

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN MODELLENMESİ VE
TASARLANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mervenaz ŞAHİN

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre ÖREN

AĞUSTOS 2018

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

.....
Prof. Dr. Osman EROĞUL
Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesinin tüm gereksinimlerini sağladığını onaylarım.

.....
Prof. Dr. Osman EROĞUL
Anabilimdalı Başkanı

TOBB ETÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 161711025 numaralı Yüksek Öğrencisi **Mervenaz ŞAHİN**'in ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "**KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN MODELLENMESİ VE TASARLANMASI**" başlıklı tezi **07.08.2018** tarihinde aşağıda imzaları olan jüri tarafından kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : **Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre ÖREN**
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Dr. Öğr. Üyesi Batur ERCAN**
Orta Doğu Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Fatih BÜYÜKSERİN
TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Mervenaz ŞAHİN

ÖZET

Yüksek Lisans

KONTROLLÜ İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNİN MODELLENMESİ VE TASARLANMASI

Mervenaz ŞAHİN

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre ÖREN

Tarih: Ağustos 2018

Günümüzde, kontrollü ilaç salımı yapabilen sistemlerin (ilaç molekülleri ile katkılanmış polimer tabanlı matrisler) tasarımı ve üretimi önemli bir bilimsel ve teknolojik araştırma konusu haline gelmiştir. Bu sistemlerin amacı; istenilen ilacın, vücutta istenilen bölgede, istenilen miktarda (terapötik) ve istenilen süre boyunca bulunmasını sağlamaktır. Bu tip ilaç salım sistemlerinin kullanımı konvansiyonel ilaçlara kıyasla birçok avantajlar içermektedir: Öncelikle, ağız yolu ile alınan konvansiyonel ilaçlarda ilaç moleküllerinin kan yolu ile vücudun her yerine iletilmesi (sistemik etki) sonucu karşılaşılan yan etkilerin kontrollü salım ile azaltılabileceği bilinmektedir. Buna ek olarak, ilacın tedavi dozunun ve tedavi süresinin ayarlanması bu tür sistemler ile çok daha kontrollü bir şekilde yapılabilmektedir. İstenilen kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarlanarak üretilebilmesi için bu sistemlerdeki ilaç salım kinetiğinin anlaşılması gerekmektedir. İlacın salım kinetiği, hastaya, vücutta uygulandığı bölgeye ve ilaç ve katkılandığı polimerin özelliklerine (türü, geometrisi, por yapısı, kristalleşme derecesi, moleküler ağırlığı, hidroliz hızı, su ve ilacın difüzyon katsayıları vb.) bağlıdır. İlaç salım kinetiğini kontrol eden mekanizmalar plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile

ayrılması, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyonu sonucu plazmaya geçişi ve vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olması şeklinde özetlenebilir. Bu tez kapsamında, bu dört ana mekanizma yukarıda bahsedilen parametreleri içeren diferansiyel denklemler ve uygun sınır koşulları ile tanımlanmıştır. Bu diferansiyel denklem sistemleri çeşitli sayısal yöntemler ile 3-boyutlu uzayda çözülmüş ve sonuçta bir simülasyon programı ortaya çıkarılmıştır. Geliştirilen bu program kullanılarak gerçekleştirilen simülasyonlar ile hem farklı sistem parametrelerinin salım kinetiğine etkileri hem de bu parametrelerin birbirleriyle olan etkileşimleri incelenmiştir. Sonuçlar, kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarımında kullanılacak haritalar (faz diyagramları) olarak ortaya konulmuştur. Bu tez kapsamında elde edilen bu haritaların kullanılması ile istenilen süre boyunca terapötik etki gösteren ilaç sistemleri (ilaç ve polimer), şekil, boyut ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarlarının uygun bir şekilde ayarlanması tasarlanabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kontrollü ilaç salım sistemleri, Modelleme, Difüzyon, Üçlü diyagramlar, Simülasyon.

ABSTRACT

Master of Science

MODELING AND DESIGN OF CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS

Mervenaz ŞAHİN

TOBB University of Economics and Technology
Institute of Natural and Applied Sciences Science Programme
Biomedical Engineering Programme

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Ersin Emre OREN

Date: August 2018

The design and production of controlled drug release systems (drug loaded polymer-based matrices) have become an important scientific and technological research topic. The purpose of these systems is to maintain the drug concentration within the therapeutic range for a desired period of time at a specific location. The use of this type of drug release system has several advantages over conventional drugs. Releasing drug molecules in a controlled manner allows us to maintain the drug concentrations within therapeutic range over extended periods, to diminish side effects caused by concentration extremes and repeated administrations, and to improve patient compliance. In spite of these potentials, the use of controlled drug release systems is limited due to lack of comprehensive understanding on the release kinetics. The release kinetics of the system depends on the metabolism rate of the patient, the type of the polymer loaded with drug (pore structure, degree of crystallization, molecular weight, rate of hydrolysis, diffusion coefficient of water and drug, etc.) and geometry. Within the scope of this thesis, the four main mechanisms of the drug release systems, which are the diffusion of drug molecules into the drug release system, hydrolysis of the

bonds between drug molecules and the polymer matrix, diffusion of freed drug molecules within the polymer matrix and their release to the plasma, have been described/modeled with the differential equations and appropriate boundary conditions. These differential equations were solved in 3D space with various numerical methods and a simulation program was developed. To understand the relative importance of various kinetic parameters numerous simulations have been carried out and the effect of different system parameters have been investigated. These results allow us to generate ternary diagrams among four main mechanisms. These ternary diagrams provide us to design the geometry and determine the initial drug load for a given set of drug-polymer matrix systems to sustain the desired therapeutic periods with reduced side effects.

Keywords: Controlled drug release systems, Modelling, Diffusion, Ternary diagrams, Simulation.

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca her konuda rehberlik eden, değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersin Emre ÖREN'e, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerine, destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma, takım olma ruhunun gücünü gördüğüm Biyonanotasarım Laboratuvarı'ndaki ekip arkadaşlarıma destekleri için çok teşekkür ederim. Ayrıca burs imkanları için TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xv
KISALTMALAR	xvii
SEMBOL LİSTESİ	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1 Tezin Amacı	2
1.2 İlaç Salım Sistemlerinin Çeşitleri	2
1.2.1 Anında salım.....	3
1.2.2 Rötarlı salım	4
1.2.3 Uzun süreli salım	4
1.2.4 Kontrollü salım	5
1.3 İlaç Salım Sistemlerinin Kullanım Alanları	5
1.3.1 Uzun süreli salım yapan lupron depolayan mikro parçacıklar, lupron depot®	5
1.3.2 Kanser tedavisinde kullanılan nanopartiküller, doxil®	6
1.3.3 Transdermal uygulamalı sistemler, duragesic®	6
1.3.4 Ağız yoluyla alınan osmotik basınç kontrollü sistem, oros®	6
1.3.5 İmplant edilen aktif sistemler	6
1.3.6 İmplant edilen pasif sistemler, vitrasert®	7
1.4 İlaç Salım Mekanizmaları.....	7
2. LİTERATÜR ÖZETİ	9
2.1 Deneysel Çalışmalar	10
2.2 Teori ve Matematiksel Modelleme	16
2.2.1 Analitik modeller	17
2.2.2 Sayısal modeller	22
3. MATEMATİKSEL MODEL VE SAYISAL YÖNTEM	27
3.1 Salım Kinetiğini Kontrol Eden Yönetici Diferansiyel Denklemler.....	27
3.1.1 Suyun Polimer Matris İçine Difüzyonu.....	28
3.1.2 Hidroliz.....	28
3.1.3 İlacın Polimer Matris İçindeki Difüzyonu.....	29
3.1.4 Metabolizma	29
3.2 Geliştirilen Diferansiyel Denklemler ve Sayısal Çözümleri	30
3.3 Sayısal Çözüm İçin Gerekli Parametrelerin Optimizasyonu	37
4. SİMÜLASYON SONUÇLARI VE YORUMLAR	41
4.1 Suyun Difüzyon Katsayısının Etkisinin İncelenmesi	47
4.2 Hidroliz Katsayısının Etkisinin İncelenmesi	55

4.3 İlaç Difüzyon Katsayısının Etkisinin İncelenmesi	64
4.4 Metabolizma Katsayısının Etkisinin İncelenmesi	72
4.5 Sistemin Boyutunun Etkisinin İncelenmesi.....	79
4.6 Sistem Geometrisinin (En-Boy Oranının) Etkisinin İncelenmesi	86
4.7 Başlangıçta Yüklenen İlaç Miktarının Etkisinin İncelenmesi	89
4.8 Örnek Tasarım Sistemleri	94
4.8.1 Geciktirilmiş Yüksek Terapötik Etkili Salım Sistemi Tasarımı	94
4.8.2 Hemen Etki Eden ve Yeterli Terapötik Etki Sağlayan Salım Sistemi Tasarımı	95
4.8.3 Uzun Süreli Terapötik Etki Sağlayan Yüksek Terapötik Yoğunluk Faktörlü Sistem Tasarımı.....	96
4.8.4 Zehirli Etkiye Sebep Olduğu Bilinen Sistemin Terapötik Etki Sağlayan Bir Sistem Olarak Tekrar Tasarlanması	96
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	99
KAYNAKLAR.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	109

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1:	Konvansiyonel ilaç kullanımının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	3
Şekil 1.2:	Ani salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	3
Şekil 1.3:	Rötarlı salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	4
Şekil 1.4:	Uzun süreli salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	4
Şekil 1.5:	Kontrollü salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	5
Şekil 2.1:	Kontrollü ilaç salım sistemlerinin içerdiği mekanizmalar ve parametreler (Fredenberg ve diğ., 2011).	9
Şekil 2.2:	Farklı difüzyon katsayılarına sahip ilaçların salım profilleri (Borgquist ve diğ., 2006).	13
Şekil 2.3:	Sıfırıncı dereceden salım modelinin salım profili.	17
Şekil 2.4:	Birinci dereceden salım modelinin salım profili.	18
Şekil 2.5:	Higuchi modelinin salım profili.	18
Şekil 2.6:	Hixson-Crowell modelinin salım profili.	19
Şekil 2.7:	Korsmeyer-Peppas modelinin salım profili.	20
Şekil 2.8:	Hopfenberg modelinin salım profili.	21
Şekil 2.9:	Weibull modelinin salım profili.	21
Şekil 3.1:	Polimer matrisin içinde bulunan bir noktadaki konsantrasyonun hesaplanması için konsantrasyon değerlerinin bilinmesi gereken 6 noktanın gösterimi.	32
Şekil 3.2:	(a) Polimer matrisin köşesinde bulunan noktanın tanımsız komşularının gösterimi. (b) Polimer matrisin yüzeyinde bulunan noktalar için tanımsızlıkların gösterimi.	33
Şekil 3.3:	Hidrolizin genel mekanizması.	34
Şekil 3.4:	Simülasyon programının akış şeması.	37
Şekil 3.5:	Zamanda ve konumda kesikli hale getirilmiş olan sistemde optimal ve değerlerinin bulunması için yapılan simülasyonların sonuçları.	38
Şekil 4.1:	Kandaki ilaç miktarının zamana göre değişiminin incelenmesi. Kırmızı eğri ilaç sistemi içerisinde kalan ilaç miktarını, mavi eğri vücuda geçen ilaç miktarını ve yeşil eğri kandaki ilaç miktarını ifade etmektedir.	42
Şekil 4.2:	Metabolizma hızının artması (a-d) ile kandaki ilaç miktarının zamana göre değişimi.	44
Şekil 4.3:	Üçlü diyagramın köşelerinin ve kenarlarının gösterimi ve ifadesi.	46

Şekil 4.4:	Suyun difüzyon katsayısının artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	47
Şekil 4.5:	Suyun difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.	48
Şekil 4.6:	Suyun difüzyon hızının () en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	49
Şekil 4.7:	Suyun difüzyon hızının () en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	51
Şekil 4.8:	Suyun difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.	54
Şekil 4.9:	Hidroliz hızının artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	56
Şekil 4.10:	Hidroliz katsayısının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.	57
Şekil 4.11:	Hidroliz hızının () en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	60
Şekil 4.12:	Hidroliz hızının () en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	61
Şekil 4.13:	Hidroliz hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.	64
Şekil 4.14:	İlacın difüzyon hızının artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	65
Şekil 4.15:	İlacın difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.	65
Şekil 4.16:	İlaç moleküllerinin difüzyon hızının () en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	66
Şekil 4.17:	İlaç moleküllerinin difüzyon hızının () en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	67
Şekil 4.18:	İlacın difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.	71
Şekil 4.19:	Metabolizma hızının artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.	72

Şekil 4.20:	Metabolizma katsayısının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.....	73
Şekil 4.21:	Metabolizma hızının () en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. . (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	74
Şekil 4.22:	Metabolizma hızının () en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. . (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	75
Şekil 4.23:	Metabolizma hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.	78
Şekil 4.24:	Sistem boyutunun 1.67x1.67x1.67 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 30x30x30 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250).....	79
Şekil 4.25:	Sistem boyutunun 3.34x3.34x3.34 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 64x64x64 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	81
Şekil 4.26:	Sistem boyutunun 4.13x4.13x4.13 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 80x80x80 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	82
Şekil 4.27:	Sistem boyutunun 1.67x1.67x1.67 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 30x30x30 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=25.7). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	84
Şekil 4.28:	Sistem boyutunun 3.34x3.34x3.34 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 64x64x64 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	85
Şekil 4.29:	Sistem boyutunun 4.13x4.13x4.13 olduğu, dx=0.04918 adım aralığı ile her zaman aralığında 80x80x80 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=488.2). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.	86

- Şekil 4.30: Sistem boyutunun 2x2x2 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 40x40x40 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=64.13. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları..... 87
- Şekil 4.31: Sistem boyutunun 1x1x8 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 20x20x162 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=64.13). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları. 88
- Şekil 4.32: Düşük miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=125, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları. 90
- Şekil 4.33: Orta seviyede ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları. 91
- Şekil 4.34: Yüksek miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=375, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları. 92
- Şekil 4.35: Yüksek miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=500, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları. 93
- Şekil 4.36: Geciktirilmiş yüksek terapötik etki sağlayan sistemin salım profili. 95
- Şekil 4.37: Hemen etki eden ve yüksek terapötik etki sağlayan sistemin salım profili. 95
- Şekil 4.38: Uzun süreli terapötik etki sağlayan yüksek terapötik yoğunluk faktörlü sistemin salım profili. 96
- Şekil 4.39: Zehirli etki gösteren bir simülasyon profili. 97

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1:	Progesterone molekülü için iki farklı ortamdaki difüzyon hızlarının ve akıplarının değerleri (Colin G. Pitt; A. Robert Jeffcoat; Ruth A. Zweidinger; Anton Schindler).....	13
Tablo 3.1:	Konumun kesikli hale getirilmesi sonucu oluşan düğüm sayılarının optimizasyonu.	39
Tablo 4.1:	Suyun difüzyon hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	50
Tablo 4.2:	Suyun difüzyon hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	51
Tablo 4.3:	Hidroliz hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.....	58
Tablo 4.4:	Hidroliz hızının minimum olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	59
Tablo 4.5:	İlaç moleküllerinin difüzyon hızının yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	68
Tablo 4.6:	İlaç moleküllerinin difüzyon hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	68
Tablo 4.7:	Metabolizma hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.	74
Tablo 4.8:	Metabolizma hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.....	75

Tablo 4.9:	Küçük boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	80
Tablo 4.10:	Orta boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	81
Tablo 4.11:	Büyük boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	82
Tablo 4.12:	Sistemin boyutunun görece küçük olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	84
Tablo 4.13:	Sistemin boyutunun ideal olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	85
Tablo 4.14:	Sistemin boyutunun görece büyük olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	86
Tablo 4.15:	Sistemin geometrisinin küp olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	88
Tablo 4.16:	Sistemin geometrisinin dikdörtgenler prizması olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	89
Tablo 4.17:	Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	90
Tablo 4.18:	Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının orta seviyede olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	92
Tablo 4.19:	Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	93
Tablo 4.20:	Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.	94

KISALTMALAR

FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
PGA	: Poli glikolik asit
PLGA	: Poli laktik-glikolik asit
IDL	: Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı
GPC	: Jel geçirgenlik kromatografisi
WAXD	: Wide angle X-Ray Diffraction
SAXS	: Small angle X-Ray Scattering
DB	: Kandaki ilaç konsantrasyonu
ΔH	: Hidroliz olan ilaç miktarı
ΔM	: Metabolize olan kandaki ilaç miktarı
IDL	: Başlangıçta ilaç taşıyıcı sisteme yüklenen ilaç miktarı
tf	: Simülasyonun devam edeceği süre (t_{final})
TIF	: Terapötik yoğunluk faktörü (Therapeutic Intensity Factor)
MTC	: Maksimum tolere edilebilen konsantrasyon değeri
MEC	: Minimum efektif konsantrasyon

SEMBOL LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış olan simgeler açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
J	Difüzyon akısı
M	Kütle
A	Difüzyonun gerçekleştiği kesit alanı
t	Difüzyonun gerçekleştiği süre
l	İlaç sisteminin x ekseninde bulunan uzunluğu
w	İlaç sisteminin y ekseninde bulunan uzunluğu
h	İlaç sisteminin z ekseninde bulunan uzunluğu
L	İlaç sisteminin x ekseninde bulunan düğümcük sayısı
W	İlaç sisteminin y ekseninde bulunan düğümcük sayısı
H	İlaç sisteminin z ekseninde bulunan düğümcük sayısı
Δt	Zamandaki diferansiyel parça
Δx	Konumun x eksenindeki diferansiyel parça
Δy	Konumun y eksenindeki diferansiyel parça
Δz	Konumun z eksenindeki diferansiyel parça
$C_{ilaç}^b$	Polimer matris içerisindeki bağlı ilaç konsantrasyonu
$C_{ilaç}^s$	Polimer matris içerisindeki serbest ilaç konsantrasyonu
C_{su}	Su konsantrasyonu
C_{DB}	Kandaki ilaç moleküllerinin konsantrasyonu
HR	Hidroliz hızı
MR	Metabolizma hızı
D_{su}	Suyun polimer matris içerisindeki difüzyon katsayısı
$D_{ilaç}^s$	İlacın (serbest) polimer matris içerisindeki difüzyon katsayısı
$C_{E/T}$	Kullanılan ilaç molekülüne ait kandaki terapötik etki seviyesi
t_a	İlaçtan terapötik etki alınmaya başlanan zaman
t_b	İlaçtan terapötik etki alınan en son zaman

1. GİRİŞ

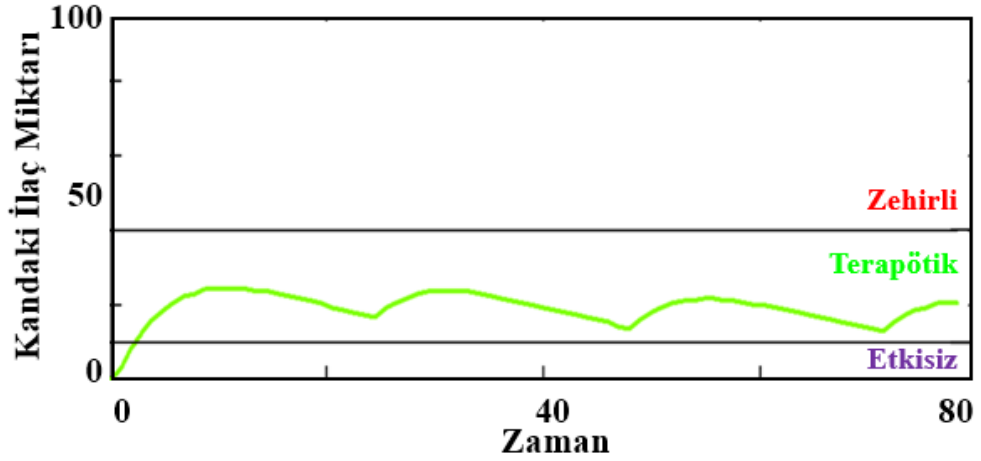
Günümüzde, hastalıkların tedavisinde tekrarlı doz alımlı konvansiyonel ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların aralıklı dozlar ile alımı kandaki ilaç miktarında dalgalanmalara sebep olarak tedavide gecikmeye veya vücutta toksik etkiye yol açabilmektedir. Buna ek olarak, kullanılan konvansiyel ilaçlar vücutta etki etmesi gereken bölgeden (hedef bölge) başka dokulara da ulaşarak yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu ilaç sistemlerinin dezavantajlarından dolayı, kontrollü ilaç salımı yapabilen sistemlerin (ilaç molekülleri ile katkılanmış polimer tabanlı matrisler) tasarımı ve üretimi önemli bir bilimsel ve teknolojik araştırma konusu haline gelmiştir. Bu sistemlerin amacı; istenilen ilacın, vücutta istenilen bölgede, istenilen miktarda (terapötik) ve istenilen süre boyunca bulunmasını sağlamaktır. Bu tip ilaç salım sistemlerinin kullanımı konvansiyonel ilaçlara kıyasla birçok avantaj içermektedir. Özellikle, ağız yolu ile alınan konvansiyonel ilaçlarda ilaç moleküllerinin kan yolu ile vücudun her yerine iletilmesi (sistemik etki) sonucu karşılaşılan yan etkilerin kontrollü salım ile azaltılabileceği bilinmektedir. Buna ek olarak, ilacın tedavi dozunun ve süresinin ayarlanması bu sistem ile çok daha kontrollü bir şekilde yapılabilmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde ilacın salım kinetiğinin, polimer matrisin (kompozisyon, molekül ağırlığı, kristallik derecesi ve gözenekliliği, büyüklüğü ve şekli vb.) ve ilacın (difüzyon katsayısı, moleküler yapısı, yükleme miktarı, hidroliz mekanizması vb.) özellikleri ile uygulandığı bölgenin (pH, sıvı erişimi vb.) durumuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi birikimine rağmen, tüm bu etkenlerin ilaç salım kinetiği üzerindeki kolektif etkisi halen tam olarak anlaşılammıştır. İstenilen kontrollü ilaç salım sistemlerinin tasarlanarak üretilebilmesi için bu sistemlerdeki ilaç salım kinetiğinin anlaşılması büyük önem taşımaktadır. İlaç salım kinetiğinin anlaşılabilmesi ile kişiye özel ihtiyaçlara göre kontrollü salım yapan sistemler tasarlanabilecektir.

1.1 Tezin Amacı

Bu tezin temel amacı, hastaya ve tedaviye özgü kontrollü ilaç sistemlerinin üretilebilmesi için gerekli ilaç salım kinetiğine etki eden parametrelerin ve mekanizmaların matematiksel modellemeler ile incelenerek ortaya çıkarılmasıdır. Bu amaçla öncelikle sistemi kontrol eden parametreler belirlenmiş, bu parametrelerin ilaç salım hızına etkileri diferansiyel denklemler halinde modellenmiş ve geliştirilen denklemler sayısal çözümlene yöntemleri ile çözümlenerek bilgisayar simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada gerçekleştirilen simülasyonlar ile farklı parametrelerin etkileri bir arada incelenmiş olup tedavinin amacına uygun ilaç salım sisteminin üretilebilmesi için sistemin büyüklüğünün ve yüklenecek ilacın miktarının nasıl ayarlanması gerektiğine dair yol gösterici bilgiler ortaya çıkarılmıştır.

1.2 İlaç Salım Sistemlerinin Çeşitleri

İlaç salım sistemleri, terapötik etki sağlayacak farmasötiklerin vücuda alımı olarak tanımlanmaktadır (Tiwari ve diğ., 2012). İlaç vücutta, kan yoluyla uygulanması sonucu sistemik ya da belirli bir bölgeye yapılan uygulama ile lokal etki sağlayabilmektedir. Konvansiyonel ilaçlar hap, krem, bukkal vb. gibi uygulama yöntemleriyle kullanılmaktadır. Fakat bu ilaçların kullanımı vücutta sistemik toksisite gibi birçok yan etkiye sebep olabilmektedir. İlacın gerekli bölgeler haricindeki bölgelere de iletimi hem yeterli ilaç miktarının etki etmesi istenen bölgeye ulaşamamasına hem de ilacın etki etmemesi gereken yerlere etki etmesiyle sistemik toksisiteye sebep olabilir. Ayrıca, bu ilaçlar vücuda alındığında hızlı bir şekilde vücuttan atımı gerçekleşebilir ve gerekli terapötik etki sağlanamayabilir. İlaç konsantrasyonunu kanda belli bir terapötik etki sağlayacak seviyede tutmak için konvansiyonel ilaçların sık doz alımları ile kullanılması gerekmektedir. Bu sık alımlar kandaki ilaç konsantrasyonunun toksik seviyeye çıkmasına sebep olabilmektedir (Coelho ve diğ., 2010). Şekil 1.1’de görüldüğü gibi konvansiyonel ilaçların kısa süreli etkilerinden dolayı sık alımları kandaki ilaç seviyesinde dalgalanmalara sebep olmaktadır.

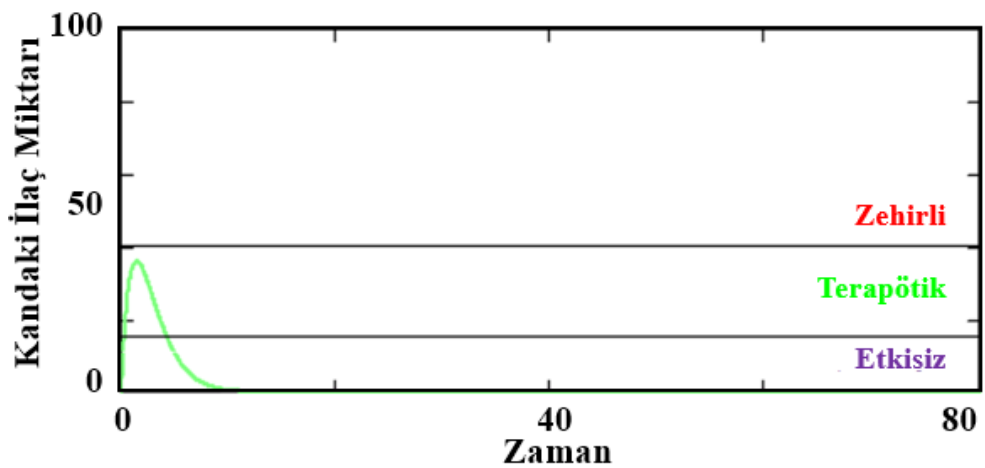


Şekil 1.1: Konvansiyonel ilaç kullanımının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

Konvansiyonel ilaçların dezavantajlarından dolayı tedaviler için kullanılacak alternatif ilaç sistemleri geliştirilmektedir. Geliştirilen ve geliştirilmekte olan bu ilaç sistemleri uzun süreli, rötarlı ve kontrollü salım yapabilen sistemleri kapsamaktadır. Bu sistemlerden salınan ilaç miktarı ve süresi kontrol edilerek hastalarda minimum ya da daha az yan etkiye sebep olması hedeflenmektedir.

1.2.1 Anında salım

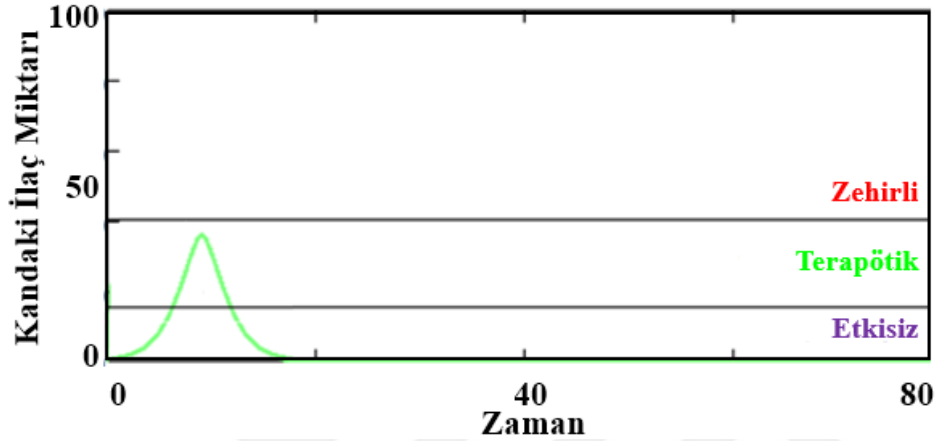
Hızlı çözünme özelliğine sahip ilaçların salımı ile kan konsantrasyonunda ani bir artış görülür. Ani salım sağlayan tabletler hızla parçalanır ve bu şekilde farmasötikler hızlı bir şekilde salınır. Ani salımın kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi 'de görülmektedir.



Şekil 1.2: Ani salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

1.2.2 Rötarlı salım

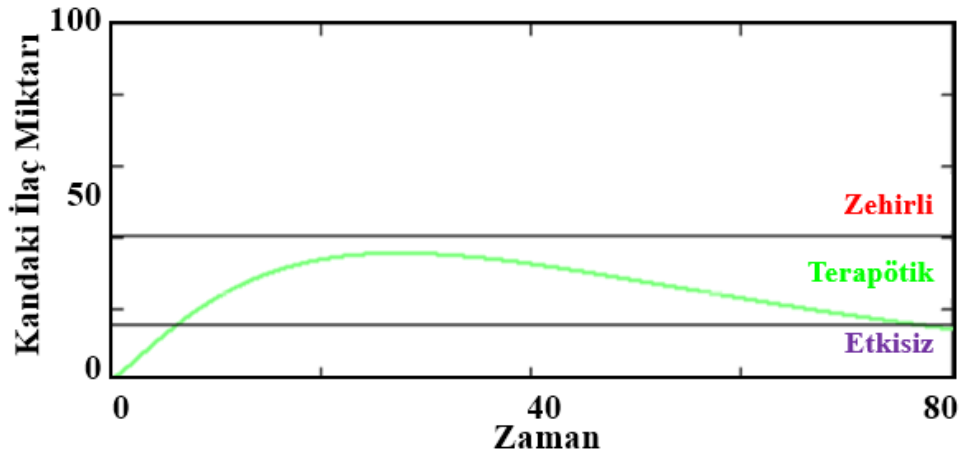
Hemen parçalanıp vücuda salınmayan ilaçlar gecikmiş davranış gösterir (Şekil 1.3). Bir örnek olarak, kan basıncının gece yarısı sırasında düşük olması ve uyanmadan hemen önce yükselmesi yüzünden uykudan önce alınan geciktirilmiş salım sistemleri miyokardiyal enfarktüs, felç ve ani kardiyak ölümleri önleyebilir (Dadarwal ve diğ., 2011).



Şekil 1.3: Rötarlı salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

1.2.3 Uzun süreli salım

Uzun süreli salım, ilacın belirli bir süre boyunca salınması için kullanılır. Bu sistem, kandaki ilaç konsantrasyonunu terapötik aralıkta tutmak için verilmesi gereken ilaç miktarını optimize eder. Şekil 1.4'te bahsedilen ilaç sisteminin kullanımı, ilaç konsantrasyonunun uzun bir süre boyunca terapötik aralıkta kalmasını sağlayabilmektedir. Bu ilaç sistemi, ilaç kullanım doz sıklığını azaltabilir ve hastalar için kolaylık sağlayabilir.

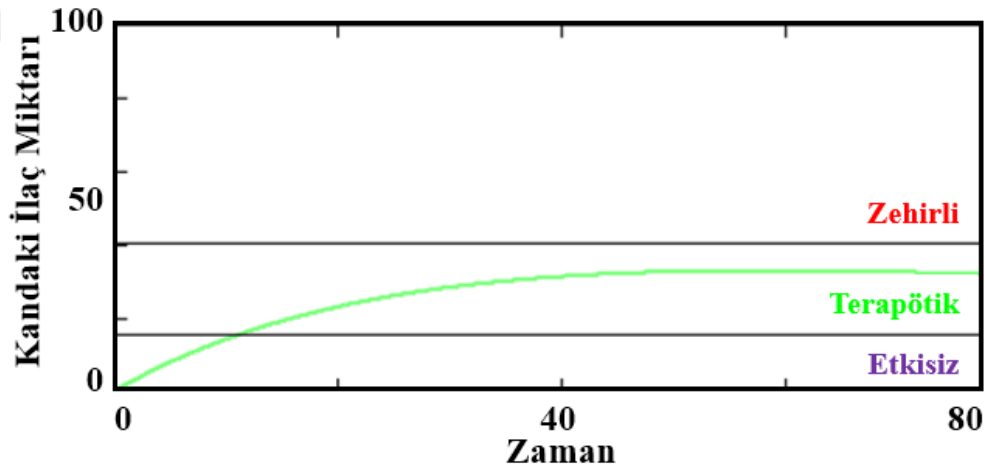


Şekil 1.4: Uzun süreli salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

1.2.4 Kontrollü salım

Kontrollü salım sistemi, istenilen bir süre boyunca önceden belirlenmiş bir hız ile ilacın salımını gerçekleştirmektedir. Genellikle, sıfırıncı dereceden salım yapan yani ilaç salım hızının sabit olduğu sistemler zamanla değişmeyen/sabit miktarda ilaç salımı gerçekleştirir. Bu sistemin kullanılması ile salım hızı bilindiğinde kandaki anlık ilaç konsantrasyonu tahmin edilebilmektedir.

Şekil 1.5'te kontrollü salım sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonu üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu sistemin kullanılması ile kandaki ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalar meydana gelmez ve bu durum ilaç konsantrasyonunun toksik ve etkisiz bölgelerde seyretmesinin önüne geçer.



Şekil 1.5: Kontrollü salım yapan ilaç sisteminin kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

1.3 İlaç Salım Sistemlerinin Kullanım Alanları

Günümüzde ilaç salım sistemleri, var olan ve halen geliştirilmekte olan farmasötik moleküllerin kullanım amacına uygun olarak salım yapması için geliştirilmeye devam etmektedir. Farklı kullanım amaçları doğrultusunda tasarlanmış ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (The U.S. Food and Drug Administration (FDA)) onayı almış ilaç sistemlerine aşağıda değinilmiştir.

1.3.1 Uzun süreli salım yapan lupron depolayan mikro parçacıklar, lupron depot®

Lupron Depot® sistemi, leuprolide hormonunun PLGA mikroküresine yüklenmesi ile elde edilmiş bir sistemdir. Bu hormon, prostat kanseri, çocuklarda erken büyüme ve rahim içi dokunun vücudun başka kısımlarında görülmesinin sebep olduğu

endometriyozis hastalığı için kullanılmaktadır. 1980'li yıllarda enjeksiyon yöntemi ile uygulanan bu hormon, hastalara tedavi kolaylığı sağlaması açısından uzun süreli salım yapması için mikro parçacıklarının içinde depo haline getirilerek FDA onayı aldıktan sonra kullanılmaya başlanmıştır (Anselmo ve Mitragotri, 2014).

1.3.2 Kanser tedavisinde kullanılan nanopartiküller, doxil®

2014 yılındaki bir veriye göre, nano parçacıklar üzerine yapılan araştırmalar sonucu 10 yılda 25 bin yayın yapıldığı belirtilmiştir ve bu çalışmaların çoğu kanser üzerine odaklıdır. Anti-kanser ilaçları üzerine yapılan araştırma sayısının çok olmasının sebebi, bu ilaçların sadece kanserli bölgeye hedefli olarak uygulanmasının istenmesidir. Hedefli uygulamalar sonucu vücutta diğer bölgelerde kanser ilacının etkisinin yan etkiye sebep olmaması hastalığın tedavisi için önemli kıstaslardan biridir. Ayrıca, nanopartiküllü sistemin kullanılması ile 10 saatlik yarı ömrü olan Doxorubicin ilacının ilaç salım sistemi haline getirilmesi ile sistemin 45 saatlik yarı ömre sahip olması sağlandığı belirtilmiştir (Anselmo ve Mitragotri, 2014).

1.3.3 Transdermal uygulamalı sistemler, duragesic®

Ağrı kesici özelliğe sahip olan Fentanyl molekülü, deri yüzeyine tutturulabilir (patch) bir forma getirilerek 3 gün boyunca salım yapabilir bir sistem haline getirilmiştir. Bu salım sistemi kronik ağrıların azaltılması için kullanılmaktadır.

1.3.4 Ağız yoluyla alınan osmotik basınç kontrollü sistem, oros®

Ağız yoluyla alınan ilaç molekülleri midedeki asidik ortamda vücutta terapötik etkiye sebep olamadan etkinliğini hızlı bir şekilde kaybetmektedir. Buna çözüm getirebilmek için ilaç molekülleri yarı geçirgen bir zar içine konulmuştur. Osmotik basınç ile bu zardan içeri giren su ilacın salımını sağlayacaktır. Bu sistemdeki kontrollü salım, ilacın osmotik özelliğine ve tasarım parametrelerine bağlıdır (Anselmo ve Mitragotri, 2014).

1.3.5 İmplant edilen aktif sistemler

İmplantasyonu yapılan aktif sistemlerin ilaç salımı yapması uyarana bağlıdır. Bu sistemlerin aktif hale gelmesi için manuel aktivasyondan optik aktivasyona kadar uzanan çeşitli uyarınların uygulanması gerekmektedir.

1.3.6 İmplant edilen pasif sistemler, vitrasert®

İmplantasyonu yapılan pasif ilaç sistemlerinde ilacın salımı, sistemi oluşturan malzeme özelliklerine bağlıdır. Salımı gerçekleşecek ilaç miktarı difüzyon ve osmoz hızları ile ayarlanabilmektedir. Pasif salım yapan sistemlerdeki salım; ilacın çeşidi, ilaç yüklemesinin yapıldığı membranın malzeme özellikleri ve sistemin boyu olmak üzere sistem parametrelerinin kombinasyonuna bağlıdır (Anselmo ve Mitragotri, 2014).

1.4 İlaç Salım Mekanizmaları

Literatürde, ilaç salım sistemlerinde baskın olan mekanizmalarca kontrol edilen sistemler sınıflandırılması yapıldığında difüzyon, ozmos, şişme, degradasyon ve uyaran kontrollü olmak üzere çeşitli mekanizmaların ağırlıklı etki ettiği ilaç salım sistemleri bulunmaktadır (Lee ve Yeo, 2015). Difüzyon kontrollü salım sistemleri kapsül tipinde rezervuara ilaç yüklenmesi ya da merkezde bulunan ilaçların dışının polimerik bir yapıyla çevrelenmesi gibi sistemleri içermektedir. Bu sistemlerde ilacın difüzyonunu sağlayan ana kuvvet sistemin içi ve dışı arasındaki ilaç konsantrasyon farkıdır. Bazı sistemlerde, sistemin dışında difüzyon bariyeri görevi gören bir yüzey olmadığından bu sistemler sulu ortama konulduğunda başlangıçta hızlı bir salım yaptıkları da bu çalışmada belirtilmiştir. Ozmos kontrollü salımda sistemin dışında yarı geçirgen bir polimerik zar olduğu ve su moleküllerinin ilaç yoğunluğunun az olduğu yerden çok olduğu bölgeye giderek salım profilini etkilediği belirtilmiştir. Camsı hidrofilik bir polimer sistemi kullanıldığında ise sistemin su alması sonucu sistemde şişme meydana gelir ve bu mekanizma baskın gelebilir. Bu durumda, suyun difüzyon hızı ve polimer zincirlerinin ayrışma hızı ilaç salım hızını etkileyen faktörler olarak görev almaktadır (Peppas ve diğ., 2000). Degradasyon kontrollü salım yapan sistemlerde biyodegradasyona uğrayan polimerlerin kullanılması ile polimer zincirinin hidroliz ve enzimatik reaksiyonlarla kırıldığı belirtilmiştir.



kompozisyonuna (Pitt ve diğ., 1979) (Beck, 1983) & camsı geçiş sıcaklığına, başlangıçta yüklenen ilaç miktarına bağlı olduğu belirtilmiştir (Charlier ve diğ., 2000). Ayrıca, biyobozunabilir gözenekli matris yapılarından ilaç salımının difüzyon ve erozyon mekanizmalarının bir arada olduğu bir model tasarlanarak yapılan çalışmalar sonucunda, polimerin erozyon hızının, ilaç moleküllerinin efektif difüzyon katsayısının ve gözenek uzunluğunun & çapının ilaç salımını önemli ölçüde etkilediğini belirtmişlerdir (Lemaire, Bélair, & Hildgen,2003).

Literatürde ilaç salım sistemini oluşturan mekanizmalar ve parametrelerin etkilerinin anlaşılması için yapılan çok sayıda deneysel ve matematiksel modelleme çalışmaları mevcuttur. Aşağıda bu çalışmalar detaylı bir şekilde incelenmiştir.

