

**MANYETİK NANOPARTİKÜL KATKILI
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN
ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

SümeYra CAN

Danışman: Prof. Dr. Özlem BARIŞ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Mehmet ÇINAR

Doktora Tezi

Nanobilim ve Nanomühendislik Ana Bilim Dalı

2023

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOMÜHENDİSLİK
ANA BİLİM DALI

**MANYETİK NANOPARTİKÜL KATKILI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN
ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU**

(Production and Characterization of Magnetic Nanoparticle Doped Calcium Channel
Blockers)

DOKTORA TEZİ

Sümeyra CAN

Danışman: Prof. Dr. Özlem BARIŞ
İkinci Danışman: Prof. Dr. Mehmet ÇINAR

Erzurum
Ekim, 2023

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Sümeýra CAN tarafından hazırlanan “MANYETİK NANOPARTİKÜL KATKILI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı çalışması 20 / 10 / 2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Nanobilim ve Nanoteknoloji Ana Bilim Dalı, Nanobilim ve Nanoteknoloji Bilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Hayrunnisa NADAROĞLU <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Özlem BARIŞ <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Hakan AŞKIN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Mustafa Erdem SAĞSÖZ <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Songül DUMAN <i>Erzurum Teknik Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç. Dr. Başak TOĞAR <i>Bayburt Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
İkinci Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mehmet ÇINAR <i>Bayburt Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN

Enstitü Müdürü

Aslı ıslak imzalıdır

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: FDK-2022-11079

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak *Prof. Dr. Özlem BARIŞ* danışmanlığında sunulan “MANYETİK NANOPARTİKÜL KATKILI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	14	30
Kuramsal Temeller	29	30
Materyal ve Metot	14	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	8	20
Sonuçlar	0	20
Tezin Geneli	14	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Sümeysra CAN	Prof. Dr. Özlem BARIŞ
2.10.2023	2.10.2023
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma **FDK-2022-11079** proje numarası ile Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı değerli bilgi ve katkıları ile yöneten ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli danışman ve eş danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Özlem Barış ve Prof. Dr. Mehmet ÇINAR'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarda laboratuvar imkânlarını bizlere sunan, bilgi birikimleri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hayrunnisa NADAROĞLU (Atatürk Üniversitesi), Öğr. Gör. Dr. Elif Çiğdem DEMİRCİ (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi), Dr. Aynur BABAGİL (Atatürk Üniversitesi) ve her zaman yanımda olan arkadaşım Doç. Dr. Başak TOĞAR (Bayburt Üniversitesi) ve akademik hayatımın her sürecinde bana öncü olan çok değerli Prof. Dr. Yusuf Ziya ERDİL'e (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi) teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora eğitimi ve tez sürecim boyunca desteklerini ve fedakârlıklarını hep üzerimde hissettiğim başta eşim Dr. Mazhar Burak CAN, hayatıma neşe katan oğlum Hüseyin Çınar CAN, güzel kızım Zeynep Neva CAN, ailem ve tüm sevdiklerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Sümeyra CAN

ÖZET

DOKTORA TEZİ

MANYETİK NANOPARTİKÜL KATKILI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN ÜRETİMİ VE KARAKTERİZASYONU

SümeYra CAN

Danışman: Prof. Dr. Özlem BARIŞ

İkinci Tez Danışman: Prof. Dr. Mehmet ÇINAR

Amaç: Bu tez çalışması iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamayı çeşitli hastalıklarda uygulama potansiyelleri bulunan üç ayrı kalsiyum kanal blokeri grubuna ait diltiazem, verapamil ve nikardipin ilaç molekülünün karakterizasyonunun gerçekleştirilmesi, yapısal özelliklerinin Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT) kullanılarak hesaplanması sonrasında deneysel ve teorik olarak karşılaştırılması oluşturmaktadır. İkinci aşamada ise Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller sentezlendikten sonra doğal ve sentetik polimerler ile kaplanarak elde edilen nano yapılara ilaç molekülleri yüklenerek ilaç salım ve tutum potansiyellerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: İlaç moleküllerinin spektroskopik özelliklerini belirlemek için Gaussian 09 programı ve GaussView 5.0 arayüz kullanılmıştır. Fe_3O_4 nanopartiküller solvotermal yöntem ile sentezlendikten sonra nanopartiküllerin karakterizasyonu HR-TEM, XRD, ZetaSizer, DLS, PPMS teknikleri ile analiz edilmiştir. Bu işlemten sonra Fe_3O_4 /polimer/ilaç nanoyapılar hazırlanmıştır. Bu nanoyapıların karakterizasyon işlemi TEM, XRD ve FT-IR teknikleri ile belirlenmiştir. İlaç salım çalışmaları için fosfat tampon (pH 7.4) diyaliz ortamları hazırlanarak belirlenen aralıklarda ortamdan numuneler alınmıştır. Elde edilen numuneler UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: İzole diltiazem, verapamil ve nikardipin molekülleri için vakum koşullarında yapılan DFT çalışmalarının deneysel verileri desteklediği belirlendi. Fe_3O_4 boyutu DLS ile 134 nm, HR-TEM görüntüleri kullanılarak hesaplanan boyut ise 7 nm olarak ölçüldü. Manyetik nanopartiküller XRD ile analiz edildiğinde yüksek saflıkta oldukları, PPMS sonuçlarının ise yapıların doymunluk mıknatıslanmasının literatür ile uyumlu olduğu belirlendi. Fe_3O_4 polimerler ile kaplandıktan sonra 3 ilaç molekülünün yüklenmesiyle 6 farklı yapı elde edildi. FT-IR tekniğiyle sabit materyallerin (Fe_3O_4 /polimer) ilaç moleküllerini içerdiği belirlendi. Diyaliz membran içerisine yerleştirilen nanoyapılarda ilk 6 saatte hızlı salım gerçekleşti. Daha sonra 6. ve 24. saat aralığında ilaçlar membrandan geçerek sabit materyale tekrar bağlandı. Bu durum salım ve bağlanma bir dengeye ulaşınca kadar devam ederek 24. saatte salım işlemi ~ %100'e ulaştı.

Sonuç: Deneysel ve hesaplamalı veriler karşılaştırıldığında DFT'nin anlamlı ve güvenilir sonuçlar verdiği görüldü. İlaç molekülleri sabit materyallere yüklendiğinde bu materyallerin hem salıma hem de bağlanmaya uygun nano yapılar olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: DFT, diltiazem, kalsiyum kanal blokerleri, kontrollü ilaç salım sistemleri, nanopartikül, nikardipin, verapamil

Ekim 2023, 193 sayfa

ABSTRACT

DOCTORAL DISSERTATION

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF MAGNETIC NANOPARTICLE DOPED CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Sümeýra CAN

Supervisor: Prof. Dr. Özlem BARIŞ

Co-supervisor: Prof. Dr. Mehmet ÇINAR

Purpose: This thesis has two phases. The first stage consists of characterization of the drug molecules of diltiazem, verapamil and nicardipine, which belong to three separate groups of calcium channel blockers with potential application in various diseases, and their structural properties are calculated using Density Functional Theory (DFT) and then compared experimentally and theoretically. In the second stage, after synthesizing Fe₃O₄ magnetic nanoparticles, it was aimed to determine their drug release and retention potential by coating them with natural and synthetic polymers and loading drug molecules into the resulting nanostructures.

Methods: Gaussian 09 program and GaussView 5.0 interface were used to determine the spectroscopic properties of drug molecules. After Fe₃O₄ nanoparticles were synthesized by the solvothermal method, the characterization of the nanoparticles was analyzed by HR-TEM, XRD, ZetaSizer, DLS, PPMS techniques. After this process, Fe₃O₄/polymer/drug nanostructures were prepared. The characterization process of these nanostructures was determined by TEM, XRD and FT-IR techniques. For drug release studies, phosphate buffer (pH 7.4) dialysis media were prepared and samples were taken from the environment at specified intervals. The obtained samples were measured using a UV-Vis spectrophotometer.

Findings: It was determined that DFT studies performed under vacuum conditions for isolated diltiazem, verapamil and nicardipine molecules supported the experimental data. The size of Fe₃O₄ was measured as 134 nm by DLS, and the size calculated using HR-TEM images was 7 nm. When the magnetic nanoparticles were analyzed by XRD, it was determined that they were of high purity, and the PPMS results showed that the saturation magnetization of the structures was compatible with the literature. After coating with Fe₃O₄ polymers, 6 different structures were obtained by loading 3 drug molecules. Using the FT-IR technique, it was determined that the fixed materials (Fe₃O₄/polymer) contained drug molecules. Rapid release occurred in the first 6 hours of the nanostructures placed in the dialysis membrane. Then, between the 6th and 24th hours, the drugs passed through the membrane and were re-bound to the fixed material. This continued until the release and binding reached an equilibrium, and the release reached ~100% at the 24th hour.

Conclusion: When experimental and computational data were compared, it was seen that DFT gave meaningful and reliable results. When drug molecules were loaded onto fixed materials, it was concluded that these materials were nanostructures suitable for both release and binding.

Keywords: DFT, diltiazem, calcium channel blockers, controlled drug release systems, nanoparticle, nicardipine, verapamil

October 2023, 193 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
GİRİŞ.....	1
Nanoparçacıklar	3
Manyetik nanoparçacıklar	4
Demiroksit manyetik nanoparçacıklar	4
Manyetik nanoparçacıkların üretimi	5
Solvotermal Yöntem	6
İlaç Salım Sistemleri	7
Kontrollü salım sistemleri	8
Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan taşıyıcılar.....	10
Biyobozunur (biyoparçalanır) polimerler	10
Biyobozunur olmayan (biyoparçalanamayan) polimerler.....	11
Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan malzemeler.....	11
Difüzyon kontrollü sistemler.....	12
Membran sistemler.....	12
Matriks sistemler	13
Kimyasal kontrollü sistemler	13
Vücutta aşınan sistemler	13
Zincire takılı sistemler.....	14
Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	14
Şişme kontrollü sistemler.....	14
Ozmotik kontrollü sistemler.....	15
Diğer sistemler	15
Manyetik kontrollü sistemler	15
Ultrasonik sistemler	15
Ortama duyarlı sistemler	15

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)	16
Diltiazem	16
Verapamil	20
Nikardipin	23
KURAMSAL TEMELLER.....	25
Teorik Model Hesaplamaları.....	25
Moleküler Mekanik Yöntemler.....	26
Schrödinger Denklemi	27
Kuantum Kimyasal Hesaplamalar.....	27
Ab-initio yöntemler.....	28
Hartree-fock yaklaşımı.....	28
Yoğunluk fonksiyonel teori (DFT)	32
Hohenberg-Kohn teoremleri	36
Kohn-Sham yaklaşımı.....	37
Değiş tokuş korelasyon fonksiyoneli	39
Yerel yoğunluk yaklaşımı (YYY).....	39
Genelleştirilmiş gradyent yaklaşımı (GGY)	41
Temel setler.....	41
Minimal temel setler	42
Split valans temel setler	43
Kutuplanmış temel setler.....	43
Difüz temel setler	43
Yarı deneysel (Semi-empirical) metotları.....	44
Moleküler Spektroskopi Analiz Sistemleri	44
Raman spektroskopisi	46
FT-IR spektroskopisi.....	47
UV-Vis spektrofotometresi	47
NMR spektroskopisi	48
X-ışınları difraksiyonu (XRD)	48
Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskopisi (HR-TEM).....	48
Zeta potansiyel ölçümü	49
Dinamik ışık saçılımı spektroskopisi (DLS)	49
Termogravimetrik analiz (TGA)	49
Fiziksel özellikler ölçüm sistemi (PPMS).....	50
MATERYAL ve METOT	51

Materyal	51
Kullanılan alet ve cihazlar.....	51
Metot	51
Kuantum kimyasal hesaplamalar	51
KKB spektroskopik analizi	52
İlaç salım çalışmaları.....	52
Manyetik nanopartiküllerin sentezi.....	53
Manyetik nanopartiküllerin karakterizasyonu.....	54
KKB ilaç moleküllerinin manyetik nanoparçacık katkı polimerlere yüklenmesi.....	54
İlaç yüklü Fe ₃ O ₄ -Kitosan nanoparçacıklarının üretimi	54
İlaç yüklü Fe ₃ O ₄ -PLGA nanoparçacıklarının üretimi	55
İlaç salım ve tutum denemeleri	55
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	57
Hesaplamalı Çalışmalar	57
Diltiazem molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar	57
Verapamil molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar	85
Nikardipin molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar.....	111
Üretilen Yapıların Karakterizasyonu	137
Manyetik Fe ₃ O ₄ 'e ait karakterizasyon bulguları	137
İlaç/Polimer/Fe ₃ O ₄ karakterizasyon bulguları	141
Diltiazem/polimer/Fe ₃ O ₄	141
Verapamil/polimer/Fe ₃ O ₄	145
Nikardipin/polimer/Fe ₃ O ₄	147
İlaç Salım Çalışmaları	149
Diltiazem/polimer/Fe ₃ O ₄	151
Verapamil/polimer/Fe ₃ O ₄	151
Nikardipin/polimer/Fe ₃ O ₄	152
SONUÇ.....	154
KAYNAKÇA	158
ÖZGEÇMİŞ.....	173

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler	51
Tablo 2. Diltiazem Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) Metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Angstrom (Å) Cinsinden Bağ Uzunlukları, Derece (°) Cinsinden Bağ Açıları ve Dihedral Açılar	59
Tablo 3. Diltiazem Molekölü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm ⁻¹), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktivlikleri (A-4 /amu).....	66
Tablo 4. Diltiazem Molekülünün Deneysel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ¹ H ve ¹³ C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri.....	75
Tablo 5. Diltiazem Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücülerinde İçerisinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ, nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)	77
Tablo 6. Diltiazem Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları	78
Tablo 7. Diltiazem Molekölü İçin B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri	84
Tablo 8. Verapamil Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) Metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Angstrom (Å) Cinsinden Bağ Uzunlukları, Derece (°) Cinsinden Bağ Açıları ve Dihedral Açılar	86
Tablo 9. Verapamil Molekölü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm ⁻¹), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktivlikleri (A-4 /amu).....	94
Tablo 10. Verapamil Molekülünün Deneysel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ¹ H ve ¹³ C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri.....	102
Tablo 11. Verapamil Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücülerinde İçerisinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ, nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)	104

Tablo 12. Verapamil Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları	104
Tablo 13. Verapamil Molekülü İçin B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri	110
Tablo 14. Nikardipin Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Bağ Uzunlukları Angstrom (Å), Bağ Açılırları ise Derece (°) Cinsinden Verildi	113
Tablo 15. Nikardipin Molekülü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm ⁻¹), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktivlikleri (A-4 /amu).....	119
Tablo 16. Nikardipin Molekülünün Deneysel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ¹ H ve ¹³ C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri	128
Tablo 17. Nikardipin Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücüleri İçerisinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ, nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)	130
Tablo 18. Nikardipin Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları	130
Tablo 19. Nikardipin Molekülü için B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri	136

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nanopartikül üretim aşamaları.....	5
Şekil 2. Yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yaklaşımları ile nanopartikül üretimi	6
Şekil 3. A) Klasik ilaç salımı, B) Kontrollü ilaç salımı	8
Şekil 4. Salım mekanizması	12
Şekil 5. Difüzyon kontrollü matris sistemlerin şematik görünümü	13
Şekil 6. Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü	14
Şekil 7. Zincire takılı sistemler	14
Şekil 8. Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı.....	15
Şekil 9. İterasyon yöntemi akış diyagramı	39
Şekil 10. Elektromanyetik spektrum	45
Şekil 11. Raman saçılması ile moleküllerin titreşim enerji düzeyleri.....	46
Şekil 12. Raman spektroskopisi çalışma prensibi	47
Şekil 13. Fe ₃ O ₄ nanoboyutlu parçacıkların sentezlenmesi.....	53
Şekil 14. A) Verapamil, diltiazem ve nikardipin ilaç çözeltileri, B) İlaç yüklü-kitosan manyetik nanopartiküller, C) İlaç yüklü Fe ₃ O ₄ -PLGA manyetik nanopartiküller..	55
Şekil 15. A) İlaç yüklü Fe ₃ O ₄ -PLGA manyetik nanopartiküller için diyaliz ortamı, B) İlaç yüklü Fe ₃ O ₄ -Kitosan manyetik nanopartiküller için diyaliz ortamı.....	56
Şekil 16. Diltiazem molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı (E = -1662,954 Hartree = -45251,31 eV).....	58
Şekil 17. Diltiazem molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları, C) Dihedral açılar.....	60
Şekil 18. Diltiazem HCl deneysel olarak elde edilen FT-IR spektrumu (Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR).....	63
Şekil 19. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).....	64
Şekil 20. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen Raman spektrumu.....	64
Şekil 21. Diltiazem molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu	65
Şekil 22. Diltiazem molekülünün teorik olarak elde edilen Raman spektrumu.....	65
Şekil 23. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen ¹ H NMR Spektrumu.....	72
Şekil 24. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen ¹³ C NMR Spektrumu.....	73
Şekil 25. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu	74

Şekil 26. Diltiazem HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu	76
Şekil 27. Diltiazem molekülüne ait teorik UV-Vis spektrumu (B3LYP/6-311++G(d,p) metodu kullanılarak hesaplandı)	77
Şekil 28. Diltiazem molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	79
Şekil 29. Diltiazem molekülünün etanol çözücü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	80
Şekil 30. Diltiazem molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri	81
Şekil 31. Diltiazem molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	82
Şekil 32. Diltiazem molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	83
Şekil 33. Diltiazem molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.....	84
Şekil 34. Verapamil molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı (E = -1462,481 Hartree = -39796,160 eV).....	86
Şekil 35. Verapamil molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları, C) Dihedral açılar	87
Şekil 36. Verapamil HCl deneysel olarak elde edilen FT-IR spektrumu (Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR).....	90
Şekil 37. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).....	91
Şekil 38. Verapamil HCl molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu	91
Şekil 39. Verapamil HCl molekülünün olarak teorik Raman spektrumu.....	92
Şekil 40. Verapamil HCl deneysel Raman spektrumu	93
Şekil 41. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen ¹ H NMR Spektrumu.....	99
Şekil 42. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen ¹³ C NMR Spektrumu.....	100

Şekil 43. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu	101
Şekil 44. Verapamil HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu	103
Şekil 45. Verapamil teorik olarak elde edilen UV-Vis spektrumu	103
Şekil 46. Verapamil molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO LUMO enerji değerleri.....	105
Şekil 47. Verapamil molekülünün etanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	106
Şekil 48. Verapamil molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri	107
Şekil 49. Verapamil molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	108
Şekil 50. Verapamil molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	109
Şekil 51. Verapamil molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.....	110
Şekil 52. Nikardipin molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6-311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı (E = -1624,192 Hartree = -44196,543 eV).....	112
Şekil 53. Nikardipin molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları.....	114
Şekil 54. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).....	116
Şekil 55. Nikardipin HCl deneysel Raman spektrumu	117
Şekil 56. Nikardipin HCl molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu	117
Şekil 57. Nikardipin HCl molekülünün olarak teorik Raman spektrumu	118
Şekil 58. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen ¹ H NMR Spektrumu	125
Şekil 59. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen ¹³ C NMR Spektrumu	126
Şekil 60. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu.....	127
Şekil 61. Nikardipin HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.....	129
Şekil 62. Nikardipin HCl teorik olarak elde edilen UV-Vis spektrumu	129

Şekil 63. Nikardipin molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	131
Şekil 64. Nikardipin molekülünün etanol çözücü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	132
Şekil 65. Nikardipin molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri	133
Şekil 66. Nikardipin molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	134
Şekil 67. Nikardipin molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.....	135
Şekil 68. Nikardipin molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.....	137
Şekil 69. Fe ₃ O ₄ 'e ait A) Boyut, PDI ve Zeta Potansiyeli değerlerini içeren tablo, B) Zeta potansiyelinin grafiksel gösterimi, C) Nanopartiküllerinin boyutlarının HR-TEM sonuçlarından Image J programıyla ölçülmesi, D) 50 farklı nanopartikülün boyutlarının dağılım grafiği	138
Şekil 70. Fe ₃ O ₄ manyetik nanopartikülün morfolojisinin HR-TEM görüntülenmesi. A) 100 nm, B)10 nm	139
Şekil 71. Fe ₃ O ₄ manyetik nanoparçacıklarının farklı sıcaklıklardaki manyetizasyon eğrileri (siyah: 10K, kırmızı: 300K ve mavi: 350K)	140
Şekil 72. Fe ₃ O ₄ 'e ait XRD grafiği	141
Şekil 73. Diltiazem/Kitosan/Fe ₃ O ₄ (mavi), Diltiazem/PLGA/Fe ₃ O ₄ (yeşil) nano materyallerin FT-IR spektrumları	142
Şekil 74. Diltiazem/Kitosan/Fe ₃ O ₄ 'ün A) 200 nm, B) 100 nm boyuttaki TEM görüntüsü, Diltiazem/PLGA/Fe ₃ O ₄ 'ün C) 200nm, D) 100 nm boyuttaki TEM görüntüleri...	143
Şekil 75. A) Diltiazem/PLGA/Fe ₃ O ₄ nano yapılarını içeren TEM görüntüsünün bir kesiti ve çapları ölçülen nanoparçacıkların işaretli görüntüleri, B) Diltiazem/PLGA/Fe ₃ O ₄ nanoparçacıklarının çap dağılım grafiği ve ortalama boyutu.....	144
Şekil 76. Diltiazem/Kitosan/Fe ₃ O ₄ (mavi) ve Diltiazem/PLGA/Fe ₃ O ₄ (yeşil)'e ait XRD grafikleri.....	145

Şekil 77. Verapamil/Kitosan/Fe ₃ O ₄ (sarı) ve Verapamil/PLGA/Fe ₃ O ₄ (pembe) nano materyallerinin FT-IR spekturumları	145
Şekil 78. Verapamil/Kitosan/Fe ₃ O ₄ ’ ün A) 200 nm, B) 100 nm ve Verapamil/PLGA/Fe ₃ O ₄ ‘ün C) 200nm, D) 100 nm boyutlarındaki TEM görüntüleri	146
Şekil 79. Verapamil/Kitosan/Fe ₃ O ₄ (sarı) ve Verapamil/PLGA/Fe ₃ O ₄ (pembe) nano materyallerinin XRD grafikleri	147
Şekil 80. Nikardipin/Kitosan/Fe ₃ O ₄ (Kırmızı) ve Nikardipin/PLGA/Fe ₃ O ₄ (siyah) nano materyallerin FT-IR spektrumları	147
Şekil 81. Nikardipin/Kitosan/Fe ₃ O ₄ ’ün A) 200 nm, B) 100 nm ve Nikardipin/PLGA/Fe ₃ O ₄ ’ün C) 200 nm, D) 100 nm boyutlarındaki TEM görüntüleri.....	148
Şekil 82. Nikardipin/Kitosan/Fe ₃ O ₄ ’ün XRD grafiği (kırmızı) ve Nikardipin/PLGA/Fe ₃ O ₄ ’ün XRD grafiği.....	149
Şekil 83. İlaç çözeltilerine ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi. A) Diltiazem, B) Verapamil, C) Nikardipin	150
Şekil 84. Diltiazem ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri.....	151
Şekil 85. Verapamil ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri.....	152
Şekil 86. Nikardipin ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri	153

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar

A	: Soğurma (veya soğurma şiddeti)
AIMD	: Ab-İnitio Moleküler Dinamik Yöntemi
A-V	: Atriyoventriküler
B3LYP	: Becke'nin LYP Korelasyon Enerjili Üç Parametrelili Hibrit Fonksiyonu
CDCl₃	: Kloroform
CH₃	: Metil grubu
CYP3A4	: Sitokrom P450 3A4 Enzimi
Den	: Deneysel
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teori
DHP	: Dihidropiridin
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı Spektroskopisi
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E	: Enerji farkı
EDX	: Energy-dispersive X-ray Spectroscopy
EXC	: Değiş-Tokuş İlişkisi (Exchange-Correlation) Enerjisi
F	: Fock matrisi
FCC	: Yüzey Merkezli Kübik Yapı
Fe₃O₄	: Demir (II, III) Oksit
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
GGY	: Genelleştirilmiş Gradient Yaklaşımı
GIAO	: Gauge-Invariant Atomic Orbital
GTO	: Gaussian-Tipi Orbital
HCl	: Hidroklorür
HF-SCF	: Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Kuramı
HK	: Hohenberg-Kohn
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
HR-TEM	: Yüksek Çözünürlüklü Geçirimli Elektron Mikroskopisi
ILE	: İntravenöz Lipid Emülsiyonu
IR	: Kızılötesi
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KS	: Kohn-Sham

LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
MEPS	: Moleküler Elektronik Potansiyel Yüzey Haritası
MOF	: Metal-Organik Çerçeve
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
PACA	: Poli(Alkilsiyanoakrilatlar)
PBS	: Fosfat tampon
PDMS	: Polidimetilsiloksan
PE	: Polietilen
PGA	: Poli(glikolik asit)
PLA	: Poli(laktik asit)
PLGA	: Poli laktik-ko-glikolik asit
PP	: Polipropilen
PPMS	: Fiziksel Özellikler Ölçüm Sistemi
PTFE	: Politetrafloroetilen
PVA	: Polivinil Alkol
PVC	: Polivinilklorür
r.m.s.	: Root Mean Square
SCF	: Öz Uyumlu Alan Kuramı
STO	: Slater–Tipi Orbital
T	: Geçirgenlik
TD-DFT	: Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teori
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
UV-Vis	: Ultraviyole Visible Spektroskopisi
XRD	: X-Işınları Difraksiyonu
y	: Parçacığı Temsil Eden Dalga Fonksiyonu
YYY	: Yerel Yoğunluk Yaklaşımı

Simgeler

μm	: Mikrometre
$\text{\AA}$	: Angström
cm	: Santimetre
dk	: Dakika
E	: Elektrik alan
eV	: Elektronvolt
h	: Saat
$\hat{H}$	: Hamiltoniyen İşlemcisi
I_{Ra}	: Raman soğurma şiddeti
I_{IR}	: IR soğurma şiddeti
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Enerji farkı
nm	: Nanometre
ppm	: Parça/Milyon
SA_{Ra}	: Raman saçılma aktifliği

GİRİŞ

Günümüzde kullandığımız ilaçların yaklaşık %90'ından fazlasını rasemik karışımlar oluşturmaktadır (Kasprzyk-Hordern 2010; Evans and Kasprzyk-Hordern 2014). İlaçlardaki enantiyomerlerden bir tanesi arzu edilen etkiyi gösterirken diğeri zararlı, toksik etki oluşturacak bir farmakolojik etki göstermektedir (Ong *et al.* 2006). Bu durumun dışında iki enantiyomerin beraber bulunması halinde birbirinden farklı iyileştirme etkisi oluşturabilir veya tedavi yönünden avantaj sağlayabilir. Bu nedenle rasemik ilaçlar için FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) ilaç üreticileri tarafından enantiyomerlerin her ikisinin de karakterizasyonunun yapılma zorunluluğu getirilmiştir.

İlaç endüstrisinde kullanılan kiral bileşiklerin spektroskopik özelliklerinin ortaya çıkartılması farmakoloji ve klinik çalışmalar için kritik öneme sahiptir. Biyoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak ilaç teknolojisinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. İlaç taşıma sistemleri bu alandaki önemli gelişmelerdendir. Bu alanda kullanılan nanotaşıyıcılar sayesinde beklenmedik/istenmeyen etkiler minimize edilmekte, yan ve toksik etkilerden arındırılmakta ve etken maddenin dozu azaltılarak hedef bölgeye ulaşması sağlanmaktadır. İlaç taşıma sistemleri içerisinde hedef dokuya ulaşılması nano taşıyıcılar aracılığıyla olmaktadır. Bu nano taşıyıcılar polimer yapılı sistem içerisinde yerleştirilmiş olan etken maddeler aracılığıyla implante edildikten sonra spesifik organ veya dokuya ulaşması sağlanır. Bu şekilde meydana gelebilecek sistemsel olumsuzluklar hedef bölgeye ulaşılmadan önce metabolik olarak uzaklaştırılmış olur. Ancak hedef bölgeye ulaşmadan ilaç salımının gerçekleşmesi, özellikle suda çözünebilen moleküllerin yüklenmesinde ortaya çıkan sorunlar, hızlı topaklanma eğilimi ve üretim aşamasında karşılaşılan sorunlar ilaç taşıma sistemlerinin dezavantajlarını oluşturmaktadır. Karbon nanotüplerin ilaç taşıma sisteminde kullanılmasına ilişkin çalışmalara ilginin artmasına rağmen bu konuda yapılan çalışmalarda az sayıda da olsa sitotoksik etki oluşturdıkları tespit edilmiştir (Kushwaha *et al.* 2013).

İlk olarak 1960'lı yıllarda kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) düz kasları ve kalp kasılmasına etki edebileceğinin farkına varılmıştır (Christensen *et al.* 2018). KKB'ler voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını kapatarak hücreye dışarıdan kalsiyum girişini engeller ve bu sayede hücre içerisindeki kalsiyum seviyesinin düşmesini sağlar. Kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar sistemik ve koroner arterlerde düz kasların gevşemesini sağlayarak vazodilatasyona, koroner damarlarda kan akımının artmasına ve atım sonrasında yükte azalmayı sağlarlar. KKB'lerin etki mekanizmaları benzerlik göstermesine rağmen klinik olarak

kullanımlarında değişkenlik göstermektedir. Örneğin; her iki grupta hipertansiyon tedavisinde kullanılabilirken verapamil taşiaritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde KKB'ler hipertansiyon ve aritmi olgularının iyileştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir kardiyovasküler ilaç grubu olarak yer almaktadır. Önemli sağlık sorunlarından biri olan hipertansiyonun prevalansının yüksek olması ve neden olduğu hastalık riski artışı dikkate alındığında risk faktörleri arasında ilk sıraları almaktadır. Özellikle yaşı nüfus oranının artmasına bağlı olarak daha sık rastlanan hipertansiyon ve kalp hastalıklarının tedavisi mali bir yük getirmesine rağmen tedavi amaçlı olarak kullanılan KKB'ler diğer tedavi yöntemlerine göre daha uygun olduğu bilinmektedir. Bu grupta yer alan ilaçların birçok kardiyovasküler etkisi bulunmasının yanı sıra pleiotropik (endotel koruyucu, antioksidan ve antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, serebrovasküler, renal) etkilere de sahiptir.

Diğer taraftan biyoteknoloji alanında ilacın etki edeceği alana taşınabilmesindeki sorunların ortadan kaldırılması için kontrollü salım yöntemi kullanılabilir. Bu yöntem sayesinde ilacın yan etkileri ortadan kaldırılarak vücutta hedef bölge dışında yer alan başka bir bölgeye ulaşması engellenir ve ilacın kan akımı bulunmayan bölgelere de hedeflenebilmesi sağlanmış olur. Kontrollü salım sistemleri; gelişmiş etkinlik, enkapsüle veya immobilize edilmiş bileşenlerin enzimatik ve enzimatik olmayan, fiziksel, kimyasal değişimlerine ve degradasyonuna karşı yüksek stabiliteye sahip olması, azaltılmış toksisite, kolay uygulama gibi birçok avantaja sahiptir (Feng *et al.* 2004; Ratnam *et al.* 2006). Enkapsülasyonun en başarılı olduğu polimerler, poliesterler ve polisakkaritlerdir. Bu sistem içerisinde yer alan ‘‘Polimer Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistemleri’’ sıklıkla tedavi amaçlı kullanılmasının yanı sıra birçok faydası bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla; plazma içerisindeki ilaç seviyesini istenilen seviyede tutulmasını sağlar, ilacın yan ve istenmeyen etkilerinin ortadan kalmasını sağlar, yarılanma ömrü kısa olan bazı ilaçların uygulanabilirliğini kolaylaştırır, bazı kritik organlar için tıbbi gözetim gerektiğinden bu organlar için ilaç uygulamasını kolaylaştırır ve asıl önemli olan hastalığı bulunan kişinin memnuniyetinin daha da iyileştirilmesi sağlanmaktadır (Paolino *et al.* 2006; Bayat and Nasri 2019).

Polimer bazlı formülasyonlar fizikokimyasal özellikleri ve ilaç-polimer etkileşimi esas alınarak ilaçların vücuttaki etki düzeyini artırmak için seçilmektedir. Ancak salım sisteminin kontrollü veya hedeflenmiş mi olduğunu saptamak daha önemlidir. Polimerler sentetik ve doğal olarak iki ayrı şekilde kullanılabileceği gibi ikisi birlikte de kullanılmaktadır. Doğal polimerler polisakkaritler, proteinler ve polinükleotidler olarak üç farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Kitin, selüloz, pektin, nişasta, jelatin ve kazein gibi doğal polimerler farmasötik ve biyoteknoloji alanında güvenli bir şekilde kullanılabilir. Bu polimerler enzimatik olarak

bozunabilmesi ve sorunsuz bir biyoyoum göstermemesine rağmen doğada bol miktarda bulunabilmesi, kolayca saf hale getirilebilmeleri ve ihtiyaç duyulduğunda kimyasal açıdan etki seviyelerinin kolayca değiştirilebilir olmasından dolayı tercih edilmektedirler. Sentetik polimerler de polisterler, poliamidler ve polianhidritler olarak üç farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Benzer kimyasal özelliklere sahip olması, kullanım kolaylığı ve tekrardan üretilebilir olmalarından dolayı sentetik polimerlerin kullanımları daha avantajlıdır. Aynı zamanda sentetik polimerler tanıma ve hücre adezyonu için alanları bulunmadığından genellikle bağışıklık sistemi tarafından reddedilmezler (Tuna 2020).

Biyomedikal uygulamalarda mikroparçacıklar ve nanoparçacıklar ilaç dağıtımı ve görüntüleme gibi işlemlerde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mikro ve nano alanında uzman kişiler tarafından değerlendirme yapıldığında 1-100 nm aralığının optimum nano ölçek aralığı olarak vurgulanmasına rağmen biyoteknoloji ve tıp alanında “nano” tanımı daha esnektir (Ferrari 2005). Örneğin; intravenöz uygulamada çapı 500 nm’den küçük olan parçacıklar kullanılmasına rağmen subkutan veya oral uygulamalar esnasında 1 mikrondan büyük ve 125 µm’den küçük olan parçacıklar uygulanabilir (Jain 2000). Terapötik biyomoleküllerin görüntülenmesi aşamasında veya bu moleküllere hedefli olarak verilebilmesi için aşı antijenleri, adjuvanlar, hormonlar, peptitler ve anti-enflamatuarlar gibi bazı materyaller mikro ve nanopartiküler yapıda sentezlenmiştir (Aukunuru *et al.* 2003; Kim *et al.* 2004).

Nanoparçacıklar

Nanomalzemeler, bir metrenin milyarda bir uzunluğuna karşılık gelen boyuttaki yapılardır. Yüzey atom sayılarının toplam atom sayılarına oranı bulk yapıdaki maddelere göre daha büyük olduğu için gıda, ilaç, elektronik, spor ve kozmetik gibi birçok farklı alanda eşsiz özellikler gösterebilirler (Doğan 2018). Nanoparçacıklar, molekül seviyesindeki hücreler ile entegre olacak şekilde tasarlanabilir ve böylece daha önce erişilemeyen biyolojik sistemler arasında bir noktaya kadar etkileşim içerisine girebilir. Biyolojik yapı ve moleküllere benzer olan nanoparçacıklar bu özelliklerinden dolayı *in vivo* ve *in vitro* biyotıp araştırmalarda önemli bir yere sahiptir (Tuna 2020).

Nanoparçacıklar çubuk, disk, küre, yıldız, silindir gibi çeşitli şekillere sahiptirler (Nagarajan 2008). Nanomalzemeler ise çok yüksek termal, optik ve mekanik özelliklerde ve organik, bimetalik, biyolojik, metal oksit ve karbon içeriğe sahip birçok farklı yapıda ve bulunabilirler (Ajayan 1999; Sue *et al.* 2006; Chavda 2019). Gen ve ilaç salınımında da kullanılan nanoparçacıklar ilacın toksisitesini yüksek oranda düşürüp ilaç verimliliğini arttırabilirler. İlaçların nanoparçacıklara kapsüle edilmesi zayıf çözünen bileşiklerin çökelmesini en aza indirir ve ilaçların stabilitesini arttırabilir (Missaoui *et al.* 2018).

Manyetik nanoparçacıklar

Nanomalzemelerin bir sınıfı olan manyetik nanoparçacıklar bilim ve teknoloji alanında çok önemli bir yere sahiptir. Tek bileşene sahip nanoparçacıklar birçok farklı özellik ve işlevselliği bulunan nanokompozitler gibi çeşitli alanlarda kullanılan manyetik nanoparçacıklar bulundurmaktadır (Wu *et al.* 2016).

Manyetik nanoparçacıklar gösterdikleri manyetik özelliklerden dolayı kontrol edilebilir olması birçok araştırma alanında kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Özellikle tıp alanında teşhis ve tedavilerde yenilikçi yaklaşımların önünü açmıştır. Bu malzemeler sayesinde ilaçların hedef dokuya yönlendirilmeleri, istenilen süre kadar hedef dokuda sabit kalmaları ve işlem tamamlandığında geri alınabilmeleri mümkündür (Akyıldız 2021). Manyetik nanoparçacıklar genellikle Fe, Co, Ni ve bu elementlerin bileşiklerinden elde edilirler. Yer kabuğunda en fazla demir elementi bulunur. Demir ve oksijenin kimyasal olarak birleşimi demir oksit bileşiğini meydana getirir. Demir (III) oksitler elde edilmesi kolay ve ucuz oldukları için birçok araştırma alanında kullanılırlar. Magnetit (Fe_3O_4), hematit ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ve maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) doğada yaygın şekilde var olan, bilim ve teknoloji alanında önemli yere sahip üç demir oksit bileşenidir.

Stabilize özelliği düşük olan Fe_3O_4 nanoparçacıklar kolayca dağılabilir yapıda olduklarından bir manyetizma kaybına uğradıklarında havada kolay bir şekilde oksitlenebilirler. Bu sebeple Fe_3O_4 nanoparçacıklar etkili koruma teknikleri kullanılarak kararlılıkları sağlanmış olur. Bu teknikler polimerler, biyomoleküller, yüzey aktif cisimleri, metal, metal oksit, metal olmayan bazı temel maddeler ve inorganik tabakalar şeklinde sıralanabilir ve bu teknikler sayesinde manyetik nanoparçacıklara yüzey kaplamaları yapılır. Oksitlenmeyi engellemek için ise nanoparçacıkların üzerine manyetik özelliklerini etkilemeyecek veya altın, silika, magnezyum gibi manyetik özellikleri minimum düzeyde etkileyecek malzemeler tercih edilerek çok ince bir kaplama yapılabilir (Ali *et al.* 2016).

Demiroksit manyetik nanoparçacıklar

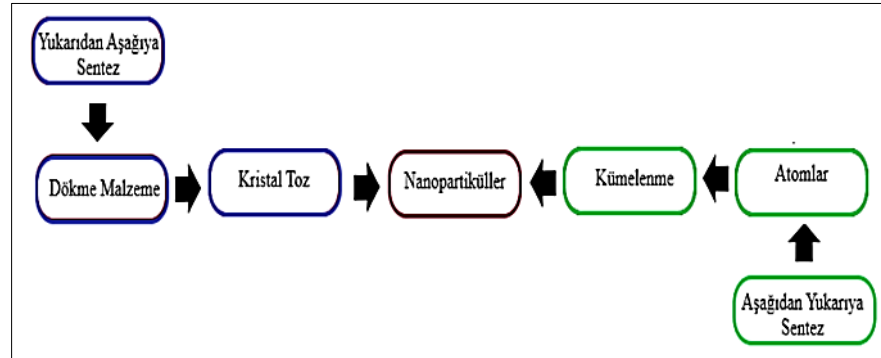
Milattan önce 1500'lü yıllarda keşfedilen ilk manyetik yapı olan demiroksit (Fe_3O_4) manyetik partiküller, günümüzde birçok manyetik malzeme bulunmasına rağmen üzerinde en yaygın çalışılan yapıdır (Sakallıoğlu 2013). Nano boyuttaki demir oksit partiküller *in-vitro* tanı çalışmalarında sıklıkla tercih edilmektedir. Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller kanıtlanmış biyouyumlulukları ve düşük toksisite özelliği gösterdikleri için ilaçların hedef bölgeye taşınması, gen tedavisi, hipertermi, doku onarımı, manyetik rezonans görüntüleme ve gelasyon tedavisi gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda önemli bir yere sahiptir (Akçapınar 2021).

Manyetit (Fe_3O_4), 2:1 stokiyometrik oranda hem Fe^{3+} hem de Fe^{2+} iyonları içerir. Doğal olarak oluşan en manyetik malzeme olmasının yanı sıra birçok teknolojik uygulamada ve biyolojik sistemde yaygın şekilde deneyimlenen bir manyetik demir oksittir. Manyetit, demir iyonları tarafından işgal edilmiş 8 tetrahedral ve 16 oktahedralsit ile yüzey merkezli kübik (FCC) kapalı oksit (O^{2-}) iyonlarından oluşan ters spinel kristal yapıya sahiptir. Spesifik kristal alan stabilizasyon enerjileri nedeniyle, Fe^{2+} iyonları tercihen oktahedral bölgeleri işgal ederken, Fe^{3+} iyonları ise oktahedral ve tetrahedral bölgeler arasında eşit olarak bölünmüştür (Reichel *et al.* 2020).

Manyetik nanoparçacıkların üretimi

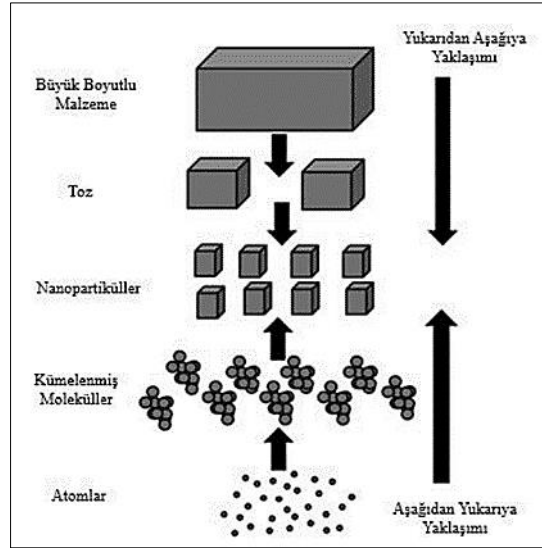
Nanopartikül yapıları sentezlemek için yukarıdan aşağıya (Top Down) ve aşağıdan yukarıya (Bottom Up) olmak üzere iki tip yaklaşım vardır.

Yukarıdan aşağıya yaklaşımı büyük tek tip malzeme boyutunun küçültülmesini amaçlamaktadır. Bu sayede seçilen büyük ebattaki bir malzeme nano boyutta bir malzemeye dönüştürülür. Nanopartikül üretiminde mekanik öğütme yaygın kullanılan bir yukarıdan aşağıya yaklaşım olup bununla birlikte buharlaştırma-yoğunlaştırma, lazerle ablasyon teknikleri kullanılarak da malzeme boyutlarının küçültülmesi mümkündür. Malzemede karşılaşılabilecek olan iç stres, yapısal kusurlar ve kontaminasyonlar gibi istenmeyen durumların bu yaklaşımda oluşma ihtimali yüksektir (Altınbaş 2022; Bekem 2022).



Şekil 1. Nanopartikül üretim aşamaları.

Aşağıdan yukarıya yaklaşımda ise fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile atom ve moleküller gibi temel yapı taşlarından nanopartiküller elde edilmektedir (Şekil 1). Doğada bulunan doğal nano boyuttaki işleyişler aşağıdan yukarıya tekniğiyle meydana geldiğinden bu yöntem genellikle organik malzemelerde görülmektedir (Bekem 2022).



Şekil 2. Yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yaklaşımları ile nanopartikül üretimi.

Nanopartiküller katı, sıvı ve gaz fazı prosesleri kullanılarak sentezlenmektedir. Yukarıdan aşağıya yaklaşımında katı faz sentez tekniği kullanılırken, aşağıdan yukarıya yaklaşımda gaz fazı ve sıvı fazı sentez tekniği kullanılmaktadır (Şekil 2). Alev sentezi, lazer ablasyon, ark boşaltma ve kimyasal buhar sentezi yöntemleri gaz faz sentez tekniğine örnek verilebilir. Sıvı faz sentez tekniğine ise kimyasal çökeltme, hidro/solvotermal, sol-jel ve elektrodpozisyon yöntemleri örnek verilebilir. Katı faz sentezi ise en eski nanopartikül sentezi tekniği olup kaba tozların mekanik aşındırma ile daha ince tozlara öğütülmesini içermektedir.

Solvotermal Yöntem

Nanoteknolojide katı hal bileşiklerinin (supramoleküler, inorganik– organik hibrit, metal-organik çerçeve (MOF) yapılı vb.) sentezi için hidro/solvo-termal sentez yöntemlerinin sıklıkla kullanıldığı bilindiğinden dolayı bu yöntemden faydalanılarak nanopartiküller sentezlenmiştir (Yaghi *et al.* 1997). Solvotermal yöntemin tüm yöntemler içinde daha kapsamlı bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Solvotermal yöntem, kapalı ve sıdırmaz olan bir kap içerisinde yüksek basınç ve sıcaklığın muhafaza edildiği başlangıç maddeleri ve çözücünün reaksiyona girme süreci olarak tanımlanabilir. Reaksiyona girecek maddelerin çözücü içerisinde tamamen çözünmesi istenilen sonuç olmasına rağmen pH, sıcaklık ve süre gibi faktörler kontrol altına alındığında tamamen çözünme gerçekleşmeden de istenilen sonuca ulaşmak mümkündür. Bu yöntem ile elde edilecek nanoparçacıkların oluşumu, sentezlenecek ürüne göre seçilmiş uygun öncüllerin yüksek kaynama noktasına sahip çözücü ortamlar içerisindeki kimyasal reaksiyonları sonucu gerçekleşir. Solvotermal sentez yönteminde elde edilen ürünün saflık oranının yüksek olması, farklı yapı ve özellikteki malzemelerin sentezlenmesinin mümkün olması, hammaddeler ile

karşılaştırıldığında homojenliğin daha iyi gerçekleşmesi, kimyasal açıdan kontrol edilebilir bir yöntem olması yüksek yüzey alanına sahip malzeme sentezlenebilmesi ve tek adımda malzeme sentezinin mümkün olması bu yöntemin avantajları olarak sıralanmaktadır (Hu and Yu 2008; Bilge 2017).

Solvotermal sentezin dezavantajları ise yüksek sıcaklıklarda istenmeyen fazların oluşması, parçacık büyüklüğü ve dağılımının tam olarak kontrol edilememesi, nanoyapıların sentezlenmesi sırasında gerçekleşen reaksiyonların kontrol ve proses tekrarlanabilirliğinin zor olması olarak sıralanabilir (Suchanek *et al.* 2004; Sarıbuğa 2014).

İlaç Salım Sistemleri

Hızla gelişen biyoteknoloji, farmakoloji alanındaki ilaç salım sistemlerinde bir devrim yaratmıştır. 1950'li yıllarda tarım ilaçları ile başlayan salım sistemleri ile ilgili çalışmalar, 1960'lı yıllarda ise tıp alanında da sürdürülmeye devam etmiştir (Nikjoo 2015).

Tedavi amacıyla ilaç aktif maddesinin sıkıştırılmış doz veya kapsül içerisinde hedef bölgeye taşınması gerekmektedir. Hedef bölgeye gönderilen ilaç aktif maddesinin ilk zaman aralığında toksik seviyesinin üzerine çıkması sonrasında olması gereken miktarın altına düşmesi, hedef bölgeye taşınırken başka hücre, doku, organlara dağılması veya birikmesi istenilmeyen durumlardır. Bu soruna çözüm olan salım sistemleri ile hedef sisteme belirli zaman dilimlerinde istenilen miktarda ilaç aktif maddenin salımı mümkün olmaktadır. Böylece hedef sistemde ilaç konsantrasyonu olması gereken seviyede ve sürede stabil tutunabilmekte, hastalıklı bölgelerde ilaç konsantrasyonu yüksek, diğer bölgelerde ise istenmeyen etkileri önleyecek şekilde minimum seviyede kalmakta ve tedavi başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilmektedir (Sayılı 2020). İlaç salım sistemleri teknolojisi tıp alanında tedavi edici olmasının yanı sıra ticari anlamda da büyük öneme sahiptir. Farmakoloji alanında çalışmalar yapan şirketler diğer ilaç salım teknoloji şirketleri ile ortak çalışmalar sürdürerek var olan eski ilaçları, yeni özellikteki formlarıyla kullanarak hastaların ömrünü uzatmayı hedeflemektedirler (Kılıçay 2010). Biyoloji, fizik, kimya ve mühendislik alanlarında yapılan multidisipliner çalışmalar sayesinde ilaç salım sistemleri tasarımı ve gelişiminde her geçen gün ilerlemeler kaydedilmektedir.

İlaç taşıma sistemlerinde taşıyıcı bölüm ve taşıyıcı bölüme yüklenmiş olan ilaç etkin maddesinden oluşan iki kısım bulunur. Taşıyıcı bölüm, doğal polimerler (protein, selüloz vb.) ve sentetik polimerlerden hazırlanabilir. Sistem sadece tanı amaçlı kullanılacaksa fizyolojik koşullarda parçalanmasına gerek yoktur. Ancak tedavi amaçlı kullanılacak ise parçalanma

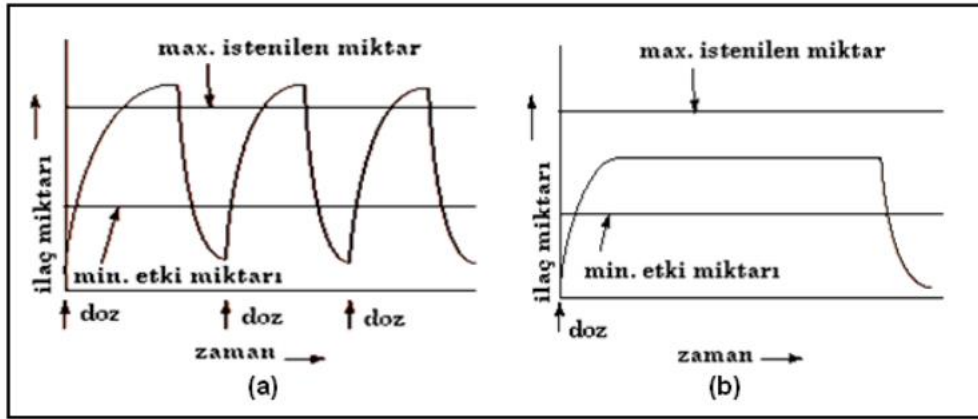
gerekmektedir. Fagositoz ile girdiği hücrede lizozomal enzimlerle parçalanarak, kontrollü salım sağlanması ve etkisini göstermesi beklenmektedir (Dizdar 2016).

Kontrollü salım sistemleri

İlaç etken maddesi, tablet ve kapsül şeklinde ağızdan alım yöntemi veya enjeksiyon yöntemi ile hedef sisteme gönderilir ve tedavi amaçlanır. Bu klasik yöntemler kullanıldığında stabil ilaç-plazma seviyeleri elde edilememektedir. Sabit ilaç- plazma seviyesini elde etmek ve tedaviyi gerçekleştirmek için ilaç etken maddesinin belirli sıklıklarla alınması gerekmektedir. Buna rağmen her zaman tedavi gerçekleşmeyebilir. Bu durum hastada istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirebilir. Klasik yöntemlerde karşılaşılan olumsuz durumlar, ilaç etken maddesinin kontrol edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç etken maddesinin ihtiyaç duyulan miktarlarda ve belirlenen zaman aralıklarında salınmasını sağlayan sistemlerdir. Bu alanda sürdürülen çalışmalar ilaç alım zaman aralıklarını mümkün olduğu kadar geniş tutmak, ilaç etken maddesinin dozunu minimum seviyeye indirmek ve bunun sonucunda hastanın yan etkilere maruz kalmasını engelleyerek yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemektedir (Dizdar 2016).

Kontrollü salım sistemleri belirli bir doz alımından sonra plazmada ilaç etken madde düzeyini sabit tutar. Böylece hasta sık aralıklarla ilaç almak zorunda kalmaz ve az doz alımı ile tedavi gerçekleşmiş olur. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, ilaç konsantrasyonunun zamana bağlı değişimi Şekil 3’de verilmiştir (Shaik *et al.* 2012).



Şekil 3. A) Klasik ilaç salımı, B) Kontrollü ilaç salımı.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde bulunması gereken özellikler şunlardır;

1. İlaç etken maddenin hedef doku veya organa ulaştırılabilmesi için en uygun taşıyıcıların kullanılması gerekmektedir.

2. İlaç etken madde düzeyinin sabit kalmasına bağlı olarak ilacın etkisinin sürekli olabilmesi için, önceden belirlenen hızda ve sürede salım gerçekleştirebilmelidir.
3. İlaç etkisinin lokalize olabilmesi için, salım sisteminin hasta olan bölgeye yerleştirilebilir olması gereklidir (Koşka 2013).

Kontrollü ilaç salımının pek çok avantajı vardır (Çelik 2013). Bunlardan bazıları;

1. Yan ve toksik etkisi minimum düzeydedir.
2. Kontrollü salımda belli bir doz alındıktan sonra plazmadaki ilaç etken madde miktarı belirlenen zaman aralığında sabit kalır ve böyle hasta ilaç alımını sık sık tekrarlamaktan kurtulur.
3. Tedavide daha düşük doz alımı ile gerçekleşmiş olur.
4. Hasta sistem veya dokuya hedeflendirme yapılabilir, böylece diğer bölgeler zarar görmesi en düşük düzeye kadar azaltılabilir.
5. Hastanın yaşam kalitesi artar.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin avantajlarının yanı sıra dezavantajları da mevcuttur ve bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde genellikle polimerler kullanıldığı için etken madde salım hızı ve süreleri polimerlere göre ayarlanır. Fakat bazı çalışmalar da polimerlerden kaynaklanan problemler meydana gelebilir.
2. Üretim sırasında veya sonrasında oluşabilecek çatlaklardan dolayı salım belirlenen zamanda durdurulamayabilir.
3. Her ilaç etken maddesinin kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaç için özel uygulanabilecek bir kontrollü salım sistemi hazırlama yöntemi de yoktur. Bu yöntem kullanılan ilaç etken maddenin yapısına göre değişiklik gösterir.
4. İlaçların yarılanma ömrü dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçlar için kontrollü salım uygun değildir.
5. Yarılanma ömrü uzun olan ilaç etken maddeler için ise kontrollü salım sistemi hazırlamaya gerek yoktur.
6. Bu sistemler için en uygun ilaçlar, yarı ömrü yaklaşık 4 saat civarında olan ilaçlardır (Başar 2006).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan taşıyıcılar

Biyomalzeme grubunda önemli yere sahip doğal ve sentetik polimerler kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Doğal ve sentetik polimerler ilaç etken madde ile birlikte kullanıldığında ilacın önceden planlanan şekilde salınması gerçekleştirilebilmektedir (Gümüşderelioğlu 1988).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin en çok kullanılan örnekleri mikropartiküller ve nanopartiküllerdir. Mikropartiküllerin çapları bir mikrometreden sadece birkaç mikrometreye kadar değişebiliyorken, nanopartiküllerin çapları 10-1000 nanometre arasında değişebilmektedir. İlaç etken maddesi mikropartikül ve nanopartiküller ile kaplanarak elde edilen kapsüller bu sistemlerde kullanılmaktadır (Dizdar 2016).

Doğal polimerler canlı vücudundaki makromoleküllerin aynısı veya benzeridir. Bu özelliklerinden dolayı vücut ile temas ettiklerinde toksik etki oluşturmazlar. Biyobozunur oluşları (enzim varlığında yapılarının bozulması) geçici uygulamalarda kullanılmaları yönünden avantaj sağlarken yüksek sıcaklığa maruz kaldıklarında bozulmaları, kaynaklarından dolayı bileşiminde değişim meydana gelmesi ve bunun sonucunda şekillendirilmelerinin güçleşmesi, immünojenik olmaları ayrıca canlı organizmaların karmaşık yapıya sahip olmalarından dolayı maliyetlerinin yüksek oluşu ve büyük ölçeklerde üretilmemeleri dezavantaj oluşturmaktadır. Doğal polimerler; sahip oldukları işlevsel özellikler nedeniyle birçok farklı kullanım alanlarına sahiptirler. Bağlayıcı, kalınlaştırıcı, yapıcı, dağıtma ajanı, jel, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme olarak kullanılabilirler (Öcal 2015).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan sentetik polimerler yapay biyomalzemeler olup biyobozunur ve biyobozunur olmayan polimerler olmak üzere iki grupta incelenmektedirler.

Biyobozunur (biyoparçalanır) polimerler

Biyobozunur (biyoparçalanır) polimerlere poli(alkil siyanoakrilatlar) (PACA), poli(glikolik asit) (PGA), poli(α -hidroksi asitler), poli(laktik asit) (PLA), poli(ortoesterler), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), poli(aminoasitler), poli(kaprolakton) ve poli(üretan) örnek verilebilir. Bu yapay biyomalzeme çeşitleri suda çözünmezler ancak biyolojik sıvılar ile temas edince fiziksel ve kimyasal yapılarında değişimler meydana gelebilmektedir. Biyoparçalamanın iki aşaması vardır. Birinci aşamada moleküler bağlar rastgele kopar ve bunun sonucunda molekül ağırlığında, polimerin morfolojisinde ve mekanik özelliklerinde değişimler meydana getirir. Diğer aşama ise zincir kopması ve ölçülebilir ağırlık kaybı oluşumudur. Moleküllerin ağırlığı azaldıkça yapıdan kopar ve en küçük birim oligomerler

oluşur. Oligomerler yapıdan koparak en yakın dokuya difüze olacakları için biyouyumlu olmaları istenir (Dizdar 2016). İdeal bir biyoparçalanır polimer de bulunması gereken özellikler şunlardır (Çolak 2009; Şahan 2013):

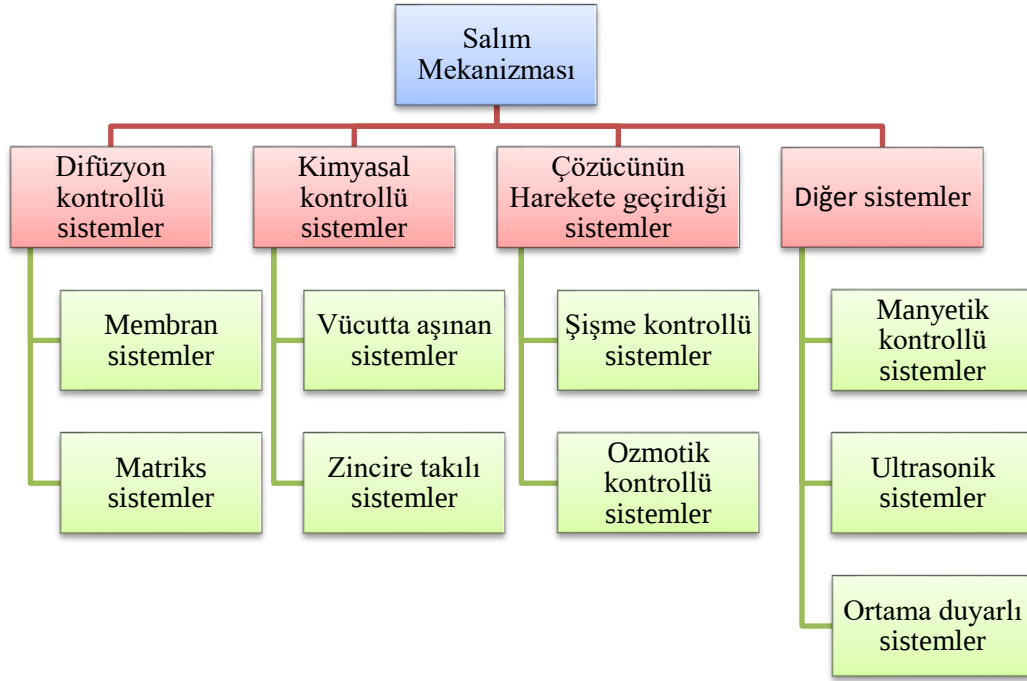
1. Uygulama tamamlandığında kalıntı bırakmamalıdır.
2. Sterilize edilmesi kolay olmalıdır.
3. Kendisini çevreleyen dokunun iyileşmesini sağlayacak kadar sürede uygulama bölgesinde kalmalıdır.
4. Toksik etki oluşumuna sebep olmamalıdır.
5. İstenen ürüne kolay bir şekilde dönüştürülebilmelidir.

Biyobozunur olmayan (biyoparçalanamayan) polimerler

Biyobozunur olmayan polimerlere polietilen (PE), polipropilen (PP), politetrafloroetilen (PTFE), polidimetilsiloksan (PDMS), polivinilklorür (PVC), naylon ve poliüretanlar örnek verilebilir. Biyoparçalanmayan polimerler hidrofil veya hidrofob yapıya sahiptirler. Hidrofil yapıda olanlar hidrojel olarak adlandırılmaktadır. Hidrojeller yüksek miktarda su absorblama özelliğine sahip suda çözünmeyen fakat suda şişen polimerlerdir (Byrne *et al.* 2002). Hidrofob polimerler ise suda çözünmez ve şişmezler.

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan malzemeler

Bir etken madde salımı difüzyon, çözücü desteği ve aşınma gibi yollarla gerçekleşmektedir. Polimerik kontrollü ilaç salım sistemleri salım mekanizmalarına, etken maddeye, uygulama alanlarına ve şekillerine göre dört ana grupta incelenmektedir. Bu salım mekanizmaları Şekil 4’de verilmiştir.



Şekil 4. Salım mekanizması.

Difüzyon kontrollü sistemler

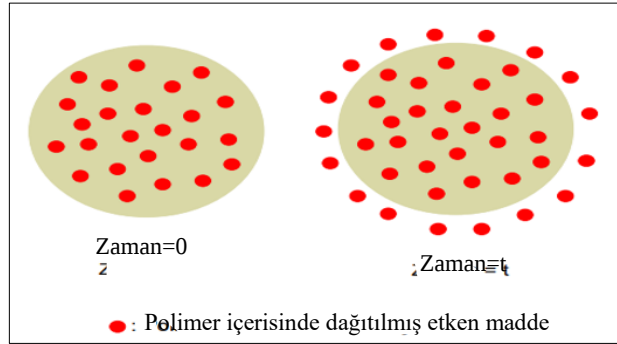
En yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Bu sistemlerde etken maddenin salım hızı, etken maddenin suda çözünmeyen bir polimerden difüzyonu ile kontrol edilmektedir. İçerisinde etken madde olan çekirdek, suda çözünmeyen bir membran ile kaplanmıştır. Polimerik membrandan difüzyonla salım hızının kontrol edildiği sistemler eğer etkin madde hareketsiz polimerik bir matriksten dağıtılmış ya da çözündürülmüş ise bu sistemlerin salım hızı matriksten difüzyon ile kontrol edilebilmektedir (Erdem 2014).

Membran sistemler

Bu sistemlerde ilaç etken madde şişen veya şişmeyen ilaç polimerik bir membran içerisindedir. Burada difüzyon salım hızını ilacın polimerik tabakadan difüzyon basamağı kontrol etmektedir. Membran sistemler film, tabaka, kapsül, mikrokapsül ve içi boş elyaf gibi birçok çeşitli şekillerden oluşturulabilmektedir. İlaç teknolojisinde bu sistemlerin en üstün özelliği sabit salım hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Başka bir ifade ile sıfırıncı dereceden salım kinetiğine rahatlıkla ulaşmasıdır. Sabit salım hızına ulaşabilmesi için bu sistemin ilaç etken maddeyi taşıyan bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması (ilaç etken maddenin taşındığı bölüme ilaç çözeltisi konulup ve ilaç etken maddenin bu çözeltide dağıtılması) gerekmektedir. Membran sistemlerin vücutta parçalanmamaları ise dezavantaj oluşturmaktadır.

Matriks sistemler

Difüzyon yapılı matriks sistemlerde ilaç etken madde polimer yapı içerisinde ya dağıtılmış ya da çözünmüş halde bulunmaktadır. Membran sistemlerde olduğu gibi bu sistemlerde de salım hızını kontrol eden basamak ilaç etken maddenin polimer matriksten planlana dokuya difüzyonunu gerçekleştirmektedir. İlaç etken maddenin salımı önce yüzeye yakın kısımlarında daha sonra ise matriksin iç kısımlarında gerçekleşir. Aynı membran sistemlerde olduğu gibi burada da salım hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içinden ulaşması istenen dokuya difüzyonunu sağlamaktadır. Aynı maddenin monoküllerinin madde salımında difüzlenirken aldıkları mesafeler farklıdır ve bu yüzden bu sistemler sıfırıncı dereceden salım kinetiğine uymazlar. Proteinler için uygun olan sistemlerdir. Membran sistemlere göre üretilmesi daha kolay ve ucuzdur. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü Şekil 5’de verilmiştir.



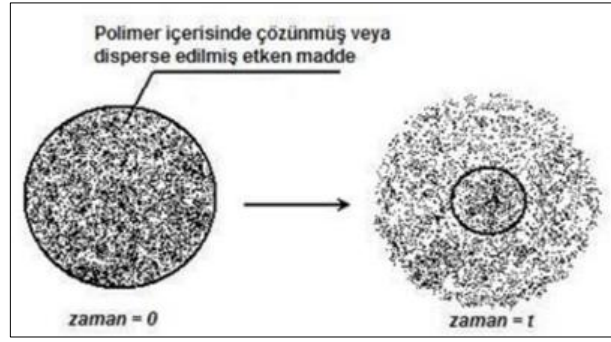
Şekil 5. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin şematik görünümü.

Kimyasal kontrollü sistemler

Kimyasal-kontrollü sistemler ilacın salımı esnasında gerçekleşen kimyasal reaksiyona bağlı olarak vücutta aşınan ve zincire takılı diye iki grupta incelenmektedir.

Vücutta aşınan sistemler

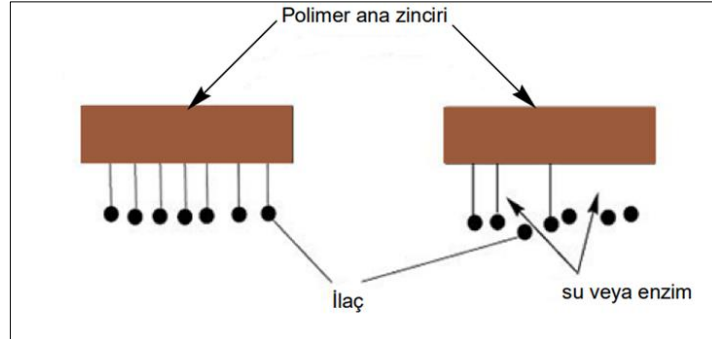
İlaç etken madde biyobozunur polimer içerisinde dağıtılır ve polimer matriks yüzeyinden yavaşça aşınmaya uğrarken serbestleşir. Bu sistemlerde yüzey alanı ilaç etken maddenin çözünme hızını etkilemektedir. Bu sebeple hızın sabit kalabilmesi için etken maddenin gastrointestinal kanaldan geçişi sırasında sistemin şeklini koruması ve aşınmaya uğrayan yüzey alanının değişmemesi gerekir. Fakat sistem yavaşça küçülmeye başlar. Bu küçülme olayını en düşük seviyede tutmak için geometrik şekli iyi seçilmelidir. En uygun sistem çapı geniş, yüksekliği az olan disk şeklindeki sistemlerdir. Vücutta aşınan sistemler iyi yönde özelliklerinden dolayı mikropartiküler sistemlerde çokça tercih edilmektedir (Dortunç 2002).



Şekil 6. Vücutta aşınan sistemlerin şematik görünümü.

Zincire takılı sistemler

İlaç etken madde bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır. Bu bağın enzimatik veya hidrolitik olarak kopması sonucu ilaç salınmaya başlar. Zincire takılı polimer sistemleri zehirlenme riskini azaltmak, tedavi etkisini maksimum düzeye çıkarmak ve ilacı hedef bölgeye taşımak amacıyla birkaç saatlik uygulamalarda kullanılmaktadır. Kullanılan diğer pek çok taşıyıcı sistemde polimer fazı yapının ağırlıkça %70-90'ını oluştururken bu sistemlerin etken madde ağırlığının %80 oluşu diğer sistemlere göre avantajlı olmasını sağlamaktadır. Ayrıca ekonomik olarak üstünlükleri olduğu söylenebilir. Zincire takılı sistemler Şekil 7’de şematize edilmiştir (Kılıçarslan 1999; Çetin 2006).



Şekil 7. Zincire takılı sistemler.

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

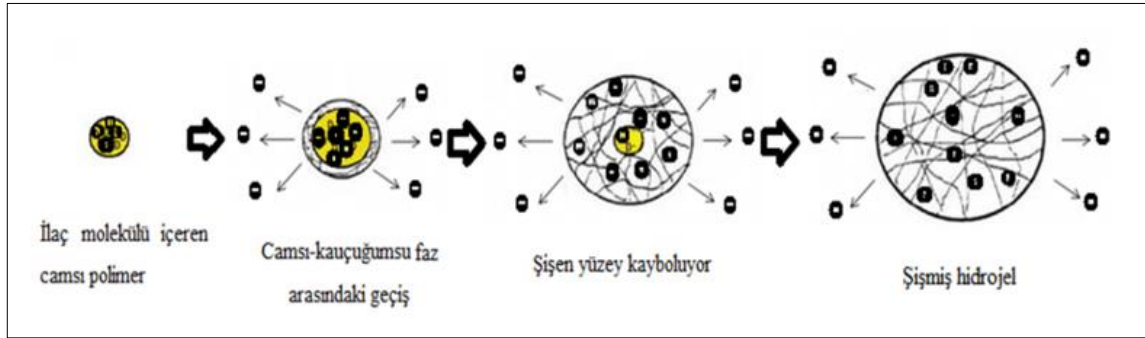
Şişme kontrollü sistemler ve osmotik kontrollü sistemler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Şişme kontrollü sistemler

Şişme kontrollü sistemler salımın meydana geldiği ortam sıvısında (su veya biyolojik sıvı) hazırlanan ve başlangıçta camsı olan polimerin içine difüzyonu sırasında ilacın polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanmaktadır. Bu sistemler hazırlanırken ilaç bir polimer çözeltisinde çözülerek dağıtılır. Çözücü elde edilen çözeltiden buharlaştırılarak uzaklaştırılır ve

çözücüsüz camsı polimer matris üretilmiş olur. Bu tipik farmasötik formülasyon şişebilme özelliğine sahiptir (Hopfenberg and Hsu 1978).

İlaç etken maddenin bu katı faz içerisindeki difüzyonu dikkate alınmayacak boyutlardadır. Bu polimer-ilaç bileşimi çözünme ortamına (kullanım ortamı genellikle sudur) bırakıldığında çözücünün polimer matris içine geçişi gerçekleştikten sonra polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Kauçuğa benzer şişmiş polimer çözücüyü içine alır ve ilaç bu durumdaki polimer içinde dış ortama salınır (Nikjoo 2015).



Şekil 8. Şişme kontrollü salım sistemlerinden ilaç salımı.

Ozmotik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde etken madde yarı geçirgen bir polimer membran içerisinde yer almaktadır. Etken madde bu membran içerisinde doyma düzeyinin üzerine çıkmıştır. Ozmotik sistem su veya biyolojik bir sıvı temas ettiğinde sıvı membrandan içeri girebilir. Etken maddeyi çözerek bir hidrostatik basınç oluşturulur (Gözütok 2016).

Diğer sistemler

Manyetik kontrollü sistemler

Midede hapsedilen küçük kapsül şeklindeki sistemlerdir. Vücut dışında bulunan bir mıknatıs desteği ile etken maddenin istenen süre kadar midede tutulmasını sağlar (Hoichman et al. 2004).

Ultrasonik sistemler

İlaç etken maddenin salım işlemi ultrases dalgaları ile başlatılır. Ultrasonik sistemlerde, manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılmaktadır (Taneri 1996).

Ortama duyarlı sistemler

İlaç salımının ortam değişkenleri ile kontrol edildiği sistemlerdir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB)

Kalsiyum antagonistleri olarak da adlandırılan Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB) damar düz kas hücresine kalsiyum (Ca^{++}) girişini engelleyerek kalsiyumun düz kas hücresinde oluşturduğu kasılmayı engelleyeceği ilk kez 1960'lı yıllarda dikkat çekmiştir (Fleckenstein 1983). O tarihten günümüze kadar KKB'ler özellikle hipertansiyon, angina ve kalpteki ritm bozuklukları gibi rahatsızlıklara karşı kullanılmalarının yanı sıra ağrı kesici ve migreni engellemek için de kullanılmaktadırlar.

Penio ve Raynaud fenomeni gibi dermatolojik hastalıklarda ilk tercih olarak kullanılan KKB'lerin kronik anal fissür, keloidler ve yanık izleri, kalsinozis kutis, kutanöz leiomyom ve perioküler kırışıklık tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur (Rustin *et al.* 1989; Giugliano *et al.* 2003; Abdallah-Lotf *et al.* 2005; Bakst *et al.* 2008; Innocenti *et al.* 2010). Yapılan araştırmalar ve deneysel çalışmalar bazı dermatolojik hastalıklarda ilk tercih edilen KKB'lerin gün geçtikçe daha geniş çaplı bir kullanım alanına sahip olacağını göstermektedir (Polat and Uzun 2013).

KKB'ler aynı zamanda sinir hasarlarının azaltılmasında ve bu hasarların iyileşmesinde de önemli rol oynamaktadır. Ancak bu süreci iki mekanizma aracılığıyla tamamlamaktadır (Selimoğlu 2012). Bu mekanizmalardan birincisinde onarım hattında meydana gelen iskemi ve bunu takip eden inflamatuvar süreçte yaralanma bölgesinde serbest oksijen radikalleri olmak üzere toksik etkiye sahip birçok ajan birikir (Taylor and Ham 1976; Sewerynek *et al.* 1995). Bunun sonucunda doku permeabilitesi bozulmaya uğrar ve hücre içerisine kalsiyum akışı başlar. Hücre içinde kalsiyum iyonunun artması protein enzimlerini aktive eder ve hücre yapı taşlarının yıkımına sebep olur (Stys *et al.* 1990; Kater and Mills 1991).

Hücre için eksitotoksik bir iyon olan kalsiyumun hücre içine girişi ile hasarlı nöron aşırı düzeyde uyarılır ve bunun sonucunda hücre ölür. Hasarlanma sırasında eğer KKB'i erken alınır ise bu mekanizmayı bozarak hasar etkisini azaltabilir. KKB'lerin ikinci mekanizması ise vasodilatasyon etkisidir. Bu etki sayesinde hasar bölgesindeki sinirlerin iyileşmesi için hasarlı bölgeye daha fazla kan akışı olur ve iyileşme daha hızlı gerçekleşir (Patro *et al.* 1999).

Diltiazem

Diltiazem benzodiazepin türevi olan bir kalsiyum kanal blokeridir. Farmakoloji, endikasyon ve kontraendikasyonları bakımından değerlendirildiğinde Dihidropiridin (DHP) türevleri ile verapamil arasında yerini almıştır. KKB'ler selektif ve non-selektif antagonistler olarak iki farklı grupta ayrılmaktadır. Diltiazem selektif antagonistlerin alt grubu olan ikinci gruba dahildir. Bu gruptaki ilaçlar kalp kası, iletim sistemi ve hücrelerinde aynı zamanda

vasküler düz kaslarda inhibe edici özellik göstermektedir. İnotrop ajanlar kalp kasında kontraktiletiyi artırarak kardiyak debiyi artırmaktadır. Negatif inotropik etki kalbin iş yükünün azalmasını sağlayarak oksijen tüketiminin azalmasını sağlar. Ancak kalp yetmezliği eğilimi bulunan kişilerde bu etki olumsuz sonuçlar doğurabilir. Diltiazem verapamille oranla kalpte daha az negatif inotropik karakter sergilemekte olup dihidropiridin türevleri ise verapamil veya diltiazeme göre daha az negatif inotropik etkinlik göstermektedir. Aynı zamanda A-V düğümün refrakter süresini uzatması ve A-V iletimini deprese etmesi bakımından verapamil ile aynı etkinliği göstermektedir. Diltiazem negatif dromotrop etkiye sahip olması nedeniyle atriyoventriküler iletimi yavaşlatarak kalbin yavaşlamasına neden olmaktadır. Ancak bu etki DHP türevi ilaçlarda belirgin şekilde gözlenmemektedir. Diltiazem beta-blokerler ile kombine edilebilmesi açısından verapamil kadar etkin olmaktadır ancak bu ilaçlar mide-bağırsak kanalından düşük oranda emilmesi ve yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı beta-blokerler ile kombine edilirken dikkatli olunmalıdır. Akut miyokard enfarktüsü hastalığında diltiazem ve verapamil benzeri kanal blokerleri oksijen tüketimini azaltarak koronerleri genişletmektedir. Bu etkinin aslında yararlı olduğu sanılsa da yapılan klinik çalışmalarda reinfarksiyon, mortalite hızı ve enfarktüs bölge büyüklüğü gibi parametrelerde olumlu yönde değişiklikler olmadığı tespit edilmiştir. Daha öncesinde miyokard enfarktüsü yaşayan bireylerde diltiazemin uzun süreli kullanımı kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi düşürdüğü tespit edilmiştir. Fakat pulmoner konjigesyon gelişen bireylerde mortalite oranı yükselmektedir. 1988 yılında çok merkezli enfarktüs sonrası diltiazem denemesi yapılan hastalarda mortaliteyi azalttığı belirtilmesine rağmen yöntem açısından hatalı bulunmuştur. Ancak öncesinde enfarktüs yaşayan bireylerde dihidropiridin türevlerinin mortaliteyi düşürmediği görülmüştür. Sol atriyum veya pulmoner venlerde yaşanan basınç artışı nedeniyle gelişen pulmoner konjesyonda ve sol ventrikül yetmezliği bulunan kişilerde diltiazem kullanımı kontraendikedir. Beta-blokörler diltiazemin kalp üzerindeki depresan etkinliğini artırmaktadır. Verapamilin kardiyak depresan etkisinin diltiazeme göre yüksek olması nedeniyle beta-blokörler ile diltiazem kombinasyonu daha az sakıncalıdır. Diltiazem hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Hipertansiyonun sağaltımı için günde 3 kez 20 mg şeklinde alınabilmesine rağmen modifiye salımlı formları günde 1 veya 2 kez 180, 240 veya 360 mg verilebilmektedir. Hipotansiyon, bradikardi veya sol ventrikül yetmezliği bulunmayan kişilerde reperfüzyonun dokuda meydana getirdiği olumsuz sonuçların azaltılabilmesi için beta-blokörlerin yerine kullanımı tavsiye edilmektedir. Uzun etkili diltiazem diyabetik nefropati yaşayan kişilerde proteinüri seviyesini azaltıcı etki göstermektedir. Uyarı iletimindeki bozulmaya bağlı oluşan aritmilerde diltiazemin lezyonlu bölgede iletimi durduracak seviyede bloke etmesi nedeniyle antiaritmik etkide bulunduğu düşünülmektedir. Diltiazem esasında

antianginal ve antihipertansif olarak kullanılmakta olup antiaritmik olarak kullanılmaz (Singh *et al.* 1978; Buckley *et al.* 1990; Aronson 2009).

Stabil anginanın tedavisinde nitratlardan sonra beta-blokerler ikinci sırada yer almaktadır. Nöbetlerin kronik tedavisinde aralıksız alınmak şartıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda nifedipin, diltiazem ve diğer DHP türevleri ile kombine edilebilmektedir. KKB'ler stabil angina hastalığı varlığında terapötik etkinliği güçlü olan ilaçlardır. Beta-blokörler ve dihidropiridin türevleri beraber kombine edilebilirler. Ayrıca bu ilaçların kombine formlarının antianginal etkinliği tek başlarına varlığından daha fazladır. Ancak diltiazemin depresan ve negatif inotropik etkilerinin benzer etkiye sahip beta-blokörler ile kombine edilerek kullanılmaları istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Stabil olmayan angina tedavisinde ise KKB'lerin yeterli seviyede terapötik etki göstermemesi nedeniyle myokard enfarktüsü oluşum riskini azaltır ve bu durumda sık olmasada diltiazem tercihi yapılabilir. Diltiazem stabil olmayan angina tedavisinde hastanın beta-bloklere cevap vermediği durumlarda kullanılmaktadır (Varis *et al.* 2000).

Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) karaciğer ve bağırsak dokusunda yer alan önemli bir enzimdir. Bu enzimin aktivitesini indükleyen fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçlar diltiazemin etkinliğini azaltmaktadır. Diltiazem CYP3A4 üzerinde yaptığı inhibitör etki sebebiyle immünosüpresan ilaçların plazma seviyesini ve toksisitesini artırabilmektedir. İlacın kullanımında en çok karşılaşılan yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk, konstipasyon, baş dönmesi ve 1. dereceden atriyoventriküler blok bulguları bulunmaktadır. Aynı zamanda karaciğerde yer alan transaminaz plazma seviyesinin de yükselmesine de neden olmaktadır.

Literatürde diltiazemin KKB olarak kullanımına ilişkin birçok referans çalışma bulunmaktadır. Gaz ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemleri sayesinde diltiazem ve metabolitleri plazma ve idrar örneklerinden analiz edilebilmektedir. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi uygulanan bir çalışmada (Souich *et al.* 1990) duyarlılık 2.5 mg/mL olarak hesaplanırken bir başka çalışmada ise 2 mg/mL olarak bulunmuştur (Parissi-Poulou *et al.* 1990). Gaz kromatografisi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada da duyarlılık 1 mg/mL olarak tespit edilmiştir (Kölle *et al.* 1983). İdrar örneklerinde gaz kromatografisi ve kütle spektrofotometresi yöntemlerini kullanarak yapılan bir çalışmada diltiazeme ait 5 metaboliti tespit edilmiştir (Rovei *et al.* 1980). Diltiazemin ana metabolitleri deasetildiltiazem (DAD) ve N- α -metil diltiazemdir. Deasetildiltiazem metabolitinin aktivitesi asıl bileşiğin yaklaşık %40-50'sini oluşturmaktadır. Fakat tek ve tekrarlı dozlamalar sonrasında DAD düzeyi düşük olduğundan diltiazemin katkısının minimal seviyede olabileceği tahmin edilmiştir (Rovei *et al.* 1980; Chaffman and Brogden 1985). Yaşlı ve sağlıklı bireylerde 60 mg'lık dozun tek ve çoklu

olarak uygulanmasına ilişkin yapılan bir çalışmada eliminasyon yarı ömrünün dozlara bağlı olarak artmadığı bildirilmiştir. Genç ve sağlıklı bireylerde ise dozlama farklılıkları arasında doğrusal bir kinetik olmadığı tespit edilmiştir. Yaşlı ve genç sağlıklı bireylerden elde edilen veriler diltiazemin DAD'a biyotransformasyon seviyesinin artışının neden olabileceği tahmin edilmektedir (Caille *et al.* 1991). Genellikle bir adrenal bezde gelişen ve kanser yapıcı etkisi bulunmayan iyi huylu karakterde bir tümör olan feokromasitomanın çıkartılması esnasında ortaya çıkan taşikardi ve hipertansif kriz olgularında diltiazem infüzyonunun etkili olduğu bildirilmiştir (Munro *et al.* 1995). Benzer bir çalışmada ise feokromasitoma tedavisi için cerrahi müdahale esnasında diltiazem infüzyonunun uygulamasının faydalı olduğu iddaa edilmiştir (Takahashi *et al.* 1996). Feokromasitoma taşıyan bir hastadaki tümör manipülasyonu esnasında ortaya çıkan hipertansiyon ve taşiaritminin tedavisinde anestezi sırasında diltiazem miktarının artırılmasının olumlu sonuçlandığı bildirilmiştir (Fujiwara *et al.* 1992). Olgular ve postoperatif dönemdeki izlemeler değerlendirildiğinde hipertansiyon atakları ve taşikardi semptomlarıyla karşılaşılması diltiazemin kullanımını avantajlı duruma getirmektedir (Seitelberger *et al.* 1994). Sıçanlarda yapılan in vitro çalışmada uygulanan diltiazem tedavisinin kalsiyumun taşınmasında artışa, duodenal dokulardaki kalsiyum emiliminde azalmaya ve idrarda bulunan kalsiyum seviyesinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir (Pento *et al.* 1994). Bir başka in vitro çalışmada ise diltiazemin endotel proliferasyonunu insanda kullanılması dozunun üstünde uygulanmasını inhibe ettiğini öne sürerek yüksek dozlarda apoptotik etki ile açıklanabileceğini ifade edilmiştir (Sartippour *et al.* 2003). Tacrolimus uygulamasına bağlı oluşan nefrotoksisitede diltiazem etkileri araştırılmıştır (Becker *et al.* 1996). Bu çalışmada tübüler lezyonlarda histopatolojik bir iyileşme farkedilirken böbrek fonksiyonlarında ise düzelme sağlanmadığını ifade etmişlerdir. Hücre içine patolojik karakterde Ca^{+2} salınımına bağlı olarak meydana gelen tübüler hasarda diltiazemin koruyucu etkisini bu salınımı önleyerek oluşturduğu düşünülmektedir. Diltiazem uygulamasının oksidatif kapasiteyi etkilemeden kalpte ileti hızının azalmasını sağlayarak kalp hızını düşürdüğü bildirilmiştir (Atwood *et al.* 1988). Kalsiyum kanal blokerlerinden iki farklı yapıdaki diltiazem ve felodipinin hiper ve hipokalsemik koşullar altında paratiroid hormon sekresyonu araştırılmıştır (Villiger *et al.* 1993). Bireylerde tedavinin öncesi ve sonrasında gelişen durumlar incelenmiştir. Her iki ilaç da kalsiyumun infüzyonundan sonra benzer şekilde üriner kalsiyum atılımı gerçekleşmiş ve diltiazemin paratiroid hormonu daha az baskıladığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada diltiazemin in vivo paratiroid hormon salgısını 1.3 kat uyardığı ancak hipokalsemik koşullarda kalsiyum konsantrasyonları ve üriner sistemden kalsiyum atılımında farklılık görülmediği bildirilmiştir. Diltiazemin sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe etmesinin mikrosikülatuvar yapıya zarar verebileceği bildirilmiştir (Sica 2006). Diltiazemin transplantasyon işlemi sonrasında akut

böbrek yetmezliği ve rejeksiyon ataklarının sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Mehrens *et al.* 2000). Bir başka çalışmada ise diltiazemin renal İ/R reperfüzyon işlemi sonrasında takrolimus toksisitesini azalttığı ifade edilmiştir (Becker *et al.* 1996). Diltiazemin doza bağlı olarak biyoyararlanımının incelendiği bir çalışmada diltiazemin geniş metabolize karakter gösterdiği ve karaciğer metabolizmasına bağlı olarak sistemik klirensinin 11.5-21.3 mL.dak⁻¹.kg⁻¹ olduğu bildirilmiştir. Ancak uygulanan dozun %5'inin idrardan değişmeden atıldığı ifade edilmiştir (Bianchetti *et al.* 1991). Farklı bir çalışmada ise gıdaların diltiazemin biyoyararlanımını etkilemediği tespit edilmiştir (Souich *et al.* 1990). Diltiazem uygulanan bireylerden alınan örnek plazmaların -20°C'de saklanması şartıyla 8 hafta içerisinde analizinin gerçekleştirilebileceği bildirilmiştir (Yeung *et al.* 1991). L-tipi KBB olan diltiazem antiaritmik ve antihipertansif özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda renal interstisyel ve peritoneal fibrozisi TGF-B1 inhibisyon yoluyla hepatosit hücrelerde ise TGF-Fr-JNK yolağını inhibe ederek apoptozisi engellediği ifade edilmiştir (Crenesse *et al.* 2002; Cuschieri *et al.* 2002; Fang *et al.* 2006).

Verapamil

Verapamil, bazı kardiyovasküler hastalıkların sağaltımı için oluşturulmuş bir kalsiyum kanal blokeridir. Aslında koroner dilatörü olarak çıkartılan verapamil ilk KKB'dir. Sonrasında ise atriyoventriküler düğüm bölgesinde depresif etkileri tespit edilmiş ve antiaritmik ilaç olarak intravenöz yol ile uygulanan çalışmalar başlatılmıştır. Verapamil vazodilatör etkili bir ilaç olmasına rağmen bu etkisinin dihidropiridin türevlerindeki kadar baskın olmadığı bilinmektedir. Kalpte depresan etki yaptığı için antidepresan olarak kullanılması sakıncalıdır. Lipofilik karakterinin baskın olmasından dolayı beyine yeterli oranda nüfuz etmektedir. Manik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda çift-kör yöntemi kullanılarak yapılan incelemelerde %70 oranında etkili olduğu görülmüştür. Bireylerde klasik antidepresan kullanımına karşı cevap alınamadığı durumlarda alternatif olarak verapamil gibi KKB'ler de kullanılabilir ancak bunların kullanımı halen deneme aşamasındadır. Sinoatriyal düğümü deprese edici ve bradikardi yapıcı etkisi bulunmaktadır. Kanın damar içindeki basınç seviyesinde çok az gerilemeye neden olur. Alfa-adrenerjik reseptör blokeri etkisi sayesinde kan basıncında da düşmeler görülmesine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda bradikardi, sinoatriyal düğümde depresif etki, atriyoventriküler iletimin yavaşlaması gibi fonksiyonlar göstermektedir. Bunun dışında ise kalbi besleyen damarlardaki kan akımını artırır ve kalp kasının ihtiyaç duyduğu oksijen ihtiyacının düşmesini sağlar. Deneysel epilepsi modellerinde verapamil ve bazı kalsiyum kanal blokerlerinin etkili olduğu bildirilmesine rağmen bu ilaçların beyinde yer alan P, N ve Q tipi hızlı karakterdeki kalsiyum kanallarına olan afiniteleri yeterli seviyede

olmadığından etki mekanizmaları başka faktörlere bağlı olması muhtemeldir. Küme baş ağrısı (Cluster headache) hastalığının önlenmesinde de çeşitli etken maddelerinin yanında verapamil de kullanılmaktadır. Özellikle bireyler bu hastalığın ataklarına sık olarak maruz kalıyor veya atakların süresi 3 haftadan fazla oluyor ve tedaviye cevap vermiyorsa profilaksi uygulamak daha uygun hale gelmektedir. Ancak bu durumlarda kullanılan verapamil veya lityum gibi maddelere yeterli cevap alınamadığı durumlarda ve uzun süre kullanımına bağlı olarak oluşacak olumsuz etkilere karşı metizerjid de kullanılabilir. Verapamilin sindirim sistemi kanallarından çabuk ve tam olarak emilmesine rağmen karaciğerden geçişi esnasında yüksek oranda inaktive edildiği için oral olarak alındığında biyoyararlanımı düşük (%10-20) kalmaktadır. Bu sebeple parenteral yolla kullanılma dozu oral dozun 1/10'dur. Yarılanma ömrü ise kronik tedavilerde 9 saatin üzerinde iken akut vakalarda ise yaklaşık 3-6 saattir. Ancak siroz hastalığı bulunan kişilerde yarılanma ömrü ve biyoyararlanımının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Verapamil plazma proteinlere yaklaşık %90 oranında bağlanmaktadır. Angina krizlerinin yaşandığı stabil ve vazospastik angina durumlarında yaşanan kriz sayısını azaltır ve ekzersize toleransını artırır. KKB'ler stabil olmayan angina hastalığının tedavisinde beta-bloker ilaçlar kadar terapötik etki göstermezler. Bu nedenle bu olgunun görüldüğü durumlarda kalpte depresif etkisi bulunan ve kalp kasında oksijen ihtiyacını azaltan verapamil kullanılabilir. Hipertansiyon durumlarında ise oral ve antiaritmik olarak intravenöz yollardan kullanımları mevcuttur. Verapamil ve diltiazem gibi ilaçların antiaritmik etki yaparak kalsiyum kanallarının lezyon bulunan bölgelerde ters yönlü iletimini kesecek seviyede bloke edildiği düşünülmektedir. Verapamil kullanımının kontraendike olduğu durumlar ise şunlardır; atriyoventriküler blok, sinüs bradikardi, kardiyojenik şok, kardiyomegali ve kalp yetmezliği. En sık görülen yan etkisi konstipasyon olmasına karşın yüzde kızarma, baş dönmesi ve ağrısı, bradikardi, pruritus, mide bozukluğu, ayak bileğinde ödem ve ciltte vazodilatasyon gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Nadiren de olsa hiperprolaktinemi oluşmasına neden olabilmektedir. Verapamilin hayvanlarda kullanımı araştırıldığında köpeklerde yüksek dozda uzun süre kullanımında katarak olgusuna rastlanırken bu yan etkiye insanlarda rastlanılmamıştır. β -AR blokörleri ile tedavi altına alınan hastalarda kalbi deprese edici etkisi bulunan verapamil gibi kalsiyum antagonistleri ile kombine kullanımı hipotansiyon, aritmi ve asistoli gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir. Bu yüzden hastaya intravenöz verapamil uygulaması β -AR blokörünün etkisi geçmeden önce verilmelidir. İntravenöz lipid emülsiyonu'nun (ILE) etki mekanizması incelendiğinde lipofilik toksinleri damar içerisinde kaymasını sağlayarak azalttığı ve bu sayede hedef dokudaki yoğunluğunu sınırladığı düşüncesine varılmaktadır. Bu anlamda yapılan deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda bupivakain, verapamil ve propranolol

zehirlenmelerinde intravenöz lipid emülsiyonunun faydalı olduğu gösterilmiştir (Kayaalp 2012).

Literatürde verapamil KKB olarak kullanımına ilişkin birçok çalışma yer almaktadır. Verapamil önemli miktarda ilk geçiş etkisine maruz kaldığından mide-barsak kanalından %90'a yakın emilmesine rağmen biyoyararlanımı yaklaşık %20-30 kadardır (McAllister Jr and Kirsten 1982). Hepatik metabolizma verapamilin eliminasyonunu etkileyerek bireyler arasında farklılıklara neden olmaktadır. Bir grup çocukta 1 ay süreyle yapılan çalışmada verapamil eliminasyonunun farklı olduğunu tespit edilmiştir (Wagner *et al.* 1982). Karaciğer tarafından verapamil elimine edildiğinden buradaki işlevsel bozukluklar ilacın klerensinde ve sistemik olarak biyoyararlanımında farklılıklara neden olması beklenmektedir. Karaciğer disfonksiyonu bulunan bireylerde 5 mg dozun intravenöz yolla uygulanması sistemik klerenste üçte bir oranında düşüş yaşanmasına rağmen plazma yarı ömrünün arttığı bildirilmiştir (Woodcock *et al.* 1981). Benzer bir çalışmada ise verapamilin intravenöz ve oral yolla sirozlu hastalara uygulanması merkezi kompartımanda %54 hacmin azalmasına, 1/5 ve 1/2 oranında oral ve sistemik klerenste azalmaya ve plazma yarı ömrünün yaklaşık 14.2 saat artmasına neden olduğu ifade edilmiştir (Somogyi *et al.* 1981). Bir başka çalışmada eliminasyon yarı ömrünü intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 10 mg verapamil HCl'dan sonra yaklaşık 2.75 saat olarak tespit edilmiştir (Abernethy *et al.* 1984). Benzer bir çalışmada ise eliminasyon yarı ömrü verapamilin oral yolla farklı dozaj uygulamalarında (günde 1, 2 ve 3 kez) sırasıyla 3.84, 4.65 ve 3.30 saat olarak bildirilmiştir (Anderson *et al.* 1987). Katı bir dozaj şeklinde geliştirilen ve 250 mg verapamil içeren bir tabletin 20-24 saat aralığında yavaş ve sürekli salım hareketi yaptığı ve günlük olarak tek doz alımının yeterli olacağı farmakodinamik bulgularla tespit edilmiştir (Dunn and Groth 1984). Yapılan bir başka çalışmada verapamilin 20 mg'lık bukkal, 80-120 mg'lık oral kapsül ve 5 mg'lık intravenöz enjeksiyon şeklinde verilmesinden sonra oral yola kıyasla diğer iki yolun serum konsantrasyon ölçümlerinin biyoyararlanımının fazla olduğu ifade edilmiştir (Asthana *et al.* 1984). 32 bireyde uzatılmış etkili pelletlerin elma püresi üzerine koyulan ve kapsül içine doldurarak verilmesinden sonra AUC, C_{maks} ve T_{maks}'lerini karşılaştırmış ve anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Kozloski *et al.* 1992). AUC_{oral} ilaçların gıdaların biyoyararlanıma olan önemli etkisi bir klinik indeks oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek protein içerikli gıdaların verapamilin AUC'sini çok az miktarda değiştirdiği bildirilmiştir (Woodcock *et al.* 1986). Ancak antasitlerle beraber kullanıldığında verapamilin biyoyararlanımı düşürebileceği ifade edilmiştir (Al-Shora *et al.* 1988). Farklı hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalarda kullanılan verapamilin bazı sitotoksik ilaçların etki düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Cho *et al.* 1986). Bir derleme çalışmasında Alzheimer hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde verapamilin potansiyel etkilerinin bulunduğu dair bilgiler toplanılmış

olmasına rağmen bu konudaki endişelerde vurgulanmıştır (Popović *et al.* 2020). Karbamazepin, digoksin, siklosporin, midazolam ve teofilin içerikli ilaçların verapamil HCl ile beraber alınması sonucu plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (Sweetman 2005). Verapamilin doku fibrozisine olan etkisinin diğer organlarda da araştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örneğin; ratlarda yapılan bir çalışmada hepatotoksik faktörlerle indüklenen karaciğer fibrozisinde verapamilin etkisini araştırılmıştır (Xu *et al.* 2007). Bu çalışmada verapamilin hepatit nekrozisi ve dejenerasyonu azaltmasının yanı sıra karaciğer fibrozisini de geciktirdiği bildirilmiştir. Peyroni hastalığı penisin tunika albugineasında fibrotik plak oluşumuyla karakterize bir hastalıktır. Bu hastalarda verapamilin intralezyonel olarak uygulanması sonucu plak formasyonunu engellediği, durduğu ve geri aldığına dair literatürde başarılı çalışmalar yer almaktadır (Hellstrom and Bivalacqua 2000; Levine and Estrada 2002; Jalkut *et al.* 2003). Diltiazem ve verapamili ratlarda deneysel kolit modeli oluşturarak karşılaştırarak her ikisinin de lokal etkisinin aynı olduğu ancak verapamilin daha etkili olabileceği bildirilmiştir (Zeytunlu *et al.* 2004). Üretral yara modeli üzerinde yapılan bir çalışmada diltiazemin lokal ve sistemik olarak uygulanmasının konnektif doku oluşumunu engellemede önemli bir etki oluşturmadığını bildirilmiştir (Dündar *et al.* 2002). Tavşan göz modeli üzerinde konjunktival bir flep oluşturulmasının sonra diltiazem uygulaması yapılmasına rağmen yara iyileşmesinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir (Oruç *et al.* 2000). Fakat verapamil diltiazemin aksine tavşan göz modeli ve erkeklerde oluşan skarların iyileşmesinde etkili olduğu ifade edilmiştir (Lee *et al.* 1994; Gupta *et al.* 1996).

Nikardipin

Nikardipin dihidropiridin türevi vazoselektif ilaçlar grubuna girmektedir. KKB'lerden selektif olanların kimyasal ve diğer farklı özellikleri esas alınarak iki gruba ayrılmaktadır. Nikardipin vasküler düz kaslar üzerinde etkili olan I. grupta yer almaktadır. Kan damarlarının genişlemesini sağlayarak kanın damar içerisindeki basıncını azaltan fonksiyon gösterir ve L-tipi kalsiyum kanallarına özgü özellik göstermektedir. Aynı zamanda nikardipin stabil angina ve hipertansiyon tedavisinde kullanılabilir. Antihipertansif ve antianginal etkisi görülmektedir. Koroner kalp hastalığı yaşayan kişilerde nifedipin gibi diyastolde gevşemeyi ve sol ventrikülün kasılmasını azaltabilme yeteneği göstermediği için konjestif kalp yetmezliği yaşayan bireylerde kullanımı avantaj sağlamaktadır. Kalp üzerinde iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreler üzerinde belirgin bir depresan etkisi bulunmamaktadır. Özellikle arteriyol düz kası üzerinde önemli etkisi bulunduğu bilinmektedir (Xie *et al.* 2005). Nikardipinin tedavi amaçlı kullanımı kalp hızının artmasına neden olmasına rağmen bu etkinin zamanla yok olduğu bilinmektedir. Oral olarak alındıktan sonra karaciğerde yüksek oranda

parçalanır ve dolaşıma çok düşük miktarda geçebildiği için presistemik eliminasyona uğramış olur. Bu eliminasyonun yarılanma süresi yaklaşık 1-2 saat olup böbrek hastalığı yaşayan bireylerde eliminasyon hızının değişmediği gözlenmiştir. Ancak karaciğer yetmezliği yaşayan bireylerde presistemik eliminasyon hızının yavaşlama olasılığı daha yüksek ihtimaldir. Işık duyarlılığına bağlı kalmadan suyun içerisinde çözünabiliyor olması invtravenöz olarak uygulanabilmesini sağlamıştır. İntravenöz olarak alınmasını takiben 5-15 dk aralığında hızla emilmektedir. İntravenöz uygulamanın koroner arterlerdeki daralmayı azaltarak hastalarda mortalite ve morbidite oranında azalma sağlaması avantaj olarak kabul görmektedir (Fischell and Maheshwari 2004). Aynı zamanda geniş bir kontraksiyon aralığında yer alarak plazmadaki yüksek miktarda bulunan proteine bağlanmaktadır. Stabil angina tedavisinde günde 3 kez 20 mg dozunda verilerek gerekli durumlarda bir defaya mahsus dozaj 40 mg'a kadar artırılabilir. En önemli yan etkileri ise yüz kızarması, baş ağrısı, ayak bileği ödemidir. Fakat bunlar genelde tedavi başlangıcında doza bağımlı olarak ortaya çıkmakta olup bir süre sonra yan etkiler kaybolmaktadır. Bunlar dışında görülen kontraendikasyonları ise şiddetli aort darlığı, etken veya yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılık, anstabil anjina sayılabilmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde nikardipinin gebeliğin son döneminde yüksek dozajda kullanılmasıyla beraber fetal ölüm sayısında artışa, doğumsal anomalilere ve doğum ağırlığında düşüklük veya doğumdan sonra vücut ağırlık artışının baskılanmasına neden olduğu bildirilmiştir.

KURAMSAL TEMELLER

Teorik Model Hesaplamaları

Deneysel temeller üzerinde oluşturulan kimya bilimi madde ve madde yapısıyla ilgilenir. Bir maddenin moleküler yapısını incelemek atomlarını incelemekten daha karmaşık bir durumdur. Herhangi bir molekül üzerine çalışma yapmak için o molekülün doğada ekstre edilmesi veya bir laboratuvar ortamında sentezlenmesi gerekmektedir (Yiğit 2021). Teorik hesaplamalı kimya fiziğin temel yasalarını kullanarak kimyasal sistemleri sayısal olarak ifade eden başarılı bir yöntemdir (Alsawaf 2021). Teorik model hesaplamaları sayesinde laboratuvar da bir molekül sentezleme işlemi yapmak ve bunu işlemi yaparken oluşacak zehirli atıklara maruz kalmak aynı zamanda bu sürecin aylar sürmesi gibi durumlar ortadan kalkmış bunların yerini kısa sürede sonuçlanan çalışmalar almıştır. Bu yöntem ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğruya çok yakın olan sonuçlardır (Güneş 2012). Teorik hesaplamalı kimya sayesinde incelenmek istenen moleküllerin yapıları ile ilgili birçok özellik hesaplanabilmektedir (Foresman and Frish 1996; Parlak 2009). Bu özellikler;

1. Moleküler enerjiler ve yapılar,
2. Bağ ve reaksiyon enerjileri,
3. Geçiş durumlarının yapıları ve sahip oldukları enerjileri,
4. Kutuplanabilme yatkınlıkları,
5. Atomik yükler,
6. Çok-kutuplu momentler,
7. Elektrostatik potansiyeller,
8. Titreşim frekansları,
9. Moleküler orbitaller,
10. Elektronik geçişler,
11. Termokimyasal özellikler,
12. Magnetik perdeleme etkisi şeklinde sıralabilir.

Ayrıca teorik hesaplamalı kimya yöntemi ile bir moleküler yapının;

1. Moleküler Geometrisi: Moleküllerin biçimleri, moleküller arası bağ açıları ve bağ uzunlukları, moleküler enerjileri ve elektron geçişlerinin enerji durumları,
2. Geometri optimizasyonu: Sisteme tanımlanmış olan moleküler yapının minimum enerjili konformasyonunun bulunması,

3. Titreşim frekansları: Moleküle ait titreşim frekanslarının hesaplanması,
4. Bir enzim ile substratın etkileşmesi: Bir molekülün enzimin etkin olan kısmına uygunluğunun tayin edilmesi,
5. Moleküllere ait fiziksel özellikler: Moleküllerin ayrı ayrı veya bulundukları ortamda diğer moleküllerle etkileşmesi sonucu sahip oldukları özelliklerinin saptanması,
6. Kimyasal Reaktivite: Bir molekülün elektrofilik yerlerini ve elektron yoğunluğunun nerede olduğunu,
7. 7. UV ve NMR Spektumları: Geometri optimizasyonu gerçekleştirilmiş bir molekülün yapının UV ve NMR spektrumları, spektrumlardaki moleküle ait kimyasal kayma değerleri ve absorpsiyonu gibi nicelikleri hesaplanabilmektedir (Şimşir 2014; Karabulut 2015).

Kimyasal hesaplamalar yapabilmek için iki temel teknik mevcuttur.

1. Moleküler mekanik,
2. Elektronik yapı yöntemler (Kuantum Kimyasal Hesaplamalar).

Teorik hesaplamalar yöntemini kullanan araştırmacılar farklı metotlar kullanmışlardır. Moleküler mekanik tekniğinin temelini klasik fizik kuralları oluştururken Elektronik yapı yöntemlerinde kuantum mekaniksel yasalar kullanılır (Yiğit 2021).

Moleküler Mekanik Yöntemler

Bir kimyasal sisteme ait olan atomların birbirleri ile yaptıkları etkileşimleri klasik mekanik kuralları kullanarak tanımlama moleküler mekanik yöntemler ile mümkündür. Bu yöntemi Charm, Hyperchem, Amber, Alchemy ve Quanta gibi bazı programlar kullanmaktadır. Moleküler yöntemde elektronlar hesaba katılmaz. Fakat bazı moleküler mekanik yöntemler elektronların etkilerini göz önüne alarak dolaylı şekilde kuvvet alanlarında parametre olarak sistemde alırlar. Bu sebeple moleküler mekanik yönteme “kuvvet alanı yöntemi” de denilir. Bu yöntem aracılığı ile temel haldeki bir sistemin enerjisi net bir şekilde hesaplanabilir. Sayısız atom içeren büyük sistemlerin incelenmesi ve büyük moleküllerin geometrik optimizasyonunun kısa sürede yapılmasına olanak sağlayan bir yöntemdir. Elektronların ihmal edildiği bir yöntem olduğundan kimyasal problemler bu yöntem aracılığı ile hesaplanamazlar (Foresman and Frish 1996).

Schrödinger Denklemi

Çok parçacıklı sistemlerin yapılarını ve dinamiğini incelemek teorik fizik ve kimyanın başta gelen problemleri arasındadır. Schrödinger denkleminin çözümlenmesi ile atomların ve moleküllerin bir araya gelmesi ile oluşan çok parçacıklı bir sistemin enerjisine ve buna bağlı olan kimyasal ve fiziksel özelliklerine ulaşılabilir (Yavuz 2018). Schrödinger denkleminin zamandan bağımsız formu denklem 1’de ifade edilmiştir.

$$\hat{H}\Psi=E\Psi \quad (1)$$

Bu bağıntı da $\hat{H}$ Hamiltoniyen işlemcisi, Ψ dalga fonksiyonu E ise Hamiltoniyen işlemcisinin özdeğeri yani sistem ait toplam enerjidir. Hamiltoniyen işlemcisinin özdeğeri, çekirdek ve elektronların kinetik ve potansiyel enerjileri cinsinden;

$$E_T = E_{K\checkmark} + E_{K_e} + \checkmark\checkmark_e + \checkmark_{e_e} + \checkmark_{\checkmark\checkmark} \quad (2)$$

şeklinde yazılabilir. Burada E_T : sistemin toplam enerjisi, $E_{K\checkmark}$: çekirdeğin kinetik enerjisi, E_{K_e} : elektronların kinetik enerjisi, $\checkmark\checkmark_e$: çekirdek-elektronlar arasındaki çekim enerjisi, $\checkmark_{e_e}$: elektron-elektronlar arasındaki itme enerjisi $\checkmark_{\checkmark\checkmark}$: çekirdek-çekirdek arasındaki itme enerjisi’dir.

Bir sistemin değişim yöntemi kullanılarak hesaplanması için üç adım vardır. Bunlar sırasıyla; Sistem için bir $\hat{H}$ yazılır,değişken parametreler içeren bir Ψ belirlenir ve enerjinin en düşük seviyeye ulaşması sağlanır.

Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Kuantum Kimyasal Hesaplamaların temelinde kuantum mekanik yasalar kullanılmaktadır. Kuantum fiziği, Schrödinger denkleminin çözülmesi ile bir molekülün enerjisinin ve o molekülün diğer özelliklerinin elde edilebileceğini belirtir (Duran 2016). Çok küçük sistemler haricinde Schrödinger denkleminin tam çözümü olası değildir. Fakat kullanılan programlardaki simülasyonlar ile yaklaşık sonuçlar elde edilmektedir. Çok atomlu sistemlerin çözümünmesi için farklı yaklaşım metotları mevcut olup bunların kullanılması gerekmektedir (Şimşir 2014). Metotlar şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Ab-initio metotları,
2. Hartree-Fock metodu,
3. Yoğunluk Fonksiyonel Teori (DFT) metotları,
4. Yarı deneysel (semi-empirical) metotlar.

Günümüzde en fazla kullanılan metot Hibrit metodudur. Hibrit yöntem Ab-initio ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorinin bir araya getirilmesi ile oluşan ve bazı kaynaklarda dördüncü Kuantum Kimyasal metot olarak karşımıza çıkan bir yöntemdir (Güneş 2012).

Ab-initio yöntemler

Ab-initio Latince bir terim olup Türkçe'deki anlamı “başlangıçtan itibaren” demektir. Yarı deneysel metotlarda olduğu gibi bu yöntemin temelinde de kuantum mekanik yasaları vardır. Ab-initio yöntemi ile bir molekülün tüm özelliklerinin hesaplanması, yapısı ve yorumlanması mümkündür. Ab-initio metotlarında moleküler mekanik ve yarı deneysel metotların aksine hesaplanan molekül için ışık hızı, Planck sabiti, elektronların kütlesi gibi temel fiziksel büyüklükler hariç deneysel değerler kullanılmaz (Duran 2016). Ab initio:

- Sistem için bir Hamilton işlemcisi yazılır.
- Değişken parametreler için dalga fonksiyonu belirlenir.
- Enerji en düşük seviyeye indirilir.

Üç adımı içeren hesaplamaları tanımlamada kullanılmaktadır. Bu adımları içeren hesaplamaları gerçekleştirirken sistemde var olan tüm elektronları ve tüm etkileşimleri dikkate almaktadır. Bu işlemi yaparken hiçbir yaklaşım ve ihtimale yer vermez (Aydemir 2010).

Moleküler metotlara göre hesaplama süresi bakımından, yarı deneysel yöntemlere göre ise maliyet bakımından olan Ab-initio yöntemlerin dezavantajları mevcuttur. Fakat yine de birçok sistem için yüksek kaliteye sahip sonuçlar sunarlar.

Hartree-fock yaklaşımı

Hartree-Fock teorisi, D.R. Hartree'nin ortaya attığı ve sonrasında V. Fock ve J.C. Slater aracılığı ile geliştirilen Ab-initio ve yarı deneysel (semi-empirical) metotlarının başlangıç noktasıdır (Duran 2016). Bu teori çok elektronlu atomlara uygulandıktan sonra moleküller içinde kullanılmıştır. Hartree- Fock metodu varyasyon (değişim) ilkesini içeren bir metottur (Thijssen 2007). Bu ilke bir sistemin en uygun temel seviye enerjisi veya minimum enerjisinin yanı sıra enerji frekanslarının da yaklaşık olarak hesaplanması için kullanılır ve Schrödinger denkleminin parçalara bölünemediği sistemlere uygulanır (Özen 2011). Bir sistemin enerjisi denklem 3'deki gibi ifade edilir (Schiff 1949).

$$E = \frac{\int \Psi^* \hat{H} \Psi dr}{\int \Psi^* \Psi dr} \quad (3)$$

Ψ keyfi seçilen deneme fonksiyonu, $\hat{H}$ sistemin Hamiltoniyen işlemcisi ve E enerji değeridir. Bu yöntem kullanılarak elde edilen enerji değeri E , sistemin temel seviye enerjisini ifade eden E^0 ’ dan büyük olmalıdır. Bu yöntem ile bir sistemin temel seviye enerji değerleri elde edilirken denklem 4’deki değişim eşitliği çözümlidir.

$$\delta \int \Psi^* (\hat{H} - E) \Psi dr = 0 \quad (4)$$

Hartree-Fock tekniğinde N tane elektron ve M tane atom çekirdeğinden meydana gelen kapalı kabuklu sistem için Hamiltoniyen bir elektron (h_i) ve iki elektron (g_{ij}) içeren işlemcilerin toplamı;

$$\hat{H} = \sum_{i=0}^N h_i + \sum_{i=0}^N \sum_{j>i}^N g_{ij} \quad (5)$$

şeklinde ifade edilir ve aşağıdaki gibi tanımlanabilir (Thijssen 2007).

$$g_{ij} = \frac{1}{r_{ij}} \quad (6)$$

Çok elektrona sahip kapalı kabuklu bir sistem için dalga fonksiyonu ise;

$$\Psi(1, 2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \quad (7)$$

$$\Psi(1, 2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} u_1(1) & u_1(2) & \cdots & u_1(N) \\ u_2(1) & u_2(2) & \cdots & u_2(N) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ u_N(1) & u_N(2) & \cdots & u_N(N) \end{vmatrix} \quad (8)$$

şeklinde olan Staler determinanı ile verilir (Pople and Beveridge 1970; Szabo and Ostlund 1996; Thijssen 2007). Staler determinanı çok elektrona sahip olan sistemde antisimetriklik kuralını sağlar. Bir molekül orbitalinde yer alan iki elektronun yer değiştirmesi determinantta iki sütunun yer değiştirmesine denk gelir ve bu durum determinantın işaretinin değişmesine sebep olur. Bunun sonucunda elektronlar antisimetrik dalga fonksiyonuna sahip olur (Szabo and Ostlund 1996). Bu duruma ek olarak bir sistemde bulunan ve dört kuantum sayısı aynı olan iki elektronun aynı enerji düzeyinde bulunamayacağını bildiren Pauli dışarlama ilkesini de sağlar (Yükçü 2020). Bu dalga fonksiyonunun sıfır olmasını gerektirir ve bu durumda Slater determinantında da iki satırın aynı olmasına karşılık gelir (Szabo and Ostlund 1996). Hamiltonian işlemcisi ile Slater determinanı değişim denkleminde kullanılıp ara işlemler yapıldığında enerji ifadesi;

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (9)$$

şeklinde elde edilir. h_i , J_{ij} ve K_{ij} ifadeleri;

$$h_i = \left\langle \phi_i(r) \left| \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{a=1}^M \frac{Z_a}{r_{ia}} \right) \right| \phi_i(r) \right\rangle \quad (10)$$

$$J_{ij} = \int dr_i dr_j \phi_i^*(r_i) \phi_i^*(r_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(r_i) \phi_j(r_j) \quad (11)$$

$$K_{ij} = \int dr_i dr_j \phi_i^*(r_i) \phi_i^*(r_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(r_i) \phi_j(r_j) \quad (12)$$

şeklindedir (McQuarrie 2008). Yukarıdaki denklemlerde r_{ij} ; i.ve j. elektronlar arası mesafeyi belirtir. Denklem 10, bir elektron integrali olup sadece çekirdeklerin meydana getirdiği elektriksel potansiyel alanda var olan elektronun hareketine denk olan ve çekirdek Hamiltoniyen işlemcisinin beklenen değerini verir. Denklem 11, Coulomb integrali olarak isimlendirilip, klasik olarak yoğunlukları $|\phi_i|^2$, $|\phi_j|^2$ ve aralarında r_{ij} mesafesi olan iki küresel yük dağılımı arasındaki elektron itme potansiyeli gibi varsayılabilir (McQuarrie 2008). Denklem 12 ise değiş-tokuş integralini ifade edip klasik olarak bir karşılığı yoktur. Coulomb ve değiş-tokuş integralleri pozitif değerlere sahiptirler (Szabo and Ostlund 1996). Kapalı kabuklu bir sistem içerisinde bulunan N sayıdaki elektron o sistemdeki N/2 sayıda molekül orbitali içerisinde bulunur (Yükçü 2020). Denklem 9’da verilen enerji molekül orbitallerini içeren toplamlar cinsinden;

$$E = 2 \sum_{i=1}^{N/2} h_i + \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j>i}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (13)$$

şeklinde yazılabilir. Yukarıdaki eşitlikte orbital sayısı yarıya indirildiğinde elektron sayısı iki kat fazla olduğundan dolayı etkileşimler gerçekleşir. Bu etkileşimler sistemde elektronların aynı spin durumlu elektronlar ile yer değiştirebilecek olmasından değiş-tokuş terimlerini etkilemezken diğer terimlerin iki katına çıkmasını sağlar. Minimum enerjiye sahip uzaysal orbital $\phi_i(r_i)$ ’ye denk gelen eşitlik,

$$F(r_i) \phi_i(r_i) = \varepsilon_i \phi_i(r_i) \quad (14)$$

şeklindedir (Levine 2000; McQuarrie 2008). Burada ε_i ise i. molekül orbitalin enerjisi, F ise Fock işlemcisidir. Fock işlemcisi aşağıdaki denklem ile tanımlanabilir (McQuarrie 2008).

$$F(r_i) = h_i + \sum_{j=1}^{N/2} \left[2J_j(r_i) - K_j(r_i) \right] \quad (15)$$

h_i ; bir elektron işlemcisi,

$J_j(r_i)$; Coulomb işlemcisi,

$K_j(r_i)$; değiş-tokuş işlemcisidir.

$$J_j(r_i)\phi_i(r_i) = \phi_i(r_i) \int dr_j \phi_j(r_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_j(r_j) \quad (16)$$

$$K_j(r_i)\phi_i(r_i) = \phi_j(r_i) \int dr_j \phi_j(r_j) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(r_j) \quad (17)$$

Diferansiyel ve integral ifadeleri içeren Fock işlemcisi integrodiferansiyel denklemdir. Her bir elektron için böyle bir integrodiferansiyel denklem yazmak mümkündür (McQuarrie 2008; Yükçü 2020). HF kuramı atomik hesaplamalar yapmayı mümkün kılmaktadır. Fakat moleküler hesaplamalar yapılırken çok sayıda diferansiyel denklem ile karşılaşılması bu yöntemin pratik olmadığını göstermektedir.

Bir yapı içerisinde bulunan elektronların Schrödinger denklemini çözmek için aynı anda ortalama 10^{23} tane diferansiyel denklemi çözümlmek gerekir. Fakat günümüz şartlarında bu hesaplamaları çözümlenecek bilgisayar programları henüz mevcut olmasa da ileride bu problemleri kolay ve hızlı bir şekilde çözecek bilgisayar programları olacaktır. D.R. Hartree bu problemi çözmek için çok cisim dalga fonksiyonlarının formu ile ilgili bir hipotez yapmış ve çok-cisim dalga fonksiyonlarını tek elektron dalga fonksiyonlarının bir seti olarak oluşturmuştur (Duran 2016). Bu bilgiler ışığında McQuarrie ve Levine Hartree Fock kuramını tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımı ile çok elektronlu dalga fonksiyonunun elde edilmesi olarak açıklamaktadır. Buna göre Hartree-Fock yaklaşımı;

$$\Psi\left(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N\right) = \Phi\left(\vec{r}_1\right) \Phi\left(\vec{r}_2\right) \dots \Phi\left(\vec{r}_N\right) = \prod_{i=1}^N \Phi_i\left(\vec{r}_i\right) \quad (18)$$

şeklinde ifade edilmiştir. Hartree-Fock yaklaşımında var olan tüm denklemlerin Hartree-Fock Öz uyumlu alan (HF-SCF) kuramı yardımı ile çözümlenmesi mümkündür. Bu yüzden Hartree-Fock yaklaşımı aynı zamanda Hartree-Fock Öz uyumlu alan (HF-SCF) yaklaşımı olarak da bilinmektedir. Bu yaklaşım;

1. Bir sistem içerisinde bulunan tüm elektronlar yaklaşık orbitallerin bir setiyle tanımlanır.
2. Sistem içerisinde elektron seçilir ve potansiyel diğer elektron dağılımlarının sabit olarak alınmasıyla hesaplanır.

3. Schrödinger bağıntısı bu potansiyel için çözülür ve bu çözüm onun için yeni bir orbital verir.
4. Sitemde bulunan tüm elektronlar için ilk üç adımdaki işlemler tekrarlanır. Bu işlemler gerçekleştirilirken sabitlenmiş orbitallerin içerisindeki elektronların hareketi potansiyel kaynağı olarak kullanılır.
5. Bir döngünün sonucunda başlangıç setinden yeni orbitaller vardır.
6. Orbitaller içerisinde bir değişim olmayana kadar veya ihmal edilebilecek düzeylerde değişim olduğu duruma kadar tekrar edilir (Duran 2016).

Bu çözüm yöntemi öz uyumlu alan (SCF) yöntemi olarak adlandırılır (McQuarrie 2008). SCF yöntemi ile sistemi en iyi temsil edecek dalga fonksiyonu ve sistemin kararlı enerji değerleri elde edilir (Yükçü 2020).

Hartree- Fock kuramının diğer Ab-initio yöntemlerini kapsadığı için doğru sonuçlar vermesi yüksek olasılıktır. Ayrıca çok elektronlu Schrödinger bağıntısı basit tek elektronlu denklemlere dönüştürülmesinde kullanılması avantajları arasında yer almaktadır (Yılmaz 2011). Yüksek maliyetli olması, bağ kırılması veya bağ oluşumu olan bazı geometrilerde uygulanamaması ve moleküler sistem içerisinde elektronlar arasındaki korelasyonları açıklamada başarısız oluşu dezavantajları olarak sıralanabilir (Yüksektepe 2009).

Yoğunluk fonksiyonel teori (DFT)

1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından ortaya atılan Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi, hesaplamalı fizik için çok önemli bir nokta olan iki temel matematiksel teorem ve bir dizi denklem üzerine oluşturulmuştur. Bu teori Hartree-Fock metodundan farklı olarak temel değişken olarak dalga fonksiyonu yerine yer ve zamanın bir fonksiyonu olan elektron yük yoğunluğu (tek parçacık yoğunluğu) ile doğrudan ilişkilidir. Yoğunluk Fonksiyonel Teori ile çok büyük sistemleri hesaplamak mümkün olabilir. Bunun sebebi $\rho(r)$ yoğunluğu yalnızca üç adet uzaysal koordinatın fonksiyonu olmasıdır (Hohenberg and Kohn 1964; Horoz 2014; İyigör 2016).

DFT bir sistemdeki parçacıklar arasında gerçekleşen etkileşme ve korelasyon terimlerini içerir. Bunun yanı sıra bağımsız parçacık yaklaşımlarının geliştirilmesine de olanak sağlayan DFT moleküllerin ve diğer sonlu sistemlerin nicel incelemelerinde de önemli yere sahiptir (Erkişi 2015). Kolay ve kullanışlı bir teori olan DFT literatürde oldukça ayrıntılı olarak yer bulmaktadır (Jones and Gunnarsson 1989; Koch and Holthausen 2015).

Çok parçacıklı bir sistem ve bu sistemin içerisinde r noktasına yerleşerek $V_{du}(r)$ olarak isimlendirilmiş potansiyele sahip N tane elektron olduğunu düşünelim. N elektronlu sistem için Hamiltonyen;

$$H = \sum_i \left(\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 \right) + \sum_i V_{du}(r_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j}^N \frac{e^2}{|r_i - r_j|} \quad (19)$$

şeklinde verilir (Horoz 2014). Hamiltonyeni denklem 19’da verilen N elektronlu sistem için yazılan bir Schrödinger denklemidir. Hamiltonyenin geniş tanımı Schrödinger denklemi ile tanımlanan fiziksel sisteme bağlı olup bir veya iki elektronu olan sistemler için Hamiltonyen basittir ve Schrödinger denklemi ile tam çözülebilir (Kesek 2022).

Denklem 19’da N tane tek elektron Schrödinger denklemine indirgendiğinde,

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V(r) \right] \Psi_i(r) = \epsilon \Psi_i(r) \quad (20)$$

ile verilir. Burada $\Psi_i(r)$ tek elektron dalga fonksiyonunu $V(r)$ ise tek bir elektronun tüm etkileşimlerini içeren ifade eder.

$$V(r) = V_{du}(r) + V_H(r) + V_{xc}(r) \quad (21)$$

Denklem 21’de potansiyeldeki ilk terim iyonlarla olan etkileşimi, ikinci terim diğer elektronlarla olan etkileşimi, üçüncü terim ise değiş tokuş ve korelasyon etkileşimini ifade eder. Hohenberg ve Kohn homojen olmayan bir elektron gazı sisteminin taban durumunu hesaplamak için Yoğunluk Fonksiyonel Teori’yi geliştirmişlerdir (Horoz 2014). Çok elektronlu sistemlerin taban durum özelliklerini belirlemek DFT’nin en büyük amacıdır (Erkişi 2015).

Bu sistem için parçacık yoğunluğu,

$$\rho(r) = N \int \left| \Psi_0(r_1, r_2, \dots, r_N) \right|^2 dr_2 \dots r_N \quad (22)$$

şeklinde yazılır. Denklem 22’de Ψ_0 terimi sisteme ait taban durum dalga fonksiyonunu ifade eder. Hohenberg ve Kohn sistemin taban durum enerjisinin taban durum yoğunluğunun fonksiyoneli olarak verebilmesinin yanında enerji fonksiyonelinin iyonlarla etkileşimi ile alakalı olan teriminin dışında kalan kısmının ise evrensel olduğunu göstermiştir. Evrensel olan kısmı $F(\rho)$ ile ifade edilmiştir. Bu ifade ($F(\rho)$) en küçük değerini taban durumu yoğunluğunda almaktadır. Günümüzde Kohn-Sham denklemleri olarak bilinen ve enerji fonksiyoneli

minimum yapan yoğunluğun hesaplanabileceği denklemler Kohn ve Sham, Hohenber ve Kohn denklem 23'teki gibidir.

$$E\left[\rho(r)\right]=T\left[\rho(r)\right]+\int dr' \frac{\rho(r')\rho(r)}{\left|r-r'\right|}+E_{xc}\left[\rho(r)\right]+\int \rho(r)V_{du}(r)dr \quad (23)$$

Yoğunluk fonksiyonelinin

$$V_{etk}=\int \frac{\rho(r')}{\left|r-r'\right|}+V_{xc}\left[\rho(r)\right]+V_{du}(r) \quad (24)$$

ile verilmesi ve

$$\rho(r)=\sum_{i=1}^N\left|\Psi_i(r)\right|^2 \quad (25)$$

Denklem 25'de verilen yoğunluğa göre minimize edilmesi sonucunda

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2+V_{etk}(r)\right]\Psi_i(r)=\varepsilon\Psi_i(r) \quad (26)$$

denkleminde ulaşılır. Elde edilen bu denklem öz uyumlu olarak çözümlenmelidir. Bunun için aşağıdaki aşamalar sırasıyla gerçekleştirilebilir.

- Başlangıç yoğunluğu kullanılarak V_{etk} hesaplanır.
- Elde edilen V_{etk} denklem 26'ya yazılarak Ψ_i ler hesaplanır.
- Ψ_i ler denklem 25'de yerlerine yazılarak yoğunluk elde edilir.
- Yoğunluk değeri denklem 23'e yazılarak sisteme ait taban durum enerjisi hesaplanmış olur (Horoz 2014).

Bu tekniğin kesin sonuçlara ulaşmasını engelleyen terim denklem 23'te yer alan E_{xc} terimidir. Bu terim değiş-tokuş ve korelasyon kısımları olarak ikiye ayrılır ve

$$E^{xc}(\rho)=E^x(\rho)+E^c(\rho) \quad (27)$$

ile verilir. Denklemde yer alan üç terimde elektron yoğunluğu fonksiyoneli $E^x(\rho)$ değiş-tokuş fonksiyoneli, $E^c(\rho)$ ise korelasyon fonksiyoneli gösteren terimlerdir. Bu iki terimde iki farklı tipte olabilir. Bu durum E_{xc} formunun tam olarak bilinmemesine sebep olur. Değiş-tokuş korelasyon fonksiyonelinin tam olarak bilinmediği durumlarda yaklaşık fonksiyoneller malzemelerin fiziksel özelliklerinin tanımlanmasını sağlar (Düz 2018). DFT hesaplamaları

Schrödinger denkleminin tam çözümlerini vermez. Fakat Kohn-Sham denklemlerinin en doğru şekilde çözümlemeleri DFT'nin başarısını arttırmaktadır. En doğru çözümlemeler için saf DFT yöntemleri bir değiş-tokuş fonksiyonunu korelasyon fonksiyonuyla eşleştirerek tanımlar (Cınaklı 2022). Kohn-Sham yaklaşımı YYY (Yerel Yoğunluk Yaklaşımı) ve GGY (Genelleştirilmiş Gradient Yaklaşımı) kullanılarak sağlanabilir. Bu yaklaşımlar sayesinde başarılı sonuçlar elde edilmesi DFT'ye olan ilginin artmasını sağlamıştır (Erkişi 2015).

Yoğunluk Fonksiyonel Teori taban durumundaki elektronik enerjiyi hesaplamak için belirli bir konumdaki atom veya iyon topluluğunu kullanılır. Hellmann-Feynman Teoremi ile de atom veya iyonlara etki eden kuvvetleri hesaplanmaktadır. Atomlar arasındaki potansiyeller bilindiği durumda DFT ile atom veya iyonlara etki eden kuvvetleri hesaplanabilir. Ab-initio moleküler dinamik (AIMD) yöntemleri, Moleküler dinamik yörüngesinde üretildiğinde elde edilen elektronik yapı hesaplamalarından gelen kuvvetleri hesaplamayı mümkün kılar (Düz 2018). AIMD yönteminin temelini DFT oluşturmaktadır (Hohenberg and Kohn 1964; Kohn and Sham 1965). Bu teoriye dahil olan çoğu yöntem AIMD ile Kohn-Sham (KS) yörüngesel gösterimini bir arada kullanarak küçük boyutlu sistemler için çok kısa süren (yaklaşık birkaç on pikosaniye) simülasyonlar gerçekleştirebilir. Hohenberg-Kohn (HK) gösterimi ile de büyük sistemler için yüzlerce pikosaniye sürecek süreler ile performans simülasyonları için çalışılır. Ab initio yöntemi (AIMD) çok ilgi gören bir hesaplama olup çalışılan sisteme ait özellikleri belirlemede oldukça başarılıdır. Bunun sebebi hesaplamalar yapılırken atom numarasından başka veriye ihtiyaç duyulmamasının yanında parametrenin de serbest olmasından kaynaklanmaktadır (Düz 2018). İlk başarılı Ab-initio hesaplaması Car ve Parrinello tarafından yapılmıştır. Car ve Parrinello, bir düzlem-dalga baz seti üzerinde çalışmışlardır (Car and Parrinello 1985). Bu set için elektronik dalga fonksiyonları üzerinden Hamiltoniyeni 37'yi hesaplamak için bir çözüm yolu önermişlerdir. Onlar bu öneriyi yaparken Kohn-Sham enerji fonksiyonelinin elektronik taban durumunda minimum seviyede olması gerektiği doğruluğunu kullanmışlardır (Ovruksky *et al.* 2013). Bu çalışma baz alınarak en düşük seviyede enerji fonksiyoneli için yeni algoritma ve metotlar geliştirilmiştir.

Maddenin temel özelliklerini anlamak, çözümlemek ve kontrol etmek fizik biliminde temel hedeftir. Schrödinger Denklemi atom ve moleküllerin kuantum davranışlarını tanımlayan temel bir denklemdir. Bu denklemi çözmede Yoğunluk Fonksiyonel Teori başarılı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Birden çok elektrona sahip sistemlerin temel durum özelliklerini belirlemede bu teori kullanılmaktadır. Uyarılmış durumlar içinde kullanılan DFT temel durum özelliklerini belirlemede çok daha iyi sonuçlar vermektedir.

DFT bazı çalışmaların deneysel olarak yapılmasının çok zor veya imkânsız olduğu durumlarda bu çalışmaları gerçekleştirmemize olanak sağlamaktadır. Bir molekülü oluşturan atomların arasındaki bağ uzunlukları gibi fiziksel bir problemi deneysel olarak çözmek yerine Yoğunluk Fonksiyonel Teori kullanılabilir. Ayrıca çok yüksek basınç veya çok yüksek sıcaklık altında yapılması gereken olaylarda DFT’yi tercih etmek daha yararlı olacaktır (Yücel 2018). DFT’nin başarılarının yanı sıra bazı başarısızlıkları ve sınırlamaları da vardır.

Hohenberg-Kohn teoremleri

1964 yılında Hohenberg ve Kohn tarafından DFT üzerine iki teorem ispatlanmıştır. İlk teorem; Schrödinger denkleminde elde edilen taban seviye enerjisi elektron yoğunluğunun tek bir fonksiyoneldir (Sholl *et al.* 2012). Fonksiyon değişkenleri kullanarak bunlardan bir sayı üretilir. Fonksiyonel ise fonksiyonu kullanır ve kullandığı fonksiyondan bir sayı üretir. Fonksiyon $f(x)$ ile gösterilirse, fonksiyonel ise $F(f)$ ile gösterilebilir (Hohenberg and Kohn 1964).

Bir dış potansiyel $v(r)$ içerisinde etkileşimde olan N tane elektrona sahip bir sistem için $v(r)$, taban durum elektron yoğunluğu $n(r)$ ’nin tek bir fonksiyoneldir. Taban durum elektron yoğunluğu $n(r)$ sistemin Hamiltoneyi enerji ve dalga fonksiyonu ile ilişkilidir (Yavuz 2018).

Elektron yoğunluğunun fonksiyoneli olarak tanımlanan sistemin enerji değeri,

$$E[n] = T[n] + V_{ne}[n] + V_{ee}[n] \quad (28)$$

$$E[n] = \int n(\vec{r})v(\vec{r})d\vec{r} + F_{HK}[n] \quad (29)$$

şeklinde yazılabilir. Denklem 29’da ilk terim dış alan ile etkileşimi, ikinci terim ise Hohenberg-Kohn tarafından tanımlanan evrensel fonksiyoneli gösterir. $F_{HK}[n]$ evrensel fonksiyoneli kinetik enerji ile elektron-elektron etkileşim enerji fonksiyonellerini kapsar ve;

$$F_{HK}[n] = T[n] + V_{ee}[n] \quad (30)$$

olarak yazılır. Bu $3N$ -tane değişkenli dalga fonksiyonu yerine üç uzaysal koordinata sahip elektron yoğunluğu ile Schrödinger denkleminin çözülmesinin mümkün olabileceği anlamına gelmektedir (Tsolakidis *et al.* 2004).

Hohenberg-Kohn tarafından ispatlanan ilk teorem Schrödinger denklemini çözebilmek için bir elektron yoğunluğu fonksiyonelinin var olduğu ancak bu elektron yoğunluğu fonksiyonelinin gerçekte ne olduğu ile ilgili bilgi veremez (Yücel 2018). İkinci teorem: Hohenberg-Kohn teoremi ise toplam enerjiyi minimum düzeye indiren elektron yoğunluğu

Schrödinger denkleminin tam çözümüne karşılık gelen doğru elektron yoğunluğudur (Yavuz 2018). Bu elektron yoğunluğu Euler eşitliği ile gerçekleştirilir.

$$\mu = v(\vec{r}) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta n(\vec{r})} \quad (31)$$

Burada μ , Lagrange çarpanıdır. Euler denklemi aşağıda verilen sınır şartı ile uyumlu içerisinde.

$$\int n(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (32)$$

Euler denkleminin tüm çözümleri için enerji değerleri minimize olur (Yavuz 2018). Yoğunluk Fonksiyonel Teori'nin genel özelliklerini Hohenberg ve Kohn ortaya koymuştur. Doğru elektron yoğunluğunun ve tanımlanan fonksiyonellerin nasıl olması gerektiği ve bu elektron yoğunluklarının çözümleri Kohn-Sham tarafından çalışılmış ve geliştirilmiştir (Kohn and Sham 1965).

Kohn-Sham yaklaşımı

Kohn-Sham 1965 yılında Yoğunluk Fonksiyonel Teori'nin uygulanabilirliğine pratik bir yaklaşım getirmişlerdir. Kohn-Sham yaklaşımı çok elektronlu sistemlerin taban durum yoğunluklarının çözümü için Hartree-Fock yaklaşımına benzer ancak değişim ve kolerasyon etkilerinde içerisinde bulunduran öz uyumlu denklemler için bir formülasyon içerir. Bu yaklaşımdaki mevcut formülasyon etkileşim içerisinde olan elektronlar sistemini etkileşmeyen yapay bir sisteme dönüştürür. Böylece elektronların etkin bir potansiyel ile hareket etmesi sağlanır ve bu potansiyele “Kohn-Sham tek-parçacık potansiyeli” denir (Horoz 2014).

Schrödinger denklemine benzer yazılabilen Kohn-Sham denkleminin tek farkı tek-elektron dalga fonksiyonlarına sahip olmasıdır. Kohn-Sham tek elektron denklemlerinin bir araya getirilmesiyle oluşan denklemler sistemini çözerek gerçek elektron yoğunluğunun bulunacağını göstermişlerdir. Buna göre Kohn-Sham denklemi;

$$\left[\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) + V_H(r) + V_{XC}(r) \right] \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r) \quad (33)$$

gibi yazılır. Burada parantez içerisinde olan ilk terim elektronların kinetik enerjisi, ikinci terim elektron ve çekirdek gruplarının arasındaki etkileşme enerjisi, üçüncü terim ise Hartree potansiyelidir ve denklem 34’de verilmiştir.

$$V_H(r) = e^2 \int \frac{n(r')}{|r - r'|} d^3r' \quad (34)$$

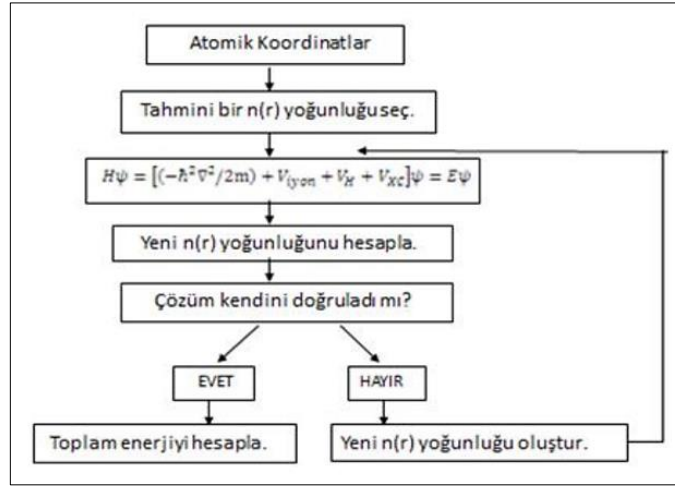
Denklem 34'te e elektron yükü, r ve r' konum vektörler, $n(r')$ elektron yoğunluğu, d^3r' integral sabitidir. Hartree potansiyeli bir sistemde çözülen elektron ve sistemdeki diğer bütün elektronların meydana getirdiği toplam elektron yoğunluğu arasındaki Coulomb itmesidir. Dördüncü terim ise değiş-tokuş ve korelasyon potansiyelidir. Bu potansiyel değiş-tokuş korelasyon enerjisinin fonksiyonel türevi olup bağıntısı 35'te verilmiştir.

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}(r)}{\delta n(r)} \quad (35)$$

Değiş tokuş- korelasyon enerjisinin tam olarak bilinmesi mümkün olmadığı için Kohn-Sham denklemlerini çözerken zorluk oluşturmaktadır. Bu sorunu çözmek için çeşitli yaklaşımlardan faydalanılmaktadır. Kohn-Sham denklemleri kullanılarak sisteme ait elektron yoğunluğu hesaplanır.

Kohn-Sham denklemleri öz uyumlu denklemlerdir ve dikkate alınması gereken iki önemli noktası vardır. Birincisi Kohn-Sham eşitliklerinde tek parçacıklı dalga fonksiyonları ve tek parçacığın enerjisi elektron dalga fonksiyonu elektron enerjisi değildir. Bunlar fiziksel anlamları olmayan matematiksel fonksiyonlardır. Yalnızca yarı parçacıklar hesaplanarak elde edilen toplam taban durum yoğunluğu reel taban durum yoğunluğuna eşittir.

İkinci önemli nokta ise Kohn-Sham hamiltonyeni, Hartree ve değiş-tokuş korelasyon terimi ile ortaya çıkan elektron yoğunluğuna bağlıdır. Diğer taraftan tek parçacıklı dalga fonksiyonları elektron yoğunluğu hesaplanması için gerekli olup bu denklemler kendi kendilerini doğrulayarak çözülebilirler. Bu yüzden bu denklemlere kendini doğrulayabilen (Self-Consistency) Kohn-Sham eşitlikleri adı verilir (Kohn and Sham 1965). Kohn-Sham eşitliklerin çözümüne ait algoritma diyagramı Şekil 9'da verilmiştir (Payne *et al.* 1992; Sütü 2008; Zhang *et al.* 2015).



Şekil 9. İterasyon yöntemi akış diyagramı.

Değiş tokuş korelasyon fonksiyoneli

Schrödinger denkleminin ait taban durum enerjisinin çok cisim problemi çözülerek bulunması mümkündür. Bu konuda Hohenberg, Kohn ve Sham yaklaşımları tek parçacık denklem setinin çözülerek beklenen taban durum enerjisine ulaşılabilirliğini, taban durum enerjisine ise enerji fonksiyoneli enerjisini minimize ederek yaklaşmanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Burada önemli bir nokta vardır ki o da Kohn-Sham denkleminin çözülebilmesi için büyük bir önem taşıyan ve bilinmeyen herşeyi içeren değiş tokuş ve korelasyon fonksiyonunun bilinmesi gerektirir. Değiş tokuş korelasyon fonksiyonu;

$$E_{XC} = E_X + E_C \quad (36)$$

şeklinde yazılabilir. Burada E_X değiş tokuş, E_C ise korelasyon ifadesidir. Değiş-tokuş ve korelasyon enerjilerinin her biri yoğunlukla parçacık başına enerji, ϵ_x ve ϵ_c terimleri cinsinden yazılabilir. Böylece E_{XC} enerjisi,

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_x[\rho(r)] dr + \int \rho(r) \epsilon_c[\rho(r)] dr \quad (37)$$

şeklinde yazılabilir. E_{XC} tam biçimi bilinmediğinden değiş tokuş korelasyon fonksiyonunun belirlenmesi için farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kullanılan yaklaşımlardan Yerel Yoğunluk Yaklaşımı (YYY) ve Genelleştirilmiş Gradient Yaklaşımı (GGY) en çok bilinen yaklaşımlar olup sık sık kullanılmaktadır.

Yerel yoğunluk yaklaşımı (YYY)

Hohenberg-Kohn Teoremi ile varlığı kesin olarak bilinen değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli doğru ve tam bir şekilde belirlemek için en sık kullanılan yaklaşım Yerel Yoğunluk Yaklaşımıdır. YYY tüm değiş-tokuş korelasyon fonksiyonellerinin temelini

oluşturmaktadır. Tam doğru sonuçlara götüren bu YYY yaklaşımının hesaplama kolaylığında dikkat çekmektedir.

Değiş-tokuş korelasyon fonksiyonelinin tam halinin türetilmesinde homojen elektron gazı durumu kullanılmıştır. Elektron yoğunluğu uzaydaki tüm noktalarda sabittir. YYY yaklaşımında bir molekül veya katı içerisindeki her bir nokta belirli bir elektron yoğunluğuna sahip olarak kabul edilir. Her bir noktadaki elektron çevresinde diğer elektronlar ile çok cisim etkileşmeye maruz kalır. Uzayda her bir her nokta için değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli homojen elektron gazı aynı noktadaki elektron yoğunluğu ile birlikte yerel olarak hesaplanır (Horoz 2014). Yerel Yoğunluk Yaklaşımı değiş-tokuş korelasyonunun temeline dayanmaktadır. Ayrıca yoğunluk dağılımı hızla değişiklik göstermez (İyigör 2016). YYY'de bir molekül veya katının değiş-tokuş korelasyon enerjisi aşağıdaki denklem (38) ile ifade edilir.

$$E_{XC}^{LDA}[n] = \int n(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(n) d\vec{r} \quad (38)$$

Burada $\varepsilon_{xc}(n)$ niceliği $n(r)$ yoğunluklu homojen bir elektron gazı için parçacık başına değiş-tokuş korelasyon enerjisidir. Değiş-tokuş korelasyon enerjisine karşılık gelen değiş-tokuş korelasyon potansiyeli ise;

$$V_{XC}^{LDA}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{XC}^{LDA}}{\delta n(\vec{r})} = \varepsilon_{xc}\left(n\left(\vec{r}\right)\right) + n(\vec{r}) \frac{\partial \varepsilon_{xc}(n)}{\partial n} \quad (39)$$

şeklinde verilir. Burada yaklaşık değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli tanımlayabilmek için yalnızca YYY kullanılır ve bu sebeple Yerel Yoğunluk Yaklaşımı olarak adlandırılmaktadır. YYY yaklaşımı ile KS denklemleri tam olarak tanımlanmasına rağmen gerçek değiş-tokuş korelasyon fonksiyoneli kullanılmadığından bu denklemlerin hesaplamalarından elde edilen sonuçların doğru sistemin yerini tutan Schrödinger denklemine tam bir çözüm veremeyeceği göz ardı edilmemelidir.

Yerel Yoğunluk Yaklaşımında yoğunluğun bölgesel olarak homojen elektron gazı gibi davranacağı varsayılır. Aynı zamanda yoğunluk yavaşça değişen bir fonksiyon olarak nitelendirilebilir. Bu varsayımlar çoğu katı malzeme içerisinde değerlik elektron yoğunluğunun çok yavaş değiştiği için katılarda değiş-tokuş korelasyon fonksiyonelinin başarısını göstermektedir. Fakat atom ve moleküllerde elektron yoğunluğu katı malzemelerdeki gibi yavaşça değişim göstermez. Bu da YYY'nin atom ve moleküller için başarısızlığını ortaya koymuştur (Sholl *et al.* 2012).

Genelleştirilmiş gradyent yaklaşımı (GGY)

Yerel Yoğunluk Yaklaşımı'nın başarısı yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Yoğunluk Fonksiyonel Teori için güvenilir çözümler veren Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşımı (GGY) en çok bilinen yaklaşım olup yapılan birçok çalışmada kullanılmaktadır. Bu yaklaşım değiş-tokuş ve korelasyon enerjilerinin yalnızca elektron yoğunluğuna değil elektron yoğunluğu ve elektron yoğunluğunun gradyentine bağlı olduğunu göstermiştir. GGY'nin genel ifadesi,

$$E_{XC}^{LDA}[n] = \int F_{XC} \left[n(\vec{r}), \left| \nabla n(\vec{r}) \right| \right] d\vec{r} \quad (40)$$

şeklindedir. Burada $n(r)$ elektron yoğunluğunu $|\nabla n(r)|$ elektron yoğunluğu gradyentini ifade eder. Denklem 40'da verilen elektron yoğunluğu gradyenti birçok farklı yol ile elde edilip bir genelleştirilmiş gradyent fonksiyoneli içine dâhil edilir. Bu durum çok sayıda GGY fonksiyonelinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu konuda birçok fonksiyonel bulunmasına rağmen bunlar içerisinde hangisinin daha iyi olduğu konusunda net bir bilgi yoktur (Perdew 1986; Becke 1988; Lee *et al.* 1988; Perdew *et al.* 1992; Perdew and Wang 1992; Perdew *et al.* 1996; İyigör 2016).

Yoğunluk Fonksiyonel Teori için çok önemli bir yere sahip olan Yerel Yoğunluk Yaklaşımı spin polarizasyonu hesaba katılan hesaplamalarda başarısı düşük seviyelerde iken Genelleştirilmiş Gradyent Yaklaşımı manyetizasyonu deney sonuçlarına yakın şekilde elde eder. Ayrıca büyük örgü sabitine ve düşük bağlanma enerjisine sahip olan sistemlerde GGY'nin daha doğru sonuçlar verdiği ortadadır.

Temel setler

Elektronik yapı hesaplamalarının amacı bir moleküle ait olan özellikleri matematiksel olarak çözümlenmektedir. Bu özelliklerin en önemlileri arasında moleküler orbitaller yer alır. Moleküler orbitallerin oluşturulabilmesi için moleküldeki atomik orbitallerin lineer kombinasyonları bir araya getirilir ve o molekülün temel kümeleri oluşturulur. Temel setler atomik ve moleküler orbitallerin matematiksel denklemleri olarak ifade edilebilir (Bilkan 2016). Teorik hesaplama yapmak bir teorik model ve bir temel set kombinasyonu ile mümkündür. Hesaplamalarda kullanılan her bir model ve temel set çifti Schrödinger denkleminde farklı yaklaşımları kasteder. (Foresman and Frish 1996).

Gaussian programları içerdikleri fonksiyonların tipi ve sayısına göre sınıflandırılabilen temel setlerin kullanımını bizlere sunar. Bir moleküler yapıdaki her bir atom için temel

fonksiyon tanımlamada temel setler kullanılır. Tanımlanan temel fonksiyonlar ise gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonlarından meydana gelir. Sıkıştırılmış fonksiyonlar bileşen gaussian fonksiyonlarının primitif fonksiyonları olarak isimlendirilir (Kuş 2007).

Genel bir ifade ile elektronların bulunabileceği yerleri matematiksel olarak hesaplayan sayılar tablosuna temel setler adı verilir (Foresman and Frish 1996). Moleküler yapı hesaplamalarında moleküldeki her bir atoma bir grup baz fonksiyonu karşılık getirilerek baz setleri oluşturulur. Baz fonksiyonları Slater–Tipi Orbitalerin (STO) ve Gaussian–Tipi Orbitalerin (GTO) lineer kombinasyonlarından seçilebilir.

STO sıklıkla iki atomlu molekül yapılarında kullanılırlar. Hidrojen atomu ve diğer tek elektronlu iyon atomlar için Schrödinger denklemi çözümü ile elde edilen fonksiyonlar kullanılarak Slater–Tipi Orbitaler oluşturulur. Bu orbitaler küresel simetrik elektron dağılımına sahip atomik orbital tanımlamada oldukça iyi sonuçlar vermelerine rağmen eksensel simetrideki elektron dağılımına sahip molekül orbitallerinin oluşturulmasında aynı başarıyı gösterememektedirler (Göcen 2018). Moleküler orbital hesaplamasında Slater–Tipi Orbitalerin kullanımı matematiksel olarak uygun olmadığından bu tür hesaplamalarda daha fazla sayıda fonksiyon gerektiren Gaussian–Tipi Orbitaler kullanımı tercih edilir (Kuş 2007). Gaussian–Tipi orbitaler molekül için elektron yoğunluğunu gerçek durumlara getirebilmektedir. Moleküler orbitalerin çözümülenmesinde çok sayıda temel set önerilmiş olup bunlardan en önemlileri; minimal temel setler, split valans temel setler, kutuplanmış temel setler ve difüz temel setler olarak sıralanabilir (Bilkan 2016).

Minimal temel setler

Minimal temel setler moleküler orbitalerin en temel durumlarının tanımlanmasını sağlar. Moleküler orbitaleri daha detaylı tanımlamak için genişletilmiş temel setler kullanılır. Minimal temel setler için değişmez büyüklükte olan atomik tipi orbitaler kullanılmakta olup b STO-3G örneği verilebilir. 3G; Gaussian, STO; Slater Tipi Orbital, STO-3G; Gaussian fonksiyonlu Slater orbitali anlamına gelir. STO-3G temel seti her bir slater orbitalinin 3 gaussian fonksiyonunun lineer kombinasyonundan oluştuğunu gösterir. Minimal temel setlerin elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlamadaki başarısızlıkları gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır.

Genel olarak özetleyecek olursak her atom için ihtiyaç duyulan minimum sayıda temel fonksiyon içeren setler minimal temel setlerdir. Bu setler periyodik tablonun sonundaki atomları içeren bileşikler için kullanıldıklarında olumsuzluklar oluşturmaktadır. Tablo sonundaki atomlar diğer atomlara göre daha fazla elektron taşımalarına rağmen periyodik

tablonun başındaki atomlarla aynı temel fonksiyonlar ile tanımlanmaktadırlar. Minimal temel setlerin elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlayamaması da bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Split valans temel setler

Split valans temel setler bir molekülün enerjileri ve özellikleri ile ilgili minimal temel setlere göre daha kesin sonuçlar verirler. 3-21G, 6-31G ve 6-311G temel setleri split-valans temel setler grubunda en fazla kullanılan setlerdir (Hehre *et al.* 1986).

Split temel setler 6-31G gösteriminde 6 temel fonksiyondaki Gaussian ilkel fonksiyonlarının sayısı, 31 ise değerlik orbitallerinin iki zetalı olduğunu ifade eder. Minimal temel setler ile split temel setler arasındaki fark split temel setlerin orbitallerin büyüklüklerini de hesaba dâhil edebilmesidir. Örneğin; 2s orbitali, 1s'ye göre daha büyüktür ve split temel setler ile yapılan hesaplarda bu durum özellikle dikkate alınmaktadır (Bilkan 2016).

Kutuplanmış temel setler

Kutuplanmış temel setler bir atomun taban durumunu ifade etmek için kullanılır. Orbitallere gerekenden daha fazla açılal momentum eklendiğinde orbitallerin şekillerinde farklılıklar meydana gelir. Bazı büyük temel setler atomların periyodik tabloda bulundukları yerlere göre farklı polarizasyon fonksiyonları kullanır. Örneğin 6-311G (3df, 2df, p) temel seti periyodik tabloda ikinci ve daha yüksek sıradaki ağır atomlara 3d fonksiyonu ve 1f fonksiyonu, ilk sıradaki ağır atomlara 1f ve 2d fonksiyonları, hidrojen atomlarına ise 1p fonksiyonu eklenir (Foresman *et al.* 1993).

Polarizasyon fonksiyonları karbon atomları için d, hidrojen atomları için p ve geçiş metalleri için f isimlerini alırlar. Buna 6-31G(d) ve 6-31G(d,p) temel kümeleri örnek verilebilir. 6-31+G(d) temel seti 6-31G(d) temel setinin ağır atomlarına difüz fonksiyonların eklenmiş hali olup 6-31++G(d) ise hidrojen atomlarında difüz fonksiyonların eklendiğini gösterir (Jensen 1999).

Difüz temel setler

Difüz temel setler moleküler yapı hesaplamalarında diğer setlerden farklı olarak uyarılmış durumları da dikkate almaktadır. Anyonlar (moleküler bağda ortaklaşa kullanılmamış elektron çiftleri içeren moleküller) uyarılmış seviyedeki sistem durumlarına difüz fonksiyonların dâhil edilmesiyle yörüngelerin uzayda daha geniş bir bölge işgal etmelerine sebep olur. Baz kümelerine difüz fonksiyonların dâhil edilmesi “+” veya “++” işaretler kullanılarak ifade edilir. “+” işareti hidrojen atomu dışında kalan diğer ağır atomlar

için difüz fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini, “++” işareti ise hem ağır atomların hem de hidrojen atomunun difüz fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini gösterir. Buna örnek olarak 6-31+G ve 6-31++G temel kümeleri verilebilir (Jensen 1999; Atkins and Friedman 2011).

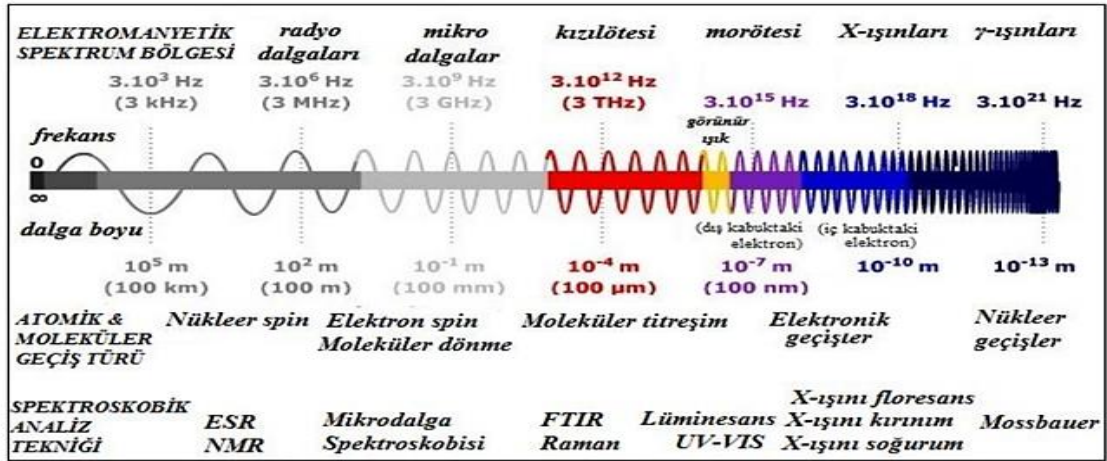
Özetlemek gerekirse temel setlerin nasıl okunacağını bilmek önemlidir. k-nlmG temel set split-valans tipi temel set olarak bilinmektedir. Bu gösterimde k iç kabuktaki elektronların kaç tane ilkel gaussian tipi fonksiyon ile temsil edildiğini gösterirken nlm hem valans orbitallerinin kaç yarıldığını hem de bunların kaç tane ilkel gaussian fonksiyonu ile temsil edildiğini göstermektedir. Gösterimde sadece nl var ise ikili yarıлма, nlm var ise üçlü yarıлма dikkate alınmalıdır. Temel set gösteriminde G’den önce difüz fonksiyonlar için + veya ++, polarize fonksiyonları belirtmek için de G’den sonra parantez içinde d, df, p, pd harfleri kullanılmaktadır (Göcen 2018).

Yarı deneysel (Semi-empirical) metotları

Yarı deneysel metotlar Schrödinger denklemini temel alır. İncelenen moleküler sistem için uygun parametreler kullanıldığında Schrödinger denkleminin yaklaşık çözümü ile doğru sonuçlar elde edilmektedir. Moleküler sistemdeki tüm orbitaller küresel simetrik kabul edilir ve sadece valans elektronları dikkate alınmasından dolayı Ab-initio metotlarına göre hesaplama süresi daha kısadır. Fakat moleküler mekanik yöntemle göre daha yavaştır. Bunun sebebi moleküler mekanik yöntemde çalışan sistemler için tüm parametrelerin uygunluğunun gerekli olmasıdır. Yarı deneysel metotlar küçük molekül yapılar için kullanılabileceği gibi büyük moleküler yapılar için de kullanılabilir (Açıkgöz 2021). MNDO, AM1, PM3-5-6, SAM1 yöntemleri yarı deneysel metodlar için örnek verilebilir. Bu yöntemler Cache, Mopac ve Spartan ve Gaussian gibi benzer programlara yerleştirilmiş şekilde bulunurlar (Parlak 2009).

Moleküler Spektroskopik Analiz Sistemleri

Elektromanyetik ışıma ile madde arasındaki etkileşimler farklı spektroskopik yöntemler kullanılarak incelenir. Spektroskopik yöntemler elektromanyetik dalga-madde etkileşimi sonucu ortaya çıkan emisyon, absorpsiyon, saçılma ve lüminesans olaylarına dayanır (Öztürk 2011). Işın emisyonu emisyon spektroskopisi (X-ışınları, mor ötesi, görünür, elektron, Auger), floresans, fosforesans ve lüminesans (X-ışınları, mor ötesi ve görünür) yöntemleri ile ışın absorpsiyonu fotometri ve spektrofotometri (X-ışınları, mor ötesi, görünür, kızılötesi), nükleer manyetik rezonans, fotoakustik spektroskopisi ve elektron spin rezonans spektroskopisi yöntemleri ile ışın saçılması türbidimetri, nefelometri ve Raman yöntemleri ile ışın kırılması refraktometri ve interferometri yöntemleri ile ışın difraksiyonu ise X-ışınları ve elektron difraksiyon yöntemleri ile analiz edilir.



Şekil 10. Elektromanyetik spektrum.

Spektroskopi birkaç grupta incelenmektedir. Bunlar;

1. Çalışmanın düzeyine göre atomik spektroskopi ve moleküler spektroskopi,
2. Soğurma ve emisyon özelliğine göre absorpsiyon spektroskopisi ve emisyon spektroskopisi,
3. Radyasyon türüne göre ise radyo dalgası, mikrodalga, kızılötesi, görünür, morötesi, X-ışını ve gama spektroskopisidir.

