T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gökhan KAÇAR

PEG-PLA İÇEREN BLOK KOPOLİMERLERİN İLAÇ HAPSETME VERİMLİLİĞİNİN MOLEKÜLER SİMÜLASYONLAR YOLUYLA ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Melike Merve KURU

EDİRNE – 2020

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK NANOTEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Gökhan KAÇAR

PEG-PLA İÇEREN BLOK KOPOLİMERLERİN İLAÇ HAPSETME VERİMLİLİĞİNİN MOLEKÜLER SİMÜLASYONLAR YOLUYLA ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Melike Merve KURU

Tez No:

EDİRNE – 2020

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Gökhan KAÇAR danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Melike Merve KURU tarafından tez başlığı "PEG-PLA İçeren Blok Kopolimerlerin İlaç Hapsetme Verimliliğinin Moleküler Simülasyonlar Yoluyla Araştırılması''olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı …./…./….. tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Yüksek Lisans Tezi" olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her bölümünde büyük desteğini ve yardımlarını gördüğüm, çalışmalarımın her aşamasında bilimsel desteğini ve yol göstericiliğini esirgemeyen danışman hocam Sn. Doç. Dr. Gökhan KAÇAR'a ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim beni bu günlere getiren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **İLAÇ TAŞIMADA POLİMERİK YAPILAR** 3
- **İLAÇ TAŞIMADA MOLEKÜLER SİMÜLASYON YÖNTEMLERİNİN KULLANIMI** 4
- **KABA TANELİ SİMÜLASYONLAR** 5
- **DAĞILICI PARÇACIK DİNAMİĞİ (DPD) KABA TANELİ SİMÜLASYON YÖNTEMİ** 6
- **İLAÇ YÜKLEME VERİMİ** 8
- **RADYAL DAĞILIM FONKSİYONU (RDF)** 8

GEREÇ VE YÖNTEMLER 10

BULGULAR 16

TARTIŞMA 28

SONUÇLAR 31

ÖZET 34

SUMMARY 36

KAYNAKLAR 38

ŞEKİLLER LİSTESİ 42

ÖZGEÇMİŞ 44

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

DPD: Dissipative particle dynamic (Dağılıcı parçacık dinamiği)

PEG: Polyethyleneglycol (Polietilen glikol)

PLA: Polylactic acide (Polilaktik asit)

RDF: Radial distribution function (Radyal dağılım fonksiyonu)

GİRİŞ VE AMAÇ

Nanomalzemeler, bilim insanları tarafından materyallerin fiziksel ve kimyasal özellikler üzerinde temel kontrol sergileyen metodolojilerle tasarlanmış moleküler ölçekte yapılar olarak tanımlanabilir(1). Nanoteknoloji alanındaki araştırma ve ürün geliştirme çalışmaları özellikle nanomalzemelerin yeni ve faydalı özellikleri nedeniyle sürekli artmıştır(2). Genel olarak, bir nanoparçacığın çapı 1 nanometre (nm) ile birkaç yüz nm arasında değişir(3). Günümüzde kimya, mühendislik, biyoloji, tıp ve daha fazlasını içeren disiplinlerarası bir araştırma alanı olan nanoteknoloji, başta kanser olmak üzere kişisel hastalıkların tedavisi, erken ve doğru teşhis için nano taşıyıcı olarak büyük potansiyele sahiptir(4). Nano taşıyıcıların partikül büyüklüğü nano düzeyde olması sebebiyle hedefleme kabiliyeti, uzun sirkülasyon ve kolay üretim nedeniyle, ilaçların uygulanmasında taşıyıcı olarak kullanımı oldukça avantajlıdır(5). İlaç taşıyıcılara (nano taşıyıcı) örnek olarak suda çözünür polimerler, çözünmeyen veya biyolojik olarak bozunabilir doğal ve sentetik polimerlerden yapılan mikropartiküller, mikrokapsüller, lipoproteinler, lipozomlar ve miseller verilebilir(6).

Bu tezde, polimerik ilaç taşıma sisteminin moleküler seviyede simülasyonunun gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır. İlaç taşıma için polimerik malzeme olarak polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG) kullanılmıştır. Polimerik zincir bir triblok yapı olarak düzenlenmiş hidrofilik ve hidrofobik blokları içeren amfifilik blok kopolimerlerden oluşmaktadır. Hidrofilik ve hidrofobik bloklar, sırasıyla polietilen glikol (PEG) ve polilaktik asitten (PLA) oluşmaktadır. İlaç taşıyıcı sistem olarak polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG) kopolimeri kullanılarak ve bu kopolimerin de sudaki konsantrasyonu değiştirilerek simülasyonları gerçekleştirilmiş ve misel şeklindeki

ilaç taşıyıcı yapılar oluşturularak ilaç taşıyıcı sistemlere ibuprofen ve aspirin ilaçları yüklenmiştir. Oluşturulan polimerik kopolimerin ilaç yükleme verimi hesaplanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İLAÇ TAŞIMADA POLİMERİK YAPILAR

Kontrollü ilaç dağıtım teknolojisi, insan sağlığı tedavilerinde katkıda bulunan en hızlı ilerleyen bilim dallarından biridir. Bu tür dağıtım sistemleri, gelişmiş etkinlik, azaltılmış toksisite, gelişmiş hasta uyumu ve rahatlığı gibi geleneksel dozaj formlarına kıyasla sayısız avantaj sunar. Bu tür sistemlerde genellikle ilaçlar için taşıyıcı olarak sentetik polimerler kullanır. Böylece, zor tedaviler artık daha kolaylaşırılarak gerçekleşebilmektedir(7). Cazip özellikleri nedeniyle nano ve mikropartiküller ilaç dağıtım teknolojisinde benzersiz bir konuma sahiptir(8).

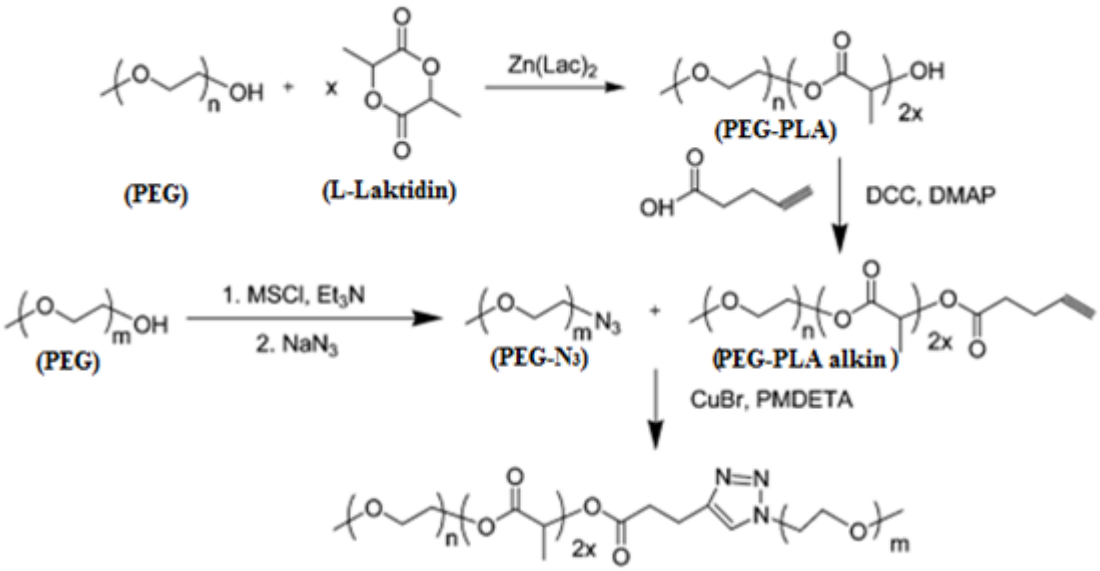
Blok kopolimerik miseller genellikle amfifilik veya zıt yüklü monomerler içerir ve sulu ortamda kendi kendine oluşur. Hidrofilik ve hidrofobik bloklar, sırasıyla misellerin koronasını ve çekirdeğini oluşturur. Misellerin boyutları 10-100 nm aralığındadır.

Poliesterler en iyi karakterize edilmiş ve en çok çalışılan biyobozunur sistemlerdendir. Emilebilir bir dikiş malzemesi olarak polilaktik asit (PLA) kullanımı için patent ilk olarak 1967'de tanıtılmıştır. Poli (ester) malzemelerdeki bozunma mekanizması, polimer omurgasının rasgele hidrolitik kesilmesiyle kütle bozunması olarak sınıflandırılır. Poli (esterler) ilaç verme uygulamalarında kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

PLA (polilaktik asit) polimeri, vücutta karbonhidrat metabolizmasında doğal bir ara ürün olarak laktik asidin monomerik birimlerine bölünebilen, biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir malzemedir. PLA polimerik nanoyapılar çoğunlukla

çözücü buharlaştırma, çözücü yer değiştirme, tuzla çöktürme ve çözücü difüzyonu ile hazırlanır (9).

Polilaktik asit-poli (etilen glikol) (PLA-PEG) amfifilik kopolimerleri, biyouyumluluk, parçalanabilirlik ve biyo-emilebilirliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalar için kendi kendine birleşen agregatlar olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır(10). PEG-PLA-PEG triblok kopolimerinin sentezi Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. PEG-PLA-PEG triblok kopolimerinin sentezi(10)

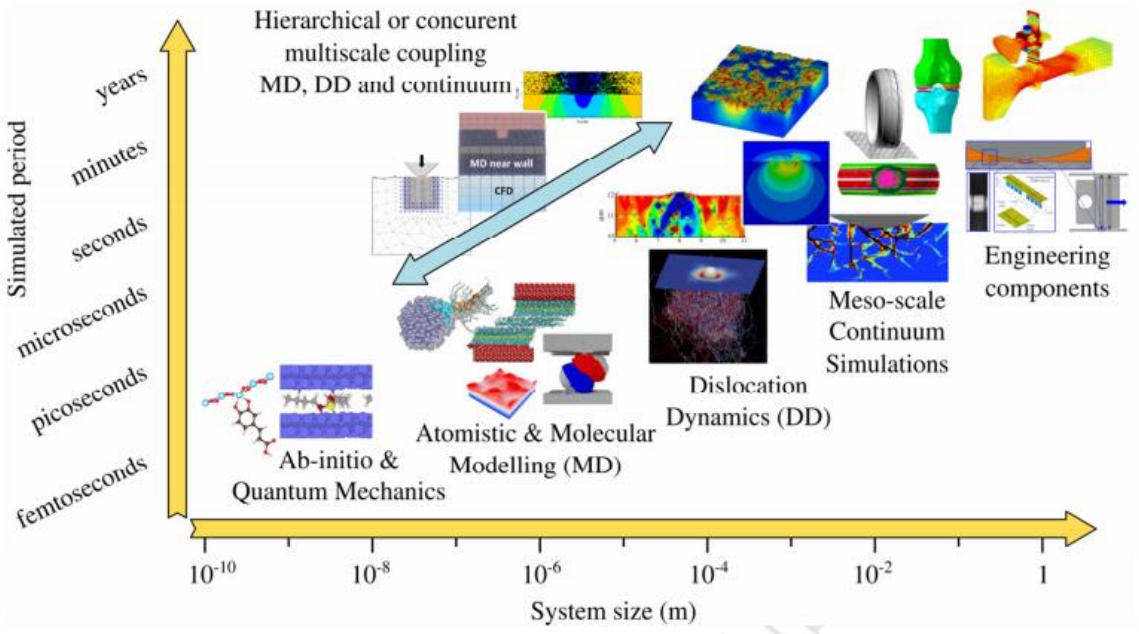
İlaç dağıtım sistemlerinin kararlılığı ve emilimi arttırmak için etkinliği, polimer bileşimlerine bağlıdır; PLA'nın fizikokimyasal özellikleri, hidrofilik biyouyumlu bir polimer olan polietilen glikol (PEG) ile konjüge edilerek değiştirilebilir. Amfifilik AB-tipi diblok ve ABA-tipi triblok kopolimerlerinden kendi kendine birleşen agregatların morfolojisi esas olarak hidrofobik / hidrofilik segmentlerin oranına bağlıdır(11).

İLAÇ TAŞIMADA MOLEKÜLER SİMÜLASYON YÖNTEMLERİNİN KULLANIMI

Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler ile moleküler simülasyon yöntemleri, verimli simülasyon tekniklerinin geliştirilmesi ve ticari veya serbest simülasyon paketlerin bulunabilirliği sayesinde sıvı sistemlerini moleküler düzeyde incelemek için deneyselin yanı

sıra alternatif bir kaynaktır. Moleküler simülasyonların birincil çıkış noktası (ve teorilerin hedefleri) tipik olarak termofiziksel özelliklerdir (durum denklemi, ısı kapasitesi, viskozite, vb.)(12).

Moleküler simülasyonlar nanopartiküllerin yapılarını basitçe modellemekle kalmaz, nanopartiküllerin, polimer karışımlarının blok kopolimerlerindeki entropi ve entalpi arasındaki karmaşık etkileşimler ile kendi kendine bir araya gelme durumlarını inceleme olanağı sağlar(13). Farklı zaman ve uzunluk ölçekleriyle karakterize edilen simülasyonlar için oluşturulan temsili tribolojik modellerin bir haritası Şekil 2'de verilmektedir.



Şekil 2. Farklı ölçeklerde gerçekleştirilen modellerin zamana karşı uzunluk ölçekleri haritası(14)

KABA TANELİ SİMÜLASYONLAR

Kaba taneli simülasyonlarda, molekül atomlarını bir kaba tane (boncuk) temsil eder. Her bir kaba tane birkaç atomu bir amino asit yan zinciri ya da fonksiyonel bir gruba karşılık gelebilir(15). Molekül atomları birbirine bağlı zincir halini almış kaba taneli şeklinde simüle edilir. Bu kaba taneli zincir modelindeki fonksiyonel gruplara karşılık gelecek şekilde, bağ germe ve bağ büküm potansiyelleri parametrelendirilir(16). Mezo ölçekte sürfaktan, polimer gibi karmaşık yapıların kaba taneli simülasyonlarında Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) kaba taneli simülasyon yöntemi kullanılır.

Bu tezde, PEG ve PLA içeren blok kopolimerik sistemlerin ilaç hapsetme verimliliği DPD simülasyon yöntemi ile incelenmiştir. DPD yönteminde, DPD kaba tanelerinin dinamiklerinin Newton'un hareket denklemi tarafından yönetildiği karmaşık sıvıların hidrodinamik davranışını simüle etmek için yaygın olarak kullanılmıştır. DPD, kompleks moleküler sistemleri çalışmalarında en sık kullanılan bilgisayar simülasyon tekniklerinden biridir. Örneğin, bir lipit çift tabakasının dinamik davranışlarını yeniden üretebilir ve sıklıkla biyomembranlar ve nanoparçacıklar arasındaki etkileşimleri keşfetmek için kullanılır(17).

