

Yeni Tip Yüzey Aktif Triblok Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu,
Çözelti Davranışlarının İncelenmesi ve Hidrojel Eldesinde Kullanılmaları

Fadime Fulya Taktak

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Mart 2009

Synthesis and Characterization of Novel Surface-Active Triblock Copolymers,
Investigation of Their Solution Behaviours and Their Use in Hydrogel Preparation

Fadime Fulya Taktak

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Chemistry

March, 2009

Yeni Tip Yüzey Aktif Triblok Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu, Çözelti Davranışlarının İncelenmesi ve Hidrojel Eldesinde Kullanılmaları

Fadime Fulya Taktak

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

Danışman: Prof. Dr. Vural Bütün

Mart, 2009

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Fadime Fulya Taktak'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı “Yeni Tip Yüzey Aktif Triblok Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu, Çözelti Davranışlarının İncelenmesi ve Hidrojel Eldesinde Kullanılmaları” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Vural Bütün

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

Üye : Prof. Dr. Gözen BEREKET

Üye : Doç. Dr. Asım OLGUN

Üye : Doç. Dr. Ayşegül GÖK

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER

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

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

**YENİ TİP YÜZEY AKTİF TRIBLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, ÇÖZELTİ DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ VE
HİDROJEL ELDESİNDE KULLANILMALARI**

FADİME FULYA TAKTAK

ÖZET

İlk kez pH-duyarlı A blok ve hem sıcaklık- hemde pH-duyarlı B blok içeren tersiyer amin metakrilat bazlı ABA tipi suda çözünebilir triblok kopolimerler, poli[2-(dietilamino)etil metakrilat-*b*-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dietilamino)etil metakrilat] (PDEA-PDMA-PDEA) ve poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat] (PDPA-PDMA-PDPA), grup transfer polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerler, bazik sulu çözeltide düşük polimer konsantrasyonlarında PDEA veya PDPA bloklarının dehidratasyonu ile oldukça dar dağılımlı PDEA veya PDPA çekirdekli “çiçek miseller” oluşturmaktadır. Yüksek polimer konsantrasyonlarında ise PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerler yeni tip hidrojel eldesine olanak sağlamaktadır. Bu hidrojeller kullanılarak, kontrollü ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiş ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Ayrıca, poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(N-morfolino)etil metakrilat] (PDPA-PDMA-PMEMA) ABC tipi triblok kopolimerlerin bir serisi GTP kimyası ile sentezlenmiştir. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerleri, sulu ortamda pH ile PDPA-çekirdekli üç tabakalı soğan miseller verirken, *n*-alkanlarda koçözücü varlığında PMEMA-çekirdekli soğan miseller, koçözücüsüz iki tabakalı çekirdek-kabuk miseller vermektedir. PDPA-çekirdekli misellerin (sulu ortamda) orta katmanı olan PDMA bloklarında yer alan tersiyer amin gruplarının çift fonksiyonlu çapraz bağlayıcı ile çapraz bağlanması sonucu yeni tip çapraz bağlı misellerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen lineer triblok kopolimerlerin ortalama mol ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları GPC ile belirlenmiştir. Triblok kopolimerlerin komonomer bileşimleri ve polimerizasyon dereceleri ¹H NMR spektroskopisi ile belirlenmiş ve miselleşme davranışları ¹H NMR ve DLS çalışmaları ile incelenmiştir. Kontrollü ilaç salım çalışmaları ise UV-spektroskopisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Triblok kopolimer, misel, hidrojel, kontrollü ilaç salımı.

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL SURFACE-ACTIVE TRIBLOCK
COPOLYMERS, INVESTIGATION OF THEIR SOLUTION BEHAVIOURS AND
THEIR USE IN HYDROGEL PREPERATION**

FADİME FULYA TAKTAK

SUMMARY

Tertiary amine methacrylate-based ABA type novel water-soluble triblock copolymers, namely poly[2-(diethylamino)ethyl methacrylate]-*b*-poly[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate]-*b*-poly[2-(diethylamino)ethyl methacrylate] (PDEA-PDMA-PDEA) and poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate]-*b*-poly[2-(dimethylamino)ethylmethacrylate]-*b*-poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate] (PDPA-PDMA-PDPA), have been synthesized *via* group transfer polymerization. Both block copolymers contain pH-responsive A blocks and both temperature- and pH-responsive B blocks. Due to dehydration of PDEA blocks and/or PDPA blocks in basic aqueous solution, both PDEA-PDMA-PDEA and PDPA-PDMA-PDPA triblock copolymers form near monodisperse “flower type micelles” by PDEA blocks or PDPA blocks forming micelle cores at low polymer concentrations. On the other hand, PDPA-PDMA-PDPA triblock copolymers formed novel hydrogels due to formation of bridges among micelles. Controlled drug release experiments were also carried out by using these hydrogels and the results were quite succesfull.

Furthermore, a serie of ABC type triblock copolymers, poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate]-*b*-poly[2-(dimethylamino)ethyl methacrylate]-*b*-poly[2-(*N*-morpholino)ethyl methacrylate] (PDPA-PDMA-PMEMA), were also synthesized *via* GTP chemistry. While PDPA-PDMA-PMEMA triblock copolymers give PDPA-core three-layer onion micelles in aqueous solution with increasing solution pH, they give two types of micelles in *n*-alkanes depending on the usage of cosolvent; i) PMEMA–core onion micelles in the presence of cosolvent, ii) two-layer core-shell micelles in the absence of cosolvent. Novel cross-linked micelles were synthesized by cross-linking the tertiary amine groups of the inner shell PDMA blocks in the three layer PDPA-core micelles in aqueous solution by reacting with a bifunctional cross-linker.

The average molecular weights and molecular weight distributions of the linear triblock copolymers were determined by GPC. Comonomer compositions and polymerization degrees of triblock copolymers were determined by ¹H NMR spectroscopy and their micellization behaviors were examined by ¹H NMR and DLS studies. Controlled drug release studies were carried out by using UV-spectroscopy.

Keywords: Triblock copolymer, micelle, hydrogel, controlled drug delivery

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca, bilgili ve disiplinli karakteri; sabırlı, titiz ve anlayışlı yaklaşımı ile çalışmalarımın yönlendirilmesi ve yürütülmesinde sonsuz katkıları bulunan, her zaman sevgi ve saygı duyacağım hocam Sayın Prof. Dr. Vural BÜTÜN'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tüm yaşamım boyunca bana hep güvenen, her türlü sıkıntıda ve sevincimde hep yanımda olan onlarsız asla ayakta kalamayacağım her şeyim aileme ve tez çalışmalarım sırasında sabrını, anlayışını ve yürekten desteğini esirgemeyen canım eşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez çalışması “Yeni tip ABA ve ABC triblok kopolimerlerin sentezi, karakterizasyonu ve yeni tip hidrojel eldesinde kullanımları” başlıklı 200719032 nolu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Araştırma Projesi desteği almıştır.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xx
1. GİRİŞ	1
1.1. Blok Kopolimerler	3
1.1.1. Blok kopolimerlerin sentezi.....	6
1.1.2. Living anyonik polimerizasyon	8
1.1.3. Grup transfer polimerizasyonu	11
1.1.3.1. GTP monomerleri	12
1.1.3.2. GTP başlatıcıları	13
1.1.3.3. GTP katalizörleri	14
1.1.3.4. GTP çözücüler.....	15
1.1.3.5. GTP mekanizması	16
1.1.3.6. GTP'de sonlanma	18
1.1.4. GTP ile kopolimerlerin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalar	19
1.1.5. Blok kopolimer miselleri	22
1.1.6. Tersiyer amin metakrilatlara dayalı blok kopolimer miselleri	27

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
1.1.7. Şizofrenik blok kopolimerler	31
1.1.8. Çapraz bağlı miseller (SCL miselleri).....	31
1.1.9. Blok kopolimerlerin uygulamaları	36
1.2. Hidrojeller	37
1.2.1. Hidrojel yüzeyleri	39
1.2.2. Hidrojellerin sınıflandırılması	41
1.2.3. Uyarıya duyarlı “akıllı” hidrojeller	43
1.2.4. Faz geçişi	44
1.2.5. Uyarıya duyarlı (stimuli-responsive) blok kopolimer jeller	48
1.2.5.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller ve uygulamaları	49
1.2.5.2. pH’a duyarlı hidrojeller ve uygulamaları	53
1.2.6. Hidrojellerde şişmeyi etkileyen faktörler	55
1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri.....	56
1.3.1. İlaçların polimer/lipit sistemlerinden salım mekanizmaları	57
1.3.2. Kontrollü salım sistemlerinin tıp alanındaki uygulamalarının ilaç şekillerine üstünlükleri	59
1.3.3. Kontrollü salım sistemlerinin sakıncaları	60
1.3.4. Hidrojel-bazlı şişme kontrollü ilaç salım sistemleri	61
2. YENİ TİP ABA TRİBLOK KOPOLİMERLER: SENTEZ, KARAKTERİZASYON VE UYGULAMA ÇALIŞMALARI.....	65
2.1. Giriş	65
2.2. Deneysel Kısım	71

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
2.2.1. Yöntem	71
2.2.2. Kimyasal maddeler	71
2.2.3. Tersiyer amin metilakrilat ABA triblok kopolimerlerin sentezi	72
2.2.4. Kopolimer karakterizasyonu	73
2.2.4.1. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)	73
2.2.4.2. Proton NMR spektroskopisi	73
2.2.4.3. Dinamik ışın saçılması (DLS)	74
2.2.4.4. Yüzey gerilimi ölçümleri	74
2.2.4.5. İn vitro ilaç salım çalışmaları	74
2.3. Sonuç ve Tartışma	75
2.3.1. Triblok kopolimer sentezi	75
2.3.2. Triblok kopolimer bileşiminin belirlenmesi	79
2.3.3. ABA ve CBC tipi triblok kopolimerlerin sulu çözelti davranışları	87
2.3.3.1. pH etkisi ile PDEA çekirdekli çiçek misel oluşumu	87
2.3.3.2. pH etkisi ile PDPA çekirdekli çiçek misel oluşumu	91
2.3.4. Yüzey gerilimi ölçümleri	94
2.3.5. Hidrojel eldesi	99
2.3.6. Kontrollü ilaç salım çalışmaları	102
2.3.6.1. Kullanılan ilaç: Dipridamol	102
2.3.6.2. İlaç yüklü jel eldesi	103
2.3.6.3. İlaç salım çalışmaları	104
3. TERSİYER AMİN METAKRİLATLARA DAYALI YENİ TİP ABC TRİBLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	106
3.1. Giriş	106

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.2. Deneysel Kısım	110
3.2.1. Yöntem	110
3.2.2. Kimyasal maddeler	110
3.2.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin sentezi	110
3.2.4. Kopolimer karakterizasyonu.....	111
3.2.5.SCL misel sentezi	112
3.3. Sonuç ve Tartışma	112
3.3.1. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezi	112
3.3.2. Triblok kopolimer bileşiminin belirlenmesi	116
3.3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer çözelti davranışları ve özellikleri	121
3.3.3.1. Sulu çözeltide miselleşme davranışı	121
3.3.3.2. Organik çözücüde miselleşme davranışı	127
3.3.4. SCL misel sentezi.....	132
4. GENEL SONUÇLAR	142
5. GELECEKTE YAPILACAK ÇALIŞMALAR	143
6. KAYNAKLAR DİZİNİ	144
ÖZGEÇMİŞ	161

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Farklı tiplerdeki lineer blok kopolimer yapılarının sistematik gösterimi	3
1.2. Bulk faz ve çözeltide self-assemble yapıların sistematik gösterimi	5
1.3. MMA monomeri kullanılarak önerilen GTP'nin genel reaksiyon şeması	12
1.4. GTP yöntemiyle PMAA'nın sentezi için kullanılan koruyucu gruplar	13
1.5. GTP'de kullanılan farklı silil keten asetal başlatıcıların yapıları	14
1.6. Tetra- <i>n</i> -butilamonyum bibenzoat'ın moleküler yapısı	15
1.7. GTP için önerilen associative mekanizma	16
1.8. GTP için önerilen tersinir mekanizma	17
1.9. Bifonksiyonel GTP başlatıcıları	21
1.10. ABA tipi triblok kopolimer ile misel oluşumu.	23
1.11. Bazı tersiyer amin metakrilat monomerlerin molekül yapıları	27
1.12. PDMA'ya dayalı tersiyer amin metakrilat blok kopolimerlerin sulu ortamda miselleşme prosesleri (Bütün, 1999)	28
1.13. Şizofrenik PMEMA-PDEA blok kopolimerleri ile misel ve ters misel oluşumunun şematik gösterimi (Bütün, 1999).....	31
1.14. PDMA-PMEMA diblok kopolimer miselinin çapraz bağlanarak SCL sentez şeması	32
1.15. PEO-PDMA-PMEMA triblok kopolimer ile yüksek konsantrasyonlarda (% 10) SCL misel sentezinin şematik gösterilişi	34
1.16. PDMA-PHPMA ön blok kopolimerden sentezlenen SCL misellerinin yapısının şematik gösterilişi	35
1.17. Çekirdeğinde ilaç yüklü kopolimer miseli	37
1.18. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi	38
1.19. Hidrojel yüzeyleri	40
1.20. Uyarı-cevap hidrojellerinin şişme davranışı	44

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.21. Jellerin faz geçişini etkileyen dört ana etkileşim türü	45
1.22. ABA triblok kopolimer jelin grafiksel gösterimi. Çözünmez mikroalanlar oluşturan A bloğu (↘) çözünen B blok (↗) lar ile birbirine bağlanmıştır	49
2.1. PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin kimyasal formülleri	70
2.2. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT10): a) PDEA homopolimer, b) PDEA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).....	76
2.3. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT11): a) PDEA homopolimer, b) PDEA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra)	76
2.4. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT14): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).....	77
2.5. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT15): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).....	77
2.6. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT16): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).....	78
2.7. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT17): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).....	78
2.8. Proton NMR spektrumları: a) MTS, b) PDEA ₄₈ homopolimer, c) PDEA ₄₈ -PDMA ₁₃₄ diblok kopolimer, d) PDEA ₄₈ -PDMA ₁₃₄ -PDEA ₃₄ triblok kopolimer (FT10) CDCl ₃ içinde	81
2.9. Proton NMR spektrumları: a) PDEA ₂₇ homopolimer, b) PDEA ₂₇ -PDMA ₁₁₇ diblok kopolimer, c) PDEA ₂₇ -PDMA ₁₁₇ -PMEMA ₂₈ triblok kopolimer (FT11) CDCl ₃ içinde	82

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.10. Proton NMR spektrumları: a) PDPA ₂₃ homopolimer, b) PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ diblok kopolimer, c) PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimer (FT14) CDCl ₃ içinde	83
2.11. Proton NMR spektrumları: a) PDPA ₃₂ homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA ₃₂ -PDMA ₂₀₀ -PDPA ₂₅ triblok kopolimer (FT15) CDCl ₃ içinde	84
2.12. Proton NMR spektrumları: a) PDPA ₃₅ homopolimer, b) PDPA ₃₅ -PDMA ₂₃₀ diblok kopolimer, c) PDPA ₃₅ -PDMA ₂₃₀ -PDPA ₃₀ triblok kopolimer (FT16) CDCl ₃ içinde	85
2.13. Proton NMR spektrumları: a) PDPA ₃₆ homopolimer, b) PDPA ₃₆ -PDMA ₁₈₀ diblok kopolimer, c) PDPA ₃₆ -PDMA ₁₈₀ -PDPA ₂₅ triblok kopolimer (FT17) CDCl ₃ içinde	86
2.14. Sentezlenen ABA tipi triblok kopolimerlerin çözelti davranışlarının sematik ifadesi	88
2.15. Seyreltik PDEA ₄₈ -PDMA ₁₃₄ -PDEA ₃₄ (FT10, % 0,5) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 2,0 (3,11 nm çaplı unimerler), b) pH 8,70 (28,7 nm çaplı PDEA çekirdekli çiçek miseller).....	89
2.16. Seyreltik PDEA ₂₅ -PDMA ₁₁₇ -PDEA ₂₈ triblok kopolimerinin (FT11) D ₂ O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'de (unimer hal), b) pH 8,5'de (PDMA- çekirdekli çiçek misel oluşumu). pH ayarlaması için DCl ve NaOD kullanılmıştır	90
2.17. Seyreltik PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ (FT14, %0,5) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 2,0 (3,67 nm çaplı unimerler), b) pH 9,1 (25,0 nm çaplı PDPA çekirdekli çiçek miseller)	92
2.18. Seyreltik PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimerinin (FT14) D ₂ O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'de (unimer hal), b) pH 8-9'da (PDPA-çekirdekli çiçek misel oluşumu). pH ayarlaması için DCl ve NaOD kullanılmıştır	93

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.19. (a) PDEA ₄₈ -PDMA ₁₃₄ -PDEA ₃₄ (FT10) triblok kopolimerinin % 0,5 w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi	95
2.20. (a) PDEA ₂₅ -PDMA ₁₁₇ -PDEA ₂₈ (FT11) triblok kopolimerinin % 0,5 w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi	96
2.21. (a) PDPA ₃₂ -PDMA ₂₀₀ -PDPA ₂₅ (FT15) triblok kopolimerinin % 0,5 w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi	97
2.22. (a) PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ (FT14) triblok kopolimerinin % 0,5 w/v'lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimerin sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi	98
2.23. Soldaki pH 2,0'deki moleküler olarak çözülmüş PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimerin akışkan çözeltisini, sağdaki ise pH 7,5'deki triblok kopolimerinin % 20 konsantrasyondaki fiziksel jelini göstermektedir	100
2.24. PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimeri (FT14) için ¹ H NMR spektrumları a) DCI/D ₂ O içinde pH 2'deki akışkan sulu çözelti b) pH 8,0'de NaOD eklenerek elde edilen makroskopik jel	101
2.25. Dipridamol ilacının molekül yapısı	103
2.26. Dipridamol ilacı ile yüklenmiş olan % 20 konsantrasyondaki PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimer (FT14) jeli.....	103
2.27. Dipridamol ilacı yüklenmiş PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀ triblok kopolimer (FT14) jelinden farklı triblok kopolimer konsantrasyonlarında ilaç salım eğrileri.....	104
3.1. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin kimyasal formülü	109

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.2. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT01): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimerden PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra	114
3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT02): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimerden PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra	114
3.4. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT03): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimerden PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra	115
3.5. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT04): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimerden PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra	115
3.6. Proton NMR spektrumları (FT04): a) MTS, b) PDPA homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₅ triblok kopolimer (FT04) CDCl ₃ içinde	117
3.7. Proton NMR spektrumları (FT01): a) PDPA homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimer (FT01) CDCl ₃ içinde	118
3.8. Proton NMR spektrumları (FT02): a) PDPA homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimer (FT02) CDCl ₃ içinde	119
3.9. Proton NMR spektrumları (FT03) : a) PDPA homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA ₂₁ -PDMA ₇₃ -PMEMA ₂₂ triblok kopolimer (FT03) CDCl ₃ içinde	120

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.10. Seyreltik PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimerinin (FT01) D ₂ O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'de (unimer hal), b) pH 8,0'de (PDPA-çekirdekli misel oluşumu). pH ayarlaması için DCI ve NaOD kullanılmıştır	123
3.11. PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₆ (FT01) çözeltisinin (% 0,75) pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 2,04 (1,94 nm çaplı unimerler), b) pH 8,10 (23,9 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller)	124
3.12. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ (FT02) çözeltisinin (% 0,75) pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 3,48 (2,27 nm çaplı unimerler), b) pH 8,0 (29,7 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller)	125
3.13. PDPA ₂₁ -PDMA ₇₃ -PMEMA ₂₂ (FT03) çözeltisinin (% 0,75) pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 3,86 (1,82 nm çaplı unimerler), b) pH 8,65 (29,2 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller)	126
3.14. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimerin <i>n</i> -hekzan çözeltilerinin (% 0,5) ¹ H NMR spektrumları (FT02). a) <i>n</i> -hekzan içerisinde PMEMA+PDMA-çekirdekli misel; b) <i>n</i> -hekzan/CDCl ₃ (10/1) içerisinde PMEMA çekirdekli misel; c) <i>n</i> -hekzan/CDCl ₃ (10/2) içerisinde PMEMA-çekirdekli şişmiş misel; d) <i>n</i> -hekzan/CDCl ₃ (10/10) içerisinde unimerler	128
3.15. <i>n</i> -hekzan içerisindeki PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ (FT02) çözeltisinin (% 0,5) <i>n</i> -hekzan ve <i>n</i> -hekzan+koçözücü içerisinde miselleşme davranışlarının 30 °C'deki DLS çalışmaları ile belirlenmesi	129
3.16. DLS çalışması; koçözücü içeriğine (CHCl ₃) bağlı olarak farklı sıcaklıklarda <i>n</i> -hekzan içinde PMEMA-çekirdekli ya da PMEMA+PDMA-çekirdekli yarıçaplarındaki değişim (FT02)	131
3.17. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimeri için çözelti davranışlarını özetleyen şematik gösterim	133

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.18. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ (FT02) triblok kopolimer çözeltisinin, (% 1,0) hidrate olan PDMA orta bloğunun % 25 çapraz bağlanmadan önce ve sonra, farklı pH'larda 20 °C'deki DLS ölçümleri: a) pH 3,0 (unimerler), b) pH 8,0 (PDPA çekirdekli miseller), c) pH 8,0 (orta blok PDMA'nın çapraz bağlanmasından sonra, SCL miseller), d) pH 2,5'de SCL miseller, e) pH 11,0'de SCL miseller	135
3.19. Çapraz bağlanmadan önce ön triblok kopolimer çözeltilerinin ve çapraz bağlandıktan sonra sonraki SCL misellerin farklı pH'lardaki dijital fotoğrafları	136
3.20. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimerden sulu ortamda sentezlenen PDPA-çekirdekli çapraz bağlı misellerin TEM görüntüsü	137
3.21. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimerinden (FT02) elde edilen SCL misellerin (pH 7,6) hedeflenen çapraz bağlanma yüzdesine göre düşük pH'daki şişme davranışı	137
3.22. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ 'den (FT02) elde edilen % 50 çapraz bağlı SCL miseller için a) pH=2,5'da D ₂ O içindeki ¹ H NMR spektrumu; b) pH=8,0'de D ₂ O içindeki ¹ H NMR spektrumu	139
3.23. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ 'den (FT02) % 50 ve % 25 olan SCL misellerinin seyreltik çözeltisinin (% 0,1'lik) zeta potansiyelinin pH'a bağlı olarak değişimi	140
3.24. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ 'den (FT02) elde edilen SCL misellerin pH 10,0'da hedeflenen çapraz bağlanma oranına karşılık zeta potansiyellerinin değişimi	141

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Misel karakterizasyonunda kullanılan teknikler	26
1.2. Son on yıl içerisinde rapor edilmiş olan sıcaklığa duyarlı bazı blok kopolimerler.....	52
1.3. İlaç salımında kullanılan bazı uyarı-cevap hidrojelleri	64
2.1. GTP ile sentezlenen PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin molekül ağırlığı sayı ortalaması (M_n), moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) ve triblok kopolimer kompozisyon değerleri....	75
2.2. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerinin % 0,5'lik çözeltisinde, çözelti pH'ına bağlı olarak misel çapları ve polidispersite index değerleri (PDI)	88
2.3. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerinin % 0,5'lik çözeltisinde, çözelti pH'ına bağlı olarak misel çapları ve polidispersite index değerleri	91
2.4. PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerinin yüzey gerilim ölçümlerinden belirlenen CMC ve CMpH değerleri	94
3.1. Tersiyer amin metakrilatlara dayalı triblok kopolimerler için molekül ağırlık sayı ortalaması (M_n), moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) ve triblok kopolimer kompozisyon değerleri	113
3.2. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerinin % 0,75'lik sulu çözeltisinde, çözelti pH'ına bağlı olarak misel çapları ve polidispersite index değerleri	122
3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerinin (% 1'lik w/v çözelti) farklı oranlarda $CHCl_3$ / <i>n</i> -hekzan çözücü karışımlarında misel yarıçapları ve polidispersite index değerleri	130
3.4. PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆ triblok kopolimerlerin (FT02) % 1,0'lik sulu çözeltisinde pH 8,0'de miselin orta koronasının çapraz bağlanmadan önce ve sonra farklı pH'larda DLS sonuçları	134

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
CMpH	Kritik misel pH'ı
CMC	Kritik misel konsantrasyonu
FT01	PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₆
FT02	PDPA ₂₂ -PDMA ₃₃ -PMEMA ₂₆
FT03	PDPA ₂₁ -PDMA ₇₃ -PMEMA ₂₂
FT04	PDPA ₁₉ -PDMA ₆₁ -PMEMA ₂₅
FT10	PDEA ₂₅ -PDMA ₆₀ -PDEA ₁₅
FT11	PDEA ₂₇ -PDMA ₁₁₇ -PDEA ₂₈
FT14	PDPA ₂₃ -PDMA ₁₅₀ -PDPA ₂₀
FT15	PDPA ₃₂ -PDMA ₂₀₀ -PDPA ₂₅
FT16	PDPA ₃₅ -PDMA ₂₃₀ -PDPA ₃₀
FT17	PDPA ₃₆ -PDMA ₁₈₀ -PDPA ₂₅
pK _a	Asitlik sabiti
M _n	Molekül ağırlığı sayı ortalaması
M _w /M _n	Moleküler ağırlık dağılımı
PDI	Polidispersite index değeri
DP	Polimerizasyon derecesi
ΔG	Serbest enerji değişimi
ΔS	Entropi değişimi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
ζ	Zeta potansiyeli
ATRP	Atom transfer radikal polimerizasyonu
BIEE	1,2-bis-(2-iyodoetoksi)etan
BuMA	Bütil metakrilat
BzMA	Benzil metakrilat
DIP	Dipridamol
DLS	Dinamik ışık saçılması
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil hidrat
EDMA	Etilen dimetakrilat
GPC	Jel geçirgenlik kromatografisi
GTP	Grup transfer polimerizasyonu
HEMA	2-(hidroksi etil metakrilat)
HPMA	N-(2-hidroksi propilmetakrilamid)
LCST	En düşük kritik çözünürlük sıcaklığı
MMA	Metil metakrilat
MPC	2-(metakriloiloksietil fosforilkolin)
MTS	1-metoksi-2-metil-1-trimetilsiloksi propen
NMR	Nükleer magnetik rezonans
OEGMA	Oligo(etilen glikol) mono-metil eter monometakrilat
PAA	Poli(akrilik asit)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
PAAm	Poli(akril amid)
PBLA	Poli(β -benzil L-aspartat)
PCL	Poli(ϵ -kaprolakton)
PDAAEMA	Poli[2-(dialkilamino)etil metakrilat]
PDEA	Poli[2-(dietilamino)etil metakrilat]
PDMA	Poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]
PDPA	Poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat]
PEHA	Poli(2-etilhekzil akrilat)
PEG	Poli(etilen glikol)
PEO	Poli(etilen oksit)
PGMA	Poli(gliseril metakrilat)
PLA	Poli(laktik asit)
PMAA	Poli(metakrilik asit)
PMEMA	Poli[2-(N-morfolino)etil metakrilat]
PMMA	Poli(metil metakrilat)
PNaVBA	Poli(sodyum 4-vinilbenzoat)
PNIPAM	Poli(N-izopropil akrilamit)
PNVP	Poli(N-vinil pirolidon)
PS	Polistiren
PPO	Poli(propilen oksit)

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
PtBuA	Poli(ter-bütıl akrilat)
PVA	Poli(vinil alkol)
P2VP	Poli(2-vinil piridin)
RAFT	Reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization
SANS	Dar açılı nötron saçılması
SCL	Çapraz bağılı misel
SLS	Statik ışık saçılması
TASHF ₂	Tris(dimetilamino)sülfonyum biflorid
TBABB	Tetra- <i>n</i> -bütıl amonyum bibenzoat
TEM	Geçirmeli elektron mikroskobu
THF	Tetrahidrofuran
THPMA	Tetrahidrofuranil metakrilat
TMSMA	Trimetilsililmetakrilat
UCST	Üst kritik çözünürlük sıcaklığı
VA	Vinil alkol

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Polimerler, günlük yaşantımızın her alanında yaygın olarak kullandığımız plastik, kauçuk, sentetik lif, boyalar, yapıştırıcılar gibi malzemelerin üretiminde kullanılan temel girdilerdir. Polimerler; hafif, ucuz, kolay şekillendirilebilen, değişik amaçlarda kullanıma uygun, dekoratif, kimyasal açıdan inert ve korozyona uğramayan maddelerdir. Bu üstün özelliklerinden dolayı tarımdan uzay araştırmalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahip olmakla birlikte, günlük hayatımızın her alanında yer almaktadır.

Polimerlerin birçok ticari uygulaması, onların suda çözünübilirlik derecesine de bağlı olup, suda çözünür polimerlere, son yıllarda hem akademik hem de sanayi alanında giderek artan bir ilgi söz konusudur. Polimerlerin bu sınıfı, biyopolimerleri (nükleik asitler, proteinler, polisakkaritler, selülozikler ve nişastalar gibi) ve sentetik makromolekülleri [poli(vinil alkol), poli(etilen oksit), poli(akrilik asit), poli(laktik asit), poli(vinil piridin), ve poli(N-vinil pirolidon) gibi] içerir (Budd, 1996). Sentetik suda çözünabilen polimerlerin sanayide geniş bir uygulama alanı vardır. Örneğin, kozmetik sanayiinde; saçta şekil vericilerde, yapıştırıcı olarak, şampuanlardaki, şekillendiricilerdeki ve sıvı makyaj malzemelerindeki emülsiyonlar için süspanسیون yapıcı madde olarak, jellerde viskozite düzenleyici olarak, ilaç sanayinde ise taşıyıcı, stabilizör veya çözücü olarak kullanılmaktadırlar (Beadle, et al., 1993; Baines, et al., 1996 a; Biggs and Vincent, 1992; Bogoeva-Gaceva, 1993). Bu uygulamalar, polimerin, koloidal karışımları stabilize edebilme ve ara yüzeylerde adsorbe olabilme kabiliyetine dayanır (Lochhead, 1992). Diğer taraftan polimerin çözünürlük derecesi, polimerin çözücü ile iyon-dipol, dipol-dipol, dispersiyon ve/veya hidrojen bağı etkileşmeleri ile belirlenmektedir (Lo, et al., 1993).

Bir polimerin suda çözünbilmesi için bu polimerin $-C=O$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHR_2$, $-NH_2R$, $-NR_3$, $-CONH_2$, $-CH_2CH_2O-$, $-COOH$, $-SO_3H$ gibi polar gruplara sahip olması

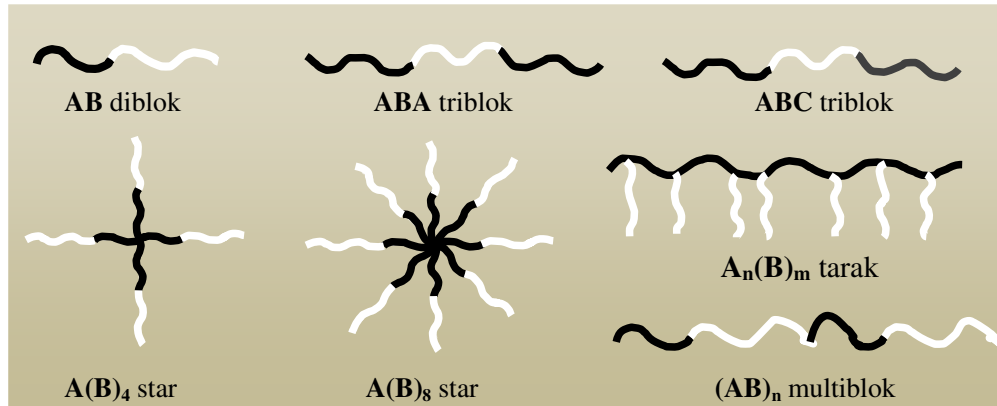
gerekmektedir. Ayrıca bu polimerlerin sudaki yapısı üzerine birçok etki söz konusu olup, son derece karmaşık olan çözünme davranışı şartlara bağlı olarak oldukça hassaslık göstermektedir (Budd, 1996). Suda çözünür birçok nötral polimer, çözelti sıcaklığı arttırıldığında, sulu çözeltiden ayrılmakta yani çökmektedir. Sıcaklığa bağlı olarak değişen çözünürlük, ısıtma işlemi sonucu polar grupların dehidrasyonundan kaynaklanmaktadır. Çökmenin gözlemlendiği sıcaklığa “*bulanıklaşma noktası*” (cloud point) denir. Yine ortama ilave edilen elektrolitlerin etkisi ile de çözünürlükte değişimler gözlenebilmektedir. Bir diğer önemli faktör ise çözelti pH'ıdır. Kimi polimerler tüm pH değerlerinde çözünür nitelik gösterirken kimileri ise pH ile değişen çözünürlüğe sahiptir (Lo, et al., 1993).

1.1. Blok Kopolimerler

Blok kopolimerler nanoteknoloji için çok önemli olan polimerik materyallerdir. Son 20 yıldır blok kopolimerler, termoplastik elastomerler, yapıştırıcılar, dolgu maddesi, emulsifier, son zamanlarda ise biyomateryaller olarak çok sayıda uygulama alanı bulmuştur (Riess, et al., 1985; Alakhov, et al., 1996; Venne, et al., 1996).

Blok kopolimerler, kimyasal olarak farklı monomerlerden elde edilen ve genellikle birbiri ile uyuşmayan farklı bloklardan oluşan makromoleküllerdir. Çoğu durumda, iki homopolimerik blok, lineer AB diblok kopolimer oluşturmak üzere bağlanmış olabilir. Üçüncü bir bloğun eklenmesiyle bloğun yapısına bağlı olarak ABA, BAB ya da ABC tipinde triblok kopolimerler elde edilir. Bu kavramın daha da genişletilmesiyle multiblok kopolimerler elde edilmektedir. Lineer düzenlenme dışında, star ve tarak gibi diğer kopolimer yapıları da mevcuttur

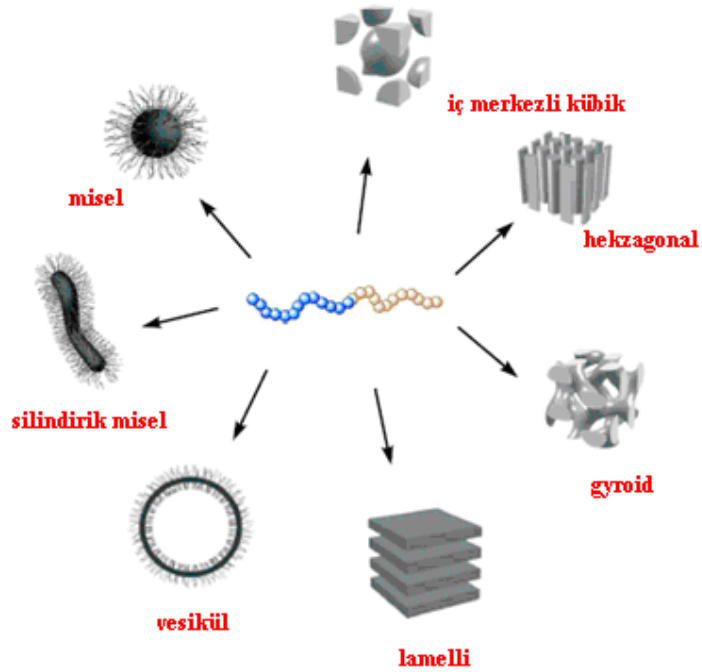
Farklı tipteki lineer blok kopolimerlerin yapılarının sistematik gösterimi Şekil 1.1'de verilmiştir.



Şekil 1.1. Farklı tiplerdeki blok kopolimer yapılarının sistematik gösterimi.

Her bloğun, homopolimerin fiziksel karakteristiklerinden çoğunu sergilediği farklı bloklar, birbirleriyle bağlanarak, birleştirilmiş özelliklere sahip yeni bir materyali oluştururlar. Kimyasal bileşimleri ve moleküler yapılarına bağlı olarak blok kopolimerler, birçok uygulama alanı bulmasına neden olan ilginç fizikokimyasal özellikler ortaya koymaktadır. Bunlar, stabilizörler, emülsiyon yapıcılar, dispersiyon yapıcı ajanlar, elastomerik materyaller ve surfaktantlar olarak kullanıldığı gibi, ilaç salımında, kozmetikte ve birçok diğer endüstriyel uygulamalarda kullanılabilir (Justynska, 2005).

Bir blok kopolimer makromolekülünde, hem hidrofobik hem de hidrofilik zincirler bir arada tutulursa, oluşan yapı *amfifilik karaktere* sahip olur (Mori and Müler, 2003). Amfifilik blok kopolimerler, çeşitli alanlarda çok geniş uygulama alanına sahip olan suda çözünebilir polimer türevlerinin en önemli sınıfıdır. Böyle amfifilik kopolimerler, aynı zamanda, çözeltide, kendi kendine düzenlenerek (*self-assembly*), çözünmez bloğun mümkün olduğu kadarıyla çözünür blokla çevrilerek ortamdaki çeşitli morfolojiler üretebilir. Blok uzunluk oranına, hidrofilik / hidrofobik denge, konsantrasyon, sıcaklık, elde edilme yöntemi vb. bağlı olarak, çözeltide çeşitli morfolojiler gözlemlenebilir (Şekil 1.2.) (Kubowicz, 2005).



Şekil 1.2. Bulk faz ve çözültide self-assemble yapıların sistematik gösterimi (Kubowicz, 2005).

Hidrofobik ve hidrofilik zincirler içeren amfifilik blok kopolimerler, sulu ortamda misel ya da misel benzeri *self-agregat* oluşturan benzersiz özellikleri nedeniyle biyoteknoloji ve farmakolojide çalışılmaktadır. Amfifilik blok kopolimerlerden oluşan bu misel yapılar, son yıllarda hidrofobik ilaçların taşınması için önerilen taşıyıcı sistemlerdir. Sulu bir ortamda, kopolimerin hidrofobik bloğu miselin çekirdeğini oluştururken hidrofilik blok ise, koronayı oluşturmaktadır. Hidrofobik misel çekirdeği, lipofilik ilaçların hapsedilmesi için mikro-çevre olarak hizmet eder, korona bloku ise, hidrofobik çekirdek ile dış ortam arasında stabilize edici bir arayüzey işlevini görür. Şimdiye kadar, bu alanda pek çok çalışma mevcut olup, Kabanov ve Kataoka'nın grupları ciddi katkıda bulunmuşlardır (Kabanov, et al., 2003; Kataoka, et al., 1993). Kataoka grubunun çalışmaları, poli(amino)asit çekirdekli kopolimerlerden oluşan ve antikanser ilaçların dağılımı için taşıyıcı görevini üstlenen miseller üzerine odaklanmıştır. Bununla birlikte, DNA yada enzim gibi yüklü moleküller için taşıyıcı

olan “poliion kompleks miselleri” Kataoka’nın çalışmaları arasındadır. Son zamanlarda, Kataoka ve Okana’nın grupları, poli(N-izopropilakrilamid)-*b*-polistiren kopolimerlerinden oluşan sıcaklık duyarlı miselleri geliştirmişlerdir.

Amfifilik blok kopolimerlerin bileşenlerinden olan poli(2-dialkilamino)etil metakrilatlar da (PDAAEMA) ilgi çekmektedir. Alkil grubu metil olduğunda polimer hidrofilik, etil olduğunda ise ortamın pH’ı asidik bölgeye düştüğünden hidrofilikten hidrofobiğe değişir (Liu, et al., 2002 a; Lee, et al., 2003; Tang, 2003). Son bloklardan biri (blok A) poli(etilenglikol), diğeri poli[(2-(dimetilamino)etil metakrilat] (PDMA) blok (blok C) ve ortada poli[(2-(diethylamino) etil metakrilat)] (PDEA) bloğunun olduğu A-B-C triblok kopolimerlerin miselleri, hidrofobik ilaçların stabilizasyonu ve kontrollü salımı için çalışılmıştır. Hidrofilik blok olarak PDMA ve hidrofobik blok olarak poli(alkil metiakrilat)’ları içeren diblok kopolimerler, dispersiyon polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılmıştır. Diğer taraftan PMMA–PDMA (PMMA, poli(metil metakrilat)) diblok kopolimerlerin ve misellerinin çözelti davranışları detaylı olarak karakterize edilmiştir (Baines, et al., 1996 b).

1.1.1. Blok kopolimerlerin sentezi

Sentezlenen blok kopolimerlerin şu özelliklere sahip olması beklenir:

- i.* Kopolimerlerde polimer blokları çok dar moleküler ağırlık dağılımına sahip olmalıdır.
- ii.* Polimer bloklarının tipi, düzenlenmesi ve sayısı bilinmelidir.
- iii.* Kimyasal yapı tam olarak analiz edilmeli ve mümkün olduğunca uniform olmalıdır.
- iv.* Polimer, homopolimerler, düşük molekül ağırlıklı başlatıcı bileşenler gibi kirlilikleri içermemelidir.
- v.* Molekül ağırlığı tek bir blok ile ayarlanabilmelidir

Blok kopolimerlerin sentezi için birçok yöntem vardır; canlı (living), katyonik, anyonik ve radikalik polimerizasyon yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Eski bir yöntem olan anyonik polimerizasyon, çok düşük moleküler ağırlık dağılımlı ve istenilen blok uzunluğuna sahip olan blok kopolimerlerin eldesine izin veren iyi geliştirilmiş bir yöntemdir. Anyonik polimerizasyonla hazırlanan bazı kopolimerler ticari olarak mevcut olan ürünlerdir. Örneğin; Kraton [polistiren ve polibütadien'den oluşan termoplastik elastomer] ya da Pluronikler [poli(etilen oksit) ve poli(propilen oksit)'ten oluşan surfaktant olarak kullanılan triblok kopolimerler] (Kumar, 2001).

Son yıllarda, radikalik polimerizasyon alanında önemli ilerlemeler ortaya çıkmıştır (Matyjaszewski, 1998). ATRP (*Atom Transfer Radical Polymerization*) ve RAFT (*Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization*) gibi living/kontrollü teknikler, prensipte, üretilen serbest radikallerin küçük bir kesri ile cansız türlerin çoğunluğu arasındaki dinamik dengeye dayanır. Bu ise, sonlanma hızını düşürür ve molekül ağırlık dağılımı üzerindeki kontrolün daha iyi olmasına izin verir. Kontrollü radikal metodların esas avantajı, safsızlıklara olan düşük hassasiyet ve çok geniş çeşitlilikte fonksiyonel gruplara olan toleransıdır. Bu metodlar, stiren, (met)akrilat ve dienler gibi farklı monomerlerden kopolimerlerin sentez edilebilmesine imkân tanır.

Bazı durumlarda, blok kopolimerler, fonksiyonel gruplar içeren farklı homopolimerler arasındaki *coupling* reaksiyonlarıyla ya da ard arda ilerleyen living katyonik polimerizasyonla da sentezlenebilir (Justynska, 2005).

Suda çözünür polimerler, monomer türüne bağlı olarak (akrilatlar, metakrilatlar, etilenoksitler ve vinil piridinler gibi pek çok monomer tipi) anyonik, katyonik, serbest radikal polimerizasyonu veya grup transfer polimerizasyonu (GTP) tekniği kullanılarak sentezlenebilirler.

1.1.2. Living anyonik polimerizasyon

Anyonik polimerizasyon anyonik aktif merkezlerin varlığında ilerler ve şu kinetik basamakları içerir: Başlama, üreme ve sonlanma. Bu tipteki polimerizasyon, geniş bir monomer dağılımına uygulanabilir. Bunlar arasında;

- i. vinil monomerler (stiren ve dienler)
- ii. polar vinil monomerler (akrilat ve akrilonitriller)
- iii. heterosiklik monomerler (oksiranlar, sülfidler, siloksanlar ve laktonlar)

yer almaktadır.

İlk iki grup olması halinde, negatif yük, aktif merkez karbon atom üzerine (karbanyon) lokalizedir. Oysa heterosikliklerin polimerizasyonunda negatif yük heteroatom (S,O) üzerine lokalizedir.

Anyonik aktif merkezlerin oluşumu, başlatıcıların ilave edilmesiyle indüklenir ve bu başlatıcılar genellikle, alkil ya da aril lityum bileşikleri, alkali-metal süspansiyonları, organik radikal iyonlar ya da grignard bileşikleridir. Uygun çözücülerde başlatıcılar, daha sonra monomer molekülleri ile etkileşerek polimerizasyonu başlatacak olan başlatıcı anyonlara kendiliğinden ayrışır. Üreme basamakları, az miktardaki reaksiyon ara ürünü (iyon çiftleri) oluşumu ile eş zamanlı olarak ilerler.

Anyonik polimerizasyonda ara ürünlerin her bir tipi, aktif üreyen türlere katılabilirler. Bu nedenle, polimerizasyon hızı ve streospesifliği farklı iyon çiftleri arasındaki dengeye güçlü bir şekilde bağlı olup çözücünün polaritesi, karşı iyon yapısı, sıcaklık ve diğer katkı maddelerine bağlı olarak ayarlanabilir (LiCl, taç eter gibi solvate edici ajanlar).

Uygun koşullar altında anyonik polimerizasyon, “*living yol*” ile gerçekleştirilebilir ve ideal durumda zincir transferi ve sonlanma reaksiyonları gerçekleşmez. Living anyonik polimerizasyon nem, oksijen ve diğer elektrofilik safsızlıkların geçişinin

olmadığı inert atmosfer altında veya yüksek vakum tekniği ile gerçekleştirilir. Bu koşullar altında, sentezlenen polimerin polimerizasyon derecesi monomer ve başlatıcının baştaki molar oranlarından hesaplanabilir.

$$DP = \frac{[M]_0}{[I]_0}$$

İdeal bir living proste, Poissonian moleküler ağırlık dağılımı ile karakterize olan hemen hemen monodispers olan polimerler sentezlenebilir. Polidispersite index, PDI,

$$PDI = \frac{M_w}{M_n} = 1 + \frac{DP}{(DP + 1)^2} \approx 1 + \frac{1}{DP}, \quad \text{for } DP \gg 1$$

ile tanımlanır (Justynska, 2005).

Bir living polimerizasyon, zincir transferi ve sonlanma reaksiyonları olmaksızın ilerleyen bir zincir polimerizasyonudur. Polimerleşme monomerin tamamı tükeninceye kadar devam eder; hatta ekstra monomer ilavesiyle polimerleşme devam eder. Bu “living” özellik mükemmel yapıli kopolimerlerin sentezi için etkili bir yöntem teşkil eder. Buna ek olarak, tahmin edilebilir moleköl ağırlıklı ve düşük moleköl ağırlık dağılımlı polimerler elde edilir. İyi tanımlanmış blok ve graft kopolimerlere ek olarak, yıldız, tarak ve makrohalkalı polimerler ile fonksiyonel grup sonlu polimerler, living polimerizasyon ile sentezlenebilir. İsteğe uygun (ko)polimerlerin endüstriyel ve akademik önemi literatürde belgelendirilmiştir (Morton, 1983; Mark, et al., 1989).

İlk kez Szwarc tarafından 1956’da tanımlandığından beri, living anyonik polimerizasyon, homopolimerlerin sentezinde olduğu kadar, iyi oluşturulmuş blok kopolimerlerin sentezi için de önemli bir metot haline gelmiştir. Sonlanma basamakları olmadığından aktif merkezler aktifliklerini monomerler tüketildikten sonra da korur. Bu durum kopolimerlerin sentezine olanak verir, ikinci türde bir monomerin living sisteme ilavesiyle, bu monomer var olan zincirlere katılır ve polimerizasyon derecesi artar (Faust and Schlaad, 2000; Ramireddy, 1992). Bununla birlikte, yeni oluşan aktif

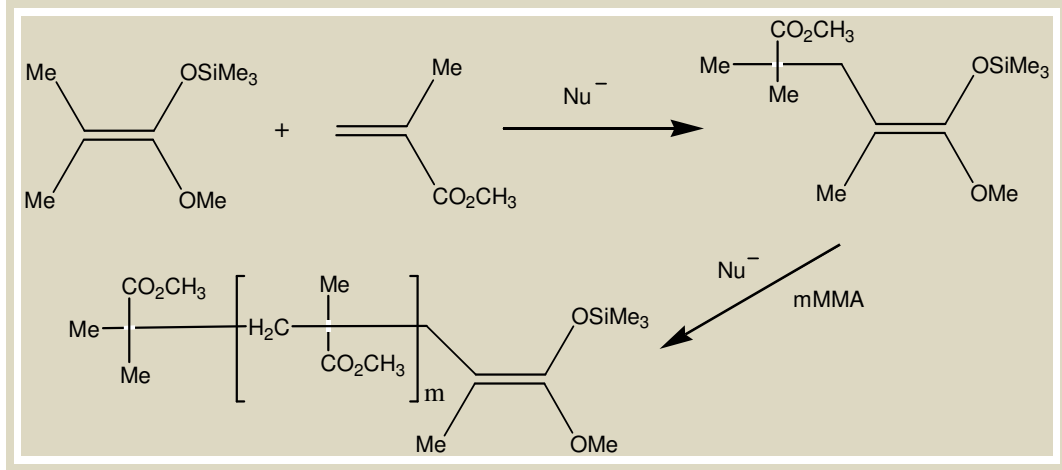
merkez, daha önceki karbanyondan daha zayıf nükleofil olmalıdır. Bu durum, polimerleşen monomerlerin ard arda gelmesinde önemli rol oynar. Karbanyonların nükleofilliği, konjuge asitlerinin pK_a değerlerinden tahmin edilebilir (Cram, 1965). Benzer bir yol ise, spesifik sonlu gruplara sahip fonksiyonel blok kopolimerler, living polimerin uygun reaktiflerle sonlandırılmasıyla elde edilir (Jagur-Grodzinski, 2002; Hirao, et al., 1993; Ueda, 1990). Örneğin, living poli(bütadien) zincirleri, etilen oksitle sonlandırılarak hidroksil fonksiyonelliği kazanır (Reed, 1972) ve sonradan makroinitiatorler kullanılarak çeşitli poli(bütadien)-*b*-poli(etilen oksit) kopolimerleri sentezlenebilir.

Anyonik polimerizasyonu esas sınırlayan durum, karboksil, amino yada hidroksil gruplar gibi sonlanma yada zincir transfer reaksiyonlarına katılabilen gruplar içeren polar monomerlerin polimerizasyonundaki zorluklardır. Bazı durumlarda, uygun koruyucu (*protecting*) gruplar uygulanabilir, fakat elde edilen türevler, polimerizasyon şartları altında kararlı olmalıdır, başlatıcı ya da living zincir sonları ile yan reaksiyonlara girmemelidir. Bu yan reaksiyonlar polar çözücüler, düşük sıcaklık, hacimli başlatıcılar ve büyük karşıt iyonlar kullanma gibi sentez şartlarının değiştirilmesiyle elimine edilebilmektedir (Örneğin, -75 °C'de tetrahidrofuranda, başlatıcı olarak da *cumylcaesium* kullanılarak polimerizasyon gerçekleştirildiğinde) (Freyss, et al., 1964; Wiles and Bywater, 1965; Yuki, et al., 1970; Lutz, et al., 1984). Lityum klorür gibi inorganik elektrolitler de living anyonik sonları stabilize etmek için kullanılmaktadırlar (Varshley, et al., 1990).

1.1.3. Grup transfer polimerizasyonu (GTP)

Grup Transfer Polimerizasyonu (GTP) normal ya da yüksek sıcaklıklarda akrilik monomerlerin (ve özellikle de metakrilatların) living polimerizasyonuna olanak sağlayan bir polimerizasyon tekniğidir. 1980'lerin başında geliştirilmiş olan bu teknikte başlama basamağı, başlatıcı olarak kullanılan silil keten asetale, monomerin Michael katılmasıyla gerçekleşmektedir (Hertler, 1984). Polimer zinciri, monomere eklenen başlatıcıya, tekrar Michael katılması yoluyla hızlı olarak daha çok monomerin eklenmesiyle oluşturulmaktadır (Şekil 1.3). GTP'nin sonlanması, living zincirin proton kaynağıyla veya nükleofilik katalizörün yer değiştirmesiyle sonlanma göstererek gerçekleşmektedir.

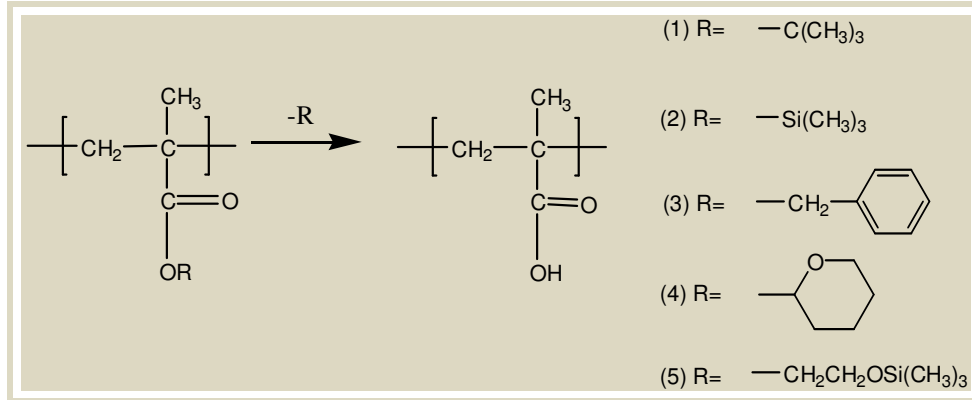
GTP ile yüksek moleküler ağırlıklı ve oldukça dar moleküler ağırlık dağılımına sahip polimerler (kontrollü olarak 100.000'e kadar) elde edilebilmektedir. Ayrıca, GTP'nin living karakter göstermesinden yararlanarak, ardışık monomer katılmasıyla dar moleküler ağırlık dağılımlı blok kopolimerler sentezlenebilmektedir. Yani monomer dönüşümü bir kez tamamlandıktan sonra zincir sonundaki silil keten asetal grup aktif kaldığı için, ortamdaki diğer uygun monomerin eklenmesi blok kopolimer oluşumuyla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca polimerizasyonda kullanılan başlatıcıya bağlı olarak da, AB ve ABA, ABC blok kopolimerler elde edilebilmektedir. GTP'nin özellikle sıcaklığa karşı duyarsız olmasına karşın, reaksiyon sıcaklığının arttırılmasıyla istenmeyen yan reaksiyonlarda az da olsa artış gözlenmektedir. Bu tür polimerizasyonlar ekzotermik olduğundan reaksiyon başladığı anda sıcaklık da yükselmeye başlamaktadır.



Şekil 1.3. MMA monomeri kullanılarak önerilen GTP'nin genel reaksiyon şeması

1.1.3.1. GTP monomerleri

GTP, özellikle akrilatlar ve metakrilatların polimerizasyonuna uygunluk göstermekle beraber ketonlar, laktonlar, akrilonitriller ve metakrilonitriller, N, N-dimetilakrilamitler ve doymamış poliesterlere de (örneğin: etilsorbat) uygulanabilmektedir (Webster, et al., 1983; Sogah, et al., 1987; Hertler, et al., 1988). Genelde kullanılan alkilakrilat monomerleri: metilmetakrilat, *n*-butil metakrilat, 2-tetrahidropiranil metakrilat, glisidil metakrilat; dialkil(amino etil) metakrilatlar ise: 2-(dimetilamino) etilmetakrilat, 2-(dietilamino) etilmetakrilat, 2-(diizopropilamino) etilmetakrilat monomerleridir (Mykytiuk, et al., 1992; Baines, 1995; Patrickios, et al., 1994, Webster, et al., 1983; Moller, et al., 1991). GTP ile asidik monomerler (örneğin metakrilik asit, MAA) direkt olarak polimerleştirilemezler. Bu tür monomerler ancak koruyucu grup kullanılarak GTP ile polimerleştirilebilirler ve elde edilen polimerlerden bu koruyucu gruplar geri alınarak ilgili asidik polimer elde edilir. MAA için uygun koruma grupları: (a) tersiyer butil, (b) benzil ya da (c) 2-tetrahidropiranil'dir (Şekil 1.4).



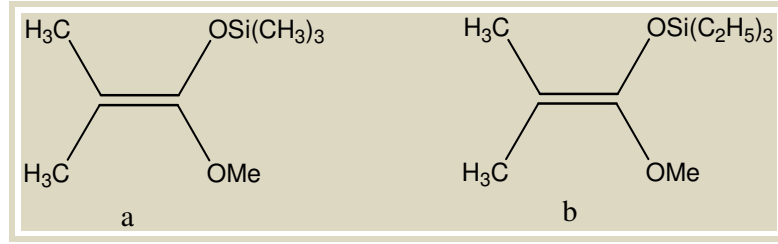
Şekil 1.4. GTP yöntemiyle PMAA'nın sentezi için kullanılan koruyucu gruplar

Akrilatin polimerizasyonu, metakrilatin polimerizasyonundan çok hızlı olmasına karşın, sonuçta elde edilen polimerler daha geniş moleküler ağırlık dağılımına sahip olmaktadır (Webster and Anderson, 1992). Bu problem, asidik karakterde olan ve çoğalma süresi boyunca polimerleşmeye son verebilen α -protondan kaynaklanmaktadır. Bu tür bir olumsuzluk Lewis asit katalizörü kullanımıyla giderilebilmektedir.

1.1.3.2. GTP başlatıcıları

GTP için en yaygın olarak kullanılan başlatıcılar silil keten asetallerdir. Bu başlatıcılar, Ainsworth ve arkadaşları tarafından önerilen prosedürün kullanımıyla kolayca sentezlenebilmektedir (Ainsworth, et al., 1972). En çok kullanılan ve piyasada mevcut olan başlatıcı olan 1-metoksi-2-metil-1-trimetilsiloksi-1-propen (MTS) (Şekil 1.5a) yapısal olarak GTP'nin çoğalma basamağındaki MMA'ya benzemektedir.

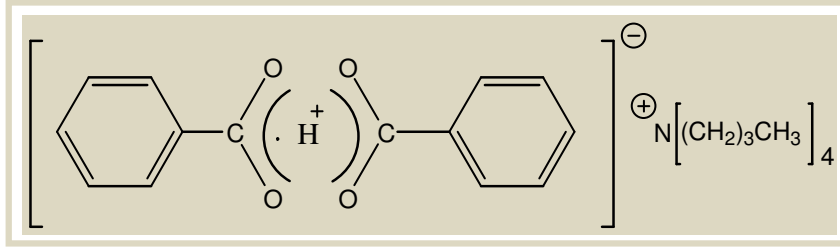
Silikon atomlarına bağlı farklı alkil gruplarının yer aldığı başlatıcılar (Şekil 1.5 b)'de bulunmaktadır.