2.1 Deneysel Çalışmalar

Literatürde, ilaç salım sistemine oto katalitik etki (Gleadall ve diğ., 2014) (Wang ve diğ., 2017) (Ford Versypt ve diğ., 2013), gözeneklilik (Zhang ve diğ., 1993), polimerin hidrolize uğraması kaynaklı oluşan kristalizasyon (Gleadall ve diğ., 2012) , ilaç sisteminin yüzeyinde bulunan ilaçların implantasyon sonrasında ani şekilde salımı (burst) (Kranz ve diğ., 2007) (Kim ve diğ., 2009) vb. gibi çeşitli yönlerden yaklaşan birçok çalışma vardır. Deneysel literatürün özeti aşağıda detaylı olarak belirtilmiştir.

Karboksilik uç gruplarının yüksek bir ayrışma derecesine sahip olması ve daha sonra hidrolizi hızlandıran bir katalizör görevi görmesi oto kataliz etkisi olarak adlandırılır (Li ve diğ., 1990). Bir diğer çalışmada ise degradasyon sırasında glikolik asit içeriğinin artmasıyla oto katalitik etki sonucu moleküler ağırlığın azalması hızlanmıştır (Göpferich, 1996).

(Zong ve diğ., 1999) ilaç salımı sırasında PGA ve PLGA'nın kristal yapısında oluşan değişimleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC), geniş açılı x-ray kırılımı (WAXD) ve küçük açılı x-ray saçılımı (SAXS) ile incelemiştir. Bu çalışma sonucunda, degradasyonun zincir kesiminin yanı sıra amorf bölgelerde polimer zincirin ayrılmasının tetiklediği kristalizasyon ile beraber işlediğini ileri sürmüştür. Yapılan WAXD sonucu, kristalliğin Avrami benzeri bir artış izlediği sonucuna ulaşmışlardır.

Polimer kompozisyonunun degradasyon hızına etkisinin önemi üzerine yapılan bir çalışmada, farklı kompozisyonlarda kullanılan PLGA polimerinin içeriğinde daha

fazla glikolik asit kullanilmasinin degradasyonu hizlandirdigi gözlemlenmiştir (Wang ve Wu, 1998).

Yapılan bir çalışmada, kullanılan polimerin molekül ağırlığının ilaç salım kinetiği üzerinde belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır (J Siepmann ve diğ., 2002). Bu çalışmada, polimerin moleküler ağırlığının azalmasının yapıdaki bağ sayılarının daha az olması sonucu su ile temas edildiğinde polimer monomerlerinin mobilitesinin arttığı belirtilmiştir. Bunun sonucunda, serbest difüzyon teorisine göre (free diffusion theory) göre sistemde difüzyon daha hızlı olacağından polimer moleküler ağırlığının azalmasının salımı hizlandirdigi sonucuna varılmıştır.

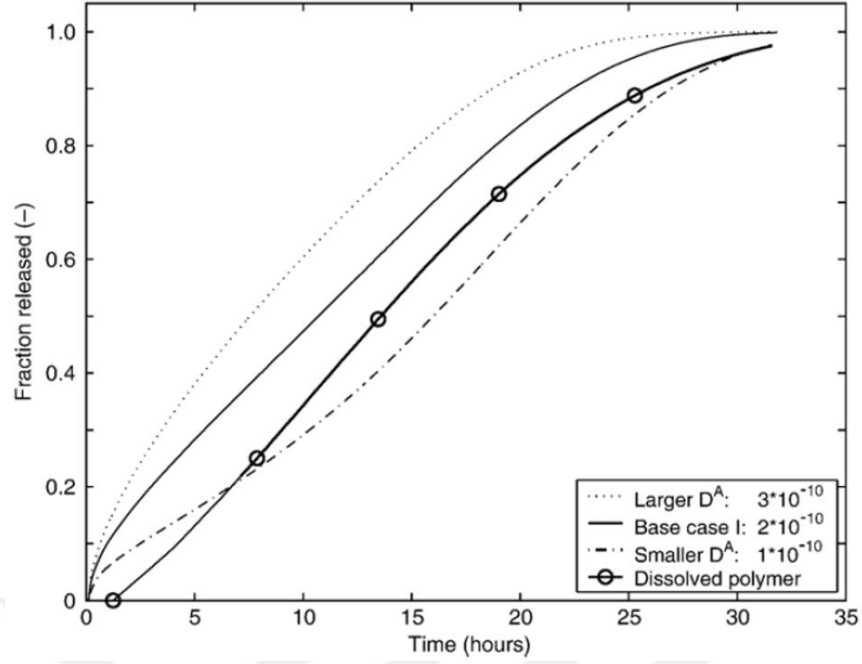
İlaç taşıyıcı sisteminin yapısının gözenek miktarı salımı etkileyen önemli parametrelerden biridir. Yüksek gözenekliliğe sahip bir sistemin yüzey alanı daha geniş olacağından ilaç moleküllerinin çözünmesi daha hızlı gerçekleşecek ve salım da bunun sonucu olarak daha hızlı olacaktır (Fredenberg ve diğ., 2011). (Juergen Siepmann ve diğ., 2002)'nin yaptığı çalışmada PLGA mikro parçacıklarından ilaç salımı Monte Carlo simülasyonları ile modellenmiştir. Bu çalışmada, ilaç moleküllerinin çözünümü, değişken katsayılı difüzyon ve parçacıkların gözenekliliği incelenmiştir ve ilacın efektif difüzyon katsayısı gözenekliliğin kritik difüzyon katsayısı ile çarpımı olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmayla paralellik gösteren bir diğer çalışmada da efektif difüzyon katsayısının gözeneklilik ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (Zhang ve diğ., 2003). (Ford ve diğ., 2011) yaptığı bir çalışmada PLGA mikro partiküllerindeki gözeneklerin evrimini de göz önünde bulunduran ilaç salım sistemini matematiksel olarak modellemiştir. Glokoma hastalığının tedavisi için gözün sklera adı verilen beyaz kısmına ethacrynic acid yüklenmiş PLGA filmden ilaç salımı tavşanlar üzerinde incelenmiştir (Wang ve diğ., 2004). Bu çalışmada, implantasyondan 6 saat sonra film tabakada farklı boylarda por oluşumları olduğu gözlemlenmiştir. İmplantasyondan 24 saat sonrasında ise gözenek yoğunluğunun arttığı, gözeneklerin büyüdüğü ve derinleştiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, ilaç salım profilinin de incelenmesiyle salım kinetiğinin filmdeki gözenek yapılarının büyümesi ile bağımlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Salım sisteminde kullanılan polimerin dallanma miktarı ilaç salım kinetiğini etkileyen faktörlerdendir. Bir çalışmada, PLG (Poli Etilen Glikol) ve PEO (Poli Etilen Oksit)'ten oluşan yıldız şeklindeki dallanmış polimerin lineer yapıya sahip ABA polimerinin bozunumundan farklı olduğu belirtilmiştir (Breitenbach ve diğ., 2000). PLG ve PEO

arasında bulunan bağlardan dolayı bu polimerdeki fizikokimyasal değişimlerin lineer olana göre daha yavaş gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, dal sayısının etkisi de araştırılmış ve daha az dal sayısına sahip polimerin moleküler ağırlığının daha yavaş gerçekleştiği gözlemlenmiştir.

Polimerik matrislerin bozunmasına ve yüzeyde bulunan ilaç moleküllerinin hızlıca serbest kalmasına neden olan etkinin ilaç salım sistemlerinde sebep olduğu sonuçlar da literatürde incelenmiştir. Bu modelin, hidrolitik olarak bozunabilir PLGA matrislerin kullanımında gözlemlenebileceği belirtilmektedir, bu durumda, tipinin yığın erozyonu birinci mertebeden kinetik ile gerçekleşir ve erozyon polimerin büyük bir kısmının bozunmasından sonra başlar (Tzafriri, 2000). İlaç sistemindeki ilaç moleküllerinin büyük oranının salımın erken evresinde olması ile gerçekleşen bu olay, uygun fabrikasyon tekniklerinin kullanılması ile önlenmektedir (Allison, 2008; Berkland ve diğ., 2007; Rothstein ve diğ., Little, 2010). Yapılan bir çalışmada, polietilenglikol (PEG), salmon kalsitonin ve tannik asitten oluşan bir film elde edilerek ilaç taşıyıcı bir sistem yapılmış ve bu sistemin ani salım göstermeden sıfırıncı dereceden salım sağladığı belirtilmiştir (Zhao ve diğ., 2017). Peptitlerin vücutta stabil kalamaması ve kısa sirkülasyon süresine sahip olması terapötik ajan olarak kullanılmalrı için dezavantajdır. Bu çalışmada, peptitlerin bu taşıyıcı sistemle vücutta kullanılması ile bu dezavantajların ortadan kaldırılabilceği belirtilmiştir.

İlacın difüzyon hızının salım profiline olan etkisinin incelendiği bir çalışma sonucu Şekil 2.2'de görüldüğü gibi daha büyük difüzyon katsayısına sahip olan ilaç moleküllerinin polietilen oksit tablet formundan salım profili incelendiğinde daha hızlı salıma yol açtığı görülmüştür. Difüzyon katsayısının görece daha küçük olduğu durumda salım profilinin değiştiği görülmüştür (Borgquist ve diğ., 2006). Başka bir çalışmada, deneysel olarak incelenen ilaç salım profilinden matematiksel model yardımıyla ilaçların difüzyon hızları belirlenmiştir ve farklı kompozisyonlarda oluşturulmuş hidrojelde aynı ilacın difüzyon hızının değiştiği görülmüştür (Brazel ve Peppas, 1999). Bu çalışma sonucunda, hidrojel kompozisyonunun ve çapraz bağ oranının ilaçların difüzyon hızını etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada ise, progesterone hormonunun silikon kauçuk bir sistemdeki difüzyonu poli-E-kaprolaktondaki difüzyonuna göre 100 kat daha hızlı gerçekleşmiştir.



Şekil 2.2: Farklı difüzyon katsayılarına sahip ilaçların salım profilleri (Borgquist ve diğ., 2006).

Bunun da sebebi olarak polycaprolactone malzemesinin yüksek kristalliğe sahip olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir (Colin G. Pitt; A. Robert Jeffcoat; Ruth A. Zweidinger & Anton Schindler). Buna ek olarak, çözünürlüğü de göz önünde bulundurdıklarında polikaprolakton silikon kauçuğa göre daha fazla lipofilik olduğundan progesteron moleküllerinin bu polimer yapıda 34 kat daha hızlı çözündüğü belirtilmiştir. Bu iki durum bir arada düşünüldüğünde yapılan hesaplamalar sonucunda Tablo 2.1’de görüldüğü gibi maksimum akının iki polimerin içinde de benzer olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 2.1: Progesterone molekülü için iki farklı ortamdaki difüzyon hızlarının ve akılarının değerleri (Colin G. Pitt; A. Robert Jeffcoat; Ruth A. Zweidinger; Anton Schindler).

Malzeme	Çözünürlük	Difüzyon Hızı (cm ² /saniye)	Maksimum Akı (g/cm·saniye)
Silikon Kauçuk	$0.5 \cdot 10^{-3}$	$4.5 \cdot 10^{-7}$	$2.2 \cdot 10^{-10}$
Polikaprolakton	$16.9 \cdot 10^{-3}$	$3.6 \cdot 10^{-9}$	$0.6 \cdot 10^{-10}$

Literatürde çeşitli ilaçların belirli sistemler içindeki difüzyon hızı verilmiştir. Bunlardan birine örnek vermek olarak bir çalışmada theophylline ilacının etil selüloz

filmden salımı incelendiğinde ilaç molekülünün salım hızının $1.2 (\pm 0.1) 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur (Siepmann ve Siepmann, 2012).

İlaç-polimer etkileşiminin ilaç salımı üzerine olan etkisinin anlaşılması için yapılan bir çalışmada ilacın çözünürlüğünün, kullanılan polimerin cinsinin ve ilacın ağırlıkça oranının ilaç salım hızına etkisi olduğu belirtilmiştir (Kiortsis ve diğ., 2005). Başka bir çalışmada ise farklı ilaçların ilaç salım profilleri incelenerek ilaç çeşidinin salım kinetiğine olan etkisi incelenmiştir (Siegel ve diğ., 2006). Bu çalışmada, görece en hidrofilik ilaç olan Aspirin'in bozunma hızının diğerlerine göre daha yüksek olduğu ve görece hidrofobik olan Haloperidol ilacının düşük çözünürlüğe ve difüzyon katsayısına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmanın sonucunda ilaç moleküllerinin (Haloperidol) olduğu bir sistem hazırlandığında bozunum tipinin yığın erozyonundan (bulk) yüzeyden erozyonuna döndüğü belirtilmiştir. Literatürde, ilacın hidrofilik ya da hidrofobik oluşuna göre salımın etkilendiği belirtilmiştir. İlgili çalışmada, hidrofobik ilaç kullanıldığında sıfıncı dereceden salım görülürken hidrofilik ilaç yüklenen sistemde üç fazlı salımın gerçekleştiği belirtilmiştir (Yao ve Weiyan, 2010). Ayrıca, polimer-ilaç moleküllerinin etkileşiminin ilaç salımını etkilediği silindirik PLGA ve PLA-amoxicilin ilaç sisteminin incelenmesi ile gösterilmiştir (Fredenberg ve diğ., 2011). Bu çalışmada, ilaç taşıyan sistemde ilaçsız sisteme göre hidroliz hızının azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak bu ilacın polimere çapraz bağlarla bağlanmış olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca polimerin moleküler ağırlığının artması ile hidrolizin daha da yavaşladığı belirtilmiştir. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise belirtilen sonucun tam tersi olarak Diazepam yüklü mikro partiküllerin ilaçsız mikro partiküllere göre daha hızlı bozunduğu belirtilmiştir (Giunchedi ve diğ., 1998). Bu sonuçla paralellik gösteren bir çalışmada ise lidocaine ilacının yüklendiği mikroparçacıklarda partikülün kütlesinin daha hızlı azaldığı yani daha hızlı polimer hidrolizinin gerçekleştiği görülmüştür (Casalini ve diğ., 2014). Bir başka çalışmada da ilaç yüklü PLGA film sisteminin ilaç yüklemesi yapılmamış PLGA film sisteminden daha hızlı ilaç salımı yaptığı gösterilmiştir.

Sistemin boyutunun ve geometrisinin ayarlanması ilaç salım kinetiğini etkileyen önemli faktörlerdendir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, difüzyon kontrollü salım yapan bir sistem tasarlanıp sistem geometrisi ayarlanarak sıfıncı dereceden salım yapan bir sistem yapıldığı belirtilmiştir (Langer, 1980). Yapılan bir başka çalışmada,

ilaç salım kinetiğini istenen şekilde ayarlamak için sistemin şeklinin ve boy/en oranının ayarlanabileceğini belirtmiştir (Siepmann ve diğ., 1999). Yaptıkları bu çalışmada, küçük, orta ve büyük olarak sınıflandırılan tabletlerden ilaç salım profillerini incelediklerinde diğerlerine göre küçük tabletin yüzey alanı/hacim oranı en fazla olduğundan en hızlı salımın küçük boyutlu olanda gözlemlendiği ortaya konulmuştur. Bir diğer araştırmada ise, yüzey alanı/hacim oranı sabit olan 5 farklı geometriden ilaç salımı incelenmiştir ve salım hızına göre çoktan aza doğru küre, küp, silindir ve piramit olarak bir sıralama yapılmıştır (Goyanes ve diğ., 2015). Bir çalışmada, partikül boyutunun artması ile partikülün kütesinin azalma hızının arttığı belirtilmiştir. Bu durumun sebebi uzun oligomerlerin otokataliz etkisi ile bozunumunun artması ve bunun sonucunda partiküldeki gözenekliliğin artması olarak açıklanmıştır (Casalini ve diğ., 2014). İlaç sisteminin boyutunun salım profiline etkisini araştıran bir başka çalışmada ise, küçük mikro kürelerin kullanımı sonucu iki fazlı salım profili görüldüğü belirtilmiştir (Busatto ve diğ., 2017). Bu iki faz, başlangıçta ani ilaç salımı ve difüzyon kontrollü ilaç salımı olarak gerçekleşmektedir. Daha büyük mikro parçacıklar kullanıldığında ise üç fazlı bir salım profili gözlemlenmiştir. Gözlemlenen bu üç fazlı profilde iki fazlı salıma ek olarak polimer bozunumunun kontrol ettiği bir salım evresi de gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada küçük PLGA mikro parçacıklarından yapılan salımın birkaç günde tamamlandığı belirtilmiştir. Sistem boyutunun etkisinin analizinin yapıldığı bir diğer çalışmada ise başlangıçta salınan ilaç miktarının farklı ilaçlar için farklı miktarlarda olduğu ortaya konmuştur (Rothstein ve Little, 2010). Örneğin, küçük bir molekül olan lidocaine molekülünün mikro parçacıklardan salımı incelendiğinde, parçacık boyutu 10 kat arttırıldığında başlangıçta salınan ilaç miktarının %30 daha az olduğu belirtilmiştir (Klose ve diğ., 2006). Sistem boyutunun ve başlangıçta salınan ilaç miktarının ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise insülin molekülünün salımı incelendiğinde parçacık boyutunun 3 kat artmasıyla başlangıçta salınan ilaç miktarının %35 daha az olduğunu ortaya koymuşlardır (Liu ve diğ., 2006). Bu çalışmalar sonucunda, parçacık boyutlarının değişiminin farklı ilaç molekülleri için başlangıçta salınan ilaç miktarı üzerinde farklı oranda etkilediği sonucuna ulaşılmıştır.

Literatürde ilaç salım sistemine başlangıçta yüklenen ilaç miktarının salım profiline etkisi de incelenmiştir. Daha fazla ilaç yüklenen bir sistemde sistemin ilk anda daha fazla miktarda ilaç molekülü saldıdığı belirtilmiştir (Alexis, 2005). Başlangıçta yüklenen

ilaç miktarının salıma etkisini inceleyen bir başka çalışmada da çok miktarda ilaç yüklenmiş sistemdeki ilaç moleküllerinin matris içindeki difüzyon katsayısının arttığını belirtmiştir (Siepmann ve Peppas, 2000). Bu durum, fazla ilaç yüklenmiş sistemlerde ilaç molekülleri salındıkça matristeki gözenek sayısının artmasına ve dolayısıyla ilaç moleküllerinin matris içindeki ilerleme hızının artmasına yol açması ile açıklanmıştır. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada ise glokoma hastalığının tedavisinde kullanılan etakrinik asit yüklenmiş PLGA filmindeki başlangıçtaki ilaç miktarının değiştirilmesi ile yapılmıştır (Wang ve diğ., 2004). Bu çalışmada, PLGA50:50 polimerinde ilaç/polimer oranı %5, %10, %20 ve %30 olan durumlar için ilaç salım profilleri incelendiğinde yüksek ilaç/polimer oranlarında daha çok ilaç miktarının salındığı görülmüştür. Progesteron hormonunun poli-hidroksibütrik asit membrandan salımının incelendiği bir çalışmada sisteme daha fazla progesteron yüklenmesi durumunda ilaç salımının yavaşladığı belirtilmiştir (Romero ve diğ., 2017). Bunun sebebi olarak, progesteron miktarının artmasıyla ilaç salımı için gerekli olan yüzey alanının azalması ve sonucunda da ilacın salımın yavaşladığı belirtilmiştir. Literatürde, 1 aya kadar salım yapacak bir sistem için yüksek derecede hidrofilik olan amorf bir polimer, 1-6 ay arası salım yapacak bir sistem için yüksek moleküler ağırlığa sahip amorf bir polimer ve 6 aydan daha uzun süre salım yapacak bir sistem için ise yüksek kristallığe sahip yarı kristal bir yapının kullanılmasının uygun olacağı belirtilmiştir (Alexis, 2005).

Yukarıda, literatürde ilaç salım sistemleriyle ilgili mevcut deneysel çalışmaların bir özeti verilmiştir. Literatürde var olan matematiksel modelleme çalışmaları ise aşağıda verilmiştir.

2.2 Teori ve Matematiksel Modelleme

İlaç salım sistemlerinin matematiksel modellenmesi ilaç salımının kinetiğinin tahmin edilmesi için kullanılmaktadır. Modelleme ile salım kinetiğini optimize edecek sistem parametrelerinin bulunması mümkündür. Modellemenin doğru bir şekilde yapıldığı sistemlerden elde edilen parametrelerin ilaç sisteminin üretiminde kullanılması ile bu sistemden alınacak terapötik yararda artış görülecektir. Matematiksel modellemenin kullanımıyla ilaç sisteminden istenilen etkinin alınması için sistemin boyutunun, geometrisinin, polimer kompozisyonunun ve yüklenen ilaç miktarının nasıl olması gerektiği bilgisine ulaşılabilmektedir. Bu sayede, in vitro çalışmalardaki iş yükünün

minimize edilmesi ve deneysel çalışmalardaki maliyetin azaltılması sağlanabilmektedir.

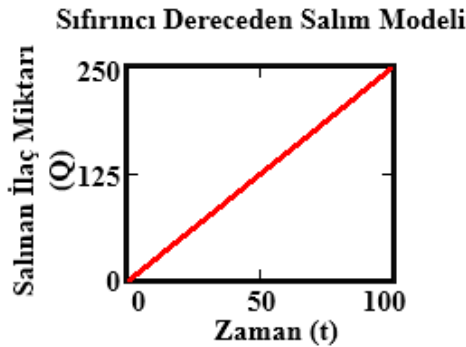
İlaç salım sistemlerinin kinetiği 1960'lı yıllardan beri teorik olarak çalışılmaktadır. O zamandan beri yapılan bu çalışmalarda ilaç salım sistemlerinin çeşitli mekanizmaları çalışılarak birçok model oluşturulmuştur. Oluşturulan bu modeller, analitik ve sayısal modeller olarak ikiye ayrılmıştır. Analitik modeller sadece belli durumlar altında hesaplama kolaylığı için kullanılmıştır. Sayısal modeller ise sistemlerin analitik çözümü olmadığı durumlarda ve sistemin daha detaylı modellenmesi için kullanılmıştır.

2.2.1 Analitik modeller

Higuchi modeli ortaya çıktıktan sonra, ilaç salım sistemlerinin matematiksel modellenmesi üzerinde araştırmalar hız kazanmış ve farklı durumlar için analitik modeller de geliştirilmiştir. Bu modeller arasından en çok kullanılanlar aşağıda belirtilmiştir.

Sıfırıncı dereceden salım yapan modeller her zaman aralığında aynı miktarda ilaç molekülünün salımını modeller. Bu model, transdermal kullanım, düşük çözünürlüklü ilaçla yüklenmiş dışı kaplanmış doz formları ve membran kontrollü salım yapan sistemler için kullanılabilir (Freitas ve Marchetti, 2005). İnce plak şeklindeki bir geometride sıfırıncı dereceden salım gözlemlenebilirken silindir ve küre şeklindeki geometrilerde erozyon hızı azalmaktadır (Bruschi, 2015). Eşitlik (2.1)'de sıfırıncı dereceden salımın formülasyonu verilmiştir (Şekil 2.3). Q_t t zamanında salınmış olan ilaç miktarını, Q_0 t=0'inci anda salınmış olan ilaç miktarını ve K_0 ise sıfırıncı dereceden salım sabitini ifade etmektedir.

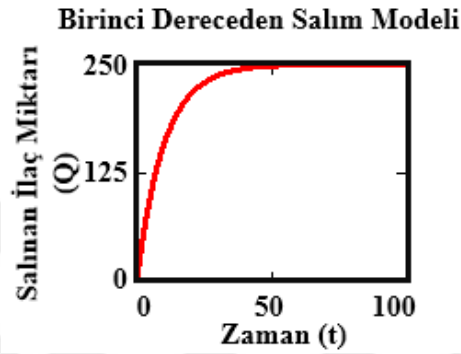
$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t \quad (2.1)$$



Şekil 2.3: Sıfırıncı dereceden salım modelinin salım profili.

Birinci dereceden salım modeli, salınan ilaç miktarının matriste kalan ilaç miktarıyla doğru orantılı olduğunu ifade etmektedir. Bu modelin gözenekli matrisin içinde bulunan suda çözünebilir ilaç moleküllerinin salımını modellediği gösterilmiştir (Bruschi, 2015). Birinci dereceden salımın formülasyonu Eşitlik (2.2)'deki gibidir (Şekil 2.4). Q_t t zamanında salınmış olan ilaç miktarını, Q_0 $t=0$ 'ıncı anda çözünmüş ilaç miktarını ve K_1 ise birinci dereceden salım sabitini ifade etmektedir.

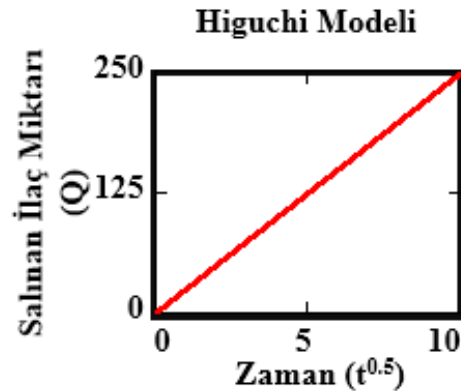
$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 \cdot t \quad (2.2)$$



Şekil 2.4: Birinci dereceden salım modelinin salım profili.

Higuchi modeli, ilaç salımını Eşitlik (2.3)'te olduğu gibi Fick yasasına bağlı olarak zamanın karekökü ile orantılı olarak tanımlar (Higuchi, 1963) (Şekil 2.5). Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinin analitik modellenmesi için kullanılmaktadır (Peppas ve Narasimhan, 2014). Ayrıca, polimer tabanlı matris sistemlerinde geniş kullanım alanına sahiptir (Freitas ve Marchetti, 2005). Fakat bu eşitliği kullanmak için başlangıç ilaç konsantrasyonunun ilacın çözünebilirliğinden daha fazla olması gerektiği ve ilacın difüzyon hızının sabit olması gibi bazı varsayımlarda bulunmak gerekmektedir. Q_t t anında salınan ilaç miktarını ve K_H ise Higuchi salım sabitini ifade etmektedir.

$$Q_t = K_H \cdot \sqrt{t} \quad (2.3)$$



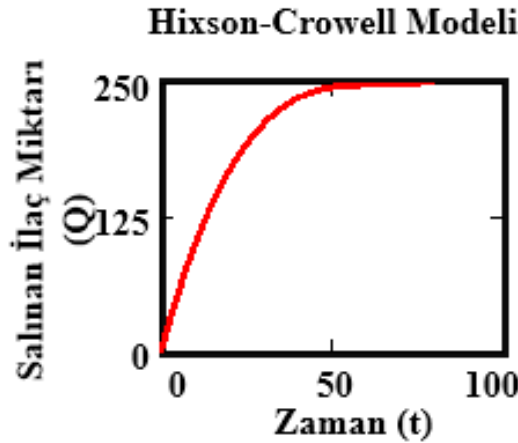
Şekil 2.5: Higuchi modelinin salım profili.

Hixson-Crowell modeli (1931): (Hixson ve Crowell, 1931) yaptıkları çalışmada parçacıkların alanlarının hacimlerinin küp köküne eşit olduğunu keşfetmiştir. Bu model, sistemin yüzey alanının değiştiği parçacıklardan veya tabletlerden ilaç salımının modellenmesi için kullanılmaktadır (Dash ve diğ., 2010).

Ayrıca bu model, tablet formundaki sistemlerde bozunmanın yüzeye paralel düzlemlerde olmasıyla sistemin orantılı küçülmesi durumlarının ifade edilmesini de kapsar. Eşitlik (2.4)'te olduğu gibi başlangıçtaki ilaç konsantrasyonunun küp kökü ile kalan ilaç konsantrasyonunun küp kökünün farkının zamana göre çizdirilmesi ile salım Hixson-Crowell modeli ile ifade edilebilir (Şekil 2.6).

Q_t t zamanında sistemde kalan ilaç miktarını, Q_0 başlangıçta sistemdeki ilaç miktarını ve K_{HC} ise birinci dereceden salım sabitini ifade etmektedir.

$$\sqrt[3]{Q_0} - \sqrt[3]{Q_t} = K_{HC} \cdot t \quad (2.4)$$



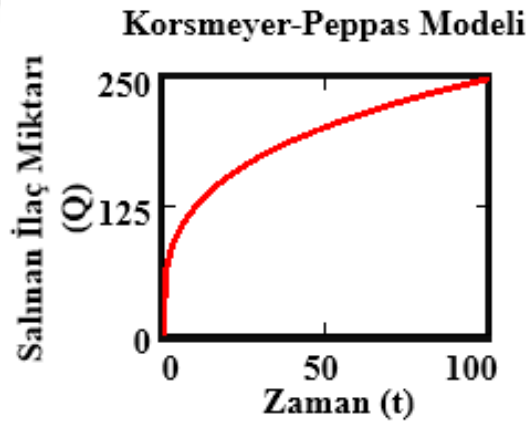
Şekil 2.6: Hixson-Crowell modelinin salım profili.

Baker-Lonsdale modeli: Higuchi modelinden geliştirilen küresel matrislerden kontrollü ilaç salımı analitik olarak modellenmesini sağlayan bir salım modelidir. Eşitlik (2.5)'te gösterilen bu modelin oluşturduğu salım profili incelenirken her zaman aralığındaki salınan ilaç miktarının zamanın kareköküne göre grafiği çizdirilmektedir. Bir çalışmada, kontrollü salım yapacak ibuprofen yüklenmiş küresel parçacıklara latex kaplama yapılarak hangi analitik modelin bu sistemin salımını modellediği incelenmiştir ve sonuç olarak Baker-Lonsdale modelinin en iyi korelasyona sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Singh ve diğ., 1996). Q_t t zamanında salınmış olan ilaç miktarını, Q_∞ sonsuz sürede salınması beklenen ilaç miktarını ve K ise salım sabitini ifade etmektedir.

$$\frac{3}{2} \cdot \left(1 - \left(-1 \cdot \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) \right)^{\frac{2}{3}} \right) - \left(\frac{Q_t}{Q_\infty} \right) = K \cdot t \quad (2.5)$$

Korsmeyer-Peppas modeli (Power Law): Bu model, polimerik sistemlerden ilaç salımının modellenmesini salımın geçen süreyle üssel olarak artışıyla modellemiştir. Bu genelleştirilmiş model, ilaç salım mekanizmasının tam olarak bilinemediği ve birden fazla salım olayının bir arada gerçekleştiği durumlarda kullanılmaktadır (Pundir ve diğ., 2013). Daha spesifik bir durum olan hidrojel den ilaç salımı da Korsmeyer-Peppas modeli ile ifade edilmiştir. Bazı araştırmacılar, salımın gecikmesini bu modeli modifiye ederek incelemiştir (El-Arini ve Leuenberger, 1998) (Pillay ve Fassihi, 1999). Salım kinetiğinin incelenmesi için Eşitlik (2.6)'nın salımı yapılmış toplam ilaç miktarının logaritmasının zamanın logaritmasına göre değişimi incelenmelidir (Şekil 2.7). Q_t t zamanına kadar salınmış olan ilaç miktarını, Q_∞ dengeye varıldığındaki ilaç miktarını, K salım sabitini ve n ise taşınım davranışını ifade etmektedir.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_k \cdot t^n \quad (2.6)$$

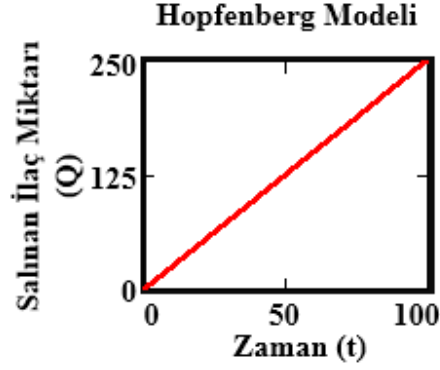


Şekil 2.7: Korsmeyer-Peppas modelinin salım profili.

Hopfenberg modeli: Hopfenberg, yüzeyden bozulan ilaç salımını ifade eden Eşitlik (2.7)'de verilen genel matematiksel eşitliği geliştirmiştir (H. B. Hopfenberg, 1976). Bu model, heterojen erozyon gösteren levhamsı, küresel ve silindirik geometriye sahip olan yapılardan ilaç salımını analitik olarak modeller (Katzhendler ve diğ., 1997). Bu modelin altında yatan temel varsayım, ilaç salım hızının direkt olarak matrisin yüzey alanıyla orantılı olmasıdır (Parmar ve Sharma, 2018). Eşitlik (2.7)'de verilen Q_t t zamanında salınmış olan ilaç miktarını, Q_∞ denge durumunda salınmış ilaç miktarını,

C_0 başlangıç anında matrisin içindeki ilaç miktarını, a_0 başlangıç anındaki kürenin/silindirin yarıçapını ya da filmin yarı kalınlığını ve k_0 ise bozunum sabitini ifade etmektedir (Şekil 2.8).

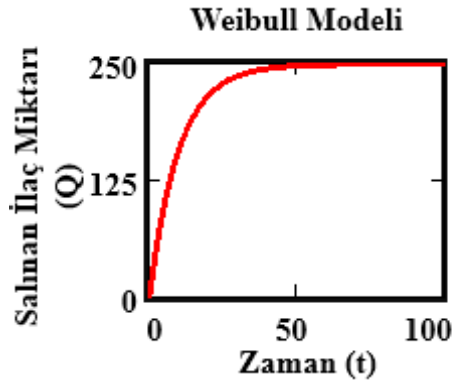
$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \left(1 - \frac{k_0 \cdot t}{C_0 \cdot a_0}\right)^n \quad (2.7)$$



Şekil 2.8: Hopfenberg modelinin salım profili.

Weibull modeli: Bu model ile üssel, sigmoid ve parabolik ilaç salım profilleri ifade edilebilirken ilacın çözünme kinetiği hakkında bir bilgi vermemektedir. (Bruschi, 2015). Eşitlik (2.8)'de Weibull modelinin formülasyonu verilmiştir (Şekil 2.9). Q_t / Q_∞ oranı t anına kadar salınmış olan ilaç miktarını, a salım işleminin süreceği süreyi, T_i gecikme süresini ve b ise salım profilini ifade etmektedir.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \exp\left(-\frac{(t - T_i)^b}{a}\right) \quad (2.8)$$



Şekil 2.9: Weibull modelinin salım profili.

2.2.2 Sayısal modeller

Analitik modeller, ilaç salım kinetiklerini anlamak için tam anlamıyla bir açıklama sağlayamamaktadır. İlaç salımının tüm yönleriyle anlaşılabilmesi için sayısal çözümler gereklidir. Literatürde, ilaç salım sistemlerini oluşturan başlıca mekanizmalar olan difüzyon ve hidroliz mekanizmaları hakkında çeşitli matematiksel modelleme çalışmaları mevcuttur. Aşağıda, literatürde var olan bu sayısal modellerin özetleri verilmiştir.

Literatürde var olan çalışmalarda, suyun difüzyon mekanizması yoğun olarak çalışılmıştır. Bir çalışmada, PLGA'dan yapılmış mikroküreciklere giren suyun difüzyon hızı $5 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ olarak belirtilmiştir (Batycky ve diğ., 1997). Difüzyon, ani salım, rastsal ve sondan kesimli polimer degradasyonu bu çalışmada incelenen mekanizmalar arasındadır. (Lemaire ve diğ., 2003) yaptığı çalışmada polimer erozyonunun difüzyon katsayısına etkisini efektif difüzyon katsayısının zamanla artışı ile verildiğini belirtmiştir. (Juergen Siepmann ve diğ., 2002) Fluorouracil (5-FU) yüklü PLGA mikrokürelerden salım çalıştığı çalışmada ilacın çözünmesini, değişken difüzyon hızı, hareketli sınır koşulları, polimer erozyon ve degradasyonunun Monte Carlo simulasyonu ile gerçekleşmesi ve zamana bağlı poroziteyi göz önünde bulundurarak 3-boyutlu bir sistem tasarlamıştır. (Zeinali Kalkhoran ve diğ., 2018) yaptıkları çalışmada hidrojel tabanlı ilaç salım sistemlerindeki ilaç difüzyon hızının belirlenmesi için matematiksel model oluşturmuşlardır. Bu çalışmada hidrojeldeki şişmeye bağlı olarak artan hacmi de modellerinde göz önünde bulundurmuşlardır ve yapılan iki aşamalı optimizasyonla ilk olarak hidrojin şişmesiyle ilgili optimal parametreler bulduktan sonra ilaç salımıyla ilgili parametreler elde edilmiştir. Ayrıca, oluşturulan bu model farklı ilaç eliminasyon hızlarıyla simüle edildiğinde eliminasyon hızındaki artışın dokudaki ortalama ilaç konsantrasyonunu azalttığı azalttığı görülmüştür. Hidrojelden ilaç salımı sırasında gözlemlenen şişme olayının incelendiği bir diğer çalışmada ise pH değişimine bağlı gerçekleşen şişme olayı modellenmiştir (Manga ve Jha, 2017). Bu çalışmada, ağız yoluyla alınan hidrojin düşük pH'a sahip midede ilaç salımı yapmayıp yüksek pH'a sahip bağırsakta pH değişiminden kaynaklanan ilaç salımı yapması 1 boyutta modellenmiştir. Bu çalışmada, docetaxel yüklü miselin pH'a hassa hidrojele yüklenerek göğüs kanserli

fareye verilmesi sonucu elde edilen deneysel veriler bu modelin sonuçlarıyla karşılaştırıldığında sonuçların tutarlı olduğu görülmüştür.

(Batycky ve diğ., 1997) suyun difüzyonundan sonra gerçekleşen polimer degradasyonunun sadece rastsal kesim ya da sadece sondan kesim ile açıklanamayacağını, bu iki mekanizmanın beraber gerçekleşmesi gerektiğini belirtmiştir. Yaptıkları çalışmalar sonucu, polimerin degradasyonun bu iki olayın bir arada gerçekleşmesi ile yapılan modellemenin doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Polimerin biyobozunumu sırasında açığa çıkan monomerler ekstra mobilite kazanarak bir araya gelip kristal bölgeler oluşturduğunda hidrolize dirençli bölgeler oluşmaktadır. (Han ve Pan, 2009) hidroliz sırasında tekrar oluşan kristalleşmiş bölgeyi göz önünde bulundurarak bir model geliştirmiştir. Bu çalışmaya göre degradasyon sırasında oluşan monomerlerin tekrar kristalize olması, polimerin hidroliz olma süresini etkilemektedir.

Polimerin özelliğinden kaynaklanan ve zamanla su aldıkça şişme görülen durumlar literatürde incelenmiştir. Şişmenin önemli miktarda gerçekleştiği durumlar iki şekilde sonuçlanabilmektedir. Bu sonuçlardan ilk olan, şişme ile difüzyonun gerçekleşeceği yol artacaktır ve böylece ilaç konsantrasyonunun gradyanını azaltacağından ilaç salım hızında yavaşlama görülecektir. Diğer bir sonuç ise şişme sonucu gerçekleşen bir diğer olay ise makro moleküllerin mobilitesinin artması ile ilaç salım hızında artış gözlemlenebilmesidir (Siepmann ve Siepmann, 2008). Polimerde şişmenin önemli miktarda gerçekleştiği durumlarda matematiksel modelleme yapılırken özel sınır koşulları olan hareketli sınır koşulları (moving boundary conditions) kullanılmaktadır. Bu sayede, şişme ile kayan sınırlar bu duruma özel olarak modellemeye dahil edilmektedir.

İlaç sisteminin porozitesi salım kinetiğini etkileyen önemli parametrelerden biridir. (Zhang ve diğ., 1993) sistemin total porozitesinin artmasının salınan ilaç miktarını arttırdığını belirtmiştir.

Elektrospinning ile elde edilen iskeleleri oluşturan fiber kalınlığının ilaç salımını etkilediği literatürde belirtilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmada, homojen ve çeşitli homojen olmayan fiberlerden oluşan iskelelerden ilaç salım hızları incelenmiş ve

homojen olmayan dağılıma sahip fiberlerden oluşan sistemden gerçekleşen salımda gecikme olduğu görülmüştür (Petlin ve diğ., 2017).