DAĞILICI PARÇACIK DİNAMİĞİ (DPD) KABA TANELİ SİMÜLASYON YÖNTEMİ

Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) simülasyon yöntemi, karmaşık sulu çözeltili sistemlerinin statik ve dinamiklerinin fiziksel olarak ilginç uzunluk ve zaman ölçeklerinde simülasyonunu kolaylaştıran potansiyel olarak çok güçlü ve basit bir mezoskopik yaklaşımdır(18). İlk kez 1992'de Hoogerbrugge ve Koelman tarafından akışkan akışı ve hidrodinamiği hesaplamalı olarak incelemek için DPD yöntemini tanıtılmıştır(19).

DPD simülasyon yöntemi, Newton'un hareket denklemleri tarafından yönetilen bir dizi etkileşimli parçacık olarak düşünülmektedir(20).

$$\frac{d\vec{r}_{ij}}{dt} = \vec{v}_{ij}, \qquad \frac{d\vec{v}_{ij}}{dt} = \vec{a}_{ij} \tag{1}$$

Denklem (1)'de $\vec{r}_{ij} i$ ve j kaba tanecikleri arasındaki pozisyon vektörü, $\vec{v}_{ij}$ hız vektörü ve $\vec{a}_{ij}$ ivme vektörüdür. Kaba tanecik$j$ tarafından i'ye etki eden toplam kuvvet f_{ij}, koruyucu kuvvet $\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{C}}$, dağılıcı kuvvet $\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{D}}$ ve rastgele kuvvet $\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{R}}$'nin toplamıdır(21).

$$\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{C}} = a_{ij} x_{ij} \left(1 - \frac{\vec{r}_{ij}}{r_c}\right) \vec{r}_{ij}$$

$$\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{D}} = -\gamma \omega^{D}(\vec{r}_{ij}) \left[(\vec{v}_i - \vec{v}_j).\vec{r}_{ij}\right] \vec{r}_{ij}$$

$$\vec{f}_{\mathrm{ij}}^{\mathrm{R}} = \sigma \omega^{R} \zeta_{ij} \vec{r}_{ij} \tag{2}$$

DPD simülasyon yönteminde etkileşen parçacıkların tüm çiftlerine Langevin denklemi uygulanarak çözücü-kolloidal parçacık veya kaba taneli etkileşimini modeller(22). Dağılıcı ve rastgele kuvvetler, bir dalgalanma-yayılma ilişkisi ile birbirine bağlanır ve sistemin termostatik dinamiklerini kontrol eder(23). Koruyucu kuvvet ise sistemin denge yapısını

belirler(24). Tüm kuvvetler çift yönlü hareket ettiğinden, momentum korunur ve DPD uzun zaman ve uzunluk ölçeklerinde uygun hidrodinamik davranışa yol açar.

Polimerik sistemler modellenirken birbirine bağlı atomların itme ve çekme potensiyellerinden yararlanılır. Bağlı olmayan etkileşimleri için ise; tamamen itici, yumuşak, kısa menzilli ve türe özgüdür(25).

$$V_{\mathrm{DPD},ij}(r) = \begin{cases} \frac{a_{ij}}{2}\left(1 - \frac{r}{r_{\mathrm{DPD}}}\right)^2 & r < r_{\mathrm{DPD}} \\ 0 & r \geq r_{\mathrm{DPD}} \end{cases} \qquad (3)$$

Denklem (3) 'de r_{DPD}, bağlanmamış etkileşimler için limit değeridir. *r*, kaba tanecikler *i* ve *j* arasındaki mesafedir ve *aij*, k_{B}T birimlerinde maksimum itme gücüdür(26).

Orijinal DPD formülasyonunda, deneysel parametreleri DPD ölçeğine eşlemek için doğrusal bir ilişki $\Delta a_{\mathrm{ij}} = \mathrm{C}\chi_{\mathrm{ij}} k_{\mathrm{B}} T$ kullanılır. Bu bağlamda, χ_{ij} Flory-Huggins parametresidir, Δa_{ij} fazlalık (excess) itme mukavemeti ve C sabittir, bu da toplam kaba tanecik yoğunluğuna göre değişir. Flory-Huggins χ_{ij} parametresi genel olarak çözünürlük ilişkisi parametrelerinden $\chi_{ij} = V_m/RT\left(\delta_i - \delta_j\right)^2$ ilişkisi aracılığıyla hesaplanır, burada δ çözünürlük parametrelerini temsil eder ve V_m sistemdeki kaba tanelerin ortalama moleküler hacmidir.

Simülasyonda kaba tanecik hacimleri farklıdır ve bu farklılıklar DPD simülasyonlarında hesaplanabilir. Farklı yerel yoğunluklara yol açan ilişkileri takip etmek için aşağıdaki formüller kullanılır(27).

$$a_{\mathrm{ij}} = \hat{a}_{ij} + \frac{\mathrm{P}}{0{,}0454(a_{ii}\rho_i^{\mathrm{saf}} + a_{\mathrm{jj}}\rho_{\mathrm{j}}^{\mathrm{saf}}}\chi_{\mathrm{ij}} k_{\mathrm{B}} T \qquad (4)$$

$$\hat{a}_{ij} = \sqrt{a_{ii}a_{jj}} \qquad a_{\mathrm{ii}} = \frac{P - \rho_{\mathrm{i,saf}}\, k_{\mathrm{B}} T}{\alpha\, \rho_{i,saf}^2 r_{\mathrm{DPD}}^3}$$

Denklem (4)'de $\hat{a}_{ij}$ parametresi kaba taneciklerin arasında sıfır etkileşime karşılık gelen değeri gösterir (27). Denklem (4)'te gerekli etkileşimlerin hesaplanması için gerekli parametreler Gereç ve Yöntemler bölümünde bulunan Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Hesaplanan çözünürlük ve Flory-Huggins etkileşim parametreleri Ekler bölümünde verilmiştir.

DPD ile gerçekleştirilen viskoz sıvı akış simülasyonları, ciddi stenotik (daraltılmış) geometrilerden akarken hidrojen bağlarından kaynaklanan sıkıştırılabilir akış etkilerine sahip olabilir. Bunun nedeni, DPD kuvvet alanında kullanılan ve partikül içeren akışkan sisteminin büyük ölçüde sıkıştırmayı sürdürme kabiliyetini sınırlayan yumuşak itici potansiyeldir. DPD yönteminde tamamen itici potansiyel biyomoleküler sistemlerde ve ilaç taşıyıcı sistemler özelinde bulunan ve yapıyı karakterize eden çekici yapıdaki hidrojen bağı etkileşimlerini modelleyemez. Bu sorununun üstesinden gelmek veya durumu hafifletmek için DPD kuvvet alanına bir Morse potansiyeli eklenir(28).

$$V_{Morse} = D_0 \left[e^{-2\sigma(r-r0)} - 2e^{-\sigma(r-r0)}\right] r < r_{\mathrm{DPD}} \qquad (5)$$

Burada; D_0 potansiyelin derinliği, σ potansiyelin genişliğini ve r_0 hidrojen bağlarının denge mesafesini karakterize eder. σ değeri 2 /r_{DPD} olarak alınmıştır ve hidrojen bağı etkileşimleri, bağlı olmayan etkileşimlerin geri kalanına benzer şekilde 1 r_{DPD} yarıçapında alınmıştır(26).

İLAÇ YÜKLEME VERİMİ

İlaç yükleme verimi nanoparçacıktaki ilaç miktarının, nanoparçacıkların formülasyonunda uygulanan toplam ilaç miktarına oranı olarak tanımlanan ilaç yükleme etkinliği olarak tanımlanmaktadır(29). Bu tezde ilaç yükleme verimi, çalışmalar sonucu elde edilmiş simülasyon sonuçlarının kartezyen koordinatlar kullanılarak Fortran bilgisayar kodu ile enkapsüle edilen ilaç moleküllerinin, toplam ilaç molekül sayısına oranı ile hesaplanmıştır.

$$\text{İlaç yükleme verimi} = \frac{\text{Enkapsüle edilen ilaç moleküllerinin sayısı}}{\text{Toplam ilaç molekül sayısı}} \times 100$$

RADYAL DAĞILIM FONKSİYONU

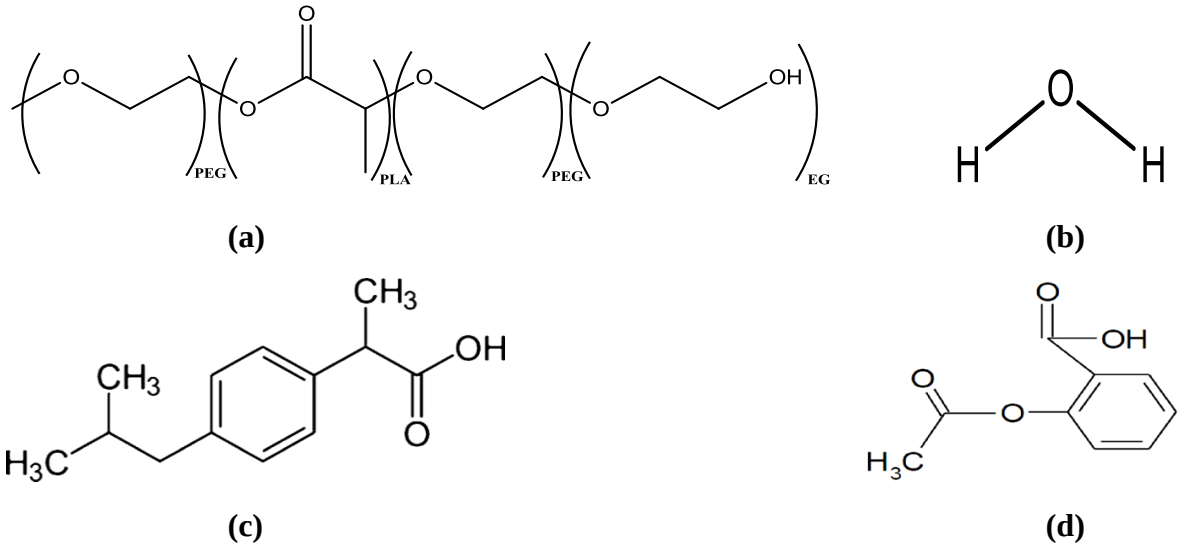
Bir parçacığın referans alınan başka bir parçacıktan r mesafesinde olma olasılığı ile orantılı olan radyal dağılım fonksiyonu, moleküler sıvı karışımlarının fiziksel özelliklerini anlamada önemli bir rol oynar. Radyal dağılım fonksiyonu (RDF) $g(r)$ ifadesi ile gösterilmektedir(30). RDF maddelerin özel olarak sıvıların ve onunla ilgili bilginin en önemli özelliğidir. Sıvıların ve sıvı karışımlarının özelliklerini ortaya çıkarır. RDF, Lennard-Jones sıvısı için moleküller arası mesafe, sıcaklık ve yoğunluk aralığında hesaplanmasını sağlar(31).

RDF bu tezde farklı kütle kesirlerince hesaplanan polimer ve ilaç karışımlarının moleküler yapı üzerine etkisini incelemek için hesaplanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

SİSTEM BİLEŞENLERİ

Nanoyapıyı oluşturacak polimerik malzeme olarak polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG), çözücü olarak su, model ilaç olarak da ibuprofen ve aspirin seçilmiştir. Polimer, model ilaçların ve çözücü olarak suyun kimyasal yapısı Şekil 3'de gösterildiği gibidir. Model ilaçların ibuprofen ve aspirin olarak seçilmesinin sebebi kimyasal yapılarının görece basit olması ve her iki yapının kaba taneli halinin 3 kaba taneden oluşmasıdır.



(a) **(b)**

(c) **(d)**

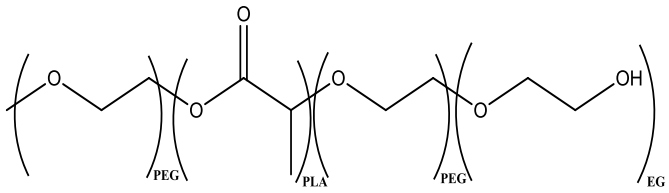
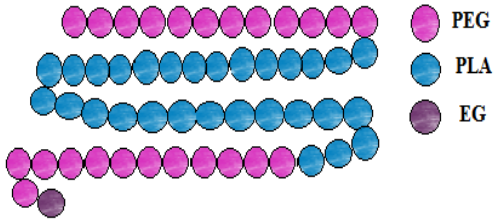
Şekil 3. (a) Polimerik zincir polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG-EG), (b) çözücü (su), (c) model ilaç ibuprofen ve (d) model ilaç aspirin moleküllerinin kimyasal yapıları

Sistem Bileşenlerinin Kaba Taneli (Coarse Grained) Modellenmesi

Tez kapsamında simülasyonları gerçekleştirilen polimerik zincir, ibuprofen ve aspirin ilaçları ve çözücü olarak su için kaba taneli gösterimi Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te gösterilmiştir. Polimerik zincir polietilen glikol (PEG), polilaktik asit (PLA), etilen glikol (EG) olmak üzere üç farklı kaba tane, ibuprofen ilaç molekülü IB, PR, FN olmak üzere üç farklı kaba tane ve bir su molekülü tek bir kaba tane ile temsil edilmiştir. Parantez içerisindeki sayılar monomerlerin tekrar sayılarını göstermektedir.

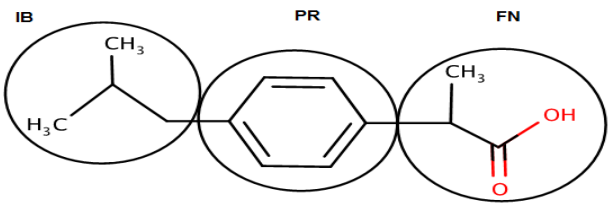
Polimerik zincir konfigürasyonu, sırasıyla 12 adet polietilen glikol, 29 adet polilaktik asit, 11 adet polietilen ve son olarak 1 adet etilen glikol monomeri içermektedir. Sondaki tek etilen glikol monomerinin farklı bir kaba tane olarak belirlenmesinin sebebi fazladan bir tane -OH grubu varlığıdır. Bir kopolimer zinciri içerisinde toplam 53 adet kaba tane bulunmaktadır.

Tablo 1. PEG-PLA-PEG-EG polimerik zincirinin kaba taneli gösterimi

Kimyasal yapı	Kaba taneli gösterimi
	

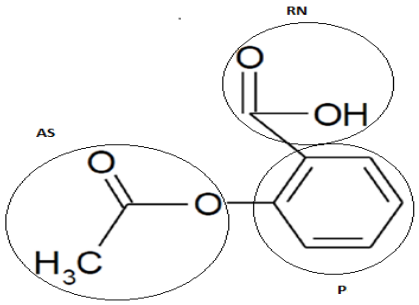
İbuprofen ilacı bir molekülü 1 kaba tane IB (1), 1 kaba tane PR (1) 1 kaba tane FN (1) olmak üzere toplam 3 farklı kaba bulunmaktadır.