Şekil 1.5. GTP’de kullanılan farklı silil keten asetal başlatıcıların yapıları (a) 1-metoksi-2-metil-1-trimetilsiloksi-1-propen (b) 1-metoksi-2-metil-1-trietilsiloksi-1-propen.

1.1.3.3. GTP katalizörleri

Tipik GTP katalizörlerinin, siyanidler, floridler, bifloridler, asitler, oksianyonlar ve bioksiyanonlar içerenler olduğu Du Pont çalışanları tarafından belirtilmiştir (Webster, et al., 1983; Sogah, et al., 1987; Bannerjee and Hogen-Esch, 1993; Dicker, et al., 1987, 1990). GTP’de en iyi sonuçları ilk kez tris(dimetilamino)sülfonyum biflorid (TASHF₂) vermiştir. Bifloridler THF’de çözünmediğinden çözücü olarak asetonitril kullanımı metakrilatların GTP’inde karışıklığa yol açmaktadır. Buna alternatif olarak, içeriğinde tetrabutilamonyum ve potasyum gibi karşıt iyonlar olan katalizörler kullanılmaktadır. Diğer taraftan, Dicker tarafından geliştirilen oksianyonlar ve bioksiyanonlara bağlı olan GTP katalizörlerinin yeni türleri, GTP’de en yaygın çözücü olarak kullanılan THF içerisinde çözünmeleri nedeniyle avantaj sağlamaktadır. Bioksiyanonlar, benzer monooksianyonlardan daha az aktif olup daha monodispers polimerler vermekteler. Tetra-*n*-butilamonyum bibenzoatın (TBABB) en iyi katalizör davranışına sahip olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.6) (Webster and Sogah, 1987; Brittain, 1988).



Şekil 1.6. Tetra-*n*-butilamonyum bibenzoat'ın moleküler yapısı.

HgI₂, çinkoklorür, bromür, iyodür, dialkil alüminyum klorürler ve oksitler gibi Lewis asitleri, alternatif katalizör çeşitlerine örnek olarak verilmektedir. Bu katalizörler, dar moleküler ağırlıklı poliakrilatların sentezinde tercih edilmektedir. En iyi moleküler ağırlık kontrolü 20 °C'de ZnI₂ ile sağlanmakla beraber Al-bazlı katalizörler de oldukça iyi çalışmaktadır (Hertler, et al., 1984; Dicker, 1988).

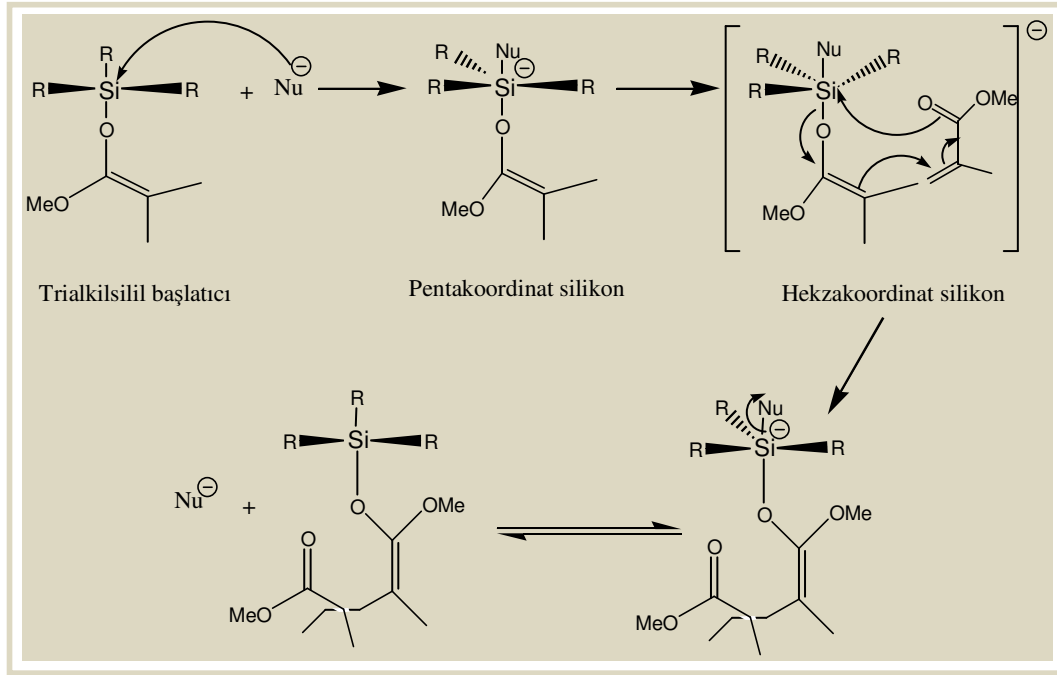
1.1.3.4. GTP çözücüler

GTP'de kullanılan çözücüler, monomer, başlatıcı ve katalizörün çözünürlüklerine bağlı olarak değişmektedir. Bunun yanında diğer pek çok çözücünün uygun olmasına karşın, THF en yaygın olarak kullanılan GTP çözücüsüdür. Nükleofilik katalizör olarak kullanılan tipik çözücülerse: toluen, THF, 1,2-dikloroetan, klorobenzen, *n*-heptan ve propilen karbonat gibi çeşitli esterlerdir (Hertler, et al., 1988; Sogah, et al., 1984; Jenkins, et al., 1992).

GTP'de aktif zincir sonları reaktiflik göstermektedir ve dışarıdan gelen kirliliklere karşı oldukça duyarlı davranmaktadır. Bundan dolayı silil keten asetal başlatıcılar hidrolitik olarak güvenli olmakla beraber protik kaynağa da duyarlılık göstermektedirler. Protik ve elektron verici çözücüler GTP için uygunluk göstermediğinden, alkoller ve çoğunlukla da ketonlar, ester ve nitriller kullanılmamaktadır (Sitz, et al., 1988). Genel olarak GTP; nemsiz, kuru, protik kaynaklardan ve diğer elektrofilik ajanlardan uzak, inert şartlar altında uygulanmaktadır.

1.1.3.5. GTP mekanizması

GTP’de associative ve dissociative olmak üzere iki mekanizma önerilmektedir. Associative mekanizmanın çoğalma basamağı, nükleofilik katalizörün varlığında, intramoleküler Michael katılmasıyla yürümektedir (Şekil 1.7).

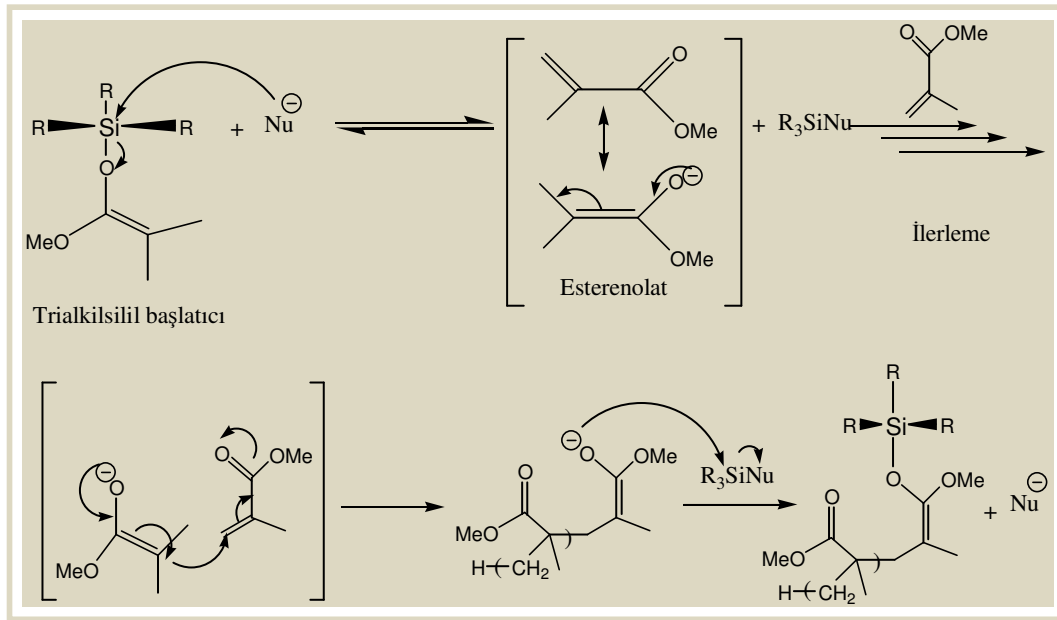


Şekil 1.7. GTP için önerilen associative mekanizma

Bu başlatıcı türden trialkilsilil grubun yeni giren monomerin karbonil grubuna transferiyle sonuçlandığından living zincir sonu canlanmış olmaktadır (Şekil 1.7) (Webster, et al., 1983).

Dissociative mekanizma içinse iki olası mekanizma ileri sürülmektedir. Bunlar tersinir dissociation (Şekil 1.8) ve tersinmez dissociation’dır (Sogah and Farnham, 1985; Farnham and Sogah, 1982).

Tersinir dissociation, başlatıcıyla nükleofilik katalizörün tersinir olarak reaksiyon vermesiyle gerçekleşip, katalizörün trimetilsilil analoguyla ester enolat anyonunun oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Bu reaksiyon, enolatla sonuçlanan polimer zincirini üreten α , β -doymamış ester karbonil türlerine, sürekli enolat türlerinin Michael katılmasıyla gerçekleştiğinden, sonuç olarak enolat NuR_3Si türleri tarafından tersinir olarak tekrar silleme ile polimerik silil keten asetal vermektedir.



Şekil 1.8. GTP için önerilen tersinir mekanizma

Tersinmez “dissociation”da ise, katalist tarafından trialkilsilil başlatıcısının desililasyonu ile oluşan enolat, tekrar NuR_3Si aracılığıyla resililasyona uğramadığı halde diğer bir silil keten asetal zincir ucuyla hızlı, tersinir bir kompleksleşme reaksiyonuna uğramaktadır. Bunun sonucu olarak da penta koordinatlı parçacıklar oluşmaktadır ve polimer zincirleri yalnızca serbest enolat formunda ileri zincir uzaması yapabilmektedirler (Quirk and Bidinger, 1989; Quirk, et al., 1993).

Bu iki mekanizmayı ayırt etmek için bazı çalışmalar yapılmış ve associative mekanizmasının polimer zincir sonlarında silil grup değişiminin olmadığı sonucuna varılmıştır (Sogah and Farnham, 1982).

Deneysel gözlemlere dayanan dissociative mekanizma Quirk ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (Quirk and Bidinger, 1989; Quirk, et al., 1993; Quirk and Ren, 1992). Burada ilk olarak fenildimetil silil keten asetal başlatıcısı canlı trimetilsilil sonlu PMMA ile monomer yokken, katalizör varlığında reaksiyona sokulmuş ve bir süre sonunda başlatıcının % 80'inin canlı polimer zincirine katıldığı görülmüştür. Ardından da, canlı trimetilsilil-sonlu PMMA ve canlı fenildimetil-sonlu PMMA, MMA monomeri ve katalizörü varlığında karıştırılmıştır. Zincir büyümesi ve tekrar silil sonlu grup değişimi keşfedilmiştir. Bu şartlar altında ester enolat ara ürünüyle dissociative mekanizması etkisini açıkça gösterdiğinden, bu kanıtı dayanarak klasik anyonik polimerizasyon mekanizması daha iyi açıklanmış ve GTP ile klasik anyonik polimerizasyon arasındaki benzerlikler ortaya konmuştur (Webster, 1992; Jenkins, 1993).

Triblok kopolimer eldesi için ise iki türlü polimerleşmeden söz edebiliriz; monofonksiyonel ve bifonksiyonel polimerizasyon. Monofonksiyonel polimerizasyonda başlatıcı ve monomer polimerleşmeye başladıktan sonra polimerizasyon tek koldan ilerler. Monomerin tek kolundan bağ oluşumu söz konusu değildir. Bifonksiyonel polimerizasyonda ise başlatıcı ve monomer ile polimerleşme başladıktan sonra polimerleşme iki taraflı uzar ve her taraftan bağ oluşumu söz konusudur. Genelde ABA triblok polimerleri bifonksiyonel yolla, ABC triblok polimerler monofonksiyonel metodla oluşur.

1.1.3.6. GTP'de sonlanma

GTP, living polimerizasyonun temel karakteristiklerini (nispeten düşük molekül ağırlık dağılımı, monomer/başlatıcı stokiyometrisinden molekül ağırlık kontrolü ve blok kopolimer sentezine olanak sağlaması gibi) sergilemektedir. Diğer taraftan GTP, polimerin molekül ağırlığının yaklaşık olarak 100000 g/mol'e kadar sınırlayan "backbiting" ve izomerleşme gibi doğal sonlanma reaksiyonları içerir (Sogah, et al., 1987).

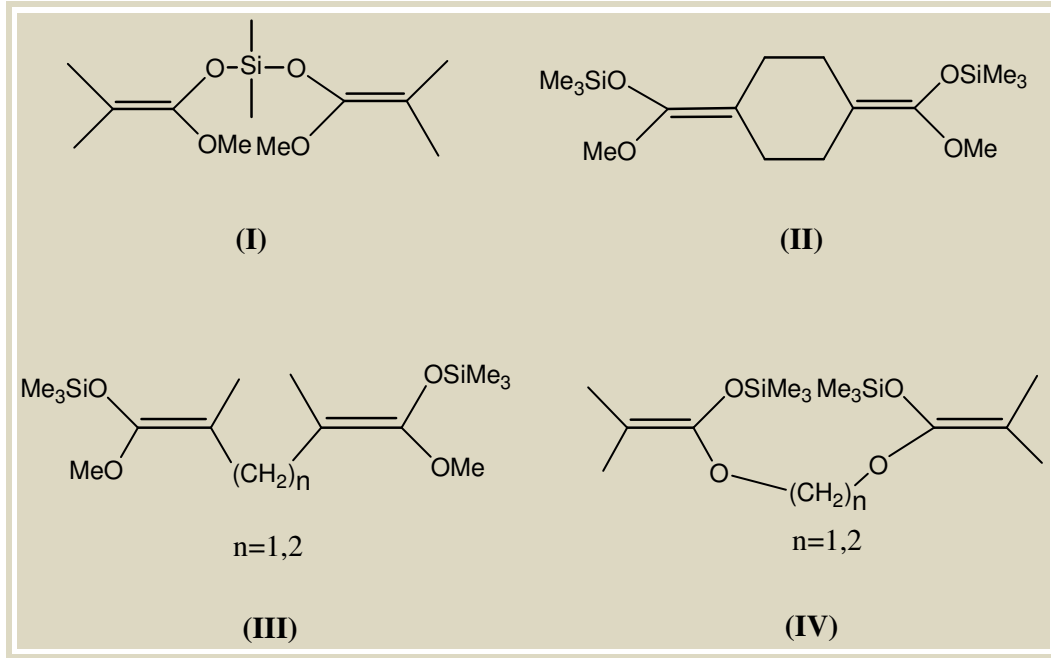
1.1.4. GTP ile kopolimerlerin sentezi ile ilgili yapılan çalışmalar

Bütün ve çalışma arkadaşları (2000 a) tarafından GTP aracılığıyla yeni asidik blok kopolimerlerin sentezi tanımlanmıştır. Polimerizasyon işleminde, oligo(etilen glikol) mono-metil eter monometakrilat (OEGMA) monomeri hem benzil metakrilatla (BzMA) hem de tetrahidrofuranyl metakrilat (THPMA) monomerleriyle kopolimerleştirilmiştir. Burada BzMA ve THPMA monomerleri GTP ile doğrudan polimerleştirilemeyen metakrilik asit (MMA) için birer koruyucu monomer görevi görmektedir. Blok kopolimerlerdeki BzMA oranının düşük olduğu durumlarda seçimli olarak BzMA'nın katalitik hidrojenlenmesiyle OEGMA-MAA blok kopolimerleri elde edilmiştir. BzMA oranının yüksek olduğu durumlarda ise asit hidroliziyle koruyucu grubun uzaklaştırılmasının (deprotection) oldukça iyi olduğu saptanmıştır. Böylece, katalist problemi olmaksızın, kopolimerlerin her bileşimi için tam bir deprotection gerçekleşmektedir. Ek olarak, başlangıçtaki OEGMA-THPMA blok kopolimerlerin dar molekül ağırlık dağılımı, deprotectiondan sonra OEGMA-MAA kopolimerleri için de sulu GPC ile incelenmiştir. Sulu ortamda, OEGMA-MAA blok kopolimerlerin sıcaklık ve pH ile tersinir misel oluşturdukları gözlenmiştir. Farklı pH'lardaki misel oluşumları incelenmiş ve bunun üzerinde yapılan ¹H NMR analizleriyle her pH değeri için misel çekirdeklerinin oldukça yüksek derecede hidrate olduğu gözlenmiştir (Bütün, et al., 2000 a).

Vamvakaki ve diğerleri (1999) tarafından yapılan çalışmada, oligo(etilen glikol) monometil eter monometakrilat (OEGMA) monomere dayalı, suda çözülebilen bir dizi istatistiksel kopolimer ve terpolimer GTP kullanılarak sentezlenmiştir. OEGMA makromonomerler, benzil metakrilat (BzMA), 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA) veya tetrahidropiranyl metakrilat (THPMA) kullanılarak kopolimerleştirilmişlerdir. Bu yolla elde edilen kopolimerler için $M_w/M_n < 1.2$ olup molekül ağırlıklarının kontrolü başarıyla sağlanmıştır. Fakat burada, % 67 molden daha fazla BzMA içeren kopolimerler için Bz gruplarının tümünün katalitik hidrojenlemeyle uzaklaştırılmadığı görülmüştür. Aynı yöntem yine Vamvakaki ve diğerlerinin (1999) benzer bir çalışmasında da (*n*-bütil metakrilat (*n*BuMA) ve BzMA monomerleri GTP kullanılarak kopolimerleştirildiğinde) uygulanmıştır (Vamvakaki, et al., 1999).

Yine Bütün ve diğerleri (2001) tarafından yapılan bir başka çalışmada, dört farklı tersiyer amin metakrilat monomerinin, GTP'si ile oldukça monodispers olan ($M_w/M_n < 1.2$) bir seri homopolimer elde edilmiştir. Bu çalışmada, 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA), 2-(diethylamino)etil metakrilat (DEA), 2-(diizopropilamino)etil metakrilat (DPA) ve 2-(N-morfolino)etil metakrilat (MEMA) monomerleri kullanılmıştır. Polimerizasyonda moleküler ağırlık, monomer/başlatıcı oranı değiştirilerek kontrol edilmiştir. PDMA ve PMEMA homopolimerlerinin her ikisinin de geniş pH aralığında 20 °C'de suda çözüldüğü görülmüştür. Ayrıca, pH 8'de, PDMA ve PMEMA homopolimerlerinin molekül ağırlıklarına bağlı olarak, yüksek sıcaklıklarda tersinir çözünürlük davranışı gösterdikleri saptanmıştır. Elde edilen dört homopolimerden özellikle PMEMA homopolimerler ilave edilen elektrolite çok duyarlıdır. PDEA ve PDPA homopolimerleri 20 °C'de nötral pH'ta çözünmezlerken, asidik ortamda tersiyer amin grupları protonlandığında, katyonik polielektrolitler olarak çözünmektedirler. Ayrıca, DMA monomerleri, diğer üç tersiyer amin metakrilat komonomeriyle ayrı ayrı kopolimerleştirilmiştir. Bu diblok kopolimer ise 20 °C'de sulu ortamda moleküler olarak çözünebilmektedir. Polimerizasyonda, pH, sıcaklık veya elektrolit konsantrasyonu gibi parametrelerin değiştirilmesiyle tersinir miselleşme oluşumu sağlanmaktadır (Bütün, et al., 2001 a).

Lineer simetrik ABA triblok kopolimerler difonksiyonel başlatıcı kullanılarak ve iki basamaklı monomer katılması ile sentezlenmektedir. Birçok bifonksiyonel GTP başlatıcısı bu amaçla sentezlenmiştir (Sogah, 1987; Yu, 1988) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Bifonksiyonel GTP başlatıcıları.

Metil metakrilat/metakrilik asit (MMA/MA), alil metakrilat/MMA, 2-(hidroksi etil metakrilat) (HEMA)/alil metakrilat ve bütül metakrilat(BuMA)/MMA Şekil 1.9'daki I den IV'e kadar kodlanmış olan kodlu başlatıcılar kullanılarak sentezlenmiştir. Poli[MMA-ko-2-(hidroksietilmetakrilat)]-*b*-poli[(laurilmetakrilat)]-*b*-poli[MMA-ko-2-(hidroksetil metakrilat)] tipindeki bir triblok kopolimer ise I kodlu başlatıcı ile sentezlenmiştir (Sogah, 1987). Amfifilik ABA ve BAB triblok kopolimerler, (A blok 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA) hidrofilik blok ve B blok 2-(dietilamino)etil metakrilat (DEA) ya da metilmetakrilat (MMA) blok) Armes ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Bifonksiyonel başlatıcı bis(metoksi trimetilsiloksi) sikloheksan (CHMTS) ile birlikte katalizör olarak TBABB kullanılmıştır. Monomer katılması, triblok kopolimerlerin iki tipinin oluşumu için gerekli blok sırasına göre yapılmıştır (Unali, 1999).

Kimyasal olarak üç farklı blok içeren lineer triblok terpolimerlerin sentezi üç basamaklı sıralı katılma metodu kullanılarak GTP ile sentezlenebilmektedir. Bu tekniği

kullanarak Sogah ve arkadaşları poli(metil metakrilat-*b*-poli(*n*-bütil metakrilat)-*b*-poli(allil metakrilat) ABC triblok terpolimerlerini sentezlemiştir (Sogah, 1987). Patrickios ve arkadaşları (1994), DMA, MMA (ya da feniltil metakrilat, PEMA) ve metakrilik asitten oluşan ABC triblok kopolimerlerin sentezini yayınlamışlardır. Son blok trimetilsilometakrilat (TMSMA) ya da THPMA'nın deprotection postpolimerizasyonundan hazırlanmıştır. Monomerlerin sıralı üç basamaklı katılması sağlanmıştır. 1-metoksi-1-(trimetilsiloksi)-2-metil-1-penten başlatıcı, TBABB ise katalizör olarak kullanılmıştır. Metakrilik asit öncü bloğu, daima son olarak şekil alırken, iyonik olmayan PMMA bloğu, daima orta blok olarak kullanılmıştır. Dar molekül ağırlık dağılımına sahip, fakat düşük moleküler ağırlıklı blok kopolimerler, elde edilmiştir. Poliamfolitler olarak özellikleri incelenmiştir.

Poli(2-etilhekzilakrilat)-*b*-poli(metil metakrilat)-*b*-poli(akrilik asit) lineer triblok terpolimeri de GTP metodu ve postpolimerizasyon transformasyon reaksiyonları kullanılarak sentezlenmiştir (Kriz, 1998). 2-(etilhekzil akrilat), MMA ve tert-bütil akrilat sıralı olarak polimerleştirilmiş ve öncü PEHA-PMMA-PtBuA polimeri oluşmuştur. PtBA bloğunun hidrolizi ABC triblok terpolimerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Bu terpolimer kimyasal olarak farklı üç bloğun uyumsuzluğu nedeniyle suda üç tabakalı miselleri oluşturmaktadır.

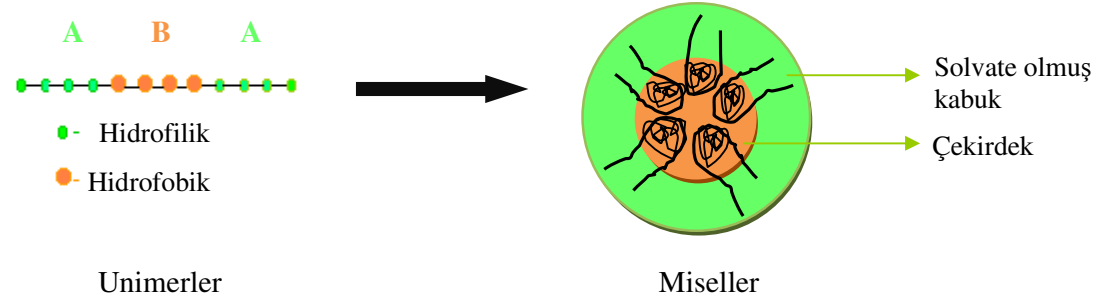
Sonraki bir çalışmada, Patrickios ve arkadaşları (Patrickios, 1998), MMA, DMA ve THPMA'nın ABC, ACB ve BAC triblok kopolimerlerin sentezini tanımlamışlardır. Her bloğun uzunluğu bütün durumlarda, 12 monomerik birimdir ve blok sırası değiştirilebilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı terpolimerlerin moleküler ağırlık dağılımı oldukça düşük ve NMR ile belirlenen bileşimler teorik olarak beklenen değerler ile iyi bir şekilde uyumaktadır.

1.1.5. Blok kopolimer miselleri

Hidrofobik ve hidrofilik kısımlardan oluşan blok kopolimerlerin sulu ortamda bir araya gelerek polimerik miseller halinde toplandığı bilinmektedir (Merrett, 1954; Molau, 1970). Mezoskopik boyut aralığına sahip olan bu miseller, oldukça dar ebat

dağılımına sahiptir ve benzersiz dar ebat dağılımlı *core-shell* yapıları ile karakterizedir (Hoes, et al., 1985; Tsukada, 1984).

Blok kopolimer miselleri, düşük molekül ağırlıklı surfaktantlar ile oluşan misellerin çoğu özellikleri ile benzer olan topluluklardır. Bunlar, seçici çözücüde çözüldüğünde blok kopolimerlerin *self-assembly* eğilimin bir sonucu olarak ortaya çıkan küresel yapılardır (bkz. Şekil 1.10). Seçici çözücü, bloklardan biri için iyi bir çözücü iken diğeri için, az çözücü olup, çözünür blok koronayı (dış kabuk); çözünmez blok ise misel çekirdeğini oluşturur (Loh, 2002).



Şekil 1.10. ABA tipi triblok kopolimer ile misel oluşumu.

Miseller, genellikle dar ebat dağılımlı küresel olmakla birlikte, bazı koşullar altında şeklinde ve ebat dağılımında değişiklikler olabilir. Miseller, çözünür blokla çevrili çözünmez blok çekirdeğinden yapılmasına rağmen, misel saçağındaki çözünür bloğun zincir konformasyonu önemlidir ve A-B ve A-B-A kopolimerler ile B-A-B (B çözünmez blok) yapıları arasında belirgin bir farklılık vardır. Gerçekte B-A-B kopolimerleri “çiçek misel” oluşturma eğilimindedir ya da misellar köprülenmeye yol açar (micellar bridging) (Preuschen, et al., 1999; Berret, et al., 2003).

Blok kopolimerlerin sulu çözeltilerinde miselleşme, verilen bir sıcaklıkta kritik misel konsantrasyonundan (CMC) (çözeltilde misel oluşumunun başladığı konsantrasyon) daha yüksek konsantrasyonlarda yada verilen bir konsantrasyonda, kritik misel sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda (CMT) (misel oluşumunun

başladığı kopolimer çözeltisi sıcaklığı) başlayabilir. CMC ve CMT'nin her ikisi de blok kopolimer çözeltisi davranışlarını karakterize eden temel parametrelerdir. Miselleşme, zaten düşük molar kütleli surfaktantlarla iyi açıklanmış bir olaydır, fakat amfifilik kopolimerler, oldukça düşük kritik misel konsantrasyonu, daha geniş ve sağlam topluluklar ve istenilen herhangi bir organik ya da sulu çözücünde miselleşme gibi potansiyel avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Bununla birlikte, amfifilik blok kopolimerler gerçekte düşük molar ağırlıklı surfaktantlara göre çok daha kompleksdir (Hussain, 2004).

İlk miselleşme çalışmaları, susuz ortamda hidrofobik blok kopolimerler üzerinedir. Polistiren-polibütadien, polistiren-poli(2-vinil piridin) ve polistiren-hidrojenize izopren gibi blok kopolimerler üzerine incelemeler özellikle yaygındır (Plestil and Baldrian, 1975; Sikora and Tuzar, 1983). Örneğin Plestil and Baldrian, polistiren-polibütadien dibloklarının, hem metil etil keton (polistiren için seçici çözücü) hem de *n*-heptan (polibütadien için seçici çözücü olup, “ters” misel oluşmasına yol açar) içerisindeki miselleşmelerini incelemişlerdir (Plestil and Baldrian, 1975). Bazı durumlarda bu blok kopolimerler, ticari olarak elde edilebilirler (Tuzar and Kratochvil, 1976, 1993 a). Yine de bu susuz misel sistemlerinin, pratikteki uygulamaları oldukça sınırlıdır. Living polimerizasyon tekniklerinin gelişmesi ile iyi tanımlanmış hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerlerin hazırlanması mümkün hale gelmiş ve ilgi sulu ortamda misel oluşumuna kaymıştır. Bu şekilde, suda misel oluşturabilen blok kopolimerler iki gruba ayrılabilir: Hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerler ve hidrofilik-hidrofilik blok kopolimerler.

Hidrofilik-hidrofilik blok kopolimerler, sulu çözeltide moleküler olarak çözünebilirler ve daha sonra, bloklardan birinin çözünürlüğünün seçici olarak azalmasıyla miselleşme başlayabilir. Örneğin; PDMA-PMEMA (PMEMA: poli(2-(N-morfolino etilmetakrilat)) diblok kopolimerleri, oda sıcaklığında moleküler olarak suda çözünürler; daha sonra bu moleküler halden, çözelti sıcaklığının artırılması (pH 7-8 arasında) veya tuz ilavesi ile PMEMA bloğunun dehidrate olması sağlanarak miselleşme gerçekleştirilir (Bütün, et al., 1997 a, 2001 a). Yine hem PDMA-PDEA blok kopolimerleri hem de PDMA-PDPA blok kopolimerleri, düşük pH'larda tersiyer

amin gruplarının protonlanması ile moleküler olarak çözünürken, çözelti pH'nın arttırılması ile PDEA veya PDPA bloğunun deprotonlanması sonucu dehidrate olurlar ve miselleşme gerçekleşir (Bütün, et al., 2001 a).

Forder ve grubu, metil vinil eter (MVE) ile metil trietilen glikol vinil eter (MTEGVE) veya vinil alkolün (VA) hidrofilik-hidrofilik blok kopolimerlerini, anyonik polimerizasyon tekniği ile sentezlemişlerdir (Forder, et al., 1996 a, 1996 b). Her iki diblok kopolimer, suda oda sıcaklığında “unimer” olarak çözünür; ancak çözelti sıcaklığı, MVE bloğunun (kısmen hidratize olur ve misel çekirdeğini oluşturur) bulanıklaşma noktasının üzerine çıkarıldığında misel oluşturur. Farklı sıcaklıklardaki ¹H NMR çalışmaları, miselleşmenin tersinir (bulanıklaşma noktasının altına soğutulduğunda, miseller unimerlere dönüşür) olduğunu doğrulamıştır (Niaggioli and Alexandridis, et al., 1995). Bu araştırmacılar miselleşmeyi, suda çözünmeyen UV adsorbant bileşiklerin (sırası ile 1,1-dipirenil metil eter ve 1,6-difenil-1.3.5-hekzatrien) çözünürlüğü aracılığıyla incelemişlerdir. Bu bileşikler sulu çözeltide dağıldıklarında normal UV spektrumlarını göstermezler. Ortama hidrofobik madde katıldığında, bu madde misel çekirdeğine geçer ve kendine özgü UV spektrumu verir.

PEO-PBO ve PDMA-PMMA gibi hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerler, bloklardan birinin (PBO ve PMMA) kalıcı hidrofobik doğasından dolayı sulu ortamda misel oluştururlar (Baines, et al., 1996 b; 1996 c; Luo, et al., 1993; Sun, et al., 1991). Ancak bu gibi blok kopolimerler ile monodispers misel eldesi için, genellikle su katılmadan önce blok kopolimerler seçici olmayan bir koçözücüde moleküler olarak çözünürler (Tuzar, et al., 1991). PS-PMMA ve PS-PVP blok kopolimerlerinin sulu çözelti özelliklerinin ayrıntılı çalışmaları da yayınlanmıştır (Lowe, et al., 1997; Munk, et al., 1992; Biggs and Vincent, 1992).

Blok kopolimer misellar sistemlerin karakterizasyonu için fiziksel metodlar, Tuzar (Tuzar, 1996), Munk (Munk, 1996), Chu and Zhou (Chu and Zhou, 1996), ve Webber (Webber, 1996), tarafından geniş ölçüde yayınlanmıştır. Bu yayınlar, son zamanlarda small-angle scattering teknikleri ile ilgili olarak Mortensen (Mortensen, 2000) ve Zana'nın (Zana, 2000) floresans çalışmaları yaklaşımı ile tamamlanmıştır. Chu ve

Zhou tarafından listelenen misellerin karakterizasyon teknikleri Çizelge 1.1’de verilmiştir (Riess, 2003).

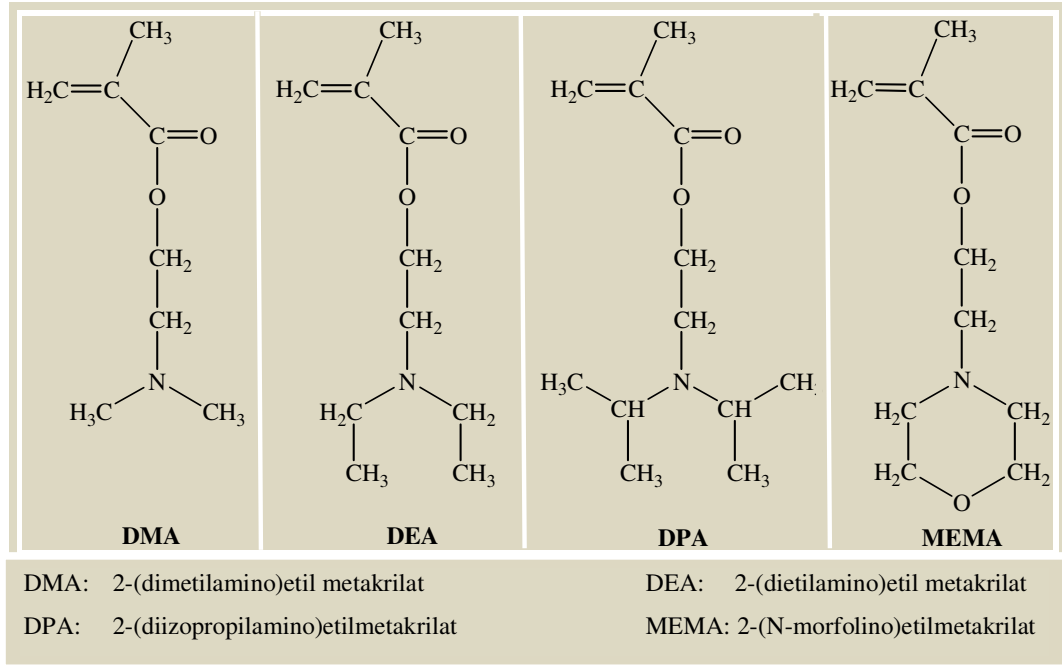
Çizelge 1.1. Misel karakterizasyonunda kullanılan teknikler

Teknikler	Misel karakterizasyonu
TEM	Şekil, büyüklük
SANS, SAXS	Moleküler ağırlık, miselin jirasyon yarıçapı, (R_g)
DLS	Miselin hidrodinamik yarıçapı (R_h)
Ultrasantrifüj	Misel yoğunluğu, Z ort. moleküler ağırlık, misel/unimer ağırlık ortalaması
Fluoresans teknikleri	Zincir dinamikleri, CMC, miselin hibridizasyonu
NMR	Zincir dinamikleri
Viskozimetri	R_h , intrinsik viskosite
Durdurulan akış teknikleri	Misel oluşumunun ve dağılmasının kinetiği

Lineer ABC triblok kopolimerler, giderek artan bir ilgiye sahiptir. Çünkü bunlar katı halde, birçok çeşitte mezomorfik yapı göstermektedir. ABC triblok kopolimerlerin sentezi ile ilgili pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen, koloidal özellikleri ve seçici çözücülerde miselleşme davranışı henüz detaylı olarak çalışılmamıştır. GTP ile sentezlenen, PDMA–PMMA–PMAA içeren poliampolit triblok kopolimer için pH’ın bir fonksiyonu olarak misel oluşumunu gösteren Patrickios’un (1994) çalışması ilk örnektir. Organik çözücülerde ABC kopolimerlerin misel oluşumu Tsitsilianis ve Sfika tarafından rapor edilmiştir. Her iki son blok için seçici çözücü olan toluende PS–P2VP–PMMA (Polistiren-*b*-poli(2-vinil piridin)-*b*-poli(metil metakrilat)) için bilim adamları koronada PS ve PMMA zincirleri ile çevrili P2VP çekirdeğine sahip misel oluşumunu gözlemlemişlerdir (Tsitsilianis and Sfika, 2001).

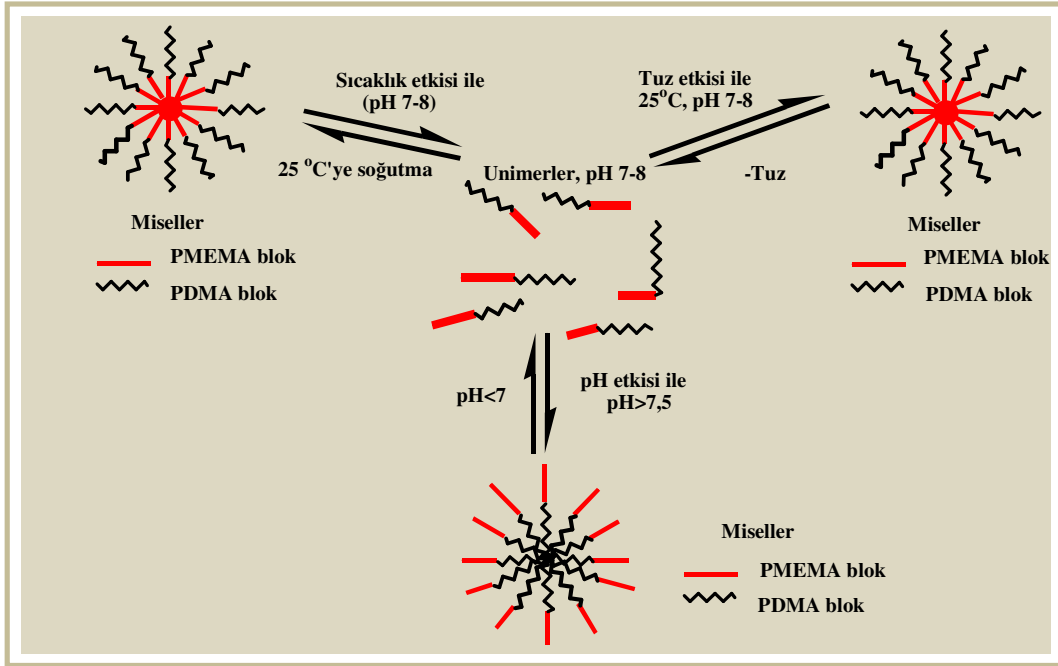
1.1.6. Tersiyer amin metakrilatlara dayalı blok kopolimer miselleri

Tersiyer amin metakrilatlara dayalı suda tamamen moleküler olarak çözünebilen diblok kopolimerler, GTP tekniği ile sentezlenebilmektedirler (Bütün, et al., 1997 a, 1998 a, 2001 a, 2001 c; Lee, et al., 1999; Styrcas, et al., 2000). Bu yöntemle elde edilen blok kopolimerlerin komonomer oranları, molekül ağırlıkları ve molekül ağırlık dağılımları çok iyi kontrol edilebilmektedir. Asidik ortamda hidrofilik-hidrofilik davranış sergileyen, zayıf dibazik karakterde olan tersiyer amin metakrilat diblok kopolimerlerin (Şekil 1.11), çözelti pH'ının, tuz konsantrasyonunun ve sıcaklığın değiştirilmesi ile koçözücü kullanılmaksızın tersinir miselleşme oluşturmaları detaylı olarak incelenmiştir (Vamvakaki, et al., 2001; De Paz-Báñez, et al., 2001; Bütün, et al., 1997 b, 2000 a, 2001 b; Weaver, et al., 2002; Bütün, 2003). Bu çalışmalarda kullanılan monomerlerin formülleri Şekil 1.11'de verilmiştir.



Şekil 1.11. Bazı tersiyer amin metakrilat monomerlerin molekül yapıları.

Tersiyer amin metakrilatlara dayalı bu blok kopolimerler, oldukça yüzey aktif olup polimer bloklarından birinin çözelti şartlarına bağlı olarak (pH, tuz konsantrasyonu, sıcaklık değişimi ile) tersinir bir şekilde dehidratasyona uğraması sonucu miselleşme davranışı göstermektedirler. PDMA-PDEA, PDMA-PMEMA, PDMA-PDPA ve PDEA-PMEMA diblok kopolimerleri oda sıcaklığında suda moleküler olarak çözünür ve daha sonra bu moleküler halden, çözelti sıcaklığının artırılması ile (DMA-MEMA ve DEA-MEMA blok kopolimerleri) miselleşme gerçekleştirilebilir. Tuz ilavesi, pH veya sıcaklık artışı bloklardan birinin dehidratasyonuna neden olur ve böylece dehidrate olan blok misel çekirdeğini oluşturur. Diğer blok ise solvate olmuş halde miselin koronasını oluşturur. Bu miselleşmelerin tümü tamamen tersinirdir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. PDMA'ya dayalı tersiyer amin metakrilat blok kopolimerlerin sulu ortamda miselleşme prosesleri (Bütün, 1999).

Bir başka ifade ile elektrolit ilavesi, pH veya sıcaklık artışı bloklardan birinin dehidratasyonuna neden olur ve bu dehidrate olan blok, misel çekirdeğini oluşturur.

Diğer blok ise solvate olmuş halde miselin koronasını oluşturur. Bu miselleşmenin tamamı tersinirdir. Bu blok kopolimerler, oldukça yüksek yüzey aktivitesine sahip olmaları nedeni ile literatürde yer alan diğer blok kopolimerlerden farklıdır. Özellikle PDMA-PDEA blok kopolimerlerinin misel çözeltilerinin yüzey gerilimleri, 32-33 mN m⁻¹ dolayında olup o güne kadar gözlenen en düşük değer oldukları savunulmaktadır (Bütün, et al., 1997 a, 2001 a). Bu blok kopolimerlerin yüzey aktivitesi, blok kopolimerlerin yapısında bulunan tersiyer amin gruplarının doğası gereği çözelti pH'ına fazlasıyla bağımlılık göstermektedir.

Tersiyer amin grupları katernizasyon reaktivitesine sahip olduklarından, alkil halojenürler ile kolay reaksiyon vermekteler (Styrkas, et al., 2000; Bütün, et al., 2001 c; Vamvakaki, et al., 2001). Ön blok kopolimerin 1,3-propan sülfon ile betainlenmesi (Bütün, 2003), metil iyodür, benzil klorür gibi alkil halojenürlerle de kuaternizlenmesi çalışılmış; tersiyer amin grubuna bağlı alkil gruplarının sterik etkisinin, kuaternizasyon reaktivitesini belirleyen asıl faktör olduğu belirlenmiştir (Styrkas, et al., 2000; Bütün, et al., 1997 b, 2001 c; Vamvakaki, et al., 2001). Bu sterik etki farkından yararlanarak, PDMA bloğunun seçimli bir şekilde hem betainlenebileceği hem de alkilenebileceği ispatlanmıştır (Styrkas, et al., 2000; Bütün, et al., 1997 b, 2001 c; Vamvakaki, et al., 2001; Bütün, 2003). Böylelikle, ilk bloğun katyonik ya da betain yapılı (kuaternizlenmiş PDMA bloğu), ikinci bloğun ise nötral PDEA, PDPA ya da PMEMA olduğu blok kopolimerler elde edilebilmektedir. Yukarıda sözü edilen ön blok kopolimerlerdeki PDMA bloğun seçimli “kısmi” kuaternizasyonunun da gerçekleştirilmesi mümkündür (Vamvakaki, et al., 2001).

Tüm bu türev blok kopolimerler, ön blok kopolimerlerinkine benzer tersinir miselleşme davranışı sergilemektedirler. Türev blok kopolimerlerin PDMA bloğunun yük yoğunluğunun artmış olması nedeni ile PDMA bloğu daha fazla hidrate olur ve bu hidrasyondaki artış ile blok kopolimerlerin yüzey aktivitesinde azalma görülür (pH etkisine benzer nitelikte) (Bütün, et al., 2001 b; Vamvakaki, et al., 2001). Bununla birlikte kuaternizasyon ve esterleşme kimyası kullanılarak yeni tipte, koronası çapraz bağlı misel nanokapsüllerinin (SCK) sentezi de gerçekleştirilmiştir (Bütün, et al., 1998 b, 1999, 2000 b; Bütün and Armes, 2001).

Tersiyer amin metakrilat içerikli blok kopolimerler ile onların kuaternizlenmiş ve betainlenmiş türevleri, oldukça geniş alanda ve farklı tipte yeni polimer eldesine olanak sağlamaktadır. Miselleşmeden önce bu yüzey aktif kopolimerler, koçözücüye ihtiyaç duyulmadan suda tamamen unimer olarak çözünürler ve tuz, sıcaklık veya pH etkisi ile hemen hemen tek tip (monodispers) ve 20-50 nm çapında (polimerin yapısına ve mol ağırlığına bağlı olarak) misel oluşturmaktadır (Bütün, et al., 1997 a, 1997 b, 1998 a, 2000 a, 2001 a, 2001 b, 2001 c; Lee, et al., 1999; Styrkas, et al., 2000; Vamvakaki, 2001; De Paz-Báñez, et al., 2001; Weaver, et al., 2002). Tersiyer amin metakrilat diblok kopolimerler (ön polimerler), komonomer oranlarına ve blok kopolimerin molekül ağırlığına (M_n) bağlı olarak, pH=6-9 arasında tersinir miselleşme göstermektedirler. Fakat yüksek pH'larda polimer çözünürlüğünü yitirip çökmektedir (Bütün, et al., 2001 a). Seçimli olarak PDMA bloğu betainlenmiş veya kuaternizlenmiş blok kopolimerler ise pH=7-13 aralığında yine komonomer oranı ve M_n değerlerine bağlı olarak kararlı miseller vermektedirler (Bütün, et al., 1997 b, 2001 c; Vamvakaki, et al., 2001). Kuaternizasyon ile bloklardaki yük artışı, miselin agregasyon sayısında azalmaya da neden olmaktadır.

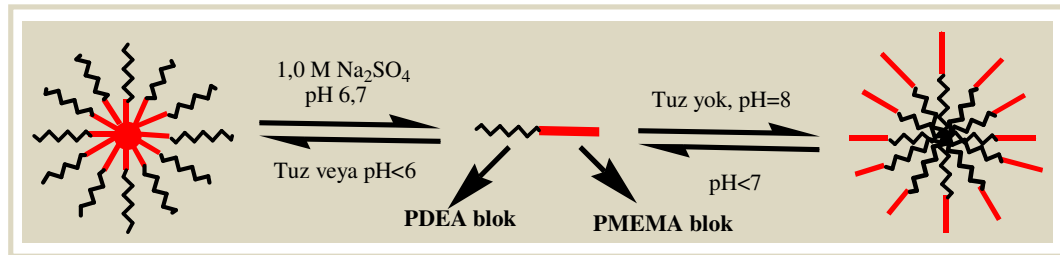
Bilindiği gibi misel oluşturan blok kopolimerler (hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerler) sıklıkla stabilizör, dispersant veya emülsiyon yapıcı olarak uygulama alanı bulmaktadırlar (Beadle, et al., 1993; Baines, et al., 1996 a; Laat and Derks, 1993; Biggs and Vincent, 1992; Bogoeva-Gaceva and Andonova, 1993). Literatürde hidrofilik-hidrofilik blok kopolimerlerin sulu ortamda emülsiyon yapıcı olarak kullanıldığına dair henüz bir çalışma ile karşılaşmamıştır. Misel oluşturabilen, oldukça yüksek yüzey aktivitesine sahip, tersiyer amin metakrilat ön blok kopolimerler ve bunlardan elde edilen türev kopolimerler, pH=6,5–13,0 aralığında ve yüksek sıcaklıklarda (PDMA-PMEMA) emülsiyon yapıcılar (stabilizörler) olarak kullanılabilirler.

Bloklardan birinin hidrofilikliğinin çözelti şartlarına bağlı olarak değiştirilebildiği, hidrofilik-hidrofilik tersiyer amin metakrilat diblok kopolimerlerin (özellikle PDMA-PDEA, PDMA-PMEMA blok kopolimerleri ile onların kuaternizlenmiş türevleri) sentezinden sonra, bu blok kopolimerlerin sulu ortamda stiren monomerinin emülsiyon

polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılmaları da mümkündür (Bütün, in preparation).

1.1.7. Şizofrenik blok kopolimerler

Yapılan en önemli çalışmalardan biri, sulu ortamda tersinir olarak “misel-ters misel” oluşumunun ilk kez zayıf bir dibazik AB tipi polimer ile (PDEA-PMEMA blok kopolimer) gerçekleştirilmesidir (Bütün, et al., 1998 a, 2001 d). Bu tip kopolimer, “şizofrenik diblok kopolimerler” olarak adlandırılmışlardır. Örneğin, PDEA-PMEMA blok kopolimerlerinin her iki bloğu, sulu ortamda pH = 6,5’de hidrofilik karakterdedir ve polimer unimer olarak çözünür (protonlanmış PDEA ve nötral PMEMA). Ortama NaOH çözeltisi ilave edilerek pH artırıldığında, bazik çözeltide PDEA bloğunun deprotonlanması ve dehidrate olması sonucu, PDEA çekirdekli misel oluşumu gözlenir. HCl asit çözeltisi ilave edilerek pH 6,5’e düşürüldüğünde tekrar unimer çözeltisi elde edilir. Bu noktada ortama tuz (0,2-1,0 M) ilave edilirse, nötral PMEMA bloğu dehidrate olur ve PMEMA çekirdekli misel oluşumu gözlenir (Şekil 1.13).



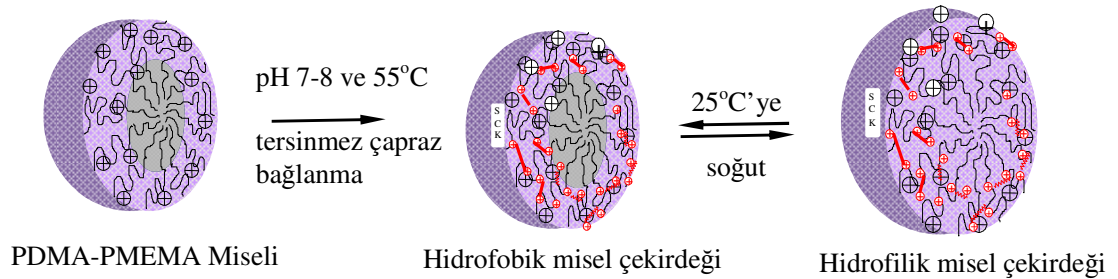
Şekil 1.13. Şizofrenik PMEMA-PDEA blok kopolimerleri ile misel ve ters misel oluşumunun şematik gösterimi (Bütün, 1999)

1.1.8. Çapraz bağlı miseller (SCL miselleri)

Bütün ve arkadaşları son zamanlarda oldukça popülerite kazanan *shell cross-linked Knedel* (SCK çapraz-bağlı miselleri) sentezi alanında bir seri çalışma gerçekleştirmiştir (Bütün, et al., 1998 b, 1999, 2000 c; Bütün and Armes, 2001).

Oldukça önemli gelişmeler sağladıkları bu alanda; ilk kez a) miselin tekrar çözünebilirliği ve çekirdekte yer alan blokun hidrofilik-hidrofobik dönüşümünün mümkün olduğu SCK sentezi, b) yüksek konsantrasyonlarda SCK sentezi ve c) zwitteriyonik yapıda SCK sentezini başarı ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonraları bu tür çapraz bağlı miseller, “*shell cross-linked micelles*”, SCL miselleri olarak da ifade edilmiştir (Liu and Armes, 2001).

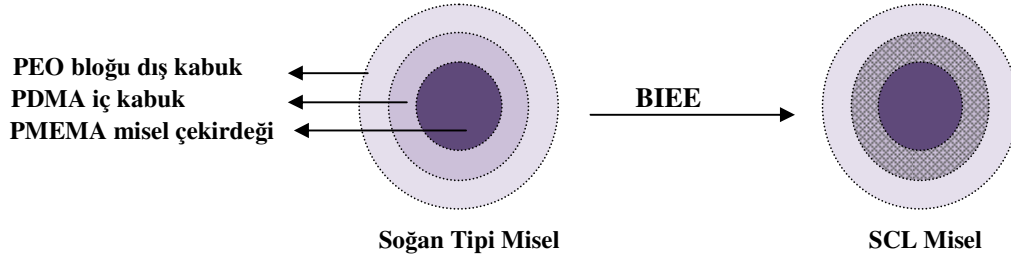
Bütün ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ilk SCL misel çalışması, bir ön PDMA-PMEMA blok kopolimeri kullanılarak ilk adım olarak seçimli quaternizasyon imkanı ile blok kopolimerde yer alan PDMA bloğunun *kısmi quaternizasyonu* gerçekleştirilerek istatistikal olarak quaternizlenmiş ve quaternizlenmemiş bir dağılımın yer aldığı PDMA bloğu oluşumu sağlanmıştır (PDMA-st-PDMA)-PMEMA (Bütün, et al., 1998-2001 c). Bu türevsel polimer ile yüksek sıcaklıkta PMEMA çekirdekli misel oluşturularak, kopolimerde yer alan quaternizlenmemiş PDMA kısımlarının 1,2-bis-(2-iyodoetoksi)etan (BIEE) kullanılarak çapraz bağlanması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen SCL misel nanoküreleri TEM ve proton NMR spektroskopisi çalışmaları ile çok iyi incelenmiş ve SCL misel çekirdeğinde yer alan PMEMA bloğunun, ortamdaki elektrolit konsantrasyonuna bağlı olarak tamamen tersinir bir (de)hidratasyona uğradığı gözlenmiştir (Şekil 1.14). Literatürde henüz gözlenmemiş olan bu tür tersinirlik bu nanokürelerden aktif maddelerin (ilaçlar, pestisitler, DNA gibi) salınımını mümkün kılabileceği düşüncesini doğurmaktadır.



Şekil 1.14. PDMA-PMEMA diblok kopolimer miselinin çapraz bağlanarak SCL sentez şeması.

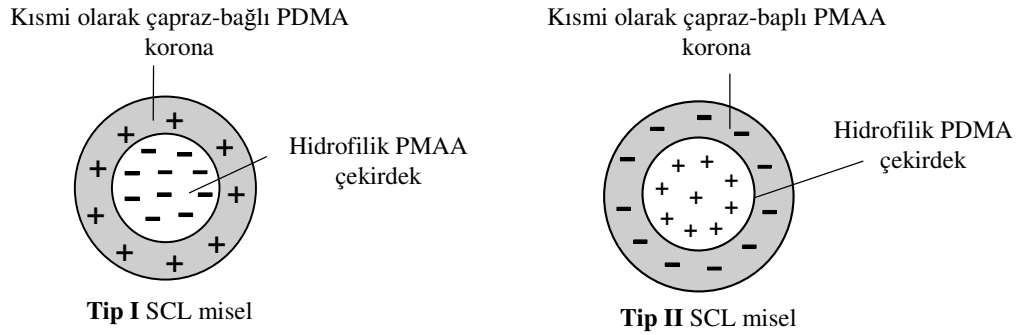
SCK nanoküre alanında Bütün ve çalışma arkadaşları tarafından ortaya konulan en önemli çalışma belki de yüksek konsantrasyonlarda (>% 10) SCL misel sentezinin gerçekleştirilişidir (Bütün, et al., 2000, 2001). Literatürde yer alan tüm SCL misel sentezlerinin seyreltik misel çözeltileriyle yapıldığı görülmektedir. Bunun nedeni, yüksek konsantrasyonlarda misel içi çapraz bağlanmanın yanı sıra farklı miseller arası çapraz bağlanmanın (istenmeyen) olması sonucu bir ağ örgülü yapı oluşumunun gözlenmesidir. Bütün ve arkadaşları, bu miseller arası çapraz bağlanmadan sakınmak için, ATRP kimyası ile bir ABC triblok kopolimer sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu triblok kopolimer hem asidik hem de nötral sulu ortamda tamamen unimer olarak çözünürken, ortama tuz ilavesi ile C bloğunun (PMEMA bloğu) dehidratasyonu sonucu C çekirdekli misel oluşturmaktadır. Ortada yer alan ve çapraz bağlanabilme özelliği olan B yani PDMA bloğu, hidrate olmuş iç koronayı, nötral bir blok olan A ise, poli(etilen oksit) zinciri, hidrate olmuş dış koronayı oluşturmaktadır. A bloku bir poli(etilen oksit) zinciri olduğundan ortama ilave edilen bifonksiyonel çapraz bağlayıcı ile etkileşmeyeceği gibi iki ayrı miselin PDMA bloklarının çapraz bağlanmasını önleyici bir stabilizör etki göstermektedir. Bu nedenle yüksek konsantrasyonlarda içte yer alan PDMA koronasının çapraz bağlanması başarı ile gerçekleştirilmiştir (Bütün, et al., 1997).

Yüksek konsantrasyonlarda PEO-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerle gerçekleştirilen SCL nanoküre sentezi bu alana ticari ilgiyi artırabilecek bir gelişme olarak yorumlanabilmektedir. Nitekim daha sonra Liu ve arkadaşlarınınca PMEMA bloğu yerine PDEA bloku kullanılarak benzer bir çalışma gerçekleştirerek, pH ve PDEA blok uzunluğunun şişme üzerine etkilerini incelenmiştir (Liu, et al., 2002 a).



Şekil 1.15. PEO-PDMA-PMEMA triblok kopolimer ile yüksek konsantrasyonlarda (% 10) SCL misel sentezinin şematik gösterilişi.

Yine bu alanda bir yenilik olarak nitelendirebilecek diğer bir çalışma ise zwitteriyonik SCL misellerini (Tip I ve Tip II) sentezini tek bir diblok kopolimer kullanarak gerçekleştirilmesidir (Bütün, et al., 1999-2001). Başlangıçta PDMA-PTHPMA diblok kopolimeri alınıp, izlenen yola ve yönteme bağlı olarak iki farklı türde SCL miseli elde edilmiştir. Tip I SCL miselinde; önce PDMA-PTHPMA polimerinden sulu ortamda (minimum miktarda THF'in koçözücü olarak kullanımıyla) misellerin oluşumu sağlanmıştır. PTHPMA miselin çekirdeğini, PDMA ise sovente olmuş koronayı oluşturmaktadır. BIEE kullanılarak PDMA kısmen çapraz bağlandıktan sonra, asidik ortamda THP grubu uzaklaştırılarak çekirdek PMAA yapısına dönüştürülmüştür. pH'a bağlı olarak PDMA pozitif yük yoğunluğu ile PMAA'nin negatif yük yoğunluğunun denk olduğu anda SCL miselinin çöktüğü gözlenmiştir. Bu sayede var olabilecek safsızlıklarda ortamdaki uzaklaştırılabilmektedir. Daha ziyade nötral pH bölgesinde olan bu izoelektrik noktada, ortamın pH'ının yükseltilmesi veya azaltılması durumunda pozitif ve negatif yük denkleğinin bozulması nedeni ile SCL miseli tekrar çözünebilir nitelik kazanmaktadır.



