

**N-İZOPROPİLAKRİLAMİT'İN RADYASYONLA
BAŞLATILAN RAFT POLİMERİZASYONU VE POLİ(N-
İZOPROPİLAKRİLAMİT) NANOJELLERİN HAZIRLANMASI**

**RADIATION INDUCED RAFT POLYMERIZATION OF N-
ISOPROPYLACRYLAMIDE AND PREPARATION OF
POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) NANOGELS**

FEYZA KIRAÇ

Prof. Dr. OLGUN GÜVEN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

DOKTORA TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2013

FEYZA KIRAÇ'ın hazırladığı "**N-izopropilakrilamit'in Radyasyonla Başlatılan RAFT Polimerizasyonu ve Poli(N-izopropilakrilamit) Nanojellerin Hazırlanması**" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI'nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Emir Baki DENKBAŞ

Danışman

Prof. Dr. Olgun GÜVEN

Üye

Prof. Dr. Nesrin HASIRCI

Üye

Prof. Dr. Murat ŞEN

Üye

Doç. Dr. Nurettin ŞAHİNER

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **DOKTORA TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ

Fen Bilimleri Enstitü Müdürü

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak yazdığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde her hangi bir tahrifat yapmadığımı
- ve bu tezin her hangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

31/05/2013

Feyza Kıraç

ÖZET

N-İZOPROPİLAKRİLAMİT'İN RADYASYONLA BAŞLATILAN RAFT POLİMERİZASYONU VE POLİ(N-İZOPROPİLAKRİLAMİT) NANOJELLERİN HAZIRLANMASI

FEYZA KIRAÇ

Doktora, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. OLGUN GÜVEN

Mayıs 2013, 133 Sayfa

N-izopropilakrilamit (NiPAAm) oldukça önemli, iyonik olmayan akrilamit monomerlerinden birisidir ve yıllardır yoğun bir araştırma konusu olmuştur. Çok yaygın olarak çalışılmasının nedenlerinden biri poli(N-izopropilakrilamit)'in (PNiPAAm) suda 32°C civarında aşağı kritik çözelti sıcaklığına (AKÇS) sahip olmasıdır. Bu sıcaklık insan vücut sıcaklığına (37°C) yakındır ve böylece PNiPAAm, ilaç taşıyıcı sistemler, biyoayırma ve katalizör geri kazanımı gibi alanlarda kullanılmaktadır.

Serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenen polimerlerin molekül ağırlığı dağılımının geniş olması, polimer yapısı ve molekül ağırlığı kontrolünün mümkün olmaması nedeniyle düşük polidispersiteye sahip polimerlerin sentezinde kontrollü radikal polimerizasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, PNiPAAm gama ışınları kullanılarak Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer Polimerizasyonu (RAFT) ile sentezlenmiştir. Monomer iki farklı tritiokarbonat bazlı RAFT ajanı siyanometildodesiltritiokarbonat (CDTC) ve 2-(dodesiltiokarbonatioiltio)-2-metilpropiyonik asit (DMPA) varlığında, oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, dimetilformamit çözücüsünde, 0,030 kGy/saat doz hızına sahip ⁶⁰Co gama kaynağında ışınlanarak polimerleştirilmiştir. Polimerin sayıca ortalama molekül ağırlığı (M_n) ve polidispersite indeksi (PDI) Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi (BAK) kullanılarak tayin edilmiştir. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) ile

yapısal karakterizasyon yapılmıştır. %Dönüşüm gravimetrik metot kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar ¹H-NMR spektroskopisi kullanılarak doğrulanmıştır. Yapılan analizlerin sonucunda PNiPAAM'ın deneysel olarak bulunan sayıca ortalama molekül ağırlığı M_n ile teorik M_n değerlerinin uyumlu çıktığı ve polimerin polidispersite indeksinin 1,06-1,18 arasında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar radyasyonla başlatılan RAFT polimerizasyonu ile PNiPAAM'ın kontrollü bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir.

PNiPAAM'ın sulu ortamdaki yumak boyutu ve aşağı kritik çözelti sıcaklığı Dinamik Işık Saçılması (DLS) yöntemiyle analiz edilmiştir. Dar molekül ağırlığı dağılımına sahip olmasına rağmen PNiPAAM'ın sulu ortamda boyut dağılımının geniş olduğu gözlenmiştir. Bu dağılımı kontrol edebilmek için ortama aseton, metanol, etilmetilketon gibi organik çözücüler eklenmiştir. Bu çözücüler arasında en dar dağılımın oluşmasını sağlayan çözücünün aseton olduğu görülmüştür. Uygun hacim kesrinde aseton eklenmesiyle 70 nm civarında monodispers PNiPAAM yumaklar elde edilmiştir. Bu yumaklar 0,263 kGy/saat doz hızına sahip ⁶⁰Co gama kaynağında, 5 kGy ve 10 kGy ışınlanarak PNiPAAM nanojeller sentezlenmiştir. Işınlanma sonrası yumaklar içinde oluşan çapraz bağlardan dolayı yumak içi büzülme meydana gelmiş ve 50 nm civarında nanojeller elde edilmiştir. Boyut kontrolü sağlandıktan sonra ışınlanarak elde edilen PNiPAAM nanojeller, Dinamik Işık Saçılması, Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM), Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM), Atomik Kuvvet Mikroskopi (AFM) ve Reometri yöntemleriyle karakterize edilmiştir. İleriki uygulamalarda problem teşkil etmemesi için RAFT ajanından kaynaklanan uç gruplardaki kükürtler termal yöntemle uzaklaştırılmış ve Elementel Analiz, BAK ve DLS yöntemleriyle analiz edilmiştir. İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmak üzere tasarlanan PNiPAAM nanojellere Doksorubisin HCl isimli kanser ilacı yüklenmiş ve salım çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tersinir Katılma Ayrılma Zincir Transfer (RAFT) Polimerizasyonu, Radyasyonla nanojel sentezi, Poli(N-izopropilakrilamit) (PNiPAAM), Dinamik Işık Saçılması (DLS), Doksorubisin HCl

ABSTRACT

RADIATION INDUCED RAFT POLYMERIZATION OF N-ISOPROPYLACRYLAMIDE AND PREPARATION OF POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) NANOGELS

FEYZA KIRAÇ

Doctor of Philosophy, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. OLGUN GÜVEN

May 2013, 133 Pages

N-isopropylacrylamide (NiPAAm) is an extremely important nonionic acrylamido monomer and has been the subject of intensive research over the years. One of the reasons it has been so widely studied is that poly(N-isopropylacrylamide) (PNiPAAm) possesses a readily accessible lower critical solution temperature (LCST) in water around ~32 °C. This is close to human body temperature (37 °C) and as such has, for example, been evaluated in drug delivery applications, bioseparations and catalyst recovery.

Polymers with low polydispersity are synthesized by controlled radical polymerization techniques, since polymers synthesized by free radical polymerization, have broad molecular weight distribution, non-controlled molecular weight and polymer structure. In this study, PNiPAAm was synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization by gamma irradiation. The monomer was polymerized in the presence of two different trithiocarbonate-based RAFT agents i.e., Cyanomethyl dodecyl trithiocarbonate (CDTC) and 2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid (DMPA) in dimethylformamide (DMF) at room temperature under nitrogen atmosphere in ⁶⁰Co gamma source with 0.030 kGy/h dose rate. Number-average molecular weights (M_n) and dispersity indices of the polymers were determined by Gel Permeation Chromatography (GPC). Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) was

used to characterize the structure of polymer. %Conversion was calculated by using gravimetric method and also confirmed by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. The number-average molecular weights, M_n , are almost comparable to the theoretical M_n values of PNiPAAm. The polydispersity indices (PDI) of the resulting polymers are narrow, i.e., $1.06 \leq \text{PDI} \leq 1.18$, indicating the occurrence of well-controlled polymerization occurred via the radiation induced RAFT process.

The coil sizes of PNiPAAm in aqueous solution and lower critical solution temperature (LCST) were analyzed by Dynamic Light Scattering (DLS). Although PNiPAAm has a narrow molecular weight distribution, it was observed that the coil size distribution of PNiPAAm in aqueous solution was broad. To control the coil size, organic solvents such as acetone, methanol and ethylmethylketone were added. Among these solvents, acetone provided the lowest polydispersity. Monodispers PNiPAAm coils were obtained reproducibly with particle size at around 70 nm after adding acetone with proper volume fraction. These PNiPAAm coils were irradiated to synthesize PNiPAAm nanogels in ^{60}Co gamma source with 0.263 kGy/h dose rate and total dose 5 and 10 kGy. After irradiation, particle size was reduced to ≈ 50 nm due to crosslinking of coils. The characterization of PNiPAAm nanogels were made by using Dynamic Light Scattering (DLS), Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM) and Atomic Force Microscopy (AFM) and Rheometry techniques.

The end groups of RAFT agent, containing sulfur were removed by thermal method to avoid the problems for further applications and analyzed by Elemental Analysis, GPC and DLS. The cancer drug, Doxorubicin HCl (DOX), was loaded to PNiPAAm nanogels designed as drug delivery system and then the release of drug from nanogels was studied.

Keywords: Reversible addition fragmentation transfer (RAFT) polymerization, radiation induced nanogel synthesis, Poly(N-isopropylacrylamide) (PNiPAAm), Dynamic Light Scattering (DLS), Doxorubicin HCl

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum Değerli Hocam, Sayın Prof. Dr. Olgun GÜVEN' e tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı,

Eğitimim boyunca bana yardımcı olan hocam Prof. Dr. Murat Şen'e, ilaç salım çalışmalarım sırasında bana her tür desteği veren hocam Prof. Dr. Emir Baki Denkbaş ve öğrencilerine, desteğinden dolayı bölüm başkanımız Prof. Dr. Adil Denizli'ye,

Doksorubisin HCl hammaddesini temin etmemize yardımcı olan DEVA firmasından Ömer Faruk Fırat'a,

Çalışmaktan zevk aldığım değerli mesai arkadaşlarım Murat Barsbay, Semiha Duygu Işık, Tahsin Çağlayan, Recep Üzek ve tüm polimer grubu üyelerine,

Her zaman yanımda olan dostlarım; Ömer Sezgin, Arzu Çalışkan, Aslı Çal, Doğa Kavaz ve Meshude Akbulut'a

Hayatım boyunca her an yanımda olan, bana desteğini esirgemeyen, moral ve motivasyon sağlayan canım ailem, annem, babam, ablam, abim, eniştem ve canım yeğenim Mehmet Eren'e

Evliliğimiz boyunca sabırla doktora tezimin bitmesini bekleyen ve bu süreçte gösterdiği ilgi ve alakayla bana yardımcı olan, gerektiğinde gece saatlerinde benimle deney yapmaya okula gelen biricik hayat arkadaşım Mustafa Kıracı'a

çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY SAYFASI.....	i
ETİK.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER.....	xi
ÇİZELGELER.....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. KONTROLLÜ RADİKAL POLİMERİZASYONU	4
2.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu (SRP).....	4
2.2. Kontrollü Radikal Polimerizasyonu (KRP).....	4
2.2.1. Nitroksit Başlatıcılı Polimerizasyon (NMP)	5
2.2.1.1. Monomerler.....	6
2.2.1.2. Nitroksitler	6
2.2.1.3. Reaksiyon Koşulları	7
2.2.1.4. NMP'nin Eksik Tarafları	7
2.2.2. Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP)	7
2.2.2.1. Monomerler.....	8
2.2.2.2. Başlatıcılar	9
2.2.2.3. Katalizörler.....	9
2.2.2.4. Ligandlar	9
2.2.2.5. Çözücüler	10
2.2.2.6. ATRP'nin Eksik Tarafları.....	10
2.2.3. Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer Polimerizasyonu (RAFT).....	11
2.2.3.1. Monomerler.....	11