İlaç molekülünün çeşidine göre ilaç salım profili değişim göstermektedir. İlaç molekülünün ve içine konulduğu polimer sisteme göre ilacın difüzyon hızı değişim göstermektedir. Aşağıda, efektif difüzyon katsayısının kullanıldığı çalışmalar ve bu terimin aşağıdaki çalışmalarda tanımlamaları verilmiştir. Bu terim, daha çok modellemede otokatalitik etkinin göz önünde bulundurulduğu çalışmalarda kullanılmıştır. Bir çalışmada, ilacın difüzyon katsayısının zamanla arttığı göz önünde bulundurularak efektif difüzyon katsayısı tanımlanmıştır (Ford Versypt ve diğ., 2013; Lemaire ve diğ., 2003). Charlier (2000), efektif difüzyon katsayısının polimerin kütesinin azalmasıyla ters orantılı olduğunu belirtmiştir. Başka bir çalışmada, efektif difüzyon katsayısı gözeneklilikle doğru orantılı olarak tanımlanmıştır (Zhang ve diğ., 2003). İlaç difüzyonunun yığın erozyonuna uğrayan bir polimerden gerçekleştiği bir modelleme çalışmasında ise efektif difüzyon katsayısı polimer gözenekliliğinin matris içindeki maksimum difüzyon katsayısıyla çarpımı olarak tanımlanmıştır (Rothstein ve diğ., 2012). İlaç moleküllerinin difüzyon hızını etkileyen bir faktör, gözeneklilik olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada, ilaç difüzyon hızı ile silindirik geometride tanımlanan gözeneklilik arasındaki ilişki incelenmiştir (Lemaire ve diğ., 2003). Yapılan bu çalışmada, modellemede gözenekli bir mikroyapı tanımlayarak gözenekliliğin ilaç difüzyon hızına etkisini incelemiştir. Ayrıca, bu çalışmada, erozyon gerçekleştikçe artan gözenek büyüklüğüne bağlı olarak değişen hareketli sınır koşulları belirlenmiştir. Bu sistemin sayısal olarak çözülmesi ile elde edilen sonuçlardan ortalama gözenek uzunluğunun ve başlangıçtaki gözeneklilik çapının önemli parametreler olduğu belirtilmiştir.

Sisteme başlangıçta yüklenen ilaç miktarı ilaç salım kinetiğini etkileyen parametrelerdendir. İlaç sistemine yüklenen ilaç miktarının salım süresini etkilediği ve uzun süre salım yapacak doğum kontrol implantlarının tasarımı için yüklenen ilaç miktarının önem arz ettiği literatürde belirtilmiştir (Kamaly ve diğ., 2016). (Zhang ve diğ., 1993) yaptığı çalışmada 2 cm'den kısa silindirik PLA yapısına yüklenen ilaç miktarının %30'dan %10'a düşürülmesinin difüzyon kontrollü olan salım mekanizmasını osmotik basınç kontrollü olarak değiştirdiğini belirtmiştir.

Sistemin boyutunun ilaç salım kinetiğine etkisi Gefinitib ilaç molekülünün PLGA mikrokürelerinden salımı ile deneysel çalışma ve matematiksel modelleme yardımıyla incelenmiştir (Chen ve diğ., 2017). Bu çalışmada, 50 µm'den küçük parçacıklardan gerçekleşen ilaç salımının henüz parçacıklar bozunuma uğramadan 2 gün içinde gerçekleştiği, daha büyük parçacıklarda ise difüzyonun erken evrede ve erozyonun ise daha geç gerçekleşmesine bağlı olarak sigmoidal bir salım profili ile 3 aya kadar süren salım gerçekleştirdiği belirtilmiştir. Ayrıca, Zhang ve diğ., (1993) yaptıkları çalışmada, aynı miktarda (%30) ilaç yüklenmiş farklı boyutlardaki silindirik PLA matrislerinde, boyu 0.5 cm olan matristen 200 saatlik bir salım elde ederken boyu 4 cm olandan 800 saatlik bir salım elde edildiğini belirtmişlerdir.

Metabolize olan ilacın kimyasal yapısı değişir ve yeni farmasötik ilacın etkisi azalır (Chang, 2010). Bu nedenle, metabolizma sonrasında kandaki ilaç seviyesi, terapötik olmayan seviyeye kadar düşebilir. Metabolizma hızı kişiden kişiye değişen bir faktör olup yaş, cinsiyet, genetik, beslenme, hastalık ve hormonal durum gibi faktörler tedavi için gerekli olan ilaç miktarını artırabilir veya azaltabilir. Hastanın metabolizma hızı dikkate alınarak tedavi için daha etkili doz ayarlanması sağlanır. Ayrıca, ilaç salım modeline metabolizma mekanizmasının dahil edilmesi in vitro yapılan çalışmalarda dezavantajı ortadan kaldırmak için bir şans sağlar. Örneğin, antiprin ilacı için, yaşlı hastaların ortalama ilaç plazma konsantrasyonu genç kontrollere göre %45 daha yüksek bulunmuştur. Yaşlı hastalarda metabolizmanın yavaşlaması, ilaçlara verilen reaksiyonu artırabilir (O'Malley ve ark. 1971). Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidrasyon, konjugasyon, kondensasyon veya izomerizasyon gibi ilaçları metabolize etmek için farklı tipte reaksiyonlar vardır. Detaylı olarak, bu sistemler çok karmaşıktır ve daha gerçekçi bir sistem elde etmek için dikkatle incelenmelidir.

Literatürden elde edilen bilgiler doğrultusunda, kullanılan ilacın kimyasal özellikleri, polimerin yapısı, polimer-ilacın molekülleri arasındaki etkileşim, polimer sistemin kristallik miktarının, sistemin boyutunun ve ilk başta yüklenen ilaç miktarının etkisinin ilaç salım kinetiğini etkilediği ortaya konmuştur. Bu bilgiler ışığında, bu tez kapsamında ilaç salım sistemini oluşturan mekanizmaların modellenmesi ile genel bir simülasyon modeli oluşturulmuştur. Bu modeli oluşturan mekanizmalar ve bu mekanizmaların matematiksel çözümleri aşağıda detaylı olarak açıklanmıştır.



3. MATEMATİKSEL MODEL VE SAYISAL YÖNTEM

İlaç salım sistemlerinin temel kullanım amacı istenilen ilacın, vücutta istenilen bölgede, istenilen miktarda (terapötik) ve istenilen süre boyunca bulunmasını sağlamaktır. İstenilen etkiye sahip ilaç salım sistemlerinin geliştirilebilmesi için öncelikle ilaç salım kinetiğini kontrol eden mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Bölüm 1 ve 2’de detaylı bir şekilde açıklanan bu mekanizmalar kısaca şu şekilde özetlenebilir: i) plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ii) bağlı ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılması, iii) serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyon yolu ile yayılımı ve plazmaya geçişi ve iv) vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olması.

Bu bölümde öncelikle bu dört ana mekanizma yönetici diferansiyel denklem sistemleri halinde tanımlanacaklar daha sonra ise bu denklem sistemlerini çözmek için kullanılan sayısal çözüm yöntemleri detaylı bir şekilde irdelenecektir.

Bu model sistemde, çözüme (daha kolay) ulaşabilmek için bazı varsayımlar kabul edilmiştir: i) polimer tabanlı matrisin su emmesi sonucunda şişmediği (no swelling), ii) hidroliz sonucunda sadece polimer matris içerisindeki bağlı ilaç moleküllerinin serbest hale geçtiği ve dolayısıyla polimer matris yapının bozunuma uğramadığı, iii) başlangıçta yüklenen ilaç moleküllerinin polimere homojen dağıldığı ve iv) polimer matrisin yıkımı sonucu ani salım gerçekleşmemesidir.

3.1 Salım Kinetiğini Kontrol Eden Yönetici Diferansiyel Denklemler

İlaç salım kinetiğini kontrol eden mekanizmalar plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılması, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyonu sonucu plazmaya geçişi ve vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olması şeklinde özetlenebilir. Bu mekanizmalar aşağıda yönetici diferansiyel denklemler ve uygun sınır koşulları ile tanımlanmıştır.

3.1.1 Suyun Polimer Matris İçine Difüzyonu

Polimer matris vücut içerisine yerleştirildiğinde, yerleştirildiği bölgedeki su molekülleri matris içerisine difüz etmeye başlarlar. Su moleküllerinin difüzyonu 3 boyutlu genel difüzyon denklemi (Fick'in 2. kanunu) ile tarif edilir (Eşitlik 3.1).

$$\frac{d}{dt} C_{su}(x, y, z, t) = D_{su} \left(\frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial z^2} \right) \quad (3.1)$$

Burada, $C_{su}(x, y, z, t)$ suyun (x, y, z) noktasında t anındaki konsantrasyonunu, D_{su} ise suyun polimer matris içerisindeki difüzyon katsayısını belirtir. D_{su} zaman ve konumun bir fonksiyonu olabilir, ancak bu tez kapsamında polimer matris içerisinde suyun yayılım hızının her yerde aynı olduğu ve zamanla değişmediği kabul edilmiştir.

3.1.2 Hidroliz

Bu bölümde, önceki bölümde bahsedilen suyun (plazma) ilaç sistemine difüzyonu ile birlikte polimer matris ile etkileşimi (hidroliz olayı) ve dolayısı ile bağlı bulunan ilaç moleküllerinin serbest hale geçmesi matematiksel olarak verilmiştir. Oluşturulan modelde, polimer ve ilaç moleküllerinin arasındaki bağlar hidroliz olurken polimerin bozunuma uğramadığı ve bu nedenle sistemin boyutunda ve şeklinde bir değişiklik meydana gelmediği varsayılmıştır.

Polimer matris içerisindeki serbest ilaç konsantrasyonunun, $C_{ilaç}^s$, zamanla değişimi belirli bir lokasyon ve zamandaki bağlı ilaç konsantrasyonu, $C_{ilaç}^b$, ve suyun aynı yer ve zamandaki konsantrasyonu ile C_{su} doğru orantılıdır ve orantı sabiti hidroliz hızı olarak adlandırılmıştır (Eşitlik 3.2).

$$\frac{d}{dt} C_{ilaç}^s(x, y, z, t) = -\frac{d}{dt} C_{ilaç}^b(x, y, z, t) = HR \cdot C_{ilaç}^b(x, y, z, t) \cdot C_{su}(x, y, z, t) \quad (3.2)$$

Hidroliz mekanizması için hidroliz hızınının, HR , zamanla değişmediği kabul edilmiştir. Hidroliz hızı, ortam özelliklerinde meydana gelen değişiklikler ile değişebilmektedir. Geliştirdiğimiz bu modelde her ne kadar hidroliz hızı zamanla değişmese de değişimi kontrol eden faktörler ile değişim hızı belirlendiğinde kolay bir şekilde simülasyon programına dahil edilebilecektir.

Hidroliz gerçekleştikçe ilaç moleküllerinin polimer sisteminden ayrılarak serbest hale geçmesi gerçekleşir. Polimer sistemden ayrılıp serbest hale geçen ilaç molekülleri eş zamanlı olarak difüzyon mekanizması ile sistem içerisinde dağılarak vücuda doğru geçiş yapmaya başlarlar.

3.1.3 İlacın Polimer Matris İçindeki Difüzyonu

Polimer matrise bağlı bulunan ilaç molekülleri hidroliz ile serbest hale geçerek serbest ilaç konsantrasyonunun çok olduğu noktadan az olduğu bölgelere doğru difüzyona uğrarlar. Difüzyon sonucu polimerin dış sınırına ulaşan ilaç molekülleri bir sonraki zaman adımında vücuda geçiş yapmaktadırlar.

Su moleküllerinin difüzyonuna benzer şekilde ilaç moleküllerinin difüzyonu da Fick'in ikinci kanunu ile Eşitlik (3.3)'deki gibi kartezyen koordinatlarda 3-boyutlu olarak incelenmiştir.

$$\frac{d}{dt} C_{ilaç}^s(x, y, z, t) = D_{ilaç} \left(\frac{\partial^2 C_{ilaç}^s(x, y, z, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C_{ilaç}^s(x, y, z, t)}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C_{ilaç}^s(x, y, z, t)}{\partial z^2} \right) \quad (3.3)$$

Burada, $C_{ilaç}^s(x, y, z, t)$ serbest ilaç moleküllerinin (x, y, z) noktasında t anındaki konsantrasyonunu, $D_{ilaç}$ ise serbest ilaç moleküllerinin polimer matris içerisindeki difüzyon katsayısını belirtir. Benzer bir şekilde, $D_{ilaç}$ da zaman ve konumun bir fonksiyonu olabilir, ancak bu tez kapsamında polimer matris içerisinde serbest ilaç moleküllerinin yayılım hızının her yerde aynı olduğu ve zamanla değişmediği kabul edilmiştir.

3.1.4 Metabolizma

Bir önceki bölümde bahsedilmiş olan vücuda salımı gerçekleşen ilaç molekülleri vücutta metabolize olarak bir süre sonra etkisini kaybetmektedir. Burada, metabolizma etkisi tek parametre altında toplanarak metabolizma hızı olarak adlandırılmıştır. Bu modelde, metabolizma hızının, MR , her zaman aralığında sabit olduğu kabul edilmiştir. Bu parametrenin kişiye özgü bir şekilde zamanla değişen bir parametre olarak da belirlenmesi mümkündür.

Metabolizma denklemi hesaplama yapacağı değerleri vücuda geçen serbest ilaç moleküllerinin miktarından yani kandaki ilaç miktarından almaktadır. Aşağıda metabolizma mekanizması için geliştirilen yönetici denklem (Eşitlik (3.4)) verilmiştir.

$$\frac{d}{dt} C_{DB}(t) = -MR \cdot C_{DB}(t) \quad (3.4)$$

Burada, $C_{DB}(t)$ herhangi bir t anında plazmadaki toplam ilaç konsantrasyonunu vermektedir.

3.2 Geliştirilen Diferansiyel Denklemler ve Sayısal Çözümleri

Bu bölümde, Bölüm 3.1'de geliştirilen diferansiyel denklem sistemlerinin sayısal çözümlerinde kullanılan yöntemler kısaca anlatılacaktır. Öncelikle, çözümlenecek sistemin geometrisi 3-boyutlu kartezyen koordinat sistemi içerisinde tanımlanmıştır. Bu amaçla, sistemin boy (l), en (w) ve yükseklik (h) değerleri belirli aralıklar ile bölünerek ortaya 3 boyutlu düğüm noktaları oluşturulmuştur (Eşitlik (3.5)).

$$L = \frac{l}{\Delta x}, \quad W = \frac{w}{\Delta y}, \quad H = \frac{h}{\Delta z} \quad (3.5)$$

Burada, (x, y, z) uzayındaki mesafeler sırası ile Δx , Δy ve Δz aralıklarına bölünecektir. Bu sistemi oluştururken her üç bölüm aralığında birbirine eşit kabul edilebilir ve bu sayısal çözümlene metodları içerisinde bu şekilde kabul edilmiştir $\Delta x = \Delta y = \Delta z$. Bu durumda, ayrık uzayda polimer matris sistem $L \times W \times H$ adet düğüm noktasından (node) oluşmaktadır. Benzer şekilde simülasyon süresi tf de Δt zaman adımları ile Eşitlik (3.6)'da belirtildiği şekilde ayrıştırılmıştır.

$$N = \frac{tf}{\Delta t} \quad (3.6)$$

Burada, N simülasyon süresi boyunca zamanda atılması gereken adımların sayısını belirtmektedir.

Analitik çözümü bulunmayan diferansiyel denklemlerin çözülmesi için literatürde çok çeşitli sayısal çözüm yöntemleri (Euler, Heun, Taylor ve Runge-Kutta) geliştirilmiştir. Bu tez kapsamında daha kolay uygulanabilmesi nedeni ile Euler sonlu farklar (finite difference) yöntemi kullanılmıştır. Sayısal çözümlenmede zaman ve konum kesikli hale

getirilir ve sistemin anlık durumu kullanılarak bir sonraki zaman adımındaki yeni durumu hesaplanır. Her bir zaman adımında sistemdeki her bir düğüm için hesaplama yapılarak sistem için belirlenmiş son zamana kadar iterativ olarak hesaplama yapılarak gerçek çözüme yakınsanır. Yukarıda tanımlanan yönetici diferansiyel denklemlerin çözümüne geçmeden önce, hem uzay ve zamanda hem de sadece zamanda tanımlanan değerlerin (P) devamlı uzaydaki değerleri ve bu değerlere karşılık gelen kesikli uzaydaki gösterimleri aşağıda verilmiştir.

$$P(x, y, z, t) = P(i\Delta x, j\Delta y, k\Delta z, m\Delta t) = P_{i,j,k,m} \quad (3.7)$$

Bu durumda, Eşitlik (3.1)'de suyun difüzyonu için verilen yürütücü denklemin sayısal çözümü için gerekli formüller aşağıda verilmiştir. Öncelikle zaman değişkeni için ileri sonlu fark metodu, konum değişkenlerine için ise merkezi sonlu fark metodunun uygulanmasıyla Eşitlikler (3.8), (3.9), (3.10) ve (3.11) elde edilmiştir.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} C_{su}(x, y, z, t) &= \frac{C_{su}(x, y, z, t + \Delta t) - C_{su}(x, y, z, t)}{\Delta t} \\ &= \frac{C_{su_{i,j,k,m+1}} - C_{su_{i,j,k,m}}}{\Delta t} \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial x^2} &= \frac{C_{su}(x + \Delta x, y, z, t) - 2C_{su}(x, y, z, t) + C_{su}(x - \Delta x, y, z, t)}{\Delta x^2} \\ &= \frac{C_{su_{i+1,j,k,m}} - 2C_{su_{i,j,k,m}} + C_{su_{i-1,j,k,m}}}{\Delta x^2} \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial y^2} &= \frac{C_{su}(x, y + \Delta y, z, t) - 2C_{su}(x, y, z, t) + C_{su}(x, y - \Delta y, z, t)}{\Delta y^2} \\ &= \frac{C_{su_{i,j+1,k,m}} - 2C_{su_{i,j,k,m}} + C_{su_{i,j-1,k,m}}}{\Delta y^2} \end{aligned} \quad (3.10)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 C_{su}(x, y, z, t)}{\partial z^2} &= \frac{C_{su}(x, y, z + \Delta z, t) - 2C_{su}(x, y, z, t) + C_{su}(x, y, z - \Delta z, t)}{\Delta z^2} \\ &= \frac{C_{su_{i,j,k+1,m}} - 2C_{su_{i,j,k,m}} + C_{su_{i,j,k-1,m}}}{\Delta z^2} \end{aligned} \quad (3.11)$$

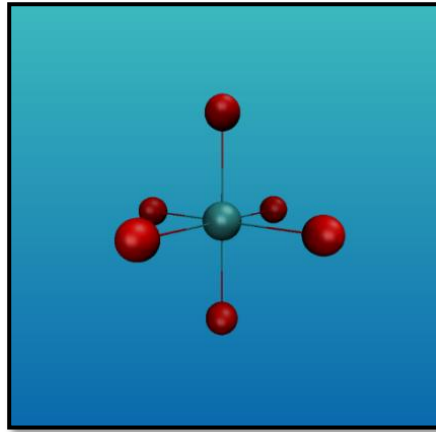
Bu eşitliklerde, $\Delta x = \Delta y = \Delta z$ olarak seçilirse

$$C_{su_{i,j,k,m+1}} = C_{su_{i,j,k,m}} + s_{su} \left(\begin{array}{c} C_{su_{i+1,j,k,m}} + C_{su_{i-1,j,k,m}} + C_{su_{i,j+1,k,m}} + C_{su_{i,j-1,k,m}} \\ + C_{su_{i,j,k+1,m}} + C_{su_{i,j,k-1,m}} - 6C_{su_{i,j,k,m}} \end{array} \right) \quad (3.12)$$

$$s_{su} = D_{su} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \quad (3.13)$$

Eşitlikler (3.12) ve (3.13) ile sayısal çözümü tanımlanan difüzyon denklemi gerekli başlangıç ve fiziksel olarak anlamlı sınır koşulları belirlenerek çözülebilir. Başlangıçta, polimer matrisin içindeki su miktarının her bir noktada sıfır olduğu ataması yapılarak başlangıç koşulu belirlenmiştir: $C_{su_{i,j,k,0}} = 0$.

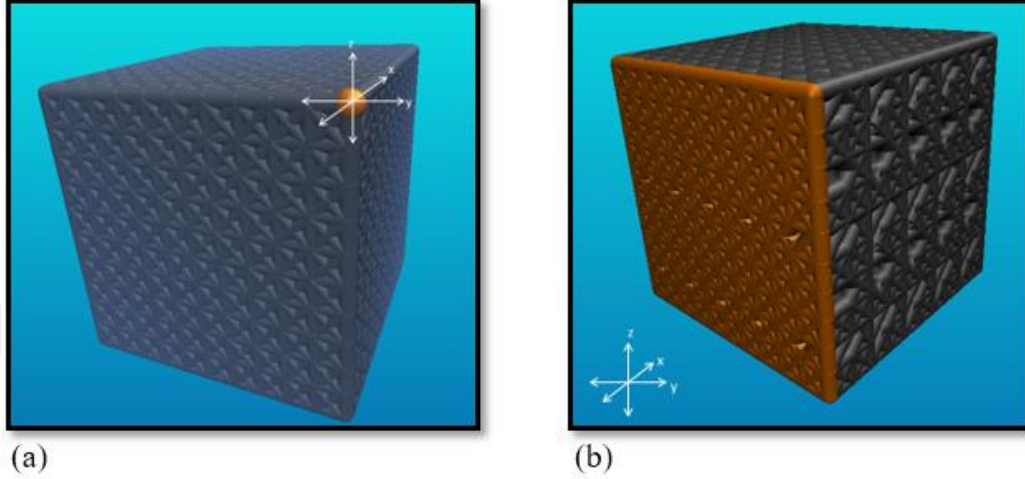
Başlangıç koşullarının atamasının ardından sınır koşulları belirlenmiştir. Polimer matris içinde bulunan noktadaki su konsantrasyonunun hesaplanması için Şekil 3.1'de görüldüğü gibi bu noktaya komşu olan 6 noktanın su konsantrasyon değerine ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 3.1: Polimer matrisin içinde bulunan bir noktadaki konsantrasyonun hesaplanması için konsantrasyon değerlerinin bilinmesi gereken 6 noktanın gösterimi.

Sayısal analizin gerçekleştirilmesi için sınır koşullarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tez kapsamında, sınır değer problemlerinin çözümü sonlu fark yönteminin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir.

Polimer matristen ilaç salımı konumda kesikli olarak incelendiğinde bazı noktalar için diferansiyel denklemlerin çözülebilmesi için özel sınır koşulları gerekmektedir. Bu noktalar, Şekil (3.2a) ve (3.2b)'de görüldüğü gibi köşede ve yüzeyde bulunan noktalardır.



Şekil 3.2: (a) Polimer matrisin köşesinde bulunan noktanın tanımsız komşularının gösterimi. (b) Polimer matrisin yüzeyinde bulunan noktalar için tanımsızlıkların gösterimi.

Köşelerde bulunan noktaların üç adet ve yüzeylerde bulunan noktaların 1 adet komşusu tanımsızlık göstermektedir. Bu sorunun üstesinden gelinmesi ve diferansiyel denklemlerin genelleştirilmesi için sınırlar için özel bir durum tanımlaması yapılmıştır.

Polimer matrisin vücuda yerleştirildiği bölgede yeterli miktarda su olduğu varsayımıyla yüzeyde ve köşede bulunan noktalardaki suyun konsantrasyon değerinin her zaman adımında dokudakiyle aynı değerde sabit olduğu kabul edilmiştir. Vücuttaki su konsantrasyonu polimerin içindekinden çok daha fazla olduğundan bu varsayım genellikle doğrudur. Sonuç olarak, polimer matrisin sınırlarında bulunan bu özel noktalar için sınır değerleri, vücutta yeterince su (plazma) bulunduğundan '1' değeri olarak atanmıştır. Bu sistem içerisinde su konsantrasyon değerleri polimer matris sistemi çevreleyen doku ile normalize edilmiştir.

Suyun difüzyonu gerçekleştikten sonra polimere bağlı bulunan ilaç moleküllerinin hidroliz ile ayrılması gerçekleşir. Bu hidroliz mekanizmasının yürütücü denklemi

Eşitlik (3.2)'de verilmiştir. Aşağıda, bu yürütücü denklemin sayısal çözümü Eşitlik (3.7)'de belirtilen notasyon kullanılarak verilmiştir.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} C_{ila\check{c}}^s(x, y, z, t) &= \frac{C_{ila\check{c}}^s(x, y, z, t + \Delta t) - C_{ila\check{c}}^s(x, y, z, t)}{\Delta t} \\ &= \frac{C_{ila\check{c}_{i,j,k,m+1}}^s - C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^s}{\Delta t} \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$\frac{C_{ila\check{c}_{i,j,k,m+1}}^s - C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^s}{\Delta t} = - \frac{C_{ila\check{c}_{i,j,k,m+1}}^b - C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^b}{\Delta t} = HR \cdot C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^b \cdot C_{su_{i,j,k,m}} \quad (3.15)$$

Zamanda Δt kadarlık bir ilerleme sonucunda belirtilen (x, y, z) konumunda ΔH miktarında ilaç bağılı durumdan serbest hale geçmektedir:

$$\Delta H = HR \cdot C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^b \cdot C_{su_{i,j,k,m}} \cdot \Delta t \quad (3.16)$$

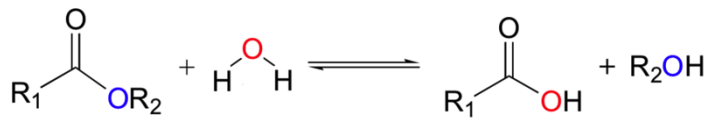
Bu durumda aynı konumdaki bağılı ve serbest ilaç konsantrasyonu zamanda aşağıda belirtildiği şekilde değişmektedir.

$$C_{ila\check{c}_{i,j,k,m+1}}^b = C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^b - \Delta H \quad (3.17)$$

$$C_{ila\check{c}_{i,j,k,m+1}}^s = C_{ila\check{c}_{i,j,k,m}}^s + \Delta H \quad (3.18)$$

Hidroliz mekanizması için göz önünde bulundurulması gereken bir diğer nokta ise, Şekil 3.3'te görüldüğü gibi hidroliz olayında bir ilaç molekülünün serbest hale geçmesi karşılığında bir molekül su kullanılmaktadır. Hidroliz mekanizmasının denkleminde anlaşılacağı üzere, hidroliz gerçekleştikçe eş zamanlı olarak su moleküllerinin sayısında ΔH kadar bir azalma olacaktır. Bu durum Eşitlik (3.19)'de sisteme eklenmiştir

$$C_{su_{i,j,k,m+1}} = C_{su_{i,j,k,m}} - \Delta H \quad (3.19)$$



Şekil 3.3: Hidrolizin genel mekanizması.

Yukarıdaki durum göz önünde bulundurularak suyun difüzyon denklemi tekrar güncellenecek olursa, yeni denklem Eşitlik (3.20)'deki gibi olacaktır.

$$C_{su,i,j,k,m+1}^{su} = C_{su,i,j,k,m}^{su} + s_{su} \left(\begin{array}{cccc} C_{su,i+1,j,k,m}^{su} & + C_{su,i-1,j,k,m}^{su} & + C_{su,i,j+1,k,m}^{su} & + C_{su,i,j-1,k,m}^{su} \\ + C_{su,i,j,k+1,m}^{su} & + C_{su,i,j,k-1,m}^{su} & - 6C_{su,i,j,k,m}^{su} & \end{array} \right) - \Delta H \quad (3.20)$$

Hidroliz sonucunda serbest hale geçen ilaç molekülleride polimer matris içerisinde konsantrasyon farkı nedeniyle difüzyona uğrayacaktır. Bu durumu matematiksel olarak modelleyen yönetici denklem Eşitlik (3.3)'de verilmişti. Bu denklemin sayısal çözümü aşağıda verilmiştir.

$$C_{ilaç,i,j,k,m+1}^{s} = C_{ilaç,i,j,k,m}^{s} + s_{ilaç} \left(\begin{array}{cccc} C_{ilaç,i+1,j,k,m}^{s} & + C_{ilaç,i-1,j,k,m}^{s} & + C_{ilaç,i,j+1,k,m}^{s} & + C_{ilaç,i,j-1,k,m}^{s} \\ + C_{ilaç,i,j,k+1,m}^{s} & + C_{ilaç,i,j,k-1,m}^{s} & - 6C_{ilaç,i,j,k,m}^{s} & \end{array} \right) \quad (3.21)$$

$$s_{ilaç} = D_{ilaç} \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \quad (3.22)$$

Bu eşitliklerde, $D_{ilaç}$ ilaç difüzyon katsayısını ifade etmektedir. İlaç molekülünün difüzyon katsayısını etkileyen etmenlerden bazıları ilaç molekülünün büyüklüğü ve polimer sistemin gözenekliliğidir. Burada, $D_{ilaç}$ katsayısı bu etmenlerin total etkisini ifade etmektedir. Su molekülleri ilaç moleküllerinden daha küçük olduğu için simülasyonlar sırasında D_{su} değeri $D_{ilaç}$ değerinden büyük alınmıştır.

Yukarıda suyun difüzyon denklemlerinin çözümü için gerekli olan başlangıç ve sınır koşulları ilaç moleküllerinin difüzyon denkleminin çözümü için de gereklidir. Başlangıçta, polimer matrisin içindeki düğümçüklere eşit miktarda ilaç miktarı atanmıştır. Polimer matrisin sınırları ise su ile temas ettiği için burada bulunan düğümçüklerin ilaç konsantrasyonu sıfır olarak atanmıştır.

Difüzyon ile polimerin iç noktalarından dış yüzeye ulaşan ilaç molekülleri bir sonraki zaman adımında vücuda geçiş yaparlar. Bu olay ilaç moleküllerinin vücuda salımı olarak tanımlanmıştır. Serbest haldeki ilaç moleküllerinin vücuda salımı sonucunda

kandaki ilaç konsantrasyonunda artış görünür. Bu miktarı hesaplamak için polimer sistemin tüm yüzeyinden dışarı çıkan serbest ilaç molekülleri sayısı her zaman adımında hesaplanarak toplanır ve bu toplam etki C_{DB} 'deki artış miktarına denk gelir.

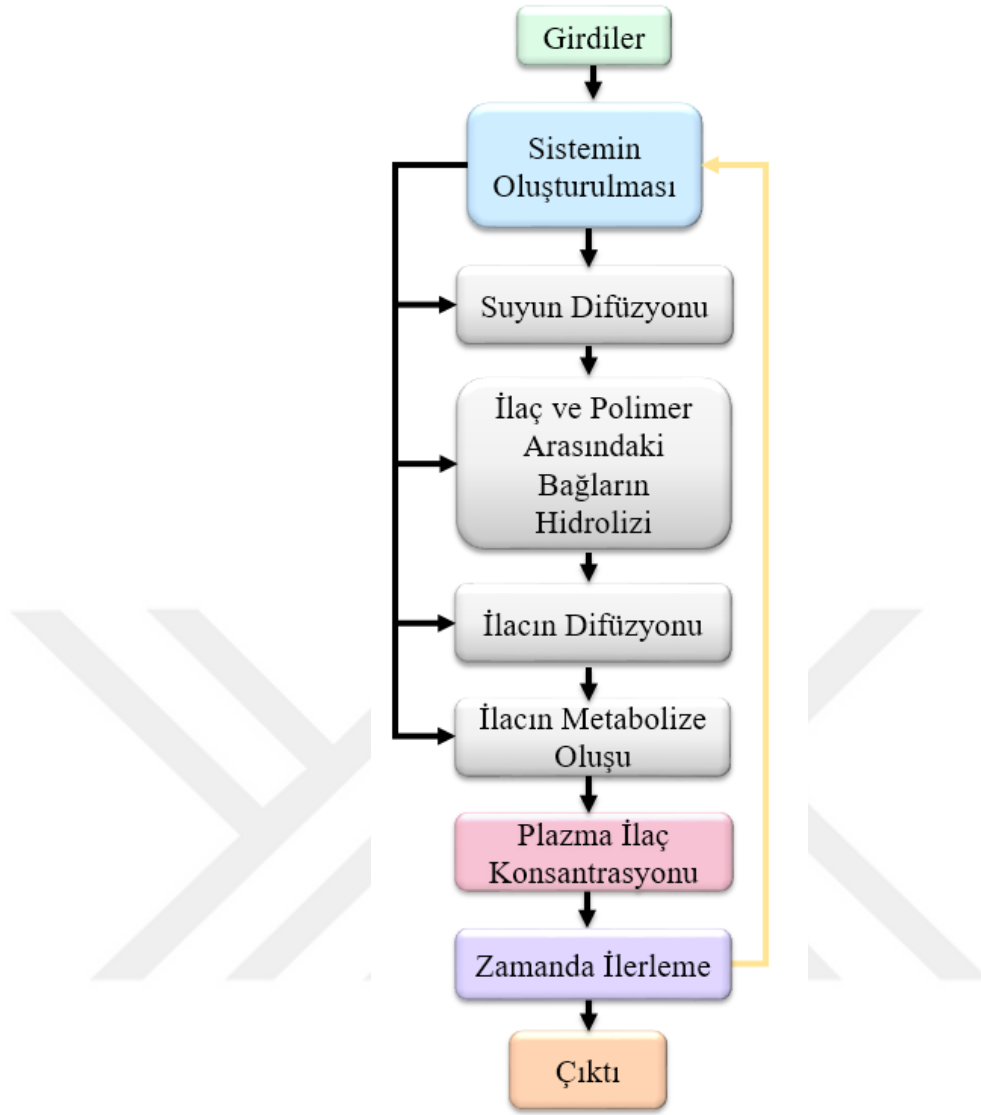
Son olarak, kandaki ilaç miktarı vücut içerisinde metabolize olarak azalmaktadır. Bu etki Eşitlik (3.4)'de matematiksel olarak ortaya konmuştur. Bu diferansiyel denklemin sayısal çözümü ise aşağıda özetlenmiştir.

$$\frac{d}{dt}C_{DB}(t) = \frac{C_{DB}(t + \Delta t) - C_{DB}(t)}{\Delta t} = \frac{C_{DB_{m+1}} - C_{DB_m}}{\Delta t} \quad (3.23)$$

$$C_{DB_{m+1}} = C_{DB_m} - MR \cdot C_{DB_m} \cdot \Delta t \quad (3.24)$$

İlaç salım kinetiğini kontrol eden mekanizmalar bu bölümde tek tek sonlu farklar yöntemi kullanılarak sayısal çözüm için gerekli forma getirilmiştir. Plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılması, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyonu sonucu plazmaya geçişi ve vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olması olayları modellenerek, ilaç salım sistemlerinin salım kinetiklerini ve bu kinetiği etkileyen mekanizmaların incelenmesini sağlayacak bir simülasyon programı geliştirilmiştir. Şekil 3.4'te simülasyon programının akış şeması verilmiştir.

Simülasyonu başlatırken girilmesi gereken geometri, boyut ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarı değerlerine ek olarak zaman ve uzayın hangi aralıklarla bölüneceğinin de sisteme verilmesi gerekmektedir. Bu değerler sayısal çözümün doğruluğu ve çözüm süresi için çok önemlidir. Genelde, uzay (Δx) ve zaman (Δt) adımlarının küçülmesi ile daha doğru sonuçlar elde edilirken aynı zamanda işlem sayısı ve dolayısı ile hesaplama zamanı da artmaktadır. Bu nedenle uzay ve zaman adımları için optimal seviyelerin belirlenerek gerçekçi bir süre zarfında gerçekçi çözümlere ulaşılması sağlanmalıdır. Bir sonraki bölümde bu parametrelerin optimizasyonu detaylı bir şekilde anlatılacaktır.



Şekil 3.4: Simülasyon programının akış şeması.

3.3 Sayısal Çözüm İçin Gerekli Parametrelerin Optimizasyonu

Bu hesaplamalarda, zaman ve konumda kesikli hale getirilen parçalar (sırasıyla Δt ve Δx) arasındaki uzaklıklar yani diferansiyel parçaların uzunluğu olabildiğince küçük seçilirse daha doğru bir yaklaşım izlenmiş olacaktır. Bu parçaların uzunluğunun çok kısa seçilmesi ise hesaplama süresinin çok uzamasına sebep olacaktır. Bu yüzden, doğru sonuca doğru bir şekilde yakınsayan ve hesaplama süresinin mantıklı bir şekilde olması için optimize Δt ve Δx değerleri seçilmelidir (Şekil 3.5).

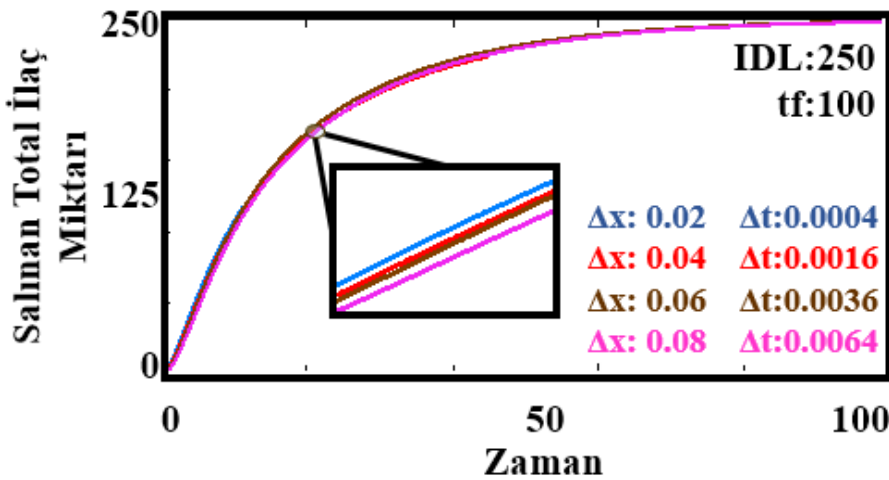
Matematiksel cebirin temel taşlarından biri olan konumda atılan adımın limitinin sıfıra gitmesi ile en doğru sonucun elde edilmesi prensibinden yola çıkılarak konumda atılan adımın optimizasyonu yapılmıştır. Nümerik analiz hesaplamalarındaki hatalardan

kaçınmak için Δt ve Δx değerleri mümkün olduğunca sıfıra yakın bir değer olarak seçilmelidir. Fakat zamanda ve konumda atılan adım boyu küçüldükçe hesaplama süresi hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Mümkün olan en kısa sürede en doğru sonuca ulaşılması için simülasyonlarda kullanılacak uygun Δt ve Δx değerlerinin bulunması için simülasyonlar gerçekleştirilmiştir ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Yukarıdaki denklemlerin oluşturduğu simülasyonların doğru sonuç vermesi için kesikli hale getirilmiş sistem optimal sayıda düğümünün üzerinde işlem yapılması ile nümerik olarak analiz edilmiştir.

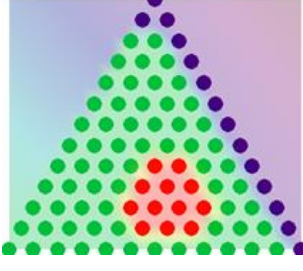
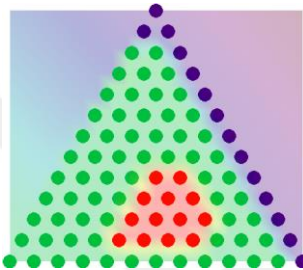
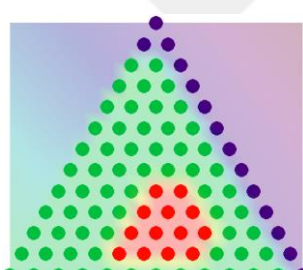
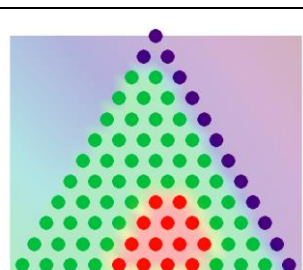
Optimal düğüm sayısı için farklı düğüm sayılarına sahip sistemlerin simülasyonları yapılmış ve sonuçları incelenmiştir. Aynı parametrelerle simülasyonları yapılan farklı düğüm sayılarına sahip simülasyonların sonuçları karşılaştırıldığında konumdaki adım boyu büyük olan yani düğüm sayısı az olan sistemlerden alınan sonuçlarda sapma görülmüştür. Bu sonuçların analizi sonucunda hesaplama süresinin ve sonuçlarının doğruluğunun optimal ayarının yapılması ile konumdaki adım büyüklüğü ve zamandaki adım büyüklüğü olarak bulunmuştur.

Tablo 3.1’de görülen simülasyon sonuçlarında belli bir miktar düğüm sayısı üzerinde sonuların yakınsadığı görülmüştür. Sonuçların yakınsadığından emin olunan düğüm sayısının kullanılması ile doğru sonuçlar daha kısa süreli simülasyonlar ile elde edilmiştir.



Şekil 3.5: Zamanda ve konumda kesikli hale getirilmiş olan sistemde optimal Δt ve Δx değerlerinin bulunması için yapılan simülasyonların sonuçları.

Tablo 3.1: Konumun kesikli hale getirilmesi sonucu oluşan düğüm sayılarının optimizasyonu.