Moleküler spektroskopi moleküller arasındaki bağların titreşim hareketleri ile gerçekleşen elektromanyetik ışımaya sonucu oluşan soğurma ve saçılma olaylarına bağlı moleküler bileşen analizinde kullanılmaktadır (Skoog *et al.* 1998). Moleküller elektronik yapıda titreşim yapıları ve dönüleri ile ilişkili olarak spektral veriler var olup bu veriler molekülün enerjisi değişirken fotonun soğurma, yayılım ve saçılmaya uğramasıyla meydana gelmektedir. Elde edilen spektral veriler birçok farklı teknik ile kaydedilebilmektedir. Böylece bir molekülün başta elektronik yapı özellikleri olmak üzere konformasyonel özellikleri, kuvvet alanı, kimyasal aktifliği, titreşim hareketleri, dönü ile ilgili özellikleri ve moleküller arasında gerçekleşen etkileşimler yorumlanabilmektedir. Tüm bu özellikleri belirlemede “Moleküler Spektroskopik Yöntemler”, “Kırınım Yöntemleri” ve “Rezonans Yöntemleri” kullanılmaktadır (Balci 2003).

Mikrodalga bölge ve görünür bölge arasında olan spektral bölge içerisinde çalışan deneysel moleküler spektroskopik yöntemlerin tamamı saçılma veya soğurma olaylarını temel alır. Fakat inceledikleri moleküler özellikler ve ölçüm teknikleri açısından farklı olan bu yöntemler 4 farklı şekilde sıralanmıştır (Şale 2015);

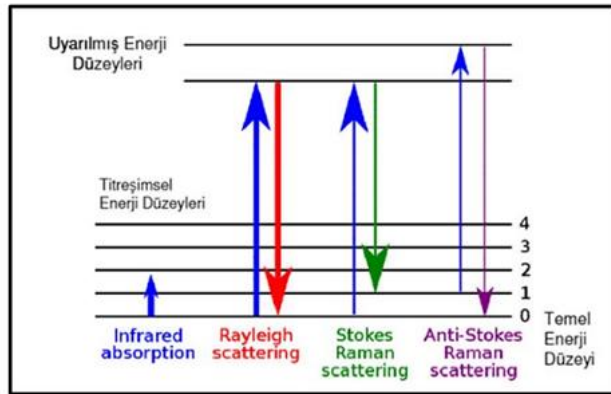
1. Optik (Görünür Bölge) Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi),
2. Kırmızı-Altı (IR) Spektroskopisi (Soğurma Spektroskopisi),

3. Raman Spektroskopisi (Saçılma Spektroskopisi),
4. Mikrodalga Spektroskopisi (Soğurma spektroskopisi).

Moleküler spektroskopik yöntemler birbirini tamamlayıcı özellik gösterirler. IR ve Raman spektroskopileri titreşim enerji düzeyleri arasındaki geçişler, moleküllerin simetri özellikleri, kuvvet alanı ve grup titreşimleri ile ilgili, optik spektroskopisi moleküllerin elektronik enerji düzeyleri arasındaki geçişler ve kararlı konformerlerinin sayıları ile ilgili, mikrodalga spektroskopisi dönü enerji düzeyleri arasındaki geçişler, moleküllerin geometrik yapıları ve eylemsizlik momentleri ile ilgili bilgi veren yöntemlerdir. Bu çalışmada kullanılacak olan moleküler spektroskopiler hakkında bilgi vermek yararlı olacaktır.

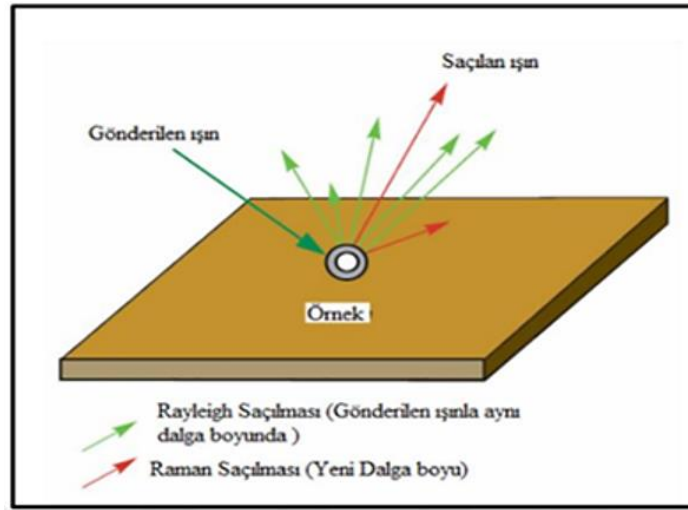
Raman spektroskopisi

Bir molekül ile etkileşen ışığın dalga boyu ve etkileşme sırasında saçılan ışığın dalga boyu arasındaki farklarını ölçen analiz tekniği Raman spektroskopisi, bu dalga boyları arasındaki farklar ise Raman kayması olarak isimlendirilmektedir. Raman spektroskopisi moleküllerdeki titreşim, dönme ve frekans geçişleri hakkında bilgi vermektedir.



Şekil 11. Raman saçılması ile moleküllerin titreşim enerji düzeyleri.

Raman Spektrometresi monokromatik ışın temelli güçlü lazer kaynağının bir numune üzerine gönderilmesi sonucu saçılan ışının belirli bir açıdan ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Işık saçılırken saçılan ışığın enerjisi madde ile etkileşen ışığın enerjisine eşittir. Bu elastik saçılma olayına ‘Rayleigh saçılması’ denir (Harima 2002). Raman saçılmasına kıyasla Rayleigh saçılmasında şiddetli bir saçılmış ışık meydana gelir. Fakat Raman saçılmasında titreşim geçişleri hakkında bilgi edinilebilirken Rayleigh saçılması titreşim geçişleri hakkında bilgi vermez (Erdoğan 2017).



Şekil 12. Raman spektroskopisi çalışma prensibi.

FT-IR spektroskopisi

Kızılötesi (IR) absorpsiyon spektroskopisi numunenin üzerine IR ışınlarının gönderilerek belirli bir enerjide bu ışınların ne kadarının soğurulduğu esasına dayanmaktadır. Soğurulma olayı moleküldeki bağların titreşimi ve dönüşümleri için gerekli miktardaki dalga enerjisinin cihaz aracılığı ile gönderilmesi ile oluşur. Soğurulma spektrumunda bir sinyalin elde edildiği enerji incelenen numune molekülünün titreşim frekansını vermektedir. Kızılötesi ışıma enerjisi atomların bağlarının gücü, kütleleri ve molekül geometrisine bağlı olarak bağların titreşim genliklerini arttırmaya yeterli olmasına rağmen molekül bağlarının bozulmasına yeterli gelmez (Kırak 2020).

UV-Vis spektrofotometresi

Molekül içerisinde gerçekleşen elektronik geçişler sonucunda moleküllerin elektronik spektrumlarında bandlar meydana gelir. Elektronik spektrumundaki bir band bir veya daha fazla orbitaller arası elektronik geçişlerden oluşur. Elektronik geçişlere olanak veren ışıma dalga boyu mor ötesi ve görünür bölgeye karşılık gelir. Bunun sonucunda ise UV-VIS spektrumu elde edilir.

Elektronik spektrumda ve kimyasal tepkimelerde en yüksek ve en düşük enerjiye sahip moleküler orbital kritik öneme sahiptir. Bir molekül orbital en fazla katkı sağlayan atomik orbitalin özelliklerini taşımaktadır. Moleküler orbital yöntemleri sayesinde moleküler orbital enerjileri hesaplanabildiğinden ve bir moleküler orbitale en çok katkı sağlayan atomik orbitaller belirlenebildiği için moleküllerin elektronik spektrumları da tahmin edilebilmektedir (Sayin *et al.* 2014). Ayrıca zaman bağımlı yoğunluk fonksiyon teori (TD-DFT) ve zaman bağımlı Hartree-Fock (TD-HF) teori yöntemleri kullanılarak elektronik durumlar arası uyarma enerjileri

hesaplanabilir. Bu hesaplama sonucunda karmaşık yapıların elektronik spektrumları hakkında bilgi elde edilebilir (Kariyer 2016).

NMR spektroskopisi

NMR spektroskopisi kuvvetli bir manyetik alan içerisine yerleştirmiş moleküldeki bazı atom çekirdeklerinin radyo frekans alanında bulunan elektromanyetik ışınları absorblaması temeline dayanır ve moleküllerin yapı tayininde sıkça kullanılmaktadır. Absorbsiyon sonucu oluşan piklere karşı frekansların işaretlenmesi sonucu ile elde edilen grafik ise NMR spektrumu olarak adlandırılmaktadır. Diğer spektroskopik yöntemler elektronlar ile ilgiliyken NMR spektroskopisi çekirdek ile ilgilidir. Atom çekirdeğinin manyetik karakterine bağlı olarak bir moleküldeki hidrojen içeren grupların sayılarını ve bu gruplara komşu olan diğer grupların hidrojen sayılarını belirlemekte kullanılan bir yöntemdir. NMR, UV ve IR spektroskopileri molekülleri parçalamadıkları için analiz numuneleri tekrardan kullanılabilir.

X-ışınları difraksiyonu (XRD)

Atomik düzeyde olan yapıların tam olarak çözümlenmesi ancak maddelerin tanımlanması ve karakterizasyonu ile mümkündür. XRD bu işlemi yapmak için oldukça başarılı bir yöntemdir (Yıldırım 2009). Bu yöntem sayesinde malzemenin kristal yapıda olup olmadığı, ortalama tanecik boyutları, kristal kusurları ve kristal yönelimleri tespit edilerek malzemenin yapısı ile ilgili bilgilere ulaşmak mümkündür. İncelenecek olan yapı üzerine belirli bir açı ile gönderilen ışık demetlerinin malzemenin örgü düzlemleri üzerinden karakteristik açılarla saçılması yardımıyla oluşan spektrumdan elde edilir ve elde edilen pikler örgü içerisindeki atomik yerleşmelerin saptanmasını sağlar (Yahşi 2010).

Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskopisi (HR-TEM)

HR-TEM 1970'li yıllardan bu yana kullanılmakta olan bir karakterizasyon yöntemidir (Thomas and Midgley 2004). Bu yöntemde kristal malzemelerin tekli atom yapılarını veya ayrı ayrı atomik yapılarını incelenmek mümkündür. Çok geniş objektif açıklık ile kullanılan HR-TEM ile görüntüler görüntü düzleminde oluşan girişimlerden meydana gelir (Titus *et al.* 2019). Görüntü oluşumu faz kontrastına dayanır. Oluşan görüntü çözünürlükleri en yüksek 0,05 nm civarlarındadır (Zhou and Thompson 2009). Aynı zamanda HR-TEM diğer mikroskopik tekniklerden daha fazla malzeme bilgisi vermektedir (Mayeen *et al.* 2018). Nano boyutlu yapıları HR-TEM ile karakterize etmek oldukça verimli bir yöntemdir.

Zeta potansiyel ölçümü

Dağılma mekanizmaları ile ilgili ayrıntılı bilgi veren Zeta potansiyel ölçümü ile taneler arasındaki itme ve çekme değeri belirlenir. Belirli bir yüke sahip tane çözelti içerisinde bulunan karşı yükteki iyonları çeker ve bu tanenin yüzeyinde güçlü bir bağ yüzeyi oluşur. Bunun sonucunda yüklü tanenin yüzeyinden dışa doğru yayılmış bir yüzey oluşur. Yayılan bu yüzey içerisinde “kayma yüzeyi” diye bir sınır vardır. Yüklü tane ve onun çevresinde olan iyonların kayma yüzey sınırına kadar olan bölüm tek bir parçaymış gibi hareket eder. Bu kayma yüzeyindeki potansiyel Zeta potansiyelidir. Zeta potansiyel tanenin içinde bulunduğu sıvının içeriğinden ve tanenin yüzey yapısından etkilenebilir. Tanelerin polar sıvılar içerisindeki davranışlarını yüzeylerindeki elektrik yükü değil zeta potansiyel değerleri belirler.

Dinamik ışık saçılımı spektroskopisi (DLS)

Dinamik ışık saçılma spektroskopisi (DLS) seyreltik çözelti içerisindeki küçük parçacıklardan saçılan ışığın şiddeti ve değişiminin ölçülmesi temeline dayanır. Saçılan ışığın şiddetindeki değişim parçacığın hareketine ve buna bağlı olarak da parçacığın büyüklüğüne, sıcaklığına ve ortamın viskozitesine bağlıdır. Tanelerin polar sıvılar içerisindeki hareketlerini yüzeylerindeki elektrik yükü değil zeta potansiyel değerleri belirler. Dinamik ışık saçılımı spektroskopisi nanoparçacıkların su içerisindeki hidrodinamik çapı, zeta potansiyel ve polidispersite değerlerini ölçmek için kullanılan bir analiz yöntemidir.

Termogravimetrik analiz (TGA)

Termogravimetrik analiz nanomalzemeler boya, kaplama, lif, polimer, polimer, nanokompozitler ve filmler gibi malzemelerin kimyasal reaksiyonları esnasında kaybolan uçucu ve gazlı ürünlerin incelenmesinde çokça kullanılmaktadır. Ayrıca malzeme karakterizasyonu, organik ve inorganik içeriğin belirlenmesi gibi çeşitli uygulama alanlarında da kullanılmaktadır (Loganathan *et al.* 2017; Shojaei and Azhari 2018). TGA bir malzemeye ait termal denge analizinde kullanılmasının yanında malzeme kütlesinin sıcaklık veya zamanın bir fonksiyonu olarak inceleyen başarılı bir yöntemdir. Bu işlem yapılırken sıcaklık artırılır ve numunenin kütlesindeki değişimler kaydedilir. Kütlenin değişimini numunenin ağırlığı, hacmi, numunenin fiziksel yapısı, numune tutucusunun şekli ve bunların yanında işlemin gerçekleştirildiği atmosfer ve atmosfer basıncı gibi faktörler etkilemektedir (Loganathan *et al.* 2017).

Fiziksel özellikler ölçüm sistemi (PPMS)

PPMS manyetik malzemelerin ısı kapasitesi, manyetizasyonu, ısı iletimi ve elektrik iletkenliği gibi özelliklerinin belirlenmesinde kullanılan çok işlevli bir tekniktir. Bu teknik ile belirli sıcaklık aralığında ölçümler yapmak mümkündür. Aynı zamanda bu sistem ile numunelere manyetik alan uygulanabilmektedir.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Kullanılan alet ve cihazlar

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeler

Kimyasal Adı	Firma
Demir (III) Asetilasetonat	Sigma-Aldrich
Oleylamine, tech., 70%	Sigma-Aldrich
Dibenzil eter purum, %98.0	Sigma-Aldrich
Etanol	Isolab
n-heksan %95	Fisher Scientific
Verapamil HCl	Sigma-Aldrich
Diltiazem HCl	Sigma-Aldrich
Nikardipin HCl	Sigma-Aldrich
PLGA	Sigma-Aldrich
Kitosan	Sigma-Aldrich
PVA (poli-vinil alkol)	-
Diklorometan	-
PBS (Fosfat Tampon)	-

Metot

Kuantum kimyasal hesaplamalar

Geometrik optimizasyon molekül yapısının en kararlı durumunu veya en düşük enerjili geometrisini bulmak anlamına gelmektedir. Molekül geometrisi optimizasyonu sayesinde bir moleküle ait atomlar arasındaki bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral (düzlem dışı) açılar hesaplanabilir.

Bu tez çalışmasında Gaussian 09 programı kullanılarak KKB (diltiazem, verapamil ve nikardipin) ilaçların molekül geometrisinin optimizasyonu hesaplamaları yapılmıştır. Gaussian 09 programı teorik özelliklerin DFT'ye dayalı olarak hesaplanmasını mümkün kılmaktadır. Bu program moleküler sistemlerin farklı koşullar altında modellenmesini yapacak şekilde tasarlanmış olup sistemlerin moleküler yapıları, kararlı durumlarının enerjileri, titreşim frekansları ve birçok moleküler özellik için gaz ve çözelti fazında hesaplama yapmaya olanak sağlamaktadır. Bir sistemin dalga fonksiyonları ve kararlı durumlarının enerjileri Schrödinger denkleminin çözümleri ile verilir (Brouwer 1995). Program giriş verilerini hazırlamak ve çıktıların görselleştirilmesi GaussView 5.0 arayüz programı gerçekleştirilmiştir (Göcen 2018). Bu program sayesinde çok büyük yapıya sahip moleküllerin hızlı bir şekilde taslağı oluşturulabilmektedir. Ayrıca bu arayüz programı molekülleri büyütme, döndürme, öteleme ve hesaplama sonuçlarının farklı grafik metotları ile incelenmesine imkân sağlar. Moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyler, elektron yoğunluğu yüzeyler, atomik yükler ve

titreşim frekanslarına karşılık gelen normal modların animasyonları bu arayüz sayesinde grafiksel olarak görüntülenebilmektedir (Ölçer 2020).

Çalışmamızda gerçekleştirilen hesaplamalar için izole molekül modeli modeli baz alındı. Öncelikle molekülün en düşük enerji değerli geometrik yapısı elde edilerek yapılar optimize edildi. Ardından bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları gibi yapısal özellikleri belirlendi. Bu parametreler diğer spektroskopik özelliklerin belirlenmesinde kullanıldı. Böylece KKB ilaçlarının titreşim spektrumları (IR, Raman), proton ve karbon kimyasal kaymaları ve UV-Vis spektrumlarının yanı sıra birçok elektronik özelliği teorik olarak hesaplandı.

KKB spektroskopik analizi

Bileşiklerin FT–IR spektrumları iki farklı spektrometre ile kaydedildi.

1. Perkin-Elmer Spectrum One FT–IR spektrometresi (Kınaytürk 2016) kullanılarak oda sıcaklığında $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kaydedildi.
2. Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR spektrometresi ile $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında oda sıcaklığında KBr disk tekniği ile kaydedildi.

Raman spektrumu ise $4000\text{--}0\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde 532 nm lazer ile uyarılan Nd: YVO4 DPSS Raman Spektrofotometreli Thermo Scientific DXR Raman Mikroskobu kullanılarak alındı. ^1H ve ^{13}C ve DEPT NMR spektrumları Bruker AVANCE III 400 MHz NMR spektrometresi kullanılarak $19\text{--}21^\circ\text{C}$ 'de bir tetrametilsilan (TMS) göre kalorimetrede kloroform çözeltisi içinde alındı. UV-Vis analizleri için PG INSTRUMENT T80+ spektrofotometresi kullanılarak 199-400 nm dalga boyu aralığında ölçümler alındı.

İlaç salım çalışmaları

Çalışmanın deneysel kısmında Fe_3O_4 manyetik nanopartiküller sentezlendi. Sentezlenen manyetik nanopartiküllerin yapısal, morfolojik ve manyetik özellikleri uygun karakterizasyon teknikleri ile analiz edildi. Daha sonrasında nanopartiküller doğal (kitosan) ve sentetik (PLGA) polimerlere enkapsüle edildi. Enkapsülasyon işlemi sonrası doğal polimer ve sentetik polimere enkapsüle edilmiş iki adet nanopartikül elde edildi. Ardından kullandığımız KKB (diltiazem, verapamil ve nikardipin) ilaçlar bu yapılara yüklendi. Böylece ferrit nanopartiküllerlerin doğal ve sentetik polimerlere enkapsüle edildikten sonra birden fazla KKB ilaç molekülünün bu yapılara yüklenerek sonuçlarının literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

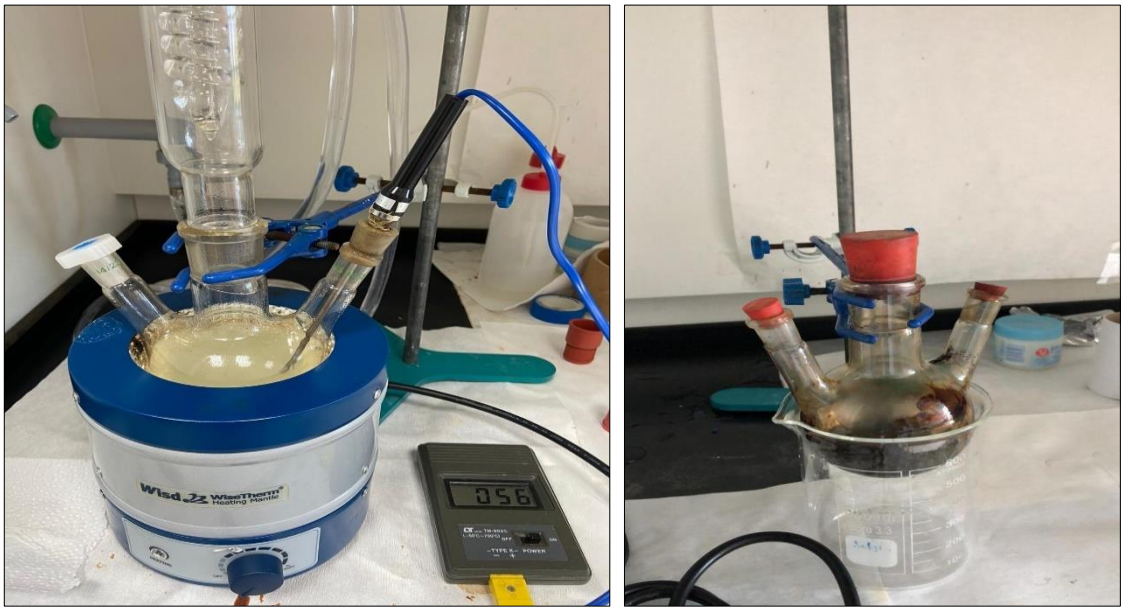
İlaç yüklenen yapıların karakteristik özellikleri incelendikten sonra her bir durum için karşılaştırılmalı analizleri yapıldı. Nihai olarak ilaç salım ve tutumunun her bir yapı için incelenmesi en iyi sonucun hangi nanopartikül ve polimer için elde edildiğinin belirlenmesini

sağlanmaya çalışılarak manyetik nanopartiküller aracılığı ile KKB ilaç taşınımının potansiyel kullanımı hakkında bilgi verildi.

Manyetik nanopartiküllerin sentezi

Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerin sentezi ile ilgili yöntemlere genel bilgiler kısmında yer verilmiştir. Bu çalışmada Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerin sentezlenmesi solvotermal yöntem ile gerçekleştirildi (Kandasamy *et al.* 2019). Solvotermal yöntemde ürünün (nanoparçacıkların) oluşumu için gerekli kimyasal reaksiyonlar yüksek sıcaklık ve basıncın muhafaza edildiği kapalı sistemlerde gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde nanoparçacıkların oluşumu sentezlenecek ürüne göre seçilmiş uygun öncüllerin yüksek kaynama noktasına sahip çözücü ortamlar içerisindeki kimyasal reaksiyonları sonucu gerçekleşir.

Manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıkların sentezi için 2 mmol (~0.706 g) $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 20 mL oleylamine (OM) üzerine eklenerek silika cam balon içerisinde ve nitrojen gaz akışı altında karıştırılarak ısıtıldı. Karışım çözeltisi ilk olarak nemi uzaklaştırmak için 120 °C’de daha sonra ~300 °C’lik geri akış sıcaklığında 1’er saat süreyle karıştırıldı. Geri akış sıcaklığında gerçekleşen kimyasal reaksiyonların sonucunda siyah renkli çözelti elde edildi. Bu işlemten sonra ısı kaynağı uzaklaştırılarak çözelti oda sıcaklığında soğutuldu. Katı manyetit nanoparçacıklar santrifüjleme yoluyla çözeltiden koparıldı ve uygun oranlarda hazırlanmış etanol/hekzan karışımıyla birkaç kez yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra toz nanoparçacıkların elde edilmesi için yıkanmış numune gece boyunca 40 °C’ye ayarlı etüvde atmosfer altında kurutuldu. Bu şekilde toz formda Fe_3O_4 nanoparçacıkların eldesi sağlanarak hava sızdırmayan örnek saklama kutuları içerisinde muhafaza edildi (Kandasamy *et al.* 2019).



Şekil 13. Fe_3O_4 nanoboyutlu parçacıkların sentezlenmesi.

Manyetik nanopartiküllerin karakterizasyonu

Solvotermal yöntem ile sentezlenen Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllerin yapısı ve kristallliği XRD değerlendirildi. Analiz için "Smart Lab XRD" sistemi kullanıldı. Manyetik nanoparçacıkların yapısını gözlemek için yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HR-TEM) olan FEI TALOS F200S TEM 200 kV kullanıldı. Nanoparçacıkların parçacık boyutları ve kümeleşme durumlarını belirlemek için DLS analizi yapıldı. Fe_3O_4 nanopartiküller suda disperse edildikten sonra 1 saat ultrasonik banyoda bekletilmiş olup, oda sıcaklığında ölçümler gerçekleştirildi. DLS analizi için Malvern CGS-3 sistemi kullanıldı.

Nanopartiküllerin yüzey yüklerinin belirlenmesi için Zeta Potansiyeli (mV) ölçüldü. Zeta potansiyel ölçümü için Malvern Zetasizer Nano ZPS cihazı kullanıldı.

Yapısal ve morfolojik karakterizasyonların tamamlanmasından sonra nanoparçacıkların manyetik özelliklerini belirlemek için manyetizasyon ölçümleri yapıldı. Nanoparçacıkların sıcaklık bağımlı (M(T)) ve manyetik alan bağımlı mıknatıslanma (M(H)) ölçümleri fiziksel özellikler ölçüm sistemi (PPMS, Quantum Design/PPMS DynaCool-9) kullanılarak gerçekleştirildi.

KKB ilaç moleküllerinin manyetik nanoparçacık katkılı polimerlere yüklenmesi

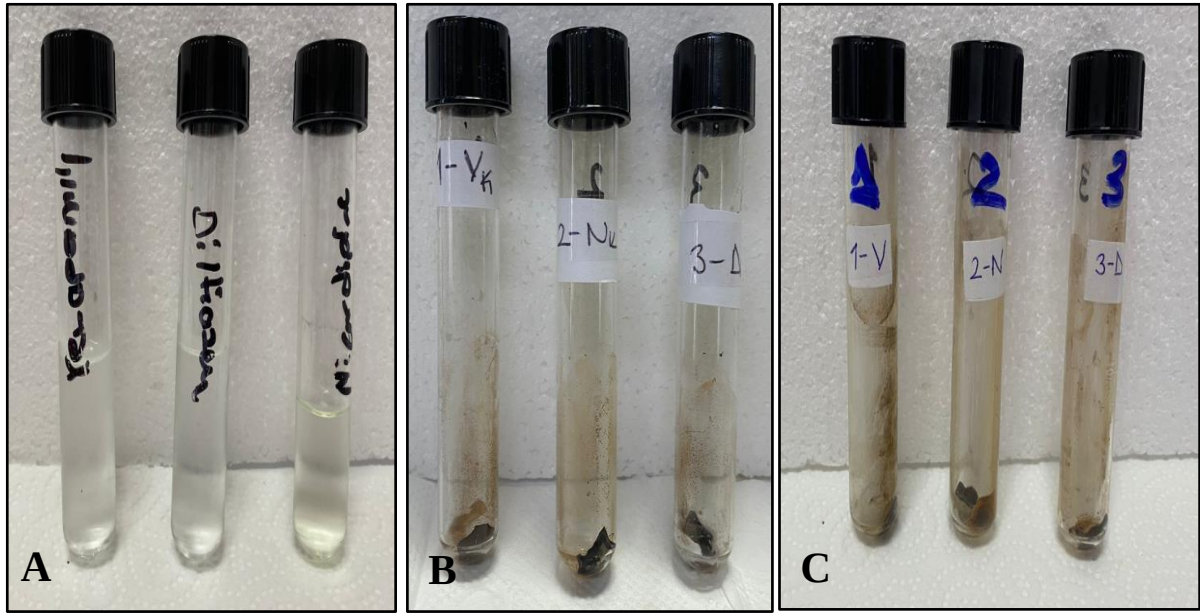
İlaç yüklü Fe_3O_4 -Kitosan nanoparçacıklarının üretimi

Asetik asit eklenen kitosan doğal polimeri pH: 8 olan fosfat tampon içerisinde vortekslenerek çözdürüldü ve kitosan çözeltisi elde edildi. 40 mg Fe_3O_4 nano partiküle 1.6 ml (%1.5'lük) kitosan ilave edildi. Ardından manyetik karıştırıcıda 50 °C sıcaklıkta 2 saat boyunca karıştırıldı. Sıvı kısım mıknatıs aracılığıyla ortamdan uzaklaştırıldı. Kalan numune saf su eklenerek vortekslendi ve sıvı kısım tekrar ortamdan uzaklaştırıldı. Bu işlemde sonra alkol ile yıkama yapılarak alkol mıknatıs yardımıyla numuneden uzaklaştırıldı. Fe_3O_4 -Kitosan nanoparçacıkları etüvde 40 °C sıcaklıkta kurumaya bırakıldı.

20 mg kitosan kaplı demir oksit nanoparçacıkları 4 ml diklorometan içerisinde çözdürüldü. Daha sonra distile su içerisindeki 2 mg/ml ilaç çözeltisi ilave edilerek 1 dk boyunca sonikatör ile homojenize edildi. Karışıma %2'lik 12 ml PVA çözeltisi eklendi ve 15 dk süreyle homojenize edildi. Oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırma işleminin ardından 10000 rpm'de üç kez santrifüj edildi. Yıkama işlemi sonrası elde edilen nanoparçacıklar liyofilizatör yardımıyla kurutuldu. İşlem her KKB ilaç molekülleri için tekrarlandı (Yılmaz 2019).

İlaç yüklü Fe₃O₄-PLGA nanoparçacıklarının üretimi

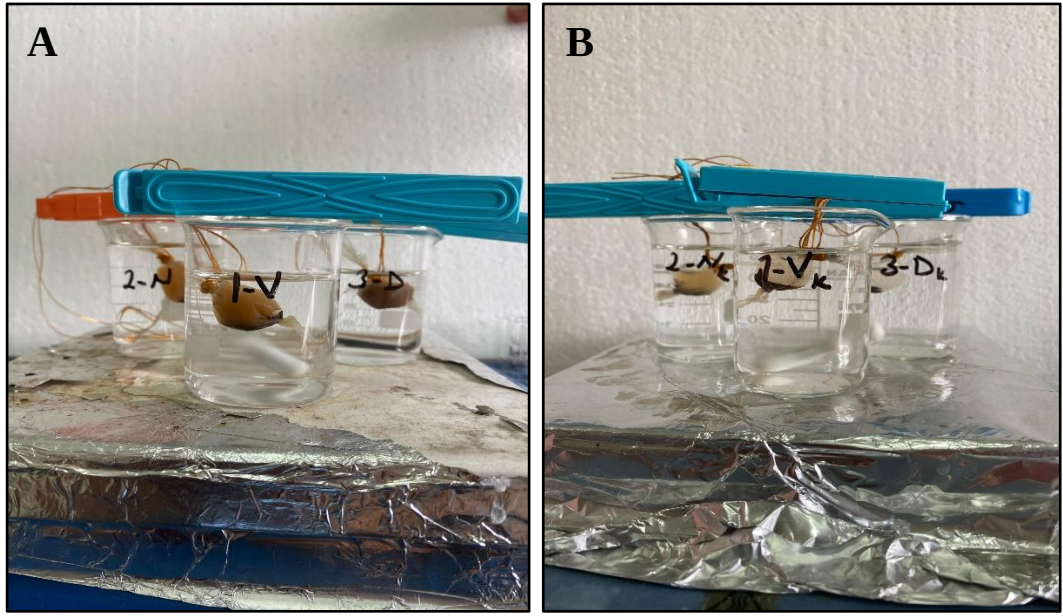
20 mg oleik asit kaplı demir oksit nanoparçacıkları ve 40 mg PLGA 4 ml diklorometan içerisinde çözdürüldü. Ardından distile su içerisine 2 mg/ml ilaç çözeltisi ilave edilerek 1 dk boyunca sonikatör ile homojenize edildi. Bu işlemten sonra karışıma %2'lik 12 ml PVA çözeltisi eklenerek tekrar 15 dk homojenize edildi. Oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırma işleminin ardından 10000 rpm'de üç kez santrifüj edildi. Yıkama işlemi sonrası elde edilen nanoparçacıklar liyofilizatör yardımıyla kurutuldu. İşlem her KKB ilaç molekülleri için tekrarlandı.



Şekil 14. A) Verapamil, diltiazem ve nikardipin ilaç çözeltileri, B) İlaç yüklü-kitosan manyetik nanopartiküller, C) İlaç yüklü Fe₃O₄-PLGA manyetik nanopartiküller.

İlaç salım ve tutum denemeleri

İn vitro ilaç salım çalışmalarını gerçekleştirmek için standart çöküntü koşulları olan bir prosedür kullanıldı. İlaç yüklü manyetik nanopartiküllere 1 ml saf su eklenerek vortekslenerek 12 ml moleküler ağırlıklı diyaliz torbalarına ayrı ayrı döküldü. Ardından diyaliz torbası ~50 ml fosfat tamponlu salin (pH 7.4 ve Tween'in %0.5'ine sahip olan PBS) içeren düztabanlı bir behere daldırıldı. PBS sıcaklığı 37 °C'de tutuldu. Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında (1,2,3,4,5,6 ve 24. saat) beher içerisinden 1 ml çözünme ortamı alındı ve alınan ortamın yerine aynı miktarda taze PBS konuldu. Daha sonrasında salınan ilaçların konsantrasyonu belirlenmiş zaman aralıklarında UV-vis spektrometresi ile ölçüldü.



Şekil 15. A) İlaç yüklü Fe_3O_4 -PLGA manyetik nanopartiküller için diyaliz ortamı, B) İlaç yüklü Fe_3O_4 -Kitosan manyetik nanopartiküller için diyaliz ortamı.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Hesaplamalı Çalışmalar

Bu çalışmada diltiazem, verapamil ve nikardipin kalsiyum kanal blokerlerinin geometrik optimizasyonu ve spektroskopik özellikleri DFT ve B3LYP/6-311++G(d,p) temel setinde Gaussian 09 programı kullanılarak hesaplanmış olup GaussView 5.0 arayüzü programı ile görselleştirildi. Spektroskopik özelliklerin deneysel verilere en yakın değerler verecek şekilde hesaplanabilmesi için temel durum geometrik yapılarının belirlenebilmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Üç ilaç molekülüne ait kuantum kimyasal hesaplamalar ayrı ayrı geometrik parametreler, titreşimler spektrumlar, kimyasal kaymalar ve elektronik özellikler başlıkları altında ele alındı.

Diltiazem molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar

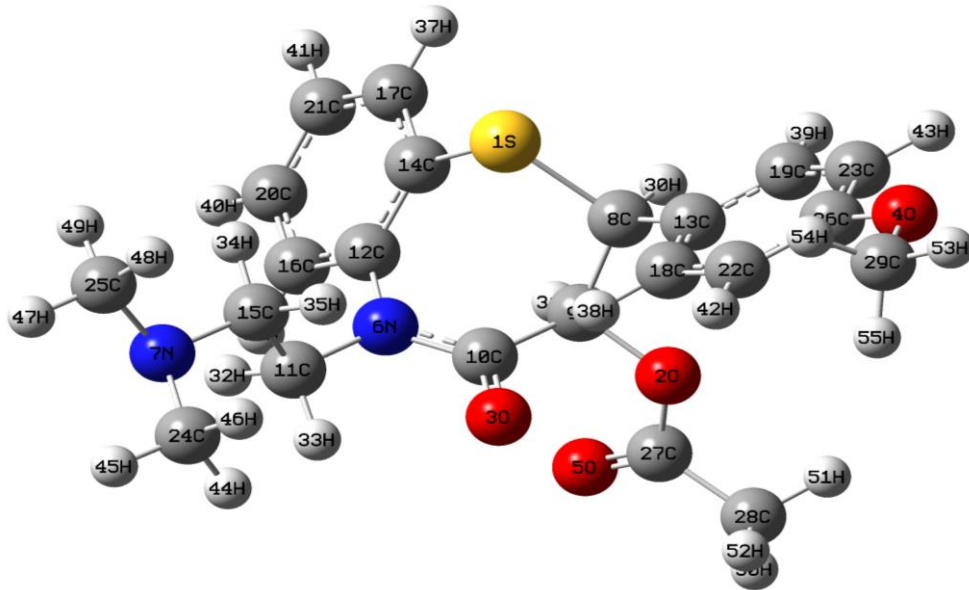
Geometrik Parametreler

Kuantum kimyasal hesaplamaların doğru ve gerçek değerlere yakın olarak hesaplanabilmesi için temel seviye geometrik yapının optimize edilmesi ve doğru olarak belirlenmesi önemlidir. Çalışmamızdaki tüm hesaplamalar için DFT kullanıldı.

Diltiazem HCl'nın yapısı tek kristal XRD yöntemi ile belirlenmiştir (Stepanovs *et al.* 2016). Hesaplamalar neticesinde elde ettiğimiz geometrik parametreler referans alınan deneysel çalışma ile karşılaştırıldı. Optimize edilmiş diltiazem molekülü için temel seviye enerjisi -1662,954 Hartree (-45251,31 eV) olarak hesaplandı. DFT hesaplamaları ile elde edilen diltiazem molekülüne ait temel seviye geometrik yapısı ve atom numaralandırmaları Şekil 16'da verildi. Bu molekül için elde edilen bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral (düzlemsel) açıları ise deneysel verilerle karşılaştırılarak Tablo 2'de verildi. X ışını tekniği ile yapılan çalışmalarda hidrojen atomlarının pozisyonları teorik olarak elde edilen hesaplamalara bağlı olarak belirlenir. Bu durum literatürde güvenilir deneysel veriler olarak kabul görmediği için hidrojen atomlarının diğer atomlarla gerçekleştirdiği bağlar ve bağ açılarının ortalama değerine Tablo 2'de yer verildi (Çınar 2007). Teorik ve deneysel veriler arasındaki korelasyonu gösteren r.m.s. (root mean square) değerleri hidrojen bağ uzunlukları ve bağ açıları dâhil edilmeden hesaplanmış olup elde edilen değere tablonun alt satırında yer verildi. Mevcut veriler ile karşılaştırılma yapıldığında DFT metoduyla hesaplanan bağ uzunluklarının deneysel verilerden ortalama sapması 0,013 Å, bağ açıları için bu değer 1°, dihedral (düzlemsel) açıları için ise 8.7° olarak bulundu. Deneysel değerlerin bağ uzunluklarının 1,203-1,841 Å, bağ açılarının ise 104,2°-125,7° aralığında kaydedildiği göz önünde bulundurulduğunda r.m.s (root mean square)

değerlerinin son derece uygun olduğu ve DFT'nin optimize geometrik parametreleri çok iyi tahmin ettiği görüldü. Bağ uzunlukları değerlendirildiğinde DFT'nin S-C bağ uzunluklarının ve C(11)-C(15) bağ uzunluğunun deneysel verilerden yaklaşık 0,027 Å daha büyük hesapladığı görüldü. Burada S atomunun yer aldığı düzlemsel olmayan halka yapısının ve C(11)-C(15) atomlarının ayrı ayrı N atomlarına bağlı olmasının yüksek hata oranına sebep olduğu söylenebilir. Diğer bağ uzunlukları ise oldukça yakın değerlerde hesaplandı. Benzer bir durumun S-C-C bağ açıları da gerçekleştiği görüldü. Her bir S-C-C bağ açısı için deneysel değerden sapma 1,6°-1,9° olarak bulundu. Buna bağlı olarak S atomuna bağlı C(8) atomunun aromatik halka ile yaptığı bağ açıları 1,8° fark ile elde edildi.

Deneysel verilerin katı fazdaki kristal yapısı ve hesaplamalı verilerin izole tek bir molekül için gaz fazında gerçekleştirildiği göz önünde bulundurulduğunda moleküller arası etkileşimlerden dolayısıyla atomlar arası coulomb itme-çekme kuvvetlerinin ihmal edilmesinden dolayı düzlemsel açılarda farkın daha yüksek olması beklenen bir durumdur. Diltiazem için bazı düzlemsel açılardaki farklılıklar Tablo 2'de görülebilir. Tablo 2'de kullanılan atom numaralandırılmaları Şekil 16'da gösterildi.

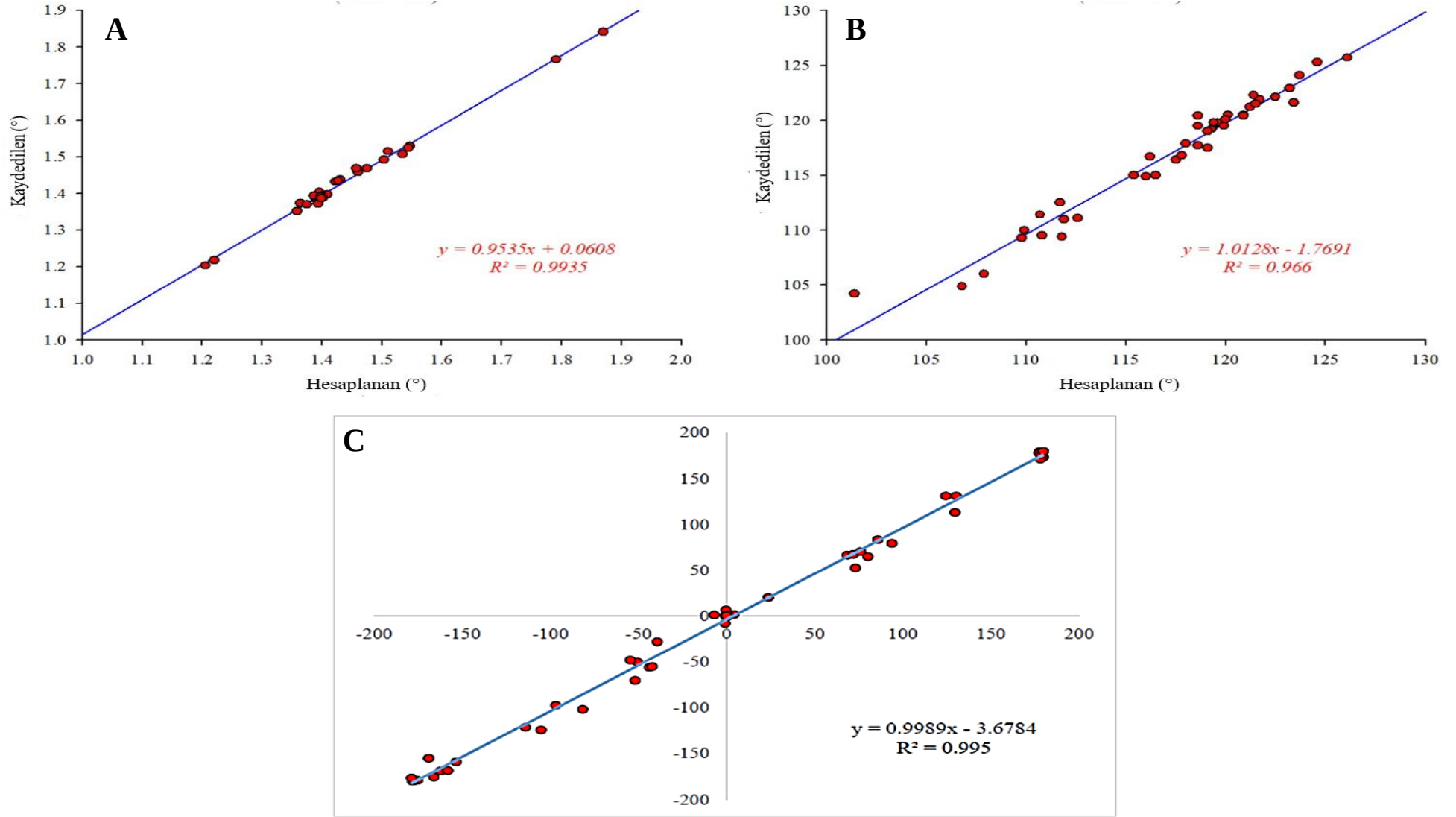


Şekil 16. Diltiazem molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı ($E = -1662,954$ Hartree = $-45251,31$ eV).

Tablo 2. Diltiazem Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) Metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Angstrom (Å) Cinsinden Bağ Uzunlukları, Derece (°) Cinsinden Bağ Açılırları ve Dihedral Açılar

Bağ Uzunluğu	B3LYP	Den. ^[1]	Bağ Açısı	B3LYP	Den. ^[1]	Bağ Açısı	B3LYP	Den. ^[1]	Dihedral Açılar	B3LYP	Den. ^[1]
S(1)-C(8)	1,870	1,841	C(8)-S(1)-C(14)	101,4	104,2	C(13)-C(19)-C(23)	121,5	121,5	C(12)-N(6)-C(11)-C(15)	-81,6	-101,5
S(1)-C(14)	1,791	1,766	C(9)-O(2)-C(27)	116,5	115,0	C(16)-C(20)-C(21)	120,1	120,5	C(10)-N(6)-C(12)-C(14)	-50,7	-49,8
O(2)-C(9)	1,430	1,438	C(26)-O(4)-C(29)	118,6	117,7	C(17)-C(21)-C(20)	119,6	119,8	C(10)-N(6)-C(12)-C(16)	130,3	131,1
O(2)-C(27)	1,359	1,352	C(10)-N(6)-C(11)	117,5	116,4	C(18)-C(22)-C(26)	120,0	120,1	C(11)-N(6)-C(12)-C(14)	124,5	131,1
O(3)=C(10)	1,220	1,217	C(10)-N(6)-C(12)	123,7	124,1	C(19)-C(23)-C(26)	119,9	119,5	C(11)-N(6)-C(12)-C(16)	-54,6	-48,0
O(4)-C(26)	1,364	1,373	C(11)-N(6)-C(12)	118,6	119,5	O(4)-C(26)-C(22)	124,6	114,9	C(24)-N(7)-C(15)-C(11)	76,1	70,6
O(4)-C(29)	1,422	1,432	C(15)-N(7)-C(24)	112,6	111,1	O(4)-C(26)-C(23)	116,0	125,3	C(25)-N(7)-C(15)-C(11)	-158,3	-168,4
O(5)=C(27)	1,206	1,203	C(15)-N(7)-C(25)	111,8	109,4	C(22)-C(26)-C(23)	119,4	119,8	S(1)-C(8)-C(9)-O(2)	-166,2	-175,6
N(6)-C(10)	1,375	1,370	C(24)-N(7)-C(25)	110,8	109,5	O(2)-C(27)=O(5)	123,2	122,9	S(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-43,9	-55,6
N(6)-C(11)	1,475	1,469	S(1)-C(8)-C(9)	109,9	110,0	O(2)-C(27)-C(28)	110,7	111,4	C(13)-C(8)-C(9)-O(2)	-42,2	-54,8
N(6)-C(12)	1,427	1,435	S(1)-C(8)-C(13)	107,9	106,0	O(5)=C(27)-C(28)	126,1	125,7	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	80,2	65,2
N(7)-C(15)	1,462	1,463	C(9)-C(8)-C(13)	117,8	116,8	S(1)-C(8)-H(30)	106,5	107,9	S(1)-C(8)-C(13)-C(18)	73,1	52,7
N(7)-C(24)	1,460	1,459	O(2)-C(9)-C(8)	106,8	104,9	O-C-H _(ortalama)	109,3	109,4	S(1)-C(8)-C(13)-C(19)	-105,3	-124,0
N(7)-C(25)	1,458	1,468	O(2)-C(9)-C(10)	109,8	109,3	N-C-H _(ortalama)	110,1	109,4	C(9)-C(8)-C(13)-C(18)	-51,9	-70,1
C(8)-C(9)	1,547	1,529	C(8)-C(9)-C(10)	115,4	115,0	C-C-H _(ortalama)	114,7	114,8	C(9)-C(8)-C(13)-C(19)	129,7	113,1
C(8)-C(13)	1,511	1,515	O(3)=C(10)-N(6)	122,5	122,1	H-C-H _(ortalama)	108,3	109,3	O(2)-C(9)-C(10)-O(3)	23,7	20,4
C(9)-C(10)	1,544	1,524	O(3)=C(10)-C(9)	121,2	121,2	r.m.s.	1,0		O(2)-C(9)-C(10)-N(6)	-153,5	-158,9
C(11)-C(15)	1,535	1,508	N(6)-C(10)-C(9)	116,2	116,7	Dihedral Açılar	B3LYP	Den. ^[1]	C(8)-C(9)-C(10)-O(3)	-97,0	-97,2
C(12)-C(14)	1,409	1,397	N(6)-C(11)-C(15)	111,9	111,0	C(14)-S(1)-C(8)-C(9)	-39,4	-27,8	C(8)-C(9)-C(10)-N(6)	85,8	83,5
C(12)-C(16)	1,400	1,395	N(6)-C(12)-C(14)	121,7	121,9	C(14)-S(1)-C(8)-C(13)	-169,1	-154,9	N(6)-C(11)-C(15)-N(7)	177,8	-179,4
C(13)-C(18)	1,396	1,404	N(6)-C(12)-C(16)	119,3	119,2	C(8)-S(1)-C(14)-C(12)	68,5	66,8	N(6)-C(12)-C(14)-S(1)	-0,9	-7,8
C(13)-C(19)	1,402	1,388	C(14)-C(12)-C(16)	119,1	119,0	C(8)-S(1)-C(14)-C(17)	-114,1	-121,1	N(6)-C(12)-C(14)-C(17)	-178,3	-179,8
C(14)-C(17)	1,400	1,395	C(8)-C(13)-C(18)	123,4	121,6	C(27)-O(2)-C(9)-C(8)	-162,3	-168,8	C(16)-C(12)-C(14)-S(1)	178,1	171,4
C(16)-C(20)	1,390	1,385	C(8)-C(13)-C(19)	118,6	120,4	C(27)-O(2)-C(9)-C(10)	71,9	67,5	N(6)-C(12)-C(16)-C(20)	177,5	177,7
C(17)-C(21)	1,391	1,387	C(18)-C(13)-C(19)	118,0	117,9	C(9)-O(2)-C(27)-O(5)	4,2	2,0	C(8)-C(13)-C(18)-C(22)	-178,9	-176,5
C(18)-C(22)	1,394	1,374	S(1)-C(14)-C(12)	121,4	122,3	C(9)-O(2)-C(27)-C(28)	-175,3	-178,9	C(19)-C(13)-C(18)-C(22)	-0,5	0,3
C(19)-C(23)	1,387	1,394	S(1)-C(14)-C(17)	119,1	117,5	C(29)-O(4)-C(26)-C(22)	-0,3	7,0	C(8)-C(13)-C(19)-C(23)	178,8	176,3
C(20)-C(21)	1,394	1,372	C(12)-C(14)-C(17)	119,5	119,7	C(29)-O(4)-C(26)-C(23)	179,8	173,5	C(18)-C(13)-C(19)-C(23)	0,3	-0,6
C(22)-C(26)	1,398	1,393	N(7)-C(15)-C(11)	111,7	112,5	C(11)-N(6)-C(10)-O(3)	0,6	1,2	C(12)-C(16)-C(20)-C(21)	0,9	1,8
C(23)-C(26)	1,399	1,387	C(12)-C(16)-C(20)	120,9	120,5	C(11)-N(6)-C(10)-C(9)	177,8	179,5	C(13)-C(19)-C(23)-C(26)	0,0	0,3
C(27)-C(28)	1,504	1,492	C(14)-C(17)-C(21)	120,9	120,4	C(12)-N(6)-C(10)-C(9)	-7,0	1,4	C(16)-C(20)-C(21)-C(17)	0,7	0,2
C-H _(ortalama)	1,091	0,954	C(13)-C(18)-C(22)	121,2	121,2	C(10)-N(6)-C(11)-C(15)	93,9	79,4	C(19)-C(23)-C(26)-O(4)	179,9	179,7
									C(19)-C(23)-C(26)-C(22)	0,0	0,3
r.m.s.	0,013								r.m.s.	8,7	

¹ Deneysel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Stepanovs *et al.* 2016)'dan alınmıştır.



Şekil 17. Diltiazem molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları, C) Dihedral açıları.

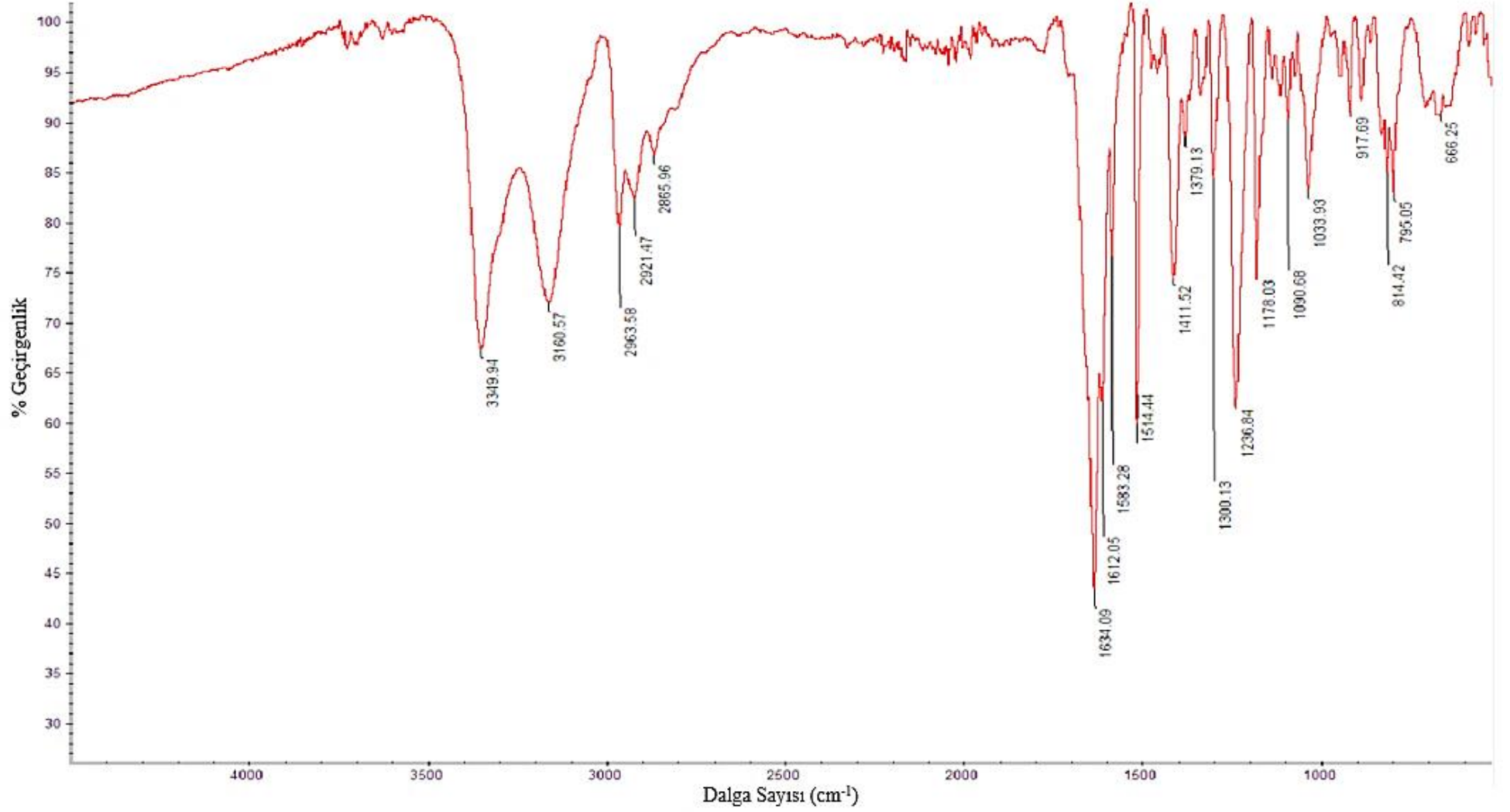
Titreşimsel spektrumlar

İncelenen KKB'nin FT-IR ve Raman spektrumları deneysel olarak kaydedildi ve teorik olarak hesaplandı. Diltiazem HCl için kaydedilen FT-IR ve Raman spektrumları Şekil 18, 19 ve 20'de verildi. DFT ile tahmin edilen IR ve Raman spektrumları ise Şekil 21 ve 22'de verildi. Çalışılan molekül için kaydedilen ve hesaplanan titreşim frekansları, hesaplananlar ile elde edilen ve her bir titreşim moduna karşılık gelen indirgenmiş kütle, kuvvet sabiti, IR soğurma şiddeti ve Raman saçılma aktiviteleri gibi değerler Tablo 3'de sıralandı. Burada harmonik titreşim dalga sayıları temel setin yetersizliği ve elektron korelasyonunun ihmal edilmesi gibi sistematik hatalardan dolayı daha büyük hesaplanabilir. Hesaplanan ve kaydedilen titreşim dalga sayıları arasındaki tutarsızlıkların düzeltilmesi anharmonik düzeltmelerin açık bir şekilde hesaplanması, ölçeklendirilmiş bir alan getirilmesi veya hesaplanan dalga sayılarının uygun bir faktör ile çarpılarak doğrudan ölçeklendirilmesi yoluyla gerçekleştirilebilir. B3LYP yönteminde hesaplanan dalga sayılarının kalibrasyonunda 1700 cm^{-1} altı için 0,983 ve 1700 cm^{-1} üzeri için 0,958 olmak üzere iki ölçekleme faktörü kullanıldı. Bu çalışmada titreşimsel spektrumlar gaz fazı ve coulomb etkileşimleri gibi çevresel faktörlerden izole tek bir molekül için teorik olarak elde edildi. Diğer taraftan katı fazdaki bileşik için deneysel çalışmalar gerçekleştirildi. Hesaplanan ve kaydedilen değerler arasındaki farklılıkların bu sebepten kaynaklandığı söylenebilir. Katı faz için yapılan hesaplamalara kullandığımız Gaussian 09 paket programı izin vermemektedir.

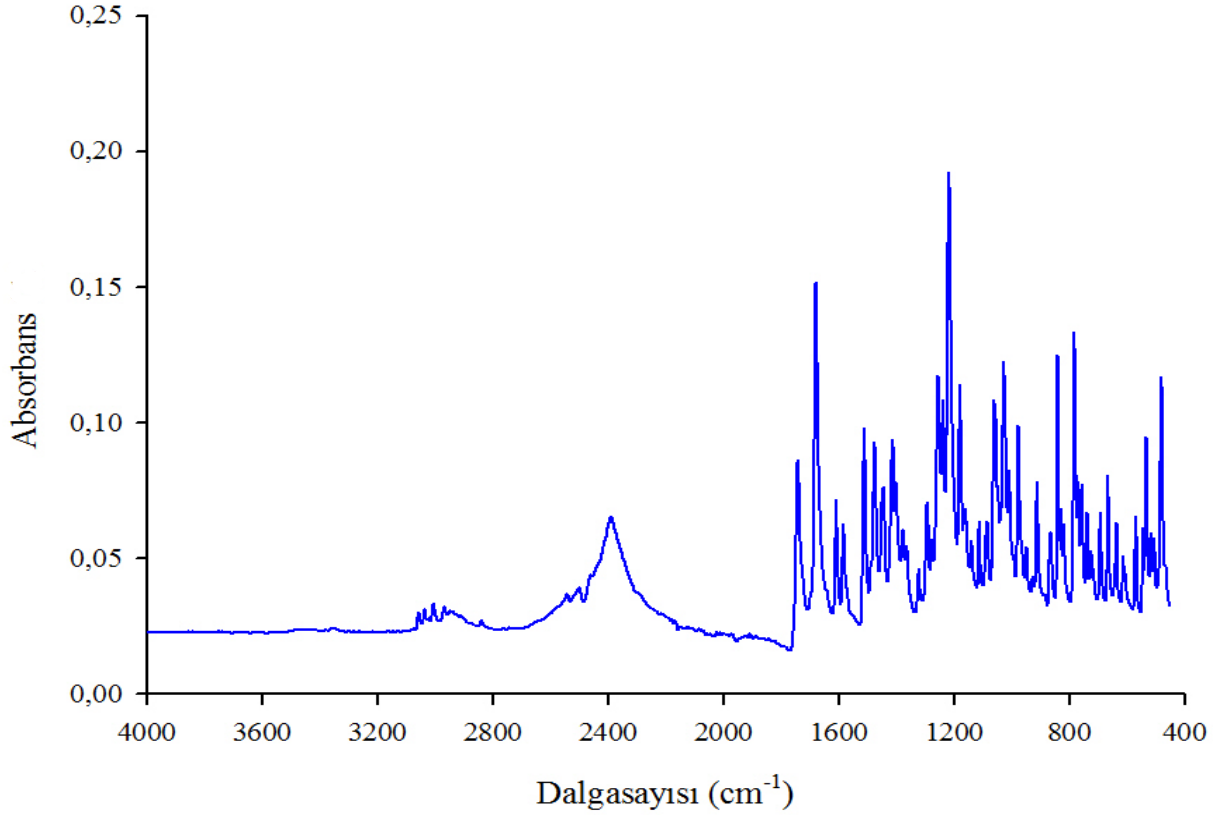
Diltiazem HCl'nin kimyasal formülü $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ şeklindedir. Hesaplamalarda hidroklorür dâhil edilmediği için toplamda 55 atomu bulunmaktadır. Dolayısıyla çizgisel olmayan bu molekül için N atom sayısını göstermek üzere $3N-6$ bağıntısından 159 titreşim frekansı elde edildi. Teorik olarak 159 titreşim modu elde edilmesine rağmen bu modların tamamında IR ve Raman aktif olmadığı için kaydedilen titreşimlerin sayısı Tablo 3'de de görüldüğü gibi daha azdır. Diltiazemin yapısında iki altılı aromatik halka ve bu iki halkayı birbirine bağlayan düzlemsel olmayan yedili bir halka bulunmaktadır. Aromatik halka içeren bileşiklerin yapısı genellikle C-H ve C=C-C titreşimleri ile belirlenir. Aromatik halkada bulunan C-H gerilmeleri genellikle $3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ bölgeleri ve düşük soğurma şiddetleri gözlemlendi (Varsányi *et al.* 1974; Silverstein *et al.* 1981).

Deneysel FT-IR spektrumunda kaydedilen 3350 ve 3161 cm^{-1} dalga sayıları teorik olarak hesaplanamadı. Bu pikler katı fazdaki bileşiklerin hidroklorür eklentilerinden kaynaklanmaktadır. Tablo 3'de 152-159 numaralı frekanslar aromatik halkada oluşan C-H gerilmelerinden kaynaklanmış olup hem deneysel veriler hem de ölçeklendirilmiş teorik veriler yukarıda bahsedilen bölgede gözlemlendi. FT-IR ile 2968 ve 2964 cm^{-1} olarak kaydedilen değerler

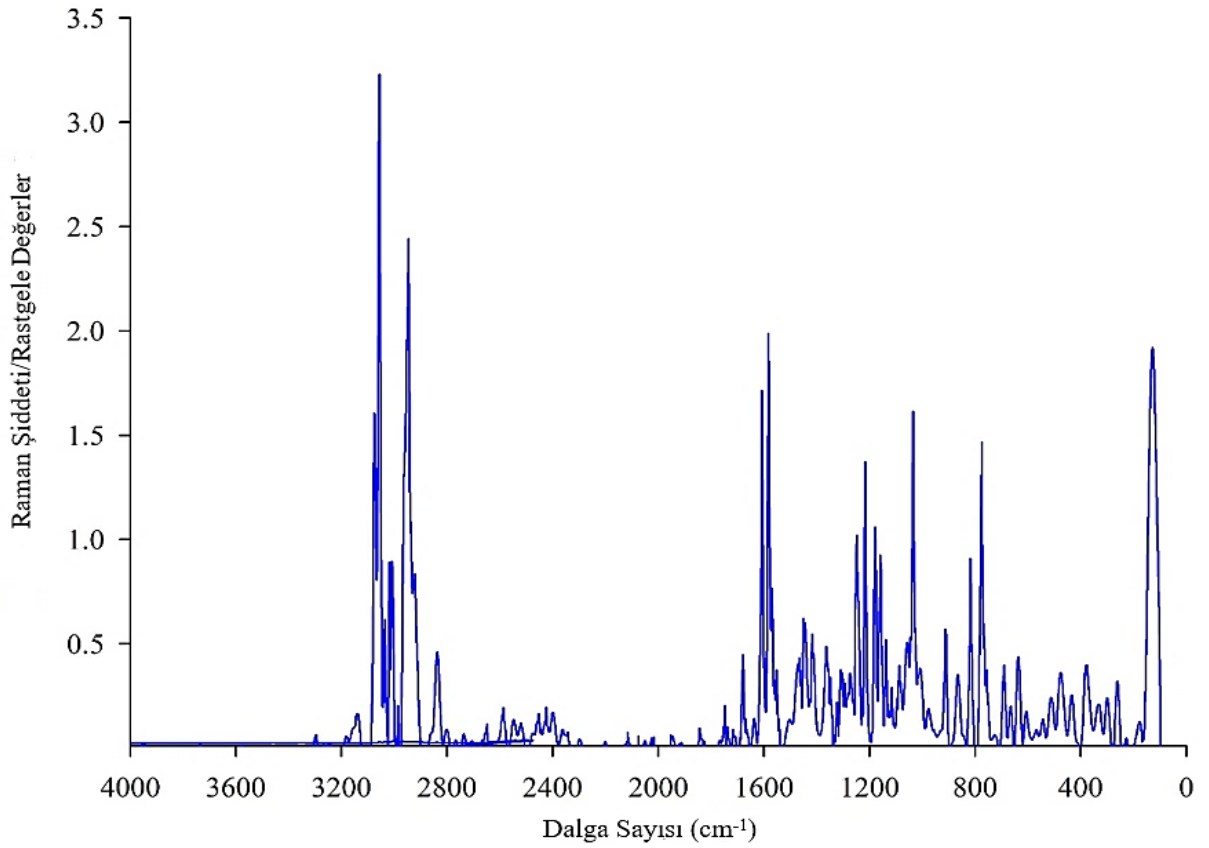
alifatik C-H gerilmesi olarak işaretlendi. Aromatik bileşiklerde C-H düzlem içi eğilme titreşimleri $1000-1300\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görülürken düzlem dışı eğilmeler ise $700-1000\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde görüldü (Varsányi *et al.* 1974; Silverstein *et al.* 1981). Diltiazem için düzlem içi eğilmeler aşağı yukarı bahsedilen bölgede görülmesine rağmen genellikle diğer titreşimlerle kontamine olarak gözlemlendi. Düzlem dışı eğilmeler ise yine literatürde yer alan bölge ile uyumlu olacak şekilde çoğu saf titreşimler olarak gözlemlendi. Diltiazemin yapısında 4 tane CH_3 grubu bulunmaktadır. Bunlara ait C-H simetrik ve asimetrik gerilmeler daha düşük değerlerde gözlenir. Metil gruplarına ait simetrik ve asimetrik C-H gerilmeleri de 134-151 numaralı titreşimler için gözlemlendi. Bu yaklaşık olarak $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ bölgesine karşılık gelmektedir. Bu titreşimlerin tamamı saf olmayıp diğer C-H gerilmeleri ile karışmaktadır. C-C gerilme titreşimleri ise genellikle $1400-1650\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenir. 127-131 numaralı titreşimlerin tamamı aromatik halkaların C-C gerilmelerinden kaynaklanmakta olup teorik hesaplamalar ile uyumlu olarak deneysel veriler $1512-1612\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kaydedildi. FT-IR ile 818 cm^{-1} 'de (ve 814 cm^{-1}) ve Raman ile de 817 cm^{-1} 'de kaydedilen titreşim aromatik halkaların nefes alması olarak işaretlendi. Halka şeklinin bozulması aromatik halkaların bir diğer önemli titreşim modu olup bu çalışmada 47-50 numaralı titreşimler halka bozulması olarak işaretlenerek sadece FT-IR ile 666 cm^{-1} ile kaydedilen tek bir pik bu bölgede gözlemlendi. Düzlem dışı CCCC halka eğilmeleri daha çok spektral bölgede gözlenir ve genellikle deneysel olarak kaydedilmeleri zordur. Diltiazemin 34,39,42 ve 43 numaralı titreşimleri düzlem dışı CCCC eğilmesi olarak, teorik olarak ise $416-539\text{ cm}^{-1}$ bölgesine karşılık geldiği belirlendi. 132 ve 133 numaralı titreşimler saf $\text{C}=\text{O}$ gerilmeleri olarak işaretlendi. Bu değerler FT-IR ile 1679 ve 1741 cm^{-1} 'de kaydedildi. Buna karşılık Raman'da 1679 cm^{-1} 'de kaydedilen bir pik yer almaktadır. 2389 cm^{-1} 'de FT-IR ile kaydedilen geniş pik N ile H-C arasındaki etkileşimden dolayı N-H gerilmesi olarak işaretlendi. Ancak hesaplamalarda H-C yer almadığından beklendiği gibi teorik olarak bu pik tahmin edilemedi.



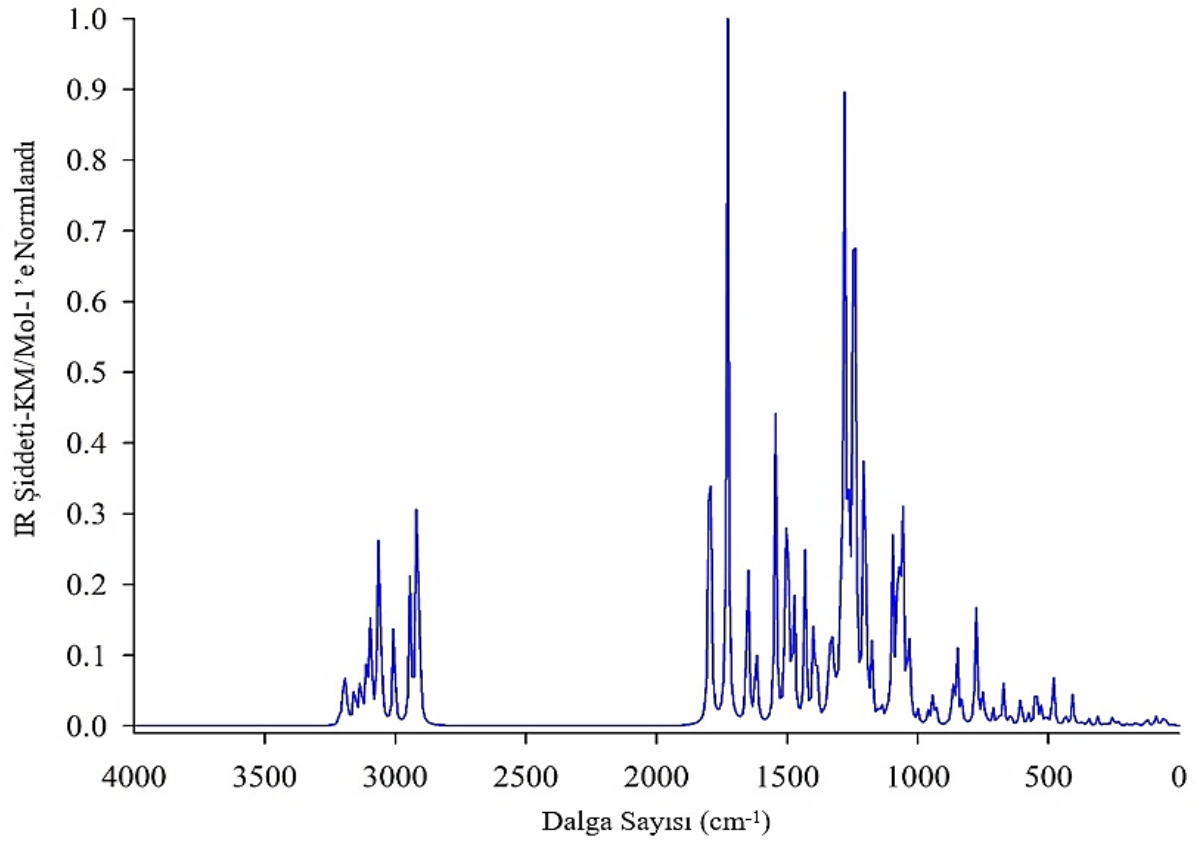
Şekil 18. Diltiazem HCl deneysel olarak elde edilen FT-IR spektrumu (Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR).



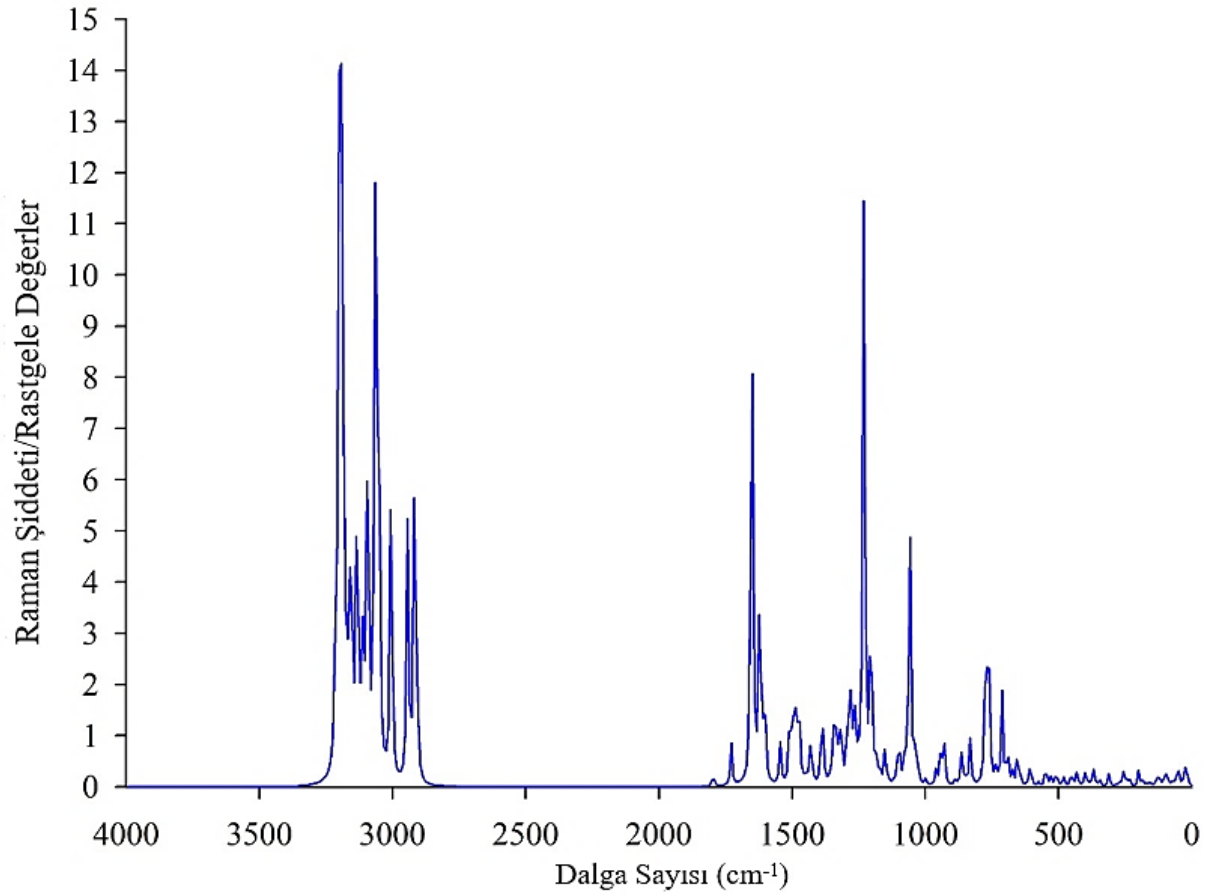
Şekil 19. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).



Şekil 20. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen Raman spektrumu.



Şekil 21. Diltiazem molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu.



Şekil 22. Diltiazem molekülünün teorik olarak elde edilen Raman spektrumu.