2.2.3.2. RAFT Ajanları	12
2.2.3.3. Başlatıcılar	12
2.2.3.4. Reaksiyon Koşulları	12
2.2.3.5. RAFT'ın Eksik Tarafları.....	13
2.2.4. RAFT Polimerizasyonu Hakkında Detaylı Bilgiler.....	13
2.2.5. Radyasyon ile Başlatılan RAFT Polimerizasyonu	21
2.2.6. RAFT Polimerizasyonu ile PNiPAAm Sentezi	23
3. NANOJELLER	28
3.1. Nanojellerin Sentez Yöntemleri.....	29
3.1.1. Monomerlerin Polimerizasyon Esnasında Çapraz Bağlanmasıyla	30
3.1.2. Polimerin Yumak-içi Çapraz Bağlanmasıyla.....	33
3.2. Sulu Sistemlerin Radyasyon Kimyası	34
3.2.1. Aseton Etkisi	39
3.3. Nanojellerin Uygulama Alanları.....	40
3.3.1. Kanser Tedavisinde İlaç Taşıyıcı Sistemler.....	42
3.3.1.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Sıcaklık Duyarlı PNiPAAm Nanojellerinin Kullanımı.....	44
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	47
4.1. Kimyasallar	47
4.2. NiPAAm'ın RAFT ile Polimerizasyonu	48
4.3. PNiPAAm'ın Karakterizasyonu	49
4.3.1. Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi (BAK)	49
4.3.2. Dönüşümün Gravimetrik Tayini	50
4.3.3. Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (1H-NMR)	50
4.3.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR).....	51
4.3.5. Dinamik Işık Saçılması (DLS).....	51
4.3.6. Termogravimetrik Analiz (TGA).....	51
4.3.7. Elementel Analiz.....	51
4.4. PNiPAAm Nanojellerin Hazırlanması	51
4.5. PNiPAAm Nanojellerin Karakterizasyonu	52
4.5.1. Dinamik Işık Saçılması (DLS).....	52
4.5.2. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)	52

4.5.3. Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM).....	52
4.5.4. Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM).....	53
4.5.5. Reometri.....	53
4.6. PNiPAAm ile İlaç Salım Çalışmaları.....	53
4.6.1. İlaç Yükleme.....	53
4.6.2. İlaç Salımı	54
4.6.3. Lüminesans Spektroskopisi.....	54
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	56
5.1. PNiPAAm'ın RAFT Polimerizasyonu ile Sentezi	56
5.2. PNiPAAm Nanojellerin Hazırlanması	65
5.3. İlaç Salım Çalışmaları	90
6.TOPLU SONUÇLAR.....	97
KAYNAKLAR.....	99
ÖZGEÇMİŞ	114

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. a) NMP'nin büyüme basamağını gösteren genel mekanizma b) TEMPO varlığında gerçekleştirilen stirenin polimerizasyonu.	6
Şekil 2.2. NMP için kullanılan alkoksiaminlere örnekler	7
Şekil 2.3. a) ATRP'nin genel büyüme basamağı b) Stirenin CuCl ve 2,2'-bipiridin metal ligand kompleksi varlığında ATRP ile polimerizasyonu	8
Şekil 2.4. ATRP'de kullanılan ligandlara örnekler	10
Şekil 2.5. Tersinir Katılma-Ayrılma Transfer polimerizasyonunun mekanizması..	11
Şekil 2.6. RAFT ajanına örnek birleşikler	12
Şekil 2.7. Ditiokarbonil türevleri kullanıldığında önerilen RAFT Polimerizasyon mekanizması	14
Şekil 2.8. Farklı R ve Z gruplarına sahip RAFT ajanlarına örnekler	16
Şekil 2.9. NiPAAm'ın RAFT Polimerizasyonu ile oda sıcaklığında sentezlenmesi	23
Şekil 2.10. a) $[CTA]_0/[I]_0$ oranı 20 olan PNiPAAm'ın farklı sürelerde elde edilmiş BAK kromatogramları b) polidispersite-dönüşüm grafiği c) molekül ağırlığı-dönüşüm grafiği	24
Şekil 3.1. Nanojeller için sentez yöntemleri.....	29
Şekil 3.2. Suyun ışınlanması ile oluşan geçiş türlerinin radikal süpürücü gibi davranan seyreltilmiş S'li ve S'siz reaksiyonlarının şematik gösterimi.....	37
Şekil 3.3. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan polimerlerin farklı yapıları A) Lipozom, B) Nanoküre and Nanokapsül, C) Misel, D) Dendrimer, E) Nanojel.....	40
Şekil 3.4. EPR etkisi ile nanopartiküllerin tümör dokudan geçişinin şematik gösterimi	42
Şekil 3.5. İlaç yüklü PNiPAAm-PAA konjugatlarının faz geçişi ve ilaç salımı	46
Şekil 4.1. Tritiokarbonat bazlı RAFT ajanlarının kimyasal yapıları	47
Şekil 4.2. Doksorubisin HCl'in kimyasal yapısı	48
Şekil 4.3. NiPAAm'ın oda sıcaklığında ^{60}Co gama kaynağında CDTC veya DMPA varlığında oluşan RAFT polimerizasyon şematiği.....	49
Şekil 4.4. THF'de çözülmüş $500-10^6$ $g\ mol^{-1}$ molekül ağırlığı aralığındaki Polistiren standartlarla hazırlanmış kalibrasyon eğrisi.....	50
Şekil 4.5. İlaç Salım Hücresi	54
Şekil 4.6. Standart ilaç etken madde (DOX) ile hazırlanmış farklı derişimlere sahip çözeltilerin lüminesans spektrumları.....	55

Şekil 4.7. Farklı derişimlerdeki standart ilaç etken madde (DOX) çözeltilerinin lüminesans spektrumları kullanılarak hazırlanmış kalibrasyon eğrisi	55
Şekil 5.1. CDTC kullanılarak hazırlanan, sağdan sola doğru 1, 3, 5, 10 ve 20 saatlik ışınlama sonucunda elde edilen PNiPAAM'ın BAK kromatogramları	56
Şekil 5.2. CDTC kullanılarak ve kullanılmadan hazırlanan ve 20 saat ışınlanan PNiPAAM'ın BAK Kromatogramları	58
Şekil 5.3. CDTC ile hazırlanan [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan PNiPAAM için teorik ve deneysel molekül ağırlıklarının ve molekül ağırlığı dağılımının %dönüşüme karşı grafiği	60
Şekil 5.4. DMPA kullanılarak hazırlanan, sağdan sola doğru 1, 3, 5, 10 ve 20 saatlik ışınlama sonucunda elde edilen PNiPAAM'ın BAK kromatogramları	60
Şekil 5.5. DMPA ile hazırlanan [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan PNiPAAM için teorik ve deneysel molekül ağırlıklarının ve molekül ağırlığı dağılımının %dönüşüme karşı grafiği	62
Şekil 5.6. CDTC kullanılarak hazırlanan PNiPAAM'ın ¹ H-NMR Spektrumu	63
Şekil 5.7. CDTC kullanılarak sentezlenen PNiPAAM'ın FT-IR spektrumu	64
Şekil 5.8. CDTC varlığında ve yokluğunda hazırlanan PNiPAAM'ın yumak boyut-sıcaklık grafiği	65
Şekil 5.9. 3 farklı molekül ağırlığına sahip PNiPAAM'ın oda sıcaklığında sulu ortamdaki boyut dağılımı	66
Şekil 5.10 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip etilmetilketon-su çözeltilerindeki ve sudaki PNiPAAM yumaklarının boyut dağılımı	68
Şekil 5.11. 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip metanol-su çözeltilerindeki ve sudaki PNiPAAM yumaklarının boyut dağılımı	68
Şekil 5.12. 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip aseton-su çözeltilerindeki ve sudaki PNiPAAM yumaklarının boyut dağılımı	68
Şekil 5.13. 1mg/ml, 0,100 aseton hacim kesrine sahip, ışınlanmamış ve 5 ile 10 kGy ışınlanmış PNiPAAM'ın boyut dağılımları	75
Şekil 5.14. 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAM'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri	76
Şekil 5.15. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAM'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri	77

Şekil 5.16. 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri	77
Şekil 5.17. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojellerin TEM görüntüleri.....	78
Şekil 5.18. 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojellerin TEM görüntüleri.....	79
Şekil 5.19. 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'den 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü	79
Şekil 5.20. 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelinin a) iki boyutlu AFM görüntüsü b) x-y doğrultusunda jel tepeciklerinin kesitlerini gösteren görüntü	80
Şekil 5.21. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü	80
Şekil 5.22. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelinin a) iki boyutlu AFM görüntüsü, b) x-y doğrultusunda jel tepeciklerinin kesitlerini gösteren görüntü	81
Şekil 5.23. 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü	81
Şekil 5.24. 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelinin a) iki boyutlu AFM görüntüsü b) x-y doğrultusunda jel tepeciklerinin kesitlerini gösteren görüntü	82
Şekil 5.25. 15000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları.....	83
Şekil 5.26. 40000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları.....	84
Şekil 5.27. 72000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları.....	84
Şekil 5.28. 5 kGy ışınlanmış ve ışınlanmamış PNiPAAm'ın 1mg/ml derişimde 0,100 aseton hacim kesrine sahip aseton-su karışımındaki viskozite-kayma hızı grafiği	86
Şekil 5.29. 5 kGy ışınlanmış ve ışınlanmamış PNiPAAm'ın 10mg/ml derişimde PBS'te viskozite-kayma hızı grafiği	87
Şekil 5.32. 1, 3 ve 5 mg/ml başlangıç derişimindeki DOX'un 5 kGy ışınlama ile elde edilmiş 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojele tutunma yüzdeleri ve mg polimere µg olarak tutunan ilaç miktarı.....	91
Şekil 5.33. 37°C'de PBS ortamında kümülatif salınan ilaç miktarının zamanla değişimi	92

Şekil 5.34. 37°C'de PBS ortamında % salınan ilaç miktarının zamanla değişimi..	92
Şekil 5.35. 25, 30 ve 37°C'de PBS ortamında kümülatif salınan ilaç miktarının zamanla değişimi.....	93
Şekil 5.36. 25, 30 ve 37°C'de PBS ortamında % salınan ilaç miktarının zamanla değişimi	94
Şekil 5.37. Higuchi model ilaç salım kinetik eğrisi.....	95
Şekil 5.38. Korsmeyer-Peppas model ilaç salım kinetik eğrisi	96

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. NiPAAm'ın homopolimerizasyonunda elde edilen Molekül Ağırlığı, Molekül Ağırlığı Dağılımı, Dönüşüm Değerleri.....	24
Çizelge 2.2. Lewis asit varlığında RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığı, polidispersite, taktisite değerleri.....	25
Çizelge 2.3. PNiPAAm'ın ATRP, NMP ve RAFT yöntemleri ile kopolimerizasyonunda kullanılan reaktifler ve polimerizasyon sonrası elde edilen molekül ağırlığı, PDI ve %verim değerleri	26
Çizelge 3.1. Suyun düşük LET radyasyon ile radyolizi sonucu oluşan ürünlerin kimyasal verimleri (G değerleri).....	37
Çizelge 5.1. CDTC kullanılarak hazırlanan farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranlarına ve 0,030 kGy/saat doz hızında farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri.....	57
Çizelge 5.2. RAFT ajanı kullanılmadan hazırlanan ve farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri	59
Çizelge 5.3. DMPA kullanılarak hazırlanan farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranlarına ve 0,030 kGy/saat doz hızında farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri.....	61
Çizelge 5.4. 0,1, 0,2, 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlerde 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi	69
Çizelge 5.5. 1 mg/ml derişimde 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi	71
Çizelge 5.6. 7 ay boyunca buzdolabında bekletilmiş 1 mg/ml derişimde 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi	73
Çizelge 5.7. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'ın elementel analiz sonuçları	82
Çizelge 5.8. 3 farklı molekül ağırlığındaki uç gruplu ve uç grupsuz PNiPAAm'ların aseton-su karışımında 5 kGy ışınlanmasıyla elde edilen nanojellerin boyut analizi	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