Simülasyon Sonucu	Sistem Boyutu (br)	Δx	Δt	Düğümçük Sayısı
	3x3x3	0.07317	0.00728	41x41x41
	3x3x3	0.05882	0.00470	51x51x51
	3x3x3	0.04918	0.00328	61x61x61
	3x3x3	0.04000	0.00217	75x75x75

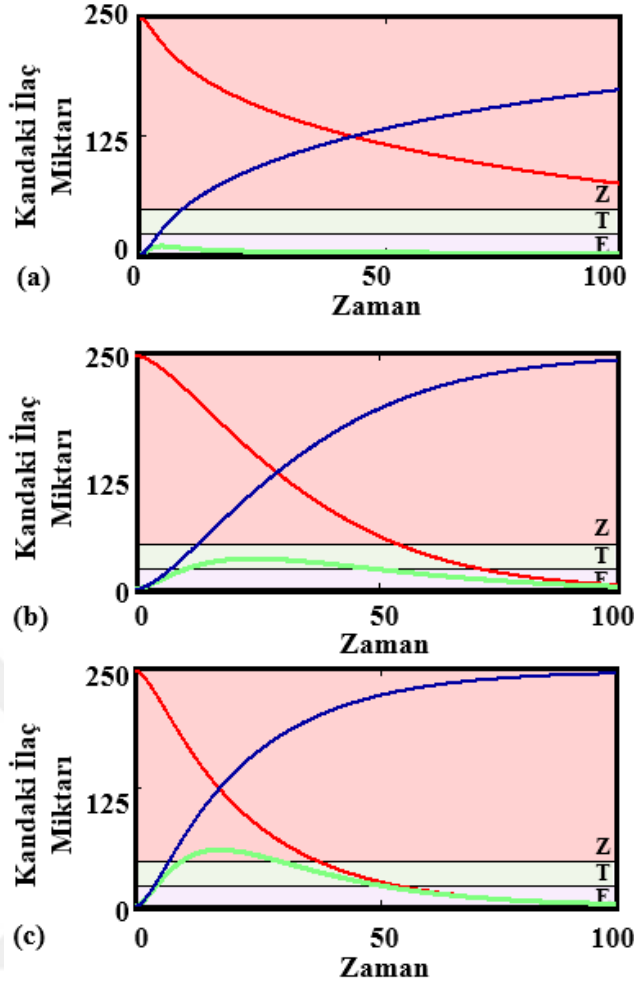


4. SİMÜLASYON SONUÇLARI VE YORUMLAR

Bölüm 3’te, önce sistemi kontrol eden yönetici diferansiyel denklem sistemleri daha sonra da sayısal çözüm yöntemleri detaylı bir şekilde anlatılmıştı. Bu yöntemler kullanılarak, ilaç salım sistemlerinin salım kinetiklerini ve bu salım sistemlerine etkileyen mekanizmaları incelememizi sağlayacak bir simülasyon programı geliştirilmiştir. Bu bölümde, bu program ile gerçekleştirilen simülasyon deneyleri ve elde edilen sonuçlar incelenecektir. Geliştirilen simülasyon programı, öncelikle ilaç salım sisteminin geometrisini ve başlangıçta sisteme yüklenen ilaç miktarını girdi olarak almakta; daha sonra da plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılması, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyon ile plazmaya geçişi ve vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olmasını içeren mekanizmalar eş zamanlı olarak analiz edilebilmektedir. Bu simülasyonlar sonucunda elde edilen salım kinetikleri ve kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi incelenmiş, hem bu mekanizmaların salım kinetiğine etkileri hem de farklı parametrelerin birbirleri ile olan ilişkileri ortaya çıkarılmıştır. Bu parametrelerinin birbirlerine olan etkisini daha iyi anlayabilmek için sonuçlar üçlü (ternary) diyagramlar haline getirilmiştir. Bu üçlü diyagramlar, ilaç sisteminin vücutta nasıl bir etkiye sebep olduğu (terapötik, zehirli veya etkisiz), sistemin vücuda implantasyonundan itibaren terapötik etki gösterene kadar geçen süre, ilaç sisteminin salım yaptığı süre boyunca gösterdiği terapötik etkinin büyüklüğü gibi tasarım bilgilerine kolay ve anlaşılır bir şekilde ulaşımını sağlamaktadır.

Bu bölüm içerisinde yapılan simülasyonların sonuçlarının net bir şekilde anlaşılabilmesi için aşağıda örnek bir sonuç incelemesi yapılmıştır (Şekil 4.1).

Şekil 4.1’de verilen grafikler kandaki ilaç miktarının zamanla değişimini (yeşil) vermektedir. Bu grafiklerde ayrıca polimer sistemdeki bağlı ve serbest toplam ilaç (kırmızı), ve vücuda geçen toplam ilaç (mavi) miktarlarının da zamanla değişimleri verilmiştir.



Şekil 4.1: Kandaki ilaç miktarının zamana göre değişiminin incelenmesi. Kırmızı eğri ilaç sistemi içerisinde kalan ilaç miktarını, mavi eğri vücuda geçen ilaç miktarını ve yeşil eğri kandaki ilaç miktarını ifade etmektedir.

Bu grafiklerde farklı renklerle ifade edilen 3 bölge kandaki ilaç miktarının etkisini belirten zehirli (Z), terapötik (T) ve ilaç sisteminden hiçbir terapötik etki alınamayan etkisiz olan (E) durumları temsil etmektedir. Terapötik bölgenin alt ve üst sınırı her ilaç için farklılık göstermektedir ve literatürde bu değerler belirtilmiştir (Penzak, 2016). Literatürde, terapötik etkinin görüldüğü en yüksek konsantrasyon maksimum tolere edilebilen konsantrasyon (MTC) ve terapötik etkinin görüldüğü en düşük konsantrasyon ise minimum efektif konsantrasyon (MEC) olarak adlandırılmaktadır (Burns, 1999). Yukarıdaki grafiklerde terapötik bölgenin altındaki ve üstündeki siyah çizgiler bu sınırları ifade etmektedir. Bu tez kapsamında, maksimum tolere edilebilen konsantrasyon değeri (MTC) 40 birim, minimum efektif konsantrasyon (MEC) değeri ise 15 birim olarak alınmıştır. Şekil 4.1 (a) grafiği, kandaki ilaç miktarı terapötik limitin altında kaldığından dolayı vücuda hiçbir terapötik etkisi olmayan etkisiz (E) bir durumun simülasyon sonucunu ifade etmektedir. Şekil 4.1 (b)'deki grafikte ise

terapötik yarar (T) sağlanan bir durumun simülasyon çıktısı görülmektedir. Bu grafik, kandaki ilaç miktarını veren yeşil renkli eğrinin MEC ve MTC değerleri arasında kaldığı durumu göstermektedir. Şekil 4.1 (c)'deki grafikte ise kandaki ilaç miktarının MTC değerinin üstüne çıktığı, dolayısıyla vücutta zehirli etkiye (Z) sebep olduğu görülmektedir. Bu 3 simülasyon sonucunun grafikleri arasında hastanın tedavisi için seçilmesi gereken ilaç sisteminin Şekil 4.1 (b)'deki gibi bir çıktısı olan terapötik etki (T) sağlayan bir sistem olması gerektiği açıkça görülmektedir.

Doğru ve etkili bir tedavi için, ilaç sisteminin vücutta terapötik bir etkisi olduğunun bilinmesine ek olarak sistemin vücuda implantasyonundan itibaren terapötik etki gösterene kadar geçen süre olan gecikme süresi (delay time), ilacın terapötik etki süresi ve terapötik etki büyüklüğünün de öngörülebilir olması gerekmektedir. Literatür incelendiğinde, ilaçların çözünme profillerinin incelenmesi için salım-zaman grafiğinin altında kalan tüm alanın dikkate alındığı ve bu alana çözünme etkinliği (ÇE) adı verildiği görülmektedir (Costa, P., & Lobo, 2001).

$$\text{ÇE} = \int_0^{tf} C_{DB}(t) dt \quad (4.1)$$

Eşitlik (4.1)'de $C_{DB}(t)$ kandaki anlık ilaç konsantrasyonunu verirken, tf sistemin toplam etki süresini belirtmektedir.

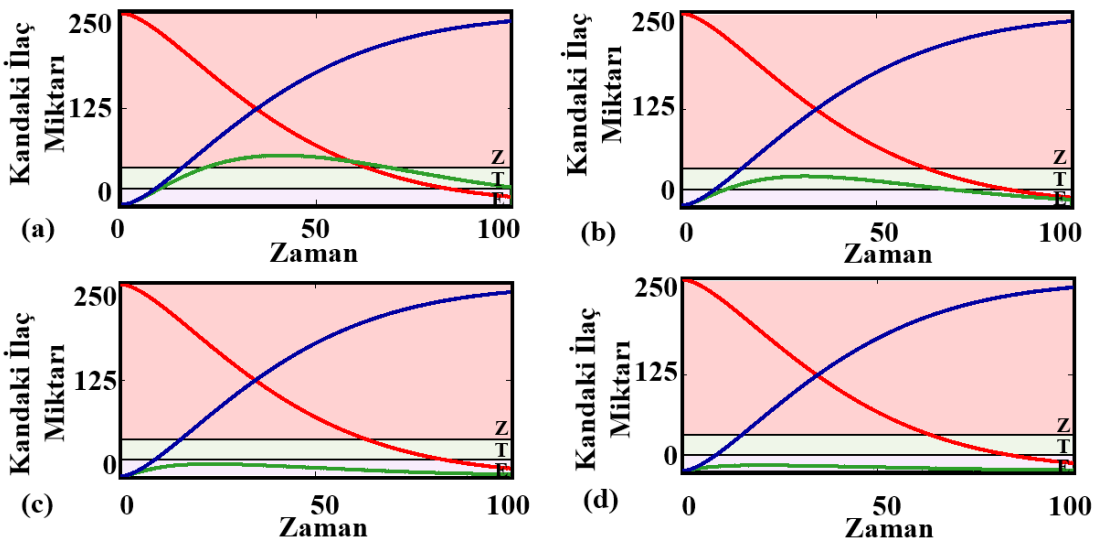
Fakat bu ölçüt sadece çözünme profilini değerlendirmektedir ve ilaç salımının vücutta nasıl bir etkiye sebep olacağı hakkında net bir bilgi vermemektedir. Tedavi süreci açısından, vücuda salınan ilaç moleküllerinin kandaki konsantrasyonu önemli olduğundan bu tez kapsamında terapötik etkinin verimliliğinin ölçütü olarak terapötik yoğunluk faktörü (TIF, terapotoc intensity factor) tanımlamasını yaparak incelemeler yapılmıştır. Terapötik yoğunluk faktörü, kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği ile minimum efektif konsantrasyon çizgisi arasında kalan alan olarak Eşitlik (4.2)'de verildiği gibi tanımlanmıştır.

$$\text{TIF} = \int_{ta}^{tb} (C_{DB}(t) - C_{E/T}) dt \quad (4.2)$$

Burada $C_{DB}(t)$ kandaki anlık ilaç konsantrasyonunu verirken, $C_{E/T}$ değeri kullanılan ilaç için belirlenen etkisiz ve terapötik bölgeler arasındaki sınırı belirtir. ta ve tb ise sırasıyla terapötik etkinin görülmeye başlandığı ve sona erdiği zamanı belirtmektedir.

Şekil 4.1 ile simülasyon sonuçlarının nasıl inceleneceğini gösterilmiştir. Şekil 4.2’de ise sistemdeki dört mekanizmadan biri olan ve kişiye özgü bir ilaç sistemi tasarlanması açısından büyük önem taşıyan vücut metabolizma hızının kandaki ilaç miktarına olan etkisi örnek olarak analiz edilmiştir.

Metabolizma hızının 0 kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisinin incelenmesi için parametresi değiştirilerek simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.2 (a)’dan Şekil 4.2 (d)’ye doğru daha hızlı metabolizmaya sahip kişilerde aynı özelliklere sahip salım sistemlerinin kullanılması sonucu kandaki ilaç miktarının değişimi görülmektedir. Metabolizma, vücut içerisinde dolaşıma geçen ilaç moleküllerinin vücuttan uzaklaştırılmasını sağladığından bu mekanizma hızının artışı kandaki ilaç molekülü miktarını azaltmaktadır. Şekil 4.2 (a)’daki simülasyon sonucunda düşük metabolizma hızından dolayı ilaç moleküllerinin vücuttan yavaş uzaklaşması sonucu diğer simülasyonlara göre kandaki ilaç miktarının daha fazla olduğu görülmektedir. Şekil 4.2 (d)’deki simülasyon sonucunda ise metabolizma hızı yüksek olduğundan vücuttaki ilaç molekülleri hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırılarak plazmadaki ilaç miktarının ciddi bir şekilde düşmesine sebep olmuştur.



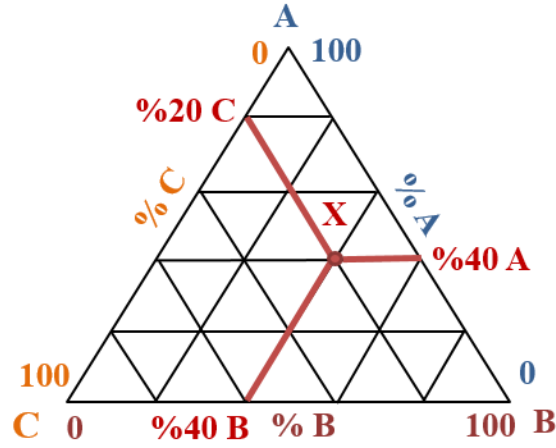
Şekil 4.2: Metabolizma hızının artması (a-d) ile kandaki ilaç miktarının zamana göre değişimi.

Bu nedenle, bu tip ilaç sistemlerinin tasarımında hastanın metabolizma hızının da önemli olduğu ve göz önünde bulundurulması gerektiği görülmüştür.

Yukarıda Şekil 4.2’de aynı ilaç sisteminin farklı metabolizma hızına sahip hastaların kandaki net ilaç miktarının analizi yapılmıştır. Her bir mekanizmanın hem ayrı ayrı etkilerine hem de göreceli etkilerine bakılmasının yanı sıra sistemin davranışının başlangıçtaki sistem geometrisine, boyutuna ve yüklenen ilaç miktarına bağlı olduğu düşünüldüğünde çok yüksek sayılarda simülasyon yapılması gerekmektedir. Bu çok sayıdaki simülasyon sonuçlarının detaylı bir şekilde inceleyebilmek amacıyla üçlü (ternary) diyagramlar oluşturulmuş ve bu diyagramlar üzerinden analizler yapılmıştır. Bu diyagramlar ile ilaç sisteminin vücutta nasıl bir etkiye sebep olduğu (terapötik, zehirli veya etkisiz), sistemin vücuda implantasyonundan itibaren terapötik etki gösterene kadar geçen süre (delay time) ve ilaç sisteminin salım yaptığı süre boyunca gösterdiği terapötik etkinin büyüklüğü (TIF) gibi değerler analiz edilebilmektedir.

Üçlü diyagramlar, eşkenar üçgen şeklinde 2 boyutlu diyagramlardır. Bu diyagramların anlaşılması için kısa bir açıklama yapmak gerekirse: köşelerde o köşenin ifade ettiği parametre tek başına etkilidir, kenarlarda ise sadece o kenarı oluşturan parametreler farklı oranlarda (kaldıraç kuralı) etkili iken üçgen içerisinde her üç parametrenin farklı oranlarda etkileri gözlenebilir. Bu diyagramların kullanılması ile her köşenin temsil ettiği parametrelerin birbirleri arasındaki ilişkinin anlaşılması mümkündür.

Şekil 4.3’te gösterilen üçlü diyagram üzerindeki noktalar, köşelerde belirtilen 3 adet değişkenin birleşiminden oluşmaktadır. Herhangi bir noktadaki bileşenlerin oranına ulaşmak için o köşenin karşısına düşen kenara bir paralel çizilir ve o bileşenin değerlerinin bulunduğu kenara kesiktirilir. Bu kesişimdeki değer o köşedeki bileşenin değerini vermektedir. Bu yöntemle, diyagram üzerindeki her nokta için köşelerdeki bileşenlerin oranı bulunabilmektedir. Örneğin; X noktası için bileşen analizi yapıldığında X noktasının %40 A, %40 B ve %20 C bileşenlerinden oluştuğu görülmektedir. Bu üçlü diyagramlar malzeme mühendisliğinde malzeme bileşenlerinin miktarı göz önünde bulundurulacak sıcaklıkla değişen yapıyı tanımlamada sıkça kullanılmaktadır (ternary phase diagrams).



Şekil 4.3: Üçlü diyagramın köşelerinin ve kenarlarının gösterimi ve ifadesi.

Bu tez kapsamında bu diyagramların köşelerine mekanizmaların katsayıları yerleştirilerek ve her bir noktaya denk gelen parametre değerleriyle simülasyonlar gerçekleştirilerek elde edilen sonuçlar farklı kategoriler altında incelenmiş ve bu kategorilerde incelenen sonuçların değerlerine göre renklendirme yapılarak ifade edilmişlerdir. Bu şekilde, sistem mekanizmalarının hızlarının birbirleriyle olan ilişkileri incelenmiştir.

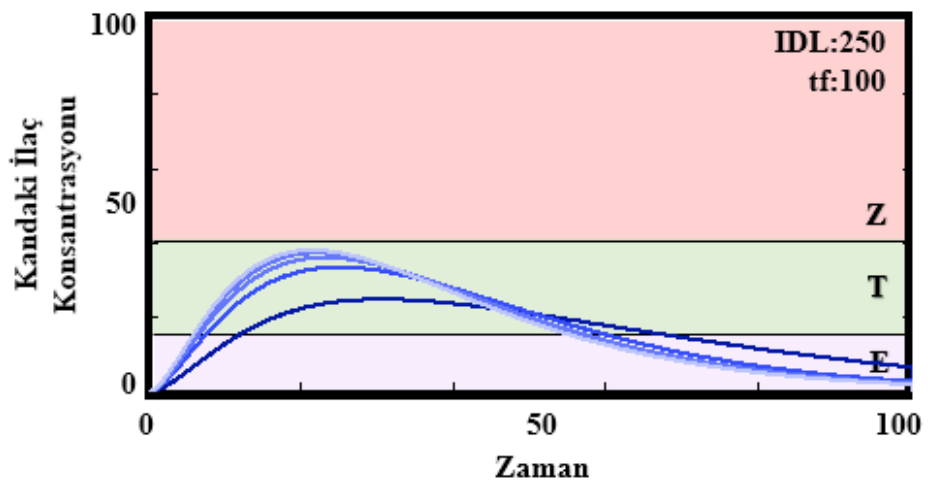
Simülasyonları temsil eden noktaların üçlü diyagramdaki köşelere göre belirlenen konum bilgileri mekanizmaların hızlarının büyüklüğünü simgelemektedir. Mekanizmaların hız değerleri, belirlenen en yüksek ve en düşük hız değerleri arasındaki değerlerin eşit sayıda aralığa bölünmesi ile oluşturulmuştur. Elde edilen bu değerlerle yapılan simülasyonları ifade eden 253 nokta üçlü diyagramı oluşturmaktadır. Üçlü diyagramdaki simülasyonları simgeleyen noktaların renkleri ise oluşturulan her kategori için büyüklüğü temsil etmektedir. Bu üçlü diyagramlar ile gösterilen kategorilerden ilki, simülasyon sonucunda ilaç sisteminden alınan etkinin kriteri olan zehirli, terapötik etki gösteren veya hiçbir etki sağlamayan durumların simgelandiği diyagramlardır.

Üçlü diyagram üzerindeki noktalar, eşit aralık sayılarıyla belirlenen mekanizma hız değerleri ile gerçekleştirilen simülasyonları ifade ettiğinden, referans noktaları bu diyagram üzerindeki simetrik eksenler üzerinden seçilmiştir. Bu bölümde, referans noktalarının temsil ettiği mekanizma hızları ile gerçekleştirilmiş simülasyonların çıktıları grafiklerle verilmiş ve salım kinetikleri analiz edilmiştir.

4.1 Suyun Difüzyon Katsayısının Etkisinin İncelenmesi

İlaç sisteminin vücuda yerleştirilmesi ile sistemin içindeki ve implantasyon bölgesindeki suyun konsantrasyon farkından dolayı plazma (su) sistemin içine difüzyon ile girer. Suyun difüzyon mekanizması, ilacın salımını etkileyen ilk mekanizmadır. Suyun difüzyon katsayısının büyüklüğü (D_{su}) ilaç sisteminin salım kinetiğini etkilemektedir. Sisteme giren su miktarı D_{su} ile orantılıdır. Su miktarı, Bölüm 4.2’de detaylı analizi yapılan hidroliz mekanizmasına etki etmektedir. Suyun difüzyon hızındaki artış, hidroliz hızı ve ilaç miktarı sabit olduğunda birim zamanda serbest hale geçen ilaç miktarının artmasına sebep olmaktadır. D_{su} ’nun büyüklüğünün salıma olan etkisinin incelenmesi için ilk aşamada diğer parametreler sabit tutulup D_{su} parametresi değiştirilerek simülasyonlar sonucunda elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

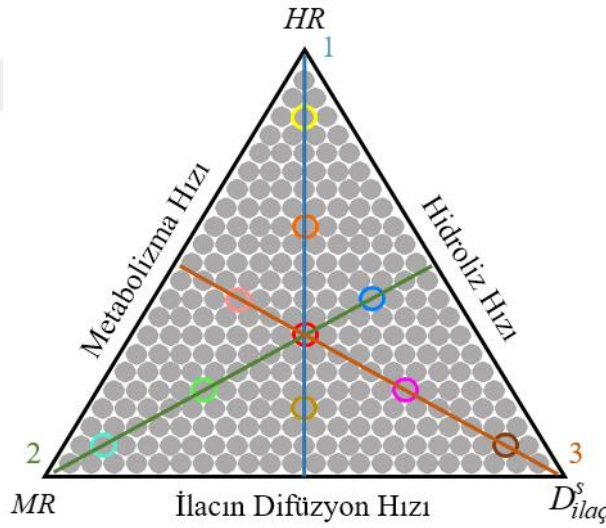
Şekil 4.4’te verilen grafiğin renkleri koyudan açığa doğru suyun difüzyon hızının artmasını temsil etmektedir. Ayrıca, kandaki miktarının vücutta sebep olduğu etkiler Z: zehirli etki, T: terapötik etki ve E: etkisiz durum olarak verilmiştir. Burada, suyun difüzyonunun artışıyla birim zamanda hidroliz sonucu polimerden ayrılarak serbest hale geçmiş ilaç moleküllerinin sayısında artış meydana gelmiştir. Bunun devamında, serbest hale geçmiş ilaç moleküllerinin kana geçişi ile kandaki ilaç miktarında da artış meydana gelmiştir.



Şekil 4.4: Suyun difüzyon katsayısının artmasının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

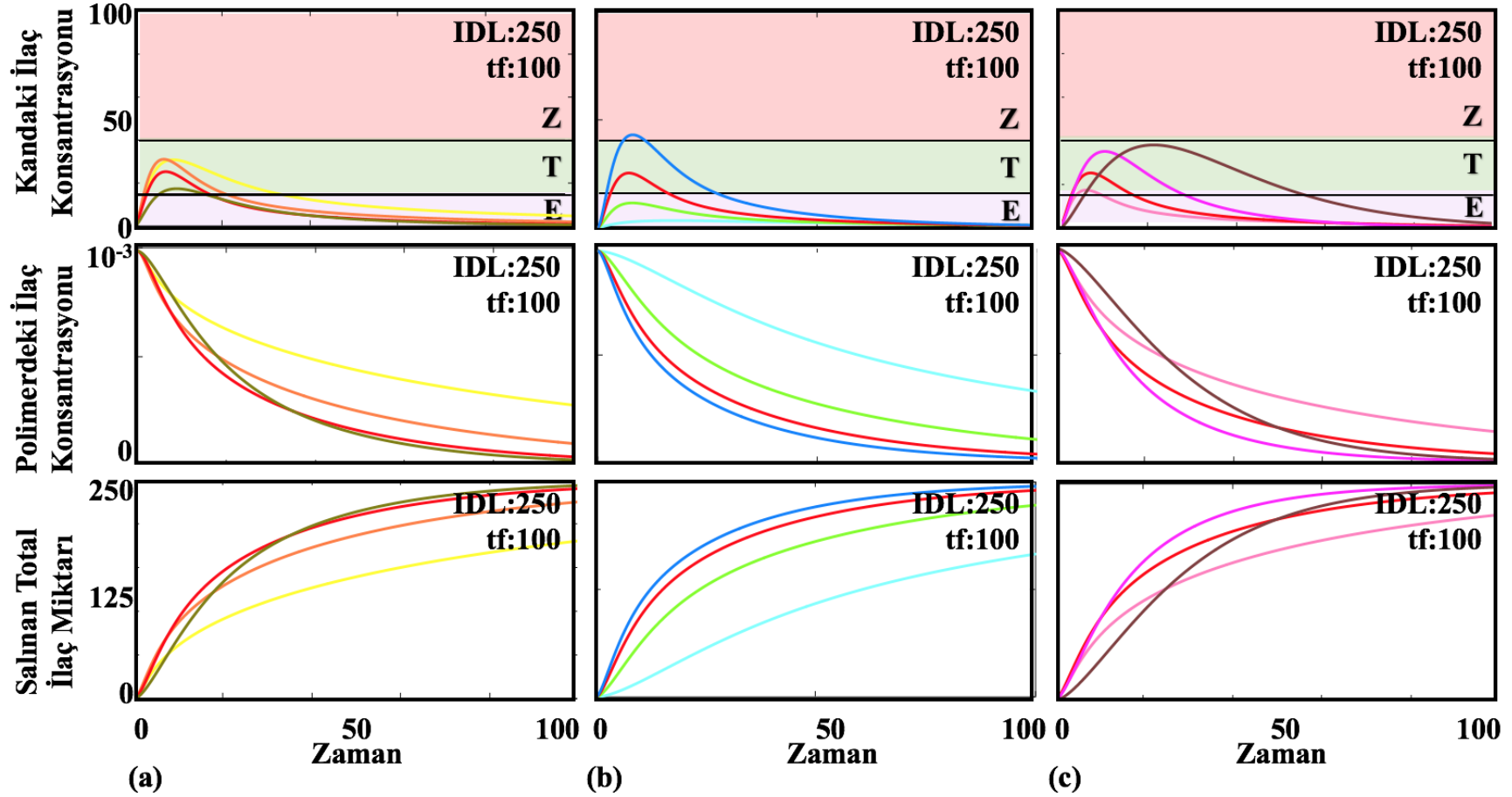
Bu grafiğin analizi ile suyun difüzyon hızının artışının kandaki ilaç miktarını nasıl etkilediği hakkında bilgi elde edilebilmektedir. Fakat suyun difüzyon hızının salım kinetiğine olan etkisini tek başına incelemek bu mekanizmanın diğerleriyle olan göreceli etkisini ortaya çıkarmak için yeterli değildir. Bu sebeple D_{su} parametresinin değişiminin diğer üç mekanizma parametresi ile olan ilişkisinin anlaşılması için üçlü diyagramlar kullanılarak sonuçlar incelenmiştir.

Şekil 4.5'te görülen üçlü diyagramın simetri eksenlerini ifade eden renkli çizgiler üzerinden alınan referans noktalarının temsil ettiği mekanizma hızları için simülasyonlar gerçekleştirilerek analizler yapılmıştır. Aynı simetri eksenindeki simülasyonların çıktıları Şekil 4.6'da görüldüğü gibi aynı grafikte verilmiştir. Şekil 4.6 (a)'da mavi çizgi, (b)'de yeşil çizgi ve (c)'de turuncu çizgi üzerindeki simülasyonların kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman, polimerdeki ilaç konsantrasyonu-zaman ve salınan total ilaç miktarı-zaman değişimleri gösterilmektedir.



Şekil 4.5: Suyun difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.

Aşağıda, suyun difüzyon hızının en yüksek olduğu simülasyonlar için salım profilleri ve nicel çıktılar verilmiştir.



Şekil 4.6: Suyun difüzyon hızının (D_{su}) en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

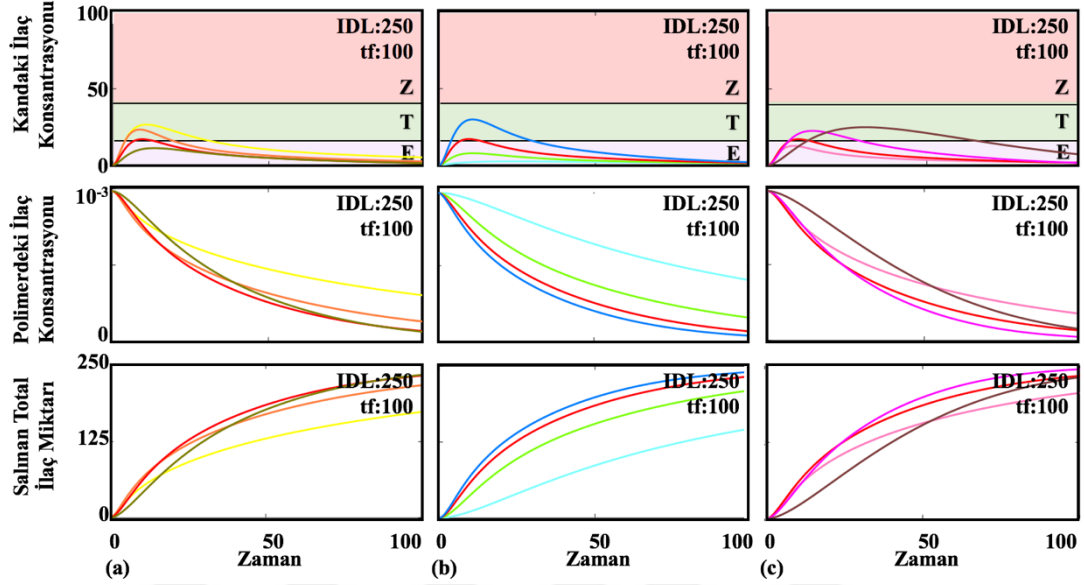
Tablo 4.1: Suyun difüzyon hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

En Yüksek D_{su}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	2.460	3.766	∞	2.118	2.776	5.749	1.944	2.937	5.624
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	3.147	30.801	17.450	11.331	31.035	25.254	17.345	43.030	35.134	38.091
Terapötik Süre	0.000	30.154	5.976	0.000	18.409	14.054	9.818	20.786	25.552	49.986
TIF	0.000	256.218	9.437	0.000	161.483	85.677	14.931	237.379	294.264	681.094

Şekil 4.5'te görülen referans noktalarının temsil ettiği simülasyon sonuçlarından elde edilen datalar suyun difüzyon hızının en yüksek olduğu durum için Tablo 4.1'de verilmiştir. Bu tablodan yapılan inceleme sonucunda, üçlü diyagramda sol köşedeki referans noktasının temsil ettiği simülasyon hiçbir terapötik etkiye sebep olmamıştır, dolayısıyla terapötik etki göstermeye başladığı süre sonsuzdur. Bunun sebebi, bu simülasyonda metabolizma hızının çok yüksek olması ve ilaç moleküllerinin vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasıdır. Üçlü diyagramın sağ köşesinde ilaç difüzyon hızının dominant olduğu bölgede bulunan referans noktasındaki simülasyondan terapötik yarar sağlayan kandaki maksimum ilaç miktarı elde edilmiştir. Bu simülasyonda suyun ve ilaç moleküllerinin difüzyonu hızlı, ilaçların metabolize olma hızı ise yavaş gerçekleşmiştir. Burada, hidroliz hızının düşük olması sistemde limitleyici bir etki sağladığından bu ilaç sisteminden terapötik bir etki alınmıştır. Ayrıca, bu simülasyondan diğer referans noktalarına kıyasla en yüksek terapötik yoğunluk faktörü (TIF) ve terapötik süre elde edilmiştir. Bu da tasarım parametrelerinin ilaç difüzyonunun dominant olduğu bölgeden seçilmesi ile yüksek terapötik yarar sağlayan ve uzun süre salım yapacak bir sistemin tasarlanabileceği anlamına gelmektedir. Örneğin, implantasyonu gerçekleştirilen doğum kontrol ilaç sistemlerinin vücutta aylarca kontrollü salım gerçekleştirmesi gerektiği için bu simülasyonda kullanılan sistem parametreleriyle bir sistem tasarımı yapılabilir.

Bu bölümde suyun difüzyon hızının yüksek olduğu simülasyonların çıktıları incelenerek analizleri yapılmıştır. Aşağıdaki grafiklerde ise suyun difüzyon hızının yavaş olduğu simülasyon sonuçları verilmiş ve sonuçları incelenmiştir.

Şekil 4.7’de suyun difüzyon katsayısının düşük olduğu referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların profilleri görülmektedir. Kandaki ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişim grafikleri incelendiğinde, bu grafikteki eğri ile minimum efektif konsantrasyon çizgisi arasında kalan alan olan terapötik yoğunluk faktörünün suyun difüzyon katsayısının yüksek olduğu simülasyona göre düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 4.7: Suyun difüzyon hızının (D_{su}) en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıkları.

Tablo 4.2: Suyun difüzyon hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

En Düşük D_{su}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	3.707	∞	∞	3.703	6.062	∞	3.585	6.042	11.528
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	2.423	26.532	12.624	7.766	23.268	17.001	11.121	29.835	22.500	24.888
Terapötik Süre	0.000	29.391	0.000	0.000	16.965	8.594	0.000	27.736	24.638	56.969
TIF	0.000	190.235	0.000	0.000	82.407	11.113	0.000	227.326	111.952	351.231

Suyun polimer sisteme yavaş bir şekilde yayılması sonucu, hidroliz hızı aynı iken, birim zamanda polimerden ayrılarak serbest hale geçen ilaç miktarı da görece az olacaktır. Serbest hale geçen bu az miktardaki ilaç molekülleri kana geçtiğindeyse daha düşük maksimum ilaç konsantrasyonu elde edilmektedir. Bu sonuçtan yola

çıkarak, daha yüksek TIF değeri olan bir ilaç sistemi tasarlanmak istenirse, diğer parametreler sabit tutulduğunda, suyun difüzyon hızını arttıran faktörlerden biri olan gözeneklilik miktarı uygun bir malzeme seçilmesi ile ayarlanabilecektir.

Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de ilaç salım profillerinin gösterildiği simülasyon sonuçlarının Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’den elde edilen niceleyici sonuçlar ile kıyaslandığında, suyun difüzyon hızındaki artışın terapötik yoğunluk faktörünü arttırdığı gözlenmiştir. Bir diğer açıdan, difüzyon hızındaki düşüş terapötik etki alınmaya başlanan süreyi yani erteleme süresini arttırdığından ertelenmiş salım yapan bir sistem tasarlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Difüzyon hızındaki düşüşün erteleme süresini arttırmasının sebebi, hidroliz hızı ve ilacın difüzyon katsayısı sabit iken, su moleküllerinin daha düşük hızla hidroliz olayına dahil olmalarıdır.

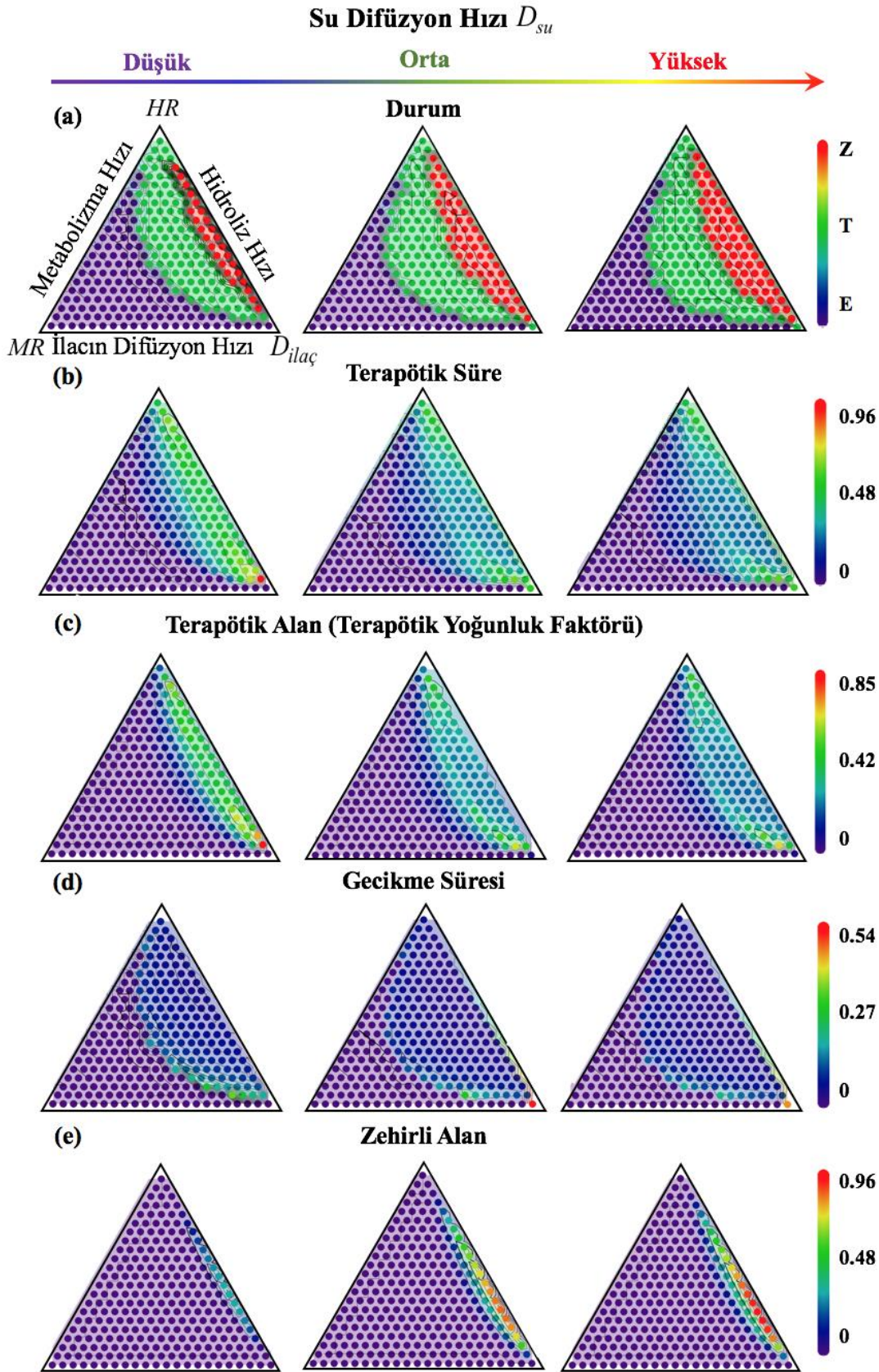
Yukarıdaki incelemelere ek olarak, modeli oluşturan 4 ana mekanizmanın birbirleriyle etkisinin araştırılması için simülasyon sonuçlarından durum bilgisi, gecikme süresi, terapötik süre, terapötik alan ve zehirli alan bilgilerine göre üçlü diyagramlar elde edilip bu üçlü diyagramlar ’te görüldüğü gibi bir arada değerlendirilerek sistemin daha detaylı incelemesi yapılmıştır.

Şekil 4.8’deki üçlü diyagramlarda suyun difüzyon hızının değişiminin etkisi durum, terapötik süre, terapötik yoğunluk faktörü, gecikme süresi ve zehirli alan olmak üzere farklı kategoriler altında verilmiştir. Aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru gidildikçe suyun difüzyon hızının artışı ve sistem çıktılarının buna göre değişimi görülmektedir. Diyagramların eksenleri Şekil 4.5’te görüldüğü gibi sağ köşe $D_{ilaç}$ ’ın, üst köşe HR ’nin ve sol köşe MR ’nin değerlerinin maksimum olduğu köşeyi ifade etmektedir. Bu figürde sağ kenarlarda verilen normalize olmuş değerler sıkalasında, kırmızı en yüksek mor ise en düşük değerleri temsil etmektedir. (a)’da görülen diyagramlarda simülasyon sonucunda ilacın vücutta yarattığı etki renklerle ifade edilmiştir. Burada, kırmızı renk zehirli etkiyi, yeşil terapötik etkiyi ve mor ise ilacın hiçbir etki göstermediği durumları ifade etmektedir. (b)’deki diyagramlarda kandaki ilaç konsantrasyonunun terapötik etkiye sebep olduğu sürenin uzunluğu renklerle ifade edilmiştir. Kırmızı en uzun terapötik süreyi, mor en ise en kısa terapötik süreyi temsil etmektedir. (c)’deki üçlü diyagramlardaki renklendirme, kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği ile minimum terapötik etki konsantrasyonu çizgisi arasında kalan alan olarak tanımlanan terapötik yoğunluk faktörünün (TIF)

büyükliğini ifade etmektedir. (d)'deki diyagramlardaki renklendirme ise ilacın vücutta terapötik etki göstermeye başladığı zamanı yani gecikme zamanını ifade etmektedir. (e)'deki diyagramların renkleri ise ilacın ne kadar zehirli bir etkiye sebep olduğunu ifade etmektedir. Kırmızı renkli noktaların ifade ettiği simülasyonlar yüksek miktarda zehirli etkiye sebep olurken mor renkli olanlar o ilaç sisteminin hiçbir zehirli etkiye sebep olmadığını göstermektedir.

