

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

POLİMERİK MİKRO VE NANO PARTİKÜLLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ
UYGULAMALARININ ARAŞTIRILMASI

Pınar ILGIN

Kimya Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: 18/06/2010

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

Pınar ILGIN tarafından **Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER** yönetiminde hazırlanan “**Polimerik Mikro ve Nano Partiküllerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Çeşitli Uygulamalarının Araştırılması**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş olup, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER

Yönetici

.....
Yrd. Doç. Dr. Coşkun SILAN

Jüri Üyesi

.....
Doç. Dr. Nahit AKTAŞ

Jüri Üyesi

Sıra No:

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2010

.....
Prof. Dr. İsmail TARHAN

Müdür

Fen bilimler Enstitüsü

Hazırlanan bu Yüksek Lisans ÇOMÜ BAP tarafından 2009-110 no’lu projeden desteklenmiştir.

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Pınar ILGIN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve çeşitli kaynaklardan burs sağlayarak maddi manevi desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER'e en derin saygılarımla teşekkürü bir borç bilirim.

Deneyslerim sırasında karşılaştığım sorunların çözümünde yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen Öğr. Gör. Özgür ÖZAY'a, her zaman desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Yrd Doç. Dr. Sema Ekici'ye, bilgi ve dostluklarıyla bana her zaman destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olan ve maddi manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim çok sevdiğim aileme ve Gökhan KARPUZ' a teşekkür ederim.

Ayrıca bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri 2009-110 no'lu proje ile desteklenmiştir. Bu nedenle adı geçen kuruma teşekkür ederim.

Pınar ILGIN

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
AA	Asetik asit
AAc	Akrilik asit
AAm	Akrilamid
AIBN	2,2'-azobisizobütironitril
APTMACl	(3-Akrilamidopropil)-trimetil amonyum klorür
AN	Akrilonitril
CTAB	Hekzadesiltrimetilamonyumbromür
DLS	Dinamik ışık saçılması
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
EDS	Enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi
HEMA	Hidroksietilmetakrilat
IA	İtokonik asit
KBr	Potasyum bromür
LCST	En Düşük Kritik Çözelti Sıcaklığı (lower critical solution temperature)
Mac	Metakrilikasit
MAH	Maleikanhidrit
MBAM	N,N'-metilenbisacrilamid
MMA	Metil metakrilat
MPTMS	3-metakriloksipropil trimetoksilan
NIPAM	N-isopropilakrilamid
N-VP	N-vinil-2-pirolidon
PEO	Polietilenoksit
P(AN)	P(akrilonitril)

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
P(NIPAM)	P(N-isopropilakrilamid)
P(AN-ko-NIPAM)	P(akrilonitril-ko-N-isopropilakrilamid)
SDS	Sodyum dodesil sülfat
Semi-IPNs	Yarı-iç içe girmiş polimerik ağ
SR	Şişme oranları
TEM	Geçirgenli elektron mikroskobu
TEOS	Tetraetoksisilan
TGA	Termogravimetrik Analiz
UV spektrometresi	Ultraviyole-görünür spektroskopisi
VPTT	Hacimsel faz geçişi sıcaklığı (volume phase transition temperature)
VTES	Viniltrietoksisilan

<u>Simge</u>	<u>Açıklama</u>
A°	Angstron
A	Absorbans
°C	Celcius
d(H)	Hidrodinamik çap
D	Difüzyon katsayısı
k	Boltzman sabiti
I	Başlatıcı
M	Monomer
nm	Nanometre
P	Polimerizasyon
R	Radikal
T	Sıcaklık
X	Çapraz bağlayıcı
η	Vizkozite

ÖZET

POLİMERİK MİKRO VE NANO PARTİKÜLLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ UYGULAMALARININ ARAŞTIRILMASI

Pınar ILGIN

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER

18/06/2010, 60

Mikroemülsiyon polimerizasyon yöntemi ile nanomanyetik partiküller içeren sıcaklık duyarlı poli(akrilonitril-ko-N-isopropilakrilamid) p(AN-ko-NIPAM) kabuk çekirdek yapısındaki partikülleri etilen glikol dimetilakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcı varlığında ve amonyum persülfat (APS) başlatıcısı ile sentezlenmiştir. Partiküller dinamik ışık saçılımı (DLS) ile karakterize edilmiştir. Partiküllerin hidrofiliğini arttırmak için, amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofobik çekirdek monomer, AN amidoksim gruplara dönüştürüldü ve dönüşüm FT-IR ile incelenmiştir. Aynı bir şekilde Fe₃O₄ nanomanyetik partikülleri bazik ortamda kimyasal çöktürme metodu ile hazırlanmıştır ve polimerik nanopartiküller içerisindeki çekirdek içine dahil edilmiştir. Model ilaç olarak kalsiyum kanal blokeri, verapamil, p(AN-ko-NIPAM), amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve kompozit p(AN-ko-NIPAM) partikül sistemlerinden salım için araştırılmıştır. Bu amaçla fosfat tampon çözeltisi (PBS) içerisinde iki farklı sıcaklıkta oda sıcaklığında (~25°C) ve 40°C (> LCST) p(NIPAM)'in en düşük kritik çözelti sıcaklığı) de in vitro ilaç salım sistemleri için kullanılmıştır.

Anahtar sözcükler: soft, nanopartiküller, ilaç salım, manyetik, nanokompozitler, çoklufonksiyonel

ABSTRACT

POLYMERIC MICRO AND NANO PARTICLES SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF THEIR VARIOUS APPLICATIONS

Pınar ILGIN

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Science And Engineering

Chair For Chemistry Thesis of Master of Science

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Nurettin ŞAHİNER

18/06/2010, 60

Thermo-sensitive core-shell particles of poly(acrylonitrile-co-N-isopropylacrylamide) p(AN-c-NIPAM) encapsulating nanomagnetic particles by microemulsion polymerization using ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) as a crosslinker and ammonium persulfate (APS) as a initiator were synthesized. The particles were characterized by Dynamic Light Scattering (DLS). To increase the hydrophilicity of the particles, the hydrophobic core monomer, AN was converted to the amidoxime group by amidoximation reaction and the conversion was confirmed by FT-IR. Fe₃O₄ nanomagnetic particles were prepared separately by chemical precipitation method under alkaline condition and were included inside core of the polymeric nanoparticles. A calcium channel blocker, verapamil, is used for the drug release studies from p(AN-c-NIPAM), amidoximated p(AN-c-NIPAM) and composite p(AN-c-NIPAM) particle systems *in vitro* in phosphate buffer solution (PBS) at two different temperatures, at room (~25°C) and 40°C (> LCST: Lower Critical Solution Temperature of p(NIPAM)), respectively.

Keywords: soft, nanoparticles, drug release, magnetic, nanocomposites, multifunctional

İÇERİK	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU.....	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
BÖLÜM 1 - GİRİŞ.....	1
1.1. Hidrojeller ve Kullanım Alanları	1
1.2. N-İzopropilakrilamid Polimerleri	2
1.3. Çalışmanın Amacı.....	2
BÖLÜM 2 – ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	4
2.1. POLİMERZASYON REAKSİYONLARI	4
2.1.1. Basamaklı (Kondenzasyon) Polimerizasyon	4
2.1.2. Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu	5
2.2. Emülsiyon Polimerizasyonu.....	9
2.3. Hidrojeller	12
2.3.1. Genel Bilgi	12
2.3.2. Mikrojeller ve nanojeller.....	15
2.3.3. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller	16
2.3.3.1. pH-Duyarlı Hidrojeller.....	17
2.3.3.2. Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller	18
2.3.3.3. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller.....	22
2.3.3.4. Uyarıya Duyarlı Diğer Hidrojeller.....	22
2.4. Kontrollü İlaç Salınım Sistemleri.....	23
2.4.1. Polimerik Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Sınıflandırılması.....	25

2.5. Verapamil Hidroklorür	26
BÖLÜM 3 – MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.1. Kullanılan Aletler	29
3.1.1. Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FT-IR).....	29
3.1.2. UV-Vis Spektrofotometresi.....	29
3.1.3. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	29
3.1.4. Boyut Analizi.....	29
3.1.4.1. Dinamik Işık Saçılması.....	29
3.1.5. Zeta Potansiyel Analizi.....	32
3.1.5.1. Zeta Potansiyeli.....	32
3.1.5.2. İzoelektrik Nokta	32
3.2. Deneysel Yöntemler	33
3.2.1. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerin Sentezi.....	33
3.2.2. Manyetit Nanopartikül Sentezi.....	34
3.2.3. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Sentezi.....	34
3.2.4. Amidoksimasyon Reaksiyonu	35
3.2.5. İlaç Yükleme ve Salınımı	35
BÖLÜM 4 – ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	37
4.1. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Sentezi	37
4.2. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Amidoksimasyon Reaksiyonu	40
4.3. Kopolimerlerin Sıcaklık ve pH Duyarlılıkları.....	42
4.4. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Kopolimerleri.....	46
4.5. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Kopolimerlerinin Termal Analizi	49
4.6. İlaç Salım Çalışmaları	50
BÖLÜM 5 – SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	53

KAYNAKLAR	55
Ekler	I
Çizelgeler	V
Şekiller	VI
Özgeçmiş	VIII

BÖLÜM 1**GİRİŞ****1.1. Hidrojeller ve Kullanım Alanları**

Hidrojel, suda şişebilen, çapraz-bağlı polimerik yapıya denir. Bir ya da daha çok sayıda hidrofilik monomerin polimerizasyon reaksiyonu ile hazırlanabilirler. Çapraz bağlanmayla birlikte ana zincirler arasında hidrojen bağları veya Van der Waals etkileşimleri gibi bağlanmalar mevcuttur. Bu nedenle çözünmezdirler. Hidrojeller, tıbbi uygulamalar açısından sahip oldukları üstün özellikler nedeniyle son 30 yıldır ilgi odağı olmuşlardır. Tıbbi uygulamalarda en yaygın olarak kullanılan hidrojellerden birisi, çapraz-bağlı P(HEMA)'dır. (Blake ve ark., 2006). P(HEMA) sahip olduğu su içeriği nedeniyle, doğal dokulara büyük bir benzerlik gösterir ve normal biyolojik reaksiyonlar da inert'tir. Ayrıca P(HEMA) bozunmaya dirençlidir, vücut tarafından emilmez, ısıyla steril edilebilir ve farklı formlarda hazırlanabilir. HEMA, akrilamid (AAm), N-vinil-2-pirolidon (N-VP), metakrilikasit (MAc), metil metakrilat (MMA) ve maleikanhidrit (MAH) monomerleri ile birlikte tıp amaçlı hidrojel formulasyonlarında sıklıkla yer alırlar. Örneğin P(N-VP), yumuşak kontakt lenslerde kullanılır. Ayrıca, istenilen özelliklerin kazandırılabilmesi amacıyla hidrojeller çeşitli inorganik ve doğal materyallerle birleştirilebilirler.

Hidrojellerin ilk uygulaması, kontakt lens malzemesi olarak ortaya çıkmıştır. Mekanik kararlılıklarının iyi oluşu, yüksek oksijen geçirgenliği ve uygun kırınım indisine sahip oluşları, kontakt lenslerde kullanılmalarının temel nedenlerindedir. Hidrojellerin diğer uygulamaları; yapay tendon materyalleri, yara-iyileşmesinde biyoyapışkan madde, yapay böbrek zarları, yapay deri, estetik cerrahide malzeme olarak kullanımları şeklinde sıralanabilir. Son yıllardaki en önemli uygulamalardan birisi ise eczacılık alanında, kontrollü ilaç salın sistemlerdeki kullanımlarıdır. Örnek olarak insülin salımı verilebilir. İnsülin salımının kontrolü, glikoz seviyesinde artma olduğunda daha fazla insülin salabilen akıllı hidrojellerin yardımıyla başarılabilmektedir. Pek çok glikoz-duyarlı hidrojel sistemi, pH'ya-duyarlı polimerlerden (HEMA-dimetilaminoetilmetakrilat kopolimeri) hazırlanabilmektedir (Brahim, 2002). Hidrojellerin ileri uygulamalarından birisi de yapay kasların geliştirilmesidir. Elektrokimyasal uyarıları mekanik işe çeviren akıllı hidrojeller, insan kas dokusu işlevi görebilir. Bu özellikten yararlanarak yapay kaslar yapılmaktadır. Fizikokimyasal uyarılara karşı tersinir, büzülme ve genişleme kabiliyeti olan polimerik jeller, ileri robotik sistemlerin geliştirilmesinde önemli bir yer tutabilir. Biyoteknolojik

uygulamalarda da, özellikle biyoaktif protein, peptit, gen ve DNA vb. ayrılmasında ve salımında hidrojellerden yararlanılabilir (Ayhan, 2002).

1.2. N-İzopropilakrilamid Polimerleri

N-İzopropilakrilamid (NIPAM) polimerleri, son 20 yıldır üzerinde en çok çalışılan sıcaklığa duyarlı olarak hacim değiştiren en önemli polimerlerden biridir. Özellikle 1985'den itibaren NIPAM polimerleri üzerindeki ilgi giderek artmış ve son zamanlarda daha da yoğunlaşmıştır. (Schild, 1992). P(NIPAM) üzerine yoğunlaşan ilginin temel nedeni, bu polimerin sulu ortamlarda gösterdiği sıcaklığa duyarlı davranışdır. Sıcaklık belli bir dereceye kadar artarken faz ayrımı oluşarak polimer büzülmeindedir. Sıcaklığa bağlı şişme ve büzüşme davranışları geri dönüşümlüdür. Bu polimerlerin, en düşük kritik çözelti sıcaklığında (LCST), hidrofilik yapıdan hidrofobik yapıya makromoleküler düzeyde geçişi, çok ani ve keskin bir şekilde meydana gelir. P(NIPAM)'ın LCST değeri 32°C'dir. Sıcaklığa cevap verebilen NIPAM'ın başka monomerlerle sentezlenen kopolimerleri en çok kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere araştırılmaktadır (Saunders, 2009).

1.3. Çalışmanın Amacı

Son yıllarda vücudun belirli hedef bölgelerine etkin maddeyi yönlendirebilen ve uzun süreli ilaç salım oranını kontrol edebilen sistemlerin geliştirilebilmesi üzerine yapılan çalışmalarda dikkat çekici bir artış vardır (Kim ve ark., 2009).

Yeni sentezlenen bir molekülün ilaç olarak geliştirilmesi ve tedavi amaçlı kullanılabilir hale gelmesi 10 yıldan daha fazla süren araştırma ve geliştirme faaliyetini gerektirmektedir. Bu nedenle yeni bir ilaç geliştirmek yerine var olan ilaçları nanopartiküllere yükleyerek ilacın kullanım süresini ve etkinliğini arttırmak amacıyla kontrollü salım formülasyonları geliştirilmektedir (Bajpai, 2002; Kwork, 2004).

Biz bu tez kapsamında ısıya duyarlı NIPAM esaslı kopolimerik partiküllerin sıcaklık duyarlı özelliğinden dolayı potansiyel ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması araştırılmıştır. P(NIPAM) esaslı nanopartiküllerin ilaç taşıyıcısı olarak kullanılması salınan ilaç miktarı ve ilacın iyileştirici etkisi olan terapötik dozaj miktarının dış sıcaklık değişimleri ile önemli ölçüde kontrol edilerek ilacın yan etkilerinin giderilmesi/azaltılması bakımından önemlidir.

Manyetik nanopartikülleri çok küçük olduklarından bunların kararlı kılınmış ve suda dağıtılmış çözeltileri genellikle ferro akışkanlar olarak isimlendirilir. Ama son zamanlarda özellikle ilaç salım sistemleri gibi çalışmalar üzerine yapılan çalışmalar da çok daha dikkat

çekicidir (Brazel, 2009). Manyetik nanopartiküllerin manyetik alan etkisi ile biyolojik sistemlerde istediğimiz hedefe yönlendirilebilir düşüncesi bu konuda bir çok araştırma yapılmasına neden olmuştur. Bu yönlendirme sayesinde istenilen hedefe istenilen dozajda ilaç salınımı mümkün olabilir.

Bu araştırma kapsamında N-isopropilakrilamid (NIPAM)'in akrilonitril (AN) ile tek basamakta ve partikül büyüklükleri kontrol edilebilen çeşitli p(AN-ko-NIPAM) partikülleri sentezlenmiştir. Ayrıca hedef bölgeye yönlendirilebilme amacı ile p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin mikroemülsiyon polimerizasyonu sırasında demir nanopartiküllerin ortama eklenmesi ile polimer kompozit partikülleri sentezlenmiştir. Ayrıca hidrofobik ve hidrofilik derecesi kontrolü için de partiküller amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofilikliğı arttırılan p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine, hedef bölgeye yönlendirilebilen kompozit p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine ve p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine model olarak verapamil ilacı yüklenerek partiküllerin etken madde salım davranışları incelenmiştir.

BÖLÜM 2

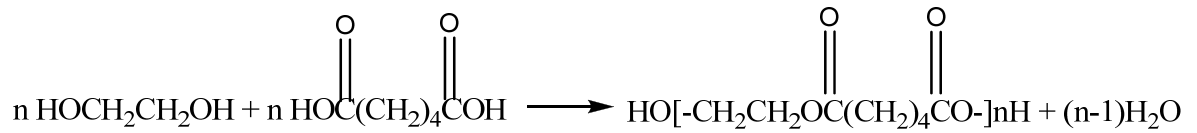
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. POLİMERZASYON REAKSİYONLARI

Sentetik polimerik maddeler, ilk olarak 1929 yılında Carothers tarafından, polimerler ile başlangıç monomeri arasındaki kompozisyon esas alınarak, kondensasyon polimerleri ve katılma polimerleri olarak iki büyük sınıfa ayrılmıştır. Daha sonra 1937’te Flory tarafından, mekanizmalarına göre basamaklı ve zincir polimerizasyon reaksiyonları olarak sınıflandırılmıştır (Anonim 1).

2.1.1. Basamaklı (Kondenzasyon) Polimerizasyon

Kondenzasyon polimerleri benzer veya farklı yapıdaki monomerlerin reaksiyona girmesi sonucu küçük bir molekülün ayrılması ile elde edilir. Bu tür polimerlere kondenzasyon polimerizasyonu (basamaklı polimerizasyonda) denir. Burada en önemli ön koşul; H₂O, NH₃, CO₂ v.b. gibi küçük moleküller çıkararak, kondensasyon polimerlerini oluşturmaktır. Örneğin dikarboksilli asitlerle glikollerden poliesterlerin, dikarboksilli asitlerle diaminlerden poliamidlerin oluşmasında yan ürün olarak su açığa çıkar. Bu reaksiyonda etilen glikol ile adipik asit monomerleri polikondensasyona uğramıştır.



Poliester formülünde köşeli parantez içindeki birim polimer zincirinde yinelenmektedir. Bu birime yinelenen birim denir. Yinelenen birimin bileşeni reaksiyona giren iki monomerinkinden farklıdır. Bu reaksiyon bir denge reaksiyonudur. Reaksiyon bütün fonksiyonlu gruplar tükeninceye kadar sürer.

Basamaklı polimerizasyon; polimerlerin molekül ağırlığının yavaş yavaş artması ile ilerler. Basamaklı polimerizasyonda reaksiyon derecesi, reaksiyon süresinin bir fonksiyonu olduğundan istenilen molekül ağırlığı reaksiyonun uygun bir süre sonunda durdurulması ile elde edilir. Reaksiyon, reaksiyona giren maddelerden birinin tamamen tükenmesi ve bütün zincirlerin her iki yönde aynı fonksiyonlu gruplarla sonlanması ile durdurulur.

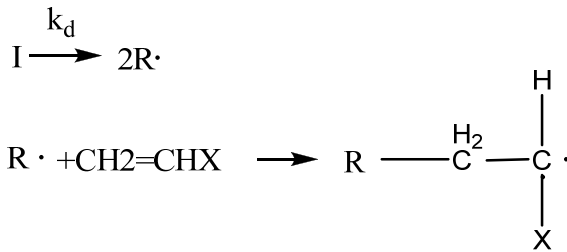
2.1.2. Radikal Zincir (Katılma) Polimerizasyonu

Katılma polimerizasyonun en önemli tiplerinden biri çiftleşmemiş elektron içeren elektriksel olarak nötral serbest radikallerle başlatılan polimerizasyondur. Bu tip polimerizasyonda doymamış monomerler tipik zincir reaksiyonu verirler. Polimerizasyon, basit gaz fazı zincir reaksiyonları için kullanılan ultraviyole radyasyon aktivasyon yöntemi kullanılarak başlatılabilir. Reaksiyon geciktirici ve inhibitörlerden (engelleyici) kolayca etkilenir. Tipik bir zincir polimerizasyonunda başlatıcı etkisi binlerce monomer molekülünün polimerizasyonuna neden olabilir. Polimerizasyonda, zincirin büyümesi aktif merkez içeren zincire pekçok monomerin katılmasıyla büyür. Aktif merkez katyonik, anyonik ve serbest radikaller içerebilir. 1937 de Flory radikalik polimerizasyonun kesin şekilde başlama, ilerleme ve sonlanma adımları üzerinden ilerlediğini gösterdi.

Karbon-karbon çifte bağının görece olarak düşük kararlılığa sahip olması nedeniyle, özellikle serbest radikallerle kolayca tepkime verebilir. $H_2C=CHX$ ve $H_2C=CXY$ şeklindeki vinil monomerleri olarak adlandırılan bileşiklerdeki çifte bağ ile radikal tepkime verirler. Radikalik polimerizasyonda aşağıdaki basamaklar oluşur.

Başlama (Initiation) :

Başlatıcının homolitik parçalanmasıyla, bir çift serbest radikal meydana gelir. Daha sonra radikal monomerle reaksiyona girerek monomerik radikal oluşur.



Kinetik eşitlik; $r_d=2k_d[I_2]$

R: radikale genellikle başlatıcı radikal veya primer radikal denir.

Serbest radikaller birkaç yoldan üretilebilirler.

1. Termal (Isısal) Bozunma :

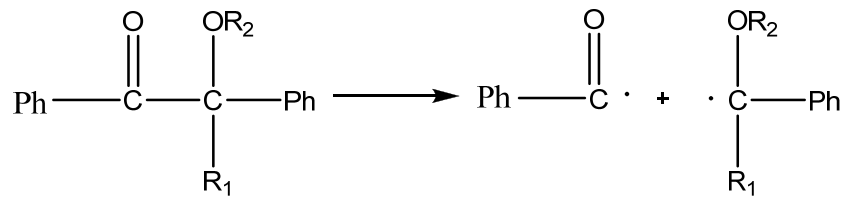
Bu yöntem organik peroksitlere, azo, diazo bileşiklerine ve hidroperoksitlere uygulanır. Örneğin : Benzoil peroksit ısıtıldığı zaman karbondioksit açığa çıkar ve fenil radikali oluşur.



2. Fotoliz :

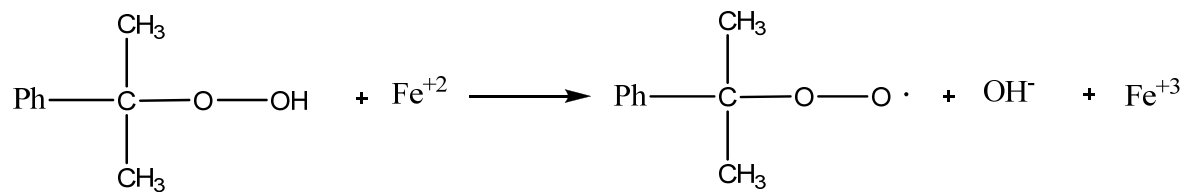
Çeşitli fonksiyonel grup içeren aromatik karbonil bileşikleri elektromanyetik ışınların (özellikle UV) etkisiyle radikal vermek üzere doğrudan fotoparçalanmaya uğrarlar. Fonksiyonel grubun yapısına ve moleküldeki yerine göre parçalanma, karbonil grubunun yanındaki bağdan veya karbonil grubuna göre β -pozisyonundaki bağdan (β -yarılması) gerçekleşir. Örnek olarak, benzoin ve benzoin alkil eterler verilebilir. Bu bileşiklerin maksimum absorpsiyon spektraları $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ nm}$ 'dir.

Vinil monomerinin yokluğunda benzoin ve benzoin alkil eterlerin fotolizi benzoil ve M-alkoksi benzil radikalini vermiştir. Benzoil radikalının hidrojen abstraksiyonu ve dimerizasyon reaksiyonları ile benzaldehit ve benzil gibi yan ürünler görülmüştür.