C_{tr}	Zincir transfer sabiti
K ve α	Mark-Houwink Sabitleri
μ	Mikro
n	Difüzyon katsayısı
K_m	Kinetik sabiti
K_H	Higuchi sabiti
γ	Gama

Kısaltmalar

AFM	Atomik Kuvvet Mikroskopi
ATRP	Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu
BAK	Büyükölçek Ayırma Kromatografisi
CDTC	Siyanometildodesiltritiokarbonat
KRP	Kontrollü Radikal Polimerizasyonu
CTA	Zincir Transfer Ajanı
DLS	Dinamik Işık Saçılması
DMF	N,N-dimetilformamid
DMPA	2-(dodesiltiokarbonotioiltio)-2-metilpropiyonik asit
DOX	Doksorubisin HCl
EMK	Etilmetilketon

EPR	Gelişmiş Geçirgenlik ve Alıkoyma
FT-IR	Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
AKÇS	Aşağı Kritik Çözelti Sıcaklığı
LET	Düz Enerji Transfer
NiPAAm	N-izopropilakrilamit
NMP	Nitroksit Başlatıcılı Polimerizasyon
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
PDI	Polidispersite indeksi
PNiPAAm	Poli (N-izopropilakrilamit)
RAFT	Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Aktarımı Polimerizasyonu
RES	Retikülo Endotelyal Sistem
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopi
SRP	Serbest Radikal Polimerizasyonu
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskopi
TGA	Termogravimetrik Analiz
THF	Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

Yapılarına su alabilen ve su alma kapasitesi kendi kütlesinin en az %20'si olan çapraz bağlı polimerlere hidrojel denir. Hidrojeller genellikle üç boyutlu ve ağ yapılıdır. Çapraz bağlı bu yapıda, bağlar kovalent ya da iyonik olabilir. Nanojeller ise yumak içi çapraz bağlanma ile su ve vücut sıvılarında şişebilme özelliğine sahip mikro ve nano boyutta hidrofilik yapılardır. Şişmiş nanojellerin molekül ağırlıkları ve boyutları, çözültideki tek bir makromoleküle benzese de molekül içi bağların varlığı, farklı reolojik davranış, bozunmaya karşı yüksek direnç ve yapısı içerisine diğer molekülleri hapsedebilme kabiliyeti gibi fizikokimyasal özelliklerde fark yaratılmasını sağlar [1]. Boyutları ve şişme kabiliyetlerine bağlı olarak nanojeller, polimerik ilaç, ilaç ve aşı taşıyıcı sistem, hücre işaretleyici, nano-reaktör ve kimyasal/biyolojik algılayıcı (sensör) olarak kullanılmaktadır. İlaç hedeflendirme de önemli bir potansiyel kullanım alanıdır [2-5].

Nanojellerin sentezinde birçok yöntem ileri sürülmüştür [6]. Bu yöntemlerin çoğu iki ana başlıkta toplanabilir. İlk grup monomer veya monomer karışımlarının kullanıldığı ve çapraz bağlanmanın bu türler üzerinden yürütüldüğü teknikleri içerir. İkinci grupta ise, başlangıç maddesi bir polimerdir ve yumak-içi çapraz bağlanma yoluyla nanojeller elde edilir. Klasik başlatıcıların kullanıldığı nanojel sentez yöntemlerinde son ürünün saflaştırılması gerekmektedir. Ayrıca bu yöntemlerde başlatıcıların aktif hale gelmesi için yüksek sıcaklıklara çıkılması kontrolü zorlaştırmaktadır. Nanojellerin sentezlenmesinde diğer yöntemlere kıyasla yüksek enerjili ışınların başlatıcı olarak kullanılması, katkı maddelerine (başlatıcı, katalizör, vb.) ihtiyaç duyulmadığı için daha temiz materyaller elde edilmesini ve çapraz-bağlanma derecesinin kontrolünü sağlar. Aynı zamanda sıcaklığa bağımlılığı ortadan kaldırdığı için daha çok tercih edilir [7].

Dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü bileşimi, elektrik alan, manyetik alan gibi değişimlere karşı duyarlı nanojellere duyarlı jeller adı verilir [8]. Duyarlı jellerin tıp, ilaç ve biyoteknoloji alanlarında oldukça önemli uygulamaları bulunmaktadır. Boyutları ve şişme kabiliyetlerine bağlı olarak dış uyarıcılara tepki göstermeleri, nanojelleri ilaç taşıyıcı sistem, hücre işaretleyici, diyet ürünü ve dozimetre olarak, ayrıca ilaç hedeflendirme, implantasyon gibi biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirmiştir [9-13]. Bu uygulamalar kapsamında üzerinde

en çok çalışılan polimerler poli(akrilik asit), poli(metakrilik asit), poli (N-izopropilakrilamit) ve poli(vinilmetileter) vb. dir [14]. Poli (N-izopropilakrilamit) (PNiPAAm) sıcaklığa duyarlı polimerlerden biridir. PNiPAAm suda sıcaklığa bağlı olarak faz ayrımı gösterir. Bu ayrımın gözlemlendiği sıcaklığa aşağı kritik çözelti sıcaklığı (AKÇS) denir. AKÇS'nin üstüne çıkıldığında faz ayrımı meydana gelir ve polimer suda büzülür. Bu sıcaklığın altında ise, polimer zincirleri genişler ve suda şişer. Bu polimerlerin sıcaklık değişimlerine karşı gösterdikleri şişme ve büzüşme tepkileri geri dönüşümlüdür [15].

Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde, PNiPAAm'ın genellikle yüksek molekül ağırlıklı polimerlerin elde edilmesinde en çok kullanılan yöntemlerden biri olan serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlendiği görülmüştür [16]. Bu yöntem, birçok monomer ve farklı fonksiyonel gruplar için uygulanabilir, aynı zamanda deneysel teknik bakımından kolay bir yöntemdir. Ancak molekül ağırlığı dağılımının geniş olması, polimer yapısı ve molekül ağırlığı kontrolünün mümkün olmaması bu yöntemin eksik taraflarıdır. Zincir transfer ve sonlanma reaksiyonlarının sebep olduğu makromoleküler kontrolsüzlük nedeniyle sınırlı bir kullanım alanı bulmuştur.

Bu eksiklikleri gidermek adına son zamanlarda düşük polidispersiteye sahip polimerlerin sentezinde kontrollü radikal polimerizasyon yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemlerle serbest radikal polimerizasyonu, kontrollü sisteme çevrilir ve yeni polimerik materyallerin geliştirilmesine olanak sağlanır. Bu sisteme dayanan yöntemler Nitroksit Başlatıcılı Polimerizasyon (NMP) [17, 18], Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) [19-21] ve Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Aktarımı Polimerizasyonudur (RAFT). Bunlar içerisinde en büyük ilgiyi çeken RAFT olup birçok araştırmaya konu olmuştur [22, 23]. RAFT polimerizasyonu, farklı monomer ve çözücü türlerine karşı toleranslı, farklı polimerizasyon tekniklerine uyarlanabilir ve ATRP ve NMP'ye göre daha kolay bir tekniktir. [Monomer]/[RAFT ajanı] oranı değiştirilerek; sonuç polimerin ortalama molekül ağırlığı ayarlanır ve dar molekül ağırlığına sahip polimer elde edilir. NMP ve ATRP' ye olan üstünlüklerinin yanı sıra kontrollü polimerizasyon yöntemleri içinde akrilamido monomerlerinin polimerizasyonunu en çok kolaylaştıran yöntem RAFT yöntemidir. RAFT polimerizasyonu ile anyonik, katyonik ve iyonik olmayan akrilamido monomerleri farklı koşullarda farklı RAFT ajanları kullanılarak polimerleştirilir. N-izopropilakrilamit oldukça önemli iyonik olmayan monomerlerden biridir. PNiPAAm'ın sudaki aşağı

kritik çözelti sıcaklığının yaklaşık 32°C olması nedeniyle birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu sıcaklık vücut sıcaklığına (37°C) yakın olduğu için PNiPAAM biyoayırma, ilaç taşıyıcı sistemlerde ve katalizör dönüşümlerinde kullanılmaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında, Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Aktarımı Polimerizasyonu (RAFT) ile gama ışınları kullanılarak sentezlenen ve Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi (BAK), ¹H-NMR spektroskopisi, FT-IR spektroskopisi ve Dinamik Işık Saçılması (DLS) yöntemleriyle karakterize edilen Poli(N-izopropilakrilamit) (PNiPAAM) ile nanojel sentez çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar esnasında PNiPAAM'ın sulu ortamda boyut kontrolünün sağlanamadığı gözlenmiş ve bu problem belirli oranlarda aseton, etilmetilketon, metanol gibi organik çözücüler eklenerek çözülmeye çalışılmıştır. Boyut kontrolü sağlandıktan sonra ışınlanarak elde edilen PNiPAAM nanojeller, Dinamik Işık Saçılması, Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM), Geçirimli Elektron Mikroskopi (TEM), Atomik Kuvvet Mikroskopi (AFM) ve Reometri yöntemleriyle karakterize edilmiştir. İleriki uygulamalarda problem teşkil etmemesi için RAFT ajanından kaynaklanan uç gruptaki kükürtler termal yöntemle uzaklaştırılmış ve Elementel Analiz, Büyüklükçe Ayırma Kromatografi (BAK) ve Dinamik Işık Saçılması yöntemleriyle analiz edilmiştir. İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmak üzere tasarlanan PNiPAAM nanojellere Doksorubisin HCl (DOX) isimli kanser ilacı yüklenmiş ve salım çalışmaları yapılmıştır.

2. KONTROLLÜ RADİKAL POLİMERİZASYONU

2.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu (SRP)

Serbest radikal polimerizasyonu çiftleşmemiş elektron içeren elektriksel olarak nötral serbest radikallerle başlatılan polimerizasyon yöntemidir. Serbest radikal polimerizasyonu başlama, büyüme ve sonlanma reaksiyonlarının gerçekleştiği 3 ana basamaktan oluşur. Başlama basamağı, reaktif radikallerin olduğu basamaktır. Büyüme, oluşan radikallerin monomer ile etkileşerek büyüyen radikalik zincirleri oluşturduğu basamaktır. Sonlanma basamağı ise, büyümekte olan polimer zincirinin aktivitesini kaybederek söndüğü, ölü polimer haline geçtiği basamaktır. Bu yöntem, vinil/viniliden monomerleri için uygulanabilir, aynı zamanda deneysel teknik bakımından kolay bir yöntemdir. Ancak, polimerizasyon sıcaklığı, monomer, çözücü, viskozite, radikal kaynakları gibi birçok parametrenin molekül ağırlığına etkisinden dolayı molekül ağırlığının önceden tahmin edilebilmesi mümkün değildir. Polimerizasyon sırasında devam eden başlama ve sonlanma reaksiyonları molekül ağırlığı dağılımının geniş olmasına neden olmaktadır. Molekül ağırlığı dağılımının geniş olması, polimer yapısı ve molekül ağırlığı kontrolünün mümkün olmaması bu yöntemin eksik taraflarıdır. Bu eksiklikleri gidermek adına son zamanlarda düşük polidispersiteye (PDI) ve istenilen molekül ağırlığına sahip polimerlerin sentezinde kontrollü radikal polimerizasyon yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır.