Tablo 2. İbuprofen ilacının (IB-PR-FN) kaba taneli gösterimi

Kimyasal yapı	Kaba taneli gösterimi
	

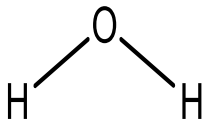
Aspirin ilacının bir molekülü 1 kaba tane AS (1), 1 kaba tane P (1) ve 1 kaba tane RN (1) olmak üzere her biri bir kaba taneden oluşan olmak üzere toplam 3 farklı kaba bulunmaktadır.

Tablo 3. Aspirin ilacının (AS-P-RN) kaba taneli gösterimi

Kimyasal yapı	Kaba taneli gösterimi
	

Çözücü olarak su 1 kaba taneden oluşmaktadır.

Tablo 4. Çözücü olarak su kaba taneli gösterimi

Kimyasal yapı	Kaba taneli gösterimi
	

DPD SİMÜLASYON PARAMETRELERİ

Simülasyonlarda kullanılan DPD parametrelerini hesaplamak için gerekli kaba tanelere ait fizikokimyasal değerler aşağıdaki Tablo 5 ve Tablo 6'daverilmiştir. Tablolar içerisindeki değerler, denklem 1, denklem 3, denklem 3, denklem 4 ve denklem 5 içerisinde kullanılarak DPD simülasyon parametreleri hesaplanmıştır. Bulgular bölümünde bulunan Tablo 7'den anlaşıldığı gibi DPD parametreleri sistem kompozisyonunu içermektedir ve her bir sistemin farklı konsantrasyonları için farklı DPD parametreleri hesaplanmıştır. Tüm simülasyonlar için hesaplanan DPD simülasyon parametreleri Ekler kısmında verilmiştir. Bu

bölümde tüm simülasyonlar için kullanılan DPD parametrelerini hesaplamak üzere gerekli olan her bir kaba tane için fizikokimyasal değerler verilmiştir.

Blok kopolimerin hidrofililk grupları ve su arasında hidrojen bağlarından kaynaklanan çekici etkileşimler bulunmaktadır. Diğer taraftan, kopolimer içindeki hidrofobik gruplar su ile zayıf etkileşim kurmakta ve bu tip grupların termodinamik serbest enerjiyi minimize etmek ve en düşük enerjili konformasyona geçmek için birbirlerine yakın durmayı tercih etmesi sonucu yapıda çökelme yaşanmakta ve kopolimer konsantrasyonuna göre yapı küresel misel halini almaktadır. Genel itibariyle DPD etkileşimleri doğasından kaynaklanan şekilde itici (hidrofobik) etkileşimleri tanımlamaktadır. Bu tez kapsamında kopolimer sisteminin hidrofilik grupları ve su arasındaki çekici etkileşimleri modellemek için PEG, EG ve W kaba taneleri arasında DPD etkileşimlerine ek olarak Morse tipi etkileşimler tanımlanmıştır. Tablo 5 ve Tablo 6 çekici etkileşim olan hidrojen bağları HB kuvveti belirtilmiştir.

Tablo 5. Model ilaç ibuprofenin bulunduğu polimerik sistem için kaba tanelerin yoğunluk ρ, moleküler ağırlık M_w, boyutsuz (birimsiz) yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i, hidrojen bağ enerjisi HB. Birimler parantez içinde gösterilmiştir

	PEG	PLA	PEG	EG	W	IB	PR	FN
ρ (g/cm^3)	0,760	1,182	0,760	1,113	1,000	1,019	0,873	0,612
M_w (g/mol)	45,068	72,079	44,068	61,068	18,015	74,070	78,110	58,120
ρ_i	0,010	0,010	0,010	0,011	0,033	0,008	0,007	0,006
δ_i(J/cm^3)$^{0.5}$	26,500	24,210	26,500	25,723	47,000	28,400	8,100	13,800
HB (k_BT)	7,520	-	-	7,330	-	-	-	7,330

Tablo 6. Model ilaç asprinin bulunduğu polimerik sistem için kaba tanelerin yoğunluk ρ, moleküler ağırlık M_w, boyutsuz (birimsiz) yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i, Hidrojen bağ enerjisi HB. Birimler parantez içinde gösterilmiştir

	PEG	PLA	PEG	EG	W	AS	P	RN
ρ (g/cm^3)	0,760	1,182	0,760	1,113	1,000	1,069	0,873	1,000
M_w (g/mol)	45,068	72,079	44,068	61,068	18,015	59,000	76,000	45,000
ρ_i	0,010	0,010	0,010	0,011	0,033	0,011	0,007	0,015
δ_i(J/cm^3)$^{0.5}$	26,500	24,210	26,500	25,720	47,000	21,400	18,500	24,900
HB (k_BT)	7,520	-	-	7,330	-	-	-	7,330

DPD SİMÜLASYON DETAYLARI

Bu tez çalışmasında ilk olarak sadece sulu çözeltideki polimer zincirlerinin simülasyonu, sonrasında ise kütlece farklı konsantrasyonlarda sulu çözelti içindeki polimer tarafından oluşan nano-kürelere (polimerik misellere) ilaç yüklemesi simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Başlangıç olarak, polimer zincirlerinin sulu çözeltideki simülasyonları için yapıları, polimer kütle kesir yüzdeleri %5, %10, %15, %30, %50, %70 ve %90 oranlarında oluşturularak bir faz diyagramı elde edilmiştir. Elde edilen faz diyagramı sonucunda kütle kesir yüzdesi %5, %10, %15 oranlarında sulu çözeltiler küresel misel oluşturduğu için bu sistemler ilaç yükleme simülasyonlarında kullanılmıştır. Bu küresel nano-yapılara ilaç yükleme simülasyonları için kütle kesir yüzdesi %0,1, %1 ve %2 miktarlarına karşılık gelen ilaç kaba taneleri simülasyon başlangıç yapılarına eklenmiştir. İlaç içeren ve içermeyen sistemler için başlangıç yapıları oluşturulduktan sonra hesaplanan DPD etkileşim parametreleri ile simülasyonlar başlatılmıştır.

Simülasyonlarda, toplam kaba tanelerin sayısı 81.000 olarak belirlenmiş ve toplam kaba tane sayısı sabit tutularak belirlenen polimer, su ve ilaç kütle kesrine karşılık gelen kaba tane sayıları hesaplanmıştır. DPD modelinde, bir simülasyon kutusundaki kaba tane boyutsuz sayı yoğunluğu değeri 3 olarak optimize edilmiştir ve karşılık gelen simülasyon kutusu boyutları $30 \times 30 \times 30\ r_{\mathrm{DPD}}^3$ olarak hesaplanmıştır. Tüm simülasyonlar, 0,02 t_{DPD} zaman aralığında ve toplamda 100.000 DPD adımıyla koşturulmuş ve elde edilen simülasyon sonuçlarının analizi için son 10^5 adımda elde edilen koordinatlar kullanılmıştır. Simülasyonlarda kullanılan sıcaklık değeri 298 K olarak belirlenmiştir.

Simülasyonlar, tüm boyutlarda periyodik sınır koşullarında bir simülasyon kutusu ile *NVE* topluluğu (sabit parçacık sayısı *N*, sabir hacim *V* ve sabit enerji *E*) ve LAMMPS simülasyon paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir(32). Üç boyutlu başlangıç yapıları içinse Scienomics MAPS yazılımı (Materials and Processes Platform, Versiyon 4.0.1, Scienomics SARL, Paris, Fransa. Lisans no: F4F26D171BCB) kullanılmıştır. Simülasyonlarda bağ harmonik potansiyeli 10 $kT/\ r_{\mathrm{DPD}}^2$ olarak seçilmiştir ve açı potansiyeli kullanılmamıştır.

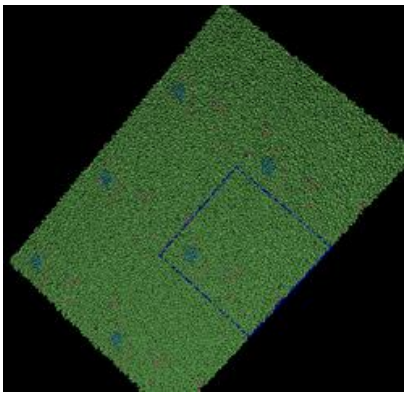
BULGULAR

BLOK KOPOLİMER-SU KARIŞIMLARININ DPD SİMÜLASYONLARI

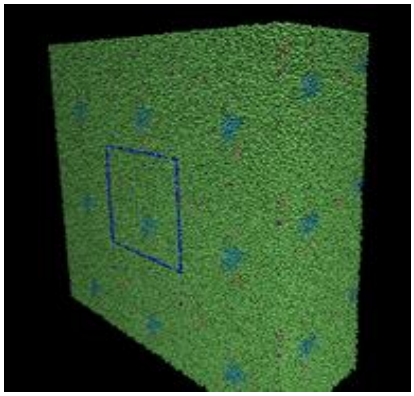
Blok kopolimer-su çözeltilerinin simülasyonlarını gerçekleştirme amacı DPD Simülasyon Detayları bölümünde belirtildiği gibi ilaç taşıyıcı polimer sisteminin hangi kütle kesir değerlerinde küresel misel yapılar oluşturduğunu gözlemlemektir. Belirlenen kütle kesir değerlerine karşılık gelen blok kopolimer ve su molekül sayısıları Tablo 7'de verilmiştir. DPD simülasyonları sonucunda elde edilen yapılar Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 7. Sulu çözeltide farklı kütle kesirlerinde polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol ve su simülasyonunu başlatmak için gerekli molekül sayısı

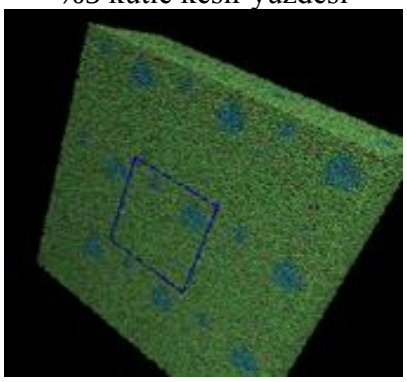
	Sistemdeki kaba tane sayıları	
Kütle Kesir Yüzdesi	**Polimer**	**Su**
%5	25	79675
%10	50	78350
%15	77	76919
%30	175	71725
%50	360	61920
%70	635	47345
%90	1150	20050



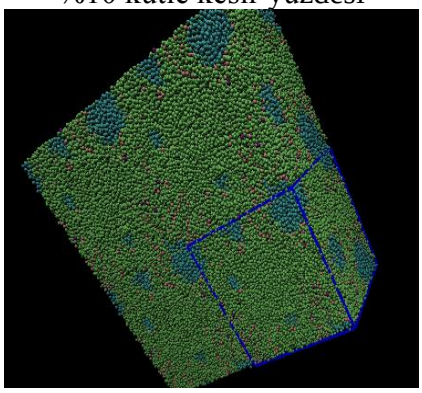
%5 kütle kesir yüzdesi



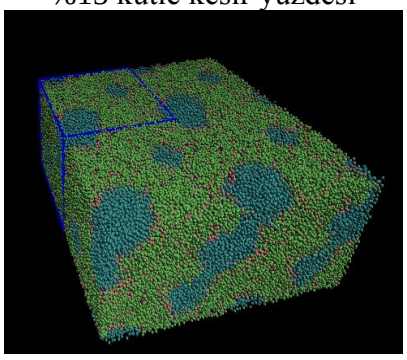
%10 kütle kesir yüzdesi



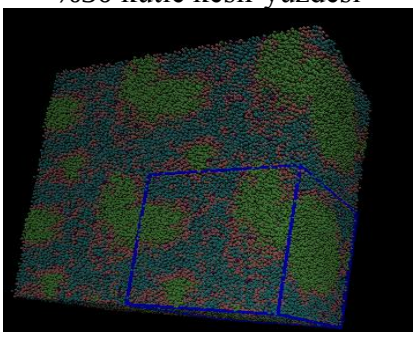
%15 kütle kesir yüzdesi



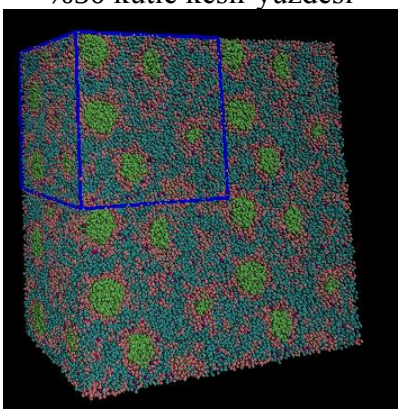
%30 kütle kesir yüzdesi



%50 kütle kesir yüzdesi



%70 kütle kesir yüzdesi



%90 kütle kesir yüzdesi

Şekil 4. Farklı kütle kesir yüzdelerinde blok kopolimer zincirinin sulu çözeltisinde oluşturduğu üç boyutlu yapıları. Blok kopolimer zincirler mavi ve pembe, su ise yeşil renkle gösterilmiştir