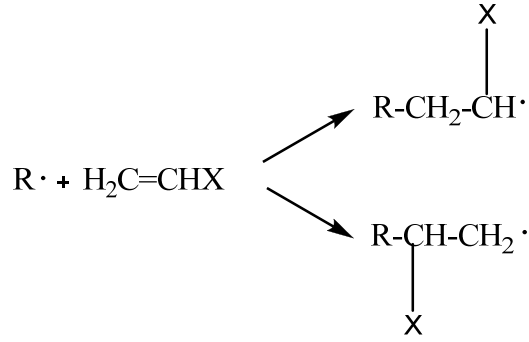
3. Redoks Reaksiyonları :

Redoks reaksiyonları genellikle düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen polimerizasyonlarda tercih edilir. Örneğin;

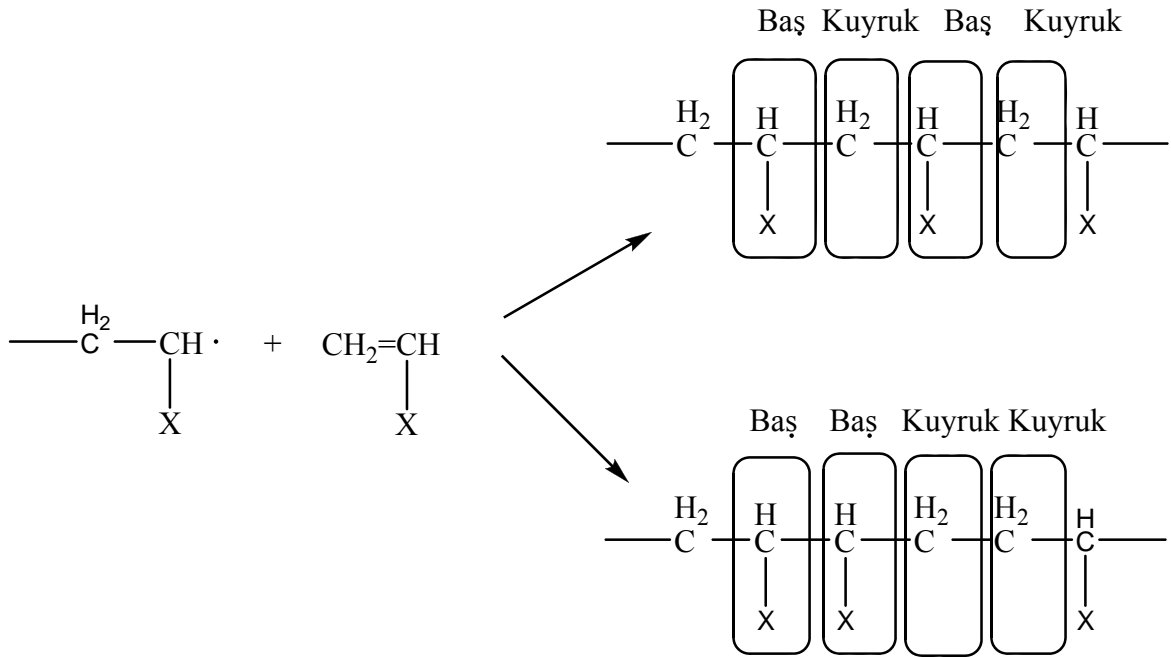


İlerleme (Propagation):

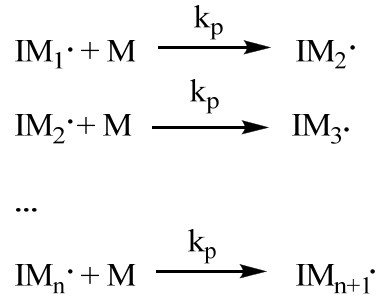
Serbest bir radikalın vinil monomere katılması için 2 olası durum söz konusudur.



Yukarıdaki reaksiyonlardan kararlı ürün hangisi ise onun oluşma ihtimali daha yüksektir. Çiftleşmemiş elektron X ile konjugasyona girebilecekse I, aksi taktirde II yapısı reaksiyonu gerçekleşir. Sterik faktörler nedeniyle de I reaksiyonu daha olasıdır. Reaksiyonun ilerlemesi sırasında monomer zincir aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi baş-kuyruk, baş-baş veya kuyruk-kuyruk birleşmesiyle ilerleyebilir. Her iki tip zincir içerisinde rastlantısal olarak tekrarlanabilir.



Çoğalma aşaması; monomer radikaline diğer monomerlerin katılması aşamasıdır. Bu reaksiyonlardaki hız sabitinin değeri, pek çok kimyasal reaksiyon hız sabitine göre oldukça fazladır.



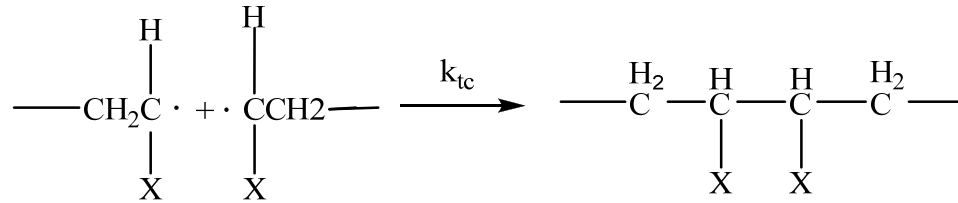
yazılabilir. Kinetik eşitlik ise $r_p = k_p[M][R \cdot]$

Buradaki (R) terimi ortamdaki her tür radikalın konsantrasyonudur.

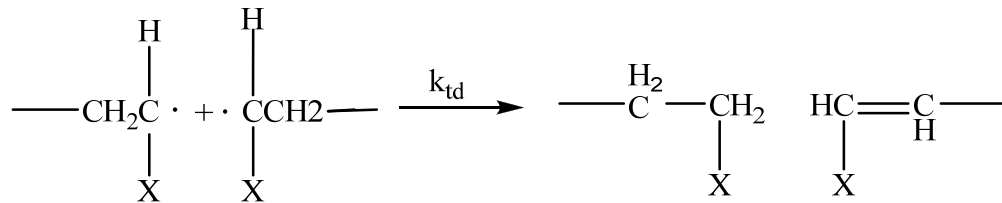
Sonlanma (Termination)

Radikallerin ortadan kalkma aşaması ise; sonlanma aşaması olarak adlandırılır ve sonlanma için iki olası yol söz konusu olabilir.

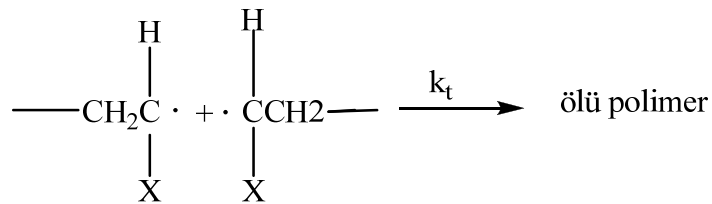
Birleşme ile sonlanma (combination): Bu sonlanmada iki zincir birleşerek sonlanma gerçekleşir.



Ayrı ayrı sonlanma (disproportionation): Hidrojen transferi ile iki polimer molekülü meydana gelir.



Sonlanma nasıl olursa olsun, sonuçta ölü polimerler meydana gelir.



k_t için; $k_t = k_{tc} + k_{td}$ yazılabilir.

Böylece terminasyon hızı için,

$$r_t = 2k_i [R \cdot]^2$$

yazılabilir. Eşitlikte de görüldüğü gibi ortamdaki radikal konsantrasyonu ne kadar fazla olursa, radikal moleküllerin sonlanma hızları o derece fazla olacaktır. Böylece bu oluşacak polimerin mol ağırlığı radikal konsantrasyonunun artması ile azalır.

2.2. Emülsiyon Polimerizasyonu

Günümüzde biyoteknoloji, biyomühendislik ve mikroelektronik alanlarındaki bir çok uygulamada kontrollü boyut ve yüzey özelliklerinden dolayı polimer mikron ve mikron altı tanecikler kullanılmaktadır. Monomerlerden polimerlerin elde edilmesi için kullanılan polimerizasyon tekniklerine “polimerizasyon prosesleri” denir ve endüstriyel üretimde genellikle dört teknik kullanılır:

- 1) Kütle Polimerizasyonu
- 2) Çözelti Polimerizasyonu
- 3) Süspansiyon Polimerizasyonu
- 4) Emülsiyon Polimerizasyonu

Aynı biçimde lateks partikül üretiminde kullanılan bu polimerizasyon yöntemleri dışında kullanılan şişmiş emülsiyon, dispersiyon polimerizasyonları ve bunların modifiye formları gibi diğer polimerizasyon yöntemleri de mevcuttur (Tuncel ve Çiçek, 1997).

Emülsiyon, miniemülsiyon ve mikroemülsiyon polimerizasyon yöntemleri, sulu veya organik fazda dağılmış durumda bulunan polimerik partiküllerin bulunduğu latekslerin üretiminde kullanılan polimerizasyon yöntemleridir. Emülsiyon polimerizasyonu mikron ve mikron altı kürelerin üretiminde kullanılan bir heterojen polimerizasyon tekniğidir. Genellikle 0.05-5.0 μm boyut aralığında uniform polimerik partiküllerin üretiminde kullanılan bir yöntemdir. Emülsiyon polimerizasyonu yönteminde, polimerizasyon yüzey aktif maddelerin varlığında oluşturulan miseller içerisinde yürür (Lovell ve El-Aasser, 1997). Yüzey aktif ajanlar veya surfaktanlar birbirleriyle bir araya gelerek miseller oluşturmak üzere düzenlenerek izotropik çözelti oluştururlar. Bu miseller içinde, surfaktan moleküller, suda, hidrokarbon (veya olefilik veya hidrofobik) uçları ile ve polar uçlarından (hidrofilik) küçük, eş boyutlu, küreler oluşturmak üzere düzenlenirler (Bangs, 1987).

Misellerin büyüklükleri genellikle 50-150 Å° arasındadır ve onların sayı yoğunluğuda 10^{17} - 10^{18} dm⁻³ tür.

Emülsiyonlar sahip oldukları damlacık büyüklüklerine göre şu şekilde sınıflandırılabilirler :

1. Çoklu Emülsiyonlar
2. Miseller Emülsiyonlar (10 nm >)
3. Mikroemülsiyonlar (10-100 nm)
4. Makroemülsiyonlar (100 nm <)

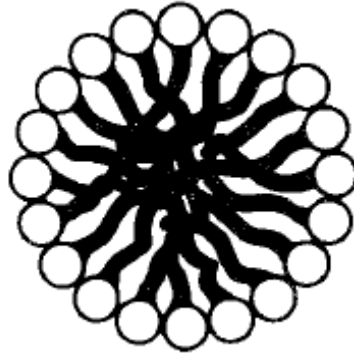
Tez kapsamında kullanılan polimerizasyon yöntemi mikroemülsiyon polimerizasyonudur.

Mikroemülsiyonlar, termodinamik olarak dayanıklı, kendiliğinden oluşan, düşük viskoziteli, saydam (transparan), izotropik dispers sistemlerdir. Saydam yani berrak olmaları çok küçük damlacık çapına sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Dispers fazın damlacık büyüklüğü 5-100 nm arasında değişir. Damlacık çapının küçük olması nedeniyle su ile yağ arasında çok geniş ara yüzeye sahiptirler. Bu küçük damlacıklar görünür ışığı geçirirler ya da zayıf bir şekilde dağıtırlar. Mikroemülsiyonlar, etkin madde çözünürlüğünü artırma potansiyelleri, kararlılıklarının yüksek olması, saydam görünüşleri, süzme ile sterilize edilebilmeleri, hazırlama ve uygulama kolaylıklarından dolayı diğer emülsiyon yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Mikroemülsiyon damlacık büyüklüğü ve polidisperslik indeksi artan yüzey aktif madde konsantrasyonu ile azalmaktadır. Çünkü artan yüzey aktif madde konsantrasyonu iç yüzey alanlarının artışına ve iç yüzey gerilimlerin azalışına sebep olmuştur.

Yüzey aktif maddeler, su ve yağ kendiliğinden termodinamik olarak kararlı bir emülsiyon oluşturabilmektedirler. Su yağın içerisinde çözülerek yada tam tersi durumunda farklı şekiller alan miseller, birer nano-reaktör gibi davranarak içinde çökeltme oluşmasını sağlayabilmektedirler. Bu damlacıklar içerisinde oluşacak olan çökeltilerin boyutları; sıvının Brownian hareketine, parçacıkların maruz kaldıkları iç kuvvetlere, parçacıkların kendi aralarındaki çekim kuvvetlerine, adsorplayıcı tabakaların oluşturdukları kuvvetlere ve en önemli olarak su/yağ oranı, yüzey aktif madde konsantrasyonuna (kritik misel konsantrasyonu, cmc: misel oluşumunun fark edildiği konsantrasyon) bağlıdır. Yüzey aktif maddeler moleküler yapı olarak incelendiğinde, hidrofobik (su sevmeyen) kısım ve

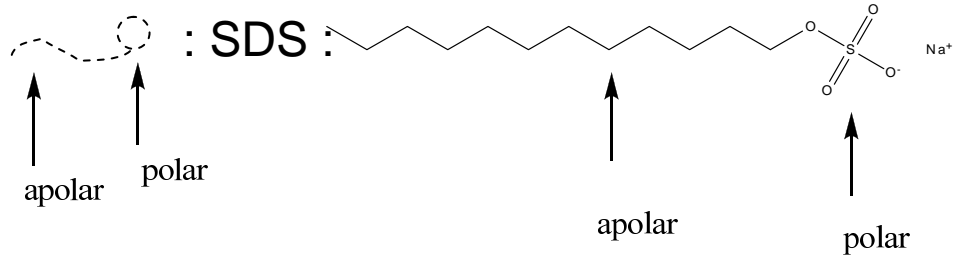
hidrofilik (su seven) kısımlardan oluşur. Yüzey aktif maddeler anyonik, katyonik, non-iyonik, amfoterik veya polimerik yapıda olabilir. Oluşan miseller sürekli fazda (genellikle su) eş boyutlu olarak dağıtılır. Reaksiyon ortamındaki aynı yüklü yüzey aktif maddelerin birbirlerini itmeleri, emülsiyonun kararlılığını sağlar. Emülsiyon polimerizasyonunda, suda çözünen iyonik başlatıcılar kullanılır.

Emülsiyon polimerizasyonu, sodyum dodesil sülfat (SDS) (cmc: 8,3 mM) (şekil 2.2) gibi anyonik veya setiltrialkilbromür (CTAB) (cmc: 0,97 mM) gibi katyonik yada noniyonik surfaktan ile başlatılır. Bu surfaktan yılanı benzer şekilde bulunur (Bangs, 1987).



Şekil 2.1. Surfaktan moleküllerinden oluşan miseller (Bangs, 1987).

Şekilde 2.2. de kuyruk kısmı hidrokarbon ucu, yuvarlak baş kısım ise hidrofilik ucu, sülfonik asit grubunu temsil eder.



Şekil 2.2. Misel yapıcı olarak kullanılan sodyum dodesil sülfat ve misel yapıcı molekülün apolar ve polar uçları.

2.3. Hidrojeller

2.3.1.Genel Bilgi

Hidrojeller yada su içeren jeller, çok miktarda su veya biyolojik sıvıları absorplayabilen, üç boyutlu, çapraz bağlı, hidrofilik, polimerik ağ şeklindeki yapılardır. Hidrofiliklik, -OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H vb. gibi hidrofil grupların varlığı dolayısıyladır. Bir yada daha çok sayıda monomerin polimerizasyonu çapraz bağlanma reaksiyonu ile hazırlanır ve ana zincirler arasında, primer veya sekonder bağlarla oluşturulan çapraz bağlı polimer zincirleri içerirler ve suda çözünmez ancak su absorblayarak şişerler. Suda bir denge hacmine kadar şişerler, aynı zamanda şekillerini koruyabilme özelliğine sahiptirler. Çözünmezlik ve şeklin kararlılığı ise çapraz bağlı, üç boyutlu ağ yapının varlığındandır (DeRossi ve ark., 1991). Şekil 2.3 de grubumuz tarafından sentezlenmiş kuru ve şişmiş haldeki p(AMPS) hidrojellerinin dijital fotoğrafı görülmektedir.

Hidrojeller yüksek biyoyumlulukları nedeniyle; çocuk bezleri, kişisel bakım ürünleri, kontrollü ilaç salım sistemleri (Harland ve Prud'homme, 1992; Young ve ark., 1997; Erbil ve ark., 1999) kontak lens (Sannino ve ark., 2000; Gupta ve ark., 2002; Glass,1989), enzim immobilizasyonu (Tian ve ark.,2003), ayırma prosesleri (Tian ve ark., 2003; Erbil ve ark.,1999) ve uyarıya duyarlı polimerler (akıllı polimerler) (Gupta ve ark., 2002) gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Kullanım alanlarının geniş olması, hidrojeller üzerinde yapılan araştırmaların artmasına sebep olmuştur.

Hidrojeller hem doğal hemde sentetik polimerlerden oluşur. En sık kullanılan doğal hidrojeller; jelatin, nişasta, kollojen, kitin, kitosan ve dekstrandır. Bilinen klasik jeller, hidroksietilmetakrilat (HEMA), akrilamid (AAm), N-vinilprolidon (N-VP) ve polietilenoksit (PEO)'den sentezlenmektedir.

Şahiner (2008), çevresel uygulamalarda özellikle sulu ortamdan toksik metallerin ve boyaların uzaklaştırılması için pozitif yüklü katyonik monomer (3-Akrilamido-propiltrimetilamonyum klorür) (APTMACl) ile katyonik, üç boyutlu, çapraz bağlı hidrojeller sentezlemiştir.



Şekil 2.3. Kuru ve şişmiş haldeki p(AMPS) hidrojellerinin dijital fotoğrafı.

Hidrojeller, iyonik yük, hazırlama yöntemi veya fiziksel yapılarına bağlı olarak sınıflandırılırlar.

Hidrojeller, taşıdıkları iyon yüklerine göre; nötral (yüksüz), anyonik (negatif yüklü), katyonik (pozitif yüklü) ve amfoterik (her iki yüke de sahip) hidrojeller olmak üzere dörde ayrılırlar.

Hazırlanma yöntemine göre; homopolimer, kopolimer, çoklupolimer ve içiçe geçmiş ağ yapılı (Interpenetrating network: IPN) hidrojeller olmak üzere dört tür hidrojel mevcuttur. Homopolimer hidrojeller, tek bir hidrofilik monomerin çapraz bağlanmasıyla oluşmuş yapılardır. Kopolimer hidrojeller ise iki komonomerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanırlar, ancak monomerlerden biri hidrofilik yapıda olmalıdır. Çoklu polimer hidrojeller, iki yada daha fazla sayıda komonomerin reaksiyonuyla oluşurlar. IPN (içiçe geçmiş ağ yapılı) hidrojeller ise çapraz bağlı iki polimerik örgünün fiziksel olarak birleşmesiyle oluşmaktadır.

Fiziksel yapısına göre; amorf, yarı kristal, hidrojen bağlı, hidrokolloidal yığın ve süpermoleküler ağ şeklinde sınıflandırılırlar (Peppas, 1987).

Diğer bir sınıflama ise “uyarıya duyarlı” jeller şeklindedir (Buchholtz ve Grahamü, 1998).

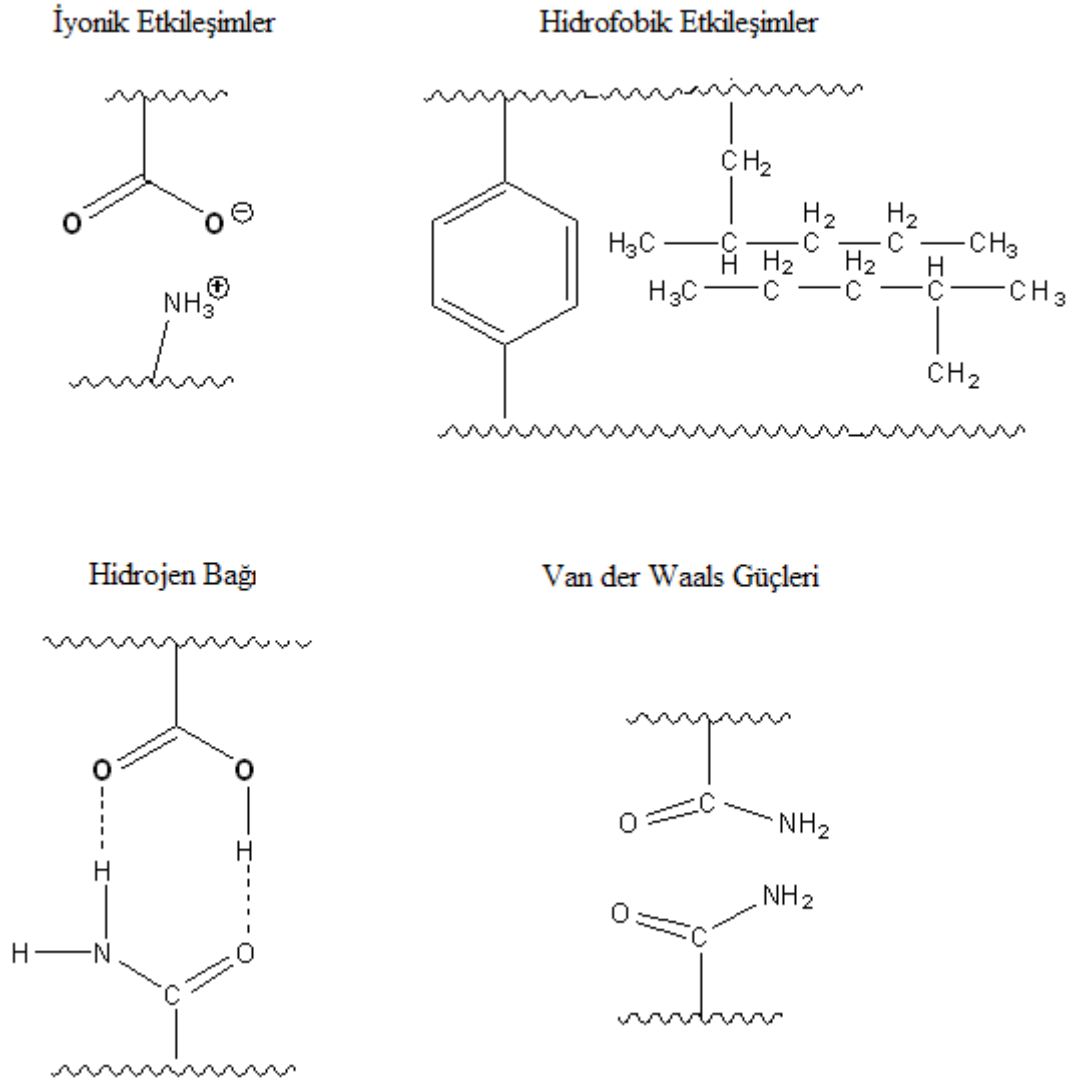
Polimer jelleri şişmiş veya büzölmüş olmak üzere iki farklı fazda bulunmaktadır. Faz geçişi sıcaklık, çözücü, pH, iyonik etki, elektriksel alan, ışık gibi fiziksel veya

kimyasal uyarılara cevap olarak sürekli veya süreksiz olarak meydana gelir (Harland ve Prud'homme, 1992; Young ve Young, 1998). Jelin faz geçişi göstermesi polimer ile ortam arasındaki etkileşimin doğası, örneğin polimer-polimer etkileşimi ve polimerin konfigürasyonuna önemli oranda bağlıdır. Jellerin faz geçişi, polimer şebekesinde genişlemede rol oynayan itici kuvvetler ile şebekede büzölmeye yol açan çekici kuvvetler arasındaki karşılıklı dengenin bir sonucudur (Petrovic ve ark., 2000). En etkin itme kuvveti, aynı tür polimer yükleri arasındaki elektrostatik etkileşimdir ve bu yapıya iyonize olabilen grupların dahil edilmesi ile sağlanabilir. Başka bir deyişle bir polimerik jelin şişmesinin nedeni, jel şebekesindeki fonksiyonel grupların itme ve çekme etkileşimleri ile ilişkilidir. Bu itme ve çekme kuvvetleri, dört adet kovalent olmayan etkileşimin bir kombinasyonundan oluşmaktadır. Dört temel etkileşim, makromoleküllerin yapılarının ve spesifik fonksiyonlarının belirlenmesinde ve bunların yorumlanmasında, biyolojik yapıları üzerinde önemli rol oynar (Harland ve Prud'homme, 1992).

Bu etkileşimler (şekil 2.4);

- Hidrojen bağları,
- Hidrofobik etkileşimler,
- Van der Waals etkileşimleri,
- İyonik etkileşimlerdir.

Jelin faz geçişi, polimerin şişmesi ile bunu karşılayan elastik kuvvetlerin dengesinin bir sonucudur. En önemli çekme kuvveti etkisi, ağ yapıya izolasyon ile bir jel üzerine yüklenebilen aynı cins yüklü polimerler arasındaki elektrostatik etkileşimdir. Karşıt iyonlarla osmotik basınç, yayılma (büyüme) basıncına eklenir. Jelde meydana gelen tüm bu ana kuvvetler faz geçişinin anlaşılmasında önemlidir (Hirokawa ve ark., 1984; Tanaka, 1986).



Şekil 2.4. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi.

