvenç, A., 2014, Enflamatuar Sitokin gen polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet ve komplikasyonları üzerine olan etkilerinin araştırılması ,Yüksek lisans tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı.
- Hargittai, M., Schulz, A., Reffy B., Kolonits., 2001 , J.Am. Chem. Soc., 123, p. 1149.
- Hori, T., Takahashi, H., and Nitta, T., 2003, 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.
- Hundal, H.S., Ramlal, T., Reyes, R., Leiter, L.A. and Klip, A., 1992, Cellular mechanism of Metformin action involves glucose transporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells, Endocrinology. 131, p. 1165-1173.
- IDF (International Diabetes Fedaration)., 2014, IDF Diabetes Atlas, Sixth edition.
- Inglezakis, V.J., Pouloupoulos, S.G., 2006, Adsorption, ion exchange and catalysis design of operations and environmental applications, Elsevier, 978-0444-52783-7.
- Ito, H., Ishida, H., Takeuchi, Y., Antoku, S., Abe, M., Mifune, M., Togane, M., 2010, Long- term effect of Metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus, Nutrition & Metabolism. 7:83.
- İnal, M., 2007, Sodyum Aljinat ve Vinil Prolidon aşılınmış sodyum Aljinat kürelerinden, indometasininin kontrollü salımı, Yüksek lisans tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale,