2.2. Kontrollü Radikal Polimerizasyonu (KRP)

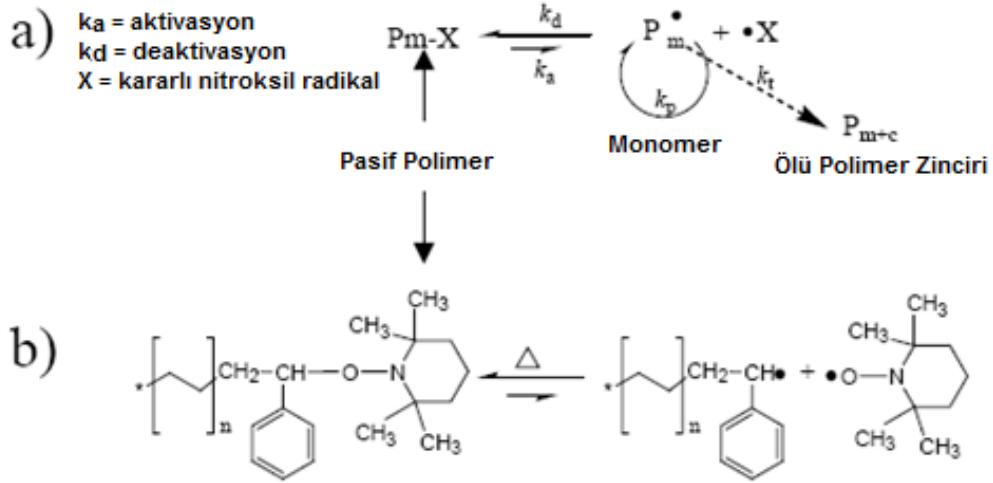
Canlı polimerizasyon kavramı, 1956'da M. Szwarc tarafından stirenin anyonik polimerizasyonu incelenerek bulunmuştur [24]. Canlı polimerizasyon sırasında polimer zincirleri tüm monomer tükenene kadar büyümeye devam etmiştir. Ortama daha fazla monomer eklenmesiyle polimerizasyonun ilerlediği görülmüştür. Molekül ağırlığının önceden tahmin edilebilmesi ve düşük molekül ağırlığı dağılımı polimerizasyonun kontrollü olduğunu göstermektedir. Sayıca ortalama molekül ağırlığı M_n , dönüşüm ile doğrusal değişir. Büyüyen polimer zincir sayısı dönüşümden bağımsızdır ve polimerizasyon boyunca sabit kalır. Monomer ve başlatıcı oranları ayarlanarak istenilen molekül ağırlığında polimer elde edilebilir. Düşük molekül ağırlığı dağılımında polimerler elde edilir. Farklı bir monomer eklenmesiyle blok kopolimer sentezi mümkün olur. Zincir sonu fonksiyonelliğine sahip polimerler hazırlanabilir [25].

Kontrollü Radikal Polimerizasyon (KRP) yöntemleri yaşayan polimerizasyon sistemini taklit eder. KRP yöntemleri yaşayan ve serbest radikal polimerizasyonlarının her ikisinin özelliklerini de taşır. Yaşayan polimerizasyonda olduğu gibi molekül ağırlığında dönüşümle doğrusal artış gözlenirken polimerizasyon hızı serbest radikal polimerizasyonundaki kadar ancak daha yavaştır. Polimerizasyon sırasında iki farklı büyüyen zincir oluşur. Bunlar aktif polimerik radikaller ve tersinir bir şekilde aktif zincirlere dönüşen geçici pasif polimerik türlerdir [26]. Pasif zincir sayısı aktif zincir sayısından daha fazladır. KRP yöntemleri zincirlerde paralel bir büyüme elde etmek için bu aktif ve pasif zincirler arasında oluşan hızlı dinamik dengeden yararlanır. Bu denge reaksiyonlarının hızı polimerizasyon hızından daha fazla olmalıdır. Böylelikle, anlık radikal derişimi düşük tutulur. Tersinir bir şekilde sonlanmış polimer zincirlerinin sürekli devam eden aktivasyon-deaktivasyon döngüsü her bir makromolekül zincirinin tüm monomer dönüşümü boyunca büyümesini sağlar. Polimer zincirinin büyümesi için gerekli ortalama yaşam süresi yaşayan polimerizasyonun özelliklerine sahip olmasını sağlayacak kadar uzundur. Yaşayan polimerizasyondan farkı radikallerin sonlanmasının önlenememesidir. Yaşayan polimerizasyon sistemlerine benzer olarak, KRP yöntemleri bilinen uç gruplu, düşük polidispersiteye ve kompleks yapılaraya sahip (örn. yıldız, dallanmış, blok kopolimer v.b) polimerlerin elde edilmesine olanak sağlar. KRP yöntemleri, iyonik polimerizasyonlara oranla daha geniş monomer, sıcaklık ve çözücü aralığında kullanılabilir. KRP yöntemleriyle serbest radikal polimerizasyonu, kontrollü sisteme çevrilir ve yeni polimerik materyallerin geliştirilmesine olanak sağlanır. Bu sisteme dayanan yöntemler Nitroksit Başlatıcılı Polimerizasyon (NMP), Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) ve Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer Polimerizasyonu (RAFT)'dur.

2.2.1. Nitroksit Başlatıcılı Polimerizasyon (NMP)

Radikalleri içeren kontrollü polimerizasyon reaksiyonlarına ilk adım, 1993'te Moad ve Rizzardo'nun [27] nitroksitleri radikal süpürücü ajan olarak kullandıkları çalışmalarından ilham alan Georges ve arkadaşları tarafından nitroksit başlatıcılı polimerizasyon ile atılmıştır [17]. Georges serbest radikal başlatıcı olan benzoil peroksit ile başlatılan stirenin polimerizasyonunu kontrol etmek için 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloksi (TEMPO) isimli nitroksiti kullanmıştır. Nitroksit reaksiyon boyunca büyüyen polimer zincirinin ucunu, tüm zincirlerin eşit büyüme göstermesini

sağlayan tersinir sonlanma reaksiyonları ile etkili bir biçimde tutarken sonlanma reaksiyonlarının büyük çoğunluğunu da bastırmıştır. NMP'nin büyüme basamağını gösteren genel mekanizma ve özel örnek olarak TEMPO varlığında gerçekleştirilen stirenin polimerizasyonu Şekil 2.1'de verilmektedir.



Şekil 2.1. a) NMP'nin büyüme basamağını gösteren genel mekanizma **b)** TEMPO varlığında gerçekleştirilen stirenin polimerizasyonu.

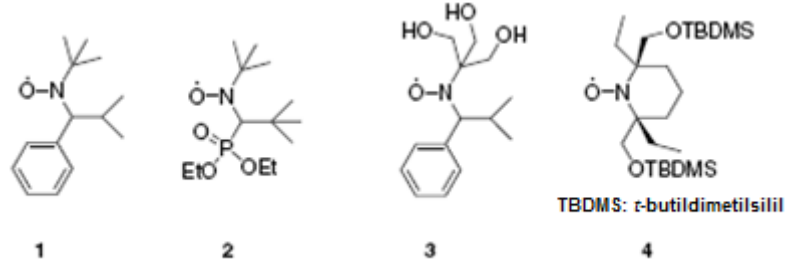
2.2.1.1. Monomerler

TEMPO türü nitroksitler (piperidin yapı) genellikle stirenik monomerler için kullanılır. Yeni tür nitroksitler akrilatlar, akrilamidler, 1,3-dienler ve akrilonitril monomerlerin NMP polimerizasyonunu mümkün hale getirir. Amino, karboksilik asit ve glisidil gibi farklı fonksiyonel gruplar NMP yöntemi ile uyumludur [18].

2.2.1.2. Nitroksitler

Nitroksitler, NMP'de serbest radikal başlatıcı ile birlikte iki bileşenli sistem veya hem başlatıcı hem de hız kontrol ajanı gibi davranarak tek bileşenli sistem olarak kullanılabilir. NMP'de kullanılmak üzere farklı nitroksitler geliştirilmiştir. Bunların birçoğu TEMPO türüne oranla polimerizasyonun daha hızlı gerçekleşmesini ve daha iyi molekül ağırlığı dağılımı vermesini sağlar. Stirenik olmayan monomerlerin polimerizasyonu 2,2,5-trimetil-4-fenil-3-azaheksan nitroksit (TIPNO) (Şekil 2.2, 1) ve N-ter-butil-1-dietilfosfeno-2,2-dimetilpropil nitroksit (DEPNO) (Şekil 2.2, 2) gibi ikinci jenerasyon asiklik nitroksitlerin geliştirilmesi ile mümkün hale gelmiştir. Bazı koşullarda oksijen ve yan gruplar arasındaki koordinasyonun reaktifliğin artmasına

etkisi olduğu düşünülmektedir. Nitroksit 3'te olduğu gibi hidroksil grup ile 6'lı halka ara ürünü arasında hidrojen bağı oluşur [28]. Nitroksitlerin reaktifliğini etkileyen diğer faktörler ise, polarite ve sterik engellerdir. Nitroksit 4 ve türevlerinde görüldüğü gibi büyük takıların belirli bir büyüklüğe kadar nitroksitlerin performansına pozitif etkisi söz konusudur [29].



Şekil 2.2. NMP için kullanılan alkoksiaminlere örnekler [28,30-32]

2.2.1.3. Reaksiyon Koşulları

NMP reaksiyonları genellikle çözelti ve yığın polimerizasyonları için en iyi koşul olan yüksek sıcaklıklarda (>100°C) yürür. Endüstriyel açıdan bakıldığında NMP, tek bir ürünün hem başlatıcı olarak hem de proses kontrolü için kullanılmasından dolayı avantajlı bir polimerizasyon yöntemidir. Endüstride maliyeti ve tehlikeyi azalttığı için tercih edilen sulu ortam NMP'nin emülsiyon, miniemülsiyon, dispersiyon ve süspansiyon sistemlerinde geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Mini-emülsiyon sistemleri için geliştirilen nitroksitler ile reaksiyonlar 100°C altında ve basınçsız ortamda gerçekleştirilebilmektedir [33].

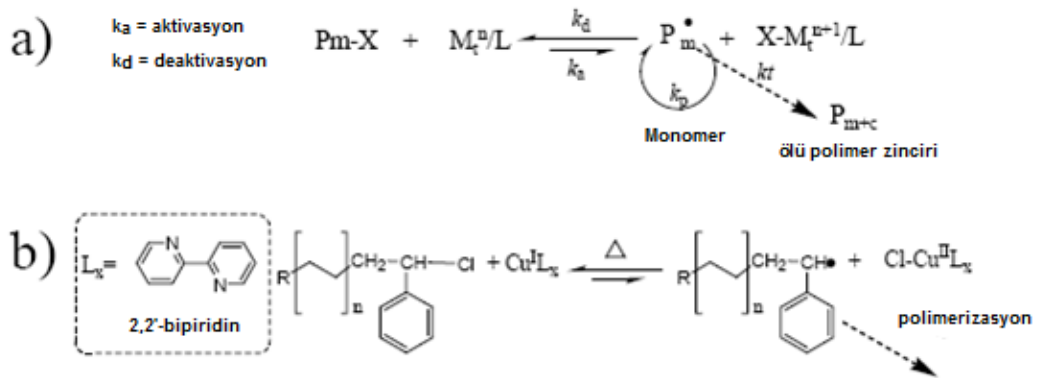
2.2.1.4. NMP'nin Eksik Tarafları

NMP'de asıl sınırlama monomer aralığıdır. Bu metot en iyi stiren ve akrilatlar için çalışır. Metakrilatların NMP ile homopolimerizasyonu sonlanma reaksiyonlarında α -metil grubundan hidrojen koparılmasıyla polimer zincirinin uç grubunda alken oluşumu nedeniyle mümkün olmamaktadır. Metil metakrilat'ın polimerizasyonu DEPN kullanılarak düşük derişimde stiren (%4,4) varlığında gerçekleştirilebilmiştir [34].