Şekil 1.16. PDMA-PTHMPMA ön blok kopolimerden sentezlenen SCL misellerinin yapısının şematik gösterilişi.

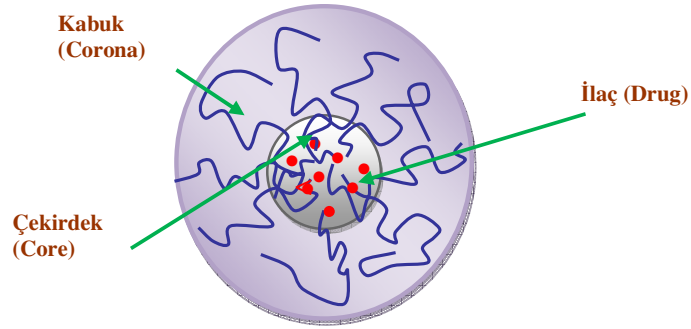
Bütün ve arkadaşlarının çalışmalarından sonra suda çözünebilen nanoküre sentezine yoğun ilgi olmuş ve bu alanda pek çok suda çözünebilen SCL miseli sentezi gerçekleştirilmiştir. Liu ve arkadaşları diblok kopolimerler (solketal metakrilat-*b*-PDMA blok kopolimeri) ve triblok kopolimerleri, [poli(izopiren)-*b*-poli(2-cinnamoyletil metakrilat)-*b*-poli(ter-butyl akrilat), poli(metakrilat)-*b*-polistiren-*b*-poli(akrilikasit), poli(stiren)-*b*-poli(metakrilat)-*b*-poli(akrilikasit) ve poli(solketal metakrilat)-*b*-poli(2-cinnamoyloksietil metakrilat)-*b*-poli(allil metakrilat) gibi], kullanarak bir seri SCL miseli sentezlediler. Poli(izopiren)-*b*-poli(2-cinnamoyletil metakrilat)-*b*-poli(ter-butyl akrilat) kopolimerle THF/*n*-hekzan karışımında ter-butyl akrilat çekirdekli misel oluşturarak foto-çapraz bağlama yöntemi ile nanoküre elde ettiler (Liu, et al., 2001). Daha sonra bu nanokürelerin, izopiren bloğunda yer alan çifte bağın hidrolizi ile suda dağılımı sağlanmıştır. Yine aynı dönemde poli(solketal metakrilat-*b*-PDMA) blok kopolimeri koçözücü kullanılarak PDMA koronası sulu ortamda Bütün V. tarafından uygulanan yöntem ile BIEE kullanılarak çapraz bağlanmış ve daha sonra çekirdekteki asetonit grubu hidrolizlenerek nanoküre hidrofilik hale getirilmiştir (Zhang, et al., 2000).

1.1.9. Blok kopolimerlerin uygulamaları

Blok kopolimerler, ticari ve akademik açıdan önemli bir materyal sınıfıdır. Blok kopolimerlerin yüzey aktivitesi nedeniyle bu materyaller dispersantlar, emülsiyon yapıcılar olarak pek çok uygulama alanı bulmuştur (Riess, 2003).

Blok kopolimerlerden oluşan “*self-assembled*” yapılar, geliştirilmiş ilaç çözünürlüğü ve salımı, formülasyonlarda geliştirilmiş ilaç kararlılığı, sürekli ya da kontrollü ilaç salımı alanlarındaki farmakolojik uygulamaları nedeniyle büyük ilgi çekmektedir (Malmsten, 2000). Amfifilik di- ya da triblok polimerlerden oluşan miseller üzerine hidrofobik ilaçların taşınması için, son yıllarda artan ilgi sözkonusudur. Sulu bir ortamda, hidrofobik misel çekirdeği, lipofilik ilaçların tutulması için bir mikroçevre vazifesi görür iken, kabuk, hidrofobik çekirdek ve dış ortam arasında, stabilize edici bir arayüz olarak işlev görür.

Blok kopolimerlerin misel boyutu (10-100 nm), kararlılığı, düşük toksisite ve hidrofobik bileşikleri çözme güçleri, bu materyalleri ilaç salım uygulamalarında uygun hale getirmektedir. Birçok grup ilaç taşıyıcı sistemler olarak blok kopolimerlerin keşfedilmesi üzerine aktif olarak çalışmaktadır (Rapoport, et al., 2007; Soo, et al., 2002). Şu ana kadar, blok kopolimere dayalı üç farklı tipte ilaç dağılım sistemi araştırılmaktadır. Bunlar, (i) blok kopolimer eşleniklerinden oluşan misel (ii) blok kopolimer miseli içinde ilacın non kovalent hapsedilmesi, (iii) ilacın ve blok kopolimerin elektrostatik etkileşimler üzerinden bağlandığı blok iyonomer kompleksleri. En önemli ticari olarak elde edilebilen amfifilik blok kopolimer poli(etilen oksit) (PEO) ve poli(propilen oksit) (PPO) blok kopolimerlerini içermektedir (Pluronic ya da aynı zamanda Paloxomer olarak bilinir). Kolayca elde edilebilmeleri düşük toksisite ve kolloidal ilaç taşıyıcıların yüzeyinden adsorbe edildiklerinde serum proteinin adsorpsiyonunu azaltan benzersiz karakteristikleri nedeniyle pluronic kopolimerler, birçok farmakotikal uygulama için geniş ölçüde araştırılmaktadır (Hussain, 2004).



Şekil 1.17. Çekirdeğinde ilaç yüklü blok kopolimer miseli (Rapaport, 2007).

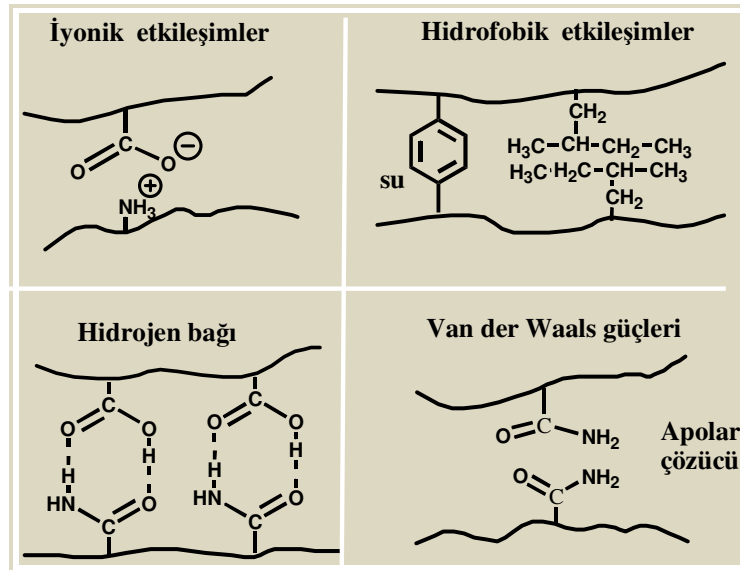
Blok kopolimerlerin amfifilik doğasının en yararlı sonuçlarından biri, farklı yüzeylerde toplanma eğilimleridir. Bu yüzden blok kopolimerler, emülsiyon damlacıkları, lipozomlar, polimer nanopartikülleri gibi partikül yüzeyleri üzerine adsorpsiyon ile koloidal sistemleri sterik olarak kararlı hale getirirler. Özellikle hidrofilik blok olarak PEO içeren amfifilik blok kopolimerlerin önemli biyomedikal uygulamaları, yüzeylerin adezyon özelliklerinin modifiye edilmesini de içerir. Örneğin, böyle blok kopolimerlerin hidrofobik yüzeylere aşılması spesifik yüzeylerden istenilmeyen protein adsorpsiyonundan kaçınmak için umut vaadeden bir yoldur. Amfifilik kopolimerler, aynı zamanda, ayırma sistemlerindeki uygulamaları açısından da ilgi çekmektedir. Blok kopolimerler tarafından sergilenen misel oluşumu, misel çekirdeğinde hidrofobik bileşiklerin çözünbilmesi nedeniyle, bunların sulu çözeltileri, organik moleküllerin ekstraksiyonu için kullanılan organik çözücülere potansiyel bir alternatiftir. Bu nedenle, sudaki organik kirlilikler blok kopolimer miselleri içinde çözünmeleri sonucu ayrılabilir (Hussain, 2004).

1.2. Hidrojeller

Hidrojeller, çok miktarda su ya da biyolojik sıvıları adsorplayabilen, genelde üç boyutlu polimerik ağ şeklindeki yapılardır. Ağ yapısı, homopolimer ya da

kopolimerden oluşur ve kimyasal ya da fiziksel çapraz bağlanma nedeniyle çözünmezdir. Hidrojeller, doğal canlı dokulara, diğer sentetik biyomateryallere göre, yüksek su içerikleri ve doğal dokulara benzer şekilde yumuşak kıvamları nedeniyle daha çok benzerler (Huang, 2004).

Hidrojeller bir ya da daha çok sayıda monomerin polimerizasyon reaksiyonu ile hazırlanırlar ve çok çeşitli yapısal ve kimyasal formlarda bulunur. Hidrojellerin karakteristik özelliği olan suda çözünmezlik davranışı kimyasal veya fiziksel çapraz bağların varlığından kaynaklanır. Hidrojellerin üç boyutlu yapısı kimyasal bağlar ya da iyonik etkileşim, hidrojen bağı, fiziksel etkileşimler, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler gibi kohezyon kuvvetleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu etkileşimler Şekil 1.18'de sunulmuştur. Hidrofobik etkileşimler, fiziksel çapraz bağ benzeri etkileşimler olduğundan jelin şişme davranışını doğrudan etkilemektedir. Çapraz bağların varlığı polimer zincirlerinin çözünmeksizin jel halinde şişmesini sağlar. Fiziksel çapraz bağlı jellerin dış çevre değişimine fazlaca duyarlı oldukları bilinmektedir (Demirkol, 2006; Pal, 2006)



Şekil 1.18. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi.

Sentetik polimerik hidrojeller, genellikle hidrofilik homopolimerler ya da kopolimerlerden oluşan kovalent ya da iyonik olarak çapraz bağlı üç-boyutlu şişebilen networklerdir (Mack, et al., 1987; Kost, et al., 1987; Park, et al., 1997). Orijinal polimerik hidrojel ağı ilk kez 1954'de Wichterle ve Lim tarafından geliştirilmiştir. Bu hidrojel kontakt lens yapımında kullanılan 2-(hidroksietil metakrilat) (HEMA) ve etilen dimetakrilat (EDMA)'ın bir kopolimeridir.

1.2.1. Hidrojel yüzeyleri

Bir jelin hidrojel olabilmesi için yapısında, -OH, -NH₂, -COOH, -COOR vb. gibi polar hidrofilik fonksiyonel grupları içermesi gerekir (Peppas and Mikos, 1986). Bu gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağları oluştururlar. Bağlı duruma geçen su ile çevrilen hidrofilik gruplardan dolayı jelin hacmi ve kütlesi artar ve jel şişmeye başlar. Bir jeldeki hidrofilik grupların fazlalığı şişmeyi daha da arttırır.

Şişmiş bir hidrojelde üç tür su bulunmaktadır (Roorda, et al., 1986).

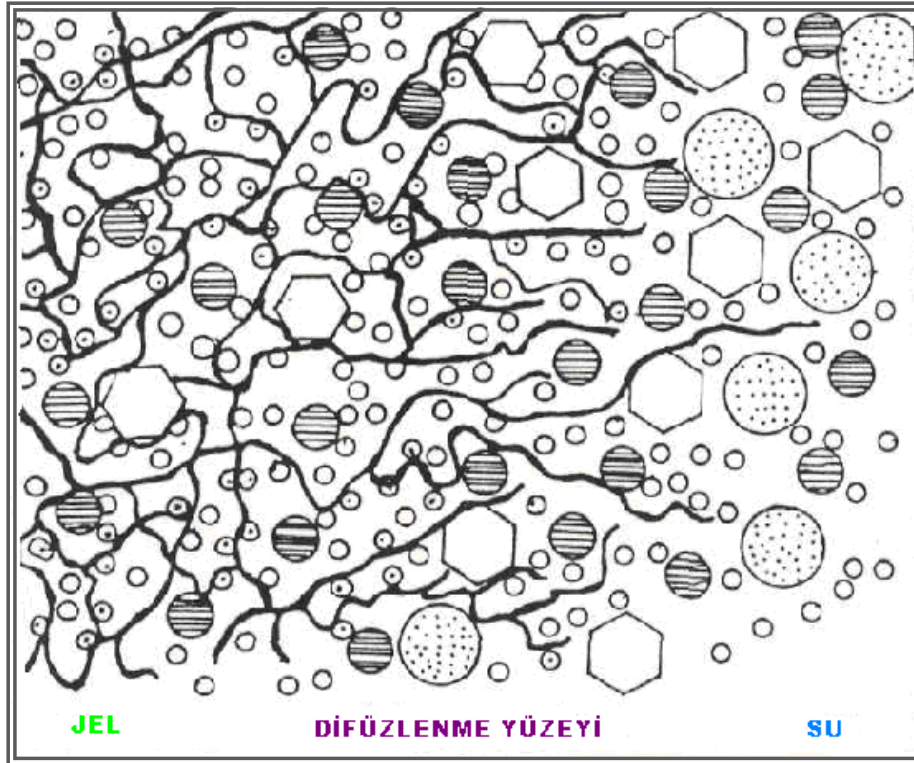
- i. Bağlı su: Polimerin polar grupları ile hidrojen bağlanması yapan sudur.
- ii. Ara yüzey suyu: Polimerin hidrofobik grubu çevresinde toplanan sudur. Bağlı su gibi sıkıca bağlı değildir.
- iii. Serbest ya da kütle su: Polimerin gözeneklerini dolduran bu su normal su gibi davranır ve polimerle etkileşmez.

Bir şişmiş hidrojin yüzey bölgesi, diğer çoğundan farklı davranış gösterir. Bu yüzey bölgesi; yüksek zincir hareketliliği, derişim gradiyenti, heterojen zincir uzunlukları, dipolar özellik ve değişik su yapısı ile karakterize edilir. Bu özellikler hidrojel yüzeylerinin analizi ve karakterizasyonunu zorlaştırır. Bir biyolojik ortamda bulunan hidrojel yüzeyinin karmaşık doğasını açıklamaya yarayan unsurlar Şekil 1.19'da sunulmuştur.

Bu unsurlar;

- i. Su yapısı ve sistemdeki kimyasal bileşenlerin etkileri gibi çevresel etkilere karşı yanıt vererek hidrojel zincirleri hareketlenir.
- ii. İyonlar, küçük mol kütleli organikler ve proteinler, jel içinde çözültide bir derişim gradienti oluştururlar.

Serbest su, polimer zincirine ve polimer moleküllerine bağlanır ve buz-benzeri bir yapı oluşturur. Su yapısı sistemdeki polimer zincirleri ya da diğer moleküller etkisiyle değişebilir (Ratner, 1986).



Şekil 1.19. Hidrojel yüzeyleri (Ratner, 1986).

1.2.2. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller hazırlama yöntemi, iyonik yük ve fiziksel özelliklerine bağlı olarak sınıflandırılabilirler. Hazırlama yöntemine göre, dört tür hidrojel mevcuttur:

- i.* homopolimer hidrojeller
- ii.* kopolimer hidrojeller
- iii.* çoklu polimer hidrojeller
- iv.* IPN (interpenetrating) hidrojeller

Homopolimer hidrojeller, tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır. Poli[2-(hidroksi etil metakrilat)] (PHEMA), poli(glisiril metakrilat), poli[3-(hidroksi propil metakrilat)] içeren poli(hidroksi alkil metakrilat)'lar bu tür hidrojellere verilebilecek örneklerdendir. Yumuşak kontak lens yapımı ve kontrollü ilaç salım aparatları gibi önemli uygulama alanları vardır (Hoffman, 2002). Kopolimer hidrojeller ise iki monomerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar, ancak monomerlerden biri hidrofilik yapıda olmalıdır. Çoklu polimer hidrojeller, iki ya da daha fazla sayıda monomerin reaksiyonu ile oluşurlar. IPN hidrojeller ise, çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşmaktadır. Örneğin, poli(etilen oksit) ve poli(akrilik asit)'ten hazırlanan IPN yapılar mevcuttur. Öncelikle, çapraz bağlı poli(etilen oksit) hazırlanır, daha sonra bu örgü akrilik asit, başlatıcı ve çapraz bağlayıcı içeren karışımda şişirilirken polimerizasyon da gerçekleşir.

Hidrojeller iyonik yüklerine göre ise, nötral, anyonik, katyonik ve amfolitik (her iki yüke de sahip) hidrojeller olarak sınıflandırılırlar.

Fiziksel yapılarına göre hidrojeller, amorf, yarı kristalin ve hidrojen bağlı yapılar olarak bulunabilirler. Amorf hidrojellerde makromolekül zincirleri gelişigüzel yerleşmiştir. Yarı-kristalin hidrojellerde ise, yapı içerisinde makromolekül zincirlerinin düzenli yerleştiği yoğun kısımlar mevcuttur. Üç boyutlu yapı, hidrojen bağlarıyla oluşmuş ise, üçüncü türdeki hidrojeller elde edilir (Peppas, 1987; Rossi, et al., 1991).

Homopolimerik hidrojieller

Homopolimer hidrojieller, biçimsel olarak tek tür bir monomerdan hazırlanan polimer “network”leri olarak tanımlanır (Young and Lovell, 1991). Bu hidrojieller, monomerin türüne ve polimerizasyon tekniğine bağlı olarak, çapraz bağlı ya da çapraz bağlı olmayan iskelet yapısında olabilirler.

Genellikle çapraz bağlı olan homopolimerler, ilaç salım aygıtlarında ve kontakt lensler gibi birçok önemli alanda uygulama alanı bulur. Çapraz bağlı homopolimerik hidrojiellerinin önemli bir kategorisi, poli(hidroksialkil metakrilatlar) poli[3-(hidroksipropil metakrilat) (PHPMA), poli(gliseril metakrilat) (PGMA) ve poli[2-(hidroksietil metakrilat)] (PHEMA)’ı içerir (Hoffman, 2002). PHEMA en çok çalışılan bütün sentetik hidrojel materyallerinde kullanılan hidrojieller arasındadır (Hsieh and Young, 1996; Lai, 1996).

Birçok araştırmacının ilgisini çeken çapraz bağlı olmayan bazı homopolimerler de vardır (Güner ve Kara, 1998; Lopérgolo, et al., 2003). Poli(N-vinil-2-pirolidon) (PNVP), poli(akrilamid) (PAAm), poli(etilen glikol) (PEG) ve poli(vinil alkol) (PVA) çapraz bağlı olmayan suda çözünebilen homopolimer sınıfıdır. PNVP, sudaki aşırı çözünürlüğü ve diğer birçok polar ve non-polar çözücülerdeki yeterli çözünürlüğü nedeniyle, biyomedikal alanında yararlı uygulamalara sahiptir (Lugão, et al., 2002; Güner ve Kara, 1998). PVA, PEG and PAAm zirai uygulamalarda yaygın olarak kullanılan polimerik materyallerdir (Azzam, 1980).

Kopolimerik hidrojieller

Kopolimerik hidrojel ağları, en az bir bileşenin hidrofilik yapıda olduğu, iki ya da daha çok farklı monomerik türden oluşan, zincir boyunca, random, blok, ardışık, konfigürasyonlarda düzenlenebilen polimerik ağlardır (Hiemenz, 1984; Jenkins and Loening, 1989). Kopolimerik hidrojel ağları, suda çözünmeyen, genellikle kovalent olarak ya da iyonik olarak çapraz bağlı yapılardır (Park, et al., 1993; Ratner and Hoffman, 1976). Uyumlu monomerlerin pek çok kombinasyonunu içeren poli(NVP-ko-

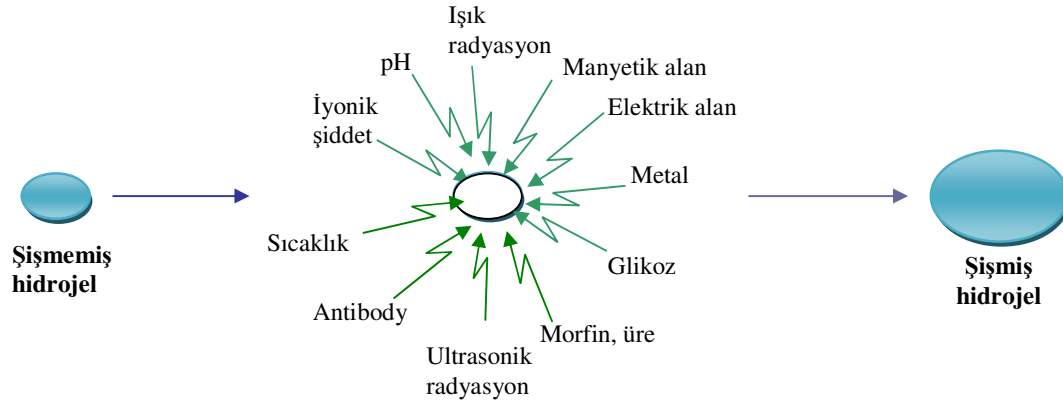
HEMA), poli(HEMA-ko-MMA) ve poli(HEMA-ko-AA) gibi önemli kopolimerik hidrojeller birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (Korsmeyer and Peppas, 1984). Planlanan potansiyel uygulamalar için hidrojel fonksiyonunu yerine getirmek üzere dizayn edilen kopolimerlerin arzu edilen özellikleri uyumlu monomerlerin bileşimine bağlıdır.

1.2.3. Uyarıya duyarlı “akıllı” hidrojeller

Polimerik malzemeler, çeşitli tıbbi uygulamalarda, biyolojik sistemin yerini alacak yapay sistemleri oluşturmak üzere yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu tür uygulamalarda kullanılacak polimerlerin, gerçek sistemlere benzer olarak, dış ortamdan gelebilecek uyarılara cevap verebilecek özelliklere sahip olması gerekmektedir. Hidrojellerin akıllı olarak nitelenmesinin nedeni, uyarıyı algılayıp, fiziksel ve kimyasal davranışlarında değişiklikler göstererek bu uyarıya cevap vermeleridir. Farklı uyarılar karşısında hidrojeller şişme davranışlarında, örgü yapılarında, geçirgenlik özelliklerinde veya mekanik dayanıklılıklarında değişiklikler gösterirler.

İlaç salımı çalışmalarında keşfedilen çeşitli uyarılar Şekil 1.20’de gösterilmiştir. Dıştan gelen (external) uyarılar farklı uyarı üretici cihazlar yardımıyla üretilirken içten gelen uyarılar (internal) ise vücut tarafından üretilir (Gupta, et al., 2002).

Birçok tersinir hidrojelin ilginç bir karakteristik özelliği vardır. Hidrojellerin ağ yapılarında değişimlere neden olan mekanizma tamamen tersinir olabilir. Bunun sonucunda da hidrojeller tetikleyici uyarı sonunda orijinal şekillerine geri dönerler.



Şekil 1.20. Uyarı-cevap hidrojellerinin şişme davranışı (Gupta, et al., 2002).

1.2.4. Faz geçişi

Uyarıya duyarlı hidrojeller, mikro yapılarında hidrofilitikten hidrofobluğa ani ve tersinir geçiş yapabilirler. Bu değişimler çevresel faktörlerin küçük değişimlere uğramasıyla gerçekleşir. Ancak polimer veya hidrojeldeki değişim, çözelti içinde çökme veya hidrojel boyutunun küçülerek absorpladığı suyu dışarı salması gibi makroskopik boyutta gerçekleşir. Bu makroskopik değişimler tersinirdir ve dış etki kalktığında, polimer önceki durumuna geri döner. Bu değişime neden olan etkiler değişiklik gösterse de; pH değişimi, zıt yüklü diğer bir polimerin eklenmesi, elektrik alan etkisi, sıcaklık ve/veya iyonik kuvvet değişimine bağlı olarak hidrojen bağları etkilerinin değişimi olabilir (Kabra, et al., 1998).

Bu tersinir değişim, belli bir uyarıcı aralığında yavaş yavaş olabildiği gibi, belli bir uyarıcı değerinde ani/keskin bir değişim şeklinde gözlenebilmektedir. Bu olay termodinamik olarak hacimsel faz geçişi "*Volume phase transition*" (VPT) olarak adlandırılmaktadır. Hacim-faz geçişi ile ilgili çalışmalar, 1968 yılında, Dusek ve Patterson tarafından ileri sürülen görüşlerle teorik olarak başlatılmıştır.

Bir sistem, fazları ile karakterize edilir. Faz diyagramı ve fazlar arası geçişler moleküller arası etkileşimler hakkında fikir verir. Bu nedenle jeldeki özelliklerin yanı sıra, faz ve faz geçişlerinin bilinmesi de önemlidir. Jelin faz geçişi göstermesi polimer ile ortam arasındaki etkileşimin doğasına, örneğin polimer-polimer etkileşimi ve polimerin konfigürasyonuna önemli oranda bağlıdır.

Makromoleküllerin yapılarının ve spesifik fonksiyonlarının belirlenmesinde ve bunların yorumlanmasında, biyolojik yapıları üzerinde dört temel etkileşim önemli rol oynar (Şekil 1.21). Bu etkileşimler, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler, Van der Waals etkileşimleri ve iyonik etkileşimlerdir. Jelin faz geçişi, polimerin şişmesi ile bunu karşılayan elastik kuvvetler arasında oluşan dengenin bir sonucudur. En önemli çekme kuvveti etkisi, polielektrolit jeller durumunda olduğu gibi zıt yüklü polimerler arasındaki elektrostatik etkileşimdir. Jele etki eden tüm bu ana kuvvetler faz geçişinin anlaşılmasında önemlidir (Qui, 2001; Hirokawa, et al., 1985; Tanaka, 1986).

<p><i>Van der Waals</i> Aseton-su karışımı içindeki PAAm jeli</p>	<p><i>Hidrofobik</i> Su içindeki PNIPAM jeli</p>
<p><i>Hidrojen Bağları</i> Su içindeki PAA/pAAmIPN</p>	<p><i>İyonik</i> Su içindeki “katyonik/anyonik” jel</p>

Şekil 1.21. Jellerin faz geçişini etkileyen dört ana etkileşim türü.

Van der Waals etkileşimine örnek olarak poliakrilamid (PAAm) jeli verilebilir. Kısmen hidrolizlenmiş PAAm jeli, aseton-su karışımında faz geçişi göstermektedir. Bu geçiş polimer-polimer etkileşimi yani Van der Waals kuvvetlerinden kaynaklanmaktadır. Faz geçişinin yeteri kadar büyük olabilmesi ve polimer-polimer

etkileşiminin ortaya çıkması için suya, zayıf ve polar olmayan bir çözücünün örneğin asetonun ilavesi yeterli olacaktır. Çözücü bileşimi yanında, sıcaklığın değiştirilmesiyle de faz geçişi gözlenir. Jel, yüksek sıcaklıkta büzülür ve düşük sıcaklıkta şişer (Tanaka, et al., 1980).

Hidrofobik etkileşimler; Hidrofobik polimer zincirlerinin yakınındaki su molekülleri yüksek derecede hidrojen bağlarıyla bağlanarak, “ice-berg” olarak adlandırılan ve su moleküllerinin buz içerisindeki yapısına benzer yapılar oluştururlar. İce-berg oluşumu, karışma entalpisini ve entropisini düşürdüğünden egzotermik bir süreçtir ve “hidrofobik etkileşim” olarak adlandırılır. Akrilamidin hidrofobik uç gruplarından daha hidrofobik uç gruplara sahip N-izopropilakrilamid (NIPAM) ile çalışan Hirotsu ve Hirokawa (Hirotsu, et al., 1987) aseton-su karışımı yerine saf suda da faz geçişine uğrayan poli(N-izopropilakrilamid), (PNIPAM), jelini bulmuşlardır. Jelin düşük sıcaklıkta şişmesi ve yüksek sıcaklıkta büzülmesinin nedeni Van der Waals etkileşimlerinin sebep olduğu faz geçişi olmayıp, jel ve su arasındaki hidrofobik etkileşimdir. PNIPAM ve benzeri hidrojellerin suda şişmesinin nedeni su ile yaptıkları hidrojen bağlarıdır (Walker and Vause, 1987). Su molekülleri şişmiş jeldeki polar olmayan merkezlerle hidrojen bağlanması oluşturamayıp yeni bir düzen oluşturmak zorunda kalırlar. Oluşan bu yeni yapının “clathrate-like” yapıda olduğu belirtilmektedir (Franks and Eagland, 1985). Hidrofobik etki olarak da adlandırılan bu ikinci oluşum (Tanford, 1973), karışma ile birlikte entropinin azalmasıyla ($-\Delta S$) sonuçlanır. Sıcaklığın yükselmesiyle, polimerin polar grupları ile su molekülleri arasında egzotermik hidrojen bağları oluşumundan daha baskın olan entropinin azalmasıyla, serbest enerji değişiminin (ΔG), pozitif olması sonucu PNIPAM durumunda olduğu gibi “lower critical solution temperature” (LCST) üzerindeki sıcaklıklarda polimer-su etkileşimlerinin yerini, polimer-polimer ve su-su etkileşimleri alması sonucu faz ayrışması gerçekleşir.

Hidrojen Bağlanması; Poli(akrilik asit) (PAA) veya kısmen nötralize edilmiş PAA, tuz çözeltilerinde düşük sıcaklıklarda faz ayrışmasına uğrar, ancak sıcaklığın yükselmesiyle homojen bir çözelti oluşur. Homojen çözeltinin oluşmaya başladığı sıcaklık “üst kritik çözelti sıcaklığı, upper critical solution temperature” (UCST) olarak

adlandırılır (Ikegami and Imai, 1962). Okana ve arkadaşları, (Okano, et al., 1992; Bae, et al., 1989) hidrofobik etkileşimler sonucu UCST davranışı gösteren bir jel sentezlemişlerdir. Jel her biri iç içe geçmiş iki farklı ağ yapı içeren polimer ağ yapısında (IPN) olup, PAA ve PAAM'den oluşmaktadır. Jel, suda düşük sıcaklıklarda büzülürken, sıcaklığın yükselmesiyle şişmektedir. 30 °C'de net bir şekilde gerçekleşen hacim değişimi için asıl etkinin hidrojen bağları olduğu ve iki polimer arasındaki doğal ikili etkileşimin sonucu olan fermuar "zipper" etkisi (Okano, et al., 1992) olduğu belirtilmektedir.

Elektrostatik etkileşimler; uzun mesafelerde etkili olan bir etkileşimdir ve ortamın dielektrik sabiti ile ters orantılıdır. Bu nedenle, genellikle, biyopolimerler için geçerli olan hidrofobik ortamda önem kazanırlar. Sentetik polimerler söz konusu olduğunda, kopolimerizasyon ve kısmi iyonlaşmayla polimer zincirlerinde pozitif veya negatif yükler oluşturularak güçlü bir etkileşim sağlanır. Yükler polimer zincirinde sabitleştirildiğinden bunların serbest hareketine izin verilmez, bu nedenle "*counter iyonlar*" elektriksel açıdan nötralliği sağlamak üzere polimer zincirine yakın olarak yerleşirler. Sonuçta jelin iç ve dış kısmı arasında *Donan potansiyeli* oluşur ve jel osmatik basıncı artar.

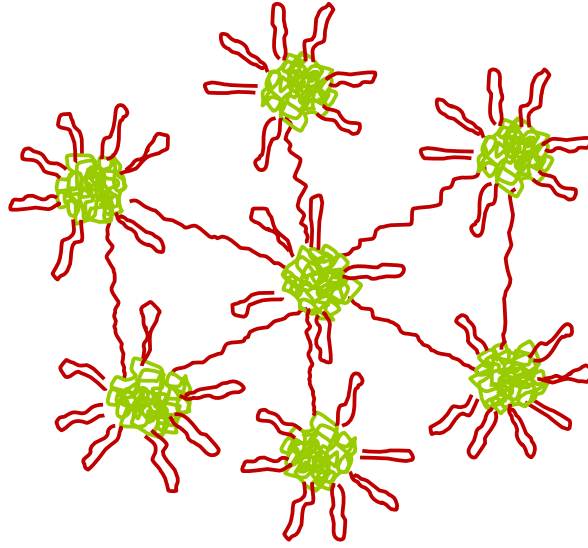
Elektrostatik etkileşimin diğer bir türü, hem katyonik hem de anyonik grup içeren, poliamfolitler olarak adlandırılan polimerlerde gözlenir. Bu polimerler hem pozitif hem de negatif yüklenebilirler. Aralarındaki mesafe az olduğunda birbirlerini iterler, ancak mesafe arttıkça birbirlerini çekmeye başlarlar. Myoga ve Katayama (Tanaka, 1992) nötr pH'da büzülen, düşük ve yüksek pH'larda şişen bir poliamfolitik jel sentezlemişlerdir. Bu durum, nötr pH'larda hem anyonların hem de katyonların iyonlaşıp, iyonize olmuş uç grupların birbirlerini iterek jelin büzülmesine neden olması ile açıklanmaktadır. Düşük ve yüksek pH'larda ise sadece bir cins iyon grubu diğer cins iyonlaşmadan kalırken iyonlaşır ve birbirini itecek (birbiri ile etkileşecek) aynı yüklü grupların oluşmasına bağlı olarak jel şişer. Hacim değişimi dereceli ve sürekli olur.

1.2.5. Uyarıya duyarlı (stimuli-responsive) blok kopolimer jeller

Blok kopolimer jeller, kimyasal olarak çapraz bağlı değildir; bunun yerine polimer zincirleri arasında fiziksel jellerin oluşumuna neden olan elektrostatik ya da hidrofobik etkileşimler vardır. Blok kopolimer jellerin kimyasal olarak çapraz bağlı jellere göre avantajları vardır; jel tersinirdir ve elastin-mimetik polipeptid sıcaklık duyarlı jeller gibi iyi oluşturulmuş jel yapılarında kullanılırlar (Wright and Conticello, 2002).

Blok kopolimer jellerin cevaplama özellikleri üzerinde son on yıldır yoğun olarak çalışılmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğu, termal olarak duyarlı blok kopolimerleri üzerine olup, son zamanlarda pH duyarlı blok kopolimer jeller üzerine de artan ilgi söz konusudur (Ma, et al., 2003; Kops, et al., 2002; Anderson, et al., 2003).

“**A**”, değişen çözünürlükte “stimuli-responsive blok” ve “**B**” çözünür bir blok (kullanılan şartlar altında) olmak üzere, **ABA** triblok kopolimerlerden eşdeğer **AB** diblok kopolimerlere göre daha iyi performans beklenir. Bu durum, A bloğunun çevre koşullarında, uygun bir değişikliği takiben, desolvate olmasıyla network oluşum olasılığının artmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 1.22). İki A bloğu, uzaysal-ayrılmış mikroalanlar içinde; etkin olarak fiziksel çapraz bağlar oluşturarak birleştirilmiş olabilir. Bu misellar köprülenme mekanizması, oldukça kararlı, üç boyutlu yapıya yol açabilir.



Şekil 1.22. ABA triblok kopolimer jelin grafiksel gösterimi. Çözünmez mikroalanlar oluşturan A bloğu (—) çözünen B blok (—) lar ile birbirine bağlanmıştır.

1.2.5.1. Sıcaklık duyarlı hidrojeller ve uygulamaları

Sıcaklık, jellerin faz davranışını etkileyen önemli etkilerden biridir. Sulu çözeltilerinde, “bulanıklık noktası” (CP; cloud point) veya “en düşük kritik çözünme sıcaklığı” (LCST; lower critical solubility temperature) gösteren çok sayıda polimer mevcuttur. Suda çözünebilen-çözünmeyen bu polimerlerin ortak özelliklerinden biri, her birinin hidrofilik ve hidrofobik grupları arasında bir dengenin var oluşudur. Eğer sıcaklık duyarlı polimerin hidrofilik içeriği artırılırsa LCST yükselecek, azaltılırsa LCST düşecektir (Hoffman, 1995). Sıcaklık değişimi ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki dengenin değişmesiyle hidrojelleri oluşturan hidrofilik ve hidrofobik grupların su ile etkileşimi sıcaklığa bağlı olarak hacim-faz değişmelerine sebep olmaktadır. Bu hidrojellerin genel özelliği; metil, etil ve propil grupları gibi hidrofobik grupların varlığıdır.

Çoğu hidrofobik polimer organik çözücülerde, artan sıcaklıklarda artan çözünürlük sergiler. Klasik bir örnek, 35 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda çözünen, fakat bu sıcaklıktan daha düşük sıcaklıklarda çözünmeyen polistirenin sikloheksandaki çözeltilisidir.

Bununla birlikte, tersinir sıcaklık çözünürlüğü sıklıkla sulu çözeltilerde, iyonik olmayan suda çözünebilir polimerler tarafından sergilenir. Daha düşük sıcaklıklarda hidrojen bağı oluşumu, polimer zincirlerinin suda çözünebilmesine yol açar; daha yüksek sıcaklıklarda hidrojen bağı bozulur, çünkü hidrofobik etkileşimler, daha çok baskın olur ve polimer, kendi “bulanıklaşma” noktasında çöker. Kalıcı/çok iyi hidrofilik blok(lar) ve bir ya da daha çok sıcaklığa duyarlı blok içeren blok kopolimerlerde, son söylenen zincirler, LCST üzerine çıktığında büzülür, oluşan mikroskopik hidrofobik alanlar solvate olmuş zincirlerle çevrilidir. Genellikle, polimer zincirleri daha çok hidrofobik oldukça LCST değerleri daha düşük olur (Qui, 2001).

Üzerinde en çok çalışma yapılmış sıcaklık-duyarlı polimer, poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) olup, bu PNIPAM jelindeki, hacim-faz geçişi ilk olarak Hirokawa ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Hirokawa and Tanaka, 1984). Yakın bir zamanda Ito ve arkadaşları hidrofobik polimerler kullanarak artan sıcaklıkla büzüşen çeşitli jelleri sentezlemişlerdir (Ito, 1989). Bu çalışmalar, istenilen faz geçiş sıcaklığına sahip jellerin üretiminin mümkün olabileceğini göstermiştir. Ayrıca azalan sıcaklığın yanı sıra artan sıcaklıkla da şişebilecek polimerik jeller geliştirilmektedir. Geliştirilen sıcaklık duyarlı jeller çeşitli ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Serres, et al., 1996; Vakkalanka and Peppas, 1996).

Wada ve arkadaşları (Wada, et al., 1993) NIPAM'ın, N-3-dimetilaminopropilakrilamid ve sodyum-2-akrilamido-2-metilpropansulfonat (NaAMPS) ile kopolimerizasyonu ile sıcaklığa duyarlı kopolimer jeller elde etmişlerdir. Yuk ve arkadaşları ise (Yuk, et al., 1997), LCST değerleri sırasıyla 50 ve 80 °C olan poli(N,N-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMA) ve poli(etilakrilamid) (PEAAm) polimerlerinin monomerlerinden, N,N-dimetilaminoetil metakrilat (DMA) ile etilakrilamid (EAAm) arasındaki hidrojen bağı nedeniyle sağlanan hidrofilik yapının artışından dolayı, LCST'si 54 °C olan P(DMA-PEAAm) kopolimerini hazırladıklarını belirtmişlerdir.

Armes ve arkadaşları, sıcaklığa duyarlı jelleşme çalışmaları yapmışlar ve bu çalışmalarında ABA tipi triblok kopolimer kullanmışlardır. Kullanılan monomerler; B

blok için 2-(metakriloiloksietil fosforilkolin) (MPC), A blok için 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA), 2-(hidroksietil metakrilat) (HEMA) yada N-izopropilakrilamid (NIPAM)'dir (Li, et al., 2005). 32 °C'nin altındaki sıcaklıklarda moleküler olarak çözünmekte olan PNIPAM-PMPC-PNIPAM triblok kopolimerler 32 °C üstü sıcaklıklarda PNIPAM bloklarının dehidratasyonu ile jel oluşturmaktadır. Bu jellerin doku mühendisliğinde kıkırdak yenileme gibi uygulamalarda ve hücre iyileştirmeleri için biyouyumlu bir matrix içinde hücrelerin enjeksiyonla aktarımı gibi uygulamalarda yer bulabileceğini iddia etmektedirler.

Bir başka çalışmada ise Wang ve arkadaşları tarafından yüksek sıcaklıklarda hidrofobik davranan A blok olarak poli(propilen oksit) (PPO), hidrofilik blok olarak ise poli(etilenoksit) (PEO)'in kullanıldığı PPO-PEO-PPO ve PEO-PPO-PEO triblok kopolimerlerinin sıcaklıkla tersinir miselleşme ve jelleşme davranışı üzerine etkileri çalışılmış ve düşük sıcaklıklarda tüm bloklar hidrofilik olduğundan suda unimer olarak çözünme gözlenirken, yüksek sıcaklıklarda PPO blokların dehidratasyonu ile miseller ve hidrojel elde edilmiştir (Wang, et al., 2005).

Sıcaklık duyarlı jellerin sentezinde kullanılan 3 farklı tipte blok kopolimer vardır. Çizelge 1.2 son on yıl içinde rapor edilen farklı tipteki blok kopolimerlerin bir özetini vermektedir.

PEO ve PPO'den oluşturulan blok kopolimerlerin belli başlı tipleri tersinir sıcaklık duyarlılığına sahiptir. Vücut sıcaklığına yakın LCST'ye sahip olmalarından dolayı, vücut sıcaklığındaki sol-jel faz dönüşümüne dayanan kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ticari olarak Pluronic (veya Poloxemers) isimleri altında çok sayıda PEO/PPO blok kopolimerleri mevcuttur. Sıcaklık duyarlı polimerler, bir yüzeye kaplama şeklinde, çözünebilir yapıda veya çapraz bağlı hidrojel yapısında kullanılabilirler.

Çizelge 1.2. Son on yıl içerisinde rapor edilmiş olan sıcaklığa duyarlı bazı blok kopolimerler.

Blok Kopolimer Tipi	Çözücü Tipi	Referanslar
Poli(etilen oksit)/poli(propilen oksit)	Sulu	Yu, et al., 1992; Park, et al., 2002.
Poli(etilen oksit)/poli(butilen oksit)	Sulu	Yang, et al.,1996; Kelarakis,et al.,2000
Poli(etilen oksit)/poli(R/L-laktik asit-ko-glikolik asit)	Sulu	Tanodekaew , et al., 1997; Shim, et al., 2002
Poli(etilen oksit)/poly(propylene fumarate)	Sulu	Behraves, et al., 2002
Poli(etilen oksit)/poly(propylene sulfide)	Sulu	Napoli, et al., 2002
Poli(etilen oksit)/poly(ϵ -caprolactone)	Sulu	Martini, et al., 1994
α -helical/random-coil amino asit sequences	Sulu	Petka, 2000
Poli(stiren)/poli(etilen-ko-bütülen)	Organik	Quintana, et al., 1996;1997;1998 Hernaes, et al., 2001
Poli(stiren)/poli(izopiren)	Organik	Visscher and Mijnlief, 1991;Laurer, 1999;Sato, et al, 2000;Vega, et al, 2001
Poli(stiren)/poli(bütadien)	Organik	Yu, et al, 1997
Poli(metil metakrilat)/poli(bütül akrilat)	Organik	Flanigan, 1999
Poli(metil metakrilat)/poli(bütadien)	Organik	Yu, et al, 1996; Yu and Jerome, 1996
Poli(N,N-dimetilakrilamid)/poli(etilen oksit)-perfluorokarbon	Organik	Da and Hogen-Esch, 2003
PDMA-PMEMA	Sulu	Bütün, 1999
PDMA-PDEA	Sulu	Bütün, 2001 a
PDMA-PDPA	Sulu	Bütün, 2001 c

Sugiyama (Sugiyama, 1997), sıcaklığa duyarlılık göstermeyen N-2-hidroksipropilmetakrilamid (HPMA) monomerinin, belirli oranda alkil metakrilatlarla oluşturduğu kopolimerlerinin sıcaklık değişimine tepki verdiğini bulmuştur.

Su tutma/bırakma olayı difüzyon kontrollü olduğu için, jelin boyutu cevap hızını etkilemektedir. Çoğu çapraz bağlı polimer için 1U -10 cm /s değerinde olan difüzyon katsayısını 100 katı kadar arttırmak kolay olmadığından, jel boyutunun küçültülmesi çabuk cevap için en iyi çözümdür (Hirose and Shibayama, 1998). Sıcaklığa duyarlı hidrojellerde jelin mikrojel olması durumunda sıcaklığın yükseltilmesiyle büzülme saniyeler içinde gerçekleşirken, jelin makrojel olması durumunda bu süre daha uzundur. Sürenin uzaması ise sıcaklıkla büzülen dış yüzeyin iç taraftan gelen suyun geçişini engellemesinden kaynaklanmaktadır (Zhang and Zhou, 2002).

Bir jelin hem şişme derecesi hem de LCST değeri polimeri oluşturan monomerlerin hidrofobik/hidrofilik yapısı ve miktarları dışında, monomerdeki yan gruplardan da etkilenmektedir. Seker ve Ellis (Seker and Ellis, 1998), yüksek karbon sayılı, zincirsel ve dallanmış (metil, etil, izopropil, *n*-propil) alkil grubu içeren N-sübstütie akrilamid hidrojellerinin kimyasal yapısı ve şişme davranışı arasındaki bağıntıyı incelemiş ve LCST değerini etkileyen diğer bir parametrenin dinamik hacim olduğunu belirtmiştir.

1.2.5.2. pH'a duyarlı hidrojeller ve uygulamaları

Akıllı jellerin diğer çarpıcı bir grubunu da pH'a-duyarlı jeller oluşturur. Bunlar, pH değişimiyle jelin özelliklerinin değiştiği ve pH'a bağlı şişme davranışının gözlemlendiği iyonik ağ yapılarıdır. İyonik ağ şeklindeki bu yapılar, zincirlerine takılı, pH değişimine karşı iyonlaşmayı ve böylelikle jelin özelliklerini değiştiren, karboksilik asit ve primer aminler gibi pendant asidik veya bazik gruplar veya sülfonik asit ve quaterner amonyum tuzları gibi asidik ve bazik gruplar içerirler. Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda bu gruplar iyonlaşarak jelde sabit elektriksel yük (pozitif ya da negatif) oluştururlar ve bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapıya çözücü (örneğin su) girişi artarak yapı şişer veya büzülür. Bunun sonucunda da ilaç salımını kontrol eder (Chaterji, 2007).

Araştırılan ilk iyonik hidrojel arasında akrilik asit ve metakrilik asit bazlı jeller vardır. Bu jellerin denge şişme derecesinin pH değişimine duyarlı olduğu gözlenmiş ve genellikle çözeltinin pH'ı yükseltildiğinde jellerin şişmesinin arttığı görülmüştür. Polielektrolit jellerin şişme ile özelliklerini değiştirmesi gerçeği, bunların kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılması avantajını getirmiştir.

Zayıf asidik ve bazik gruplar içeren polimerler, pH duyarlı olabilir: Zayıf poliasitler, (poli[(sodyum 4-vinilbenzoat)] (PNaVBA) ve poli[(metakrilik asit) (PMAA)) yüksek pH'larda çözündüğünde oldukça çözünür olma eğilimindedir. Benzer şekilde, zayıf polibazlar, (örneğin; poli[2-(diethylamino)etil metakrilat] (PDEA) ve poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat] (PDPA)) düşük pH'larda protonlandığında daha çok çözünmektedir. Böyle polimerler, bu nedenle bir pH aralığında, var olan iyonik grupların sayısına ve tipine bağlı olarak polimer iskeletinin yapısına ve hidrofobikliğine bağlı olarak pH-uyumlu çözünürlük gösterirler.

pH duyarlı jeller, fizyolojik pH'dan daha düşük ya da daha yüksek pH'larda biyokimyasal olarak aktif türlerin çözeltilerinin hazırlanmasıyla kullanılırlar ve enjeksiyondan hemen sonra jel oluştururlar. Bu olay, dağılım sistemlerinin istilacı cerrahi implantasyonuna tercih edilmektedir ve transdermal yollar gibi istilacı olmayan dağılım sistemlerine göre de avantajlara sahiptir (Anderson, et al., 2003).

Vücut içindeki pH'ın lokal farklılıklarının olduğu bilinmektedir. Belli bir pH aralığında duyarlı olan jeller vücudun spesifik bölgelerinde biyomedikal olarak aktif bileşiklerin dağılmasında kullanılır. Midenin düşük pH'ı çoğu ilacın ağız yolu ile alımı için bir bariyer konumundadır; bir pH duyarlı jel, ilacı düşük pH'da içinde tutar, bağırsakların nötral pH'ında salınımını sağlar (Lowman, et al., 1999). Tersine ağızın nötre yakın pH'ında bütünlüğünü sürdüren, midenin düşük pH'ında büzülen, pH duyarlı jeller ağız içinde kötü tatlı ilaçların salınımını önler (Qui and Park, 2001). Mide ve kan gibi belli organların ve vücut sıvılarının pH'ı belli şartlara karşılık olarak değişebilir. Örneğin, kan pH'ı, diabetik hipergliseminin başlangıcı esnasında değişir. Kan glikoz seviyesinin yükselmesi, kanda glukonik asit miktarını artırır ve pH'ını düşürür. Bu düşük pH'da insülinin salınımını harekete geçiren jeller, sadece ilacın ihtiyaç

duyulduğunda salınımında kullanılırlar, böylece aşırı doz aşımı ile ilişkili problemler önlenir (Imanishi and Ito, 1995).

1.2.6. Hidrojellerde şişmeyi etkileyen faktörler

Hidrojellerin şişmesini etkileyen en önemli faktör çapraz bağlanma oranıdır. Bu oran çapraz bağlayıcı ajan molünün, polimerin tekrarlanan (repeating) birimlerinin molüne oranı olarak tanımlanır. Yüksek derecede çapraz bağlanmış hidrojeller daha sıkı bir yapıya sahiptir ve daha az şişerler. Çapraz bağlanma polimer zincirinin hareket yeteneğini engeller, böylece şişme oranı düşer.

Polimerin kimyasal yapısı da hidrojellerin şişme oranını etkileyebilir. Hidrofilik gruplar içeren hidrojeller, hidrofobik grup içerenlere göre daha yüksek derecede şişerler.

Çevresel etkilere duyarlı hidrojellerde şişme, bazı spesifik uyarınlardan etkilenir. Örneğin; sıcaklık-duyarlı hidrojeller, şişme ortamının sıcaklık değişimine; pH-duyarlı hidrojeller pH'a bağlı olarak şişebilir. Bunun gibi daha birçok uyarı çeşitinden etkilenen çevre-duyarlı hidrojeller mevcuttur (Coşkun, 2003).

pH duyarlı hidrojellerin denge şişmesini etkileyen ana faktörler; iyonik monomerin yükü, iyonlaşabilen grubun pK_a 'sı, iyonlaşma derecesi, ağıdaki iyonlaşabilen monomer konsantrasyonu, şişme çözeltilisinin bileşimi ve iyonik gücüdür. İyonik monomerin yükü, jelin pH duyarlılığını etkiler. Bir asidik hidrojel, yüksek pH'da iyonlaşır ve düşük pH'da iyonlaşmaz. Bu yüzden denge şişme derecesi, jelin iyonlaştığı yüksek pH'da artar. Bir katyonik/bazik hidrojel, şişmenin pH'a bağımlılığını ters yönde etkiler.

1.3. Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Son yıllarda, vücudun belirli bölgelerine etkin maddeyi bırakabilen ya da uzun süreli ilaç salım hızını kontrol edebilen salım sistemlerinin düşü kurulmasına karşın, ancak son zamanlarda bu tür sistemlerin geliştirilebilmesi mümkün olmuş, kısa zaman içerisinde de bu yeni ilaç taşıyıcı sistemler tıp ve eczacılık dallarında yaygınlaşmıştır.

Çeşitli biyoteknolojik uygulamalarda giderek artan bir önem kazanan “*kontrollü salım sistemleri*” ilaçlar ve biyolojik ajanlar, antijenler, enzimler gibi diğer aktif ajanları istenilen hız ve periyotlarla hedeflenen bölgelere salabilen sistemlerdir. Kontrollü salım sağlayan polimerik sistemlere ilginin son yıllarda giderek artmasına sebep olarak, genel doz salım problemlerinin yanı sıra, yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınmasının 10 yıldan daha uzun bir süre gerektirmesi gösterilebilir. Bu nedenle ilaç firmaları yeni bir ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçlarının kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yönelik kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedirler (Zhang, et al., 2005; Qui, 2001).

Her ilacın *terapötik aralığı* denilen minimum ve maksimum kan derişimi aralığını tanımlayan bir aralık vardır. İlaç maksimum kan derişiminin üzerinde toksik etki gösterirken, minimum kan derişiminin altında ise ilaç etkisi yetersiz olmaktadır. Klasik ilaç şekilleri etken maddeyi aniden salıveren sistemlerdir. Bu ilaç şekilleri kısa zamanda maksimum kan derişimi düzeyine ulaşır ve hemen plazma düzeyine düşmeye başlar. Düzenli bir dozlama aralığı ile ilacın uygulanması sırasında sürekli olarak terapötik aralıkta kalması sağlanmaya çalışılır. Ancak klasik ilaç şekillerinde her doz uygulanması ile kan derişiminde dalgalanmalar oluşur. Bu dalgalanmaların giderilmesi için etken maddenin hazırlanan ilaç şekillerinden serbestleşme hızının yavaşlatılmasına çalışılmıştır (Dursun, 2005).

Kontrollü salım yapan sistemlerin uygulamaları artık birçok alana yayılmıştır. Örnek olarak tıp, tarım, besin ve temizlik maddesi alanları verilebilir. Günümüzde klinik tedavide de kullanılan çeşitli kontrollü salım yapan sistemler geliştirilmiştir. Bir gün veya daha uzun süre etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum

kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi birçok uygulamada başarıyla kullanılmaktadır.

Kontrollü salım sistemlerinin geleceği protein kimyasının ve hücre biyolojisinin prensiplerinin yeterli derecede aydınlatılmasının yanı sıra değişik fonksiyonları olan polimerlerin geliştirilmesine de bağlıdır.

1.3.1. İlaçların polimer/lipit sistemlerinden salım mekanizmaları

Difüzyon kontrollü sistemler: Rezervuar ya da zar kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım cihazları ilacın ince bir polimerik zar (membran) ile çevrelendiği bir çekirdek görünümündedir. İlaç salımı zardan difüzyonla gerçekleşir. Bu sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Ocusert® adıyla bilinen ürün glokom hastalığının (körlüğe neden olan bir göz hastalığı) tedavisinde kullanılmak üzere pilokorpin isimli bir ilacı salan rezervuar sistemden ibarettir. Gözün alt boşluğuna yerleştirilerek kullanılan Ocusert® uzun süreli olarak sabit hızda pilokorpin salar. Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra deri üzerine yapıştırılarak da kullanılmaktadırlar (Lin, 2006).

Su-geçiş kontrollü sistemler: İlaç salım hızının suyun cihaz içine girişiyle kontrol edildiği sistemlerdir. Bu tür cihazlar ozmotik ya da şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilir. Ozmotik cihazda ilaç lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır, sistemi çevreleyen yarı geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir. Ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su ilacın yarattığı ozmos nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ile dışarı pompalanır. Şişebilen cihazlarda ise ilaç kuru haldeyken camsı görünüme sahip hidrofilik bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde su matriksi şişer ve ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır. Şuana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur; bunlardan biri Osmed® olarak bilinen yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda ve 0,6 cm çapında bir kapsül şeklinde olup hayvan

dokusuna yerleştirilerek seçilen bir ilacı kontrollü hızlarda salar. Oros® olarak adlandırılan ikinci tip cihaz ise, ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisinde sıkıştırıp yarı geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerli bir çıkış deliği açarak hazırlamıştır.

Kimyasal kontrollü sistemler: Kontrollü ilaç salım sistemlerinin bu türünde, ilaç polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Bu cihaz, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun belirli bölgesine hedeflenerek kullanılır. İlaç salımı kovalent bağların kimyasal ya da enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir. İlaçların suda çözünebilecek kimyasal bağlarla bağlanması, ilaçları dokuya hedefleme ve bağışıklık eksikliğinin azaltılması gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin, adenozin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler polietilen glikola (PEG) bağlanarak hem biyolojik yarı ömürleri azaltılmış hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Bu cihazlar akut lösemi ve ADA eksikliği ile ilgili bağışıklık sistemi hastalıkları için yeni tedaviler sunar. Polimerin ilaç konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya hedeflendiği uygulamalarda, ilaçlar böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen suda çözünebilir biyoyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincirden kopar. Bu yaklaşım çok sayıda kanser kemoterapisinde kullanılmakta ve pasif hedefleme olarak adlandırılmaktadır.

İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi, polimerik ilaç konjugantının dokudaki yüzey almaçları tarafından tanınacak bir moleküle birleştirilmesiyle sağlanır. Vücut içerisinde bozularak zarsız küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı biyobozunan sistemler rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler. En büyük fark, ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyobozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir ya da salım bittikten sonra polimer bozularak vücuttan uzaklaşır. Biyobozunur sistemlerin en önemli avantajı uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışıdır.

Ayarlanabilen sistemler: Ayarlanmış sistemler dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki grupta incelenir. Mekanik pompalar

dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanıdır ve rezervuar bir sistemden bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler bunlara örnek gösterilebilir. Dışarıda ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanı sıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Kendi kendine ayarlanabilen sistemler ise “*substrat-duyarlı*” ya da “*çevre-duyarlı*” olarak tasarlanabilir. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan, ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik ajan olan naltrexone salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımı gerçekleştirirler. Sistem tasarımı “*akıllı polimerler*” olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirirler. Sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği poli(N-izopropil akrilamit) bazlı sığağa duyarlı ilaçların sentezlenmesiyle gösterilmiştir. pH-duyarlı polimerler ise mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH’ında (pH<2,0) büzüşen jeller, bağırsaklarda (pH>7,0) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamada ise, düşük pH’da şişebilen polimerlerden tadı kötü ilaçların salımı gerçekleştirilmiştir. Ağızın nötral pH’ında (pH=7,0) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır.