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Jensen, F., 1999, Introduction to Computational Chemistry, John Wiley & Sons Ltd, London, UK.
- Jensen, P.E. and Zhou, Z., 2013, Structural characteristics of HLA-DQ that may impact DM editing and susceptibility to Type-1 diabetes. *Frontiers in Immunology*, p. 4.
- John, M.J., Thomas, S., 2008, Biofibres and biocomposites *Carbohydrate Polymers*, 71, p. 343–364.
- Kabaş, N.G., 2007, Modifiye edilmiş pomza ile ağır metal uzaklaştırılması, Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kalaycı, G., 2008, Polianilin/Aktif karbon kompozit maddesinin sentezi, karakterizasyonu ve iletken film yapımı, Yüksek lisans tezi, Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Karaca, S.S., 2006, Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarına verilen planlı eğitimin hastaların tutumlarına, iyilik hallerine ve metabolik kontrol değişkenlerine etkisi, Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karaöz, Ş., *Diyabet ve Hemşirelik*, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 1997.
- Katakam, M., William, R.R., Banga, A.K., 1997, Controlled release of human growth hormone in rats following parenteral administration of poloxamer gels. *Journal of Controlled Release*, 49(1), p. 21-26,
- Kayaalp, S.O., 1998, Non steroidal antiinflatuar ilaçlar, In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Hacettepe-Taş, s. 1026-1061.
- Kazlauskø, J., 2009, Application of cationic cellulose derivatives for protein-based drug 78, p. 348–375.
- Kılıçdağı, T., 2008, Kısa süreli Glitazon kullanımının diabetes mellitusta metabolik parametreler ve maküla ödemi üzerine olan etkilerinin irdelenmesi, Uzmanlık tezi, Şişli Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
- Kırcı, H., Ateş, S., Akgül, M., 2001, Selüloz türevleri ve kullanım yerleri, *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4(2), s. 119-130.
- Kollman, P., 1985, Theory of complex molecular interactions: computer graphics, distance geometry, molecular mechanics, and quantum mechanics, vol.18, p.105-111.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Kumar, A., Malviya, R., Sharma K., 2011, Recent trends in ocular drug delivery: A Short Review, *European Journal of Applied Sciences*, 3(3), p. 86-92.
- Kumar, Y.P., Sridhar, C., Reddy, A.S., Reddy, L.S., Madhu, M., and Hrushikeshreddy, Y., 2011, Development and validation of spectrophotometric method for estimation of Ezetimibe in tablet formulation, *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences* Vol.2, Issue 2, p. 118-130.
- Küçükbalcı, G., 2011, Sıcaklık ve pH duyarlı Aljinat bazlı mikrokürelerin tasarımı ve indometasin salımında kullanımı, Yüksek lisans tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Kwatra S., Taneja G., Nasa N., 2012, Alternative routes of drug administration-transdermal, Pulmonary & Parenteral, *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(4), p. 409-426,
- Laurencin, C.T., Nair, L.S., 2008, Nanotechnology and tissue engineering, *The Scaffold*, CRC Press, 359 p.
- Le, Y., Chen, J.F., and Pu, M., 2008, Electronic structure and UV spectrum of fenofibrate in solutions, *International Journal of Pharmaceutics* 358, p. 214–218.
- Levine, I., 1995, Physical chemistry, Chemistry Department Brooklyn College, McGraw – Hill, Inc., 4th edition, s. 363-368, 788.
- Levine, I.N., 2006, Quantum Chemistry Fifth Edition, Prentice Hall, New Jersey, USA.
- Luo, Z.Q., Ma, W.K, Yinyu Ye, A., and Zhang S., 2010, Semidefinite relaxation of quadratic optimization problems, Appeared In *Ieee Sp Magazine*, Special Issue On Convex Opt. For Sp.
- Mahan, L.K and Arlin, M.T., 1992, Krause's food nutrition and diet therapy, 8 th Edition, W.B. Saunders Company, London.
- Mahramanlioğlu, M., Al, M., Zahoor, M., Cınarlıl, A., and Kızılcıklı, I., 2010, Removal Of Phenol Red BY Activated Carbon And Magnetic Activated Carbons, *Fresenius Environmental Bulletin*, 19, No:5A, s. 1-8.
- Mahramanlioğlu, M., Kızılcıklı, I, and Biçer, I.O. 2002, Adsorption of fluoride from aqueous solution by acid treated spent bleaching earth, *Journal of Fluorine Chemistry*, 115, s. 41-47.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Mahramanlioğlu, M., Kızılcıklı, I. and Ozgen, O., 2001, Linyit kömürlerinden elde edilen aktif kömür ile sulu çözeltilerden Cr(VI) uzaklaştırılması, Pamukkale University Journal of Engineering Sciences, 7 (3) , s. 401 – 407
- Mahramanlioğlu, M., Kızılcıklı, I., Biçer, I.O. and Tuncay, M., 2000, Removal Of 2,4-D From Aqueous Solutions By The Adsorbents From Spent Bleaching Earth, J. Environ. Sci. Health, B35 (2), p. 187-200.