Tablo 3. Diltiazem Molekülü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm^{-1}), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktiflikleri (A-4 /amu)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			1	14	14	3,35	0,00	0,28	1,30	0,06
			2	21	21	3,35	0,00	0,20	1,46	0,04
			3	22	22	4,08	0,00	0,37	3,60	0,10
			4	26	26	3,82	0,00	0,09	0,64	0,02
			5	34	33	4,75	0,00	0,31	0,81	0,01
			6	49	48	4,82	0,01	1,67	2,99	0,04
			7	54	53	4,46	0,01	0,98	2,20	0,03
			8	61	60	1,85	0,00	3,96	0,58	0,01
			9	70	69	3,74	0,01	0,46	1,07	0,01
			10	85	84	3,26	0,01	2,61	1,10	0,01
			11	90	88	2,27	0,01	3,06	0,40	0,00
			12	96	95	3,92	0,02	0,05	2,56	0,02
			13	106	104	2,64	0,02	0,05	1,42	0,01
			14	119	117	5,24	0,04	2,74	1,63	0,01
		129	15	131	128	4,99	0,05	1,83	2,72	0,01
			16	156	154	4,33	0,06	0,77	1,42	0,01
			17	166	163	5,10	0,08	1,46	0,40	0,00
			18	182	179	3,94	0,08	0,73	1,44	0,00
			19	199	195	6,32	0,15	0,98	4,45	0,01
			20	232	228	3,47	0,11	1,38	0,77	0,00
			21	236	232	1,26	0,04	0,59	1,27	0,00
			22	237	233	1,26	0,04	0,51	0,50	0,00
			23	246	242	1,70	0,06	1,16	1,34	0,00
			24	257	253	2,01	0,08	3,91	3,90	0,01
			25	272	268	3,49	0,15	0,55	0,79	0,00
			26	286	281	3,50	0,17	1,16	0,41	0,00
			27	311	305	5,42	0,31	1,13	2,63	0,32
			28	312	307	4,64	0,27	3,36	0,89	0,11
			29	346	340	6,06	0,43	4,07	1,86	0,18
			30	366	360	3,92	0,31	1,09	4,81	0,41
			31	379	373	3,47	0,29	1,77	1,11	0,09
			32	398	391	3,90	0,36	1,76	4,73	0,34
			33	408	401	3,53	0,35	14,25	0,36	0,02
			34	423	416	3,02	0,32	0,11	0,37	0,02
			35	431	423	3,34	0,36	0,32	3,46	0,21
			36	436	428	4,43	0,50	6,00	0,85	0,05
			37	452	444	3,89	0,47	0,28	4,25	0,23
			38	480	471	4,08	0,55	8,88	1,03	0,05
			39	483	475	3,87	0,53	19,64	2,05	0,10
			40	508	500	4,97	0,76	4,90	4,42	0,18
			41	527	518	3,40	0,56	3,59	1,45	0,06
			42	530	521	4,39	0,73	6,27	1,45	0,05
			43	548	539	3,42	0,61	25,67	6,24	0,22
			44	577	567	5,47	1,07	5,73	1,27	0,04

Tablo 3. (Devamı)

DeneySEL			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			45	601	591	2,96	0,63	4,07	1,86	0,05
			46	609	598	4,27	0,93	10,92	4,36	0,12
			47	644	633	6,33	1,55	6,68	3,53	0,09
			48	654	643	5,74	1,45	0,82	8,59	0,20
	666		49	672	661	5,74	1,53	18,98	3,56	0,08
			50	691	679	5,44	1,53	4,91	11,39	0,24
			51	712	700	4,26	1,27	7,47	26,34	0,51
			52	734	721	4,43	1,40	2,27	5,30	0,10
			53	750	737	2,67	0,89	17,11	1,30	0,02
			54	763	750	4,41	1,52	2,76	51,67	0,85
			55	772	759	1,89	0,66	0,90	19,43	0,31
766			56	776	763	1,76	0,62	52,30	13,92	0,22
781		775	57	784	771	2,01	0,73	5,02	0,80	0,01
	795		58	818	804	1,26	0,50	1,03	0,36	0,01
818	814	817	59	832	818	5,06	2,07	9,57	13,76	0,18
829			60	849	835	1,93	0,82	37,97	1,39	0,02
839			61	862	848	3,88	1,70	2,77	9,62	0,12
			62	867	852	4,43	1,96	20,13	2,23	0,03
866			63	886	871	1,46	0,67	0,55	1,90	0,02
912	918	910	64	931	915	3,76	1,92	10,34	17,74	0,18
			65	943	927	3,55	1,86	12,58	8,18	0,08
			66	959	943	1,65	0,90	5,95	4,68	0,04
949			67	970	954	1,37	0,76	0,91	0,16	0,00
			68	970	954	1,36	0,76	0,26	0,21	0,00
976			69	999	982	1,59	0,93	2,11	0,72	0,01
			70	1000	983	1,81	1,07	4,23	1,14	0,01
1009			71	1026	1009	2,83	1,76	1,15	2,41	0,02
			72	1031	1013	3,42	2,14	33,61	4,01	0,03
1028			73	1039	1021	2,99	1,90	18,89	9,06	0,07
	1034	1036	74	1056	1038	5,15	3,39	62,46	5,47	0,04
			75	1057	1039	3,58	2,36	7,29	67,04	0,51
			76	1058	1040	1,72	1,14	20,28	3,70	0,03
			77	1063	1045	2,59	1,72	30,26	11,93	0,09
			78	1065	1047	1,79	1,20	6,23	0,36	0,00
			79	1073	1054	2,63	1,78	32,22	1,36	0,01
			80	1077	1059	3,75	2,56	68,65	9,22	0,07
	1091		81	1096	1077	4,06	2,87	81,64	6,13	0,04
1086			82	1102	1083	1,81	1,29	3,47	8,60	0,06
			83	1116	1097	1,31	0,96	6,44	1,33	0,01
1113			84	1139	1119	1,34	1,02	8,21	0,96	0,01
			85	1150	1131	1,63	1,27	3,62	12,17	0,07
1140			86	1168	1148	1,27	1,02	0,61	2,31	0,01
1161		1158	87	1176	1156	1,52	1,24	32,67	2,04	0,01
			88	1185	1165	1,11	0,92	0,86	6,19	0,03
			89	1198	1177	1,43	1,21	25,63	7,45	0,04
			90	1202	1181	1,45	1,24	27,05	16,11	0,09
			91	1204	1184	1,65	1,41	20,07	7,39	0,04

Tablo 3. (Devamı)

Deneyssel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
1178	1178	1178	92	1207	1186	1,22	1,05	101,15	27,99	0,15
1217		1217	93	1231	1210	2,46	2,20	11,32	195,08	1,00
1236	1237		94	1244	1223	3,14	2,87	414,13	5,41	0,03
			95	1261	1240	1,81	1,70	59,64	16,09	0,08
		1248	96	1268	1246	2,06	1,95	58,96	17,36	0,08
1255			97	1280	1258	3,53	3,41	226,42	18,17	0,08
			98	1282	1260	2,03	1,97	60,99	8,27	0,04
			99	1291	1270	2,26	2,22	45,75	23,12	0,10
1274			100	1298	1276	2,42	2,40	21,42	0,39	0,00
1294			101	1317	1294	6,54	6,68	22,09	25,04	0,11
	1300		102	1331	1309	1,34	1,39	51,46	12,28	0,05
			103	1339	1316	2,40	2,54	16,52	16,63	0,07
1323			104	1346	1323	1,56	1,67	9,50	14,12	0,06
			105	1361	1337	1,35	1,47	1,95	1,07	0,00
			106	1382	1359	1,37	1,55	12,08	11,23	0,04
1365		1363	107	1388	1365	1,68	1,90	27,09	18,66	0,07
1377	1379		108	1400	1376	1,37	1,58	39,32	0,64	0,00
			109	1422	1398	1,35	1,60	6,20	5,03	0,02
1408			110	1431	1407	1,76	2,12	80,46	12,32	0,04
1414	1412	1417	111	1445	1420	1,16	1,43	0,39	3,69	0,01
			112	1459	1434	2,38	2,98	0,98	2,17	0,01
			113	1469	1444	1,21	1,53	1,57	4,01	0,01
1448		1444	114	1472	1447	1,89	2,41	33,18	5,23	0,02
			115	1472	1447	1,11	1,42	9,27	4,65	0,01
			116	1476	1451	1,19	1,52	9,03	3,85	0,01
			117	1476	1451	1,05	1,35	11,35	6,00	0,02
			118	1480	1455	1,11	1,43	5,42	7,25	0,02
			119	1487	1461	1,06	1,39	5,70	16,70	0,05
		1468	120	1493	1468	1,05	1,37	9,24	14,37	0,04
			121	1493	1468	1,08	1,42	3,42	2,17	0,01
			122	1499	1473	2,42	3,20	58,84	4,63	0,01
			123	1499	1474	1,05	1,39	22,24	6,08	0,02
1477			124	1505	1479	1,06	1,41	41,22	6,12	0,02
			125	1505	1480	1,09	1,46	13,69	1,69	0,01
			126	1511	1485	1,05	1,42	12,12	14,71	0,04
1512	1514		127	1544	1518	2,40	3,38	143,01	14,20	0,04
			128	1603	1576	5,84	8,84	1,02	34,67	0,09
1583	1583	1583	129	1615	1588	6,27	9,64	26,18	12,32	0,03
			130	1622	1595	5,61	8,69	15,52	62,96	0,15
1608	1612	1608	131	1650	1622	5,66	9,09	96,13	198,79	0,46
1679	1634	1679	132	1728	1656	10,52	18,51	327,24	15,13	0,03
1741			133	1796	1720	11,37	21,61	212,16	4,75	0,01
			134	2909	2787	1,06	5,29	49,18	46,89	0,02
			135	2918	2796	1,06	5,33	113,03	158,42	0,06
2841		2834	136	2943	2820	1,07	5,47	67,87	128,63	0,05
	2866		137	3006	2879	1,03	5,51	57,52	173,46	0,06
			138	3051	2923	1,04	5,69	1,38	148,53	0,05

Tablo 3. (Devamı)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
	2922		139	3054	2925	1,07	5,88	31,06	96,15	0,03
			140	3061	2932	1,09	5,99	23,73	15,61	0,00
			141	3065	2936	1,11	6,12	34,73	53,56	0,02
			142	3065	2936	1,07	5,94	26,03	187,79	0,06
		2946	143	3067	2938	1,09	6,01	9,79	42,53	0,01
			144	3091	2962	1,08	6,08	10,37	106,87	0,03
			145	3092	2962	1,07	6,00	15,92	26,94	0,01
2968	2964		146	3096	2966	1,10	6,23	33,45	77,90	0,02
			147	3109	2979	1,10	6,27	29,31	52,10	0,02
			148	3115	2984	1,10	6,28	4,34	44,70	0,01
3005		3008	149	3133	3001	1,10	6,36	26,06	173,54	0,05
		3018	150	3148	3016	1,10	6,44	6,42	25,01	0,01
			151	3156	3023	1,10	6,48	7,51	75,20	0,02
			152	3159	3026	1,09	6,40	9,97	50,94	0,01
3037		3035	153	3171	3038	1,09	6,43	0,61	47,79	0,01
			154	3182	3049	1,09	6,50	6,56	123,69	0,03
			155	3192	3058	1,09	6,56	8,23	57,78	0,02
			156	3193	3059	1,09	6,56	6,80	161,25	0,04
3058		3057	157	3198	3063	1,10	6,61	13,25	322,67	0,09
			158	3198	3063	1,09	6,56	2,80	76,44	0,02
		3075	159	3212	3077	1,09	6,65	5,68	97,67	0,03
	3161									
	3350									

^a FT-IR spektrometresi Thermo Scientific Nicolet 6700 cihazı ile kaydedildi.

^b FT-IR spektrometresi Perkin-Elmer Spectrum One cihazı ile kaydedildi.

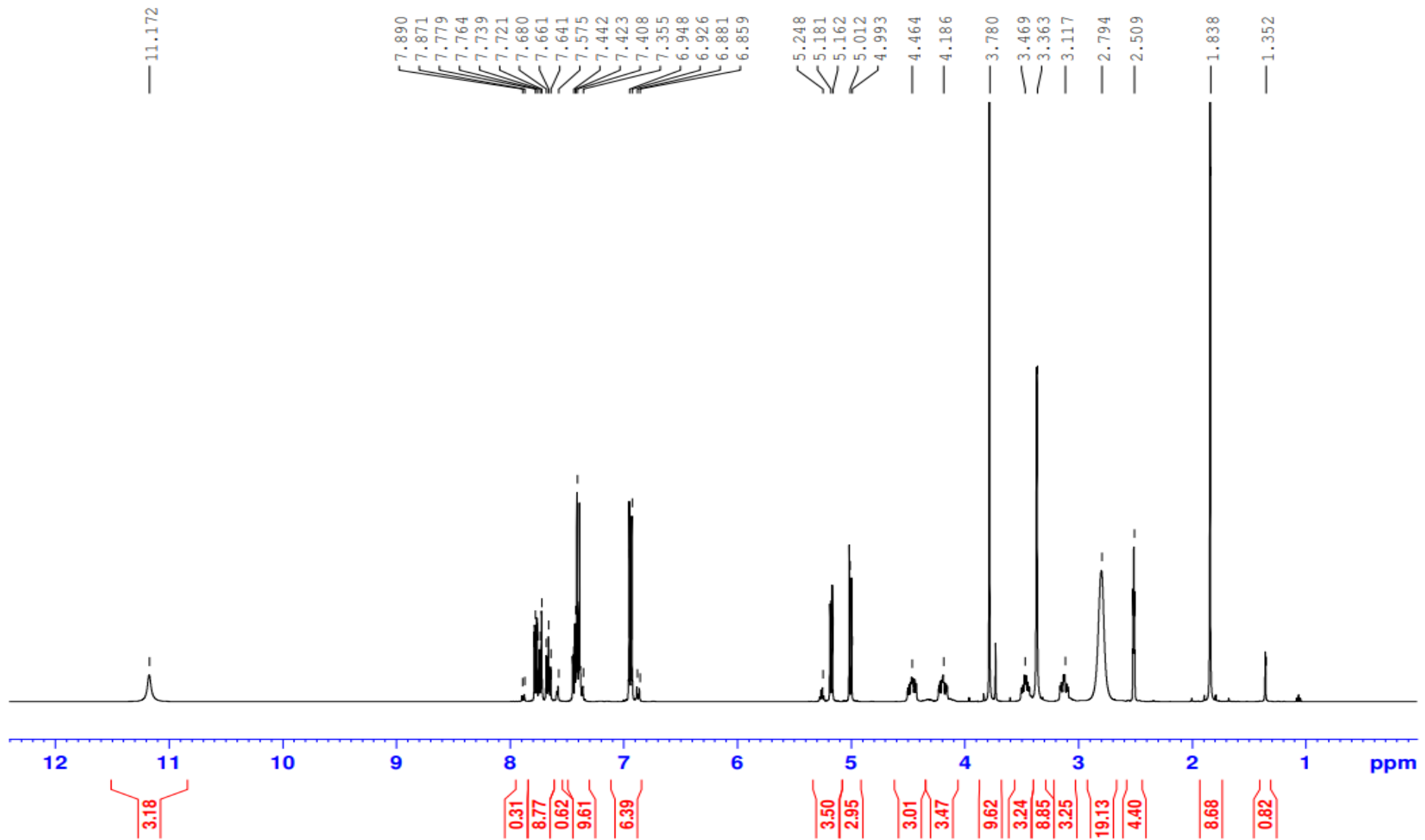
Kimyasal kaymalar

Diltiazem HCl'nın kloroform içerisinde kaydedilen ¹H NMR, ¹³C NMR ve DEPT NMR spektrumları Şekil 23, 24 ve 25'de verildi. GIAO (Gauge-Invariant Atomic Orbital) metodu ve daha önce kullanılan temel set ile teorik olarak her bir molekülün gaz fazı, CDCl₃ (kloroform) ve DMSO (dimetilsülfoksit) çözeltileri içerisindeki NMR kimyasal kaymaları hesaplandı. Hem hesaplamalar hem de deneysel çalışmalarda TMS (tetrametilsilan) referans madde olarak kullanıldı. Aynı set ve metot için CDCl₃ ve DMSO çözücüler için TMS'nin gaz fazı değerleri ¹H NMR için 32,62 ppm, ¹³C NMR için de sırasıyla 186,59, 187,05 ve 187,26 ppm olarak hesaplandı. Hesaplamalarda elde edilen H ve C atomlarına ait rezonans frekansları TMS için hesaplanan bu değerlerden çıkartılarak kullanıldı. Deneysel olarak elde edilen ve hesaplanan kimyasal kayma değerleri Tablo 4'de verildi. NMR spektrumlarından görece fazla H ve C atomu içeren çalıştığımız bileşiklerde kaydedilen değerlerin tam olarak hangi atoma ait olduğunun söylenmesi oldukça zordur. Bu nedenle daha önce literatürde yer alan deneysel çalışmaların sonuçlarını yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar ile kıyaslayarak ve hesaplamalardan elde edilen değerlerden faydalanarak atomlara ait kimya kayma değerleri belirlenmeye çalışıldı.

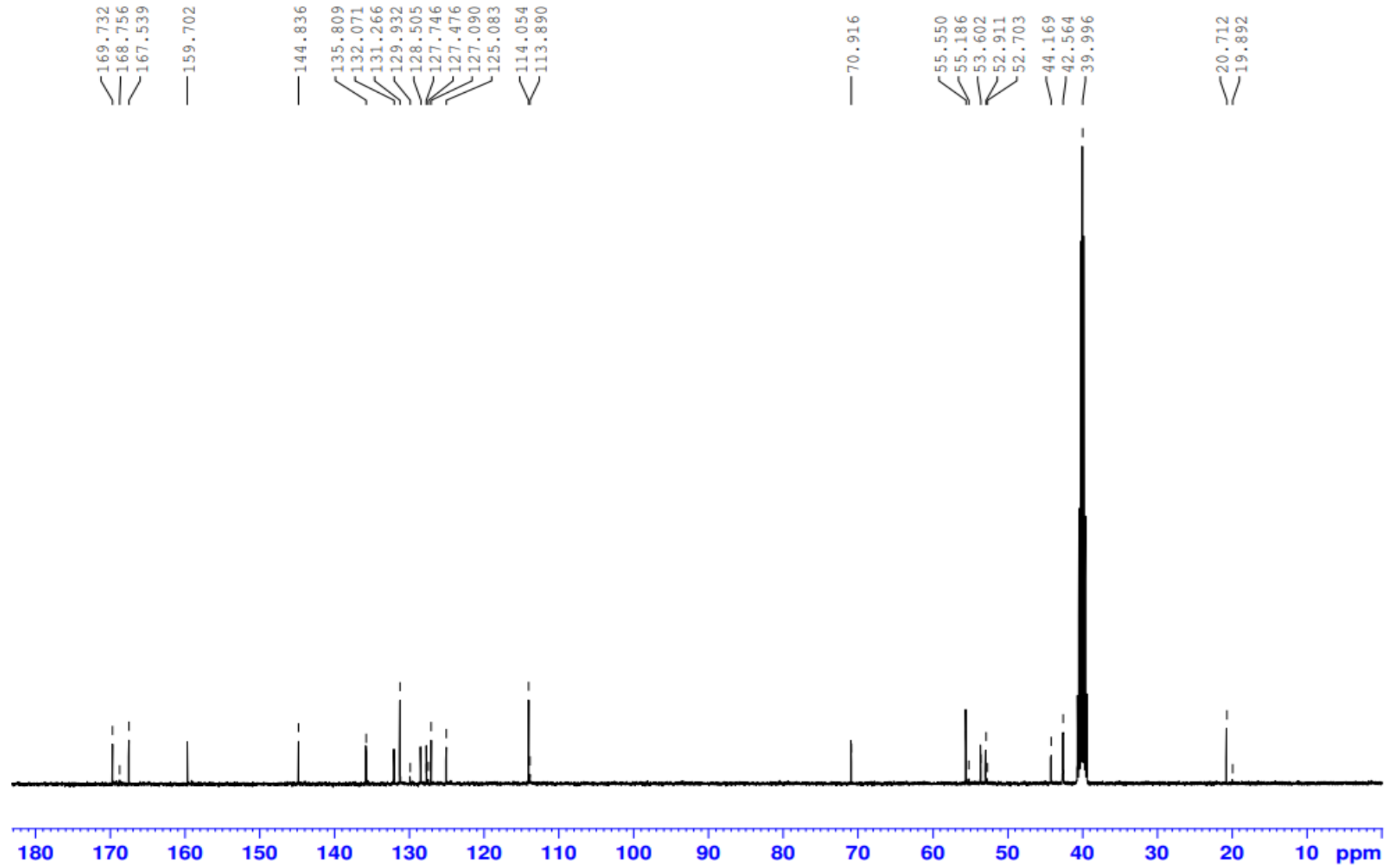
Diltiazem HCl'nın ^1H NMR kimyasal kayma değerlerinin 1,84 ile 7,78 ppm arasında kaydedildiği ve buna karşılık her üç durum koşulunda hesaplanan değerlerin daha büyük olduğu görüldü. Deneysel NMR spektrumunda 3,36 ve 3,47 ppm olarak işaretlenen pikler çözücü içerisinde yer alan sudan kaynaklanmaktadır. Çözücü piki ise yaklaşık 7,27 ppm civarlarında gözlemlendi. ^{13}C NMR spektrumunda ise çözücü piki 77 ppm'de gözlemlendi. Ancak çalışmamızda her iki spektrumda da belirgin bir çözücü pikine rastlanmamasına rağmen DEPT spektrumunda 79,33 ppm'de çözücü pikine rastlanıldı. DFT ile hesaplanmayan ve ^1H NMR spektrumunda 11,17 ppm'de gözlenen pik hidroklorürden dolayı kaydedildi. Tablo 4'e bakıldığında oksijen atomuna bağlı metil grubu hidrojenleri için 3,78 ppm'de bir değer kaydedildi. Diğer bir metil grubunun H atomlarına ait pik 1,84 ppm'de gözlemlendi. N atomuna bağlı iki metil grubunun kimyasal kaymaları 2,79 ppm'de kaydedildi. Aromatik halkaya ait protonların rezonansları aromatik halkada bulunan p elektronlarının dış manyetik alan etkisi ile oluşturdıkları halka akımından dolayı aşağı alana kayar. Aromatik protonların kimyasal kayma değerleri aromatiklik için en geçerli kriterlerden biridir (Balci 2005). Aromatik halkaya bağlı protonlar genelde 7-9 ppm arasında rezonansdır. Bu çalışmada aromatik halkalara ait H kayma değerleri deneysel olarak 6,93 ile 7,78 ppm bölgesinde olup literatürde bahsedilen bölge ile oldukça uyumludur. Aromatik halkaya bir fonksiyonel grubun bağlanması ile bu fonksiyonel grubun yapısına bağlı olarak halkada elektron yoğunluğu değişeceği için ikincil manyetik alan şiddetinin ve perdelemenin de değişeceği bilinmektedir. Bu etkilerden dolayı aromatik halka protonlarının rezonans değerleri etkilenecektir. Diltiazemin yedili halkasında yer alan H atomlarının rezonans değeri 5,00 ve 5,18 ppm'de gözlemlendi. H(32)-H(35) atomlarının komşu azot atomlarından etkilendikleri için kimyasal kayma değerlerinin 3,12-4,47 ppm olarak kaydedildiği görüldü. Aromatik C rezonansları genel olarak 100-150 ppm bölgesinde gözlenir. Ancak aromatik protonlarda olduğu gibi halkaya bağlı sübstitüel C atomlarının rezonanslarını etkiler. Aromatik halkaya bağlı elektron alıcı veya verici gruplara göre aromatik karbonların kimyasal kaymaları 90-180 ppm arasında gözlemlenebilir.

Çalışmamızda aromatik halkaların karbonları için kaydedilen değerler 114-160 ppm bölgesine karşılık gelmektedir. Örneğin; aromatik karbonlardan C(26)'ya oksijen atomunun bağlanmasıyla bu karbona ait rezonans değeri 159,70 ppm'de kaydedildi. Benzer bir şekilde C(12)'ye bağlı bir azotun bulunması tıpkı oksijen gibi elektron çekici özelliğinden dolayı C(12)'nin elektronik yapısını etkileyerek 144,84 ppm'de bir değer elde edilmesine sebep olmuştur. Diğer taraftan C(27) ve C(10) atomları oksijen ile çift bağ yapmaktadır. Dahası C(27) diğer bir oksijen atomu ile tek bağ gerçekleştirmektedir. Bunlardan dolayı bu atomlara ait kimyasal kayma değerleri en düşük bölgede 169,73 ve 168,76 ppm'de kaydedilmiştir. Azot atomlarına bağlı metil grubu karbonları için 42,56 ppm'de bir pik gözlenirken doğrudan

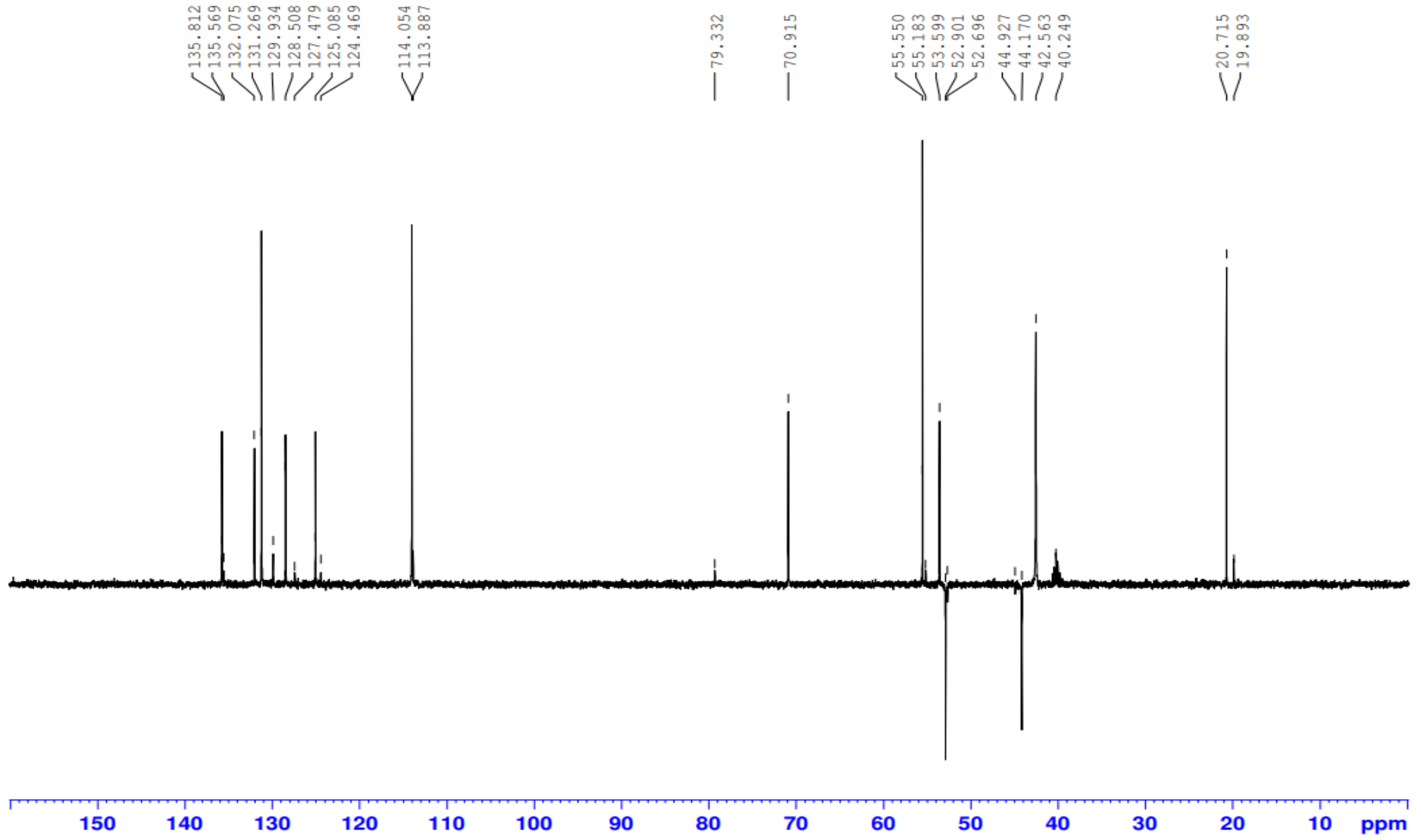
oksijene bağlı metil karbonu için kaydedilen değer 55,55 ppm'dir. Diğer metil karbonu (C(28)) beklendiği gibi en yüksek bölgede 20,71 ppm değerinde bir pik vermiştir. Hesaplamaların bir kez daha izole bir molekül için gerçekleştirildiğinin hatırlatılması gerekir. Dolayısıyla teorik ve deneysel değerlerde farklılıkların olması beklenen bir durumdur.



Şekil 23. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 24. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 25. Diltiazem HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu.

Tablo 4. Diltiazem Molekülünün Deneyisel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ^1H ve ^{13}C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri

Deneyisel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)			Deneyisel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)		
Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform	Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform
C(27)	169,73	169,24	179,29	183,03	182,03	H(38)	7,44	7,40	8,96	8,91	8,93
C(10)	168,76	167,02	177,64	179,69	178,98	H(37)	7,78	7,77	8,54	8,65	8,61
C(26)	159,70	159,20	170,85	171,79	171,51	H(40)	7,68	7,65	8,37	8,62	8,54
C(12)	144,84	144,35	158,08	157,31	157,61	H(36)	7,74	7,74	8,31	8,48	8,44
C(14)	127,43	127,22	146,72	145,93	146,13	H(41)	7,42	7,43	8,04	8,30	8,22
C(17)	135,81	135,29	144,03	145,17	144,72	H(39)	7,41	7,40	7,86	8,10	8,01
C(18)	131,27	130,77	142,16	142,51	141,96	H(43)	6,95	6,94	7,75	7,86	7,82
C(19)	131,27	130,77	141,41	141,69	142,08	H(42)	6,93	6,94	7,54	7,82	7,73
C(20)	132,07	131,58	138,76	140,95	140,27	H(33)	4,47	4,47	5,70	5,62	5,65
C(13)	128,51	126,59	137,12	137,99	137,66	H(31)	5,00	5,00	5,59	5,70	5,65
C(21)	129,98	127,99	134,75	137,17	136,36	H(30)	5,18	5,17	5,58	5,86	5,76
C(16)	125,08	124,60	134,56	135,67	135,41	H(53)	3,78	3,77	4,73	4,85	4,81
C(23)	114,05	113,57	124,65	125,55	125,18	H(55)	3,78	3,77	4,42	4,57	4,53
C(22)	114,05	113,57	116,16	117,99	117,45	H(54)	3,78	3,77	4,37	4,52	4,47
C(9)	70,92	70,43	78,09	78,98	78,69	H(32)	4,19	4,20	4,04	4,19	4,14
C(8)	52,91	53,11	71,19	71,09	71,16	H(44)	2,80	2,78	3,50	3,49	3,50
C(15)	44,17	43,64	61,34	61,73	61,60	H(35)	3,47	3,47	3,21	3,15	3,18
C(29)	55,55	55,04	58,14	59,45	59,02	H(47)	2,79	2,78	2,93	3,01	2,98
C(11)	53,60	52,33	56,34	57,12	56,89	H(45)	2,79	2,78	2,93	3,05	3,00
C(25)	42,56	41,96	52,35	52,53	52,47	H(34)	3,12	3,12	2,82	2,95	2,90
C(24)	42,56	41,96	47,18	47,51	47,41	H(49)	2,79	2,78	2,81	2,89	2,87
C(28)	20,71	20,19	24,43	25,82	25,38	H(52)	1,84	1,83	2,72	2,80	2,80
						H(48)	2,79	2,78	2,72	2,78	2,75
						H(46)	2,79	2,78	2,55	2,60	2,58
						H(51)	1,84	1,83	2,40	2,62	2,55
						H(50)	1,84	1,83	2,12	2,25	2,20

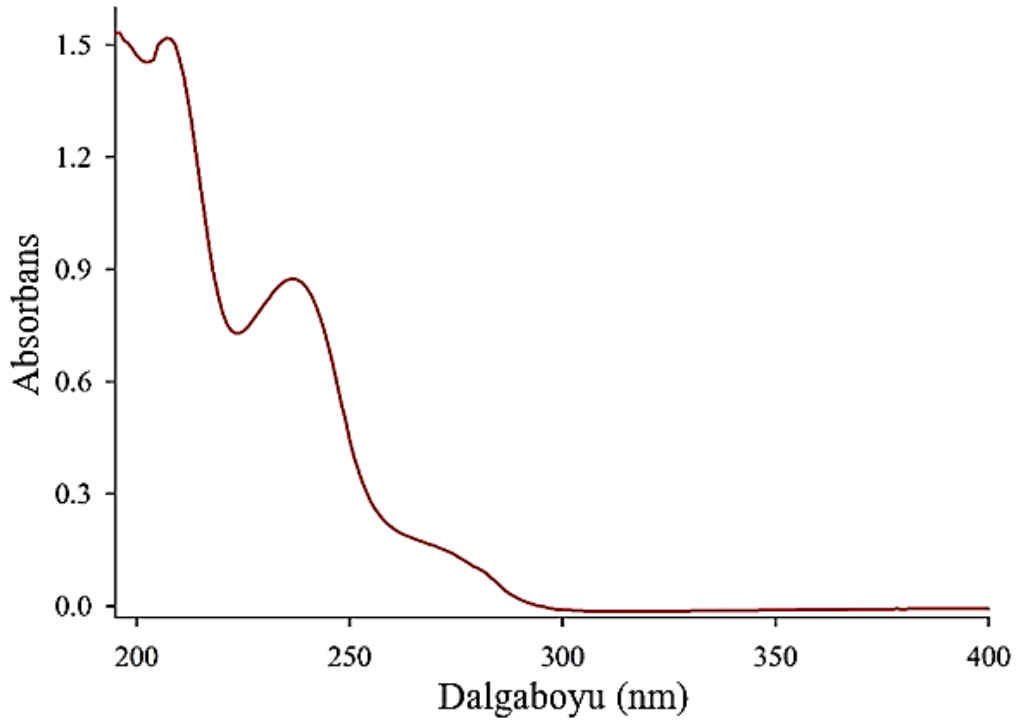
Atom numaralandırılmaları şekil 16’da verilmiştir.

¹ Deneyisel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Mazzo *et al.* 1994)’dan alınmıştır.

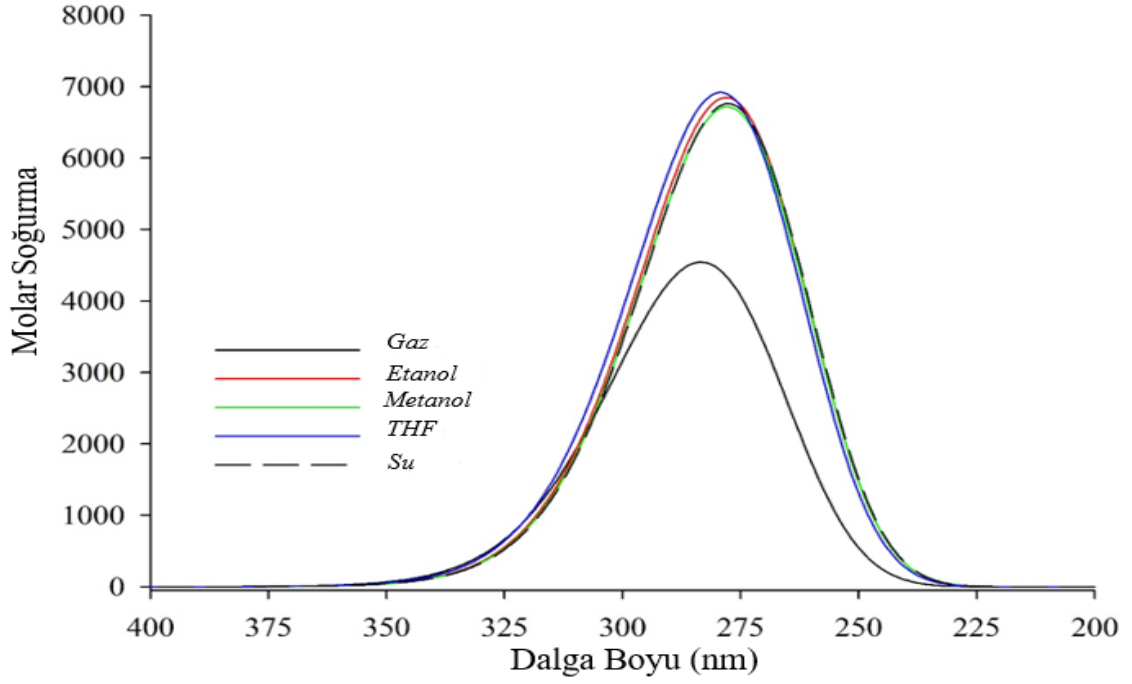
Elektronik özellikler

Diltiazem molekülünün teorik olarak etanol, gaz, metanol, THF (tetrahidrofuran) ve su çözücülerinde kaydedilen soğurma dalga boyları, uyarılma enerjileri ve osilatör güçleri datalarına Tablo 5’de, moleküle ait teorik UV-Vis spektrumu ise Şekil 27’de verildi. Diltiazem HCl’nin UV-Vis spektrumu deneyisel olarak kaydedilerek 205-236 nm’de soğurma pikleri gözlemlendi (Mazzo *et al.* 1994). Bu çalışmada kullanılan diltiazem HCl’nin ise deneyisel UV-Vis spektrumuna Şekil 26’da yer verildi. Yapılan hesaplamalar zamana bağlı DFT ile gerçekleştirildi. Gaz fazı ve çözücüler için en düşük üç singled – singled elektronik geçişleri ele alınarak tüm fazlar için tek bir soğurma piki bulundu. Bu piki yaklaşık olarak 277 nm’ye karşılık geldiği gözlemlendi. HOMO-1→LUMO geçişine karşılık gelen bu soğurma piki $p \rightarrow p^*$ geçişine eşdeğerdir. Tablo 6’da verilen ve diltiazemin moleküler orbitallerine bakıldığında da anlaşılmaktadır. Etanol çözücü içerisinde bu iki orbital arasındaki enerji farkı 4,983 eV olarak hesaplandı. Yine etanol çözücü içerisinde HOMO ve LUMO arasındaki enerji farkı 4,770 eV olup hesaplamalarımıza göre 293 nm’ye karşılık gelen bir soğurma pikine tekabül etmektedir. Diltiazem için moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası (MEPS) Şekil 33’de verildi. MEPS moleküler bir sistemdeki moleküller arası etkileşimleri incelemek dışında nükleofilik ve elektrofilik bağlanma lokalizasyonlarını belirlemek için de sıklıkla kullanılan diğer bir önemli araçtır. Bu haritalarda negatif ve pozitif bölgeleri karakterize etmek için kırmızıdan koyu

maviye doğru bir renk skalası kullanılır. Örneğin; sarı daha az negatif bir bölgeyi temsil ederken açık mavi ise daha az pozitif bir bölgeye karşılık gelir. Yaklaşık olarak tarafsız kabul edilebilecek bölgeler ise yeşil renk ile temsil edilir. Şekil 33'e bakıldığında öne çıkan renklerin kırmızı ve sarı olduğu görülebilirken özellikle kırmızı renkler oksijen atomlarının bulunduğu bölgede yoğunlaşmışlardır. Bu da çift bağ oksijen atomlarına özellikle moleküller arası hidrojenlerin bağlanma potansiyelini temsil etmektedir. Daha az negatif bölgeyi temsil eden sarı rengin N(7) atomu ve O(4) atomu civarında lokalize olduğu görüldü. Diltiazem için aşırı pozitif bir bölge gözlemlemekle beraber daha az pozitif bir bölgeyi temsil eden ve açık mavi ile temsil edilen bölge oksijen atomuna bağlı metil grubu civarında haritalandırılarak moleküle ait tek negatif bölge olduğu görüldü. Bir moleküle ait özelliklerin belirlenmesinde yük dağılımı önemli bir etki olup mulliken popülasyon analizi her bir atomun elektron popülasyonunu tanımlamaktadır. Gaz fazı ve çözücü içerisinde yapılan hesaplanmalarda her bir atomun yükü için Tablo 7'de verildi. Tablo incelendiğinde O(2) haricindeki tüm oksijen atomlarının yükünün negatif olduğu görüldü. Azot atomlarının yükleri ise pozitif olarak hesaplandı. Tablo 7 ve yapılan diğer hesaplamalar izole diltiazem molekülünün muhtemel moleküller arası etkileşimleri hakkında bilgi vermektedir.



Şekil 26. Diltiazem HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.



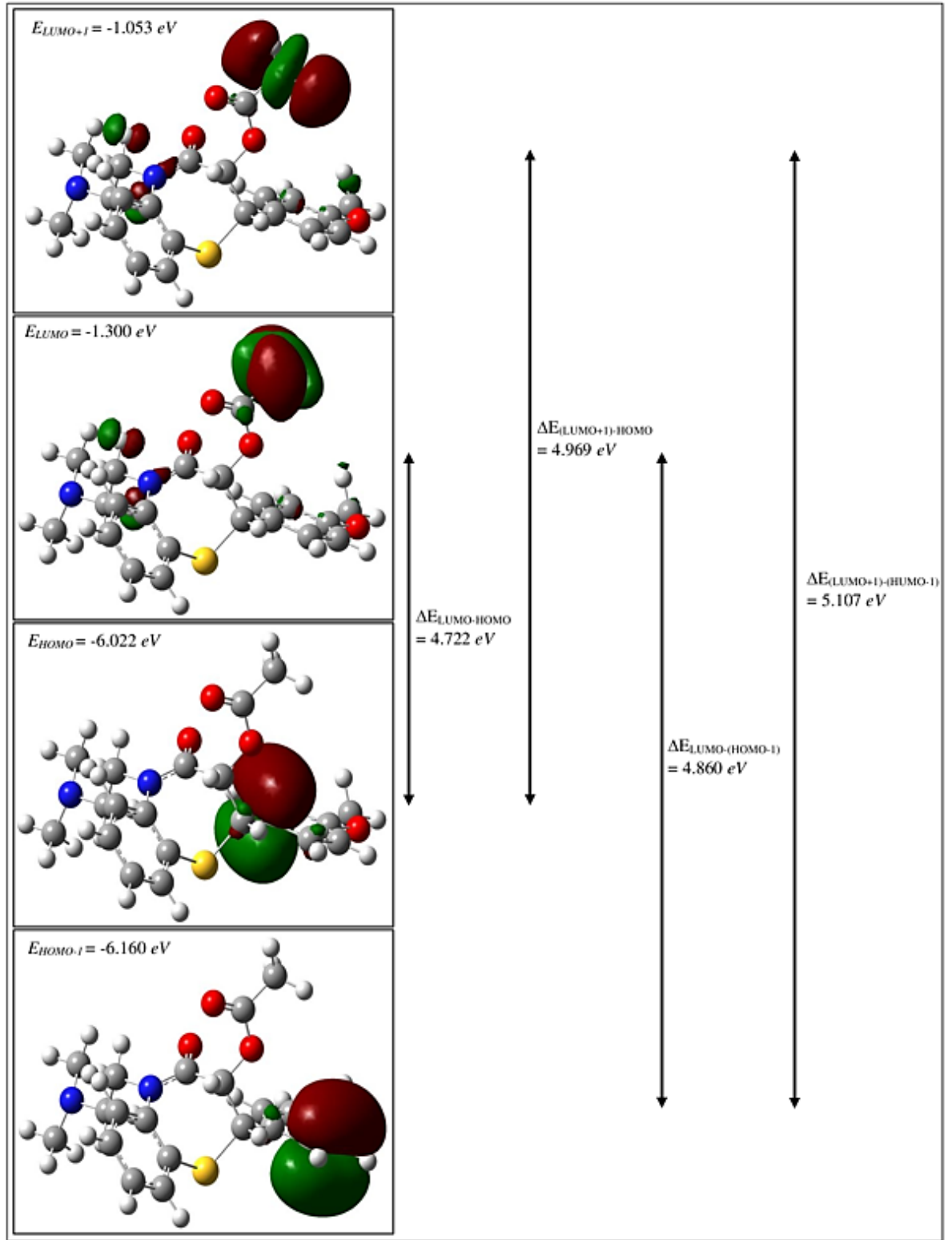
Şekil 27. Diltiazem molekülüne ait teorik UV-Vis spektrumu (B3LYP/6-311++G(d,p) metodu kullanılarak hesaplandı).

Tablo 5. Diltiazem Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücülerinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ , nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)

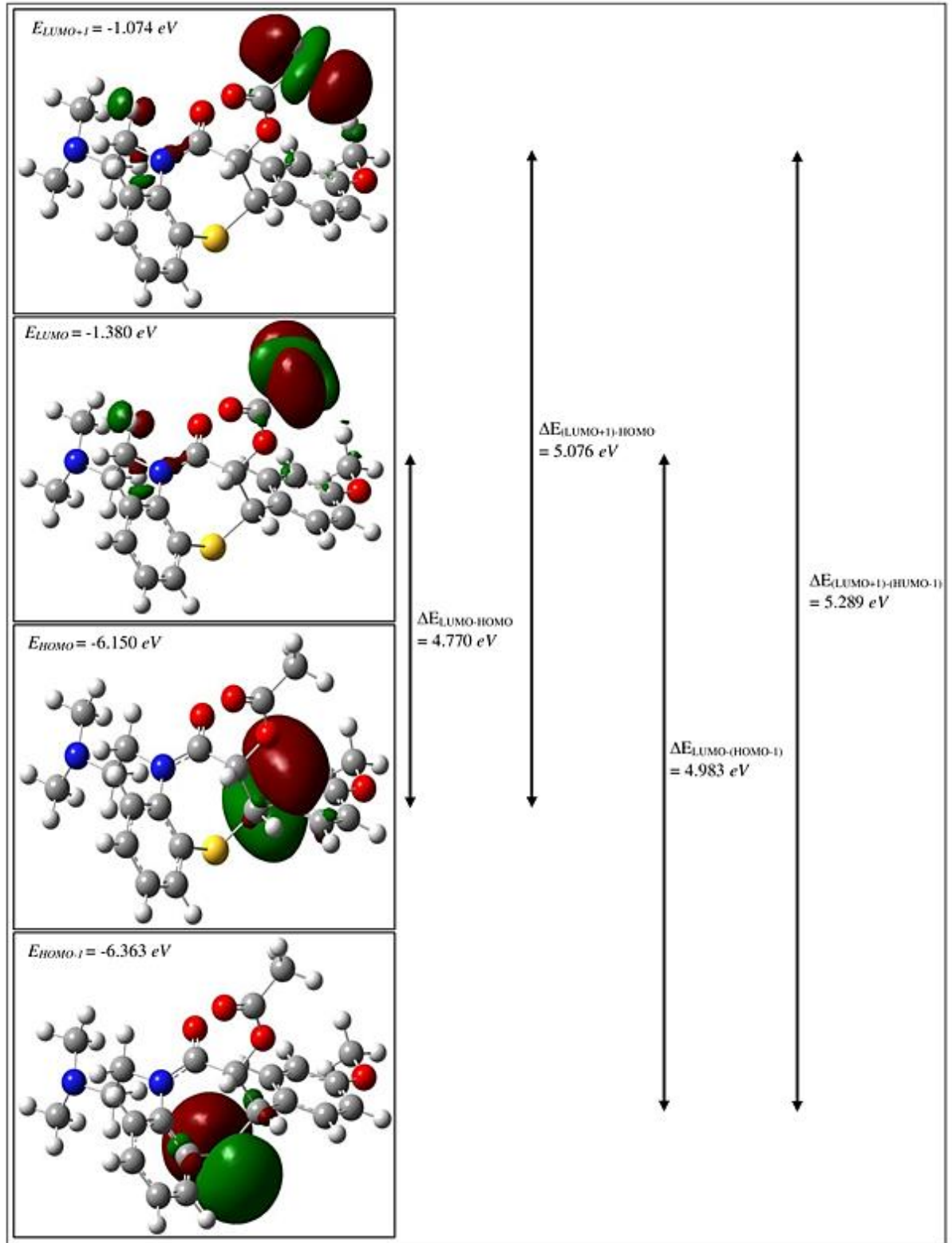
	λ (nm)	E (eV)	f
Etanol	292,96	4,2321 (110 $\rightarrow$ 111)	0,0048
	281,57	4,4033 (108 $\rightarrow$ 111)	0,0196
	277,24	4,4721 (109 $\rightarrow$ 111)	0,1465
Gaz	296,65	4,1795 (110 $\rightarrow$ 111)	0,003
	287,24	4,3164 (108 $\rightarrow$ 111)	0,0038
	282,97	4,3816 (109 $\rightarrow$ 111)	0,1061
Metanol	292,85	4,2338 (110 $\rightarrow$ 111)	0,0047
	281,45	4,4052 (108 $\rightarrow$ 111)	0,0195
	277,03	4,4754 (109 $\rightarrow$ 111)	0,1435
THF	293,88	4,2188 (110 $\rightarrow$ 111)	0,0048
	282,47	4,3893 (108 $\rightarrow$ 111)	0,0152
	278,58	4,4506 (109 $\rightarrow$ 111)	0,1524
Su	292,63	4,2368 (110 $\rightarrow$ 111)	0,0047
	281,27	4,408 (108 $\rightarrow$ 111)	0,0207
	276,76	4,4799 (109 $\rightarrow$ 111)	0,1434

Tablo 6. Diltiazem Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları

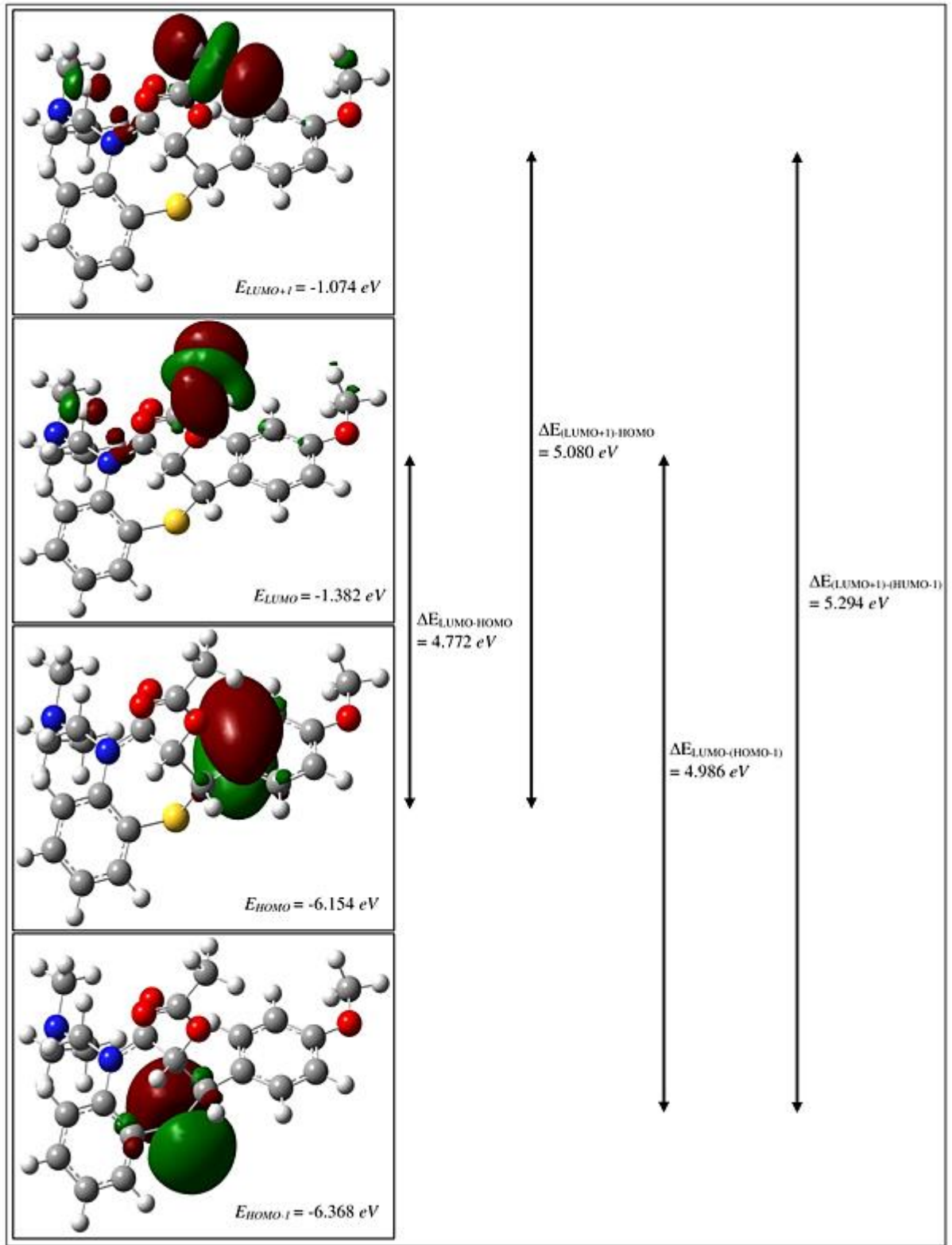
	Gaz		Etanol		Metanol		THF		Su	
	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV
E _{HOMO}	-0,22131	-6,022	-0,22604	-6,150	-0,22618	-6,154	-0,22488	-6,119	-0,22645	-6,162
E _{HOMO-1}	-0,22638	-6,160	-0,23385	-6,363	-0,23404	-6,368	-0,23229	-6,320	-0,23439	-6,378
E _{LUMO}	-0,04779	-1,300	-0,05072	-1,380	-0,05080	-1,382	-0,05004	-1,361	-0,05096	-1,386
E _{LUMO+1}	-0,3870	-1,053	-0,03947	-1,074	-0,03950	-1,074	-0,03918	-1,066	-0,03957	-1,076
$\Delta E_{(LUMO+1)-HOMO}$	0,18260	4,969	0,18653	5,076	0,18668	5,080	0,18569	5,053	0,18690	5,086
$\Delta E_{(LUMO+1)-(HOMO-1)}$	0,18767	5,107	0,19436	5,289	0,19455	5,294	0,19308	5,254	0,19484	5,302
$\Delta E_{LUMO-HOMO}$	0,17353	4,722	0,17529	4,770	0,17536	4,772	0,17485	4,758	0,17551	4,776
$\Delta E_{LUMO-(HOMO-1)}$	0,17860	4,860	0,18312	4,983	0,18323	4,986	0,18223	4,959	0,18345	4,992



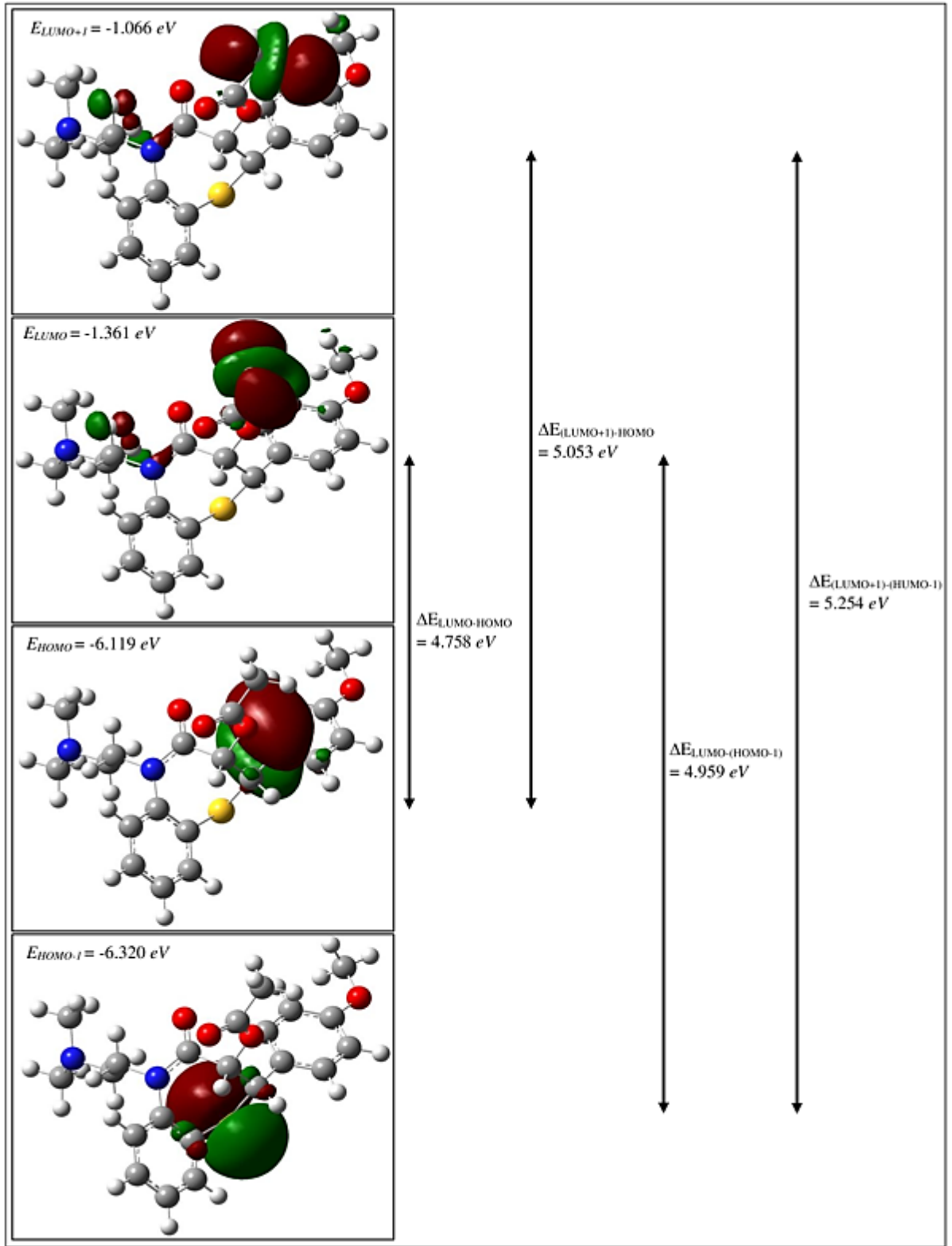
Şekil 28. Diltiazem molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



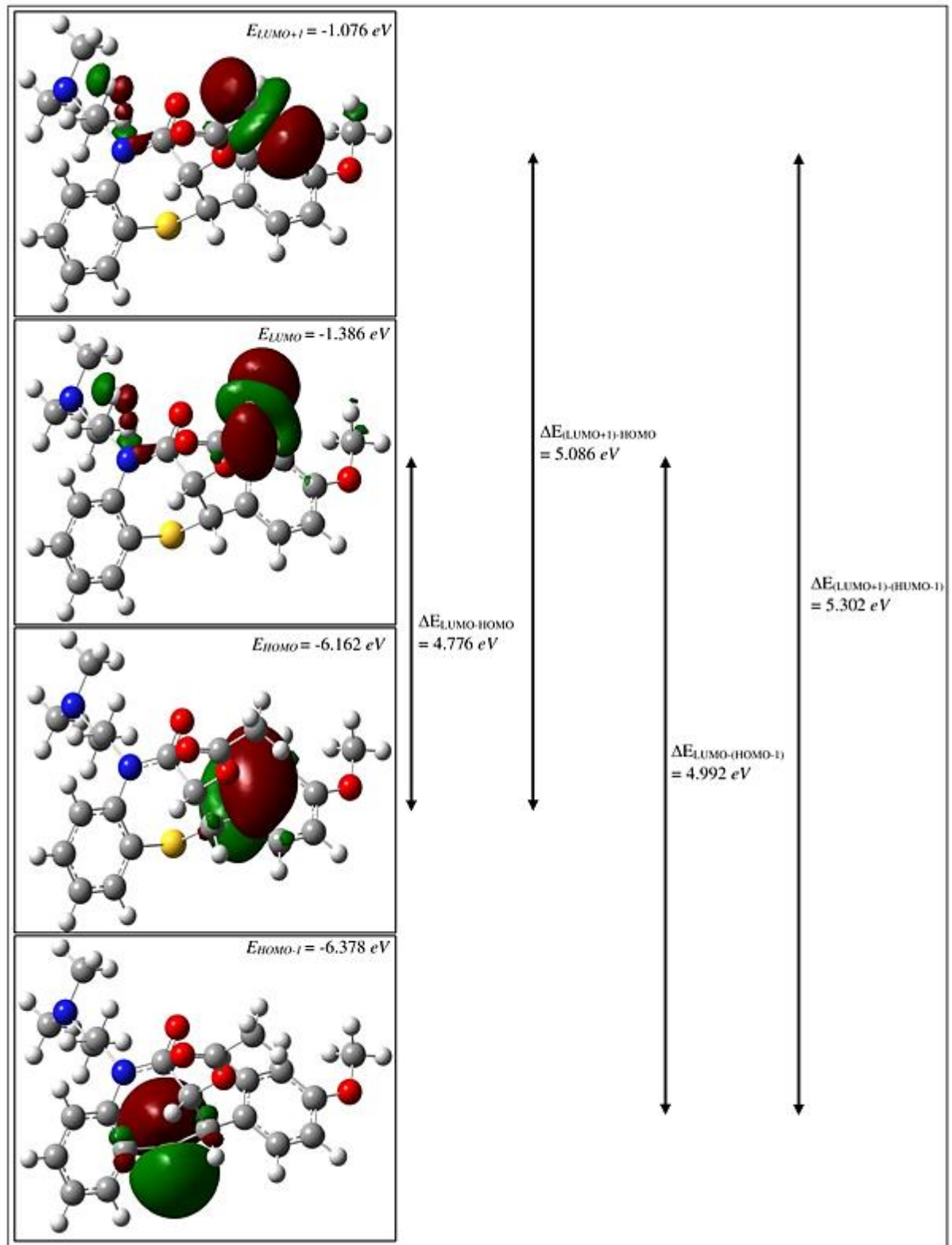
Şekil 29. Diltiazem molekülünün etanol çözücü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 30. Diltiazem molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 31. Diltiazem molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

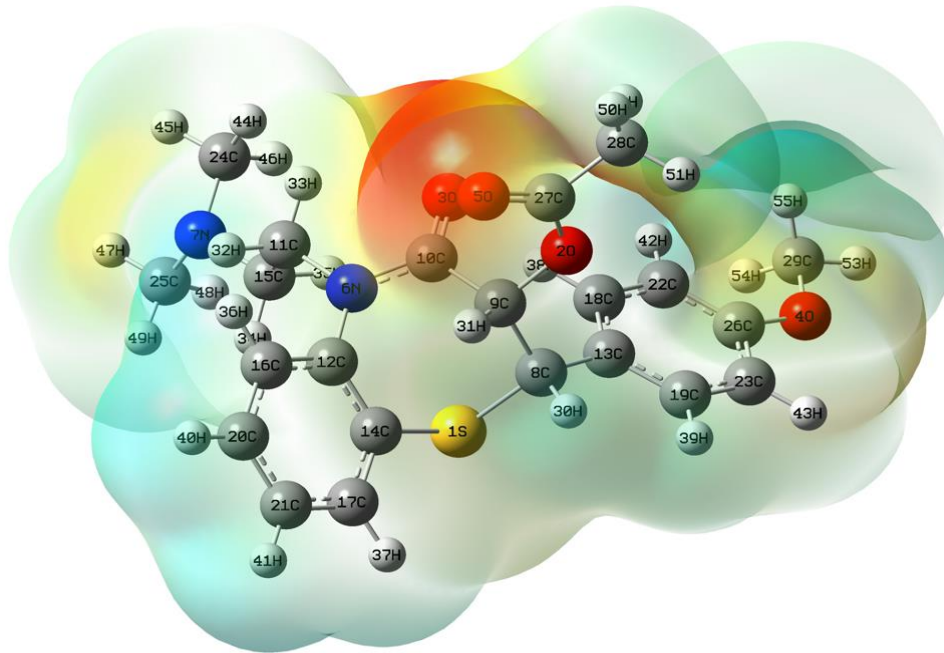


Şekil 32. Diltiazem molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

Tablo 7. Diltiazem Molekülü İçin B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri

Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su	Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su
S(1)	0,022	0,064	0,066	0,050	-0,069	C(29)	-0,614	-0,612	-0,612	-0,613	-0,612
O(2)	0,274	0,249	0,248	0,254	0,247	H(30)	-0,347	-0,353	-0,353	-0,353	-0,353
O(3)	-0,192	-0,258	-0,259	-0,247	-0,261	H(31)	0,349	0,383	0,383	0,376	0,385
O(4)	-0,157	-0,192	-0,192	-0,187	-0,194	H(32)	0,219	0,238	0,239	0,234	0,240
O(5)	-0,179	-0,238	-0,239	-0,230	-0,241	H(33)	0,186	0,196	0,196	0,194	0,196
N(6)	0,604	0,606	0,606	0,606	0,606	H(34)	0,205	0,202	0,202	0,203	0,202
N(7)	0,186	0,111	0,109	0,123	0,107	H(35)	0,146	0,161	0,161	0,158	0,162
C(8)	-0,598	-0,540	-0,539	-0,551	-0,536	H(36)	0,147	0,152	0,152	0,151	0,152
C(9)	-0,591	-0,549	-0,548	-0,556	-0,546	H(37)	0,175	0,204	0,204	0,200	0,205
C(10)	-0,183	-0,176	-0,176	-0,175	-0,177	H(38)	0,203	0,220	0,220	0,217	0,221
C(11)	-0,471	-0,475	-0,476	-0,475	-0,476	H(39)	0,205	0,225	0,226	0,221	0,227
C(12)	-0,341	-0,400	-0,401	-0,388	-0,403	H(40)	0,143	0,177	0,178	0,171	0,179
C(13)	0,254	0,177	0,175	0,193	0,172	H(41)	0,188	0,217	0,217	0,213	0,218
C(14)	0,017	0,081	0,082	0,069	0,085	H(42)	0,169	0,198	0,198	0,193	0,199
C(15)	-0,550	-0,502	-0,501	-0,508	-0,500	H(43)	0,205	0,234	0,234	0,229	0,235
C(16)	0,164	0,193	0,193	0,187	0,195	H(44)	0,199	0,219	0,220	0,216	0,220
C(17)	0,068	0,049	0,049	0,051	0,049	H(45)	0,122	0,128	0,128	0,127	0,128
C(18)	-0,086	-0,128	-0,129	-0,120	-0,131	H(46)	0,153	0,165	0,165	0,163	0,165
C(19)	-0,095	-0,128	-0,128	-0,124	-0,129	H(47)	0,114	0,122	0,122	0,120	0,122
C(20)	-0,385	-0,409	-0,409	-0,405	-0,410	H(48)	0,127	0,138	0,138	0,136	0,139
C(21)	-0,462	-0,510	-0,511	-0,501	-0,513	H(49)	0,122	0,129	0,129	0,127	0,129
C(22)	0,213	0,236	0,236	0,233	0,237	H(50)	0,128	0,137	0,137	0,136	0,138
C(23)	-0,378	-0,434	-0,435	-0,426	-0,436	H(51)	0,177	0,184	0,184	0,183	0,184
C(24)	-0,322	-0,337	-0,337	-0,335	-0,337	H(52)	0,165	0,181	0,181	0,178	0,182
C(25)	-0,281	-0,296	-0,296	-0,293	-0,296	H(53)	0,191	0,200	0,200	0,200	0,200
C(26)	-0,672	-0,648	-0,648	-0,650	-0,647	H(54)	0,179	0,190	0,190	0,188	0,190
C(28)	0,575	0,613	0,614	0,607	0,615	H(55)	0,155	0,169	0,169	0,167	0,169

Atom numaralandırılmaları Şekil 16’da verilmiştir.

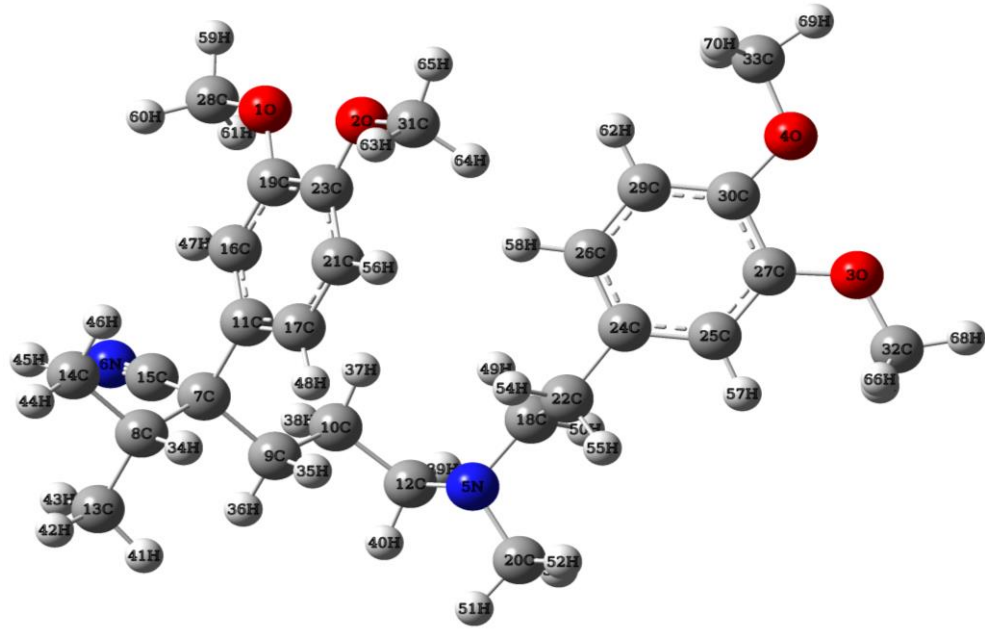


Şekil 33. Diltiazem molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.

Verapamil molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar

Geometrik parametreler

Verapamil HCl'nin yapısı tek kristal XRD yöntemi ile belirlenmiştir (Carpy *et al.* 1985). Hesaplamalar neticesinde elde edilen geometrik parametreler literatürdeki deneysel çalışma ile karşılaştırıldı. Optimize edilmiş verapamil için temel seviye enerjisi -1462,481 Hartree (-39796,160 eV) olarak hesaplandı. DFT hesaplamaları sayesinde elde edilen verapamil temel seviye geometrik yapısı ve atom numaralandırılmaları Şekil 34'de verildi. Bu molekül için elde edilen bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral (düzlemsel) açılar deneysel veriler ile karşılaştırılarak Tablo 8'de verildi. N(5) atomunun C atomları ile yaptığı üç bağı deneysel verilerden oldukça düşük hesaplandığı Tablo 8'deki verilere bakılarak görüldü (fark; 0,047, 0,072 ve 0,059 Å). Burada bir kez daha hesaplamaların vakum ortamındaki izole molekül için yapıldığının vurgulanması gerekir. Elektron alıcı bir N kristalografik yapıda diğer moleküllerle etkileşeceği için bağ uzunluklarında teorik hesaplamalara göre farklılıkların gözlenmesi beklenen bir durumdur. Bağ açıları ve dihedral (düzlemsel) açılar içinde benzer bir değerlendirme geçerlidir. Diğer taraftan N(6) atomu karbonla üçlü bağ yapması ve elektronik konfigürasyonunu tamamladığı için diğer atomlarla etkileşimi söz konusu değildir. Bundan dolayı deneysel ve hesaplamalı değerler arasında büyük bir uyum görüldü. Azot ve karbon bağları arasındaki duruma benzer olarak kaydedilen bağ uzunluklarının oksijen atomlarının da elektron alıcı özelliklerinden dolayı moleküller arası etkileşime gireceklerinden hesaplananlardan daha büyük olduğu ortadadır. Bu etkileşimler molekülün yapısında sebep oldukları küçük değişiklikler nedeniyle diğer parametreleri de etkilemektedir. Bu nedenle bağ uzunlukları için hesaplanan r.m.s. değeri (0,024 Å) görece olarak daha büyük hesaplandı. Verapamil için hesaplanan bağ açılarına bakıldığında N(5) atomunun elektron alıcı özelliğinden dolayı burada da bazı farklılıklara sebep olacağı beklenmektedir. N(5)-C(18)-C(22) bağ açısı deneysel değerden 4,4°, C(18)-C(22)-C(24) bağ açısının da 4,3° daha büyük hesaplandığı görüldü. C(12)-N(5)-C(20) bağ açısı ise 4,6° daha büyük hesaplandı. Diğer değerler için gözlenen küçük farklar kabul edilebilir düzeydeydi. Buna göre r.m.s. değeri yaklaşık 2° olarak hesaplandı. Düzlemsel açılarda bağ uzunları ve bağ açılarındaki küçük farklılıklar daha büyük farklara sebep olmaktadır. Bu nedenle dihedral açılar için r.m.s. değeri 13,5° olarak hesaplandı.

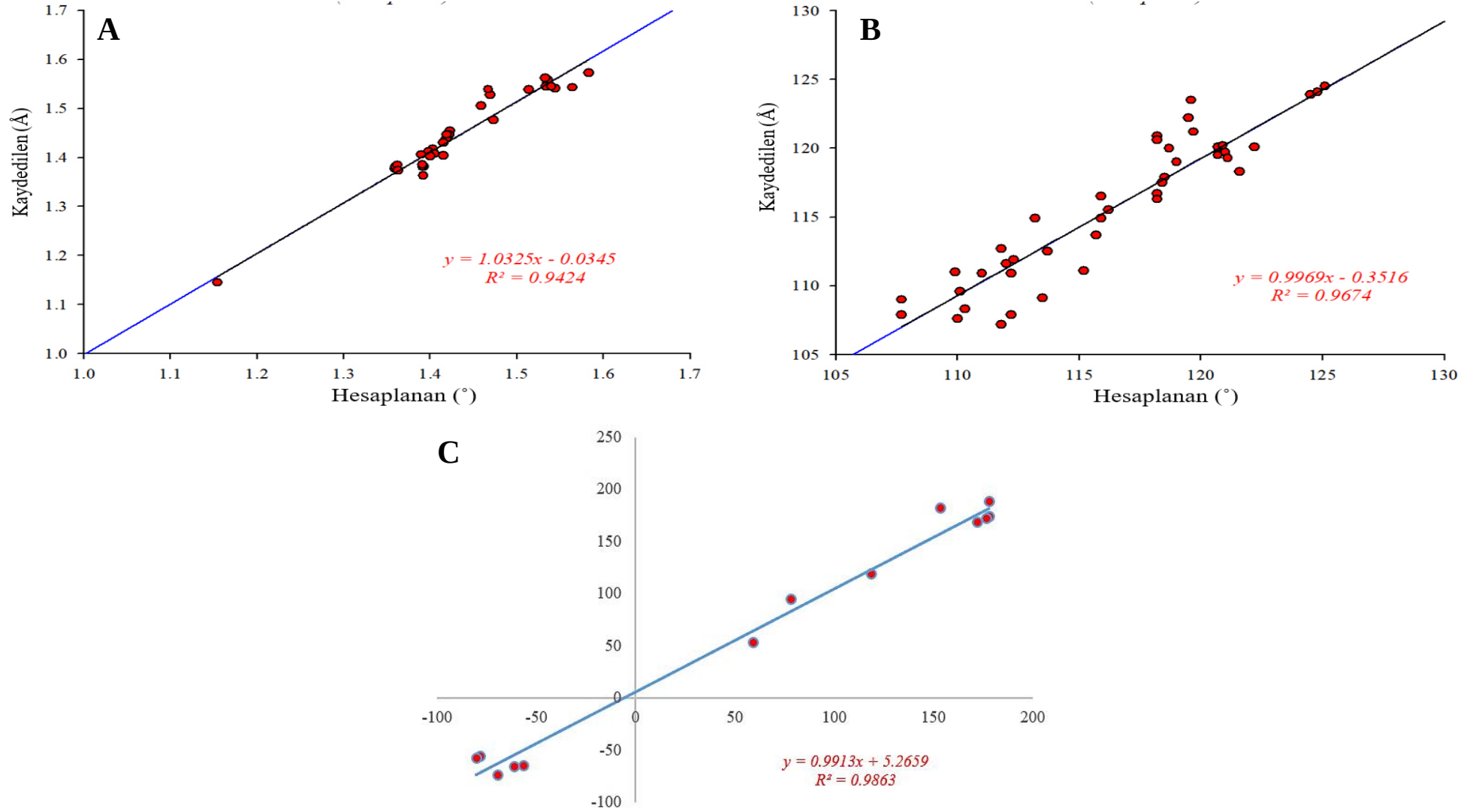


Şekil 34. Verapamil molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı (E = -1462,481 Hartree = -39796,160 eV).

Tablo 8. Verapamil Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) Metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Angstrom (Å) Cinsinden Bağ Uzunlukları, Derece (°) Cinsinden Bağ Açılırları ve Dihedral Açılar

Bağ Uzunlukları	B3LYP	Den. ^[1]	Bağ Açılırları	B3LYP	Den. ^[1]	Bağ Açılırları	B3LYP	Den. ^[1]
O(1)-C(19)	1,359	1,377	C(19)-O(1)-C(28)	118,5	117,9	C(24)-C(25)-C(27)	121,6	118,3
O(1)-C(28)	1,423	1,455	C(23)-O(2)-C(31)	118,2	116,7	C(24)-C(26)-C(29)	120,9	120,2
O(2)-C(23)	1,360	1,382	C(27)-O(3)-C(32)	118,4	117,5	O(3)-C(27)-C(25)	124,8	124,1
O(2)-C(31)	1,422	1,446	C(30)-O(4)-C(33)	118,2	116,3	O(3)-C(27)-C(30)	115,7	113,7
O(3)-C(27)	1,362	1,385	C(12)-N(5)-C(18)	112,2	110,9	C(25)-C(27)-C(30)	119,5	122,2
O(3)-C(32)	1,419	1,440	C(12)-N(5)-C(20)	111,8	107,2	C(26)-C(29)-C(30)	120,7	119,5
O(4)-C(30)	1,363	1,374	C(18)-N(5)-C(20)	111,8	112,7	O(4)-C(30)-C(27)	115,9	116,5
O(4)-C(33)	1,419	1,447	C(8)-C(7)-C(9)	111,0	110,9	O(4)-C(30)-C(29)	125,1	124,5
N(5)-C(12)	1,469	1,528	C(8)-C(7)-C(11)	110,1	109,6	C(27)-C(30)-C(29)	119,0	119,0
N(5)-C(18)	1,467	1,539	C(8)-C(7)-C(15)	107,7	107,9	C(19)-C(23)-C(21)	118,7	120,0
N(5)-C(20)	1,459	1,505	C(9)-C(7)-C(11)	109,9	111,0	N(6)=C(15)-C(7)	179,1	177,9
N(6)=C(15)	1,154	1,145	C(9)-C(7)-C(15)	107,7	109,0	C-C-H _(ortalama)	112,6	-
C(7)-C(8)	1,583	1,573	C(11)-C(7)-C(15)	110,3	108,3	H-C-H _(ortalama)	108,3	-
C(7)-C(9)	1,564	1,543	C(7)-C(8)-C(13)	113,7	112,5	N-C-H _(ortalama)	110,2	-
C(7)-C(11)	1,544	1,541	C(7)-C(8)-C(14)	112,0	111,6	O-C-H _(ortalama)	109,6	-
C(7)-C(15)	1,473	1,476	C(13)-C(8)-C(14)	110,0	107,6	r.m.s.	2,0	
C(8)-C(13)	1,536	1,553	C(7)-C(9)-C(10)	115,2	111,1	Dihedral Açılar	B3LYP	Den. ^[1]
C(8)-C(14)	1,536	1,559	C(9)-C(10)-C(12)	112,3	111,9	C(18)-N(5)-C(12)-C(10)	-78,1	-56,0
C(9)-C(10)	1,533	1,562	C(7)-C(11)-C(16)	122,2	115,5	C(12)-N(5)-C(18)-C(22)	153,4	182,0
C(10)-C(12)	1,534	1,545	C(7)-C(11)-C(17)	119,6	123,5	C(20)-N(5)-C(18)-C(22)	-80,1	-58,0
C(11)-C(16)	1,403	1,417	C(16)-C(11)-C(17)	118,2	120,9	C(9)-C(7)-C(8)-C(13)	-56,5	-65,0
C(11)-C(17)	1,391	1,381	N(5)-C(12)-C(10)	113,2	114,9	C(9)-C(7)-C(8)-C(14)	178,1	174,0
C(16)-C(19)	1,393	1,382	C(11)-C(16)-C(19)	121,6	118,3	C(8)-C(7)-C(9)-C(10)	176,8	172,0
C(17)-C(21)	1,398	1,412	C(11)-C(17)-C(21)	120,9	119,8	C(11)-C(7)-C(9)-C(10)	-61,1	-66,0
C(18)-C(22)	1,540	1,545	N(5)-C(18)-C(22)	113,5	109,1	C(15)-C(7)-C(9)-C(10)	59,1	53,0
C(19)-C(23)	1,415	1,404	O(1)-C(19)-C(16)	124,5	123,9	C(9)-C(7)-C(11)-C(17)	118,6	119,0
C(21)-C(23)	1,391	1,381	O(1)-C(19)-C(23)	115,9	114,9	C(7)-C(9)-C(10)-C(12)	172,3	168,0
C(22)-C(24)	1,514	1,538	C(16)-C(19)-C(23)	119,7	121,2	C(9)-C(10)-C(12)-N(5)	-69,5	-74,0
C(24)-C(25)	1,405	1,408	C(17)-C(21)-C(23)	121,0	119,7	N(5)-C(18)-C(22)-C(24)	178,1	188,0
C(24)-C(26)	1,390	1,406	C(18)-C(22)-C(24)	112,2	107,9	C(18)-C(22)-C(24)-C(26)	78,1	94,0
C(25)-C(27)	1,392	1,363	O(2)-C(23)-C(19)	116,2	115,5	r.m.s.	13,5	
C(26)-C(29)	1,400	1,403	O(2)-C(23)-C(21)	125,1	124,5			
C(27)-C(30)	1,415	1,430	C(22)-C(24)-C(25)	120,7	120,1			
C(29)-C(30)	1,391	1,386	C(22)-C(24)-C(26)	121,1	119,3			
C-H _(ortalama)	1,093	-	C(25)-C(24)-C(26)	118,2	120,6			
r.m.s.	0,024							

¹ Deneysel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Carpy *et al.* 1985)'dan alınmıştır. Atom numaralandırılmaları Şekil 34'de verilmiştir.

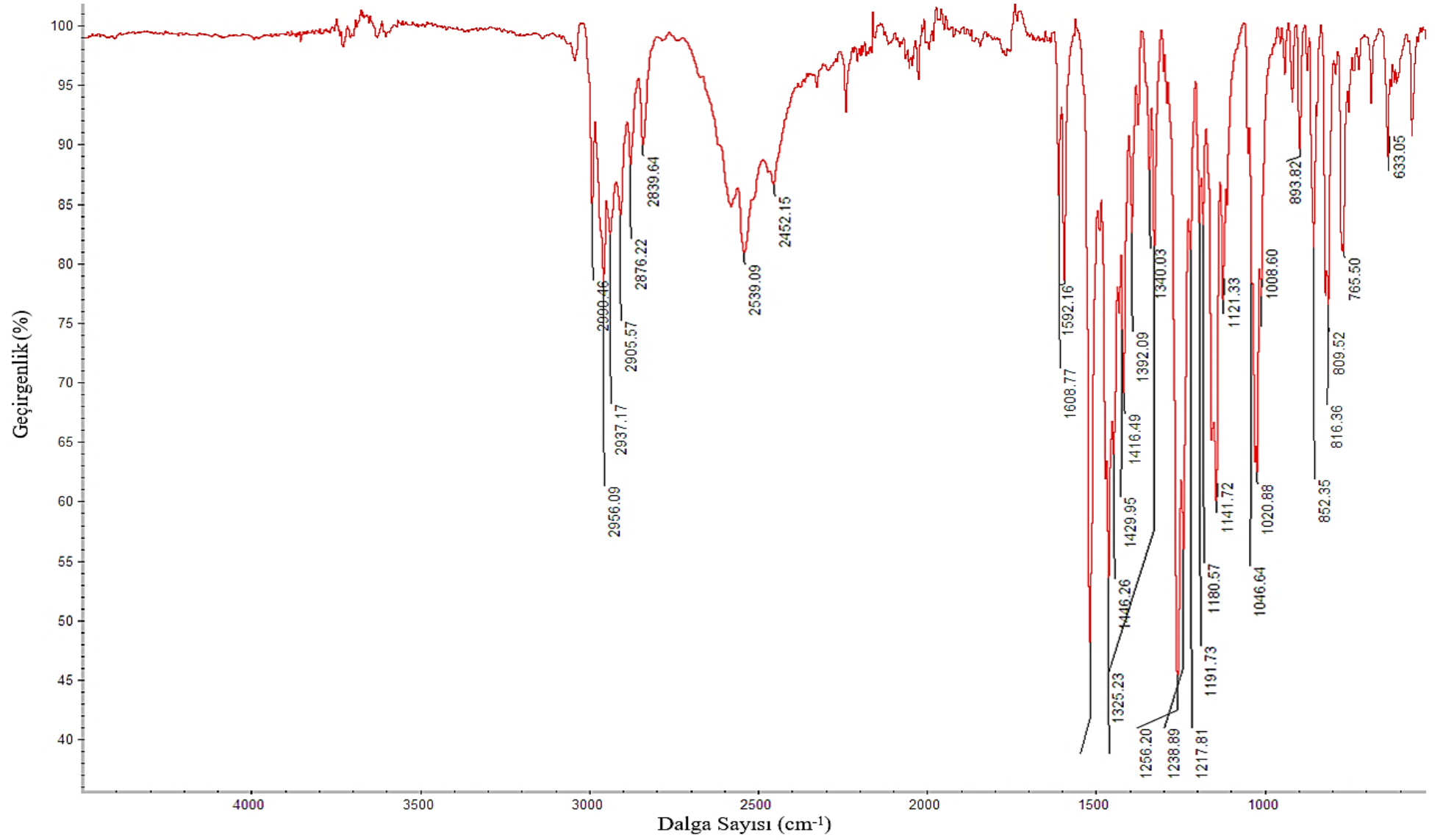


Şekil 35. Verapamil molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları, C) Dihedral açıları.