2.2.2. Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP)

Metal katalizörlerin aromatik ligandlar ile birleşmesiyle kontrollü yapılara ve dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerlerin elde edildiği reaksiyon Matyjaszewski ve Sawamoto önderliğindeki araştırma grupları tarafından 1995'te eş zamanlı olarak

gerçekleştirilmiştir [35,36]. Bu reaksiyon Matyjaszewski tarafından Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu olarak adlandırılırken Sawamoto'nun grubu Metal Katalizli Yaşayan Radikal Polimerizasyonu adını vermişlerdir. Mekanizma aktif zincir ucun (radikal) oluşmasını sağlayan halojen atomunun pasif polimer zincirinden metal katalizöre transfer edilmesi basamağını içerdiği için 'Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu' terimi tercih edilmiştir. Reaksiyon halojen (X) transferi ile polimerin pasif durumdan (P-X) aktif duruma (P·) geçmesi sırasında yükseltgenen geçiş metal katalizörünün (Mt) tersinir yükseltgenme-indirgenme reaksiyonları üzerinden yürür. Metal katalizörün halojene bağlanmasına yardımcı olmak için katalizör çok dişli ligand ile kompleks oluşturur. Dengede, deaktivasyon reaksiyonu kinetik olarak tercihlidir ($k_d \gg k_a$) dolayısıyla ortamda düşük derişimde aktif radikal türler bulunmaktadır. Bu durum iki aktif radikal türün birleşerek sonlanmaya gitmesi ihtimalini azaltır ancak pratikte sonlanma gerçekleşir. Büyüme basamağının genel mekanizması ve örnek olarak da CuCl ve 2,2'-bipiridin'in oluşturduğu metal ligand kompleksi kullanılarak gerçekleştirilen stirenin ATRP ile polimerizasyonu Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3. a) ATRP'nin genel büyüme basamağı **b)** Stirenin CuCl ve 2,2'-bipiridin'in metal ligand kompleksi varlığında ATRP ile polimerizasyonu

2.2.2.1. Monomerler

ATRP büyüyen radikalleri kararlı tutabilen gruplara sahip monomerler ile yürür. En çok tercih edilen monomerler stiren, metakrilatlar, metakrilamitler ve akrilonitril monomerleridir. Epoksitler, laktonlar ve dienler gibi yüksek kararsızlıkta veya reaktif gruplara sahip monomerler ATRP ile polimerleştirilir [37]. Her monomer için

aktivasyon ve deaktivasyon hızları (k_a ve k_d) belirlidir ve bunların büyüme hızı (k_p) ile birleşmesiyle polimerizasyon hızı belirlenir.

2.2.2.2. Başlatıcılar

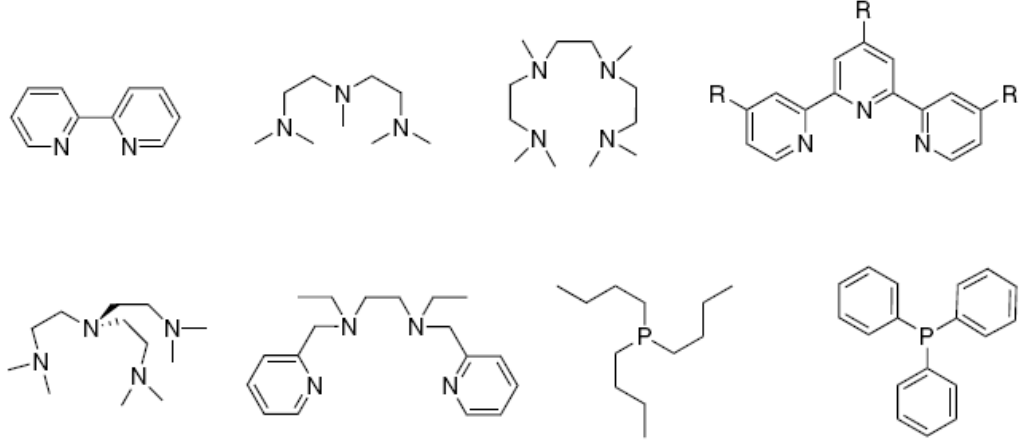
ATRP için başlatıcılar halojene (Br veya Cl) ve oluşan radikali kararlı tutabilen karbonil, siyano veya fenil gibi fonksiyonel gruplara sahip olmalıdır. Başlama ve büyüme hızlarını ($k_i=k_p$) eşitlemek amacıyla monomer yapısına benzer bir yapıya sahip başlatıcılar tercih edilir. Başlatıcı içerisinde farklı fonksiyonallitelere sahip epoksit, hidroksil, siyano ve lakton gibi gruplar aynı anda bulunabilir [38]. Çok fonksiyonlu başlatıcılar yıldız polimerler gibi daha kompleks yapıların sentezinde kullanılabilir.

2.2.2.3. Katalizörler

Aktif ve pasif türlerin denge sabitini belirledikleri için ATRP'de en önemli bileşen katalizörlerdir. ATRP'de katalizörler geçiş metal halojenürler ile aminler, iminler ve pridin gibi ligandlar arasında oluşacak komplekslerden sorumludur. Metal için kriter, bir elektron basamağıyla ayrılmış iki yükseltgenme basamağına sahip olmasıdır. Böylece halojene ilgi duyar ve ligand ile güçlü bir kompleks oluşturabilir. Halojenler için asıl kriter ise büyüyen zincir ve katalizör arasında hızlı bir şekilde hareket edebilmesi ve bu türler ile yaptığı bağların homolitik olarak kırılması gerekmektedir. Kullanılan halojenler genellikle brom veya klordur ancak psödohalojenler de kullanılabilir [38]. En çok kullanılan katalizörler geçiş metali olarak bakır içeren katalizörlerdir.

2.2.2.4. Ligandlar

Ligandların birincil görevi metal katalizörlerin çözücü içerisinde çözünmesini sağlamaktır. Metal katalizörlerin reaktifliği ligandların sterik ve elektronik özelliklerinden de oldukça etkilenir. Ligandtaki büyük yan gruplar halojen ile bağ oluşumunu, elektron çekici gruplar ise halojen ve metal bağındaki homolitik açılımı engeller. Bakır bazlı ATRP için azot ligandlar, diğer çok kullanılan geçiş metalleri ile gerçekleştirilen ATRP için de fosfor bazlı ligandlar kullanılır [38]. Ligandlara birkaç örnek Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4. ATRP'de kullanılan ligandlara örnekler

2.2.2.5. Çözücüler

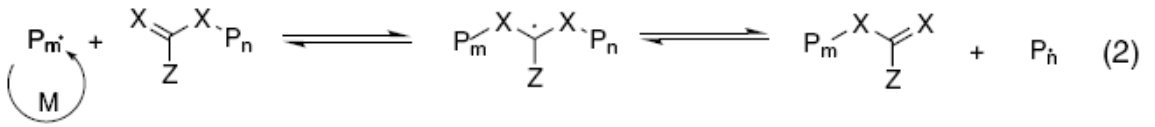
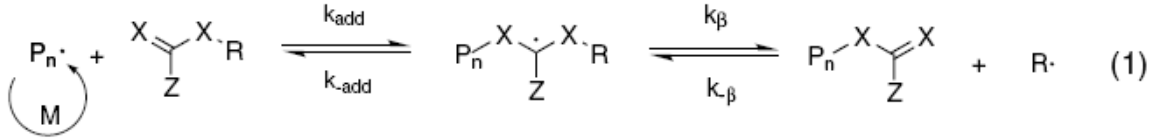
ATRP yığın polimerizasyon ile yürütülebilir ancak katalizör/ligand kompleksinin çözünürlüğünü sağlamak ve yüksek dönüşümlerdeki viskoziteyi düşürmek için çözücü ortamında yapılması tercih edilir. ATRP için toluen, ksilen, aseton, difenil eter, dimetilformamit ve çeşitli alkoller kullanılabilir. Bunun yanı sıra çevre dostluğu ve maliyet gibi nedenlerden dolayı su ve süperkritik karbondioksitte de yürütülebilir.

2.2.2.6. ATRP'nin Eksik Tarafları

Karboksilik asit ve katalizör ile reaksiyona girerek denge oluşumunu kuvvetlendiren bazı iyonik gruplar ATRP'de kullanılmayan fonksiyonel gruplar arasındadır. Bunun yerine karboksilik asit gruplar polimerizasyona karboksilik asit tuzu olarak girebilir. Oluşan radikal yeteri kadar kararlı olmadığı için vinil asetat ve halojenli alkenler bu metotla polimerleştirilemezler. ATRP yöntemini kullanmadaki en önemli problem katalizörü uzaklaştırmaktır. Üründe metal katalizör-ligand kompleksi istenmez çünkü geçiş metalleri polimerin yaşlanmasını hızlandırır, renklenme ve toksik nedenlerden dolayı uzaklaştırılması gerekmektedir. Katalizör uzaklaştırma hem zor hem de maliyetlidir ancak günümüzde kullanılan birçok yöntem vardır. Kullanılan yöntemlerden birisi, reaksiyon boyunca katalizörü katı bir desteğe tutturarak hareketsiz hale getirmektir. Bu yöntemde hareketliliğin kısıtlanması kontrol kaybına neden olabilir. Bir başka saflaştırma yöntemi ise, hammaddenin alumina kolondan geçirilmesi, polimerin çöktürülmesi ve adsorban kullanımını içerir [21].

2.2.3. Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer Polimerizasyonu (RAFT)

Radikal mekanizması kullanılarak moleküler yapının kontrol edildiği metotlardan biri de Rizzardo ve arkadaşları tarafından 1998’de geliştirilen Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer Polimerizasyonu (RAFT)’dur [39]. Polimerizasyon reaksiyonları, aktif ve pasif zincirler arasında tersinir katılma-ayrılma reaksiyonları ile transfer edilen RAFT ajanı adı verilen ditio bileşiklerle kontrol edilir. Reaksiyon boyunca başlama basamağında oluşan aktif polimer, radikalik türler vermek için RAFT ajanına eklenir. (Bknz. Şekil 2.5) Bu radikalik tür yeni aktif radikal ve pasif polimer-RAFT bileşimini verecek yönde ayrılır. Yeni aktif radikal ya yeni polimer zinciri başlatan R• radikali (Şekil 2.5 (1)) ya da büyümeye devam eden diğer polimer zinciri P_n• (Şekil 2.5 (2)) olabilir. Radikalik türler arasındaki bu hızlı geçiş oluşan polimerin eşit uzunlukta büyümesini sağlar.