1.3.2. Kontrollü salım sistemlerinin tıp alanındaki uygulamalarının ilaç şekillerine üstünlükleri (Longer, 1985; Ritschel, 1989; Robinson, et al., 1987).

i) Etkin Maddenin Plazma Düzeyinin Belirlenen Süre Sabit Kalması

Alışılmış dozaj şekillerinde ilacın plazma düzeyine etkili dozda tutabilmek için ilacın sıklıkla alınması gerekmektedir. Örneğin alışılmış dozaj şekli alındıktan bir süre

sonra etkin maddenin plazma konsantrasyonu yükselmeye başlar ve kısa bir süre sonra konsantrasyon düşer ve yeni bir doz alınması gerekir. Kontrollü salım sistemlerinde belirli bir doz alındıktan sonra etkin madde plazma düzeyi istenilen süre sabit kalır ve hasta sık ilaç almaktan kurtulur.

ii) In Vivo Yarılanma Ömrü Kısa Olan Etkin Maddelerin Parçalanmasının Önlenmesi ve Yarılanma Ömrünün Uzaması

Kontrollü salım sistemi ile verilen etkin madde kapalı bir sistem içinde olduğu için bulunduğu ortam koşullarından etkilenmez. Kontrollü salım sistemleri bir bilgisayar gibi önceden programlanan hız ve düzeyde salım yaparlar ve ortam şartlarından etkilenmezler. Bu durum hastalar arası farklılıkları en aza indirir. Oysa alışılmış dozaj şekilleri ortam şartlarından etkilenir.

iii) Kontrollü Salım Sistemlerinin Hedeflendirilebilmesi

Etkin madde, tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye gönderilebilmektedir. Bugün henüz hedeflemede istenilen noktaya gelinememiş olsa da başarılı sonuçlar alınmıştır.

iv) Hastaların Yaşam Kalitesini Arttırması

Tedavi sırasında etkin maddenin yan ve toksik etkilerinin görülmemesi, sık sık ilaç alımına gereksinim duyulmaması hastaya ve hasta bakımı yapan kişilere büyük kolaylık sağlar.

1.3.3. Kontrollü salım sistemlerinin sakıncaları

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin yararları yanısıra bazı sakıncaları da vardır. Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri

polimerlerle ayarlanır. Kullanılış yoluna, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma ihtimali vardır. İmalat sırasında veya sonra oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar sistem vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın durdurulamamasına neden olurlar.

Her ilacın kontrollü salım sistemi hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Yarılanma ömrü çok kısa olan ilaçlar için uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır.

Kontrollü ilaç salımının yararları; tedavi edici oranda ilaç düzeyinin sürekli korunması, salımın belirli hücre tipi ya da dokuya hedeflenebilmesi nedeniyle zararlı etkilerin azaltılması, gerek duyulan ilaç miktarının azaltılabilmesi, önerilen ilaç rejimine hastanın uyumunu geliştirecek şekilde dozaj miktarının azaltılabilmesi, kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar için ilaç yönteminin kolaylaştırılmasıdır. Ancak, yine de bu tür sistemler geliştirilirken ilacı taşıyan malzemelerin ya da bozunma ürünlerinin toksisitesi, hızlı ilaç salımı gibi diğer güvenlik hususları, sistemin kendisinden ya da vücuda yerleşiminden kaynaklanan rahatsızlık, ilaç taşıyıcı malzemeler ya da üretim süreci nedeniyle sistem maliyetinin artışı gibi noktalar göz önünde bulundurulmalıdır (Kabaş, 2006; Kocaman, 2002).

1.3.4. Hidrojel-bazlı şişme kontrollü ilaç salım sistemleri

Polimer bilimciler tarafından son zamanlarda, polimerik kontrollü ilaç salım sistemlerinin sentezi ve karakterizasyonu büyük ilgi çekmektedir. Bu kontrollü ilaç salım sistemleri arasında, sıcaklık, pH ve tuz konsantrasyonu gibi çevresel etkilere duyarlılık göstererek faz değişimine uğrayan hidrojeller üzerine ilaç aktarımı ve doku

mühendisliği alanındaki geniş uygulama imkânları nedeniyle artan bir ilgi söz konusudur (Park, et al., 1993; Ratner and Hoffman, 1976; Peppas and Mikos, 1986). Uyarıyı algılayıp, fiziksel ve kimyasal davranışlarında değişiklikler göstererek bu uyarıya cevap vermelerinden dolayı bu hidrojellere “akıllı” ya da “smart” adı verilmektedir (Jeong and Gutowska, 2002; Kikuchi and Okano, 2002). Smart polimerler ya da hidrojeller kişisel bakım ürünlerinde ve boyalarda yardımcı kalınlaştırıcı, çevresel uygulamalarda kirlilik giderici misellar sistemler olarak pek çok diğer kullanım alanına da sahiptir. Bu polimerler ayrıca kirli su arıtımı için adsorbentlerde ve flokulantlarda, sürfaktantlar olarak heterojen polimerleşmelerde, zenginleştirici olarak yağ eldesinde, metallerin konsantre edilmesi ve ekstraksiyonunda, hidrodinamik yalıtımın düşürülmesinde, soillerin yapı oluşturucuları olarak, süper absorbans sağlamada ve mikro-nanoteknolojide ve diğer pek çok uygulamalarda kullanılmaktadırlar. “Smart” hidrojeller mikrosensörlerde ve mikroaktuatörlerde uygulama alanı bulabilecek niteliktedir. Şu anda hâlihazırda, boya endüstrisinde çok sınırlı sayıda yardımcı kalınlaştırıcılar elverişli olarak kullanılabilir.

Hidrojeller eşsiz karakteristik özelliklerinden dolayı polimer-bazlı kontrollü ilaç salım teknolojilerinde yeri doldurulamaz malzemelerdir. Şişme-kontrollü ilaç salımı ile birlikte hidrojeller uyarı-cevap değişimleri göstererek de ilaç salımı gerçekleştirirler. Hidrojeller, ilacı zararlı çevrelerden örneğin midedeki düşük pH ve enzimlerden koruyabilirler. Çevresel uyarılara cevap olarak jel yapısını değiştirir ve böylece ilaç salınımını da kontrol edebilir.

Hidrojeller, akıllı ilaç salım sistemlerinin gelişiminde geniş olarak kullanılır. Diğer sentetik biyomalzemelere kıyasla hidrojeller fiziksel özellikleri bakımından canlı dokulara çok benzer. Çünkü hidrojeller diğerlerine göre nispeten yüksek su içeriğine, yumuşak ve kauçuğumsu yapıya sahiptir. Hidrojeller düşük ara yüzey gerilimine sahip olmalarından ötürü vücut sıvılarından proteinleri adsorplamada minimum eğilim gösterirler. Buna ilaveten, değişik boyutlardaki moleküllerin hidrojellerin içine ve dışına kolaylıkla difüze olabilmesi kuru veya şişmiş haldeki bu polimerik örgülerin ilaç salım sistemlerinde kullanımını mümkün kılar (Qui, 2001; Iddon, 2003; Demirkol, 2006).

Birçok araştırma, ilaç salımı konusunda tekli (single) uyarı-cevap hidrojellerine yönelmiştir. Ancak birden fazla fizyolojik uyarının olduğu patolojik durumlarda bu avantajlı olmayabilir. Bu durumda ilaç salımı için çiftli (dual) uyarı-cevap biyobozunur hidrojeli olan jelatin ve dekstranın IPN yapısı önerilir.

Çevre-duyarlı hidrojellerin bugün için geçerli ve güvenilir olması yanında, pratikteki uygulamaları hidrojel özelliklerinde önemli gelişmeleri gerektirir. Tüm bu dıştan uyarı-cevap polimerlerinin en önemli zayıflığı; cevap süresinin çok yavaş olmasıdır. Bundan dolayı hızlı hareket eden hidrojeller gereklidir ve bu amaca ulaşmak için en kolay yol daha ince ve daha küçük hidrojeller yapmaktır. Böyle olması genellikle hidrojel sistemlerini çok kırılğan yapar ve çoğu uygulamalarda gereken mekanik dayanımları olmaz. İlaç salımı uygulamalarında kullanılan çevre-duyarlı hidrojellerin aynı zamanda biyoyumlu olması da istenir. Başarılı uygulamalar için biyoyumlulukları ve biyobozunurlukları iyi olan polimerlerin ve çapraz-bağlayıcıların sentezine ihtiyaç vardır. Bu özelliklerdeki çevre-duyarlı hidrojellerin geliştirilmesi zorlu bir uğraştır. Ancak geçmişteki başarılar ışığında, istenilen birçok özelliğe cevap veren hidrojelleri yapmak mümkün olabilmektedir.

Çizelge 1.3. İlaç salımında kullanılan bazı uyarı-cevap hidrojel­leri (Gupta, 2002).

UYARI	POLİMER	İL AÇ
Manyetik alan	Etilen-ko-vinil asetat(EVAc)	İnsülin
Ultrasonik	EVAc, etilen-ko-vinil alkol	Çinko bovine insülin
Elektrik alan	Poli(2-hidroksietilmetakrilat) (PHEMA)	Propranolol hidroklorit
Glikoz	EVAc	İnsülin
Üre	Metil vinil eter-ko-maleik anhidrit	Hidrokortizon
Morfin	Metil vinil eter-ko-maleik anhidrit	Naltrexone
Antikor	Poli(etilen-ko-vinil asetat)	Naltrexone, etinil estradiol
pH	Kitosan-poli(etilen oksit)	Amoksilin, metronidazol
	Poli(akrilik asit)-PEO	Salisilamid, nikotinamid
	Jelatin-PEO	Riboflavin
	PHEMA	Salisilik asit
	Poli(akrilamid-ko-maleik asit)	Terbinafin hidroklorit
Sıcaklık	Poli(N-izopropil akrilamid)	Heparin
pH ve sıcaklık	Poli(N-izopropil akrilamid-ko-bütü lmetakrilat-ko-akrilik asit)	Kalsitonin

BÖLÜM 2

YENİ TİP ABA TRİBLOK KOPOLİMERLER: SENTEZ, KARAKTERİZASYON VE UYGULAMA ÇALIŞMALARI

2.1. Giriş

Polimerik materyaller, sahip oldukları özelliklerle ilgili olarak birçok uygulama alanı sunduğundan, günlük hayatın çeşitli alanlarında toplumların vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Bu materyallerin mükemmel özellikleri, kimyasal mikro-yapıları ile belirlendiğinden, kimyasal yapılarının kontrol edilebilmesi ile (makromoleküler dizayn) istenilen özelliklere sahip materyaller sentezlenebilmektedir.

Blok kopolimerlerin seçici çözücülerde kendiliğinden biraraya gelmesi “*self-assembly*”, kontrollü ilaç salımından, reolojik modifikasyonlara kadar çok geniş bir uygulama alanına sahip olabilen miseller, vesiküller ve fiziksel ağ yapılar (networkler) gibi yapıların oluşmasına neden olmaktadır.

Son on yılda, sıcaklık, pH, tuz, elektrik alan ya da manyetik alan gibi çevresel uyarılara cevap verebilen fonksiyonel polimerler, “smart” polimerler, artan bir önem kazanmıştır (Bütün, et al., 2000 a; Bütün, et al., 2006; Vamvakaki, et al., 1998; Liu and Armes, 2001). Bu tür polimerler kişisel bakım ürünlerinde ve boyalarda yardımcı kalınlaştırıcı, kontrollü ilaç salım sistemleri veya çevresel uygulamalarda kirlilik giderici misellar sistemler olarak pek çok kullanım alanına sahiptir. Bu polimerler ayrıca kirli su arıtımı için adsorbentlerde ve flokülantlarda, sürfaktantlar olarak heterojen polimerleşmelerde, zenginleştirici olarak yağ eldesinde, metallerin konsantre edilmesi ve ekstraksiyonunda, hidrodinamik yalıtımın düşürülmesinde, soillerin yapı oluşturucuları olarak, süper absorbans sağlamada ve mikro-, nanoteknolojide ve diğer pek çok uygulamalarda kullanılmaktadırlar. “Smart” hidrojeller mikrosensörlerde ve mikroaktuatörlerde uygulama alanı bulabilecek niteliktedir.

Makromoleküler oryantasyonlar (kendi kendine düzenlenmeler) ikincil bağlarla yani kovalent olmayan etkileşimlerle (Coulombic, hidrojen bağı, van der Waals, ve hidrofobik etkileşimler) ortaya çıkmaktadır. Çekici grupları ya da yapıştırıcı (sticker) grupları ile suda çözünebilir polimerler “associating polymer”lerin çok ilginç ve çok önemli sınıfını oluşturur. Bu sınıf polimerler, yüklü polimerleri (iyonomerler, polielektrolitler, ve poliamfolitler), amfifilik blok ya da graft kopolimerleri ve hidrojen bağı oluşturabilen diğer polimerleri içerir. Çekici grup taşıyan polimerler “*smart*” ya da “*intelligent*” olarak adlandırılırlar, çünkü bu tip polimerler çevresel değişimlere kritik tepki ya da duyarlılık gösterirler. Örneğin, sıcaklık, pH, çözücü oranı, ortamdaki iyon konsantrasyonları, elektrik veya manyetik alan, ışık gibi çevresel etkenlerde meydana gelecek değişikliklerle faz geçişleri gözlenebilmektedir (Bütün, et al., 2006). Tüm bu sistemlerin ortak özellikleri, bunların makroskopik özelliklerinin (viskozite, geçirgenlik, iletkenlik gibi) polimer zincirlerinin mikroskopik düzeyde yapı ve düzeninin ince-ayarı ile kontrol edilmeleridir. Bu polimerlere kayda değer bir ilginin olması, onların, eczacılıkta ilaç aktarım sistemleri için süspanse edici maddeler olarak kullanımı gibi, sayısız uygulamaların oluşundandır.

Son zamanlarda sıcaklık, pH ve tuz konsantrasyonu gibi çevresel etkilere duyarlılık gösteren hidrojeller üzerine, ilaç aktarımı ve doku mühendisliği alanındaki geniş uygulama imkanları nedeniyle, artan bir ilgi söz konusudur (Pochan, et al., 2003; Keun, et al., 2004; Gutowska, et al., 1994; Schneider, et al., 2002). Özellikle triblok kopolimerlerin jel yapıcılar olarak kullanımına yönelik ciddi çalışmalar yapılmaktadır. ABA türü triblok kopolimerler üzerine yoğunlaşan çalışmalarda özellikle sıcaklık ve pH duyarlılıkları bloklar üzerinde durulmaktadır (Ma, et al., 2003; Li, et al., 2005). Armes ve çalışma arkadaşları, pH'a duyarlılık gösteren A bloklu poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat], (PDPA), ve suda çözünebilir B bloklu poli[2-(metakriloiloksietil) fosforilkolin], (PMPC), ABA triblok kopolimerle hidrojel sentezini başarı ile gerçekleştirmişlerdir. Düşük pH'larda moleküler olarak çözünmekte olan PDPA-PMPC-PDPA triblok kopolimerler, bazik pH'larda PDPA bloğunun dehidratasyonu ile miselleşme ve miseller arası köprü ile misel içerikli hidrojeller oluşturmaktadır (Ma, et al., 2003). Bir diğer çalışmalarında ise sıcaklığa duyarlı jelleşme çalışmaları yapmışlar ve bu çalışmalarında yine ABA tipi triblok kopolimer kullanmışlardır. Kullanılan

monomerler; B blok için yine MPC, A blok için 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA), 2-(hidroksietil metakrilat) (HEMA) yada N-izopropilakrilamid (NIPAM)'dir (Li, et al., 2005). 32 °C altındaki sıcaklıklarda moleküler olarak çözünmekte olan PNIPAM-PMPC-PNIPAM triblok kopolimerler 32 °C üstü sıcaklıklarda PNIPAM bloklarının dehidratasyonu ile jel oluşturmaktadır. Bu hidrojellerin doku mühendisliğinde kırıldak yenileme gibi uygulamalarda ve hücre iyileştirimleri için biyouyumlu bir matriks içinde hücrelerin enjeksiyonla aktarımı gibi uygulamalarda yer bulabileceğini iddia etmektedirler.

ABA triblok kopolimerler üzerine benzer çalışmalar farklı monomerler kullanılarak pek çok grup tarafından gerçekleştirilmiştir. Örneğin, Bhatita ve grubu poli(laktik asit)-poli(etilenoksit)-poli(laktik asit) (PLA-PEO-PLA) triblok kopolimerlerini sentezleyerek, düşük polimer konsantrasyonlarında çiçek miseller, yüksek polimer konsantrasyonlarında ise PLA kristalleşmesi ile hidrojeller elde etmişlerdir. Bu hidrojelleri biyomedikal uygulamalarda, özellikle hidrofobik ilaçların salım çalışmalarında denemişler ve ilaç salımının polimer mol ağırlığına ve kristallenme derecesine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (Bhatita, et al., 2004, 2005, 2006). Benzer bir çalışma Anseth ve grubu tarafından, ortada poli(etilen glikol) bloğunun bulunduğu PLA-PEG-PLA triblok kopolimer kullanılarak gerçekleştirilmiş ve elde edilen hidrojellerin kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanımı çalışılmıştır. Bu triblok kopolimerin özelliği zincir başlarında metakrilat uç grubunun varlığı olup, çapraz bağlanma ile hidrojel imkânı sağlamasıdır. Kontrollü ilaç salımının, çapraz bağlanmanın yoğunluğuna ve hidrolitik yıkım hızına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (Anseth, et al., 2001).

Akashi ve grubu ise A blok olarak poli(β -benzil L-aspartat) (PBLA), B blok olarak poli(etilenoksit) (PEO) kullanarak halka-açılım polimerizasyonu ile sentezledikleri PBLA-PEO-PBLA triblok kopolimerlerin suda hiyerarşik yapıya sahip kararlı bir hidrojel oluşturduğunu ortaya koymuşlar, PBLA segment uzunluğunun hidrojelin şişme davranışı, mekanik gerilimi, yüzey özellikleri üzerine etkilerini incelemişlerdir (Akashi, et al., 2004).

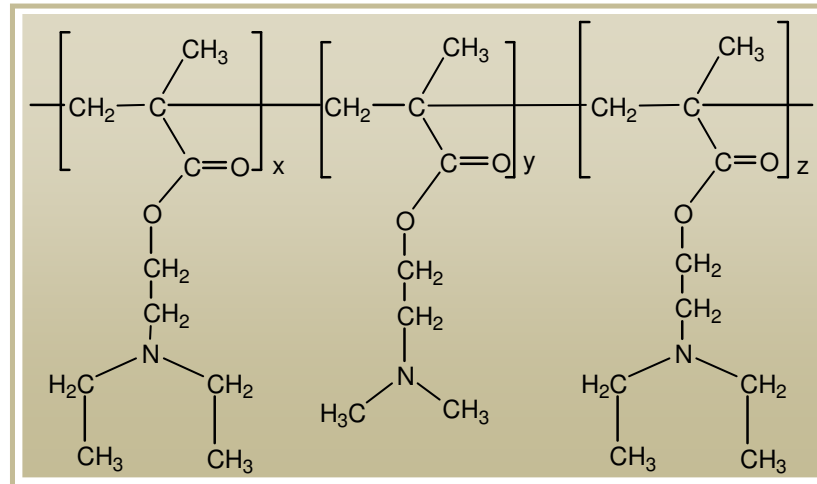
Poli(etilen glikol)-poli(ϵ -kaprolakton)-poli(etilen glikol) (PEG-PCL-PEG, PECE), biyobozunur triblok kopolimerlerinin bir serisi de Gong ve grubu tarafından sentezlenmiştir (Gong, et al., 2008). PECE triblok kopolimerleri, artan sıcaklıkla sulu çözeltide sol-jel-sol faz geçişine uğramaktadır. Kopolimerlerin sulu çözeltilerinin sol-jel-sol faz geçiş davranışları test tüpünün ters çevrilmesi yöntemi ile belirlenmiştir. Faz geçiş davranışlarının moleküler yapıdaki hidrofilik/hidrofobik denge (PEG/PCL oranı) ve hidrojelün çözelti bileşimi gibi birçok faktöre bağlı olduğu belirtilmiştir. Bundan başka, PECE kopolimerin sulu çözeltisinin farelerde deri altına enjeksiyonu ile *in situ* jel oluşumu ve bozunabilirliği çalışılmıştır. Bu kopolimerlerin *in vitro* bozunabilirlik, *in vitro* ilaç salım davranışı ve sitotoksitesi de bu çalışmada incelenmiştir. Çok iyi termal duyarlılık ve biyobozunurluğa sahip olan bu kopolimerler, organik çözücü gerektirmeyen enjekte edilebilen *in situ* jel oluşturabilen enjekte edilebilir kontrollü ilaç salım sistemleri olarak dizayn edilebilmektedir (Kissel, et al., 2002).

Bir başka çalışmada ise Wang ve arkadaşı tarafından yüksek sıcaklıklarda hidrofobik davranan A blok olarak poli(propilen oksit), (PPO), hidrofilik blok olarak ise PEO'in kullanıldığı PPO-PEO-PPO ve PEO-PPO-PEO triblok kopolimerlerin sıcaklıkla tersinir miselleşme ve jelleşme davranışı üzerine etkileri çalışılmış ve düşük sıcaklıklarda tüm bloklar hidrofilik olduğundan suda unimer olarak çözünme gözlenirken, yüksek sıcaklıklarda PPO blokların dehidratasyonu ile miseller ve hidrojjeller elde edilmiştir (Wang, et al., 2005).

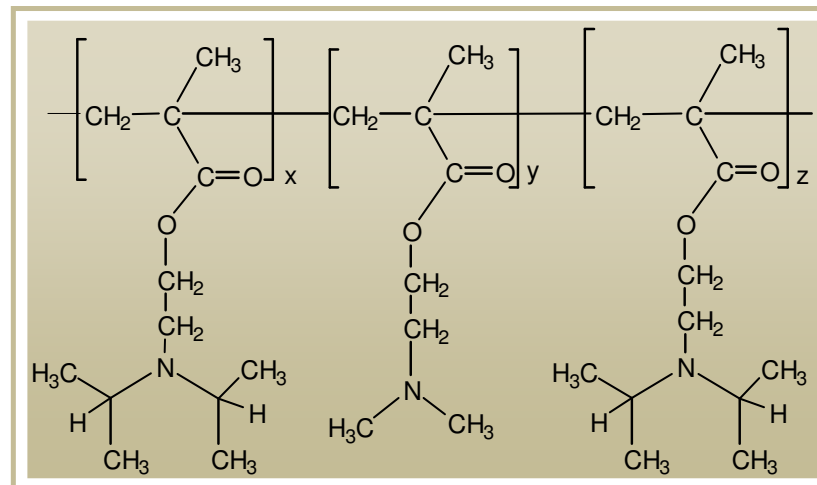
Tersiyer amin metakrilat grubu içeren amfifilik di- ve triblok kopolimerler, sulu ortamdaki elektrolit konsantrasyonu, sıcaklık ve pH değişimleri ile modifiye edilebilen misellar özellikleri nedeniyle ilgi çekmektedir. Bu tür kopolimerlerin sentezi literatürde geniş ölçüde rapor edilmektedir. Hidrofilik blok olarak poli[(2-(dimetilamino)etil metakrilat)] (PDMA) ve hidrofobik blok olarak poli(metil metakrilat) (Zhang and Matyjaszewski, 1999), (PMMA), poli(propilen oksit) (Chatterji, et al., 2005), (PPO), poli(butil metakrilat) (Ni, et al., 2002), (PBMA), poli(etilen glikol) (Pillay, 2002), (PEG) ve PCL (Even, et al., 2003; Jabubowski, et al., 2005), gibi farklı polimerlerden oluşan amfifilik kopolimerler living polimerizasyon teknikleri ile sentezlenmektedir.

Bu tezde yeni bir hidrojelatör sentezi amaçlanmıştır. Kullanılan her iki monomer zayıf bazik karakterli tersiyer amin metakrilat bazlı olup, grup transfer polimerizasyonu ile ABA tipi triblok kopolimerler sentezlenmiş, literatürdeki örneklere benzer pH-duyarlı nitelikte olduğu ortaya konmuştur. Henüz literatürde yer almayan bu triblok kopolimerlerin GTP ile ardışık monomer ilaveli sentezi ve hidrojel yapımında kullanılmaları bu tez projesi kapsamında ele alınmıştır.

Bu çalışmada hidrojellerin eldesi için ABA tipi, poli[2-(dietilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dietilamino)etil metakrilat] (PDEA-PDMA-PDEA), ve PDEA yerine PDPA kullanılarak, poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat] (PDPA-PDMA-PDPA), CBC tipi triblok kopolimerler sentezlenerek yeni tip hidrojel eldesinde kullanılmıştır (bakınız Şekil 2.1). Bu çalışma ile elde edilen hidrojellerin ilaç aktarıcılar, kontrollü ilaç salım sistemleri, kimyasal ayırmalar, kataliz, visko-elastik sıvılar, sensörler ve hareketlendiriciler gibi alanlarda kullanımı mümkün olmaktadır.



PDEA-PDMA-PDEA



PDPA-PDMA-PDPA

Şekil 2.1. PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin kimyasal formülleri.

2.2. Deneysel Kısım

2.2.1. Yöntem

Molekül ağırlığı ve komonomer kompozisyonunun iyi kontrol edildiği dar moleküler ağırlık dağılımlı, tersiyer amin metakrilatlara dayalı ABA tipi triblok kopolimer sentezinde grup transfer polimerizasyonu (GTP) kullanılmıştır. Aksi belirtilmedikçe tüm kimyasallar Aldrich'den alınmıştır. Tüm cam malzemeler ve transfer iğneleri kullanılmadan önce, gece boyunca 140 °C'de fırında tutularak nemden arıtılmıştır. Tüm reaksiyonlar kuru azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Yüzeydeki nemi uzaklaştırmak için tüm cam malzemeler fırından alınır alınmaz vakum hattına yerleştirilmiş, yüksek vakum altında (10^{-4} - 10^{-5} torr) alev tabancası ile ısıtılmış daha sonra oda sıcaklığına soğumaya bırakılmıştır. Azot gazı kullanımdan önce iki adet P₂O₅ kolonundan geçirilerek kurutulmuştur. Tüm monomerler, hidrokinon metil eter inhibitörünü uzaklaştırmak için, bazik alümina kolonundan geçirilmiştir.

2.2.2. Kimyasal maddeler

Çözücü: Tetrahidrofuran (THF; Riedel-de Haën) önce sodyum teli çekilerek üç gün süre ile bekletilmiş ve potasyum ilave edilerek üç gün süre ile refluks edilmiştir. Susuz THF 4 Å moleküler sieves ile oda sıcaklığında korunmuş ve reaksiyon kabı içerisine kuru azot altında kannula ile transfer edilmiştir.

Monomerler: DPA (Scientific Polymer Products, SP2), DMA ve DEA monomerlerin her biri sıra ile bazik alümina (Fluka) kolondan geçirilmiş, içlerine az miktarda granül haldeki kalsiyum hidrit ilave edilmiş, uçucu olmayan 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil hidrat (DPPH) inhibitor ilavesini takiben -25 °C'de depolanmıştır. Monomerler kuru azot atmosferi altında kannula yardımı ile reaksiyon kabına transfer edilmeden önce düşük basınç altında (vakum altında) damıtılmıştır.

Başlatıcı: 1-Metoksi-1-trimetilsiloksi-2-metil-1-propen (MTS), kullanımdan önce azot atmosferi altında damıtılmış ve derecelendirilmiş schlenk içerisinde $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de korunmuştur. Deneyimlerimize göre tersiyer amin metakrilat polimerizasyonlarında MTS başlatıcının verimi % 90 civarındadır. Bu nedenle hedeflenen polimerizasyon derecesini elde etmek için herbir reaksiyonda % 10 fazla MTS kullanılmıştır.

Katalizör: Tetra-*n*-bütil ammonyum bibenzoat (TBABB) Dicker ve grubunun yöntemi ile hazırlanmış ve kuru azot atmosferi altında tutulmuştur (Dicker, 1990).

2.2.3. Tersiyer amin metilakrilat ABA triblok kopolimerlerin sentezi

GTP ile bir homopolimer sentezlemek için katı TBABB katalizör (yaklaşık 100 mg), 250 mL'lik yuvarlak dipli üç boyunlu balonun yan boynundan azot gazı altında konulmuştur. MTS (0,20–0,30 mL, seçilen polimer M_n 'ine göre) ilavesinden önce THF (yaklaşık 150 mL) balona transfer edilmiştir. Bu çözelti 15 dakika karıştırıldıktan sonra monomer (5,5 mL DEA) kanula ile aktarılmıştır. Bu sırada monomer katılması süresince ekzotermikliği gözlemek üzere reaksiyon balonunun dış kısmına bir thermocouple yerleştirilmiştir. Reaksiyon sıcaklığının monomer/çözücü oranına bağlı olarak genelde $2-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ yükseldiği gözlenmiştir. Çözelti sıcaklığı oda sıcaklığına dönünceye kadar (yaklaşık 40 dakika) reaksiyon karışımı karıştırılmıştır. Daha sonra GPC ve proton NMR analizleri için şırınga ile reaksiyon kabından 4,0 mL numune alınmıştır. 0,20 mL MTS ve 5 mL DEA monomeri kullanıldığında oluşan PDEA homopolimerin NMR spektrumundan polimerizasyon derecesi 25 olarak hesaplanmıştır (bakınız Çizelge 2.1, FT11).

Bir AB diblok kopolimer (PDEA-PDMA) elde etmek için, DEA polimerizasyonunu mütakip reaksiyon karışımından 4,0 mL numune (az önce belirtildiği gibi) alındıktan sonra, ikinci monomer (DMA, 16 mL) kanula aracılığı ile aktarılmış ve ikinci ekzoterm kaydedilmiştir ($10,5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Reaksiyon karışımı, ekzoterm azalınca kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır (yaklaşık 40 dak).

Bir ABA triblok kopolimer (PDEA-PDMA-PDEA) elde etmek için polimerleşen PDEA-PDMA reaksiyon karışımından, yukarıda tarif edildiği gibi, 4,0 mL numune alındıktan sonra üçüncü kez monomer (DEA, 5,5 mL) kannula ile eklenmiş ve üçüncü ekzoterm gözlenmiştir (2,3 °C). Ekzoterm azalıncaya kadar, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmıştır (yaklaşık 50 dakika).

Reaksiyon metanol (2 mL) ile sonlandırılarak GPC analizi için 1,0 mL numune alındıktan sonra, rotary evaporator ile çözücü uzaklaştırılmıştır. Elde edilen polimerler, PDEA kalıntıları *n*-hekzanda çöktürme ile uzaklaştırıldıktan sonra, oda sıcaklığında vakum hattında 24 saat süre ile kurutulmuştur. Elde edilen PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerin, polimerizasyon dereceleri ¹H NMR spektrumundan sırası ile 25, 117 ve 28 (FT11) olarak hesaplanmıştır. Aynı yaklaşım PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerin sentezi içinde kullanılmıştır. Tüm kopolimerleşme reaksiyonlarında oldukça yüksek verim (> % 98) elde edilmiştir.

2.2.4. Kopolimer karakterizasyonu

2.2.4.1. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

Moleküler ağırlıklar ve moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) GPC kullanılarak elde edilmiştir. GPC bir Agilent LC pompası, bir UV detektör ve bir RI detektöründen oluşmakta olup 'Mixed D' ve 'Mixed E' kolon kombinasyonu (Polymer Labs) kullanılmıştır. GPC kalibrasyonu için PMMA homopolimer standartları kullanılmıştır. Kullanılan taşıyıcı faz THF (Lab-scan), BHT (Fluka) ile stabilize edilmiştir. THF akış hızı 1 mL/dak olarak seçilmiştir.

2.2.4.2. Proton NMR spektroskopisi

Tüm kopolimerlerin polimerizasyon dereceleri ve tüm triblok kopolimerlerin kompozisyonları ve miselleşme davranışları Bruker 400 MHz Avance NMR cihazı kullanılarak incelenmiştir. Tüm spektrumlar CDCl₃ veya D₂O içerisinde alınmıştır.

Blok kopolimer kompozisyonları farklı komonomerlere ait uygun piklerin integrallerinin karşılaştırılması ile belirlenmiştir. Ayrıca MTS başlatıcısına ait metoksi piki, ilk bloğun (PDEA ya da PDPA) gerçek DP'sini hesaplamak için kullanılmıştır. Buna bağlı olarak diğer blokların gerçek DP'leri belirlenen ilk blok DP'sine oranlanarak hesaplanabilmektedir.

2.2.4.3. Dinamik ışın saçılması (DLS)

Sulu çözeltilerde triblok kopolimerlerin misel ebatları ve misel polidispersite indeks değerleri bir ALV/CGS-3 Compact Goniometer Sistemi (Malvern, UK), $\lambda_0 = 632.8$ nm dalga boyunda çalışan bir 22 mW He-Ne lazeri ve ALV/LSE-5003 Multiple Tau Digital Correlatörü kullanılarak belirlenmiştir. Ölçümler 90° sabit açıda yapılacak ve second order residuals cumulant analysis kullanılarak veriler analiz edilmiştir. Tüm ölçümlerde % 0,5 konsantrasyonlu çözeltiler kullanılmıştır. Çözelti sıcaklığı ± 0.01 °C duyarlıkta harici soğutucu-ısıtıcı kontrol ünitesi ile kontrol edilmiştir.

2.2.4.4. Yüzey gerilimi ölçümleri

Triblok kopolimer çözeltilerinin yüzey gerilimi ölçümleri Kruss K11 yüzey gerilimi cihazı (platinyum ring metod) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.2.4.5. İn vitro ilaç salım çalışmaları

Hidrojellerden ilaç salım çalışmaları Perkin Elmer UV/vis Lambda Spektrofotometre cihazı kullanılarak 291 nm'de absorpsiyon spektrumlarının kaydedilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

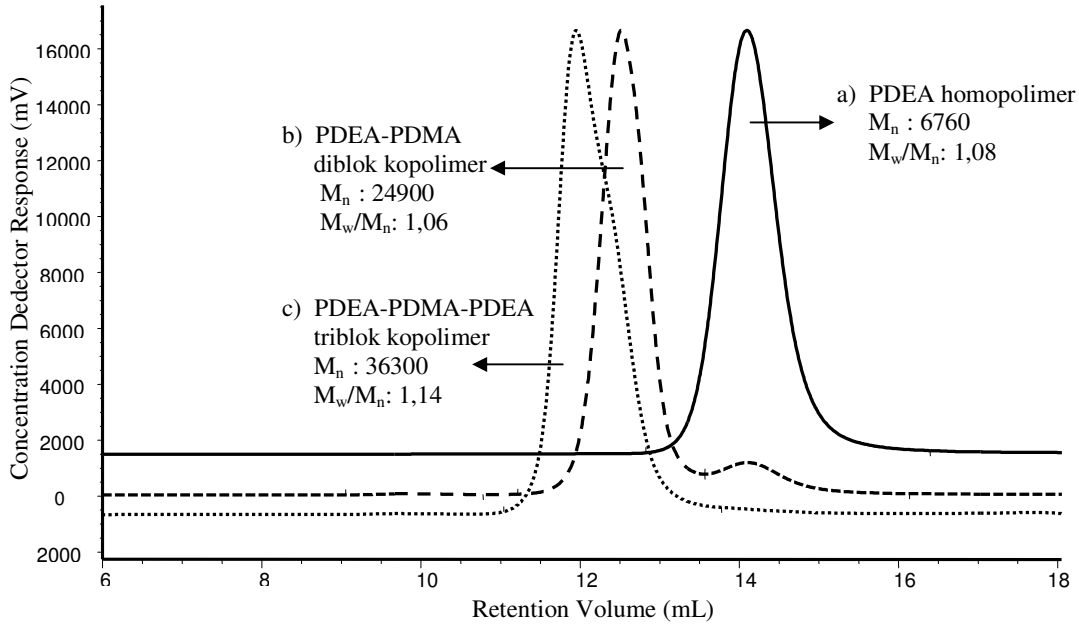
2.3. Sonuç ve Tartışma

2.3.1. Triblok kopolimer sentezi

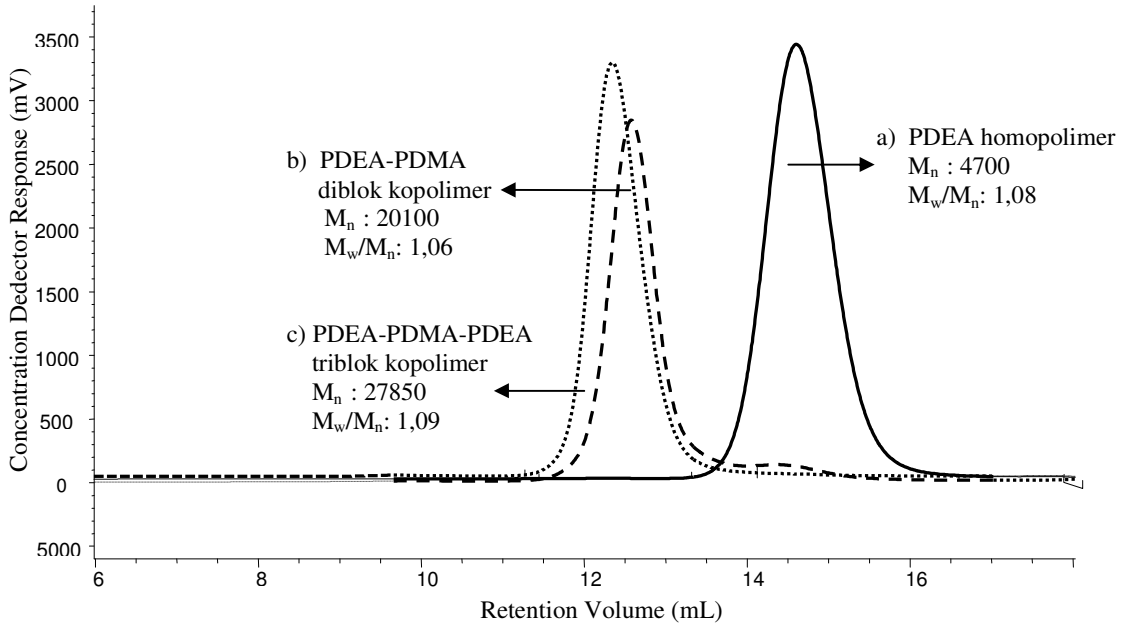
PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerleri GTP ile yüksek verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Kopolimerlerin molekül ağırlığı sayı ortalaması (M_n) ve moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) GPC ile belirlenmiş ve Çizelge 2.1'de özetlenmiştir. Tüm (ko)polimerlerin GPC kromotogramları Şekil 2.2-2.7'de verilmiştir. Genellikle 1H NMR spektroskopisi ile belirlenen DP ve teorik DP arasında iyi uyum gözlenmiştir. Tüm triblok kopolimerler GTP ile sentezlenen polimerlerin tipik moleküler ağırlık dağılımı olan 1,20 değerinden daha düşük değerlere sahiptir ($M_w/M_n < 1,14$). DP'ler teorik değer ile karşılaştırıldığında deneysel değerlerin biraz fazla olduğu gözlenir. Bu fazlalık, MTS veriminin bazen (bu tür polimerizasyonlarda % 90) tam olmaması ve triblok kopolimerden homopolimer kalıntılarının uzaklaştırılması sonucudur. Homopolimer kalıntılarının uzaklaştırılması ile ikinci ve üçüncü blokların DP değerlerinde artış olacağı beklenen bir durumdur.

Çizelge 2.1. GTP ile sentezlenen PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin molekül ağırlığı sayı ortalaması (M_n), moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) ve triblok kopolimer kompozisyon değerleri.

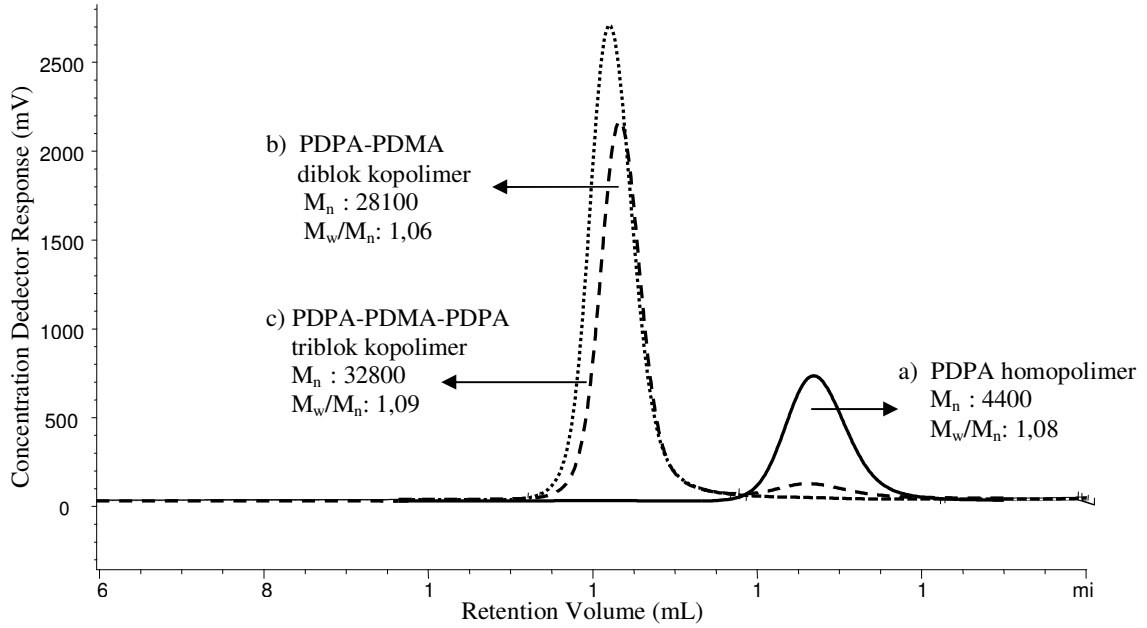
Polimer kodu	Polimer	M_n (teorik)	DP (teorik %)	M_n (GPC)	M_w/M_n (GPC)	M_n (NMR)	Gerçek DP (NMR)	Polimer bileşim(NMR, mol%)
FT10	PDEA-PDMA-PDEA	30000	25/60/15	36300	1,14	36000	48/134/34	22/62/16
FT11	PDEA-PDMA-PDEA	25000	15/70/15	27850	1,09	29500	25/117/28	15/69/16
FT14	PDPA-PDMA-PDPA	25000	15/75/10	32800	1,09	33300	23/150/20	12/78/10
FT15	PDPA-PDMA-PDPA	35000	15/75/10	41600	1,10	43600	32/200/25	12/78/10
FT16	PDPA-PDMA-PDPA	45000	15/75/10	47600	1,11	50800	35/230/30	12/78/10
FT17	PDPA-PDMA-PDPA	35000	18/70/12	40640	1,10	40760	36/180/25	15/75/10



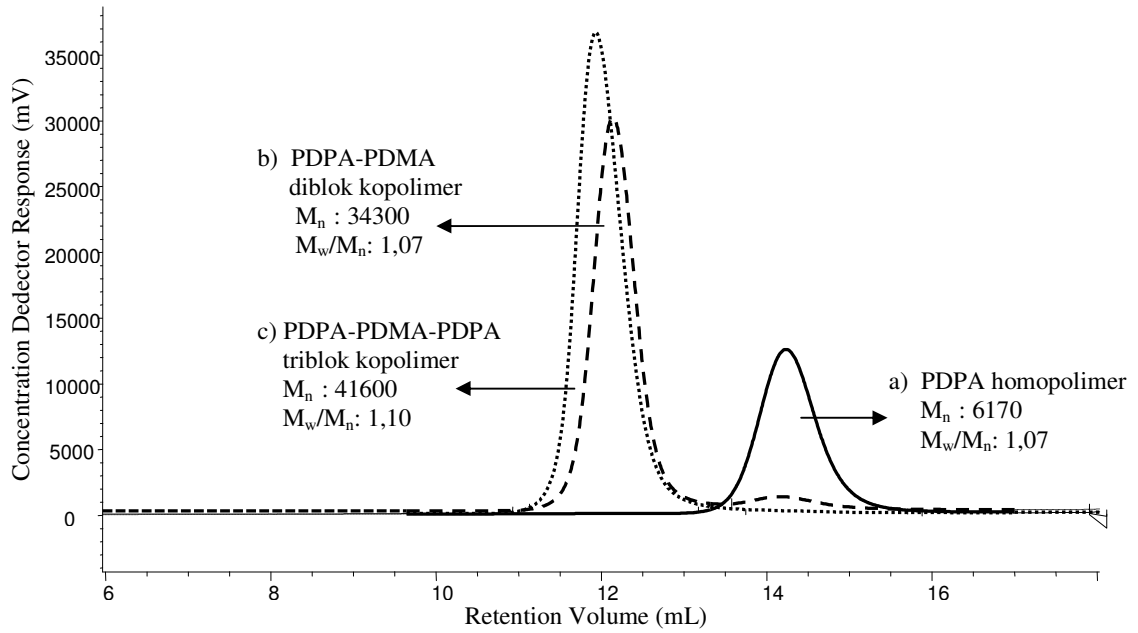
Şekil 2.2. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT10): a) PDEA homopolimer, b) PDEA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).



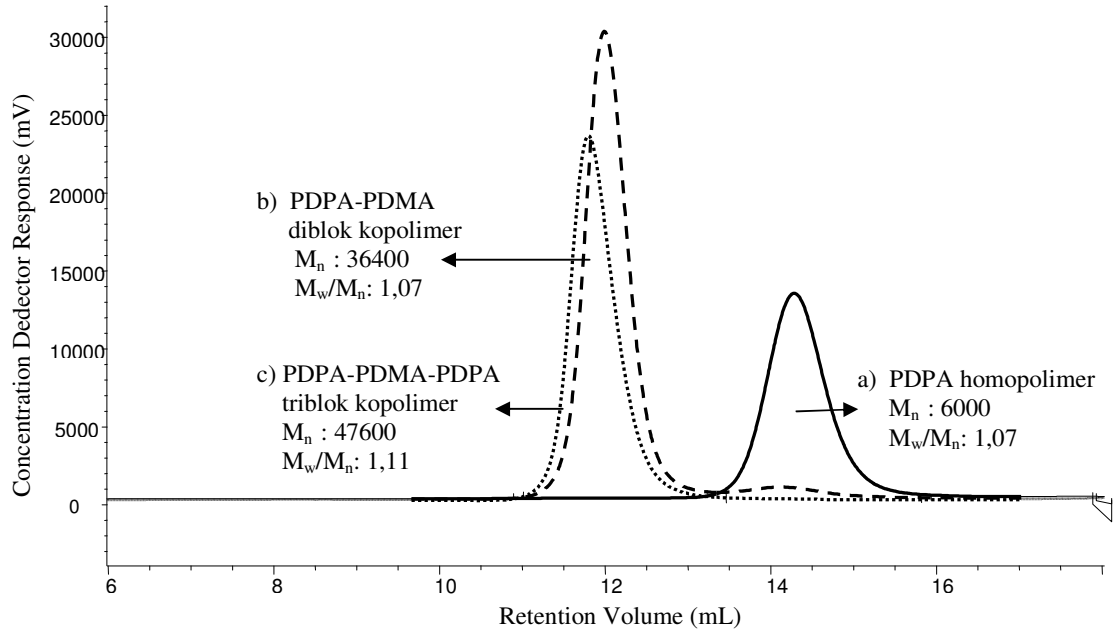
Şekil 2.3. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT11): a) PDEA homopolimer, b) PDEA-PDMA diblok kopolimer, c) PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).



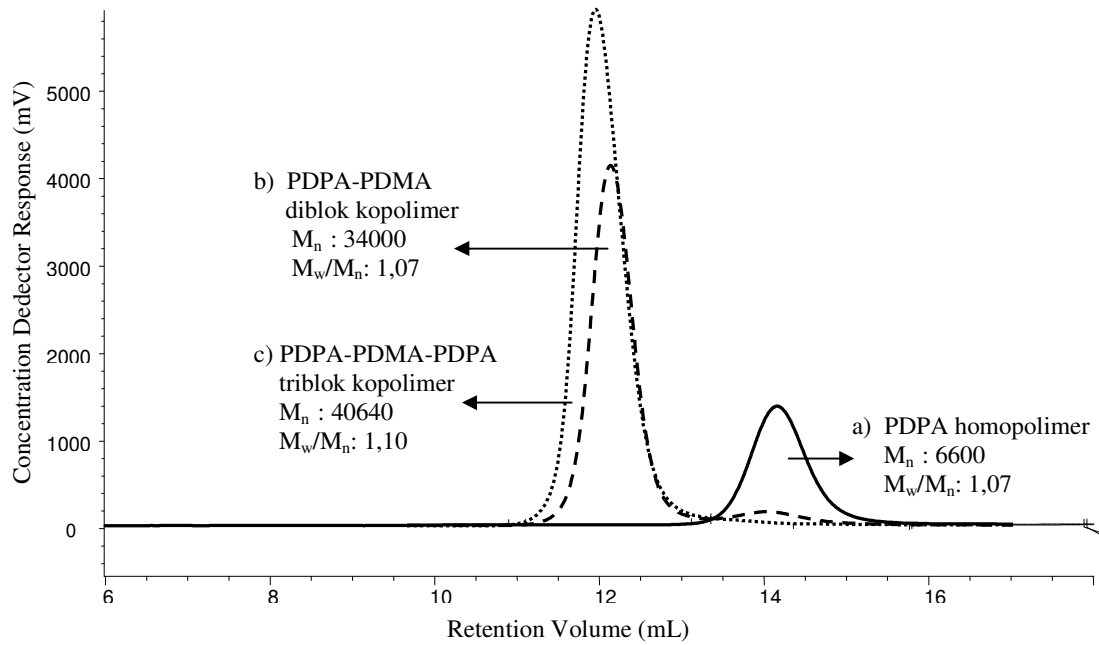
Şekil 2.4. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT14): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).



Şekil 2.5. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT15): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).



Şekil 2.6. PDPA-PDMA-PPDA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT16): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PPDA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).



Şekil 2.7. PDPA-PDMA-PPDA triblok kopolimerlerin GPC kromatogramları (FT17): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PPDA triblok kopolimer (kalıntılar temizlendikten sonra).

GPC kromatogramları az da olsa homopolimer kalıntısı gösterdiğinde, triblok kopolimer, THF'den soğuk *n*-hekzan içerisinde çöktürülmüştür. *n*-hekzanı soğutmak için sıvı azot banyosu kullanılmıştır. Genellikle minimum miktarda THF'de (30 mL) çözünmüş kopolimer (20 g) soğuk *n*-hekzan (600 mL) içerisine yavaş ve karıştırılarak dökülmüştür. Çöken blok kopolimer iki kez soğuk *n*-hekzan ile yıkanmıştır. Daha sonra vakum altında oda sıcaklığında 24 saat boyunca kurutulmuştur. PDEA kalıntılarının temizlenmesinde soğuk *n*-hekzan ve *n*-heptan daha iyi sonuç verirken PDPA kalıntılarının uzaklaştırılmasında en iyi sonucu *n*-pentan vermiştir. Kopolimerin M_n ve polidispersite index değerleri GPC ile belirlenmiş olup Çizelge 2.1'de özetlenmiştir.

Saflaştırma süresince homopolimer kalıntılarının uzaklaştırılmasından dolayı orta blok PDMA ve üçüncü blokların (PDEA veya PDPA) DP'leri teorik değerlerden biraz yüksektir. Genellikle teorik DP ile NMR/GPC DP değerleri arasında iyi uyum gözlenmiştir. Tüm triblok kopolimerler düşük polidispersiteye ($< 1,14$) sahiptir.

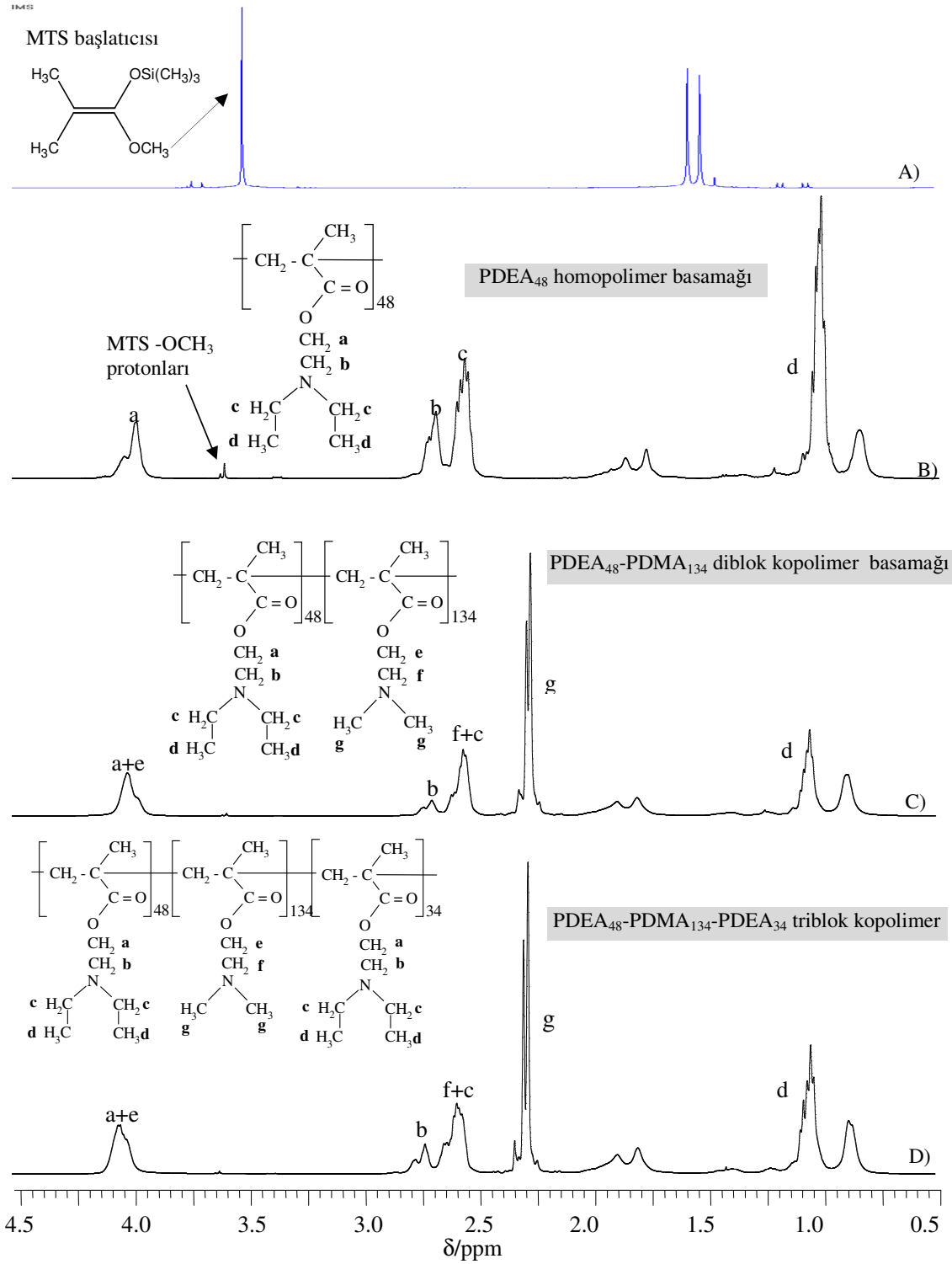
2.3.2. Triblok kopolimer bileşiminin belirlenmesi

Triblok kopolimerlerin (PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA) ve bunların homopolimerlerin $CDCl_3$ 'de kayıt edilen tipik 1H NMR spektrumları Şekil 2.8-2.13'de gösterilmiş olup her bir bloğa ait ilgili pikler spektrumda işaretlenmiştir. 1H NMR spektrumları ilk blok olan PDEA ve PDPA blokların kesin DP'lerini belirlemek için kullanılmıştır. Bunun için, her bir zincir başında bulunan MTS başlatıcısının metoksi grubunun üç protonuna ait δ 3,5-3,6'teki pikin integrali ile (bakınız Şekil 2.8a) PDEA için δ 4,0-4,2 de gözlenen PDEA'nın oksimetilen protonlarına ait pikin integralleri ve PDPA için δ 3,0 de gözlenen PDPA'nın izopropil grubunda yer alan C-H protonlarına ait pikin integralleri karşılaştırılmıştır (PDEA için bakınız Şekil 2.8b ve 2.9a, PDPA için bakınız Şekil 2.10a, 2.11a, 2.12a ve 2.13a). PDEA veya PDPA homopolimerlerin hesaplanan gerçek DP'leri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

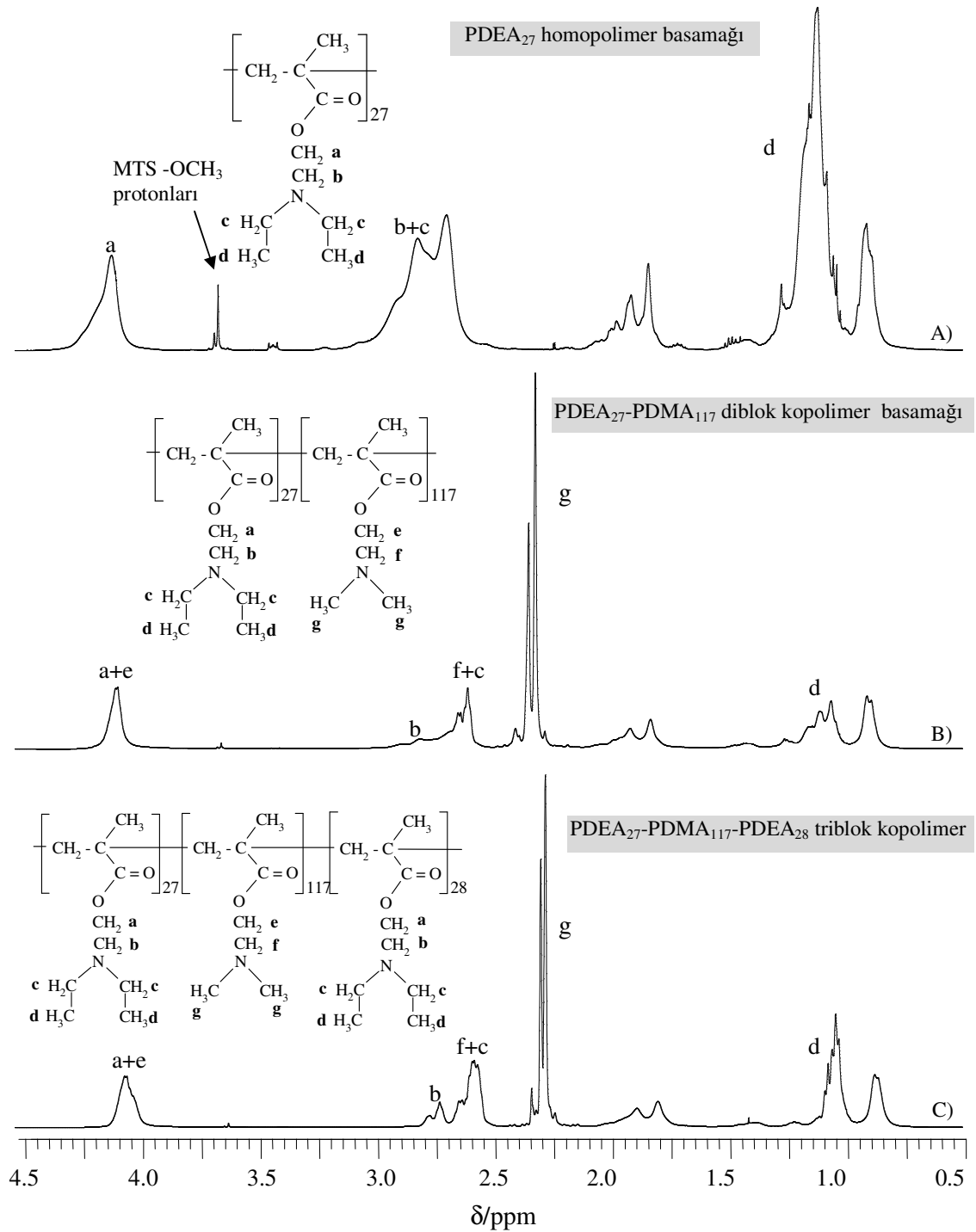
İlk bloklar için belirlenen DP değerleri, triblok kopolimerin orta bloğu ve üçüncü blokların DP'lerinin belirlenmesinde de kullanılmıştır. Bu amaçla, PDEA-PDMA diblok aşamasının NMR spektrumunda δ 2,3'de gözlenen PDMA azotuna bağlı metil grubunun altı protonuna ait pik integrali ile her iki blokta yer alan oksimetilen protonlarından ileri gelen δ 4,2-4,3'deki pik integralleri karşılaştırılmıştır. Aynı karşılaştırma PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerin üçüncü bloğunun DP'sinin belirlenmesi için de yapılmıştır. Bu karşılaştırma ile PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerdeki komonomerlerin DP değerleri FT10 için sırasıyla 48, 134, 34 ve FT11 için 25, 117, 28 olarak hesaplanmıştır (bakınız Çizelge 2.1).