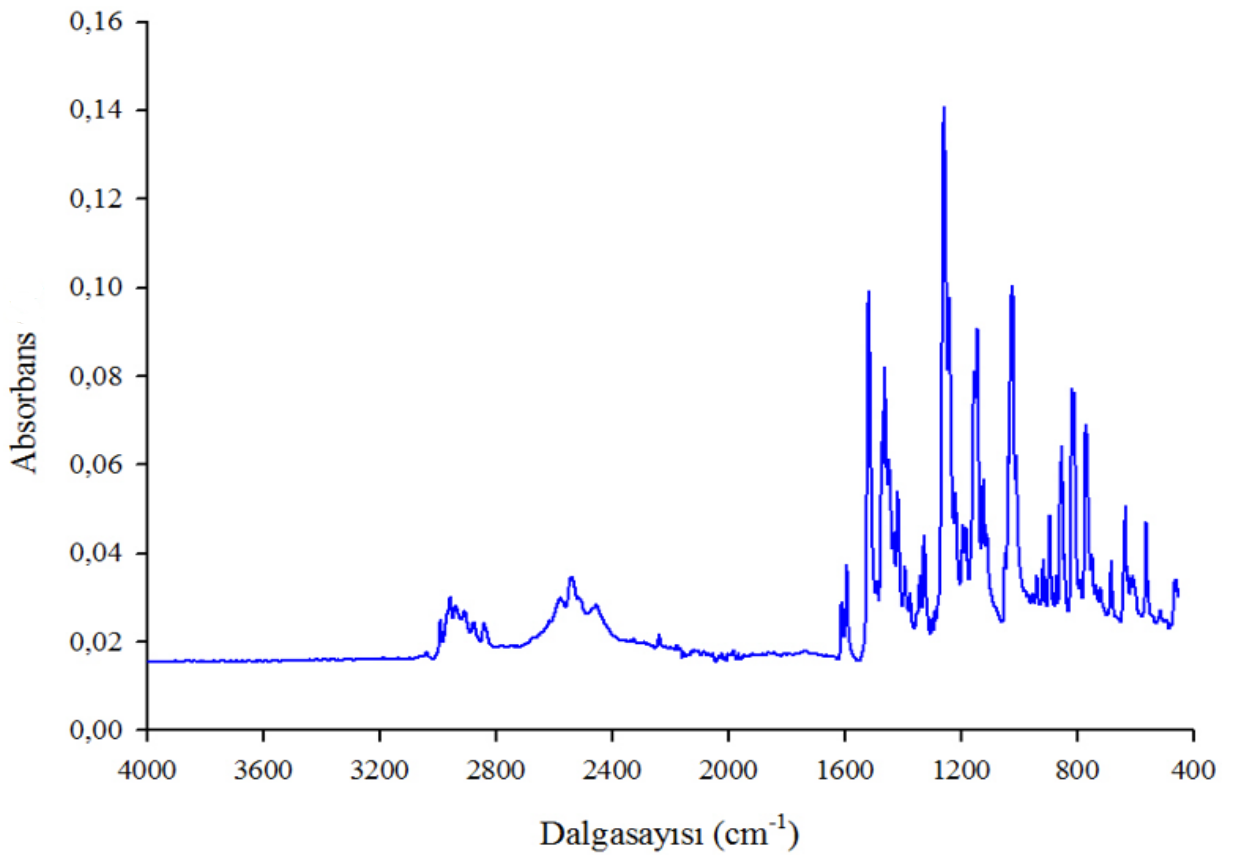
Titreşimsel spektrumlar

Çalışılan molekül için kaydedilen ve hesaplanan titreşim frekansları, hesaplananlar ile elde edilen ve her bir titreşim moduna karşılık gelen indirgenmiş kütle, kuvvet sabiti, IR soğurma şiddeti ve Raman saçılma aktiviteleri gibi değerler Tablo 9’da sıralandı. Verapamil HCl’nın kimyasal formülü $C_{27}H_{38}N_2O_4$ olup toplamda 71 atom içermektedir. Dolayısıyla 3N-6 formülü gereği 207 titreşim beklenmektedir. Verapamilin yapısındaki iki aromatik halkaya ait C-H bağ gerilmeleri 202-207 numaralı titreşimler için işaretlendi. Teorik olarak ölçeklendirilmiş değerler $3033-3075\text{ cm}^{-1}$ bölgesine karşılık gelirken deneysel sadece olarak 3035 cm^{-1} ve 3086 cm^{-1} ’de bir Raman piki kaydedildi. Verapamilin yapısında dördü O atomuna bağlı biri ise N atomuna bağlı 7 metil grubu ve aromatik halkaları birbirine bağlayan 5 etil (CH_2) yer almaktadır. Aromatik halkalar dışındaki tüm C-H gerilmeleri (simetrik ve asimetrik) 170-201 numaralı titreşim modları için işaretlendi. Örneğin; 198-201 numaralı titreşimler O atomlarına bağlı metil gruplarının simetrik C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. $2991\text{ (}2990\text{)}\text{ cm}^{-1}$ ’deki FT-IR değerleri ile 3003 cm^{-1} ’deki Raman değeri tahmin edilen değerlere çok yakın olarak kaydedildi. Aynı metil grupları için asimetrik C-H gerilmeleri 189, 187, 185 ve 184 numaralı titreşim modları için işaretlendi. Burada 2937 cm^{-1} ’de gözlemlenen FT-IR piki 2939 cm^{-1} olarak büyük bir hassasiyetle hesaplandı. Diğer üç metil grubuna ait simetrik C-H gerilmeleri ise 195-197 numaralı titreşim modlarına karşılık gelmektedir. Yine 2908 ve 2906 cm^{-1} de kaydedilen FT-IR pikleri alifatik C-H gerilmelerinden kaynaklandığı görüldü ve bu titreşim modu 2908 cm^{-1} deneysel değeri ile aynı olduğu tahmin edildi. 169 numaralı titreşim modu saf $C\equiv N$ gerilmesi olarak işaretlenerek 2236 cm^{-1} ’de (Raman) kaydedilip 2233 cm^{-1} ’de hesaplandı. 163-168 numaralı titreşimler aromatik halkaların C-C gerilmelerinden dolayı gözlemlendi. Bu 6 titreşim moduna karşılık 3 deneysel pik kaydedildi. $1518-1593\text{ cm}^{-1}$ ve 1610 cm^{-1} FT-IR pikleri teorik olarak yüksek bir uyumla hesaplandı. Literatürde bu piklerin genellikle $1400-1650\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözleneceği belirtilmiş olup çalışmamızdaki sonuçlar literatür ile uyum içerisindedir. Yaklaşık olarak $1200-1500\text{ cm}^{-1}$ aralığına karşılık gelen 114-162 numaralı modlar düzlem içi H eğilmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu bölgede 138, 137, 124, 122, 107 ve 106 numaralı titreşim modları aromatik halkaya ait saf C-H eğilmelerine karşılık gelirken bazı modlar ise diğer C-H eğilmeleri ile karışmıştır. Diğer taraftan 140-143 numaralı titreşim modlarının tamamı oksijen atomlarına bağlı metil grubunun düzlem içi C-H eğilmelerinden dolayı işaretlendi. Yine aynı bölgede 120 ve 130 numaralı titreşimler aromatik halkaların şekilleri bozulduğu için kaydedildi. Oksijen ve metil grupları arasındaki gerilmelerden dolayı 94, 93, 91 ve 90 titreşimleri oluşmuştur. Bu metil gruplarının düzlem dışı eğilme titreşimleri ise 113-110 numaralı modlarda gözlemlendi. 82-71 modlarında çoğunluğu saf titreşimlerin oluşturduğu aromatik halka gözlem dışı C-H eğilmeleri işaretlendi. $400-1400\text{ cm}^{-1}$ aralığı,

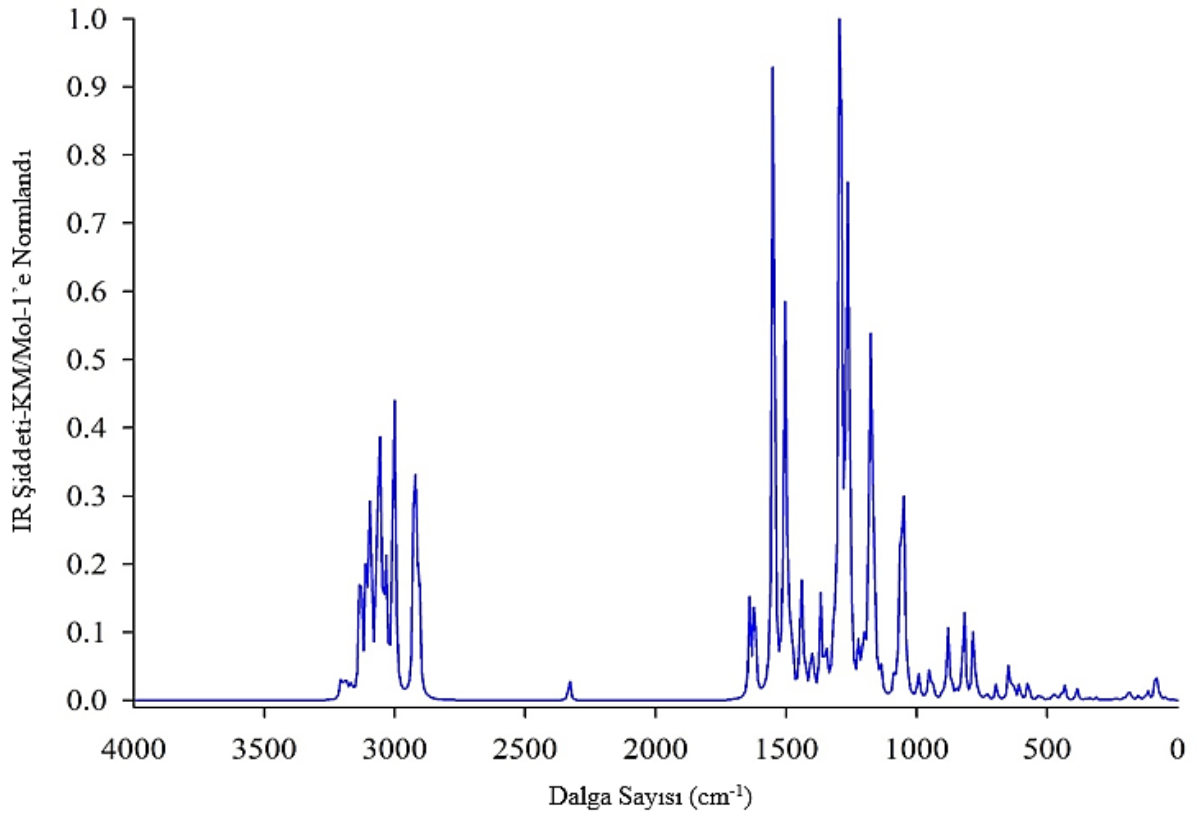
titreşim spektrumunda moleküllerin karakteristik titreşimlerinin belirlendiği parmak izi bölgesi olarak adlandırılır. Ancak birçok titreşim modu birbirine karışabildiğinden bu bölgede işaretleme yapmak çok daha zordur. Burada bahsedilmeyen birçok düzlem dışı eğilme modu bu bölge içinde işaretlenen $28\text{-}35\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki titreşimler tüm metil gruplarının düzlem dışı bükülmeler gerçekleştirdikleri modlardır.



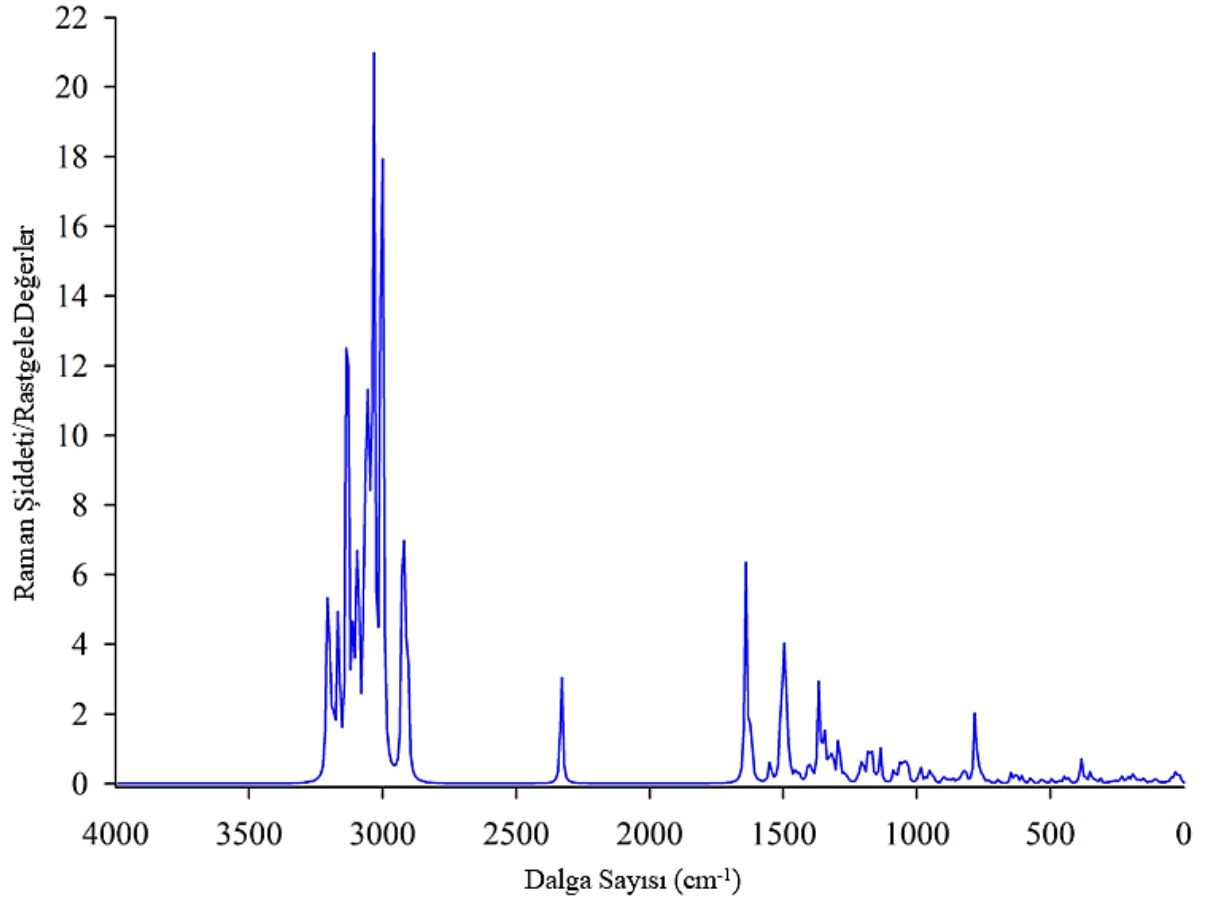
Şekil 36. Verapamil HCl deneysel olarak elde edilen FT-IR spektrumu (Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR).



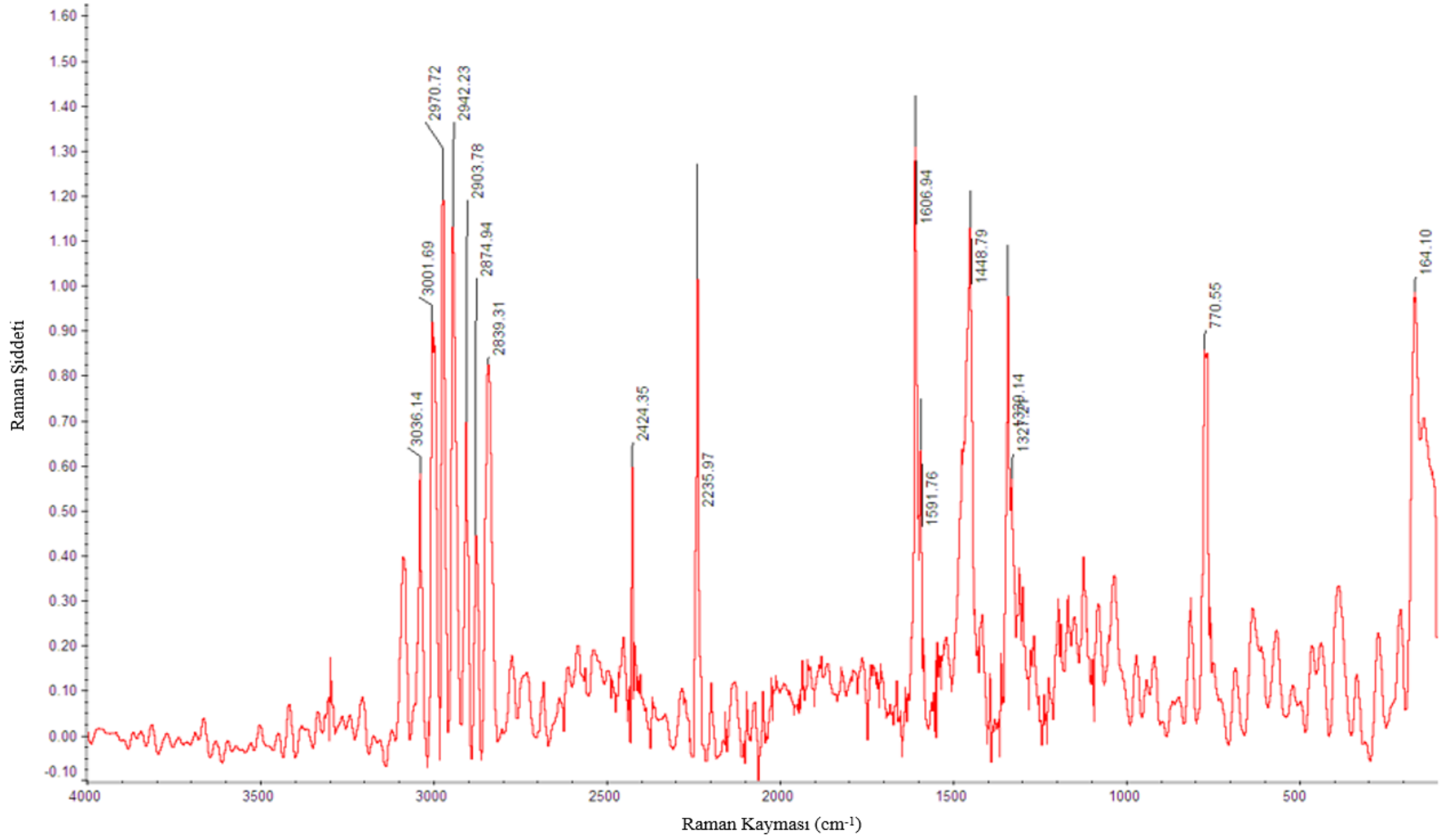
Şekil 37. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).



Şekil 38. Verapamil HCl molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu.



Şekil 39. Verapamil HCl molekülünün olarak teorik Raman spektrumu.



Şekil 40. Verapamil HCl deneysel Raman spektrumu.

Tablo 9. Verapamil Molekülü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm^{-1}), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktivlikleri (A-4 /amu)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			1	9	9	5,50	0,00	0,17	0,33	0,04
			2	13	12	4,95	0,00	0,21	0,79	0,08
			3	16	15	4,04	0,00	0,03	2,14	0,17
			4	24	24	4,60	0,00	0,10	1,77	0,09
			5	32	31	3,99	0,00	0,04	3,24	0,12
			6	38	37	4,59	0,00	0,12	1,22	0,04
			7	48	47	3,85	0,01	1,50	1,87	0,05
			8	61	60	3,50	0,01	0,47	0,16	0,00
			9	66	65	2,67	0,01	0,60	0,37	0,01
			10	74	73	2,97	0,01	1,44	0,23	0,00
			11	79	77	3,18	0,01	9,25	0,19	0,00
			12	87	85	3,15	0,01	8,63	0,36	0,00
			13	101	100	3,38	0,02	0,04	1,14	0,01
			14	107	105	2,90	0,02	0,15	1,06	0,01
			15	113	111	4,92	0,04	2,86	0,54	0,01
			16	116	114	5,06	0,04	2,75	0,36	0,00
			17	128	126	3,63	0,03	0,82	0,62	0,01
			18	148	146	4,84	0,06	3,09	2,04	0,02
			19	154	152	3,46	0,05	0,46	0,83	0,01
		164	20	165	162	3,12	0,05	0,37	1,55	0,01
			21	182	178	3,28	0,06	4,69	2,11	0,01
			22	190	187	3,29	0,07	0,68	1,51	0,01
			23	193	190	2,38	0,05	2,04	2,11	0,01
			24	205	201	1,67	0,04	0,69	1,30	0,01
			25	210	206	2,13	0,06	0,54	1,17	0,01
			26	212	209	2,26	0,06	0,16	0,97	0,01
			27	219	215	1,58	0,04	0,20	0,45	0,00
			28	224	220	1,17	0,03	0,12	0,24	0,00
			29	232	228	1,57	0,05	0,46	2,05	0,01
			30	235	231	1,36	0,04	0,44	0,55	0,00
			31	243	239	1,23	0,04	0,69	0,86	0,00
			32	252	247	1,24	0,05	0,11	0,32	0,00
			33	260	255	1,71	0,07	0,25	1,60	0,01
			34	273	269	2,04	0,09	0,17	0,55	0,00
			35	281	276	2,12	0,10	0,14	0,34	0,00
			36	291	287	2,45	0,12	0,22	0,39	0,00
			37	312	306	3,72	0,21	1,58	1,97	0,46
			38	331	325	2,83	0,18	0,51	1,29	0,26
			39	338	333	2,50	0,17	1,20	1,10	0,21
			40	350	344	3,02	0,22	0,98	5,53	1,00
			41	366	360	3,27	0,26	0,21	1,86	0,31
			42	380	374	3,07	0,26	0,71	1,62	0,24
			43	383	377	3,62	0,31	2,01	4,38	0,65
			44	384	377	3,78	0,33	1,06	0,69	0,10
			45	387	381	3,78	0,33	3,75	6,17	0,90
			46	431	424	3,83	0,42	5,27	1,55	0,18
			47	435	428	2,81	0,31	3,74	0,91	0,10
			48	445	438	2,88	0,34	1,90	2,12	0,23
			49	449	441	3,13	0,37	1,23	1,30	0,14

Tablo 9. (Devamı)

Deneyssel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
465			50	465	458	4,35	0,56	1,10	0,95	0,09
			51	476	468	3,19	0,43	3,29	0,38	0,04
			52	476	468	3,13	0,42	1,18	0,18	0,02
			53	494	486	5,66	0,82	0,71	2,25	0,19
			54	519	511	3,65	0,58	1,31	0,54	0,04
563	559		55	532	523	6,25	1,04	3,33	2,69	0,19
			56	573	563	4,93	0,95	12,73	3,49	0,21
			57	606	596	4,48	0,97	1,86	1,41	0,08
			58	606	596	3,87	0,84	6,94	2,48	0,13
			59	625	615	3,89	0,90	3,52	2,17	0,11
634	633		60	630	619	4,41	1,03	5,71	3,17	0,16
			61	646	635	4,14	1,02	19,88	2,46	0,12
			62	646	635	4,11	1,01	2,40	3,07	0,14
			63	694	683	3,87	1,10	8,79	1,95	0,08
			64	731	719	3,40	1,07	4,42	1,74	0,06
719	681		65	751	738	3,02	1,00	0,10	0,41	0,01
			66	752	739	2,93	0,97	0,26	1,91	0,06
			67	764	751	1,98	0,68	2,30	4,14	0,13
			68	773	760	1,80	0,63	8,57	9,23	0,28
			69	782	769	4,87	1,75	19,04	15,78	0,47
735	766	771	70	784	771	2,04	0,74	16,83	16,47	0,49
			71	815	802	1,79	0,70	38,80	3,37	0,09
			72	823	809	1,68	0,67	16,55	4,37	0,12
			73	835	820	2,51	1,03	4,12	3,87	0,10
			74	850	836	2,41	1,02	4,75	1,39	0,03
750			75	866	852	1,76	0,78	6,89	2,73	0,06
			76	879	864	2,10	0,96	34,08	1,24	0,03
			77	886	871	1,82	0,84	7,09	1,01	0,02
			78	900	884	2,14	1,02	5,10	4,54	0,10
			79	933	917	1,38	0,71	1,87	0,58	0,01
771			80	938	922	1,37	0,71	2,63	1,72	0,03
			81	939	923	1,27	0,66	3,52	0,35	0,01
			82	942	926	2,13	1,12	4,29	2,59	0,05
			83	953	937	3,55	1,90	13,63	5,22	0,10
			84	966	950	1,47	0,81	0,69	2,65	0,05
814	810	816	85	984	967	3,11	1,77	1,67	6,37	0,11
			86	994	977	2,46	1,43	14,62	3,64	0,06
			87	1035	1017	2,67	1,68	5,41	6,83	0,10
			88	1037	1019	3,84	2,43	3,92	4,31	0,07
			89	1043	1026	2,00	1,28	10,09	5,69	0,09
854	852		90	1049	1031	6,77	4,39	72,58	3,66	0,05
			91	1054	1036	6,44	4,21	69,33	7,35	0,11
			92	1064	1046	2,99	2,00	16,78	6,40	0,09
			93	1065	1047	3,44	2,30	43,84	1,03	0,01
			94	1070	1052	4,59	3,10	4,48	1,17	0,02
894	894		95	1084	1066	2,46	1,70	1,80	3,65	0,05
			96	1085	1067	2,45	1,70	11,03	4,93	0,07
			97	1134	1115	1,55	1,18	2,65	2,13	0,03
			98	1137	1117	1,78	1,35	9,96	14,44	0,18
			99	1148	1129	2,04	1,59	8,83	3,09	0,04
916	912		100	1163	1143	1,72	1,37	49,19	1,57	0,02
			101	1167	1147	1,47	1,18	35,65	4,07	0,05
			102	1167	1148	1,32	1,06	8,79	3,82	0,04

Tablo 9. (Devamı)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
1149			103	1167	1148	1,32	1,06	9,16	0,99	0,01
			104	1168	1148	1,28	1,03	1,30	1,70	0,02
			105	1171	1151	1,27	1,03	0,64	2,02	0,02
1157			106	1174	1154	1,51	1,23	19,61	1,59	0,02
			107	1177	1157	2,07	1,69	146,22	5,84	0,06
			108	1182	1162	1,95	1,60	42,28	13,67	0,15
			109	1194	1174	1,92	1,61	5,09	1,77	0,02
1184	1181		110	1201	1181	1,57	1,33	18,96	4,22	0,04
			111	1205	1184	1,36	1,17	2,18	3,09	0,03
			112	1207	1186	1,37	1,17	4,78	2,51	0,03
1194	1192		113	1212	1191	1,59	1,38	8,06	7,22	0,07
1219	1218		114	1223	1202	1,95	1,72	22,60	1,45	0,01
1241	1239		115	1254	1233	1,78	1,65	88,74	1,20	0,01
			116	1264	1242	2,50	2,35	171,93	0,61	0,01
			117	1267	1246	2,12	2,01	92,32	3,89	0,04
1259	1256		118	1274	1252	1,81	1,73	39,78	1,95	0,02
			119	1287	1265	2,60	2,54	131,79	7,51	0,07
			120	1291	1269	3,32	3,25	146,22	3,76	0,03
1288			121	1296	1274	2,47	2,44	255,97	16,65	0,14
			122	1313	1290	1,48	1,50	4,65	0,39	0,00
			123	1315	1293	1,43	1,46	23,50	13,04	0,11
			124	1320	1297	1,44	1,48	10,71	0,90	0,01
			125	1324	1302	1,24	1,28	3,31	13,69	0,11
			126	1340	1317	1,32	1,39	2,62	9,25	0,07
			127	1344	1321	1,37	1,46	0,57	4,25	0,03
			128	1347	1324	1,36	1,46	18,98	10,63	0,08
1326	1325	1327	129	1348	1325	1,97	2,11	9,51	15,93	0,12
1342	1340	1330	130	1366	1343	4,74	5,21	37,20	49,41	0,37
1374			131	1370	1347	1,98	2,19	25,66	11,78	0,09
			132	1395	1371	1,43	1,64	9,35	5,08	0,04
			133	1402	1378	1,34	1,56	15,11	5,07	0,04
1394	1392		134	1406	1382	1,29	1,51	7,17	3,31	0,02
			135	1411	1387	1,30	1,52	3,58	3,90	0,03
			136	1427	1403	1,22	1,46	13,20	0,30	0,00
1417	1416		137	1439	1414	2,67	3,25	44,88	2,20	0,01
1433	1430		138	1445	1420	2,17	2,67	32,67	4,30	0,03
			139	1457	1432	1,18	1,48	0,30	4,35	0,03
1448	1446	1449	140	1475	1450	1,19	1,53	14,07	3,94	0,02
1460	1462		141	1477	1452	1,19	1,53	11,67	3,25	0,02
			142	1483	1458	1,32	1,70	2,50	5,88	0,04
			143	1483	1458	1,31	1,70	4,75	1,66	0,01
			144	1485	1459	1,13	1,47	5,95	2,42	0,01
			145	1491	1465	1,09	1,43	1,64	8,68	0,05
			146	1491	1465	1,05	1,37	6,95	12,64	0,08
			147	1491	1466	1,05	1,37	11,10	13,25	0,08
			148	1493	1467	1,05	1,38	6,66	7,10	0,04
1471			149	1494	1468	1,05	1,37	8,81	10,42	0,06
			150	1495	1469	1,05	1,38	11,08	11,95	0,07
			151	1496	1470	1,06	1,40	3,97	15,55	0,09
			152	1497	1472	1,04	1,38	1,20	5,63	0,03
			153	1498	1473	1,07	1,42	5,00	6,54	0,04
			154	1502	1477	1,08	1,44	5,32	1,12	0,01
			155	1504	1478	1,06	1,42	49,68	4,30	0,03

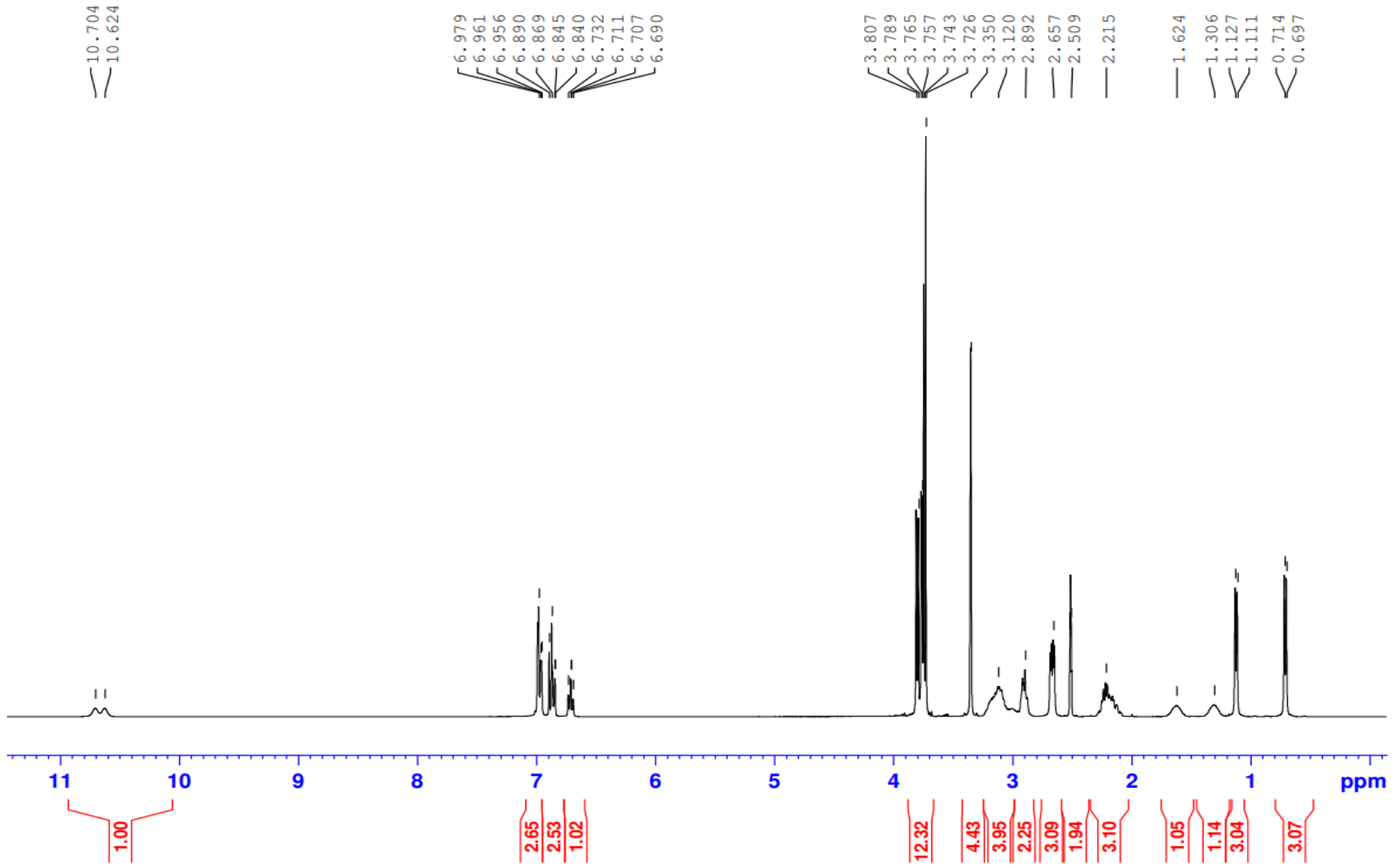
Tablo 9. (Devamı)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			156	1504	1478	1,06	1,42	47,50	7,10	0,04
			157	1504	1479	1,06	1,41	47,04	6,77	0,04
			158	1506	1480	1,06	1,41	29,38	4,98	0,03
			159	1508	1482	1,07	1,43	12,61	12,68	0,07
			160	1510	1485	1,06	1,43	12,68	3,34	0,02
			161	1512	1487	1,08	1,45	4,02	11,57	0,07
			162	1518	1493	1,05	1,42	10,18	1,30	0,01
1518	1516		163	1548	1521	2,85	4,03	181,43	5,76	0,03
			164	1551	1524	2,74	3,88	252,38	7,74	0,04
1593	1592	1592	165	1620	1592	6,90	10,66	32,90	11,13	0,05
			166	1621	1594	6,65	10,30	36,59	24,63	0,12
1610	1609	1607	167	1638	1610	5,88	9,30	27,00	64,21	0,30
			168	1641	1613	6,12	9,70	28,07	67,75	0,31
2236	2235	2236	169	2331	2233	12,69	40,61	13,03	90,44	0,14
			170	2907	2784	1,06	5,30	60,34	90,07	0,07
			171	2913	2791	1,07	5,37	29,51	43,07	0,03
2840	2840	2839	172	2924	2801	1,07	5,40	187,35	289,08	0,21
			173	2999	2873	1,03	5,48	109,90	20,07	0,01
			174	3000	2874	1,04	5,49	5,99	296,47	0,19
2877	2876	2875	175	3004	2878	1,03	5,50	62,31	172,43	0,11
			176	3008	2882	1,03	5,51	35,18	185,82	0,12
			177	3029	2901	1,04	5,61	15,85	17,17	0,01
		2904	178	3032	2904	1,06	5,75	6,48	165,20	0,10
			179	3034	2906	1,06	5,75	20,43	77,66	0,05
2908	2906		180	3034	2907	1,06	5,77	5,77	222,95	0,14
			181	3035	2908	1,06	5,74	34,89	145,79	0,09
			182	3041	2913	1,08	5,91	12,35	37,75	0,02
			183	3050	2922	1,06	5,82	24,64	136,47	0,08
			184	3056	2927	1,11	6,08	13,23	85,01	0,05
			185	3056	2928	1,11	6,08	62,93	19,64	0,01
			186	3059	2931	1,07	5,90	39,88	129,34	0,08
			187	3063	2934	1,11	6,11	38,34	68,68	0,04
			188	3068	2939	1,10	6,07	10,59	72,90	0,04
	2937		189	3068	2939	1,11	6,14	31,29	42,15	0,03
		2942	190	3071	2942	1,10	6,10	17,89	29,93	0,02
			191	3086	2956	1,10	6,18	1,10	6,38	0,00
			192	3089	2959	1,09	6,14	25,35	23,79	0,01
2956	2959		193	3092	2963	1,10	6,20	46,21	148,27	0,09
			194	3096	2966	1,10	6,23	37,78	33,87	0,02
		2971	195	3100	2970	1,10	6,24	39,45	51,22	0,03
			196	3110	2980	1,10	6,27	37,48	33,25	0,02
			197	3112	2981	1,10	6,27	21,57	50,15	0,03
			198	3130	2999	1,10	6,34	5,74	73,68	0,04
2991	2990		199	3131	2999	1,10	6,34	45,98	240,31	0,13
			200	3133	3001	1,10	6,36	18,46	110,99	0,06
		3003	201	3135	3004	1,10	6,37	23,21	136,24	0,08
		3035	202	3165	3033	1,09	6,43	7,64	158,70	0,08
			203	3181	3047	1,09	6,48	6,88	30,85	0,02
			204	3189	3055	1,09	6,52	9,65	44,60	0,02
			205	3202	3067	1,09	6,59	5,52	91,76	0,05
			206	3207	3072	1,09	6,61	5,43	41,39	0,02
		3086	207	3209	3075	1,09	6,61	2,52	77,38	0,04

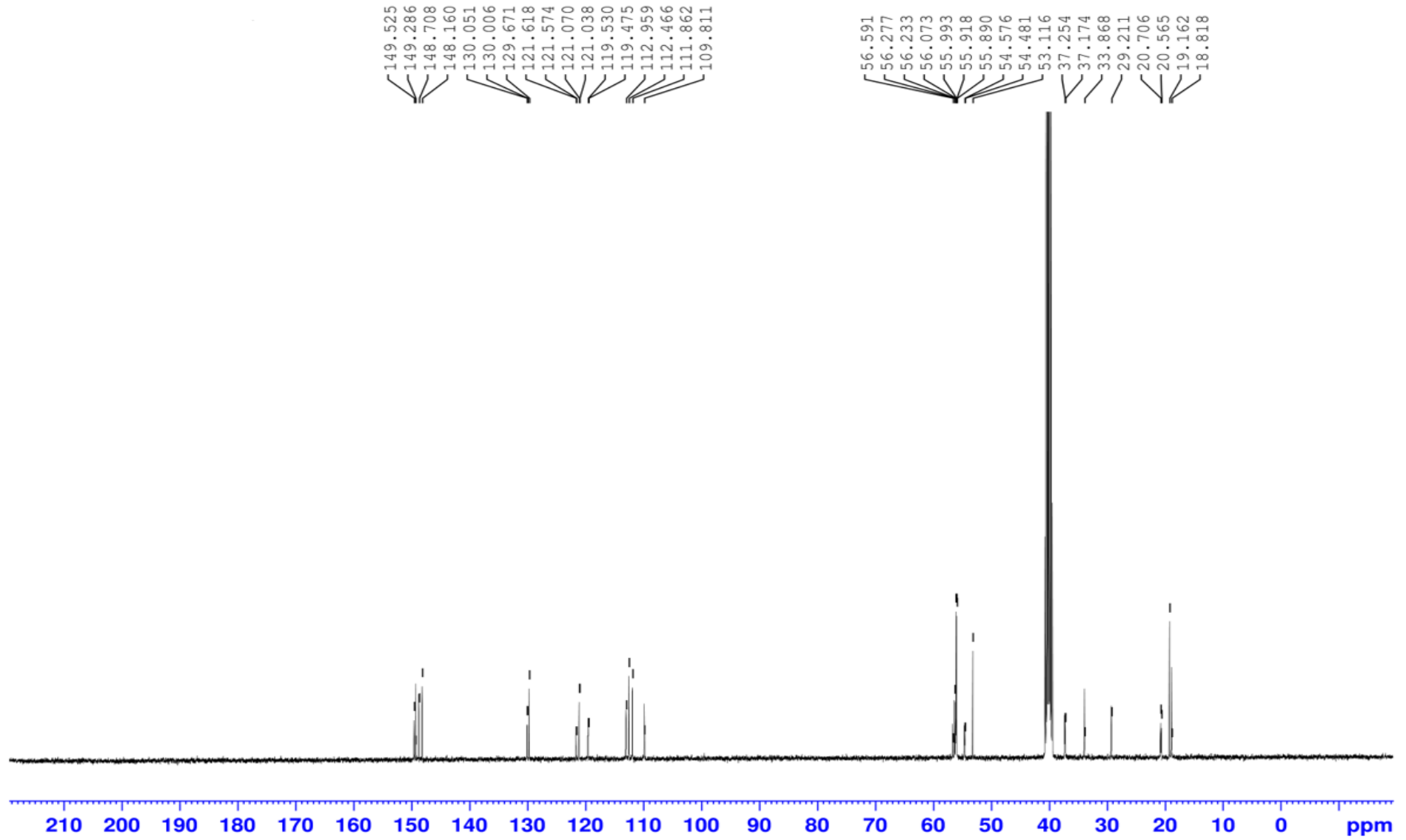
^a FT-IR spektrometresi Thermo Scientific Nicolet 6700 cihazı ile kaydedildi.^b FT-IR spektrometresi Perkin-Elmer Spectrum One cihazı ile kaydedildi.

Kimyasal kaymalar

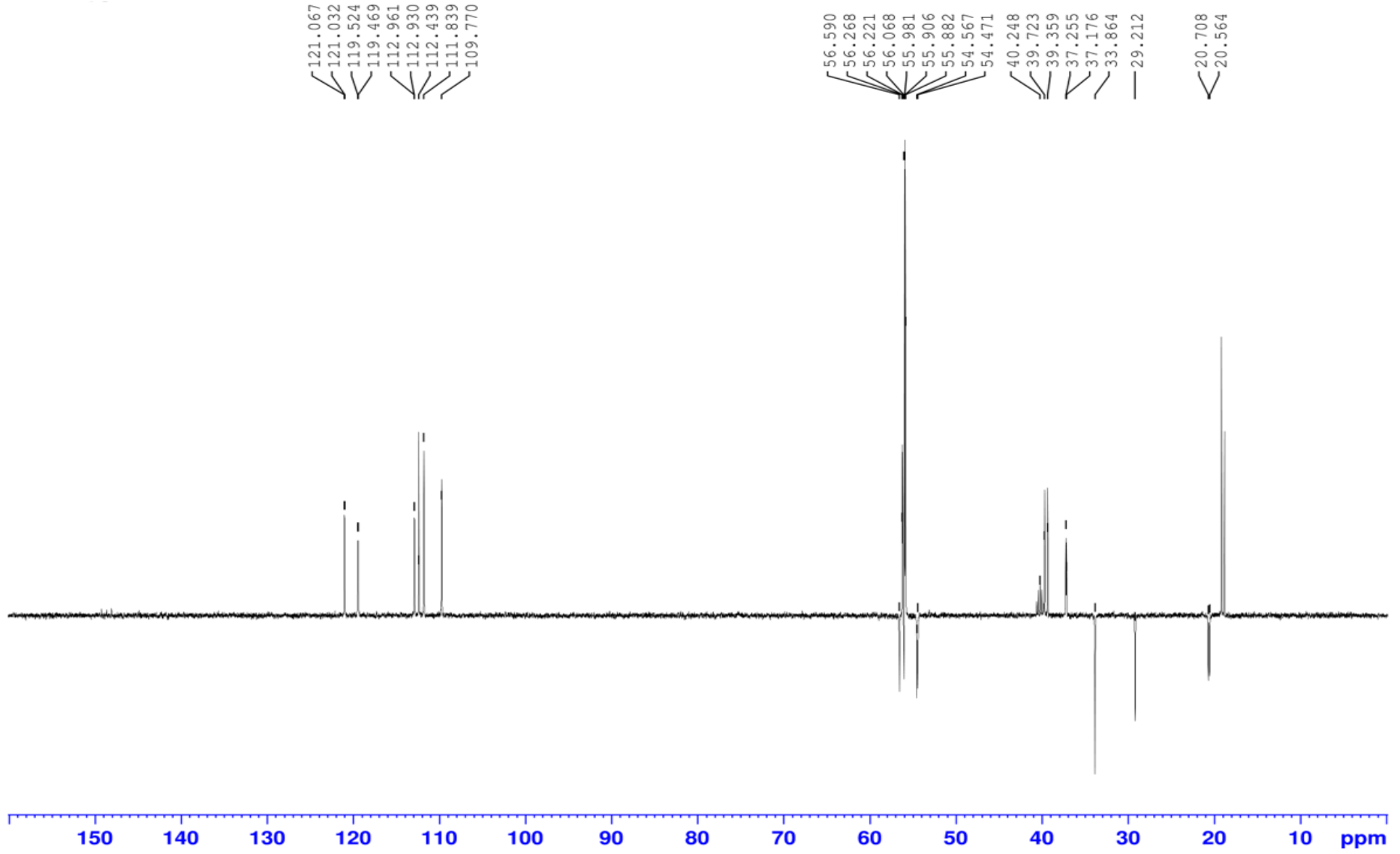
^1H NMR spektrumunda 10,6 ve 10,7 ppm’de kaydedilen ve hidrokorürden kaynaklanan pik beklendiği gibi teorik olarak hesaplanamadı. Verapamilde oksijen atomlarına bağlı dört metil grubunun hidrojen atomlarının meydana getirdiği pikler (3,71, 3,74, 3,76 ve 3,80 ppm) her bir metil grubu için Tablo 10’da işaretlenmiştir. Bu bölgede oluşan piklerde görülen yarılmalardan dolayı ortalama değerler kaydedildi. N atomuna bağlı metil grubu hidrojenleri için kimyasal kayma değeri 2,66 ppm olarak işaretlendi. Diğer iki metil grubu için kimyasal rezonanslar 0,70 ppm ve yaklaşık olarak 1.13 ppm’de kaydedildi. Alifatik hidrokarbonlardan kaynaklanan kimyasal kaymalar 1,31-3,35 ppm bölgesinde gözlemlendi. Aromatik halka hidrojenlerinin rezonans değerleri ise 6.71-6.98 ppm alçak bölgesinde kaydedildi. Oksijenlere bağlı metil gruplarının karbonlarından dolayı pikler yaklaşık 55 ppm civarında gözlemlendi. Azota bağlı metilden dolayı 20.71 ppm’de bir pik kaydedildi. Diğer iki metil karbonu için beklendiği üzere en yüksek bölgede rezonans olduğu görüldü ve pikler yaklaşık 19 ppm civarında kaydedildi. Aromatik halka karbon atomları deneysel olarak 109,81-149,53 ppm bölgesinde rezonans oldu. Beklendiği gibi oksijen atomlarının bağlı olduğu dört karbon atomu en alçak bölgede kaydedildi. Yine bu bölgede yer alan C(15) karbonu azot ile üçlü bağ yaptığı için 121,60 ppm’de rezonans olduğu gözlemlendi. Alifatik karbon atomları da en yüksek bölgede C(9) ve en alçak bölgede C(12)’de yer almak üzere 20,57-56,23 ppm bölgesinde kimyasal kaymaya uğradıkları belirlendi. Şekil 43’de verilen DEPT NMR spektrumuna bakıldığında ise elde edilen sonuçların belirlenen geometrik yapıyı desteklediği görüldü. Buradan hidrojen atomlarının bağlı olduğu karbonların belirlenebileceği sonucuna varıldı.



Şekil 41. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 42. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 43. Verapamil HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu .

Tablo 10. Verapamil Molekülünün Deneysel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ^1H ve ^{13}C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri

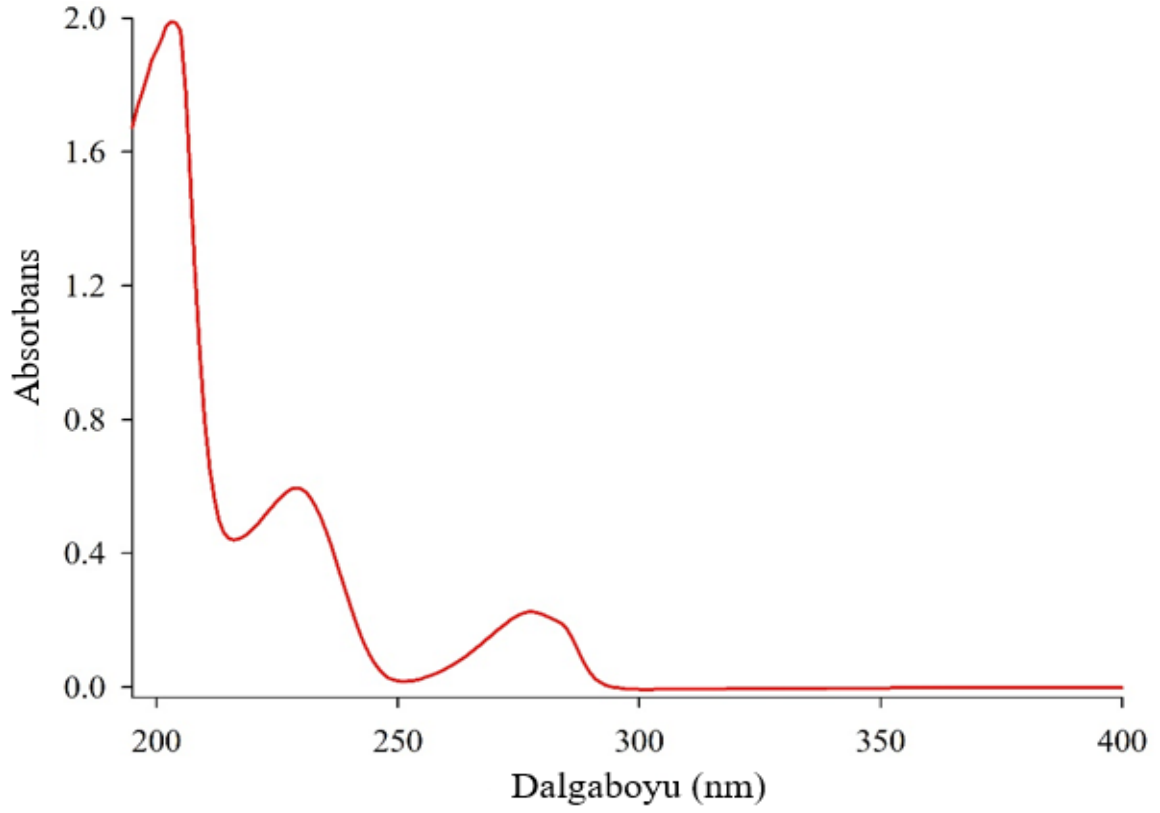
Deneysel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)			Deneysel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)		
Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform	Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform
C(27)	148,71	148,23	159,7	159,5	159,6	H(47)	8,06	6,96	6,93	8,07	8,05
C(19)	149,53	149,01	159,1	158,8	159,0	H(56)	7,81	6,98	6,97	7,62	7,92
C(30)	148,16	147,70	158,4	158,1	158,3	H(48)	7,64	6,96	6,97	7,51	7,72
C(23)	149,27	148,82	158,0	158,2	158,2	H(62)	7,35	6,85	6,84	7,18	7,42
C(11)	130,03	129,46	143,7	144,3	144,0	H(57)	7,31	6,71	6,66	7,11	7,42
C(24)	129,67	129,16	142,1	144,0	143,3	H(58)	6,87	6,87	6,88	6,81	6,90
C(15)	121,60	120,93	128,6	132,8	131,6	H(59)	5,09	3,80	3,77	5,02	5,12
C(26)	121,05	120,49	128,1	129,3	128,9	H(69)	4,91	3,73	3,71	4,84	4,93
C(17)	119,50	118,95	123,6	125,3	124,7	H(68)	4,90	3,74	3,71	4,84	4,91
C(16)	109,81	109,64	120,4	120,7	120,6	H(65)	4,76	3,76	3,77	4,68	4,79
C(25)	112,47	112,15	117,5	119,1	118,5	H(61)	4,71	3,80	3,77	4,63	4,75
C(21)	111,86	111,53	117,2	119,5	118,7	H(60)	4,62	3,80	3,77	4,54	4,66
C(29)	112,96	112,65	116,2	117,5	117,1	H(64)	4,46	3,76	3,77	4,40	4,50
C(18)	56,07	56,01	66,2	66,6	66,5	H(66)	4,46	3,74	3,71	4,34	4,53
C(12)	56,23	54,03	64,8	64,9	64,8	H(67)	4,42	3,74	3,71	4,30	4,48
C(28)	54,53	55,51	61,4	62,4	62,1	H(70)	4,42	3,73	3,71	4,29	4,49
C(7)	53,11	52,50	60,4	62,0	61,5	H(71)	4,40	3,73	3,71	4,29	4,45
C(32)	56,60	55,42	58,9	60,1	59,7	H(63)	4,29	3,76	3,77	4,16	4,35
C(33)	56,27	55,37	58,3	59,5	59,1	H(52)	3,39	2,66	2,64	3,34	3,41
C(31)	56,00	55,76	57,9	59,3	58,8	H(54)	3,07	2,89	2,87	3,10	3,05
C(8)	37,25	36,57	49,5	49,9	49,8	H(55)	3,12	2,89	2,87	3,00	3,19
C(20)	20,71	-	48,4	48,6	48,5	H(39)	2,98	3,35	3,09	2,96	2,98
C(9)	20,57	20,06	45,7	46,0	45,9	H(35)	2,98	2,22	2,14	2,94	2,99
C(22)	29,21	28,62	42,7	42,8	42,8	H(51)	2,92	2,66	2,64	2,86	2,95
C(10)	33,87	33,31	30,9	31,7	31,4	H(36)	2,93	2,22	2,14	2,83	2,99
C(13)	19,16	18,50	23,1	23,7	23,5	H(34)	2,88	2,51	2,27	2,73	2,97
C(14)	18,82	18,17	23,0	23,6	23,4	H(49)	2,74	3,12	3,09	2,73	2,73
						H(40)	2,80	3,35	3,09	2,71	2,85
						H(53)	2,55	2,66	2,64	2,52	2,57
						H(50)	2,31	3,12	3,09	2,30	2,32
						H(41)	2,34	1,13	1,12	2,25	2,39
						H(38)	2,13	1,62	1,60	2,20	2,10
						H(43)	1,86	1,13	1,12	1,99	1,80
						H(37)	1,81	1,31	1,28	1,81	1,80
						H(42)	1,81	1,11	1,12	1,72	1,86
						H(45)	1,47	0,70	0,70	1,56	1,42
						H(46)	1,25	0,70	0,70	1,28	1,23
						H(44)	1,39	0,70	0,70	1,28	1,45

Atom numaralandırılmaları Şekil 34’de verilmiştir.

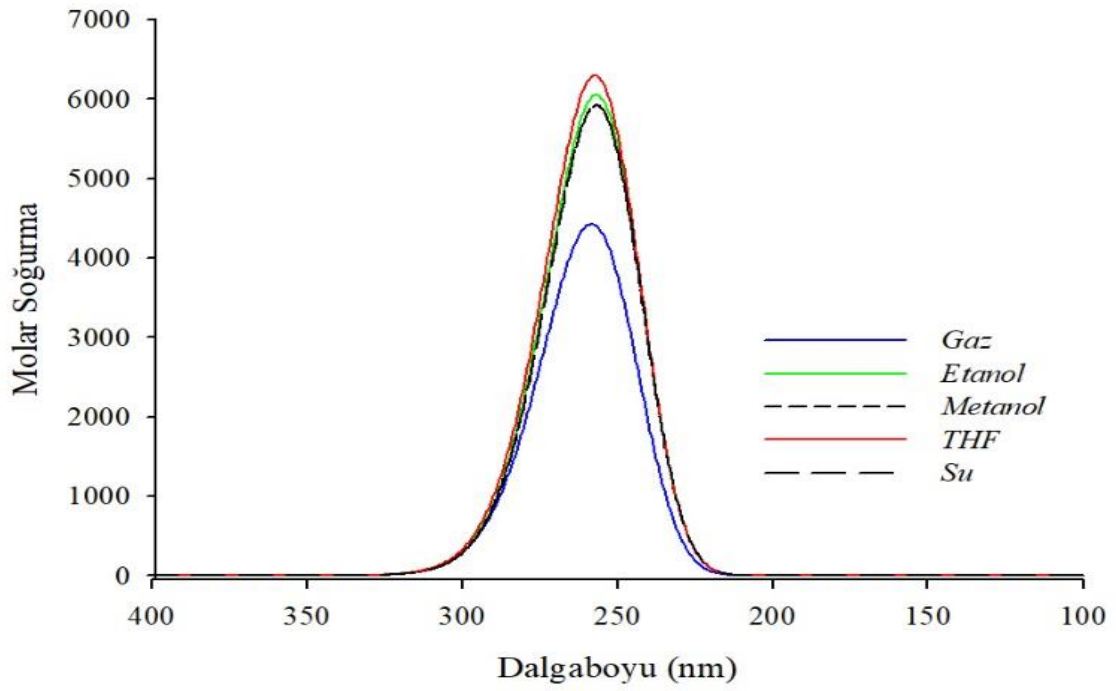
¹ Deneysel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Maccotta *et al.* 1991)’dan alınmıştır.

Elektronik özellikler

Literatürde verapamil HCl için UV-Vis spektrumu deneysel olarak hesaplanarak kaydedildi (Yoshida *et al.* 2010). Buna göre soğurma piklerini verapamil HCl’nın 232 ve 278 nm’de verdiği belirlendi. Bu çalışmada yapılan hesaplamalarda ise vakum ortamı ve çözücü içerisinde yaklaşık 257 nm civarında bir soğurmanın gerçekleşeceği ve bunun en muhtemel geçiş olan HOMO-LUMO+3 arasındaki elektron uyarılmasına karşılık geleceği tahmin edildi. Verapamilin Tablo 12’de verilen önemli moleküler orbitallerine bakıldığında bu geçişinde p-p* olduğu görüldü. Verapamil ilaç molekülüne ait MEPS Şekil 51’de verildi. Burada herhangi bir negatif bölge elde edilmezken pozitif bölgeler kırmızı renginde oksijen atomları ve turuncu renginde üçlü bağ yapan azot atomu etrafında lokalize oldukları gözlemlendi. Moleküle ait mulliken tablosu Tablo 13’de verildi.



Şekil 44. Verapamil HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.



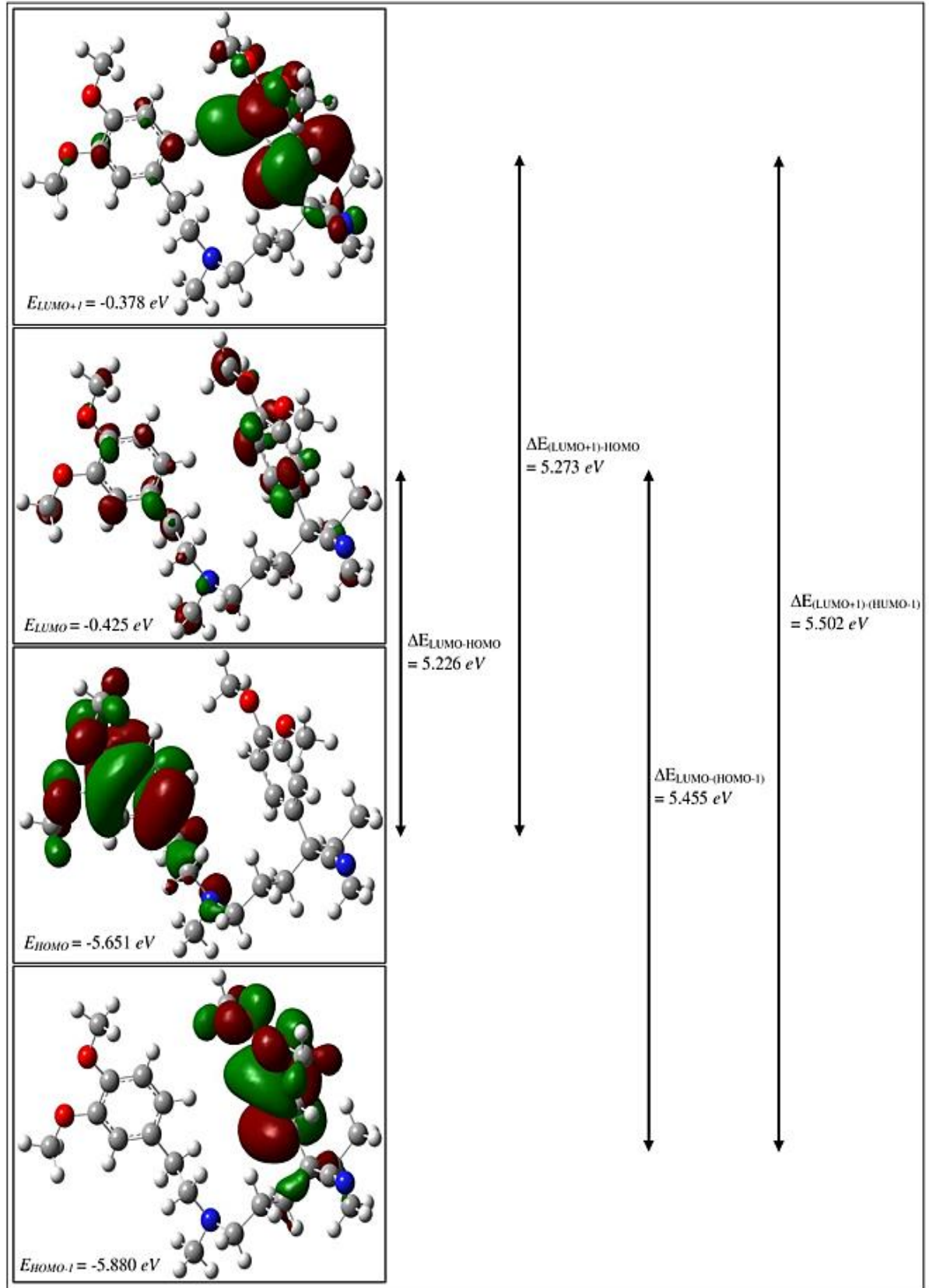
Şekil 45. Verapamil teorik olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.

Tablo 11. Verapamil Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücülerinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ , nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)

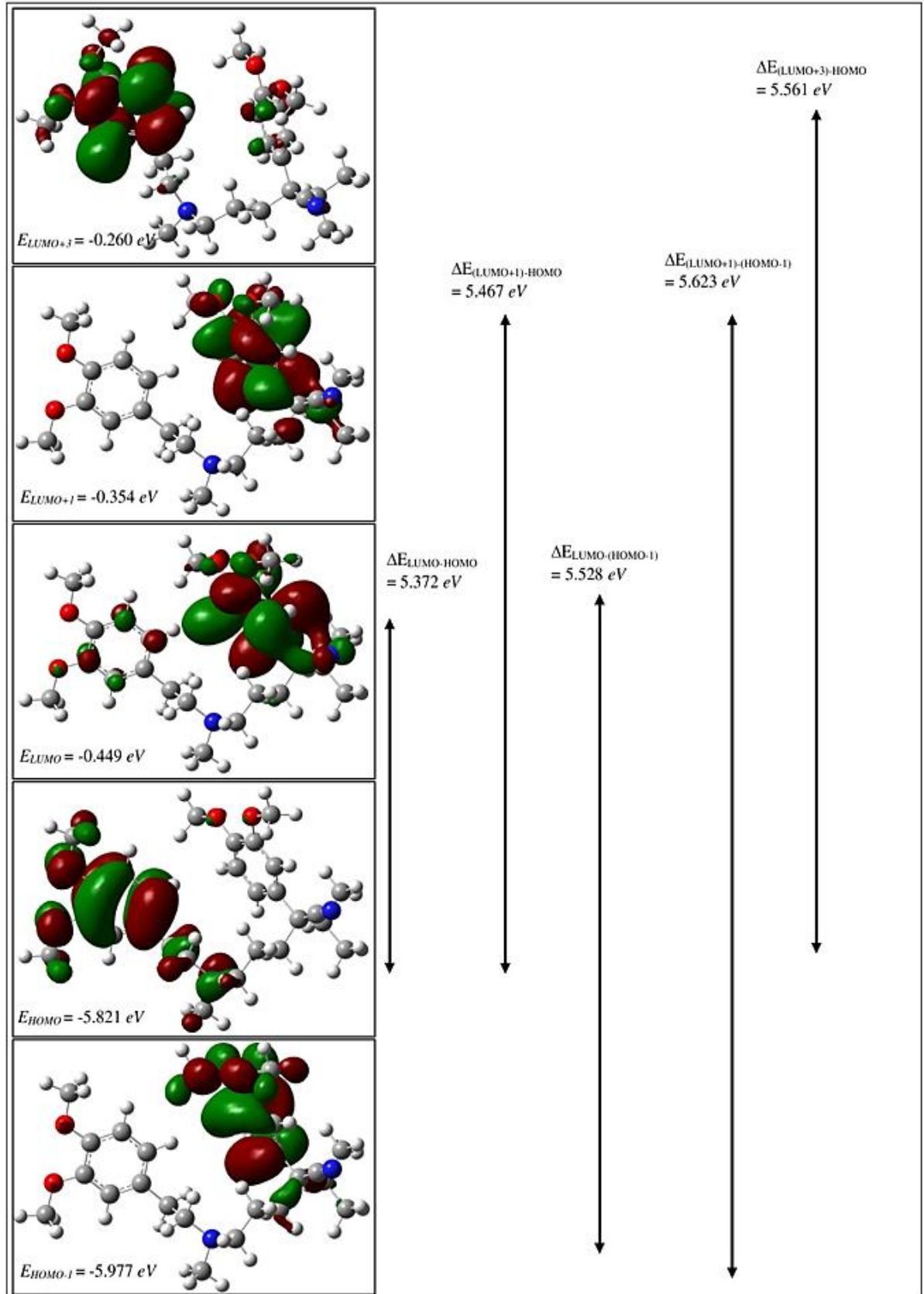
	λ (nm)	E (eV)	f
Etanol	257,8	4,8093 (122 $\rightarrow$ 124)	0,0385
	256,68	4,8303 (123 $\rightarrow$ 127)	0,1068
	253,18	4,897 (123 $\rightarrow$ 126)	0,0044
Gaz	265,65	4,6671 (123 $\rightarrow$ 124)	0,0061
	259,12	4,7848 (123 $\rightarrow$ 125)	0,0301
	257,55	4,814 (122 $\rightarrow$ 125)	0,0739
Metanol	257,72	4,8108 (122 $\rightarrow$ 124)	0,0378
	256,58	4,8321 (123 $\rightarrow$ 127)	0,1045
	253,01	4,9003 (123 $\rightarrow$ 126)	0,0042
THF	258,16	4,8026 (122 $\rightarrow$ 124)	0,0381
	257,17	4,8211 (123 $\rightarrow$ 127)	0,1108
	254,67	4,8684 (123 $\rightarrow$ 126)	0,0068
Su	257,66	4,8118 (122 $\rightarrow$ 124)	0,0382
	256,5	4,8337 (123 $\rightarrow$ 127)	0,1043
	252,75	4,9055 (123 $\rightarrow$ 126)	0,004

Tablo 12. Verapamil Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları

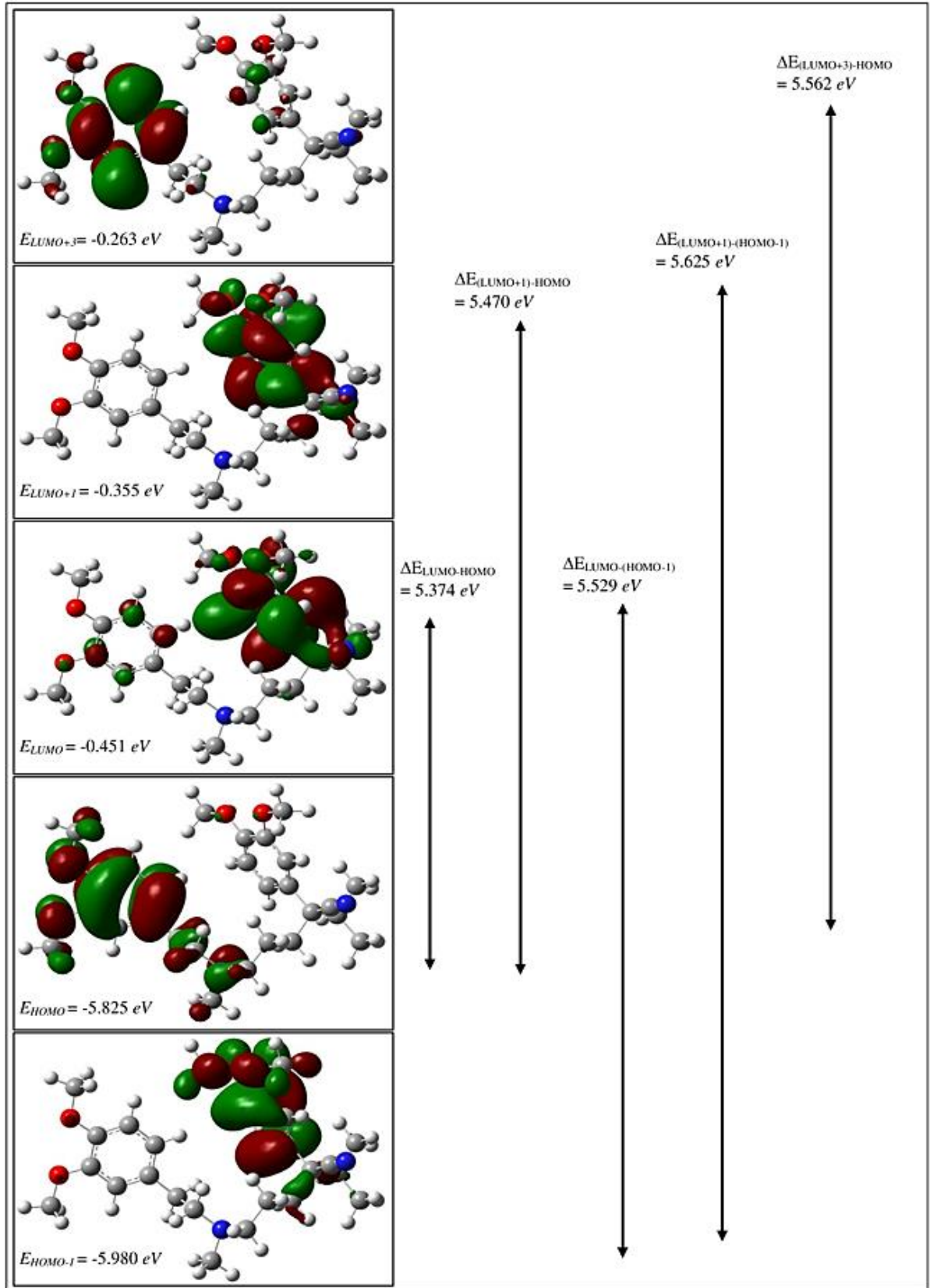
	Gaz		Etanol		Metanol		THF		Su	
	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV
E _{HOMO}	-0,20769	-5,651	-0,21393	-5,821	-0,21407	-5,825	-0,21264	-5,786	-0,21435	-5,832
E _{HOMO-1}	-0,21610	-5,880	-0,21968	-5,977	-0,21978	-5,980	-0,21881	-5,954	-0,21999	-5,986
E _{LUMO}	-0,01565	-0,425	-0,01653	-0,449	-0,01660	-0,451	-0,01590	-0,432	-0,01675	-0,455
E _{LUMO+1}	-0,01391	-0,378	-0,01303	-0,354	-0,01307	-0,355	-0,01274	-0,346	-0,01317	-0,358
E _{LUMO+3}	-0,00940	-0,256	-0,00955	-0,260	-0,00966	-0,263	-0,00864	-0,235	-0,00985	-0,268
$\Delta E_{(LUMO+3)-HOMO}$	0,19829	5,395	0,20438	5,561	0,20441	5,562	0,20400	5,551	0,20450	5,564
$\Delta E_{(LUMO+1)-HOMO}$	0,19377	5,273	0,20090	5,467	0,20101	5,470	0,19991	5,440	0,20116	5,474
$\Delta E_{(LUMO+1)-(HOMO-1)}$	0,20219	5,502	0,20664	5,623	0,20671	5,625	0,20609	5,608	0,20682	5,628
¹⁾ $\Delta E_{LUMO-HOMO}$	0,19205	5,226	0,19741	5,372	0,19749	5,374	0,19675	5,354	0,19760	5,377
$\Delta E_{LUMO-(HOMO-1)}$	0,20046	5,455	0,20315	5,528	0,20318	5,529	0,20292	5,522	0,20326	5,531



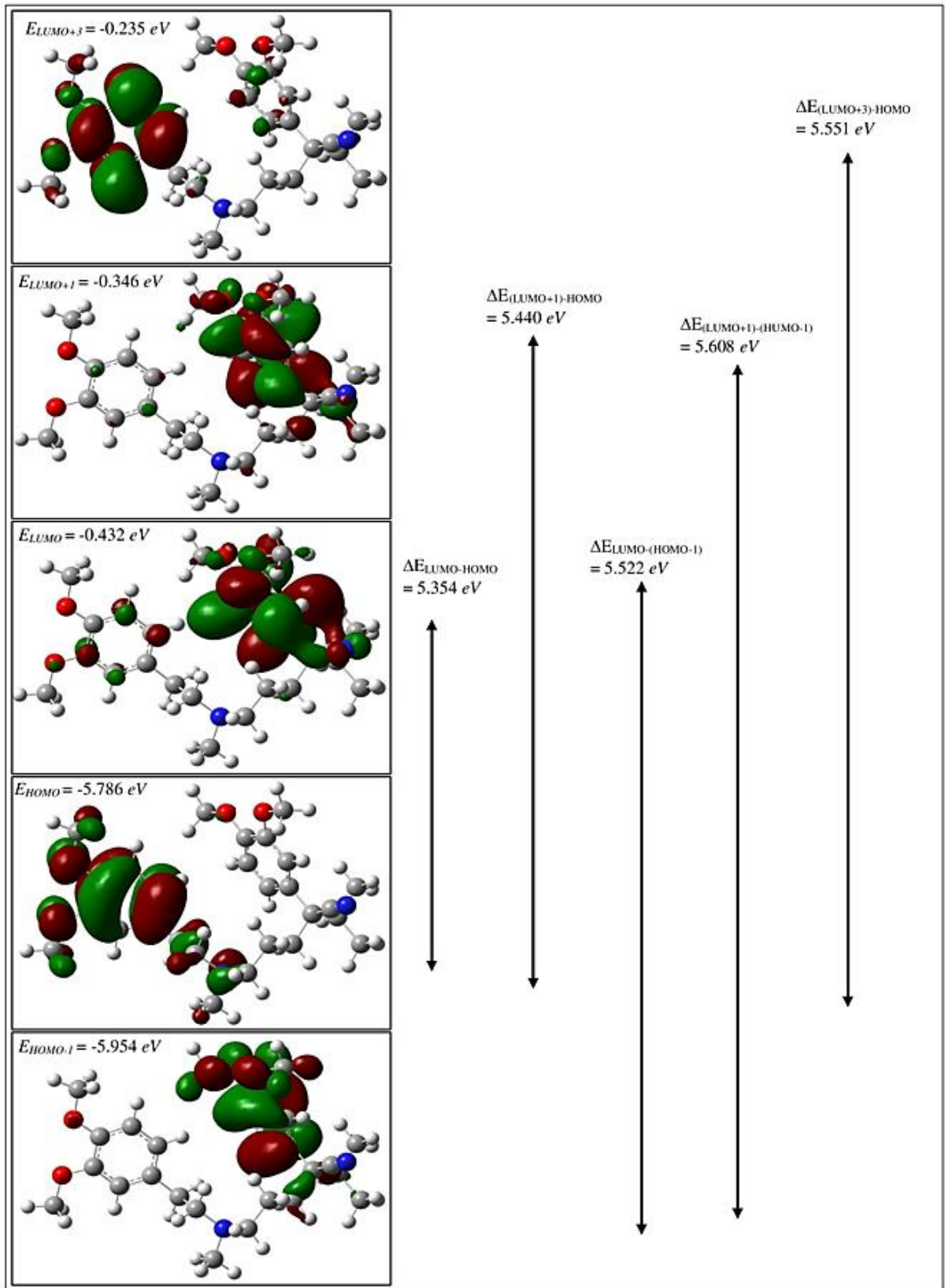
Şekil 46. Verapamil molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO LUMO enerji değerleri.