Şekil 2.5. Tersinir Katılma-Ayrılma Transfer polimerizasyonunun mekanizması

[22]

Monomer için doğru RAFT ajanını seçmek değişim reaksiyonlarının hızının büyüme reaksiyonlarının hızından daha fazla olmasını sağlayacak böylece dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerler elde edilecektir. Reaksiyon tamamlandığında polimer uç gruplarında RAFT ajanı fonksiyonelliğine sahip olacaktır. Bu metot kullanılırken yüksek dönüşümlerde başlatıcıdan kaynaklanan sonlanma ürünleri ihmal edilebilir.

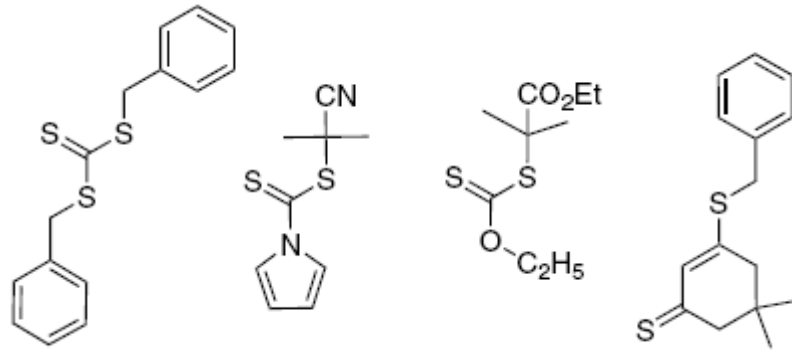
2.2.3.1. Monomerler

RAFT karboksilik asitler, karboksilik asit tuzları, hidroksil gruplar, amitler ve tersiyer aminler gibi monomerlerdeki birçok fonksiyonel gruba uyumludur. Serbest radikal

yöntemleri ile polimerleştirilebilen birçok monomer kullanılabilir. En çok kullanılanlar stirenler, metakrilatlar ve vinil asetatır [22].

2.2.3.2. RAFT Ajanları

Şekil 2.5'te gösterildiği gibi RAFT ajanları 3 farklı fonksiyonel gruba X, R, Z sahiptir. X genellikle kükürttür. R grupları serbest radikal şeklinde ayrılan gruptur ve polimerizasyonu tekrar başlatabilmelidir. Z grubu ise RAFT ajanının aktifliğini belirler. Kullanılan RAFT ajanı aynı polimerizasyon derecesini sağlayabilmek için reaksiyonun başlangıcında tükenmelidir. Polidispersite değerini düşük tutabilmek için Z grubunun monomerden daha az kararlı ara ürün vermesi gerekir. Molekül ağırlığı RAFT ajanının monomere olan oranına bağlı olarak değişir. Örnek olarak tritiokarbonatlar, ditiobenzoatlar ve ksantatlar (ditiokarbonatlar) gibi RAFT ajanları Şekil 2.6'da verilmiştir.



Şekil 2.6. RAFT ajanına örnek birleşikler [22]

2.2.3.3. Başlatıcılar

Tersinir zincir transferinde yeni radikal üretimi olmadığı için serbest radikal oluşturan kaynaklar kullanılmalıdır. Serbest radikal polimerizasyonu ile aynı reaksiyon koşulları kullanılabildiği için RAFT, NMP ve ATRP'ye oranla daha avantajlı bir yöntemdir. Her türlü serbest radikal başlatıcılar, azobisisobutironitril (AIBN) ve dibenzoil peroksit v.b. kullanılabilir.

2.2.3.4. Reaksiyon Koşulları

Yığın, çözelti, emülsiyon, miniemülsiyon ve süspansiyon gibi birçok reaksiyon koşullarında çalışılabilir. Aynı zamanda çok geniş sıcaklık aralığında çalışılabilir.

RAFT reaksiyonları alkoller ve su gibi protik çözücülerde gerçekleştirilebilir. Süperkritik karbondioksit ve iyonik sıvılar da reaksiyon ortamı olarak kullanılabilir.

2.2.3.5. RAFT'ın Eksik Tarafları

Sadece sınırlı sayıda RAFT ajanı ticari olarak sağlanabilmekte dolayısıyla polimerizasyon öncesi uygun bir RAFT ajanının sentezlenmesi gerekmektedir. RAFT ajanında ve monomerde bulunan birçok fonksiyonel grupla uyumlu olmasına rağmen birincil ve ikincil amin fonksiyonel grubu içeren monomerler bu yöntemle polimerleştirilemez çünkü RAFT ajanı ile fonksiyonel gruplar arasında istenmeyen yan reaksiyonlar gerçekleşir. Bir başka dezavantajı ise, tiokarboniltio- içeren ürünlerde renk oluşumu gözlenir. Bu da bazı uygulamalar için istenilmez bir durum haline gelir. Bunu gidermek adına, RAFT uç gruplu polimerin uç grupları baz veya oksidantlarla hidroliz ile uzaklaştırılabilir. Kimyasal müdahale veya ısıtma uç grupların uzaklaştırılması için kullanılan diğer yöntemlerdir [40].

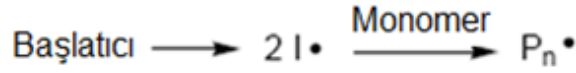
Bu dezavantajlarına rağmen RAFT yöntemi monomer fonksiyonallitesi ve çözücü toleransı göz önüne alındığında, radikalik monomerlerin büyük çoğunluğunun polimerizasyonunda kullanılabilirdiği için diğer KRP yöntemlerine oranla daha çok tercih edilen yöntem olmuştur. RAFT polimerizasyonu, farklı monomer ve çözücü türlerine karşı toleranslı, farklı polimerizasyon tekniklerine uyarlanabilir ve ATRP ve NMP'ye göre daha kolay bir tekniktir. Dolayısıyla bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda RAFT yönteminin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu nedenle aşağıda RAFT yöntemine daha ayrıntılı açıklama getirilecektir.

2.2.4. RAFT Polimerizasyonu Hakkında Detaylı Bilgiler

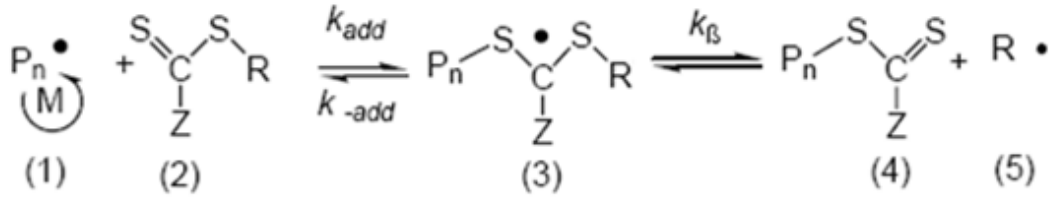
Kontrollü polimerizasyon yöntemleri arasında en çok kullanılan yöntem RAFT polimerizasyonudur. Bu yöntemde ditiokarbonil türevleri, zincir transfer ajanı (CTA) olarak kullanılır. RAFT polimerizasyonunda, büyüyen polimer zincirlerinin tersinir deaktivasyonu yoktur; ancak bunun yerine ditioester gruplarına bağlı polimer zincirlerinin arasında aktivite transferi vardır. RAFT'ın ditiokarbonil türevleri kullanıldığında çoğunlukla önerilen mekanizması Şekil 2.7'de verilmiştir [41]. Mekanizma 5 basamaktan oluşur. Birinci basamak, monomere eklenerek büyüyen oligomerik türlerin oluşmasını sağlayan makroradikallerin üretildiği geleneksel başlama basamağıdır. Zincir transfer basamağı, geçiş radikallerini (3) oluşturmak için, büyüyen oligomerik radikallerin (1) özel tasarlanmış RAFT ajanı (2) ile

reaksiyonunu içerir. Bu geçiş radikalleri ya orijinal oligomerik radikallerin ya da RAFT ajanının ayrılan grubu olan R• radikalinin (5) ve makro zincir transfer ajanının (4) oluşacağı yönde ayrılırlar. Reaksiyonun yönünü belirleyen neden oluşan radikallerin termodinamik kararlılığı ve CTA (2) ve (4)'teki S-C bağlarının kuvvetidir. Eğer homolitik açılım oligomerik radikallerin (1) oluşacağı yönde istemli ise RAFT ajanı geciktirici gibi davranır. Bu yüzden, komplikasyonları önlemek için R• radikallerini oluşturacak gruplar dikkatli seçilmelidir. Orijinal oligomerik radikallere oranla R• radikalinin daha iyi bir serbest radikal ayrılan grubu olması gerekir.

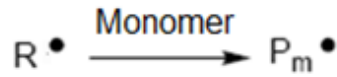
Başlama :



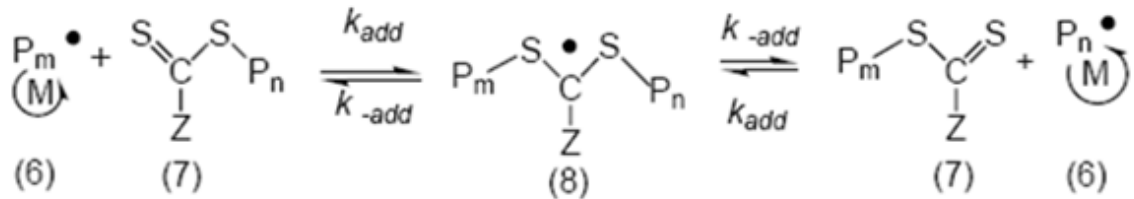
Zincir Transfer :



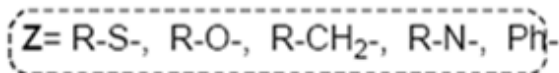
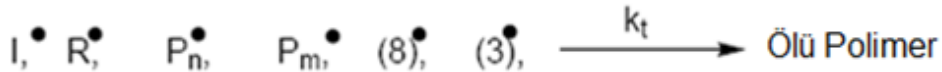
Tekrar Başlama :



Zincir Dengesi :



Sonlanma :

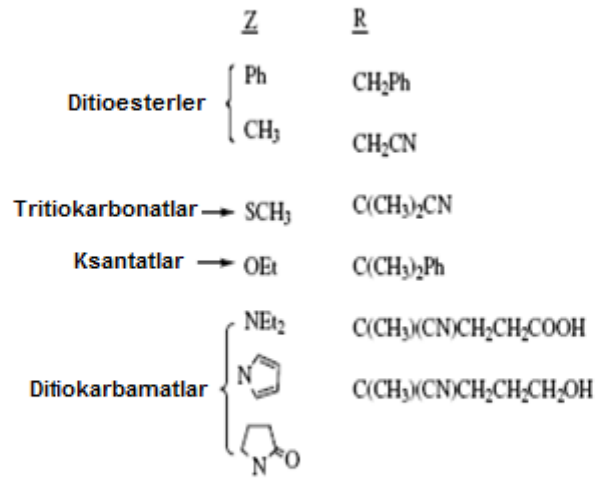


Şekil 2.7. Ditiokarbonil türevleri kullanıldığında önerilen RAFT Polimerizasyon mekanizması [41]

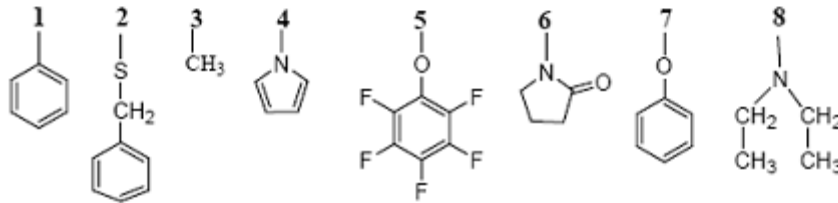
Sonraki basamak tekrar başlama basamağıdır. RAFT ajanından ayrılan $R\cdot$ (5) radikali monomerle reaksiyona girerek yeni büyüyen polimer zincirler oluşturmaktadır. $R\cdot$ radikali büyüyen radikallere $P_n\cdot$ (1) oranla çok kararlıysa RAFT ajanı inhibitör gibi davranır. Örneğin, trifenilmetil radikalleri zincir transfer basamağında çok iyi bir ayrılan gruptur ancak çok kararlı bir radikal olduğundan yeni büyüyen zincirler oluşturmak için monomerle reaksiyona giremez. Önceki basamaklar başarılı olduğunda kontrollü polimerizasyon, zincir denge basamağında gerçekleşir. Oluşan makro geçiş radikalinin (8) her iki yöne ayrılma eğilimi de eşitse aktif ve pasif zincirlerin dönüşümleri etkili bir şekilde gerçekleşebilir. En önemli parametre büyüyen radikallerin (6) Z grubu tarafından kontrol edilen makro-RAFT ajanına (7) olan ilgisidir. Farklı monomerler farklı Z gruplarına ihtiyaç duyabilirler. Son basamak ise sonlanma basamağıdır. Sonlanma tüm polimerizasyon süresince gerçekleşir. Çok uzun polimerizasyon süreleri uygulanmazsa büyüme ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde olmadığı görülür. Serbest radikal polimerizasyonunda görülen sonlanmalara ek olarak, (3) ve (8) numaralı radikaller düşük ihtimalli olsa da tersinmez sonlanma reaksiyonları verebilmektedir [42-44].