Benzer şekilde, Şekil 2.10-2.13'de, dört farklı PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerine (FT14, FT15, FT16, FT17) ait proton NMR spektrumları yer almaktadır. PDEA'dakine benzer şekilde, MTS metoksi protonlarının pik integralleri ile PDPA'ya ait protonların pik integralleri karşılaştırılarak ilk blok PDPA'nın DP değeri hesaplanmıştır. Belirlenen PDPA'nın DP değeri, diblok ve triblok kopolimerdeki diğer komonomerlerin (PDMA ve PDPA) DP değerlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Bunun için δ 3,0'te gözlenen PDPA'nın izopropilamindeki iki -CH protonuna ait pikin integrali ile δ 2,3'teki PDMA'nın altı dimetil amino protonlarının pik integrali karşılaştırılmıştır. Aynı karşılaştırma PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerin üçüncü bloğunun DP'sinin belirlenmesi için de yapılmıştır. Bu karşılaştırma ile belirlenen PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerdeki komonomerlerin DP değerleri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

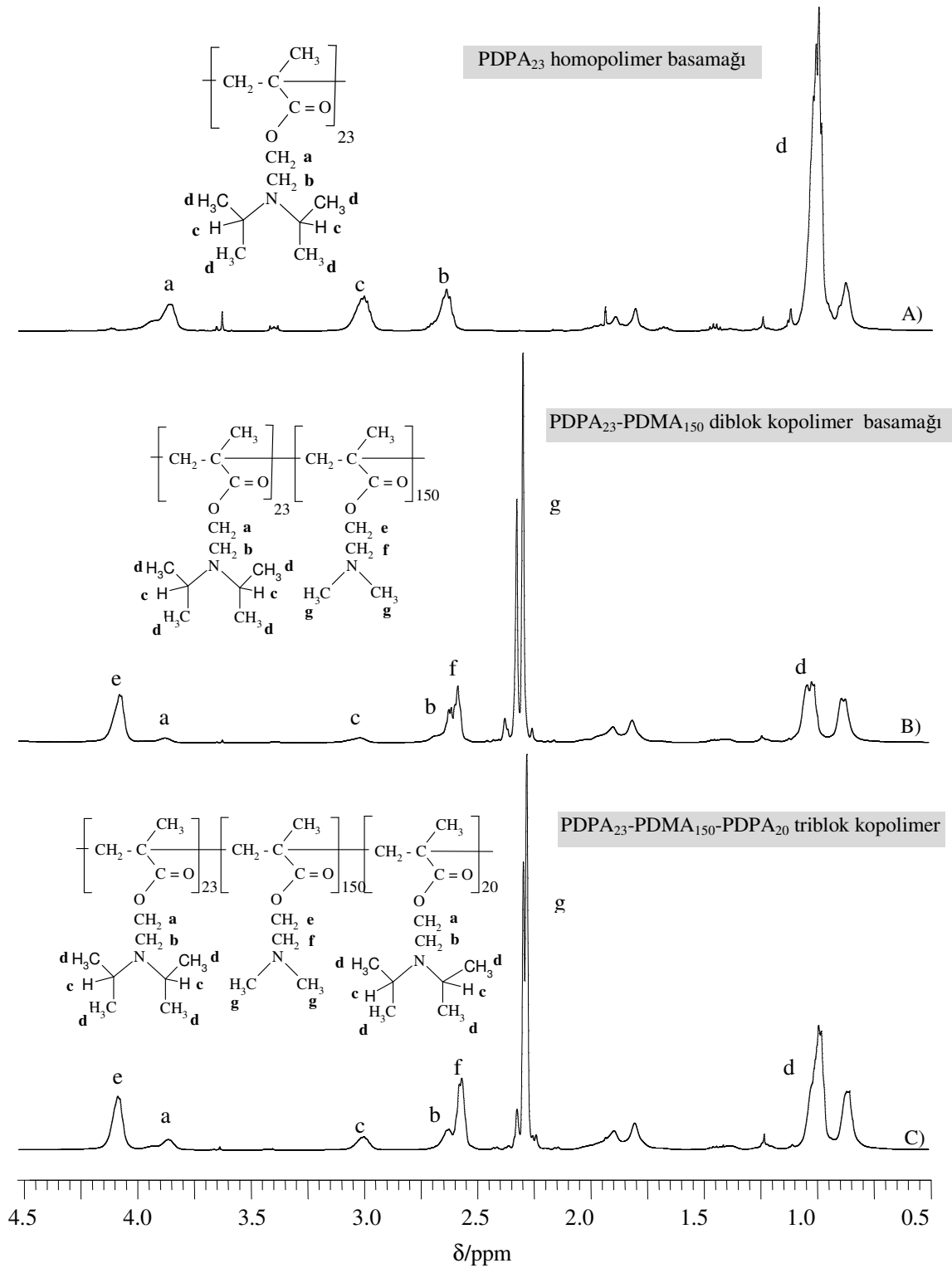
Hesaplanan gerçek polimerizasyon dereceleri kullanılarak triblok kopolimerlerin blok oranları mol % olarak da hesaplanmış ve Çizelge 2.1'de sunulmuştur. Teorik DP değerleri ve NMR spektroskopisi ile belirlenen DP'ler arasında uyum gözlenmiştir. Proton NMR analizlerinden elde edilen DP sonuçları (Çizelge 2.1) GPC sonuçları ile genelde iyi bir uyum göstermektedir.



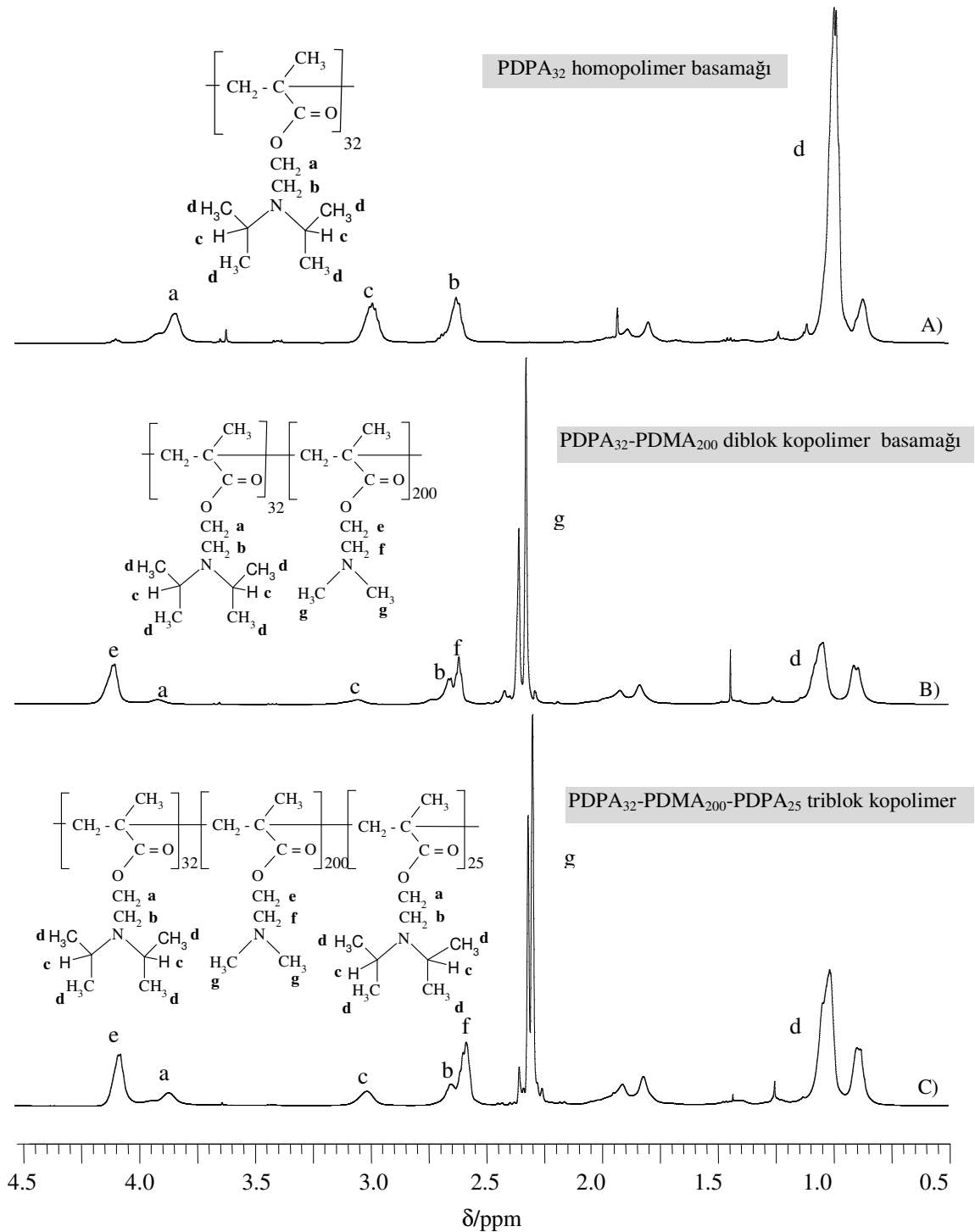
Şekil 2.8. Proton NMR spektrumları: a) MTS, b) PDEA₄₈ homopolimer, c) PDEA₄₈-PDMA₁₃₄ diblok kopolimer, d) PDEA₄₈-PDMA₁₃₄-PDEA₃₄ triblok kopolimer (FT10) CDCl₃ içinde.



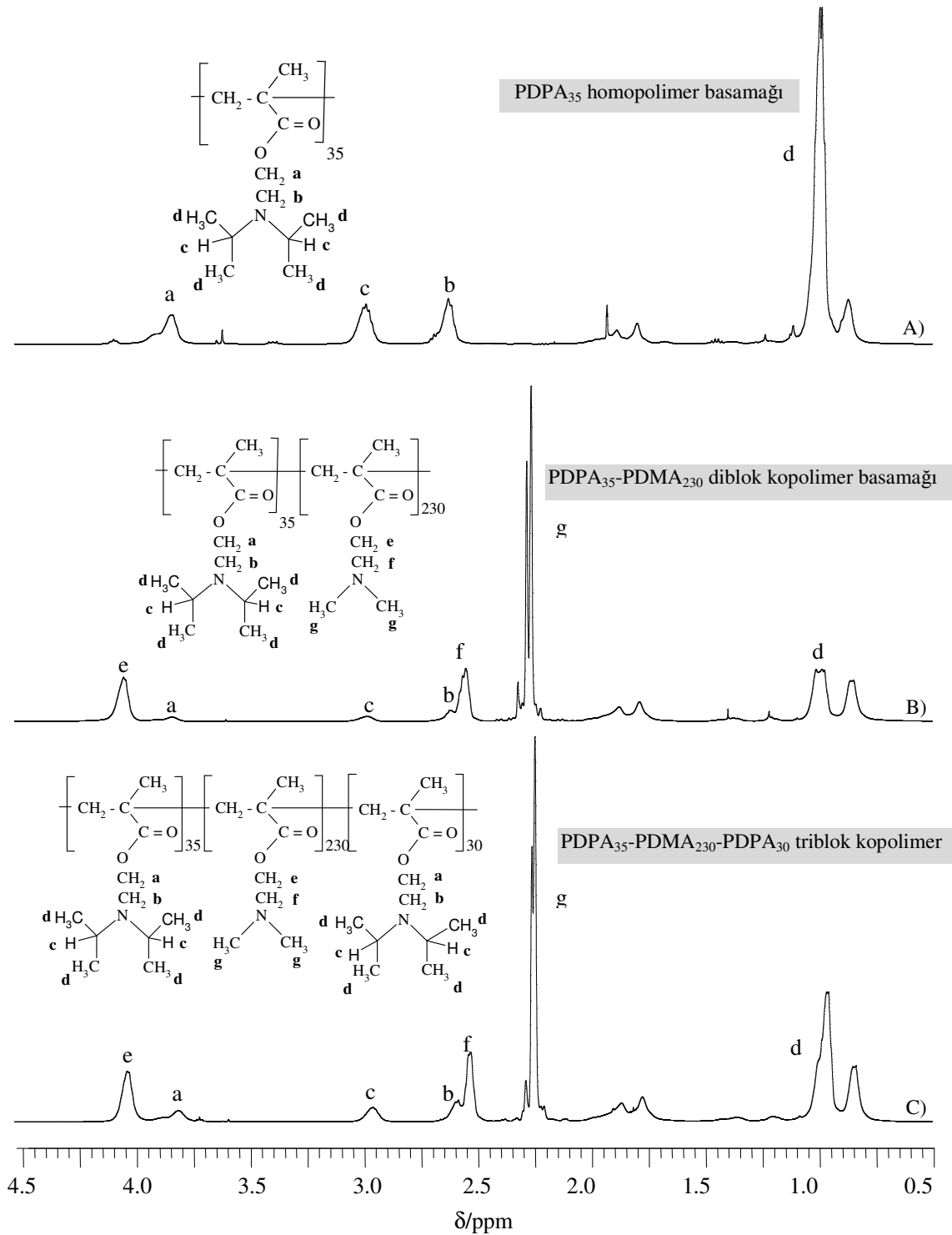
Şekil 2.9. Proton NMR spektrumları: a) PDEA₂₇ homopolimer, b) PDEA₂₇-PDMA₁₁₇ diblok kopolimer, c) PDEA₂₇-PDMA₁₁₇-PDEA₂₈ triblok kopolimer (FT11) CDCl₃ içinde.



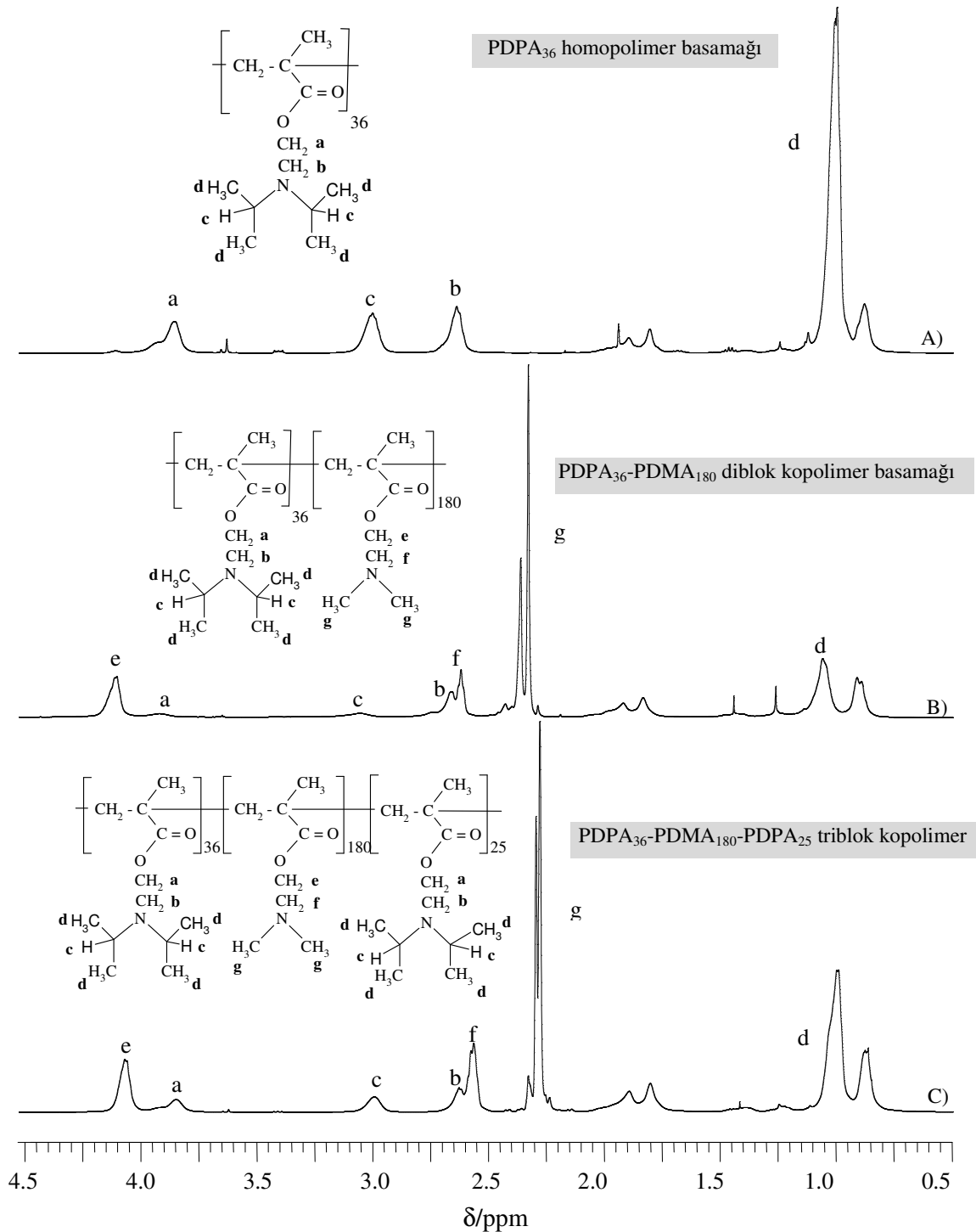
Şekil 2.10. Proton NMR spektrumları: a) PDPA₂₃ homopolimer, b) PDPA₂₃-PDMA₁₅₀ diblok kopolimer, c) PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimer (FT14) CDCl₃ içinde.



Şekil 2.11. Proton NMR spektrumları: a) PDPA₃₂ homopolimer, b) PDPA₃₂-PDMA₂₀₀ diblok kopolimer, c) PDPA₃₂-PDMA₂₀₀-PDPA₂₅ triblok kopolimer (FT15) CDCl₃ içinde.



Şekil 2.12. Proton NMR spektrumları: a) PDPA₃₅ homopolimer, b) PDPA₃₅-PDMA₂₃₀ diblok kopolimer, c) PDPA₃₅-PDMA₂₃₀-PDPA₃₀ triblok kopolimer (FT16) CDCl₃ içinde.



Şekil 2.13. Proton NMR spektrumları: a) PDPA₃₆ homopolimerler, b) PDPA₃₆-PDMA₁₈₀ diblok kopolimer, c) PDPA₃₆-PDMA₁₈₀-PDPA₂₅ triblok kopolimer (FT17) CDCl₃ içinde.

2.3.3. ABA ve CBC tipi triblok kopolimerlerin sulu çözelti davranışları

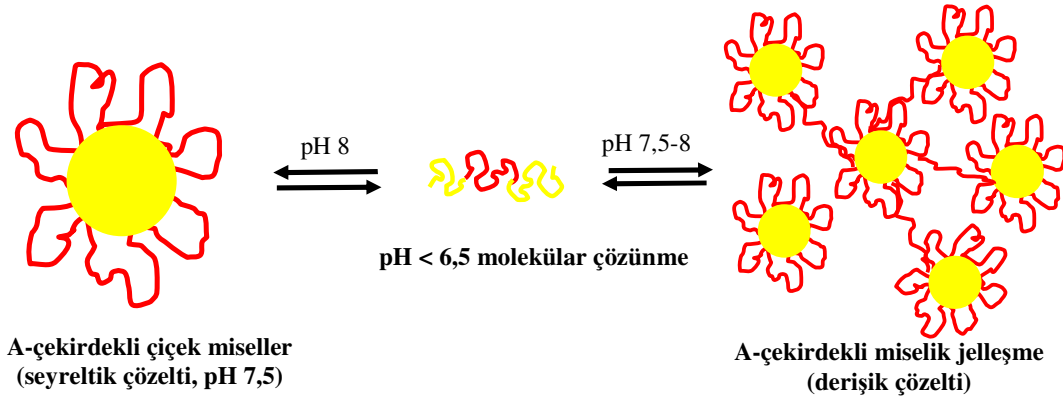
2.3.3.1. pH etkisi ile PDEA çekirdekli çiçek misel oluşumu

Daha önceki çalışmalarda PDMA ve PDEA homopolimerlerinin konjuge asitlerinin deneysel olarak gözlenen pK_a sabitleri sırasıyla 7,0 ve 7,3 olarak belirlenmiştir. Yine yapılan çalışmalarda ortaya konulduğu gibi PDEA homopolimerleri asidik çözeltilerde tersiyer amin gruplarının protonlanması sonucu su ile iyon-dipol etkileşmesiyle çözünmekte, nötr hallerinde (bazik pH'larda) nötr tersiyer amin gruplarının sterik etkisinin fazlalığı ile su ile hidrojen bağı yapamaması sonucu dehidrate olmakta ve çözünlüklerini yitirmektedirler. PDMA ise oldukça geniş pH aralığında çözünür niteliktedir (Bütün, 2001 a).

Sentezlenen PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerleri, oda sıcaklığında agreagat vererek suda çözünürken, çözelti pH'ı, HCl çözeltisi ilavesi ile, pH 6,5'in altına indirildiğinde her iki polimer çözeltide moleküler olarak çözünmektedir. Seyreltik polimer çözelti pH'ının 7-8 arasına ayarlanması durumunda triblok kopolimerlerin çözünür PDMA kabuklu ve susuz PDEA çekirdekli çiçek miseller verdiği ortaya konulmuştur (bakınız Çizelge 2.2 ve Şekil 2.14).

Düşük pH'larda DLS çalışmaları (Şekil 2.15a) küçük ebatlı partikül yani unimer oluştuğunu gösterirken, 1H NMR spektrumu da (Şekil 2.16a) aynı şekilde triblok kopolimerin düşük pH'da tümünden hidrate halde olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü Şekil 2.16a'da triblok kopolimerin üç bloğuna ait tüm pikler spektrumda görülmektedir. Fakat bazik pH'larda DLS sonuçları (Şekil 2.15b) 28,7 nm çaplı oldukça monodispers (PDI: 0,06) partikül varlığını ortaya koymaktadır. Aynı bazik pH'da alınan 1H NMR spektrumu da PDMA bloğunun hidrate halde uçlarda, PDEA bloklarının ise dehidrate olarak çekirdeği oluşturduğunu göstermektedir. Çünkü Şekil 2.16b'deki spektrumda PDMA bloğuna ait pikler gözlenirken PDEA bloğuna ait olan "c" ve "d" (sırasıyla δ 3.3. ve 1.3) piklerinin olmadığı görülmektedir. DLS ve 1H NMR sonuçları küresel "çiçek misel" oluşumuna işaret etmektedir. Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2'den görüldüğü

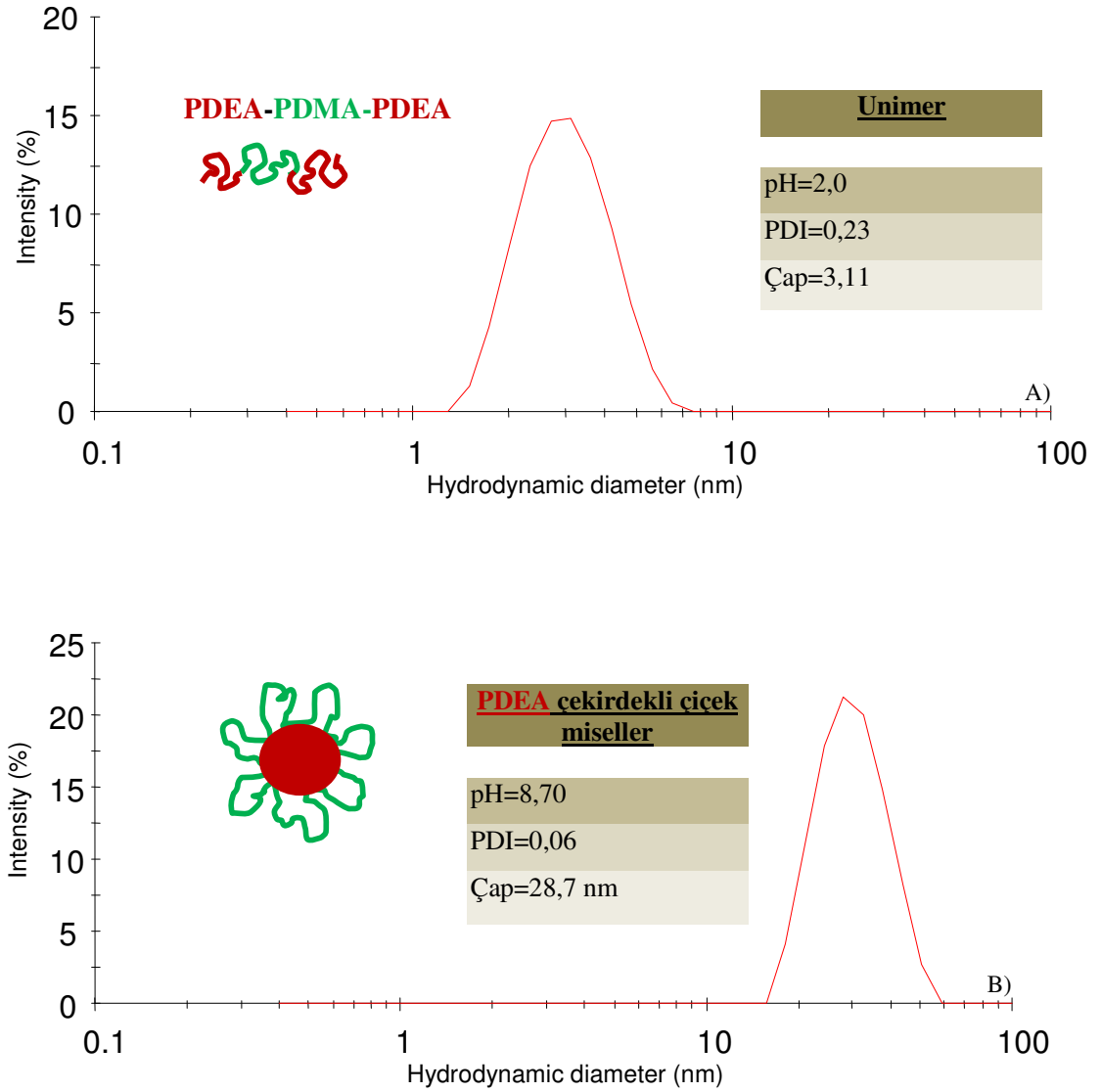
gibi PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerinde M_n değeri azaldıkça misel çapı da azalmaktadır.



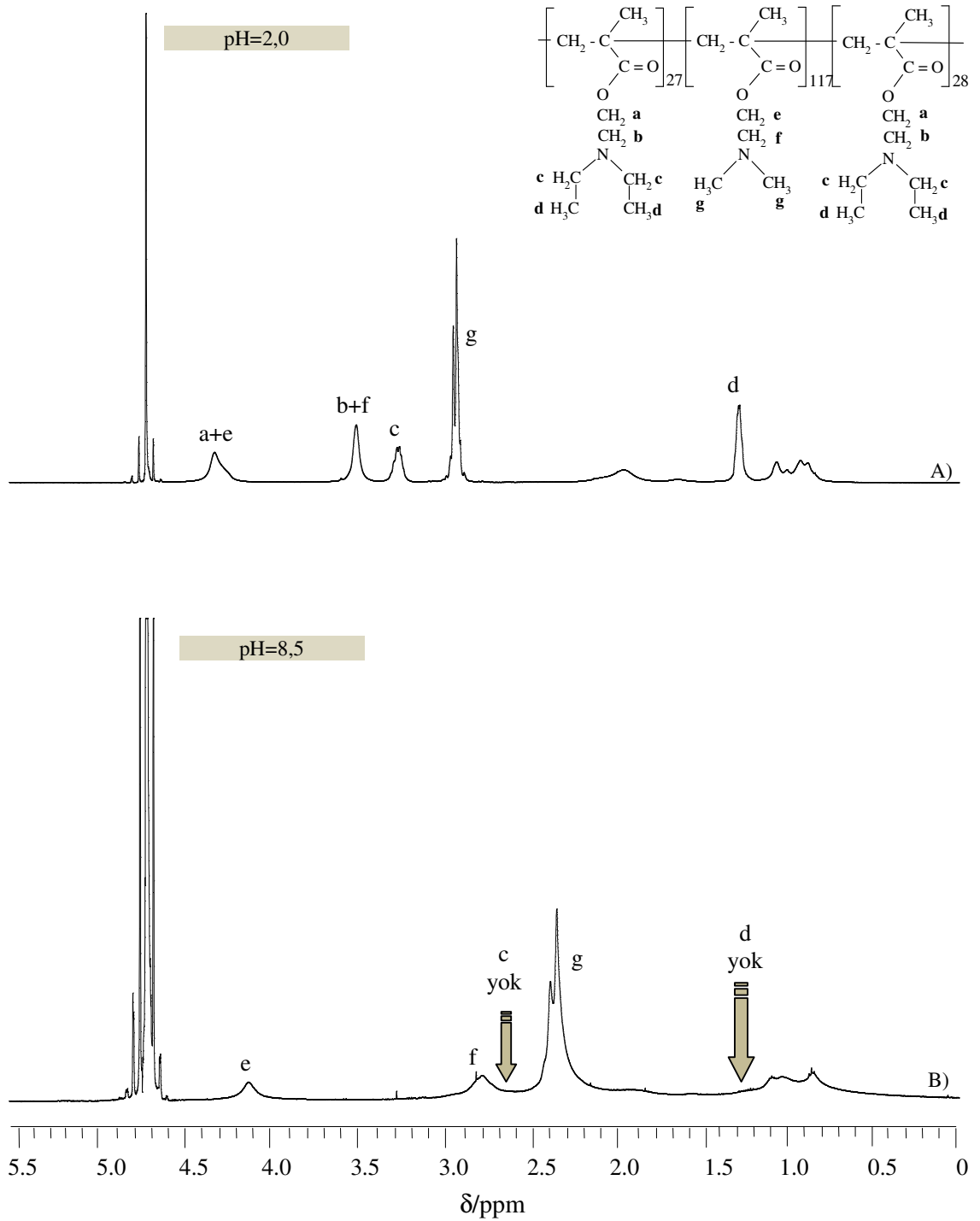
Şekil 2.14. Sentezlenen ABA tipi triblok kopolimerlerin çözelti davranışlarının şematik ifadesi

Çizelge 2.2. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerlerinin (% 0,5), çözelti pH'ına bağlı olarak çiçek misel çapları ve polidispersite index değerleri (PDI).

Polimer Kodu	pH	Çap (nm)	Polidispersite index (PDI: μ_2/Γ^2)	Çözünürlük
FT10	2,0	3,11	0,23	Unimerler
	8,7	28,7	0,06	PDEA-çekirdekli çiçek miseller
FT11	2,0	3,17	0,20	Unimerler
	8,7	22,0	0,04	PDEA-çekirdekli çiçek miseller



Şekil 2.15. Seyreltik PDEA₄₈-PDMA₁₃₄-PDEA₃₄ (FT10, % 0,5) triblok kopolimer çözeltisinde pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS ile belirlenmesi: a) pH 2,0 (3,11 nm çaplı unimerler), b) pH 8,70 (28,7 nm çaplı PDEA çekirdekli çiçek miseller).



Şekil 2.16. Seyreltik PDEA₂₅-PDMA₁₁₇-PDEA₂₈ triblok kopolimerinin (FT11) D₂O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'de (unimer hal), b) pH 8,5'de (PDEA-çekirdekli çiçek misel oluşumu). pH ayarlaması için DCl ve NaOD kullanılmıştır.

2.3.3.2. pH etkisi ile PDPA çekirdekli çiçek misel oluşumu

PDPA homopolimerinin konjuge asitinin deneysel olarak gözlenen pK_a sabiti 6,3 olup, asidik çözeltilerde PDPA homopolimeri moleküler olarak çözünürken bazik pH'larda ise tersiyer amin gruplarının protonlanması sonucu dehidrate olmakta ve çözünürlüğünü yitirmektedir. PDMA ise daha önceki bölümde de belirtildiği gibi oldukça geniş pH aralığında çözünür niteliktedir (Bütün, 2001a).

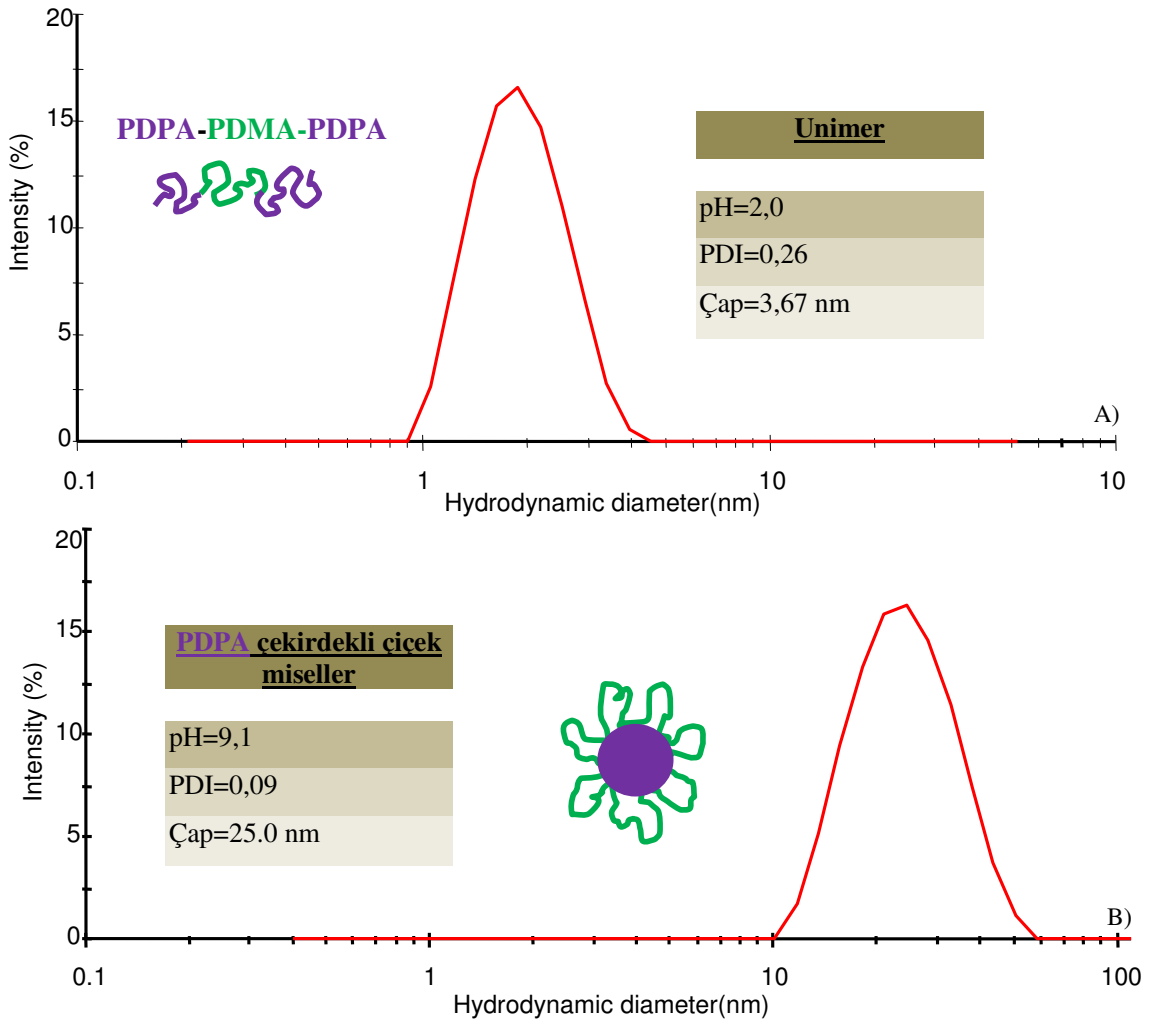
Sentezlenen PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerleri, oda sıcaklığında agregat vererek suda çözünürken, çözelti pH'ı, HCl çözeltisi ilavesi ile pH 6,3'ün altına indirildiğinde tüm polimerler çözeltide moleküler olarak çözünmektedir. Seyreltik polimer çözelti pH'ının 7-8 arası ayarlanması durumunda, triblok kopolimerlerin çözünür PDMA kabuklu ve susuz PDPA çekirdekli çiçek miseller verdiği ortaya konulmuştur (bakınız Çizelge 2.3 ve Şekil 2.17, Şekil 2.18).

Çizelge 2.3. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerinin % 0,5'lik çözeltisinde, çözelti pH'ına bağlı olarak çiçek misel çapları ve PDI değerleri.

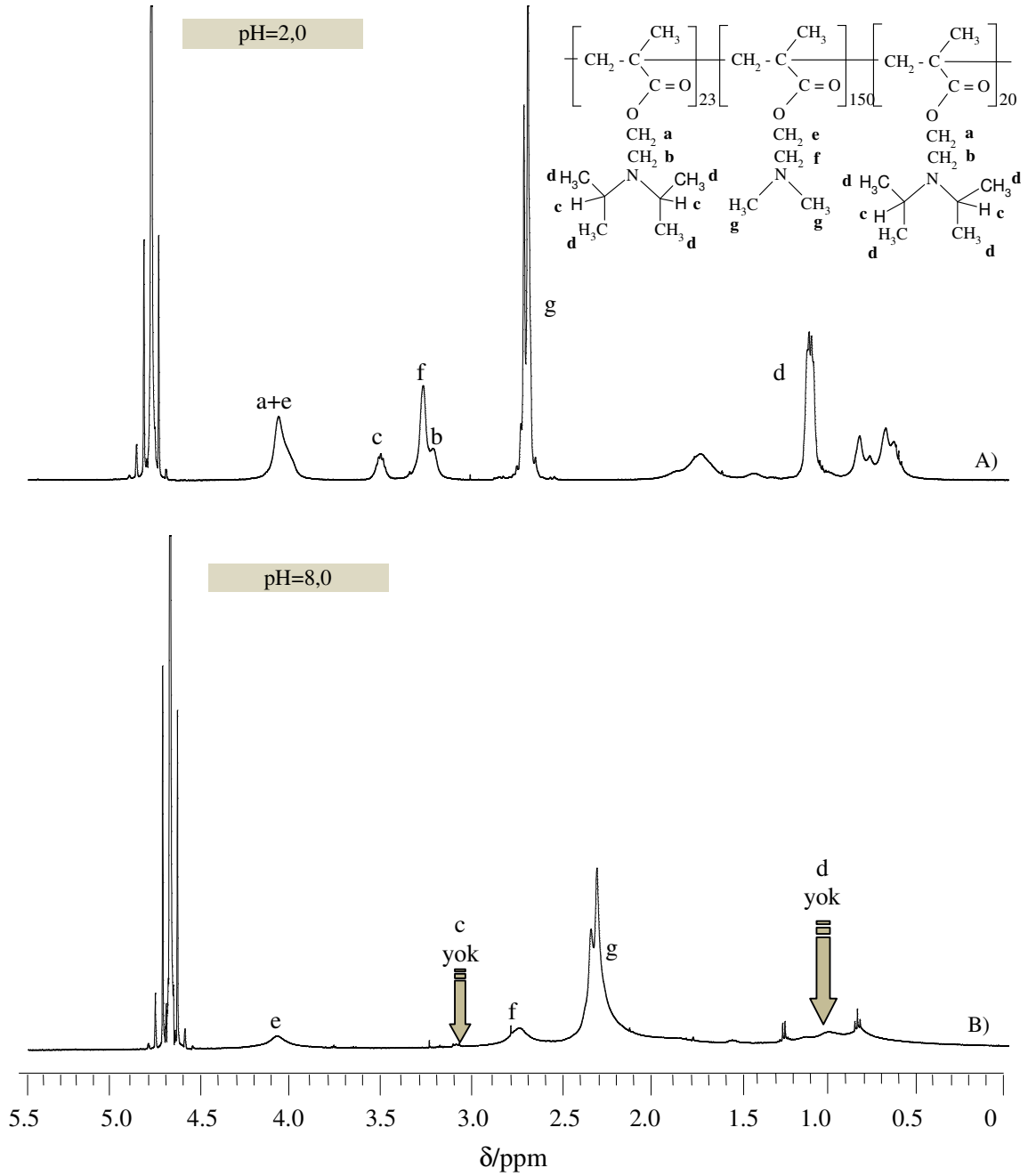
Polimer Kodu	pH	Çap (nm)	Polidispersite index (PDI: μ_2/I^2)	Çözünürlük
FT14	2,0	3,67	0,26	Unimerler
	9,1	25,0	0,09	PDPA-çekirdekli çiçek miseller
FT15	2,0	3,85	0,22	Unimerler
	8,9	30,0	0,22	PDPA-çekirdekli çiçek miseller
FT16	2,0	2,9	0,19	Unimerler
	9,0	27,6	0,11	PDPA-çekirdekli çiçek miseller
FT17	2,0	2,22	0,17	Unimerler
	9,0	19,6	0,08	PDPA-çekirdekli çiçek miseller

Düşük pH'larda DLS çalışmaları (Şekil 2.17a) küçük ebatlı partikül yani unimer oluştuğunu gösterirken, 1H NMR spektrumu da (Şekil 2.18a) aynı şekilde triblok kopolimerin düşük pH'da tümenden hidrate halde olduğunu ortaya koymaktadır. Çünkü Şekil 2.18a'da triblok kopolimerin üç bloğuna ait tüm pikler spektrumda görülmektedir. Bazik pH'larda ise, DLS sonuçları (Şekil 2.17b) 19,6 nm çaplı monodispers (PDI: 0,08)

partikül oluşumunu işaret etmektedir. Aynı bazik pH'da alınan ^1H NMR spektrumu da PDPA bloğunun dehydrate olarak hidrofobik misel çekirdeğinde yer aldığını, PDMA bloğunun ise hidrate halde çekirdek etrafında bulunduğunu göstermektedir. Şekil 2.18b'deki spektrumda PDMA bloğuna ait pikler gözlenirken PDPA bloğuna ait olan "c" ve "d" (sırasıyla δ 3,1 ve 1,0) piklerinin olmadığı görülmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi, DLS ve ^1H NMR sonuçları PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerinin de seyreltik çözeltilerinde bazik pH'larda küresel "çiçek misel" oluşturduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 2.17. Seyreltik PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ (FT14, % 0,5) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 2,0 (3,67 nm çaplı unimerler), b) pH 9,1 (25,0 nm çaplı PDPA çekirdekli çiçek miseller).



Şekil 2.18. Seyreltik PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimerinin (FT14) D₂O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'da (unimer hal), b) pH 8-9'da (PDPA-çekirdekli çiçek misel oluşumu). pH ayarlaması için DCI ve NaOD kullanılmıştır.

2.3.4. Yüzey gerilimi ölçümleri

Çözelti pH'ının artırılması ile blok kopolimer hava-su arayüzeyinde kuvvetli bir şekilde adsorbe olur, böylece çözücünün yüzey gerilimi düşer. pH 7'nin üzerinde, sınırlayıcı yüzey gerilimi PDEA₄₈-PDMA₁₃₄-PDEA₃₄ (FT10) triblok kopolimer çözeltisi için yaklaşık olarak 38 mN m⁻¹ dir. Diğer triblok kopolimerler içinde sınırlayıcı yüzey gerilimi yaklaşık bu değerlerdedir. Tahminen, deprotone olan PDEA (ya da PDPA) bloğu hava-su arayüzeyinde adsorbe olur, böylece çözücünün yüzey gerilimi düşer. Bu sınırlayıcı yüzey gerilimi, küçük moleküllü surfaktantlarınkine benzerdir.

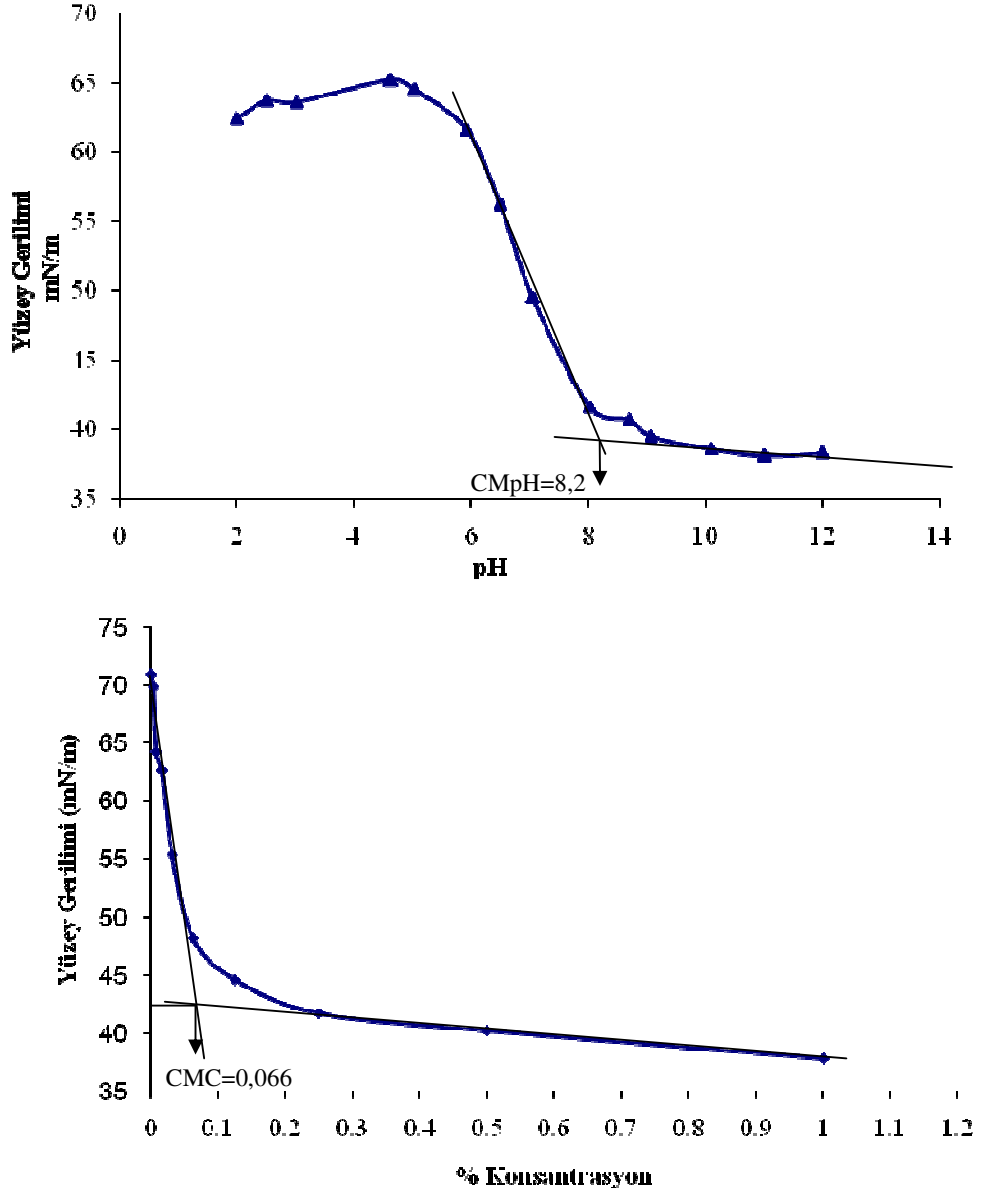
Aynı zamanda, blok kopolimerler için konsantrasyona bağlı olarak yüzey gerilimleri ölçülerek kritik misel konsantrasyonlarını da (CMC) belirlemek mümkündür.

PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerinin yüzey gerilim ölçümlerinden belirlenen CMC değerleri diblok kopolimerlerinkine yakın ve ortalama 0,06-0,07% aralığında olup Çizelge 2.4'de verilmiştir. Her iki tür triblok kopolimerlerin CMpH değerleri ise pH 8-9 arasındadır.

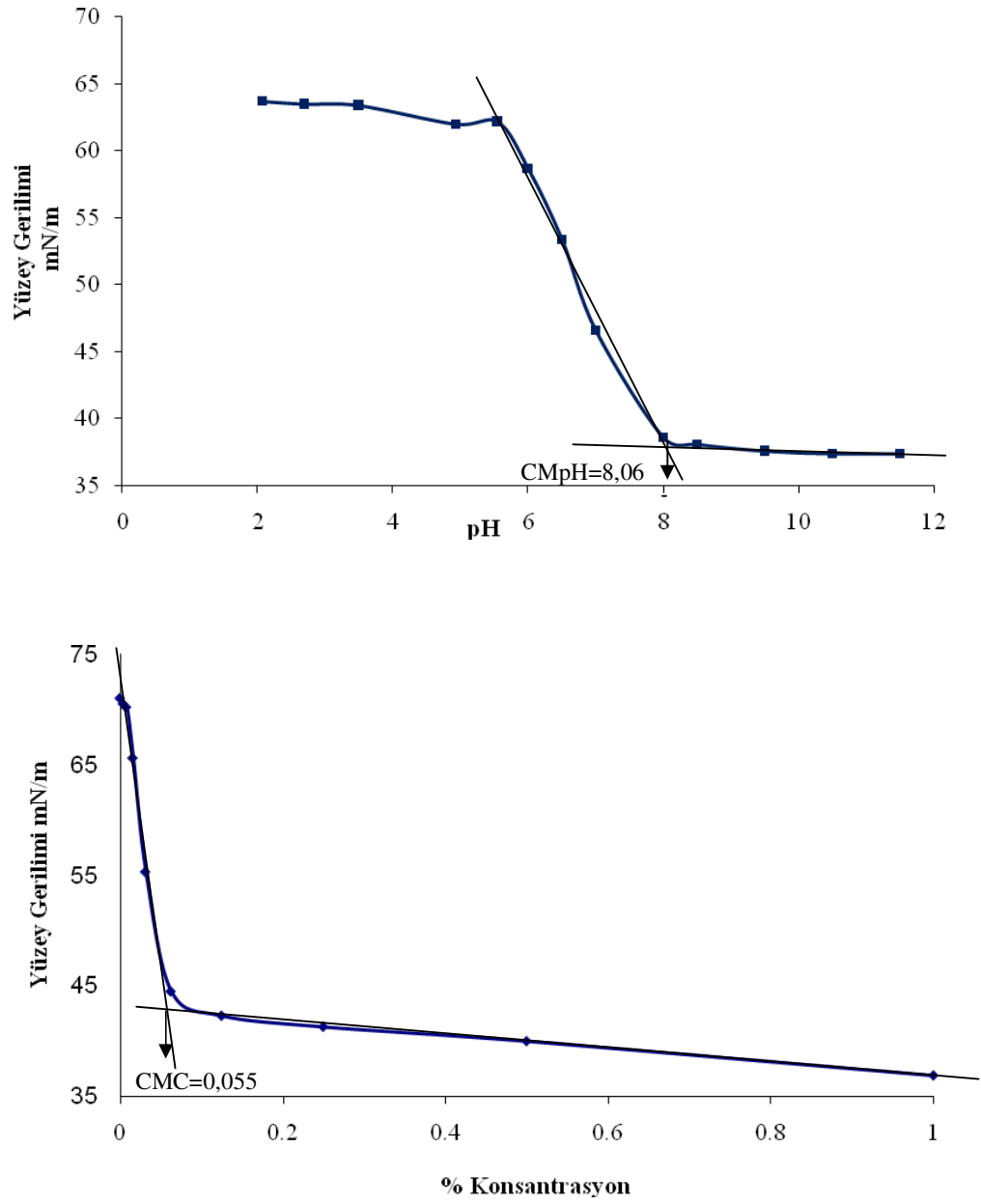
Çizelge 2.4. PDEA-PDMA-PDEA ve PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerinin yüzey gerilim ölçümlerinden belirlenen CMC ve CMpH değerleri.

Polimer Kodu	Polimer	M _n	Bileşim	CMC (%)	CMpH
FT10	PDEA-PDMA-PDEA	36300	48/134/34	0,066	8,20
FT11	PDEA-PDMA-PDEA	27850	25/117/28	0,055	8,06
FT15	PDPA-PDMA-PDPA	47600	35/230/30	0,052	8,33
FT14	PDPA-PDMA-PDPA	32800	23/150/20	0,074	8,65

PDEA₄₈-PDMA₁₃₄-PDEA₃₄ (FT10) ile PDEA₂₅-PDMA₁₁₇-PDEA₂₈ (FT11) triblok kopolimerinin pH'a bağı olarak yüzey gerilimi değişimi ve aynı triblok kopolimerlerin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi Şekil 2.19 ve Şekil 2.20'de verilmiştir.

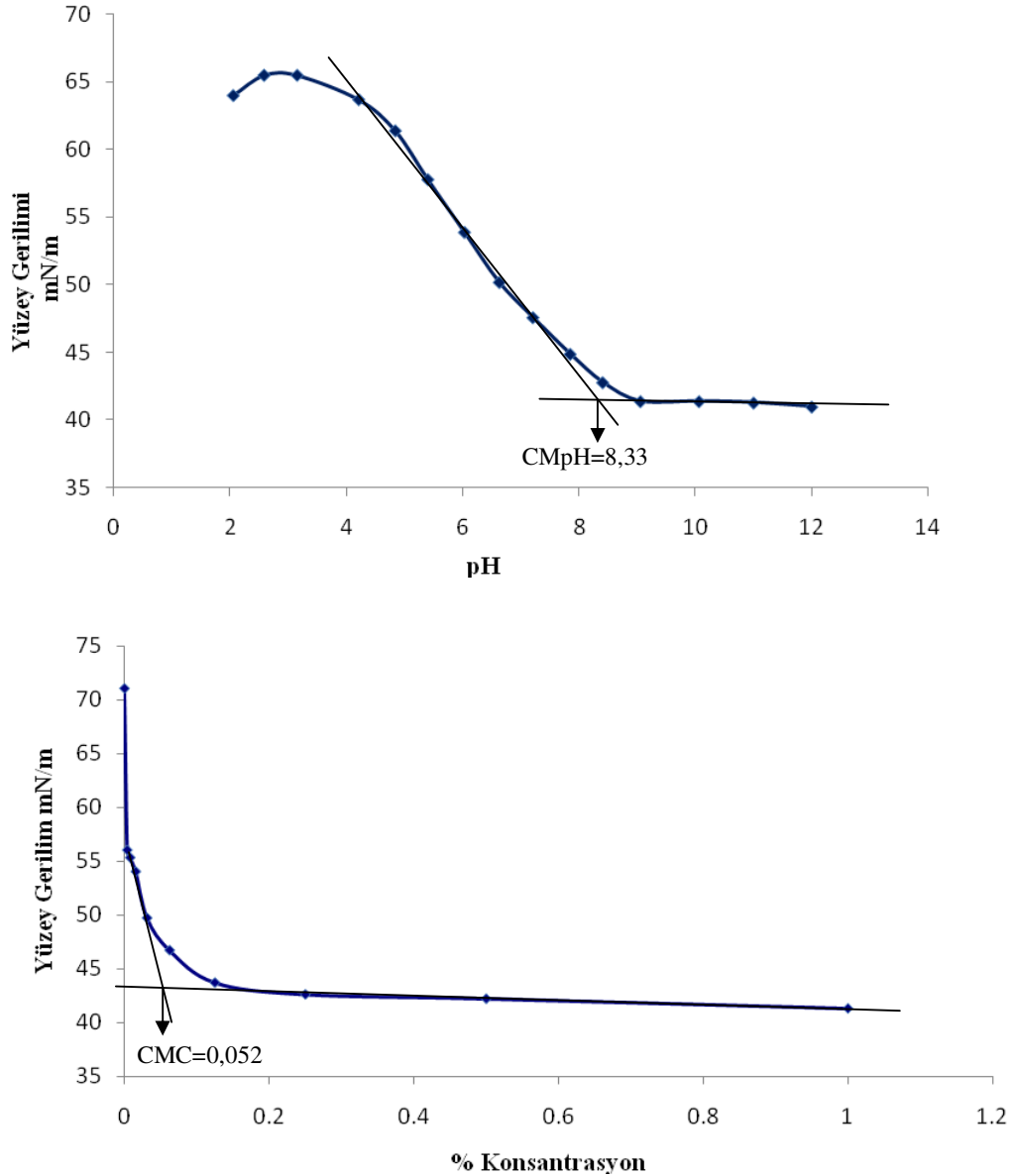


Şekil 2.19. (a) PDEA₄₈-PDMA₁₃₄-PDEA₃₄ triblok kopolimerinin (FT10) 0,5% w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağı; (b) aynı triblok kopolimerin pH 8,70'de sulu çözeltisinin kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi.