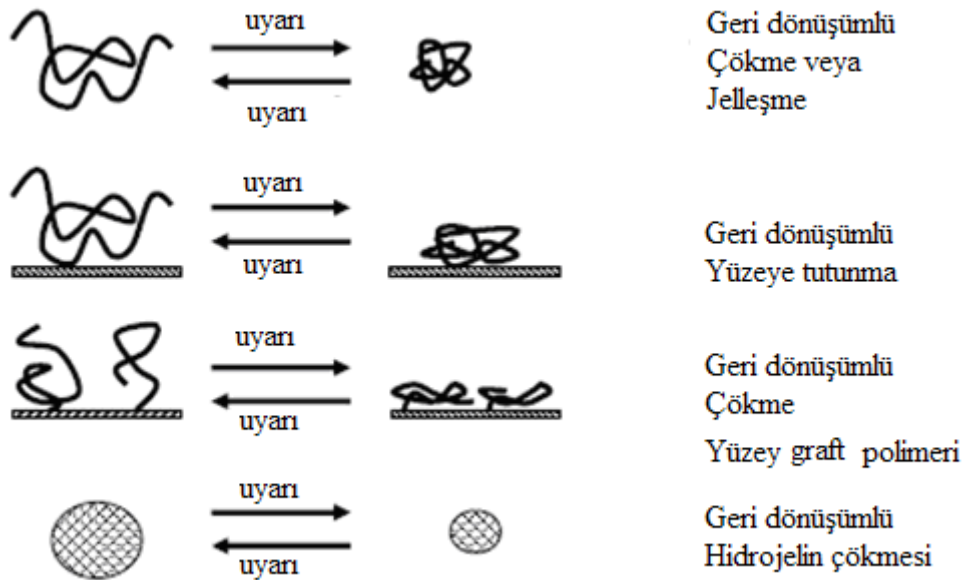
2.3.2. Mikrojeller ve nanojeller

Boyutu 100 mikrometrenin (μm) altında olan mikro jeller ile boyutu 100 nanometrenin (nm) altında olan nano jeller, makro boyutlu (cm ve mm) yapıları malzemelerden çok daha farklı ve üstün olarak kabul edilen özellikler sergilemektedirler (Duman ve Şenel, 2004). Mikro ve nano yapıları jellerin hacimsel yapılarından farklı, beklenmeyen olağandışı fiziksel ve kimyasal özellikler sergilemektedir. Jel boyutu, şekil/yüzey morfolojisi ve aglomerasyonlarının kontrolü mikro yapıları jellerin özelliklerini yakından etkilemektedir. Mikro ve nano yapıları jellerin sahip oldukları kuantum boyut etkileri, elektronik yapısının boyut bağımlılığı, yüzey atomlarının benzersiz karakterleri ve yüksek yüzey/hacim oranı, hızlı tepki, istenilen form ve yapıda hazırlanabilmesi gibi üstün

özellikleri sayesinde elektrik-elektronik, biyomedikal, otomotiv ve kimya sektörleri başta olmak üzere birçok endüstriyel alanda kullanıma sahiptirler .

2.3.3. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller

Uyarıya duyarlı polimerler ve hidrojeller, buldukları ortamdaki fiziksel veya kimyasal uyarılara karşı mikro yapılarında meydana gelen değişikliklerle ani ve tersinir olarak cevap verebilirler. Uyarı-cevap polimer sistemlerine uygulanabilen sıcaklık, pH, iyonlar, elektrik alanları, çözücüler, reaktantlar, ışık veya mor ötesi ışınım, stres, moleküler tanıma ve manyetik alanlar gibi değişik uyarı türleri vardır. Bu değişimler çevresel faktörlerin küçük değişimlere uğramasıyla gerçekleşir. Ancak polimer veya hidrojeldeki değişim, çözelti içinde çökme veya hidrojel boyutunun küçülerek absorpladığı suyu dışarı salması makroskopik boyuttadır. Bu makroskopik değişimler tersinirdir ve dış etki kalktığında, polimer önceki durumuna geri döner. Bu uyarılardan biri veya birkaçı polimer sisteminin faz, şekil, optik, mekanik ve moleküler tanıma özelliklerinde, elektrik alan, yüzey enerjisi, reaksiyon ve geçirgenlik hızında değişikliklere neden olabilir. Şekil 2.5’de çözeltilerde, yüzeylerde ve hidrojeller olarak bulunan uyarı-tepki polimer sistemleri şematik olarak gösterilmektedir.



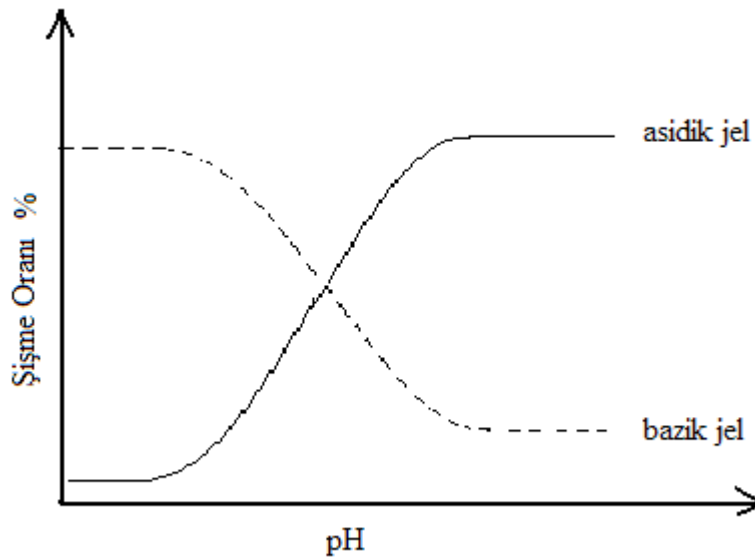
Şekil 2.5. Çözeltilerde, katı yüzeylerde ve hidrojel partikül formunda bulunan uyarı cevap polimer sistemlerinin şematik olarak gösterimleri (Hoffman, 2000).

2.3.3.1. pH-Duyarlı Hidrojeller

pH'a duyarlı hidrojeller polimerik karakter kuvveti, yan gruplar ve çapraz-bağ içinde bir veya daha çok iyonik veya iyonlaşabilir gruplar içeren jellerdir. Çevre-duyarlı hidrojellerin önemli bir grubunu pH duyarlı hidrojeller oluşturmaktadır. Bu jeller, pH'a bağlı olarak şişme yada büzüşme davranışının gözlendiği iyonik ağı yapılarıdır. İç içe geçmiş ağ yapılı (IPN) hem sıcaklık hem de pH'a duyarlı hidrojeller yapılarında karboksilik asit veya birincil amin gibi pendant asidik veya bazik gruplar, veya sülfonik asit veya kuarterner amonyum tuzları gibi kuvvetli asit veya bazlar bulundurmaktadırlar (Basan ve ark., 2001). Bu grupların varlığında, ortamın pH'ındaki bir değişme sonucu jelin iyonizasyonu ve jelin özellikleri değişir. Uygun pH ve iyonik güce sahip sulu ortamda bu gruplar iyonlaşarak jelde sabit bir elektriksek yük (negatif ya da pozitif) oluştururlar. Bu elektrostatik kuvvetlerin birbirini itmesi sonucunda ağ yapıya çözücü girişi (su) artarak yapı şişer (Yu ve ark., 1997).

İlk olarak 1955 yılında akrilik ve metakrilik asit esaslı hidrojellerin, ortamın pH'ının değişmesi sonucu şişme denge değerlerinin değiştiği görülmüştür (Bridsted ve Kopecek, 1992).

pH'a duyarlı hidrojellerde dış ortam pH'nın değişmesiyle şişme özellikleri değişir. Asidik grup içeren hidrojellerde pH'nın artmasıyla, bazik grup içerenlerde ise pH'nın azalmasıyla şişme denge değeri artar (şekil 2.6).



Şekil 2.6. pH'a bağlı şişme oranı değişimi.

pH duyarlı polimerler mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında ($pH < 2,0$) büzülen jeller, bağırsaklarda ($pH > 7,0$) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamadaysa, düşük pH'da şişebilen polimerler vasıtasıyla kötü tatlı ilaçların salımı gerçekleştirilmektedir. Ağızın nötral pH'ında ($pH = 7,0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır.

pH'a duyarlı akıllı polimerler için sindirim sistemi uygulamaları için uygundur. Elektrostatik çekim sonucunda, polimer zincirinde yük yaratılarak polimerin hidrodinamik hacminde artış sağlanır (Jeong, ve Gutawska, 2002).

Poli(silamin) ilginç başka bir pH duyarlı polimerdir. Bu polimer, iyonik etkileşimlerin etkisinde, şiştiği zaman rijit moleküler yapılar oluşturarak sertleşir. Birçok polielektrolit jel, artan şişme davranışıyla beraber, elastik modülünde bir azalma gösterir (Lou ve ark., 2000).

2.3.3.2. Sıcaklık-Duyarlı Hidrojeller

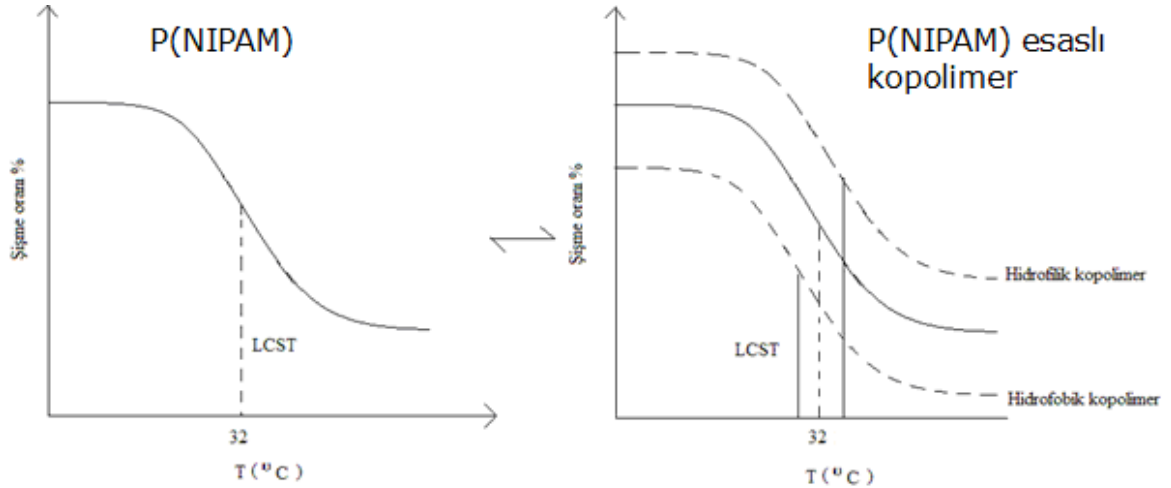
Sıcaklığa duyarlı jeller genellikle hidrofobik alanı değiştiren daha az hidrofobik hale getiren akrilamid ve metakrilamid N-türevlerinden sentezlenirler. Lineer ve çapraz-bağlı ısıya duyarlı hidrojeller suyla tek bir faz oluştururlar; düşük sıcaklıkta şişerler ve kritik bir sıcaklığın üzerinde ayrı bir safha oluşturmak için bozulurlar. Sıcaklığa duyarlı jellerde hacimsel faz geçişinin gerçekleştiği sıcaklık, hacimsel faz geçişi sıcaklığı "volume phase transition temperature" (VPTT) veya alt kritik çözelti sıcaklığı "lower critical solution temperature" (LCST) olarak adlandırılmaktadır. Üzerinde çalışılan en önemli polimerler p(N-izopropilakrilamid), kısaca p(NIPAM)'dir. Bu polimerlerin en önemli özellikleri diğer metaryallerin aksine sıcaklık artışı ile büzüşmesidir. Sıcaklık duyarlı polimerlerin hacim-faz geçişi ilk defa Hirokawa (1984) tarafından sulu ortamda p(NIPAM) jel için gözlenmiştir. LCST veya VPTT değeri 32°C olan p(NIPAM)'ın sıcaklığa duyarlılığı, polimerin önemli ölçüde hidrofobik özelliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Schild, H.G., 1992). Bu sıcaklığın altında polimer zincirleri genişerek polimer suda çözünürken üstünde ise polimer çözünmez. LCST'nın altında polimerdeki amit gruplarıyla su molekülleri arasındaki hidrojen bağlantıları vasıtasıyla meydana gelen uygun geçişler, polimer zincirlerinin çözülmesine yol açar. Örneğin oda sıcaklığında yüksek bir su miktarı, suyunkine yakın bir kırılma indisi sergilemekte ve zincir sonlarında da az miktarda yüklü

grup bulundurmaktadır. Ancak sıcaklığın LCST değerinin üzerine çıkarılmasıyla hacimde 10 kattan fazla azalma görülür (şekil 2.7)

Yüklü grupların yoğunluğu ve suya göre kırılma indisi artar (Pelton, 2000). LCST'nın üstünde hidrojen bağları kırılır ve su molekülleri polimerden atılır, bunun sonucunda polimer çökeltisi oluşur. Bu polimerlerin diğer bir önemli özellikleri ise sıcaklığa duyarlı olması yani p(NIPAM)'ın sıcaklık değişimlerine karşı gösterdiği şişme ve büzüşme tepkilerinin geri dönüşlü oluşudur.

Sıcaklık duyarlı p(NIPAM) hidrojel nanopartikülleri LCST'nın (32°C) üstünde çok az bir sıcaklık değişimi ile oldukça hızlı ve geniş bir hacim değişmesinden kaynaklanan geniş avantajlarından dolayı kontrollü ilaç salınımı (Serpe, 2005), biyomateryaller (Brian, 2009), biyosensörler (Ge,2006), doku yenilemesi (Tang, 2008; Huang, 2007) gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

P(NIPAM)'ın LCST değeri makromolekülün mikro yapısına göre 30-35°C arasında değişiklik göstermektedir (Schild, H.G., 1992). P(NIPAM) esaslı bir kopolimerin yapısının hidrofilik yada hidrofobik olmasına göre, kopolimerin LCST değeri P(NIPAM)'ın LCST değerine göre fazla yada az olabilir (şekil 2.7).



Şekil 2.7. Sıcaklığa bağlı şişme oranı değişimi.

Sıcaklığın artmasıyla büzüşen jeller hidrofobik bir polimer kullanılarak da sentezlenmiştir. Jellerdeki sıcaklıkla faz geçişi iki gruba ayrılabilir.

1. Isısal şişme (sıcaklığın artmasıyla genişleme)
2. Isısal büzüşme (sıcaklığın artmasıyla büzüşme)

P(NIPAM) sulu çözeltilerde ısısal büzüşme gösteren türe bir örnektir (Hirokawa,1984). Bunun yanı sıra, ısısal olarak büzüşme gösteren polimerler N-metilakrilamid, *N-N*-dimetilakrilamid gibi monomerler kullanılarak da sentezlenebilmektedir.

Birden fazla uyarıya tepki verebilen polimer sistemlerine örnek olarak, Bromberg ve Levin tarafından geliştirilmiş olan sıcaklık, pH ve redoks reaksiyonlarına duyarlı iyon seçici jellerdir (Bromberg ve Levin, 1996). Bu çalışmada, dialkilditiyofosfat grupları ile fonksiyonelleştirilmiş poli (N,N-dietilakrilamid/hidroksietil metakrilat) jelleri, sıcaklık, pH ve redoks reaksiyonlarına duyarlı jeller olarak üretilmişlerdir.

Aoki ve ark. (1998), N-(S)-sec-butilakrilamid ve NIPAM 'nın radikal kopolimerizasyonu ile hem sıcaklığa hem de optikçe aktif bileşiklere karşı duyarlı lineer kopolimerler üretmişlerdir.

Makino ve ark. (2000), N-izopropilakrilamid hidrojellerinin farklı sıcaklıklarda şişme ve büzüşme davranışlarını incelemişlerdir. Hidrojellerin distile su, alkol, aseton ve kloroform içindeki şişme oranının etilasetat, toluen ve heksana göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Kuru ve şişmiş p(NIPAM) hidrojellerinin değişik sıcaklıklardaki şişme oranı distile suda kinetik bakımdan incelenmiştir.

Andersson ve ark. (1998), p(NIPAM) jellerinin şişme kinetiklerini stereo mikroskop ve video kamera ile incelemişlerdir. Jellerdeki şişme, su moleküllerinin polimer ağ içine difüzyonu ile gerçekleşmektedir. Şişme gözenekli ağ yapılarında daha hızlı gerçekleşirken, çapraz bağ yoğunluğunun arttıkça şişme giderek yavaşlamıştır. Şişme ve büzüşme sırasında jeldeki polimer ağların hareketi, kolektif difüzyon eşitliği ile açıklanmıştır. Difüzyon katsayısı, D , polimer ağlarının ozmotik bulk modülü K 'nın, polimer ağları ile sıvı arasındaki sürtünme katsayısı f 'ye oranı olarak tanımlanmıştır.

$$D : K / f$$

Fang ve ark. (2008), p(N-izopropilakrilamid)/Hyaluronik asit/ kitosan hidrojelleri ile kısmi biyoyumlu ve sıcaklık duyarlı doğal ve sentetik polimer karışımları elde etmişlerdir. Akut ve kronik ağrı tedavilerinde kullanılan nalbufin ilacı yüklenerek UV/görünür spektrometrede salım davranışlarını incelemişlerdir.

Lyon ve ark. (2003), NIPAM'ın AAc ile kopolimerizasyonu ile sıcaklığa ve pH'a duyarlı kabuk-çekirdek yapısındaki kopolimerik partiküller elde etmişlerdir. Önce pH

duyarlı AAc (çekirdek) mikrojel partikülleri sentezlenmiştir. Elde edilen bu çekirdek yapıların üzerine sıcaklık duyarlı NIPAM (kabuk) eklenerek farklı monomer besleme oranlarında çekirdek-kabuk yapısındaki p(NIPAM-ko-AAc) mikrojel partiküller sentezlenmiştir. Partiküllerin pH 3,5 ve 6,5 deki hidrodinamik çapları sıcaklığın bir fonksiyonu olarak incelenmiştir. Partiküllerin çaplarındaki değişimin pH 3,5 dakinin 6,5 dekine oranla daha çok azaldığı gözlemlenmiştir.

Zhang ve ark. (2008), yeni bir metotla sıcaklık duyarlı NIPAM uniform mikrojel partiküller oluşturmuşlardır. SDS ortamında 70°C de serbest radikal polimerizasyonu ile p(NIPAM) mikrojel jelleri 3-metakriloksipropil trimetoksilan (MPTMS) çapraz bağlayıcı varlığında sentezlenmiştir. MPTMS komonomer görevi görerek çapraz bağlanmayı gerçekleştirmiştir. Mikrojel jellerin faz geçiş sıcaklığı 31°C'dir. Bu yenilikçi yaklaşım ile inorganik-organik hibrit materyallerinin ve fonksiyonlu kabuk çekirdek yapısındaki partiküller için alternatif bir metot geliştirilmiştir.

Hernandez ve Mijagos (2009), bu çalışmada sıcaklığa ve manyetik alana duyarlı yeni yarı-IPN aljinat ve p(NIPAM) jelleri sentezlenmiştir. Oldukça homojen ve gözenekli bu jelleri NIPAM ve bisakrilamid ile sulu aljinat çözeltisi varlığında kopolimerizasyonunu yapmışlardır.

Ramanujan ve ark. (2009), biyomühendislik uygulamaları için özellikle hipertermi uygulamalarında, serbest radikal polimerizasyonu ile demir oksit varlığında manyetik alana duyarlı p(NIPAM) hidrojel jelleri sentezlemiştirler. Maksimum sıcaklığın uygulanan manyetik alan kuvvetinin artması ile yada hidrojel içerisindeki manyetik partikül miktarının artması ile arttığını bulmuşlardır. Yapılan denemeler sonucunda ağırlıkça % 2,5 demir oksit partikülleri, 375 KHz frekansında 1,7 kA/m şiddeti ve 45°C sıcaklığın hipertermi için optimum koşullar olduğunu bulmuşlardır.

Wang ve ark. (2010), superkritik karbon dioksit (scCO₂) içerisinde tek basamakta silika-p(*N*-izopropilakrilamid) inorganik/polimer nanokompozitini (SiO₂-PNIPA) başarılı bir şekilde sentezlemiştirler. Bütün hammaddeler, *N*-izopropilakrilamid (NIPAM), viniltrioksisi silan (VTEO), tetraetoksisi silan (TEOS), başlatıcı 2,2'-azobisisobütironitril (AIBN), çapraz bağlayıcı *N,N'*-metilenbisakrilamid (MBAM) ve hidroliz ajanı asetik asit (AA) bir otoklav (yüksek basınçlı buhar kullanarak sterilizasyon yapan bir aygıt) içerisine konulmuştur. Serbest radikal reaksiyonunda paralel reaksiyonlarla ve çözücü olarak sc CO₂ ile reaksiyon karışımında hidroliz/kondenzasyon reaksiyonu oluşmuştur. Elde edilen bu

yeni kompozit partikülleri Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR), geçirgenli elektron mikroskobu (TEM) ve enerji dağılımlı x-ışını spektroskopisi (EDS) ile karakterize edilmiştir. Hazırlanmış olan bu sıcaklık duyarlı mikrokürelerin şişme oranları (SR) ve en düşük kritik çözelti sıcaklığı (LCST) şişme testleri ve ultraviyole-gürünür (UV) spektroskopisi ile incelenmiştir. TEM resimlerinden partiküllerin çapının 100 nm'den az olduğu gözlemlenmiştir. Kompozit mikrojel partiküllerine yüklenen ibuprofen ilacı ile LCST değerinin üzerinde in vitro ilaç salım çalışmaları yapmışlardır.

Milasinovic ve ark. (2010), serbest radikal kopolimerizasyonu yöntemi ile N-izopropilakrilamid ve itokonik asit (IA) monomerlerinden oluşan sıcaklık ve pH duyarlı çaprazbağlı hidrojeller sentezlemişlerdir. Hidrojellerin şişme, sıcaklık ve pH duyarlılıklarını, iyonik kuvveti, mekanik özellikleri, morfolojisi gibi özelliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bu hidrojellere hidrofilik lipaz model proteini yüklenerek kontrollü salımı incelenmiştir. Hidrojellerin protein yüklenme etkinliği % 95 olarak saptanmıştır. 37°C de ve farklı pH larda salım çalışmaları yapmışlardır. Bu hidrojellerin terapötik protein salım çalışmaları için uygun olduğunu bulmuşlardır.

2.3.3.3. Manyetik Alana Duyarlı Hidrojeller

Bu tür jeller, oluşturulan manyetik alanın etkisiyle şişip büzülebilen jellerdir. Bu jeller, koloidal haldeki manyetik parçacıkların, çapraz bağlı p(NIPAM)ve p(vinil alkol) (PVA) hidrojellerin içine yerleştirilmesiyle oluşur. Jel manyetik alana girdiğinde ısınırken, manyetik alan kaldırıldığında soğuyarak başlangıç haline gelir. Bu jeller, özellikle kontrollü ilaç salımı sağlamak için tasarlanmışlardır. İlaç salımı için, manyetik alan sağlayan bir bobin kullanılır. Hastanın vücudundaki jel cihazın üzerine geldiğinde, cihazın düğmesine basılarak manyetik alan harekete geçirilir. Böylece ısınmanın etkisiyle şişen jel içinden ilaç salıverilir (Özcan ve Özer, 2009).

1980'te Langer tarafından, dışarıdan manyetik alan uygulayarak EVA kopolimerinden insülinin kontrollü salımı incelenmiştir (Hsieh ve ark., 1981).

2.3.3.4. Uyarıya Duyarlı Diğer Hidrojeller

- İyonik şiddete duyarlı hidrojeller
- Kimyasal maddelere duyarlı hidrojeller
- Işığa duyarlı hidrojeller

- Elektrik alana duyarlı hidrojel
- Çözücüye duyarlı hidrojel
- Gerilime duyarlı hidrojel

2.4. Kontrollü İlaç Salınım Sistemleri

Son yıllarda polimer-ilaç sistemlerinin çeşitli uygulamaları tasarlanmıştır. Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerle, ilaçlar çok uzun süreler boyunca (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli ve kontrollü olarak salınabilmektedir. İlaç salım sistemleri kimyasal uyarı (substrat varlığı), çevresel uyarıya (pH değişikliği) ve son olarak da mekanik uyarıya (akıllı jelin şişme ya da büzülmesi) cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Örnek olarak artan glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak insülin salımı verilebilir. İnsülin salımının kontrolü, glikoz seviyesinde artma olduğunda daha fazla insülin salabilen akıllı hidrojel

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde doğal veya sentetik polimerlerin, ilaç veya aktif bir ajanla birleştirilip, bu ilaç veya aktif ajanın önceden tasarlanan formlardan kontrollü olarak “etkin ilaç seviyesinde” salınması söz konusudur. Bu sistemlerin avantajları; tedavilerde optimum dozajda ilaç kullanımı, ilaç plazma konsantrasyonunun istenilen süre boyunca tedavi edici değerde tutulması ve ilacın sistematik yolla verilmesinden kaynaklanabilecek yan etkilerin bölgesel uygulamalarla azaltılarak ilaca karşı yüksek hasta uyumunun sağlanması olarak sıralanabilir (Lazarus, 1961).

İdeal olarak ilaç taşıyıcı sistemleri, etken maddeyi istenen doku veya organa yönlendirebilmektedir. Etken maddeyi istenen doku veya organa taşıyan sistemlere “hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler” denir (Lübbe ve ark., 2001).

P(NIPAM) jellerinin değişik şişme davranışlarından faydalanılarak, jel içine emdirilmiş çözünmüş biyomoleküller jelin büzülmesiyle dışarıya salındığı gösterilmiştir (Emik, 2003). İlaç taşınımı 4 temel proses ile gerçekleşmektedir (Hoffman, 1987). Bunlar çizelge 2.1 ve şekil 2.8'de şematik olarak açıklanmıştır. Bunlardan 1. ve 3. prosesler Fick yasasına göre difüzyon kontrollü salım olaylarıdır. 2. proste salım, büzülen jelin oluşturduğu basınçla gerçekleşir. 4. proste salım büzülmuş jel içerisinden gerçekleşmeyip jel sadece şişmiş durumdayken gerçekleşir.