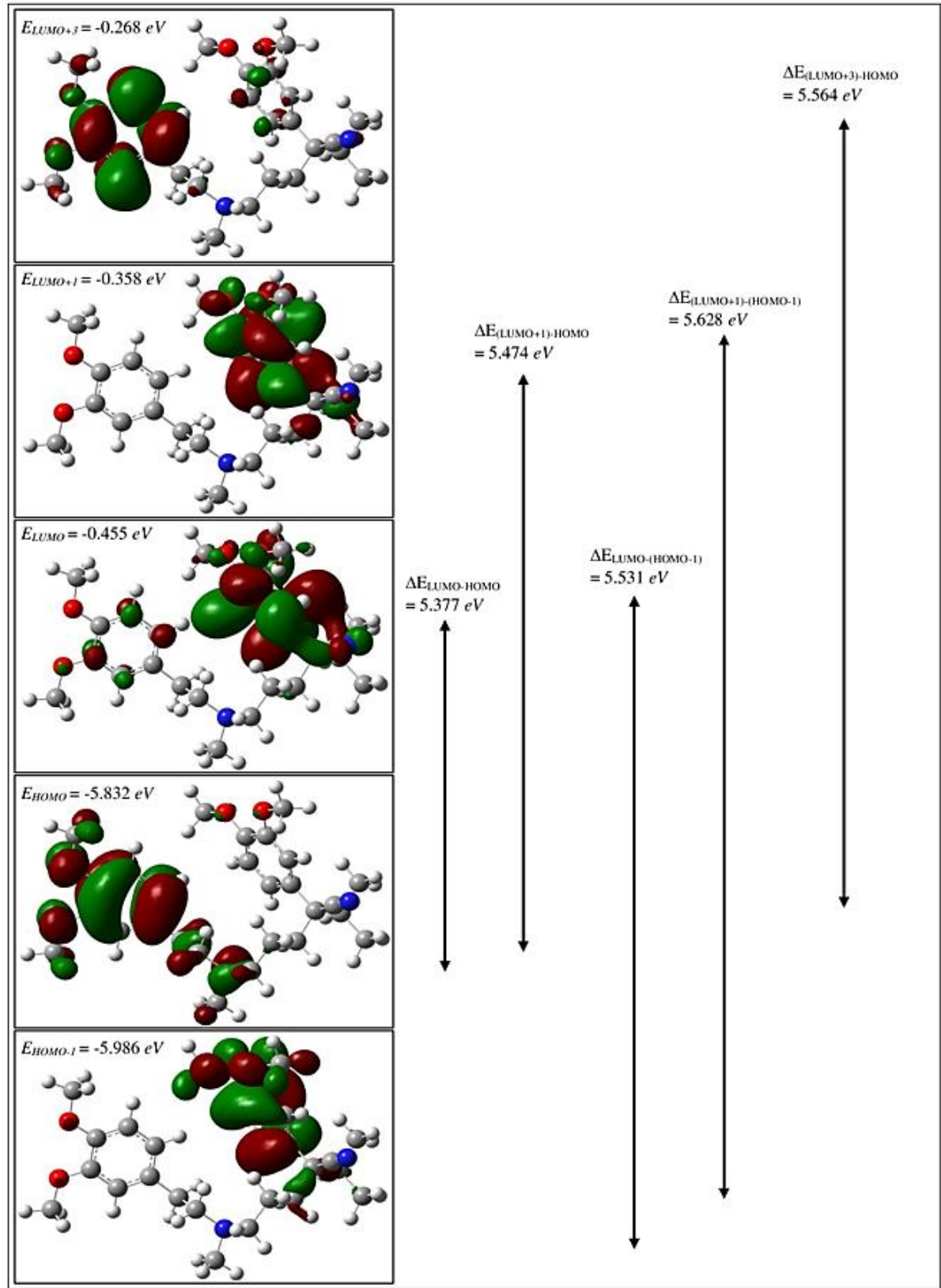
Şekil 47. Verapamil molekülünün etanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 48. Verapamil molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 49. Verapamil molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

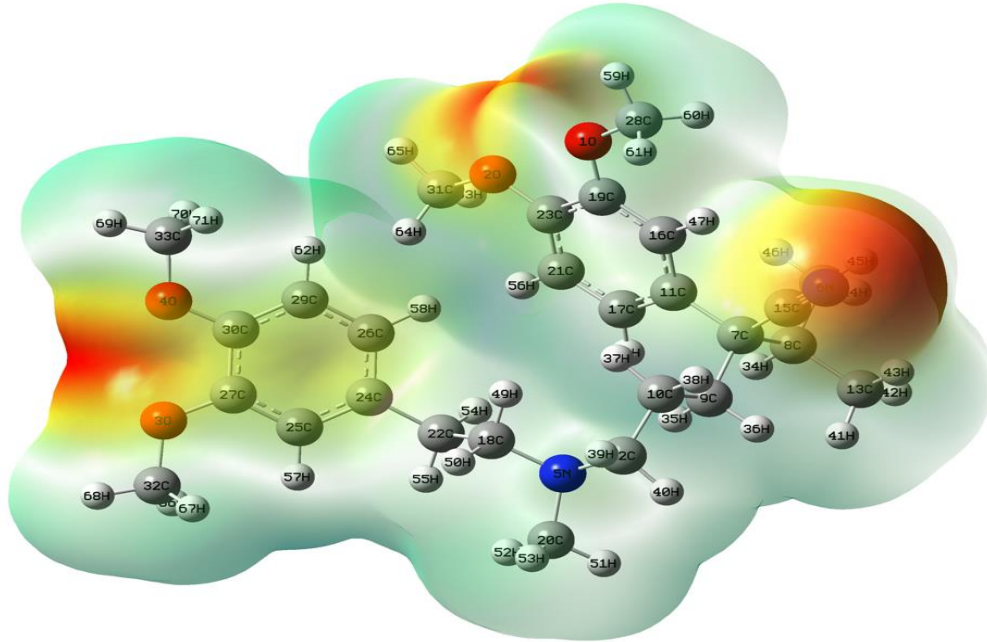


Şekil 50. Verapamil molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

Tablo 13. Verapamil Molekülü İçin B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri

Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su	Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su
O(1)	0,106	0,152	0,153	0,144	0,155	H(37)	0,196	0,201	0,201	0,200	0,201
O(2)	-0,086	-0,135	-0,136	-0,126	-0,138	H(38)	0,203	0,195	0,195	0,196	0,194
O(3)	-0,169	-0,220	-0,221	-0,211	-0,222	H(39)	0,146	0,152	0,152	0,152	0,153
O(4)	-0,173	-0,223	-0,224	-0,214	-0,225	H(40)	0,157	0,175	0,176	0,172	0,177
N(5)	0,401	0,334	0,333	0,347	0,330	H(41)	0,129	0,142	0,142	0,139	0,142
N(6)	-0,168	-0,274	-0,275	-0,259	-0,278	H(42)	0,158	0,169	0,170	0,167	0,170
C(7)	1,767	1,831	1,833	1,812	1,838	H(43)	0,194	0,181	0,181	0,184	0,180
C(8)	0,014	0,013	0,012	0,017	0,011	H(44)	0,150	0,164	0,164	0,162	0,165
C(9)	-1,027	-1,041	-1,042	-1,035	-1,044	H(45)	0,204	0,197	0,197	0,198	0,196
C(10)	0,200	0,210	0,211	0,208	0,211	H(46)	0,141	0,141	0,141	0,142	0,141
C(11)	1,172	1,156	1,156	1,161	1,155	H(47)	0,256	0,258	0,258	0,258	0,258
C(12)	-0,829	-0,846	-0,846	-0,843	-0,846	H(48)	0,128	0,163	0,164	0,157	0,165
C(13)	-0,595	-0,619	-0,619	-0,615	-0,620	H(49)	0,083	0,104	0,105	0,100	0,106
C(14)	-0,566	-0,582	-0,582	-0,580	-0,582	H(50)	0,154	0,155	0,155	0,155	0,155
C(15)	-0,677	-0,583	-0,581	-0,597	-0,579	H(51)	0,143	0,153	0,153	0,151	0,153
C(16)	0,258	0,306	0,307	0,298	0,309	H(52)	0,119	0,130	0,130	0,128	0,131
C(17)	-0,554	-0,554	-0,555	-0,553	-0,555	H(53)	0,123	0,127	0,127	0,127	0,128
C(18)	-1,248	-1,216	-1,216	-1,221	-1,215	H(54)	0,161	0,158	0,158	0,158	0,158
C(19)	-1,437	-1,488	-1,489	-1,479	-1,491	H(55)	0,145	0,164	0,165	0,160	0,165
C(20)	-0,261	-0,280	-0,280	-0,276	-0,281	H(56)	0,210	0,241	0,241	0,235	0,242
C(21)	0,305	0,296	0,296	0,295	0,296	H(57)	0,177	0,215	0,216	0,208	0,217
C(22)	-0,202	-0,184	-0,184	-0,187	-0,184	H(58)	0,057	0,089	0,090	0,084	0,091
C(23)	-0,960	-0,995	-0,996	-0,988	-0,997	H(59)	0,191	0,201	0,201	0,200	0,202
C(24)	1,367	1,289	1,287	1,305	1,284	H(60)	0,165	0,177	0,177	0,175	0,178
C(25)	0,180	0,208	0,209	0,201	0,211	H(61)	0,163	0,176	0,176	0,174	0,176
C(26)	-0,313	-0,278	-0,277	-0,287	-0,274	H(62)	0,216	0,238	0,239	0,235	0,239
C(27)	-0,530	-0,600	-0,601	-0,585	-0,605	H(63)	0,155	0,172	0,172	0,169	0,173
C(28)	-0,303	-0,316	-0,316	-0,314	-0,316	H(64)	0,163	0,170	0,170	0,169	0,170
C(29)	0,106	0,129	0,130	0,121	0,132	H(65)	0,184	0,194	0,194	0,193	0,194
C(30)	-0,884	-0,925	-0,926	-0,917	-0,928	H(66)	0,157	0,173	0,173	0,170	0,174
C(31)	-0,323	-0,329	-0,329	-0,329	-0,329	H(67)	0,154	0,169	0,169	0,167	0,170
C(32)	-0,308	-0,316	-0,316	-0,316	-0,317	H(68)	0,193	0,201	0,201	0,200	0,201
C(33)	-0,327	-0,334	-0,334	-0,334	-0,335	H(69)	0,193	0,201	0,201	0,201	0,202
H(34)	0,160	0,182	0,183	0,178	0,184	H(70)	0,153	0,170	0,170	0,167	0,171
H(35)	0,263	0,257	0,257	0,257	0,257	H(71)	0,155	0,169	0,169	0,167	0,170
H(36)	0,174	0,192	0,192	0,189	0,193						

Atom numaralandırılmaları Şekil 34'de verilmiştir.

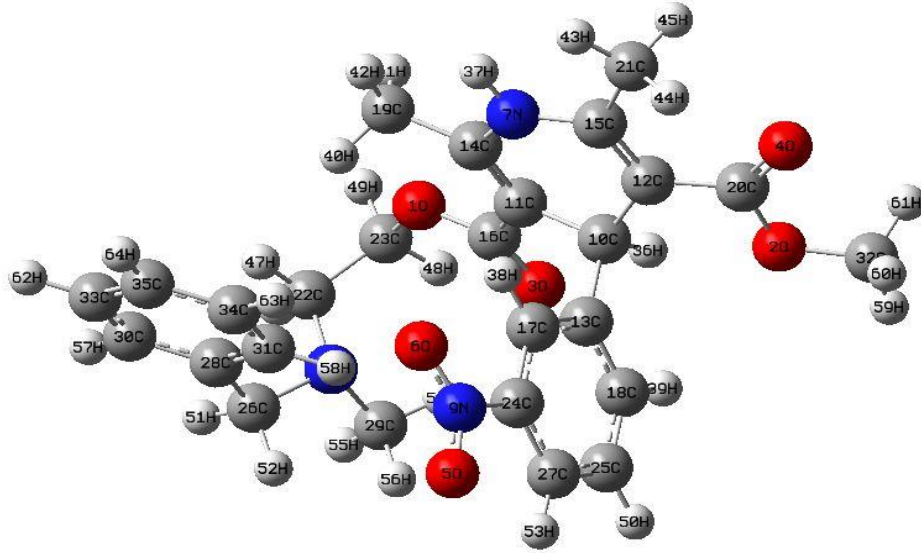


Şekil 51. Verapamil molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.

Nikardipin molekülü için kuantum kimyasal hesaplamalar

Geometrik parametreler

Nikardipin HCl'nın yapısı tek kristal XRD yöntemi ile belirlenmiştir (Moreno-Calvo *et al.* 2011). Bu çalışmadaki hesaplamalar sonucunda elde edilen geometrik parametreler ile referans alınan deneysel çalışma karşılaştırıldı. Optimize edilmiş nikardipin için temel seviye enerjisi -1624,192 Hartree (-44196,543 eV) olarak hesaplandı. DFT hesaplamaları ile elde edilen nikardipin temel seviye geometrik yapısı ve atom numaralandırmaları Şekil 52'de verildi. Bu molekül için elde edilen bağ uzunlukları ve bağ açıları deneysel verilerle karşılaştırılarak Tablo 14'de verildi. Diğer iki molekülde olduğu gibi bu molekül için de hesaplamalar gaz fazında tek bir molekül için gerçekleştirildi. Çalışmada deneysel çalışmadakinin aksine hidroklorürün ve moleküller arası etkileşimlerin ihmal edildiği bir durum için hesaplamalar yapıldı. Özellikle oksijen ve azot atomlarının bağlanması muhtemel H atomlarının yanı sıra hidrojenler arası zayıf bağ etkileşimlerinin geometrik yapısının belirlenmesinde küçük farklılıklara sebep olması beklenmektedir. Ayrıca bu durum geometrik parametrelerde de aynı şekilde küçük farklılıklara sebep olacağı muhtemeldir. Tablo 14'deki veriler değerlendirilerek N(8) atomunun bağlı olduğu karbon atomları ile yaptığı bağlar daha kısa hesaplanmışken N(7) atomu için bağ uzunlukları daha uzun hesaplandı. Herhangi bir fonksiyonel grubun bağlı olmadığı halka da C-C bağları deneysel değerlerden büyük bir farkla beklenenden daha büyük hesaplandı. Diğer taraftan kaydedilen veriler O atomlarının C ve N atomları ile yaptıkları bağlar ile iyi bir uyum gösterdiği belirlendi. Deneysel verileri bulunan bağ uzunlukları (N-H hariç) için r.m.s. değeri 0.017 Å olarak hesaplandı. Bağ açılarında O(1)-C(23)-C(22) için en büyük fark 9,30 olarak bulundu. O(1) ve O(3) atomlarının C(16)-C(11) bağ açıları sırasıyla 4,60 ve 6,30 hata ile daha büyük ve daha küçük hesaplandı. Genel olarak deneysel veriler ile bağ açılarında 2,20 olarak hesaplanan r.m.s. değerinin uyumlu olacağının tahmin edildiği söylenebilir.

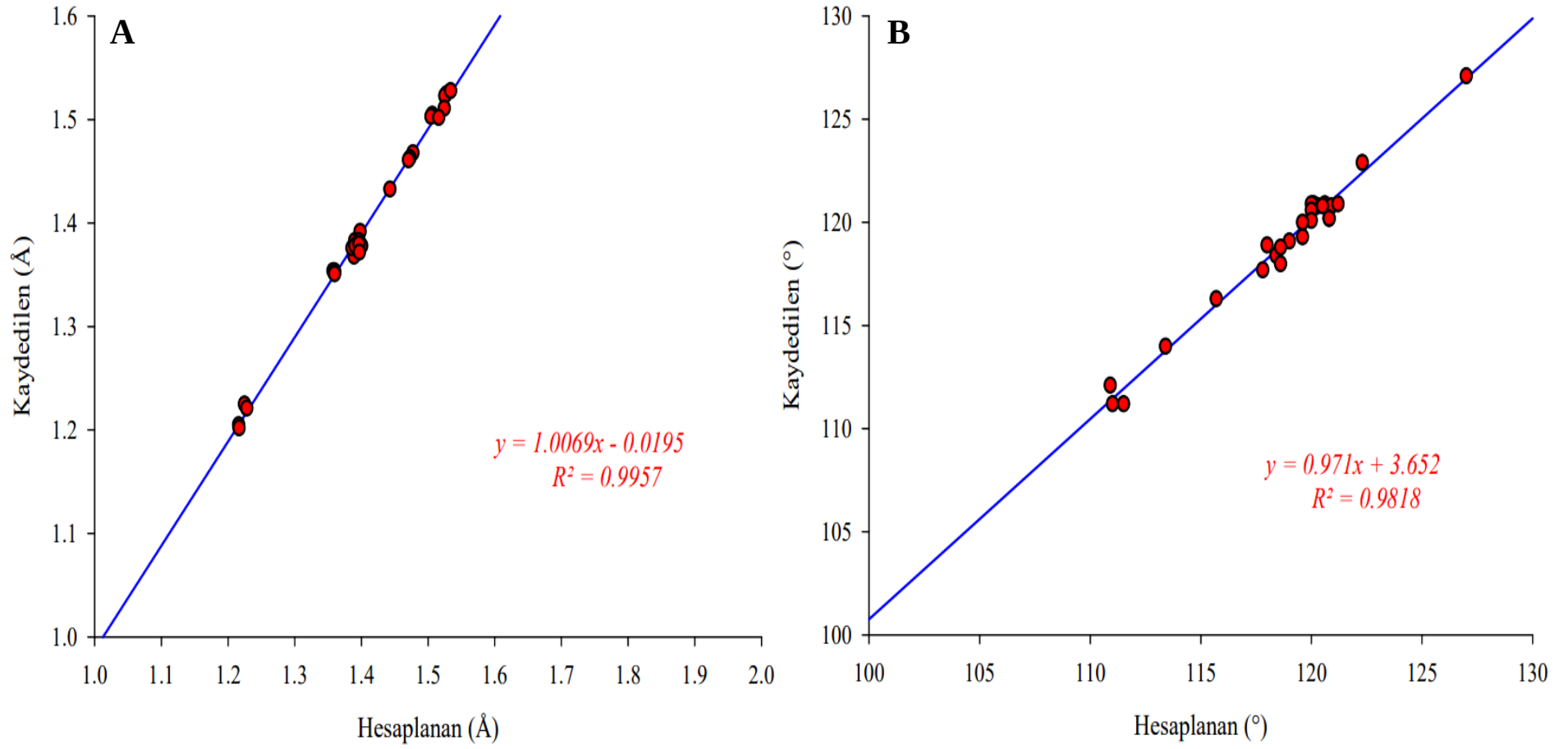


Şekil 52. Nikardipin molekülünün B3LYP (DFT) yöntemi ile 6311++G(d,p) temel seti kullanılarak optimize edilmiş geometrik yapısı ($E = -1624,192$ Hartree = $-44196,543$ eV).

Tablo 14. Nikardipin Molekülüne Ait Hesaplanan (B3LYP/6-311++G(d,p) metodu ve Deneysel [A] Geometrik Parametrelerinin Karşılaştırılması. Bağ Uzunlukları Angstrom (Å), Bağ Açıları ise Derece (°) Cinsinden Verildi

Bağ Uz.	B3LYP	Den. ¹	Bağ Uz.	B3LYP	Den. ¹	Bağ Açısı	B3LYP	Den. ¹	Bağ Açısı	B3LYP	Den. ¹	Bağ Açısı	B3LYP	Den. ¹
O(1)-C(16)	1,3573	1,354	C(33)-C(35)	1,3924	1,352	C(14)-N(7)-C(15)	124,2	123,5	N(8)-C(26)-C(28)	113,6	112	N(8)-C(22)-H(46)	111,5	
O(1)-C(23)	1,4425	1,433	C(34)-C(35)	1,3967	1,372	C(14)-N(7)-H(37)	116,9	119,1	C(24)-C(27)-C(25)	117,8	117,7	N(8)-C(22)-H(47)	108,2	
O(2)-C(20)	1,3593	1,354	N(8)-C(29)	1,4595	1,485	C(15)-N(7)-H(37)	116,9	116,5	C(26)-C(28)-C(30)	121,2	120,2	C(23)-C(22)-H(46)	107,3	
O(2)-C(32)	1,4364	1,442	C(10)-H(36)	1,0884		C(11)-C(10)-C(12)	111	111,2	C(26)-C(28)-C(31)	120	120,9	C(23)-C(22)-H(47)	108	
O(3)=C(16)	1,216	1,205	C(17)-H(38)	1,081		C(11)-C(10)-C(13)	110,9	112,1	C(30)-C(28)-C(31)	118,6	118,8	H(46)-C(22)-H(47)	106,9	
O(4)=C(20)	1,2166	1,202	C(18)-H(29)	1,0834		C(12)-C(10)-C(13)	111,9	110,2	C(28)-C(30)-C(33)	120,8	120,2	O(1)-C(23)-H(48)	109,1	
O(5)-N(9)	1,2247	1,225	C(19)-H(40)	1,0882		C(10)-C(11)=C(14)	120,3	120,8	C(28)-C(31)-C(34)	120,8	120,2	O(1)-C(23)-H(49)	105,5	
O(6)=N(9)	1,228	1,221	C(19)-H(41)	1,0916		C(10)-C(11)-C(16)	114,2	118	C(30)-C(33)-C(35)	120	120,6	C(22)-C(23)-H(48)	112,8	
N(7)-C(14)	1,3889	1,368	C(19)-H(42)	1,0932		C(14)=C(11)-C(16)	125,3	121,2	C(31)-C(34)-C(35)	120	120,1	C(22)-C(23)-H(49)	109	
N(7)-C(15)	1,3855	1,376	C(21)-H(43)	1,0936		C(10)-C(12)=C(15)	120,2	121,4	C(33)-C(35)-C(34)	119,6	120	H(48)-C(23)-H(49)	108,9	
N(7)-H(37)	1,0076	0,88	C(21)-H(44)	1,0882		C(10)-C(12)-C(20)	119,5	117,6	C(22)-N(8)-C(26)	111,7		C(18)=C(25)-H(50)	119,9	
N(8)-C(22)	1,4584	1,489	C(21)-H(45)	1,0927		C(15)=C(12)-C(20)	120,1	120,9	C(22)-N(8)-C(29)	112,6		C(27)-C(25)-H(50)	119,5	
N(8)-C(26)	1,4676	1,513	C(22)-H(46)	1,1092		C(10)-C(13)-C(17)	120,6	120,9	C(26)-N(8)-C(29)	111,7		N(8)-C(26)-H(51)	111,6	
N(9)-C(24)	1,4773	1,468	C(22)-H(47)	1,0926		C(10)-C(13)-C(18)	120,9	120,8	O(5)-N(9)=O(6)	124,2		N(8)-C(26)-H(52)	107	
C(10)-C(11)	1,5277	1,525	C(23)-H(48)	1,0886		C(17)-C(13)-C(18)	118,4	118,4	O(5)-N(9)-C(24)	117,9		C(28)-C(26)-H(51)	109,3	
C(10)-C(12)	1,5252	1,523	C(23)-H(49)	1,0921		N(7)-C(14)=C(11)	118,3	120,4	O(6)=N(9)-C(24)	117,8		C(28)-C(26)-H(52)	108,5	
C(10)-C(13)	1,5338	1,528	C(25)-H(50)	1,0838		N(7)-C(14)-C(19)	113,4	114	C(11)-C(10)-H(36)	107,5		H(51)-C(26)-H(52)	106,3	
C(11)=C(14)	1,3595	1,353	C(26)-H(51)	1,1059		C(11)=C(14)-C(19)	128,2	125,6	C(12)-C(10)-H(36)	108,7		C(24)=C(27)-H(53)	120	
C(11)-C(16)	1,4725	1,463	C(26)-H(52)	1,0943		N(7)-C(15)=C(12)	118,5	119,6	C(13)-C(10)-H(36)	106,4		C(25)-C(27)-H(53)	122,1	
C(12)=C(15)	1,3597	1,351	C(27)-H(53)	1,081		N(7)-C(15)-C(21)	114,3	113,3	C(13)=C(17)-H(38)	121,4		N(8)-C(29)-H(54)	110,2	
C(12)-C(20)	1,4703	1,461	C(29)-H(54)	1,0902		C(12)=C(15)-C(21)	127	127,1	C(24)-C(17)-H(38)	118,9		N(8)-C(29)-H(55)	112,6	
C(13)-C(17)	1,3958	1,382	C(29)-H(55)	1,1063		O(1)-C(16)=O(3)	122,8	121,3	C(13)-C(18)-H(39)	118,9		N(8)-C(29)-H(56)	109,4	
C(13)-C(18)	1,398	1,392	C(29)-H(56)	1,0919		O(1)-C(16)-C(11)	114,2	109,6	C(25)=C(18)-H(39)	119,8		r.m.s.	2,2	
C(14)-C(19)	1,5066	1,505	C(30)-H(57)	1,0858		O(3)=C(16)-C(11)	122,8	129,1	C(14)-C(19)-H(40)	111,2				
C(15)-C(21)	1,5042	1,503	C(31)-H(58)	1,0844		C(13)-C(17)-C(24)	119,6	119,3	C(14)-C(19)-H(41)	110,9				
C(17)-C(24)	1,3898	1,383	C(32)-H(59)	1,0882		C(13)-C(18)-C(25)	121,2	120,9	C(14)-C(19)-H(42)	110,3				
C(18)-C(25)	1,3956	1,382	C(32)-H(60)	1,091		O(2)-C(20)=O(4)	121,7	120,5	H(40)-C(19)-H(41)	107,3				
C(22)-C(23)	1,5244	1,511	C(32)-H(61)	1,0911		O(2)-C(20)-C(12)	111,5	111,2	H(40)-C(19)-H(42)	108,5				
C(24)-C(27)	1,3922	1,366	C(33)-H(62)	1,0846		O(4)=C(20)-C(12)	126,6	128,3	H(41)-C(19)-H(42)	108,3				
C(25)-C(27)	1,3901	1,378	C(34)-H(63)	1,0848		N(8)-C(22)-C(23)	114,4	113,9	C(15)-C(21)-H(43)	110,4				
C(26)-C(28)	1,5161	1,502	C(35)-H(64)	1,0844		O(1)-C(23)-C(22)	110,8	101,5	C(15)-C(21)-H(44)	111,3				
C(28)-C(30)	1,3964	1,383	r.m.s.	0,017		N(9)-C(24)-C(17)	118,6	118	C(15)-C(21)-H(45)	110,7				
C(28)-C(31)	1,4005	1,378	Bağ Açısı	B3LYP	Den.¹	N(9)-C(24)-C(27)	119	119,1	H(43)-C(21)-H(44)	109,2				
C(30)-C(33)	1,3964	1,380	C(16)-O(1)-C(23)	118	118,9	C(17)-C(24)-C(27)	122,3	122,9	H(43)-C(21)-H(45)	108,5				
C(31)-C(34)	1,3922	1,383	C(20)-O(2)-C(32)	115,7	116,3	C(18)-C(25)-C(27)	120,5	120,8	H(44)-C(21)-H(45)	106,4				

¹ Deneysel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Moreno-Calvo *et al.* 2011)dan alınmıştır. Atom numaralandırılmaları Şekil 52’de verilmiştir.



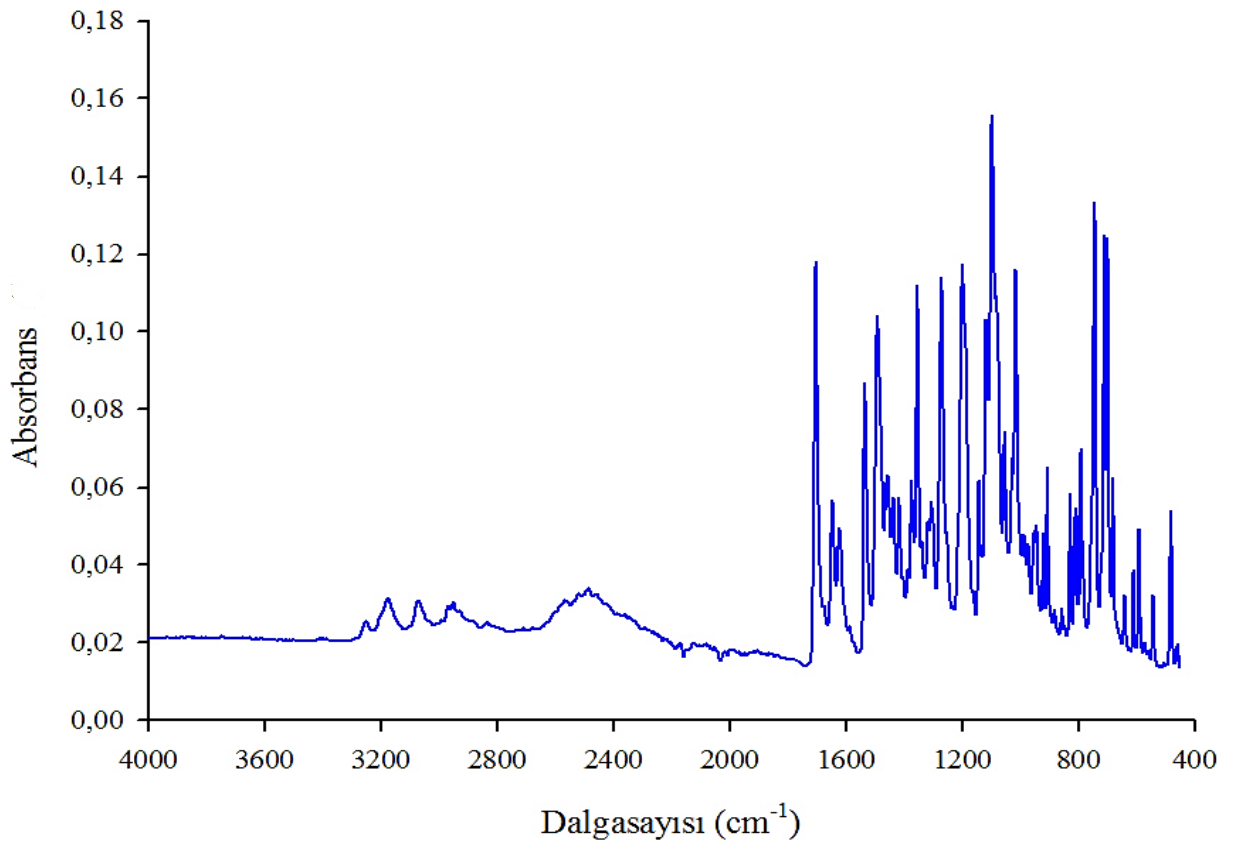
Şekil 53. Nikardipin molekülünün deneysel olarak kaydedilen (Å) ve teorik olarak hesaplanan standart eğri ve doğrusallık eşitliği. A) Bağ uzunlukları, B) Bağ açıları.

Titreşimsel spektrumlar

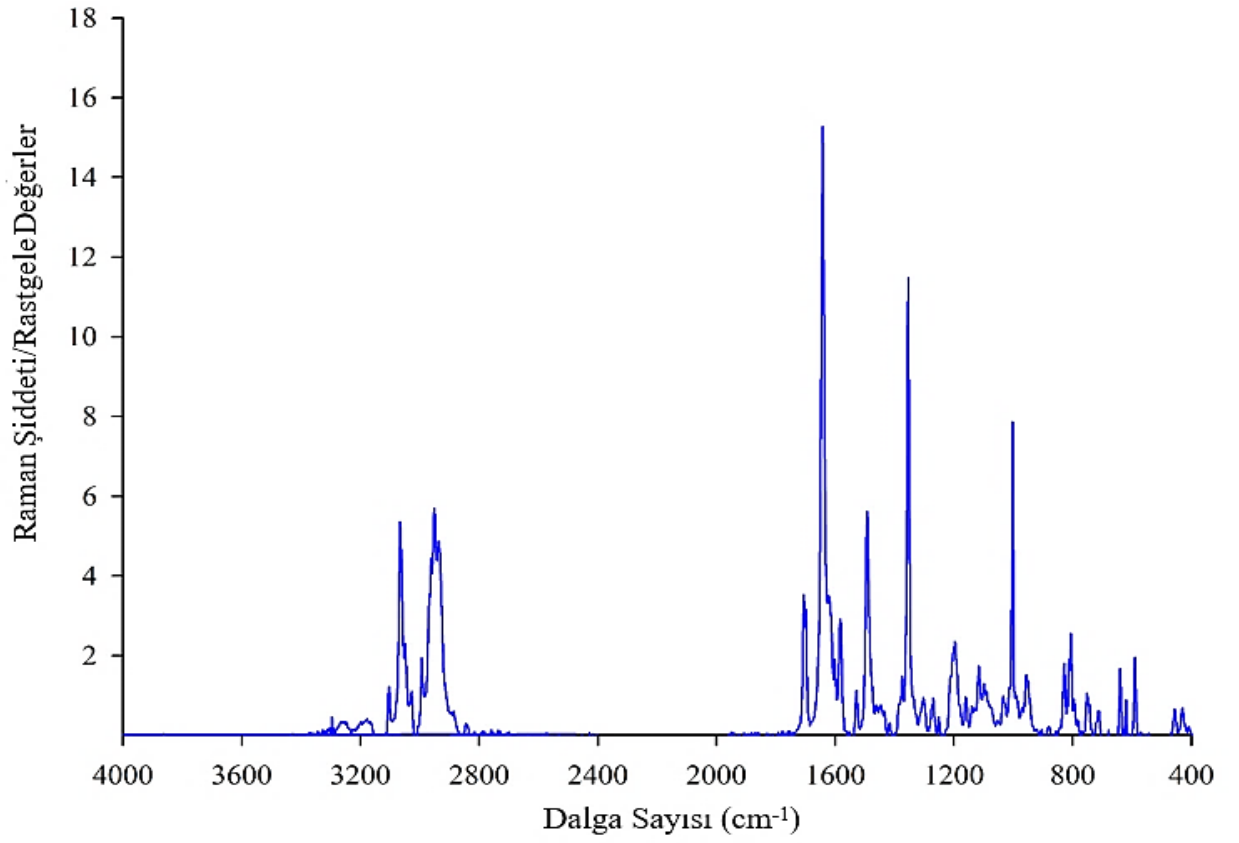
Nikardipinin kimyasal formülü $C_{26}H_{19}O_6N_3$ olup toplamda 54 atom içermektedir. 3N-6 formülü gereği 186 titreşim beklenmektedir. Nikardipine ait deneysel ve hesaplamalı veriler Tablo 15’de, spektrumlar ise Şekil 54, 55, 56 ve 57’de gösterildi. Nikardipine ait piridin halkasında yer alan N-H gerilmesi deneysel olarak 3249 ve 3255 cm^{-1} (FT-IR)’de kaydedilerek 3481’de hesaplandı. İzole nikardipin molekülü için yapılan hesaplamalar gaz fazında gerçekleştirildiği için deneysel değerden oldukça büyük hesaplandı. Deneysel çalışmada hidroklorür ile N-H arasındaki bağ ve yine moleküller arası etkileşimlerden dolayı bu değer gözlemlendi. Kimyasal kaymalar başlığında açıklandığı gibi söz konusu hidrojenin diğer atomlara bağlandığı deneysel olarak tespit edildi. C-H gerilmeleri bir veya daha fazla aromatik halka içeren bileşiklerin karakterizasyonu için önemli bir titreşim modu olup genellikle 3000 cm^{-1} bölgesinde gözlemlendi.

Nikardipinde 177-185 numaralı titreşimler saf aromatik halka C-H gerilmelerinden kaynaklanmakta olup bu bölgede 3027-3180 cm^{-1} aralığında 5 pik kaydedildi. Nikardipinin yapısında dört metil grubu ve üç alifatik hidrokarbon grubu bulunmaktadır. Bunların C-H gerilme titreşimleri genellikle aromatik halkalarınkinden daha düşük bölgede 3000 cm^{-1} ’in altında gözlenir. 158-176 numaralı titreşim modları söz konusu gerilmelerden dolayı hesaplandı. Çoğu saf titreşimler olmakla beraber zaman zaman bu iki titreşim modu aynı anda gözlemlendi. Burada 2976 cm^{-1} ’de hesaplanan ve deneysel olarak gözlenemeyen 170 numaralı titreşim C(10)-H(36) gerilmesinden kaynaklanmaktadır. Deneysel olarak yaklaşık 1703 ve 1645 cm^{-1} pikleri C=O gerilme titreşimine aittir ve her iki titreşime ait pikler tüm deneysel çalışmalarda çok açık ve güçlü bir şekilde görülmektedir. Aromatik halkaların varlığının bir diğer karakteristik özelliği ise C=C-C gerilmeleridir. Nikardipin için saf aromatik halka C-C gerilmelerinden dolayı 150-155 modları kaydedilerek hesaplandı. Söz konusu gerilmelerden dolayı 1583, 1620 ve 1623 cm^{-1} deneysel değerleri gözlemlendi. Asimetrik NO₂ gerilmesine ait 149 numaralı titreşim 1548 cm^{-1} ’de hesaplandı. 1530 cm^{-1} ’de civarlarında buna karşılık gelen bir pik kaydedildi. Aromatik bileşiklerde C-H düzlem içi eğilme titreşimleri 1000-1300 cm^{-1} aralığında gözlenirken düzlem dışı titreşimler 700-1000 cm^{-1} bölgesine karşılık geldiği belirlendi. Diğer C-H içi eğilmeleri ise bu bölgedeki çakışmayla birlikte 1500 cm^{-1} ’e kadar gözlemlenebilir. Aromatik halkalar da dâhil olmak üzere C-H düzlem içi eğilmeleri nikardipin için 1000-1500 cm^{-1} bölgesinde gözlemlendi. Aromatik halkaya ait eğilmeler güçlü bir şekilde halkaya ait C-C gerilme titreşimleri ile karışmaktadır. C(10)-H(36) düzlem içi eğilme titreşimine 1356 cm^{-1} ’de hesaplanan titreşim modu karşılık gelmektedir. Aromatik halka ile NO₂ arasındaki gerilmeye 1353 cm^{-1} ’de gözlenen titreşim karşılık gelmektedir. Teorik olarak

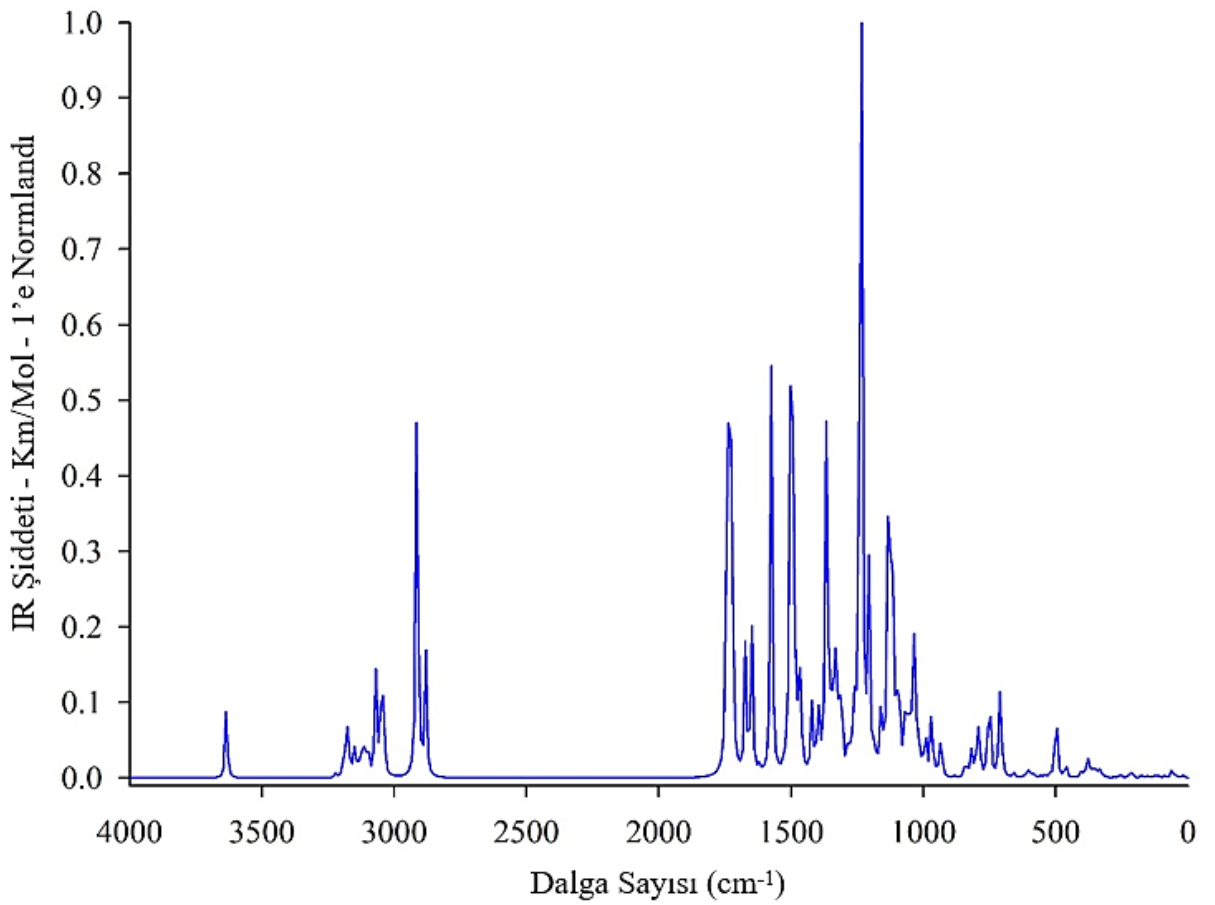
bu değer 10 cm^{-1} daha dūřuk hesaplandı. Düzlem dışı aromatik halkaların düzlem dışı C-H eğilmeleri literatürde de belirtildiği gibi $700\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kaydedilerek hesaplandı. Bu titreşimler zaman zaman diğer düzlem dışı C-H eğilmeleri ile karışmasına rağmen genellikle saf titreşimler olarak gözlendi. 943 cm^{-1} 'de (FT-IR) kaydedilen pikin asetil grubuna ait O-CH₃ gerilmesi olduğu görüldü. Yine aromatik halkalara ait düzlem dışı CCCC eğilmeleri literatür ile uyumlu olarak $400\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde kaydedilerek hesaplandı. N-H düzlem dışı eğilme titreşimi ise 491 cm^{-1} 'de hesaplandı ve yaklaşık olarak 481 cm^{-1} 'de gözlendi. Moleküllere ait titreşimlerin daha dūřuk bölgelerde belirlenmesi oldukça zor olup biręok titreşimin karışması söz konusudur. Dahası bu bölgede moleküle ait karakteristik bir pik beklenmemektedir.



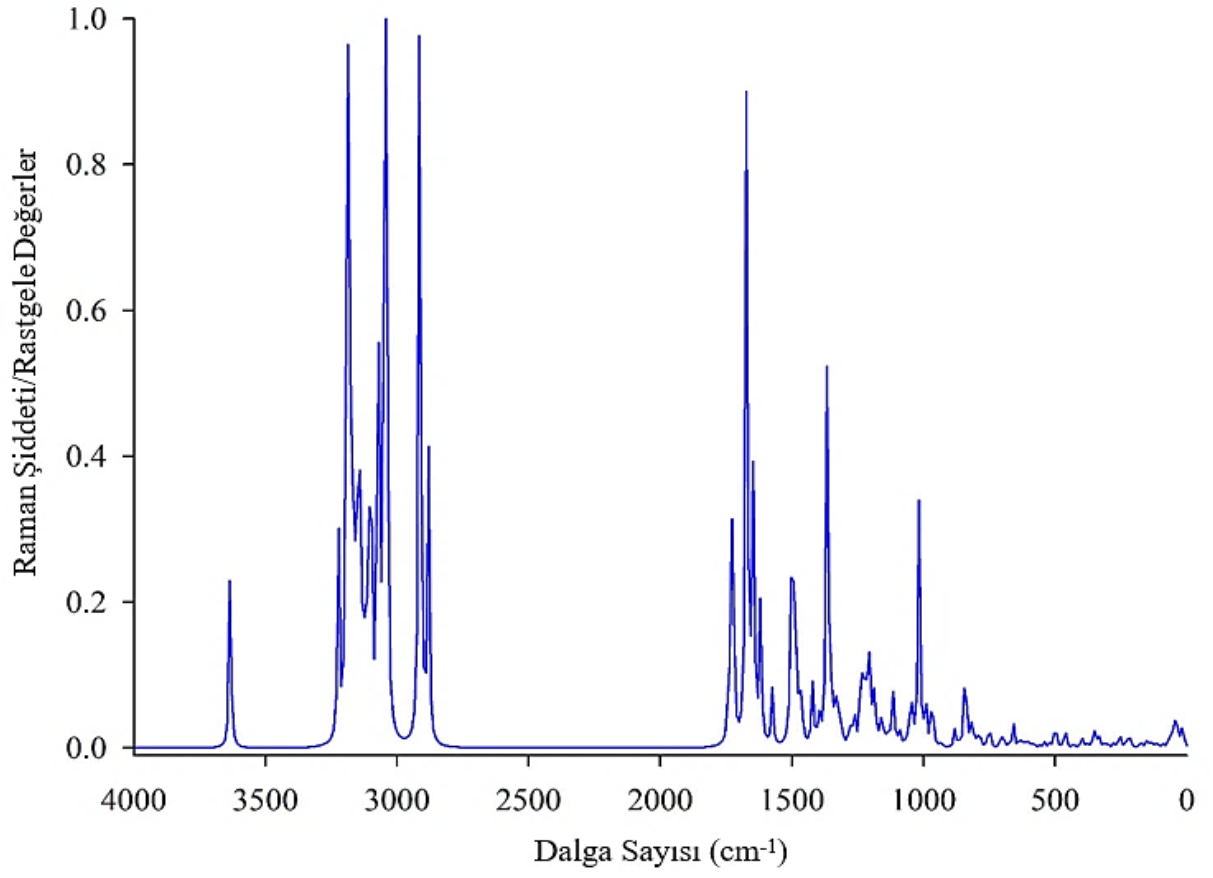
şekil 54. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen FT-IR spektrumu (Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spektrometresi).



Şekil 55. Nikardipin HCl deneysel Raman spektrumu.



Şekil 56. Nikardipin HCl molekülünün teorik olarak elde edilen IR spektrumu.



Şekil 57. Nikardipin HCl molekülünün olarak teorik Raman spektrumu.

Tablo 15. Nikardipin Molekülü İçin Deneysel FT-IR Tekniğiyle Elde Edilen ve B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Hesaplanan Ham ve Ölçeklendirilmiş Dalga Sayısı Değerleri (cm^{-1}), İndirgenmiş Kütleler (amu, Atomik Kütle Birimi), Kuvvet Sabitleri (mDyne/A), IR ve Raman Soğurma Şiddetleri (KM/Mol) ve Raman Saçılma Aktivlikleri (A-4/amu)

Deneysel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			1	14	14	5,6380	0,0006	0,7388	2,7229	0,195
			2	15	15	6,1497	0,0008	1,3021	2,7088	0,181
			3	18	18	7,3941	0,0015	0,5005	1,0324	0,056
			4	23	23	5,5585	0,0018	0,303	1,2268	0,052
			5	33	32	4,6093	0,0029	0,5186	2,5459	0,078
			6	40	39	6,4536	0,006	0,1392	3,7200	0,092
			7	42	41	3,9352	0,0041	0,1189	4,4368	0,104
			8	47	46	4,4784	0,0058	0,9408	1,8407	0,039
			9	52	51	6,0929	0,0096	1,9779	1,9445	0,037
			10	57	56	6,0550	0,0117	0,5073	2,2010	0,038
			11	63	62	5,0281	0,0116	4,3082	1,3260	0,021
			12	72	71	3,2443	0,01	0,0396	1,0602	0,014
			13	89	87	4,1715	0,0193	1,419	0,453	0,005
			14	93	91	3,9862	0,0202	0,4103	0,5719	0,006
			15	107	106	1,6697	0,0114	0,8669	0,6438	0,006
			16	119	117	2,0411	0,0172	1,3706	1,0211	0,008
			17	128	125	1,4655	0,0141	1,5411	0,3225	0,002
			18	136	133	1,5526	0,0168	0,197	0,9539	0,007
		140,7	19	142	140	2,0952	0,025	0,5592	0,9671	0,006
			20	154	151	3,4635	0,0481	0,6669	1,3680	0,008
			21	156	154	3,3905	0,0489	1,0915	0,4026	0,002
		161,9	22	171	168	3,9310	0,0676	0,7211	0,9693	0,005
			23	179	176	3,8203	0,0719	1,3266	0,7836	0,004
			24	212	209	4,5405	0,1204	6,1378	1,6115	0,007
			25	219	216	1,9505	0,0553	0,2863	2,3778	0,010
			26	224	220	3,4054	0,1003	0,982	1,2876	0,005
			27	233	230	2,4876	0,0799	0,1419	0,8516	0,003
			28	255	251	3,4774	0,1336	3,6077	4,8361	0,017
			29	277	272	3,2369	0,1463	1,0165	1,5013	0,005
			30	301	296	5,2065	0,2782	0,0246	1,1888	0,242
			31	311	306	3,6916	0,2105	1,702	1,3611	0,259
			32	329	323	4,5031	0,2865	3,1002	0,7049	0,119
		327,8	33	336	330	3,0313	0,2012	0,6373	2,8314	0,458
			34	337	331	3,2322	0,2162	6,7881	1,1415	0,183
			35	347	341	5,1287	0,3633	1,2337	1,0753	0,162
			36	351	345	4,1271	0,2997	3,6266	3,6337	0,534
			37	361	355	2,1578	0,1658	1,1562	0,8653	0,120
		360,6	38	365	359	4,8059	0,3768	7,6045	0,5529	0,075
			39	381	374	3,7883	0,3235	16,3426	1,2313	0,152
			40	396	389	8,9624	0,8264	1,0672	2,1789	0,247
			41	403	396	4,3609	0,4171	4,5387	0,9911	0,108
			42	416	409	2,8764	0,2929	0,1382	0,0393	0,004
		430,0	43	429	422	2,2786	0,2469	0,8658	1,0952	0,104
			44	430	422	3,2548	0,3541	0,0169	0,111	0,011
456		455,0	45	462	455	5,8599	0,7382	11,2093	7,0008	0,566
			46	494	486	3,0927	0,4455	17,4478	0,7619	0,053
481	480,2		47	500	491	1,2365	0,1821	36,3951	8,1280	0,553
506			48	520	511	5,3499	0,8534	2,0427	1,3156	0,082

Tablo 15. (Devamı)

Deneyssel			B3LYP / 6-311++G(d,p)							
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			49	540	531	6,5071	1,117	1,7184	1,5607	0,090
542	541,9		50	556	546	2,8928	0,5261	1,8993	1,0024	0,054
570			51	581	572	3,8043	0,7577	3,5105	1,7998	0,087
			52	593	583	4,7017	0,9745	1,7967	0,7405	0,034
591	590,1	590,0	53	606	595	4,8052	1,0383	6,4834	2,2058	0,098
609	607,5		54	616	605	4,5229	1,011	1,0515	1,2968	0,055
			55	625	614	4,4519	1,0247	0,8276	1,2841	0,053
		620,0	56	635	624	6,2638	1,4862	0,0386	3,2853	0,131
640	640,3	640,2	57	659	648	4,5241	1,157	3,5986	8,1237	0,297
			58	676	665	3,8034	1,0251	0,1208	0,8069	0,028
680	678,8		59	698	686	6,4134	1,8423	1,7617	5,0536	0,162
699	698,1		60	709	697	2,4180	0,7155	50,0062	1,4330	0,044
710	709,7		61	714	702	2,0274	0,6092	26,9806	0,2419	0,007
			62	748	736	2,3587	0,7785	19,7883	2,2796	0,062
			63	750	738	3,6790	1,2202	30,1886	3,2547	0,088
743	742,5		64	758	745	5,8389	1,977	20,8992	2,2702	0,060
			65	785	772	5,9373	2,157	8,7129	2,9140	0,071
789	788,7		66	794	781	5,9068	2,1948	24,0354	0,2912	0,007
			67	796	782	3,5652	1,3304	19,3447	4,5077	0,106
			68	814	800	2,2727	0,8868	6,9919	5,7509	0,129
807	808,0	806,0	69	820	806	3,2384	1,2843	16,3696	5,0855	0,112
			70	836	822	3,6232	1,4926	3,3955	9,4914	0,199
827	827,3	827,0	71	842	828	3,8591	1,6122	4,1502	6,0579	0,125
			72	846	831	7,4991	3,16	3,6018	13,3171	0,272
855			73	863	848	1,2487	0,5474	0,0333	1,1735	0,023
			74	880	865	2,6401	1,205	1,2809	6,432	0,120
906	906,4		75	927	912	1,3910	0,705	4,039	0,3327	0,005
			76	932	917	1,6952	0,8683	10,199	0,3056	0,005
920	919,9		77	938	922	5,0746	2,6287	17,0403	0,7642	0,012
			78	951	934	1,4027	0,7468	2,9456	0,2074	0,003
943	943,0		79	967	951	5,7477	3,1696	13,8433	18,4808	0,274
950	750,7	956,5	80	970	953	2,4053	1,3333	38,0835	2,3369	0,034
971			81	989	972	1,3598	0,7831	0,0357	0,1684	0,002
			82	991	974	2,1307	1,2336	11,6294	7,2711	0,101
			83	994	977	1,5806	0,9197	20,5209	8,7132	0,121
987			84	1003	986	1,3446	0,7963	0,4097	0,2291	0,003
			85	1010	993	1,3496	0,8111	1,0165	0,4079	0,005
			86	1014	997	2,9178	1,7668	16,3803	3,4454	0,045
			87	1018	1000	5,3994	3,2946	2,8666	66,87	0,874
		1002,8	88	1019	1001	5,3938	3,2968	1,7731	11,1798	0,146
1015	1014,4		89	1033	1015	1,9734	1,2395	16,6696	1,7220	0,022
1026			90	1046	1028	2,3609	1,5223	25,4026	13,915	0,170
		1033,6	91	1048	1030	1,5352	0,9938	7,0483	1,2072	0,015
			92	1055	1037	1,6628	1,0898	5,9386	1,6426	0,020
			93	1056	1038	2,1097	1,3856	21,5509	4,7174	0,056
1053	1052,9		94	1067	1049	2,3886	1,6023	65,8501	1,4235	0,017
			95	1088	1069	2,4916	1,7372	33,5244	4,5980	0,051
			96	1098	1080	1,6852	1,1977	34,4185	1,3196	0,014
			97	1103	1084	1,5561	1,1156	6,0354	0,3419	0,004
			98	1113	1094	2,4152	1,7635	66,0023	7,9037	0,083
1096	1097,3		99	1115	1096	3,6397	2,667	56,4634	12,0688	0,126
1116	1116,6	1114,6	100	1130	1111	3,9240	2,9518	21,0998	6,6754	0,067
			101	1147	1127	1,4308	1,1089	5,6765	4,3327	0,042

Tablo 15. (Devamı)

Deneysel					B3LYP / 6-311++G(d,p)					
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
1141	1141,7	1195,6	102	1158	1139	3,4955	2,7637	49,3915	11,0920	0,105
			103	1171	1151	1,2816	1,036	0,6367	2,1990	0,020
			104	1181	1161	1,1395	0,9371	0,9488	2,5891	0,023
			105	1184	1164	2,0273	1,6739	9,6083	5,2756	0,047
			106	1188	1168	1,3785	1,1459	6,34	13,0739	0,116
			107	1200	1180	1,1371	0,9652	0,6242	10,4822	0,091
			108	1207	1186	1,6567	1,4213	29,698	17,7540	0,151
			109	1212	1191	2,4134	2,0872	3,3419	24,4876	0,207
1198	1197,6	110	1224	1203	2,6992	2,3816	4,2323	15,4456	0,127	
		111	1235	1214	2,0882	1,8753	97,1824	18,9537	0,152	
		112	1240	1219	1,9491	1,765	78,2403	15,2383	0,121	
		113	1262	1240	4,2840	4,0193	44,2777	10,3225	0,078	
		114	1274	1253	1,6118	1,5421	12,885	9,5103	0,070	
1270	1270,9	1251,5	115	1285	1264	1,6539	1,6101	12,8631	2,2942	0,017
		1268,9	116	1309	1287	2,4553	2,4805	51,5076	2,4965	0,017
		117	1312	1290	1,3496	1,3691	19,1378	4,6126	0,032	
		118	1322	1299	1,3686	1,4086	22,7751	7,4769	0,050	
1305	1303,6	1303,6	119	1330	1308	2,7893	2,9091	75,8261	14,2310	0,094
1316	1315,2		120	1344	1321	2,5749	2,7385	39,2233	5,9437	0,038
121	1344		1321	3,2197	3,4248	6,3424	2,4504	0,016		
122	1352		1329	2,2504	2,4243	26,0936	12,0767	0,077		
1353	1353,8	1353,7	123	1358	1335	1,3158	1,4304	4,1328	0,7305	0,005
			124	1366	1343	12,7535	14,02	76,6918	161,9337	1,000
			125	1380	1356	2,1560	2,4188	14,6973	2,1749	0,013
1373	1373,0	1376,0	126	1395	1372	1,4580	1,6728	36,2672	8,3411	0,049
1384	127		1407	1383	1,4056	1,6387	13,0653	3,2096	0,018	
128	1421		1396	1,2250	1,4564	42,3302	15,0046	0,083		
129	1424		1400	1,2227	1,4607	4,1769	8,0792	0,045		
1416	1415,5	1456,0	130	1425	1401	1,3593	1,6272	4,9561	2,1028	0,012
1434	1434,8		131	1458	1433	1,1783	1,4758	3,0176	2,5248	0,013
132	1464		1439	1,0705	1,3519	38,6209	10,9054	0,056		
133	1469		1444	1,1960	1,5215	31,1521	3,2283	0,016		
134	1471		1446	1,0498	1,338	16,3083	10,4200	0,053		
135	1473		1448	2,3832	3,0462	5,6386	1,2024	0,006		
136	1481		1455	1,7159	2,2161	8,492	2,3992	0,012		
137	1482		1457	1,0452	1,352	8,5484	11,0780	0,055		
1456	1456,0	138	1484	1458	1,1702	1,5178	10,9951	11,6645	0,058	
		139	1489	1463	1,1357	1,4826	37,4454	10,6266	0,052	
		140	1490	1464	1,1450	1,497	2,9193	7,4115	0,036	
		141	1494	1468	1,1663	1,5332	96,6798	12,6654	0,062	
		142	1496	1471	1,1507	1,5173	28,0717	16,6401	0,081	
		143	1498	1473	1,1298	1,4937	53,3814	20,3495	0,098	
		144	1501	1475	1,4303	1,898	20,1761	34,8714	0,167	
		145	1505	1479	1,0975	1,4645	33,4812	18,7819	0,089	
1489	1488,8	1492,6	146	1507	1482	2,4219	3,2411	4,3035	0,6987	0,003
			147	1508	1483	1,0599	1,4207	10,3865	2,3615	0,011
			148	1527	1501	2,1721	2,9826	5,6612	0,7034	0,003
1534	1533	1527,0	149	1575	1548	9,9643	14,5547	64,4579	20,2729	0,085
1583	1620,0	1583,0	150	1619	1591	5,8994	9,1091	4,4019	47,9547	0,187
151		1623	1596	5,5508	8,6185	0,527	8,6540	0,033		
152		1642	1615	5,5813	8,8708	1,1753	25,5750	0,096		
153		1648	1620	3,9042	6,2481	93,8114	86,6382	0,321		
1623		154	1651	1623	7,0910	11,3948	10,0689	10,2531	0,038	

Tablo 15. (Devamı)

Deneyssel						B3LYP / 6-311++G(d,p)				
FT-IR ^a	FT-IR ^b	Raman	No	Ham	Ölçekl.	İnd. Kütle	Kuv. Sbt.	I _{IR}	SA _{Ra}	I _{Ra}
			155	1672	1644	8,1170	13,376	94,8992	274,8039	0,976
1645	1645,0	1643,0	156	1725	1653	11,3143	19,8406	74,6073	120,4680	0,392
1703	1703	1706,0	157	1740	1667	9,8804	17,6295	27,6522	27,0217	0,086
			158	2880	2759	1,0731	5,245	78,3644	142,9168	0,089
			159	2905	2783	1,0666	5,3048	40,4509	65,6345	0,040
			160	2915	2793	1,0691	5,3538	26,4155	350,9109	0,209
			161	3038	2910	1,0406	5,6582	19,6841	196,2557	0,100
			162	3043	2915	1,0408	5,6764	23,3211	192,8098	0,098
			163	3048	2920	1,0861	5,9431	11,0111	53,5391	0,027
			164	3048	2920	1,0296	5,6354	46,3214	205,6958	0,104
		2937,0	165	3068	2939	1,0642	5,9006	61,2242	133,2437	0,066
			166	3073	2944	1,0780	5,9965	17,9237	50,3058	0,025
2952	2948,6	2950,5	167	3074	2945	1,0791	6,0096	2,1061	110,5147	0,054
		2962,0	168	3097	2966	1,1005	6,2171	10,7461	80,9485	0,038
			169	3104	2974	1,0996	6,2422	9,5532	66,6493	0,031
			170	3106	2976	1,0841	6,1623	0,8952	29,9925	0,014
			171	3117	2986	1,1017	6,3058	13,6505	30,2137	0,014
		2993,0	172	3119	2988	1,1068	6,3439	18,742	66,4957	0,031
			173	3134	3003	1,1002	6,3675	7,9032	37,4517	0,017
			174	3139	3008	1,0966	6,3684	2,263	46,5251	0,021
			175	3140	3008	1,0979	6,3785	1,8406	69,0186	0,031
			176	3150	3018	1,1061	6,4683	12,63	54,4778	0,024
			177	3152	3019	1,0867	6,3594	5,2725	42,1800	0,019
		3027,7	178	3161	3028	1,0871	6,4008	3,1202	74,5711	0,033
			179	3170	3037	1,0904	6,4561	8,5208	95,9775	0,042
			180	3178	3044	1,0882	6,4744	7,0883	82,4605	0,035
		3049,0	181	3178	3045	1,0939	6,5108	23,9868	26,2888	0,011
			182	3186	3053	1,0981	6,569	9,1725	327,7927	0,139
3073	3072,0	3066,0	183	3196	3061	1,0937	6,5803	5,0064	104,4655	0,044
			184	3222	3086	1,0904	6,6682	1,0025	14,7530	0,006
3179	3180,0		185	3223	3088	1,0933	6,6915	1,9204	99,5846	0,040
3249	3255,3		186	3634	3481	1,0777	8,3848	53,6139	126,5174	0,031

^a FT-IR spektrometresi Thermo Scientific Nicolet 6700 cihazı ile kaydedildi.

^b FT-IR spektrometresi Perkin-Elmer Spectrum One cihazı ile kaydedildi.

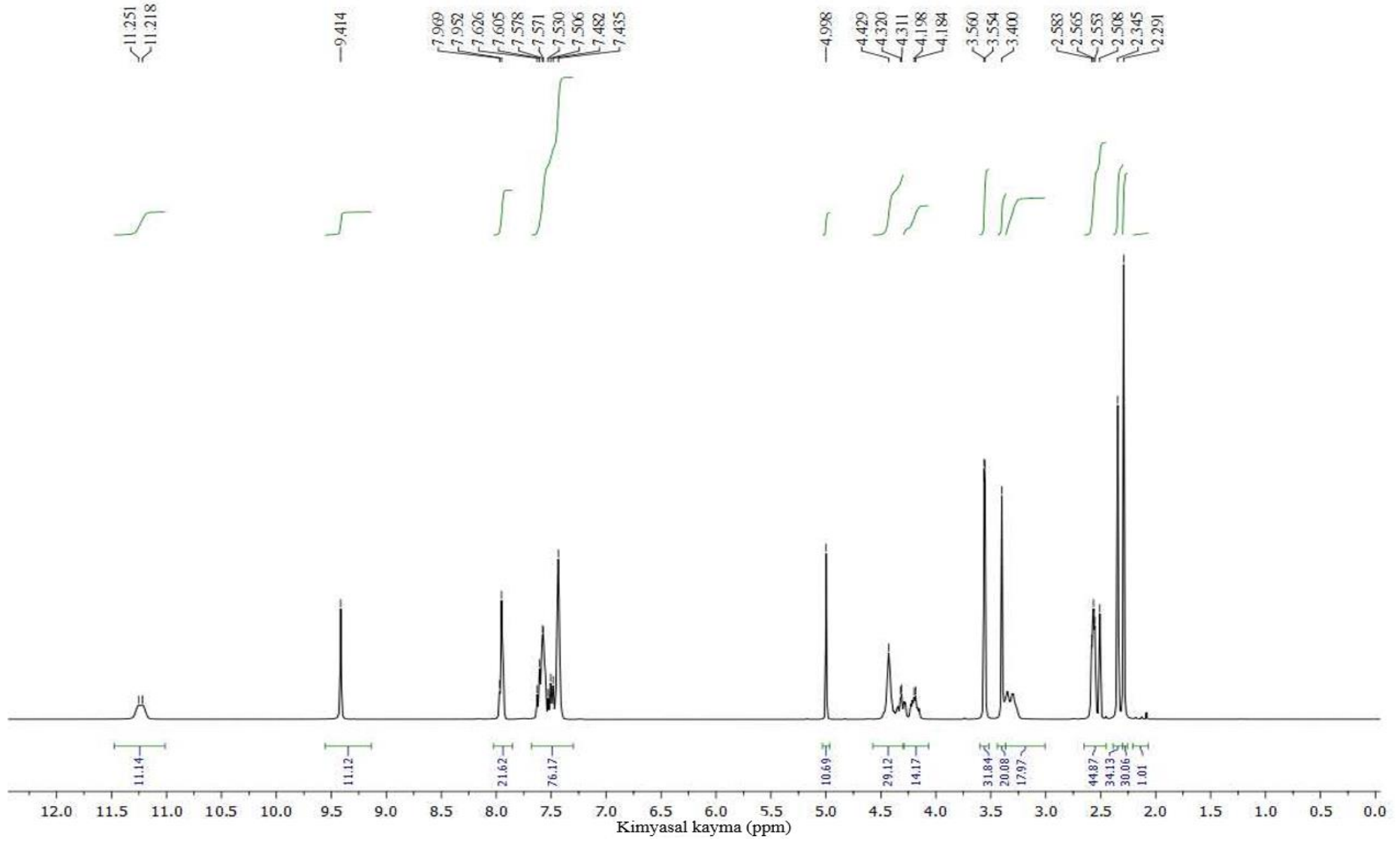
Kimyasal kaymalar

Nikardipin molekülüne ait deneysel ve teorik veriler Tablo 16'da verilmiştir. Kaydedilen ve hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin karşılaştırılması amacıyla nikardipine ait Tablo 16'da daha önce yayınlanmış deneysel verilere de yer verildi. Ancak bu veriler ¹³C NMR için çalışmada kaydedilen verilerle uyumlu olmalarına rağmen ¹H NMR için ciddi bir tutarsızlık söz konusudur. Deneysel olarak yaklaşık 11,25 ppm'de gözlenen pik N(7)-H hidrojeninin hidroklorür ile yaptığı bağdan dolayı rezonansının daha düşük bölgeye kaydığını göstermektedir. Ancak bu hidrojene ait kimyasal kayma değeri ilgili referansta 7,20 ppm olarak kaydedildi. Çalışmamızda izole molekül için yaptığımız hesaplamaların da bu değere daha yakın olduğu belirlendi. Asetil grubundaki CH₃ protonları 3,56 ppm'de rezonans almışlardır. Diğer taraftan azota bağlı metil grubu için 2,51, 2,56 ve 2,58 ppm'de her bir hidrojen için görece oldukça küçük kaymalarla beraber 3 farklı değer gözlemlendi. Beklendiği gibi bu metil gruplarının oksijen ve azot gibi elektron çekici atomlara bağlı olmaları daha düşük bölgede kimyasal

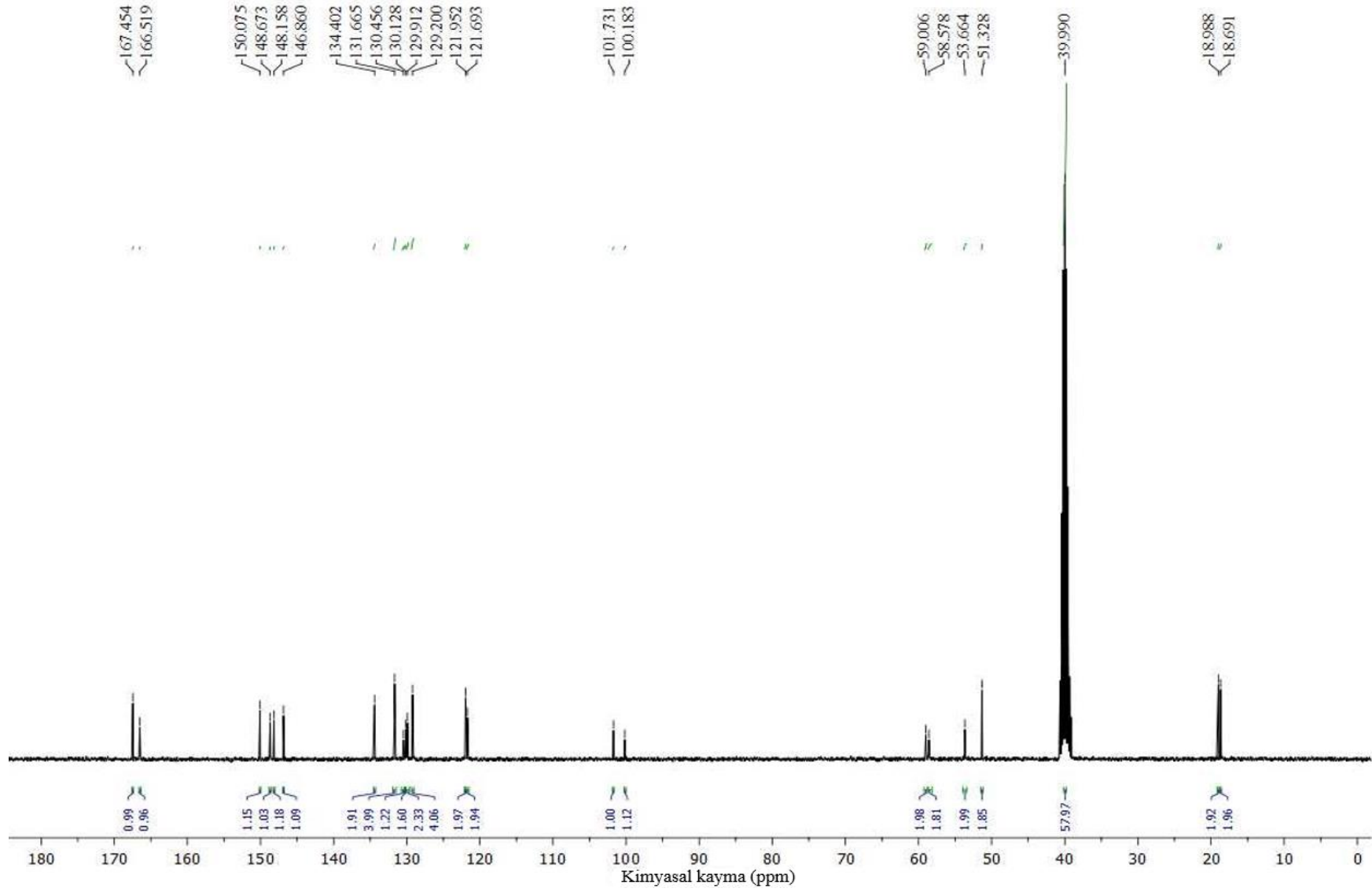
rezonanslarına sebep olmuştur. Piremidin halkasına bağlı metil grupları için elde edilen kimyasal kayma değerleri ise 2,35 ve 2,29 ppm'dir. Bu atomların komşuluklarından dolayı rezonanslarında küçük bir farklılık gözlemlendi. Alifatik gruba ait hidrojenlerden H(46) 4,19 ppm'de, H(47) ise 4,32 ppm'de rezonans oldukları gözlemlendi. Her iki hidrojen de aynı karbon atomuna (C(22)) bağlı olmakla birlikte bu karbon ve azot atomu ile yaptıkları bağ açıları birbirinden yaklaşık 30 farklı olduğu hesaplandı. Bu da her iki hidrojenin farklı değerlerde kimyasal kaymaya uğramalarına sebep olmuştur. Diğer taraftan H(48) H(49) hidrojenlerinin her ikisinde 4,43 ppm'de, H(51) ve H(52) hidrojenleri ise 3,40 ppm'de pik vermişlerdir. Piremidin halkasındaki C(10) karbonuna bağlı H(36) için kimyasal kayma değeri 5,00 ppm'de kaydedildi. Aromatik halkalardaki hidrojenler 7,44-7,97 ppm bölgesinde kaydedildi. NO₂ grubundan dolayı H(38) ve H(53) en düşük bölgede sırasıyla 7,97 ve 7,95 ppm'de kimyasal kaymaya uğramışlardır. ¹³C NMR datalarına bakıldığında ise en yüksek bölgede yer alan pikler 18,69 ve 18,99 ppm değerleri sırasıyla piremidin halkasına bağlı metil gruplarına ait C(21) ve C(19) atomları için kaydedildi.

Azot atomuna bağlı olmasından dolayı bir diğer metil grubu için bu değer 39,99 ppm'de gözlemlendi. Oksijene bağlı metil grubu karbonu için kimyasal kayma değeri 51,33 ppm'de kaydedildi. İki oksijen atomu ile bağ yapan C(20) atomunun elektronegatif oksijen atomlarından dolayı elektronlarını kaybettiğinden spektrumdaki en düşük bölgede 167,45 ppm'de rezonans olmuştur. Benzer bir durum C(16) içinde geçerli olup bu atoma ait kimyasal kayma değeri 166,52 ppm olarak kaydedildi. Aromatik karbonların rezonansları genel olarak 100-150 ppm aralığındaki bölgede gerçekleşir. Ancak karbon atomlarının rezonanslarını halkaya bağlı sübstitüenler belirler. Birden fazla elektron çekici veya elektron verici grubun bağlanmasıyla kimyasal kayma değerleri 90-180 ppm arasında kaydedildi. Zincir grubuna bağlı halkaya bakıldığında aromatik karbonların yaklaşık 130 ppm civarında rezonansa uğradıkları görüldü. Aynı zamanda NO₂ fonksiyonel grubun bağlı olduğu halkanın doğrudan bu gruba bağ yapan C(24) karbonu 148,67 ppm'de kimyasal kaymaya uğrarken diğer halkaya bağlanan C(13)'ün kimyasal kayma değeri 150,08 ppm'de kaydedildi. Diğer karbon atomları ise komşuluklarına bağlı olarak yaklaşık 121, 130 ve 134 ppm'de rezonans olmuşlardır. Beklendiği gibi aromatik karbonların kimyasal kayma değerlerini piremidin halkasına bağlı sübstitüenler büyük ölçüde etkilemektedir. Örneğin; metil gruplarının bağlı olduğu C(14) ve C(15) atomları için 146,86 ve 148,16 ppm'de kimyasal değerleri gözlemlenirken C(11) ve C(12) atomları ise 100 ppm civarında kimyasal kaymaya uğramışlardır ve doğrudan başka aromatik halkanın bağlı olduğu C(10)'nun kimyasal kayma değeri 39,13 ppm'de kaydedilmiştir. Her birinin oksijen veya azot gibi doğrudan bağlı oldukları birer atomu bulunan ve yine iki hidrojen ve bir karbon ile bağ yapan C(26), C(23) ve C(22) karbonlarının kimyasal kayma değerleri sırasıyla 59,00,

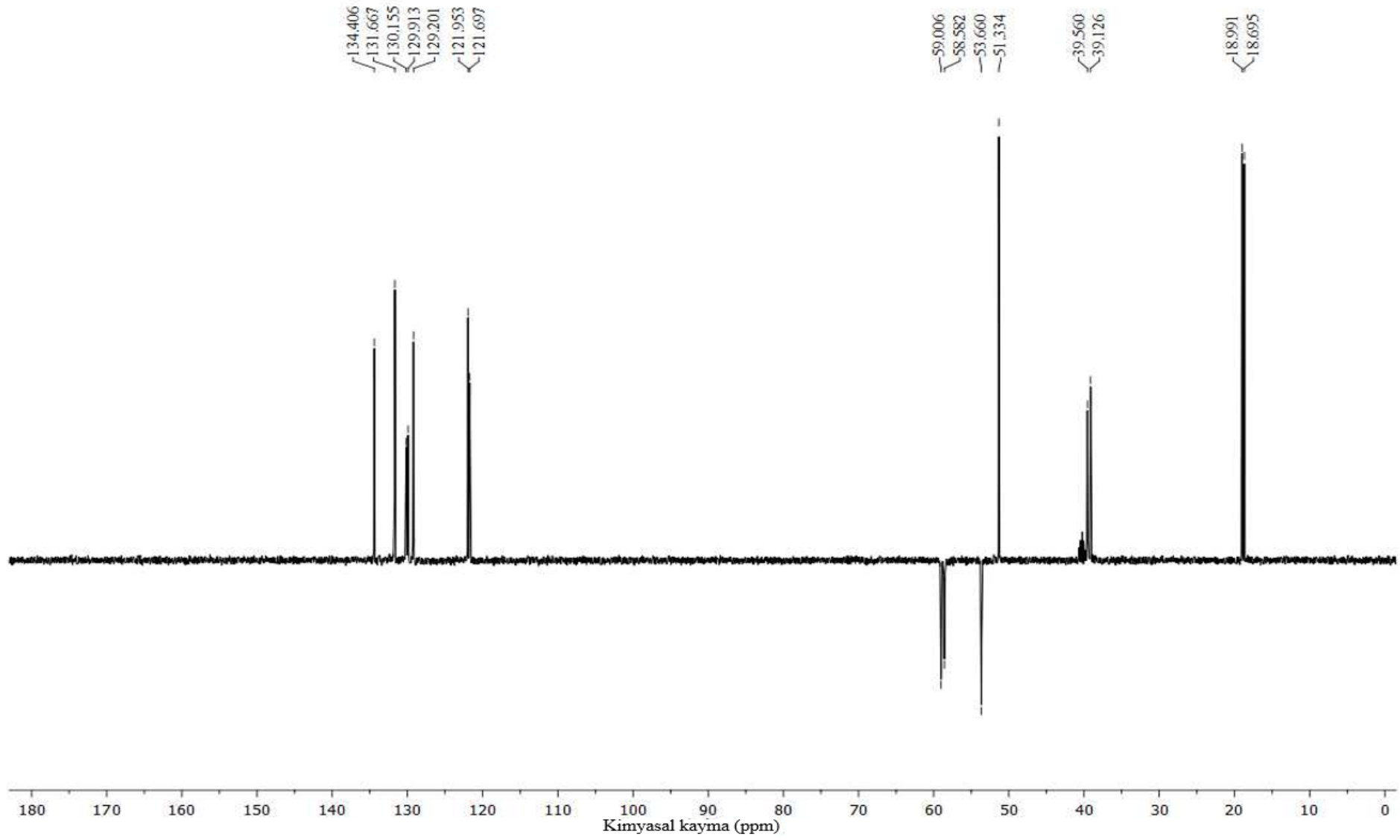
58,58 ve 53,66 ppm’de kaydedildi. Hem bu molekül hemde diğer iki molekül için yapılan hesaplamalar doğrudan deneysel verilerle örtüşmese dahi kabul edilebilir bir hata payı ile tutarlı sonuçlar elde edildi. Öyle ki sadece hesaplanan değerler ile moleküle ait geometrik yapının değerlendirilmesi mümkündür.



Şekil 58. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 59. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen ^{13}C NMR Spektrumu.



Şekil 60. Nikardipin HCl deneysel olarak kaydedilen DEPT NMR Spektrumu.

Tablo 16. Nikardipin Molekülünün Deneysel Olarak Kaydedilen ve Teorik Olarak Hesaplanan ^1H ve ^{13}C NMR İzotropik Kimyasal Kayma Değerleri

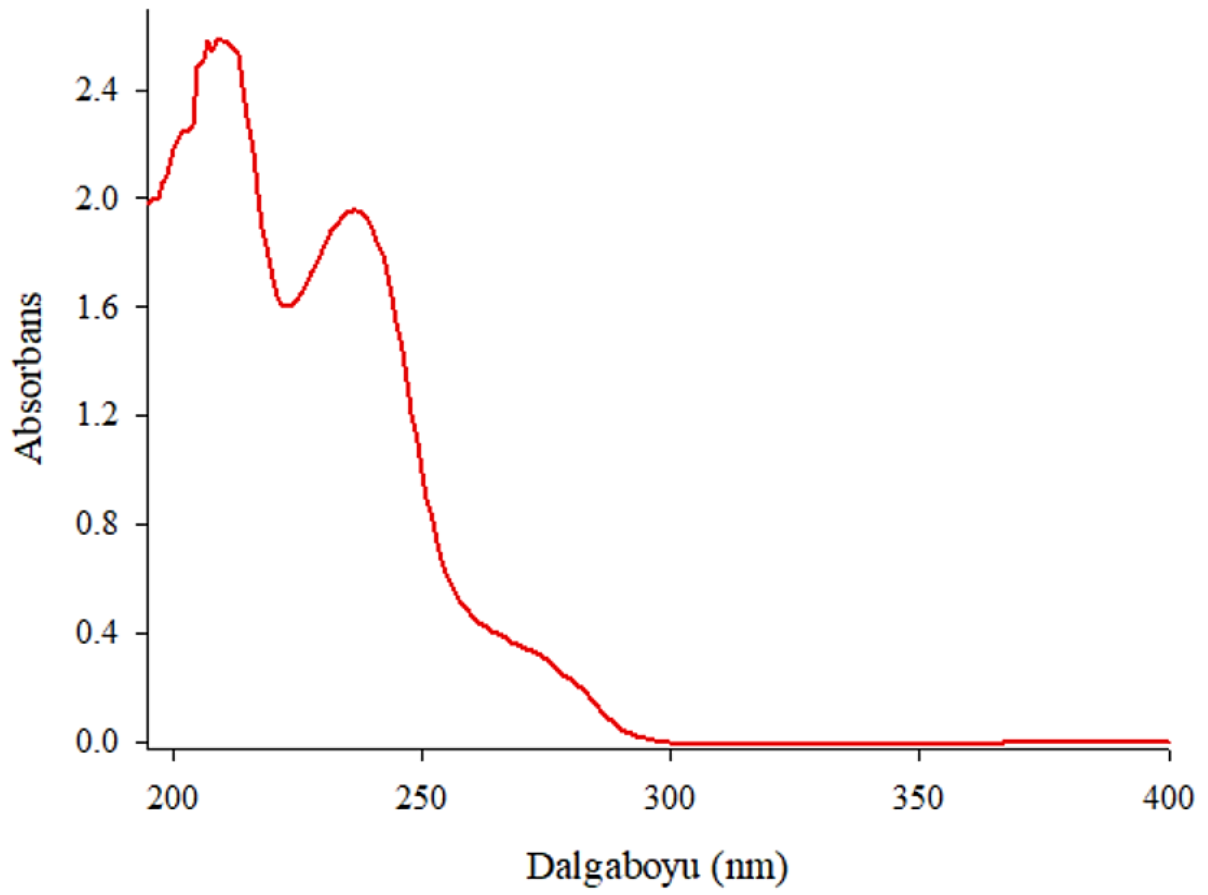
Deneysel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)			Deneysel (ppm)			B3LYP/6-311++G(d,p)		
Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform	Atom	Veri	Ref. [1]	Gaz	DMSO	Kloroform
C(20)	167,45	167,48/167,45	176,2	178,2	177,6	H(38)	7,97	8,05/8,04	9,54	9,60	9,57
C(16)	166,52	166,29/166,24	175,8	178,0	177,3	H(53)	7,95	7,94/7,89	8,96	9,06	9,02
C(13)	150,08	149,42/149,39	163,2	164,2	164,0	H(39)	7,51	7,61	8,79	8,87	8,86
C(24)	148,67	148,49	160,2	161,7	161,2	H(63)	7,58	7,43	8,28	8,23	8,23
C(15)	146,86	145,53	156,6	160,7	159,4	H(64)	7,48	7,41	8,10	8,22	8,18
C(14)	148,16	148,10	154,2	158,7	157,2	H(50)	7,63	7,36/7,31	8,10	8,35	8,27
C(28)	129,20	128,03/128,00	150,7	152,7	152,1	H(62)	7,61	7,43	8,01	8,18	8,12
C(18)	134,40	134,13/134,09	146,1	147,2	147,1	H(57)	7,44	7,55	7,85	8,07	7,99
C(31)	131,67	131,07/131,04	140,0	140,3	140,4	H(58)	7,44	7,55	7,48	7,50	7,51
C(34)	130,46	129,43	138,3	138,4	138,2	H(48)	4,43	4,63	6,13	6,07	6,09
C(30)	131,67	131,07/131,04	138,0	139,6	139,0	H(36)	5,00	5,06/5,05	5,99	5,91	5,94
C(35)	130,13	130,33	136,1	136,4	136,2	H(37)	11,25	7,20	5,55	6,37	6,10
C(33)	130,46	129,43	136,0	137,1	136,6	H(61)	3,56	3,65/3,64	4,40	4,41	4,41
C(25)	129,91	129,18/129,11	134,6	136,5	136,0	H(60)	3,56	3,65/3,64	4,23	4,22	4,23
C(17)	121,95	122,36	133,7	134,8	134,4	H(59)	3,55	3,65/3,64	4,20	4,41	4,35
C(27)	121,69	121,40	130,4	131,6	131,2	H(52)	3,40	4,06/3,95	4,09	4,13	4,13
C(11)	100,18	100,52/100,44	116,8	115,8	116,2	H(49)	4,43	4,62	3,91	4,13	4,06
C(12)	101,73	103,01	113,7	113,0	113,2	H(54)	2,58	2,66/2,57	3,87	3,75	3,80
C(26)	59,00	60,52/60,26	70,8	70,5	70,6	H(44)	2,29	2,38	3,67	3,44	3,52
C(23)	58,58	57,96/57,88	65,0	66,0	65,7	H(51)	3,40	4,21	3,50	3,69	3,61
C(22)	53,66	54,20/54,03	61,8	62,1	62,0	H(47)	4,32	3,38	3,37	3,34	3,35
C(32)	51,33	51,16/51,14	56,2	57,0	56,7	H(45)	2,29	2,38	3,21	3,12	3,16
C(10)	39,13	39,33	50,0	50,7	50,5	H(41)	2,35	2,42/2,41	3,17	3,18	3,17
C(29)	39,99	40,00/39,76	47,0	47,2	47,2	H(40)	2,35	2,42/2,41	2,95	2,72	2,80
C(19)	18,99	19,58	28,4	28,8	28,6	H(56)	2,56	2,66/2,57	2,72	2,78	2,77
C(21)	18,69	19,28	26,6	27,0	26,8	H(55)	2,51	2,66/2,57	2,31	2,46	2,39
						H(46)	4,19	3,18	2,30	2,52	2,43
						H(43)	2,29	2,38	1,67	2,14	1,99
						H(42)	2,35	2,42/2,41	1,39	1,83	1,68

Atom numaralandırılmaları Şekil 52’de verilmiştir.