R ve Z gruplarının özelliklerindeki farklılığa bağlı olarak çok sayıda RAFT ajanı geliştirilmiştir. Tiokarboniltio bazlı RAFT ajanları Z grubunun özelliklerine bağlı olarak 4 gruba ayrılmıştır. Farklı R ve Z gruplarına sahip RAFT ajanları Şekil 2.8'de verilmiştir.

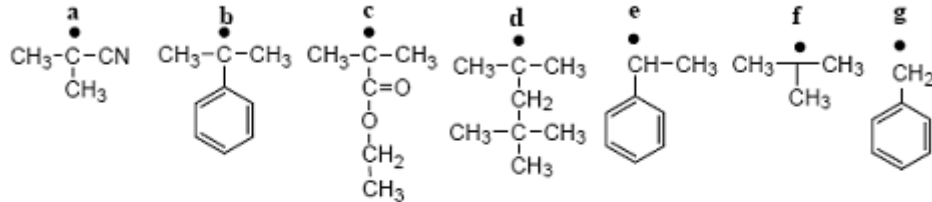
1. ditioesterler (Z= aril ya da alkil)
2. tritiokarbonatlar (Z=takılı kükürt)
3. ditiokarbonatlar (ksantatlar) (Z=takılı oksijen)
4. ditiokarbamatlar (Z=takılı azot)



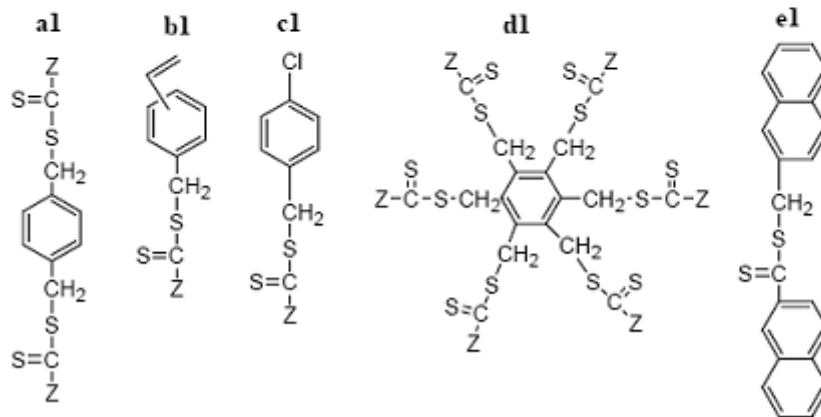
Z grubuna örnekler



R grubuna örnekler



Fonksiyonel RAFT ajanlarına örnekler



Şekil 2.8. Farklı R ve Z gruplarına sahip RAFT ajanlarına örnekler [45]

R ve Z grupları molekül ağırlığı dağılımının kontrolünde ve polimerizasyon hızında oldukça önemli rol oynar. Z grubu C=S bağı ile oluşacak radikalik reaksiyonları aktive ya da deaktive ederler. Bu, geçiş makro-RAFT radikalleri (3) ve (8)'in (Bknz Şekil 2.7) ortalama yaşam süresini etkileyen önemli bir faktördür ve polimerizasyon hızını kontrol eder. Şekil 2.8'de RAFT ajanının Z ve R grupları için birçok örnek verilmiştir. RAFT ajanları çift bağlar, bazı halojenler gibi farklı fonksiyonel gruplara sahip olabilir. Bu gruplar, polimerizasyon sonrası polimerlere farklı fonksiyonelliklerin kazandırılmasında kullanılabilirler.

Uygun bir Z grubu RAFT ajanına katılma hızını arttırmak için geçiş radikallerini kararlı hale getirir. Eğer çok kararlı bir yapı oluşturursa devamında ayrılma gerçekleşmez. Bu da reaksiyonların gecikmesine ve polimerizasyon hızının düşmesine neden olur. Bu tür kararlılığı çok artıran ve geciktirici özellik kazandıran Z grubuna sahip RAFT ajanlarında gecikme etkisi RAFT ajanı derişiminin artmasıyla artış gösterir [46].

Yavaş ayrılma veya yavaş tekrar başlamanın yanı sıra büyüyen radikaller ve diğer radikaller arasında oluşan sonlanma da geciktirici etki yapar [47]. Monterio 3 kollu yıldız polimerlerin oluşumuna neden olduğu için geçiş radikalleri arasında birleşme ile sonlanmanın gecikmeyi açıkladığını savunmaktadır [42,48]. Bir başka çalışmada, kumil ditiobenzoat kullanılarak gerçekleştirilen metil metakrilat ve stiren'in RAFT polimerizasyonunda gecikmenin ana nedeninin radikallerin sonlanmasından kaynaklandığı görülmüştür [46,49]. Bunlara karşın, Feldermann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, bütil akrilat'ın RAFT polimerizasyonundaki gecikmenin, geçiş radikallerinin çok takılı Z grupları ile kararlı hale getirilmesinden kaynaklandığı gözlenmiştir. Bu çalışmada, tersinmez sonlanma reaksiyonlarının etkisi düşük bir öneme sahiptir [50]. Fenil Z grupları gecikmenin veya engellemenin nedenlerine örnek olarak gösterilebilir. Halkada bulunan serbest elektronlardan dolayı geçiş radikali çok kararlı bir yapıya sahip olur ve ayrılma hızı düşer [51-53]. Bu durum serbest elektronu olmayan benzil Z grupları kullanılarak önenebilir.

Fenil, naftil ve etilen gibi doymamış Z gruplarına sahip RAFT ajanları radikal kararlılığa etkisi az olan Z grupları ile karşılaştırıldığında genellikle çok yavaş ayrılırlar ve yüksek denge sabitlerine sahiptirler. Gecikmeye neden olan diğer Z

grupları ise kuvvetli elektron çekici olan –CN veya –CF₃ gruplarıdır. Bu gruplar, hızlı katılmayı sağlar ancak geçiş radikalının yüksek kararlılığından dolayı ayrılma yavaş olur [54]. Tam tersi, eğer geçiş radikali yeteri kadar kararlı değilse geleneksel ile kontrollü serbest radikal polimerizasyonu arasında bir davranış sergilenir. Bu durum alkoksü veya amin grupları gibi elektron verici Z grubu varlığında gözlenir. –C=S çift bağ özelliğinin azalmasından dolayı reaktifliği düşer ve yavaş katılmaya neden olur [55].

Geleneksel zincir transfer reaksiyonlarında zincir transfer sabiti C_{tr} zincir transfer hız sabitinin büyüme hız sabitine oranı (k_{tr}/k_p) olarak tanımlanır. RAFT polimerizasyonunun zincir transfer basamağında k_{tr} eşitlik 1' deki gibi tanımlanır. Tiokarbonil grubuna katılma hız sabiti k_{add} ve geçiş radikalının (3) büyüyen oligomerler (1) yönünde ve RAFT ajanının ayrılan R grubu (5) yönünde homolitik açılımının hız sabitleri (sırasıyla k_{-add} ve k_β) göz önünde bulundurularak hesaplanır (Şekil 2.7). Polimerizasyon zincir denge basamağına geldiğinde k_{tr} eşitlik 2'deki gibi tanımlanır.

$$k_{tr} = k_{add} \cdot \frac{k_{\beta}}{k_{-add} + k_{\beta}} \quad (\text{Eş. 1})$$

$$k_{tr} = \frac{k_{add}}{k_{-add}} \quad (\text{Eş. 2})$$

R ve Z gruplarının her ikisine de bağlı olarak tiokarboniltio bileşiklerinin zincir transfer sabiti C_{tr} çok geniş bir aralıkta herhangi bir değere sahip olabilir [56]. Polimerizasyonda iyi bir kontrol (PDI < 1,5) sağlamak için C_{tr}'nin 2'den büyük olması gerekmektedir [57,58].

Z grubuna bağlı olarak zincir transfer sabiti C_{tr} aşağıdaki sıralamaya göre azalır [59].

Aril > alkiltio ~ alkil ~ pirol > perfloro ariloksi > amido > ariloksi > dialkilamino

R grubu iyi bir homolitik ayrılan grupsa ayrılma hızını artırır. Yapılan kinetik çalışmalarda R grubunun Z grubu ile karşılaştırıldığında hıza etkisi düşüktür [60]. R grupları başlangıç zincir transfer basamağında C_{tr} için etkiliyken Z grubu tüm prosesi etkiler. R grubunun takıları (alkil grupları gibi) R• radikalının kararlılığını artırarak

dengeyi ayrılma yönüne doğru kaydırır [61]. Örneğin kümül grupları benzil gruplarına göre daha iyi bir ayrılan gruptur ancak çok kararlı bir radikal tekrar başlamayı geciktirici etki yapar. RAFT ajanı seçiminde R grubunun tekrar başlatılma kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır.

RAFT ajanı tasarlarken RAFT ajanına veya polimere, hedeflenen belli özelliklerin katılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin uygun R veya Z grupları RAFT ajanına suda çözünebilirlik kazandırabilir. RAFT ajanı işaretlenmesi R veya Z gruplarına kromofor grup eklenmesiyle sağlanabilir.

RAFT polimerizasyonunun kontrolünde; sıcaklık, RAFT ajanını başlatıcıya olan molar kesri, çözücü gibi deneysel koşullar da önemlidir. RAFT ajanı ve başlatıcı, monomer veya çözücüde iyi çözünebilir olmalıdır. Kullanılan başlatıcı, çözücü ve diğer katkı maddelerinin transfer sabiti büyüyen radikale oranla daha düşük olmalıdır. Aksi takdirde istenmeyen zincir transfer reaksiyonları polimerizasyon üzerindeki kontrolü azaltır. Sıcaklığın artması ayrılma ve polimerizasyon hızlarını artırır; azalması ise polimerizasyon hızını azaltır ancak sonlanma hızını kolaylıkla azaltamaz.