Aşağıda verilen üçlü diyagramlar incelendiğinde, suyun difüzyon hızındaki artışın zehirli etkiyle sonuçlanan simülasyonların sayısını arttırdığını göstermektedir. İlaç difüzyon hızının sisteme olan etkisinin incelendiği üçlü diyagramların en üst köşesi en yüksek hidroliz katsayısını ifade etmektedir. Bu köşede bulunan referans noktasının temsil ettiği simülasyonda, hidroliz hızı en yüksek ve metabolizma hızı en yavaş değerde olmasına rağmen sistem suyun difüzyon hızının ve ilacın difüzyon katsayısının en düşük değerde olmasından dolayı bir sınırlayıcı etkiye maruz kaldığından bu ilaç sistemi zehirli bir etkiye sebep olmamıştır. Aynı kategoride, suyun difüzyon katsayısının en yüksek olduğu (en sağ) diyagramın en üst noktası incelendiğinde, suyun difüzyon hızı en yüksek değerde olmasına rağmen ilacın difüzyon hızı en düşük değerde olduğundan yine sınırlayıcı bir etki göstererek sistemin zehirli etkiye sebep olmamasını sağlamıştır. Bu kategorideki simülasyon sonuçları üzerinden yapılan yorumlamalar ile durum bilgisinin elde edilmesi, mekanizma hızlarının doğru ayarlanarak tedavi için doğru ilaç sisteminin tasarlanmasında önemli bir ilk adımdır. Fakat doğru ilaç sisteminin seçiminin yapılabilmesi için durum bilgisi tek başına yeterli olmamaktadır. Örneğin, terapötik etki gösterdiği bilinen bir sistemden çok kısa süreli ve düşük terapötik yoğunluk gösteren bir etki alınması bu sistemin tedavi için ideal bir sistem olmadığını göstermektedir. Etkili ilaç salım sisteminin seçilmesi için sistemin ne kadar süre ve ne kadar etkili bir terapötik yarar sağladığı dikkatle incelenmelidir. Bu amaç doğrultusunda (b) ve (c)'den elde edilen diyagramlar beraber değerlendirilmiştir.

Şekil 4.8 (b)'de gösterilen üçlü diyagramlarda soldan sağa doğru suyun difüzyon katsayısının artışının terapötik süreye olan etkisini göstermektedir. (c)'de gösterilen terapötik alan diyagramlarının suyun difüzyon katsayısının artışı ile değişimi terapötik alan hesabı terapötik sınırlar içinde kalınan sürenin kandaki ilaç miktarı ile çarpımı sonucu alan hesabı yapılması ile elde edildiğinden (b)'deki grafiklerle paralellik göstermektedir.



Şekil 4.8: Suyun difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.

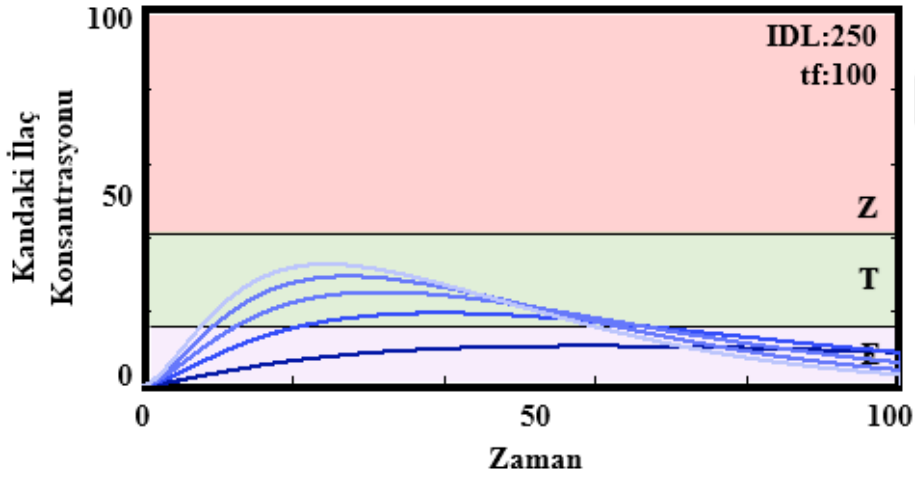
Şekil 4.8 (d)'deki diyagramlarda, ilaç sisteminin kanda terapötik etkiye sebep olmaya başladığı sürenin suyun difüzyon hızıyla değişimi görülmektedir. Üçlü diyagramda ilacın difüzyonunun baskın olduğu simülasyonun Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de gecikme süresi incelendiğinde suyun difüzyon hızının artışı ile hidroliz hızının ve ilaç miktarının aynı olduğu durumda birim zamanda polimerden ayrılan ilaç miktarı artmıştır. Dolayısıyla birim zamanda polimerden ayrılan ilaç miktarının artması ile kandaki ilaç miktarının daha hızlı bir şekilde terapötik bölgeye ulaştığı ve gecikme süresini kısalttığı görülmüştür.

Şekil 4.8 (e)'deki diyagramlar suyun difüzyon hızının artışının kandaki ilaç miktarının zehirli etkiye sebep olması ile ilişkisini göstermektedir. Hidroliz hızı ve polimere bağlı ilaç miktarı sabit olduğunda birim zamanda hidroliz olup serbest hale geçen ilaç miktarı suyun difüzyon hızıyla orantılı olarak değişmektedir. Bu durumda, suyun difüzyonu hızlı olduğunda birim zamanda bu hızla orantılı miktarda ilaç molekülü serbest hale geçecektir. Suyun difüzyon hızının yüksek olduğu ve metabolizma hızının aynı olduğu durumda plazmadaki ilaç miktarı yüksek seviyede olmaktadır ve metabolizma hızının büyüklüğüne göre sistemde terapötik, zehirli etki ya da etkisiz bir durum gözlemlenebilmektedir. Zehirli etki kategorisinde incelenen diyagramlarda, suyun difüzyon hızının artışı ile diyagramda metabolizma hızının çok düşük olduğu bölgede zehirli etki görülmeye başlanmıştır. Bunun sebebi, suyun difüzyon hızının artışı ile birim zamanda daha fazla su molekülünün ilaç sistemine girmesinin devamında hidroliz sonucunda serbest hale geçen ilaç molekül sayısının artması ve ayrıca düşük metabolizma hızından dolayı vücuttan birim zamanda temizlenen ilaç miktarının az olmasıdır.

4.2 Hidroliz Katsayısının Etkisinin İncelenmesi

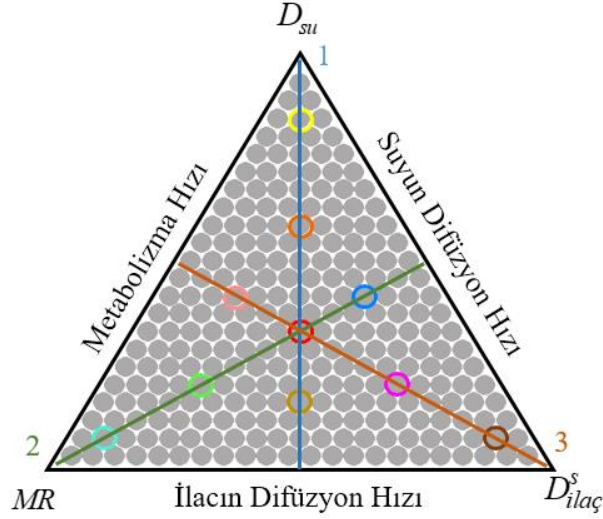
Başlangıçta polimer sisteme yüklenmiş ilaç molekülleri polimere bağlı durumda bulunurlar. Su moleküllerinin ortama ulaşması ile bağlı olan ilaç molekülleri serbest hale geçerler. Bu bölümde, matematiksel modellemesi yapılan ilaç salım sisteminin ikinci ana mekanizması olan ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılma hızının sisteme olan etkisi incelenecektir. Bunun için ilk olarak, sistemdeki diğer parametreler sabit tutularak hidroliz hızının (HR) ilaç salım kinetiğine etkisi araştırılmıştır.

Şekil 4.9'daki grafikte hidroliz hızının farklı değerleriyle yapılan simülasyonların sonucunda kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişimi incelenmiş ve buradan vücuttaki konsantrasyon değişimi gözlemlenmiştir. Bu grafiğin renkleri koyudan açığa doğru hidroliz hızının artışı temsil etmektedir. Suyun ve ilacın difüzyon hızının sabit olduğu durumda hidroliz hızının artışı polimerden daha fazla miktarda ilaç molekülünün ayrılarak serbest hale geçmesini temsil etmektedir. Bunun devamında, yüksek hidroliz hızından dolayı birim zamanda daha fazla ilaç molekülü vücuda geçtiğinden kandaki ilaç miktarında artış olmaktadır. Burada, düşük hidroliz hızına sahip sistemin hiçbir terapötik etki göstermediği görülmüştür. Düşük hidroliz hızına sahip bir sistem vücutta hiçbir terapötik etki göstermezken hidroliz hızının artması ile ilaç sistemi vücutta terapötik etkiye sebep olmaya başlamış ve yukarıda açıklanan sebepten dolayı bu etkiyi daha kısa sürede göstermeye başlamıştır. Hidroliz hızının değişiminin gecikme süresini etkilediği anlaşıldıktan sonra, bu mekanizmanın sistemdeki diğer mekanizmalarla olan ilişkisinin anlaşılması için ek incelemeler yapılmıştır.



Şekil 4.9: Hidroliz hızının artışıyla kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

Hidroliz hızının diğer parametreler ile olan ilişkisinin incelenmesi için Şekil 4.10'daki üçlü diyagramda gösterilen referans noktalara denk gelen parametreler ile simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu simülasyonların sonuçlarından kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman, polimerdeki ilaç konsantrasyonu-zaman ve total salınan ilaç miktarı-zaman çıktıları hidroliz hızının en yüksek ve en düşük olduğu simülasyonlar için aşağıda incelenmiştir.



Şekil 4.10: Hidroliz katsayısının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.

Burada, bu diyagramlar kullanılarak 'nin diğer 3 ana mekanizma ile beraber salıma olan etkisi gözlemlenebilmektedir. Örneğin, referans simülasyonlarının nicel sonuçlarının verildiği Tablo 4.3'teki 10 numaralı simülasyonda, suyun difüzyon hızı düşük, hidroliz hızı yüksek, ilacın difüzyon hızı yüksek ve metabolizma hızı ise düşüktür. Aşağıdaki simülasyon sonuçlarından elde edilen bilgilerle, hastada bu mekanizma hızlarına sahip bir sistem kullanılması sonucunda, kandaki ilaç konsantrasyonu görece uzun bir süre terapötik bölgede kalarak görece yüksek TIF değeri sağlamaktadır. Bunun sebebi, yavaş suyun difüzyon hızının, yüksek ilaç difüzyon hızının, yüksek hidroliz hızının ve yavaş metabolizma hızının bir dengesidir. Başka bir örnek olarak, metabolizma hızının en yüksek, suyun ve ilaç moleküllerinin hızının en düşük olduğu 1 numaralı referans simülasyonunun kandaki ilaç miktarı-zaman çıktısında bu ilaç sisteminden hiçbir etki alınmadığı görülmektedir. Bunun sebebi, birim zamanda ilaç sistemine giren su miktarının az olması ve (hidroliz hızı yüksek olsa da) ilaç difüzyon hızının düşük olması sonucu birim zamanda serbest hale geçen ilaç moleküllerinin miktarının az olması ve yüksek metabolizma hızı ile ilaç moleküllerinin vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasıdır. Son olarak, 3 numaralı simülasyon incelendiğinde, ilaç difüzyon hızının yüksek ve metabolizma hızının düşük olmasına rağmen zehirli bir etkiye sebep olabilecek bu sistem yüksek TIF değerinde terapötik etki göstermektedir.

Seri olarak işleyen 4 ana mekanizmadan birinin yavaş olması diğer mekanizmaların hızı için kısıtlayıcı bir faktör oluşturmaktadır. Buradaki durumda da suyun difüzyon

hızının yavaş olmasından dolayı diğer mekanizmaların hızlı çalışması kısıtlanmıştır. Şu ana kadar yüksek hidroliz hızına sahip durumlar incelenmiştir. Aşağıda ise aynı parametrelerle hidroliz hızının düşük olduğu simülasyonların sonuçları incelenmiştir.

Şekil 4.12'deki grafiklerin nicel sonuçlarının verildiği Tablo 4.4'ten de görüldüğü gibi düşük hidroliz hızından dolayı referans noktalarının temsil ettiği simülasyonlar terapötik etki gösterememiştir ve MEC seviyesine ulaşamadıkları için gecikme süreleri sonsuzdur. Sonuç olarak, ilacın polimer matristen ayrılma hızı yeterince düşükse bu ilaç sisteminden terapötik yarar alınamayacaktır. Bu ilaç sistemindeki hidroliz hızının artırılarak terapötik bir etki sağlayabilmesi için modifiye edilmesi gerekmektedir. Simülasyonlar sonucunda elde edilen Şekil 4.13'teki üçlü diyagramların istenilen ilaç sisteminin tasarlanmasında harita olarak kullanılması, bu konuda gerekli modifikasyonun yapılması için yol gösterici olacaktır.

Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'deki grafikler karşılaştırıldığında, bu simülasyon sonuçlarından elde edilen nicel verilerden, polimere bağlı ilaç molekülü miktarı ve su miktarı sabit olduğunda ve hidroliz hızı arttığında birim zamanda serbest hale geçen ilaç molekülü miktarının arttığı görülmektedir. Serbest hale geçen ilaç moleküllerinin sayısı arttığı için vücuttan ilaç moleküllerinin aynı metabolizma hızıyla uzaklaştırılması sonucu kandaki ilaç miktarının artmıştır. Bu durum sonucunda aşağıda bahsedilen grafiklerde salım eğrilerinin eğiminin artan hidroliz katsayısı ile artış gösterdiği görülmüştür. Bu da, hidrolizin hızlı gerçekleşmesi sonucu salımın daha hızlı gerçekleştiğini ve ilaçların kana daha hızlı geçtiğini göstermektedir. Bu analizlere ek olarak mekanizmaların göreceli etkilerinin ve sistem kinetiğinin daha iyi anlaşılabilmesi için gerçekleştirilen simülasyonların sonuçlarının üçlü diyagramlarda birleştirilmesi ile Şekil 4.13'teki haritalar elde edilmiştir.

Tablo 4.3: Hidroliz hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

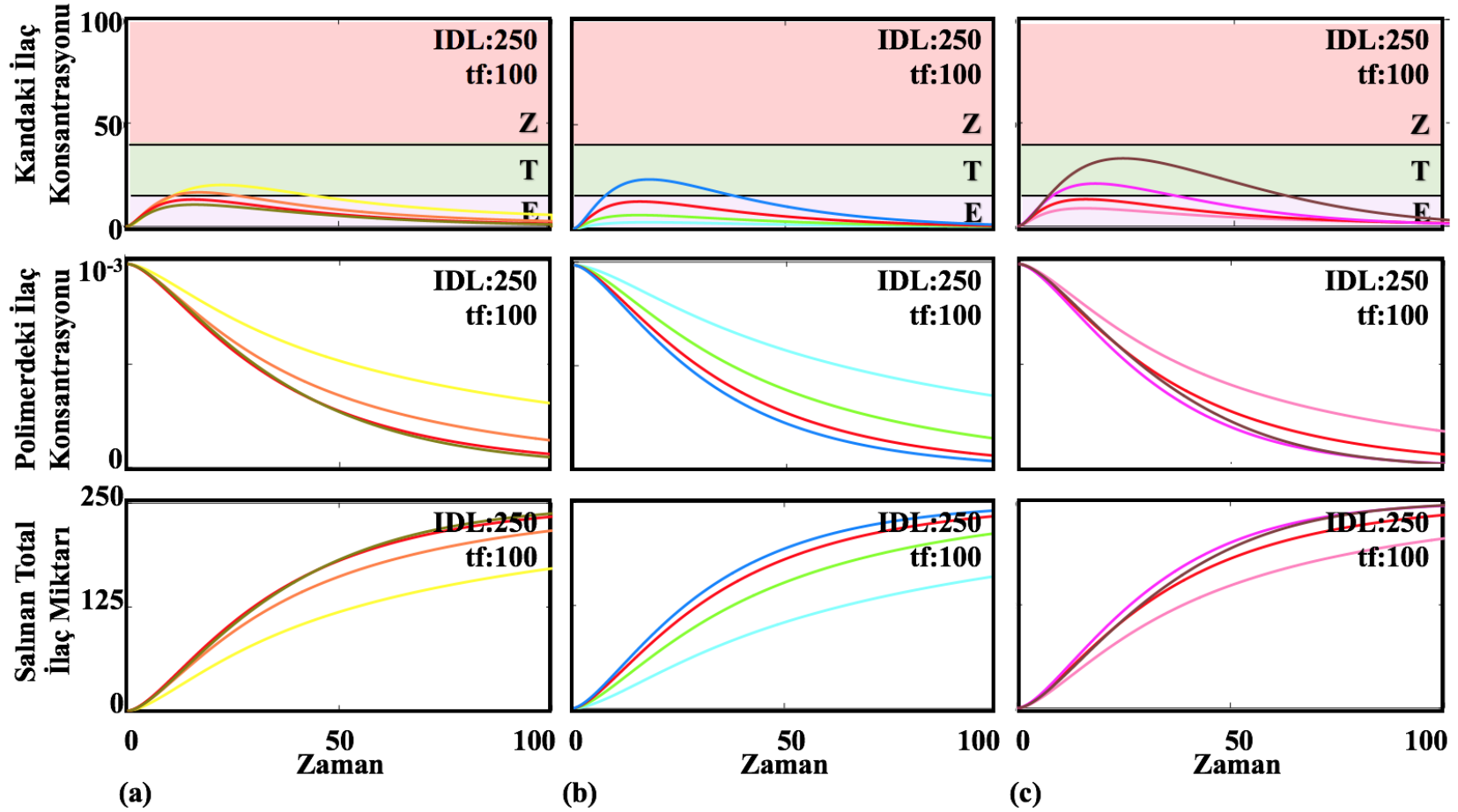
En Yüksek	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	11.133	∞	∞	11.331	∞	∞	7.117	8.203	7.279
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	3.070	20.110	8.672	6.540	16.524	13.039	10.582	23.690	20.635	32.836
Terapötik Süre	0.000	32.528	0.000	0.000	14.356	0.000	0.000	32.459	27.562	54.206
TIF	0.000	104.209	0.000	0.000	14.313	0.000	0.000	174.404	98.476	584.862

Tablo 4.4: Hidroliz hızının minimum olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

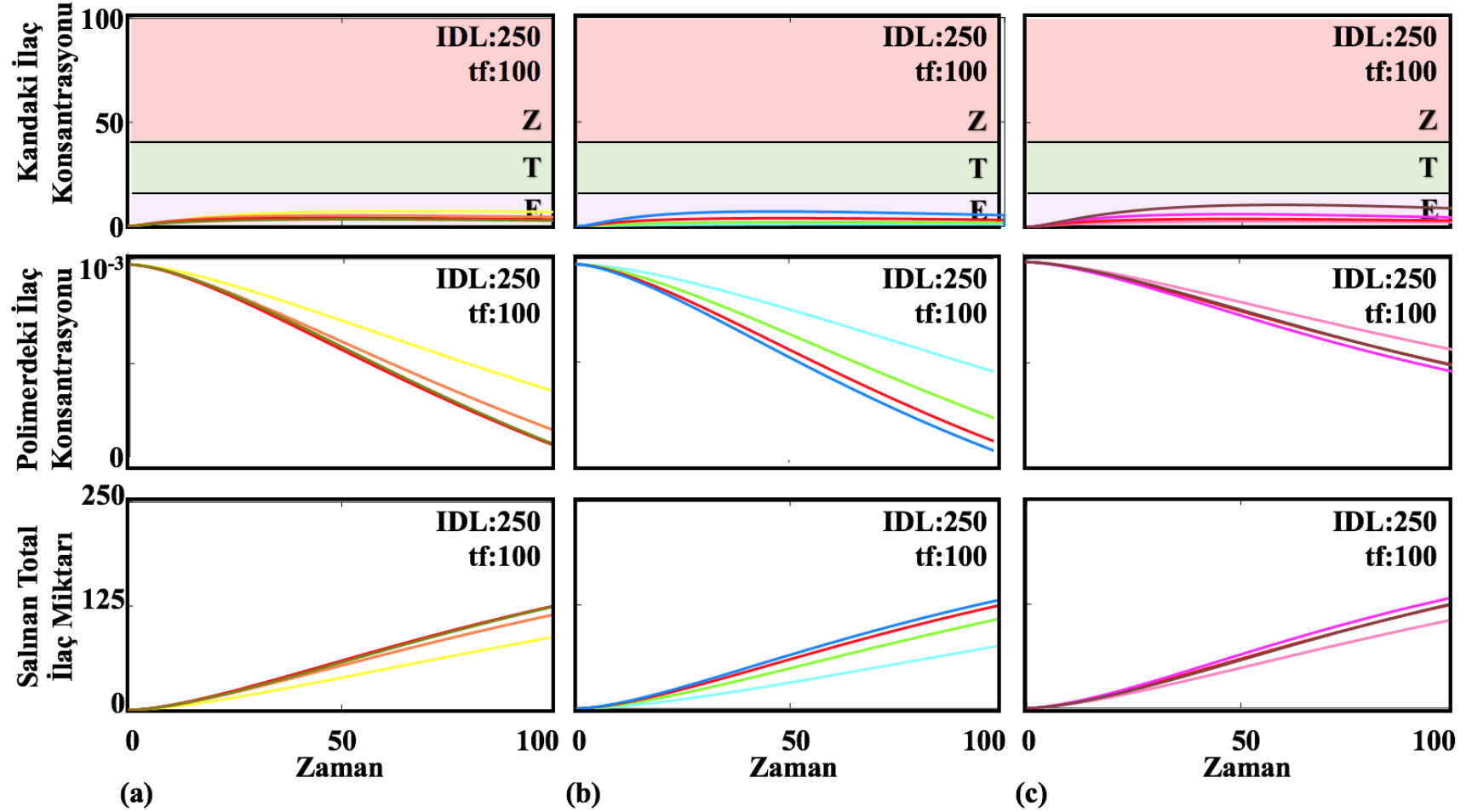
En Düşük	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	1.086	7.233	2.730	2.089	5.162	3.929	3.249	7.160	6.217	10.660
Terapötik Süre	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TIF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Şekil 4.13'teki üçlü diyagramlarda hidroliz hızının değişiminin etkisi durum, terapötik süre, terapötik yoğunluk faktörü, gecikme süresi ve zehirli alan olmak üzere farklı kategoriler altında verilmiştir. Aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru gidildikçe hidroliz hızının artışı ve sistem çıktılarının buna göre değişimi görülmektedir. Diyagramların eksenleri Şekil 4.10'da görüldüğü gibi sağ köşe $D_{ilaç}$ 'ın, üst köşe D_{su} 'yun ve sol köşe MR 'nin değerlerinin maksimum olduğu değeri ifade etmektedir. (a)'da görülen diyagramlarda simülasyon sonucunda ilacın vücutta yarattığı etki renklerle ifade edilmiştir. Burada, kırmızı renk zehirli etkiyi, yeşil terapötik etkiyi ve mor ise ilacın hiçbir etki göstermediği durumları ifade etmektedir. (b)'deki diyagramlarda kandaki ilaç konsantrasyonunun terapötik etkiye sebep olduğu sürenin uzunluğu renklerle ifade edilmiştir. (c)'deki üçlü diyagramlardaki renklendirme, kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği ile minimum terapötik etki konsantrasyonu çizgisi arasında kalan alan olarak tanımlanan terapötik yoğunluk faktörünün (TIF) büyüklüğünü ifade etmektedir. (d)'deki diyagramlardaki renklendirme ise ilacın vücutta terapötik etki göstermeye başladığı zamanı yani gecikme zamanını ifade etmektedir. (e)'deki diyagramların renkleri ise ilacın ne kadar zehirli bir etkiye sebep olduğunu ifade etmektedir.

Şekil 4.13'te (a) kısmındaki üçlü diyagramlarda soldan sağa doğru hidroliz hızının artışı ile simülasyonların durum bilgilerinin değişimi verilmiştir. Bu haritalarda, hidroliz hızı arttıkça zehirli etkiyle sonuçlanan simülasyonların sayısının arttığı görülmektedir. Bu kısımdaki ilk diyagramda (en sol) terapötik etkinin metabolizma hızının en yavaş olduğu bölgede başladığı görülmektedir.



Şekil 4.11: Hidroliz hızının (HR) en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.



Şekil 4.12: Hidroliz hızının (HR) en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Bağlı ilaç molekülleri yavaş bir şekilde serbest hale geçtiğinden ilacın vücuda salımı da yavaş olmaktadır. İlaç moleküllerinin vücuttan uzaklaştırılmasının yavaş gerçekleşmesi ile, haritada bu bölgedeki simülasyonlar için mekanizma hızlarının ortak etkisi ile kandaki ilaç miktarının terapötik seviyeye ulaştığı görülmektedir. (a)'daki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru gidildikçe haritanın orta kısmına doğru konumlanmış simülasyon sonuçlarının terapötik etki göstermeye başladığı görülmüştür. Referans noktalarında diğer mekanizmaların hızları sabit tutulduğunda hidroliz katsayısı arttıkça daha fazla ilaç molekülü vücuda salınmaya hazır hale geldiğinden diyagramda suyun difüzyon hızının yüksek olduğu bölge olan sağ uca yakın bölgede terapötik etki görülmeye başlamıştır. Ayrıca, hidroliz katsayısının artışı ile sistemde terapötik etkiye sebep olan simülasyon sonuçlarının sayısı artmıştır. Aynı şekilde, hidroliz katsayısı artmaya devam ettikçe yine bu uca yakın bölgedeki simülasyon sonuçlarında zehirli etki gözlemlenmeye başlanmıştır. (b) ve (c)'den elde edilen diyagramlar bu kategorideki diyagramlar ile beraber değerlendirilerek hidroliz katsayısındaki artışın sistemde oluşturduğu etki aşağıda incelenmiştir.

Şekil 4.13 (b)'deki diyagramlar hidroliz hızının artması ile terapötik sürenin değişimini göstermektedir. Hidroliz hızının en düşük olduğu diyagramda (en sol) simülasyonların büyük çoğunluğunun hiçbir terapötik etkiye sebep olmadığı görülmüştür. Bu yüzden bu simülasyonlara ait bir terapötik süre değeri bulunmamaktadır.

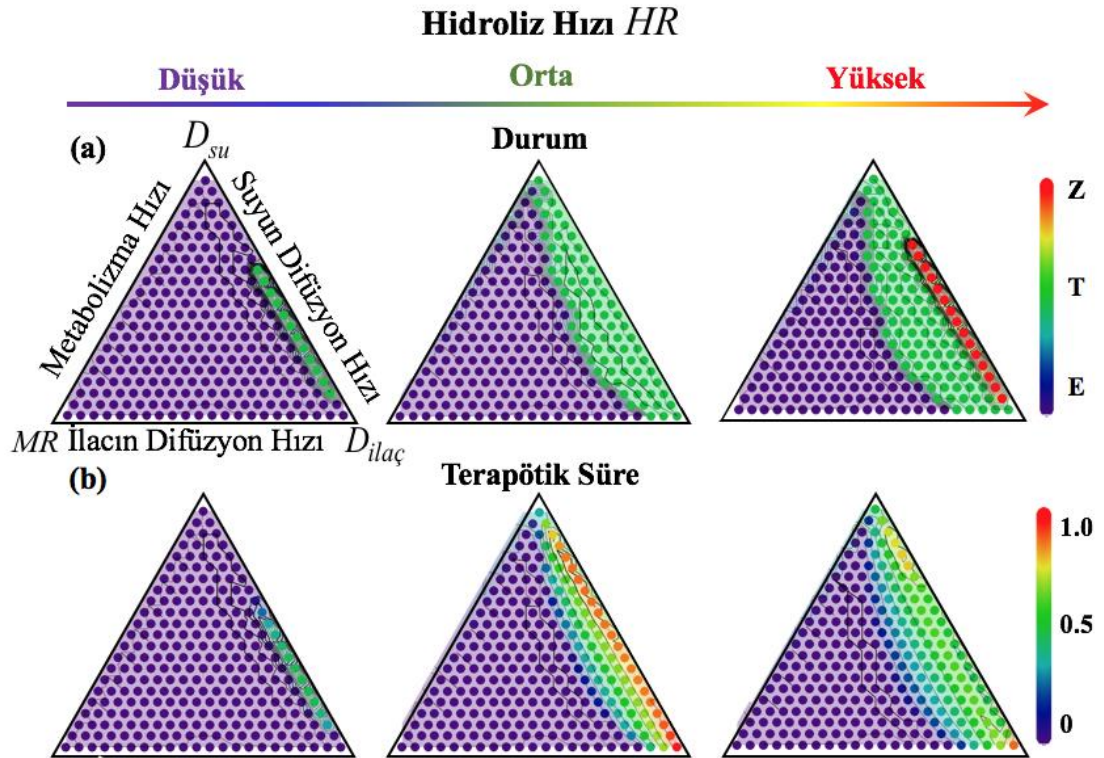
Şekil 4.13 (c)'deki diyagramlar hidroliz hızının artışının terapötik alana olan etkisini göstermektedir. Başlangıçta hidroliz hızı düşük olduğunda suyun ve ilaç moleküllerinin difüzyon hızı sabitken 253 simülasyonun içinden sadece birkaç simülasyondan terapötik etki elde edilmiştir. Hidroliz hızı artışının sisteme olan etkisi aşağıda açıklanmıştır. Terapötik bölgede olup kandaki ilaç miktarı daha yüksek olan ve daha uzun süre kalan simülasyonların sonuçları bu kategorideki diyagramlarda daha kırmızı olarak ifade edilmiştir.

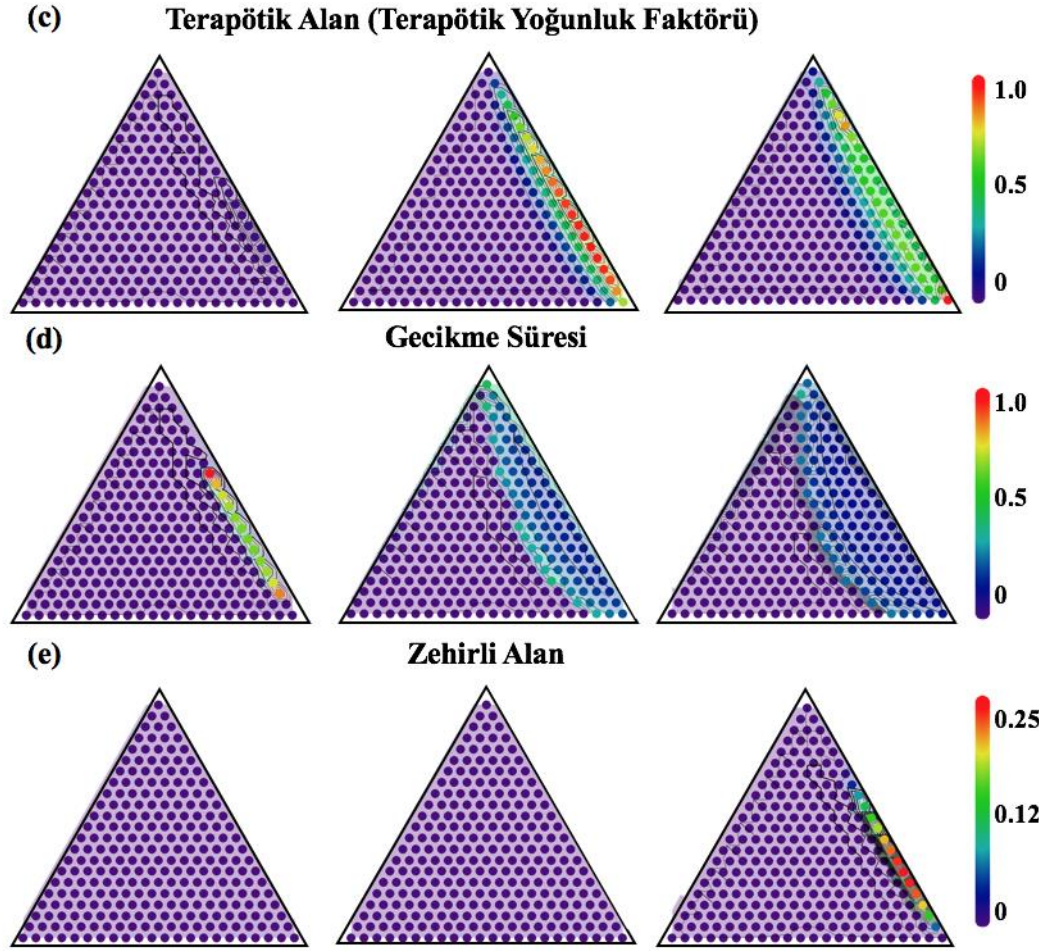
Şekil 4.13 (d)'de hidroliz hızının sistemin terapötik bölgede etki göstermeye başladığı süre ile olan ilişkisi görülmektedir. Bu haritalarda, daha hızlı salınan ilaç moleküllerinin daha kısa bir sürede terapötik etki göstermeye başladığı görülmektedir. Bu kategoride bulunan ilk diyagramda hidroliz hızı düşük seviyede olduğundan özellikle metabolizma hızının düşük olduğu bölgede kırmızı olarak görünen noktalar

terapötik bölgeye hiç ulaşamayan ve gecikme süresinin sonsuz olduğu simülasyonları temsil etmektedir.

Şekil 4.13 (e)'de zehirli etki gösteren simülasyonların ne kadar zehirli olduğuna dair inceleme yapılmıştır. Zehirli etki görülen simülasyonlar (a)'daki diyagramlarda kırmızı olarak gösterilmiştir ve bu simülasyonlar için zehirli alan analizleri yapılmıştır. Beklenildiği gibi, hidroliz katsayısı yeterince yüksek değerlere ulaşmadığı için zehirli bölgelerin sayısı az miktardadır.

Sonuç olarak, bu tez kapsamında geliştirilen simülasyon programı ile hidroliz hızının ilaç salımına etkisinin anlaşılması için çok sayıda simülasyonlar gerçekleştirmiş ve sonuçları yorumlanmıştır. Buradan çıkarılacak en önemli sonuç, istenilen gecikme süresi ve maksimum ilaç konsantrasyonu değeri elde edilecek ilaç sisteminin hidroliz hızının ayarlanabilmesi ile mümkündür. Bunun için, istenilen özellikleri sağlayacak polimer ve ilacın seçilmesi gibi çeşitli modifikasyonların yapılması gerektiği gösterilmiştir.



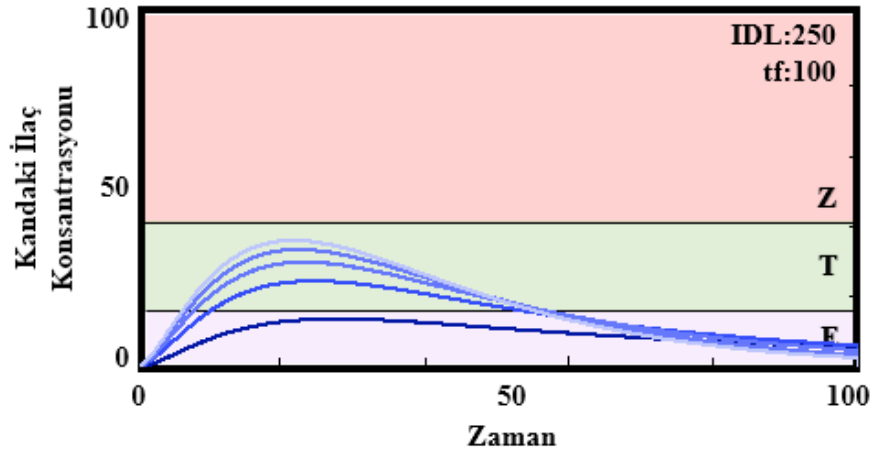


Şekil 4.13: Hidroliz hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.

4.3 İlaç Difüzyon Katsayısının Etkisinin İncelenmesi

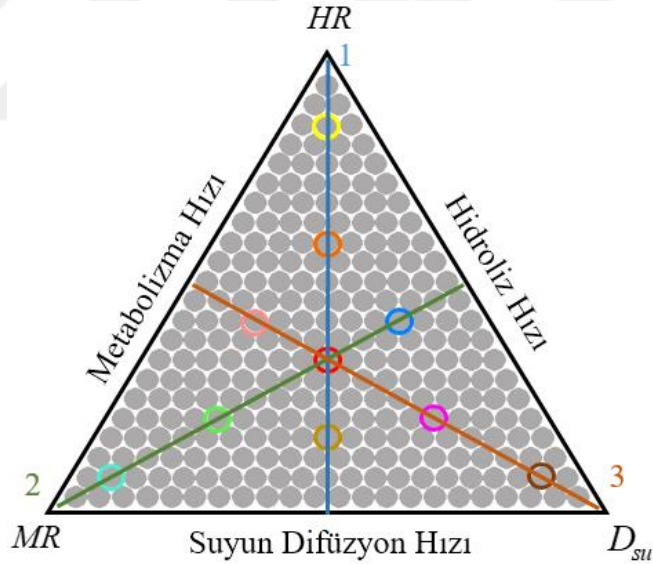
Bu bölümde, ilaç salımında üçüncü sırada gerçekleşen mekanizma olan ilaç difüzyon mekanizmasının hızının sisteme olan etkisi araştırılacaktır. İlaç difüzyon hızının salım mekanizmasına etkisinin incelenmesi için başlangıçta diğer parametreler sabit tutularak $D_{ilaç}$ değerinin değişimi Şekil 4.14’de grafikler üst üste çizdirilerek incelenmiştir.

İlacın difüzyon hızının ($D_{ilaç}$) artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna olan etkisi Şekil 4.14’te verilmiştir. Bu grafiğin renkleri koyudan açığa doğru ilaç moleküllerinin difüzyon hızının artışı temsil etmektedir. Görüldüğü üzere, ilaç moleküllerinin difüzyon hızı arttıkça, kandaki ilaç konsantrasyonu artmaktadır.



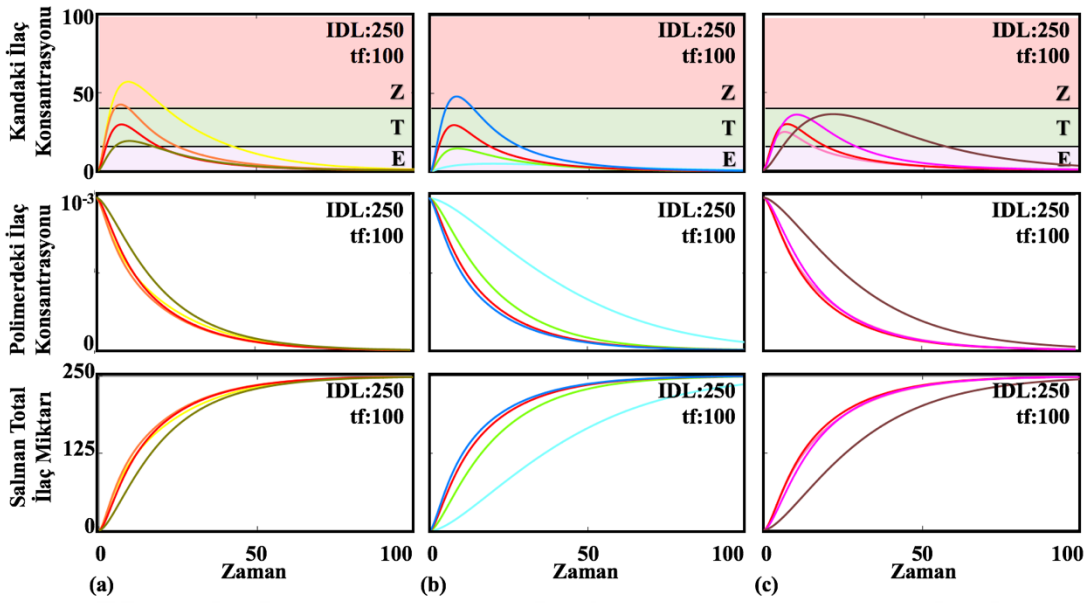
Şekil 4.14: İlacın difüzyon hızının artmasının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

Burada yapılan incelemede diğer mekanizmaların hızları sabit alındığından bu grafik ilacın difüzyonunun diğer parametrelerle olan ilişkisi hakkında bilgi sağlamamaktadır. İlacın difüzyon katsayısının değişiminin diğer mekanizmalarla olan ilişkisinin incelenmesi için, Şekil 4.15'teki diyagramda seçilen simülasyonların sonuçlarının daha detaylı analizi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.15: İlacın difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.