İLAÇ YÜKLÜ KÜRESEL MİSEL YAPILARIN SİMÜLASYONLARI

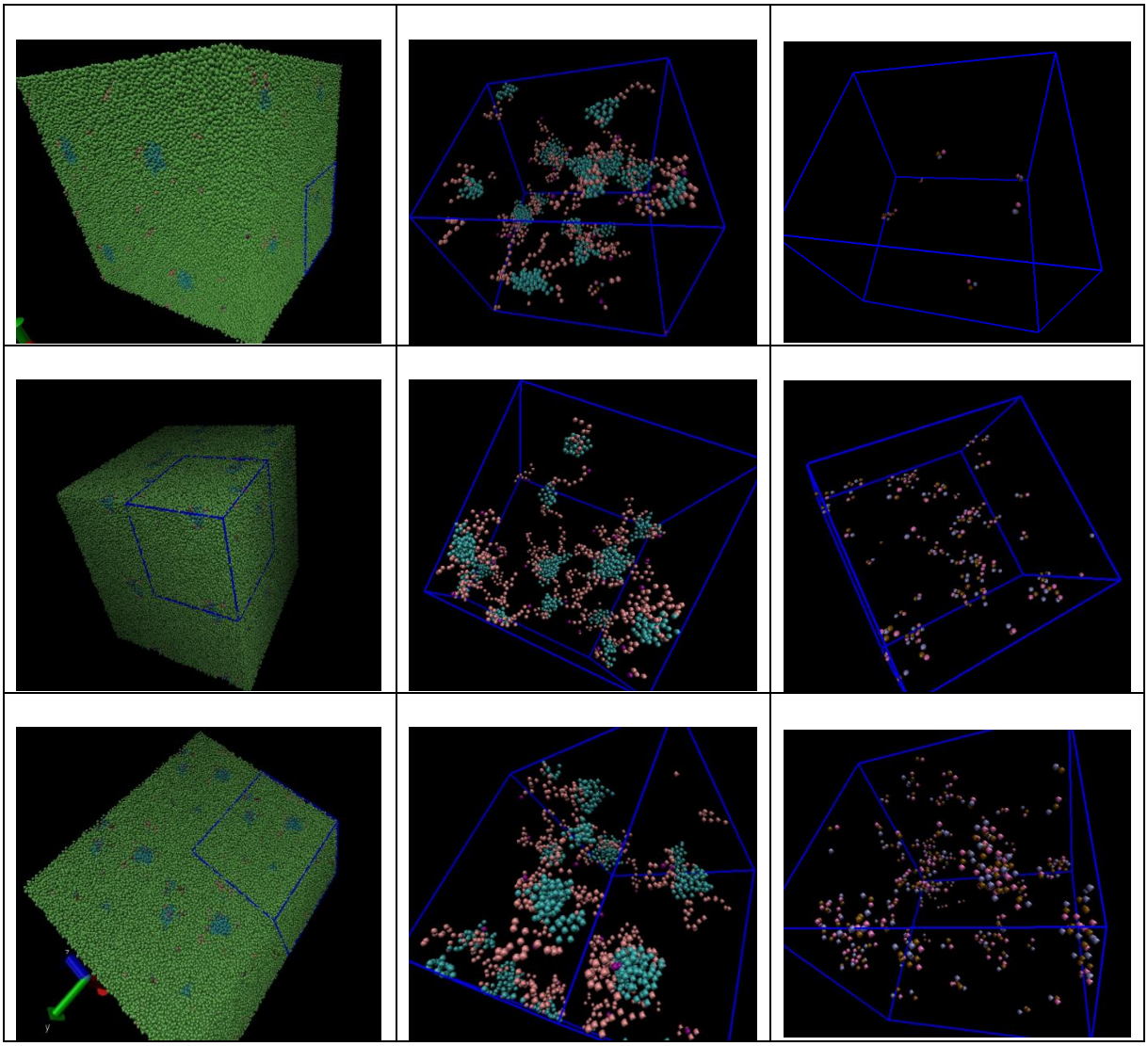
Polimerin ilaç yükleme kapasitesinin DPD simülasyonları ile belirlenmesi için Tablo 8'de gösterilen kütle kesirlerine karşılık gelen sayıda polimer, ilaç ve su molekülü kullanılmıştır. Düşük kütle kesrinde polimer ve ilaç kullanılmasının sebebi deneysel çalışmalarda kullanılan değerlerin belirtilen aralıkta olmasıdır (33,34). Bu sebeple %5, %10 ve %15 kütle kesir yüzdelerinde polimerin her bir kütle kesir yüzde değeri için %0,1, %1 ve %2 kütle kesirlerine karşılık gelecek ibuprofen ilacı yüklenmiştir. Tablo 8'de simülasyonu gerçekleştirilen polimer, ilaç ve su için toplam kaba tane sayıları verilmiştir.

Tablo 8. Farklı kütle kesirlerindeki polimer, ibuprofen ve su kaba tane sayıları

	Sistemdeki kaba tane sayısı		
Kütle Kesir Yüzdesi	**Polimer**	**İlaç**	**Su**
%5 polimer-%0,1 ibuprofen	25	8	79651
%10 polimer-%0,1 ibuprofen	50	8	78326
%15 polimer-%0,1 ibuprofen	77	8	76895
%5 polimer-%1 ibuprofen	25	77	79444
%10 polimer-%1 ibuprofen	50	77	78119
%15 polimer-%1 ibuprofen	77	77	76688
%5 polimer-%2 ibuprofen	25	155	79210
%10 polimer-%2 ibuprofen	50	155	77885
%15 polimer-%2 ibuprofen	77	155	76454
%15 polimer-%1 aspirin	77	95	76688

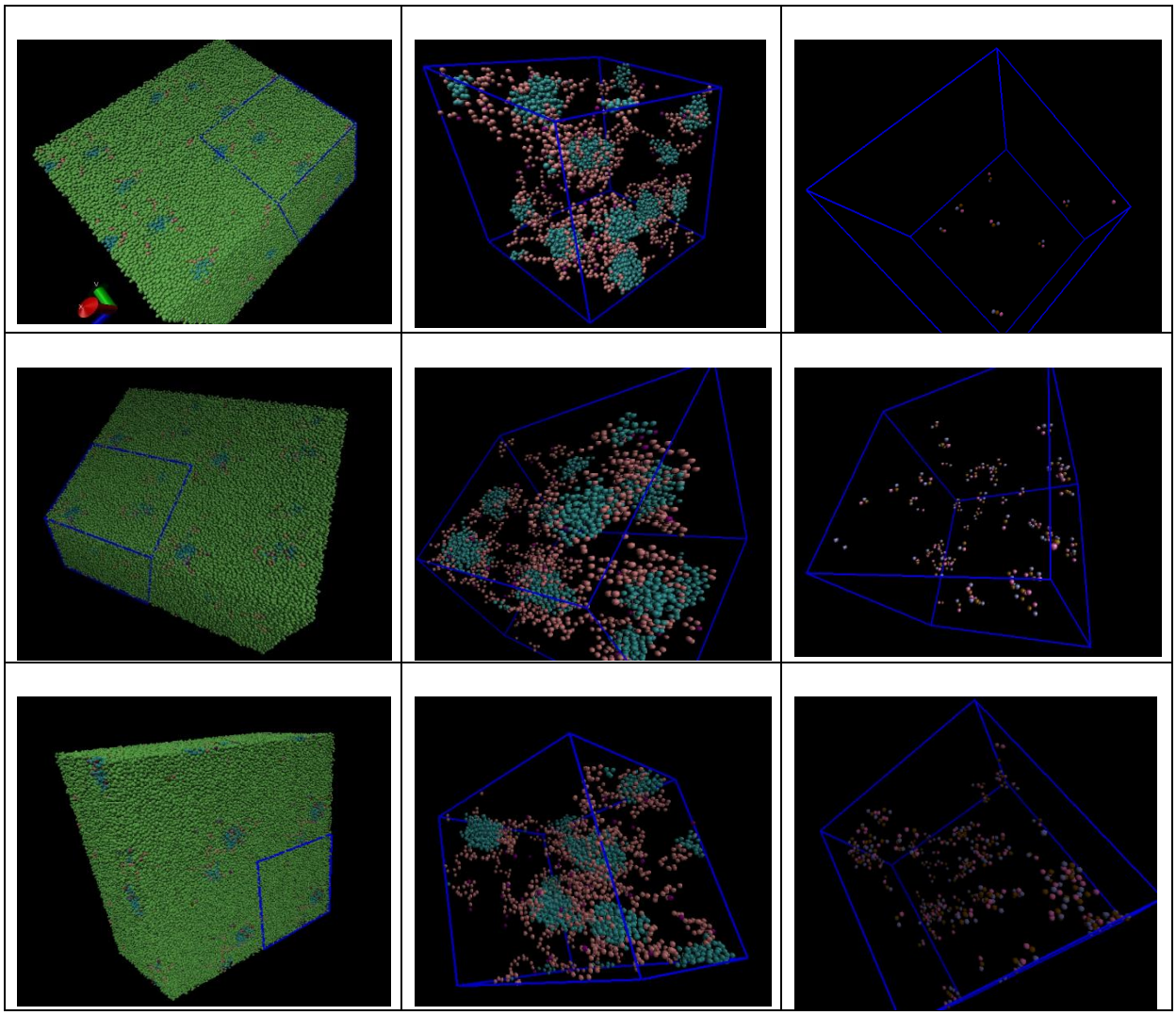
PEG-PLA-PEG ve ibuprofen simülasyonları

Polimer-ibuprofen etkileşimleri sonucu elde edilen moleküler yapıların üç boyutlu görüntüleri Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7 de gösterilmiştir.



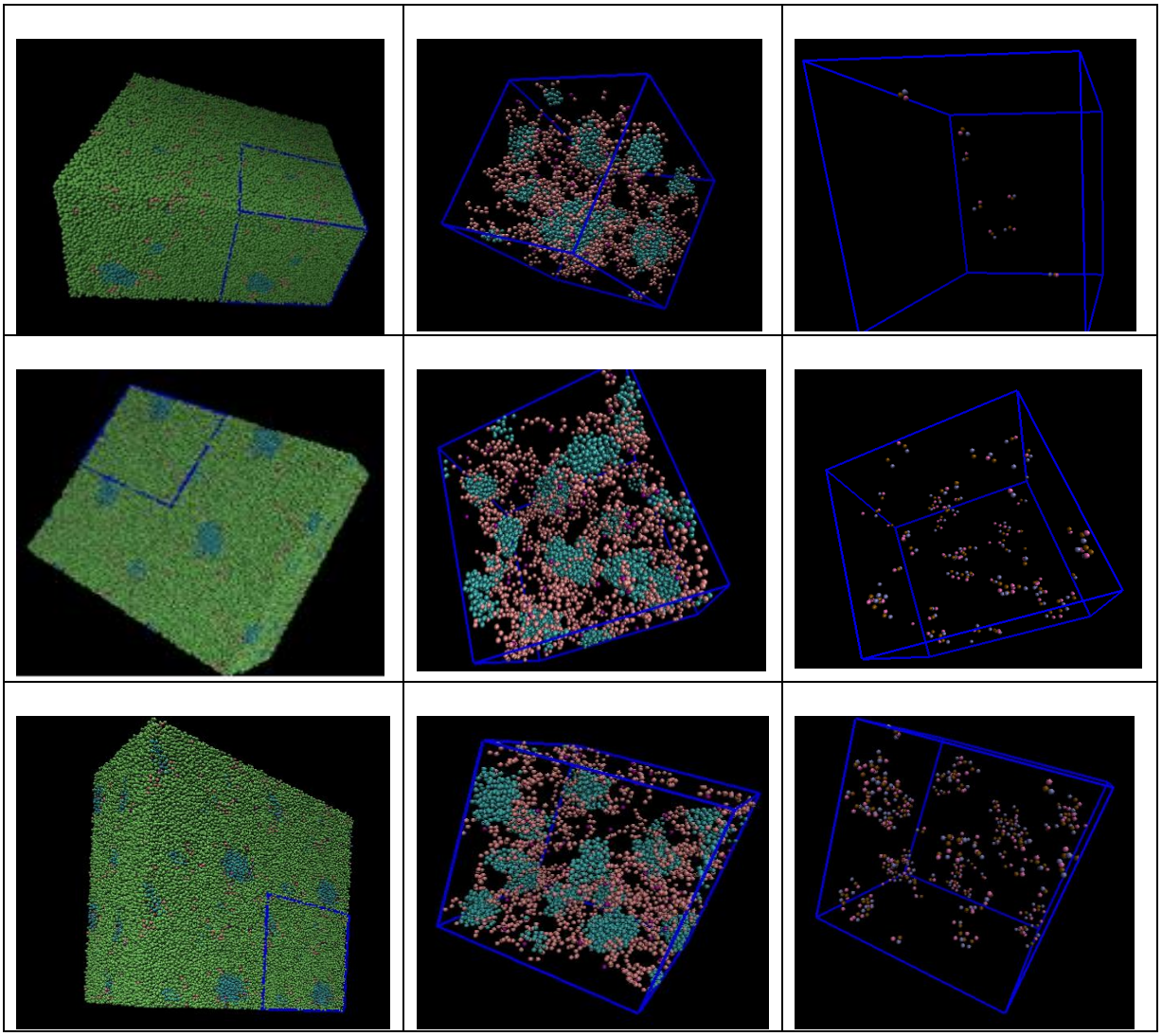
(a) **(b)** **(c)**

Şekil 5. İlk satır %5 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %5 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %5 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir



(a) **(b)** **(c)**

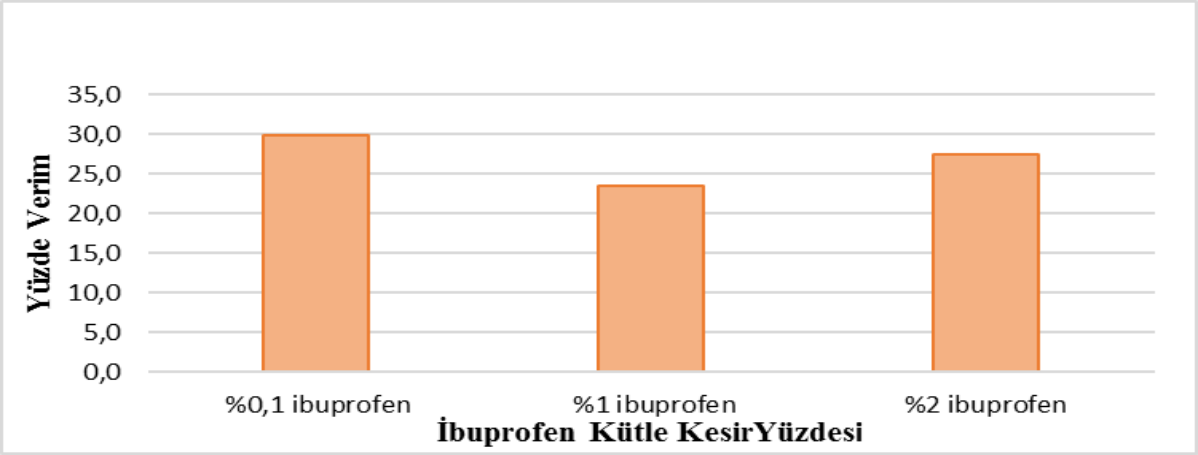
Şekil 6. İlk satır %10 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %10 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %10 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir



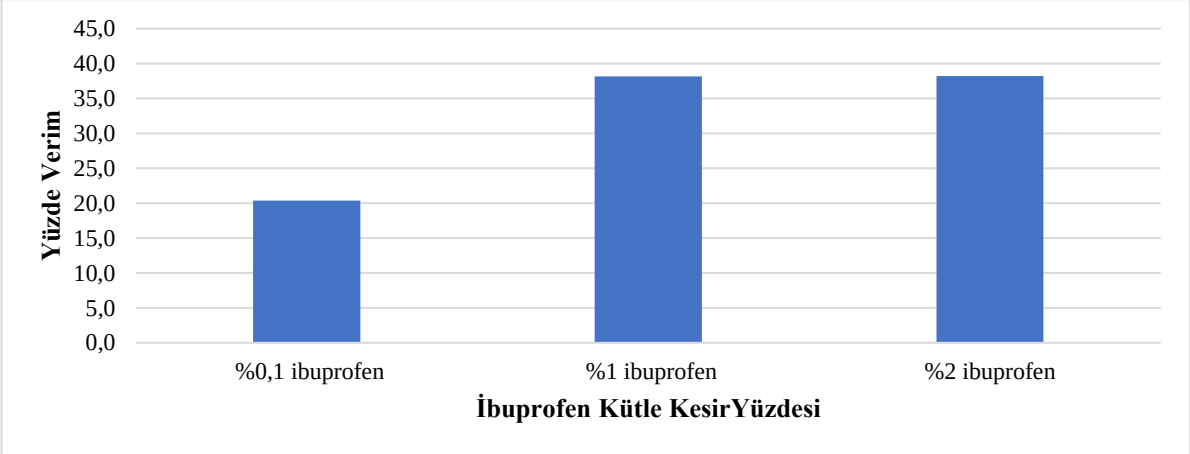
(a) **(b)** **(c)**

Şekil 7. İlk satır %15 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %15 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %15 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir

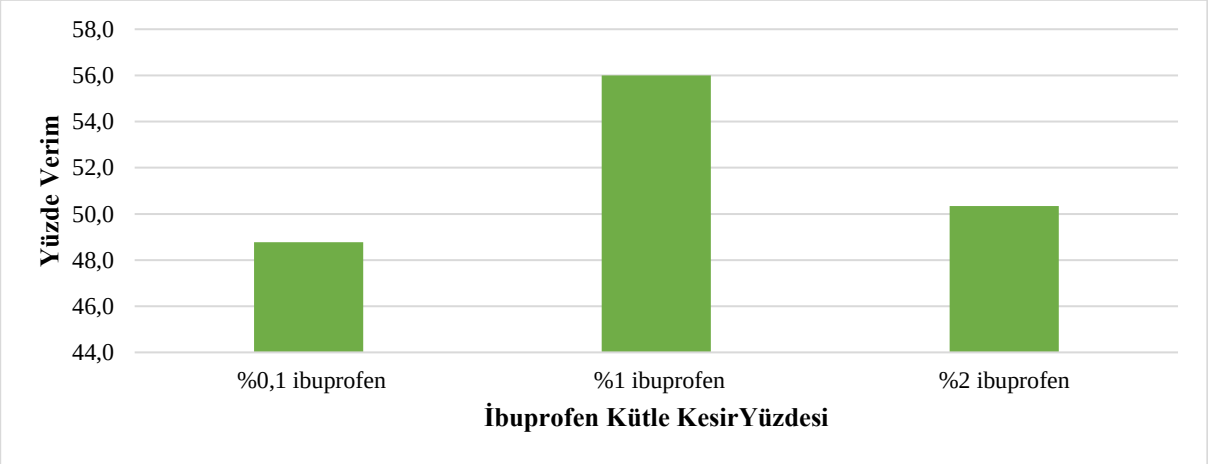
Farklı polimer kütle kesirleri içindeki her bir ibuprofen kütle kesri için hesaplanan yüzde verim değerleri Şekil 8, Şekil 9 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 8. Kütlece %5 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri



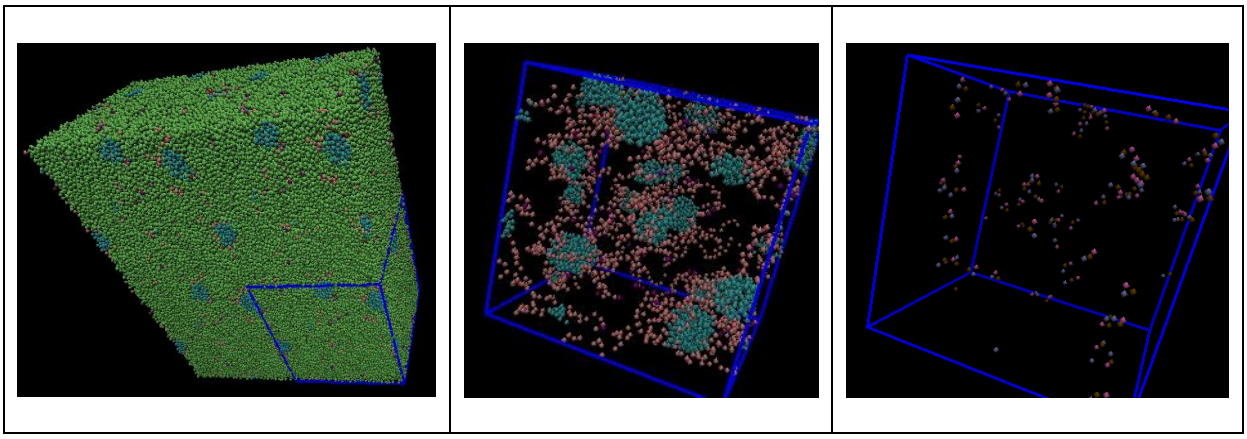
Şekil 9. Kütlece %10 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri



Şekil 10. Kütlece %15 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri

PEG-PLA-PEG ve aspirin simülasyonları

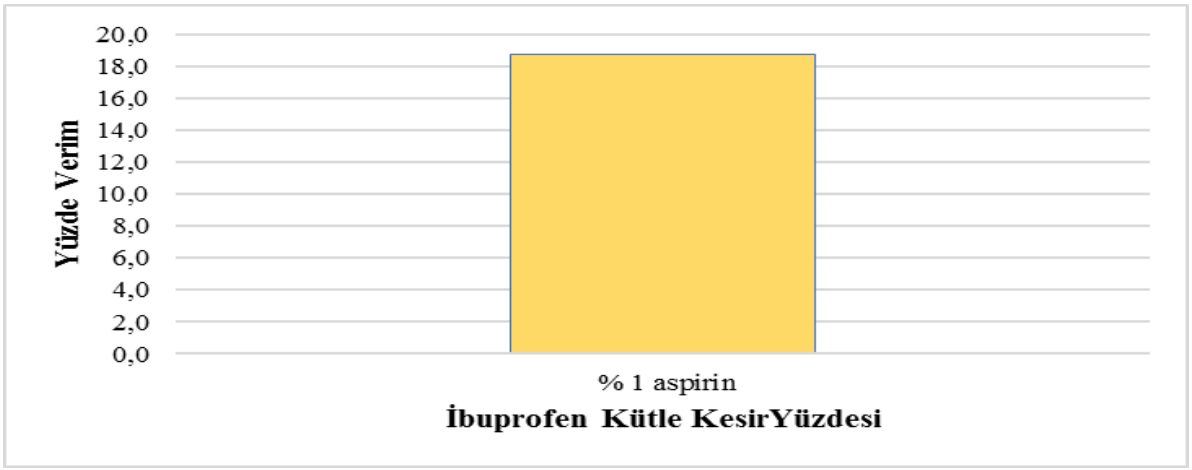
Polimer-aspirin etkileşimleri sonucu elde edilen moleküler yapıların üç boyutlu görüntüleri Şekil 11'de gösterilmiştir.



(a) **(b)** **(c)**

Şekil 11. %15 polimer ve %1 aspirin karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini sarı, yeşil, turuncu renkler ise aspirin molekülünü göstermektedir

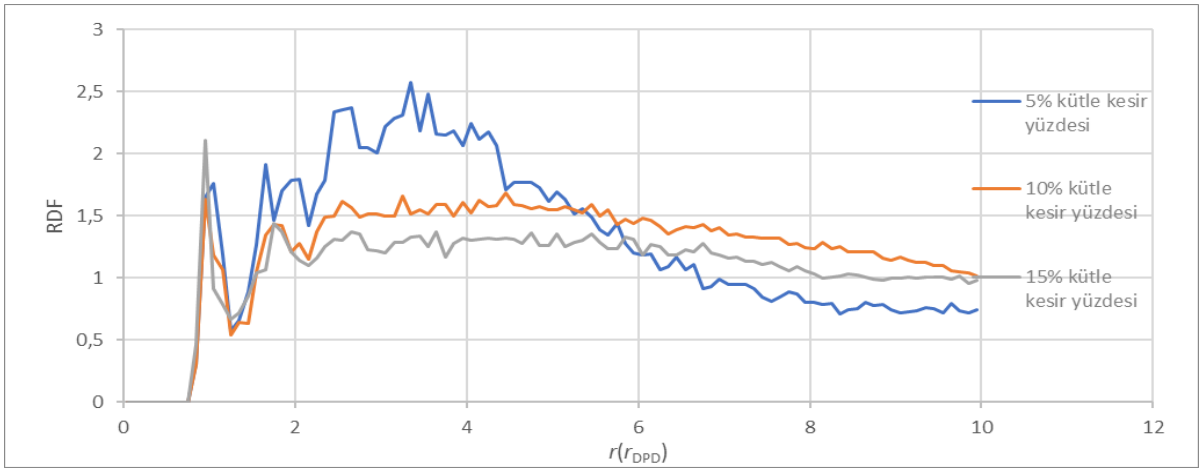
%15 kütle kesri içindeki %1 kütle kesri aspirin için hesaplanan yüzde verim değeri, Şekil 12'de gösterilmiştir.



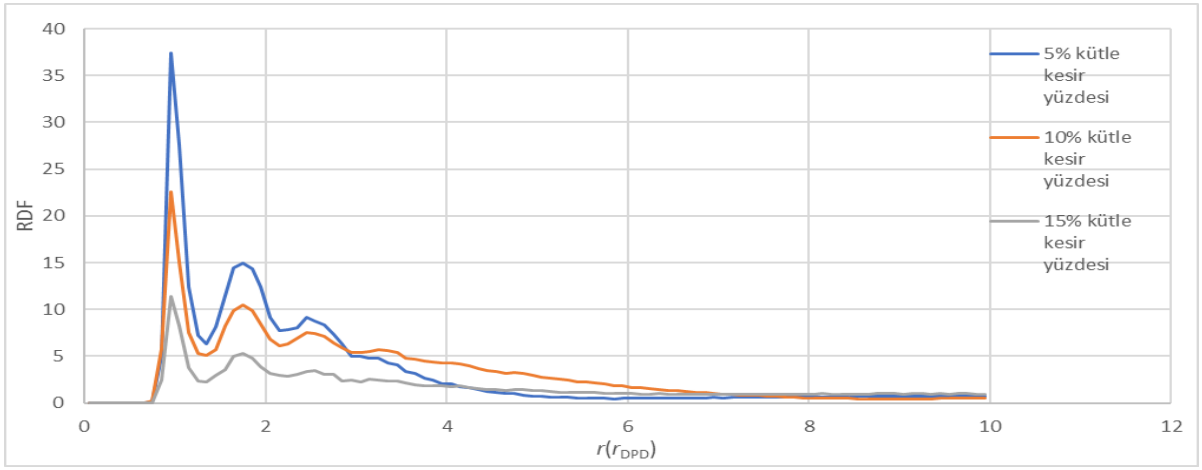
Şekil 12. Kütlece %15 kopolimer için aspirin yükleme verimi değeri

İbuprofen İçeren Kopolimer İçin Radyal Dağılım Fonksiyonları (RDF) Grafikleri

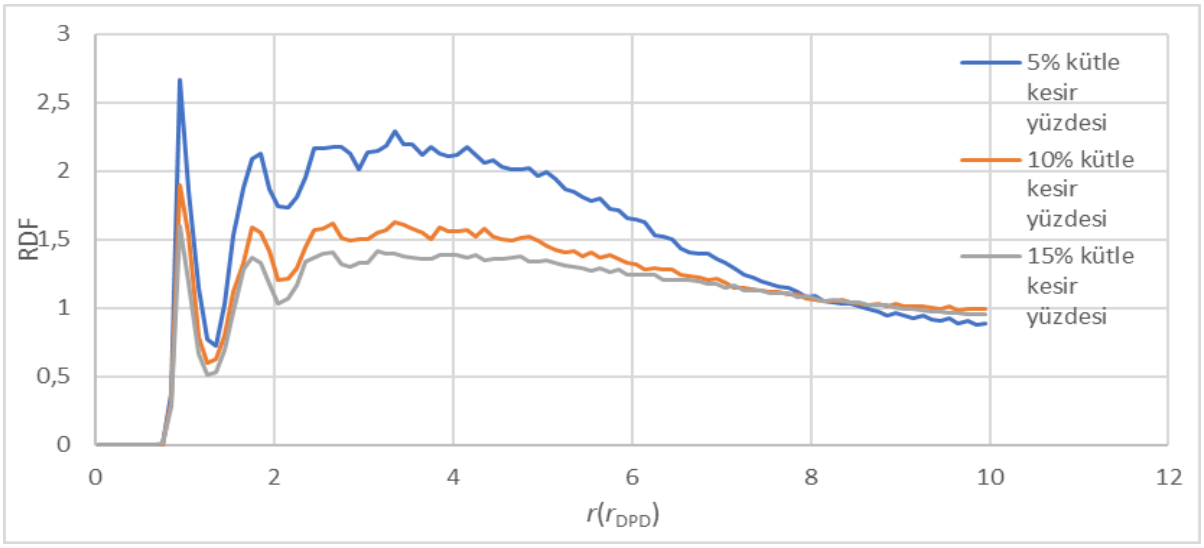
Elde edilen polimer-ilaç kombinasyonları arasındaki yapısal ilişkiyi karakterize etmek ve ortaya çıkan moleküler yapıların arasındaki farkları doğru bir şekilde analiz etmek adına her bir sistem için RDF değerleri hesaplanmıştır. RDF değerleri, polimerin hidrofilik ve hidrofobik gruplarının ilaç ile olan etkileşimi; %5, %10, %15 polimer kütle kesirlerine karşılık ve %0,1-%1-%2 kütle kesri ibuprofen RDF grafikleri Şekil 13-18 arasında verilmiştir.