- Mahramanlioğlu, M., Kızılcıklı, I., Biçer, I.O. and Tuncay, M., 2003, Removal of MCPA from Aqueous Solutions by Acid-Activated Spent Bleaching Earth, Journal of Environmental Science and Health. Part B- Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes, B-38 (6), p. 797-812.
- Matsumoto, T., Okazaki, M., Inouec, M., Yamaguchi, S., Kusunose, T., Toyonaga, T., Hamada, Y. and Takahashi, J., 2004, Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein, Biomaterials, 25, p. 3807–3812.
- Mckay, G., 1996, Use Of Adsorbents For The Removal Of Pollutions From Wastewater. Crc Press, New York, p. 186.
- Mısırlı, T., Biçer, I. O. and Mahramanlioğlu, M., 2004, Removal of thiram from aqueous solutions with adsorbents produced from coal mining waste, Fresenius Environmental Bulletin, 13, p. 1010-1014.
- Murathan, A., 1994, Aşağı doğru paralel üç fazlı reaktörde izleyici metodu yardımıyla radyal ve aksenal sıvı dağılımı için bir model geliştirme, Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Mohsen-Nia, M., and Ebrahimabadi, A.H., 2012, Partition coefficient n-octanol/water of propranolol and atenolol at different temperatures: Experimental and theoretical studies, J. Chem. Thermodynamics 54, p. 393–397.
- Moreshwar N.K., Rajeshwar V, Kshirsagar., and Dinesh M, S.S., 2009, Development And Validation Of Spectrophotometric Method For Determination Of Metoprolol Succinate International Journal of ChemTech Research CODEN(USA): IJCRGG ISSN : 0974-4290 Vol.1, No.4, p 1273-1277.
- Mut, B., 2006, Bazı ilaçların yapısında bulunan biyolojik aktif pirazolin türevlerinde kuantum kimyasal çalışmalar, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Nagamalleswara Rao, K., Satyanarayana, P.V.V., Suneetha, G., and Venkateswarlu, P., 2012, Development and validation of sensitive RP- HPLC method for determination of Gemfibrozil in human plasma, Scholars Research Library, Der Pharma Chemica, 4(3): p. 882-888.
- Ng ,J.C.Y., Cheung, W.H., Mc Kay, G., 2003, Equilibrium studies for the sorption of lead from effluents using chitosan. Chemosphere, 52: p. 1021-1030.
- Nokoff, N., and Rewers, M., 2013, Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. Annals of the New York Academy of Sciences, 1281(1): p. 1-15.
- Oğuz, N.E., 2014, Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hiperkolesterolemili bireylerin zeytinyağı tüketimi ile kan yağları arasındaki ilişki Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Oktay Ş., and Kayaalp S.O., 2009, Reçete yazma kuralları ve rasyonel ilaç kullanımı, İçinde: Kayaalp SO, editör, Farmakolojiye girişi. On ikinci baskı.,Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd.Şti; s. 3-10.
- Olgun, N., Eti Aslan F., Çoşansu, G., Çelik, S., 2010, Diyabetes Mellitus, Ed: Karadakovan A., Eti Aslan F., Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım, Adana, s. 829-853.
- Ovalı, S., 2014, Tip 2 Diyabette Safranal'ın inflamasyon üzerine etkisi, Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Öncel, P., 2013, İlaç salımı için moleküler baskılanmış kriyojel membranlar, Yüksek lisans tezi, Biyomühendislik Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi.
- Özbaş, M.H., 2011, Tip 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.
- Özbilen, S., 2009, Hipertansif Hipertiroidili hastalarda Karvedilol ve Metoprololun Hipertiroidi semptomları ve lipid profili üzerine etkilerinin karşılaştırılması Uzmanlık tezi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- Özgen, Ö., 2011, Bazı organik maddelerin aktif karbon ve magnetik adsorbentler üzerinde adsorpsiyonu, Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Özgür, İ., 2014, Karboksilik asitlerden ester sentezi ve sentezlenen maddelerin Infrared, Ultraviyole ve Nmr Spektroskopileri yardımı ile özelliklerinin deneysel ve teorik olarak incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Palazzo, B., Sidoti, M.C., Roveri, N. Tampieri, A., Sandri, M., Bertolazzi, L., Galbusera, F., Dubini, G., Vena, P. and Contro, R., 2005, Controlled drug delivery from porous hydroxyapatite grafts: An experimental And theoretical approach, *Materials Science and Engineering*, 25, p. 207-213.
- Patrick, P.J., 1995, Porosity in Carbons, Edward Arnold, ISBN: 0340544732, 8: p. 209-Great Britain.
- Pitarresi, G., Fiorica, C., Palumbo, F. S., Calascibetta, F., Giammona, G., 2012, Polyaspartamide-Polylactide electrospun scaffolds for potential topical release of ibuprofen, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 100, p. 1565–1572.
- Pople, J.A. Krishnan. R. Schlegel. H.B. and Binkley. J.S., 1979, Derivative Studies in Hartree-Fock and Moller-Plesset Theories, *International Journal Quantum Chemistry Symposium*, 13: p. 225.