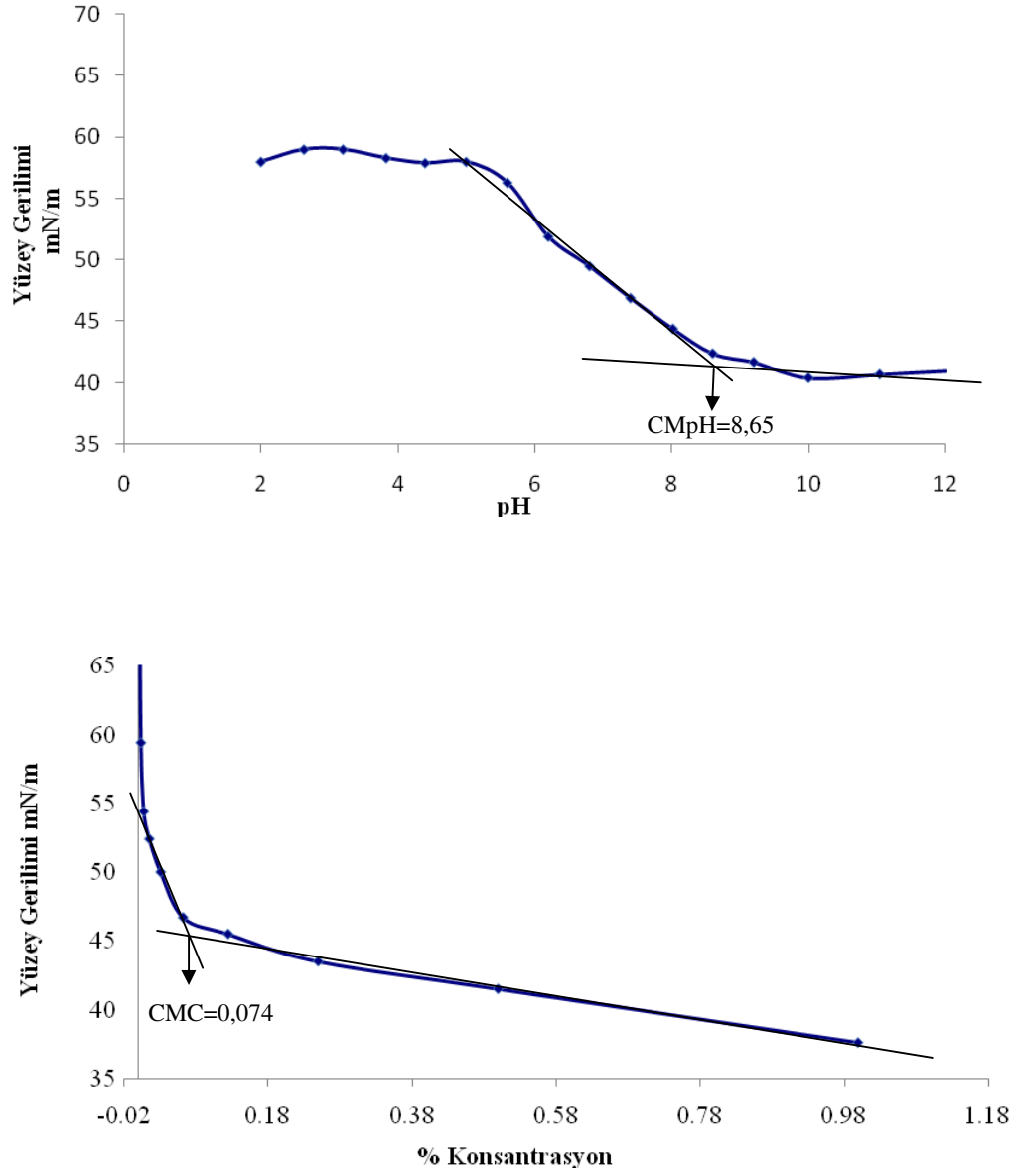


Şekil 2.20. (a) PDEA₂₅-PDMA₁₁₇-PDEA₂₈ triblok kopolimerinin (FT11) 0,5% w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi.

PDPA₃₂-PDMA₂₀₀-PDPA₂₅ (FT15) ile PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ (FT14) triblok kopolimerinin pH'a bağlı olarak yüzey gerilimi değişimi ve aynı triblok kopolimerlerin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi Şekil 2.21 ve Şekil 2.22'de verilmiştir.



Şekil 2.21. (a) PDPA₃₂-PDMA₂₀₀-PDPA₂₅ triblok kopolimerinin (FT15) 0,5% w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi.



Şekil 2.22. (a) PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimerinin (FT14) 0,5% w/v lik sulu çözeltisi için pH'a bağlı; (b) aynı triblok kopolimer sulu çözeltisinin pH 8,70'de kopolimer konsantrasyonunun fonksiyonu olarak yüzey gerilimi eğrisi.

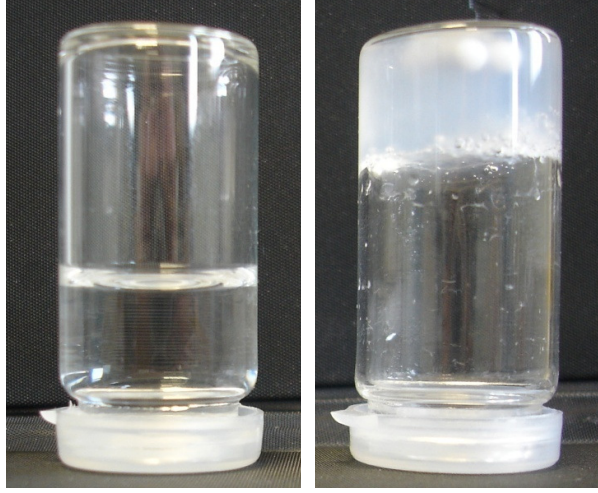
2.3.5. Hidrojel eldesi

PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerleri, asidik çözeltide moleküler olarak çözünmektedir ($\text{pH} < 5$). KOH ile pH 7-8 e ayarlandığında, PDPA blokları deproton olmaları yani hidrofobikleşmesi (protonlanmış PDPA homopolimerinin pK_a 'sı pH 6,3 civarındadır) zincir içi çekim etkileşimine yol açar. Seyreltik çözeltide “çiçek misel” olarak adlandırılan ve PDPA-çekirdekli ve PDMA kabuklu miseller oluşur. Yüksek kopolimer konsantrasyonlarında ise, (% 10 ve üstü) triblok kopolimer bileşimine bağlı olarak makroskopik fiziksel jeller elde edilir. Jelleşme basit olarak tüpü ters çevirme metodu ile gösterilmiştir, “free-standing gel” tüpün ters çevrilmesi ile sabit şeklini koruyan jelleri tanımlamada kullanılmıştır (Ma, et al., 2003). Bu durum Şekil 2.23’de aynı triblok kopolimer çözeltisinin pH 2,0 ve pH 7,5’deki dijital fotoğrafları ile gösterilmiştir. Asidik çözelti akışkan durumda iken, nötralize edilmiş çözelti “free standing” jel oluşturmuştur.

Esas olarak, jelleşme sadece verilen kopolimer konsantrasyonlarında, eğer merkez PDMA-bloğunun yeterli derecede uzun olması durumunda, sulu çözeltide komşu miseller arasında köprü kurması sonucu olmaktadır.

Triblok kopolimer serisinde % 5 konsantrasyonda jelleşme olmamış, % 10 ve üzerinde jelleşme davranışı gözlenmiştir. Bu jeller HCl ile pH 6’dan daha aşağı pH ’larda moleküler olarak çözünmektedir, yani jelleşme tersinirdir.

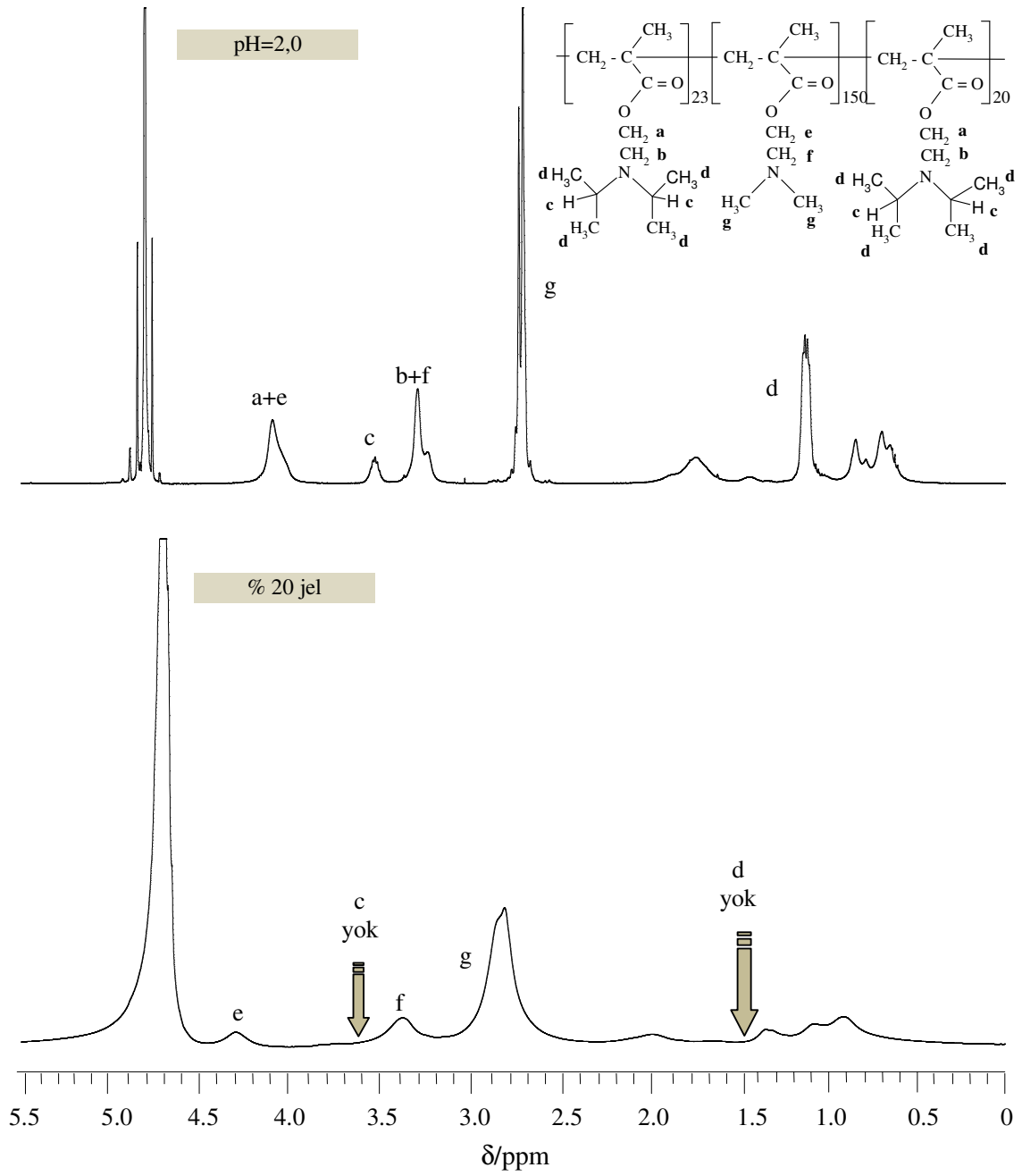
PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerler, verilen (% 10-20 arası) konsantrasyonlarda jelleşme davranışı göstermemiştir. Bunun nedeni ise, tahminen dıştaki PDEA bloklarının PDPA bloklarına kıyasla daha az hidrofobik olmasındandır (Ma, et al., 2003).



Şekil 2.23. Soldaki pH 2,0'deki moleküler olarak çözülmüş PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimerin akışkan çözeltisini, sağdaki ise pH 7,5'daki triblok kopolimerinin % 20 konsantrasyondaki fiziksel jelini göstermektedir.

Seçilen PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimeri için düşük pH'da asidik sulu çözeltisi için ve pH 7,0'nin üzerinde oluşan jelin ¹H NMR spektrumları alınmıştır. Şekil 2.24'de PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ (FT14) triblok kopolimerinin D₂O içindeki %20 w/v konsantrasyonundaki çözeltilerine ait spektrumlar verilmektedir. pH 2,0'de beklenen her iki protonlanmış blok merkez PDMA blok ve dıştaki PDPA bloklarına ait tüm ¹H NMR pikleri görünür durumdadır ve bu her iki tip blok için yüksek derecede solvasyon ve hareketliliğini işaret etmektedir. Tersine, pH 8,0'de PDPA bloklarından kaynaklanan pikler görülmemektedir. Bu durum, PDPA bloklarının solvasyonu ve hareketliliğinin, bu pH'da deprotonasyonu ve böylece hidrofobikleşmesi sonucu anlamlı bir şekilde azaldığını göstermektedir.

Jeller miseller arasındaki köprülenme sonucu oluştuğundan, hidrofobik çekirdek kısımlarına hidrofobik ilaçlar yüklenebilmekte ve kontrollü ilaç salım sistemi olarak kullanılabilir.



Şekil 2.24. PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimeri (FT14) için ^1H NMR spektrumları a) DCl/D₂O içinde pH 2,0'deki akışkan sulu çözelti b) pH 8,0'de NaOD eklenerek elde edilen makroskopik jel.

2.3.6. Kontrollü ilaç salım çalışmaları

Doku mühendisliği ve ilaç salımı gibi biyomedikal uygulamalar uyarıya duyarlı “stimuli-responsive” jeller alanındaki araştırmaların esas odak noktası olmuş durumdadır. Jeller, biyomedikal olarak aktif bileşikleri, spesifik fizyolojik koşullar altında salabilir ya da oldukça uzun zaman periyotlarında uzun süreli salıma imkan tanır. Kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç tedavisinin etkinliğini artırarak, ilaç uygulamasına olan ihtiyacı azaltır ve aynı zamanda yan etkileri minimize eder.

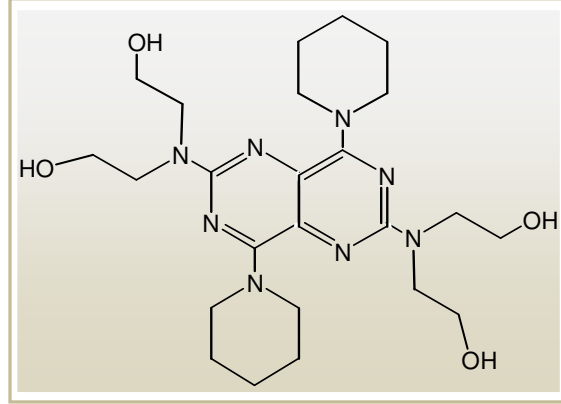
İlaç salım çalışmaları, PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerinden pH'a duyarlı olarak elde edilen hidrojeller içine model olarak seçilen dipridamol (DIP) ilacı yüklenerek gerçekleştirilmiştir.

2.3.6.1. Kullanılan ilaç: Dipridamol

Bu çalışmada dipridamol (DIP) model ilaç olarak seçilmiştir. DIP, koroner kan damarlarını genişletici bir ilaç olarak bilinir ve aynı zamanda antitümör bileşikler için bir ko-aktivatör görevi görür. DIP, suda pH 5,9'un altında amin gruplarının protonasyonu sonucu çözünebilmektedir. Ancak pH 5,9'un üzerinde suda çözünmemekte ve sarı iğne şeklindeki kristaller olarak çökmektedir.

Dipridamol, PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerine benzer şekilde tersiyer amin grupları içerdiğinden (Şekil 2.25) sulu çözeltideki çözünürlük davranışı pH'a bağlıdır ve kopolimer yokluğunda nötral pH civarında çökmektedir (Ma, et al., 2003).

Bu çalışmada, ise DIP nötral pH'da jelin hidrofobik misellar çekirdek kısımlarında solubilize edilebilmiştir.



Şekil 2.25. Dipridamol ilacının molekül yapısı.

2.3.6.2. İlaç yüklü jel eldesi

DIP, (her seferinde triblok kopolimer kütesinin % 5' i kadar), pH 2,0'deki % w/v 10, % 15 ve % 20 triblok kopolimer çözeltilerinde ayrı ayrı çözüldü, 2 M KOH çözeltisi ile nötralizasyonu takiben pH 7,5'te ilaç yüklü jeller elde edildi (Şekil 2.26).

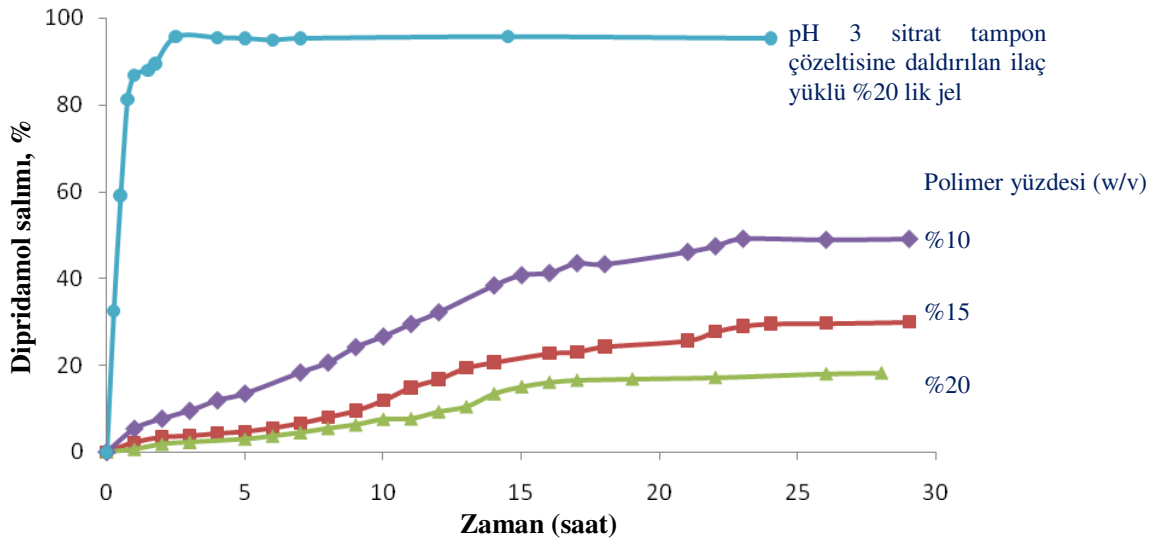


Şekil 2.26. Dipridamol ilacı ile yüklenmiş olan % 20 konsantrasyondaki PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimer (FT14) jeli.

2.3.6.3. İlaç salım çalışmaları

% 10, % 15 ve % 20 konsantrasyona sahip dipridamol ilacı ile yüklenmiş olan PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimer (FT14) jelinden, bir dializ membran (Molecular Weight cutoff of 12-14000 dalton) içine 250 mg tartılarak, 100 mL 37 °C'deki pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinin içine yerleştirilmiştir. Belli zaman aralıklarında alınan numuneler UV-vis spektrofotometresinde 291 nm dalga boyunda okutulmuştur (Ma, et al., 2003).

Sonuçlar Şekil 2.27'de özetlenmiştir. % 10, % 15 ve % 20 w/v jeller için yavaş ve uzun süreli salım elde edilmiştir. Daha konsantre olan jelde dipridamol daha etkili şekilde tutulmuştur. Diğer taraftan, % 20 konsantrasyonlu jel pH 3'deki sitrat tampon çözeltisi içine daldırıldığında jelin bu pH'da çözünmesi nedeniyle çok hızlı salım gerçekleşmiştir



Şekil 2.27. Dipridamol ilacı yüklenmiş PDPA₂₃-PDMA₁₅₀-PDPA₂₀ triblok kopolimer (FT14) jelinden farklı triblok kopolimer konsantrasyonlarında ilaç salım eğrileri.

Sonuç olarak, bu yeni triblok kopolimerlerden salım karakteristikleri, kopolimerlerin kimyasal yapısı, kopolimer konsantrasyonu ve sulu fazın pH'ı ayarlanarak kontrol edilmesi mümkün olmaktadır.

Armes ve grubunun yaptıkları çalışmada, dipridamol ilacının PDPA-PMPC-PDPA triblok kopolimerinden elde edilen hidrojelden salım hızı incelenmiştir. (Ma, et al., 2003). Bu çalışmada, polimer konsantrasyonu ve tampon çözelti pH'ının ilacın salım hızı üzerindeki etkisi ortaya konulmuştur. % 10, % 15 ve % 20 polimer konsantrasyonuna sahip ilaç yüklü jellerden, pH 7,4 fosfat tampon çözeltisinde 37 °C'de yaklaşık 4 saat boyunca ilacın salım hızı incelenmiştir. Bu çalışmada da polimer konsantrasyonu arttıkça dipridamol ilacı jelde daha iyi tutulduğu için ilaç salım hızı azalmıştır. Bu 4 saatlik ölçüm süresinde en fazla salım % 10 polimer konsantrasyonuna sahip jelden gerçekleşmiştir. Ancak % 10' luk jelin bu süre sonunda, dipridamol salım hızı yaklaşık % 3,5 civarındadır. Aynı şartlar altında PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimer hidrojel ile gerçekleşen salım ise yaklaşık 3 kat fazladır.

Bu tez çalışmasında kullanılan jellerden ilacın salımı, yaklaşık 30 saat boyunca ölçülmüştür. Yapılan ön denemelerde ancak yaklaşık 30 saatlik bir süre sonunda jelden ilaç salım hızının oldukça yavaşlayarak dengeye yaklaştığı görülmüştür. Bundan dolayı 30 saat boyunca ölçüm alınmasına karar verilerek jelden salınabilecek en yüksek ilaç yüzdesine ulaşılmaya çalışılmıştır. % 10 polimer konsantrasyona sahip jelin ilaç salım hızının % 50'ye yakın bir değer ulaştığı görülmüştür. % 15 ve % 20 konsantrasyonlu jellerden dipridamol ilacının salım hızının ise ölçülen süre sonunda sırasıyla % 30 ve % 18 değerlerinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Her iki çalışmada da tampon çözelti pH'ının düşürülmesi asidik pH'larda dipridamol ilacının çözünmesi nedeniyle ilaç salımı oldukça hızlı gerçekleşmiştir. Sonuç olarak PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimer hidrojellerinin dipridamol ilacını uzun sürede kontrollü olarak iyi saldırdığı ortaya konulmuştur .

BÖLÜM 3

TERSİYER AMİN METAKRİLATLARA DAYALI YENİ TİP ABC TRIBLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

3.1. Giriş

AB diblok ve ABA triblok kopolimer çalışmalarına olan yoğun ilginin ardından blok kopolimerlerin yeni bir tipi olan ve farklı monomerik birimlerin tekrarından oluşan üç farklı blok içeren ABC triblok kopolimerler üzerine de odaklanmaya başlanmıştır. Üçüncü bir bloğun eklenmesinin faz çeşitliliğinin daha zengin olmasına yol açtığı çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle, bu materyaller ile çok fonksiyonlu sensörler, sıralı veya eşzamanlı kimyasal reaksiyonlar için çok seçici katalizörler, membranlar ve filtreler gibi birçok uygulamanın gerçekleştirilmesi mümkün olmaktadır (Hadjichristidis, et al., 2005).

Diblok kopolimerlerin bloklardan birisi için seçici olan çözücülerde “*self-assembly*” kendiliğinden bir araya gelmesi çeşitli tarihlerde geniş olarak incelenmiştir. Sonuç olarak, küresel, silindirik misellerden yıldız benzeri ve vesiküllere kadar çok fazla nano yapı tanımlanmıştır. ABC triblok kopolimerlerin başarılı bir şekilde sentezinden sonra, bu triblok kopolimerlerin çözeltideki “*self assemble*” davranışları araştırmacıların ilgisini çekmeye başlamıştır. Buna rağmen, ABC triblok kopolimerlerin çözelti özellikleri bulk özelliklerine göre daha az keşfedilmiştir. Bu blok kopolimerlerin, bloklardan biri ya da ikisi için seçici olan çözücülerdeki miselleşmeleri üzerine odaklanmış az sayıda çalışma mevcuttur (Tuzar, et al., 1993 b; Moffitt, et al., 1996; Hamley, 1998; Riess, et al., 2003).

Aynı molekülde üç farklı bloğun bulunması: (i) blok / seçici çözücü kombinasyonlarını artırır, (ii) makromoleküler topolojik izomerleri artırır, (iii) üçüncü bir bloğun varlığı sonucu misellerde sterik engellemeler ve enerji / entropi gereksinimlerinden kaynaklanan farklı zincirlerin olası düzenlenmelerinin sayısındaki

artışa neden olur. Lineer ABC triblok kopolimerlerde, her bir blokla ilgili çözücü seçiciliğinden beklenen misellar yapıları, (i) eğer çözücü iki blok için seçici ise “mixed corona” miseller, (ii) eğer çözücü son bloklardan sadece birisi için seçici ise “core-shell-corona miseller, (iii) eğer çözücü orta blok ve son bloklardan birisi için seçici ise “core-inner corona outer corona” (two layer corona micelles, soğan miseller) miselleri içermektedir (Hadjichristidis, et al., 2005).

Miseller ve vesiküllerin kovalent olarak stabilizasyonu son yıllarda artarak dikkat çekmektedir. Özellikle “shell cross-linked” miseller, çeşitli aktif bileşikler (örneğin ilaçlar, pestisitler gibi) için son derece yararlı nano boyutta taşıyıcı araçlar olarak potansiyele sahiptir (Thurmond, et al., 1996; Huang, et al., 1998; Bütün, et al., 1998, 2000 b; Wooley, 2000). Yakın geçmişte, ABC triblok kopolimerlerin SCL misellerinin AB diblok kopolimerlere göre daha önemli avantajlar sağladığı ortaya konulmuştur (Bütün, et al., 2000 b). AB diblok kopolimerler, miseller arası birleşmeden kaçınmak için sadece oldukça seyreltik (% 0,5) çözeltilerde çapraz bağlanabilmektedir. Aksine ABC triblok kopolimerlerin orta bloğunun çapraz bağlanması % 10 polimer konsantrasyonunda bile başarı ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu koşullar altında minimum misel agregasyonu gerçekleşir, çünkü “A” bloğu sterik stabilizasyonu sağlar (Bütün et al., 2000 b; Liu, et al., 2002 b).

1996 yılında Wooley ve çalışma arkadaşları çapraz bağlı miseller üzerine ilk makaleyi yayınlamışlardır. Bu ilk çalışmadan sonra SCL miseller üzerine giderek artan bir ilgi söz konusu olmuştur (Wooley, 1996).

ABC tipi triblok kopolimerlerden biri literatüre çok yakın bir geçmişte Bütün ve grubu tarafından kazandırılan ve ilk “şizofren triblok kopolimer” olan PDEA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerdir (Bütün, et al., 2006). Bu kopolimerler düşük pH’larda (<6,6) tersiyer amin gruplarının protonlanması sonucu (iyon-dipol etkileşmeleriyle) suda moleküler olarak çözünmektedir. pH 7,6’da ise PDEA bloğunun dehidrate olarak çekirdeği, PDMA bloğunun hidrate halde çözünmüş orta katmanı ve PMEMA bloğunun ise çözünmüş hidrate halde dış katmanı oluşturduğu üç-katmanlı “soğan tipi” miselleri vermektedir. Diğer taraftan PDEA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerin pH 6,6 unimer

çözeltisine Na_2SO_4 ilave edilirse, nötral PMEMA bloğunun dehidrate olarak çekirdeği, PDMA bloğunun hidrate halde orta katmanı ve PDEA bloğunun hidrate olarak dış katmanı oluşturduğu ikinci bir üç katmanlı “ters soğan tipi miseller” oluşmaktadır. DLS çalışmaları her iki miselleşmede çok dar dağılımlı misel oluşumlarını ortaya koymaktadır. PDEA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerle elde edilen PMEMA-çekirdekli misellerin ve PDEA çekirdekli misellerin yarıçapları ve ebat dağılımları (μ_2/Γ^2) sırasıyla 10,1 nm ($\mu_2/\Gamma^2 = 0,10$) ve 12,9 nm ($\mu_2/\Gamma^2 = 0,08$) olarak belirlenmiştir.

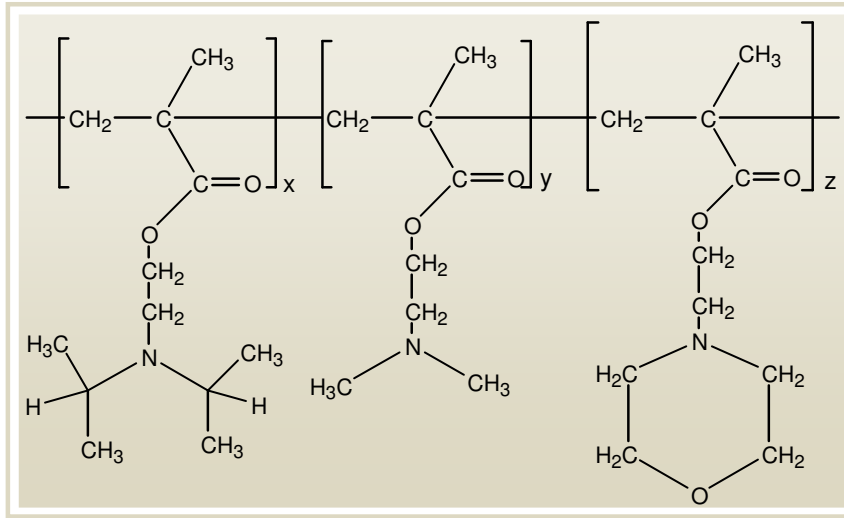
Ayrıca, PDEA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerler bazı seçici organik çözücülerde, *n*-hekzan gibi, çekirdekte PMEMA bloğunun bulunduğu miselleşme davranışı da sergilemektedir. Son olarak, bir PDEA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerinin hem PDEA-çekirdekli misellerinin (sulu ortamda) hem de PMEMA-çekirdekli misellerinin (*n*-hekzanda) orta katmanı olan PDMA bloklarında yer alan tersiyer amin grupları çift fonksiyonlu çapraz bağlayıcı olan 1,2-bis-(2-iyodoetoksi)etan (BIEE) ilavesi ile çapraz bağlanması sağlanarak yeni tip birbirinin tersi iki farklı çapraz bağlı miselin sentezi gerçekleştirilmiştir. Her iki miselin dış katmanı olan PDEA veya PMEMA sterik stabilizör olarak davranmakta olup, miseller arası çapraz bağlanmaya engel teşkil ettiğinden çapraz bağlanması yüksek polimer konsantrasyonlarda dahi gerçekleştirilebilmektedir (Bütün, et al., 2006).

Bir başka çalışmada, PDEA-PDMA-PNIPAM triblok kopolimerleri ATRP ile sentezlenmiştir. Bu triblok kopolimer asidik pH ve yüksek sıcaklıklarda PNIPAM-çekirdekli, oda sıcaklığında ve bazik pH'larda ise PDEA-çekirdekli miseller oluşturmaktadır. PDEA-çekirdekli misellerde, PDMA iç kabuğun çapraz bağlanması ile pH duyarlı PDEA çekirdekli ve sıcaklık duyarlı PNIPAM kabuğa sahip SCL miseller elde edilmiştir. Bu SCL misellerin, PDEA çekirdeğine hidrofobik ilacın yüklenmesi ile ilaç taşıyıcı olarak davranabildiği bu çalışma ile ortaya konulmuştur (Jiang, 2007).

Bu tez çalışmasında yeni tip PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin farklı varyasyonları GTP kimyası ile sentezlenerek karakterizasyonları yapılmış ve sentezlenen bu triblok kopolimerlerin sulu çözelti davranışları proton NMR spektroskopisi ve dinamik ışın saçılması (DLS) çalışmaları ile incelenmeye

çalışılmıştır. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerleri, sulu ortamda pH ile PDPA-çekirdekli üç tabakalı soğan miseller verirken, *n*-alkanlarda koçözücü gerektirmeksizin PMEMA-çekirdekli soğan miseller vermektedir. Ayrıca, PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerinin PDPA-çekirdekli misellerinin (sulu ortamda) orta katmanı olan PDMA bloklarında yer alan tersiyer amin grupları çift fonksiyonlu çapraz bağlayıcı olan BIEE ilavesi ile çapraz bağlanması sağlanarak yeni tip çapraz bağlı misellerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bu tip polimerlerin ilaç sanayiinde özellikle Glaxo-Wellcome PDMA içerikli (ko)polimerlerin sentezini desteklemekte, ilaç dispersantları ve gen transfer ajanı olarak kullanımı üzerine çalışmalar yürütmektedir. Ayrıca kozmetik sanayiinde, ambalaj sanayiinde, emulsifier, dispersant, stabilizör, taşıyıcı ve kaplayıcı olarak kullanıldığı bilinmektedir (Beadle, et al., 1993; Baines, et al., 1996 a; Bogoeva-Gaceva and A. Andonova, 1993; Biggs, et al., 1992).



Şekil 3.1. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin kimyasal formülü

3.2. Deneysel Kısım

3.2.1. Yöntem

Tersiyer amin metakrilatlara dayalı dar molekül ağırlıklı ve molekül ağırlığı ve komonomer bileşiminin iyi kontrol edildiği ABC tipi triblok kopolimerlerin sentezinde grup transfer polimerizasyonu (GTP) kullanılmıştır. İzlenen yöntem Bölüm 2.2’de verilmiştir.

3.2.2. Kimyasal maddeler

Tetrahidrofur (THF; Riedel-de Haën) saflaştırma prosedürü Bölüm 2.2.2’de verildiği gibidir. MEMA (Polyscience Inc), DMA ve DPA (Scientific Polymer Products, SP2) monomerlerinin her biri Bölüm 2.2.2’de verildiği gibi işleme tabi tutulmuştur. 1-Metoksi-1-trimetilsiloksi-2-metil-1-propen (MTS) başlatıcısı, kullanımdan önce azot atmosferi altında damıtılarak derecelendirilmiş schlenk içerisinde -20 °C’de korunmuştur. Tetra-*n*-bütil amonyum bibenzoat (TBABB) katalizörü Dicker ve arkadaşlarınca önerilen sentez metodu kullanılarak hazırlanmış ve kuru azot atmosferi altında korunmuştur (Dicker, et al., 1990).

3.2.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin sentezi

GTP ile bir homopolimer sentezlemek için katı TBABB katalizör (yaklaşık 100 mg), 250 mL’lik yuvarlak dipli üç boyunlu balonun yan boynundan azot gazı altında konulmuştur. MTS (0,35 mL) ilavesinden önce THF (yaklaşık 150 mL) balona transfer edilmiştir. Bu çözelti 15 dakika karıştırıldıktan sonra monomer (DPA, 5 mL) kanula ile aktarılmıştır. Bu sırada monomer katılması süresince ekzotermikliği gözlemek üzere reaksiyon balonunun dış kısmına bir thermocouple yerleştirilmiştir. Reaksiyon sıcaklığının 3,3 °C yükseldiği görülmüştür. Çözelti sıcaklığı oda sıcaklığına dönünceye kadar (yaklaşık 40 dakika) reaksiyon karışımı karıştırılmıştır. Daha sonra GPC ve

NMR analizleri için şırınga ile reaksiyon kabından 4 mL numune alınmıştır. NMR ve GPC benzer yaklaşım kullanılarak sentezlenen homopolimerleri karakterize etmek için kullanılmıştır.

Bir AB diblok kopolimer (PDPA-PDMA) elde etmek için, DPA polimerizasyonunu takip reaksiyon karışımından 4 mL numune alındıktan sonra, ikinci monomer (DMA, 12 mL) kanula aracılığı ile aktarılarak ikinci ekzoterm kaydedilmiştir. Reaksiyon karışımı, ekzoterm azalıncaya kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır (yaklaşık 40 dak).

Bir ABC triblok kopolimer (PDPA-PDMA-PMEMA) elde etmek için polimerleşen PDPA-PDMA reaksiyon karışımından (yukarıda tarif edildiği gibi) 4 mL numune alındıktan sonra üçüncü monomer (MEMA, 3,5 mL) kanula ile eklenmiş ve üçüncü ekzoterm kayıt edilmiştir. Ekzoterm azalıncaya kadar, reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırılmıştır (yaklaşık 50 dakika).

GPC analizi için 1 mL numune alınmadan önce reaksiyon metanol (2 mL) ile sonlandırılmıştır. Daha sonra rotary evaporator ile çözücü uzaklaştırılmıştır. Elde edilen triblok kopolimer, homopolimer ve diblok kalıntılarında Bölüm 3.3.1 de verilen prosedürle arındırılmıştır. Son aşama olarak oda sıcaklığında vakum hattında 24 saat süre ile kurutulmuştur. Sentezlenen PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerin, polimerizasyon dereceleri ^1H NMR spektrumlarından hesaplanmıştır. Yukarıda verilen başlatıcı ve monomer hacim değerleri FT03 kodu triblok kopolimerinin sentezinde kullanılan miktarlardır. Aynı yaklaşım FT01, FT02 ve FT04 kodlu diğer PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerin sentezi içinde kullanılmıştır. Tüm kopolimerleşme reaksiyonlarında oldukça yüksek verim ($> \% 98$) elde edilmiştir.

3.2.4. Kopolimer karakterizasyonu

Tüm polimerlerin moleküler ağırlık ve moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) GPC kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen kopolimerlerin polimerizasyon dereceleri

ve tüm triblok kopolimerlerin kompozisyonları ve miselleşme davranışları Bruker 400 MHz Avance NMR cihazı kullanılarak incelenmiştir. Tüm spektrumlar CDCl_3 veya D_2O içerisinde alınmıştır. Sulu çözeltilerde triblok kopolimerlerin misel yarıçapları ve misel polidispersiteleri bir ALV/CGS-3 Compact Goniometer Sistemi (Malvern, UK), $\lambda_0 = 632.8$ nm dalga boyunda çalışan bir 22 mW He-Ne lazeri ve ALV/LSE-5003 Multiple Tau Digital Correlatörü kullanılarak belirlenmiştir. Tüm ölçümlerde 0,75 w/v% konsantrasyonlu çözeltiler kullanılmıştır. Çözelti sıcaklığı ± 0.01 °C duyarlıkta harici soğutucu-ısıtıcı kontrol ünitesi ile kontrol edilmiştir.

3.2.5. SCL misel sentezi

PDPA-çekirdekli SCL misel sentezi: 1 g PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimeri 100 ml saf suda çözüldü. 2,0 M HCl çözeltisi ilavesi ile pH 3 yapılarak polimerin moleküler olarak çözünmesi sağlandı. 1,0 M KOH çözeltisi damla damla karışmakta olan çözeltilere ilave edilerek pH 8'e yükseltildi. Bu misellerin çapları FT02 için 29,7 nm ve PDI değeri 0,06 olarak DLS ile belirlenmiştir. Miselin iç kısmında bulunan hidrate olmuş orta blok olan PDMA bloğunda yer alan tersiyer amin gruplarının istenilen oranda çapraz bağlanması için gerekli BIEE hesaplanarak ortama ilave edilerek çözelti oda sıcaklığında 3 gün süre ile karıştırıldıktan sonra, oluşan SCL misel yapısı DLS ölçümleri proton NMR çalışmaları ile incelenmiştir.

3.3. Sonuç ve Tartışma

3.3.1. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezi

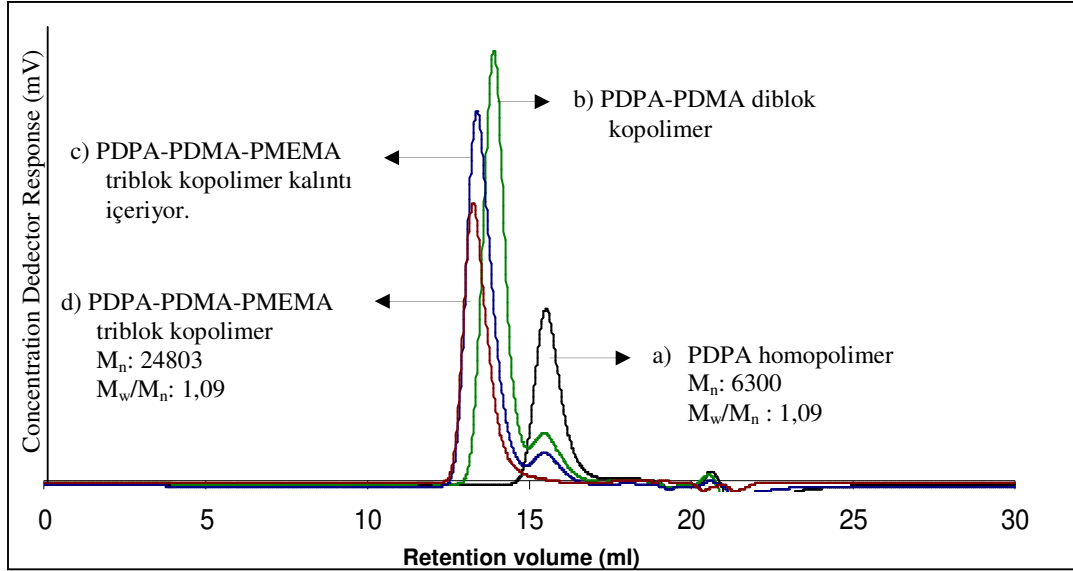
PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerleri GTP ile yüksek verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Kopolimerlerin molekül ağırlığı sayı ortalaması (M_n) ve moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) GPC ile belirlenmiş ve Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Tüm (ko)polimerlerin GPC kromatogramları Şekil 3.2-3.5'de verilmiştir.

Genellikle proton NMR spektroskopisi ile belirlenen DP ve teorik DP arasında iyi uyum gözlenmiştir. Tüm triblok kopolimerler GTP ile sentezlenen polimerlerin tipik moleküler ağırlık dağılımı olan 1,20 değerinden daha düşük değerlere sahiptir ($M_w/M_n < 1,15$). Polimerizasyon dereceleri (DP) teorik değer ile karşılaştırıldığında deneysel değerlerin biraz fazla olduğu gözlenir. Bu fazlalık, MTS veriminin (bu tür polimerizasyonlarda % 90) tam olmaması ve triblok kopolimerden homopolimer kalıntılarının uzaklaştırılması sonucudur. Homopolimer kalıntılarının uzaklaştırılması ile ikinci ve üçüncü blokların DP değerlerinde artış olacağı beklenen bir gelişmedir.

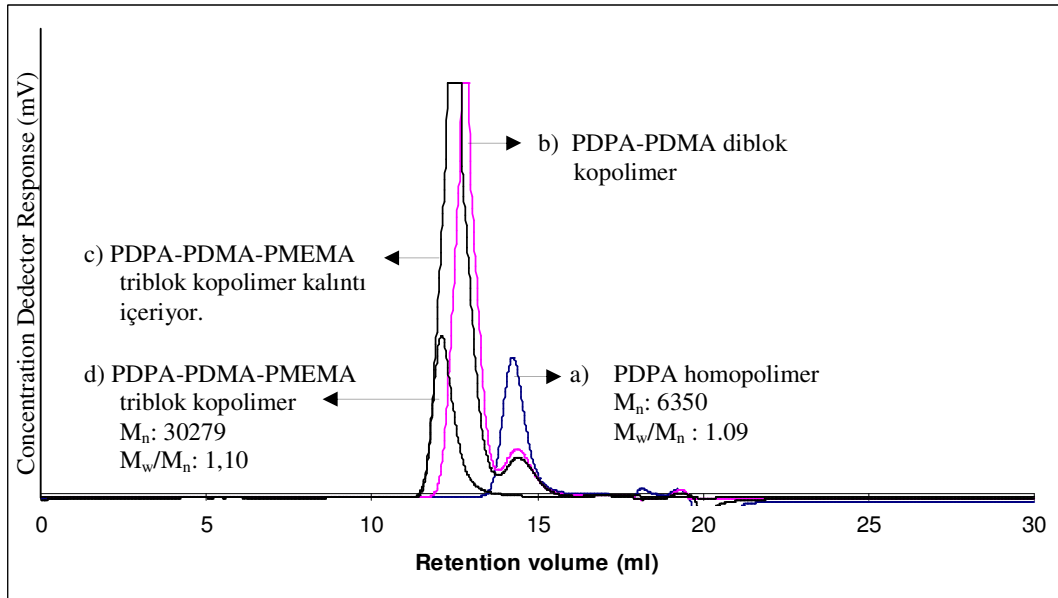
Çizelge 3.1. Tersiyer amin metakrilatlara dayalı triblok kopolimerler için moleküler ağırlık sayısı ortalaması (M_n), moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) ve triblok kopolimer kompozisyon değerleri.

Polimer Kodu	Polimer bileşim	M_n (GPC)	M_w/M_n (GPC)	DP (NMR)	Polimer bileşim (NMR, mol%)
FT01	PDPA-PDMA-PMEMA	28100	1,10	19 / 61 / 26	18 / 57 / 24
FT02	PDPA-PDMA-PMEMA	22700	1,09	22 / 33 / 26	27 / 41 / 32
FT03	PDPA-PDMA-PMEMA	21600	1,15	21 / 73 / 22	18 / 63 / 19
FT04	PDPA-PDMA-PMEMA	18200	1,15	19 / 61 / 25	18 / 58 / 24

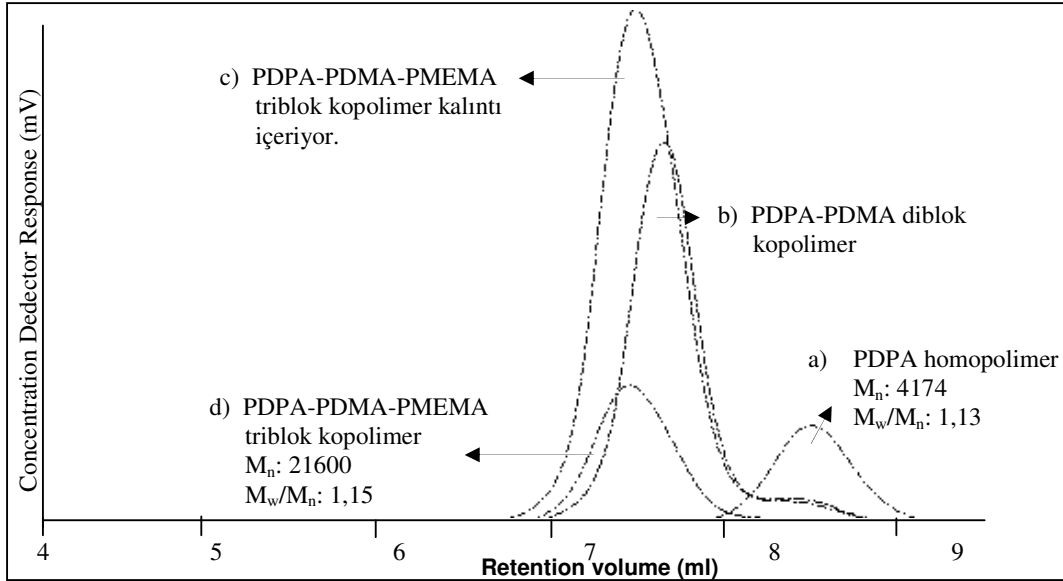
GPC kromatogramları az da olsa homopolimer kalıntısı gösterdiğinde, PDPA-PDMA-PMEMA blok kopolimer, THF'den soğuk *n*-pentan içerisinde çöktürülmüştür. *n*-pentanı soğutmak için sıvı azot kullanılmıştır. Genellikle minimum miktarda THF'de (50 mL) çözünmüş kopolimer (20 g) soğuk *n*-pentan (600 mL) içerisine yavaş yavaş ve karıştırılarak dökülmüştür. Çöken blok kopolimer iki kez soğuk *n*-pentan ile yıkanmıştır. Daha sonra vakum altında oda sıcaklığında 24 saat boyunca kurutulmuştur. Kopolimerin M_n ve M_w/M_n değerleri GPC ile belirlenmiş olup Çizelge 3.1'de özetlenmiştir. Kopolimerlerin GPC kromatogramları Şekil 3.2-3.5'de verilmiştir.



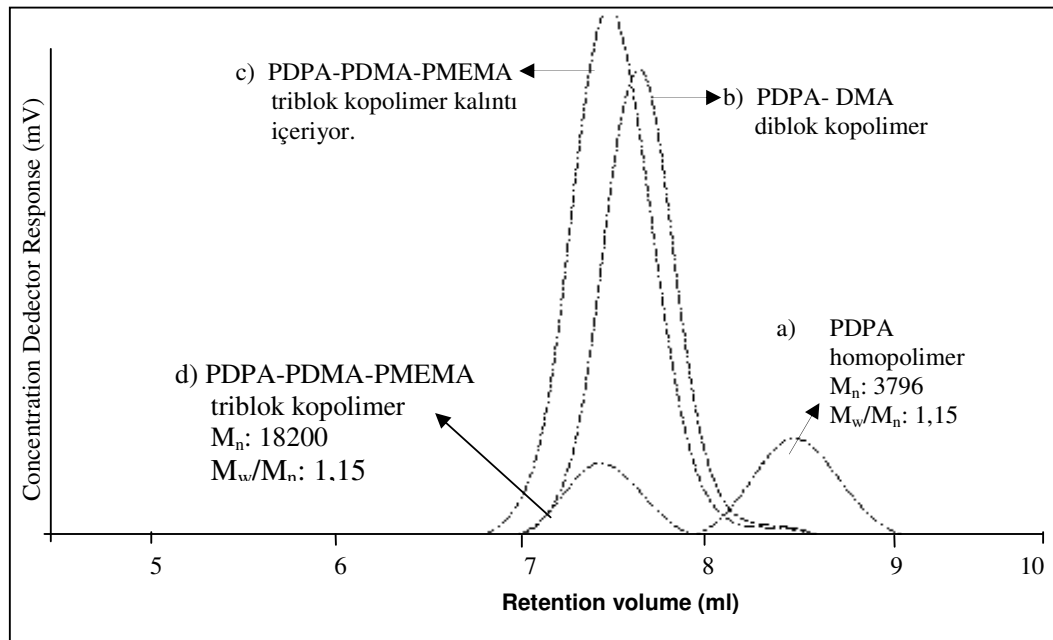
Şekil 3.2. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT02): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimerden PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra



Şekil 3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT01): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyor), d) triblok kopolimer: PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra.



Şekil 3.4. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT03): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyo), d) triblok kopolimer: PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra

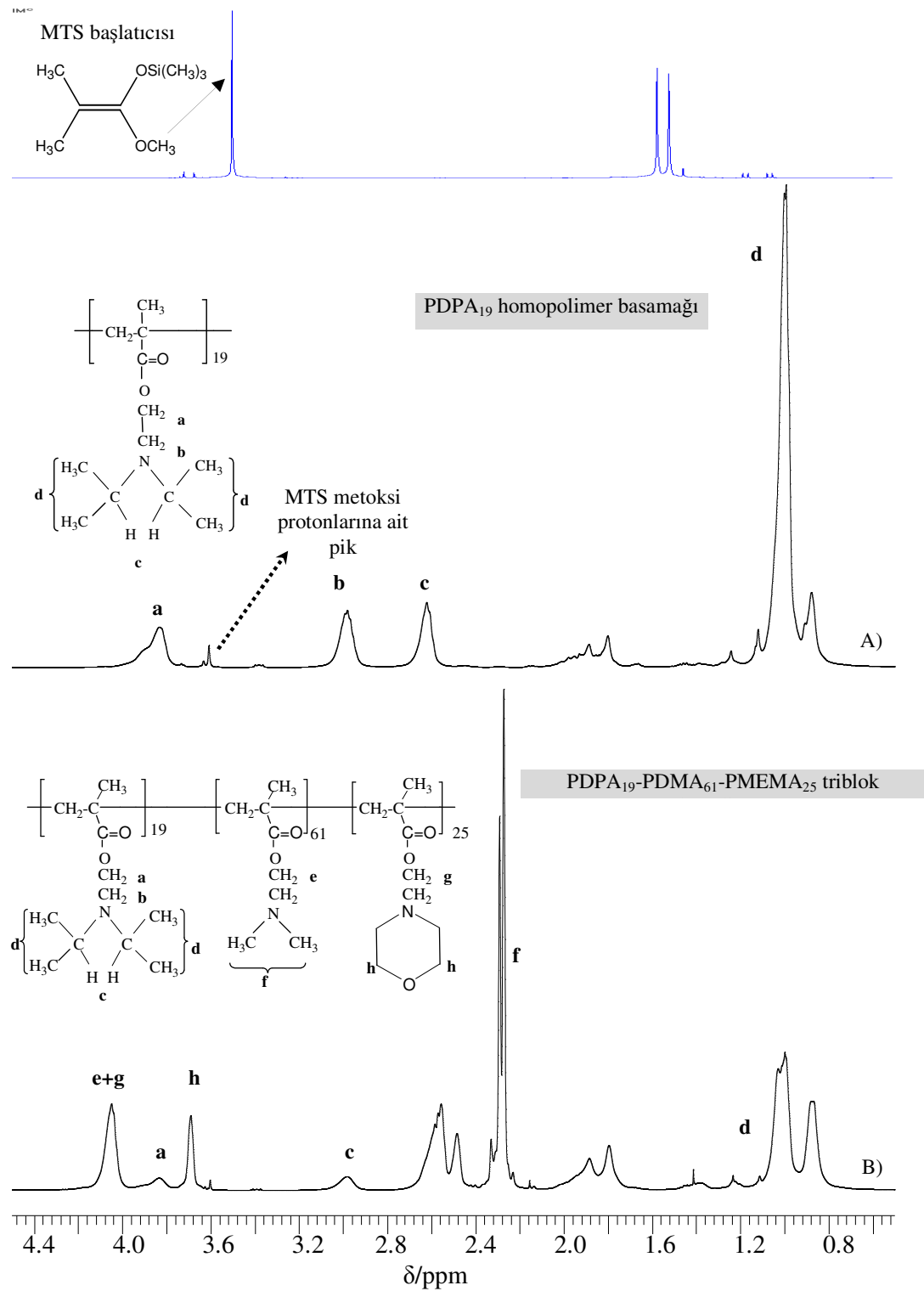


Şekil 3.5. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer sentezinin her bir basamağının GPC kromatogramları (FT04): a) PDPA homopolimer, b) PDPA-PDMA diblok kopolimer, c) PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer (kalıntı içeriyo), d) triblok kopolimer: PDPA ve PDPA-PDMA kalıntıları temizlendikten sonra.

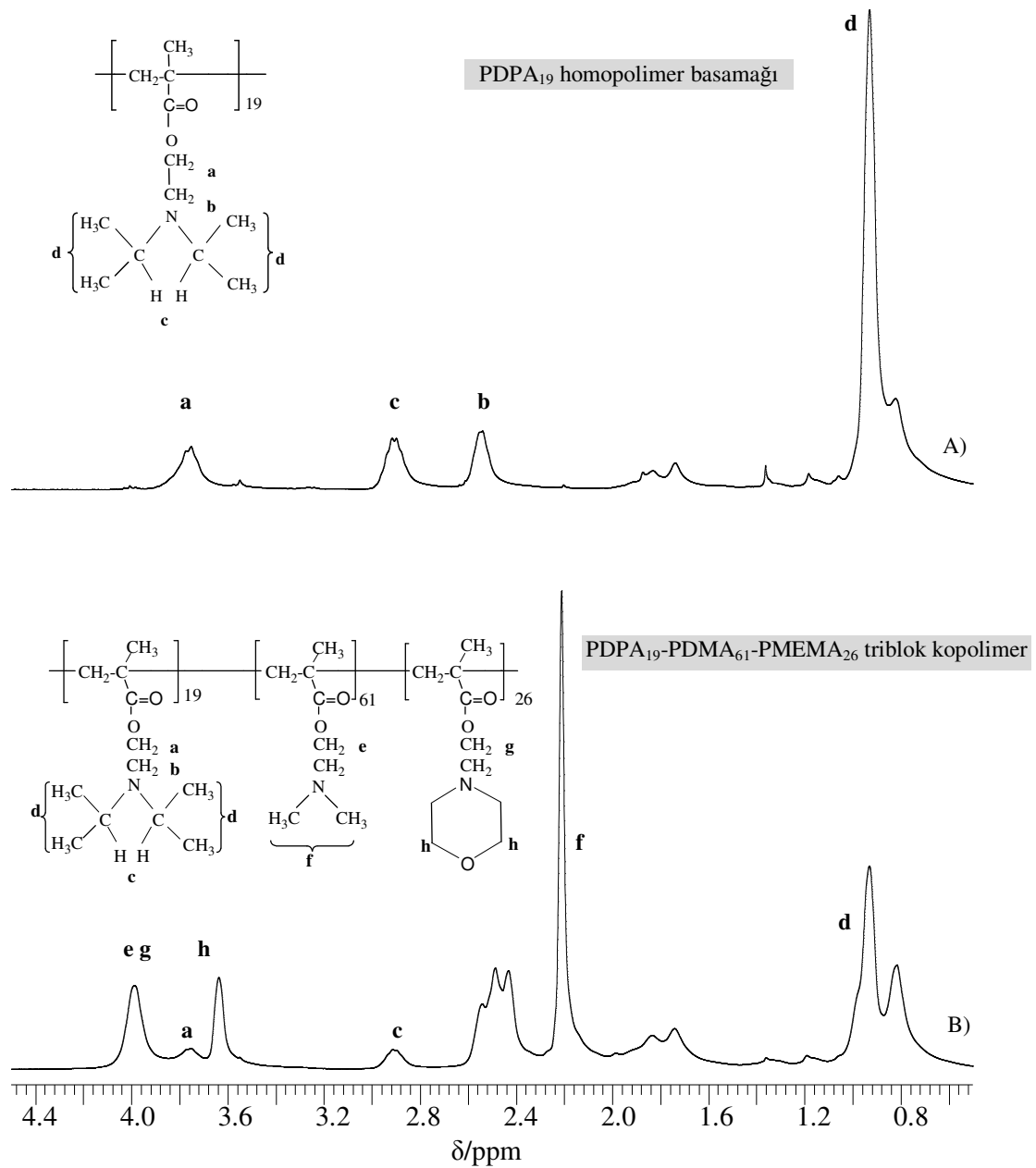
3.3.2 Triblok kopolimer bileşiminin belirlenmesi

Triblok kopolimerlerin (PDPA-PDMA-PMEMA) ve bunların homopolimerlerin CDCl_3 'de kayıt edilen tipik ^1H NMR spektrumları Şekil 3.6-3.9'da gösterilmiş olup ilgili pikler spektrumda işaretlenmiştir. ^1H NMR spektroskopisi ilk blok olan PDPA blokların kesin DP'lerini belirlemek için kullanılmıştır. Her bir zincir başında bulunan MTS başlatıcısının metoksi grubunun üç protonuna ait δ 3,6-3,5 teki pikin integrali ile (bakınız Şekil 3.6a) PDPA kısımlarının δ 4,0 gözlenen oksimetilen protonlarına ait pikin integralleri Bölüm 2'deki gibi karşılaştırılmıştır (PDPA için bakınız Şekil 3.6a-3.7a-3.8a ve 3.9a). Spektrumu verilen kopolimerlerin ilk blokları olan PDPA homopolimerlerin DP'leri, pik integralleri MTS metoksi protonlarının pik integralleri ile kıyaslanarak hesaplanmış ve Çizelge 3.1'de verilmiştir. Bu belirlenen ilk blokların DP değerleri triblok kopolimerin ikinci PDMA ve üçüncü PMEMA bloklarının DP'lerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Teorik DP değerleri ve NMR spektroskopisi ile belirlenen DP'ler arasında uyum gözlenmiştir. Proton NMR analizlerinden elde edilen DP sonuçları (Çizelge 3.1) GPC sonuçları ile genelde iyi bir uyum göstermektedir.