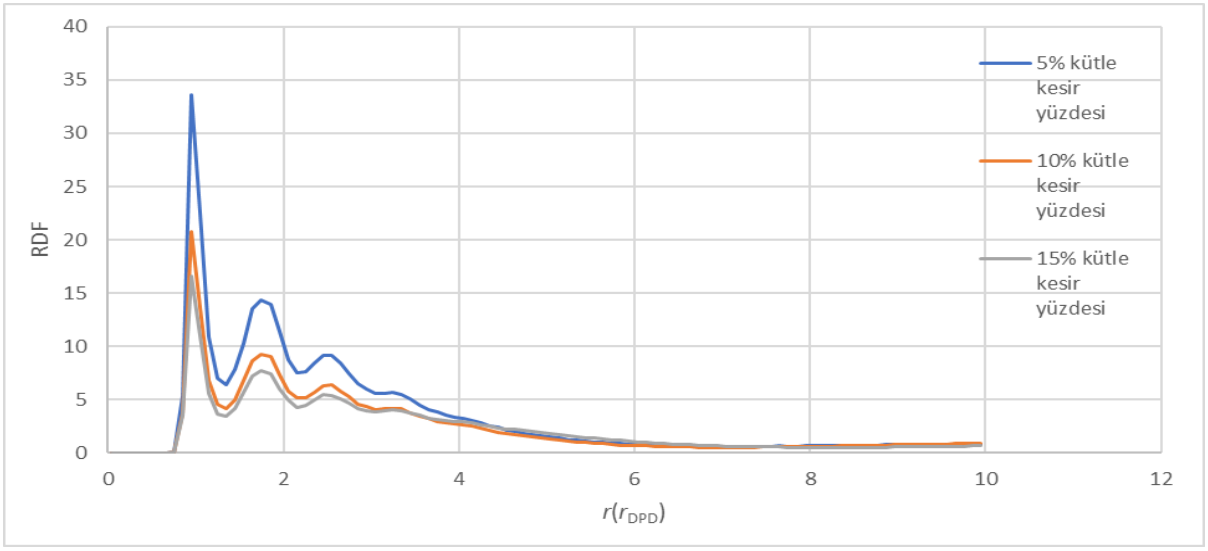
Şekil 13. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %0,1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



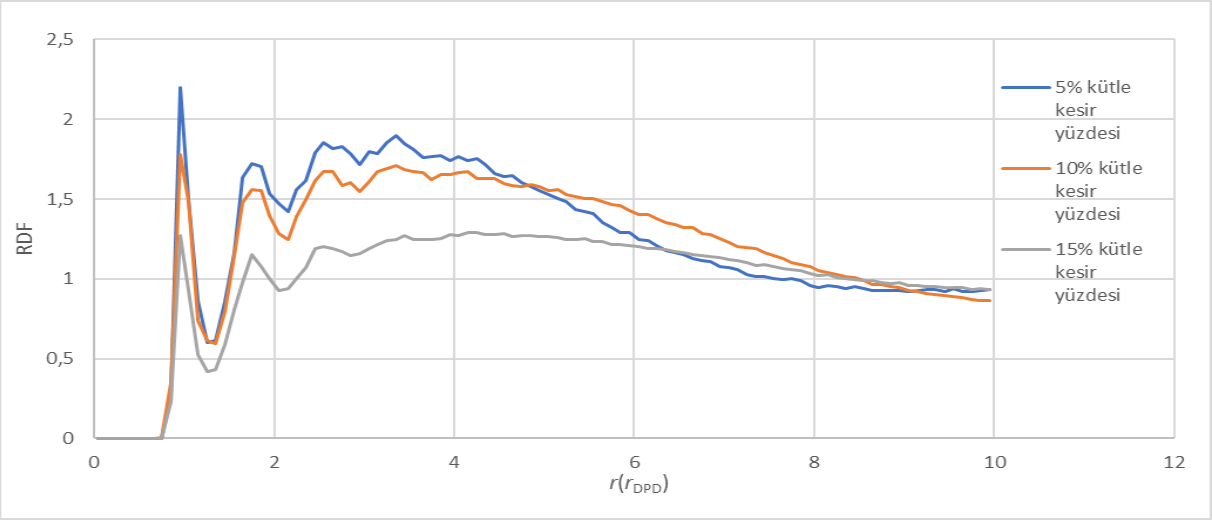
Şekil 14. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %0,1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



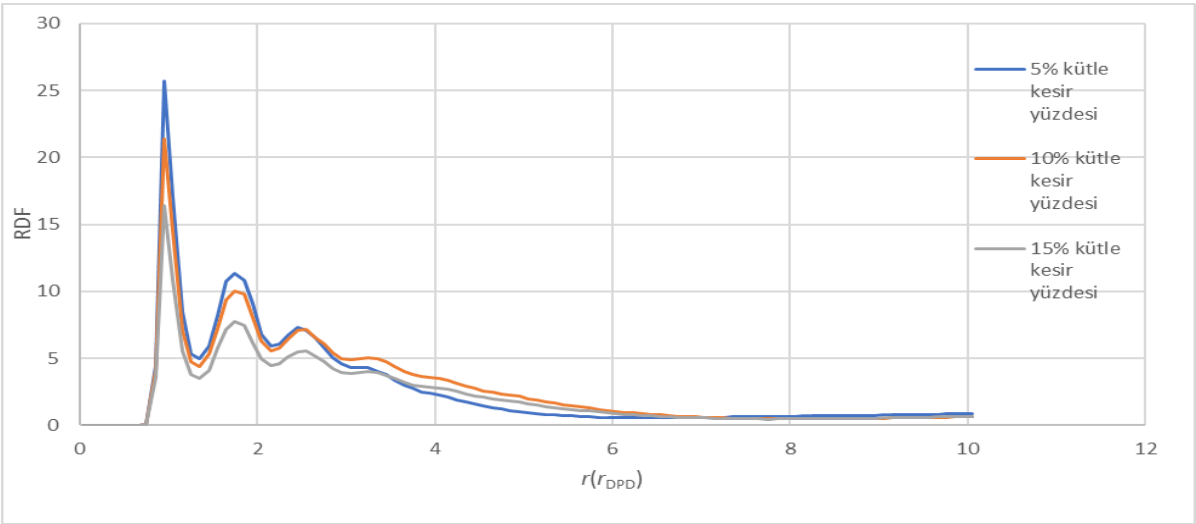
Şekil 15. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



Şekil 16. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



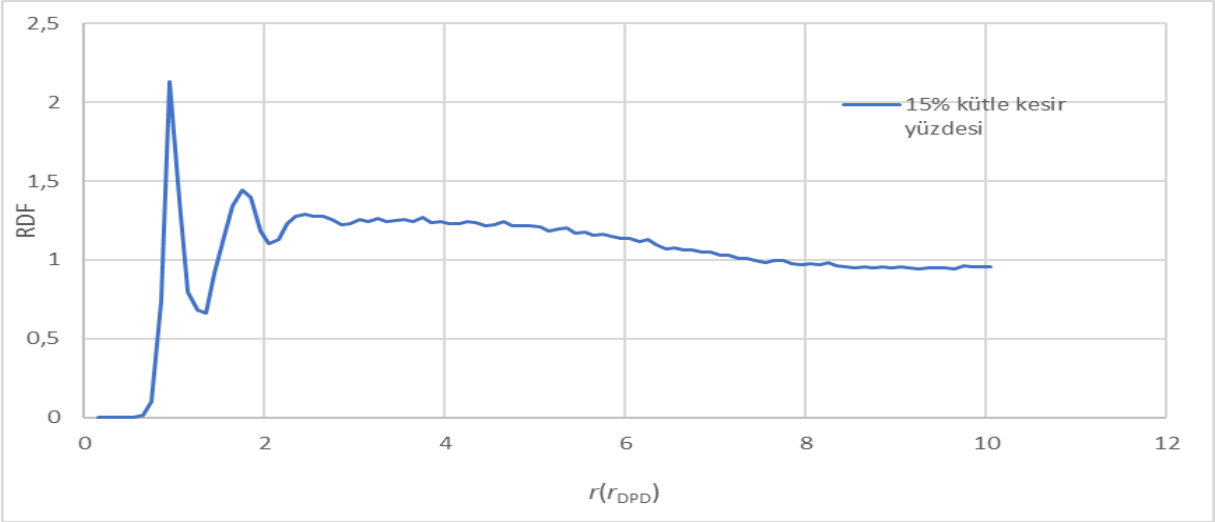
Şekil 17. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %2 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



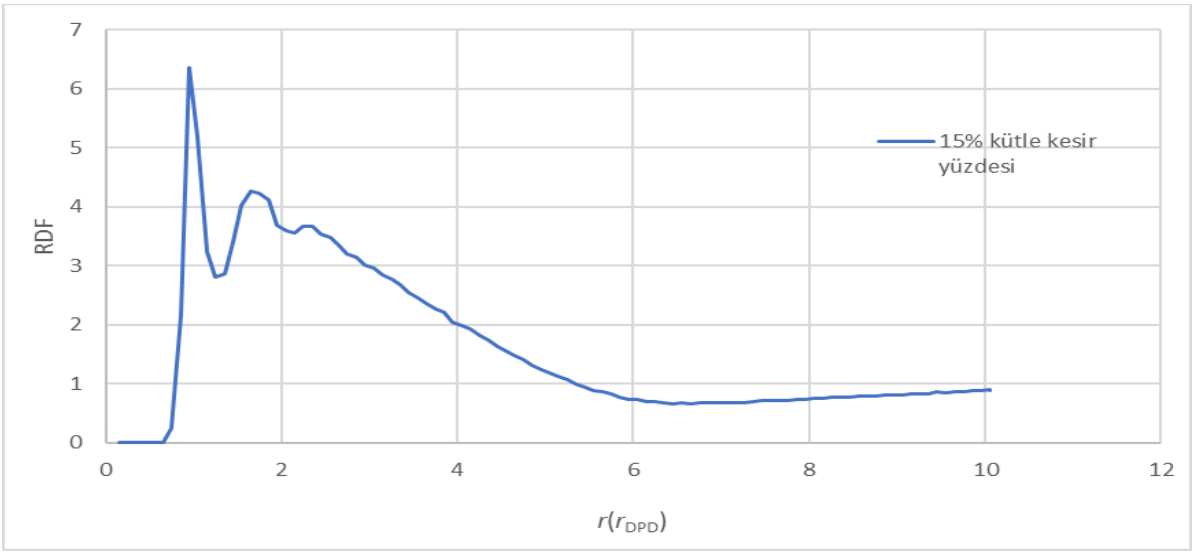
Şekil 18. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %2 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği

Aspirin İçeren Kopolimer İçin Radyal Dağılım Fonksiyonları (RDF) Grafikleri

%15 polimer kütle kesirlerine karşılık %1 kütle kesri aspirin RDF değerleri grafiği Şekil 19 ve Şekil 20 de verilmiştir.



Şekil 19. %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri aspirin içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği



Şekil 20. %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği

TARTIŞMA

Bu tezde, bir kaba taneli simülasyon yöntemi olan Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) yöntemi kullanılarak PEG-PLA-PEG polimerik zincirinin oluşturduğu küresel misellerin ilaç hapsetme verimlilikleri belirlenmiştir. İlk olarak polimerik zincirin sulu çözeltide oluşan farklı yapılarını tespit etmek için farklı kütle kesirlerinde simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Polimer zincirlerinin sulu çözeltideki simülasyonları için polimerik zincir kütle kesir yüzdesi %5, %10, %15, %30, %50, %70 ve %90 olarak belirlenerek bir faz diyagramı elde edilmiştir. Polimer zincirlerinin sulu çözeltideki simülasyonları litetatürde daha önce çalışılmış olan kompleks sıvıların davranışını incelemek için DPD yöntemi kullanılan simülasyon oranları kullanılarak çalışılmıştır (27,35,36). Daha sonra termodinamik özelliklerinin haritalanması sonucu DPD simülasyon parametreleri hesaplanarak simülasyon çalışmaları yapılmıştır.

PEG-PLA-PEG polimerik zincirinin faz diyagramlarını oluşturmak için su ile simülasyonları incelendiğinde düşük polimer kütle kesirlerinde (%5, %10, %15) küresel misel oluşumları görülmüş, %30 polimer kütle kesrinde bu küresel misel yapıların birleşerek daha büyük misellere dönüştüğü ve polimer kütle kesri arttıkça (%50) küresel misel yapının birleşerek geçerek lamellar yapılar haline dönüştüğü ve polimer kütle kesrince %70 ve %90 olan sistemlerin sırasıyla ters lamellar ve ters misel oluşturduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bu bulguların, literatürde benzer bir sistem olarak simülasyonu gerçekleştirilen Pluronic blok kopolimer sistemiyle tutarlı olduğu görülmüştür (36).

PEG-PLA-PEG polimerik zincir ve ibuprofen simülasyoları, PEG-PLA-PEG polimerik zincir faz diyagramı sonuçlarından küresel misel yapı oluşumu gözlenen polimer kütle kesirleri (%5, %10, %15) kullanılarak polimere %2, %1 ve %0,1 kütle kesirlerinde ibuprofen yüklemesi gerçekleştirilmiştir. İlaç yükleme konsantrasyonları benzer sistemlerin

literatürdeki deneysel değerleri referans olarak alınarak belirlenmiştir (34). PEG-PLA-PEG polimerik zincir ve ibuprofen simülasyolarına bakıldığında, ilaç içeren tüm sistemlerde küresel misel yapıların oluştuğu gözlenmiştir. En küçük ve az sayıda misel oluşumunun %5 kütle kesrinde PEG-PLA-PEG polimerik zinciri ile %0,1 kütle kesrinde ibuprofen simülasyonunda elde edildiği, en büyük ve en çok sayıda misel oluşumunun ise %15 kütle kesrinde PEG-PLA-PEG polimerik zinciri ile %2 kütle kesrinde ibuprofen simülasyonunda elde edildiği görülmüştür. Bu durumda, polimer ve ibuprofen kütle kesir oranları arttıkça missellerin sayısının ve büyüklüğünün arttığı sonucuna ulaşılmıştır. PEG-PLA-PEG polimerik zincirinin ilaç içermeyen su ile simülasyonları ile karşılaştırıldığında ise ibuprofen varlığının misel oluşumunu ve misellerin büyüklüğünü arttırdığı söylenebilir.

Gerçekleştirilen simülasyonlarda tez kapsamında yazılan Fortran Kodu ile hesaplanan ilaç yükleme yüzde verim oranları, %0,1 ibuprofen içeren sistem haricinde tüm sistemler için ibuprofen kütle kesri sabit ve PEG-PLA-PEG kütle kesri arttığı durum değerlendirildiğinde ilaç yükleme yüzde verimi artmaktadır. Aynı şekilde PEG-PLA-PEG kütle kesrinin sabit, ibuprofen kütle kesrinin arttığı durum değerlendirildiğinde ise sürekli artan ya da azalan bir grafik gözlemlenemeyerek net bir şey söylenememektedir. Yapılan hesaplamalar ile en yüksek ibuprofen yükleme veriminin %15 kütle kesri PEG-PLA-PEG polimerik zincir ve %1 kütle kesrinde ibuprofen simülasyonunda elde edildiği söylenebilir. İbuprofen ve aspirin sisteminin ilaç hapsetme verimliliği kıyaslandığında ise ibuprofen değerinin benzer konsantrasyondaki aspirin değerine göre yaklaşık üç kat daha fazla olduğu görülmüştür. Tüm sistemlerde hidrofobik ilaçların hidrofobik grup olan PLA etrafında konumlandığı gözlemlenmiştir.