- Pulay, P. and Lawley, K.P., 1987, Analytical derivative methods in quantum chemistry., *Advances In Chemical Physics: Ab Initio Methods In Quantum Chemistry Part 2*, 69: p. 118-143.
- Qiu, Y., and Park, K., 2001, Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), p. 321-339.
- Reyhan, A., 2007, Kontrollü ilaç salımı ve uygulama alanları, Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Roque, M., 2007, Adsorption and diffusion in nanoporous materials, CRC Press, Boca Raton, 9781420046755.
- Rozada, F., Otero, M., Para, J.B., Moran, A. and Garcia, A.I., 2005. Producing adsorbents from sewage sludge and discarded tyres characterization and utilization for the removal of pollutants from water, *Chemical Engineering Journal*, 114, p. 161-169.
- Saçak, M., 2002, Polimer Kimyası, Ankara Üniversitesi, Ankara.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Salgado, R., Pereira, V.J., Carvalhoa, G., Soeiroa, R., Gaffneyf, V., Almeida, C., Vale Cardoso, V., 2013, 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.
- Saran, N., 2014, Yulaf Beta-Glukanının hafif hiperkolesterolemik bireylerin serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Sarıkaya, Y., 1993, Fizikokimya. Gazi Büro Kitapevi, ISBN: 975–7313–009, Ankara, s. 992-994.
- Sarıkaya, Y., 2000. Fizikokimya, Gazi Kitapevi, Ankara.
- Sastry, S.V., Nyshadham J.R., Fix J.A., 2000, Recent technological advances in oral drug delivery – a review, *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(4), p. 138-145
- Savcı, S., 2005, Basic blue 41 boyar maddesinin canlı ve inaktif sucul bitki *Myriophyllum Spicatum* tarafından adsorblanabilirliğinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Saygeçitli, E., 2013, Atenolol-Klortalidon içeren kombine ticari farmasötik preparatın kemometrik sürekli dalgacık dönüşüm yöntemleri ile kantitatif analizi, Yüksek Lisans Tezi, Analitik Kimya Anabilim Dalı .
- Schaefer III, H.F., 2001, Computers and molecular quantum mechanics”, 1965-2001, A Personal Perspective, *J. Mol. Struc. (Theochem)*, p. 573-129-137.
- Sezer, S., 1998, Sağlıklı ve uzun yaşama kılavuzu, Remzi Kitabevi, İkinci Baskı, 212 s., İstanbul.
- Sharma, N., Mishra, A., Kumar, R., Sharma, S., and Bhandari, A., 2011, Second derivative spectrophotometric method for the estimation of Metformin hydrochloride in bulk and in tablet dosage form , *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491, Vol 3.
- Sinha, V. R., and Kumar, R .V., 2012, Utility of an oxidation reaction for the spectrophotometric determination of Acarbose in controlled release tablets at various simulated gastrointestinal media, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, Vol. 69 No. 1 p. 23-32.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Singh, P., Kumar, R., and Singh, H., 2011, Application of UV Spectrophotometric method for analysis of Glıclazıde in Pharmaceutical dosage forms, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, ISSN- 0975-1491 Vol 3.
- Siegel, R.A., Rathbone, M.J., 2012, Overview of Controlled Release Mechanisms, in *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, J. Siepmann, R.A. Siegel, and M.J. Rathbone, Editors, Springer US, p. 19-43,
- Stewart, J.J.P., 1989, Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method, *The Journal of Computational Chemistry* 10, (2), p. 209–220.
- Stewart, J.J.P., 2007, Optimization of Parameters for Semiempirical Methods V: Modification of NDDO Approximations and Application to 70 Elements. *The Journal of Molecular Modeling* 13, (12), p. 1173–1213.
- Stewart, J.J.P., 2008, Application of the PM6 method to modeling the solid state. *J Mol Model*, 14(6) p. 499–535.
- Stewart, J.P., 2013, Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters, *Journal of Molecular Modeling*, Volume 19, Issue 1, p. 1-32.
- Şahin, P., 2012, Hipertansif hastaların sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının aile işlevselliği, çok boyutlu algılanan sosyal destek ve öz yeterlilik ile ilişkisinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Okan Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Şahin, Y and Gocayev, N., 2008, *Molekülün Yapısı ve Özellikleri*, 1. Ed., s. 68-118, Ankara: Nobel Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Şti.