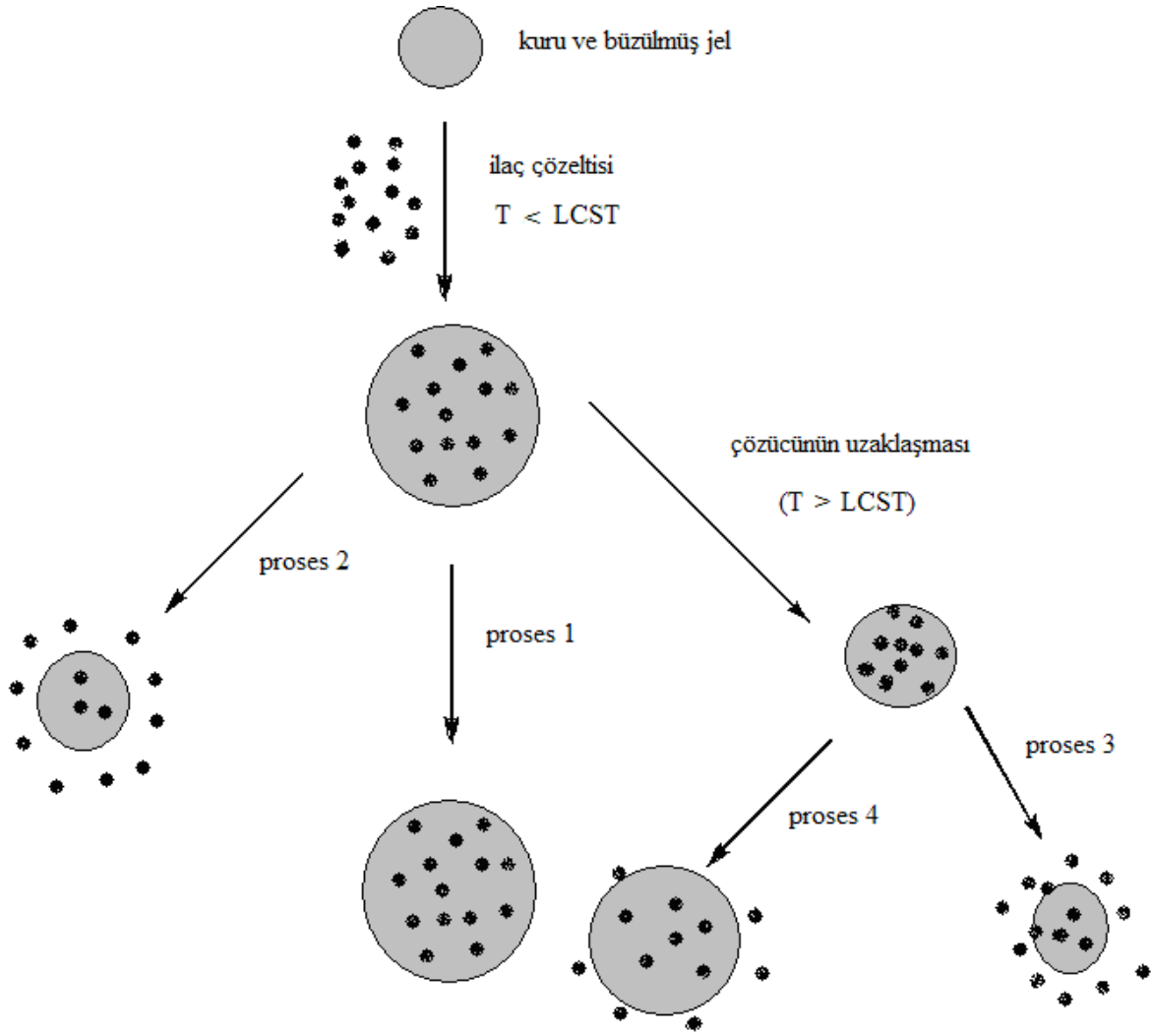
Hoffman ve ark., B12 vitamini, miyoglobin veya metilen mavisi maddelerinin taşınımı için p(NIPAM) hidrojelini hazırlamışlardır. 2. prosese göre gerçekleştiği belirtilen ilaç salımında, büzülmüş p(NIPAM) jeli bir gün boyunca +4°C’de biyomolekül çözeltisinde bekletilmiş, jel 50°C’deki ($T > LCST$) bir çözeltiliye yerleştirilerek ilaç salımı UV-spektroskopisi ile incelenmiştir. Salım mekanizmasının, ilk olarak hızlı bir büzülme ile salım ve arkasından birinci salıma göre çok daha yavaş olan difüzyon ile salım olmak üzere iki adımda gerçekleştiği belirtilmiştir.

Araştırmacıların hipotezine göre, büzülme ilacın hidrostatik olarak jel dışına pompalanmasını sağlamaktadır. Ancak büzülmenin gerçekleşmesiyle, jel yüzeyi ile çözelti arasında kalın bir tabaka oluşur. Böylece jel yüzeyindeki gözenekler kapanmaya başlar ve bu da salımı giderek yavaşlatır. (Hoffman, 1986; Hoffman, 1995).

Çizelge 2.1. P(NIPAM) jelleri ile ilaç taşınımı prosesleri

Proses	Yükleme	Salım Sıcaklığı
1	$T < LCST$	$T < LCST$
2	$T < LCST$	$T > LCST$
3	Kuru Jel	$T > LCST$
4	Kuru Jel	$T < LCST$

Bae ve ark. (1987), Hofman ve ark. (1986) iddiasının aksine LCST değerinden düşük sıcaklıklarda salım yapan p(NIPAM) jelleri sentezlemişlerdir (Hoffman,1986; Dong, 1986). İlaç şahmının 4. prosese göre yani kuru jele ilaç çözeltisinin emdirilmesinden sonra salımın LCST altındaki sıcaklıklarda şişmiş jel içerisinden gerçekleştiği belirtilmiştir. Salım LCST üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleşmemektedir. Bunun nedeninin indometasin gibi hidrofobik ilaçların kullanılması ve jel büzülüp gözenekler kapandığında hidrofobik biomolekülün jel içerisinde kalma isteği olduğu belirtilmiştir. Buna bağlı olarak ilaç sadece gözenekler açıkken difüzlenebilmektedir.



Şekil 2.8. P(NIPAM) jelleri ile ilaç salımı.

2.4.1. Polimerik Kontrollü İlaç Salınım Sistemlerinin Sınıflandırılması

Salınım mekanizmasına göre:

Difüzyon kontrollü sistemler

- Membran sistemler
- Matriks sistemler

Kimyasal kontrollü sistemler

- Vücutta aşınan sistemler
- Zincire takılı sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

- Şişme kontrollü sistemler
- Ozmotik kontrollü sistemler

Diğer sistemler

2.5. Verapamil Hidroklorür

Verapamil bir fenilalkilamin türevi kalsiyum kanal blokeridir. Hipertansiyon, göğüs anjini, kardiyak aritmi tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda etkili bir migren ilacıdır. Verapamil ilk kez 1963 yılında Almanya’da Haas ve Hartfelder tarafından koroner vazodilatör olarak tanımlanan bir ilaçtır (Rosen ve ark.,1975). Kalsiyum antagonistlerinin prototipidir ve bu grup içinde üzerinde en fazla çalışılan ajandır. Önceleri daha çok antianginal ve antihipertansif olarak kullanılsada daha sonraları supraventriküler aritmilerin tedavisinde de yaygın olarak kullanıma girmişlerdir.

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan tüm kimyasallar herhangi bir işleme tabi tutulmadan kullanılmıştır.

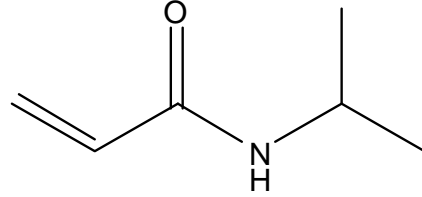
N-isopropilakrilamid : (NIPAM), % 99

Firma : Acros organic

Molekül Ağırlığı : 113.16 g /mol

Kaynama Noktası : 89-92⁰C / 2 mmHg

Erime Noktası : 60-63⁰C



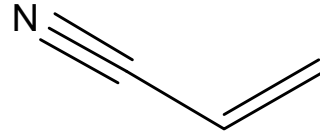
Akrilonitril : (AN), % 99

Firma : Sigma-Aldrich

Molekül Ağırlığı : 53,06 g /mol

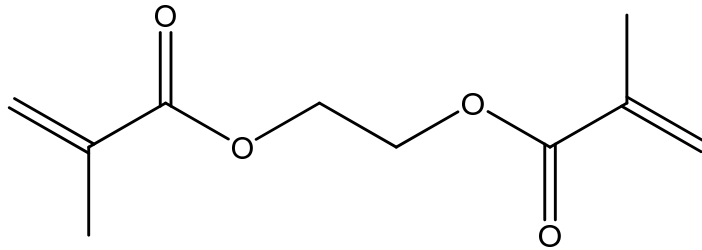
Kaynama Noktası : 77-78⁰C

Yoğunluğu : 0,806 g/ml

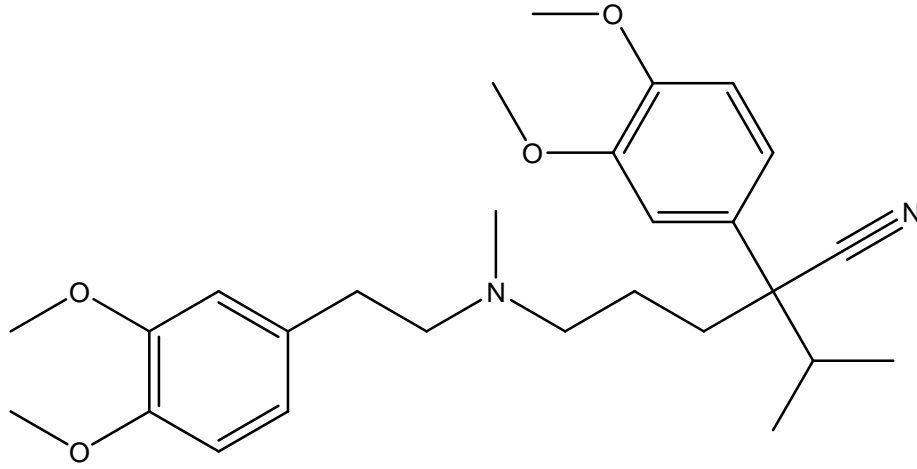


Etilen glikol dimetakrilat : (EGDMA), % 97, Sigma-Aldrich, MA : 198,22 g/mol ,

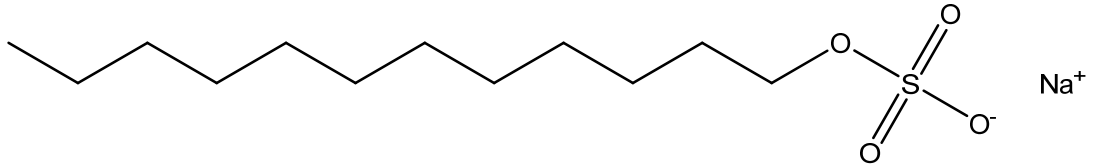
d: 1,050 g/ml



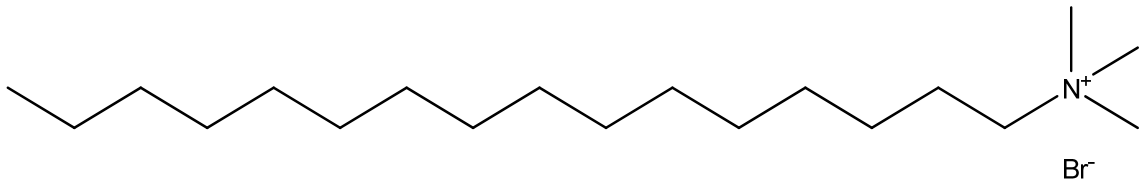
Verapamil : % 99, Sigma-Aldrich , MA : 491,1 g /mol



Sodyumdodesilsülfat : (SDS), % 96, Merck, MA : 288,38 g /mol



Hekzadesiltrimetilamonyum bromür : (CTAB), % 99, Acros, MA : 364,45 g /mol



Amonyum persülfat : (NH₄)₂S₂O₈ , % 98, Sigma-Aldrich , MA : 228,19 g/mol

Hidroksilamin hidroklorür : (NH₂OH.HCl) , % 98, Merck, MA : 69,49 g/mol

Demir (II) klorür tetrahidrat : FeCl₂.4H₂O , % 99, Fluka, MA : 198,81 g/mol

Demir(III) klorür hekzahidrat : FeCl₃.6H₂O , % 99, Acros, MA : 270,29 g/mol

Amonyum hidroksit : NH_4OH , % 26, Riedel de Haen, MA : 35,05 g/mol

Sodyum hidroksit : NaOH , % 97, Sigma-Aldrich , MA : 40 g /mol

Distile su : 18,2 M Ω cm iletkenliğindedir.

3.1. Kullanılan Aletler

P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin sentez, karakterizasyon ve diğer çalışmalarının yapıldığı cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

3.1.1. Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi (FT-IR)

Sentezlenen maddelerin infrared spektrumlarının alınmasında Perkin Elmer BXII FT-IR spektrofotometresi kullanılmıştır. Toz halindeki polimer örneklerinin spektrumları 4000-400 cm^{-1} aralığında ve 4 cm^{-1} ayırım gücünde spektroskopik saflıkta KBr ile tablet haline getirilerek alınmıştır.

3.1.2. UV-Vis Spektrofotometresi

İlaç salım çalışması için UV-Vis spektrumlar PG marka T80+ UV-VIS spektrometre de ölçülmüştür.

3.1.3. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Sentezlenen polimerlerin termal bozunmaları ve kütle kayıpları, 50-1100°C sıcaklık aralığında, N_2 (azot) atmosferinde ve 100 ml/dk akış hızıyla ve 10°C/dk ısıtma hızında SII Seiko (Japan) Model termogravimetrik analiz cihazı ile incelenmiştir.

3.1.4. Boyut Analizi

Hazırlanan tüm nanopartiküllerin boy ve boy dağılımlarını belirlemek için 2 nm ile 3,0 μm arasında ölçüm yapabilen Brookhaven 90 plus cihazı kullanılmıştır. 658 nm dalgaboyunda ve 35 mW lazeri ile 90° açıdan algılayan dedektörü ile emülsiyon ve kolloidal süspansiyonlarda çok kısa sürede ve tekrarlanabilir partikül boyut dağılım analizi yapılmıştır. Cihazda numune kompartmanında 5-75°C sıcaklık kontrolü standarttır. Sıcaklığa ve zamana bağlı partikül boyutu değişimleri grafiksel olarak incelenmiştir. Cihaz ölçüm yöntemi olarak Dinamik Işık Saçılması (DLS) kullanılmaktadır (Anonim 3 ve Anonim 4).

3.1.4.1. Dinamik Işık Saçılması

Foton Korelasyon Spektroskopisi yada Quasi-elastik ışık saçılması olarak da bilinen dinamik ışık saçılması, sub-mikron bölgede partikül büyüklüğünü ölçen bir tekniktir. DLS,

daha çok mikron çapına sahip partiküllerin saçılımından kaynaklı kısa süreli dinamiğe bağlı ışık saçılımını ölçmekte olup, daha küçük partiküller için difüzyon temelli Brownian hareketleri etkindir. DLS ile belirlenen partikülün hidrodinamik çapı olup, partikülün sıvı içerisinde ne kadar difüzlenebildiğiyle bağlantılıdır. DLS, saçılan ışığın 10^{-6} ile 10^{-9} s zaman aralığında değişimin ölçülmesidir. Saçılan ışığın şiddetindeki değişimler çözelti içerisindeki moleküllerin difüzyon hızı (Brownian hareketi) ile ilgilidir ve elde edilen veriler direkt olarak ışık saçılmasına neden olan partiküllerin difüzyon katsayılarını vermektedir. Emülsiyon ve koloidal süspansiyonlarda küresel partikül üzerine gönderilen lazer ışık Brownian hareketi sonucu ilerleyen partiküllere çarpar ve dalga boyunda değişikliğe uğrar.

Bir süspansiyon içerisindeki partikül, emülsiyon yada moleküller Brownian hareketleri sergilemektedir. Bu hareket çözücü molekülleriyle indüklenmekte olup, bu moleküller ise kendi termel enerjileriyle hareket etmektedirler. Bu sisteme lazer uygulandığına ışığın saçılım hızı tamamen moleküler boyutla ilişkili olmaktadır.

Brownian hareketi, çözücü moleküllerinin bombardımanı ile bir sıvı içerisindeki partiküllerin rastgele hareket etmesidir.

Genellikle elde edilen verilerin difüzyon katsayısına dönüştürmek yerine partiküllerin boyutları (hidrodinamik çapları) ölçülür. Stokes-Einstein denkliği ile difüzyon katsayıları fonksiyonlaştırılıp partikülün hidrodinamik çapına ulaşılabilir.

$$d(H) = kT / (3\pi\eta D) \quad 3.1.$$

Eşitlik 3.1.'de

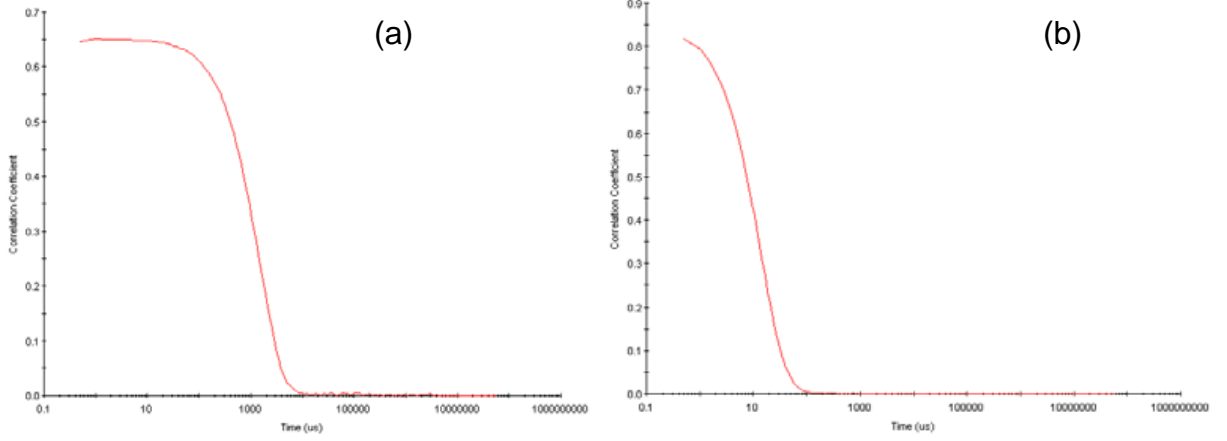
$d(H)$ = hidrodinamik çap

D = difüzyon katsayısı

k = Boltzman sabiti

T = mutlak sıcaklık

η = vizkozite ' dir.



Şekil 3.1. Tipik korelasyon diyagramı. Bir sıvı içerisindeki küçük ve büyük boyutlu partiküllerin hareketlerinin zamanla değişiminin izlenmesi (Anonim 5).

Bir emülsiyon içerisindeki partiküller rastgele hareket ederler ve bu hareketlerinin hızları büyüklüklerine bağlıdır. Buna göre, küçük partiküller daha hızlı büyük partiküller daha yavaş hareket ederler. DLS’de bu olay partiküllere çarpan ışığın dalga boyundaki değişimin ölçülmesi ile büyüklükleri bir oto-korelasyon fonksiyonu ile ölçülebilir hale gelmektedir. Eğer partikül büyük ise sinyal daha yavaş değişir ve küçük ise daha hızlı hareket eder ve dolayısı ile korelasyon zamanla daha hızlı azalır (şekil 3.1).

Şekilde yer alan dedektör saçılan ışığın şiddetini ölçmektedir. Teorik olarak bir partikül ışığı tüm yönlere saçmakta olduğu için dedektör her yöne yerleştirilebilir. Ancak lazer ışık saçılması sistemlerinde dedektör genellikle örnek çözeltisinden geçirilen ışığa 90° ve 15° açılarıyla yerleştirilmektedir. 90° sunulan geniş aralık için optimize bir açıdır ve cihaz bu sayede geniş partikül boyut dağılımlı numunelerde çok doğru sonuç vermektedir; ayrıca 15° kullanılarak mikron mertebesindeki partiküller daha hassas incelenebilmektedir (web 2, 2010).

Dedektörde ölçülen ışık şiddeti elektronik sinyallerle dönüştürülüp korelatöre gelir. Korelatör iki sinyalin belirli bir zaman periyodu içerisinde benzerliklerini ölçer. Korelatörde küçük zaman aralıklarında saçılan ışık şiddeti değerleri karşılaştırılır ve ışık şiddetindeki değişim hızı belirlenir. Bu metodun en büyük avantajı, çok farklı yapıdaki partiküllere herhangi bir ön işlem gerekmeksizin uygulanabilir olmasıdır. Ancak toz, hava kabarcığı, vs etkilere karşı son derece hassas olup santrifüj, filtrasyon ve seyreltme gerekliliği söz konusu olabilmektedir.

3.1.5. Zeta Potansiyel Analizi

Brookhaven 90 plus cihazına zeta potansiyeli opsiyonu da takılabilmektedir. Süspansiyon halindeki nanoyapı çözeltisinin yüzey yükü ölçümleri 0,01 M KNO₃ sulu çözeltisinde 25°C de gerçekleştirildi.

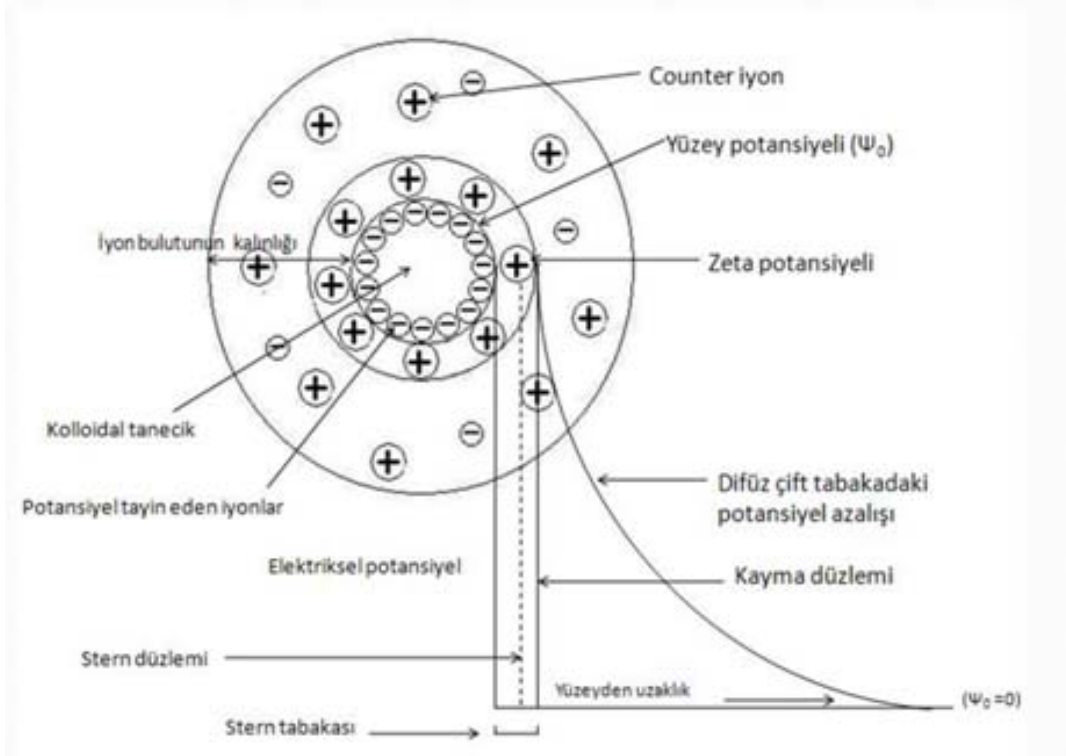
3.1.5.1. Zeta Potansiyeli

Negatif yüklü bir tanecik ve onun çevresindeki pozitif yüklü iyon atmosferi difüz tabakaya karşı bir elektriksel potansiyel üretir. Bu potansiyel yüzeyde en yüksektir ve yüzeyden uzaklaştıkça devamlı olarak azalarak difüz tabakanın dışında sifıra yaklaşır. Yüzeyden uzaklaşıldıkça zeta potansiyeli Stern tabakasında doğrusal ve daha sonra difüz tabakada üstel olarak sifıra yaklaşır. Katı yüzeyindeki yüzey potansiyeli ölçülmemesine rağmen, yüzey ve çözelti arasındaki potansiyel farkı yani zeta potansiyeli potansiyelini belirlemek mümkündür. Katı yüzeyinin ölçülebilen potansiyel ya da zeta potansiyeli ya da elektrokinetik potansiyel olarak adlandırılır. Zeta potansiyeli daima yüzey potansiyelinden küçüktür.

Zeta potansiyeli değerinin belirlenmesinin en önemli nedeni tanecik etrafındaki difüz çift tabakanın büyüklüğünü belirlemektir. Zeta potansiyeli kolloidal sistemlerin birçok önemli özelliklerinin anlaşılmasını, kontrol edilmesini ve tanecikler üzerindeki elektriksel yükün ya da potansiyelin belirlenmesini sağlar. Zeta potansiyelinin ölçümü ayrıca dispersiyon ve agregat proseslerinin anlaşılması için çok önemlidir. Zeta potansiyelinin büyüklüğü agregat oluşumunu önleyerek kolloidal süspansiyonları kararlı kılar.

3.1.5.2. İzoelektrik Nokta

Zeta potansiyeli yüzey yük yoğunluğu ve çift tabaka kalınlığı ile ilgilidir. Gerçekte yüzey yük yoğunluğu potansiyel belirleyici iyonların konsantrasyonuna bağlıdır. Bir çok sistemde H⁺ iyonu potansiyel belirleyici iyon olduğu için zeta potansiyelinin pH'a bağlıdır. Zeta potansiyelinin düşük pH değerleri için pozitif ve yüksek pH değerleri için negatiftir. Zeta potansiyelinin sıfır olduğu pH, kolloidal taneciğin izoelektrik noktası olarak adlandırılır ve bu noktanın elektrolit konsantrasyonundan bağımsız olması, sistemdeki elektrolitin bir indefferent elektrolit olduğunu gösterir (Anonim 2).



Şekil 3.2. Zeta potansiyelinin şematik göstergesi.