PEG-PLA-PEG polimerik zincir ve ibuprofen kütle kesir simülasyonlarında hesaplanan Radyal Dağılım Fonksiyonu (RDF) özelliği moleküllerin başka bir molekül ile mesafesini, referans moleküle göre lokal yapısını ve moleküler sıvı karışımlarının fiziksel özelliklerini anlamada kullanılmaktadır. Bu tezde, RDF grafikleri incelenen ilaç taşıyıcı sistemlerdeki farklı moleküler gruplar arasındaki yapısal ilişkiyi incelemek için hesaplanmıştır. Bu amaçla, PEG-PLA-PEG polimerik zincirine yüklenen ibuprofen ilacının, PEG-PLA-PEG polimerik zincirinde bulunan hidrofilik gruplar (PEG ve EG) ve hidrofobik grup (PLA) ile etkileşimleri incelenmiştir. Hesaplamalar sonucu RDF grafik değerlerinin ilk zirve noktalarına bakıldığında, tüm simülasyon sistemleri için düşük polimer kütle kesirlerinde polimer-ilaç etkileşiminin daha fazla olduğu görülmektedir. İbuprofen ilacının PEG-PLA-PEG polimerik zincirinde bulunan hidrofilik gruplar (PEG ve EG) ve hidrofobik

grup (PLA) ile etkileşimleri değerlendirildiğinde hidrofobik-ilaç etkileşimlerinin hidrofilik-ilaç etkileşimlerine göre gözle görünür şekilde daha baskın olduğu gözlenmiştir. Yüklenen ibuprofenin aspirine göre ise daha baskın hidrofobik polimer etkileşimin olduğu RDF grafiğindeki sırasıyla azalan zirve noktalarının varlığı sebebiyle açıklanabilir.

Tez kapsamında simülasyonları gerçekleştirilen PEG-PLA-PEG sistemi literatürde deneysel olarak misel oluşturduğu bilinen bir sistemdir (11). Fakat, literatürde bu sistemin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığı herhangi bir örnek bulunmamaktadır. Tez kapsamında gerçekleştirilen simülasyonlar sonucu PEG-PLA-PEG blok kopolimer sistemlerinin oluşturduğu küresel ilaç taşıyıcı sistemin incelenmesi bu tez kapsamında literatüre özgün bir çalışma olarak katkı sağlamaktadır.

Gerçekleştirilen moleküler simülasyonlar ile PEG-PLA-PEG blok kopolimerik sistemin ilaç hapsetme verimliliği benzer sistemlere göre düşük olmakla beraber (37,38), ilaç taşımada kullanılabilecek alternatif bir sistem olarak kullanılmasının mümkün olduğu görülmüştür. İlerleyen çalışmalarda tez kapsamında elde edilen ilaç hapsedilmiş yapıların ortamdaki pH, sıcaklık gibi uyarıcılara göre ilaç salım özelliklerinin değerlendirilmesi öngörülmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, bir ilaç taşıma sisteminin farklı iki tane hidrofobik ilaç için ilaç hapsetme ve yapı-özellik ilişkisi, moleküler seviyede gerçekleştirilen kaba tanecikli DPD simülasyonları ile araştırılmıştır. İbuprofen ve aspirin model ilaç olarak seçilirken, PEG-PLA-PEG polimerik zincir ve çözücü olarak su seçilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında PEG-PLA-PEG polimerik sistemi için %5, %10, %15, %30, %50, %70 ve %90 kütle kesirlerinde simülasyonlar gerçekleştirilmiştir.

Polimerik zincirin sulu çözeltideki simülasyon sonuçları incelendiğinde;

- %5, %10, %15 kütle kesirleri için misel yapısının elde edildiği görülmektedir.
- %30, %50 ve %70 kütle kesirlerine bakıldığında misel yapısından uzaklaşma görülmektedir.
- %90 kesrin de polimeri yapının yerine ters misel yapı oluştuğu görülmektedir.

Polimerik zincirin %5, %10 ve %15 kütle kesirlerinde misel oluşturma eğilimlerinden yola çıkarak polimerik zincirin %5, %10 ve %15 kütle kesirlerine, %2, %1 ve %0,1 kütle kesrinde ibuprofen ilaç molekülü ile ilaç yükleme simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Polimerik zincirin ilaç yüklü simülasyon sonuçları ve yüzde verimlilikleri incelendiğinde;

- %5 kütle kesri polimerik zincir ve %2, %1 ve %0,1 kütle kesrinde ibuprofen için tüm simülasyonlarda misel yapı oluşumu gözlemlenmiş ve sırasıyla yüzde verimleri %27,5, %23,5 ve %29,9 olarak hesaplanmıştır.

- %10 kütle kesri polimerik zincir ve %2, %1 ve %0,1 kütle kesrinde ibuprofen için tüm simülasyonlarda misel yapı oluşumu gözlemlenmiş ve sırasıyla yüzde verimleri %38,2, %38,1, %20,3 olarak hesaplanmıştır.
- %15 kütle kesri polimerik zincir ve %2, %1 ve %0,1 kütle kesrinde ibuprofen için tüm simülasyonlarda misel yapı oluşumu gözlemlenmiş ve sırasıyla yüzde verimleri %50,3, %56,0, %48,8 olarak hesaplanmıştır.

Tüm simülasyonlar değerlendirildiğinde en yüksek verim %15 kütle kesri polimerik zincir ve %1 kütle kesrinde ibuprofen simülasyonunda hesaplanmıştır.

İlaç yüklü polimerik zincir simülasyonları sonucunda ilaç moleküllerinin elde edilen misel yapısındaki hidrofilik ve hidrofobik grupları ile etkileşimlerinin değerlendirilmesi için Radyal Dağılım Fonksiyonu (RDF) değerleri hesaplanmış ve grafikleri incelenmiştir.

RDF değerlerinin grafikleri incelendiğinde sonuç olarak;

- Gerçekleştirilen simülasyonlarda polimer konsantrasyonu azaldıkça polimer-ilaç etkileşiminin arttığı görülmüştür. Grafiklerde %5 kütle kesri polimerik zincir ve %0,1 kütle kesri ibuprofen simülasyonunda RDF profilleri en belirgin farkı vermektedir. Aynı zamanda ilaç konsantrasyonu arttıkça hidrofobik grup ilaç etkileşimininde arttığı görülmüştür. Bu durum, ilaç konsantrasyonun artması ile ilacın enkapsülleme derecesininde arttığını göstermektedir.

Yapılan tüm simülasyon çalışmaları doğrultusunda en yüksek verimin %15 kütle kesri polimerik zincir ve %1 kütle kesrinde ibuprofen simülasyonunda elde edilmesi sonucundan yola çıkılarak %15 kütle kesri polimerik zincir ve %1 kütle kesrinde aspirin simülasyonu gerçekleştirilmiştir.

Simülasyon sonuçlarına göre polimer ile aspirinin hidrofobik grup etkileşimi ile polimer ile ibuprofen hidrofobik grup etkileşimi arasında belirgin farkı olduğu gözlemlenmiş ve aspirinin polimerin hidrofobik gruplar ile etkileşiminin ibuprofen davranışına göre daha az olduğu görülmüştür. Tez kapsamında elde edilen sonuçlar PEG-PLA-PEG sisteminin ibuprofen için aspirine göre daha iyi bir ilaç taşıyıcı sistem olduğunu ortaya koymuştur. Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda PEG-PLA-PEG sisteminin misel oluşturma ve ilaç hapsetme özellikleri bakımından deneysel çalışmalar için umut vadeden bir sistem olduğu şeklinde değerlendirilmektedir.

Tez kapsamında mezoskopik bir kaba taneli bir simülasyon yöntemi kullanılmıştır. Tezde elde edilen misel yapıların geri haritalarındırma algoritmaları vasıtasıyla atomistik moleküler dinamik simülasyonlarda kullanılması ile bu tip blok kopolimerik sistemlerin termodinamik ve malzeme mekanik özelliklerinin çalışılması mümkün hale gelmiştir.

ÖZET

Bilgisayar simülasyonları, farklı zaman ve uzunluk ölçeklerinde moleküllerin termodinamik ve fiziksel özelliklerinden yola çıkarak moleküler sistemlerin davranışlarını ve yapılarını incelemede kullanılmaktadır. Bu tezdeki simülasyon çalışmasında kaba tanecikli bir simülasyon tekniği olan Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD) yöntemi ile polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG) sisteminin moleküler seviyede simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Bu tezin amacı incelenen polimerik ilaç taşıyıcı sistemin moleküler seviyedeki etkileşimlerinin, moleküler yapısının ve ilaç hapsetme verimliliğinin moleküler simülasyonlarla belirlenmesidir. Triblok kopolimer yapısındaki hidrofilik ve hidrofobik grupları içeren, PEG-PLA-PEG polimerik zincirinde hidrofilik grupları polietilen glikol, hidrofobik grupları ise polilaktik asit oluşturmaktadır. Öncelikle, uygun ilaç taşıyıcı sistem konsantrasyonunun tespiti için polimerik zincirin ilaç bulunmayan ortamda sadece su ile etkileşimi sonucu faz diyagramı oluşturulmuş, ardından bu faz diyagramından yola çıkılarak belirlenen küresel misel yapılara ibuprofen ve aspirin ilaçları yüklenmiştir. İbuprofen ve aspirin ilaçlarının seçilmesindeki sebep bu ilaçların görece basit bir kimyasal yapıya sahipolması ve hidrofobik yapıda olmasıdır. İbuprofen ve aspirinin PEG-PLA-PEG sistemi içindeki ilaç yükleme verimi yazılan bir bilgisayar kodu ile hesaplanmış ve hidrofilik ve hidrofobik grupların ilaç ile etkileşimleri Radyal Dağılım Fonksiyonu (RDF) hesaplanarak belirlenmiştir. İlaç yükleme verimliliğinin ibuprofen için aspirine göre yaklaşık üç kat daha yüksek bir değerde olduğu hesaplanmıştır. Bunun yanında, hidrofobik ilaçların polimerin hidrofobik kısımlarıyla daha baskın bir etkileşime girdiği gözlenmiştir. Tez kapsamında gerçekleştirilen moleküler simülasyonlar sonucu PEG-PLA-PEG sisteminin ilaç hapsetme

verimliliği en fazla %56 olarak hesaplanmış ve ibuprofen ilacı için geliştirilmeye aday bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanabileceği değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Polietilen glikol, Polilaktik asit, Moleküler simülasyonlar, Dağılıcı Parçacık Dinamiği (DPD), İlaç Taşıyıcı Sistemler

INVESTIGATION OF THE DRUG ENCAPSULATION EFFICIENCY OF BLOCK COPOLYMERS CONTAINING PEG-PLA *via* MOLECULAR SIMULATIONS

SUMMARY

Computer simulations are being used to investigate the behavior and structures of molecules at different time and length scales by considering their thermodynamic and physical properties. In this thesis, the simulation study of coarse-grained Dissipative Particle Dynamics (DPD) methods employed to study the drug encapsulation property of a polyethylene glycol-polylactic acid-polyethylene glycol (PEG-PLA-PEG) system. The aim of the simulation study in this thesis that is performed as an alternative to the experimental studies is to compute the molecular-level interactions, molecular structure and drug encapsulation efficiency of the system of interest. The PEG-PLA-PEG triblock copolymer structure contains hydrophilic and hydrophobic groups, and hydrophilic and hydrophobic groups are composed of polyethylene glycol polylactic acid, respectively. Initially, the concentration of the drug encapsulating system is obtained by running simulations to construct the phase diagram in order to decide the concentrations of the spherical micelles without drug but water present in the simulation environment. The spherical micelles are later used to encapsulate the ibuprofen and aspirin. The motivation to select such drugs in this thesis is that both structures have relatively simple chemical structures and both are hydrophobic. The drug encapsulation efficiencies are computed by a computer code written

in-house and the interactions of the hydrophilic and hydrophobic groups with the drug are characterized by computing Radial Distribution Functions (RDF). The drug encapsulation efficiency of ibuprofen is observed to be higher with a times 3 difference compared to aspirin. In addition, hydrophobic drug is having a stronger interaction with the hydrophobic groups of the block copolymer. The results of the molecular simulations performed in this thesisshow that the PEG-PLA-PEG system encapsulates the ibuprofen drug at a maximum value of %56 meaning that this system can be considered as a candidate drug delivery systemfor ibuprofen.

Keywords: Polyethyleneglycol, Polylacticacid, Molecularsimulations, Dissipative Particle Dynamics (DPD), Drug Delivery System

KAYNAKLAR

1. Safari J, Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design a review. Journal of Saudi Chemical Society.2014;18:85-99.
2. Kuhlbusch TAJ, Asbach C, Fissan H, Göhler D, Stintz M. Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: A review. Particle and Fibre Toxicology. 2011;8(22):1-18.
3. Hong H, Zhang Y, Sun J, Cai W. Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles. Nano Today. 2009;4:399-413.
4. Cai W, Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular ımaging in living subjects. Nanomedicine. 2007;3(11);1840-1854.
5. Sezgin Z, Yüksel N, Baykara T. Preparation and characterization of polymeric micelles for solubilization of poorly soluble anticancer drugs. Elsevier. 2006;64:261-268.
6. Torchilin VP. Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems. Elsevier. 2001;73:137-172.
7. Urich KE, Cannizaro SM, Langer RS, Shaksheff KM. Polymeric systems for controlled drug release. Chemical Reviews. 1999;99:3181-3198.
8. Singh MN, Hemant KSY, Ram M, Shjyakumar HG. Micro encapsulation:A promising technique for controlled drug delivery. Res. Pharm Sci. 2010;5(2):65-77.
9. Kumari A, Kumar S, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Elsevier. 2010;75:1-18.

10. Jain AK, Goyal AK, Mishra N, Vaidya B, Mangal S, Vyas SP, PEG–PLA–PEG block copolymeric nanoparticles for oral immunization agains the patitis B. Elsevier. 2010;387:253-262.
11. Wu X, Li S, Coumes F, Darcos V, Him JLK, Bron P. Modelingand self-assembly behavior of PEG–PLA–PEG triblock copolymers in aqueous solution. Nanoscale 2013;5:9010-9017.
12. Nezbeda I, Jirsak J, Moucka F, Smith WR. Application of molecular simulations: Insight into liquid bridging and jetting phenomena. Condensed Matter Physics. 2015;18(1):13602:1-10.
13. Yan LT, Xie XM. Computational modeling and simulation of nanoparticle self-assembly in polymeric systems: Structures, properties and external field effects. Elsevier. 2013;38:369-405.
14. Vakis AI, et al. Modeling and simulation in tribology across scales: An overview. Tribology International 2018.
15. Friedmen R, BoyeK, Flatmark K, Molecular modelling and simulations in cancerresearch. Elsevier. 2013;1836:1-14.
16. Harmandaris VA, Adhikari NP, Vegt NFA, Kremer K. Hierarchical Modeling of Polystyrene: From Atomisticto Coarse-Grained Simulations. Macromolecules 2006;39:6708-6719.
17. Li Y, Xianren Z, Cao D. Nanoparticle Hardness Controls the Internalization Pathway for Drug Delivery. Nanoscale 205;7:2458-2769.
18. Moeendarbary E, Ng TY, Zangeneh M. Dıssıpatıve Partıcle Dynamıcs: Introductıon, Methodology And Complex Fluıd Applıcatıons -A Review. International Journal of Applied Mechanics 2009;1(4):737-763.
19. Spaeth J, Dale T, Kevrekidis IG, Panagiotopoulos AZ. Coarse-Graining of Chain Models in Dissipative Particle Dynamics Simulations. Ind. Eng. Chem. Res. 2011;50:69-77.
20. Groot RD, Warren PB. Dissipative particle dynamics: Bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. Cite as: J. Chem. Phys. 1997;107(11):4423-4435.
21. Füchslin RM, Fellermann H, Eriksson A, Ziock HJ. Coarse graining and scaling in dissipative particle Dynamics. The Journal Of Chemıcal Physıcs 2009;130(214102):1-8.