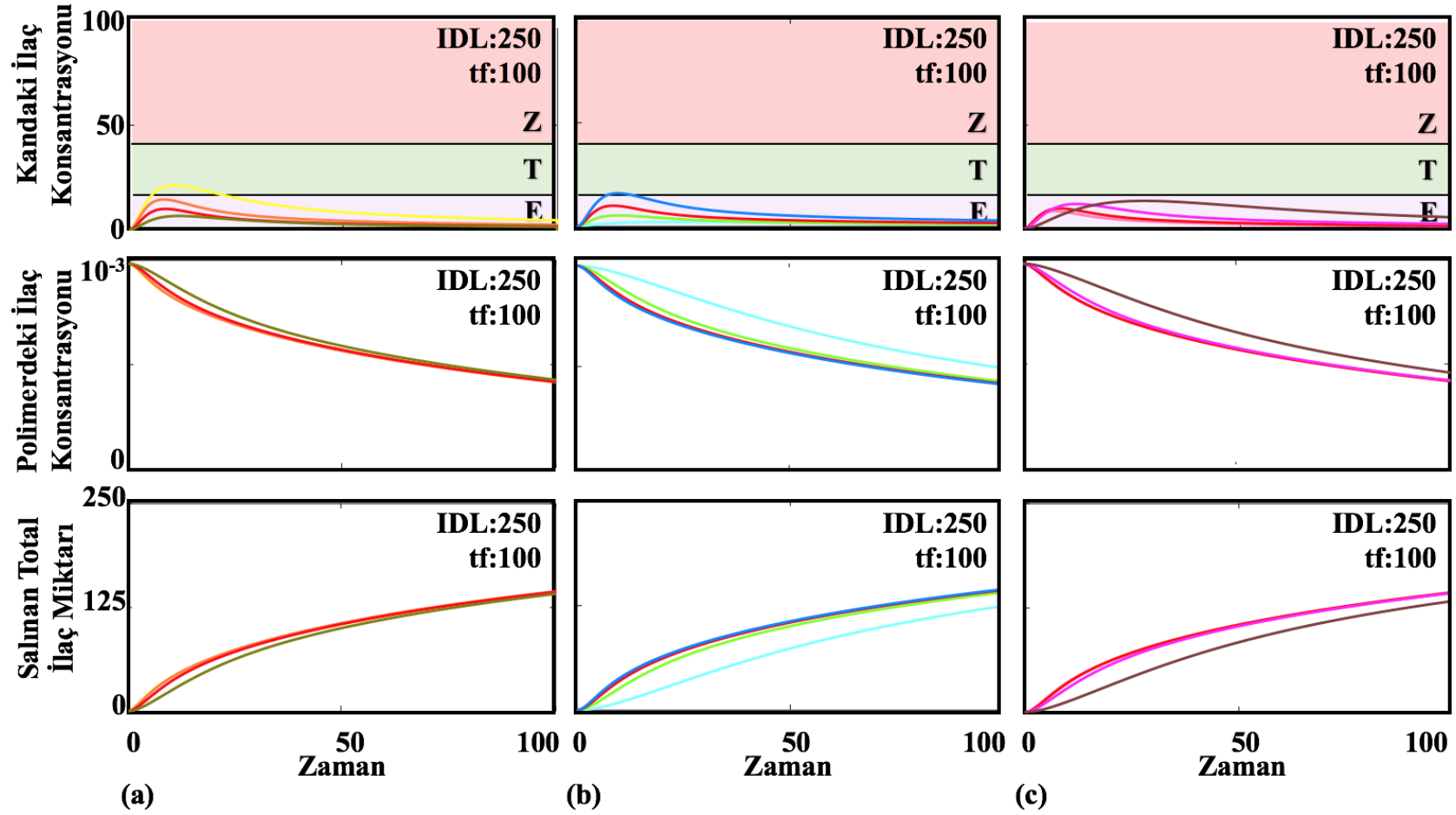
İlaç difüzyon hızının yüksek olduğu simülasyonlar zehirli bir etkiye sebep olabilirken Şekil 4.16'daki referans noktalarının simülasyon sonuçlarına bakıldığında genel olarak terapötik etki elde edilmiştir. Simülasyonlar içerisinde zehirli etki, yüksek hidroliz hızı, yüksek ilaç difüzyon hızı ve düşük metabolizma hızı olduğu durumda gözlemlenmiştir.



Şekil 4.16: İlaç moleküllerinin difüzyon hızının ($D_{ilaç}$) en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Bu sistemdeki toksik etkinin bir sebebi, polimere bağlı ilaç miktarının sabit olduğu durumda suyun difüzyon hızı düşük olsa da hidroliz hızı yüksek olduğundan birim zamanda serbest hale geçen ilaç miktarının yüksek olmasıdır. Bir diğer neden ise, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer içinde yüksek hızla ilerlemesi ile dokuya geçmesi ve ilaç moleküllerinin vücuttan yavaş bir şekilde uzaklaştırılması sonucu kandaki ilaç miktarının yüksek seviyelere ulaşarak zehirli etkiye sebep olmasıdır. Buna karşın, metabolizma hızının yüksek olduğu referans noktasında ise, ilacın difüzyon hızı yüksek olsa da suyun difüzyonu ve hidroliz yavaş olduğu için hiçbir terapötik etkiye sebep olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yukarıda belirtilen referans noktalarının ifade ettiği ilacın difüzyonunun hızlı olduğu simülasyonlardan elde edilen grafiklerden ve nicel verilerden yararlanarak salım kinetiğinin mekanizmalarının eş zamanlı işleyişi üzerine analizler yapılmıştır. Aşağıda ise ilacın difüzyon hızının yavaş olduğu simülasyon sonuçları üzerinde analizler yapılacaktır.

Şekil 4.15'teki üçlü diyagram üzerindeki ilaç difüzyon hızının düşük olduğu simülasyonları temsil eden referans noktalarının simülasyon sonuçları Şekil 4.17'deki grafiklerde verilmiştir ve Tablo 4.6'daki veriler ise bu çıktılarından elde edilen nicel datalardır. Şekil 4.17'deki grafiklerde görüldüğü gibi referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların çoğunun hiçbir terapötik etki göstermediği görülmüştür.



Şekil 4.17: İlaç moleküllerinin difüzyon hızının ($D_{ilaç}$) en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Bunun genel sebebi ilacın difüzyon hızının yavaş olmasıdır. Seri halinde ilerleyen ilaç salım sisteminde, bir mekanizmanın yavaş işleyişi diğer mekanizmaları da etkilemektedir. Burada, difüzyon hızının düşük olması bu sistem için salımı kısıtlayıcı bir faktördür.

Elde edilen simülasyon sonuçlarına göre, üçlü diyagramlarda sadece ilaç salım hızlarının farklı olduğu Tablo 4.5'teki ve Tablo 4.6'daki veriler karşılaştırıldığında ilaç difüzyon hızının artmasının daha yüksek terapötik yoğunluk faktörü değerine ulaşılmasında etkili olduğu görülmektedir. Bu da ilaçtan daha etkin bir yarar alındığını göstermektedir. Bu grafiklerden elde edilen bir diğer sonuç ise difüzyon hızındaki yavaşlamaya bağlı olarak birim zamanda kana geçen ilaç molekülü miktarının azalmasının ilaç salımının başlama süresini uzatması yani ertelemeye sebep olmasıdır.

Tablo 4.5: İlaç moleküllerinin difüzyon hızının yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

En yüksek $D_{ilaç}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.687	2.677	0.000	1.766	2.496	5.108	1.848	2.944	5.950
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	4.770	57.045	24.570	14.593	42.422	29.598	18.981	48.067	35.710	36.009
Terapötik Süre	0.000	24.214	13.011	0.000	19.445	17.093	13.074	18.415	25.970	50.891
TIF	0.000	264.516	73.911	0.000	224.112	144.059	33.238	205.027	308.322	631.721

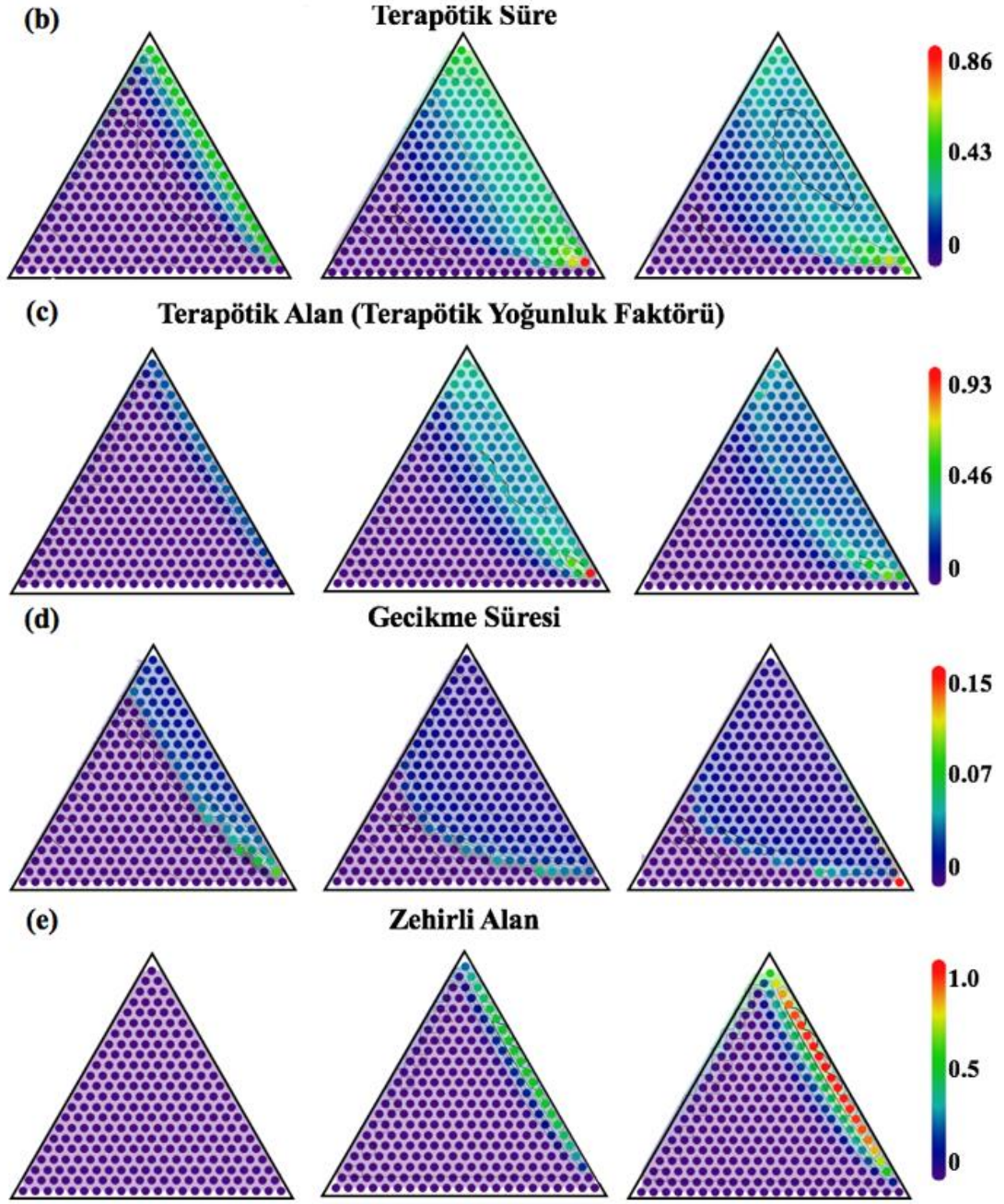
Tablo 4.6: İlaç moleküllerinin difüzyon hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

En düşük $D_{ilaç}$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	4.624	∞	∞	∞	∞	∞	7.009	∞	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	2.076	21.183	8.644	5.268	14.481	9.956	6.590	15.970	12.097	13.583
Terapötik Süre	0.000	20.704	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	6.019	0.000	0.000
TIF	0.000	77.149	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	3.834	0.000	0.000

Yukarıdaki incelemelere ek olarak, ilaç moleküllerinin difüzyon hızının artışının etkisi ve mekanizmaların birbirleriyle olan ilişkisi 'de durum, terapötik süre, terapötik alan, gecikme süresi ve zehirli alan kategorilerinin üçlü diyagramlarda verilmesi ile incelenmiştir.

Şekil 4.18'de üçlü diyagramlarda ilaç moleküllerinin difüzyon hızının değişiminin etkisi durum, terapötik süre, terapötik yoğunluk faktörü, gecikme süresi ve zehirli alan olmak üzere farklı kategoriler altında verilmiştir. Aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru gidildikçe ilaç moleküllerinin difüzyon hızının artışı ve sistem çıktılarının buna göre değişimi görülmektedir. Diyagramların eksenleri Şekil 4.15'te görüldüğü gibi sağ köşe D_{su} 'yun, üst köşe HR 'nin ve sol köşe MR 'nin değerlerinin maksimum olduğu köşeyi ifade etmektedir. (a)'da görülen diyagramlarda simülasyon sonucunda ilacın vücutta yarattığı etki renklerle ifade edilmiştir. Burada, kırmızı renk zehirli etkiyi, yeşil terapötik etkiyi ve mor ise ilacın hiçbir etki göstermediği durumları ifade etmektedir. (b)'deki diyagramlardaki renkler, kandaki ilaç konsantrasyonunun terapötik etkiye sebep olduğu süreyi ifade etmektedir. (c)'deki üçlü diyagramlardaki renklendirme, kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği ile minimum terapötik etki konsantrasyonu çizgisi arasında kalan alan olarak tanımlanan terapötik yoğunluk faktörünün (TIF) büyüklüğünü ifade etmektedir. (d)'deki diyagramlardaki renklendirme ise ilacın vücutta terapötik etki göstermeye başladığı zamanı yani gecikme zamanını ifade etmektedir. (e)'deki diyagramların renkleri ise ilacın ne kadar zehirli bir etkiye sebep olduğunu ifade etmektedir.

Şekil 4.18 (a)'da ilacın difüzyon katsayısının artışının vücutta gösterdiği etki incelenmiştir. İlaç moleküllerinin difüzyon hızı arttıkça terapötik etki görülen simülasyonları simgeleyen yeşil noktaların sayısı artmıştır. Bu kategoride düşük ilaç difüzyon katsayısının etkisini gösteren diyagrama bakıldığında terapötik etki sağlayan simülasyonlar metabolizma hızının az olduğu bölgede olduğu görülmüştür. Bunun sebebi, serbest ilaç moleküllerinin düşük ilaç difüzyon katsayısının olanak verdiği ölçüde vücuda geçmesi ve vücuttaki düşük metabolizma hızı sayesinde vücuttan yavaş uzaklaştırılmasıdır. İlaç difüzyon hızının artışı sonucu zehirli etkiyle sonuçlanan simülasyonlar metabolizma hızının düşük olduğu bölgede yoğunluk göstermiştir.

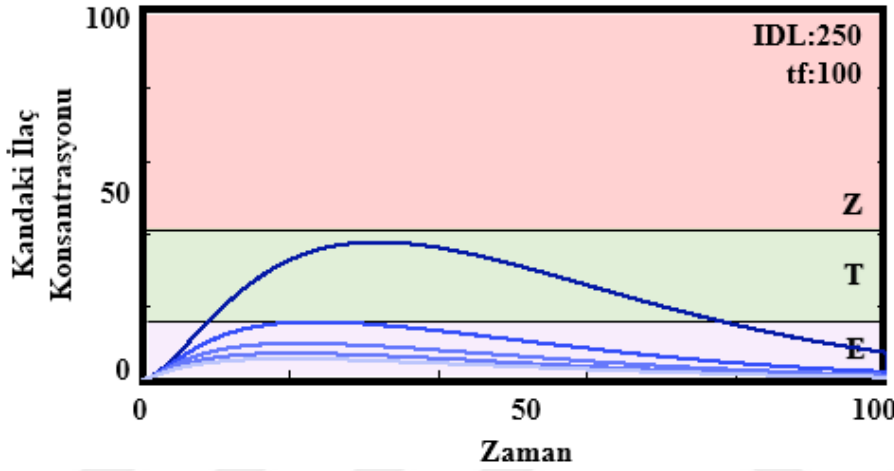


Şekil 4.18: İlacın difüzyon hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.

Düşük metabolizma hızı ilaç moleküllerinin vücuttan yavaş uzaklaştırılmasına sebep olduğundan ilaç sisteminden kana ilaç difüzyonu oldukça kandaki net ilaç miktarı artarak zehirli etkiye sebep olmaktadır.

4.4 Metabolizma Katsayısının Etkisinin İncelenmesi

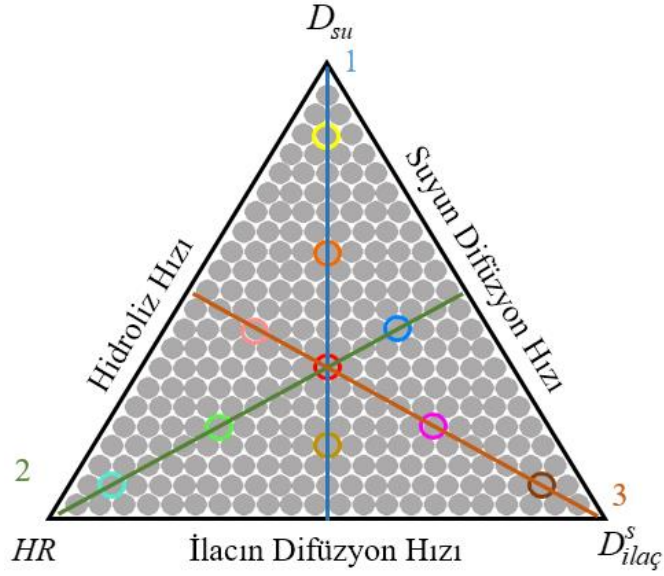
Sistemimizdeki son mekanizma olan metabolizma hızının sistemde nasıl etkilere sebep olacağı bu bölümde incelenecektir. Metabolizma mekanizması ile kandaki ilaç molekülleri zamanla vücuttan uzaklaştırılmaktadır ve kandaki ilaç konsantrasyonunun azalmasını sağlamaktadır. Bu mekanizmanın hızının etkisinin incelenmesi için öncelikle diğer parametreler sabit tutularak metabolizma hızı değiştirilerek simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu simülasyonlar sonucunda aşağıdaki Şekil 4.19'daki grafik elde edilmiştir.



Şekil 4.19: Metabolizma hızının artışının kandaki ilaç konsantrasyonuna etkisi.

Bu grafikteki eğriler farklı metabolizma hızlarında salım kinetiğini vermektedir ve metabolizma hızı arttıkça daha açık renkler ile gösterilmişlerdir. Diğer mekanizma parametreleri sabit tutulup metabolizma hızı arttırıldığında birim zamanda sistemden temizlenen ilaç miktarı arttığı için vücuda hiçbir terapötik etki sağlamadığı görülmüştür. Bu grafik, metabolizma hızının değişiminin kandaki ilaç miktarı üzerindeki etkisini gösterirken bu mekanizmanın diğer mekanizmalarla göreceli ilişkilerinin anlaşılması için daha detaylı bir analiz gerekmektedir. Aşağıda Şekil 4.20'deki üçlü diyagram üzerindeki referans noktaların temsil ettiği simülasyonların sonuçları incelenmiş ve bu ilişkiler incelenmiştir.

Aşağıda görülen üçlü diyagram üzerinde verilen noktalar aynı metabolizma hızı ve çeşitli difüzyon ve hidroliz hızına sahip simülasyonları ifade etmektedir. Bu noktalara denk gelen mekanizma parametreleriyle gerçekleştirilen simülasyonların çıktılarını aşağıdaki grafiklerde verilmiştir.

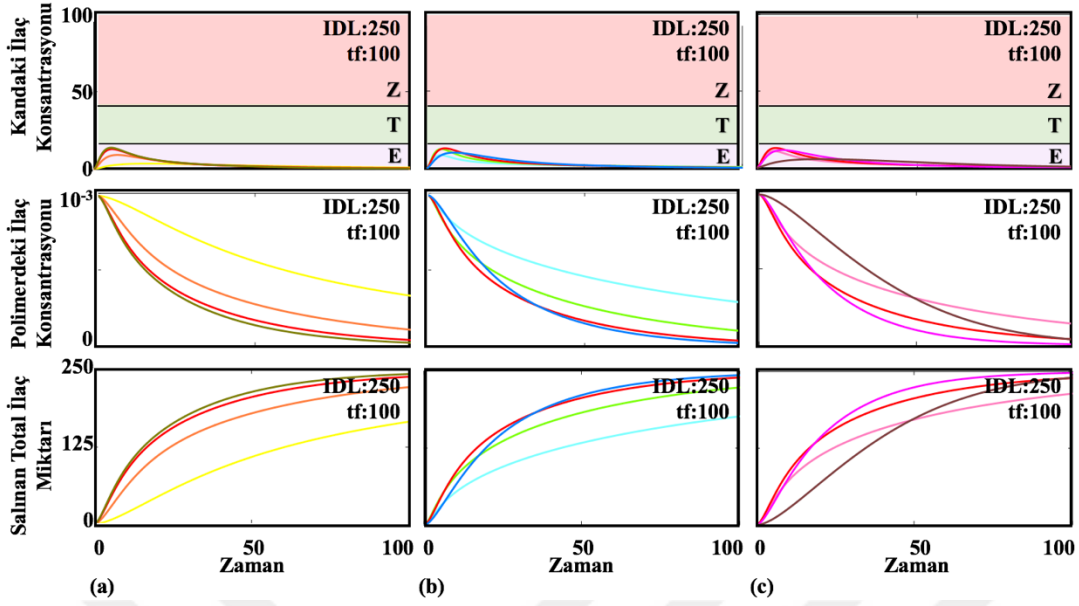


Şekil 4.20: Metabolizma katsayısının etkisinin incelenmesi için 253 adet simülasyonu temsil eden noktalardan oluşturulan üçlü diyagram ve incelenmek üzere seçilen referans noktaları.

Bu grafiklerde ilk olarak yüksek metabolizma hızının etkisinin incelenmesi yapılmıştır. Bu incelemede, metabolizma hızı yüksek değerinde sabit tutulmuştur. Diğer mekanizma değerleri ise, üçlü diyagramda simülasyonların bulunduğu noktalarda belirli olan mekanizma parametreleri olarak alınmıştır. Aynı işlem, daha sonra metabolizma hızının en düşük alındığı değer için de gerçekleştirilerek simülasyonlar bu girdilerle yapılmıştır.

Metabolizma hızının etkisinin incelenmesi için yüksek metabolizma hızı için gerçekleştirilen simülasyonlar sonucu elde edilen referans noktalarının sonuçları Şekil 4.21'deki grafiklerle ve bu grafiklerin nicel sonuçlarının bulunduğu Tablo 4.7'nin analizi ile incelenmiştir. Metabolizma hızının yüksek olduğu bu simülasyonlar hiçbir terapötik etkiye sebep olmamıştır. Dolayısıyla, bu analizden yola çıkılarak, yüksek metabolizma hızına sahip hastalar için diğer üç mekanizmanın daha hızlı gerçekleşeceği bir sistem tasarlanması halinde ilaç sisteminden terapötik yarar alınmasının mümkün olduğu söylenebilmektedir.

Şekil 4.22'deki simülasyon çıktılarının ve bu çıktıların Tablo 4.8'deki nicel verilerinin incelenmesi sonucunda metabolizma hızının yavaş olduğu durumlarda ilaç sisteminin zehirli bir etkiye neden olmasının olası olduğu görülmüştür. Üçlü diyagramda ilacın difüzyon hızının en yüksek olduğu referans noktası için terapötik yoğunluk faktörü yüksek olan ve terapötik etki sağlayan bir sonuç elde edilmiştir.



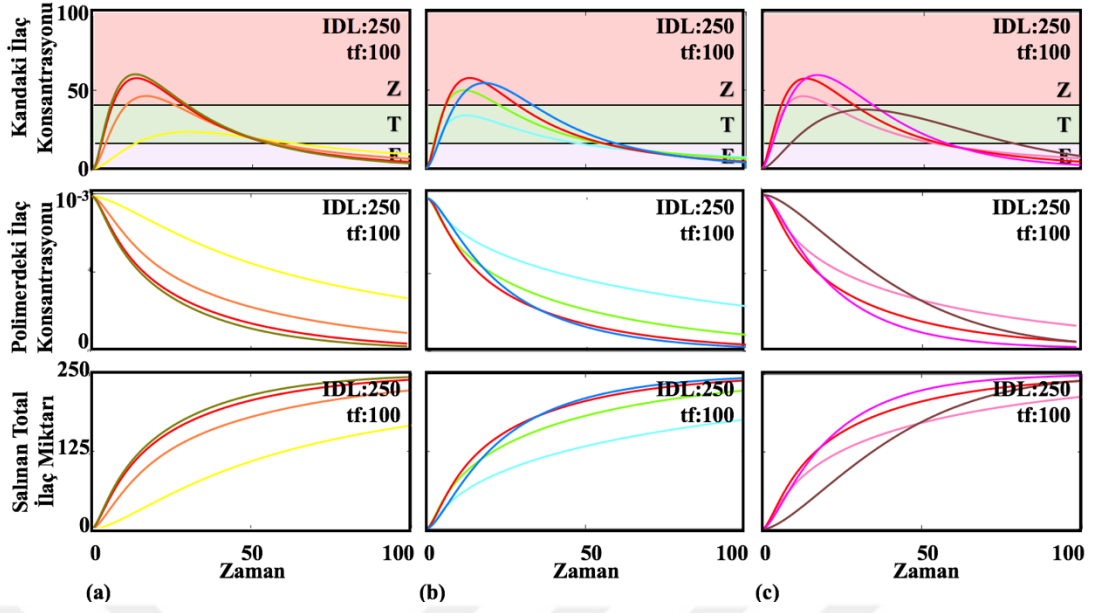
Şekil 4.21: Metabolizma hızının (MR) en yüksek olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçlarının incelenmesi. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.7: Metabolizma hızının en yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

En Yüksek MR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	8.467	3.545	10.907	12.434	9.116	12.870	13.767	10.110	11.535	5.621
Terapötik Süre	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TIF	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Bu sistemin düşük metabolizma hızına rağmen terapötik seviyede etki göstermesinin sebebi suyun difüzyon hızının ve hidroliz hızının düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

Metabolizma hızındaki değişim kandaki ilaç konsantrasyonuna direkt olarak etki etmektedir. Düşük metabolizma hızının, zehirli bir etki yaratmadığı durumda tedavideki terapötik sürenin ve kandaki ilaç konsantrasyonunun artışına sebep olduğu görülmüştür. Daha düşük metabolizma hızında ise sistemde zehirli etkiye sebep olabilmektedir. Bu etkinin önlenmesi için sistem parametrelerinin dikkatli bir şekilde ayarlanması gerekmektedir.



Şekil 4.22: Metabolizma hızının (MR) en düşük olduğu durumda referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları. (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.8: Metabolizma hızının en düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.

En Düşük MR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	3.161	12.311	2.733	2.315	3.776	2.552	2.371	3.720	3.269	8.463
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	33.732	23.460	46.320	49.834	46.313	57.680	60.159	54.467	59.878	37.777
Terapötik Süre	47.082	54.782	39.560	37.504	40.317	31.920	30.489	32.522	28.147	71.329
TIF	462.488	281.894	421.390	393.562	444.216	339.933	329.612	364.258	317.761	982.080

Metabolizma hızı polimer-ilaç kompleksi üzerinde direkt bir etkiye sebep olmamaktadır. Fakat kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişiminin daha gerçekçi incelenmesi için bu mekanizma da simülasyon programına dahil edilmiştir. İlaç salım sistemi tasarlanırken, malzeme özelliklerinin yanı sıra hastanın özelliklerinin de göz önünde bulundurulması büyük bir önem arz etmektedir. Yukarıdaki analizlere ek olarak, aşağıda metabolizma hızı değişirken diğer mekanizmalarla göreceli etkileri incelenmiştir.

Şekil 4.23'teki üçlü diyagramlarda metabolizma hızı değişiminin etkisi durum, terapötik süre, terapötik yoğunluk faktörü, gecikme süresi ve zehirli alan olmak üzere farklı kategoriler altında verilmiştir. Aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru metabolizma hızı artışı ve sistem çıktılarının buna göre değişimi görülmektedir. Diyagramların eksenleri Şekil 4.20'de görüldüğü gibi sağ köşe $D_{ilaç}$ 'ın, üst köşe D_{su} 'yun ve sol köşe HR 'nin değerlerinin maksimum olduğu köşeyi ifade etmektedir. (a)'da görülen diyagramlarda simülasyon sonucunda ilacın vücutta yarattığı etki renklerle ifade edilmiştir. Burada, kırmızı renk zehirli etkiyi, yeşil terapötik etkiyi ve mor ise ilacın hiçbir etki göstermediği durumları ifade etmektedir. (b)'deki diyagramlarda kandaki ilaç konsantrasyonunun terapötik etkiye sebep olduğu sürenin uzunluğu renklerle ifade edilmiştir. (c)'deki üçlü diyagramlardaki renklendirme, kandaki ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği ile minimum efektif konsantrasyon çizgisi arasında kalan alan olarak tanımlanan terapötik yoğunluk faktörünün (TIF) büyüklüğünü ifade etmektedir. (d)'deki diyagramlardaki renklendirme ise ilacın vücutta terapötik etki göstermeye başladığı zamanı yani gecikme zamanını ifade etmektedir. (e)'deki diyagramların renkleri ise ilacın ne kadar zehirli bir etkiye sebep olduğunu ifade etmektedir.

Şekil 4.23 (a) kısmındaki diyagramlar incelendiğinde metabolizma hızının yavaş olduğu durumda oluşabilecek zehirli etkinin metabolizma hızının hızlı olduğu durumlarda görülmediği gözlemlenmiştir. Metabolizma hızının en yüksek olduğu durumda ise (en sağ) ilaçtan terapötik yarar sağlanamadığı görülmektedir. Metabolizma hızının en düşük olduğu diyagramın (en sol) sol köşesindeki noktanın temsil ettiği simülasyon terapötik etki göstermiştir. Bunun sebebi, metabolizmanın, suyun difüzyonunun ve ilacın difüzyonunun hızı düşük olmasına rağmen hidrolizin hızlı gerçekleşmesidir. Bu simülasyondaki parametrelerin kullanılması ile bazı hastalıklardan dolayı (obez, hormonal rahatsızlığı olan vb.) düşük metabolizma hızına sahip hastalar için terapötik yarar gösterecek bir ilaç sistemi tasarlanması mümkündür.

Şekil 4.23 (b)'de görülen üçlü diyagramlardaki renklendirmeler simülasyon sonuçlarından elde edilen terapötik sürenin büyüklüğünü simgelemektedir. Metabolizma hızı arttıkça ilacın vücuttan uzaklaşma hızı arttığından terapötik sürede azalma görülmektedir. Aynı şekilde, Şekil 4.23 (c)'de renk değişiminin terapötik

etkinin ölçütü olarak belirlediğimiz terapötik yoğunluk faktörünü simgelediği diyagramlardan da görüleceği gibi metabolizma hızının artışı ile terapötik yoğunluk faktöründe azalma görülmektedir.

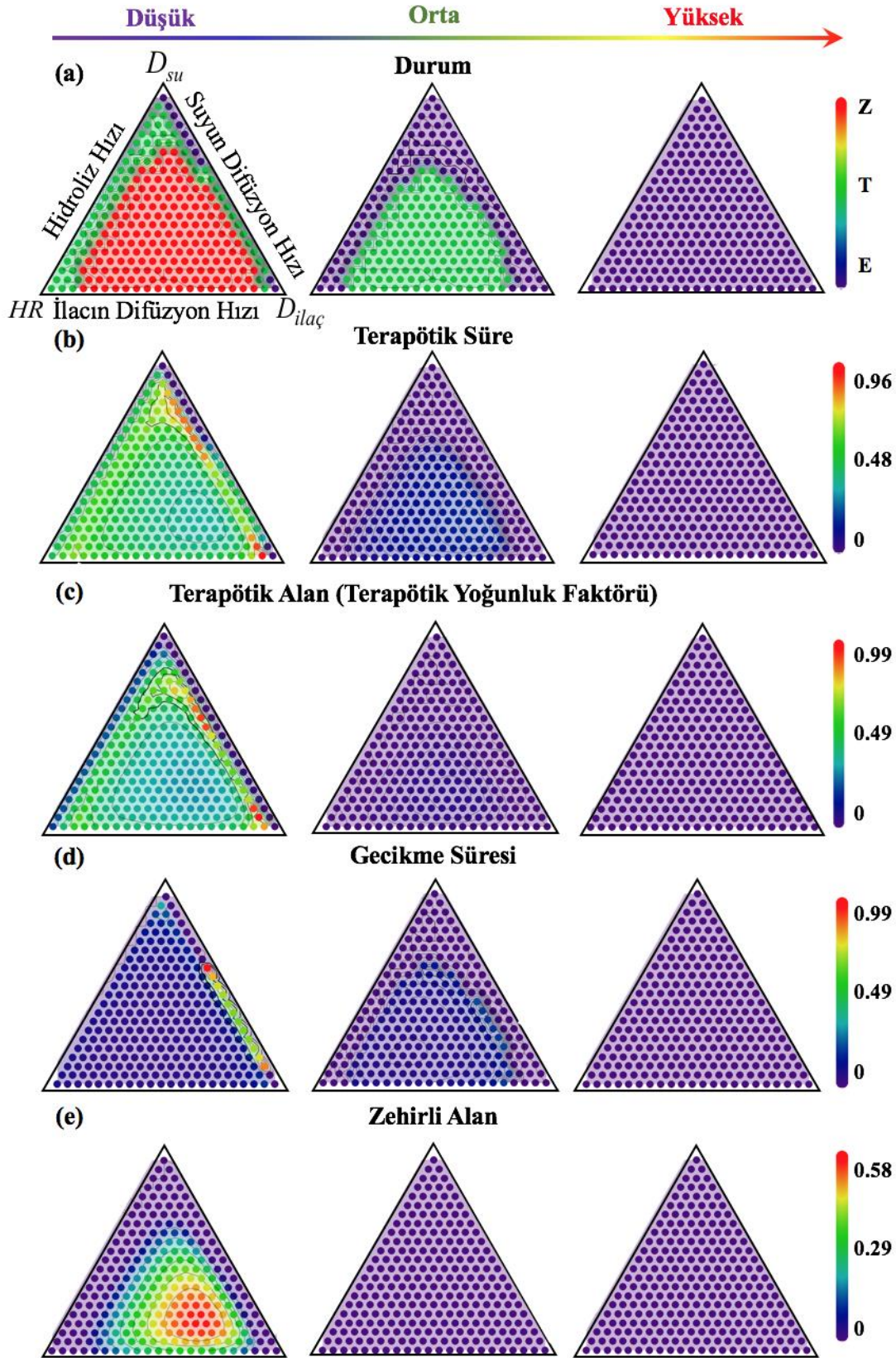
Şekil 4.23 (c)'deki diyagramlar metabolizma hızının artışı sonucu kandaki ilaç miktarının zamanla değişimi grafiğinde terapötik etki görülen bölgenin alanının değişimini göstermektedir. Bu kategorideki diyagramlarda, kırmızı noktalar ile ifade edilen simülasyonların sonuçlarında ilaç sisteminden yüksek terapötik yarar alındığı görülmektedir. Aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru metabolizma hızı arttığından ilaç molekülleri vücuttan daha hızlı uzaklaşarak kandaki ilaç miktarının düşmesine sebep olacaktır. Bu yüzden aynı kategorideki üçlü diyagramlarda soldan sağdakine doğru gidildikçe terapötik alan büyüklüğünde azalma görülmüştür.

Şekil 4.23 (d)'de metabolizma hızındaki artışın kanda terapötik etki görülene kadar geçen süreyle olan ilişkisini gösteren diyagramlar görülmektedir. Bu kategoride metabolizma hızının en düşük olduğu ilk diyagramda, hidroliz hızının en düşük olduğu simülasyonlardan birinde, terapötik etkinin görülmeye başlandığı sürenin en uzun olduğu görülmüştür. Bunun sebebi, hidroliz hızının yavaş olmasından dolayı birim zamanda polimerden ayrılan ilaç sayısının az olması ve ilaç salımının gecikmeli gerçekleşmesidir.

Şekil 4.23 (e)'deki diyagramlar ise ilaç sisteminden ne kadar zehirli etki alındığını renklerle temsil etmektedir. Metabolizma hızı arttıkça, ilaç molekülleri vücuttan daha hızlı bir şekilde uzaklaştırıldığından simülasyonlarda zehirli etki görülmemeye başlanmıştır. Bu kategoride son iki diyagramda gösterilen simülasyonlardan zehirli etki alınmadığından noktalar mor ile gösterilmiştir.

Sonuç olarak, hastanın metabolizma hızına göre aşağıda bahsedilen diyagramlar yardımıyla istenilen salım süresi boyunca istenilen miktarda terapötik yarar sağlayacak bir ilaç sisteminin tasarlanması mümkündür. İstenilen ilaç sisteminin tasarımı için etkisinin bilinmesi gereken diğer önemli parametreler ise sistemin boyutu & geometrisi ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarıdır. İlaç sisteminin tasarımında önemli olan boyut & geometri ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarının ilaç salım kinetiğini nasıl etkilediği aşağıda detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Metabolizma Hızı MR



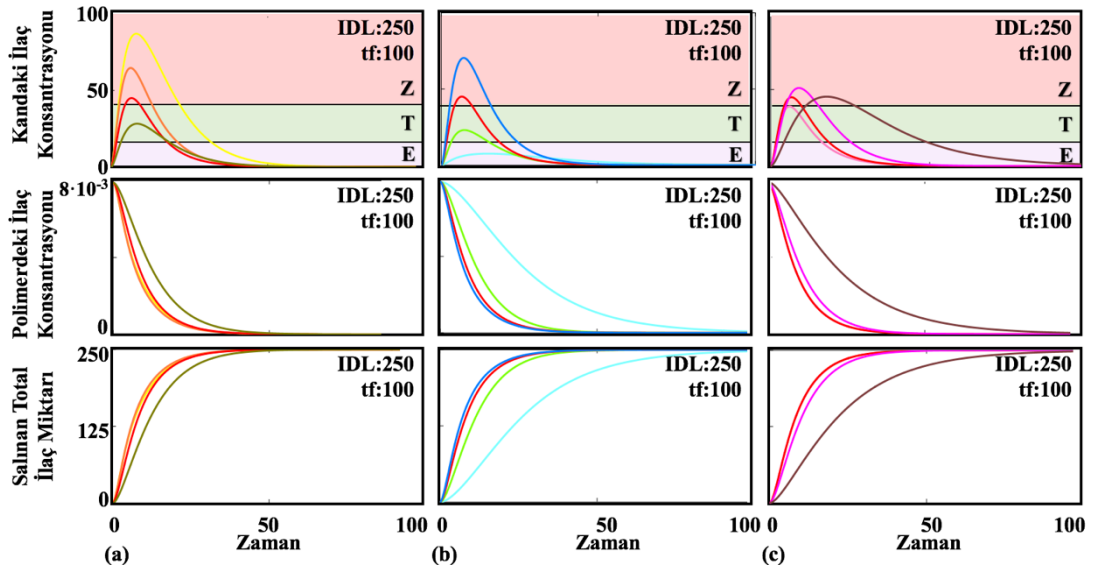
Şekil 4.23: Metabolizma hızının etkisinin incelenmesi için yapılan simülasyonlar sonucunda elde edilen durum, terapötik süre, TIF, gecikme süresi ve zehirli alan verilerinin üçlü diyagramlarda gösterimi.

4.5 Sistemin Boyutunun Etkisinin İncelenmesi

Kullanım amacına uygun ilaç salım sistemi tasarlanırken istenilen salım kinetiğinin elde edilmesi için sistemin boyutunun & geometrisinin ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarının uygun bir şekilde ayarlanması önemlidir. Bu bölümde, gerçekleştirilen simülasyonların sonuçlarının analizinin yapılması ile sistem boyutunun ilaç salımına etkisi incelenmiştir. Bu amaçla yapılan simülasyonlara, ilaç difüzyon hızı sabit ve diğer 3 mekanizma hızı ise üçlü diyagramdaki (Şekil 4.15) referans noktalarındaki değerlere göre değişken olarak verilmiştir.

Simülasyonlarda, boyut faktörünün salım üzerindeki etkisinin araştırılması için farklı boyutlarda oluşturulan ilaç sistemlerine başlangıçta eşit miktarda ilaç yüklenmiştir. Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı, 4 ana mekanizmanın etkilerinin incelendiği simülasyonlardaki değerle (IDL=250) aynı alınmıştır.

Şekil 4.15'teki üçlü diyagramdaki referans noktalarına denk gelen ilaç sistemlerinin simülasyon çıktıları Şekil 4.24'teki grafiklerde görülmektedir. Bu grafiklerden kandaki ilaç miktarının, polimerdeki ilaç konsantrasyonunun ve salınan toplam ilaç miktarının zamanla değişimi incelenebilmektedir.