3.2. Deneysel Yöntemler

3.2.1. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerin Sentezi

Sıcaklık duyarlı p(AN-ko-NIPAM) kabuk-çekirdek yapısındaki partiküller mikroemülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile 75°C'de sentezlenmiştir. Çapraz bağlayıcı olarak EGDMA, başlatıcı olarak APS kullanılmıştır. Tek basamakta (1:1) mol oranında AN:NIPAM kabuk-çekirdek yapısındaki partikül sentezi için 30 ml'lik vialde 0,1 M 20 ml sulu SDS çözeltisi içeren emülsiyon ortamına 0,2 ml AN ve 0,34 g NIPAM (3,038 mmol) monomer fazı ve toplam monomer miktarının molce % 2'sini içeren EGDMA eklenmiştir. Homojen bir çözelti elde etmek için çözelti vorteks ile 1 dakika kadar karıştırılmıştır ve şeffaf homojen bir çözelti elde edilmiştir. Daha sonra sıcaklık kontrollü 750 rpm karıştırma hızındaki yağ banyosuna alınan çözelti polimerizasyon sıcaklığı olan 75°C'ye gelmesi için 10 dk boyunca ısıtılmıştır. 75°C'deki monomer dispersiyonu üzerine polimerizasyonun başlaması için 1 ml (%1 molü toplam monomer miktarının) suda çözünmüş APS eklenmiştir. Emülsiyon polimerizasyonu 75°C de 8 saat boyunca 750 rpm karıştırma hızında gerçekleşmiştir. Polimerizasyon süresinin tamamlanmasının ardından dönüşmemiş monomerlerin ve safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla elde edilen partiküller 10000 rpm de 20 dk boyunca (20°C) santrifüjlenerek (Hermle Z 383 K) çöktürüldü. Çöktürülen bu

polimerler 3 defa su ve etanol karışımı ile yıkanarak çözücünden temizlendi (verim % 56 ±4).

P(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin sentezinde boyutunun ve morfolojisinin kontrol edilebilmesi için AN monomerinin değişik monomer besleme oranlarındaki komonomeri NIPAM kullanılarak bir dizi polimer elde edilmiştir.

Aynı metod kullanılarak 1:1 oranında 0,2 ml AN, 0,01 M CTAB çözeltisi içerisindeki p(AN-ko-NIPAM) nanopartikülleri sentezlenmiştir (67 ± 3).

3.2.2. Manyetit Nanopartikül Sentezi

Liu ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada manyetik özelliklere sahip nanoboyutlu çekirdek parçacıkların üretimi için kimyasal çöktürme yöntemi ile manyetit (Fe₃O₄) nanopartikülleri sentezlenmiştir. Manyetit nanopartiküllerin üretiminde FeCl₂.4H₂O ve FeCl₃.6H₂O reaktif tuzlar ve NH₄OH çöktürme ajanı olarak kullanılmıştır. Fe²⁺ tuzları kararsız olduğu ve havada renk değişimi ile gözlenen “akaganeite” (β-FeOOH) yapısına oksitlendiği bilinmektedir. Fe²⁺ ve Fe³⁺ tuzlarının oksidasyonunu ve yan reaksiyonların oluşumunu önlemek için reaksiyonlar azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir.

Manyetik nanopartiküllerin üretimi için izlenen yöntem şöyledir: Reaksiyonlar çift boyunlu bir balonda, mekanik karıştırıcı ve su banyosu kullanılarak, azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Tipik bir reaksiyonda, 85°C’deki 20 ml deionize su içerisindeki Fe²⁺ (0,43 g) ve Fe³⁺ (1,168 g) tuz çözeltisine yüksek karıştırma hızında 1,5 ml NH₄OH (% 26) çözeltisi ilave edilmiştir. Reaksiyonun hemen başında amonyak çözeltisinin eklenmesi ile birlikte turuncu çözeltinin siyah bir çökelek oluşturduğu gözlenmiştir. Manyetit nanopartiküllerin magnet ile toplandığı görülebilmektedir. Manyetik dekantasyon yardımıyla manyetik olan partiküllerle olmayan partiküller bir defa 0,02 M NaCl çözeltisi ile yıkanarak birbirinden ayrıldıktan sonra birkaç defa su ile yıkama işlemi uygulanmıştır. Manyetit (Fe₃O₄) nanopartiküllerin ortalama boyutunun 8-10 nm arasında olduğu Liu ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Ultrasonik su banyosu (Bandelin Sonorex) yardımıyla 10 ml deionize su içerisinde manyetit partikülleri süspanse edilerek, manyetik p(AN-ko-NIPAM) partikülleri elde etmek için manyetik sıvı (ferroliquid) elde edilmiştir.

3.2.3. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Sentezi

Polimerizasyondan önce 75°C’de 20 ml SDS çözeltisi içerisindeki (1:1) mol oranında AN-NIPAM ve %2 EGDMA monomer dispersiyonu içerisine 100 µl manyetik sıvı eklenmiştir. Çözelti üzerine polimerizasyonun başlaması için 1 ml (%1 molü toplam

monomer miktarının) suda çözünmüş APS eklenmiştir. Emülsiyon polimerizasyonu 75°C de 8 saat boyunca 750 rpm karıştırma hızında gerçekleşmiştir. Sentezlenen manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin saflaştırma işlemi bölüm 3.2.1. deki gibi yapılmıştır.

3.2.4. Amidoksimasyon Reaksiyonu

Nanopartiküllerin hidrofilik/hidrofobik dercesinin kontrolü için amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur. p(AN-ko-NIPAM) ve manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin hidrofilikliğini arttırmak için AN'in nitril grubu amidoksim grubuna dönüştürülmüştür. Amidoksim reaksiyonu için miktarı bilinen p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin 5 katı miktarda (aşırı miktarda) NaOH ile nötralize edilmiş (NH₂OH.HCl) hidroksil amin çözeltisi eklenmiştir (% 10 luk çözeltisi). Elde edilen çözelti oda sıcaklığında 24 saat boyunca 100 rpm de sürekli olarak karıştırılmıştır. Amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulmuş partiküllerin saflaştırma işlemi bölüm 3.2.1. deki gibi yapılmıştır.

3.2.5. İlaç Yüklenmesi ve Salınımı

Verapamil hidroklorür, p(AN-ko-NIPAM), manyetik p(AN-ko-NIPAM), amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine ilaç salınım davranışlarını gözlemlemek için model ilaç olarak kullanılmıştır. Ağırlığı (50 mg) bilinen tüm numuneler, suda hazırlanmış 40 ml verapamil hidroklorür (375 ppm) çözeltisinde bir gün boyunca oda şartlarında 100 rpm karıştırma hızında yüklenmiştir.

Verapamil hidroklorürün suda ve PBS'deki stok çözeltisi 1 mg/ml derişiminde hazırlanmıştır. Çözelti çalışmaları stok çözeltisinin belirli aralıklarda distile su ve PBS ile seyreltilmesi ile yapılmıştır. Kalibrasyon eğrileri uygun miktarda hazırlanması ile elde edilen 125-15,625 µg/ml aralığında değişen standart çözeltilerini içerir. Ek 1 ve 2'de verapamil hidroklorürün PBS çözeltisindeki ve sudaki kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi verilmiştir.

İlaç salım deneyleri için gereken fosfat tampon çözeltisi (PBS) (pH 7,4); 0,2 g KCl (Merck), 8,0 g NaCl (Merck), 1,44 g Na₂HPO₄ (Sigma-Aldrich), 0,24 g KH₂PO₄ (Sigma-Aldrich) ve 1 L distile su kullanılarak hazırlanmıştır.

İlaç yüklü p(AN-ko-NIPAM) bazlı polimer partiküllerinin salınımı dializ membranda (molekül ağırlığı limiti \geq 12000 Da, Aldrich) 100 ml fosfat tampon çözeltisi (PBS)

(pH:7,4) içerisinde iki farklı sıcaklıkta oda sıcaklığında (~25°C) ve 40°C (> LCST: p(NIPAM)'in en düşük kritik çözelti sıcaklığı) de ve 100 rpm karıştırma hızında in vitro olarak 275 nm dalgaboyunda UV/Vis spektrofotometre (T80+ spectrometer PG ins.) cihazı ile takip edilmiştir.

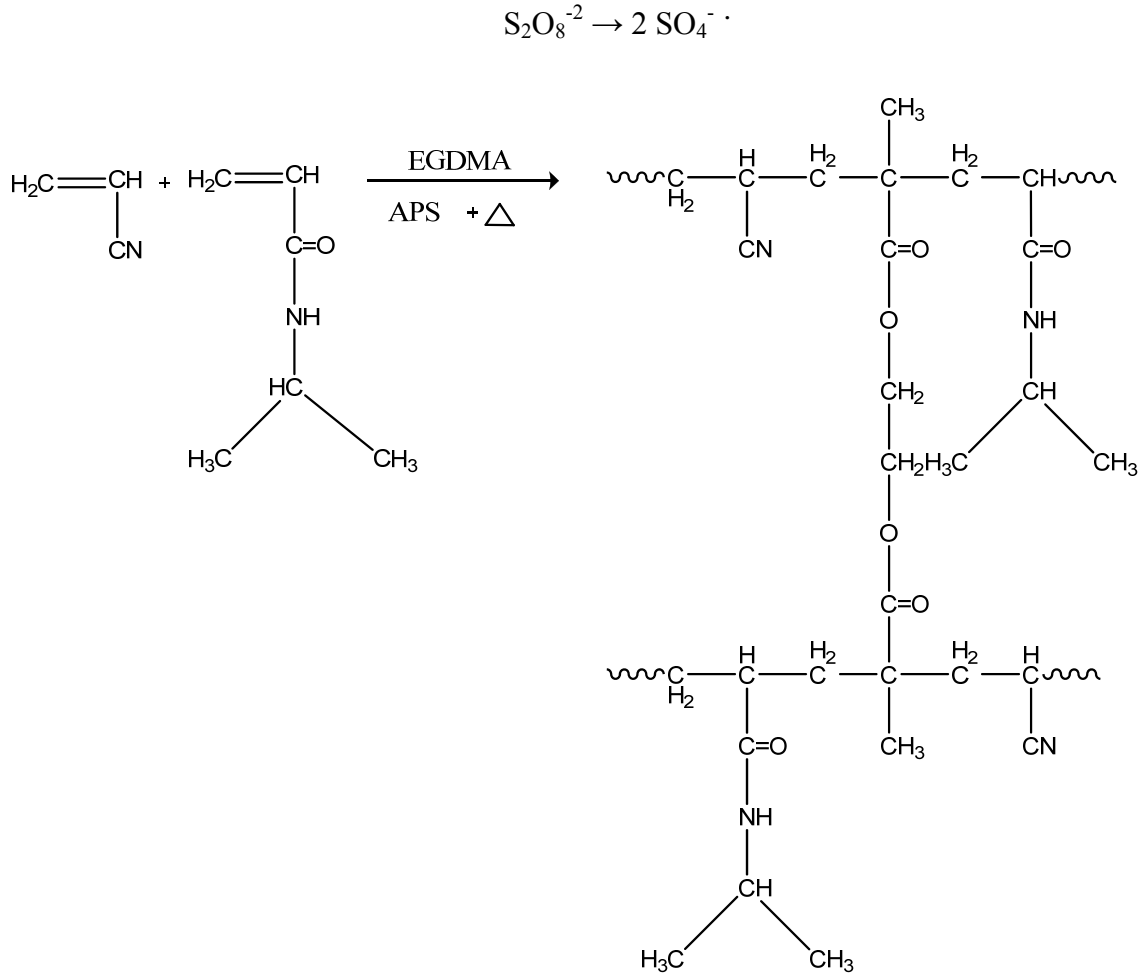
Belirli zaman aralıklarında alınan örneklerin, UV-Vis spektrofotometre (T80+ spectrometer PG ins.) kullanılarak 275 nm'de absorbands değerleri ölçülmüş ve aşağıda verilen verapamil hidroklorür kalibrasyon grafiğinden elde edilen doğru denklemine göre bu değerlere karşılık gelen salınan verapamil hidroklorür miktarları mg/g olarak hesaplanmıştır.

BÖLÜM 4

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Sentezi

Sıcaklık duyarlı p(AN-ko-NIPAM) kabuk-çekirdek yapısındaki partiküller mikroemülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile 75°C de hazırlanmıştır (Şahiner, 2007 ; Şahiner ve ark., 2007). Tek basamakta farklı besleme oranlarında akrilonitril (AN) ve N-izopropilakrilamid (NIPAM) monomerlerinden oluşan p(AN-ko-NIPAM) partiküller % 2 etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) varlığında % 1 amonyum persülfat (APS) (suda) başlatıcı sistemi kullanılarak 0,1 M sodyum dodesilsülfat (anyonik yüzey aktif madde) ortamında serbest radikal kopolimerizasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir. 75°C de APS'nin bozunması ile oluşan serbest radikaller AN'in NIPAM ile olan kopolimerizasyonunu başlatmıştır;



Şekil 4.1. P(AN-ko-NIPAM) partikülerinin polimerizasyon reaksiyonu.

Sıcaklık duyarlı p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin reaksiyon mekanizması şekil 4.1 de gösterilmektedir.

Mikroemülsiyon polimerizasyonu 75°C de 750 rpm sabit karıştırma hızında 2, 4 ve 8 saatlik farklı reaksiyon sürelerinde gerçekleşmiştir. Partiküllerin hidrodinamik çapları dinamik ışık saçılması (DLS) yöntemiyle karakterize edilmiştir (çizelge 4.1). Bunun için partiküller 25°C de 0,01 M KNO₃ çözeltisinde süspansiyon edilmiştir.

Çizelge 4.1. Farklı besleme miktarlarında ve reaksiyon sürelerinde p(AN) ve p(NIPAM) partiküllerinin hidrodinamik çapları

Partikül kodları	AN (ml)	NIPAM (g)	AN/NIPAM mol oranları	Çap (nm)	Reaksiyon süresi (saat)
NP1	0,2	-	1/0	48,2	2
NP2	0,2	-	1/0	70,5	4
NP3	0,2	-	1/0	190	8
NP4	-	0,34	0/1	47,9	2
NP5	-	0,34	0/1	102	4
NP6	-	0,34	0/1	138	8
NP7	0,3	-	1/0	54	2
NP8	0,3	-	1/0	230	4
NP9	0,3	-	1/0	300	8
NP10	-	0,515	0/1	60	2
NP11	-	0,515	0/1	185	4
NP12	-	0,515	0/1	295	8

Çizelge 4.1.'de reaksiyon süresi arttıkça p(AN) ve p(NIPAM) partiküllerin hidrodinamik çapları da artmaktadır. Bu yüzden biz reaksiyonun tamamlanması için yeterli

sürenin 8 saat olduğuna karar verdik. Aynı zamanda çizelge 4.1.'de besleme miktarları arttıkça partikül çapları da artmaktadır.

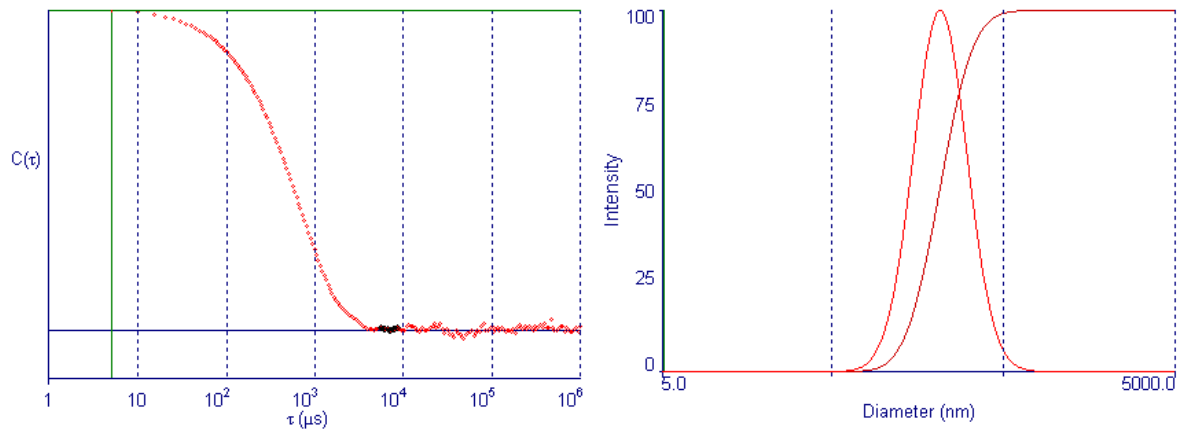
Çizelge 4.2. Farklı besleme miktarlarında p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin hidrodinamik çapları

Partikül kodları	AN (ml)	NIPAM (g)	AN/NIPAM mol oranları	Çap (nm)	Reaksiyon süresi (saat)
NP13	0,1	-	1/0	85,4	8
NP14	0,1	0,043	1/0,25	42	8
NP15	0,1	0,089	1/0,5	99,7	8
NP16	0,1	0,128	1/0,75	117,5	8
NP17	0,1	0,172	1/1	136,5	8
NP3	0,2	-	1/0	189	8
NP18	0,2	0,085	1/0,25	38	8
NP19	0,2	0,17	1/0,50	140	8
NP20	0,2	0,255	1/0,75	180	8
NP21	0,2	0,34	1/1	270	8
NP9	0,3	-	1/0	300	8
NP22	0,3	0,128	1/0,25	96	8
NP23	0,3	0,257	1/0,50	224	8
NP24	0,3	0,386	1/0,75	260	8
NP25	0,3	0,515	1/1	323	8
NP26	0,4	0,680	1/1	Jelleşme	8

Değişik morfolojide ve farklı çekirdek kabuk yapısında partiküller sentezlenmiştir ve kabuk yapısının değiştirilmesi ile oluşan yeni partiküllerin hidrodinamik çapları ölçülmüştür (çizelge 4.2).

AN ve NIPAM'dan oluşan p(AN-ko-NIPAM) kopolimerik partikülleri 1:0 ile 1:1 arasında değişen farklı besleme mol oranlarında hazırlanmıştır. p(AN-ko-NIPAM) kopolimerik partiküllerinde AN miktarı sabit tutulup NIPAM miktarı sistematik olarak artırılmıştır. Çeşitli AN:NIPAM oranlarından oluşan partiküllerin sentezlenme süresi 8 saattir (çizelge 4.2) Partiküllerin hidrodinamik çapları dinamik ışık saçılması (DLS) yöntemiyle karakterize edilmiştir (çizelge 4.2). Bunun için partiküller 25°C' de 0,01 M KNO₃ çözeltisinde süspanse edilmiştir. Çizelge 4.2'de NIPAM miktarı arttıkça p(AN-ko-NIPAM) partikül çapları da artmaktadır.

Tek basamakta (1:1) mol oranlarında akrilonitril (AN) ve N-izopropilakrilamid (NIPAM) monomerlerinden oluşan p(AN-ko-NIPAM) partiküller % 2 etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) varlığında % 1 amonyum persülfat (APS) (suda) başlatıcı sistemi kullanılarak 0,01 M CTAB (katyonik yüzey aktif madde) ortamında serbest radikal kopolimerizyon reaksiyonu ile de sentezlenmiştir. Partikül çapı 205 nm (0,01 M CTAB), 0,1 M SDS içerisinde sentezlenene göre (270 nm) daha küçük olduğu gözlemlenmiştir.

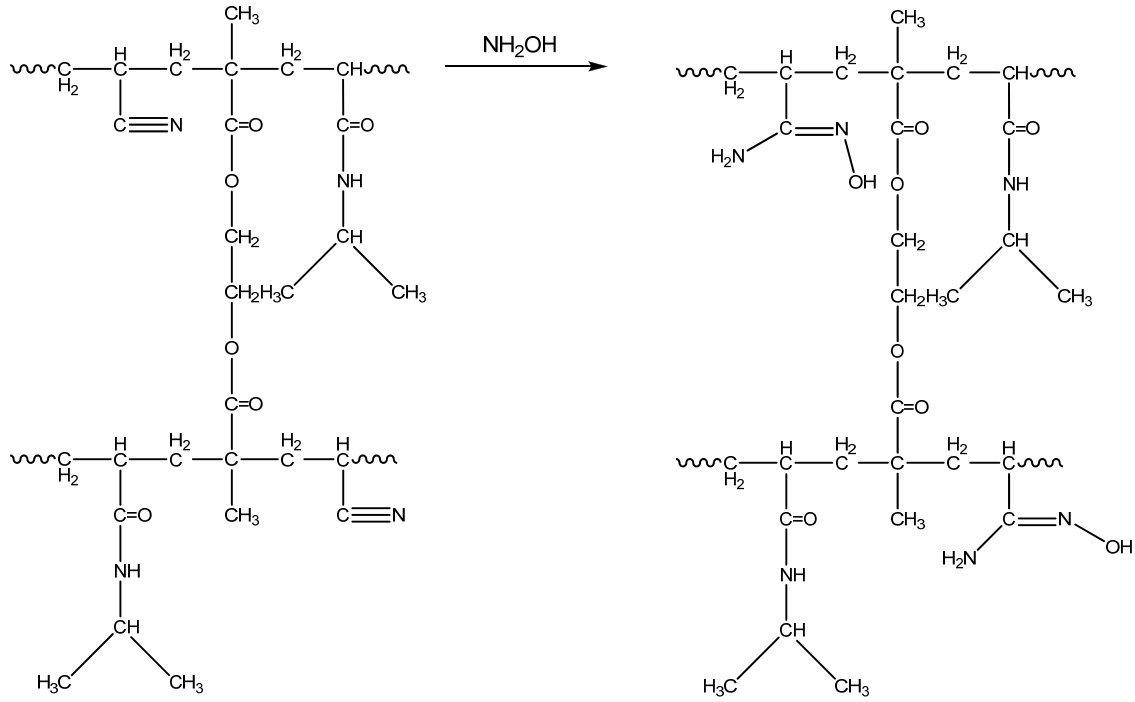


Şekil 4.2. Katyonik yüzey aktif madde ile sentezlenen p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin hidrodinamik çap dağılımı (205 nm).

4.2. P(AN-ko-NIPAM) Partiküllerinin Amidoksimasyon Reaksiyonu

Biyolojik ve çevresel uygulamalarda çok önemli olan amidoksim grup içeren polimerler hidrofobik nitril gruplarının hidrofilik amidoksim gruplarına dönüştürülmesi ile elde edilir. Nanomateryallerin hidrofilikliğini arttırmak ve biyokonjugasyon ilave fonksiyonların uygulanması, bazı ilaçlara eklenmesi, protein yada aktif ajanlara eklenmesi

gibi amaçlarla uygun kimyasal yöntemlerle nitril grupları amidoksim gruplara dönüştürülür.

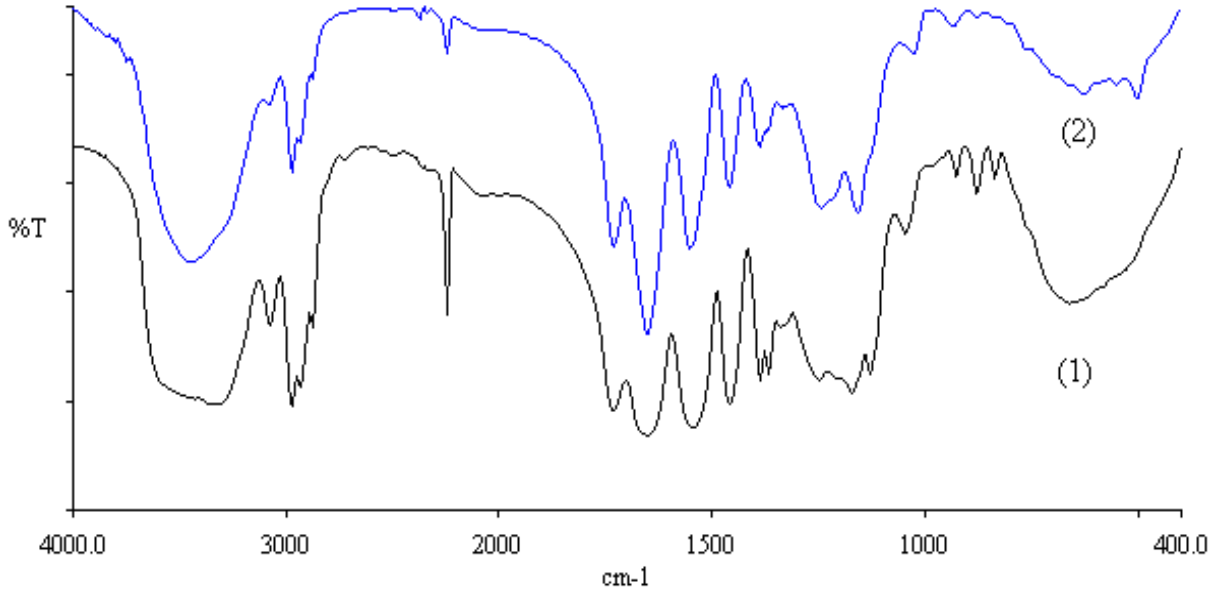


Şekil 4.3. P(AN-ko-NIPAM) partikülerinin amidoksimesyon reaksiyonu.

Amidoksimesyon reaksiyon mekanizması şekil 4.3 de gösterilmiştir. Şekil 4.3’de de görüldüğü üzere p(AN-ko-NIPAM) partikülerinin polimer yapısında -NH₂ ve -OH gibi yeni fonksiyonel gruplar oluşturulmuştur. %2 çapraz bağlı 1/1 oranındaki p(AN-ko-NIPAM)’in amidoksimesyondan önce ve sonra FT-IR spektrumları alınmıştır (şekil 4.4).