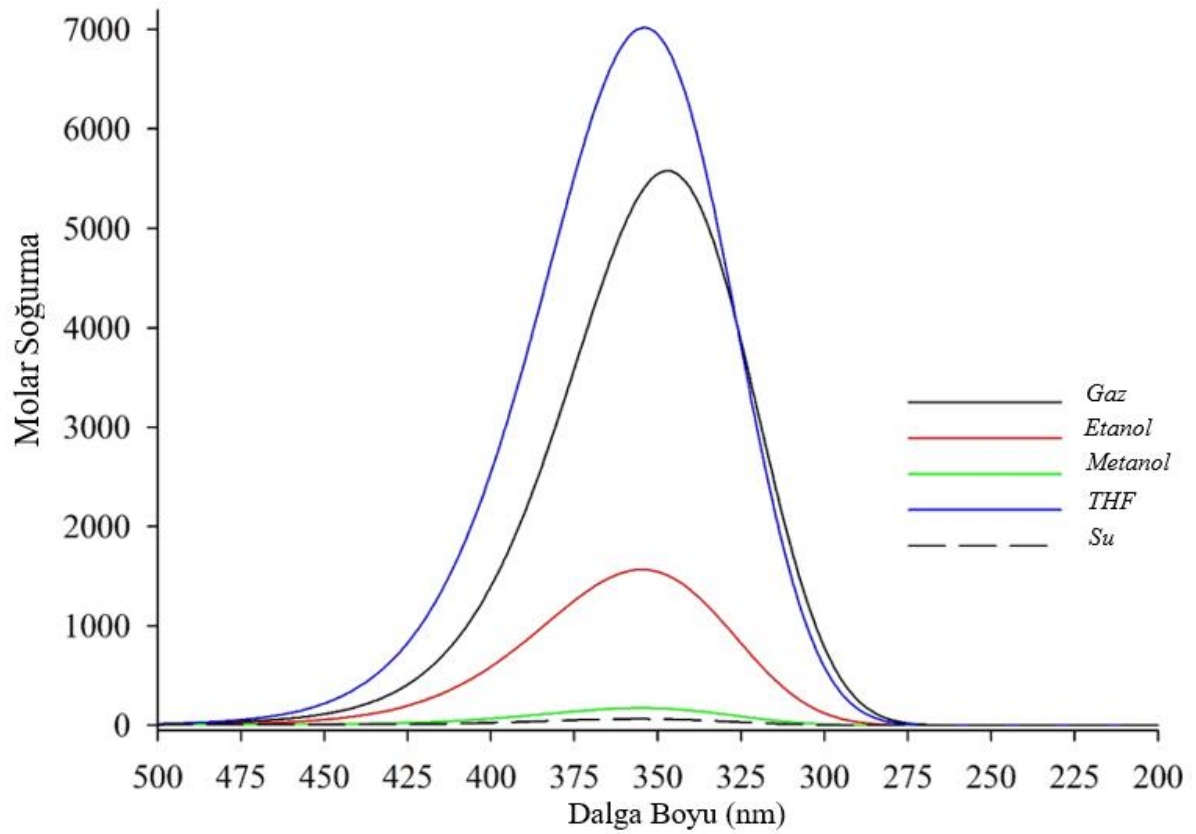
¹ Deneysel verilerin kullanıldığı referans çalışma (Fernandes and Veiga 2003)’dan alınmıştır.

Elektronik özellikler

Literatürde nikardipin HCl UV-Vis spektrumu deneysel olarak kaydedildi (Fernandes and Veiga 2003). Buna göre nikardipin HCl’nın 238 nm’de soğurma piki verdiği görüldü. Ancak çalışmadaki hesaplamalar bildirilen değerden çok farklı sonuçlar verdi. Bu hesaplamalara göre nikardipin yaklaşık 355 nm’de bir soğurma piki vermelidir. Yapılan hesaplamalara göre bu soğurma piki THF çözücüsü içerisinde HOMO→LUMO+1 geçişine karşılık gelmekte olup Tablo 18’deki orbitallere bakıldığında bununda p-p* geçişi olduğu görülmektedir. Nikardipine ait MEPS haritası Şekil 68’de verildi. Burada N(7) atomu etrafında koyu mavi renkte elektronegatif bölge belirlenerek moleküller arası etkileşimde veya HCl ile azot atomuna bağlı hidrojenin rol alacağı açıkça görüldü. Diğer taraftan turuncu renkteki oksijen atomları etrafında görece daha az negatif alana karşılık gelen bölgelerde de moleküller arası bağların muhtemel olduğu açıkça görüldü. Mulliken tablosu Tablo 19’da verildi.



Şekil 61. Nikardipin HCl'e ait deneysel olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.



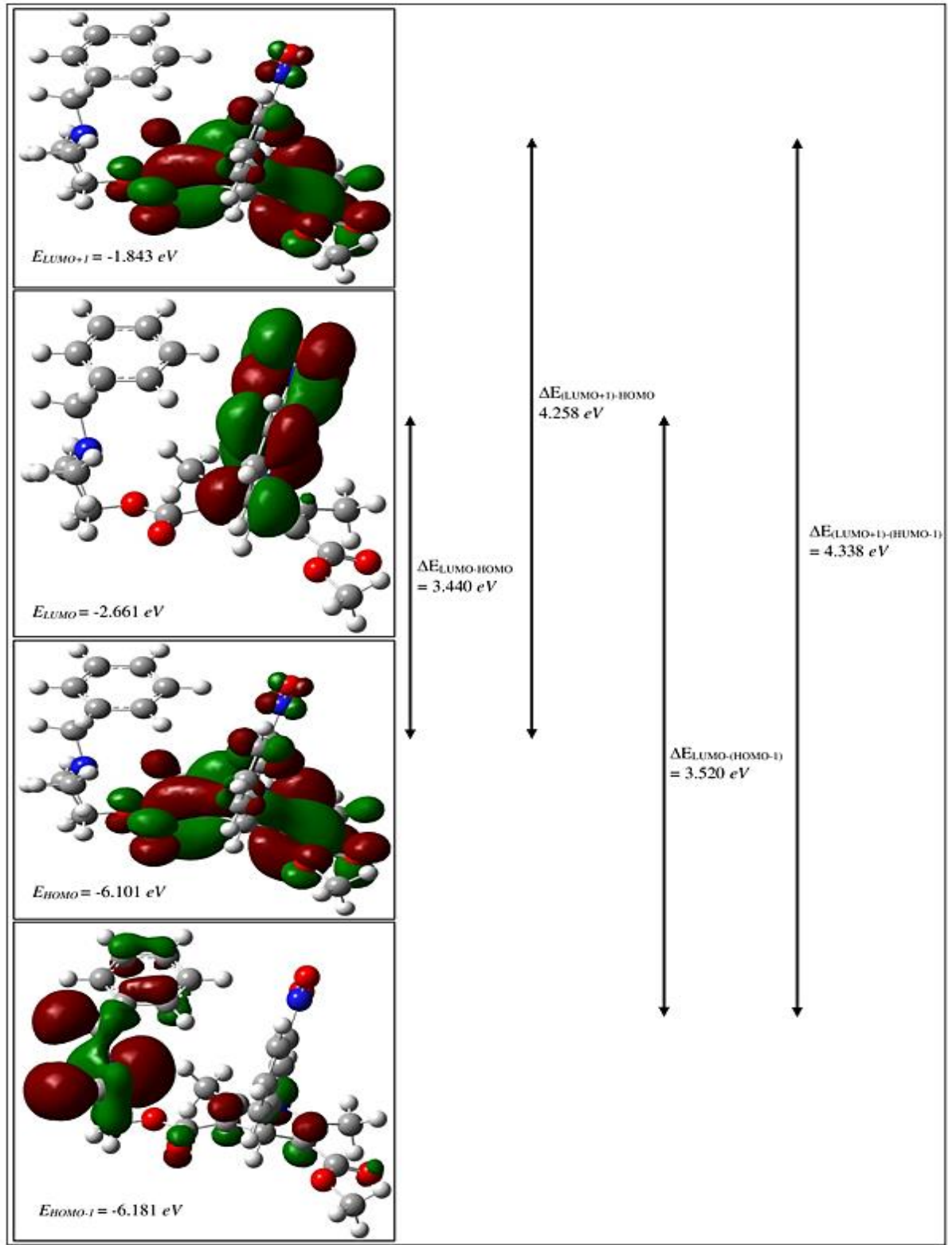
Şekil 62. Nikardipin HCl teorik olarak elde edilen UV-Vis spektrumu.

Tablo 17. Nikardipin Molekülünün Deneysel Olarak Etanol, Gaz, Metanol ve THF Çözücülerinde Kaydedilen Soğurma Dalga Boyları (λ , nm), Uyarılma Enerjileri (E, eV) ve Osilatör Güçleri (f)

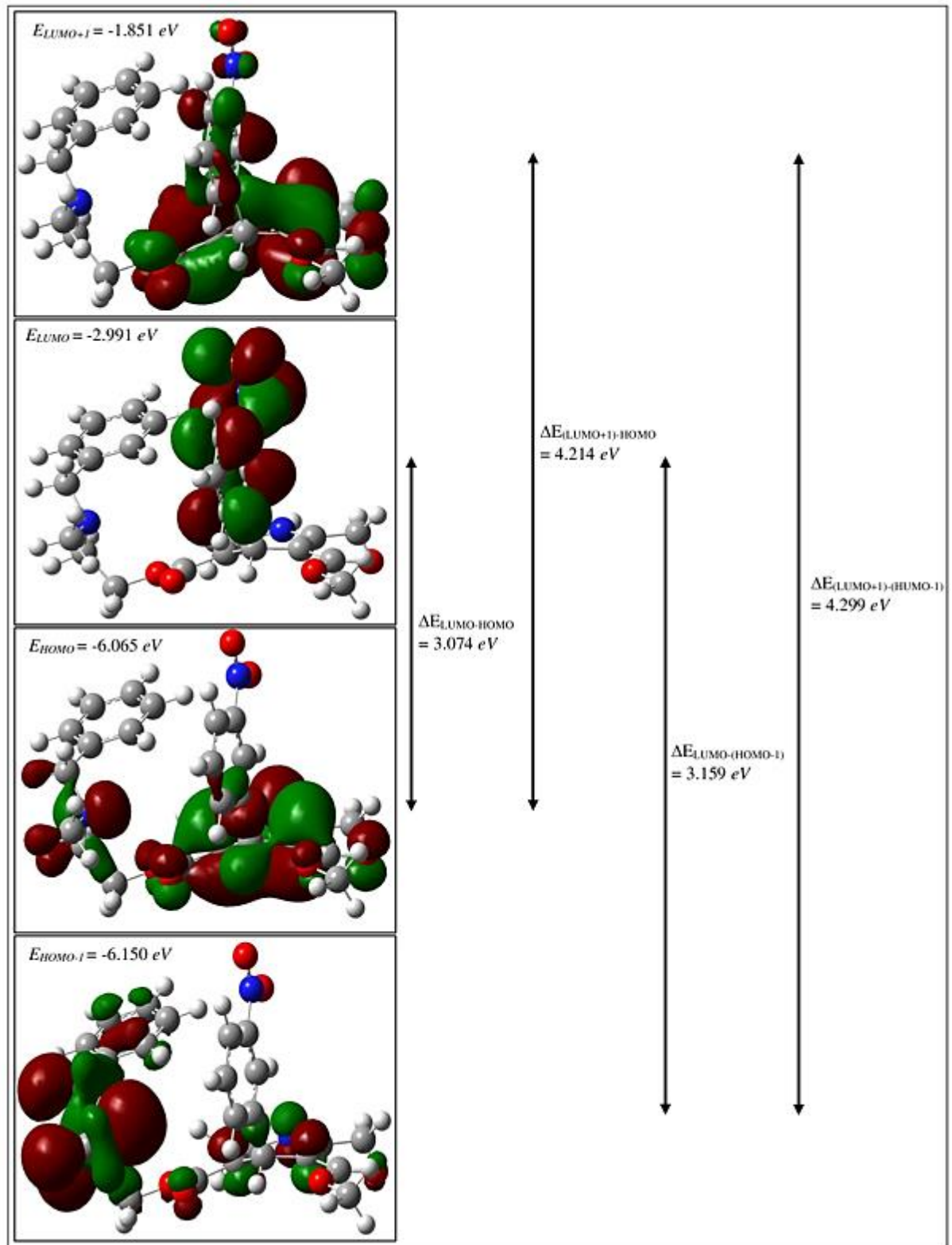
	λ (nm)	E (eV)	f
Etanol	496,46	2,4974 (127 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	458,34	2,7051 (126 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	354,76	3,4949 (125 $\rightarrow$ 128)	0,0387
Gaz	496,46	2,4974 (127 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	458,34	2,7051 (126 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	354,76	3,4949 (125 $\rightarrow$ 128)	0,0387
Metanol	497,38	2,4927 (127 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	458,87	2,7019 (126 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	355,01	3,4924 (125 $\rightarrow$ 128)	0,0043
THF	487,65	2,5425 (127 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	452,1	2,7424 (126 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	354,01	3,5022 (127 $\rightarrow$ 129)	0,1733
Su	499,12	2,4841 (127 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	459,76	2,6967 (126 $\rightarrow$ 128)	0,0001
	355,51	3,4875 (125 $\rightarrow$ 128)	0,0016

Tablo 18. Nikardipin Molekülünün B3LYP Metodu ile 6-311++G(d,p) Temel Setinde Hesaplanan Elektronik Geçişlerde Etkin Rol Alan Moleküler Orbitallerinin Enerji Değerleri ve Enerji Farkları

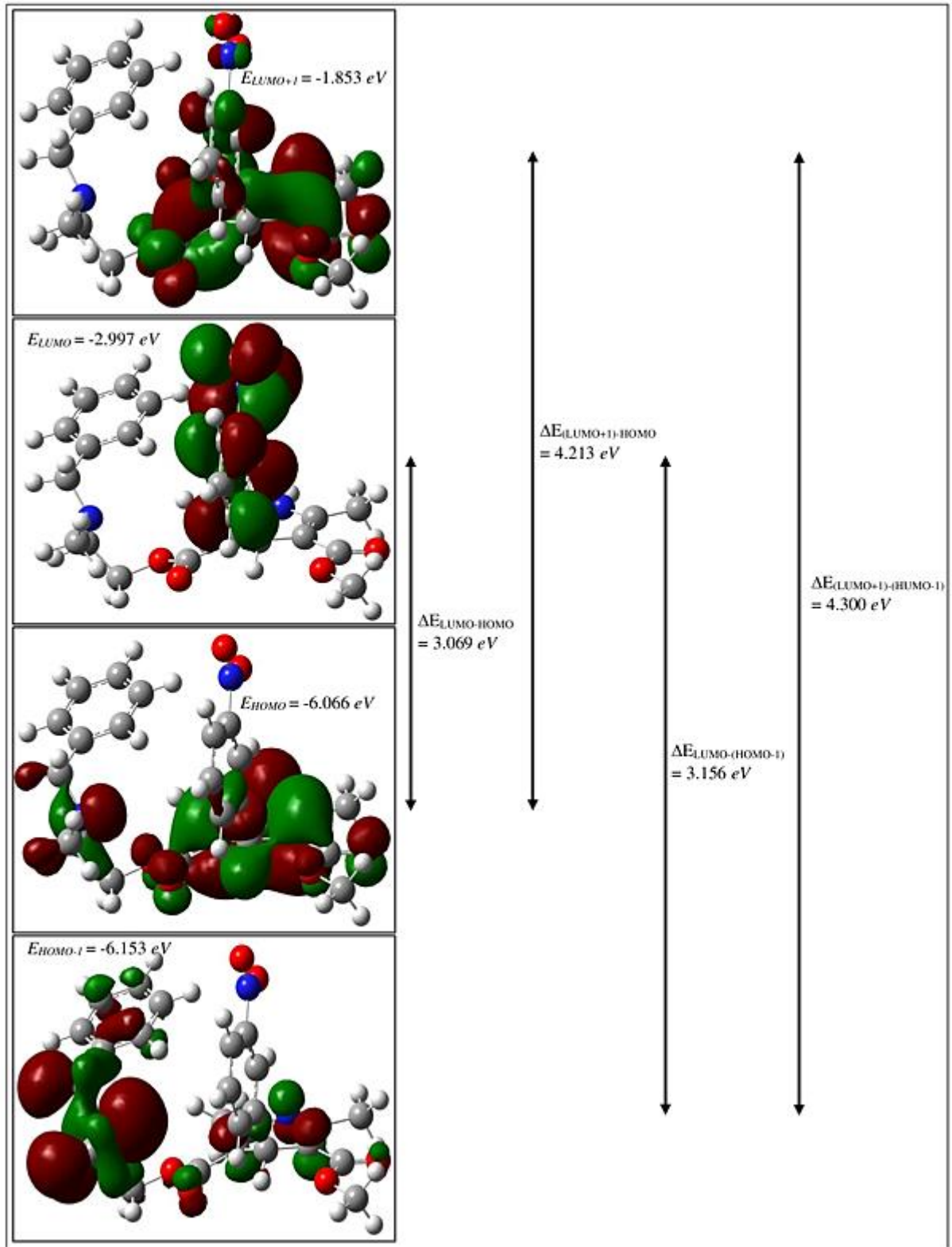
	Gaz		Etanol		Metanol		THF		Su	
	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV	Hartree	eV
E _{HOMO}	-0,22422	-6,101	-0,22290	-6,065	-0,22294	-6,066	-0,22271	-6,060	-0,22303	-6,068
E _{HOMO-1}	-0,22716	-6,181	-0,22604	-6,150	-0,22613	-6,153	-0,22556	-6,137	-0,22634	-6,159
E _{LUMO}	-0,09780	-2,661	-0,10995	-2,991	-0,11016	-2,997	-0,10808	-2,940	-0,11057	-3,008
E _{LUMO+1}	-0,06773	-1,843	-0,06804	-1,851	-0,06811	-1,853	-0,06758	-1,838	-0,06826	-1,857
$\Delta E_{(LUMO+1)-HOMO}$	0,15647	4,258	0,15486	4,214	0,15482	4,213	0,15515	4,222	0,15475	4,211
$\Delta E_{(LUMO+1)-HOMO-1}$	0,15941	4,338	0,15798	4,299	0,15802	4,300	0,15798	4,299	0,15809	4,302
$\Delta E_{LUMO-HOMO}$	0,12641	3,440	0,11296	3,074	0,11278	3,069	0,11465	3,120	0,11245	3,060
$\Delta E_{LUMO-HOMO-1}$	0,12935	3,520	0,11609	3,159	0,11598	3,156	0,11748	3,197	0,11579	3,151



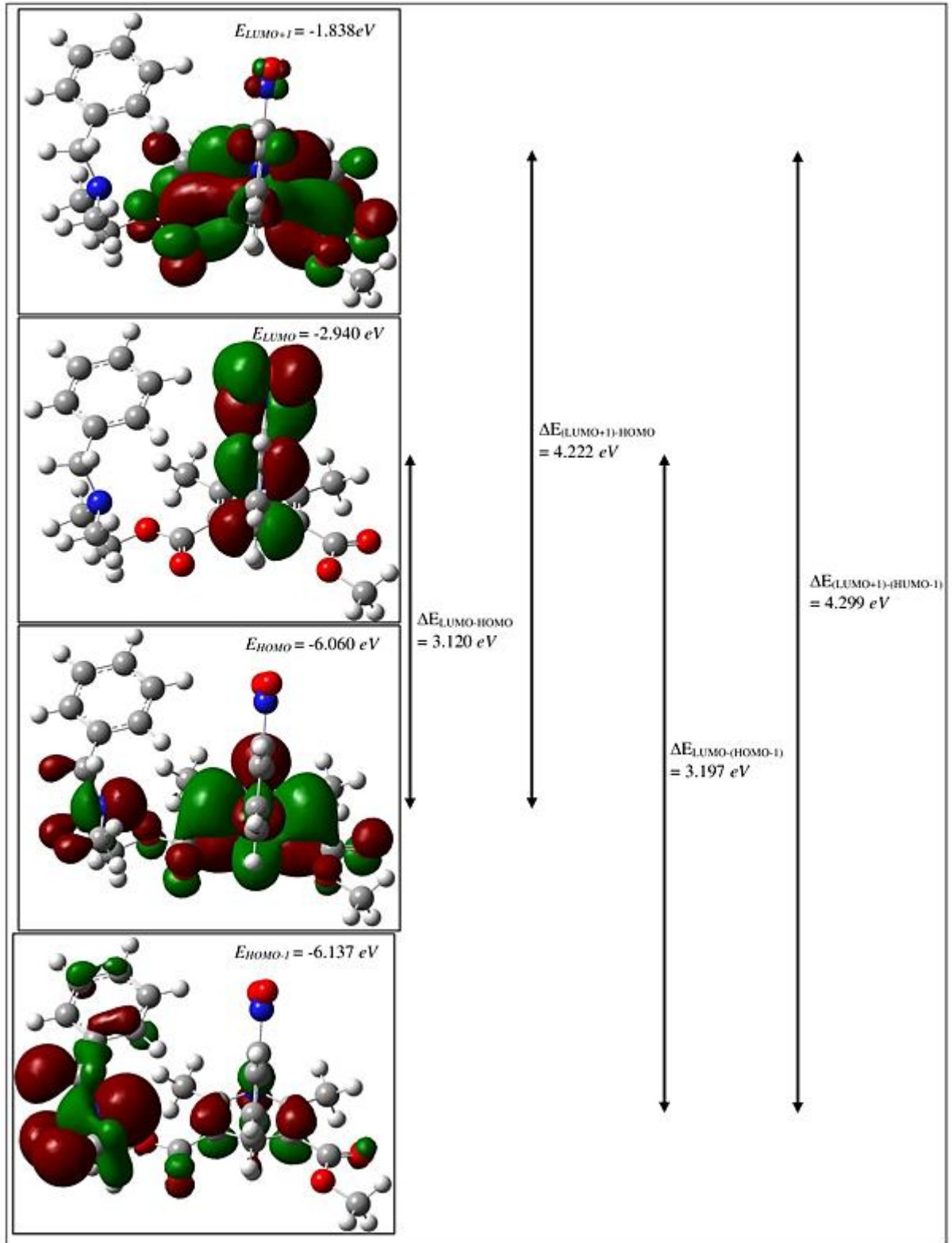
Şekil 63. Nikardipin molekülünün gaz fazında B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



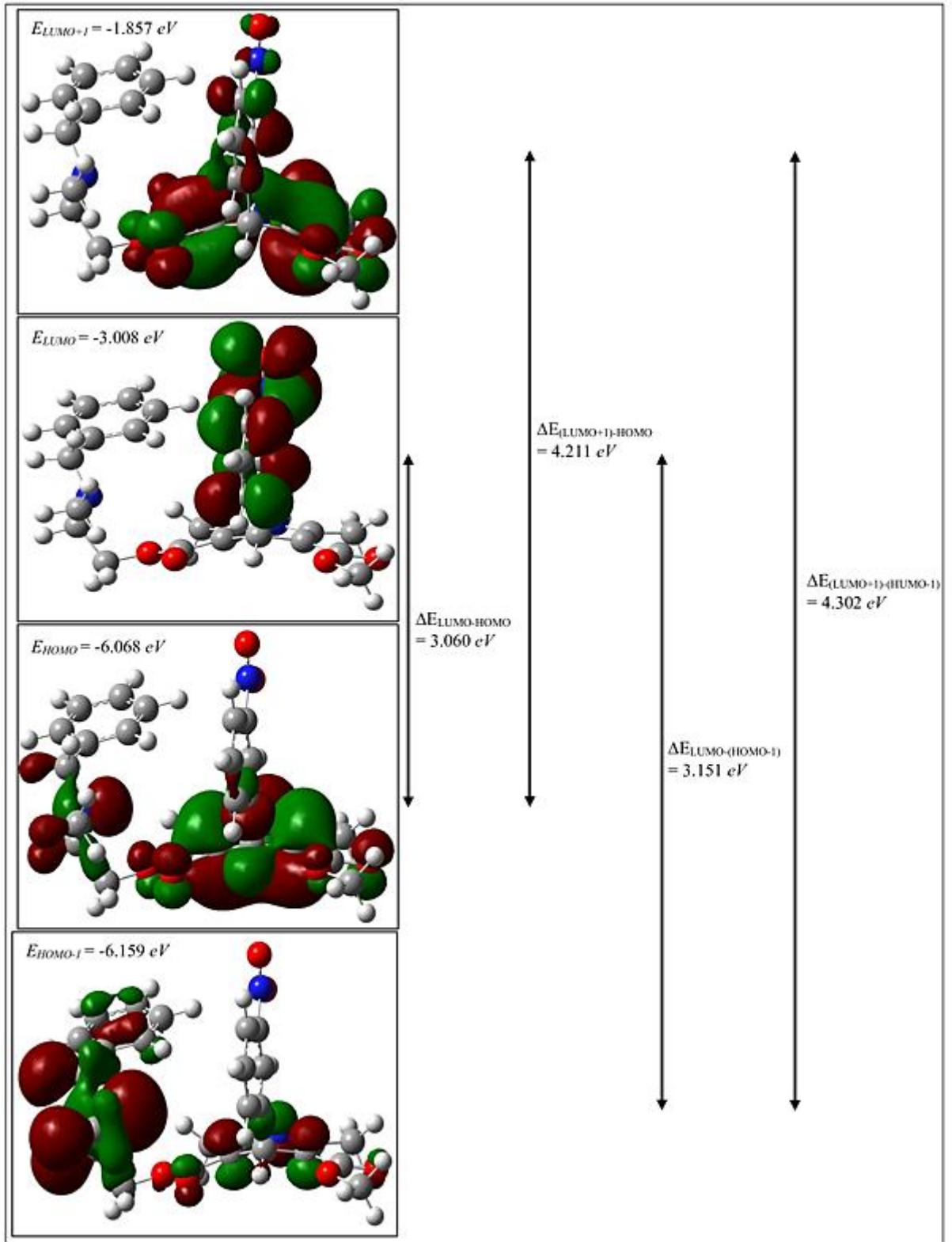
Şekil 64. Nikardipin molekülünün etanol çözücü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 65. Nikardipin molekülünün metanol çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.



Şekil 66. Nikardipin molekülünün THF çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

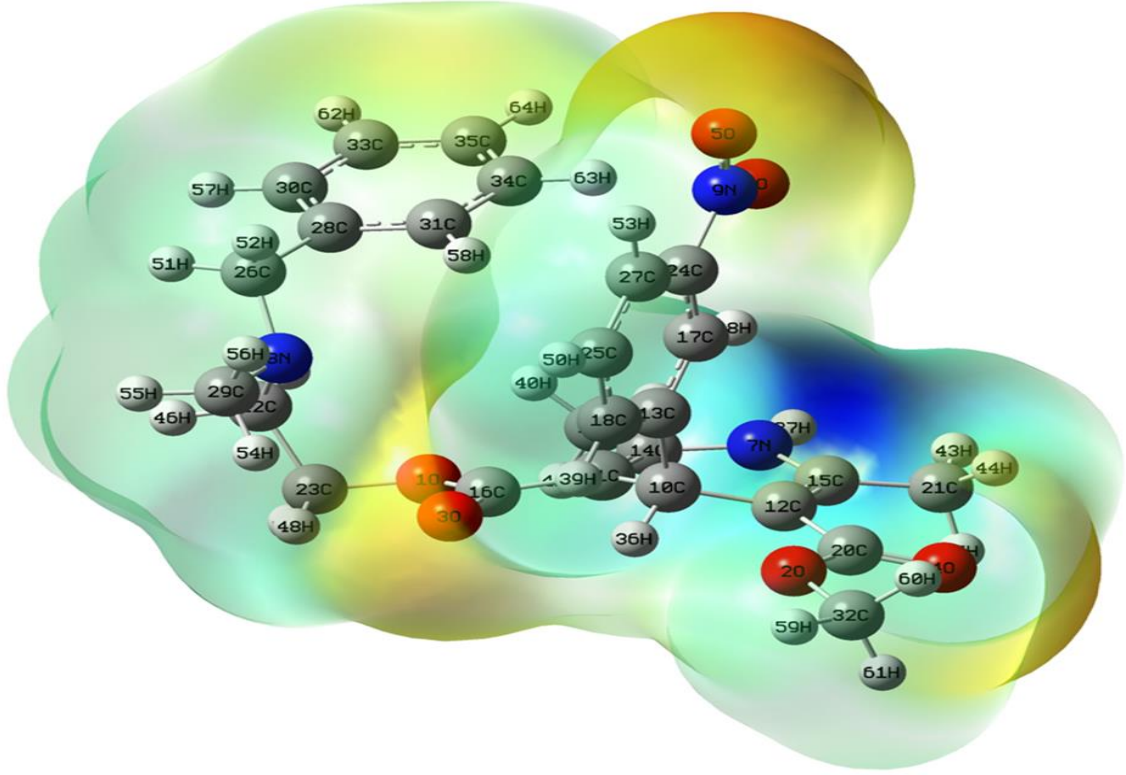


Şekil 67. Nikardipin molekülünün su çözücüsü içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen ve elektronik geçişlerde etkin olan molekül yörüngeleri ile HOMO ve LUMO enerji değerleri.

Tablo 19. Nikardipin Molekülü için B3LYP Metodu ile 6-311++G(d, p) Temel Setinde Gaz Fazında ve Çözücü İçerisinde Hesaplanan Mulliken Atomik Yükleri

Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su	Atom	Gaz	Etanol	Metanol	THF	Su
O(1)	0,092	0,088	0,088	0,088	0,088	C(33)	-0,340	-0,370	-0,371	-0,365	-0,372
O(2)	-0,039	-0,058	-0,058	-0,054	-0,059	C(34)	-0,446	-0,469	-0,469	-0,465	-0,470
O(3)	-0,189	-0,248	-0,249	-0,238	-0,251	C(35)	-0,514	-0,536	-0,537	-0,534	-0,537
O(4)	-0,264	-0,325	-0,326	-0,315	-0,328	H(36)	0,333	0,325	0,325	0,327	0,325
O(5)	0,056	0,005	0,004	0,012	0,002	H(37)	0,328	0,370	0,370	0,363	0,372
O(6)	0,025	-0,022	-0,022	-0,015	-0,024	H(38)	0,271	0,274	0,274	0,273	0,274
N(7)	0,019	0,020	0,020	0,018	0,021	H(39)	0,211	0,224	0,224	0,222	0,225
N(8)	0,354	0,320	0,319	0,330	0,316	H(40)	0,204	0,190	0,189	0,193	0,189
N(9)	-0,308	-0,254	-0,253	-0,262	-0,251	H(41)	0,229	0,234	0,234	0,233	0,235
C(10)	-0,476	-0,392	-0,389	-0,409	-0,385	H(42)	0,089	0,126	0,126	0,119	0,128
C(11)	0,154	0,117	0,116	0,124	0,114	H(43)	0,091	0,123	0,124	0,118	0,125
C(12)	-0,511	-0,534	-0,535	-0,530	-0,536	H(44)	0,214	0,204	0,203	0,206	0,203
C(13)	0,655	0,604	0,602	0,620	0,598	H(45)	0,227	0,228	0,228	0,228	0,228
C(14)	-0,161	-0,136	-0,136	-0,140	-0,136	H(46)	0,123	0,140	0,141	0,136	0,142
C(15)	0,315	0,361	0,362	0,352	0,363	H(47)	0,161	0,165	0,165	0,164	0,166
C(16)	-0,419	-0,418	-0,419	-0,413	-0,421	H(48)	0,180	0,177	0,177	0,178	0,177
C(17)	-0,164	-0,161	-0,161	-0,162	-0,160	H(49)	0,165	0,188	0,189	0,184	0,190
C(18)	-0,211	-0,207	-0,207	-0,208	-0,206	H(50)	0,195	0,226	0,226	0,221	0,227
C(19)	-0,682	-0,706	-0,706	-0,703	-0,706	H(51)	0,126	0,142	0,143	0,138	0,144
C(20)	0,154	0,190	0,190	0,183	0,192	H(52)	0,167	0,178	0,179	0,177	0,179
C(21)	-0,815	-0,837	-0,838	-0,834	-0,838	H(53)	0,240	0,251	0,251	0,249	0,252
C(22)	-0,511	-0,504	-0,504	-0,504	-0,504	H(54)	0,128	0,125	0,125	0,125	0,125
C(23)	-0,068	-0,075	-0,075	-0,075	-0,074	H(55)	0,131	0,142	0,142	0,139	0,143
C(24)	0,220	0,245	0,246	0,239	0,247	H(56)	0,142	0,153	0,153	0,151	0,153
C(25)	-0,616	-0,655	-0,656	-0,649	-0,657	H(57)	0,147	0,174	0,175	0,169	0,176
C(26)	-0,753	-0,717	-0,716	-0,727	-0,713	H(58)	0,102	0,114	0,114	0,114	0,113
C(27)	-0,056	-0,074	-0,074	-0,070	-0,075	H(59)	0,144	0,160	0,160	0,157	0,160
C(28)	0,563	0,533	0,532	0,537	0,532	H(60)	0,185	0,187	0,187	0,187	0,187
C(29)	-0,344	-0,365	-0,365	-0,361	-0,366	H(61)	0,177	0,180	0,180	0,180	0,180
C(30)	-0,200	-0,219	-0,219	-0,216	-0,220	H(62)	0,177	0,202	0,202	0,198	0,203
C(31)	0,453	0,446	0,445	0,450	0,443	H(63)	0,196	0,198	0,198	0,196	0,198
C(32)	-0,222	-0,234	-0,234	-0,232	-0,234	H(64)	0,165	0,187	0,188	0,184	0,189

Atom numaralandırılmaları Şekil 52’de verilmiştir.



Şekil 68. Nikardipin molekülünün etanol içerisinde B3LYP metodu ile 6-311++G(d, p) temel setinde elde edilen moleküler elektronik potansiyel yüzey haritası.

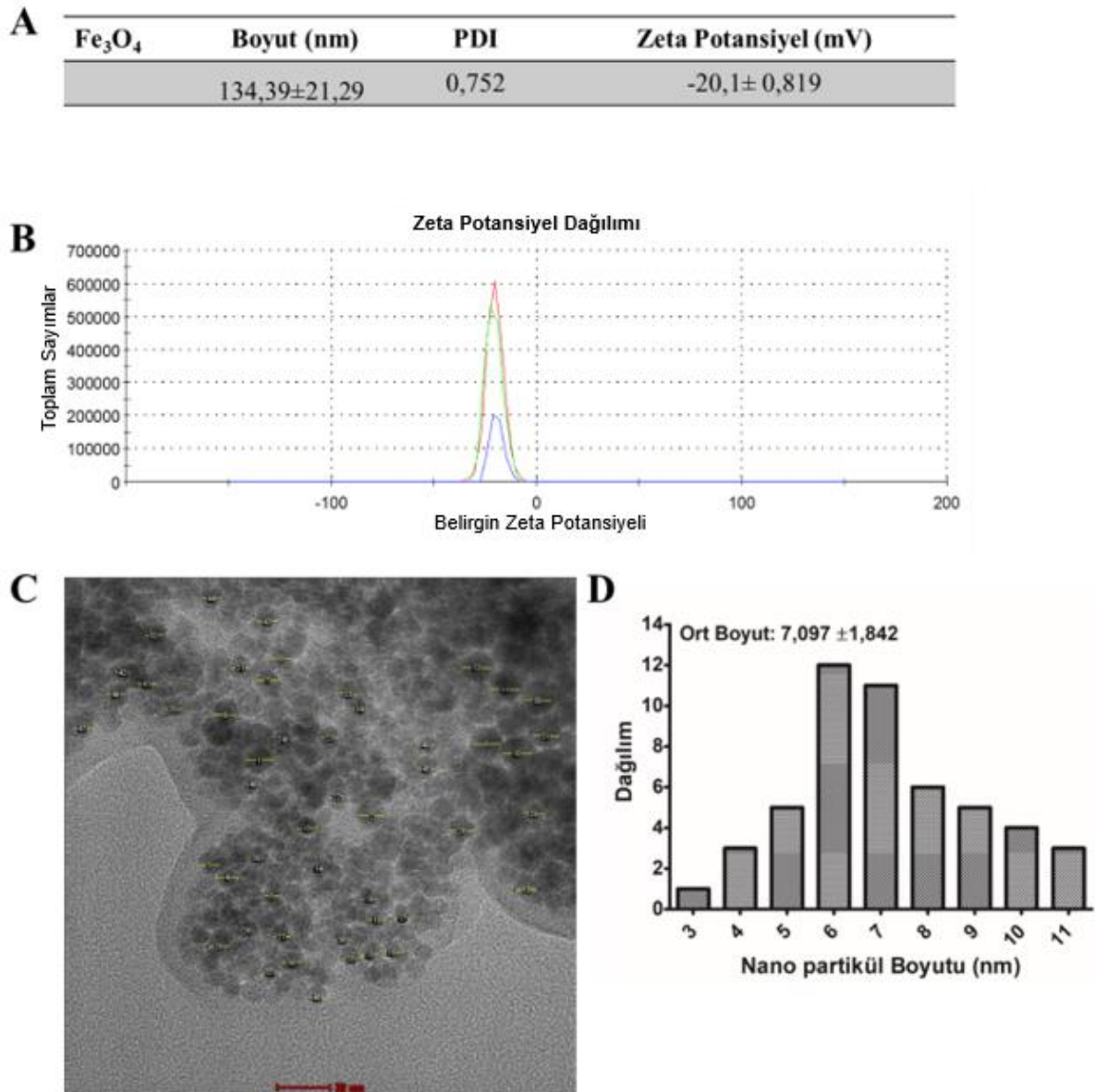
Üretilen Yapıların Karakterizasyonu

Manyetik Fe₃O₄'e ait karakterizasyon bulguları

Sentezlenmiş olan Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıkların sudaki partikül boyutu dağılımı DLS ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre manyetik nanoparçacıkların boyutları; 134,39±21,29 nm olarak belirlendi (Şekil 69A). Elde edilen boyutların dağılımı Şekil 69D'de verildi. Polidispersite indeksi (PDI), boyuta bağlı olarak bir numunenin heterojenliğinin bir ölçüsüdür. PDI bir numunedeki boyut dağılımı, izolasyon ve analiz sırasında numunenin topaklanması veya kümelenmesi nedeniyle oluşabilir. PDI, DLS kullanan cihazlardan elde edilebilir veya elektron mikrograflarından belirlenebilir. Uluslararası standart kuruluşları (ISO'lar) PDI değerlerinin < 0,05 olmasının tek dağılımlı numuneler için daha yaygın olduğunu, > 0,7 değerlerinin ise partiküllerin geniş bir boyut (örn. polidispers) dağılımı için yaygın olduğunu belirlemiştir (Mudalige *et al.* 2019). Bu bilgiler doğrultusunda elde edilen PDI değeri 0,752 olarak hesaplandı. PDI değerinin 1' e yakın olması agregatlaşmanın olduğunu göstermektedir. Bu yüzden elde edilen boyutların büyük olduğu düşünülmektedir. Literatürde aynı yöntemle sentezlenen manyetik nanoparçacıkların boyutu ortalama 9 nm olarak belindi. Bu çalışmada HR-TEM ile manyetik nanoparçacıkların görüntülenmesi yapılmış olup Image J programı ile boyutu ölçülen nanoparçacık işaretlendi (Şekil 69C). İşaretlenen nanoparçacıkların

boyutları hesaplanmış olup boyut dağılımı Şekil 69D’ de verildi. Boyutları $7,097 \pm 1,842$ nm olarak bulunmuş olup literatürdeki çalışmaları destekler niteliktedir (Kandasamy *et al.* 2019).

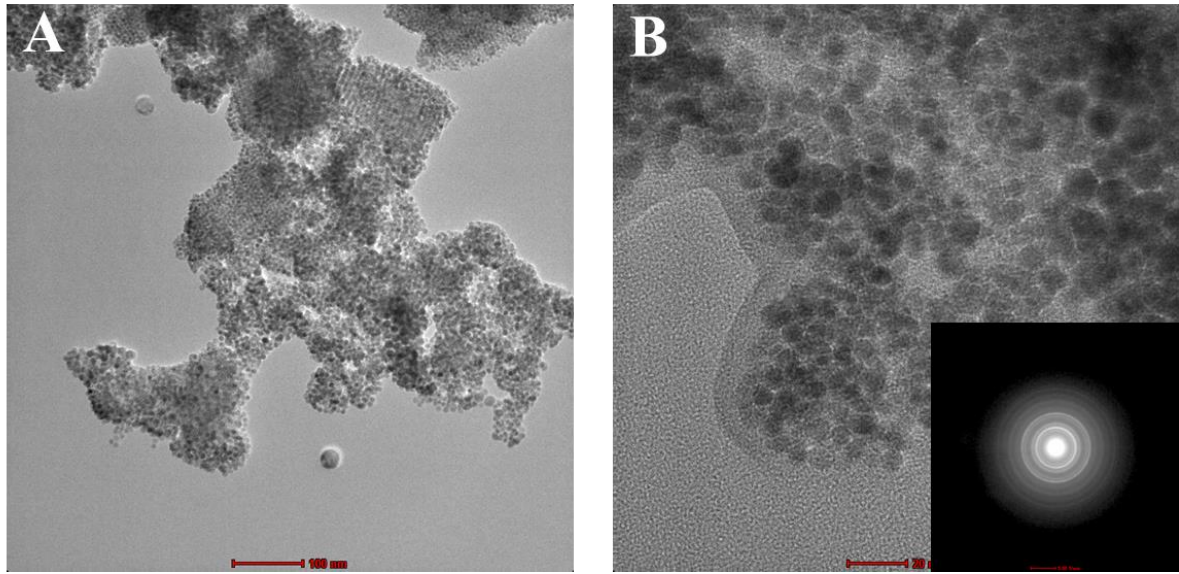
Partiküllerin zeta potansiyelleri nanoparçacıkların hareket eğilimleri hakkında bilgi vermektedir. Zeta potansiyeli, nanoparçacık yüzeyindeki etkin elektrik yükünün bir ölçüsüdür ve yükleri nicelleştirir. Bir nanoparçacık net bir yüzey yüküne sahip olduğunda, yük nanoparçacık yüzeyinin yakınındaki zıt yüklü iyonların konsantrasyonu tarafından perdelenir (Selvamani 2019). Fe_3O_4 ’ ün zeta potansiyeli pH 7’de $-20,1 \pm 0,819$ mV olarak ölçüldü (Şekil 69A ve 69B). Literatürde ise benzer şekilde manyetik nanoparçacıkların zeta potansiyeli negatif potansiyel -30 mV olarak belirtilmiştir (Petrinic *et al.* 2021).



Şekil 69. Fe_3O_4 ’e ait A) Boyut, PDI ve Zeta Potansiyeli değerlerini içeren tablo, B) Zeta potansiyelinin grafiksel gösterimi, C) Nanopartiküllerinin boyutlarının HR-TEM sonuçlarından Image J programıyla ölçülmesi, D) 50 farklı nanopartikülün boyutlarının dağılım grafiği.

Fe_3O_4 nanopartiküllerinin morfolojisini ve boyutunu belirlemek için HR-TEM uygulanmış ve sonuçlar Şekil 70'de gösterilmiştir. Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıklarının HR-TEM görüntülerinden anlaşıldığı gibi monodispers yapıda olduğunu ve 50 nanoparçacığın ortalama değerinden çapının 7,10 nm standart sapmanın ise 1,84 olduğu hesaplandı. Elde edilen manyetik nanoparçacıkların yapısı neredeyse küresel ve elipsoiddir. Tayin edilen manyetik nanoparçacıklar literatürdeki çalışmalarla benzerlik gösterdiğinden başarılı bir şekilde sentezlendiğini kanıtlar niteliktedir (Mahdavi *et al.* 2013).

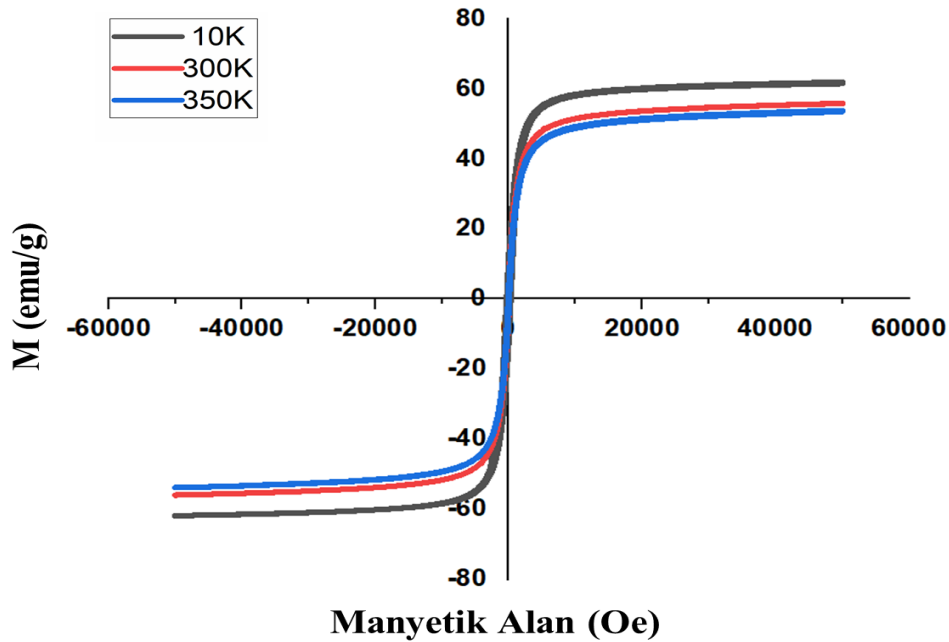
Fe_3O_4



Şekil 70. Fe_3O_4 manyetik nanopartikülün morfolojisinin HR-TEM görüntülenmesi. A) 100 nm, B) 10 nm.

Manyetik nanopartikülün manyetik özelliklerini daha iyi anlamak için sıcaklığın bir fonksiyonu olarak mıknatıslanma ölçümleri gerçekleştirildi. Sentezlenen Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıkların farklı sıcaklıklarda (10K, 300K ve 350K) manyetik alana karşı mıknatıslanma değişimleri Fiziksel Özellikler Ölçüm Sistemi (PPMS) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu ölçümlerden elde edilebilecek büyüklükler doyumluk mıknatıslanması (M_s), kalıcı mıknatıslanma (M_r) ve koersivite (H_c) alanının değerleridir. Manyetik bir malzemenin manyetik alandaki tepkisi katyonların dağılımına, kimyasal bileşime ve kristal eğilimine bağlıdır (Ahmed *et al.* 2021). Şekil 71’de Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıkların farklı sıcaklıklarda histerezis eğrisine yer verildi. Örneğin mıknatıslanması, harici manyetik alanın artmasıyla artmaktadır. Manyetik nanoparçacıkların doyumluk mıknatıslanmasının 10K, 300K ve 350K ‘da sırasıyla 61,75, 54,6 ve 53,3 emu/g olarak hesaplandı. Burada M_s değerlerinin sıcaklık artışıyla azalması, esas olarak manyetik momentlerinin daha yüksek sıcaklıklardaki termal dalgalanmalarına bağlanmaktadır (Kandasamy *et al.* 2019). Bununla birlikte kullanılan saf

Fe_3O_4 doygunluk manyetizasyon değeri M_s , literatüre uygun şekilde bulunmuştur (Choi *et al.* 2014). Bu durumu etkileyen faktörler, boyut ve yüzey etkileri olabilir. Yığın (bulk) haldeki malzemelerde atom ve iyonların manyetik momentleri, güçlü bir manyetik alan oluşturacak şekilde hizalanır ve yüksek doyum mıknatıslanmasına neden olur. Nano boyuttaki malzemeler de ise kuantum mekaniksel etkiler belirgin olmaya baslar ve manyetik momentlerin daha az düzenli olmasına neden olur. Çok daha büyük yüzey-hacim oranlarına sahip olan küçük boyuttaki nano parçacıklardan oluşan malzemeler önemli bir kısmının manyetik hizalanması yığın haldekine kıyasla çok daha az mükemmel olduğu yüzey yapısına sahiptirler. Bu da manyetik doygunluğun azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca parçacık boyut azalmasına bağlı olarak nanopartiküllerin yüzeyinde meydana gelen yapısal bozulmalar birer kusur gibi davranarak mıknatıslanmadaki azalmaya katkıda bulunmaktadır (Caizer 2015; Lu *et al.* 2016).



Şekil 71. Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıklarının farklı sıcaklıklardaki manyetizasyon eğrileri (siyah: 10K, kırmızı: 300K ve mavi: 350K).

XRD bir malzemenin kristalografik yapısı, kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlayan bir tekniktir (Raja *et al.* 2022). Sentezlenen Fe_3O_4 nano parçacıklarının (220), (311), (400), (422), (511), (440) kristal düzlemlerine ait XRD karakteristik pikleri Şekil 72’de gösterilmektedir. Bunlar manyetitın yüz merkezli kübik yapılarına göre indekslenir. Bu desende başka herhangi bir faza ait pikler gözlenmedi. Bu da manyetit nanoparçacıkların yüksek saflığını göstermektedir (Dinçer *et al.* 2019). Kristalit boyutu, en güçlü yansıma düzleminin (yani 311) yarı yükseklikteki genişliği ölçülerek, Scherrer formülüyle kullanılarak hesaplanabilir; burada β (311) pikinin yarı maksimumdaki (FWHM)

tam genişliğidir. Scherrer Formülü: $D=0,9\lambda / \beta \cos\theta$ olarak tanımlanmıştır (Zsigmondy and Scherrer 1912).

D = Kristal boyutu (nm)

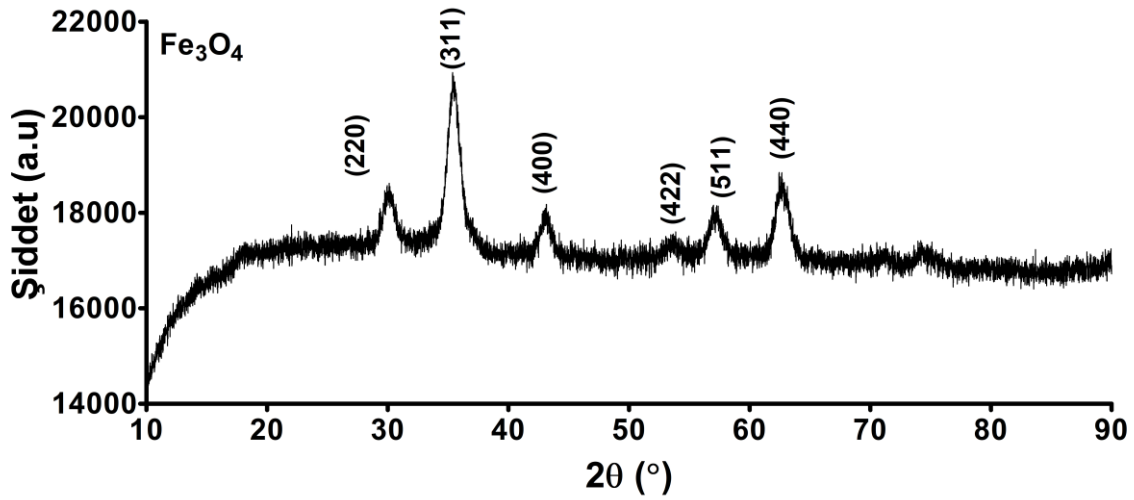
K = 0,9 (Scherrer sabiti)

Λ = 0,15406 nm (X-ray kaynağının dalga boyu)

β = FWHM (radian)

θ = pik pozisyonu (radian)

Buradan parçacık boyutu hesaplanıp HR-TEM'den belirlenen parçacık boyutu ile karşılaştırılabilir.

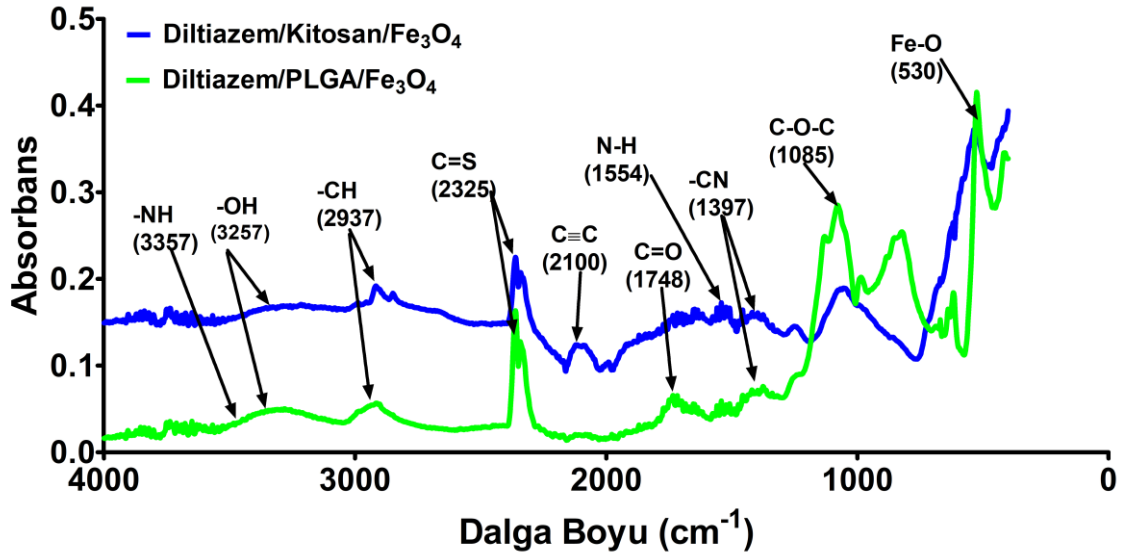


Şekil 72. Fe_3O_4 'e ait XRD grafiği.

İlaç/Polimer/ Fe_3O_4 karakterizasyon bulguları

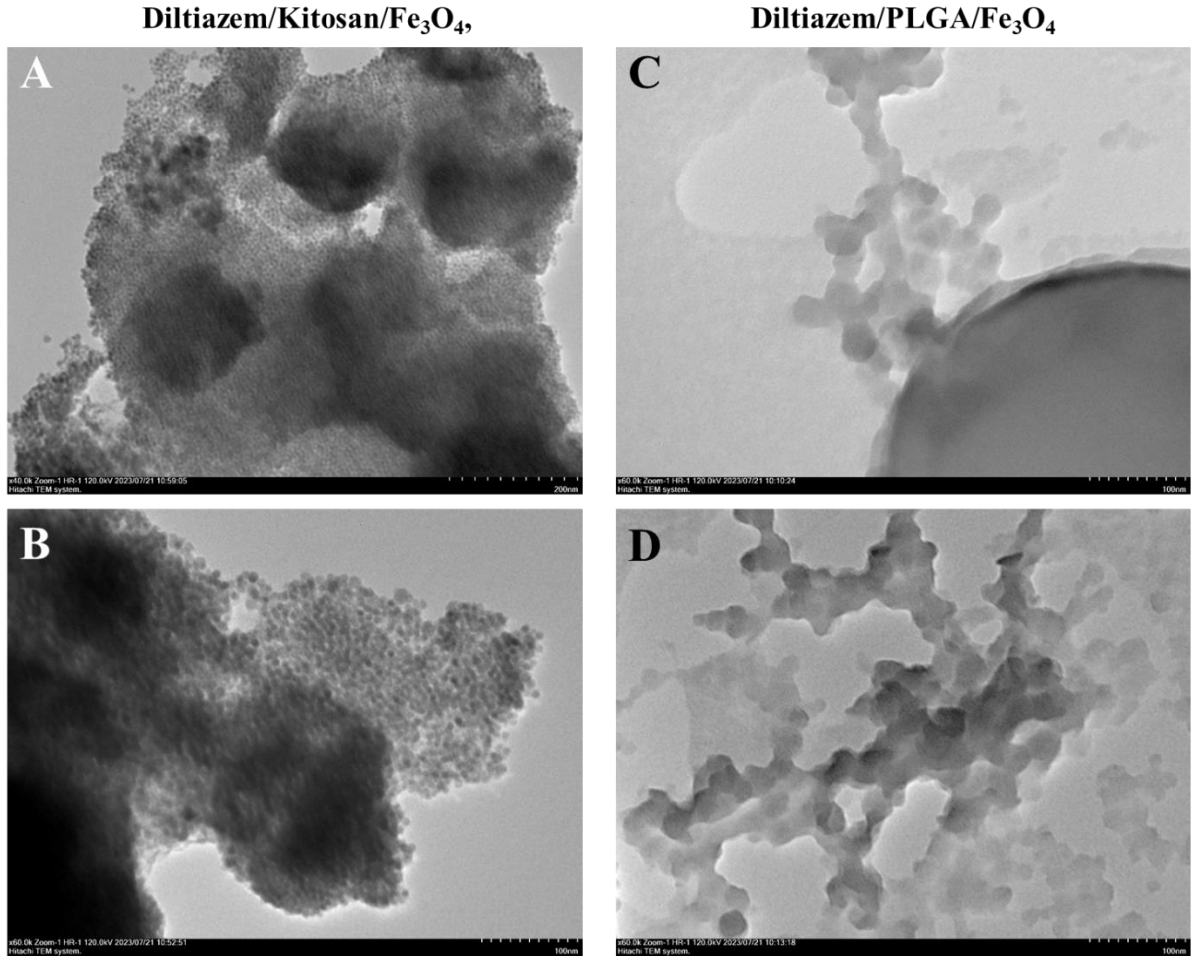
Diltiazem/polimer/ Fe_3O_4

Diltiazem/Kitosan/ Fe_3O_4 ve Diltiazem/PLGA/ Fe_3O_4 nano materyallerinin FT-IR spektrumları Şekil 73'de verildi. Diltiazemin yapısında bulunan C-N bağının gerilmesine 1397 cm^{-1} civarında bir absorpsiyon bandı atfedilmiştir (Magana *et al.* 2017). Diltiazem kaplı PLGA Fe_3O_4 nanopartikülüne ait FT-IR spektrumunda; ester karbonil gerilmesine ($C=O$) bağlı olarak 1748 cm^{-1} dalga boyunca güçlü bir absorpsiyon bandı sergilemiştir. Ayrıca eter grubuna ($C-O-C$) ait 1085 cm^{-1} 'de gerilme titreşimleri gözlemlendi. Bu titreşimler PLGA'nın yapısından kaynaklandığı literatürdeki çalışmalarla desteklendi (El Khatib *et al.* 2020). 1554 cm^{-1} kitosan karbon zincirlerinin N-H (amid II bandı) temsil eder (Kalaycıoğlu *et al.* 2017). Alkinlenmiş kitosanın FT-IR spektrumu 2100 cm^{-1} 'de bir absorpsiyon bandına ait olduğu düşünülmektedir (Mohammadsaleh *et al.* 2021). Diltiazem ilacının yapısında bulunan kükürt elementini içeren bağa ait, $C=S$ pik titreşimi ile ilişkili absorpsiyon 2325 cm^{-1} 'de görülmektedir (Jiang *et al.* 2020). Her 3 ilacın kitosan kaplı Fe_3O_4 nanomateriyallerine ait FT-IR spektrumlarında gözlemlendi.



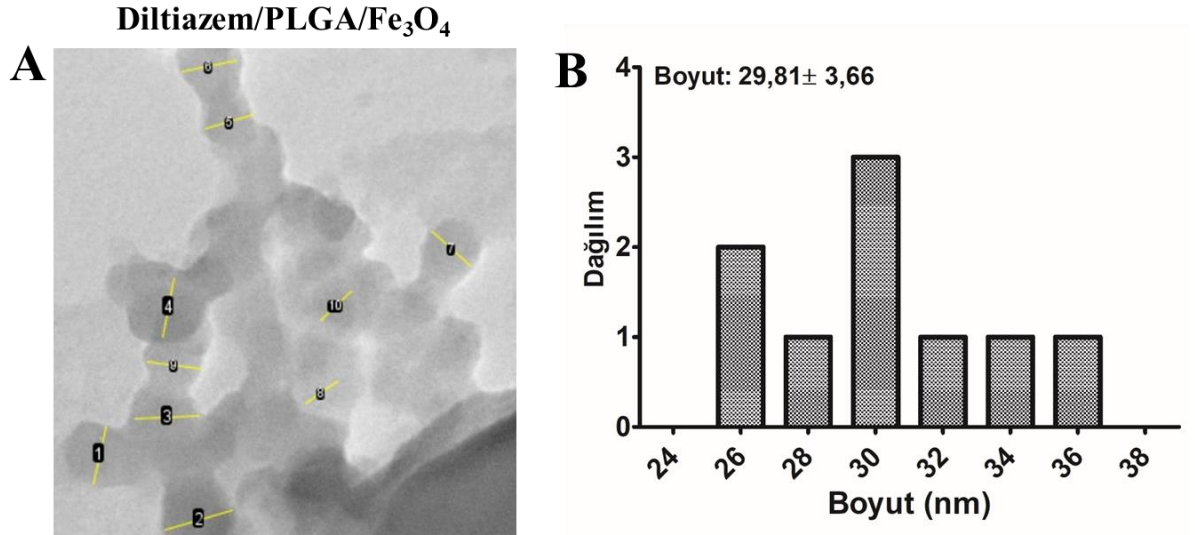
Şekil 73. Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ (mavi), Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ (yeşil) nano materyallerin FT-IR spektrumları.

Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıklarının TEM görüntüleri Şekil 74A ve Şekil 74B’de verildi. Fe₃O₄ ‘ün modifiye edilmesiyle yüzeyde kaplanan kitosan ve diltiazem ilaç yüklü manyetik nanoparçacıklar agregatlaşma eğilimindedir. Image J programıyla nanopartiküllerin boyutu 15,13 nm olarak belirlenmiş olup, boyutun artması yüzeyde modifikasyonun gerçekleştirdiğini göstermektedir. Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄’ ün boyutları ise 29,81 nm olarak hesaplandı. Yüzeyde PLGA ile modifiye edilen manyetik nanoparçacıkların Şekil 74C ve 74D’de morfolojisinin değiştiği gözlemlendi. Bu durumda manyetik nanoparçacıkların PLGA ile başarılı bir şekilde kaplandığını gösterir niteliktedir.



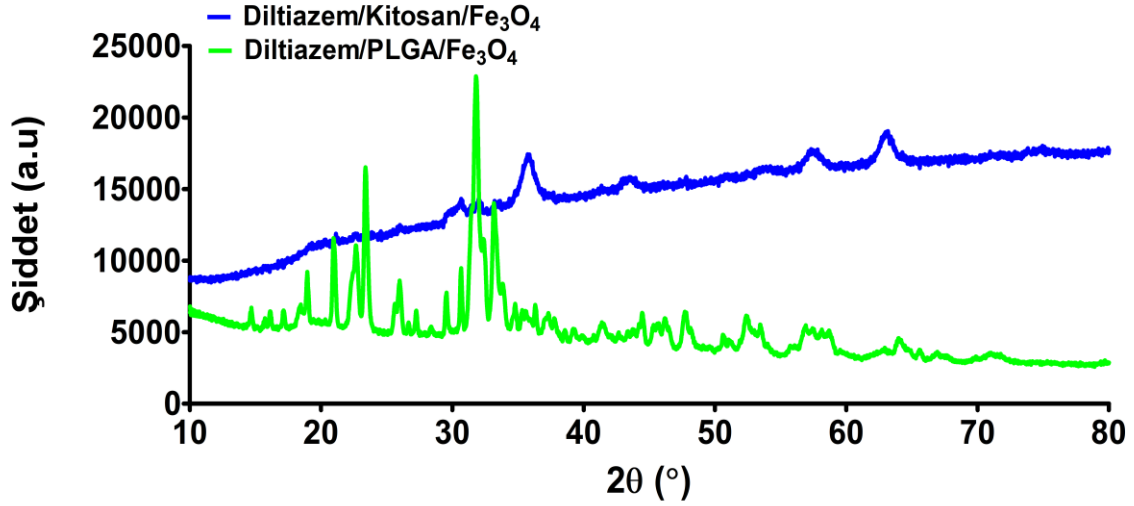
Şekil 74. Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄'ün A) 200 nm, B) 100 nm boyuttaki TEM görüntüsü, Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄'ün C) 200nm, D) 100 nm boyuttaki TEM görüntüleri.

Şekil 74B ve Şekil 74D'ye bakıldığında Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ ve Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄'ün yapısal olarak farklı oldukları izlendi. TEM görüntüsünden bir kesitte bulunan nano materyallerin çapı ölçülerek çap dağılım grafiği Şekil 75B'de verildi. PLGA'nın nanopartikül oluştururken kullanılan oranının yapıları etkilediği literatürde belirtilmiştir (Ibarra *et al.* 2015).



Şekil 75. A) Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ nano yapılarını içeren TEM görüntüsünün bir kesiti ve çapları ölçülen nanoparçacıkların işaretli görüntüleri, B) Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ nanoparçacıklarının çap dağılım grafiği ve ortalama boyutu.

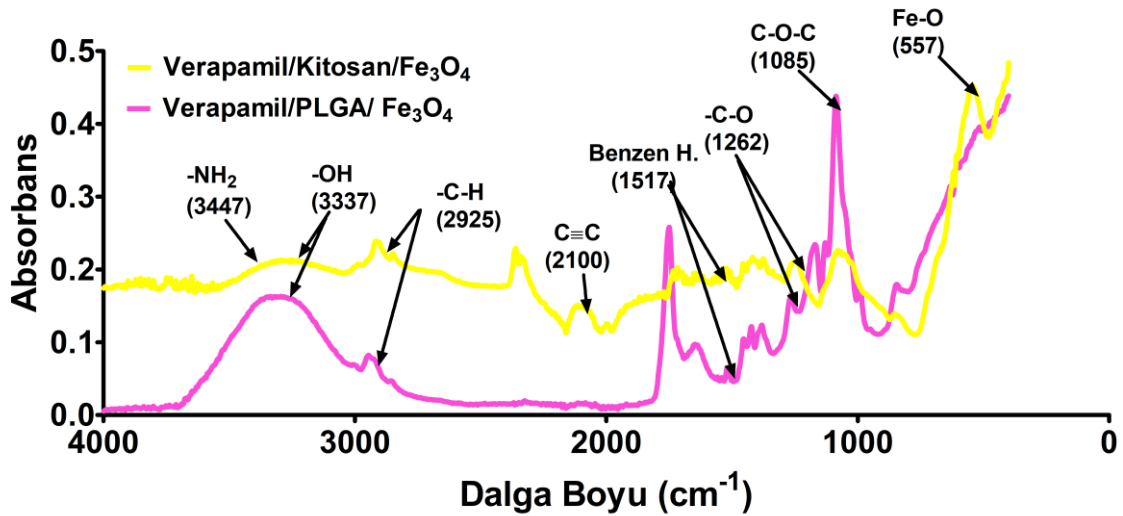
XRD analizi, Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄, Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ (Şekil 76), Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄, Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ (Şekil 79), Nikardipin/Kitosan/Fe₃O₄ ve Nikardipin/PLGA/Fe₃O₄ (Şekil 82) nano partiküllerinin kristal fazlarını belirlemek için 10-80° 2θ aralığında gerçekleştirilmiştir. Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ nano yapısının XRD sonuçları Fe₃O₄ Scherrer formülasyonu ile; Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ nın kristal çapı 28,02 nm, Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ kristal çapı 30,51 nm olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar ileri karakterizasyon yöntemleri olan TEM ve XRD sonuçları birbirini destekler niteliktedir. Şekil 75’de gösterildiği gibi Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄’e karşılık gelen spektrumda farklı yoğunluklarda çeşitli pikler gözlemlendi. Fe₃O₄ manyetik nanoparçacıklara ait XRD grafiğinden farklı olması materyallerin yapının içerisine başarılı bir şekilde girdiğini göstermektedir. Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ için keskin tepe noktaları göz önüne alındığında, bu materyalin kristal yapıda oldukları literatürden doğrulanmıştır (Akbari *et al.* 2023).



Şekil 76. Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ (mavi) ve Diltiazem/PLGA/Fe₃O₄ (yeşil)'e ait XRD grafikleri.

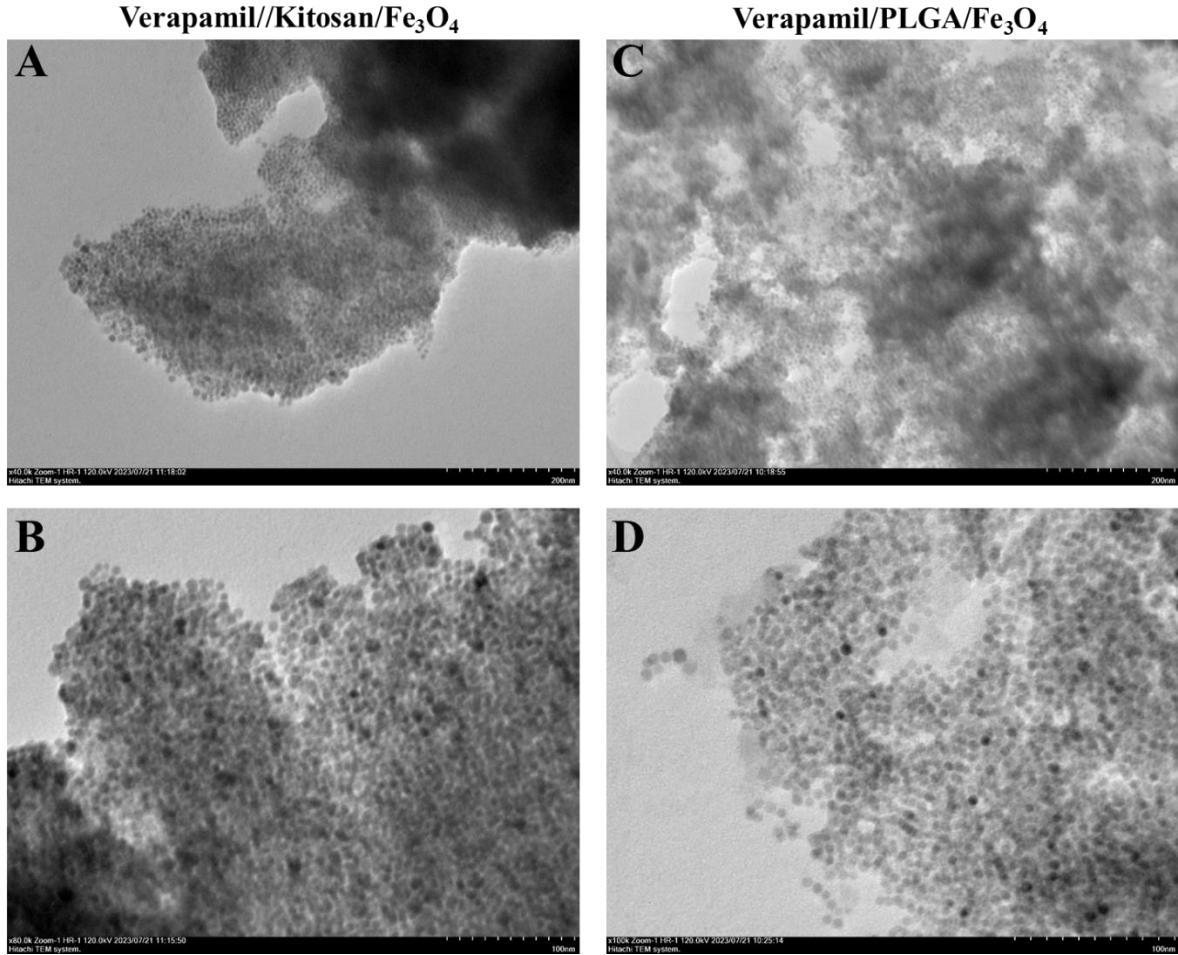
Verapamil/polimer/Fe₃O₄

Verapamil yüklü PLGA kaplı Fe₃O₄ ve verapamil yüklü kitosan kaplı Fe₃O₄ nano materyallerinin FT-IR spekturumları Şekil 77'de verildi. 3337 cm⁻¹'deki pik O-H gerilmesine, 2925 cm⁻¹'deki pik ise C-H gerilmesine atfedilmektedir (Kim *et al.* 2023). Aromatik ester grubunun C-O gerilmesine bağlı absorpsiyon bandı 1262 cm⁻¹'de ortaya çıkmıştır. Verapamil yüklü nanopartiküllerin FT-IR spekturumları, 1517 cm⁻¹'de benzen halkalarından kaynaklanan bir pik göstermektedir (Nagarjuna *et al.* 2016). Verapamil yüklü kitosan kaplı Fe₃O₄'e grafiğe bakıldığında, yapıda bulunan kitosanın varlığı 3447 cm⁻¹'deki gerilmenin -NH₂'ye ait gerilme olduğu benzer çalışmalarla desteklendi (Lustriane *et al.* 2018). 557 cm⁻¹'deki bant Fe-O'ya atanmıştır (Allwar *et al.* 2020).



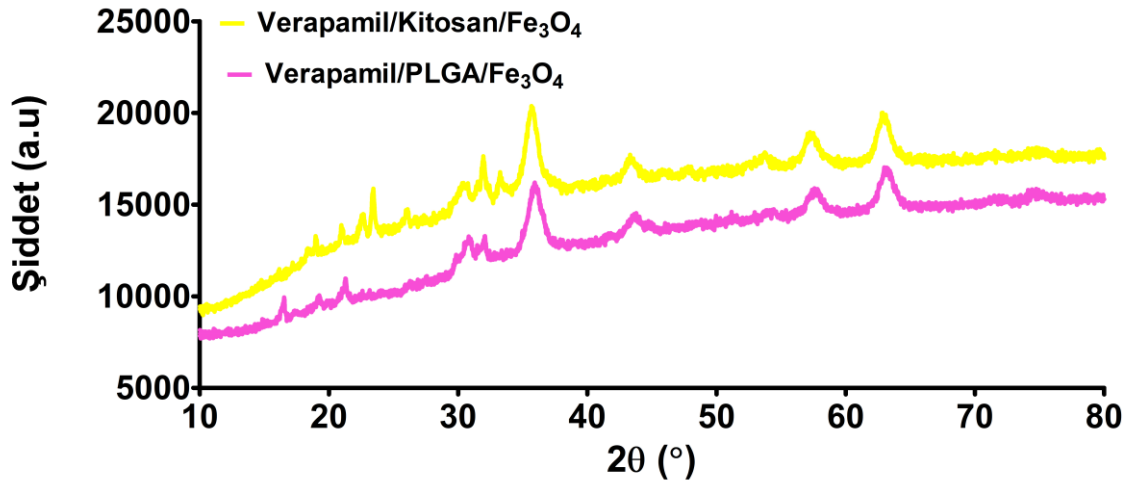
Şekil 77. Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄ (sarı) ve Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ (pembe) nano materyallerinin FT-IR spekturumları.

Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄ ve Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ nano yapılarının TEM görüntüleri Şekil 78’de verildi. Şekil 78A ve Şekil 78C’ de boyutlar 200 nm ve Şekil 78B ve Şekil 78D’de ise 100 nm boyutlarda çekilmiştir. Nanopartiküllerin görüntüsü yuvarlak elipsoid şekilde olup benzer görüntülere sahiplerdir. Örneklerin konsantrasyonu yüksek olduğundan yoğun ve agregasyonlar gözlemlendi.



Şekil 78. Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄’ ün A) 200 nm, B) 100 nm ve Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ ‘ün C) 200nm, D) 100 nm boyutlarındaki TEM görüntüleri.

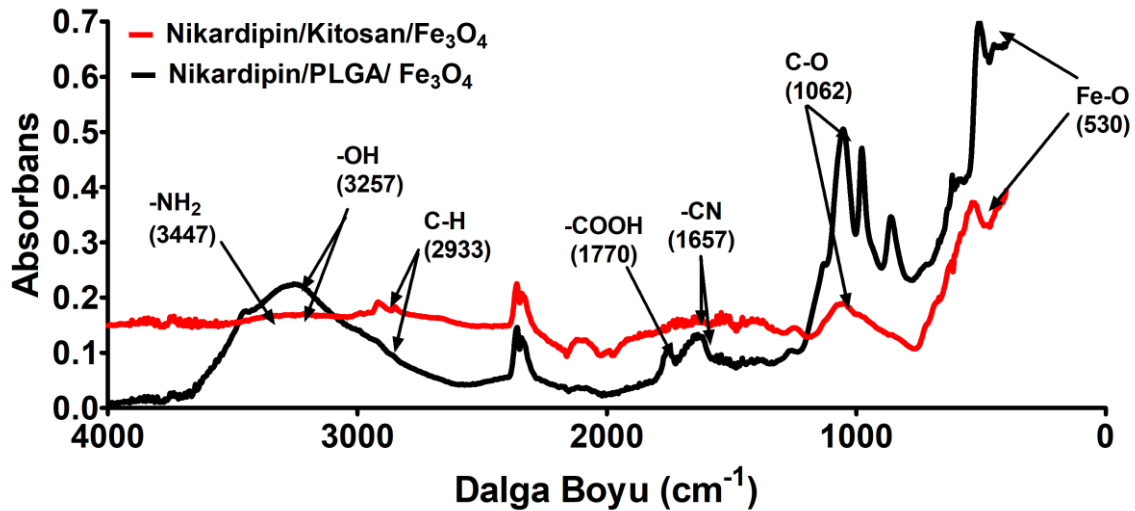
Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄ ve Verapamil/PLGA/Fe₃O₄’ya ait XRD sonuçları Şekil 79’da verildi. Sentezlenen verapamil yüklü nano partiküllerin piklerine bakıldığında ana pikler Fe₃O₄’ün ana piklerine benzer, bozulmamış pikler elde edildiği görülmüştür. Scherrer formülünden boyutları sırasıyla ortalama 27,91 nm ve 27,96 nm olarak hesaplandı. Boyutların Fe₃O₄’e göre artmış olması modifikasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini gösterir niteliktedir.



Şekil 79. Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄ (sarı) ve Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ (pembe) nano materyallerinin XRD grafikleri.