Şekil 4.24: Sistem boyutunun $1.67 \times 1.67 \times 1.67$ olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında $30 \times 30 \times 30$ adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.9: Küçük boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.

1.67x1.67x1.67	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.174	1.697	3.125	1.227	1.661	2.917	1.306	2.013	4.078
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	7.558	87.053	38.921	23.009	64.668	44.989	28.242	70.390	51.017	45.343
Terapötik Süre	0.000	11.808	14.764	12.179	9.989	11.883	16.550	10.275	13.649	31.321
TIF	0.000	130.256	201.219	61.212	110.804	143.723	133.319	113.871	160.809	383.182

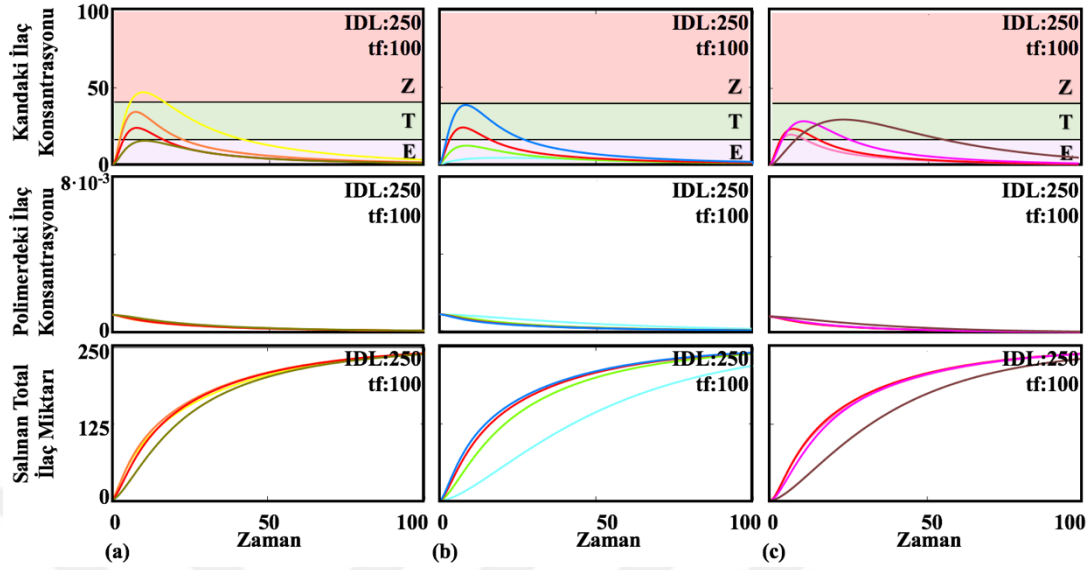
Kandaki ilaç miktarının zamanla değişim grafiği incelendiğinde, görece küçük boyutlu bir sisteme 4 ana mekanizmanın etkilerinin incelendiği simülasyonlarda kullanılan IDL değerinde (IDL=250) ilaç yüklendiğinde, kanda zehirli etkiye sebep olan simülasyonlar olduğu görülmektedir. Polimer matrisin boyutu küçüldükçe su moleküllerinin sistemin merkezine ulaşmak için alacağı mesafe azaldığı için, aynı difüzyon hızına sahip su molekülleri sistemin merkezine daha kısa zamanda ulaşmaktadırlar. Böylece, su molekülleri sistemin içindeki noktalara ulaştığında hidroliz daha erken gerçekleşmeye başlamaktadır.

Yukarıdaki grafiklerde görülen zehirli bir etkiye sebep olan simülasyonlar için matris boyutunun yeterli miktarda büyütülmesi ya da başlangıçta yüklenen ilaç miktarının azaltılması ile terapötik yarar sağlayan ilaç sistemlerinin elde edilmesi mümkündür.

4 ana mekanizmanın salım kinetiğine etkilerinin tartışılmış olduğu simülasyonlarda kullanılan matris boyutu (3.34x3.34x3.34) ile gerçekleştirilen simülasyonların grafikleri Şekil 4.25'te ve nicel sonuçları Tablo 4.10'da verilmiştir. Bu nicel sonuçlar incelendiğinde, bazı simülasyonlar terapötik etkiye neden olurken bazıları hiçbir etkiye sebep olmamaktadır. Hiçbir terapötik etki alınmayan simülasyonlarda, metabolizma hızının yüksek olması sonucu kandaki ilaç moleküllerinin hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırıldığı görülmüştür. Etki alınamayan bu sistemlerden terapötik yarar sağlanabilmesi için aynı ilaç miktarının yükleneceği durumda matris boyutunun yeterli boyuta küçültülmesi gerekmektedir.

Son olarak, önceki boyutlardan görece büyük (4.13x4.13x4.13) bir sisteme aynı miktarda ilaç yüklendiği simülasyonların sonuçları Şekil 4.26'da ve Tablo 4.11'de verilmiştir. Simülasyonların kandaki ilaç konsantrasyonunun zamanla değişim

grafiklerinin genelinde kandaki ilaç konsantrasyonunun düştüğü ve gecikme süresinin uzadığı görülmüştür.



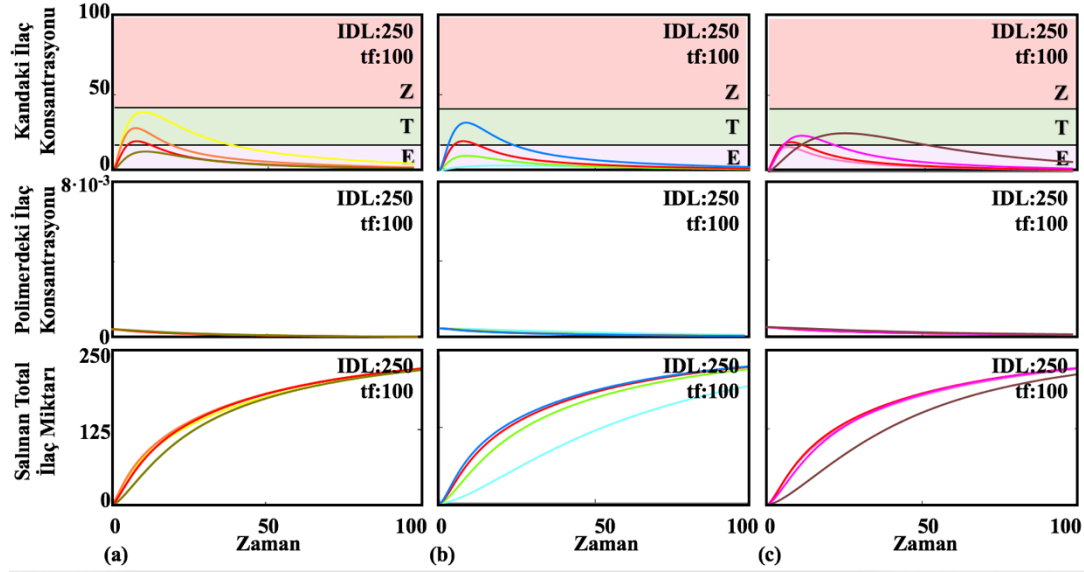
Şekil 4.25: Sistem boyutunun 3.34x3.34x3.34 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 64x64x64 adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.10: Orta boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

3.34x3.34x3.34	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.983	3.417	∞	2.144	3.157	8.338	2.269	3.697	7.450
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	4.096	47.133	20.043	11.956	34.277	23.791	15.353	38.449	28.675	29.789
Terapötik Süre	0.000	30.193	9.584	0.000	21.503	14.031	4.131	26.039	23.779	51.394
TIF	0.000	322.727	30.079	0.000	221.761	74.109	0.969	323.480	190.215	452.871

Daha büyük boyuttaki bir sistemde, su moleküllerinin sistemin merkezine ulaşması için alacağı mesafe artmaktadır. Artan mesafe sonucu, su molekülleri aynı difüzyon hızıyla daha uzun sürede merkeze ulaşmaktadırlar. Sistemde belirli bir noktaya gecikmeli ulaşan su molekülleri hidrolizde ve ilaç salımında da gecikmeye yol açmaktadır. Aşağıda polimer sistemin boyutunun salım üzerine etkisinin simülasyon sonuçları verilmiştir. Bu verilerin beraber incelenmesiyle, başlangıçta aynı miktarda

ilaçın yüklendiği durumda, ilaç sisteminin büyüklüğünün salım kinetiğinde önemli bir etkiye sebep olduğu görülmüştür.



Şekil 4.26: Sistem boyutunun 4.13x4.13x4.13 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 80x80x80 adet düğümcük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.11: Büyük boyutlu sistemlerde üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.

4.13x4.13x4.13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	2.362	4.822	∞	2.602	4.078	∞	2.730	4.598	9.222
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	3.355	38.684	16.282	9.718	28.003	19.403	12.555	31.550	23.575	25.169
Terapötik Süre	0.000	39.784	4.970	0.000	18.665	10.423	0.000	23.717	20.490	48.473
TIF	0.000	478.661	4.164	0.000	135.949	28.839	0.000	215.537	106.277	299.415

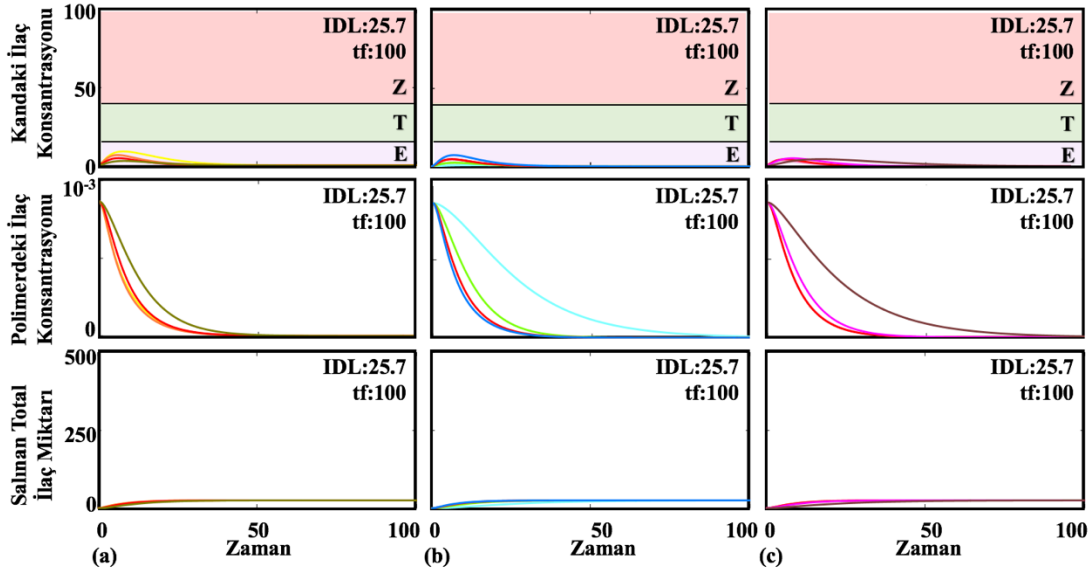
Başlangıçta aynı miktarda ilaç yüklenmiş sistemin boyutu küçüldükçe suyun sistemin merkezine difüzyon ile ulaşacağı yol kısaldığından su molekülleri merkeze daha hızlı ulaşarak hidroliz mekanizmasının daha hızlı başlamasına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda, boyutu daha küçük olan ve terapötik etkiye sebep olduğu bilinen sistem daha kısa sürede (gecikme süresi görece kısa) terapötik etkiye sebep olacak kandaki ilaç miktarına ulaşmaktadır. Ayrıca, küçük olan sistemin salınan total ilaç miktarının zamana göre değişimi incelendiğinde boyutu küçük olan sistemden salımın daha hızlı

gerçekleştiği grafiğin daha yüksek eğime sahip olmasından görülmektedir. Yukarıda sistemin boyutunun salım kinetiğine etkisini veren sonuçların literatürdeki karşılığı (Chen ve diğ., 2017) yaptığı bir çalışmada mevcuttur. Yapılan bu çalışmada, 50 µm'den küçük mikroparçacıklardan gerçekleşen ilaç salımının henüz parçacıklar bozunuma uğramadan 2 gün içinde gerçekleştiği, daha büyük parçacıklar için ise 3 aya kadar süren salım gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Burada, sistem boyutunun ilaç salım kinetiği üzerindeki etkisi incelenirken aynı miktarda başlangıçta yüklenen ilaç miktarı değeri (IDL=250) kullanılmıştır. Bir başka açıdan, konumda kesikli hale getirilerek işlem yapılmış olan sistemde hesaplama yapılan her düğümçüğe önceki sistemlerde düğümçüğe düşen ilaç konsantrasyon miktarı ile aynı miktarda ilaç konsantrasyonu oluşturacak başlangıç ilaç yüklemesi yapılarak sistem boyutunun analizi yapılmıştır. Aşağıda, Şekil 4.15'teki üçlü diyagramda referans noktalarına karşılık gelen mekanizma hızları ve orta hızda ilaç difüzyon hızı kullanılarak düğümçük ilaç konsantrasyonlarının eşit olduğu sistemler için yapılan simülasyonların analizleri verilmiştir.

Başlangıçta polimere ilaç sisteminin boyutuyla doğru orantılı olacak miktarda ilaç yüklenen (her boyuttaki sistem için düğümçüklerdeki ilaç konsantrasyonu aynı olduğunda) görece küçük boyuttaki sistemin simülasyon analizi yapılmıştır (Şekil 4.27). Kandaki ilaç miktarının zamanla değişimi incelendiğinde hastanın bu ilaç sistemlerinden hiçbir yarar sağlamadığı görülmüştür. Bu sistemlerin terapötik yarar sağlaması için yüklenen ilaç miktarının artırılması gerekmektedir. Aşağıda, daha büyük boyuttaki sistemler ile gerçekleştirilmiş simülasyonların sonuçları incelenmiştir. Bu simülasyonlarda, daha önceki simülasyonlarda kullanılanlar ile aynı miktarda ilaç yüklemesi (IDL=250, düğümçük başına düşen ilaç miktarı) yapılmıştır. Bu sistemde, polimer sistemin boyutu ile orantılı miktarda ilaç yüklemesi yapıldığından bu ilaç miktarı kandaki net ilaç miktarının terapötik seviyeye çıkması için yeterli gelmiş ve sistem boyutu da farklı uzunluktaki gecikme sürelerinin elde edilmesi için uygun olmuştur. Boyut etkisinde son olarak daha büyük bir sistem için başlangıçta sistem boyutuyla orantılı olarak yüklenen ilaç miktarının kandaki ilaç miktarının zamanla değişimi ve salım profili incelenmiştir. Burada, önceki iki sisteme göre görece daha büyük bir polimer sistemi kullanılmış ve polimer sistemin boyutuyla orantılı miktarda ilaç yüklemesi yapılmıştır. Bu sistemin çıktıları incelendiğinde,

büyük boyutlu sistemin boyutuyla orantılı yüklenen ilaç miktarının aşırı doza sebep olduğu ve kandaki net ilaç miktarını zehirli seviyeye çıkardığı görülmüştür.

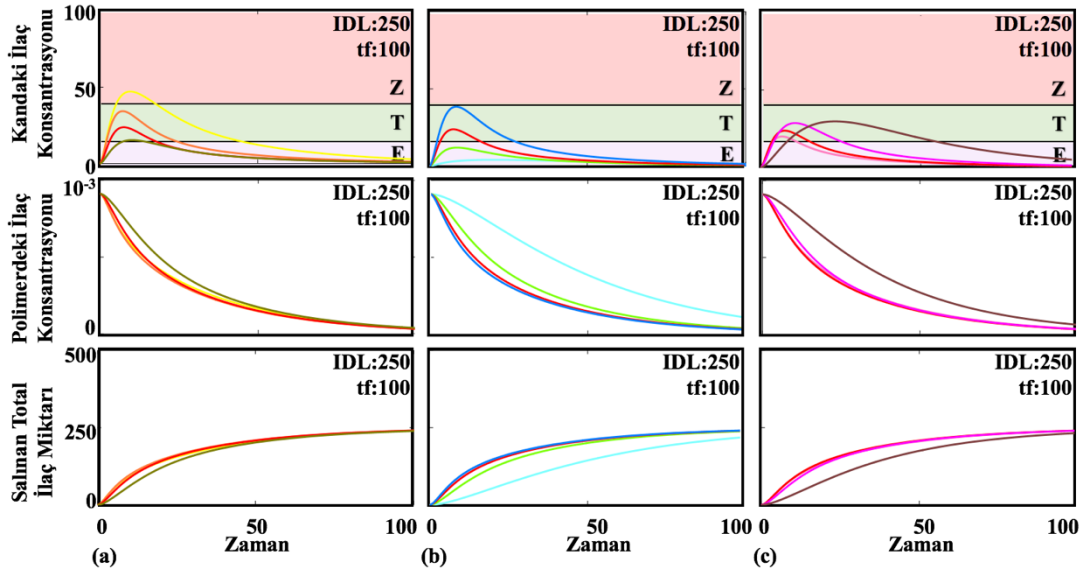


Şekil 4.27: Sistem boyutunun $1.67 \times 1.67 \times 1.67$ olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında $30 \times 30 \times 30$ adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=25.7). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.12: Sistemin boyutunun görece küçük olduğu ve düğümçüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.

$1.67 \times 1.67 \times 1.67$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	0.202	0.668	0.971	1.229	1.469	1.7	1.931	2.165	2.407	2.659
Terapötik Süre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TIF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Konumda kesikli olarak modellenmiş bu sistemde her düğümçükteki ilaç konsantrasyonunun aynı olduğu farklı boyutlardaki ilaç salım sistemlerinin salım kinetikleri incelendiğinde, görece küçük boyutlu ilaç salım sisteminin hiçbir terapötik etki göstermediği, bu şekilde yüklenen ilaç miktarıyla görece büyük boyuttaki bir sistemin ise zehirli bir etkiye sebep olduğu görülmüştür.

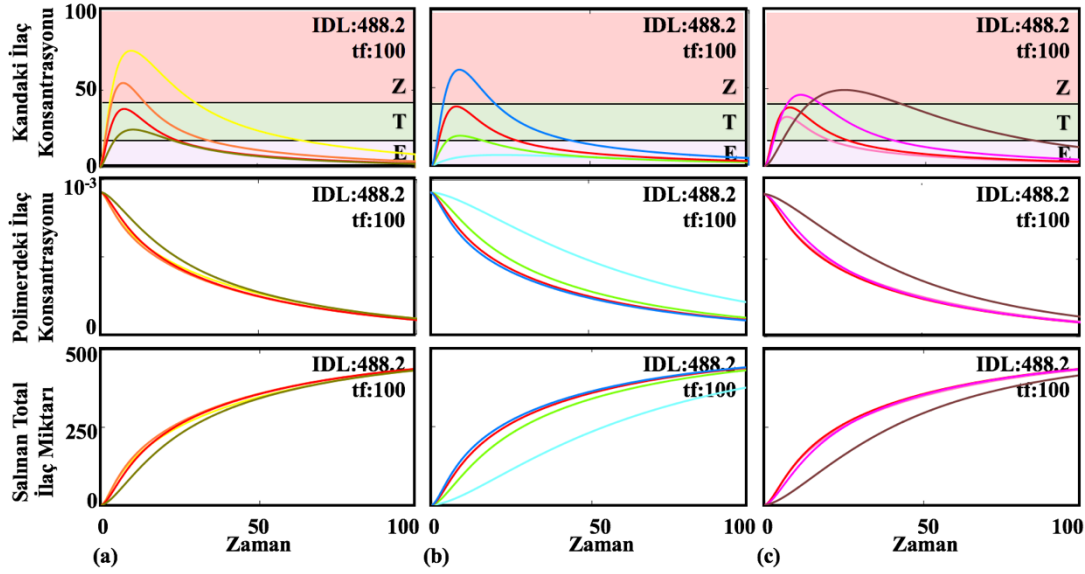


Şekil 4.28: Sistem boyutunun $3.34 \times 3.34 \times 3.34$ olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında $64 \times 64 \times 64$ adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.13: Sistemin boyutunun ideal olduğu ve düğümçüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

$3.34 \times 3.34 \times 3.34$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.983	3.417	∞	2.144	3.157	8.338	2.269	3.697	7.450
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	4.096	47.133	20.043	11.956	34.277	23.791	15.353	38.449	28.675	29.789
Terapötik Süre	0.000	30.193	9.584	0.000	21.503	14.031	4.131	26.039	23.779	51.394
TIF	0.000	322.727	30.079	0.000	221.761	74.109	0.969	323.480	190.215	452.871

Terapötik etki sağlanması için hastaya ve hastalığa göre yüklenecek ilaç miktarı belirlenip ilaç sisteminin boyutunun optimal bir şekilde ayarlanması ile ilaç salım sistemi tasarlanmalıdır.



Şekil 4.29: Sistem boyutunun $4.13 \times 4.13 \times 4.13$ olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında $80 \times 80 \times 80$ adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=488.2). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.14: Sistemin boyutunun görece büyük olduğu ve düğümçüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

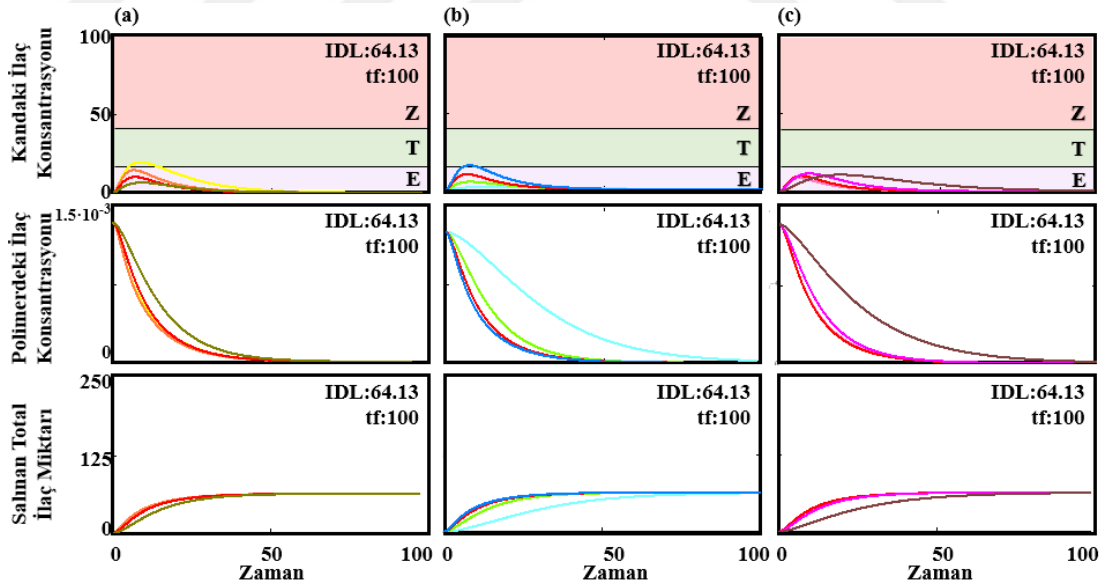
$4.13 \times 4.13 \times 4.13$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.454	2.197	4.539	1.536	2.125	3.937	1.631	2.549	5.068
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	6.552	75.549	31.798	18.980	54.690	37.895	24.520	61.619	46.044	49.158
Terapötik Süre	0.000	41.093	20.270	13.021	26.210	26.082	23.335	28.141	29.953	53.907
TIF	0.000	394.920	178.858	32.549	248.037	301.728	131.618	267.597	318.210	605.868

4.6 Sistem Geometrisinin (En-Boy Oranının) Etkisinin İncelenmesi

İstenilen süre boyunca istenilen terapötik yoğunluk faktörünün sağlanabileceği uygun ilaç sisteminin tasarımında sistemin boyutu & geometrisi ve yüklenen ilaç miktarının doğru şekilde ayarlanabilmesi önemlidir. İstenilen etkiyi sağlayacak tasarımların yapılabilmesi için sistem parametrelerinin değişimlerinin salım kinetiğine olan etkisi incelenmeli ve anlaşılmalıdır. Bu doğrultuda, sistem geometrisinin ilaç salımına

etkisinin ortaya konulması adına bu tez kapsamında farklı en-boy oranlarına sahip sistemler üzerinde simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen simülasyonlar Kartezyen koordinatlarda çalışıldığından bu bölümde yukarıda küp geometrisine sahip matris sistemine ek olarak en-boy oranı 1'den farklı olan geometrilerin salım kinetiği incelenmiştir. Sisteme girdi olarak verilen parametreler ilacın difüzyon hızının orta seviyede olduğu ve diğer üç mekanizma parametrelerinin Şekil 4.15'teki üçlü diyagramda verildiği gibidir. Aşağıdaki sistemlerde düğümçük başına düşen ilaç miktarı 4 ana mekanizmanın incelendiği ilaç sistemlerindekiye yakın olacak şekilde ayarlanmıştır (IDL 64.13).

Aşağıda Şekil 4.30'da salım profilleri verilen simülasyonların nicel sonuçları Tablo 4.15'te verilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde, belirtilen ilaç miktarının bu boyuttaki sistemde yeterli terapötik yarar sağlamaya yetmediği görülmüştür. Terapötik etki sağlanması için başlangıçta yüklenen ilaç miktarının artırılması gerektiği görülmektedir. Burada esas incelenmek istenen, aynı miktarda ilaç yüklenmiş 2x2x2 ve 1x1x8 boyutuna sahip küp ve dikdörtgenler prizması matrislerden ilaç salımının karşılaştırılmasıdır. Aşağıda, dikdörtgenler prizması şeklindeki matristen ilaç salım profili incelenmiştir.

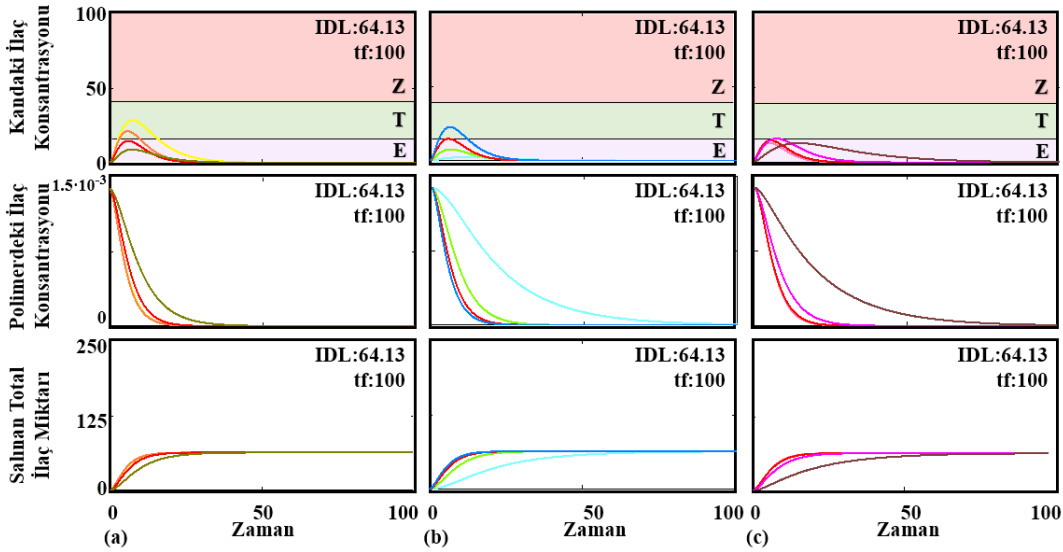


Şekil 4.30: Sistem boyutunun 2x2x2 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 40x40x40 adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=64.13). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıkları.

Tablo 4.15: Sistemin geometrisinin küp olduğu ve düğümçüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

Küp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	4.223	∞	∞	∞	∞	∞	5.729	∞	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	1.695	19.477	8.584	5.092	14.383	10.012	6.355	15.819	11.598	10.778
Terapötik Süre	0.000	12.028	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.032	0.000	0.000
TIF	0.000	34.312	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.185	0.000	0.000

Şekil 4.31’de dikdörtgenler prizması şekline sahip (boyut:1x1x8) bir matristen gerçekleşen salım sonuçları verilmiştir. Bu sonuçların küp şeklindeki matristen gerçekleşen salım sonuçlarıyla kıyaslanması ile geometrinin ilaç salımına etkisi incelenmiştir. Sistemin en-boy oranı 1’den farklı olduğunda, kalınlığı azalmış olan yüzeylerde difüzyon mesafesi kısaldığı için suyun ilaç sistemi içerisine difüzyon ile girişi daha hızlı gerçekleşmektedir.



Şekil 4.31: Sistem boyutunun 1x1x8 olduğu, $dx=0.04918$ adım aralığı ile her zaman aralığında 20x20x162 adet düğümçük hesabı yapılmış olan ve mekanizma hızlarının referans noktalarındaki değerler olduğu simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=64.13). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Geometrinin dikdörtgenler prizması olarak ayarlandığı durumlarda ilacın terapötik bölgeye girişinin daha hızlı gerçekleştiği gözlemlenmiştir. İlaç sistemine birim zamanda giren su miktarının artışı ile hidroliz hızının ve ilaç difüzyon hızının sabit olduğu durumda daha fazla ilaç molekülü serbest hale geçmektedir. Bundan dolayı, birim zamanda vücuda geçen ilaç molekülü sayısı artış gösterir ve terapötik yarar gösteren sistemlerde kandaki ilaç miktarı terapötik etki seviyesine daha kısa süre içinde ulaşır. Bu yüzden, bu geometriye sahip her simülasyon için kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu miktarında artış gözlemlenmiştir.

Tablo 4.16: Sistemin geometrisinin dikdörtgenler prizması olduğu ve düğümcüklerdeki ilaç konsantrasyonunun sabit olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

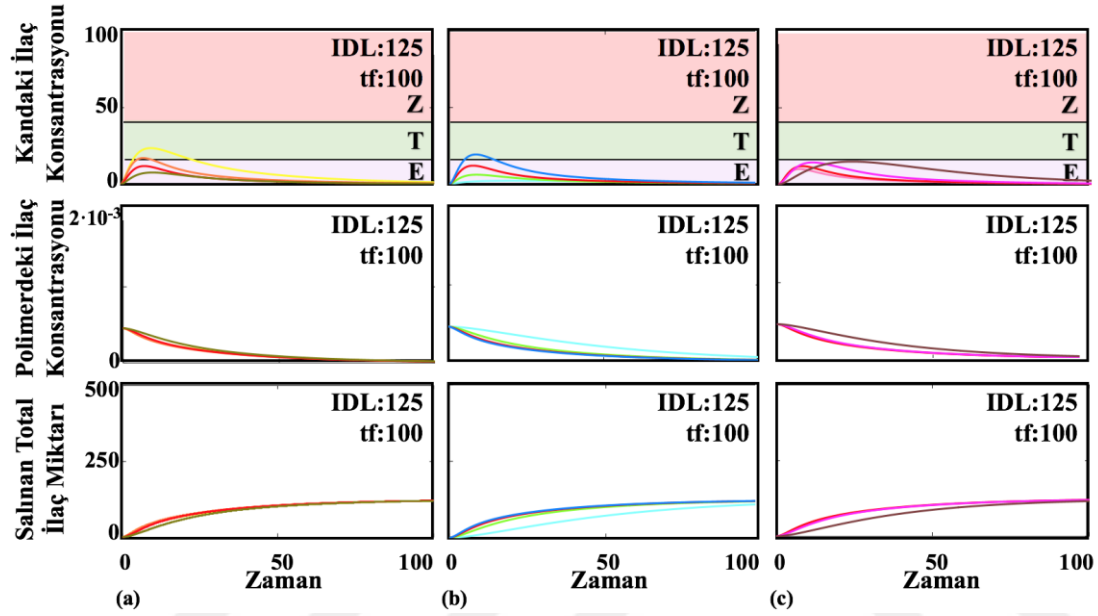
Dikdörtgenler Prizması	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	2.638	∞	∞	2.957	∞	∞	3.069	6.019	∞
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	2.473	28.862	13.143	7.724	21.456	14.817	9.051	22.701	15.999	12.944
Terapötik Süre	0.000	13.850	0.000	0.000	7.535	0.000	0.000	9.058	4.279	0.000
TIF	0.000	117.752	0.000	0.000	31.074	0.000	0.000	44.244	2.831	0.000

Tedavinin amacına uygun olarak istenen sistemin tasarlanması için sistem geometrisinin doğru bir şekilde ayarlanması büyük bir önem taşımaktadır. Bu analiz sonucunda, geometrinin amaca uygun bir şekilde ayarlanması ile salımın gerçekleşme hızı ve buna bağlı olarak kandaki maksimum ilaç miktarının kontrol edilebildiği sonucuna ulaşılmıştır.

4.7 Başlangıçta Yüklenen İlaç Miktarının Etkisinin İncelenmesi

İstenen süre boyunca istenen miktarda terapötik etki gösterecek kontrollü ilaç salım sisteminin tasarlanmasındaki en önemli parametrelerden biri sistemin boyutu & geometrisi ve bir diğeri ise sisteme başlangıçta yüklenecek ilaç miktarıdır. Yukarıda analizi yapılan polimer sistem boyutunun ve başlangıçta yüklenen ilaç miktarının optimal bir şekilde ayarlanması ile istenilen özelliklere sahip kontrollü ilaç salım sistemini tasarlamak mümkündür. Aşağıda, boyutun ve diğer mekanizma

parametrelerinin sabit tutulup başlangıçta yüklenen ilaç miktarının değişiminin salım kinetiğine olan etkisi incelenmiştir. Aşağıdaki simülasyonlarda, ilaç moleküllerinin difüzyon hızı orta hızda sabit olarak, diğer ana mekanizma hızları ise Şekil 4.15'teki üçlü diyagramda görüldüğü gibi değişken olarak alınmıştır. Aynı boyuttaki polimer matrislere farklı miktarlarda ilaç yüklenmesi ile başlangıçta yüklenen ilaç miktarının salım üzerine etkisi aşağıda incelenmiştir.



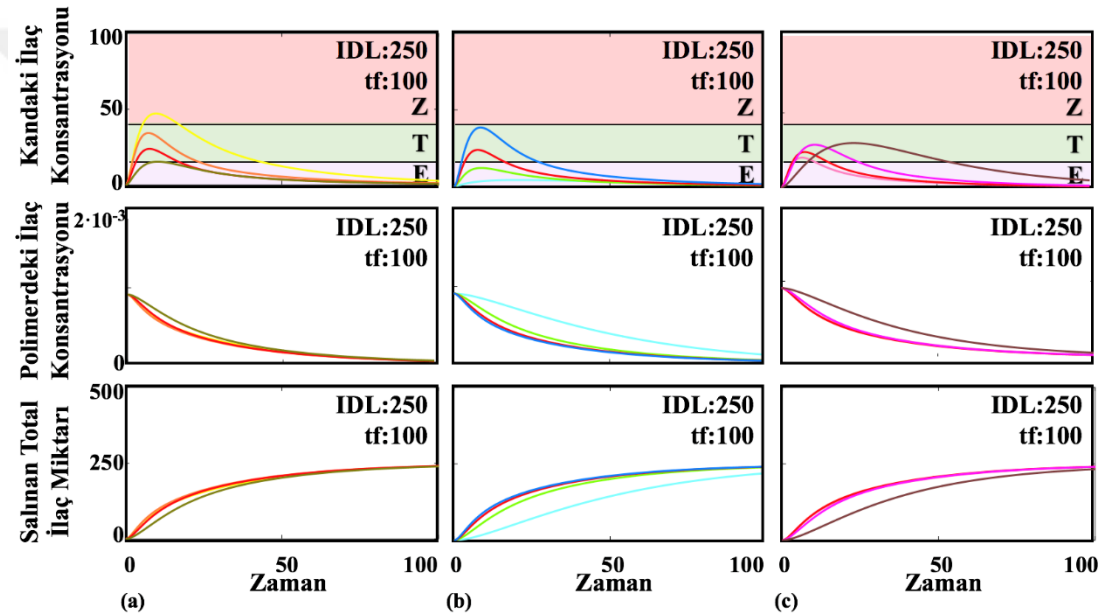
Şekil 4.32: Düşük miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=125, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Tablo 4.17: Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

IDL: 125	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	8.009	∞	∞	∞	∞	∞	4.144	7.486	13.419
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	1.521	15.114	8.326	5.356	14.905	11.906	8.109	20.404	16.434	18.059
Terapötik Süre	0.000	2.348	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	12.212	7.933	23.069
TIF	0.000	0.178	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	41.359	7.468	46.076

Sisteme başlangıçta yüklenen ilaç miktarı, ilaç salımı gerçekleşirken kandaki ilaç miktarının terapötik etki seviyesine çıkması için yeterli olmamıştır. Terapötik etki elde edilmesi için daha fazla ilaç yüklenmiş ilaç sisteminin kullanılması ile istenen terapötik etki elde edilebilecektir.

Aşağıda başlangıçta yüklenen ilaç miktarının orta seviyede olduğu simülasyon sonuçları verilmiştir. Şekil 4.33'te, bu polimer sistem boyutu için belirtilen miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı simülasyonların çoğunun terapötik etkiye sebep olduğu görülmektedir. Ayrıca, başlangıçta bu ilaç miktarının yüklenmesi ile terapötik bölgede uzun süre kalıp yüksek terapötik yoğunluk faktörü sağlayan ideal bir simülasyon elde edilmiştir.



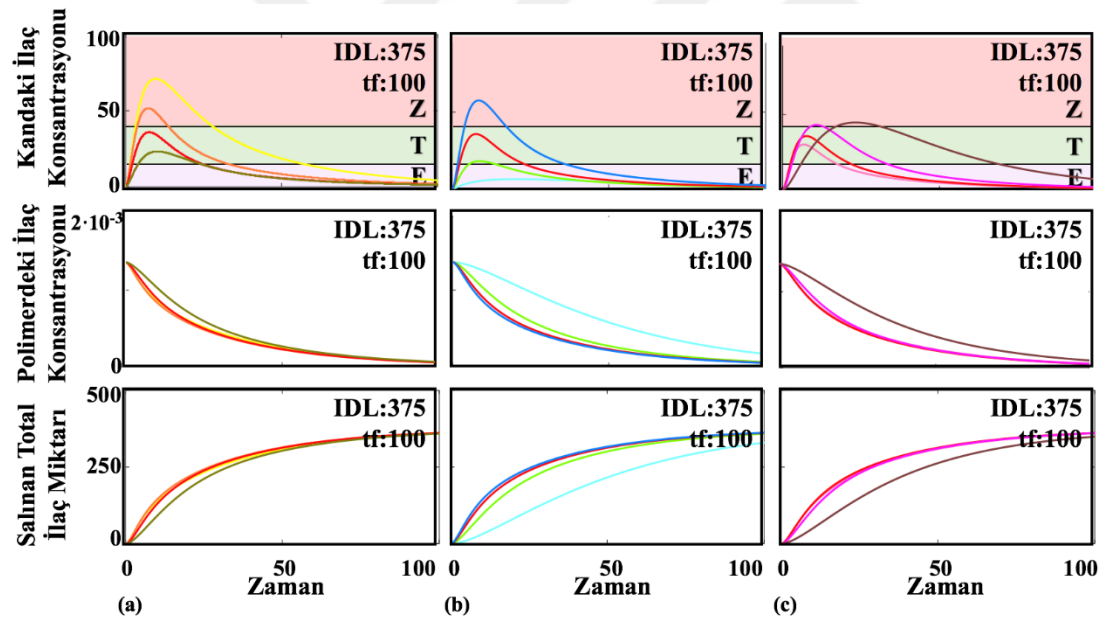
Şekil 4.33: Orta seviyede ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=250, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Sisteme başlangıçta yüklenen ilaç miktarının artması sonucu Şekil 4.34'teki simülasyon sonuçlarında görüldüğü gibi kandaki net ilaç miktarı da artış göstermiş ve zehirli etkiler görülmeye başlamıştır. Terapötik bir etki alınan simülasyonlarda ise kandaki ilaç miktarında hızlı bir yükselme yaşandığından bu sistemler hızlı ve görece kısa süreli bir ilaç salımı için kullanılabilir. Sisteme başlangıçta yüklenen ilaç miktarının kandaki net ilaç miktarının zamanla değişimine etkisi ve ilaç salım profilleri burada incelenmiştir. Bu incelemeler sonucu, aynı boyuttaki ilaç salım sistemine yüklenen ilaç miktarının salım kinetiğine ve kandaki net ilaç miktarına olan etkisi

analiz edilmiştir. Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının artmasıyla, mekanizma parametreleri sabitken, birim zamanda polimerden daha fazla ilaç ayrılıp serbest hale geçmektedir.

Tablo 4.18: Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının orta seviyede olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırılmaları.