Çekirdek kabuk yapısındaki p(AN-ko-NIPAM) partiküllere ait FT-IR spektrumunda N-izopropilakrilamide ait karakteristik amid I bandı 1640 cm⁻¹ (C=O, gerilme), amid II bandı 1534 cm⁻¹ (N-H, bükülme) , amid III bandı 1452 cm⁻¹ (C-N, gerilme) ve 3435 cm⁻¹ (N-H gerilme) bandı ile akrilonitrilin 2240 cm⁻¹ deki karakteristik nitril bandı (C≡N gerilme) ile kopolimerik yapının oluştuğu gözlenmiştir (şekil 4.4 (1))

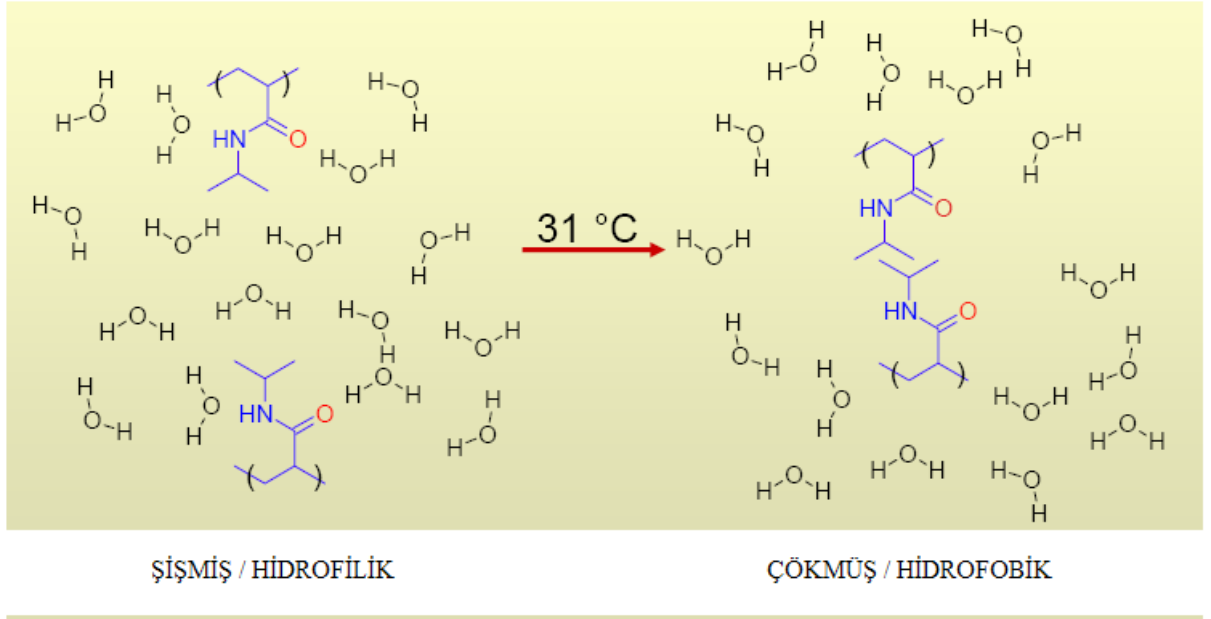
Amidoksim p(AN-ko-NIPAM)’in yapısındaki en bariz değişim AN’in nitril grubuna karşılık gelen 2240 cm⁻¹ deki bandın azalmasıdır. Diğer pikler FT-IR atlası ile onaylandı ve p(AN-ko-NIPAM) ve amidoksim p(AN-ko-NIPAM) in yapısındaki fonksiyonel grupların tutarlı olduğu belirlendi.



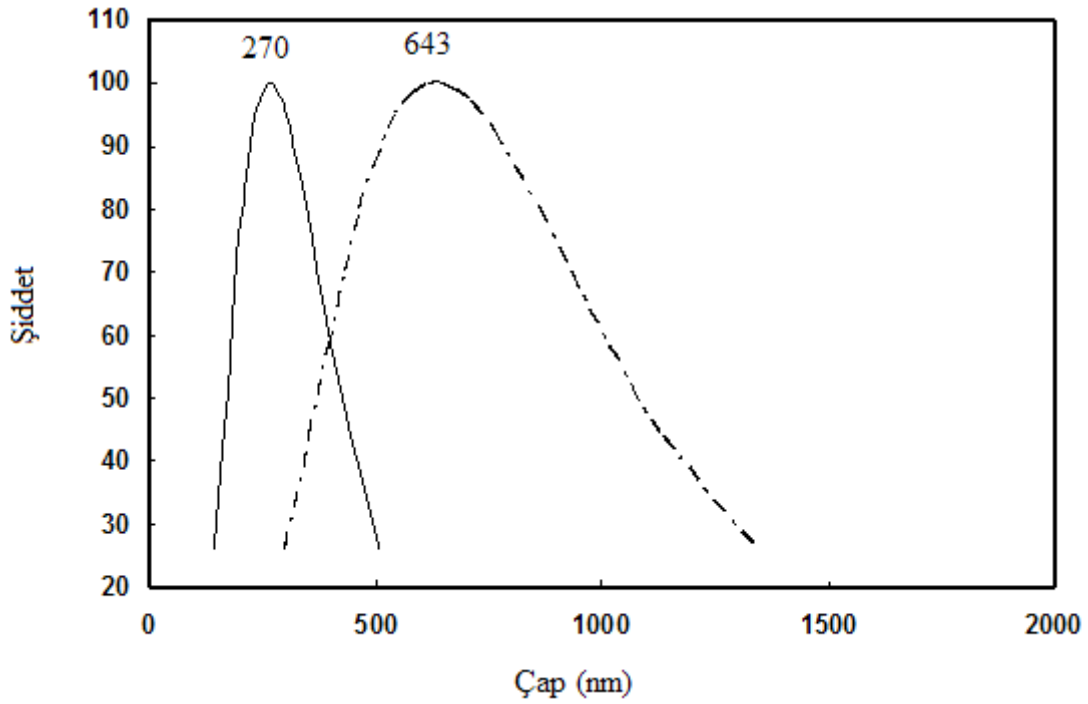
Şekil 4.4. P(AN-ko-NIPAM)'in amidoksimesyondan önce ve sonra FT-IR spektrumları; (1) p(AN-ko-NIPAM) ve (2) amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partikülleri.

4.3. Kopolimerlerin Sıcaklık ve pH Duyarlılıkları

P(NIPAM)'mın alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) literatürde 31°C civarında tanımlanmaktadır (Singh, 2008). Sıcaklığa bağlı tersinir faz geçişi, sulu çözeltilerde hidrofilik yapıdan, hidrofobik yapıya makromoleküler geçişin bir sonucudur (Schild, 1992; Zhang,2008).Bu sıcaklığın altında polimer zincirleri genişlerken polimer suda çözünürken üstünde ise polimer çözünmez. LCST'nın altında polimerdeki amit gruplarıyla su molekülleri arasındaki hidrojen bağlantıları vasıtasıyla meydana gelen uygun geçişler, polimer zincirlerinin çözülmesine yol açar. LCST'nın üstünde hidrojen bağları kırılır ve su molekülleri polimerden atılır, bunun sonucunda polimer çökeltisi oluşur (şekil 4.5).



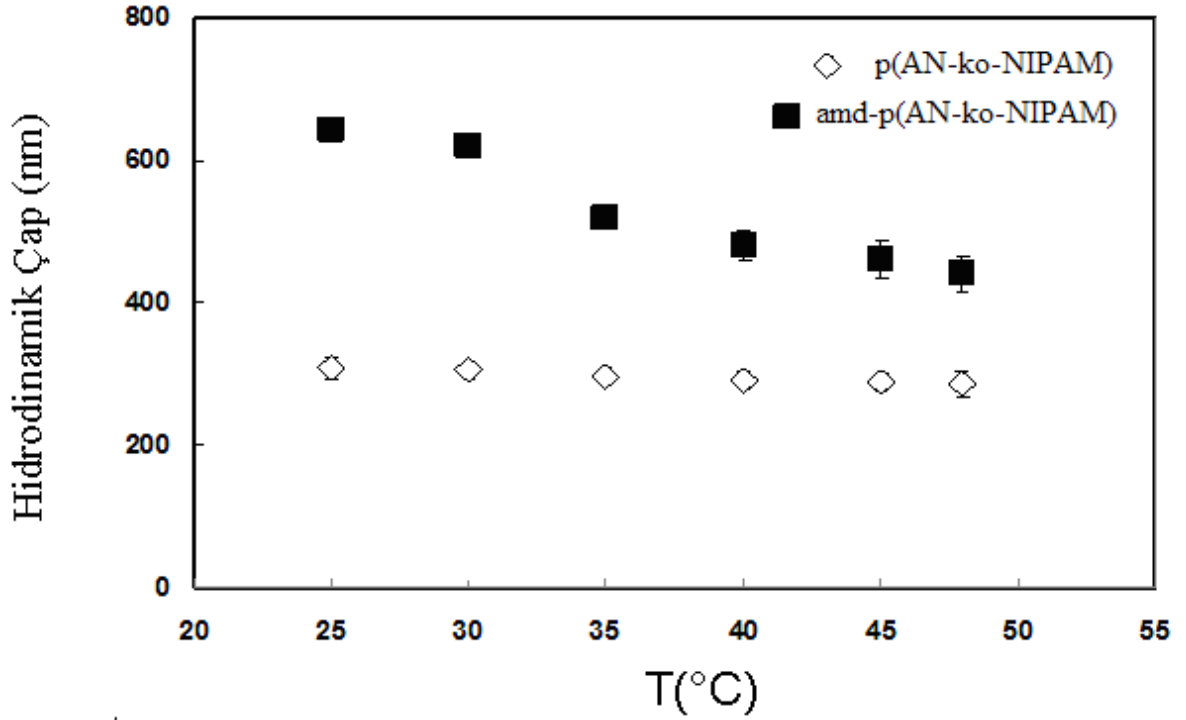
Şekil 4.5. P(NIPAM) için sıcaklığa bağlı tersinir faz geçişi (Lyon, 2010).



Şekil 4.6. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra partikül boy dağılımı.

Partiküller hidrofobik/hidrofilik derecesinin kontrolü için amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulmuştur. Ayrıca amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofiliklik arttığından partiküllerin şişme oranının yaklaşık 2 kattan daha fazla arttığı gözlemlenmiştir. Amidoksimasyon reaksiyonu ile çekirdek neredeyse hidrofilik olmuş ve

p(AN-ko-NIPAM)'in kimyasal yapısındaki hidrofobik nitril gruplarının hidrofilik amidoksim gruplarına dönüşümü ile su moleküllerine daha kolay erişebilmektedir. Şekil 4.6 da p(AN-ko-NIPAM) partiküllerin ortalama hidrodinamik çapı 270 nm ve amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulan partiküllerin çapı ise 643 nm'dir.

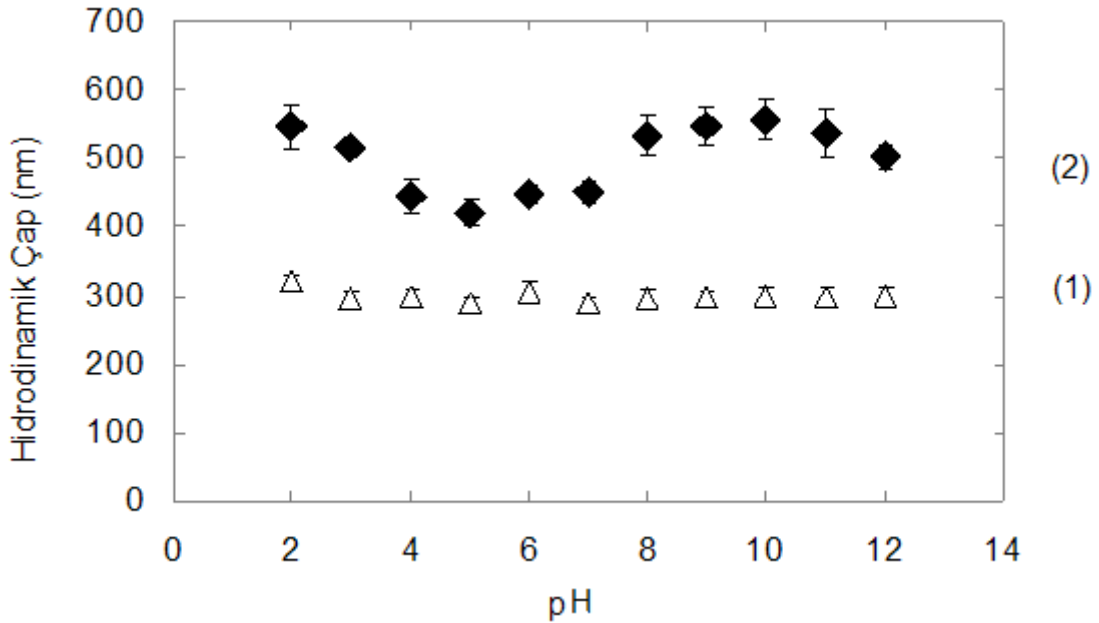


Şekil 4.7. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra partikül boy dağılımının sıcaklıkla değişimi.

Amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra kabuk-çekirdek nanopartiküllerin boyutları hidrodinamik çap sıcaklığın (25-48°C) bir fonksiyonu olarak dinamik ışık saçılımı tekniği ile belirlenmiştir (şekil 4.7). Ölçümler örneğin her sıcaklıkta 5 dk denge ortamında kalması ile alınmıştır. 25 °C de şişmiş halde bulunan 1/1 mol oranında 0,2 ml AN oranındaki amidoksim partiküllerin çapı 643 nm, 48°C de çapı 443 nm'a azalmıştır. Partiküllerin geçiş sıcaklığı, çapın çok hızlı düşüşü, 30-35°C arasındadır. Bunun nedeni, sulu çözeltilerde hidrofilik yapıdan hidrofobik yapıya geçiş sırasında meydana gelen agregat oluşumudur. p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin çapı sıcaklık arttıkça çok az değişme göstermiştir.

p(AN-ko-NIPAM) partikülleri amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofilik / hidrofobik derecesi kontrol edilerek pH'a duyarlı hale getirilmiştir ve kabuk-çekirdek nanopartiküllerin boyutları hidrodinamik çap pH' ın bir fonksiyonu olarak dinamik ışık

saçılımı tekniği ile belirlenmiştir. p(AN-ko-NIPAM) pH duyarlı partiküllerinin ortalama hidrodinamik çapları pH 2-12 aralığında oda sıcaklığında (25°C) incelenmiştir. p(AN-ko-NIPAM) kopolimer partiküllerin ortalama boy değerinin pH ile değişimi Şekil 4.8’de verilmektedir. Buradan görüldüğü üzere % 2 EGDMA ile sentezlenen amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerde ortalama çap değeri bazında açık bir pH duyarlılığı gözlenmektedir. pH değerinin artışı ile pH 2-6 aralığında bariz bir boy değişimi meydana gelmektedir. Bu durum, artan pH ile partikülün protonlama yeteneğindeki azalmaya bağlı olarak, partikül denge şişme oranının söz konusu pH aralığında ani değişiminden kaynaklanmaktadır. pH 6-10 aralığında, artan pH ile partikül yapısındaki oksim gruplarının iyonlaşmasındaki artmaya bağlı olarak partikül çapı tekrar artma göstermiştir. Şekil 4.9 da amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin pH değişimine bağlı partikül zeta potansiyeli alınarak bu sonuçlar desteklenmiştir.

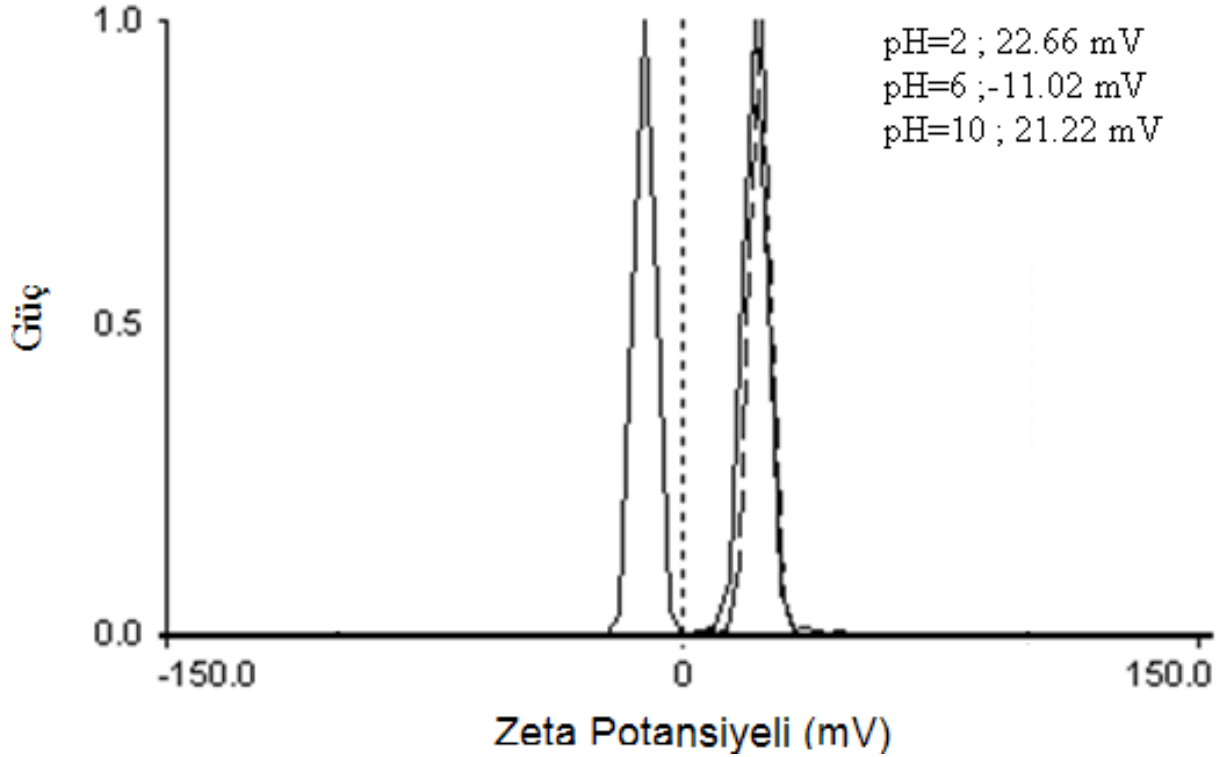


Şekil 4.8. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinde pH değişimine bağlı hidrodinamik çap değişimi, amidoksim p(AN-ko-NIPAM) (2); p(AN-ko-NIPAM) (1).

p(AN-ko-NIPAM) partiküllerde ise pH değişimine bağlı olarak, denge şişme oranında önemli bir değişim oluşmamakta ve böyle önemli bir boy değişimi meydana gelmemektedir.

Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) pH duyarlı partiküllerinin ortalama yüzey yükleri pH 2, 6 ve 10 da oda sıcaklığında (25°C) incelenmiştir. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM)

kopolimer partiküllerin ortalama yüzey yükleri değerinin pH ile değişimi Şekil 4.9'de verilmektedir. Buradan da görüldüğü üzere amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerde yüzey yük değeri bazında açık bir pH duyarlılığı gözlenmektedir. Partikül yapısında yeni amidoksim grupların oluşması ile pH 2 de amin grupları protonlanmaktadır. pH 6'da oksim gruplarının iyonlaşması ile partikül yükü negatif olmaktadır ve yine pH'ın artması ile partiküller pozitif yüklenmektedir.



Şekil 4.9. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinde pH değişimine bağlı partikül zeta potansiyeli.

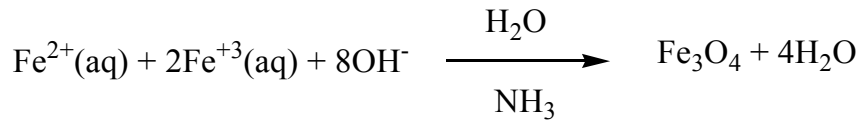
4.4. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Kopolimerleri

Akıllı malzemeler çevreden gelen uyarılara özelliklerini veya şeklini değiştirerek cevap veren malzemeler olarak tanımlayabiliriz. Ancak bir anlamda tüm malzemelerin belli bir derece akıllılığı sözkonusudur. Örneğin ısıtıldıklarında genişleyebilir veya daha kolay işlenebilir ve bazılarının ısıtılması ile de iletkenlikleri artabilir. Ancak malzemeyi gerçekten akıllı yapan bu tip değişimlerin malzemenin dizaynı ile ortaya çıkmasıdır. Çevreden gelen bir uyarıya hemen tüm malzemeler tepki vermezken sadece onlar tepki verirler, tepki boyutları çok fazladır, ve tepkileri çevreden gelen uyarının boyutlarına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin ısıtıldıklarında hacimlerini yüzlerce misli değiştirebilir (Okay, 2003).

Değişik kabuk kalınlığı ve çekirdek boyutunda sentezlenen p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerini dahada akıllı hale getirilmek için manyetik özellik kazandırılarak manyetik alan sayesinde istenilen hedefe yöneltilerek etken madde salımında kullanılabilirliği incelenmiştir. Hidrofilikliği artırılmış yeterince amidoksim grupları içeren nanopartiküllerin demir ve kobalt iyonlarını ve her ikisinde karışımın absorpsiyonunu takiben uygun bir indirgeyici ile bu iyonların metalik hallerine dönüştürülerek manyetik alan duyarlı hale getirilebilirler. Manyetik özelliğe sahip hidrojel nanopartiküller ile iki hedef amaçlanmıştır. Birincisinde, sentezlenen partiküllerin boyutları yeterince küçük olduklarından dolaşım sistemlerinde kolaylıkla hareket edebilirler. Dolayısı ile terapik madde yüklenmiş ve manyetik alan duyarlı, akıllı bir nanohidrojel vücutta istenilen bir bölgeye teorik olarak yönlendirilebilir. İkicisi ise hipertermi denilen bir tedavi yönteminde de bu tip partiküllerden yararlanmaktır. Hipertermi bazı organ ve doku sıcaklığını kanser tedavisi için 41-46°C sıcaklığa çıkararak bu sıcaklıkta hastalıklı hücreler veya dokular yok edilebilir. Bu araştırma ile hem hipertermi hemde ilaç tedavi imkanları aynı anda önerebilmek mümkündür bu da hastalıklı insanların yaşam kalitesini yükseltmek açısından çok önemli olabilir (Kim ve ark., 2009).

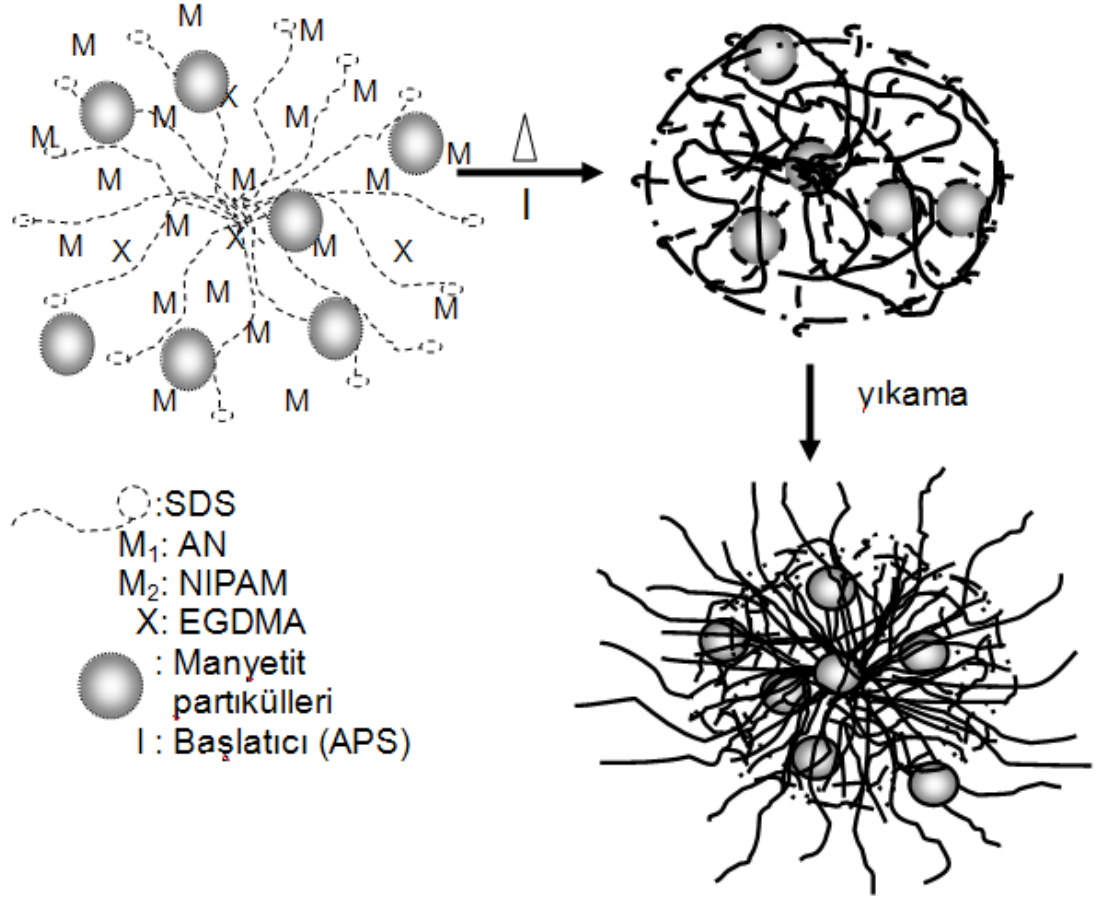
Manyetit (Fe_3O_4) ve maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) en genel ve en çok araştırılan demir oksitlerdir. Manyetit ve maghemit aynı fiziksel özelliklere ve kristal yapısına sahiptir. Her ikisinde ferrimanyetik özellik gösterir. Fakat maghemit daha düşük doyumluk mıknatıslığına sahiptir. Bunların manyetik cevapları alt örgü etkileşimleri nedeniyle değişmektedir. Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) sadece Fe^{3+} iyonlarından oluşmaktadır. Manyetit ise ($\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$), 1:2 molar oranında Fe^{3+} ve Fe^{2+} iyonlarından oluşmaktadır.