- Şahinoğlu, G., 2013, Perlit ve ManganOksit modifiye edilmiş perlit adsorbentleri kullanılarak sulu çözeltiden Sb (III) iyonlarının uzaklaştırılması işleminin fizikokimyasal parametrelerinin incelenmesi, Yüksek lisans tezi, GaziOsmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Şencan, A., 2006, Sulu çözelti ve deri atık suyundan Cr^{+6} iyonunun aktif çamur biyokütlesi ile biyosorpsiyonu, Yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Şimşek, S., 2006, Poliakrilonitril-bentonit/zeolit ve poliakrilamit-lignin kompozitlerinin hazırlanması modifikasyonu karakterizasyonu ve bunlara UO_2^{+2} ve Pb^{+2} adsorpsiyonu, Doktora tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Şimşir, U., 2014, 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.
- Taş, G., 2010, Deneysel Rat Sepsis modelinde Fenofibrat tedavisinin rolü, Tıpta uzmanlık tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı.
- Taşcı, D., 2004, Bazı metil substitue piridin türevlerinin asitlik ve bazlık davranışlarının teorik olarak incelenmesi, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Tierney, L.M., Mcphee, S.J., Papadakıs, M.A., 2002, Current Medical Diagnosis & Treatment. International Edition, New York:Lange Medical Books/Mcgraw-Hill, P:1203-1215.
- Tokgöz, M., 2014, XX ve XY kromozomlarına sahip erkek Gökkuşuğu Alabalığı (*Oncorhynchus Mykiss*) spermelerinde yağ asidi, kolesterol ve yağda eriyen vitamin düzeylerinin araştırılması, Yüksek lisans tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Su Ürünleri Yetiştiriciliği Anabilim Dalı.
- Touzani, R., Vasapollo, G., Scorrano, S., Sole, R. D., Manera, M. G., Rella, R. et al. 2011, New complexes based on tridentate bispyrazole ligand for optical gas sensing, *Materials Chemistry And Physics*, 126, p. 375–380.
- Traille, A., Ridal, Y.A., and Tentzeris, M. M., 2008, A novel liquid Antenna for wearable bio-monitoring applications, Authorized licensed use limited to: Georgia Institute of Technology. Downloaded, 978-1-4244-1780.
- Türk Kardiyoloji Derneği (TKD), 2000, Ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu.
- Uzun, N., 2013, Ayçiçeği atığından antimikrobiyal selüloz eldesi, Yüksek lisans tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Vikas Parikh, C., and Karkhanis, V.V., 2011, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences Estimation of Gemfibrozil in tablet dosage form by HPTLC method, *RJPBCS Volume 2 Issue 3*, p. 889.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Wang, X.N., Recum. H.A., 2011, Affinity-Based drug delivery, *Macromolecular Bioscience*, 11, p. 321-332.
- Wang, Y., Shi, W., Yu, Y., Chen, X., 2009, Synthesization characterization and properties of Quaternary Ammonium Cationic Cellulose, 978-1-4244-2902-8/09.
- Wetherilt, H., 1998, Kolesterol gerçeği. *Gıda ve Teknoloji*. 3 (1), p. 17-26.
- William, B. L., David, R. K., Brandon, V. S., and Peppas N. A., 2010, Polymers for drug delivery systems, *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1, p. 149-173.
- Xie, D., Jiang, Y., Pan, W., Li, D., Wu, Z. And Li, Y., 2002, Fabrication and characterization of Polyaniline-ased gas sensor by ultra-thin film technology, *Sensors and Actuators B*, 81, p. 158-164.
- Yarlıgan, S., 2001, Bazı Piridazinon türevleri üzerinde sentetik deneysel ve teorik çalışmalar, Doktora tezi, Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yasavul, P.D.Ü., Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı 2003.
- Yılmaz C, 2002, Diyabet Hemşiresi El Kitabı, Asya Tıp Yayıncılık, İzmir.
- Yılmaz, F., 2011, Bazı imidazol türevlerinin metal kompleksleri üzerine yapılan kuantum kimyasal hesaplamalar, Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Younes, M., 2007, *Organic Spectroscopy and Chromatography*, Al-Hajaz Printing Press, Lahora, Pakistan, p. 8,14.
- Yuvaraja, K., and Khanam, J., 2014, Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion techniqueusing cyclodextrins, water soluble polymers and hydroxyl acid, *Department Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 96, p. 10–20.
- Zahoor, M., Çınarlı, I. A., and Kızılcıklı, I., 2010, Removal of phenol red by activated carbon and magnetic activated carbons, *Fresenius Environmental Bulletin*, 19, No:5A, p. 1-8.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Münevver Arzu HARZADIN

Doğum Yeri : ÇORUM

Doğum Tarihi : 15.05.1974

Medeni Hali : Evli

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Eğitim Durumu:

Lise : Çorum Atatürk Lisesi 1988-1991

Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Kimya Bölümü, 1992-1997

Yüksek Lisans : Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya, 2003-2011

Doktora : Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü,
Kimya Anabilim Dalı, Biyokimya, 2011-2015

İş Deneyimi: Hitit Üniversitesi Meslek Yüksekokulu,
Öğretim Elemanı, 2005-2010
Eskişehir Gelişim Fen Lisesi-Kimya Öğretmeni, 2010-

İletişim Bilgileri : arnep19@hotmail.com