IDL: 250	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	2.631	4.299	∞	2.322	3.115	7.006	2.158	3.309	6.328
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	3.043	30.228	16.651	10.712	29.808	23.811	16.217	40.806	32.866	36.117
Terapötik Süre	0.000	30.150	5.124	0.000	18.441	13.853	7.624	23.806	26.187	51.331
TIF	0.000	248.329	5.513	0.000	150.943	73.355	6.089	288.457	270.092	649.800



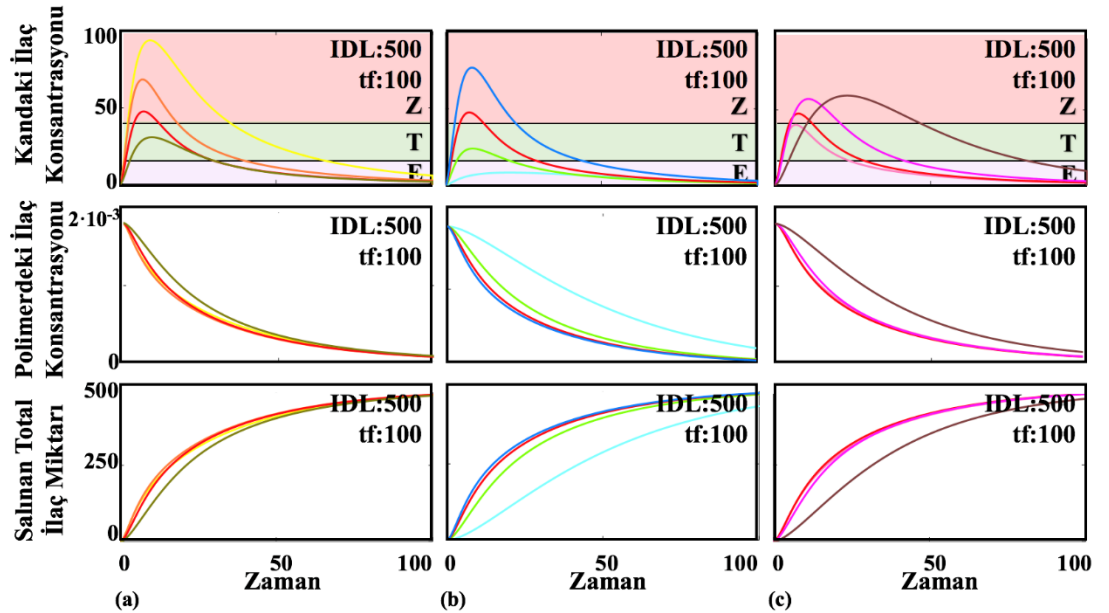
Şekil 4.34: Yüksek miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=375, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıları.

Serbest hale geçen ilaç miktarının sayısındaki artışa bağlı olarak birim zamanda daha fazla ilaç molekülü salınmaktadır. Bunun sonucunda gecikme süresinde kısalma görülmektedir. İlaç sistemine yüklenen ilaç miktarının salım süresini etkilediği ve buna göre uygun miktarda ilaç yüklemesi yapılarak uzun süre salım yapacak doğum

kontrol implantlarının tasarlandığı literatürde belirtilmiştir (Kamaly ve diğ., 2016). Aşağıdaki Tablo 4.19’da ve Tablo 4.20’de 7 numaralı simülasyonların sonuçları karşılaştırıldığında, başlangıçta yüklenen ilaç miktarının artışı ile terapötik sürede uzama ve terapötik yoğunluk faktöründe artma olduğu görülmüştür. Bunun sebebi, aynı sistem parametreleri kullanıldığında, ilk durumdaki ilaç yükleme miktarının yetersiz kalmasıdır. Yeterli ilaç miktarı yüklendiğinde, terapötik etki alınan bu sistemde, kandaki maksimum ilaç miktarı artış gösterirken terapötik etki süresi ve yoğunluk faktöründe de artış görülmüştür.

Tablo 4.19: Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının yüksek olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşıtırlmaları.

IDL: 375	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.891	2.569	5.838	1.681	2.161	3.868	1.602	2.388	4.559
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	4.564	45.341	24.976	16.068	44.711	35.715	24.324	61.207	49.297	54.174
Terapötik Süre	0.000	37.199	13.140	5.976	22.217	21.832	20.911	21.270	22.464	33.397
TIF	0.000	371.049	76.245	4.190	228.554	241.383	117.655	215.286	252.352	391.549



Şekil 4.35: Yüksek miktarda ilaç yüklemesinin yapıldığı referans noktalarındaki simülasyonların sonuçları (Başlangıçta yüklenen ilaç miktarı=500, Boyut=64x64x64). (a) üçlü diyagramdaki mavi çizginin, (b) yeşil çizginin ve (c) turuncu çizginin üzerindeki referansların çıktıkları.

Tablo 4.20: Başlangıçta yüklenen ilaç miktarının düşük olduğu durum için üçlü diyagramdaki referans noktalarının temsil ettiği simülasyonların gecikme süresi, kandaki maksimum ilaç konsantrasyonu, terapötik süre ve TIF karşılaştırmaları.

IDL: 500	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gecikme Süresi	∞	1.543	1.996	3.651	1.372	1.733	2.924	1.319	1.937	3.680
Maksimum Plazma İlaç Konsantrasyonu	6.085	60.454	33.301	21.424	59.613	47.618	32.431	81.607	65.727	72.230
Terapötik Süre	0.000	43.023	18.899	14.975	24.536	20.464	28.322	22.684	20.869	28.779
TIF	0.000	390.535	180.632	58.781	229.059	211.460	279.209	225.198	223.180	324.105

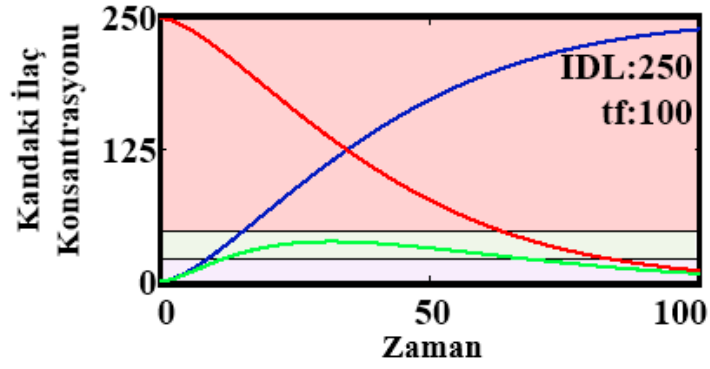
Uygun ilaç miktarının seçimi ile kanda terapötik etkiye sebep olan sistemin tasarlanması son derece önemlidir. İdeal miktarda ilaç yüklenmediği durumlarda etkisiz ya da zehirli durumlar ortaya çıkmaktadır. Bu durumların önüne geçilmesi için kullanılacak sistem boyutuna & geometrisine göre uygun miktarda ilaç yüklenmesi tedavide terapötik etki sağlanması ve salım süresinin ayarlanması için son derece önemlidir.

4.8 Örnek Tasarım Sistemleri

Yukarıda ilaç salım sistemini oluşturan mekanizmaların, boyut & geometrinin ve yüklenen ilaç yoğunluğunun etkileri incelenmiş ve sonuçları analiz edilmiştir. Bu sonuçlar arasından uygun durumlar için olan simülasyonlar seçilmiş ve aşağıda örnek olarak verilmiştir.

4.8.1 Geciktirilmiş Yüksek Terapötik Etkili Salım Sistemi Tasarımı

Belirli bir hastalığın tedavisi için vücuda yerleştirilen ilaç salım sisteminin yerleştirildikten bir süre sonra ilaç salımına başlamasının tercih edildiği bir durum için aşağıda verilen örnekteki simülasyon parametrelerinin kullanılması uygundur. Bu simülasyonda, yavaş metabolizma hızına sahip bir hastaya hidrolizin yavaş gerçekleştiği, serbest hale geçmiş ilacın hızlı bir şekilde polimer matristen çıktığı bir sistem yerleştirildiği düşünülebilir.



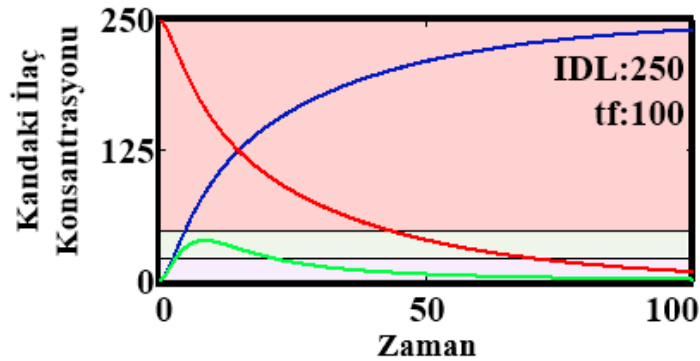
Şekil 4.36: Geciktirilmiş yüksek terapötik etki sağlayan sistemin salım profili.

Literatürde, miyokardial enfarktüs ve inme gibi kardiyovasküler rahatsızlıkların sirkadyan ritimle uyumlu olarak gerçekleştiği ve bu rahatsızlıkların genelde sabah erken saatlerde kan basıncının yükseldiği saatlerde görüldüğü belirtilmiştir (Willich ve diğ., 1987). Örneğin, gece yatarken alınan geciktirilmiş salım yapan bir ilaç sistemi ile gecikmeli bir salım sonucu bu gibi rahatsızlıkların önüne geçilmesi mümkün olabilecektir.

4.8.2 Hemen Etki Eden ve Yeterli Terapötik Etki Sağlayan Salım Sistemi Tasarımı

İlaç sistemi vücuda yerleştirildikten hemen sonra salıma başlayan ve yüksek terapötik etki sağlayan bir ilaç sistemi için yapılan örnek simülasyon çıktısı aşağıdaki gibidir. Bu simülasyon, suyun & ilaç moleküllerinin difüzyonunun ve hidrolizin orta değerde olduğu, hastanın metabolizma hızının ise yavaş olduğu bir durumu ifade etmektedir.

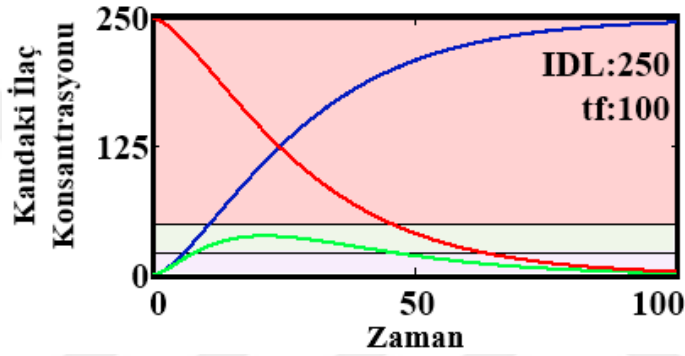
Şekil 4.37’de salım profili verilen bu ilaç sistemi, sistemin vücuda implantasyonundan kısa bir süre sonra salıma başladığı ve yeterli terapötik yarar sağlanan bir sistemi ifade etmektedir.



Şekil 4.37: Hemen etki eden ve yüksek terapötik etki sağlayan sistemin salım profili.

4.8.3 Uzun Süreli Terapötik Etki Sağlayan Yüksek Terapötik Yoğunluk Faktörlü Sistem Tasarımı

Uzun süre boyunca terapötik etki ve yüksek terapötik yoğunluk faktörü sağlayan örnek bir simülasyonun salım profili aşağıda Şekil 4.38’de verilmiştir. Bu simülasyonda, Bölüm 4.8.1’de verilen geciktirilmiş yüksek terapötik etki sağlayan salım sisteminden farklı olarak suyun difüzyon hızı simülasyon programına en yüksek miktarda verilmiştir. Bu yüzden, bu simülasyonda ilaç sisteminin terapötik etki göstermeye başladığı süre daha kısadır.

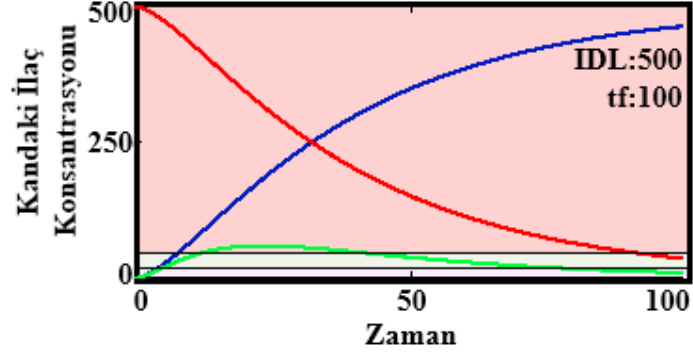


Şekil 4.38: Uzun süreli terapötik etki sağlayan yüksek terapötik yoğunluk faktörlü sistemin salım profili.

Yukarıda Şekil 4.38’de salım profili verilen simülasyonun ifade ettiği ilaç sistemi, lokal kemik enfeksiyonunun tedavisinde Gentamicin ilacının uzun süreli salımının gerçekleşmesi için kullanılabilir.

4.8.4 Zehirli Etkiye Sebep Olduğu Bilinen Sistemin Terapötik Etki Sağlayan Bir Sistem Olarak Tekrar Tasarlanması

Bu bölümde, yapılan simülasyon sonucu zehirli etkiye sebep olan salım profili Şekil 4.39’da verilen bir ilaç sisteminin terapötik etki gösterecek bir sistem haline getirilmesi için sistem parametrelerinin nasıl değiştirilmesi gerektiği incelenmiştir. Aşağıda salım profili verilen örnek orta hızda ilaç difüzyonu, yüksek hızlı suyun difüzyonu, düşük hızda hidroliz ve düşük hızda metabolizmayı ifade etmektedir.



Şekil 4.39: Zehirli etki gösteren bir simülasyon profili.

Yukarıdaki simülasyonda, ilaç sistemine başlangıçta yüksek miktarda ilaç yüklenmiştir. Bunun sonucunda kandaki ilaç miktarı zehirli etki alınan bir seviyeye çıkmıştır. Bu sistemin terapötik yarar sağlayacak bir sistem haline getirilmesi için bazı parametrelerin modifiye edilmesi gerekmektedir. Eğer hastanın alması gereken ilaç miktarının sabit kalması gerekiyorsa, sistemin boyutunun büyütülerek su ve ilaç moleküllerinin polimer içindeki difüzyon mesafesi artırılarak birim zamanda salınan ilaç miktarı azaltılıp kandaki ilaç miktarı terapötik yarar sağlanan bir seviyeye çekilebilecektir. Başka bir seçenek ise, suyun difüzyon hızının azaltılması için polimer sistemin gözenekliliğinin az miktarda olması ayarlanabilecek bir başka parametredir. Başka bir açıdan, metabolizma hızı yavaş olan bir hasta için verilen bu simülasyon örneğinde, hastanın metabolizma hızının dışarıdan adrenalin enjeksiyonu gibi bir yöntemle müdahale edilmesiyle hızlandırılması da bir çözüm olabilecektir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaç salım sistemlerinin matematiksel modellemelerinin yapılarak altında yatan mekanizmaların ve sistem parametrelerinin etkilerinin ortaya çıkarılması tasarımda önemli bir rol oynamaktadır. Halen, bu sistemlerin kinetiğinin altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması için hem deneysel hem de modelleme çalışmaları yapılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışma kapsamında, ilaç salım sistemleri salım kinetiğini etkileyen dört farklı mekanizmanın yönetici denklemlerinin geliştirilmesi ile modellenmiştir. Bu mekanizmalar; plazmanın (su) ilaç sistemi içerisine difüzyonu, ilaç moleküllerinin polimer matristen hidroliz ile ayrılması, serbest hale geçen ilaç moleküllerinin polimer matris içerisinde difüzyon ile plazmaya geçişi ve vücutta bu ilaç moleküllerinin metabolize olmasını içermektedir. Bunun için, bu diferansiyel denklemler uygun başlangıç ve sınır koşulları belirlenerek, sayısal teknikler kullanılarak çözülmüş ve C++ programlama dilinde kodlanarak bir simülasyon programı haline getirilmiştir. Bu simülasyon programı kullanılarak, çeşitli kinetik parametrelerin birbirleriyle olan etkileşiminin anlaşılması için, kapsamlı simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu simülasyonlar sonucunda kişiselleştirilmiş ilaç salım sistemlerinin tasarlanmasında yol gösterici olan haritalar (üçlü diyagramlar) oluşturulmuştur. Bu haritaların kullanılması ile ilacın, polimer matrisin ve hastanın da özellikleri göz önünde bulundurularak başlangıçta yüklemesi yapılacak ilaç miktarı ve sistemin boyutu ve şekli ayarlanarak kişiye özel ilaç sistemi tasarlanabilecektir.

Sisteme genel olarak bakıldığında, su ve ilaç moleküllerinin difüzyon hızları ile hidroliz hızındaki artış kandaki ilaç konsantrasyonuna arttırıcı etki ederken metabolizma hızındaki artış ters etki göstermektedir. Gerçek dünyada bu mekanizmalar eş zamanlı bir şekilde birbirlerini de etkileyerek ilaç salım kinetiğini kontrol etmektedir. Bunun nedenle, bu mekanizmaların birbirleri arasındaki ilişkiler yapılan deneyler ve deney sonuçlarının analizleri ile bu tez kapsamında ortaya konulmuştur.

İlaç sisteminin vücuda implantasyonunu takiben plazmanın (su) sisteme difüzyon ile girişi gerçekleşmektedir. Suyun polimer matrise giriş hızı sistem gözenekliliği gibi polimerin yapısından kaynaklı değişkenlere bağlıdır. Suyun polimerin içindeki difüzyon hızı arttıkça kandaki ilaç konsantrasyonunda buna bağlı olarak artış meydana gelmektedir. Ayrıca, sistemdeki su miktarının artışı, ilaç ve polimer arasındaki bağların hidrolizinde birim zamanda daha fazla ilaç molekülünün serbest hale geçmesini sağladığından sistem daha erken terapötik etki göstermeye başlamaktadır. Ayrıca, kandaki ilaç konsantrasyonu zehirli etki yaratacak seviyeye çıkmadığı sürece suyun difüzyon hızının artışının terapötik yoğunluk faktörünün de artmasına sebep olduğu yapılan simülasyonlar sonucunda görülmüştür.

Suyun ilaç sistemine girmesinin ardından, başlangıçta polimere bağlı olarak bulunan ilaç molekülleri bağların hidrolize uğraması sonucu serbest hale geçmektedir. Diğer parametreler sabit tutulduğunda, sadece hidroliz hızının artışı ile birim zamanda serbest hale geçen ilaç miktarı artacağından kandaki ilaç konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir. Bu durumda, kandaki ilaç konsantrasyonu daha hızlı bir şekilde terapötik seviyeye ulaşarak ilaç sisteminden daha hızlı bir etki alınması sağlanmaktadır. İstenilen gecikme süresi ve maksimum ilaç konsantrasyonu değeri elde edilecek ilaç sisteminin hidroliz hızının ayarlanabilmesi ile mümkündür. İstenilen özellikleri sağlayacak polimer ve ilacın seçilmesi gibi çeşitli modifikasyonların yapılması ile sistemin hidroliz hızı ayarlanabilmektedir.

Hidroliz sonucunda serbest hale geçen ilaç molekülleri, ilaç konsantrasyonunun yüksek olduğu polimer matristen konsantrasyonun sıfır olduğu polimerin dış sınırına doğru difüzyona uğramaktadırlar. Difüzyon hızının artışı ile ilaç moleküllerinin birim zamanda aldıkları mesafe artış gösterdiğinden daha fazla ilaç molekülü dokuya geçiş sağlamaktadır. Bunun sonucunda, kandaki ilaç konsantrasyonu difüzyon hızının artışı ile artmaktadır.

Serbest hale geçen ilaç molekülleri difüzyon yolu ile polimerin dış sınırına ulaşarak vücuda geçer ve daha sonra da zaman içerisinde vücuttaki proteinlerle etkileşime girerek etkisini kaybetmeye başlar (metabolizasyon işlemi). Hastanın metabolizma hızının yüksek olduğu bir durumda, birim zamanda vücuttan daha fazla ilaç molekülü uzaklaştırılacağından kandaki ilaç seviyesinde daha hızlı bir düşüş gerçekleşecektir.

Hastanın metabolizma hızı, ilaç salım kinetiğine doğrudan etki etmemekle birlikte kandaki ilaç konsantrasyonunun kontrolü için önemli bir tasarım parametresidir.

Polimer matrisin en-boy oranı ilaç salımını etkileyen önemli faktörlerdendir. Aynı hacimdeki farklı geometrilere sahip ilaç sistemlerinin salım kinetikleri değişim göstermektedir. Bunun sebebi, matrisin boy uzunluğunun arttığı yüzeyde difüzyon mesafesinin kısalması ile suyun ve ilaç moleküllerinin difüzyonunun hızlı bir şekilde gerçekleşmesidir. Gerçekleştirilen simülasyonlar sonucunda, geometrinin amaca uygun bir şekilde ayarlanması ile salımın gerçekleşme hızı ve buna bağlı olarak kandaki maksimum ilaç miktarının kontrol edilebildiği sonucuna ulaşılmıştır. Örneğin; daha hızlı salım yapması istenen bir sistem dikdörtgenler prizması şeklinde tasarlanırken gecikme istenen bir sistem için küp geometrisindeki bir polimer sistemin kullanılması gerektiği yapılan simülasyonların sonuçlarından görülmüştür.

İlaç sisteminin boyutunun ayarlanması, ilaç salımını etkileyen bir diğer önemli etmendir. Bu parametrenin, hastanın metabolizma hızı dikkate alınarak, yüklenen ilaç miktarına göre ayarlanması ile ilaç sisteminde kullanılacak ilaç ve polimerin türüne bağlı olarak istenilen süre boyunca istenilen etkinin alınabileceği bir tasarım yapılabilecektir. Terapötik etki görüldüğü bilinen bir durum için, daha küçük boyutlu bir polimer kullanımında daha hızlı terapötik etki sağlandığı simülasyonlar sonucunda görülmüştür. Böylece, kullanım amacına uygun gecikme süresi için sistemin boyutunun nasıl ayarlanması gerektiği elde edilen haritaların kullanımı ile bilinebilmektedir.

İlaç sistemine başlangıçta yüklenen ilaç miktarı, ilaç salım kinetiğini etkileyen önemli bir diğer faktördür. Terapötik yarar gösteren ilaç sistemine yüklenen ilaç miktarındaki artış ilacın daha erken terapötik etki göstermesine, kandaki ilaç konsantrasyonunun daha hızlı artmasına ve terapötik yoğunluk faktöründe artışa sebep olmaktadır. Bu parametrenin uygun bir şekilde ayarlanması ile tedaviye uygun olarak istenilen bir sistemin tasarlanması mümkündür.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen kapsamlı simülasyonlar ile tedavinin amacına uygun ilaç salım sisteminin üretilmesi için sistemin geometrisinin, büyüklüğünün ve yüklenecek ilacın miktarının nasıl ayarlanması gerektiğine dair yol gösterici bilgiler ortaya çıkarılmıştır. Geliştirilen simülasyon programı ve elde edilen yol gösterici

haritalar kullanılarak, ilaç salım sistemlerinin hastaya, kullanılacak ilaca ve tedavi şekline bağlı olarak tasarlanması mümkün olacaktır.

Bu çalışmalar ilaç salım sistemlerin kişiye ve tedaviye özgü tasarlanması için yol gösterici bilgiler vermekle birlikte aynı zamanda hangi noktalarda eksiklikler olduğu ve gelecekte ilaç salım sistemlerinin tasarlanması için yapılması gereken araştırmalar hakkında da fikir vermiştir. Gelecekte yapılacak bu sistemlere oto kataliz etkisi, kendiliğinden kristalleşme, hareketli sınır koşulları ve küresel koordinatlar eklenerek daha gerçekçi bir model oluşturulabilir: Oto kataliz etkisi hidroliz sonucunda ortamın pH seviyesi düştüğünde ilaç salım kinetiğini etkilemektedir, bu hidroliz olayını kontrol eden hidroliz hızı parametresi zaman ve konumun bir fonksiyonu haline getirilerek sisteme eklenebilir. Kendiliğinden kristalleşme, farklı polimer türlerinde hidroliz sırasında sistemin iç kısmında tekrar kristalleşme gözlenmesidir. Bu etkinin programa eklenmesi ile hem suyun hem de serbest ilaç moleküllerinin difüzyon hızlarının sistem içerisindeki konum ve zamana göre ayarlanması ile yapılabilir. Benzer bir şekilde, polimerdeki dallanma miktarı da suyun ve serbest ilaç moleküllerinin hareketini etkileyeceğinden bu mekanizma parametreleri de buna göre ayarlanabilecektir. Hareketli sınır koşulları kullanılarak hem şişme hem de bozunma sonucu polimer matris sistemde meydana gelen şekil ve boyut değişiklikleri sisteme eklenebilir. Hareketli sınır koşulları ile polimerin şişme durumunun tanımlanması için sınırlara ek düğümçüklerin atanması veya polimerin bozunumunun tanımlanması için dış sınırdaki düğümçüklerin silinmesi gerekmektedir. Şişmenin ve bozunumun gerçekleşmesi sonucunda düğümçüklerin sayısının ve konumunun her zaman adımında güncellenmesi bu özel sınır koşulları ile yapılabilmektedir. Bu tez kapsamında kullanılan kartezyen koordinat sistemine ek olarak, küresel veya silindirik koordinatlar baz alınarak küre ve silindir şeklindeki yapılarda da benzer simülasyonların yapılması ile tasarım sağlanabilir. Metabolizma etkisinin daha iyi modellenmesi için, ilaç sisteminin vücutta yerleştirildiği bölgedeki pH, osmotik basınç, hücresel reaksiyonlar gibi çevresel faktörler de ilgili yönetici mekanizmalara yeni parametreler olarak eklenmelidir.

KAYNAKLAR

- Alexis, F.**, (2005). Factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly(lactic acid) and poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)]. *Polym. Int.* 54, 36–46.
- Allison, S.D.**, (2008). Analysis of initial burst in PLGA microparticles. *Expert Opin. Drug Deliv.* 5, 615–628.
- Anselmo, A.C., Mitragotri, S.**, (2014). An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. *J. Control. Release* 190, 15–28.
- Batycky, R.P., Hanes, J., Langer, R., Edwards, D.A.**, (1997). A theoretical model of erosion and macromolecular drug release from biodegrading microspheres. *J. Pharm. Sci.* 86, 1464–1477.
- Beck, L.R.**, (1983). Poly(DL-lactide-co-glycolide)/norethisterone microcapsules: an injectable biodegradable contraceptive. *Biol. Reprod.* 28, 186–195.
- Berkland, C., Pollauf, E., Raman, C., Silverman, R., Kim, K., Pack, D.W.**, (2007). Macromolecule release from monodisperse PLG microspheres: Control of release rates and investigation of release mechanism. *J. Pharm. Sci.* 96, 1176–1191.
- Borgquist, P., Körner, A., Piculell, L., Larsson, A., Axelsson, A.**, (2006). A model for the drug release from a polymer matrix tablet-effects of swelling and dissolution. *J. Control. Release* 113, 216–225.
- Brazel, C.S., Peppas, N.A.**, (1999). Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers. *Polymer (Guildf)*. 40, 3383–3398.
- Breitenbach A., Li Y.X., Kissel T.**, (2000). Branched biodegradable polyesters for parenteral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 64, 167–178.
- Bruschi, M.L.**, (2015). Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, *Woodhead Publishing Series in Biomedicine*. 85, 63-86.
- Burns, M.**, (1999). Management of narrow therapeutic index drugs. *J. Thromb. Thrombolysis* 7, 137–143.
- Busatto, C., Pessoa, J., Helbling, I., Luna, J., Estenoz, D.**, (2017). Effect of particle size, polydispersity and polymer degradation on progesterone release from PLGA microparticles: Experimental and mathematical modeling. *Int. J. Pharm.* 536, 360–369.
- Casalini, T., Rossi, F., Lazzari, S., Perale, G., Masi, M.**, (2014). Mathematical modeling of PLGA microparticles: From polymer degradation to drug release. *Mol. Pharm.* 11, 4036–4048.

- Charlier, A., Leclerc, B., Couarraze, G.,** (2000). Release of mifepristone from biodegradable matrices: experimental and theoretical evaluations, *International Journal of Pharmaceutics*, 200, 115–120.
- Coelho, J.F., Ferreira, P.C., Alves, P., Cordeiro, R., Fonseca, A.C., Góis, J.R., Gil, M.H.,** (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA J.* 1, 164–209.
- Pitt, C.G., Jeffcoat, A.R., Zweidinger, R.A., Schindler A.** Sustained Drug Delivery Systems. I. The Permeability of Poly(ϵ -Caprolactone), Poly(DL-Lactic Acid), and Their Copolymers, *Journal of Biomedical Materials Research* 13, 497–507.
- Costa, P., Lobo, J.M.S.,** (2001). Modelling and Comparison of Dissolution Profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 123–133.
- Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P.,** (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol. Pharm.* 67, 217–23.
- El-Arini, S.K., Leuenberger, H.,** (1998). Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. *Pharm. Acta Helv.* 73, 89–94.
- Ford, A.N., Pack, D.W., Braatz, R.D.,** (2011). Multi-Scale Modeling of PLGA Microparticle Drug Delivery Systems, *Computer Aided Chemical Engineering*. 29,1475-1479.
- Ford Versypt, A.N., Pack, D.W., Braatz, R.D.,**(2013). Mathematical modeling of drug delivery from autocatalytically degradable PLGA microspheres--a review. *J. Control. Release* 165, 29–37.
- Fredenberg, S., Wahlgren, M., Reslow, M., Axelsson, A.,** (2011). The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems - A review. *Int. J. Pharm.* 415, 34–52.
- Freitas, M.N., Marchetti, J.M.,** (2005). Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *Int. J. Pharm.* 295, 201–211.
- Giunchedi, P., Conti, B., Scalia, S., Conte, U.,** (1998). In vitro degradation study of polyester microspheres by a new HPLC method for monomer release determination. *J. Control. Release* 56, 53–62.
- Gleadall, A., Pan, J., Atkinson, H.,** (2012). A simplified theory of crystallisation induced by polymer chain scissions for biodegradable polyesters. *Polym. Degrad. Stab.* 97, 1616–1620.
- Gleadall, A., Pan, J., Krufft, M.A., Kellomäki, M.,** (2014). Degradation mechanisms of bioresorbable polyesters. Part 1. Effects of random scission, end scission and autocatalysis. *Acta Biomater.* 10, 2223–2232.
- Goyanes, A., Robles Martinez, P., Buanz, A., Basit, A.W., Gaisford, S.,** (2015). Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *Int. J. Pharm.* 494, 657–663.
- H. B. Hopfenberg,** (1976). Controlled Release from Erodible Slabs, Cylinders, and Spheres. *Control. Release Polym. Formul.* 26–32.
- Han, X., Pan, J.,** (2009). A model for simultaneous crystallisation and biodegradation

- of biodegradable polymers. *Biomaterials* 30, 423–430.
- Higuchi, T.**, (1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145–1149.
- Hixson, A.W., Crowell, J.H.**, (1931). Dependence of reaction velocity upon surface agitation. *Ind. Eng. Chem.* 23, 923–931.
- Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., Farokhzad, O.C.**, (2016). Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: Mechanisms of controlling drug release. *Chem. Rev.* 116, 2602–2663.
- Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A., Friedman, M.**, (1997). Modeling of Drug Release from Erodible Tablets. *J. Pharm. Sci.* 86, 110–115.
- Kim, B.S., Oh, J.M., Hyun, H., Kim, K.S., Lee, S.H., Kim, Y.H., Park, K., Lee, H.B., Kim, M.S.**, (2009). Insulin-loaded microcapsules for in vivo delivery. *Mol. Pharm.* 6, 353–365.
- Kiortsis, S., Kachrimanis, K., Broussali, T., Malamataris, S.**, (2005). Drug release from tableted wet granulations comprising cellulosic (HPMC or HPC) and hydrophobic component. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59, 73–83.
- Klose, D., Siepmann, F., Elkharraz, K., Krenzlin, S., Siepmann, J.**, (2006). How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles. *Int. J. Pharm.* 314, 198–206.
- Kranz, H., Bodmeier, R.**, (2007). A novel in situ forming drug delivery system for controlled parenteral drug delivery. *Int. J. Pharm.* 332, 107–114.
- Langer, R.**, (1980). Polymers for the Sustained Release of Macromolecules: Applications and Control of Release Kinetics, *Controlled Release of Bioactive Materials*, 83-98.
- Lee, J.H., Yeo, Y.**, (2015). Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chem. Eng. Sci.* 125, 75–84.
- Lemaire, V., Bélair, J., Hildgen, P.**, (2003). Structural modeling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process. *Int. J. Pharm.* 258, 95–107.
- Liu, R., Huang, S.S., Wan, Y.H., Ma, G.H., Su, Z.G.**, (2006). Preparation of insulin-loaded PLA/PLGA microcapsules by a novel membrane emulsification method and its release in vitro. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 51, 30–38.
- Manga, R.D., Jha, P.K.**, (2017). Mathematical Models for Controlled Drug Release Through pH-Responsive Polymeric Hydrogels. *J. Pharm. Sci.* 106, 629–638.
- Parmar, A., Sharma, S.**, (2018). Engineering design and mechanistic mathematical models: Standpoint on cutting edge drug delivery. *Trends Anal. Chem.* 100, 15-35.
- Penzak, S.R., Editors, L.J.C.**, (2016). General Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Psychopharmacological Agents, *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*, 3-27.

- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H.,** (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50, 27–46.
- Peppas, N.A., Narasimhan, B.,** (2014). Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems. *J. Control. Release* 190, 75–81.
- Petlin, D.G., Amarah, A.A., Tverdokhlebov, S.I., Anissimov, Y.G.,** (2017). A fiber distribution model for predicting drug release rates. *J. Control. Release* 258, 218–225.
- Pillay, V., Fassihi, R.,** (1999). In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract II . Physicochemical characterization of calcium – alginate , calcium – pectinate and calcium – alginate – pectinate pellets. *J. Control. Release* 59, 243–256.
- Pitt, C.G., Gratzl, M.M., Jeffcoat, A.R., Zweidinger, R., Schindler,** (1979). Sustained drug delivery systems II: Factors affecting release rates from poly(epsilon-caprolactone) and related biodegradable polyesters. *J. Pharm. Sci.* 68, 1534–1538.
- Pundir, S., Badola, A., Sharma, D.,** (2013). Sustained Release Matrix Technology and Recent Advance in Matrix Drug Delivery System : a Review. *Int. J. Drug Res. Technol.* 3, 12–20.
- Romero, A.I., Villegas, M., Cid, A.G., Parentis, M.L., Gonzo, E.E., Bermúdez, J.M.,** (2017). Validation of kinetic modeling of progesterone release from polymeric membranes. *Asian J. Pharm. Sci.* 13, 54–62.
- Rothstein, S.N., Kay, J.E., Schopfer, F.J., Freeman, B.A., Little, S.R.,** (2012). A retrospective mathematical analysis of controlled release design and experimentation. *Mol. Pharm.* 9, 3003–3011.
- Rothstein, S.N., Little, S.R.,** (2010). A “tool box” for rational design of degradable controlled release formulations. *J. Mater. Chem.* 21, 29–39.
- Siegel, S.J., Kahn, J.B., Metzger, K., Winey, K.I., Werner, K., Dan, N.,** (2006). Effect of drug type on the degradation rate of PLGA matrices. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 64, 287–293.
- Siepmann, J., Faisant, N., Benoit, J.-P.,** (2002). A new mathematical model quantifying drug release from bioerodible microparticles using Monte Carlo simulations. *Pharm. Res.* 19, 1885–93.
- Siepmann, J., Peppas, N.A.,** (2000). Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the “sequential layer” model). *Pharm. Res.* 17, 1290–1298.
- Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N.A., Bodmeier, R.,** (1999). A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets. *J. Pharm. Sci.* 88, 65–72.
- Siepmann, J., Siepmann, F.,** (2012). Modeling of diffusion controlled drug delivery. *J. Control. Release* 161, 351–362.
- Siepmann, J., Siepmann, F.,** (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 364, 328–343.
- Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N.A.,** (2002). Understanding and Predicting

Drug Delivery from Hydrophilic Matrix Tablets Using the “Sequential Layer” Model, *Pharmaceutical Research*, 19, 306–314.

- Singh, S.K., Reddy, I.K., Khan, M.A.,** (1996). Optimization and characterization of controlled release pellets coated with an experimental latex. II. Cationic drug. *Int. J. Pharm.* 141, 179–195.
- Tiwari, G., Tiwari, R., Bannerjee, S., Bhati, L., Pandey, S., Pandey, P., Sriwastawa, B.,** (2012). Drug delivery systems: An updated review. *Int. J. Pharm. Investig.* 2, 2.
- Wang, L., Zhang, Y., Wu, A., Wei, G.,** (2017). Designed graphene-peptide nanocomposites for biosensor applications: A review. *Anal. Chim. Acta* 985, 24–40.
- Wang, N., Wu, X.S.,** (1998). Lactic-Glycolic Acid Oligomeric Microgranules for Aspirin Delivery and Stabilization, *American Chem. Soc.* 254–264.
- Wang, Y., Challa, P., Epstein, D.L., Yuan, F.,** (2004). Controlled release of ethacrynic acid from poly(lactide-co-glycolide) films for glaucoma treatment. *Biomaterials* 25, 4279–4285.
- Willich, S.N., Levy, D., Rocco, M.B., Tofler, G.H., Stone, P.H., Muller, J.E.,** (1987). Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 60, 801–6.
- Yao, F., Weiyuan, J.K.,** (2010). Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Non-degradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 7, 429–444.
- Zeinali Kalkhoran, A.H., Vahidi, O., Naghib, S.M.,** (2018). A new mathematical approach to predict the actual drug release from hydrogels. *Eur. J. Pharm. Sci.* 111, 303–310.
- Zhang, M., Yang, Z., Chow, L.L., Wang, C.H.,** (2003). Simulation of drug release from biodegradable polymeric microspheres with bulk and surface erosions. *J. Pharm. Sci.* 92, 2040–2056.
- Zhang, X., Wyss, U.P., Pichora, D., Amsden, B.G., Goosen, M.F.A.,** (1993). Controlled release of albumin from biodegradable poly (DL-lactide) cylinders. *J. Control. Release* 25, 61–69.
- Zhao, Y.N., Xu, X., Wen, N., Song, R., Meng, Q., Guan, Y., Cheng, S., Cao, D., Dong, Y., Qie, J., Liu, K., Zhang, Y.,** (2017). A Drug Carrier for Sustained Zero-Order Release of Peptide Therapeutics. *Sci. Rep.* 7, 1–9.
- Zong, X.H., Wang, Z.G., Hsiao, B.S., Chu, B., Zhou, J.J., Jamiolkowski, D.D., Muse, E., Dormier, E.,** (1999). Structure and morphology changes in absorbable poly(glycolide) and poly(glycolide-co-lactide) during in vitro degradation. *Macromolecules* 32, 8107–8114.



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Mervenaz ŞAHİN
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi ve Yeri : 01.03.1993 / ANKARA
E-posta : mnzsahin@gmail.com

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2015, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi , Biyomedikal Mühendisliği
- **Yükseklisans** : 2018, TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

Yıl	Yer	Görev
2018	TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi	Proje burslu yüksek lisans öğrencisi
2016	Penta Medikal Cihaz A.Ş.	Stajyer
2016	TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi	Proje burslu lisans öğrencisi
2015	Washington Üniversitesi, Malzeme Mühendisliği Bölümü	Stajyer
2014	Bama Teknoloji	Stajyer

YABANCI DİL: İngilizce, Almanca

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Sözlü Sunumlar

- **Sahin M.**, Yener H.T., Oren E. E. ‘Modeling and Design of Controlled Drug Release Systems’. 5th International BAU Drug Design Congress, Istanbul, TURKEY, October 19- 21, 2017.

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

Sözlü Sunumlar

- Kayali E., Mercan E., **Sahin M.**, Yener H. T., Aydın N. S., Dogu G. K., Oren E. E. and Buke G. C. “Investigation of catalyst effect on the formation of 1D carbon nanostructures via low temperature vacuum decomposition of SiC” MRS 2015 Fall Meeting, Symposium Q: Nano carbon materials-1D to 3D, Boston, MA, USA, November 29-December 4, 2015.

- Yener H.T., **Sahin M.**, Oren E. E. ‘Design of Controlled Drug Release Systems from Bulk Degrading Polymers’. XXV International Materials Research Congress, Cancun, August 14-19, 2016.

Poster Sunumlari

- **Sahin M.**, Yener H.T., Oren E. E. ‘Modeling of Morphological Evolution of Catalyst for the Synthesis of 1D Carbon Nanostructures on SiC’. Materials Research Society Fall Meeting & Exhibit. Boston, MA, USA, November 29-December 4, 2015.