Manyetit (Fe_3O_4) oluşum reaksiyonu aşağıdaki gibidir:



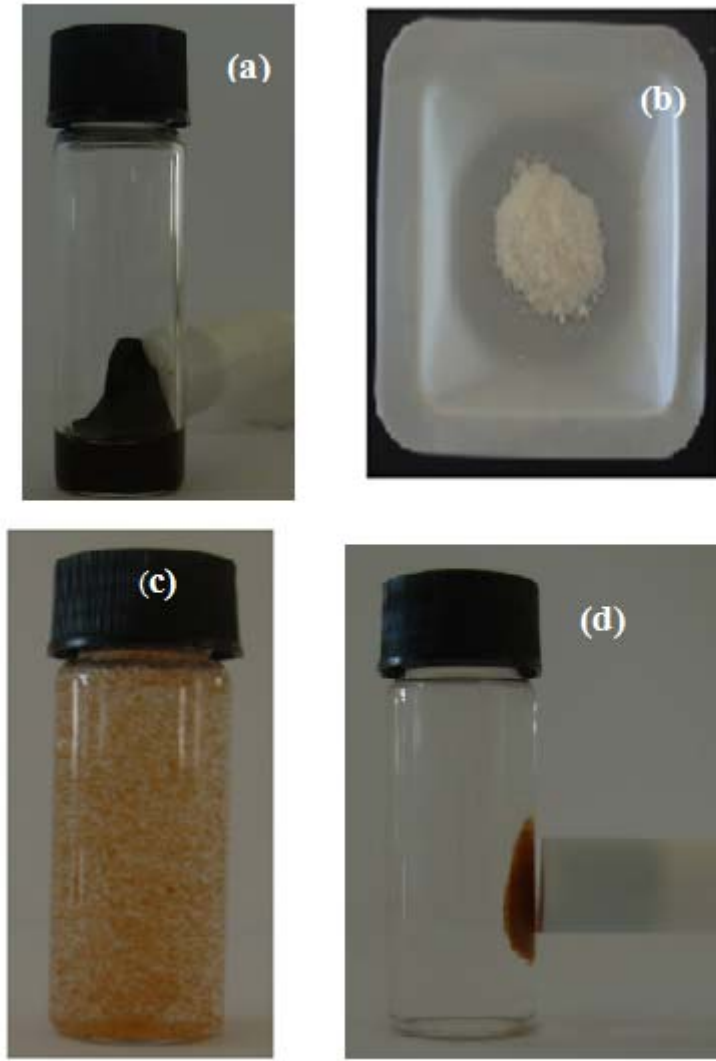
Polimerizasyon sırasında manyetitin polimer partiküllerinin içine katılması genellikle manyetik kompozit olarak adlandırılır. Biz bu çalışmada manyetit (Fe_3O_4) nanopartiküllerini bazik ortamda kimyasal çöktürme metodu ile hazırladık (Liu ve ark., 2004) ve manyetit nanopartiküllerini 75°C de AN-NIPAM-EGDMA monomerlerinin ve yüzey aktif maddenin oluşturduğu emülsiyona ilave ettik. Bu partiküllerin çekirdek kabuk yapısı merkezinde çekirdek olarak AN ve manyetit, kabuğunda NIPAM kabuk

içermektedir. Şekil 4.10 da kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi bulunmaktadır.



Şekil 4.10. Kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi.

Sentezlenmiş olan kompozit p(AN-ko-NIPAM) ve p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin dijital fotoğrafları çekilmiştir (şekil 4.11). Manyetit nanopartikülleri (Fe₃O₄) (a), p(AN-ko-NIPAM) nanopartikülleri (b), distile su içerisinde süspanse olmuş kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin manyetik alandan önce (c) ve sonraki (d) fotoğrafları şekil 4.11 de verilmiştir.

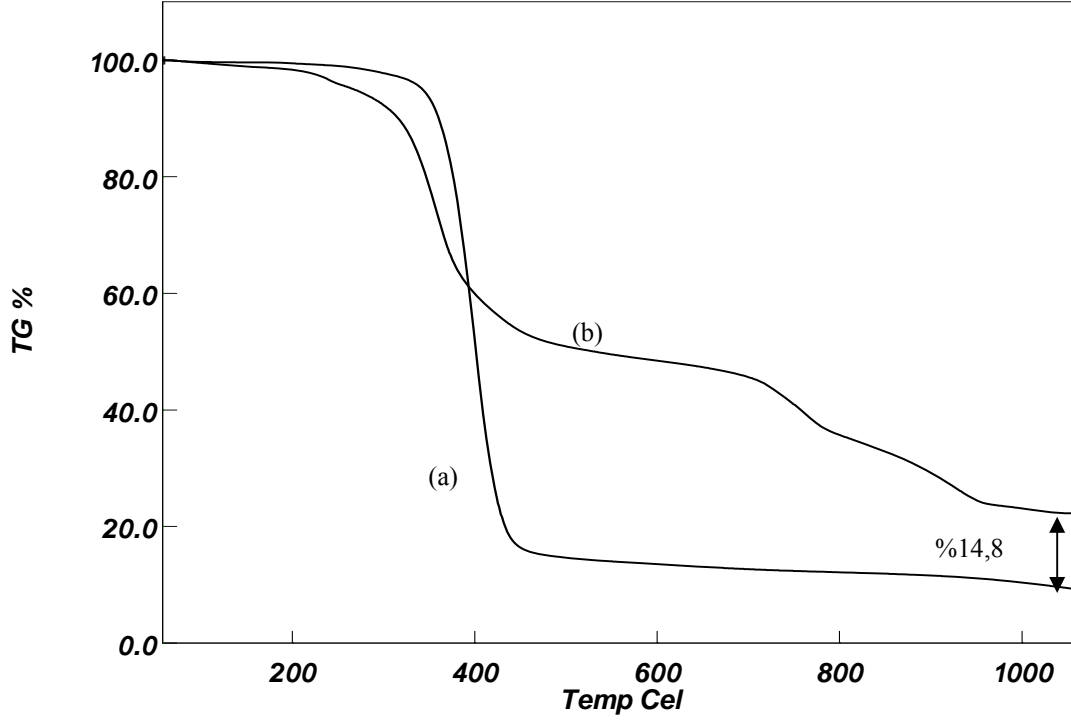


Şekil 4.11. P(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin dijital fotoğrafları. Manyetit nanopartikülleri (Fe_3O_4) (a), p(AN-ko-NIPAM) nanopartikülleri (b), distile su içerisinde süspanse olmuş kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin manyetik alandan önce (c) ve sonraki (d) fotoğrafları.

4.5. Manyetik p(AN-ko-NIPAM) Kopolimerlerinin Termal Analizi

Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin ve kompozit-manyetik-amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin termal özelliklerinin belirlenmesi için “termogravimetrik analiz (TG)” kullanılmıştır. Analiz için örnek N_2 (azot) atmosferinde $10^\circ C/dk$ ısıtma hızında $1100^\circ C$ 'ye kadar ısıtılmış ve bu ısıtma sırasında polimerin kütle kayıplarının incelenmiştir. Kopolimerlere ait TGA termogramı şekil 4.12 de verilmektedir. Buradaki TGA termogramında görüldüğü gibi amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerin de sıcaklığa bağlı kütle kaybı yani ısıl bozunma $\sim 293^\circ C$ de başlamıştır ve tek basamakta

gerçekleşmiştir. $\sim 493^{\circ}\text{C}$ de ısıl bozunma sonlanmıştır ve maksimum bozunma sıcaklığı 368°C 'dir. Kompozit-manyetik-amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimeri 3 farklı basamakta bozunmaya uğramıştır. İlk bozunma $\sim 207^{\circ}\text{C}$ de başlamış ve $\sim 530^{\circ}\text{C}$ de bitmiştir. İkinci bozunma $\sim 611-794^{\circ}\text{C}$ de ve üçüncü bozunma $\sim 808-983^{\circ}\text{C}$ ısıl bozunmaya uğramıştır. TG analiz sonucunda kompozit partiküllerin $\sim \% 15$ değerinde demir partikülleri içerdiği bulunmuştur.



Şekil 4.12. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin (a) ve kompozit-manyetik-amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin (b) termogravimetrik analizi.

4.6. İlaç Salım Çalışmaları

Biz bu çalışmada ısı duyarlı nanopartikül NIPAM'ın benzersiz akıllı özelliklerinden dolayı potansiyel ilaç taşıyıcısı olarak kullandık. NIPAM bazlı nanopartiküller ilaç taşıyıcısı olarak kullanıldığından beri salınan ilaç miktarı önemli ölçüde ilacın iyileştiricisi etkisinin geliştirilmesi ve/veya yan etkilerinin giderilmesi bakımından dış sıcaklık değişimleri ile kontrol edilebilir.

Manyetik nanopartiküller manyetik alan etkisi ile biyolojik sistemlerde hedefe yönlendirilebilme potansiyeli vardır. Bu yönlendirme sayesinde istenilen hedefe ilaç saldırılabilir.

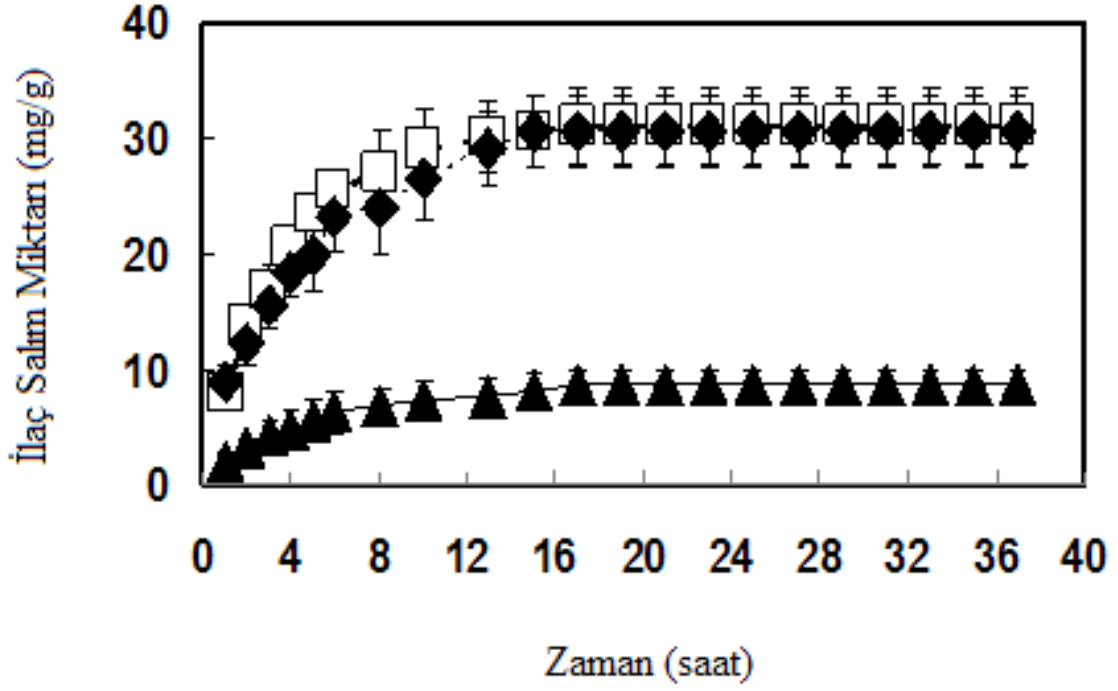
Amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofiliği artırılan p(AN-ko-NIPAM) partiküllere, hedef bölge yönlendirilebilen manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllere ve p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine model ilaç olarak suda çözünebilir verapamil hidroklorür ilacı yüklenerek etken madde salınım davranışları incelenmiştir.. Verapamil hipertansiyon, göğüs anjini, kardiyak aritmi tedavisinde kullanılan bir fenilalkilamin türevi kalsiyum kanal blokeridir.

Verapamil hidroklorür, p(AN-ko-NIPAM), manyetik p(AN-ko-NIPAM), amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine ilaç salınım davranışlarını gözlemek için model ilaç olarak kullanılmıştır. Ağırlığı (50 mg) bilinen tüm numuneler, suda hazırlanmış 40 ml verapamil hidroklorür (375 ppm) çözeltisinde bir gün boyunca oda şartlarında 100 rpm karıştırma hızında yüklenmiştir.

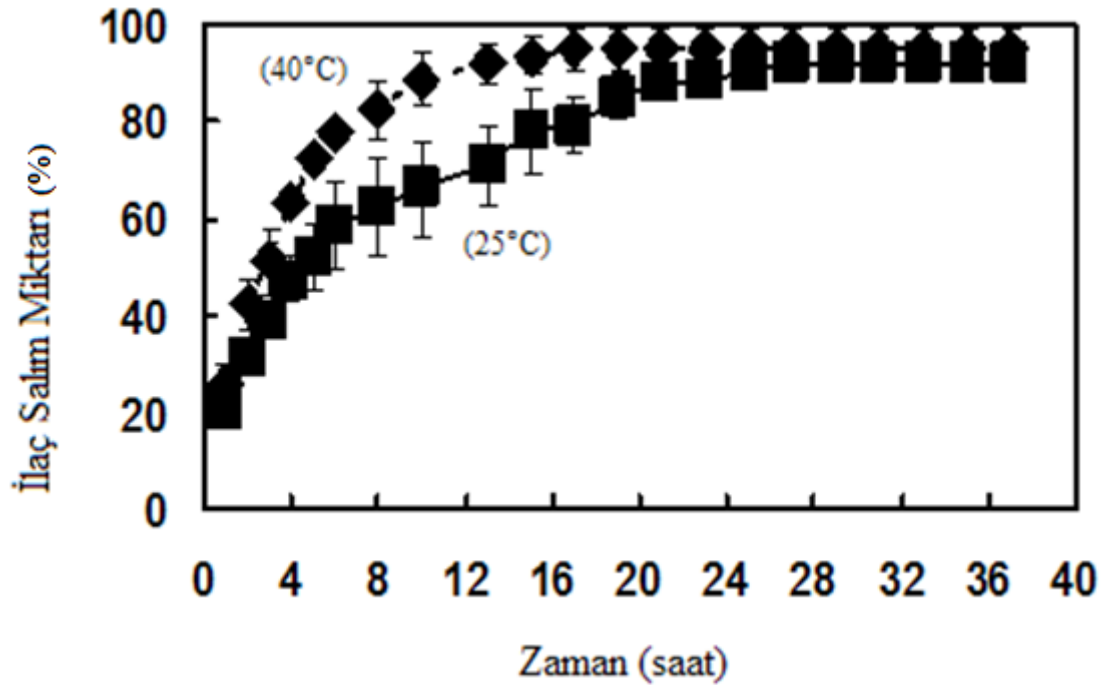
İlaç yüklü p(AN-ko-NIPAM) bazlı polimer partiküllerinin salınımı dializ membranda 100 ml fosfat tampon çözeltisi (PBS) (pH:7,4) içerisinde iki farklı sıcaklıkta, oda sıcaklığında (~25°C) ve 40°C (> LCST: p(NIPAM)'in en düşük kritik çözelti sıcaklığı) de, ve 100 rpm karıştırma hızında in vitro olarak 275 nm dalgaboyunda UV/Vis spektrofotometre ile takip edilmiştir.

Amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofiliği artırılmış p(AN-ko-NIPAM) partikülleri p(AN-ko-NIPAM) partiküllerine göre daha fazla ilaç yüklemiştir. Bu şekil 4.13'den de açıkça görülebilmektedir. Şekil 4.13'de 40°C'de (1) p(AN-ko-NIPAM), (2) manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve (3) amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (mg/g) in vitro ilaç salım grafiği verilmiştir.

Manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (mg/g) in vitro ilaç salım profilleri gösterilmektedir. Grafikte ilaç salımı ilk 6 saatte çok hızlı gerçekleşmektedir. Daha sonra salım hızı yavaşlamıştır ve salım 17 saatte dengeye ulaşmıştır. 25°C de 40°C'ye göre salım hızı daha yavaştır ve yaklaşık 24 saat sonra dengeye ulaşmıştır (şekil 4.14).



Şekil 4.13. 40°C'de (1) p(AN-ko-NIPAM), (2) manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve (3) amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (mg/g) in vitro ilaç salım profilleri.



Şekil 4.14. 25°C ve 40°C de manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (%) in vitro ilaç salım profilleri.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Değişik morfolojide ve farklı çekirdek kabuk yapısındaki p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin sentezinin ve karakterizasyonunun gerçekleştirildiği, elde edilen partiküllerin kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanımlarının incelendiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda sırasıyla sunulmuştur.

- Mikroemülsiyon polimerizasyon yöntemi ile sıcaklık duyarlı p(akrilonitril-ko-N-izopropilakrilamid) p(AN-ko-NIPAM) kabuk çekirdek yapısındaki partikülleri etilen glikol dimetilakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcı varlığında ve amonyum persülfat (APS) başlatıcısı ile 75°C’de tek basamakta sentezlenmiştir.
- P(AN-ko-NIPAM) partikülleri iki farklı yüzey aktif madde ortamında sentezlenmiştir. Partikül çapı 205 nm 0,01 M CTAB (katyonik yüzey aktif madde) ve 0,1 M SDS (anyonik yüzey aktif madde) içerisinde ise 270 nm’dir. Bu sonuç katyonik yüzey aktif madde ile sentezlenen nanopartikül süspansiyonunun daha kararlı olduğunu göstermektedir.
- Reaksiyon süresi arttıkça partiküllerin hidrodinamik çapları da artmaktadır. Bu yüzden biz reaksiyonun tamamlanması için yeterli sürenin 8 saat olduğuna karar verdik. Aynı zamanda besleme miktarları arttıkça partikül çaplarının da artmış olduğu bulunmuştur. Besleme miktarı daha fazla arttıkça jelleşme görülmüştür.
- Partiküllerin hidrofiliğini arttırmak için, amidoksimasyon reaksiyonu ile hidrofobik çekirdek monomer, AN amidoksim gruplara dönüştürüldü. Amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra alınan FT-IR spektrumları ile dönüşümün gerçekleştiği görülmüştür.
- Amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra kabuk-çekirdek nanopartiküllerin boyutları hidrodinamik çap sıcaklığın (25-48°C) bir fonksiyonu olarak dinamik ışık saçılımı tekniği ile belirlendi ve sıcaklık arttıkça partikül boyutunun azaldığı görülmüştür.
- Amidoksimasyon reaksiyonuna tabi tutulan partiküllerin boyutları hidrodinamik çap pH 2-12 aralığında dinamik ışık saçılımı tekniği ile belirlendi ve artan pH ile partikülün protonlama yeteneğindeki azalmaya bağlı olarak, pH 2-6 arasında partikül boyutunun azaldığı ve pH 6-10 arasında oksim gruplarının iyonlaşması ile

partikül boyutunun arttığı görülmüştür. pH 10'dan arttıkça yine partikül boyutun tekrar azalmıştır.

- Oda sıcaklığında Fe₃O₄ nanomanyetik partikülleri bazik ortamda kimyasal çöktürme metodu ile demir oksit nanopartikülleri sentezlenmiştir.
- Sentezlenen manyetit partikülleri amonyum persülfat başlatıcı varlığında anyonik yüzey aktif madde ortamında mikroemülsiyon polimerizasyonu yöntemi kullanılarak AN/NIPAM kopolimer yapısı ile kaplanmış ve polimerik kompozit manyetik nanopartiküller elde edilmiştir.
- Kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) partiküllerin TG analiz sonucunda yaklaşık % 15 değerinde demir partikülleri içerdiği bulunmuştur.
- Kalsiyum kanal blokeri, verapamil, p(AN-ko-NIPAM), amidoksime p(AN-ko-NIPAM) ve kompozit p(AN-ko-NIPAM) partikül sistemleri için fosfat tampon çözeltisi (PBS) içerisinde iki farklı sıcaklıkta oda sıcaklığında (~25°C) ve 40°C (> LCST: p(NIPAM)'in en düşük kritik çözelti sıcaklığı) de in vitro ilaç salım sistemleri için kullanılmıştır. Grafikte ilaç salımı ilk 6 saatte çok hızlı gerçekleşmektedir. Daha sonra salım hızı yavaşlamıştır ve salım 17 saatte dengeye ulaşmıştır. 25°C de 40°C' ye göre salım hızı daha yavaştır ve yaklaşık 24 saat sonra dengeye ulaşmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre; tez kapsamında hazırlanan p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin ilaç etken maddesi, protein gibi biyoetken maddelerin tutuklanması ve salınımı çalışmalarında kullanılabileceği belirlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenen partiküllerin tarım, çevre, biyotıp ve biyoteknoloji gibi alanlarda uygulanabileceği önerilebilir.

KAYNAKLAR

- Andersson M., Axelsson A. ve Zacchi G., 1998. Swelling Kinetics of Poly(N-Isopropylacrylamide) Gel. *J. Control. Release*, 50: 273-281.
- Anonim 1. (20 Mayıs 2010) http://taner.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/polimerizasyon/radikal_zincir_polimerizasyon.html
- Anonim 2. (26 Mayıs 2010). w3.balikesir.edu.tr/~ozkan/ads/adsorpsiyon12.pps; zetaiçin
- Anonim 3. (27 Mayıs 2010). www.bic.com/90plus.html
- Anonim 4. (27 Mayıs 2010). www.terralab.com.tr
- Anonim 5. (27 Mayıs 2010). www.malvern.com/common/downloads/campaign/MRK656-01.pdf
- Aoki T., Nagao Y., Sanui K., Ogata N., Kikuchi A., Sakurai Y., Kataoka K. ve Okano T., 1996. Glucose-Sensitive Lower Critical Solution Temperature Changes of Copolymers Composed of N-Isopropylacrylamide and Phenylboronic Acid Moieties. *Polym. J.*, 28, (4): 371-343.
- Ayhan H., 2002. Hidrojeller. *Bilim ve Teknik, Yeni Ufuklara*. Temmuz 2002, 8.
- Bajpai A.K. ve Shrivastava M.J., 2002. Evaluation of The Water Sorption and Controlled Release Potential of Binary Polymeric Beads of Starch and Alginate Loaded with Potassium Nitrate as an Agrochemical. *Macromol. Sci.*, 39: 667-692.
- Bangs L. B., 1987. *Uniform Latex Particles* (3 rd ed.). Seradyn Inc., Seragen Diagnostics, Inc., Indianapolis, ABD. 11-16.
- Basan H., İmren D. ve Gümüşderelioglu M., 2001. pH-Sensitive Hydrogels Applications in Controlled Drug Delivery Systems. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 26: 81-92.
- Blake D.A., Şahiner N., John V.T., Clinton A.D., Galler K.E., Walsh M., Arosemena A. Johnson P. ve Ayyala R., 2006. Inhibition of Cell Proliferation by Mitomycin C Incorporated into P(HEMA) Hydrogels. *J. Glaucoma*, 15 (4): 291-298.
- Brahim S., Narinesingh D. ve Guiseppi A.E., 2002. Kinetics of Glucose Oxidase Immobilized in p(HEMA)-Hydrogel Microspheres in a Packed-Bed Bioreactor. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 18 (1-3): 69-80.

- Brazel C.S., 2009. Magneto-thermally-Responsive Nanomaterials: Combining Magnetic Nanostructures and Thermally-Sensitive Polymers for Triggered Drug Release. *Pharma. Res.*, 26 (3): 644-656.
- Bridsted H. ve Kopecek J., 1992. *pH Sensitive Gels and Polyelectrolyte Gels*. ACS Symposium Series 480.
- Bromberg L. ve Levin G., 1996. Ion-Selective Gel That is Sensitive to Temperature, pH, and Redox Reactions. *Macromol. Rapid. Commun.* 17: 169–172.
- Buchholz F.L. ve Graham A.T., 1998. *Modern Super-Absorbent Polymer Technology*. Wiley-VCH, New York. 167–221.
- De Rossi D., Kajiwara K., Osada Y. ve Yamauchi, A., 1991. *Polymer Gels*. Plenum Press, New York and London. 345 p.
- Duman, S.S. ve Şenel, S., 2004. Kitosan ve Veteriner Alandaki Uygulamaları. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 10: 62-72.
- Emik S., 2003. Uyarıya Duyarlı Hidrojeller. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 31-32.
- Erbil C., Aras S. ve Uyanık N., 1999. Investigation of The Effect of Type and Concentration of Ionizable Comonomer on The Collapse Behaviour of N-isopropylacrylamide Copolymers Gels in Water. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 37: 1847-1855.
- Fang J., Chen J., Leu Y. ve Hu J., 2008. Temperature-Sensitive Hydrogels Composed of Chitosan and Hyaluronic Acid as Injectable Carriers For Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68 (3), 626-636.
- Ge H., Ding Y., Ma C. ve Zhang G., 2006. Temperature-Controlled Release of Diols from N-Isopropylacrylamide-co-Acrylamidophenylboronic Acid Microgels. *J. Phys. Chem. B*, 110:20635–9.
- Glass J.E., 1989. *Advanced in Chemistry Series* , Polymers in Aqueous Media, Oxford University.
- Gupta P., Vermani K. ve Garg S., 2002. Hydrogels: from Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery. *Drug Delivery Today*, 7: 569-579.