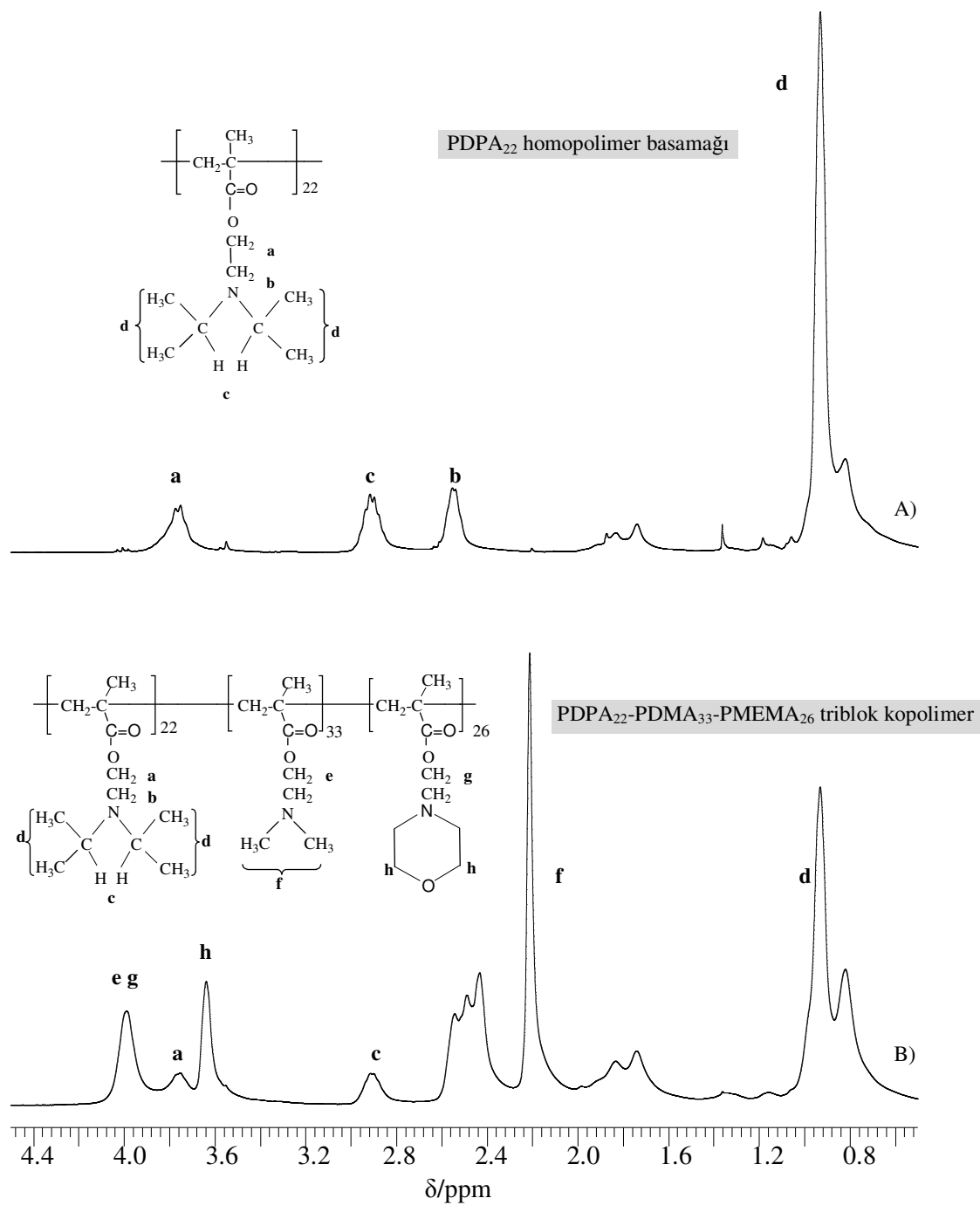
MTS metoksi protonlarının pik integralleri (bkz Şekil 3.6) ile PDPA'ya ait protonların pik integralleri karşılaştırılarak FT03 kodlu triblok kopolimerdeki PDPA'nın DP değeri 21 olarak hesaplanmıştır. PDPA'nın belirlenen DP değeri, triblok kopolimerdeki diğer komonomerlerin (PDMA ve PMEMA) DP değerlerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Bunun için δ 3,0'te gözlenen PDPA'nın izopropilamindeki iki $-\text{CH}$ protonlarına ait pikin integrali ile δ 2,3'teki PDMA'nın altı dimetil amino protonlarının pik integrali ve δ 3,7'deki PMEMA'nın morfolino halkasındaki $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ protonlarına ait pikin integrali karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma ile FT03 kodlu PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerdeki komonomerlerin gerçek DP değerleri sırasıyla 21, 73 ve 22 olarak hesaplanmıştır. Diğer PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerleri için belirlenen DP değerleri ise Çizelge 3.1'de verilmiştir.



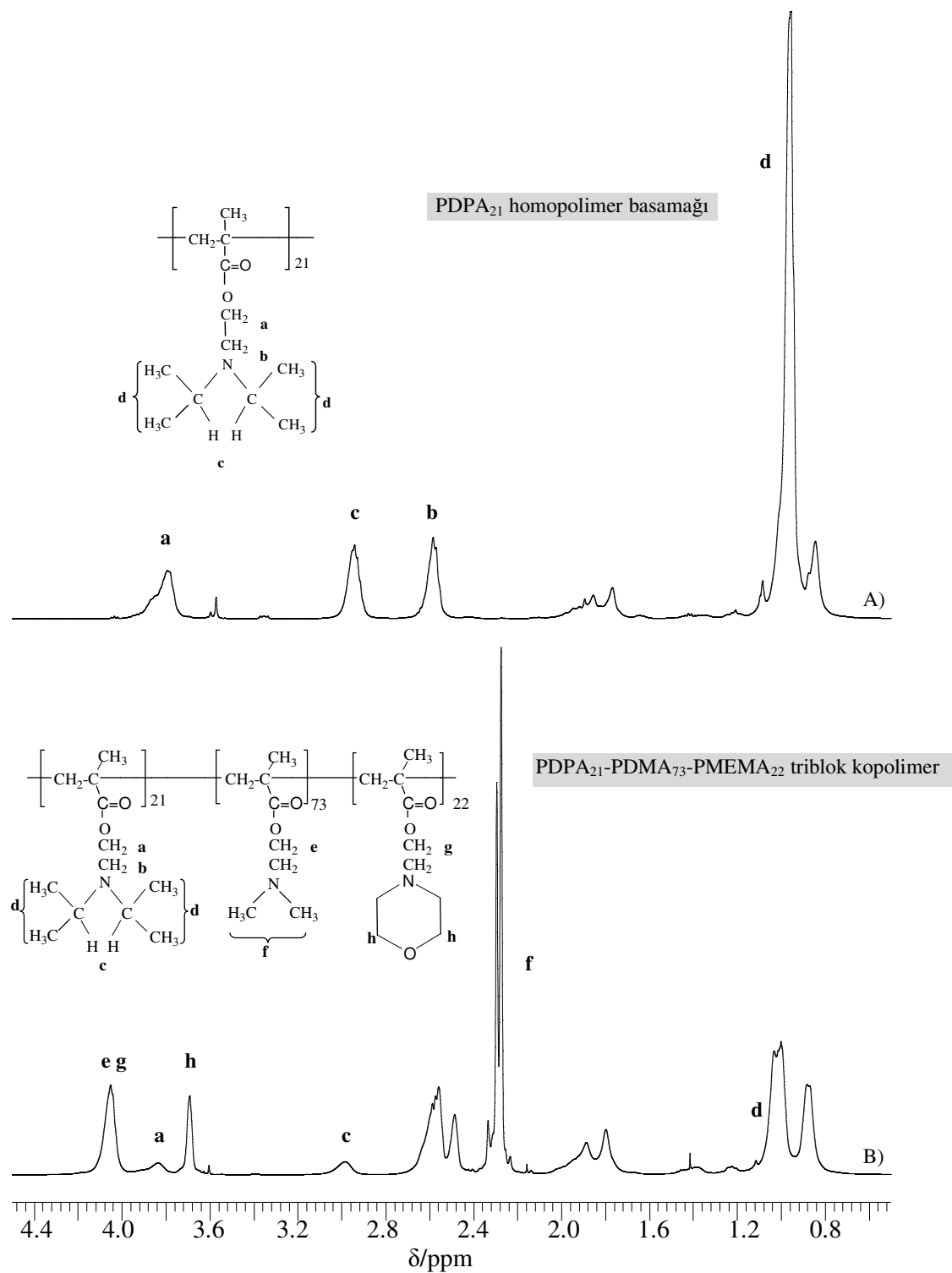
Şekil 3.6. Proton NMR spektrumları (FT04): a) MTS b) PDPA₁₉ homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₅ triblok kopolimer (FT04) CDCl₃ içinde.



Şekil 3.7. Proton NMR spektrumları (FT01): a) PDPA₁₉ homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₆ triblok kopolimer (FT01) CDCl₃ içinde



Şekil 3.8. Proton NMR spektrumları (FT02): a) PDPA homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ triblok kopolimer (FT02) CDCl₃ içinde.



Şekil 3.9. Proton NMR spektrumları (FT03) : a) PDPA₂₁ homopolimer (ikinci ve üçüncü monomerler katılmadan önce), b) PDPA₂₁-PDMA₇₃-PMEMA₂₂ triblok kopolimer (FT03) CDCl₃ içinde.

3.3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer çözelti davranışları ve özellikleri

3.3.3.1. Sulu çözeltide miselleşme davranışı

Asidik ortamda tüm bloklarda yer alan tüm azotların protonlanması sonucu katyonik hal alan PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer, iyon-dipol etkileşmesi ile çözünmektedir. Bazik çözeltilerde ise PDPA blok Bölüm 2’de belirtildiği gibi hidrofobik nitelik kazanmakta, fakat diğer iki blok ise hidrofilik niteliklerini korumaktadır (Bütün, et al., 2006). Yani PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimeri asidik ortamda triblok-hidrofilik davranış, bazik ortamda ise hidrofobik -hidrofilik-hidrofilik davranış sergilemektedir. Yüksek pH’larda PDPA bloğunun bazik ortamda dehidrasyona uğraması ve su dışına itilmesi diğer blokların ise hidrofilik yapıda olması, PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerinin PDPA-çekirdekli miseller oluşturması beklenen bir durum olacaktır. Böylece iç koronası PDMA olan üç tabakalı soğan tipli misel elde edilebilir.

pH 2-3 civarı yapılan ^1H NMR ve DLS çalışmaları triblok kopolimerlerin moleküler olarak çözündüklerini açıkça ortaya koymaktadır (DLS ölçümleri için, bakınız Çizelge 3.2). Şekil 3.10’da PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₆ (FT01) triblok kopolimerinin D₂O içerisinde alınmış olan ^1H NMR spektrumları verilmektedir. pH 2’de triblok kopolimer unimer halde olduğundan üç blokta yer alan protonlara ait tüm pikler gözlenmektedir (Şekil 3.10a). Şekil 3.10b’deki pH 8’de alınan spektrumda ise PDPA bloğunda yer alan azota bağlı izopropil gruplarındaki metil protonlarına ait δ 1,2 deki pik ile δ 4,0’da gözlenen PDPA’nın izopropilamindeki iki -CH protonlarına ait pik dehidratasyon nedeniyle kaybolurken diğer bloklara ait protonlara dair pikler ise spektrumda gözlenmektedir. DLS ölçümleri bu pH’da FT01 triblok kopolimerinden 23,6 nm çaplı oldukça dar dağılıma sahip misel oluşumunu doğrulamaktadır (bakınız FT01 için Şekil 3.11, FT02 için Şekil 3.12, FT03 için Şekil 3.13, Çizelge 3.2).

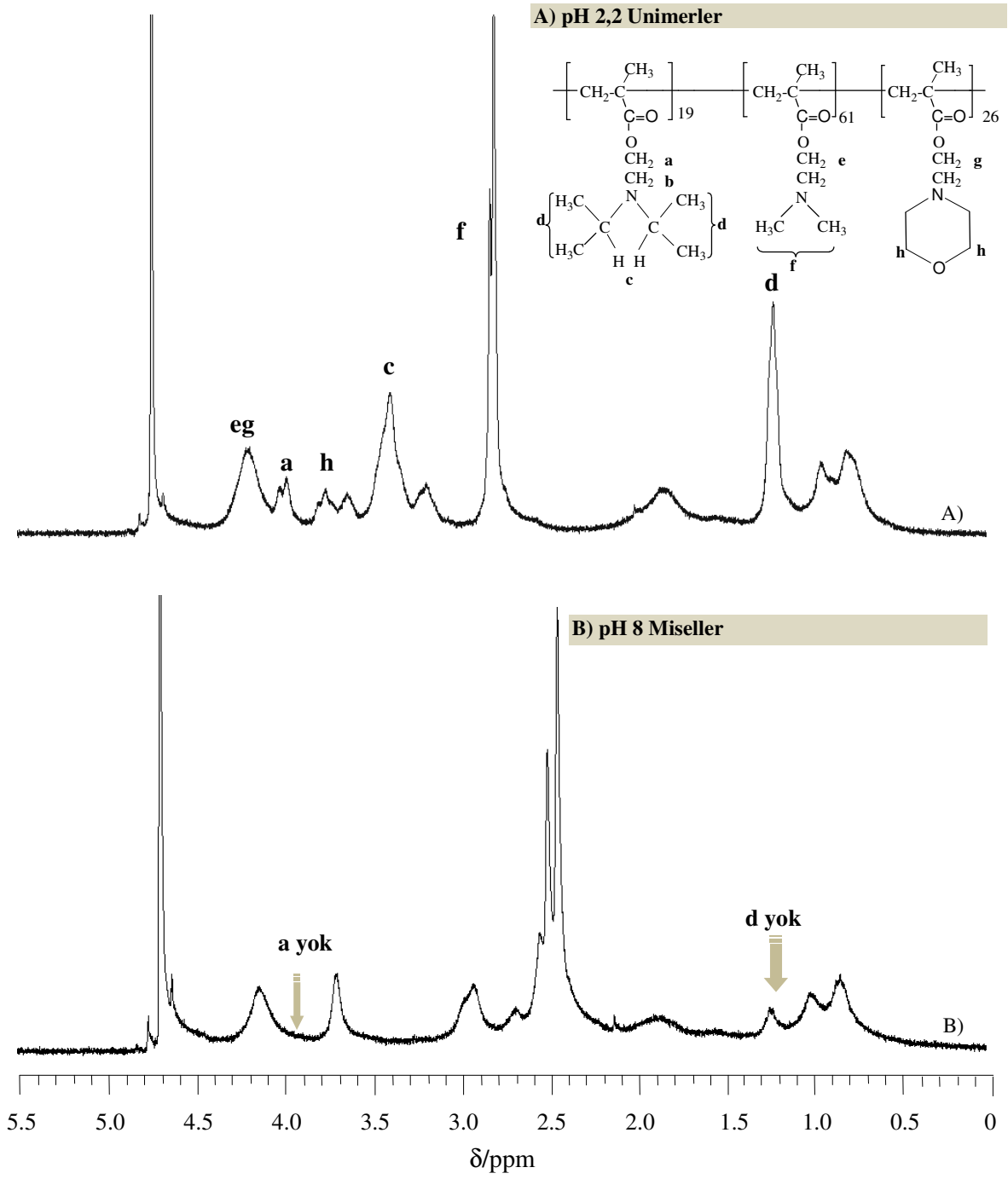
Çözelti pH’ı HCl ilavesi ile 6,0 ya düşürüldüğünde 4,6 nm lik bir ebat gözlenirken, pH 2,0’ye azaltıldığında, FT01 triblok kopolimeri için unimer çapı 1,9’a kadar düşmektedir (bakınız Çizelge 3.2). Pradny ve Sevcik tarafından rapor edildiği

gibi, protonlanmış tersiyer amin grupları yan zincirdeki karbonil grupları ile hidrojen bağlanması yaparak halkalı bir yapı oluşturmaktadır. Düşük pH'da tamamen protonlanmış triblok kopolimer zincirinin çapındaki bu beklenilmeyen düşüş, tahminen tersiyer amin artığındaki intermoleküler bir halkalaşmadan kaynaklanmaktadır. Bu intermoleküler halkalaşma katyonik quaterner amin grupları arasındaki itmeyi azaltarak triblok kopolimer koillerinin ebatında azalmaya neden olabilmektedir (Pradny and Sevcik, 1995).

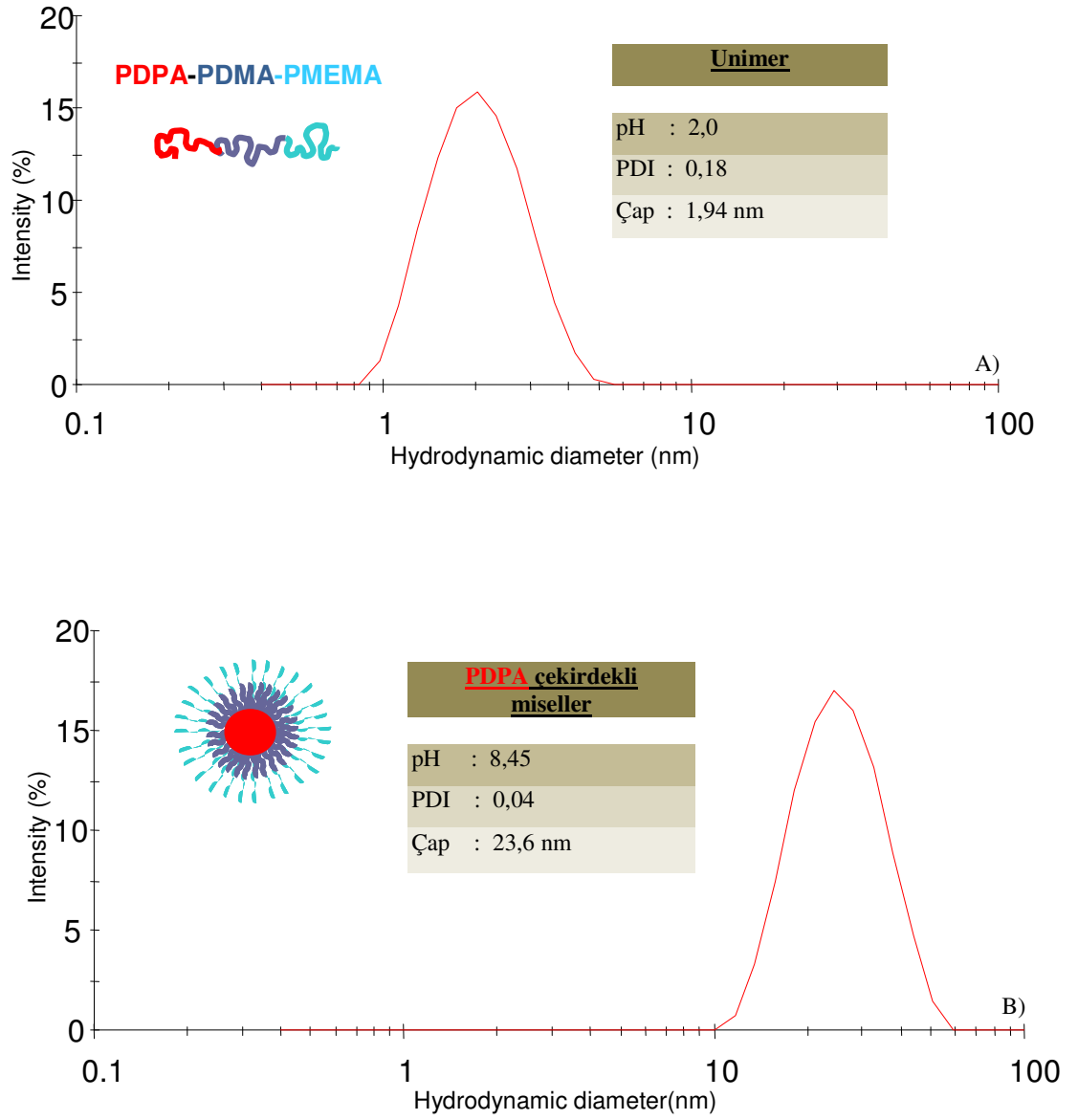
Eğer pH 10'dan daha yüksek değerlere çıkarılırsa blok kopolimer ya da miseller PDMA bloğunun tamamen deprotonasyonu sonucu hidrofilikliğindeki azalma nedeniyle çökmektedir.

Çizelge 3.2. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerinin % 0,75'lik sulu çözeltisinde, çözelti pH'ına bağlı olarak misel çapları ve polidispersite index değerleri.

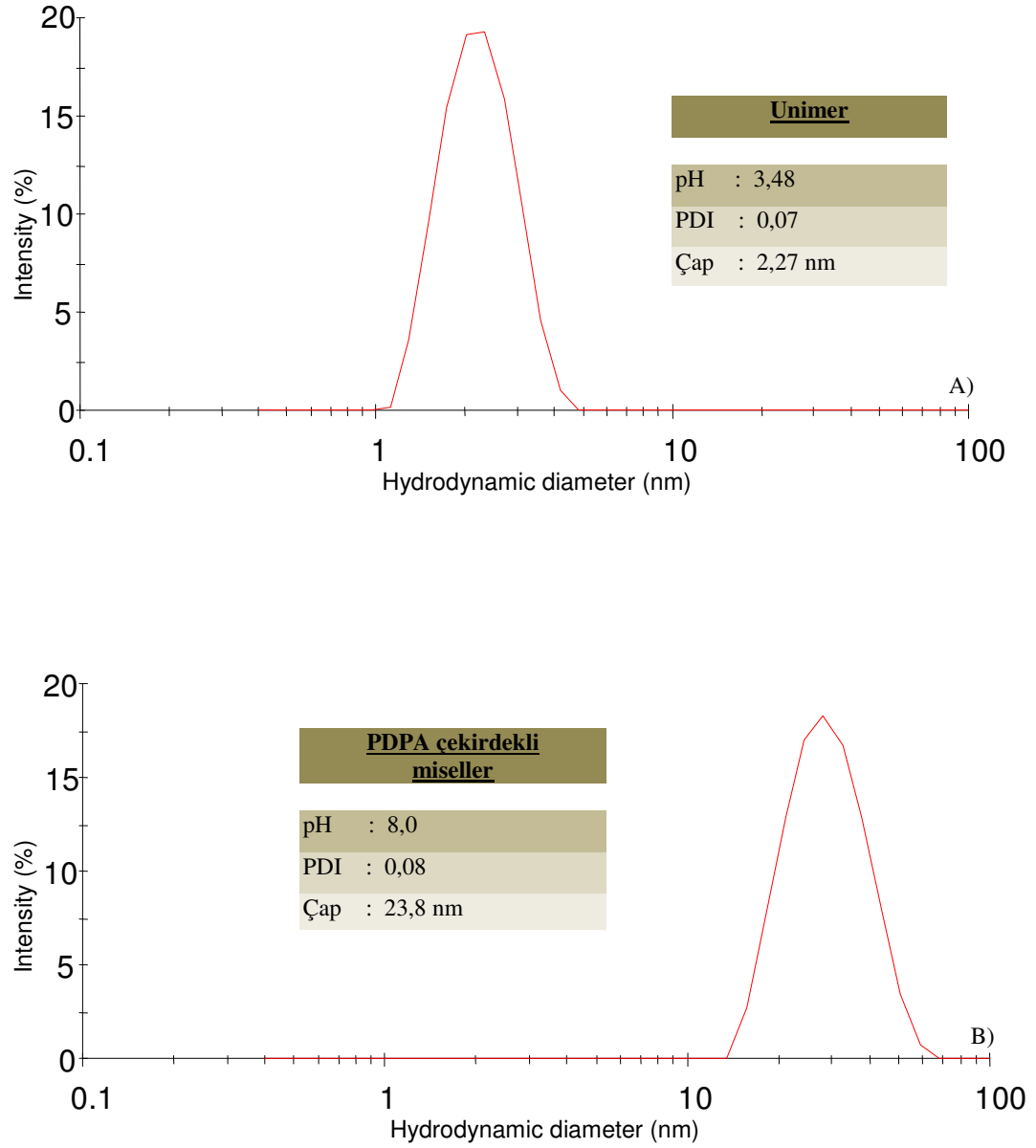
Polimer Kodu	pH	Çap (nm)	Polidispersite index (μ_2/Γ^2)	Çözünürlük
FT01	2,0	1,94	0,18	Unimer
	3,4	2,68	0,19	Unimer
	6,0	4,63	0,14	Unimer
	8,5	23,6	0,04	PDPA-çekirdekli misel
FT02	2,0	1,89	0,23	Unimer
	3,5	2,27	0,07	Unimer
	5,0	3,03	0,16	Unimer
	8,0	23,8	0,08	PDPA-çekirdekli misel
FT03	3,8	1,82	0,19	Unimer
	4,7	2,05	0,30	Unimer
	6,0	3,27	0,20	Unimer
	8,6	29,2	0,09	PDPA-çekirdekli misel



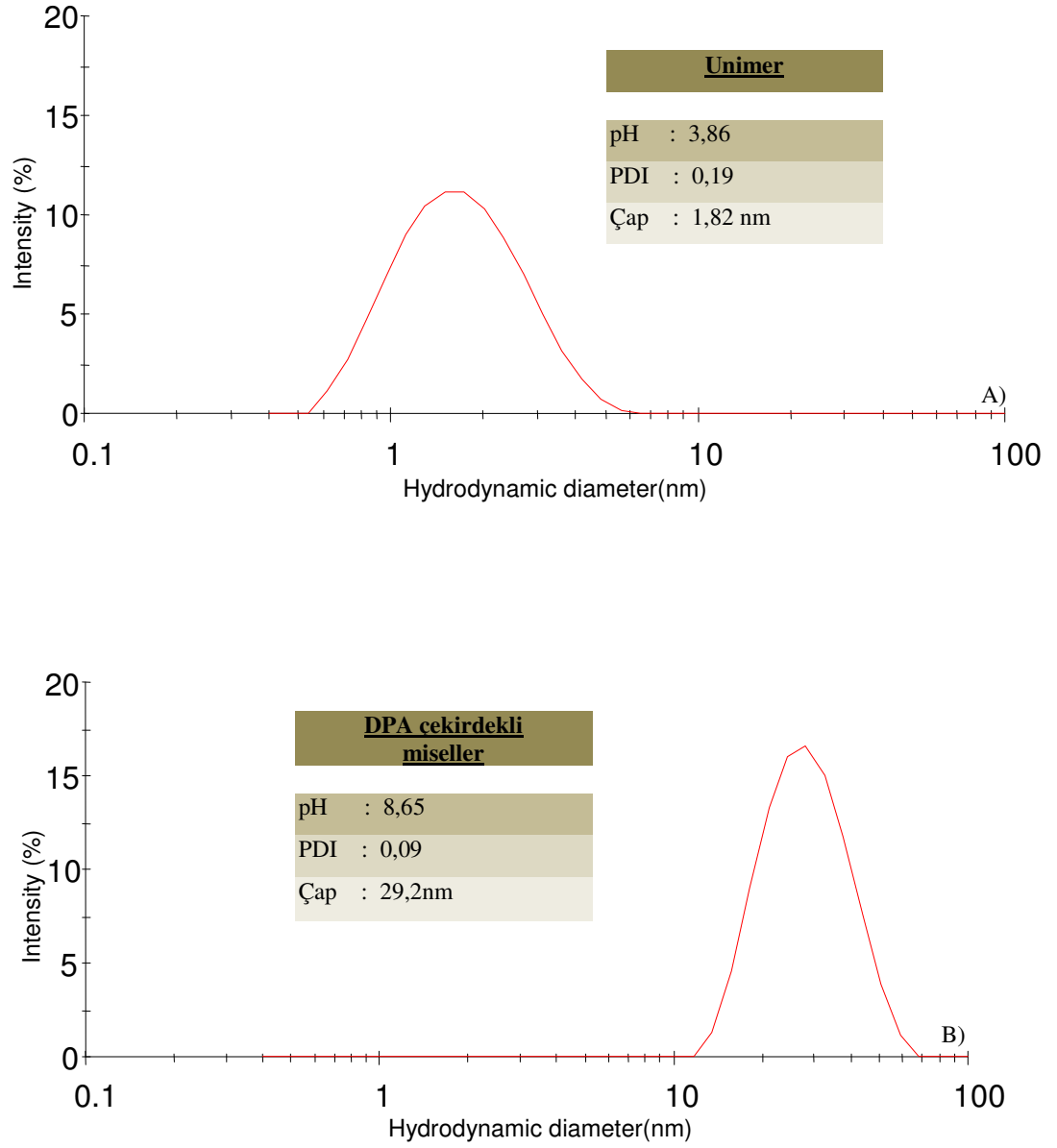
Şekil 3.10. Seyreltik PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₆ triblok kopolimerinin (FT01) D₂O içindeki proton NMR spektrumları: a) pH 2,0'de (unimer hal), b) pH 8,0'da (PDPA-çekirdekli misel oluşumu). pH ayarlaması için DCl ve NaOD kullanılmıştır.



Şekil 3.11. Seyreltik PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₆ (FT01, % ,75) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 2,04 (1,94 nm çaplı unimerler), b) pH 8,10 (23,9 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller).



Şekil 3.12. Seyreltik PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02, % 0,75) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 3,48 (2,27 nm çaplı unimerler), b) pH 8,0 (29,7 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller).



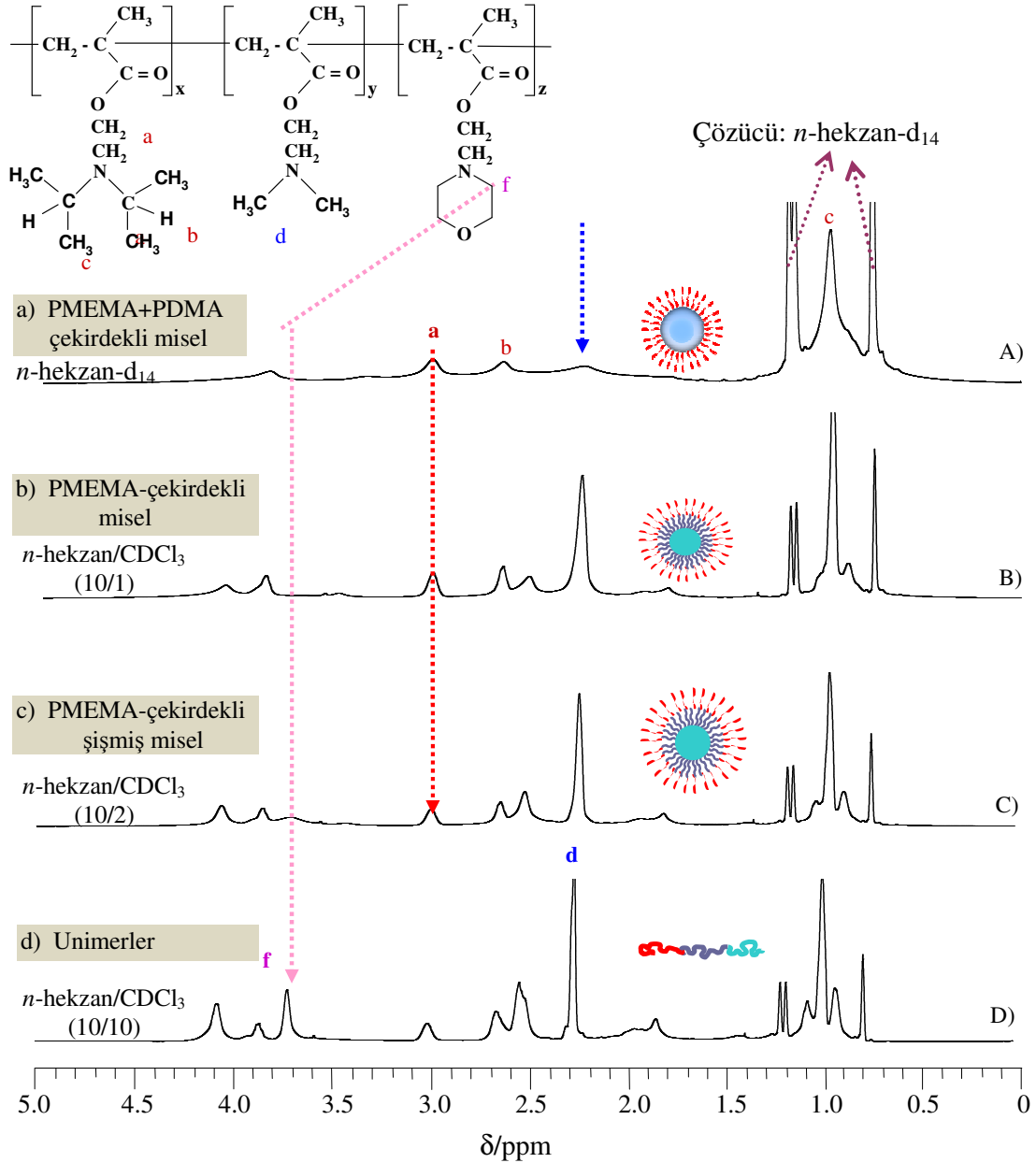
Şekil 3.13. Seyreltik PDPA₂₁-PDMA₇₃-PMEMA₂₂ (FT03, % 0,75) çözeltisinin pH etkisi ile miselleşme davranışlarının DLS çalışmaları ile belirlenmesi: a) pH 3,86 (1,82 nm çaplı unimerler), b) pH 8,65 (29,2 nm çaplı PDPA çekirdekli miseller).

3.3.3.2. Organik çözücüde miselleşme davranışı

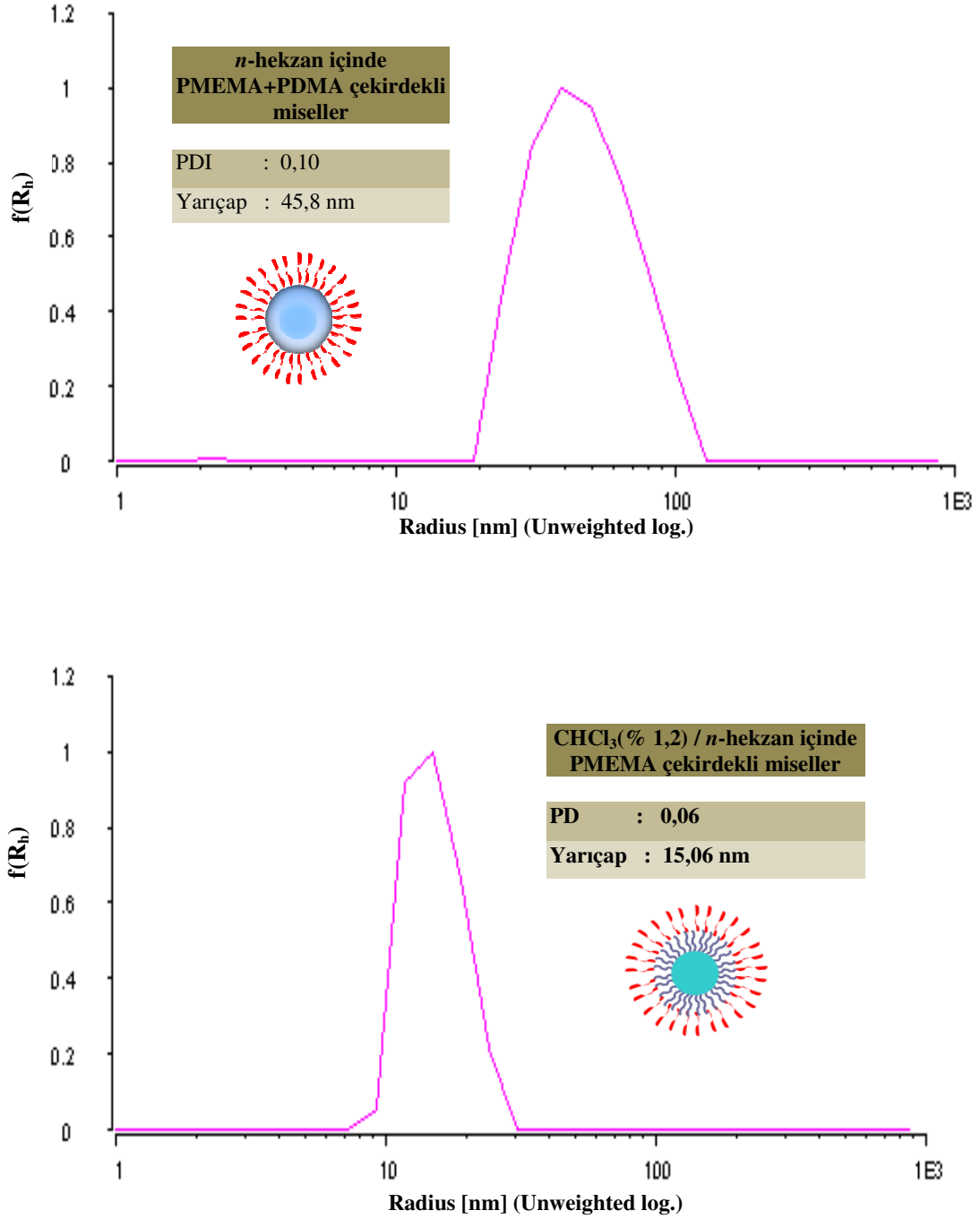
PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimeri THF ve kloroform gibi çoğu organik çözücülerde moleküler olarak çözünmektedir. *n*-alkanlarda ise ilk blok çok iyi çözünmekte, orta blok kısmen çözünmekte ve son blok (PMEMA) çözünmemektedir. Dolayısıyla *n*-alkanlarda koçözücüsüz kabuk-çekirdek iki tabakalı miselleşme ve koçözücü varlığında PMEMA-çekirdekli üç tabakalı soğan miseller oluşturması beklenmektedir. Bu çalışmada bu noktalara odaklanılmış ve DLS-¹H NMR çalışmaları ile bu davranışlar ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Şekil 3.14'de PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimerinin *n*-hekzan-d₁₄ içinde ve farklı oranlarda CDCl₃ içeren CDCl₃/*n*-hekzan-d₁₄ karışımlarında alınan ¹H NMR spektrumları gösterilmiştir. ¹H NMR çalışmaları *n*-hekzan-d₁₄ içerisinde PMEMA ve PDMA bloklarının her ikisinin de desolvasyonuna işaret etmektedir (bakınız Şekil 3.14a). İlk spektrumda, PMEMA ve PDMA'ya ait piklerin oldukça basıklaşmış olması ve sadece çözünür blok PDPA'ya ait piklerin gözlenmesi *n*-hekzan içerisinde PMEMA+PDMA çekirdekli ve PDPA kabuklu misellerin oluştuğunu işaret etmektedir. Az miktarda koçözücü olarak CHCl₃ ilavesi ile PDMA bloğunun da solvasyonu sonucu PMEMA'nın çekirdekte yer aldığı üç tabakalı miseller oluşmaktadır (bakınız 3.14b). İkinci ¹H NMR spektrumunda da CDCl₃ ilavesi ile PDMA'ya ait pikler gözlenirken, sadece δ 3,7-3,8 ppm arasında gelen PMEMA bloğunda yer alan morfolino halkasındaki -CH₂-O-CH₂- protonlarına ait pikin olmadığı görülmektedir.

DLS çalışmaları da bu miselleşme davranışlarını destekler niteliktedir. Şekil 3.15'de PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimerinin *n*-hekzan içerisindeki misel yarıçapı 45,8 nm olup oldukça dar dağılıma sahip olduğu görülmektedir. Yine çok az miktardaki koçözücü ilavesi ile elde edilen miselin yarıçapı 15,06 nm olup oldukça dar dağılıma sahip olduğu DLS çalışmaları ile ortaya konulmuştur (Şekil 3.15). *n*-hekzan çözeltilisine daha fazla kloroform ilave edildiğinde ise miselleşme ortadan kalkmakta ve moleküler çözünme sağlanmaktadır (bakınız Şekil 3.14d ve Çizelge 3.3).



Şekil 3.14. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ triblok kopolimerin (FT02) n -hekzan- d_{14} çözeltilerinin (% 0,5) ^1H NMR spektrumları a) n -hekzan içerisinde PMEMA+PDMA-çekirdekli misel; b) n -hekzan/ CDCl_3 (10/1) içerisinde PMEMA çekirdekli misel; c) n -hekzan/ CDCl_3 (10/2) içerisinde PMEMA-çekirdekli şişmiş misel; d) n -hekzan/ CDCl_3 (10/10) içerisinde unimerler.



Şekil 3.15. *n*-hekzan içerisindeki PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02, % 0,5) çözeltisinin *n*-hekzan ve *n*-hekzan+koçözücü içerisinde miselleşme davranışlarının 30 °C'deki DLS çalışmaları ile belirlenmesi.

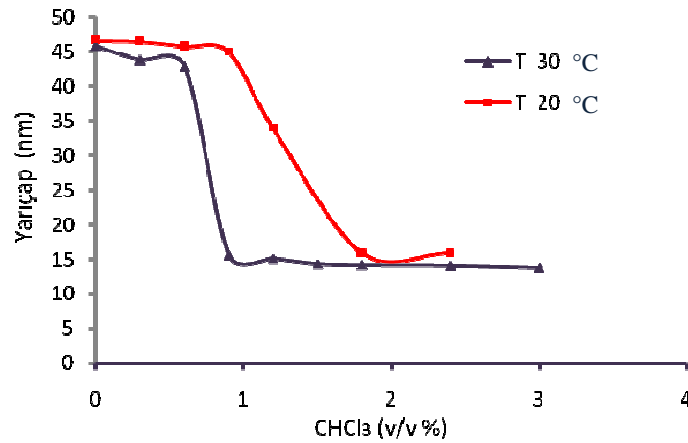
Çizelge 3.3. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerlerinin (% 1'lik w/v çözelti) farklı oranlarda CHCl_3 / *n*-hekzan çözücü karışımlarında misel yarıçapları ve polidispersite index değerleri.

Polimer Kodu	DP(nmr)	Misel çekirdeği	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Koçözücü CHCl_3 %
FT02	22 / 33 / 26	PMEMA+PDMA	45,8	0,10	-
		PMEMA	14,2	0,03	2,5
		PMEMA	14,0	0,05	5
		PMEMA	13,5	0,04	10
		Unimer+misel	-	-	20
FT03	21 / 73 / 22	PMEMA+PDMA	61,1	0,11	2,5
		PMEMA	15,2	0,07	5
		PMEMA	14,1	0,11	10
		Unimer+misel	-	-	20
FT04	19 / 61 / 25	PMEMA+PDMA	47,7	0,10	2,5
		PMEMA	12,4	0,05	5
		PMEMA	11,0	0,25	10
		Unimer+misel	-	-	20

Çizelge 3.3 triblok kopolimerlerin organik çözücülerdeki misel yarıçapları ve polidispersite index değerlerini vermektedir. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimeri *n*-alkanlarda koçözücüsüz çözünürken, PDPA₂₁-PDMA₇₃-PMEMA₂₂ (FT03) ve PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₅ (FT04) triblok kopolimerleri ise *n*-alkanlarda koçözücüsüz çözünmemektedir. Bu triblok kopolimerlerde az çözünür olan PDMA bloğunun uzunluğunun artması triblok kopolimerin *n*-hekzan içerisinde çözünürlüğünün de azalması anlamı taşımaktadır. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02), *n*-hekzan içerisinde 45,8 nm yarıçaplı PDPA-kabuklu ve PDMA-PMEMA-çekirdekli misel vererek direkt çözünmektedir (bakınız Şekil 3.14 ve 3.15). Ortamda kloroform gibi bir koçözücü varlığı ile PDPA-dış kabuklu, PDMA orta kabuklu ve PMEMA-çekirdekli soğan miseller (yaklaşık 14 nm yarıçaplı) oluşmaktadır (bakınız Çizelge 3.3). *n*-hekzanda direkt olarak çözünmeyen (veya kısmen agreagat vererek çözünebilir) diğer iki triblok kopolimer (1 g), 2,5 ml CHCl_3 içinde çözünerek üzerine 97,5 ml *n*-hekzan ilave edildiğinde, koçözücüsüz FT02 deki gibi iki tabakalı (PDPA-kabuklu ve PDMA-

PMEMA-çekirdekli) iki tabakalı kabuk-çekirdek miseler vermektedir. Misel yarıçapları FT03 ve FT04 için sırası ile 61,1 ve 47,7 nm'dir. CHCl_3 yüzdesinin iki kata artırılması ile PDMA'nın daha fazla çözünürlük kazanması sonucu misel yarıçapları aynı polimerler için sırasıyla 15,2 ve 12,4 nm olarak ölçülmüştür. Proton NMR (spektrumlar verilmemiştir) ve DLS (Çizelge 3.3) çalışmalarına dayanılarak PDPA₂₁-PDMA₇₃-PMEMA₂₂ ve PDPA₁₉-PDMA₆₁-PMEMA₂₅ triblok kopolimerin çözünebildiği eser miktarda kloroform (< % 2,5'in altında) koçözücüsü varlığında, PMEMA+PDMA çekirdekli misellerin oluştuğu, koçözücü oranının artırılması ile ise PMEMA çekirdekli misellerin elde edildiği söylenebilir.

Şekil 3.16 PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) misel yarıçaplarının, koçözücü içeriğine ve sıcaklığa bağlı olarak değişimini vermektedir. Bu miselleşme çalışması farklı koçözücü konsantrasyonuna karşılık 20 °C ve 30 °C'lerde DLS ile çalışılmış ve yüksek sıcaklıklarda misel ebatında çok fazla bir değişimin olmadığı, ortadaki PDMA bloğunun çözünürlüğünün sıcaklıkla artması sonucu, % 0,9 koçözücü varlığında 20 °C'de misel yarıçapı 45,0 nm iken, aynı koçözücü miktarında sıcaklık 30 °C iken misel yarıçapının 15,6 nm olduğu grafikten görülebilmektedir. Bu durum, PDMA bloğunun *n*-hekzan içerisindeki çözünürlüğünün sıcaklığın ve koçözücü miktarının düşürülmesi ile azalmasından kaynaklanmaktadır



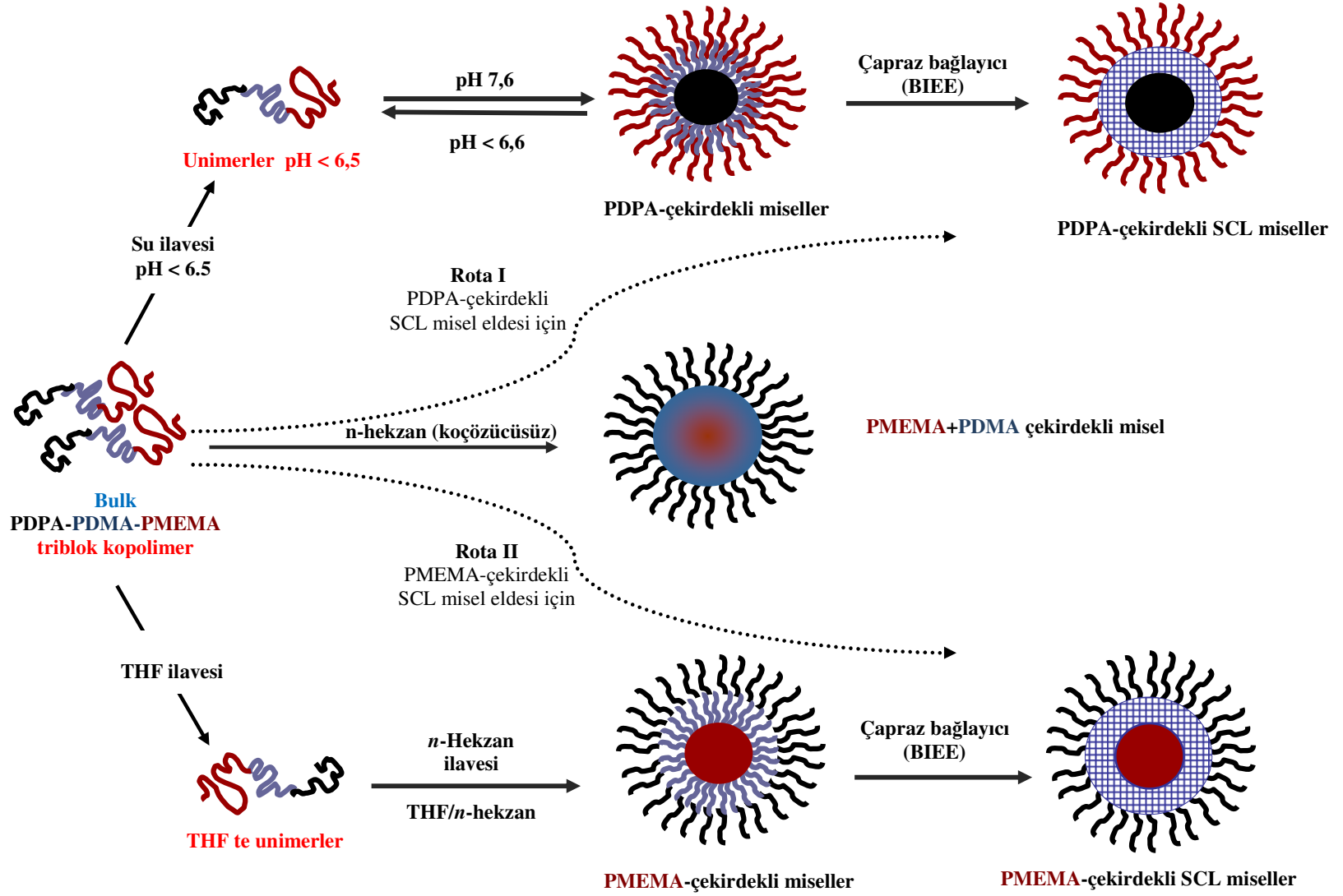
Şekil 3.16. DLS çalışması; koçözücü içeriğine (CHCl_3) bağlı olarak farklı sıcaklıklarda *n*-hekzan içinde PMEMA-çekirdekli ya da PMEMA+PDMA-çekirdekli misellerin yarıçaplarındaki değişim (FT02).

3.3.4. SCL misel sentezi

PDPA-çekirdekli çapraz bağlı misel sentezi: PDPA-çekirdekli SCL misel sentezinde Şekil 3.17'de verilen **rota I** izlenmiştir. Bunun için, PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimerin % 1,0'lik çözeltisi hazırlanarak (200 ml) önce HCl çözeltisi ilavesi ile asidik ortamda moleküler çözünme sağlanmış, daha sonra KOH çözeltisi ilavesi ile çözelti pH'ı 8'e yükseltilerek, hidrate olmuş –PDMA-PMEMA dibloğunun çekirdek etrafında olduğu, dehidrate olmuş PDPA bloğunun çekirdekte bulunduğu, üç katmanlı soğan miseller elde edilmiştir (bakınız Şekil 3.17). Bu misellerin çapları 29,7 nm ve partikül ebat dağılımları 0,06 olarak DLS ile belirlenmiştir. Miselleşme davranışı tamamen tersinir olup, pH düşürülünce tekrar moleküler dağılım gözlenmektedir.

Bu misellerin orta katmanı hidrate olmuş PDMA bloğundan oluşmakta olup, PDMA bloğunda yer alan tersiyer amin grupları, 1,2-bis-(2-iyodoetoksi)etan (BIEE) bifonksiyonel çapraz bağlayıcı ile, kuaternizasyon kimyası üzerinden çapraz bağlanabilmektedir. pH 8'de ortama PDMA birimlerinin çapraz bağlanması amaçlanarak gerekli miktar BIEE ilave edilerek üç gün süre ile çözelti oda sıcaklığında karıştırılarak sentezlenen SCL misellerin (bakınız Çizelge 3.4) % 50 çapraz bağlanma ile çapları 42,1 nm olup polidispersite indeks değeri (PDI: 0,11) oldukça dardır.

Normalde çapraz bağlanmadan önce, asidik bölgede moleküler olarak çözünen, yüksek pH'larda ise çökelmekte olan PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimer, çapraz bağlanmadan sonra düşük pH larda miselik yapının ve yüksek pH'larda da çökme olmaksızın miselik yapının korunması gerekir. Bu iki husus SCL misel oluşumunun en önemli delilidir. Her iki durum Şekil 3.18 ve 3.19 ile açıkça ortaya konmuştur. DLS ölçümlerinden de görüldüğü gibi (bakınız Çizelge 3.4 ve Şekil 3.18 ve Şekil 3.19) tüm pH değerlerinde SCL şeklini (küresel yapıyı) korumakta olup PDI değeri de oldukça düşüktür (Çizelge 3.4). Düşük pH'larda SCL misellerin çaplarında yaklaşık %100 artış göstermektedir ki bu artışın protonlanma sonucu quaterner yapı kazanan tersiyer amin gruplar arası itimden ve ayrıca daha fazla hidrasyon oluşmasından kaynaklandığı söylenebilir.

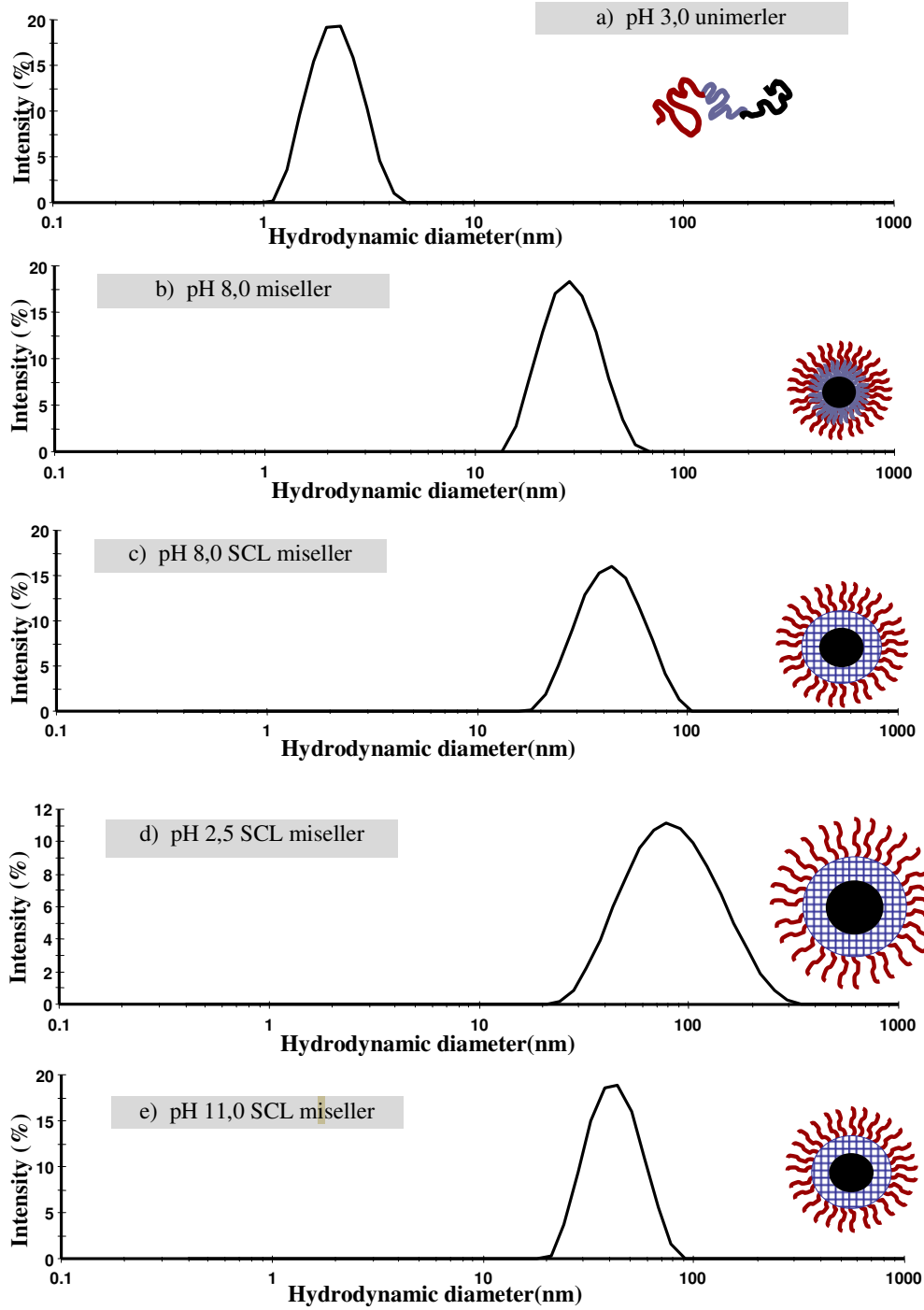


Şekil 3.17. PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimeri için çözelti davranışlarını özetleyen şematik gösterim.

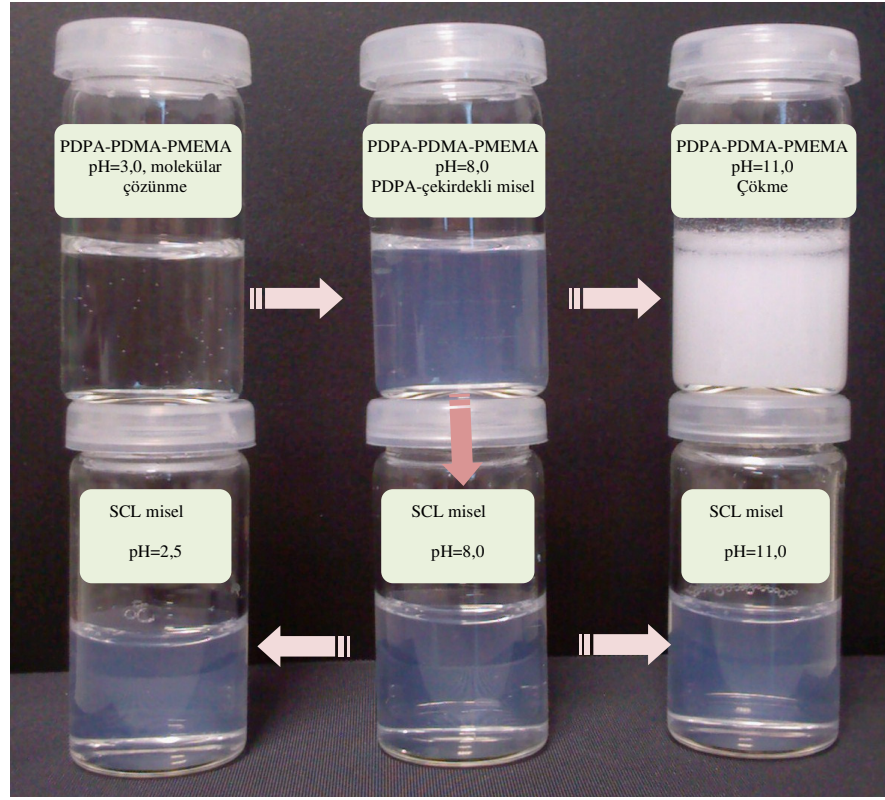
Çizelge 3.4'de görülebileceği gibi düşük pH değerinde çapraz bağlanmadan önce moleküler çözünmekte olan triblok kopolimer, çapraz bağlanmadan sonra şeklini ve dar partikül dağılımını korumaktadır. Asidik ortamda çaptaki artış, beklenildiği gibi tüm tersiyer amin gruplarının (çekirdekdeki PDPA bloku dahil) protonlanması ve SCL yapının elektrostatik itme nedeniyle daha esnek hal almasından kaynaklandığı söylenebilir. Yüksek pH değerlerinde ise normalde çapraz bağlanmadan önce polimer çökmesine rağmen, çapraz bağlanmadan sonra çökmekte ve çapraz bağlı yapı yine dar dağılımlı olarak ortamda çözünür olarak kalmaktadır (bakınız Şekil 3.18 ve 3.19). Yüksek pH'larda çökmeyi engelleyen neden ise çapraz bağlanma sonucu orta PDMA bloğunda oluşan kuaterner tersiyer amin gruplarının su ile daha kuvvetli dipol-iyon etkileşmelerinin oluşumudur denebilir.