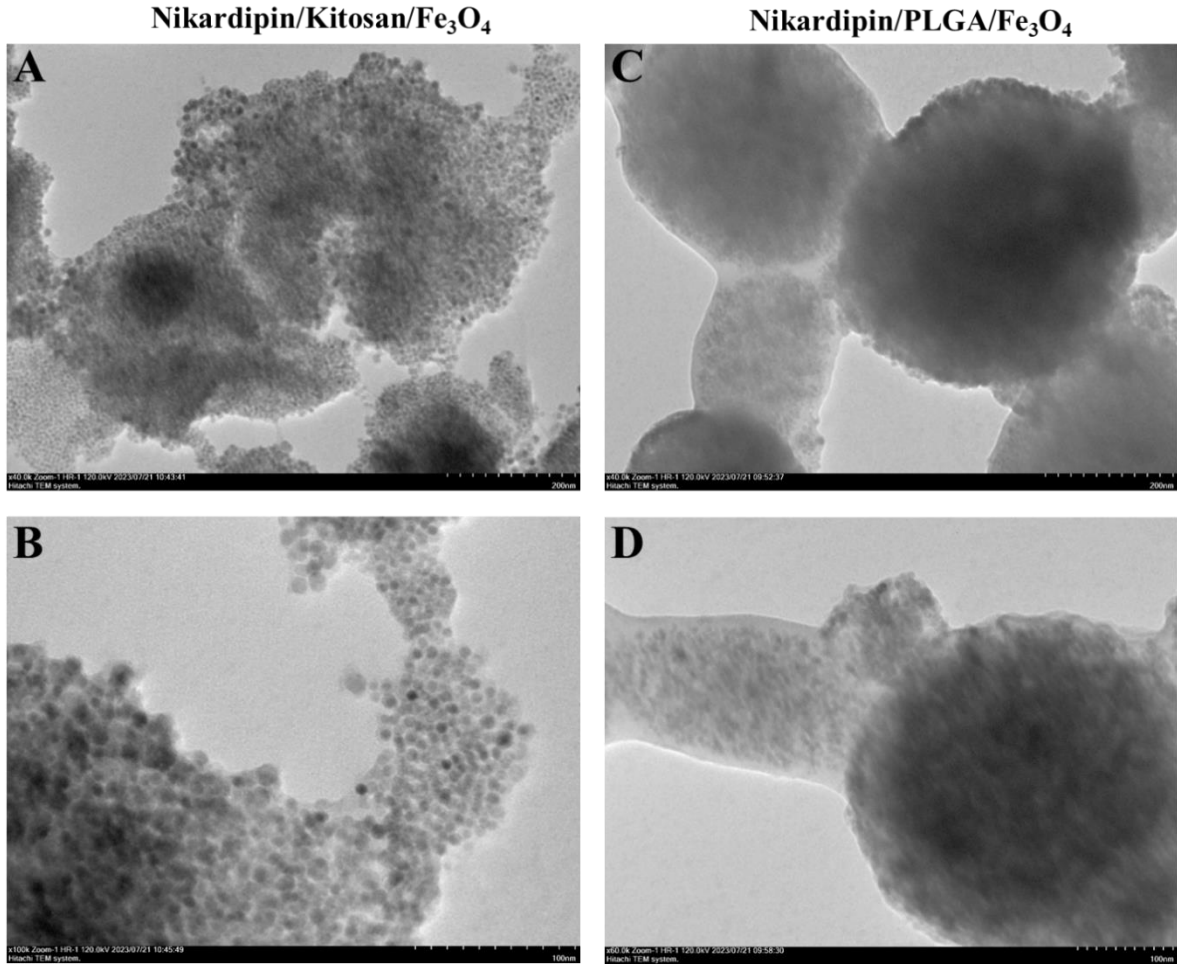
Nikardipin/polimer/Fe₃O₄

Nikardipin/PLGA/Fe₃O₄ ve Nikardipin/Kitosan/Fe₃O₄ nano materyallerinin FT-IR spekturumları Şekil 80’de verildi. Sentezlenen Fe₃O₄’ e ait metal-oksijen bandı 530 cm⁻¹’ deki keskin pike atfedilmiştir (Mahdavi *et al.* 2013). 3257 cm⁻¹’deki pik PLGA nın yapısındaki hidroksil (-OH) grubundan kaynaklanmaktadır. 1770 cm⁻¹’deki pik ise yine PLGA’nın yapısındaki karboksil (-COOH) grubuna atfedilmiştir (Singh *et al.* 2019). Her iki yapıda da bulunan 2933 cm⁻¹’deki absorbands –CH gerilmesine aittir. 1300 ila 1000 cm⁻¹ arasındaki bant gerilmeleri –C-O ve –N-H gruplarına aittir. Kitosanın yapısında bulunan –NH₂’ye ait gerilme 3447 cm⁻¹’de gözlemlendi (Lustriane *et al.* 2018). Sentezlenen materyallerin yapısında bulunan maddelere ait titreşimler daha önceki çalışmalara benzer pikler verdiği gözlemlendi (Patel *et al.* 2022).



Şekil 80. Nikardipin/Kitosan/Fe₃O₄ (Kırmızı) ve Nikardipin/PLGA/Fe₃O₄ (siyah) nano materyallerin FT-IR spekturumları.

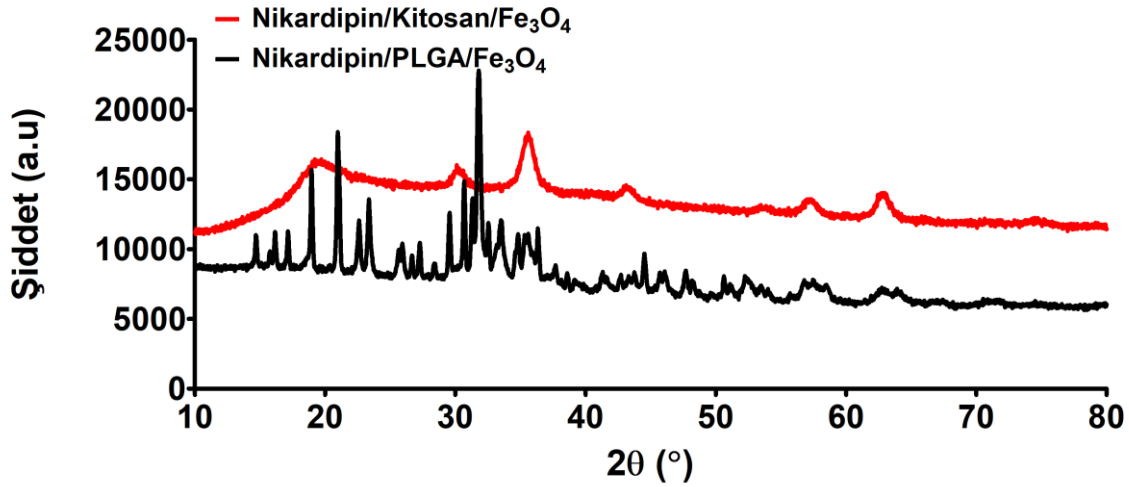
Nikardipin/Kitosan/ Fe_3O_4 ve Nikardipin/PLGA/ Fe_3O_4 ya ait TEM sonuçları Şekil 81’de yer almaktadır. Nikardipin/PLGA/ Fe_3O_4 yapısındaki flu görüntü ve kümeler halindeki görüntüler PLGA’nın konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapıların boyutları XRD sonuçlarından hesaplanarak elde edilmiştir. Elde edilen görüntülerden nanoparçacıkların benzer yapıya ve boyutlara sahip olduğu gözlemlendi. Yapıların boyutları XRD değerlerinden hesaplanmış olup boyutların birbirine yakın sonuçlar verdiği görüldü. Burada TEM sonuçları ve XRD sonuçlarından elde edilen veriler birbirini desteklemektedir.



Şekil 81. Nikardipin/Kitosan/ Fe_3O_4 ’ün A) 200 nm, B) 100 nm ve Nikardipin/PLGA/ Fe_3O_4 ’ün C) 200 nm, D) 100 nm boyutlarındaki TEM görüntüleri.

Nikardipin/Kitosan/ Fe_3O_4 ’ün ve Nikardipin/PLGA/ Fe_3O_4 ’ün XRD grafiği Şekil 82’de verildi. Literatürde 21 ile 27° arasındaki yapılar amorf yapıya sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada nikardipin yüklü kitosan kaplı Fe_3O_4 yapısı bu alanda geniş banda sahiptir. Materyalin Amorf yapıya sahip olabildiği düşünülmektedir (Karimi Pasandideh *et al.* 2016). Aynı zamanda nikardipinin 7, 14 ve 22’de bulunan 2θ açısında bir dizi karakteristik tepe noktası sergilemesi yapının kristal yapıya sahip olduğunu göstermektedir (Al-Zein *et al.* 2011).

Scherrer denkleminde kristalin boyutları sırasıyla ortalama 28,19 nm ve 31,08 nm olarak hesaplandı.

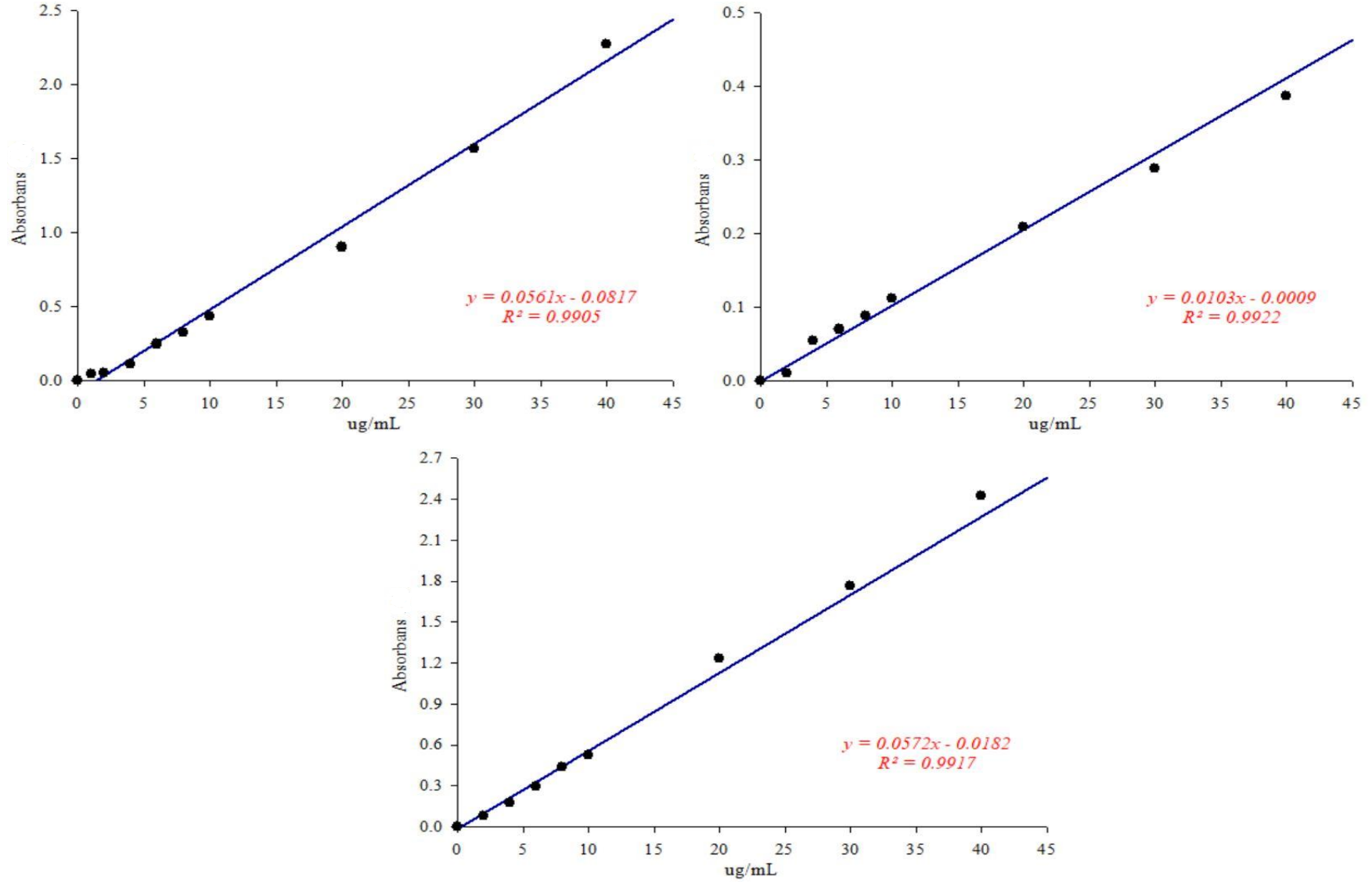


Şekil 82. Nikardipin/Kitosan/Fe₃O₄'ün XRD grafiği (kırmızı) ve Nikardipin/PLGA/Fe₃O₄'ün XRD grafiği.

İlaç Salım Çalışmaları

Diyaliz işlemi (pH 7.4, sıcaklık 37 °C) gerçekleştirilmeden önce, ticari olarak elde edilen diltiazem, verapamil ve nikardipin için (1 mg/mL) stok çözeltileri saf su kullanılarak elde edildi. Farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanarak UV-Vis spektrofotometresiyle sırasıyla diltiazem, verapamil ve nikardipin için 236, 275 ve 238 nm'de absorbans ölçülerek elde edilen kalibrasyon doğruları, lineer regresyon ve doğru denklemleri Şekil 82'de verildi. Üç farklı ilaç için ölçümler üçer kez tekrarlanarak ortalama değerler alındı (Sahiner and Ilgin 2010; Attar 2020).

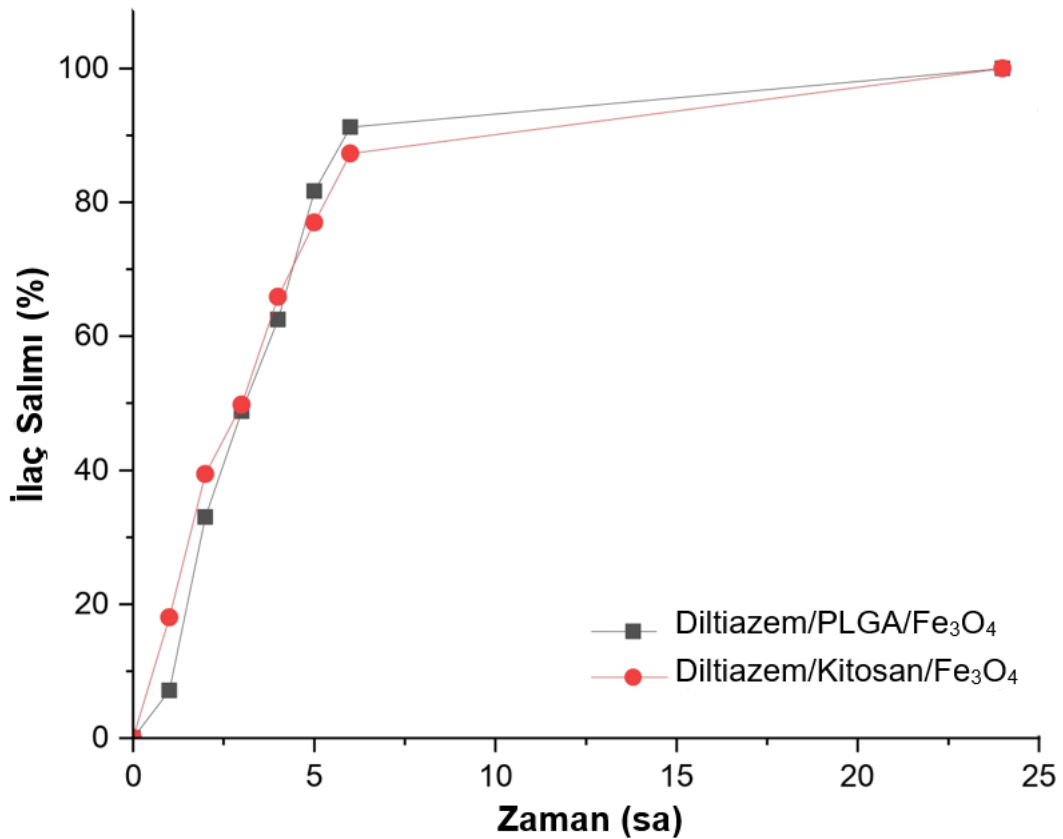
Kalibrasyon grafikleri elde edildikten sonra in vitro ilaç salım çalışmaları ilaç yüklü nano yapıların diyaliz membranına yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi. Salınan ilaç miktarı daha önce oluşturulmuş kalibrasyon eğrisi kullanılarak UV-Vis spektrofotometre ile belirlenen zaman aralıklarında absorbans ölçülerek belirlendi.



Şekil 83. İlaç çözeltilerine ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi. A) Diltiazem, B) Verapamil, C) Nikardipin.

Diltiazem/polimer/Fe₃O₄

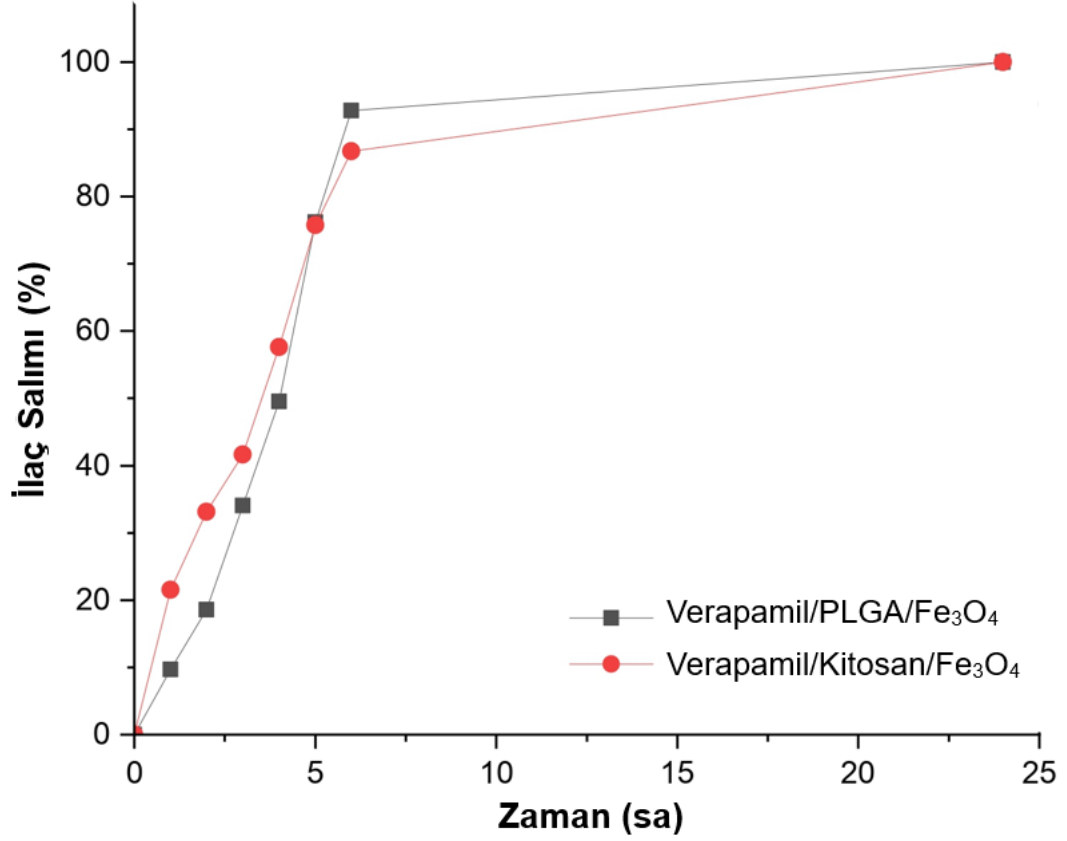
Sabit materyale (Fe₃O₄-PLGA) bağlanmış diltiazem fosfat tampona karşı diyaliz edildiğinde ilk saatte ~ %5 salım gerçekleşmişken 6. Saatin sonunda ilacın ~ %90'nın salındığı Şekil 84'de görülmektedir. Diltiazem/Kitosan/Fe₃O₄ nano malzemesinde ise ilaç salımının ilk 5 saate daha hızlı olduğu bu saatin sonunda ~ %90 salım gerçekleştiği ve sonrasında salımın yavaşladığı görüldü. İlk saatlerde salım oranının yüksek olması yüksek spesifik yüzey alanına sahip Fe₃O₄ nanoparçacıklar yüzeyine adsorbe olan diltiazemin salınmasına bağlı olduğu söylenebilir. İki nanoyapı için 6. ve 24. saatler arasında salım ve bağlanma işleminin bir dengeye ulaşınca kadar devam ettiği ve 24. saate salım işleminin tamamlandığı belirlendi.



Şekil 84. Diltiazem ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri.

Verapamil/polimer/Fe₃O₄

Verapamil/PLGA/Fe₃O₄ ve Verapamil/Kitosan/Fe₃O₄ yapılarına ait salım profilleri Şekil 85'de verildi. Grafik incelendiğinde sentetik polimer olan PLGA ile hazırlanan nanoyapıda ilacın daha hızlı salındığı görüldü. İki nanomalzeme içinde ilk 6 saate ilacın ~ %90'nın salınarak fosfat tampona geçmiştir. Yine diltiazem kalsiyum kanal blokerinde olduğu gibi salım ve bağlanma işlemi bir dengeye ulaşınca kadar devam etmiş ve ilacın geriye kalan ~ %10'luk kısmının da fosfat tampona geçiş yaptığı söylenebilir.

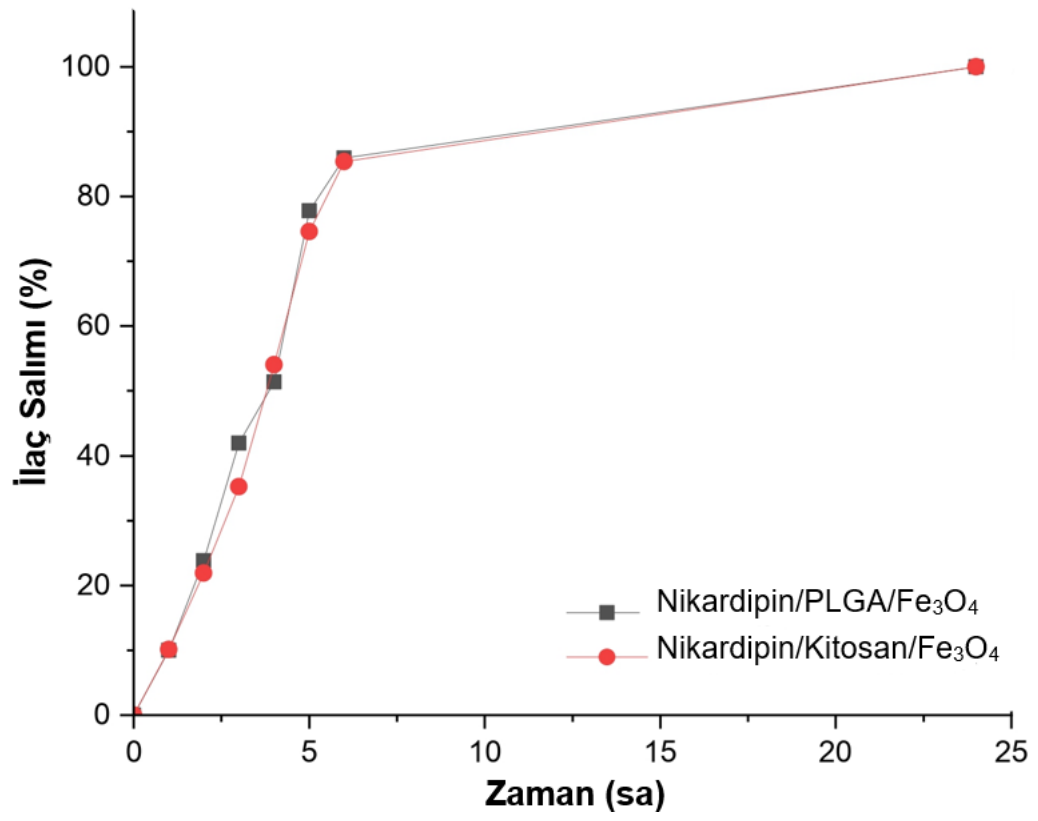


Şekil 85. Verapamil ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri.

Nikardipin/polimer/Fe₃O₄

Sabit materyallere (Fe₃O₄/PLGA ve Fe₃O₄/Kitosan) bağlanmış olan nikardipin fosfat tampona karşı diyaliz edildiğinde salım işleminin ilk saatlerde hızla gerçekleştiği ~ %85 salım gerçekleştikten sonra yavaşladığı ve 24. saatte salımın ~ %100 tamamlandığı görüldü (Şekil 86). Nikardipin ilaç molekülünün sentetik ve doğal polimerlerle kaplı Fe₃O₄ nanopartiküllere bağlanmasının yaklaşık olarak aynı sonuçlar vereceği yapılan çalışma ile tahmin edildi.

İlk aşamada hızla salınan ilaç hastalığı tedavi edebilir ve yavaş salımlı aşamada ise iyileştirici etkisi devam eder (Xu *et al.* 2012). Elde edilen bulgular çalışılan sabit materyallerin hem salınımına ve bağlanmaya son derece uygun materyaller olduğunu göstermektedir (Huang *et al.* 2017).



Şekil 86. Nikardipin ilaç molekülüne ait (PBS, pH 7.4) salım profilleri.

SONUÇ

Sunulan tez çalışması elde edilen sonuçlar çalışma sırasına göre aşağıda özetlenmiştir.

- Üç önemli kalsiyum kanal blokeri olan diltiazem, verapamil ve nikardipinin IR, Raman, NMR ve UV-Vis özelliklerini belirlemek için deneysel yöntemler uygulanmış ve spektroskopik özelliklerini yapısal ve elektronik faktörler açısından yorumlamak için DFT kullanılmıştır.
- Moleküllerin temel durum geometrik optimizasyonları hesaplanıp, geometrik parametreler, bileşiklerin ampirik olarak belirlenen kristalografik yapılarıyla karşılaştırılarak yorumlanmıştır.
- Oksijen atomları elektron alma yeteneklerinden dolayı diğer moleküllerle etkileşime girdiği için, ölçülen bağ uzunlukları tahmin edilenden daha büyüktür. Ancak vakum koşullarında ve izole edilen moleküller için yapılan optimizasyon çalışmalarının deneysel verilerle büyük uyum içinde olduğu belirlendi. Diltiazem, verapamil ve nikardipin için r.m.s. sırasıyla 0.013 Å, 0.024 Å, 0.017 Å bağ uzunluk ve 1°, 2°, 2.2° bağ açısı değerleri bulunmuştur.
- Elde edilen FT-IR ve Raman spektrumları kullanılarak bileşiklerin titreşim özellikleri belirlendi ve önemli titreşim modları atandı. Ölçeklendirmeden sonra, kuantum kimyasal verilerinin deneysel verilerle tutarlı olduğu ve özellikle karakteristik titreşim modlarının doğru bir şekilde tahmin edildiği keşfedilmiştir.
- İncelenen bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR ve DEPT NMR spektrumlarını, moleküler yapıyı belirlemedeki büyük hassasiyeti nedeniyle kloroform çözücü içinde kaydedildi. Ölçülen spektrumlar yardımıyla bileşiklerin yapılarında bulunan tüm C ve H atomlarının kimyasal kayma değerleri belirlendi. Gaz fazındaki ve iki farklı çözücüdeki moleküllerin kimyasal kaymalarını hesaplamak için GIAO yaklaşımını da kullanıldı. Bununla birlikte, kristal paketin içindeki moleküller arası etkileşimler her atomun elektronik yapısını etkilediğinden, NMR'nin elektronik yapıya büyük duyarlılığı nedeniyle teorik tahminler gerçek sonuçlarla istenildiği kadar yakından eşleşmedi. Buna rağmen, DFT hesaplamalarının, deneysel verilerden biraz uzak bulunsalar da, iç tutarlılıkları nedeniyle incelenen moleküllerin yapılarının belirlenmesinde oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır.
- Diltiazem HCl, verapamil HCl ve nikardipin HCl UV-Vis spektrumları, elektronik özelliklerini değerlendirmek için 190 ve 400 nm arasında damıtılmış suda elde edildi.

Diltiazem HCl absorbands pikleri 207, 237 nm'de gözlemlendi, Verapamil HCl absorbands pikleri 203, 229 ve 278 nm'de ve Nikardipin HCl absorbands piki 238 nm'de rapor edildi. UV-Vis spektrumlarına ek olarak, vakum ve çeşitli çözümlerdeki TD-DFT hesaplamaları, moleküler orbitallerin özellikleri, her bir atom için Mulliken yük dağılımı ve Moleküler Elektronik Potansiyel Enerji haritaları gibi moleküllerin elektronik özelliklerini incelenmiştir.

- Teorik hesaplamalar ve deneysel sonuçlar karşılaştırıldığında, öngörülen absorpsiyon tepe noktalarının görünür alana doğru hareket ettiği bulundu. Hesaplamalar izole bir molekül için yapıldığından ve kristal yapıdaki tüm moleküller arası etkileşimler göz ardı edildiğinden, atomik ve moleküler yükteki farklılıklar nedeniyle deneysel sonuçlarla tam bir uyum beklenmemektedir. Ancak TD-DFT'nin kuantum kimyasal hesaplamalardaki etkinliğinin bu çalışmada incelenen moleküller için de geçerli olduğu açıktır.
- Tüm elektronik geçişler, absorpsiyonun tespit edildiği dalga sayısı ile desteklenen sınır moleküler orbitallerin özelliklerine dayalı olarak $\pi \rightarrow \pi^*$ olarak atanmıştır.
- TD-DFT tarafından oluşturulan MEPS haritaları ile tutarlı bir şekilde gözlenmiştir.
- Beklendiği gibi, HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki bağ enerjisi sıfır olarak hesaplandı. Son olarak HOMO ve LUMO enerji değerleri kullanılarak kritik parametreler belirlenmiştir.
- Çalışmada kullanılan ilaçların biyoyararlılığını arttırmak için nanotıp alanında sahip olduğu birçok avantajlarından dolayı Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıkları solvotermal yöntem ile sentezlenip ve yapısal karakterizasyonu XRD, HR-TEM, Zetasizer, DLS ve PPMS ile aydınlatılmıştır.
- Elde edilen verilerden Fe_3O_4 'ün DLS boyutu ortalama 134 nm olarak belirlenmiştir.
- HR-TEM ile görüntülenmesiyle elde edilen fotoğraflardan Image J programıyla nanopartiküllerin boyut hesaplanması yapılmış olup ortalama 7 nm olarak belirlenmiştir.
- DLS ve HR-TEM arasındaki boyut farklanması DLS sonuçlarından elde edilen PDI değerinin 1'e yakın olması sebebiyle nanopartiküllerin bir arada bulunup DLS'de yüksek boyut ölçümü olarak elde edilmesine neden olmaktadır. HR-TEM görüntülerinde de aynı şekilde nanoparçacıkların kümeler halinde bulunması da bu sonuçları destekler niteliktedir.
- Manyetik nanoparçacıkların yapısal analizi XRD ile incelendiğinde kristal yapıya sahip olduğu ve farklı yapıda piklerin grafikte bulunmaması materyalin yüksek saflıkta olduğunu kanıtlar niteliktedir.

- Fe_3O_4 ' e ait farklı sıcaklıklarda yapılan PPMS sonuçlarından yapının doymunluk mıknatıslanmasının literatürle benzer sonuçlar verdiği belirlenmiştir.
- Fe_3O_4 nanomalzeme kitosan ve PLGA ile kaplandıktan sonra 3 farklı ilacın (diltiazem, verapamil ve nikardipin) yüklenmesiyle 6 farklı nano malzeme elde edilmiştir.
- Elde edilen nano yapıların FT-IR, TEM ve XRD teknikleriyle karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.
- İlaç yüklü nano materyallerin sentezlendikten sonra oluşan bağların varlığı FT-IR ile kanıtlanmıştır. FT-IR grafiklerine göre; oluşturulan nanopartiküllerin her 3 ilaç molekülünün yapısını içerdiği görülmüştür. Tüm malzemelerin yapıya katıldığını gösterir niteliktedir.
- Nanopartiküllerin TEM ile görüntüleri incelenmiş olup nanopartiküllerin boyutları ve şekillerinin birbirine benzer olduğu bulunmuştur.
- XRD ile yapıları aydınlatılan nanopartiküllerin kristal yapıda olduğu bulunmuş olup, kristal yapıların boyutları Scherrer formülüyle hesaplanmıştır.
- Manyetik nanoparçacıkların polimerlerle kaplanması ve ardından yapıya ilaç yükleme sonucunda artan boyut miktarları yine Fe_3O_4 manyetik nanoparçacıklarının başarılı bir şekilde modifiye edildiğini göstermektedir.
- Doğal ve yapay polimerlerle modifiye edilmiş ilaçların 24 saatlik salım etkisi incelenmiştir. Belirlenen aralıklarda (1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 24. saat) UV-Vis spektrofotometresi ile ölçümler alınmıştır.
- Tüm nano yapılar için yaklaşık 6 saatte hızla salım gerçekleşirken 6. Saatten sonra ilaçların membrandan geçerek sabit materyallere (Kitosan / Fe_3O_4 , PLGA/ Fe_3O_4) tekrar bağlandığı görülmüştür. Bu durum geri dönüşümlü olarak salım ve bağlanma bir dengeye ulaşmaya kadar devam ettiğini göstermektedir. 24.saate salım işlemi ~ %100'e yaklaşmıştır. İlk aşamada hızla salınan ilaçların hastalığı tedavi ettiği ve yavaş salımlı aşamada ise iyileştirici etkisinin devam ettiği söylenebilir.
- Elde edilen bulgular sabit materyallerin hem salıma ve bağlanmaya son derece uygun materyaller olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak ilaçlarla oluşturulan modifikasyonların daha önce oluşturulmamış olması çalışmanın özgünlüğü açısından öne çıkmaktadır. İlaçların salım süresinin uzatılması, diyaliz ortamı dışında salınımının incelenmesi ve ileride oluşturulması mümkün farklı ilaç kompozisyonları için ön çalışma niteliğindedir. Sentezlenen manyetik alana duyarlı nanopartiküller biyoyugulamalar için umut vadetmektedir. Bu tez çalışmasında kullanılan ilaçlar oluşturulan modifikasyonların daha önce oluşturulmamış olması çalışmanın özgünlüğü

açısından öne çıkmaktadır. İlaçların salım süresinin uzatılması, diyaliz ortamı dışında salınımının incelenmesi ve ileride oluşturulması mümkün farklı ilaç kompozisyonları için ön çalışma niteliğindedir.

KAYNAKÇA

- Abdallah-Lotf, M., Grasland, A., Vinceneux, P. and Sigal-Grinberg, M., 2005. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol*, 15(2), 102-104.
- Abernethy, D. R., Todd, E. L. and Mitchell, J. R., 1984. Verapamil and norverapamil determination in human plasma by gas-liquid chromatography using nitrogen-phosphorous detection: application to single-dose pharmacokinetic studies. *Pharmacology*, 29(5), 264-268.
- Açıkgöz, Ö., 2021. Farklı sübstitüe olmuş 1, 2-dihidrokinolin türevlerinin yeni bir yöntem ile sentezi ve kuantum kimyasal hesaplamaları. Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı.
- Ahmed, M., Zayed, M., El-Dek, S., Hady, M. A., El Sherbiny, D. H. and Uskoković, V., 2021. Nanofibrous ϵ -polycaprolactone scaffolds containing Ag-doped magnetite nanoparticles: Physicochemical characterization and biological testing for wound dressing applications in vitro and in vivo. *Bioactive materials*, 6(7), 2070-2088.
- Ajayan, P. M., 1999. Nanotubes from carbon. *Chem. Rev.*, 99, 1787-1799.
- Akbari, J., Saeedi, M., Morteza-Semnani, K., Ghasemi, M., Eshaghi, M., Eghbali, M., Jafarkhani, B., Rahimnia, S. M., Negarandeh, R. and Babaei, A., 2023. An Eco-Friendly and Hopeful Promise Platform for Delivering Hydrophilic Wound Healing Agents in Topical Administration for Wound Disorder: Diltiazem-Loaded Niosomes. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 1-17.
- Akçapınar, R., 2021. Hücre ölüm yollarının tespiti için kağıt tabanlı biyosensör tasarımı. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Ana Bilim Dalı, Biyomühendislik Bilim Dalı.
- Akyıldız, A., 2021. Manyetik nanoparçacıklarda parçacık büyüklüğü ve geometrisinin manyetokalorik ve manyetik hipertermi özellikleri üzerindeki etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Al-Shora, H. I., Moustafa, M. A., Niazy, E. M., Gaber, M. and Gouda, M. W., 1988. Interactions of procainamide, verapamil, guanethidine and hydralazine with adsorbent antacids and antidiarrhoeal mixtures. *International journal of pharmaceuticals*, 47(1-3), 209-213.
- Al-Zein, H., Sakeer, K. and Alanazi, F. K., 2011. Designing an extended release waxy matrix tablet containing nicardipine-hydroxy propyl β cyclodextrin complex. *Saudi pharmaceutical journal*, 19(4), 245-253.
- Ali, A., Zafar, H., Zia, M., Ul Haq, I., Phull, A. R., Ali, J. S. and Hussain, A., 2016. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl*, 9, 49-67.
- Allwar, A., Apriliani, G. D., Wokas, F. M. and Saputri, E. Y., 2020. Potential-Magnetic Composite of Fe₃O₄/Activated Carbon from Palm Oil Shell. *Applied Mechanics and Materials*, 897, 68-72.

- Alsawaf, Z. H. D., 2021. Osteoporoz evde test cihazı ve ilaç dağıtım sistemi tasarımı. Doktora Tezi, Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Ana Bilim Dalı.
- Altınbaş, M. Ç., 2022. Cu ve CuNi nanopartiküllerinin çözelti yanma senteziyle üretimi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Üretim Metalurjisi ve Teknolojileri Mühendisliği Bilim Dalı.
- Anderson, P., Bondesson, U., De Faire, U., Forslund, L., Hedback, B. and MATHIESEN, U., 1987. Verapamil in hypertension. Comparison of twice-and thrice-daily dosing on blood pressure and pharmacokinetics. *Current therapeutic research*, 41(5), 773-784.
- Aronson, J. K., 2009. *Meyler's side effects of cardiovascular drugs*. Elsevier.
- Asthana, O., Woodcock, B., Wenchel, M., Frömming, K., Schwabe, L. and Rietbrock, N., 1984. Verapamil disposition and effect on PQ-intervals after buccal, oral and intravenous administration. *Arzneimittel-forschung*, 34(4), 498-502.
- Atkins, P. W. and Friedman, R. S., 2011. *Molecular quantum mechanics*. Oxford university press.
- Attar, H., 2020. Yeni akıllı silika nanotaşıyıcı sentezi ve ilaç salım uygulamaları. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Atwood, J. E., Myers, J. N., Sullivan, M. J., Forbes, S. M., Pewen, W. F. and Froelicher, V. F., 1988. Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest*, 93(1), 20-25.
- Aukunuru, J. V., Ayalasomayajula, S. P. and Kompella, U. B., 2003. Nanoparticle formulation enhances the delivery and activity of a vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human retinal pigment epithelial cells. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 55(9), 1199-1206.
- Aydemir, S., 2010. Bazı kumarin türevleri üzerinde kuramsal ve deneysel çalışmalar. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Genel Fizik Bilim Dalı.
- Bakst, R., Merola, J. F., Franks Jr, A. G. and Sanchez, M., 2008. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(4), 633-653.
- Balcı, K., 2003. Pirimidin ve aminopirimidin moleküllerinin serbest halde ve kompleks yapıdaki titreşim frekanslarının hesaplanması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziği Bilim Dalı.
- Balci, M., 2005. *Basic 1H-and 13C-NMR spectroscopy*. Elsevier.
- Başar, H. M., 2006. Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı.
- Bayat, M. and Nasri, S., 2019. Injectable microgel–hydrogel composites “plum pudding gels”: New system for prolonged drug delivery. In *Nanomaterials for drug delivery and therapy* (pp. 343-372). Elsevier.
- Becke, A. D., 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6), 3098.

- Becker, G., Witzke, O., Baltes, A., Hamar, P., Philipp, T. and Heemann, U., 1996. Diltiazem minimizes tubular damage due to FK506-mediated nephrotoxicity following ischemia and reperfusion in rats. *Transplant immunology*, 4(1), 68-71.
- Bekem, R., 2022. Agaricus bisporus ekstraktı kullanılarak ZnO nanopartiküllerin yeşil sentezi, yapısal karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Düzce Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Kimya Bilim Dalı.
- Bianchetti, G., Regazzi, M., Rondanelli, R., Ascalone, V. and Morselli, P., 1991. Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 12(5), 391-401.
- Bilge, S., 2017. Nano metal oksit katalizörlerin düşük kaliteli linyitlerin pirolizinden elde edilen gaz ürünlerinin bileşimine katalitik etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Bilkan, M. T., 2016. İlaç dizaynında kullanılan bazı ligand bileşiklerinin yapılarının ve fiziksel özelliklerinin moleküler titreşim spektroskopisi ile deneysel ve teorik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Brouwer, F., 1995. Chapter 5. Quantum chemistry in molecular modeling. *Lab. of Organic Chemistry*, University of Amsterdam.
- Buckley, M. M.-T., Grant, S. M., Goa, K. L., McTavish, D. and Sorkin, E. M., 1990. Diltiazem: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 39, 757-806.
- Byrne, M. E., Park, K. and Peppas, N. A., 2002. Molecular imprinting within hydrogels. *Advanced drug delivery reviews*, 54(1), 149-161.
- Caille, G., Boucher, S., Spenard, J., Lakhani, Z., Russell, A., Thiffault, J. and Grace, M., 1991. Diltiazem pharmacokinetics in elderly volunteers after single and multiple doses. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 16, 75-80.
- Caizer, C. 2015. Nanoparticle size effect on some magnetic properties. *Handbook of Nanoparticles*, Springer International Publishing, Switzerland, pp. 1–38.
- Car, R. and Parrinello, M., 1985. Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory. *Physical review letters*, 55(22), 2471.
- Carpy, A., Leger, J.-M. and Melchiorre, C., 1985. Structure of α -isopropyl- α -(N-methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-3, 4-dimethoxyphenylacetone nitrile hydrochloride, verapamil, C₂₇H₃₈N₂O₄. HCl. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 41(4), 624-627.
- Chaffman, M. and Brogden, R. N., 1985. Diltiazem: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 29(5), 387-454.
- Chavda, V. P., 2019. Nanobased nano drug delivery: a comprehensive review. *Applications of targeted nano drugs and delivery systems*, 69-92.
- Cho, C., Pruitt, A. W., Corrigan, J. J., Allen, H. D., Hong, R. and Kisker, C. T., 1986. Therapeutic uses of calcium channel-blocking drugs in the young. *American Journal of Diseases of Children*, 140(4), 360-366.
- Choi, K. H., Nam, K. C., Kim, H. J., Min, J., Uhm, H. S., Choi, E. H., Park, B. J., and Jung, J. S., 2014. Synthesis and characterization of photo-functional magnetic nanoparticles (Fe₃O₄@HP) for applications in photodynamic cancer therapy. *Journal of the Korean Physical Society*, 65: 1658–1662.

- Christensen, M. B., Petersen, K. M., Bøgevig, S., Al-Gibouri, S., Jimenez-Solem, E., Dalhoff, K. P., Petersen, T. S. and Andersen, J. T., 2018. Outcomes following calcium channel blocker exposures reported to a poison information center. *BMC pharmacology and toxicology*, 19, 1-8.
- Cınaklı, S., 2022. Su kümeleri ve ağır metal katkılı su kümelerinin hartree-fock ve yoğunluk fonksiyonel teorisi yöntemleri ile incelenmesi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Crenesse, D., Tornieri, K., Laurens, M., Heurteaux, C., Cursio, R., Gugenheim, J. and Schmid-Alliana, A., 2002. Diltiazem reduces apoptosis in rat hepatocytes subjected to warm hypoxia-reoxygenation. *Pharmacology*, 65(2), 87-95.
- Cuschieri, J., Gourlay, D., Garcia, I., Jelacic, S. and Maier, R. V., 2002. Slow channel calcium inhibition blocks proinflammatory gene signaling and reduces macrophage responsiveness. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 52(3), 434-442.
- Çelik, G., 2013. İlaç yüklü nanolif sistemlerden kontrollü ilaç salınımı. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Çetin, M., 2006. Krotonik asit, akrilamid ve akrilik asit içeren hidrojellerin şişme davranışları ve pantoprazol-Na'nın kontrollü salınımında kullanılabilirliğinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çınar, M., 2007. 2, 4 ve 6-kloronikotinik asit moleküllerinin yapılarının titreşim spektroskopisi yöntemiyle deneysel ve teorik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Çolak, B., 2009. Maleikanhidrit kopolimerinin asetil salisilik asit ile kimyasal modifikasyonu ve kontrollü salınımının incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Diñçer, C. A., Erdek, A. M., Karakeçili, A. and YILDIZ, N., 2019. Preparation of chitosan and glycol chitosan coated magnetic nanoparticles loaded with carboplatin as anticancer drug. *Politeknik Dergisi*, 22(4), 1017-1022.
- Dizdar, A., 2016. Kopolimer-ilâç taşıyıcı sisteminin çeşitli özelliklerinin farklı ortamlarda incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Fizikokimya Bilim Dalı.
- Doğan, Ü., 2018. Nanopartikül tabanlı bakteri tayini için floresans ve yüzeyde güçlendirilmiş raman saçılmasına dayanan sensörlerin geliştirilmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Ana Bilim Dalı.
- Dortunç, B., 2002. Oral sistemler. *Kontrollü Salım Sistemleri*. 1st ed. İstanbul: Kontrollü Salım Derneği, 151-175.
- Dunn, J. and Groth, P., 1984. Once-daily verapamil. *The Lancet*, 324(8415), 1338-1339.
- Duran, A., 2016. Bazı monomer ve polimerlerin yoğunluk fonksiyonel teorisi ile kuantum kimyasal hesaplamaları. Yüksek Lisans Tezi, Bitlis Eren Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Dündar, M., Koçak, I., Erkus, M. and Erol, H., 2002. The effect of diltiazem on the healing of traumatic urethral inflammation. *Urologia internationalis*, 68(4), 268-272.
- Düz, I., 2018. Hg kalkojenit malzemelerin yoğunluk fonksiyonel teorisine dayalı ab-initio yöntemi ile fiziksel özelliklerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.

- El Khatib, M., Mauro, A., Di Mattia, M., Wyrwa, R., Schweder, M., Ancora, M., Lazzaro, F., Berardinelli, P., Valbonetti, L. and Di Giacinto, O., 2020. Electrospun PLGA fiber diameter and alignment of tendon biomimetic fleece potentiate tenogenic differentiation and immunomodulatory function of amniotic epithelial stem cells. *Cells*, 9(5), 1207.
- Erdem, P., 2014. Kontrollü ilaç salım sisteminde kullanılacak biyoyumlu taşıyıcı implant materyallerinin karakterizasyon tayini. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı.
- Erdoğan, E., 2017. RF saçırma yöntemi ile $\text{InXGa}^1\text{-XN}$ üçlü bileşiğinin ince film olarak büyütülmesi ve karakteristik özelliklerinin deneysel olarak incelenmesi Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanobilim ve Nanomühendislik Ana Bilim Dalı, Nanomalzeme Bilim Dalı.
- Erkişi, A., 2015. Bazı ABO_3 tipi perovskite yapıdaki oksit kristallerin yapısal, mekanik, elektronik ve manyetik özelliklerinin yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile incelenmesi. Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Evans, S. E. and Kasprzyk-Hordern, B., 2014. Applications of chiral chromatography coupled with mass spectrometry in the analysis of chiral pharmaceuticals in the environment. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 1, e34-e51.
- Fang, C.-C., Yen, C.-J., Chen, Y.-M., Chu, T.-S., Lin, M.-T., Yang, J.-Y. and Tsai, T.-J., 2006. Diltiazem suppresses collagen synthesis and IL-1 β -induced TGF- β 1 production on human peritoneal mesothelial cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21(5), 1340-1347.
- Feng, S.-S., Mu, L., Win, K. Y. and Huang, G., 2004. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. *Current Medicinal Chemistry*, 11(4), 413-424.
- Fernandes, C. M. and Veiga, F. J. B., 2003. A simple method for nicardipine hydrochloride quantification in plasma using solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Biomedical Chromatography*, 17(1), 33-38.
- Ferrari, M., 2005. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature reviews cancer*, 5(3), 161-171.
- Fischell, T. A. and Maheshwari, A., 2004. Current applications for nicardipine in invasive and interventional cardiology. *The Journal of invasive cardiology*, 16(8), 428-432.
- Fleckenstein, A., 1983. History of calcium antagonists. *Circulation research*, 52(2 Pt 2), I3-16.
- Foresman, J. and Frish, E., 1996. Exploring chemistry. Gaussian Inc., Pittsburg, USA, 21.
- Foresman, J. B., Wong, M. W., Wiberg, K. B. and Frisch, M. J., 1993. Theoretical investigation of the rotational barrier in allyl and 1, 1, 3, 3-tetramethylallyl ions. *Journal of the American Chemical Society*, 115(6), 2220-2226.
- Fujiwara, M., Zaha, M., Odashiro, M., Kawamura, J., Hayashi, I. and Mizoguchi, H., 1992. Use of diltiazem in the anesthetic management of epinephrine predominant pheochromocytoma. Masui. *The Japanese Journal of Anesthesiology*, 41(7), 1175-1179.
- Giugliano, G., Pasquali, D., Notaro, A., Brongo, S., Nicoletti, G., D'Andrea, F., Bellastella, A. and Sinisi, A. A., 2003. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. *British journal of plastic surgery*, 56(8), 804-809.
- Göcen, T., 2018. Omega-6 yağ asitlerinin moleküler yapılarının ve titreşim spektrumlarının deneysel ve teorik olarak incelenmesi. Doktora Tezi, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.

- Gözütok, E., 2016. Kontrollü salım sistemleri. Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Analitik Kimya Bilim Dalı.
- Gupta, B., Agarwala, A., Moy, J. J. and Edward, D. P., 1996. The effects of subconjunctival verapamil on filtering blebs in rabbits. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 27(5), 378-383.
- Gümüşderelioğlu, H., 1988. Ca-Aljinat jellerin uyarı-cevap karakteristikleri ve bu jellerin ağızdan alınan geciktirilmiş ilaç salım sistemlerinde kullanılabilirliğinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı.
- Güneş, E., 2012. 2-hidroksi-5-metoksibenzoik asitin yapısının titreşim spektroskopisi ile deneysel ve teorik olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.
- Harima, H., 2002. Properties of GaN and related compounds studied by means of Raman scattering. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 14(38), R967.
- Hehre, W. J., Pau, C. F., Headley, A. D., Taft, R. W. and Topsom, R. D., 1986. A scale of directional substituent polarizability parameters from ab initio calculations of polarizability potentials. *Journal of the American Chemical Society*, 108(7), 1711-1712.
- Hellstrom, W. and Bivalacqua, T. J., 2000. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *Journal of andrology*, 21(3), 347-354.
- Hohenberg, P. and Kohn, W., 1964. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864.
- Hoichman, D., Gromova, L. and Sela, J., 2004. Gastroretentive controlled-release drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 38(11), 621-624.
- Hopfenberg, H. and Hsu, K., 1978. Swelling-controlled, constant rate delivery systems. *Polymer Engineering & Science*, 18(15), 1186-1191.
- Horoz, S., 2014. Nadir toprak elementleri oksitlerinin elektronik ve optik özelliklerinin incelenmesi: AB initio yöntemi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Hu, X. and Yu, J. C., 2008. Continuous aspect-ratio tuning and fine shape control of monodisperse α -Fe₂O₃ nanocrystals by a programmed microwave-hydrothermal method. *Advanced Functional Materials*, 18(6), 880-887.
- Huang, Y.-S., Lu, Y.-J. and Chen, J.-P., 2017. Magnetic graphene oxide as a carrier for targeted delivery of chemotherapy drugs in cancer therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 427, 34-40.
- Ibarra, J., Melendres, J., Almada, M., Burboa, M. G., Taboada, P., Juárez, J. and Valdez, M. A., 2015. Synthesis and characterization of magnetite/PLGA/chitosan nanoparticles. *Materials Research Express*, 2(9), 095010.
- Innocenti, M., Ramoni, S., Doria, C., Antropoli, C., Garbagna, N., Grossi, E. and Veraldi, S., 2010. Treatment of periocular wrinkles with topical nifedipine. *Journal of dermatological treatment*, 21(5), 282-285.
- İyigör, A., 2016. Dörtlü heusler alaşımlarının yapısal, elektronik, elastik, dinamik ve termodinamik özelliklerinin yoğunluk fonksiyonel teorisi ile incelenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Jain, R. A., 2000. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly (lactide-co-glycolide)(PLGA) devices. *Biomaterials*, 21(23), 2475-2490.

- Jalkut, M., Gonzalez-Cadavid, N. and Rajfer, J., 2003. Peyronie's disease: a review. *Reviews in urology*, 5(3), 142.
- Jensen, P., 1999. Growth of nanostructures by cluster deposition: Experiments and simple models. *Reviews of Modern Physics*, 71(5), 1695.
- Jiang, S., Shen, M. and Sheykhahmad, F. R., 2020. Fe₃O₄@ urea/HITh-SO₃H as an efficient and reusable catalyst for the solvent-free synthesis of 7-aryl-8 H-benzo [h] indeno [1, 2-b] quinoline-8-one and indeno [2', 1': 5, 6] pyrido [2, 3-d] pyrimidine derivatives. *Open Chemistry*, 18(1), 648-662.
- Jones, R. O. and Gunnarsson, O., 1989. The density functional formalism, its applications and prospects. *Reviews of Modern Physics*, 61(3), 689.
- Kalaycıoğlu, Z., Torlak, E., Akın-Evingür, G., Özen, İ. and Erım, F. B., 2017. Antimicrobial and physical properties of chitosan films incorporated with turmeric extract. *International journal of biological macromolecules*, 101, 882-888.
- Kandasamy, G., Sudame, A., Maity, D., Soni, S., Sushmita, K., Veerapu, N. S., Bose, S. and Tomy, C., 2019. Multifunctional magnetic-polymeric nanoparticles based ferrofluids for multi-modal in vitro cancer treatment using thermotherapy and chemotherapy. *Journal of Molecular Liquids*, 293, 111549.
- Karabulut, O., 2015. Bazı 1-sübstitüefenil-3-(p-metoksikarbonil) fenil-5-fenilformazanların yapısal ve spektral özelliklerinin dft ve td-dft yöntemleriyle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Karimi Pasandideh, E., Kakavandi, B., Nasserı, S., Mahvi, A. H., Nabızadeh, R., Esrafilı, A. and Rezaei Kalantary, R., 2016. Silica-coated magnetite nanoparticles core-shell spheres (Fe₃O₄@ SiO₂) for natural organic matter removal. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 14, 1-13.
- Karıper, S. E., 2016. Alkin birimli piridil ligantları içeren bazı dinükleer metal karbonillerin kuantum kimyasal hesaplama yöntemleriyle yapısal, spektroskopik ve optik özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Kasprzyk-Hordern, B., 2010. Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality. *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4466-4503.
- Kater, S. and Mills, L., 1991. Regulation of growth cone behavior by calcium. *The Journal of neuroscience*, 11(4), 891.
- Kayaalp, S. O., 2012. Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Pelikan Yayıncılık.
- Kesek, M., 2022. Sodyum Bromür (NaBr) ve Sodyum İyodür (NaI) Kristallerinin Yapısal, Elektronik ve Fonon Özelliklerinin Ab-initio Yöntemiyle İncelenmesi. Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Kılıçarslan, M., 1999. Verapamil HCl'in kontrollü salım yapan çok birimli oral ilaç şeklinin hazırlanması. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı.
- Kılıçay, E., 2010. Biyokimyasal olarak modifiye edilmiş test polyester esaslı mikro ve nano boyutlu ilaç gemilerinin hazırlanması ve karakterizasyonu. Doktora Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Kim, D. K., Han, D., Bae, J., Kim, H., Lee, S., Kim, J.-S., Jeong, Y.-G., Shin, J. and Park, H.-W., 2023. Verapamil-loaded supramolecular hydrogel patch attenuates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via restoration of autophagic clearance of aggregated proteins and inhibition of NLRP3. *Biomaterials Research*, 27(1), 4.

- Kim, S., Lim, Y. T., Soltesz, E. G., De Grand, A. M., Lee, J., Nakayama, A., Parker, J. A., Mihaljevic, T., Laurence, R. G. and Dor, D. M., 2004. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nature biotechnology*, 22(1), 93-97.
- Kınaytürk, N. K., 2016. 4-amino 2-klorobenzoik asit ve 2-amino 4-klorobenzoik asit moleküllerinin deneysel ve teorik spektral analizleri. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Kırak, A., 2020. Görünür ve kızılötesi bölge için yansıma önleyici yarıiletken ince film geliştirilmesi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Genel Fizik Bilim Dalı.
- Koch, W. and Holthausen, M. C., 2015. A chemist's guide to density functional theory. John Wiley & Sons.
- Kohn, W. and Sham, L. J., 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- Koşka, E. T., 2013. Bir Lokal Anestezik Madde Olan Lidokain'in (2-Diethylamino-N-(2,6 Dimethylphenyl) Acetamida) Etki Süresini Uzatmak için Poli Akrilat Bazlı Hidrojel Mikrokürelerin Kullanımı ve Denenmesi Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Ana Bilim Dalı.
- Kozloski, G., De Vito, J., Johnson, J., Holmes, G., Adams, M. and Hunt, T., 1992. Bioequivalence of verapamil hydrochloride extended-release pellet-filled capsules when opened and sprinkled on food and when swallowed intact. *Clinical pharmacy*, 11(6), 539-542.
- Kölle, E., Ochs, H. and Vollmer, K., 1983. Pharmacokinetic model of diltiazem. *Arzneimittelforschung*, 33(7), 972-977.
- Kushwaha, S. K. S., Ghoshal, S., Rai, A. K. and Singh, S., 2013. Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy: a review. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, 629-643.
- Kuş, N., 2007. Matriks izole kumarin ve izomerik türevleri kumarin ve konjuge ketenin yapısı, spektroskopik özellikleri ve fotokimyasal reaktivitesi üzerinde deneysel ve teorik çalışmalar. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G., 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- Lee, R. C., Doong, H. and Jellema, A. F., 1994. The response of burn scars to intralesional verapamil: Report of five cases. *Archives of Surgery*, 129(1), 107-111.
- Levine, I., 2000. *Quantum Chemistry*. 5-th ed. Prentice, Upper Sadle River, New Jersey.
- Levine, L. and Estrada, C., 2002. Intralesional verapamil for the treatment of Peyronie's disease: a review. *International journal of impotence research*, 14(5), 324-328.
- Loganathan, S., Valapa, R. B., Mishra, R. K., Pugazhenth, G. and Thomas, S., 2017. Thermogravimetric analysis for characterization of nanomaterials. In *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization* (pp. 67-108). Elsevier.
- Lu, H. M., Zheng, W. T., and Jiang, Q. 2007. Saturation magnetization of ferromagnetic and ferrimagnetic nanocrystals at room temperature. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 40(2), 320.

- Lustriane, C., Dwivany, F. M., Suendo, V. and Reza, M., 2018. Effect of chitosan and chitosan-nanoparticles on post harvest quality of banana fruits. *Journal of Plant Biotechnology*, 45(1), 36-44.
- Maccotta, A., Scibona, G., Valensin, G., Gaggelli, E., Botre, F. and Botre, C., 1991. Nuclear magnetic resonance investigations of calcium antagonist drugs. II: Conformational and dynamic features of verapamil in $2H_6$ DMSO. *Journal of pharmaceutical sciences*, 80(6), 586-589.
- Magana, H., Cornejo-Bravo, J. M., Cordova-Guerrero, I., Palomino, K. and Serrano-Medina, A., 2017. pH-dependent release of antihypertensives from complexes with poly (carboxyalkyl methacrylamides). *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 39, 508-515.
- Mahdavi, M., Ahmad, M. B., Haron, M. J., Namvar, F., Nadi, B., Rahman, M. Z. A. and Amin, J., 2013. Synthesis, surface modification and characterisation of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Molecules*, 18(7), 7533-7548.
- Mayeen, A., Shaji, L. K., Nair, A. K. and Kalarikkal, N., 2018. Morphological characterization of nanomaterials. In *Characterization of Nanomaterials* (pp. 335-364). Elsevier.
- Mazzo, D. J., Obetz, C. L. and Shuster, J., 1994. Diltiazem hydrochloride. In *Analytical profiles of drug substances and excipients* (Vol. 23, pp. 53-98). Elsevier.
- McAllister Jr, R. and Kirsten, E. B., 1982. The pharmacology of verapamil. IV. Kinetic and dynamic effects after single intravenous and oral doses. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 31(4), 418-426.
- McQuarrie, D. A., 2008. Quantum chemistry. Mill Valley, CA: University Science Books.
- Mehrens, T., Thiele, S., Suwelack, B., Kempkes, M. and Hohage, H., 2000. The beneficial effects of calcium channel blockers on long-term kidney transplant survival are independent of blood-pressure reduction. *Clinical transplantation*, 14(3), 257-261.
- Missaoui, W. N., Arnold, R. D. and Cummings, B. S., 2018. Toxicological status of nanoparticles: what we know and what we don't know. *Chemico-biological interactions*, 295, 1-12.
- Mohammadsaleh, F., Jahromi, M. D., Hajipour, A. R., Hosseini, S. M. and Niknam, K., 2021. 1, 2, 3-Triazole framework: a strategic structure for C–H... X hydrogen bonding and practical design of an effective Pd-catalyst for carbonylation and carbon–carbon bond formation. *RSC advances*, 11(34), 20812-20823.
- Moreno-Calvo, E., Munto, M., Wurst, K., Ventosa, N., Masciocchi, N. and Veciana, J., 2011. Polymorphs and solvates of nifedipine hydrochloride. Selective stabilization of different diastereomeric racemates. *Molecular Pharmaceutics*, 8(2), 395-404.
- Mudalige, T., Qu, H., Van Haute, D., Ansar, S. M., Paredes, A. and Ingle, T., 2019. Characterization of nanomaterials: Tools and challenges. *Nanomaterials for food applications*, 313-353.
- Munro, J., Hurlbert, B. J. and Hill, G. E., 1995. Calcium channel blockade and uncontrolled blood pressure during pheochromocytoma surgery. *Canadian journal of anaesthesia*, 42, 228-230.
- Nagarajan, R., 2008. Nanoparticles: Building Blocks for Nanotechnology, in: *Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation, and Functionalization*, American Chemical Society.

- Nagarjuna, G., Babu, P. K., Maruthi, Y., Parandhama, A., Madhavi, C., Subha, M. and Chowdojirao, K., 2016. Interpenetrating polymer network hydrogel membranes of karayagum and sodium alginate for control release of flutamide drug. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(12), 011-019.
- Nikjoo, D., 2015. Polimer karışımları kullanılarak nanokompozit jellerin hazırlanması, karakterizasyonu ve biomedikal uygulamaları. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Fizikokimya Bilim Dalı.
- Ong, A., Kamaruddin, A., Bhatia, S., Long, W., Lim, S. and Kumari, R., 2006. Performance of free *Candida antarctica* lipase B in the enantioselective esterification of (R)-ketoprofen. *Enzyme and microbial technology*, 39(4), 924-929.
- Oruç, S., Orhan, D., Orhan, M., Irkeç, M., Başçı, N., Barun, S. and Bozkurt, A., 2000. The pharmacokinetics and effects of diltiazem in rabbits. *European journal of ophthalmology*, 10(1), 46-50.
- Ovrutsky, A. M., Prokhoda, A. S. and Rasshchupkyna, M. S., 2013. Computational materials science: surfaces, interfaces, crystallization. Elsevier: Amsterdam, The Netherlands.
- Öcal, S., 2015. Hipertiroidi ve hipotiroidi tedavisinde kullanılan ilaçların kontrollü salımında kullanılmak üzere biyouyumlu taşıyıcı implantın hazırlanması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı.
- Ölçer, E., 2020. Olası anti-kanser özellik gösteren bazı farmakolojik bileşiklerin yoğunluk fonksiyoneli teorisi yöntemi ile moleküler özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Özen, E., 2011. Ab initio Hartree-Fock (HF) ve hedef işlev teorisi (DFT) metotlarıyla 5-(4-bromofenilamino)-2-metilsülfanilmetil-2h-1,2,3-triazol-4-karboksilik asit etil ester yapısının ve ¹H ve ¹³C NMR kimyasal kayma analizleri. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Öztürk, N., 2011. Zeolitler üzerine adsorbe edilen bazı polimerlerin ve 1(2H)-fitalazinon metal bileşiklerinin kırmızıaltı ve mikro-raman spektroskopileri ile incelenmesi. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Paolino, D., Sinha, P., Fresta, M. and Ferrari, M., 2006. Drug delivery systems. *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*. John Wiley and Sons, New York.
- Parissi-Poulou, M., Ismailos, G. and Macheras, P., 1990. Modified HPLC analysis of diltiazem in plasma for pharmacokinetic studies. *International journal of pharmaceuticals*, 62(2-3), R13-R16.
- Parlak, C., 2009. 1-fenilpiperazin molekülünün titreşim bandlarının kuantum kimyasal hesaplamalarla belirlenmesi ve bu moleküle ait hofmann tipi kompleks ve klatratların titreşim spektroskopisiyle incelenmesi. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Bölümü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Patel, T., Desai, S., Jain, H., Meshram, D. and Rahevar, K., 2022. Formulation and Evaluation of Floating In-Situ Gel of Nicardipine Hydrochloride. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(3-S), 196-211.
- Patro, I. K., Chattopadhyay, M. and Patro, N., 1999. Flunarizine enhances functional recovery following sciatic nerve crush lesion in rats. *Neuroscience letters*, 263(2-3), 97-100.
- Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. and Joannopoulos, a. J., 1992. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Reviews of Modern Physics*, 64(4), 1045.

- Pento, J. T., Shew, R. L., Mousissian, G. K. and Hurt, G. M., 1994. The influence of chronic verapamil treatment on calcium absorption and homeostasis in the geriatric rat. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 5(11), 547-550.
- Perdew, J. P., 1986. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Physical review B*, 33(12), 8822.
- Perdew, J. P., Burke, K. and Ernzerhof, M., 1996. Generalized gradient approximation made simple. *Physical review letters*, 77(18), 3865.
- Perdew, J. P., Chevary, J. A., Vosko, S. H., Jackson, K. A., Pederson, M. R., Singh, D. J. and Fiolhais, C., 1992. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Physical review B*, 46(11), 6671.
- Perdew, J. P. and Wang, Y., 1992. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Physical review B*, 45(23), 13244.
- Petricic, I., Stergar, J., Bukšek, H., Drofenik, M., Gyergyek, S., Hélix-Nielsen, C. and Ban, I., 2021. Superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles and their potential as draw solution agents in forward osmosis. *Nanomaterials*, 11(11), 2965.
- Polat, M. and Uzun, Ö., 2013. Deri hastalıklarında kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 47(2).
- Pople, J. A. and Beveridge, D. L., 1970. *Molecular orbital theory*. CO., NY.
- Popović, N., Morales-Delgado, N., Vidal Mena, D., Alonso, A., Pascual Martínez, M., Caballero Bleda, M. and Popović, M., 2020. Verapamil and Alzheimer's disease: past, present, and future. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 562.
- Raja, P. B., Munusamy, K. R., Perumal, V. and Ibrahim, M. N. M., 2022. Characterization of nanomaterial used in nanobioremediation. In *Nano-bioremediation: fundamentals and applications* (pp. 57-83). Elsevier.
- Ratnam, D. V., Ankola, D., Bhardwaj, V., Sahana, D. K. and Kumar, M. R., 2006. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of controlled release*, 113(3), 189-207.
- Reichel, V. E., Matuszak, J., Bente, K., Heil, T., Kraupner, A., Dutz, S., Cicha, I. and Faivre, D., 2020. Magnetite-arginine nanoparticles as a multifunctional biomedical tool. *Nanomaterials*, 10(10), 2014.
- Rovei, V., Gomeni, R., Mitchard, M., Larribaud, J., Blatrix, C., Thebault, J. and Morselli, P., 1980. Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in man. *Acta Cardiologica*, 35(1), 35-45.
- Rustin, M. H. A., Newton, J. A., Smith, N. P. and Dowd, P. M., 1989. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *British Journal of Dermatology*, 120(2), 267-275.
- Sahiner, N. and Ilgin, P., 2010. Soft core-shell polymeric nanoparticles with magnetic property for potential guided drug delivery. *Current Nanoscience*, 6(5), 483-491.
- Sakallıoğlu, H., 2013. Manyetik nanopartiküller üzerine desteklenmiş Schiff bazı türevi metal komplekslerinin sentezleri ve katalitik etkinliklerinin incelenmesi. . Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Sarıbuğa, S., 2014. Manyetik nanopartiküllerin analitik incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.

- Sartippour, M. R., De Leon, E., Rubio, R. and Brooks, M. N., 2003. The effect of commonly used drugs on angiogenesis. *Anticancer research*, 23(1A), 231-234.
- Sayılı, G., 2020. Biyobozunur polimerden ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanması, karakterizasyonu ve biyoteknolojik uygulamaları. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Fiziksel Kimya Bilim Dalı.
- Sayin, K., Kariper, S. E., Sayin, T. A. and Karakaş, D., 2014. Theoretical spectroscopic study of seven zinc (II) complex with macrocyclic Schiff-base ligand. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 133, 348-356.
- Schiff, L. I., 1949. *A Textbook of Quantum Mechanics*. McGraw-Hill Book Company.
- Seitelberger, R., Hannes, W., Gleichauf, M., Keilich, M., Christoph, M. and Fasol, R., 1994. Effects of diltiazem on perioperative ischemia, arrhythmias, and myocardial function in patients undergoing elective coronary bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 107(3), 811-821.
- Selimoğlu, M. N., 2012. Periferik sinir yaralanmalarında kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte sigara dumanı maruziyetinin sinir iyileşmesine olan etkisinin araştırılması. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık.
- Selvamani, V., 2019. Stability studies on nanomaterials used in drugs. In *Characterization and biology of nanomaterials for drug delivery* (pp. 425-444). Elsevier.
- Sewerynek, E., Abe, M., Reiter, R. J., Barlow-Walden, L. R., Chen, L., McCabe, T. J., Roman, L. J. and Diaz-Lopez, B., 1995. Melatonin administration prevents lipopolysaccharide-induced oxidative damage in phenobarbital-treated animals. *Journal of cellular biochemistry*, 58(4), 436-444.
- Shaik, M. R., Korsapati, M. and Panati, D., 2012. Polymers in controlled drug delivery systems. *International journal of pharma sciences*, 2(4), 112-116.
- Shojaei, T. R. and Azhari, S., 2018. Fabrication, functionalization, and dispersion of carbon nanotubes. In *Emerging Applications of Nanoparticles and Architecture Nanostructures* (pp. 501-531). Elsevier.
- Sholl, D. S., Steckel, J. A., Aydın, S. and Körözlü, N., 2012. Yoğunluk fonksiyonel teorisi: Pratik bir Giriş. Nobel.
- Sica, D. A., 2006. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *Journal of Clinical Oncology*, 24(9), 1329-1331.
- Silverstein, R., Basseler, G. and Morill, C., 1981. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley, NewYork.
- Singh, A., Thotakura, N., Singh, B., Lohan, S., Negi, P., Chitkara, D. and Raza, K., 2019. Delivery of docetaxel to brain employing piperine-tagged PLGA-aspartic acid polymeric micelles: improved cytotoxic and pharmacokinetic profiles. *AAPS PharmSciTech*, 20, 1-9.
- Singh, B. N., Ellrodt, G. and Peter, C. T., 1978. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 15, 169-197.
- Skoog, D. A., Holler, F. J. and Nieman, T. A., 1998. *Principles of instrumental analysis* 5th edition. Saunders College Pub. Co.: Philadelphia.

- Somogyi, A., Albrecht, M., Kliems, G., Schafer, K. and Eichelbaum, M., 1981. Pharmacokinetics, bioavailability and ECG response of verapamil in patients with liver cirrhosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 12(1), 51-60.
- Souich, P. D., Lery, N., Lery, L., Varin, F., Boucher, S., Vézina, M., Pilon, D., Spénard, J. and Caillé, G., 1990. Influence of food on the bioavailability of diltiazem and two of its metabolites following the administration of conventional tablets and slow-release capsules. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 11(2), 137-147.
- Stepanovs, D., Jure, M., Gosteva, M., Popelis, J., Kiselovs, G. and Mishnev, A., 2016. Crystal structures and physicochemical properties of diltiazem base and its acetylsalicylate, nicotinate and L-malate salts. *CrystEngComm*, 18(7), 1235-1241.
- Stys, P. K., Ransom, B. R. and Waxman, S. G., 1990. Effects of polyvalent cations and dihydropyridine calcium channel blockers on recovery of CNS white matter from anoxia. *Neuroscience letters*, 115(2-3), 293-299.
- Suchanek, W. L., Byrappa, K., Shuk, P., Riman, R. E., Janas, V. F. and TenHuisen, K. S., 2004. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical–hydrothermal method. *Biomaterials*, 25(19), 4647-4657.
- Sue, K., Suzuki, M., Arai, K., Ohashi, T., Ura, H., Matsui, K., Hakuta, Y., Hayashi, H., Watanabe, M. and Hiaki, T., 2006. Size-controlled synthesis of metal oxide nanoparticles with a flow-through supercritical water method. *Green Chemistry*, 8(7), 634-638.
- Sütlü, A., 2008. BeO'nun çinko sülfür ve wurtzite fazlarının yapısal, elektronik ve titreşim özelliklerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Bölümü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Sweetman, S. C., 2005. Dose adjustment in renal impairment: response from Martindale: the Complete Drug Reference. *Bmj*, 331(7511), 292-293.
- Szabo, A. and Ostlund, N. S., 1996. *Modern Quantum Chemistry*. Dover Publication, New York, (3), 39.
- Şahan, Ş., 2013. Peptid/Protein Yapılı İlaçları Taşıyıcı Sistemlerinde Kullanılan Biyolojik Parçalanabilir Polimerler. Bitirme Tezi, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı.
- Şale, Y., 2015. Metolazone molekülünün yapısal parametrelerinin ve titreşimsel özelliklerinin deneysel ve teorik yöntemlerle analizi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziği Bilim Dalı.
- Şimşir, U., 2014. İzatoik anhidrit ve n-metilizatoik anhidrit yollarının analizi ve spektroskopik sonuçları hesapsal incelemelerle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı.
- Takahashi, K., Hirata, K., Tanaka, M., Shigemori, S., Sai, Y. and Nosaka, S., 1996. Anesthetic management of a child with pheochromocytoma using sevoflurane, diltiazem and continuous epidural blockade. *Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology*, 45(10), 1252-1255.
- Taneri, F., 1996. Uzayan etkili hazırlıkların hazırlanmasında ön hazırlık çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı.
- Taylor, G. I. and Ham, F. J., 1976. The free vascularized nerve graft: a further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plastic and reconstructive surgery*, 57(4), 413-426.

- Thijssen, J., 2007. Computational Physics. Cambridge University Press, Cambridge.
- Thomas, J. M. and Midgley, P. A., 2004. High-resolution transmission electron microscopy: the ultimate nanoanalytical technique. *Chemical communications*(11), 1253-1267.
- Titus, D., Samuel, E. J. J. and Roopan, S. M., 2019. Nanoparticle characterization techniques. In *Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles* (pp. 303-319). Elsevier.
- Tsolakidis, A., Shirley, E. L. and Martin, R. M., 2004. Electronic structure: Wide-band, narrow-band, and strongly correlated systems-Effect of coupling of forward-and backward-going electron-hole pairs on the static local-field factor of jellium (8. *Physical Review-Section B-Condensed Matter*, 69(3), 35104-35104.
- Tuna, Ş., 2020. İlaç taşıyıcı sistemler olarak manyetik Fe₃O₄ nanoparçacıkları içeren hibrit nanomalzeme hazırlanması ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı.
- Varis, T., Backman, J. T., Kivistö, K. T. and Neuvonen, P. J., 2000. Diltiazem and mibefradil increase the plasma concentrations and greatly enhance the adrenal-suppressant effect of oral methylprednisolone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 67(3), 215-221.
- Varsányi, G., Láng, L., Kovner, M. A. e. and Lempert, K., 1974. Assignment for vibrational spectra of seven hundred benzene derivatives. (No Title).
- Villiger, L., Casez, J., Takkinen, R. and Jaeger, P., 1993. Diltiazem stimulates parathyroid hormone secretion in vivo whereas felodipine does not. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 76(4), 890-894.
- Wagner, J. G., Rocchini, A. P. and Vasiliades, J., 1982. Prediction of steady-state verapamil plasma concentrations in children and adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 32(2), 172-181.
- Woodcock, B., Kraemer, N. and Rietbrock, N., 1986. Effect of a high protein meal on the bioavailability of verapamil. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 21(3), 337.
- Woodcock, B. G., Schulz, W., Kober, G. and Rietbrock, N., 1981. Direct determination of hepatic extraction of verapamil in cardiac patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(1), 52-56.
- Wu, L., Mendoza-Garcia, A., Li, Q. and Sun, S., 2016. Organic phase syntheses of magnetic nanoparticles and their applications. *Chemical reviews*, 116(18), 10473-10512.
- Xie, H.-H., Miao, C.-Y., Jiang, Y.-Y. and Su, D.-F., 2005. Synergism of atenolol and nitrendipine on hemodynamic amelioration and organ protection in hypertensive rats. *Journal of hypertension*, 23(1), 193-201.
- Xu, D., Wu, Y., Liao, Z.-X. and Wang, H., 2007. Protective effect of verapamil on multiple hepatotoxic factors-induced liver fibrosis in rats. *Pharmacological research*, 55(4), 280-286.
- Xu, J., Ma, L., Liu, Y., Xu, F., Nie, J. and Ma, G., 2012. Design and characterization of antitumor drug paclitaxel-loaded chitosan nanoparticles by W/O emulsions. *International journal of biological macromolecules*, 50(2), 438-443.
- Yaghi, O., Li, H. and Groy, T. L., 1997. A Molecular Railroad with Large Pores: Synthesis and Structure of Ni (4, 4 '-bpy) 2.5 (H₂O) 2 (ClO₄) 2 ⊖ 1.5 (4, 4 '-bpy) ⊙ 2H₂O. *Inorganic chemistry*, 36(20), 4292-4293.
- Yahşi, Y., 2010. Onno ve ono tipi Schiff baz ligandları kullanılarak elde edilen bazı yeni geçiş metali komplekslerinin sentezlenmesi, kristal yapılarının ve manyetik özelliklerinin

- incelenmesi. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Yavuz, M., 2018. Yoğunluk fonksiyonel teorisi ile bazı kristallerin elektronik ve titreşim özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Fizik Bilim Dalı.
- Yeung, P. K., Mosher, S. J., Klassen, G. A. and McGilveray, I. J., 1991. Stability of diltiazem and its metabolites in plasma during storage. *Therapeutic drug monitoring*, 13(4), 369-374.
- Yiğit, N., 2021. Organik boya esaslı güneş pilleri için fenazın tabanlı aday organik boyaların kuantum kimyasal hesaplamaları. Yüksek Lisans Tezi, Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri Ana Bilim Dalı.
- Yıldırım, N., 2009. Bakır oksit/titanyum dioksit heteroeklem yapıların elektriksel ve optiksel özelliklerinin incelenmesi.
- Yılmaz, F., 2011. Bazı Imidazol Türevlerinin Metal Kompleksleri Üzerine Yapılan Kuantum Kimyasal Hesaplamalar. Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yılmaz, S., 2019. Gemsitabin yüklü SPION-PLGA nanoparçacıklar : Sentezi, karakterizasyonu, radyoışaretlenmesi ve in vitro çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı, Nükleer Uygulamalar Bilim Dalı.
- Yoshida, M. I., Gomes, E. C. L., Soares, C. D. V., Cunha, A. F. and Oliveira, M. A., 2010. Thermal analysis applied to verapamil hydrochloride characterization in pharmaceutical formulations. *Molecules*, 15(4), 2439-2452.
- Yücel, İ., 2018. Kusurlu ve katkılı KTaO₃ bileşiklerinin yapısal, elektronik ve optik özelliklerinin yoğunluk fonksiyonel teorisi ile incelenmesi. Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Yükçü, S. A., 2020. Çok elektronlu atom ve moleküllerin enerji hesaplamalarında gerekli olan bazı yükler integraller. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı, Atom ve Molekül Fiziği Bilim Dalı.
- Yüksektepe, Ç., 2009. Bazı imidazol, tiyazol ve schiff bazlı bileşiklerin kristal yapılarının x-ışını ve hesaplamalı yöntemlerle belirlenmesi. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Ana Bilim Dalı.
- Zeytunlu, M., Korkut, M., Akgün, E., Firat, O., Aynaci, M., İçöz, G., Kiliç, M., Ersin, S. and ÖZÜTEMİZ, Ö., 2004. The comparative effects of calcium channel blockers in an experimental colitis model in rats. *Turk J Gastroenterol*, 15(4), 243-249.
- Zhang, N., Chen, F. and Wu, X., 2015. Global optimization and oxygen dissociation on polyicosahedral Ag₃₂Cu₆ core-shell cluster for alkaline fuel cells. *Scientific reports*, 5(1), 11984.
- Zhou, X. and Thompson, G., 2009. Electron and photon based spatially resolved techniques. In *Shreir's Corrosion*. Elsevier BV.
- Zsigmondy, R. and Scherrer, P., 1912. Bestimmung der inneren Struktur und der Größe von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen. *Kolloidchemie Ein Lehrbuch*, 387-409.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Sümeyra CAN
Doğum tarihi:
Doğum Yeri:
Uyruğu:
Adres:
Tel:
E-mail:
Eğitim
Lise:
Lisans: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Yüksek lisans: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Tezden Üretilmiş Yayınlar
Çınar, M., Can, S., Barış, Ö., Demirci, Ç.E., 2023. Diltiazem and Verapamil: Combined Experimental and Computational Approaches to Structural and Spectroscopic Characterization, Journal of Molecular Structure, 136712. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136712 .