- Harland R.S. ve Prud'homme R.K., 1992. *Polyelectrolyte Gels, Properties, Preparation and Applications*. American Chemical Society, Washington. 08412-2176-6.
- Hernandez R. ve Mijangos C., 2009. In Situ Synthesis of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles in Thermally Responsive Alginate-Poly(N-Isopropylacrylamide) Semi-Interpenetrating Polymer Networks. *Macromol. Rapid Commun.*, 30: 176-181.
- Hirokawa Y., Tanaka T. ve Matsuo S.E., 1984. Volume Phase Transition in a Nonionic Gel. *J. Chem. Phys.*, 85: 6379-6380.
- Hoffman A.S., 1995. Intelligent Polymers in Medicine and Biotechnology. *Artif. Organs*, 19: 458-467.
- Hoffman A.S., 1987. Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics. *J. Control. Release*, 6; 297-305.
- Hoffman A.S., Afrassiabi A. ve Dong L.C., 1986. Thermally Reversible Hydrogels: II. Delivery and Selective Removal of Substances from Aqueous Solutions. *J. Control. Release*, 4: 213-222.
- Hoffman A.S., 2000. Bioconjugates of Intelligent Polymers and Recognition Proteins for Use in Diagnostics and Affinity Separations. *Clinical Chemistry*, 46 (9): 1478-1486.
- Hsieh D.S.T., Langer R. ve Folkman J., 1981. Magnetic Modulation of Release of Macromolecules From Polymers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1863-1867.
- Huang G. ve Hu Z., 2007. Phase Behavior and Stabilization of Microgel Arrays. *Macromolecules*, 40: 3749-3756.
- Jeong B. ve Gutawska A., 2002. Lessons From Nature: Stimuli Responsive Polymers and Their Biomedical Applications. *Trends in Biotechnology*, 20 (7): 305-311.
- Kwok A.Y., Qiao G.G. ve Solomon D.H., 2004. Synthetic Hydrogels 3. Solvent Effects on Poly(2-Hydroxyethyl methacrylate) Networks. *Polymer*, 45: 4017-4027.
- Kim D.H., Rozhkova E.A., Rajh T., Bader S.D. ve Novosad V., 2009. Thermoresponsive Magnetic Micelles for Simultaneous Magnetic Hyperthermia and Drug Delivery. *Nanotech Conference & Expo, Technical Proceedings - Nanotechnology: Life Sciences, Medicine, Diagnostics, Bio Materials and Composites 2*: 294-297.

- Lazarus J. ve Cooper J., 1961. Absorption, Testing, and Clinical Evaluation of Oral Prolonged-Action Drugs. *J. Pharm. Sci.*, 50: 715-725.
- Liu X., Ma Z., Xing J. ve Liu H., 2004. Preparation and Characterization of Amino Silane Modified Superparamagnetic Silica Nanospheres. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 270: 1–6.
- Lou L., Kato M. , Tsuruta T., Kataoka K. ve Nagasaki Y., 2000. Stimuli-sensitive polymer gels that stiffen upon swelling. *Macromolecules*, 33: 4992-4994.
- Lovell P.A. ve El-Aasser M.S., 1997. *Emulsion Polymerization and Emulsion Polymer*. John Wiley and Sons, Chichester. 826 p.
- Lübbe A.S., Alexiou C., ve Bergemann C., 2001. Clinical Applications of Magnetic Drug Targeting. *J. Surgical Research*, 95: 200–206.
- Lyon A. ve Jones C., 2003. Shell Restricted Swelling and Core Compression in Poly(N-Isopropylacrylamide) Core-Shell Microgels. *Macromolecules*, 36:1988-1993.
- Lyon A., 2010. (25 Mayıs 2010). *Smart Nanoparticles Stimuli Sensitive Hydrogel*. nanoparticles.org/pdf/40-Lyon.pdf.
- Makino K., Hiyoshi J. ve Ohshima H., 2000. Kinetics of Swelling and Shrinking of Poly (N-Isopropylacrylamide) Hydrogels at Different Temperatures. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 19: 197-204.
- Milašinović N., Krušić M. K., Knežević-Jugović Z. ve Jovanka F., 2010. Hydrogels of N-isopropylacrylamide Copolymers with Controlled Release of a Model Protein. *International Journal of Pharmaceutics*, 383: 53-61.
- Okay G., Aralık 2003. Polimerik Malzemelerin Bugünü ve Yarını. 10 Haziran 2010, [http://www.itu.edu.tr/okay/Davetli okay.pdf](http://www.itu.edu.tr/okay/Davetli_okay.pdf).
- Özcan İ. ve Özer Ö., 10 Ekim 2009. Geleceğin Polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler. 10 Haziran 2010, <http://www.tfd-kfcg.org>.
- Pelton R., 2000. Temperature-Sensitive Aqueous Microgels. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 85: 1-33.
- Peppas N.A., 1987. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* (vol. 1), Crc Press. Boca Raton, Florida. 180 p.

- Petrovic S.C., Zhang W. ve Ciszowska M., 2000. Preparation and Characterization of Thermoresponsive Poly(N-Isopropylacrylamide-co-Acrylic Acid) Hydrogels: Studies With Electroactive Probes. *Anal. Chem.*,72: 3449-3454.
- Ramanujan R.V., Ang K.L. ve Venkatraman, 2009. Magnet-PNIPA Hydrogels for Bioengineering Applications. *J. Mater. Sci*, 44: 1381-1387.
- Rosen M.R., Wit A.L. ve Hoffman B.F., 1975. Electrophysiology and Pharmacology of Cardiac Arrhythmias. VI. Cardiac Effects of Verapamil. *Am. Heart J*, 89: 665-673.
- Şahiner N., 2007. Hydrogel nanonetworks with functional core-shell structure. *European Polymer Journal*, 43(5): 1709-1717.
- Şahiner N., 2008. Hydrogels of Versatile Size and Architecture for Effective Environmental Applications. *Turk. J Chem.*, 32: 113 – 123.
- Şahiner N., Alb A.M., Graves R., Mandal T., McPherson G.L., Reed W.F. ve John V.T., 2007. Core-shell nanohydrogel structures as tunable delivery systems. *Polymer*, 48 (3): 704-711.
- Sannino A., Esposito A., Nicolais L., Del Nobile M.A., Giovane A., Balestrieri C., Esposito R. ve Agresti M., 2000. Cellulose-Based Hydrogels as Body Water Retainers. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 11: 247-253.
- Saunders R.B., Laajam N., Daly E., Teow S., Hu X. ve Stepto R., 2009. Microgels: From Responsive Polymer Colloids to Biomaterials. *Advances in Colloid and Interface Science*, 147: 251-262.
- Schild H.G., 1992. Poly(N-Isopropylacrylamide): Experiment, Theory and Application. *Prog. Polym. Sci.*, 17: 163-249.
- Serpe M.J., Yarmey K.A, Nolan C.M. ve Lyon L.A., 2005. Doxorubicin Uptake and Release from Microgel Thin Films. *Biomacromolecules*, 6: 408–413.
- Singh N. ve Lyon A., 2008. Synthesis of Multifunctional Nanogels using a Protected Macromonomer Approach. *Colloid Poly. Sci.*, 286: 1061-1069.
- Tanaka T., 1986. Kinetics of Phase Transition in Polymer Gels. *Physica*, 140A: 261-268.
- Tian Q., Zhao X., Tang X. ve Zhang, Y., 2003. Hydrophobic Association and Temperature and pH Sensitivity of Hydrophobically Modified

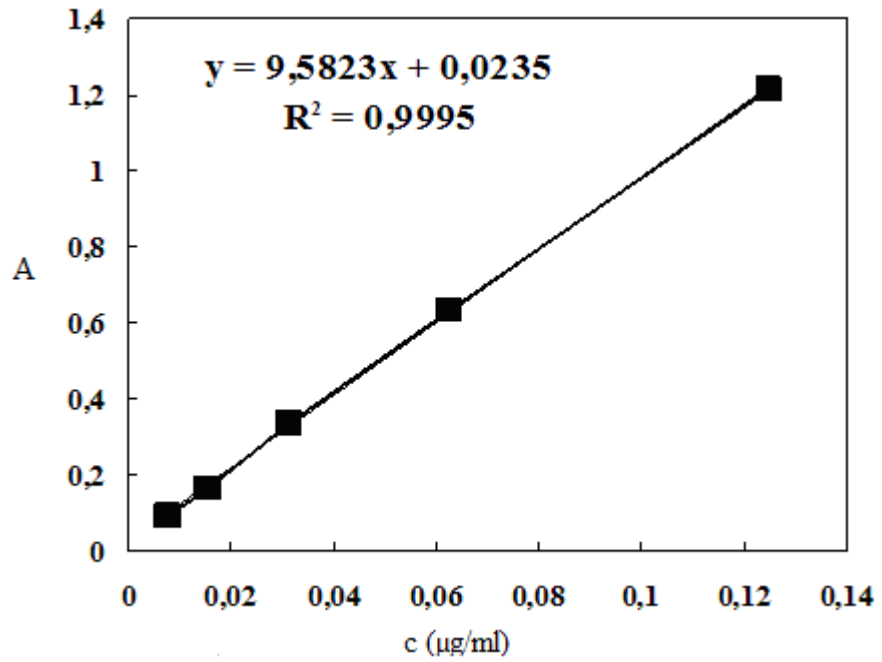
- Poly(Nisopropylacrylamide/Acrylic Acid) Gels, *Journal of Applied Polymer Science*, 87: 2406-2413.
- Tuncel A. ve Çiçek H., 1997. *Uniform Latex Particles*. Handbook of Engineering Polymeric Materials. Marcel-Dekker, New York. 189 p.
- Wang C., Wang J., Gao W., Jiao J., Feng H., Liu X. ve Liuping C., 2010. One-pot Preparation of Thermoresponsive Silica-Poly(N-isopropylacrylamide) Nanocomposite Particles in Supercritical Carbon Dioxide. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1 (1): 141-148.
- Young D.Y. ve Young C.B., 1998. Volume-Phase Transition of Submicron-Sized N-Isopropylacrylamide/N-Tert-Butylacrylamide Particles By Photon Correlation Spectroscopy. *Journal of Applied Polymer Science*, 67: 2087-2092.
- Young H.L., Dunkjoon K. ve Lee D.S., 1997. Drug Releasing Characteristics of Thermo- and pH-Sensitive Interpenetrating Polymer Networks Based on Poly(Nisopropylacrylamide). *Journal of Applied Polymer Science*, 64: 2647-2655.
- Yu E., Kramarenko A. ve Khoklov A.R., 1997. Collapse of Polyelectrolyte Macromolecules Revisited. *Macromolecules*, 30: 3383-3388.
- Zhang J.T., Liu X.L., Fahr A. ve Jandt K.D., 2008. A New Strategy to Prepare Temperature-Sensitive Poly(N-Isopropylacrylamide) Microgels. *Colloid Poly. Sci.*, 286: 1209-1213.

EKLER LİSTESİ

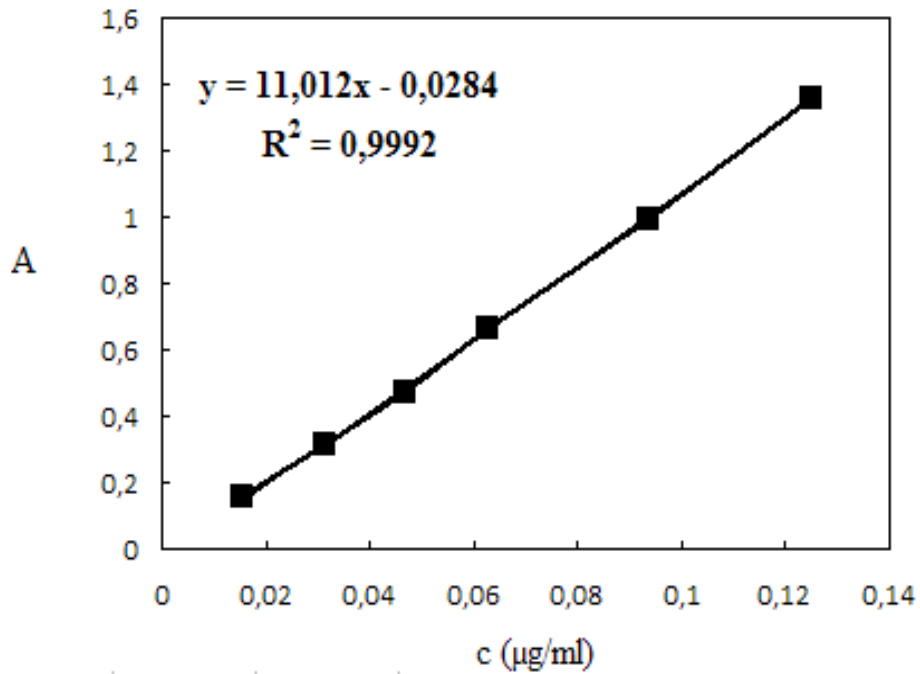
Sayfa

Ek 1. Verapamil hidroklorürün PBS çözeltisindeki kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi.	II
Ek 2. Verapamil hidroklorürün sudaki kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi.	II
Ek 3. P(AN-ko-NIPAM) partikül boy dağılım grafiği.	III
Ek 4. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partikül boy dağılım grafiği.....	IV

EKLER

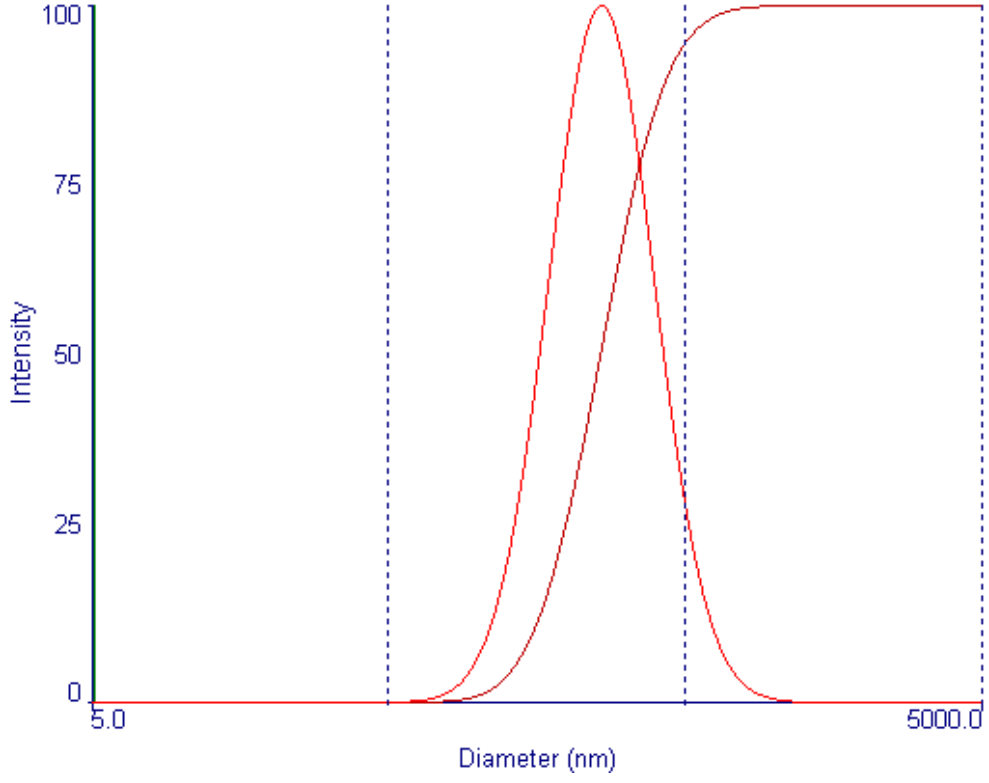


Ek 1. Verapamil hidroklorürün PBS çözeltisindeki kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi.

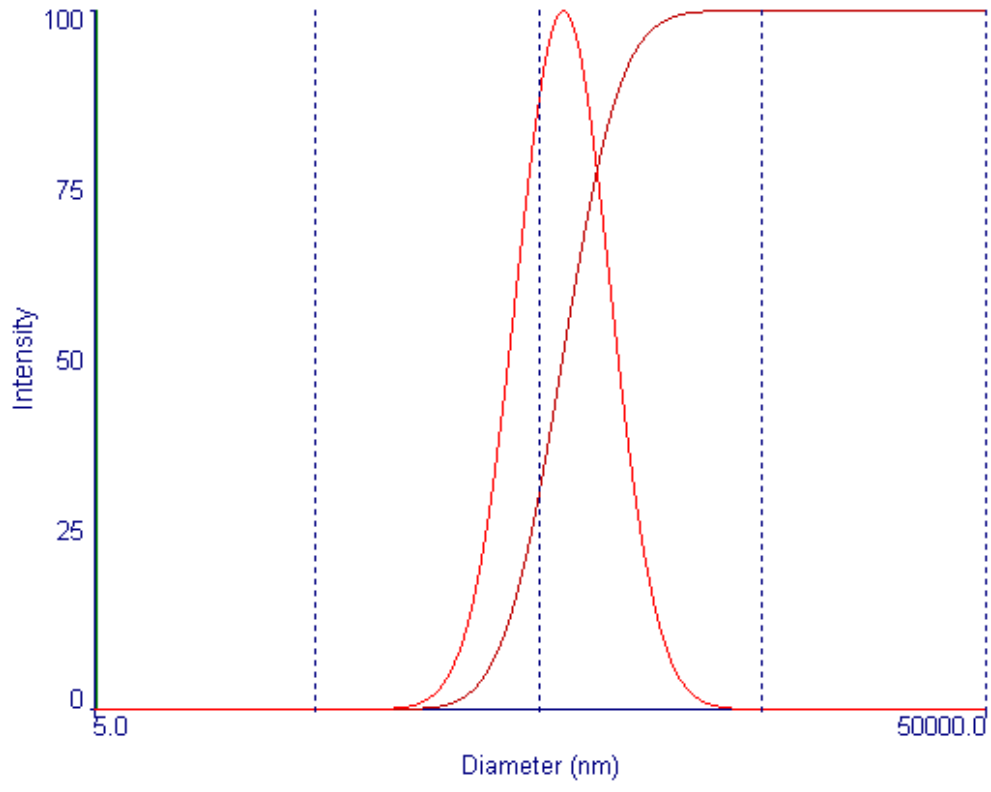


Ek 2. Verapamil hidroklorürün sudaki kalibrasyon grafiği ve doğru denklemi.

Grafikte x-ekseni verapamil hidroklorürün konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$), y-ekseni ise bu miktarlara karşılık gelen 275 nm'deki absorbans (A) değerlerini göstermektedir.



Ek 3. P(AN-ko-NIPAM) partikül boy dağılım grafiği.



Ek 4. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partikül boy dağılım grafiği.

ÇİZELGELER LİSTESİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. P(NIPAM) jelleri ile ilaç taşınımı prosesleri.....	24
Çizelge 4.1. Farklı besleme miktarlarında ve reaksiyon sürelerinde p(AN) ve p(NIPAM) partiküllerinin hidrodinamik çapları	38
Çizelge 4.2. Farklı besleme miktarlarında p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin hidrodinamik çapları.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Sürfaktan moleküllerinden oluşan miseller (Bangs, 1987).	11
Şekil 2.2. Misel yapıcı olarak kullanılan sodyum dodesil sülfat ve misel yapıcı molekülün apolar ve polar uçları.	11
Şekil 2.3. Kuru ve şişmiş haldeki p(AMPS) hidrojellerinin dijital fotoğrafı.....	13
Şekil 2.4. Hidrojeller içindeki dört temel moleküler etkileşimin sistematik olarak gösterilmesi.....	15
Şekil 2.5. Çözeltilerde, katı yüzeylerde ve hidrojel partikül formunda bulunan uyarı cevap polimer sistemlerinin şematik olarak gösterimleri (Hoffman, 2000).	16
Şekil 2.6. pH'a bağlı şişme oranı değişimi.	17
Şekil 2.7. Sıcaklığa bağlı şişme oranı değişimi.	19
Şekil 2.8. P(NIPAM) jelleri ile ilaç salımı.....	25
Şekil 3.1. Tipik korelasyon diyagramı. Bir sıvı içerisindeki küçük ve büyük boyutlu partiküllerin hareketlerinin zamanla değişiminin izlenmesi (Anonim 5).	31
Şekil 3.2. Zeta potansiyelinin şematik göstergesi.....	33
Şekil 4.1. P(AN-ko-NIPAM) partikülerinin polimerizasyon reaksiyonu.	37
Şekil 4.2. Katyonik yüzey aktif madde ile sentezlenen p(AN-ko-NIPAM) partikülerinin hidrodinamik çap dağılımı (205 nm).	40
Şekil 4.3. P(AN-ko-NIPAM) partikülerinin amidoksimasyon reaksiyonu.....	41
Şekil 4.4. P(AN-ko-NIPAM)'in amidoksimasyondan önce ve sonra FT-IR spektrumları; (1) p(AN-ko-NIPAM) ve (2) amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partikülleri.....	42
Şekil 4.5. P(NIPAM) için sıcaklığa bağlı tersinir faz geçişi (Lyon, 2010).....	43
Şekil 4.6. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra partikül boy dağılımı.	43
Şekil 4.7. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin amidoksimasyon reaksiyonundan önce ve sonra partikül boy dağılımının sıcaklıkla değişimi.....	44

Şekil 4.8. P(AN-ko-NIPAM) partiküllerinde pH değişimine bağlı hidrodinamik çap değişimi, amidoksim p(AN-ko-NIPAM) (2); p(AN-ko-NIPAM) (1).	45
Şekil 4.9. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinde pH değişimine bağlı partikül zeta potansiyeli.....	46
Şekil 4.10. Kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin sentezinin şematik gösterimi.	48
Şekil 4.11. P(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerin dijital fotoğrafları. Manyetit nanopartikülleri (Fe ₃ O ₄) (a), p(AN-ko-NIPAM) nanopartikülleri (b), distile su içerisinde süspanse olmuş kompozit manyetik p(AN-ko-NIPAM) nanopartiküllerinin manyetik alandan önce (c) ve sonraki (d) fotoğrafları.....	49
Şekil 4.12. Amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin (a) ve kompozit-manyetik-amidoksim p(AN-ko-NIPAM) kopolimerinin (b) termogravimetrik analizi.....	50
Şekil 4.13. 40 °C’de (1) p(AN-ko-NIPAM), (2) manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) ve (3) amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (mg/g) in vitro ilaç salım profilleri.....	52
Şekil 4.14. 25°C ve 40 °C de manyetik amidoksim p(AN-ko-NIPAM) partiküllerinin (%) in vitro ilaç salım profilleri.	52

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Pınar Ilgın

Doğum Yeri : Çaycuma

Doğum Tarihi : 26/04/1985

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

Yüksek Lisans Öğrenimi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Kimya bölümü

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar -SCI –Diğer

Uzun C., Ilgın P., Güven O., 2010. Radiation induced in-situ generation of conductivity in the blends of polyaniline-base with chlorinated-polyisoprene. *Radiation Physics and Chemistry*, 79, (3): 343-346.

Sahiner N., Ilgın P., 2010. Multiresponsive polymeric particles with tunable morphology and properties based on acrylonitrile (AN) and 4-vinylpyridine (4-VP). *Polymer*, 51, 3156-3163.

İlgın P., Avci G., Silan C., Ekici S., Aktas N., Ayyala R.S., John V.T. ve Sahiner N., 2010. Colloidal Drug Carriers from (Sub)micron Hyaluronic Acid Hydrogel Particles with Tunable Properties for Biomedical Applications. *Carbohydrate Polymers*(in press) doi:10.1016/j.carbpol.2010.06.033.

b) Bildiriler –Uluslar arası –Ulusal

İlgın P., Ozay H., Aktaş N., John V. T., Blake D. A., Ayyala R. S. and Sahiner N., 2009. Hyaluronic acid hydrogel particles with micron and nano dimensions and their applications in drug delivery. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society, 238th ACS National Meeting , Washington, DC, August 16-20, 2009.*

Ilgin P., John V. T., and Sahiner N., 2009. Modifiable hydrogel particles based on acrylonitrile core and various shells. *Abstracts of Papers of The American Chemical Society, 238th ACS National Meeting , Washington, DC, August 16-20, 2009.*

Ilgin P., Onder A., Ozay H., John V. T., Ayyala R. S. and Sahiner N., 2009. A facile method for sub/micron hyaluronic acid particles synthesis and their application as biomaterials. *15th International Biomaterial Science and Technology Symposium, Middle East Technical University, Northern Cyprus Campus Guzelyurt TRNC, 16-19 August 2009.*

Uzun C., Ilgin P., Güven O., 2008. Radiation Induced In-situ Generation of Conductivity in the Blends of Poly(aniline-base) with Chlorinated. *8th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers IRaP 2008, Rio de Jenerio, Brazil, 12-17 October, 2008.*

Ilgin P., Ozay H., Sahiner N., 2009. Hiyaluronik asit ve nano hidrojel partiküllerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik alanlarındaki uygulamaları. *23. Ulusal Kimya Kongresi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 16-20 Haziran 2009.*

Ozay H., Ilgin P., Sahiner N., 2009. Hiyaluronik asit partikülleri ile ilaç salım sistemleri. *23. Ulusal Kimya Kongresi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 16-20 Haziran 2009.*

c) Katıldığı projeler

Polimerik mikro ve nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu ve çeşitli uygulamalarının araştırılması, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi BAP projesi., (2009/110 nolu) . **Proje asistanı.**

Biyouyumlu ve Biyobozunabilir Özellikteki Mikron ve Nano Boyutlu Hiyaluronik Asit Hidrojel Partiküllerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salımı Alanlarındaki Uygulamalarının Araştırılması (Tübitak 108T133). **Proje asistanı.**

İLETİŞİM

E-posta Adresi: pinarilgin@gmail.com