Çizelge 3.4. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimerlerin sulu çözeltide (% 1,0) pH 8,0'de miselin orta koronasının çapraz bağlanmadan önce ve sonra farklı pH'larda DLS sonuçları.

Çapraz bağlanma yüzdesi	pH	Çap (nm)	PDI	Çözünürlük ve düzen
Çapraz bağlanmadan önce	3,0	2,27	0,07	Moleküler çözünür (unimerler)
	8,0	29,7	0,06	PDPA-çekirdekli miseller
	> 10,0	---	---	Polimer çökmektedir
% 12,5 çapraz bağlanmadan sonra	2,5	70,8 +unimer	0,6	Şişmiş SCL miseller
	8,0	43,4	0,11	PDPA-çekirdekli SCL miseller
	11,0	43,6	0,15	SCL miseller, çökme yok
% 25 Çapraz bağlandıktan sonra	2,5	93,0	0,25	Şişmiş SCL miseller
	8,0	45,4	0,09	PDPA-çekirdekli SCL miseller
	11,0	43,5	0,06	SCL miseller, çökme yok
% 37,5 çapraz bağlanmadan sonra	2,5	83,1	0,24	Şişmiş SCL miseller
	8,0	45,3	0,10	PDPA-çekirdekli SCL miseller
	11,0	43,8	0,10	SCL miseller, çökme yok
% 50 çapraz bağlanmadan sonra	2,5	65,4	0,23	Şişmiş SCL miseller
	8,0	42,1	0,11	PDPA-çekirdekli SCL miseller
	11,0	65,4	0,31	SCL miseller, çökme yok
% 100 çapraz bağlanmadan sonra	2,5	78,5	0,24	Şişmiş SCL miseller
	8,0	53,3	0,14	PDPA-çekirdekli SCL miseller
	11,0	56,5	0,13	SCL miseller, çökme yok



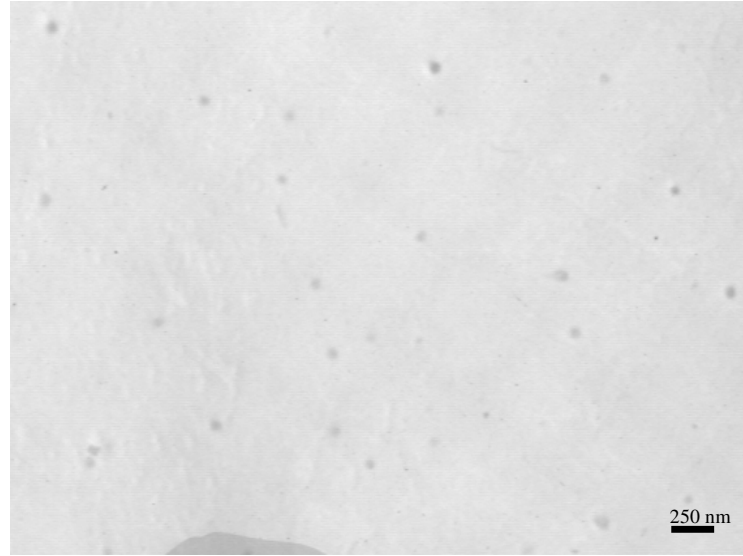
Şekil 3.18. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02) triblok kopolimer çözeltisinin, (% 1,0) hidrate olan PDMA orta bloğunun % 25 çapraz bağlanmadan önce ve sonra, farklı pH'larda 20°C'deki DLS ölçümleri: a) pH 3,0 (unimerler), b) pH 8,0 (PDPA çekirdekli miseller), c) pH 8,0 (orta blok PDMA'nın çapraz bağlanmasından sonra, SCL miseller), d) pH 2,5'de SCL miseller, e) pH 11,0'de SCL miseller.



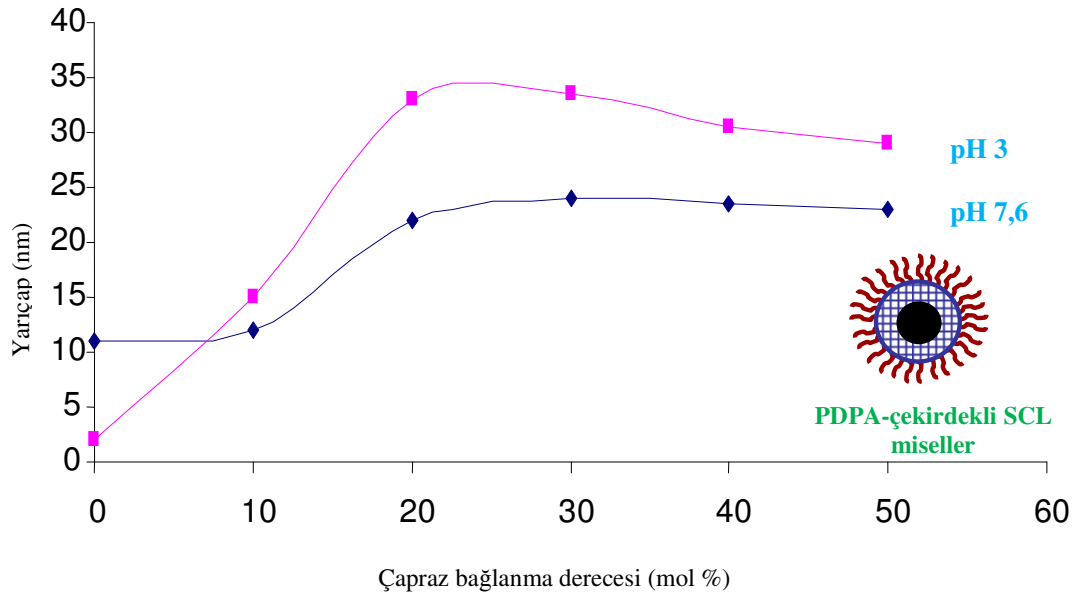
Şekil 3.19. Çapraz bağlanmadan önce ön triblok kopolimer çözeltilerinin ve çapraz bağlandıktan sonra sonraki SCL misellerin farklı pH’lardaki dijital fotoğrafları.

Şekil 3.19 da verilen dijital fotoğraflardan da görüldüğü gibi, çapraz bağlanmadan sonra çözelti pH’ı tekrar pH 2’ye ayarlandığında, mavimsi “bluish” rengin (miseller için karakteristik bir ışık saçılması, Tyndal saçılması) hala kalıcı olduğu Şekil 3.19’dan açıkça görülebilmektedir. Bu görünüm çapraz bağlamanın başarılı olduğunu göstermektedir. Aksi halde, misel asidik pH’da ayrışacağından bluish rengin kaybolmasına yol açar ve berrak bir çözelti oluşur.

TEM (transmission electron microscopy), SCL misellerin morfolojisini belirlemek için kullanılmıştır. Şekil 3.20, % 25 çapraz bağlanmış olan PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ triblok kopolimerinden elde edilen SCL misellerin çapının yaklaşık 40-50 nm dolayında ve küresel olduğunu göstermektedir ve dolayısıyla DLS çalışmaları ile uyum içindedir (DLS, pH 8’de 45,4 nm).



Şekil 3.20. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ triblok kopolimerden sulu ortamda sentezlenen PDPA-çekirdekli çapraz bağlı misellerin TEM görüntüsü.



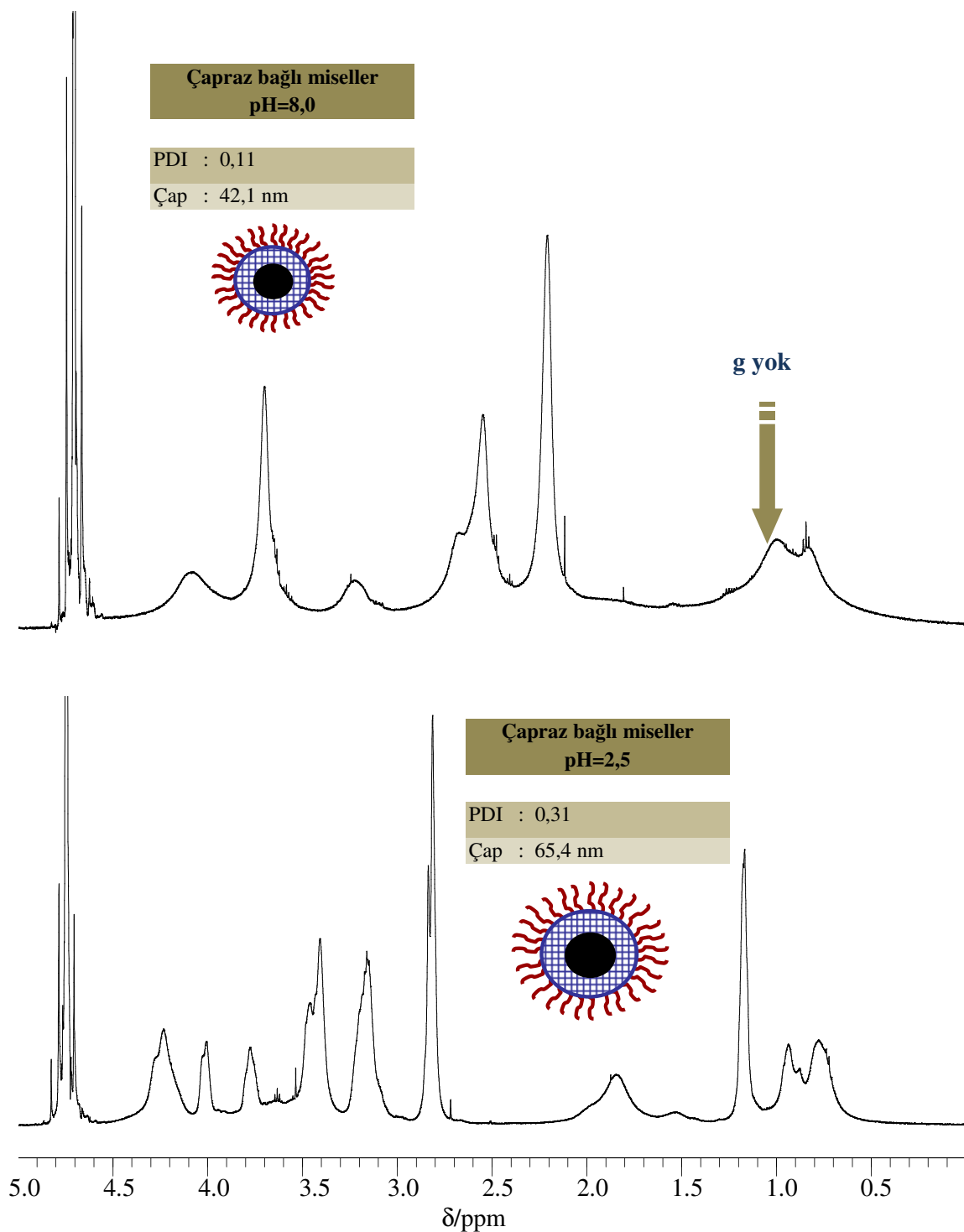
Şekil 3.21. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ triblok kopolimerinden (FT02) elde edilen SCL misellerin (pH 7,6) hedeflenen çapraz bağlanma yüzdesine göre düşük pH'daki şişme davranışı.

Çapraz bağlanmadan önce, PDPA-çekirdekli misel ebatları pH ile değişmektedir. pH>7 olduğunda pH ile misel ebadı artmaktadır. PDMA'nın protonlanma miktarı pH 7-9 arasında pH artışı ile azaldığından misel agregasyon sayısı ve buna bağlı olarak misel ebadı artar. Örneğin, pH 7,6'da misel çapı 30 nm iken, pH 8,0'de 45 nm'dir. Dolayısıyla pH ayarı ile miselin ebadı ayarlanabilmektedir. Bu durum gelecekteki çalışmalarda static light scattering (SLS) ile detaylı olarak ele alınacaktır.

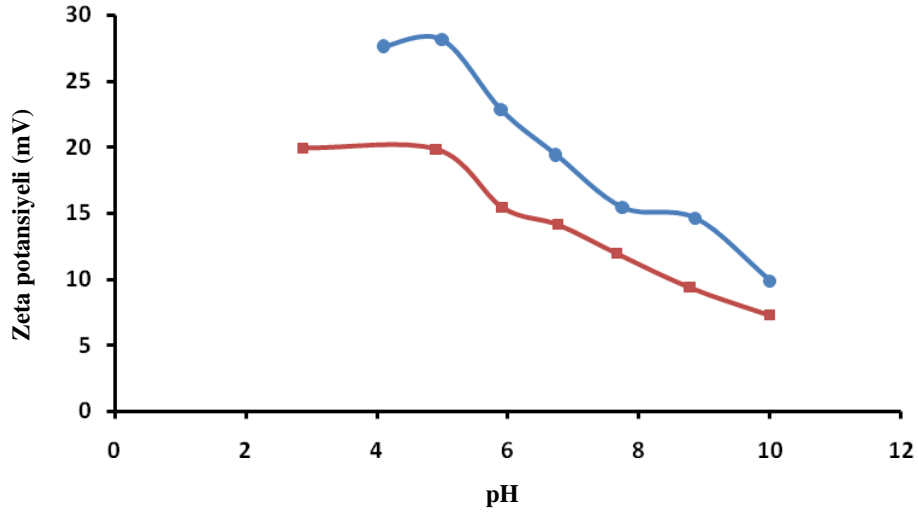
pH 7,6'da gerçekleştirilen SCL sentezinde elde edilen SCL misel ebadının çapraz bağlanma oranı ile değişimi farklı pH'larda Şekil 3.21'de verilmiştir. Bu grafik çapraz bağlanmanın yaklaşık olarak en az % 20 dolayında olması durumunda çapraz bağlanmanın miselik yapıyı kilitleyebildiğini ortaya koymaktadır. Sentezlenen herhangi bir çapraz bağlı SCL misel pH 3'te pH 7,6'ya göre daha büyük çapa sahiptir. Çünkü çekirdekteki PDPA zincirleri düşük pH'larda protonasyonundan dolayı daha hidrofildir. Ayrıca, quaternize olmamış olan iç kabuktaki PDMA zincirleri de düşük pH'da protonlanarak şişmeye yol açmaktadır. Diğer yandan, çapraz bağlanma oranının artması ile şişme derecesindeki azalma da (düşük pH'larda) beklenen bir durumdur. Şekilden de açıkça görüldüğü gibi, çapraz bağlanma oranı % 20'den % 50'ye çıktığında makas daralmaktadır (bakınız Şekil 3.21).

% 20 çapraz bağ oranı bu çalışmada eşik noktasını oluşturmaktadır. Yani miseller bu çapraz bağ oranında kilitlenmiş demektir. Çapraz bağ oranı <%20 olması durumunda tüm yapının kilitlenemediği, çapraz bağlı misellerin yanı sıra ortamda bol miktarda moleküler halde triblok kopolimer varlığı DLS ile ortaya çıkmaktadır (bakınız Çizelge 3.4 ve Şekil 3.21).

Ayrıca, PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆ (FT02)'den hazırlanan % 50 çapraz bağlanma hedeflenmiş olan SCL misellerin ¹H NMR spektrumları pH 2 ve pH 8,0'de Şekil 3.22'de gösterilmiştir. Düşük pH'da PDPA'ya ait olan δ 1,20 deki "g" pikinin yeniden ortaya çıkması, SCL misel çekirdeğinin (PDPA zincirinin) hidrate olduğunu ve SCL miselin çekirdeğe su aldığı ortaya koymaktadır. Bu açıdan bu SCL miseller kontrollü ilaç salım sistemleri olarak ve(ya) ilaç taşıyıcılar olarak gelecek vaad etmekte oldukları söylenebilir.



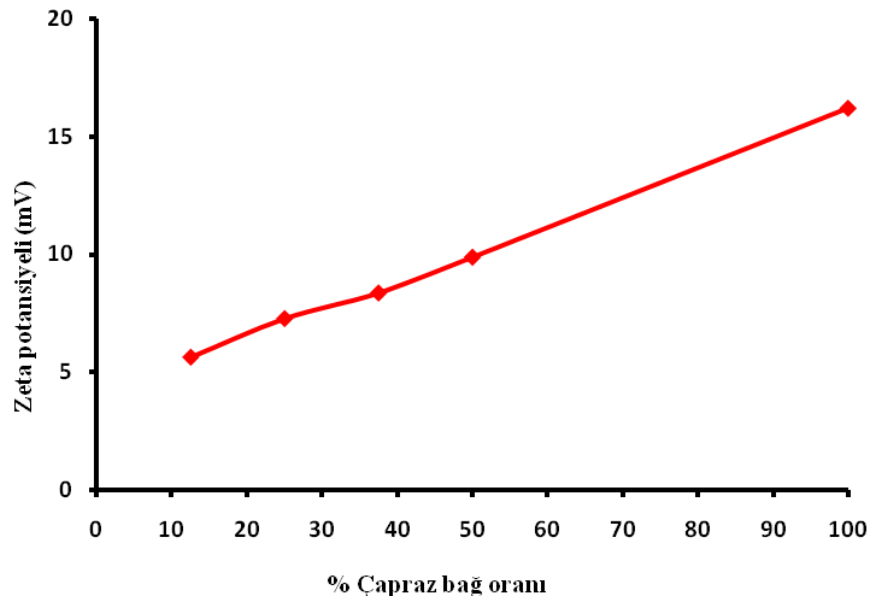
Şekil 3.22. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆'den (FT02) elde edilen % 50 çapraz bağı SCL miseller için a) pH=2,5'da D₂O içindeki ¹H NMR spektrumu; b) pH=8,0'de D₂O içindeki ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.23. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆'den (FT02) elde edilen hedeflenen çapraz bağlanma oranı % 50 ve % 25 olan SCL misellerinin seyreltik çözeltisinin zeta potansiyelinin pH'a bağlı olarak değişimi (% 0,1'lik).

Şekil 3.23'de FT02'den sentezlenen SCL misellerin sulu elektroforez bilgisi verilmiştir. Zeta potansiyelleri çapraz bağlanma sırasında kalıcı katyonik yük girişinden dolayı tüm pH aralığında pozitifdir. pH 7-8'in altında, ζ potansiyelleri PDPA ve iç koronadaki quaternize olmamış PDMA bloklarının protonlanması sonucu dramatik olarak artmaktadır.

Şekil 3.24'de ise farklı oranlarda çapraz bağlanmış olan SCL misellerin pH 10'daki çözeltilerinin zeta potansiyelleri ölçülerek grafiğe geçirilmiştir. Hedeflenen çapraz bağ oranının artması ile zeta potansiyellerinin artması ise beklenen bir durumdur. Çapraz bağ oranı arttıkça, kalıcı yük girişi de artacağından, hedeflenen çapraz bağ oranına karşılık zeta potansiyelleri lineer bir artış sergilemiştir.



Şekil 3.24. PDPA₂₂-PDMA₃₃-PMEMA₂₆'den (FT02) elde edilen SCL misellerin pH 10,0'da hedeflenen çapraz bağlanma oranına karşılık zeta potansiyellerinin değişimi.

BÖLÜM 4

4. GENEL SONUÇLAR

pH-duyarlı A blok ve sıcaklık-, pH-duyarlı B blok içeren tersiyer amin metakrilat bazlı suda çözünebilir yeni tip ABA triblok kopolimerlerin grup transfer polimerizasyonu ile sentezi ve karakterizasyonu başarıyla gerçekleştirilmiştir. Poli[(2-(diethylamino)etil metakrilat)-*b*-poli[2-(dimethylamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(diethylamino)etil metakrilat] (PDEA-PDMA-PDEA) triblok kopolimerlerin bir serisi farklı komonomer oranları ve farklı mol ağırlıkları dikkate alınarak sentezlenmiştir. Ayrıca, poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat] monomerinin D blok olarak kullanılmasıyla sentezlenerek DBD tipi poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(dimethylamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(diisopropilamino)etil metakrilat] (PDPA-PDMA-PDPA) triblok kopolimerlerinin serileri de sentezlenmiştir. Elde edilen lineer triblok kopolimerlerin mol ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları GPC ile belirlenmiştir. Triblok kopolimerlerin komonomer bileşimleri, polimerizasyon dereceleri ¹H NMR spektroskopisi ile belirlemiş ve miselleşme davranışları proton NMR ve DLS çalışmaları ile incelenmiştir.

Her iki tür triblok kopolimer, asidik sulu ortamda tamamen moleküler olarak çözünmekte ve bazik pH'larda miselleşme ve jelleşme gibi ilginç oluşumlar gözlenmektedir. PDEA-PDMA-PDEA triblok kopolimerler seyreltik sulu çözeltide pH 8'de PDEA blokların dehidratasyonu ile oldukça dar dağılımlı PDEA-çekirdekli çiçek miseller oluşturmaktadır. PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerler de seyreltik sulu çözeltide pH 7-9'da PDPA bloklarının yüksek pH'larda dehidrate olması sonucu aynı şekilde çiçek miseller oluşturmaktadırlar.

Yüksek polimer konsantrasyonlarında PDPA-PDMA-PDPA triblok kopolimerlerinden yeni tipte hidrojeller elde edilmiştir. Bu hidrojeller kullanılarak, son yıllarda tıp, farmakoloji ve kimya alanında bilim adamlarının yoğun bir şekilde ilgisini çeken kontrollü ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilmiş ve oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Yine bu çalışmada, yeni tip PDPA-PDMA-PMEMA poli[(2-(diisopropilamino)etil metakrilat]-*b*-[2-(dimetilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(N-morfolino)etil metakrilat]] triblok kopolimerlerin farklı varyasyonları GTP kimyası ile sentezlenerek karakterizasyonları yapılmıştır. Sentezlenen bu triblok kopolimerlerin mol ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları GPC ile belirlenmiştir. Triblok kopolimerlerin komonomer bileşimleri, polimerizasyon dereceleri ¹H NMR spektroskopisi ile belirlenmiş ve miselleşme davranışları proton NMR ve DLS çalışmaları ile incelenmiştir.

PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerleri, sulu ortamda pH ile PDPA-çekirdekli üç tabakalı soğan miseller verirken, *n*-alkanlarda koçözücü gerektirmeksizin PMEMA-çekirdekli soğan miseller vermektedir. Ayrıca, PDPA-PDMA-PMEMA triblok kopolimerinin PDPA-çekirdekli misellerinin (sulu ortamda) orta katmanı olan PDMA bloklarında yer alan tersiyer amin grupları çift fonksiyonlu çapraz bağlayıcı ile seçimli olarak çapraz bağlanması sağlanarak geniş pH aralığında kararlı olan yeni tip çapraz bağlı misellerin sentezi başarı ile gerçekleştirilmiştir. Bu SCL misellerin çekirdekleri pH ile ayarlanabilir hidrofilik-hidrofobik nitelikli olup, çekirdeğe yerleştirilecek hidrofobik ilaçların asidik ortamda salınmasına olanak sağlayabilecektir. Ayrıca, orta katmanın çapraz bağlanma derecesi ayarlanarak ilaç salımının kontrol edilebilmesi mümkün olabilecektir. Bu tür uygulama çalışmalarına yakın gelecekte devam edilecektir.

5. GELECEKTE YAPILACAK ÇALIŞMALAR

1. Triblok kopolimerlerin SLS çalışmaları ile “çiçek misel” aggregasyon sayılarının belirlenmesi (yani miselde yer alan zincir sayılarının belirlenmesi)
2. SCL misellerin ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirliğinin ortaya konması
3. SCL misellerin kontrollü ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilirliğinin ortaya konması

6. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aamer, K.A., Sardinha, H., Bhatia, S.R. and Tew, G.N., 2004, *Biomaterials*, 25, 1087.
- Agrawal, S.K., Sanabria-DeLong, N., Coburn, J.M., Tew, G.N. and Bhatia, S.R., 2006, *J. Controlled Release*, 112, 64.
- Ainsworth, C., Chen, F. and Kuo, Y., 1972, *J. Organomet. Chem.*, 46, 59.
- Alakhov, V.Y., Moskaleva, E.Y., Batrakova, E.V and Kabanov, A.V., 1996, *Bioconjugate Chem.*, 7, 209-216.
- Alexandridis, P., Hatton, T.A., 1995, *Colloids Surface A*, 96, 1-45
- Anderson, B.C., Cox, S.M., Bloom, P.D., Sheares, V.V. and Mallapragada, S.K. 2003, *Macromolecules*, 36, 1670.
- Azzam, R., 1980, *Commun. Soil Sci. Plant Analysis*, 11, 767-834.
- Bae, Y.H., Okano, T., Kim, S.W., 1989, *J. Control. Rel.*, 9, 271-279.
- Baines, F.L., 1995, D. Phil. Thesis, Sussex University.
- a-Baines, F.L., Dionisio, S.N., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1996, *Macromolecules*, 29, 3096-3102
- b-Baines, F.L., Billingham, N.C., Armes, S.P., 1996, *Macromolecules*, 29, 3416-3420
- c-Baines, F.L., Billingham, N.C., Armes, S.P. and Tuzar, Z., 1996, *Macromolecules*, 29, 8151-8159.
- Bannerjee, K.G. and Hogen-Esch, T.E., 1993, *Macromolecules*, 26, 926.
- Beadle, P.M., Rowan, L., Mykytiuk, J., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1993, *Polymer*, 34(7), 1561-1563
- Behraves, E., Shung, A.K., Jo, S. and Mikos, A.G., 2002, *Biomacromolecules*, 3, 153.
- Berret, J.F., Calvet, D., Collet, A. and Viguiet, M., 2003, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.* 8, 296.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Biggs, S. and Vincent, B., 1992, Colloid Polym. Sci., 270(5), 563.
- Bogoeva-Gaceva, G. and Andonova, A., 1993, Polymer, 34(18), 3934-40.
- Brittain, W.J., 1988, J. Am. Chem. Soc., 110, 7440.
- Budd, P.M., 1996, Polymers and Water: an overview, In: C.A. Finch (Ed.), Industrial Water Soluble Polymers, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1-9.
- a-Bütün, V., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 1997, Chem. Comm., 671-2.
- b-Bütün, V., Bennett, C.E. Vamvakaki, M. Lowe, A.B. Billingham N.C. and Armes, S.P., 1997, J. Mater. Chem., 7(9), 1693.
- a-Bütün, V., Billingham N.C. and Armes, S.P., 1998, J. Am. Chem. Soc., 120, 11818.
- b-Bütün, V., Billingham N.C. and Armes, S.P., 1998, J. Am. Chem. Soc., 120, 12135.
- a-Bütün, V., Lowe, A.B. Billingham N.C. and Armes, S.P., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121, 4288.
- b-Bütün, V., 1999, D.Phil. Thesis, Sussex University, Brighton, UK.
- a-Bütün, V., Vamvakaki, M. Billingham N.C. and Armes, S.P., 2000, Polymer, 41, 3173-3182.
- b-Bütün, V., Wang, X.S, De Paz Banez, M.V. Robinson, K.L. Billingham N.C. and Armes, S.P., 2000, Macromolecules, 33, 1-3
- a-Bütün, V., Armes S.P. and Billingham, N.C., 2001, Polymer, 42, 5993.
- b-Bütün, V. and Armes, S.P., 2001, Stimuli-Responsive Water Soluble ve Amphiphilic Polymers, ACS symposium Series 780, Edited by C. L. McCormick, American Chemical Society.
- c-Bütün, V. Armes S.P. and Billingham, N.C., 2001, Macromolecules, 34, 1148.
- d-Bütün, V. Armes, S.P.. Billingham, N.C Tuzar, Z. Rankin, A. Eastoe J. ve Heenan, R.K. ,2001.Macromolecules, 34, 1503.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bütün, V., 2003, *Polymer*, 44(24), 7321.
- Bütün, V., Top, R.B. and Ufuklar, S., 2006, *Macromolecules*, 39, 1216.
- Chatterji, U. and Jewrajka, S.K., 2005, *Mandal BM. Polymer*, 46, 10699.
- Chaterji S, Kwon I.K. and Park K., 2007, *Prog. Polym. Sci.*, 20, 4306
- Chu, B. and Zhou, Z., 1996, *Physical chemistry of polyoxyalkylene block copolymer surfactants*. In: Nace V.M, editor. *Nonionic surfactants: polyoxyalkylene block copolymers*. *Surfactant science series 60*, New York: Marcel Dekker, p. 67–143.
- Coşkun, A.Ç., 2003, *Antimikrobiyal ajanların kontrollü ilaç salımı için yeni bir hidrojellik sistem dizaynı*, Yüksek lisans tezi, Hacettepe Ün., Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği, Ankara, 95 s.
- Cram, D.J., 1965, *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press: New York.
- Da, J., Hogen-Esch, T.E., 2003, *Polymer Preprints*, 44, 993.
- Demirkol, N., 2006, *Kitosan-poliakrilamid-polisitrakonik asit içeren yarı-IPN tipi hidrojellerin şişme özellikleri ve lipaz salım davranışları*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara, 93 s.
- De Paz Banez, M.V., Robinson, K.L., Bütün V. and Armes, S.P., 2001, *Polymer*, 42, 29-37.
- Dicker, I.B., Cohen, G.M., Farnham, W.B., Hertler, W.R., Laganis, E.D. and Sogah, D.Y., 1987, *ACS Polym. Prepr.*, 28(1), 106.
- Dicker, I.B., 1988, *ACS Polym. Prepr.*, 29, 114
- Dicker, I.B., Cohen, G.M., Farnham, W.B., Hertler, W.R., Laganis, E.D. and Sogah, D.Y., 1990, *Macromolecules*, 23, 4034.
- Dursun, O., 2005, *İndometasinin, glutraldehit ile çapraz bağlanmış sodyum aljinat ve poli(vinil alkol)/sodyum aljinat mikrokürelerden kontrollü salımı*, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 103 s.
- Dušek, K. and Patterson, D., 1968, *Transition in swollen polymer networks induced by intramolecular condensation*, *J Polym Sci Part A-2*, 6:1209–1216.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Even, M., Haddleton, D.M. and Kukulj, D., 2003, *Eur Polym J*, 39, 633.
- Farnham, W.B. and Sogah, D.Y., 1982, *ACS Polym. Prepr.*, 27(1), 167.
- Faust, R., Schlaad, H., 2000, In *Applied Polymer Science: 21st Century*; Elsevier Science: Amsterdam, 999-1020.
- Flanigan, C.M., Crosby, A.J.; Shull, K.R., 1999, *Macromolecules*, 32, 7251.
- a-Forder, C., Patrickios, S., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 1996, *Macromolecules*, 29, 8160.
- b-Forder, C., Patrickios, S., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1996, *Chem. Commun.*, 883.
- Franks, F. and Eagland, D., 1985, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, 4, 165.
- Freyss, D., Leng, M. and Rempp, P., 1964, *Bull.Soc. Chem. France*, 211.
- Gong, C.Y., Shia, S., Dong, P.W., Kan, B., Gou, M.L., Wang X.H., Li, X.Y., Luo, F., Zhao, X., Wei, Y.Q., Qiana, Z.Y., 2009, *Synthesis and characterization of PEG-PCL-PEG thermosensitive hydrogel*, *International Journal of Pharmaceutics*, 365, 89-99 (in press).
- Gupta, P., Vermani, K. and Garg, S., 2002, *Elsevier*, 569-579.
- Gutowska, A., Bae, Y.H., Jacobs, H., Feijen, J. and Kim, S.W., 1994, *Macromolecules*, 27, 4167.
- Güner, A. ve Kara, M., 1998, *Polymer*, 39, 1569-1572.
- Hadjichristidis, N., Iatrou, H., Pitsikalis, M., Pispas, S., Avgeropoulos, M., 2005, *Linear and non-linear triblock terpolymers. Synthesis, self-assembly in selective solvents and in bulk*, 30, 725-782
- Hamley, I.A., 1998, *The physics of block copolymers*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Hernaiz, E., Inchausti, I., Quintana, J.R. and Katime, I., 2001, *Rev. Metal.*, 37, 352.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Hertler, W.R., Sogah, D.Y., Webster, O.W. and Trost, B.M., 1984, *Macromolecules*, 17(7), 1415.
- Hertler, W.R., Rajanbabu, T.V., Ovenall, D.W., Reddy, G.S. and Sogah, D.Y., 1988, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5841.
- Hiemenz, P.C., 1984, *Polymer Chemistry–The Basic Concepts*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 1-72.
- Hirao, A., Nagahama, H., Ishizone, T. and Nakahama, S., 1993, *Macromolecules*, 26, 2145-2150.
- Hirokawa, Y. and Tanaka, T., 1984, *J. Chem. Phys.*, American Institute of Physics, 81 (12), 6379-6380
- Hirokawa, Y., Tanaka, T. and Matsuo, S.E., 1985, Volume phase transition in a nonionic gel, *J. Chem. Phys.*, 85, 6379-6380.
- Hirose, H. and Shibayama, M., 1998, *Macromolecules*, 31, 5336-5432.
- Hirotsu, S., Hirokawa, Y. and Tanaka, T., 1987, Volume phase transition of ionized N-isopropylacrylamide gels, *J. Chem. Phys.*, 87, 1392-1395.
- Hoes, C.J.T., Potman, W., van Heeswijk, W.A.R., Mud, de Grooth, B.G., Grave, J. and Feijen, J., 1985, *J. Controlled Release*, 2, 205.
- Hoffman, A.S., 1995, *Artificial Organs*, 19(5), 458-467,
- Hoffman, A.S., 2002, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54, 3-12.
- Hsieh, K.H. and Young, T.H., 1996, *Polymer Materials Encyclopedia*, Salamone, J. C., ed., vol 5, CRC Press, New York, pp. 3087-3091.
- Huang, H., Remsen, E.E., Wooley, K.L., 1998, *Chem Commun*:1415–6.
- Huang, G., Gao, J., Hu, Z., John, J.V.S., Ponder, B.C. and Moro, D., 2004, Controlled drug release from hydrogel nanoparticle networks, *Journal of Controlled Release*, 94, 303-311.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Hussain, H., 2004, Amphiphilic block copolymers of poly(ethylene oxide) and poly(perfluorohexylethyl methacrylate): from synthesis to applications, PhD Thesis, Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 110p.
- Ikegami, A. and Imai, N., 1962, *J. Polym. Sci.*, 56, 133.
- Imanishi, Y. and Ito, Y., *Pure Appl. Chem.* 1995, 67, 2015.
- Ito, S., 1989, *Collected papers of Kobunshi*, 46, 437.
- Jabubowski, W., Lutz, J., Slomkowski, S., Matyjaszewski K.J., 2005, *Polym Sci Part A: Polym Chem.*, 43, 1498.
- Jagur-Grodzinski, J.J., 2002, *Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 40, 2116-2133.
- Jenkins, A. D. and Loening, K.L., 1989, *Comprehensive polymer science—the synthesis, characterisation, reactions & applications of polymers*, Booth, C., Price, C., eds., vol 1, Pergamon Press, Oxford, pp. 13-54.
- Jenkins, A.D., Maxfield, D., Dos Santos, C.G., Walton, D.R.M., Stejskal, J. and Kratochvil, P., 1992, *Macromol. Chem., Rapid Commun.*, 13, 61.
- Jenkins, A.D., 1993, Anionic polymerization at ambient temperature, *Eur. Polym. J.*, 29(2/3), 449-450
- Jeong B. and Gutowska A., 2002, Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications., *Trends Biotechnol*, 20:305–11.
- Jiang, X., Ge, Z., Xu, J., Liu, H., and Liu, S., 2007, *Biomacromolecules*, 8 (10), 3184–3192
- Justynska J., 2005 Towards a library of functional block copolymers synthesis and colloidal properties, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam 113 p.
- Kabanov, A.V., Batrakova, E.V. and Alakhov, V.Y.J., 2003, *Control. Release*, 91, 75.
- Kabaş, Z., 2006, İndometasinin, kalsiyum klorür ile çapraz bağlanmış sodyum aljinat ve poli(vinil alkol) / sodyum aljinat mikrokürelerden kontrollü salımı, Yüksek lisans tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, 98s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kabra, B.G., Gehrke, S.H. and Spontak, R.J., 1998, *Macromolecules*, 31, 2166-2173
- Kataoka, K., Kwon, G. S., Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y. J., 1993, *Control. Release*, 24, 119.
- Kelarakis, A., Mingvanish, W., Daniel, C., Li, H., Havredaki, V., Booth, C., Hamley, I.W., Ryan, A., 2000, *J. Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2, 2755.
- Keun, S., Sung, K., Young, W., Jin, H., Ji, Y. and Soon, H., 2004, *Biomaterials*, 25, 2393.
- Kikuchi A. and Okano T., 2002, *Prog Polym Sci.*, 27, 1165-93.
- Kissel, T., Li, Y., Unger, F., 2002, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54, 99–134.
- Kocaman, Ş. and Koç, F., 2002, *Kontrollü salım sistemleri ve bu sistemlerde kullanılan polimerler*, Bitirme Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Kimya Bölümü, 70 s.
- Kops, J., Truelsen, J.H., Lei, M. and Armes, S.P. *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.*, 2002, 224, 493.
- Korsmeyer, R.W. and Peppas, N.A., 1984, *J. Controlled Release*, 1, 89-98.
- Kost, J. and Langer, R., 1987, *Hydrogels in medicine and pharmacy- properties and applications*, Peppas, N.A., ed., Vol III, CRC Press, Inc., Florida, pp. 95-108.
- Kriz J., Masar B., Plestil J., Tuzar Z., Pospisil H. and Doskosilova D., 1998, *Macromolecules*, 31, 41.
- Kubowicz, S., 2005, *Design and characterization of multicompartement micelles in aqueous solution*, Dr. Thesis., Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam, Berlin, 101p.
- Kumar, N., Ravikumar, N.V., Domb, A.J., 2001 *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, 23–44.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Laat, A.W.M. and Derks, W.P.T., 1993, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, 71, 147-153.
- Lai, Y.C., 1996, *J. Appl. Polym. Sci.*, 66, 1475-1484.
- Laurer, J.H., Khan, S.A., Spontak, R.J., Satkowski, M.M., Grothaus, J.T., Smith, S.D. and Lin, J.S., 1999, *Langmuir*, 15, 7947.
- Lee, A.S., Gast, A.P., Bütün, V. and Armes, S.P., 1999, *Macromol.*, 32, 4302
- Lee, A.S., Bütün, V., Vamvakaki, M., Armes, S.P., Pople, J.A. and Gast, A.P., 2002, *Macromolecules*, 35, 8540.
- Lee, S.B., Russel A.J. and Matyjaszewski, K., 2003, *Biomacromolecules*, 4, 1386–93.
- Li, C., Tang Y. and Armes, S.P., 2005, *Biomacromolecules*, 6, 994.
- Lin, C.C., and Metters, A.T., 2006, *Advanced Drug Delivery Reviews* 58, 1379–1408.
- Liu, S.Y. and Armes, S.P., 2001, *J. Am. Chem. Soc.*, 123(40), 9910.
- a-Liu, S., Weaver, J.V.M., Tang, Y.Q., Billingham, N.C., Armes S.P. and Tribe, K., 2002, *Macromolecules*, 35(16), 6121.
- b-Liu, S., Weaver, J.V.M., Save, M. and Armes, S.P., 2002, *Langmuir*, 18, 8350–8357.
- Lo, F., Petchonka, J., and Hankly, J., 1993, *Water-Soluble polymers: trend setters for the 21st century*, *Chemical Engineering Progress*, 55-58.
- Lochhead, R.Y., 1992, *Water soluble polymers Solution adsorption and interaction characteristics. Cosmet. Toilet* 107, pp. 131–156.
- Loh W., 2002, *Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil Encyclopedia of Surface and Colloid Science* Copyright D ,by Marcel Dekker, Inc.
- Longer, M.A. and Abdou, H.M., 1985, *Sustained-Release Drug Delivery Systems, Dissolution*. In: *Remingtons pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Easton, Mack Publishing Co.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Lopérgolo, L. C., Lugão, A.B., Catalani, L.H., 2003, *Polymer*, 44, 6217-6222.
- Lowe, A.B., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 1997, *Chem. Commun.*, 1035.
- Lowman, A.M., Morishita, M., Kajita, M., Nagai, T., Peppas, N.A.J., 1999, *Pharm. Sci.* 88, 933.
- Lugão, A.B., Rogero, S.O., Malmonge, S.M., 2002, *Radiation Phys. Chem.*, 63, 543-546
- Luo, Y.Z., Nicholas, C.V., Attwood, D., Collett, J.H., Price, C., Booth, C., Chu, B. and Zhou, Z.K., 1993, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 89(3), 539.
- Lutz, P., Masson, P., Beinert, G. and Rempp, P., 1984, *Polym. Bull.*, 12, 79.
- Ma, Y., Tang, Y., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 2003, *Biomacromolecules*, 4, 864,
- Mack, E.J., Okano, T. and Kim, S.W., 1987, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy-Polymers*, Peppas, N.A., ed., vol II, CRC Press, Inc., Florida, pp. 85-93.
- Malmsten, M., 2000, *Amphiphilic Block Copolymers*, P. Alexandridis, B. Lindman (Eds.), Elsevier Science, Amsterdam, p. 319.
- Martini, L., Attwood, D., Collett, J.H., Nicholas, C.V., Tanodekaew, S., Deng, N.J., Heatley, F. and Booth, C.J., 1994, *Chem. Soc.-Faraday Trans.*, 90, 1961.
- Mark, H.F., Bikales, N.M., Overberger, L.G. and Menges, G., 1989, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* (2nd edn.), Wiley-Interscience, 380.
- Mason, M.N., Metters, A.T., Bowman C.N. and Anseth, K.S., 2001, *Macromolecules*, 34, 4630,
- Matyjaszewski, K., 1998, Ed., *Controlled radical polymerization*, American Chemical Society: Washington, DC,.
- Merrett F.M., 1954, Interaction of polymerizing systems with rubber and its homologs. *Polymerization of MMA and styrene. Trans Faraday Soc.* 50, 759-67.
- Moffitt, M., Khougaz, K. and Eisenberg, A., 1996, *Acc. Chem. Res.*, 29, 95-102.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Molau G.E., 1970, Colloidal and morphological behavior of block and graft copolymers. In: Aggrawal SL, editor., Block copolymers. New York: Plenum Press, p. 79–106.
- Moller, M.A., Augenstein, M., Dumont, E. and Pennewiss, H., 1991, *New Polymeric Mater.*, 2(4), 315.
- Mori, H. and Müller, A.H.E., 2003, *Prog. Polym. Sci.*, 28, 1403.
- Mortensen, K., 2000, Small angle scattering studies of block copolymer micelles, micellar mesophases and networks. In: Alexandridis P, Lindman B, editors. *Amphiphilic block copolymers: self assembly and applications*, Amsterdam, Elsevier,. 191–220p.
- Morton, M., 1983, *Anionic Polymerisation: Principles and Practise*, Academic Press.
- Munk, P., Remireddy, C., Tian, M., Webber, S.E., Prochazka, K. and Tuzar, Z., 1992, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* , 58, 195.
- Munk, P., 1996, Classical methods for the study of block copolymer micelles. In: Webber SE, Munk P, Tuzar Z, editors. *Solvents and self-organization of polymer*. NATO ASI series, serie E: applied sciences, vol. 327. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. p. 367–81.
- Mykytiuk, J., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 1992, *Polym. Bull.* , 29, 139.
- Napoli, A., Tirelli, N., Wehrli, E. and Hubbell, J.A., 2002, *Langmuir*, 18, 8324.
- Ni, P.H., Pan, Q.S., Zha, L.S., Wang, C.C., Elaissari, E. and Fu, S.K., 2002, *J. Polym. Sci Part A: Polym Chem.*, 40, 624.
- Nivaggioli, T., Tsao, B., Alexandiris, P. and Hatton, T.A., 1995, *Langmuir*, 11, 119
- Okano, T., Bae, Y.H. and Kim, S.W., 1992, *Modulated Control Release System*, CRC Press.
- Pal, K., Banthia, A.K. and Majumdar, D.K., 2006, Hydrogels for biomedical applications: a short review, *J. Mater. Sci: Mater Med.*, 3145.
- Park, K., Shalaby, W.S.W. and Park, H., 1993, *Biodegradable hydrogels for drug delivery*, Technomic Publishing Company, Inc., Basel, pp. 1-12, 35-66.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Park, H. and Park, K., 1997, Hydrogels and biodegradable polymers for bioapplications, Ottenbrite, R. M., Huang, S. J., Park, K., eds., American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 1-10.
- Park, M.J., Char, K., Kim, H.D., Lee, C.H., Seong, B.S. and Han, Y.S., 2002, *Macromol. Res.*, 10, 325.
- Patrickios, C.S., Hertler, W.R., Abbott, N.L. and Hatton, T.A., 1994, *Macromolecules* 27, 930.
- Patrickios, C.S., Lowe, A.B., Armes, S.P., Billingham, N.C., 1998, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 36, 617-631.
- Peppas, N.A. and Mikos, A.G., 1986, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Fundamentals*, Peppas, N. A., ed., vol I, CRC Press, Inc., Florida, pp. 1-25, (1986). Vol. 1, CRC PressFlorida, s: 85-93.
- Peppas, N.A., 1987, *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, CRC Pres. Boca Raton, Florida.
- Petka, W.A., 2000, US Patent 6,090,911.
- Pillay, N. A, Pascual, S. and Haddleton, D.M., 2002, *J Polym Sci Part A: Polym Chem*;40:439.
- Plestil, J. and Baldrian, J., 1975, *Macromol. Chem.*, 176, 1009.
- Pochan, D. J., Schneider, J. P., Kretsinger, J., Ozbas, B., Rajagopal, K. ve Haines, L., 2003, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 11802.
- Pradny, M., Sevcik, S., 1985, *Macromol. Chem.*, 186, 111.
- Preuschen, J., Menchen, S.M., Winnik, A., Heuer, A., Spiess, H.W., 1999, *Macromolecules* 32, 2690.
- Qui, Y. and Park, K., 2001, *Drug. Delivery. Rev.*, 53, 321.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Quintana, J.R., Diaz, E. and Katime, I., 1996, *Macromol. Chem. Phys.*, 197, 3017.
- Quintana, J.R., Diaz, E. and Katime, I., 1997, *Macromolecules*, 30, 3507.
- Quintana, J.R., Diaz, E. and Katime, I., 1998, *Polymer*, 39, 3029.
- Quirk, R.P. and Bidinger, G., 1989, *Polym. Bull.*, 22, 63.
- Quirk, R.P. and Ren, J., 1992, *Macromolecules*, 25, 6612.
- Quirk, R.P., Ren, J. and Bidinger, G.P., 1993, *Macromol. Chem., Macromol. Symp.*, 67, 351.
- Ramireddy, C., Tuzar, Z., Prochazka, K., Webber, S. E. and Munk, P., 1992, *Macromolecules*, 25, 2541-2545.
- Rapoport, N., 2007, Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 962–990
- Ratner, B.D., Hoffman, A.S., 1976, *Hydrogels for medical and related applications*, Andrade, J. D., ed., American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 1–29.
- Ratner, B.D., 1986, “Hydrogels in medicine and pharmacy”, ed., Peppas, N.A., *Hydrogels Surfaces*, CRC press, Florida, 1:85-93
- Reed, S.F.J., 1972, *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 10, 1187-1194.
- Riess, G., Hurtrez, G. and Bahadur, P., 1985, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, H. F. Mark, N. Bikales, C. G. Overberger, G. Menges, J. I. Kroschwitz (Eds.), Wiley, New York, vol. 2. p. 324.
- Riess, G., 2003, Micellization of block copolymers, *Prog. Polym. Sci.*, 28, 1107-1170
- Ritschel, W.A., 1989, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 1073-1103.
- Roorda, W.E., Bodde, H.E., De Boer, A.G. and Junginger, H.E., 1986, *Phar. Weekbl. Sci. Ed. Vol. 8, 1, s:165-180.*
- Robinson, J.R. and Lee, V.H.L., 1987, *Controlled drug delivery-fundamentals and applications*, 2nd ed., New York, Marcel Dekker, Inc.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y., Yamauchi, A., 1991, Polymer Gelsé Plenum Pres, New York.
- Sato, T., Watanabe, H. and Osaki, K., 2000, *Macromolecules*, 33, 1686.
- Schneider, J.P., Pochan, D.J., Ozbas, B., Rajagopal, K., Pakstis, L. and Kretsinger, J., 2002, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 15030.
- Seker, F. and Ellis, A.B., 1998, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 36, 2095.
- Serres, A., Baudy, M., Kim, S.W., 1996, *Pharm. Res.* 13, 196-201.
- Shim, M.S., Lee, H.T., Shim, W.S., Park, I., Lee, H., Chang, T., Kim, S.W. and Lee, D.S.J., 2002, *Biomed. Mater. Res.*, 61, 188.
- Sikora, A. and Tuzar, Z., 1983, *Macromol. Chem.*, 184, 2049
- Sitz, H.D., Speikamp, H.D. and Bandermann, F., 1988, *Macromol. Chem.*, 189, 429.
- Sogah, D.Y., Hertler, W.R. and Webster, O.W., 1984, *ACS Polym. Prepr.*, 25(2), 3-9
- Sogah, D.Y. and Farnham, W.B., 1985, In *organosilicon and bioorganosilicon chemistry: structure, bonding, reactivity and synthetic applications* (Ed. H. Sakurai), Ch. 20, J. Willey and Sons, New York.
- Sogah, D.Y., Hertler, W.R., Webster, O.W. and Cohen, G.H., 1987, *Macromolecules*, 20, 1473.
- Soo, P.L., Luo, L., Maysinger, D. and Eisenberg, A., 2002, *Langmuir*, 18, 9996.
- Styrkas, D.A., Bütün, V., Lu, J.R., Keddie J.L. and Armes, S.P., 2000, *Langmuir*, 16, 5980.
- Sugiyama, K., Mitsuna, S. and Shiraishi, K., 1997, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 35, 3349-3357.
- Sun, W.B., Dig, J.F., Mobbs, R.H., Heatley, F., Attwood, D. and Booth, C., 1991, *Coll. Srf.*, 54, 103.
- Szwarc, M., Levy, M. and Milkovich, R., 1956, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2656-2657.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tanaka, T., Fillmore, D.J., Sun, S.T., Nishio, I., Swislow, G. and Shah, A., 1980, Phase transition in ionic gels, *Phys. Rev. Lett.*, 45, 1636-1639.
- Tanaka, T., 1986, Kinetics of phase transition in polymer gels, *Physica*, 140A, 261-268.
- Tanaka, T., 1992, Phase transition of gels, *Polyelectrolyte Gels*, ACS Symposium Series, 1, 21, 480.
- Tanaka, S., Ogura, A.T., Kaneko, Murata, Y. and Akashi, M., 2004, *Biomacromolecules*, 5, 2447.
- Tanford, C., 1973, *The hydrophobic effect*, 2nd Edn., J. Wiley and Sons, New York.
- Tang, Y., Liu, S.Y. and Armes, S.P., 2003, *Billingham NC. Biomacromolecules*, 4: 1636-45.
- Tanodekaew, S., Godward, J., Heatley, F. and Booth, C., 1997, *Macromol. Chem. Phys.*, 198, 3385.
- Tew, G.N., Sanabria-DeLong, N., Agrawal, S.K. and Bhatia, S.R., 2005, *Soft Matter.*, 1, (4) 253.
- Thurmond, K.B., Kowalewski, T. and Wooley, K.L., 1996, *J Am Chem Soc*, 118, 7239-40.
- Tsitsilianis, C. and Sfika, V., 2001, *Macromol Rapid Commun*, 22(8), 647-51.
- Tsukada, Y., Kato, Y., Umemoto, N., Takeda, Y., Hara, T. and Hirai, H., 1984, *J. Natl.Cancer Inst.*, 73, 721.
- Tuzar, Z. and Kratochvil, P., 1976, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 6, 201-207
- a-Tuzar, Z. and Kratochvil, P., 1993, *In surface ve colloid science*, Ed., Plenum Press: Newyork, Vol. 15, 1.
- b-Tuzar, Z. and Kratochvil, P., 1993, *Micelles of block and graft copolymers in solution*. In: Mattijevic E, editor. *Surface and colloid science*, vol. 15. New York: Plenum Press;. p. 1-83.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tuzar, Z., Webber, S.E., Ramireddy, C. and Munk, P., 1991, ACS Polymer Prepr., 32(1), 525.
- Tuzar, Z., 1996, Overview of polymer micelles. In: Webber SE, Munk P, Tuzar Z, editors. Solvents and self-organization of polymer. NATO ASI series, serie E: applied sciences, vol. 327. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher., p. 1–17.
- Ueda, K., Hirao, A. and Nakahama, S., 1990, Macromolecules, 23, 939-945.
- Unali G. F., Armes S.P., Billingham N.C., Tuzar Z. and Hamley I. W., 1999, Polym. Prepr., 40(1), 259.
- Vakkalanka, S.K., Brazel, C.S. and Peppas, N.A., 1996, J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 8, 119-129
- Vamvakaki, M., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1999, Polymer Volume 40, Issue 18, August, Pages, 5161-5171.
- Vamvakaki, M., Unali, G.F., Büttin, V., Boucher, S., Robinson, K.L., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 2001, Macromolecules, 34, 1639.
- Varshley, S.K., Hautekeer, J.P., Fayt, R., Jerome, R. and Teyssie, P., 1990, Macromolecules, 23, 2628.
- Vega, D.A., Sebastian, J.M., Loo, Y.L. and Register, R.A.J., 2001, Polym. Sci. Pt. B-Polym. Phys., 39, 2183.
- Venne, A, Li, S., Mandeville, R., Kabanov, A.V. and Alakhov, V.Y., Cancer Res. 1996, 56, 3626.
- Visscher, K. and Mijnlief, P.F., 1991, Rheol. Acta, 30, 559.
- Wada, N., Yai, Y., Inomata, H. and Sato, S., 1993, J. Polym. Sci., Polym. Chem., 31, 2647
- Walker, J.A. and Vause, C.A., 1987, Sci. Am., 253, 98.
- Wang, Q., Li, L. and Jiang, S., 2005, Langmuir, 21, 9068.
- Weaver, J.V.M., Armes S.P. and Büttin, V., 2002, Chemical Communications, 18, 2122.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Webber, S.E., 1996, Use of fluorescence methods to characterize the interior of polymer micelles. In: Webber SE, Munk P, Tuzar Z, editors. Solvents and self-organization of polymer. NATO ASI series, serie E: applied sciences, vol. 327. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher; p. 457–78.
- Webster, O.W., Hertler, W.R., Sogah, D.Y., Farnham, W.B. and Rajanbabu, T.V., 1983, J. Am. Chem. Soc. , 105, 5706.
- Webster, O.W. and Sogah, D.Y., 1987, NATO ASI. Ser. , Ser. C. , 215 (Recent Adv. Mech. Synth. Aspects Polym.), 3.
- Webster, O.W. and Anderson, B.C., 1992, New methods for polymer synthesis, Plenum, Pres, New York.
- Wichterle, O., Lim, D., 1960, Nature, 185, 117-118.
- Wiles, D.M. and Bywater, S., 1965, Trans. Faraday Soc., 61, 150.
- Wooley, K.L.J., 2000, Polym Sci A: Polym. Chem., 38, 1397– 407.
- Wright, E.R., Conticello, V.P., 2002, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 1057.
- Yang, Z., Pickard, S., Deng, N.J., Barlow, R.J., Attwood, D. and Booth, C., 1996, Macromolecules, 27, 2371.
- Young, R.J. and Lovell, P.A., 1991, Introduction to Polymers, 2nd ed, Chapman & Hall, London, pp. 241-306.
- Yu H., Choi W., Lim K. and Choi S., 1988, Macromolecules, 21, 2893.
- Yu, G.E., Deng, Y.L., Dalton, S., Wang, Q.G., Attwood, D., Price, C. and Booth, C., 1992, J. Chem. Soc.-Faraday Trans., 88, 2537.
- Yu, J.M., Dubois, P., Teyssie, P., Jerome, R., Blacher, S., Brouers, F. and Lhomme, G., Macromolecules, 1996, 29, 5384.
- Yu, J. M. and Jerome, R., 1996, Macromolecules, 29, 8371.
- Yu, J.M., Blacher, S., Brouers, F., Lhomme, G. and Jerome, R., Macromolecules, 1997, 30, 4619

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Yuk, S.H., Cho, S.H. and Lee, H.B., 1997, *Macromolecules*, 30, 6856
- Yuki, Y., Hatada, K., Niinomi, T. and Kikuchi, Y., 1970, *Polym. J.*, 1(1), 36.
- Zana, R., 2000, Fluorescence studies of amphiphilic block copolymers in solution. In: Alexandridis P, Lindman B, editors. *Amphiphilic block copolymers: self assembly and applications.*, Amsterdam: Elsevier;. p. 221–52.
- Zhang, X. and Matyjaszewski, K., 1999, *Macromolecules*, 32, 1763.
- Zhang, Q., Resmen, E.E. and Wooley, K.L.J., 2000, *Am. Chem. Soc.*, 122, 3642
- Zhang, X. and Zhou, R.X., 2002, *Materials Letters*, 52, 5-9.
- Zhang, X.Z., Lewis, P.J., Chu C.C., 2005, *Biomaterials* 26, 3299–3309.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Eskişehir’de doğdu. İlk, orta ve lise (Atatürk Sağlık Meslek Lisesi) eğitimini Eskişehir’de tamamladı. 2001 yılında Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nden bölüm birincisi olarak mezun oldu. Yüksek lisans eğitimini Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Kimya Anabilim Dalı Anorganik Kimya Bilim Dalı’nda 2005 yılında tamamladı. Doktora eğitimine Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı’nda 2005 yılında başladı. 2004 yılında evlendi. Yabancı dili İngilizcedir.

F. Fulya TAKTAK