22. Phillips CL, Anderson JA, Glotzer SC. Pseudo-random number generation for brownian dynamics and dissipative particle dynamics simulations on gpu devices. Elsevier. 2011;230:7191-7201.
23. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., van der Ven, L. G. J., de With, G. Hierarchical multi-scale simulations of adhesion at polymer-metal interfaces: dry and wet conditions. Physical Chemistry Chemical Physics 2015;17(14):8935-8944.
24. Kacar G. Dissipative Particle Dynamics Simulation Parameters and Interactions of A Hydrogel. JOTCSA. 2018;5(1):19-28.
25. Kacar, G., Peters, E. A. J. F., de With, G. A generalized method for parameterization of dissipative particle Dynamics for variable bead volumes. Epl-EurophysLett 2013;102(4).
26. Kacar G, Whit GD, Hydrogen bonding in DPD: Application tolow molecular weight alcohol-water mixtures. Physical Chemistry Chemical Physics 2016;18(4):1-19.
27. Kacar G. Dissipative particle dynamics parameterization and simulations to predict negative volume excess and structure of PEG and water mixtures. Elsevier. 2017;690:133-139.
28. Gao C, Zhang P, Marom G, Deng Y, Bluestein D. Reducing the Effects of Compressibility in DPD-based Blood Flow 3 Simulations through Severe Stenotic Microchannels. Journal of Computational Physics. 2017;335:812-827.
29. Cai K. et al. Dimeric drug polymeric nanoparticles with exceptionally high drug loadingand quantitative loading efficiency. Journal of the American Chemical Socety. 2015;137(10):3458-3461.
30. Mo KC, Gubbins KE, Jacuccı G, Mcdonald IR. The radial distribution function in fluid mixtures: Conformal solution theory and molecular Dynamics results. Molecular Physıcs 1974;27(5): 1173-1183.
31. Morsali A, Goharshadi EK, Mansooi GA, Abbaspour M. An accurate expression for radial distribution function of the Lennard-Jones fluid. Elsevier. 2005;310:11-15.
32. Plimpton, S., Fast Parallel Algorithms for Short-Range Molecular-Dynamics. J Comput Phys 1995;117(1):1-19.
33. Almeida H, et al. Preparation, characterization and bio compatibility studies of thermoresponsive eyedrops based on the combination of nanostructured lipid

carriers (NLC) and the polymer Pluronic F-127 for controlled delivery of ibuprofen. Pharmaceutical Development and Technology 2017;22:336-349.

34. Basak R, Bandyopadhyay R. Encapsulation of Hydrophobic Drugs in Pluronic F127 Micelles: Effects of Drug Hydrophobicity, Solution Temperature, and pH. Langmuir 2013;29:4350-4356.

35. Yang C, Chen X, Qiu H, Zhuang W, Chai Y, Hao J. Dissipative Particle Dynamics Simulation of Phase Behavior of Aerosol OT/Water System. J. Phys. Chem. B. 2006;110:21735-21740.

36. Droghetti H, Pagonabarraga I, Carbona P, Asinari P, MArchisio D. Dissipative particle Dynamics simulations of tri-blockco-polymer and water: Phase diagram validation and microstructure identification. The journal of chemical physics 2018;149(184903):1-10.

37. Kacar G. Encapsulation of Hydrophobic Drugs in Pluronic F127 Micelles: Effects of Drug Hydrophobicity, Solution Temperature, and pH. Science. 2019;297:1037-1051.

38. Çoban Ç. İlaç Taşıyıcı Pluronicl64 Polimerinin İbuprofen Etkileşiminin ve İlaç Hapsetme Veriminin Kaba Tanecikli Moleküler Simülasyonlarla Belirlenmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; 2019.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. PEG-PLA-PEG triblok kopolimerinin sentezi 4
Şekil 2. Farklı ölçeklerde gerçekleştirilen modellerin zamana karşı uzunluk ölçekleri haritası. 5
Şekil 3. (a) Polimerik zincir polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol (PEG-PLA-PEG-EG), (b) çözücü (su), (c) model ilaç ibuprofen ve (d) model ilaç aspirin moleküllerinin kimyasal yapıları 10
Şekil 4. Farklı kütle kesir yüzdelerinde blok kopolimer zincirinin sulu çözeltisinde oluşturduğu üç boyutlu yapıları. Blok kopolimer zincirler mavi ve pembe, su ise yeşil renkle gösterilmiştir 17
Şekil 5. İlk satır %5 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %5 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %5 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir 19
Şekil 6. İlk satır %10 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %10 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %10 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir 20
Şekil 7. İlk satır %15 polimer ve %0,1 ibuprofen, ikinci satır %15 polimer ve %1 ibuprofen, üçüncü satır ise %15 polimer ve %2 ibuprofen karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini kahverengi, mor, lacivert renkler ise ibuprofen molekülünü göstermektedir 21
Şekil 8. Kütlece %5 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri 22

Şekil 9. Kütlece %10 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri.....22
Şekil 10. Kütlece %15 kopolimer için ibuprofen yükleme verimi değerleri.....22
Şekil 11. %15 polimer ve %1 aspirin karışımlarının anlık görüntüleridir. (a) sütununda polimer, ilaç ve su molekülleri, (b) sütununda polimer ve ilaç molekülleri ve (c) sütununda ise sadece ilaç molekülleri gösterilmiştir. Yeşil renk su moleküllerini, mavi ve pembe renk sırasıyla PEG-PLA-PEG kopolimerini sarı, yeşil, turuncu renkler ise aspirin molekülünü göstermektedir.....23
Şekil 12. Kütlece %15 kopolimer için aspirin yükleme verimi değeri.....23
Şekil 13. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %0,1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....24
Şekil 14. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %0,1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....24
Şekil 15. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....25
Şekil 16. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....25
Şekil 17. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %2 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....26
Şekil 18. %5, %10, %15 polimer kütle kesri ve %2 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA)ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....26
Şekil 19. %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri aspirin içeren simülasyonlar için polimerin hidrofilik grupları (PEG ve EG) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....27
Şekil 20. %15 polimer kütle kesri ve %1 kütle kesri ibuprofen içeren simülasyonlar için polimerin hidrofobik grupları (PLA) ve ilaç arasında hesaplanmış RDF grafiği.....27

TABLOLAR

Tablo 1. PEG-PLA-PEG-EG polimerik zincirinin kaba taneli gösterimi.....11
Tablo 2. İbuprofen ilacının (IB-PR-FN) kaba taneli gösterimi.....11
Tablo 3. Aspirin ilacının (AS-P-RN) kaba taneli gösterimi.....12
Tablo 4. Çözücü olarak su kaba taneli gösterimi.....12
Tablo 5. Model ilaç ibuprofenin bulunduğu polimerik sistem için kaba tanelerin yoğunluk ρ, moleküler ağırlık M_w, boyutsuz (birimsiz) yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i, hidrojen bağ enerjisi HB. Birimler parantez içinde gösterilmiştir.....14
Tablo 6. Model ilaç asprinin bulunduğu polimerik sistem için kaba tanelerin yoğunluk ρ, moleküler ağırlık M_w, boyutsuz (birimsiz) yoğunluk ρ_i ve çözünürlük parametresi δ_i, Hidrojen bağ enerjisi HB. Birimler parantez içinde gösterilmiştir.....14
Tablo 7. Sulu çözeltide farklı kütle kesirlerinde polietilen glikol-polilaktik asit-polietilen glikol ve su simülasyonunu başlatmak gerekli molekül sayısı.....16
Tablo 8. Farklı kütle kesirlerindeki polimer, ibuprofen ve su kaba tane sayıları.....18

ÖZGEÇMİŞ

22 Ağustos 1992 yılında Kırklareli'nde doğdum. İlköğretim ve Ortaöğretimimi Kırklareli Fahri Kasapoğlu İlköğretim Okulunda tamamladım. 2010 yılında Kırklareli Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Lisesi Fen Bilimleri Bölümünü bitirdim. 2010 yılında kazandığım Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakiltesi Kimya Bölümü'nden 2015 yılında mezun oldum. 2015 yılında Kırklareli'nde Saray Bisküvi ve Gıda San. A.Ş. de Kalite Kontrol Sorumlusu olarak görev yaptım. 2017 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimine başladım. 2016 yılında ilaç sektöründe Kalite Kontrol Uzman Yardımcısı olarak başladığım görevime, Farma-tek ilaç San. Ticaret A.Ş. Kırklareli Üretim Tesislerinde Kıdemli Kalite Kontrol Uzmanı olarak halen devam etmekteyim**.**

EKLER

Blok Kopolimerin Sulu Çözeltilerinin Simülasyonları İçin DPD Etkileşim Parametleri

Tablo 1. Polimerin %5 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	274,00	282,03	253,10	94,49
PLA		290,06	260,45	99,91
EG			233,77	90,63
W				23,07

Tablo 2. Polimerin %10 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	254,51	261,99	239,01	89,86
PLA		269,43	245,96	95,35
EG			224,43	87,51
W				21,35

Tablo 3. Polimerin %15 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	235,68	242,63	221,32	85,58
PLA		249,51	227,77	91,17
EG			207,81	83,73
W				19,70

Tablo 4. Polimerin %30 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	182,20	187,66	171,08	74,92
PLA		192,92	176,10	81,14
EG			160,59	74,73
W				15,00

Tablo 5. Polimerin %50 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	120,47	124,25	113,09	68,52
PLA		127,60	116,48	76,65
EG			106,11	71,04
W				9,64

Tablo 6. Polimerin %70 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**
PEG	73,36	75,95	68,86	77,38
PLA		77,73	71,03	89,77
EG			64,54	83,86
W				5,60

Tablo 7. Polimerin %90 kütle kesrine karşılık gelen sulu çözeltisi simülasyonu için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	PEG	PLA	EG	W
PEG	36,32	38,29	34,14	127,08
PLA		38,52	35,45	151,47
EG			31,89	142,78
W				2,52

İbuprofen Yüklü Polimer Zinciri Simülasyonları İçin DPD Etkileşim Parametreleri

Tablo 8. %5kütle kesri oranında polimerin %0,1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	PEG	PLA	EG	W	IB	PR	FN
PEG	273,40	281,41	256,76	94,35	336,38	421,28	443,76
PLA		289,42	264,22	99,76	346,37	431,79	455,56
EG			241,11	91,50	315,97	395,63	416,63
W				23,02	108,04	158,75	154,35
IB					413,68	517,49	545,82
PR						630,42	670,10
FN							711,25

Tablo 9. %5 kütle kesri oranında polimerin %1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	PEG	PLA	EG	W	IB	PR	FN
PEG	268,32	276,19	251,99	93,13	330,14	413,71	435,65
PLA		284,04	259,31	98,56	339,96	423,97	447,20
EG			236,63	90,41	310,12	388,52	409,01
W				22,57	106,39	157,19	152,43
IB					406,03	508,18	535,86
PR						618,79	657,76
FN							698,14

Tablo 10. %5 kütle kesri oranında polimerin %2 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

a_{ij}	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	262,75	270,46	246,75	91,80	323,30	405,41	426,75
PLA		278,15	253,92	97,25	332,93	415,39	438,02
EG			231,71	89,23	303,69	380,71	400,65
W				22,08	104,58	155,51	150,34
IB					397,62	497,97	524,93
PR						606,02	644,21
FN							683,74

Tablo 11. %10 kütle kesri oranında polimerin %0,1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	253,97	261,44	238,51	89,74	312,53	392,34	412,75
PLA		268,86	245,44	95,23	321,86	401,89	423,58
EG			223,96	87,39	293,57	368,44	387,48
W				21,31	101,76	152,94	147,10
IB					384,39	481,90	507,73
PR						585,91	622,87
FN							661,07

Tablo 12. %10 kütle kesri oranında polimerin %1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	249,41	256,75	234,23	88,68	306,93	385,56	405,48
PLA		264,04	241,04	94,20	316,11	394,89	416,09
EG			219,94	86,46	288,31	362,07	380,65
W				20,91	100,30	151,65	145,44
IB					377,52	473,57	498,81
PR						575,47	611,80
FN							649,30

Tablo 13. %10 kütle kesri oranında polimerin %2 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	244,41	251,61	229,52	87,54	300,79	378,12	397,50
PLA		258,75	236,20	93,08	309,80	387,20	407,85
EG			215,52	85,45	282,54	355,08	373,15
W				20,46	98,71	150,26	143,65
IB					369,97	464,42	489,00
PR						564,00	599,63
FN							636,37

Tablo 14. %15 kütle kesri oranında polimerin %0,1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	235,20	242,14	220,87	85,47	289,48	364,45	382,81
PLA		249,00	227,30	91,07	298,18	373,06	392,70
EG			207,38	83,64	271,92	342,23	359,35
W				19,65	95,82	147,80	140,41
IB					356,08	447,59	470,97
PR						542,89	577,24
FN							612,57

Tablo 15. %15 kütle kesri oranında polimerin %1 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	231,13	237,96	217,05	84,57	284,49	358,41	376,33
PLA		244,70	223,37	90,21	293,05	366,82	386,01
EG			203,79	82,86	267,23	336,56	353,25
W				19,30	94,55	146,76	139,01
IB					349,95	440,16	463,01
PR						533,57	567,35
FN							602,06

Tablo 16. %15 kütle kesri oranında polimerin %2 ibuprofen yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**IB**	**PR**	**FN**
PEG	226,66	233,36	212,85	83,60	279,00	351,78	369,20
PLA		239,96	219,05	89,27	287,40	359,96	378,66
EG			199,84	82,01	262,07	330,33	346,55
W				18,90	93,17	145,65	137,49
IB					343,20	432,00	454,25
PR						523,32	556,47
FN							590,50

Aspirin Yüklü PluronicL64 Miselleri İçin DPD Etkileşim Parametreleri

Tablo 17. %15 kütle kesri oranında polimerin %1 aspirin yüklü simülasyon için hesaplanan DPD etkileşim parametreleri

***a*ij**	**PEG**	**PLA**	**EG**	**W**	**AS**	**P**	**RN**
PEG	232,15	239,00	218,01	84,80	215,83	350,89	156,24
PLA		245,78	224,36	90,42	222,45	359,06	158,82
EG			204,69	83,05	202,78	329,50	146,59
W				19,38	77,81	145,40	108,01
AS					200,48	328,44	147,57
P						508,48	224,30
RN							98,21