Kinetik limitler içerisinde, RAFT ajanının başlatıcıya olan molar oranı mümkün olduğunca yüksek seçilmelidir [55]. Bu oran düşerse büyüyen radikallerin derişimi artar, dolayısıyla sonlanma reaksiyonları hızlanır. Bu, polimerizasyon hızını artırır fakat polimerlerin yüksek PDI değerine sahip olmasına neden olur [56]. Başlangıç derişiminin ayarlanması, sonuç molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı kontrolü arasında uyumu sağlar. RAFT ajanının başlatıcının molar kesrine oranı 5 ile 10 arasında ise polimerizasyonda kontrol mümkün hale gelir ($PDI < 1.5$) [41]. RAFT ajanının başlangıç derişimindeki artış genellikle inhibisyondaki artışa [47,62] veya gecikme etkisine [42] neden olur.

RAFT polimerizasyonunda, polimerizasyonun sonunda başlatıcı türevli zincirlerin sayısının pasif zincirlerin sayısı ile en az eşit olması gerektiği unutulmamalıdır. RAFT ajanı ve başlatıcı molar kesri başlatıcı türevli zincirlerin sayısını en aza indirgeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Le ve arkadaşlarının önerisine göre, polimerizasyon boyunca başlatıcı türevli zincirlerin toplam molü RAFT ajanının molünün yarısından daha az olmalıdır ($[\text{başlatıcı radikal}]/[\text{RAFT}] < 0,2$ tercih edilir) [41]. Başlatıcının polimerizasyon sıcaklığındaki ayrılma ömrü dikkate alınmalıdır.

Ne kadar başlatıcının RAFT ajanına eklendiği önemli değildir ancak ortam sıcaklığında polimerizasyon süresince ne kadar radikal üretildiği önemlidir.

RAFT polimerizasyonun başarısında önemli parametrelerden biri de radikal üretim hızıdır. Sistem sonlanmış zincirleri telafi etmek için yeteri miktarda radikal üretmeli ve polimerizasyonu uygun hızda tutmalıdır. Öte yandan yeni radikal üretim hızı çok yüksek olmamalıdır. Orta bir değer bulunmalıdır. ATRP ve NMP'den farklı olarak RAFT polimerizasyon sisteminde radikal derişimi sabit olmalıdır.

Dönüşüm de önemli parametrelerden biridir. Yüksek dönüşümlerde, polimerizasyon hızı monomer derişimindeki azalmadan dolayı düşer ve devamında büyüme yavaşlar, fakat yeni başlatılmış zincirlerden kaynaklanan sabit radikal derişiminden dolayı sonlanma reaksiyonlarının hızında bir azalma olmaz. Dithioester uç gruplar yeni başlatılmış zincirlere kısmen transfer edilir ve dithioester uç grupsuz uzun ölü polimer sayısı artar. Daha sonra makro-RAFT ajanı olarak kullanılamaz. Yüksek dönüşümlerde büyüme hızı azaldığı için yeni üretilen zincirler, yüksek molekül ağırlığına ulaşamaz. Bu oligomerik zincirler, reaksiyona girmeyen monomerleri uzaklaştırmak için uygulanan saflaştırma basamakları (diyaliz, çöktürme, v.b) sırasında kaybedilirler.

RAFT polimerizasyonunda molekül ağırlığı dönüşüm ile artar ve RAFT ajanının monomere olan stokiyometrik oranı kullanılarak reaksiyon öncesinde hesaplanabilir. Tek fonksiyonlu RAFT ajanı varlığında, teorik molekül ağırlığı ($M_{w,teo}$) eşitlik 3 kullanılarak hesaplanabilir. Başlatıcı türevli zincirlerin sayısı RAFT ajanı türevli zincirlerin sayısına oranla genellikle daha azdır, dolayısıyla $2 \cdot f \cdot [I] \cdot \chi$ çoğu zaman ihmal edilebilir.

$$M_{w,teo} = \frac{[M] \cdot [M_{w,monomer}]}{[CTA] + 2 \cdot f \cdot [I] \cdot \chi} \cdot \%dönüşüm + M_{w,CTA} \quad (Eş. 3)$$

“% dönüşüm” Monomerin ağırlıkça dönüşüm yüzdesi,

“ $M_{w,CTA}$ ” RAFT ajanının (zincir transfer ajanı, CTA) molekül ağırlığı,

“ $[M]$ ” monomer derişimi,

“ $[CTA]$ ” RAFT ajanının derişimi,

“2” termal başlatıcılar parçalanarak 2 radikal ürettikleri için kullanılır.

“f” başlatıcı etkinliği (genellikle 0,5 ve 1 arasında bir değerdir),

“ χ ” verilen sıcaklık ve zamanda başlatıcının bozunma kesri

“ $2 \cdot f \cdot [I] \cdot \chi$ ” bu ifadenin tamamı başlatıcı türevli zincir sayısına karşılık gelir.

Özet olarak, RAFT mekanizmasının düzgün çalışabilmesi için monomere uygun RAFT ajanı dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Termal başlatıcılar kullanılacaksa polimerizasyon sıcaklığı başlatıcının yarılanma ömrüne göre seçilmelidir. Böylelikle uygun radikal derişimi ile polimerizasyon hızı yüksek, minimum sonlanma reaksiyonları içeren polimerizasyon gerçekleştirilmiş olur. Tüm verilen bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, RAFT yöntemi istenilen özelliklerde, kompleks yapılarla ve dar molekül ağırlığı dağılımına sahip, önceden belirlenen molekül ağırlığında polimerlerin elde edilmesinde kullanılacak etkili bir yöntemdir.

2.2.5. Radyasyon ile Başlatılan RAFT Polimerizasyonu

RAFT polimerizasyonunun başlama basamağı, serbest radikal polimerizasyonun başlama basamağı ile benzer olduğundan, RAFT yönteminde de radikal oluşumu geleneksel yöntemlerle sağlanabilir. En bilinen yöntem, 2,2'-azobis(izobütironitril) (AIBN) gibi termal başlatıcıların kullanılmasıdır. Buna ek olarak, foto-başlatıcılar [63], plazma başlatıcı [64], elektron demeti [65], mikrodalga ışınlama [66,67], veya gama ışınlama [23,68,69] birincil radikallerin üretilmesinde kullanılabilir. Bu metotlar arasında diğerlerine göre daha avantajlı olan yöntemler gama ve UV ışınlamadır. Düşük sıcaklıklarda radikal oluşumunu sağlamaları, bu yöntemleri protein/biyomolekül denatürasyonunu engellemek amacıyla düşük sıcaklıklarda çalışılması gereken biyokonjugat kimyasındaki RAFT polimerizasyonu için önemli hale getirmiştir [70]. Gama ışınlamanın, UV ışınlamadan farklı olarak geçirgenliğinin daha yüksek olması ve seçici olmaması diğer avantajlarıdır. Böylelikle ticari ölçüde üretim yapmak mümkün hale gelir. Gama başlatıcılı kontrollü radikal polimerizasyonları çevre dostudur ve katalizörlere ve başlatıcılara (termal veya foto-başlatıcı) ihtiyaç duymadan oda sıcaklığında yürür. Kontrollü bir şekilde aşı kopolimerlerin hazırlanmasında da gama ışınları kullanılabilir. Hem organik hem inorganik maddeler üzerinde radikal üretmek için mükemmel bir yöntemdir.

Pan ve arkadaşlarının 2001'deki çalışmalarıyla termal ve foto başlatıcı kullanmadan kontrollü radikal polimerizasyonunun gama ışınları ile gerçekleştirilebileceği kanıtlanmıştır. Çalışmalarında, bazı vinil monomerlerinin (metakrilat, metilmetakrilat, stiren) polimerizasyonunun ⁶⁰Co gama ışınları ile dibenziltritiokarbonat ve ditiobenzoikasit varlığında kontrollü bir şekilde yürüdüğünü göstermişlerdir [71-74]. Pan ve arkadaşlarının ilk raporlarından sonra radyasyonla başlatılan kontrollü radikal homo- ve kopolimerizasyonu üzerinde yapılan çalışmaların sayısında hızlı bir artış gözlenmiştir. Stiren [68,69], metilmetakrilat [75], akrilik asit [76], sodium4-stirensülfonat [77], N-izopropilakrilamit [76] gibi birçok monomerin radyasyon ile başlatılan polimerizasyonu için çeşitli tiokarboniltio bileşikler; tritiokarbonatlar [71,73], ksantatlar [78], ditiokarbamatlar [75] ve ditioesterler [68,69] RAFT ajanı olarak kullanılmıştır.

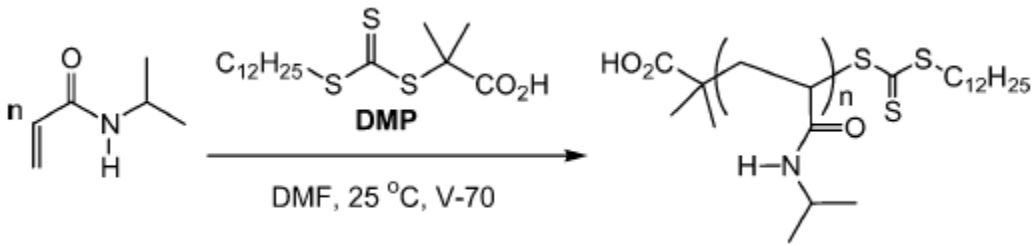
Seçilen sistem için radyasyonla başlatılan RAFT polimerizasyonunun başarılı sonuç vermesi için bazı deneysel kriterler yerine getirilmelidir. Bu yöntemin mekanizmasının nasıl yürüdüğüne dair fikirler ortaya atılmıştır. Pan ve arkadaşlarının öncü çalışmalarında gama ışınlarının, RAFT ajanındaki karbon kükürt bağında kararlı tiokarboniltio radikallerini verecek şekilde homolitik bir ayrılmaya neden olduğu, RAFT ajanının diğer kısmının (R·) polimerizasyonu başlattığı ve oluşan zincirlerin tersinir bir şekilde kararlı radikaller ile sonlandırıldığı düşünülmüştür [72,73]. Daha sonra Barner ve arkadaşları gama ile başlatılan RAFT mekanizmasında tersinir zincir sonlanması yerine tersinir zincir transfer mekanizmasını önermişlerdir. Metilmetakrilat'ın RAFT polimerizasyonunu gama ışınları ile 3 farklı tiokarboniltio bileşiği varlığında gerçekleştirmişlerdir. Barner ve arkadaşlarının sonuçları, R grubunun polimerizasyonun yaşayan olup olmasını belirlediğini göstermiştir. RAFT mekanizmasının yürümesi için, RAFT ajanının R grubunun büyüyen radikallere (Şek. 2.7'de (1) no'lu radikal) oranla daha iyi homolitik ayrılan grup olması gerekir. Polimerizasyon mekanizması tersinir zincir transferi yerine tersinir sonlanma üzerinden yürüyor olsaydı R grubunun polimerizasyon üzerine etkisinin çok az olması veya hiç olmaması gerekirdi [23]. Sonuç olarak, gama ile başlatılan RAFT polimerizasyonu, termal başlatıcılı RAFT polimerizasyonunda olduğu gibi tersinir zincir transfer mekanizması ile yürümektedir.

2.2.6. RAFT Polimerizasyonu ile PNiPAAm Sentezi

RAFT polimerizasyonu, dar molekül ağırlığı dağılımına ve zengin mimarilere sahip blok kopolimerler, hiper-dallanmış zincirler, dendrimerler ve ağısı-kopolimerlerin sentezlenmesine olanak sağlar. Herbir zincir mimarisinin sağladığı farklı fiziksel özellikler sayesinde RAFT ile sentezlenen polimerler birçok uygulamada kullanılabilir. Literatürde RAFT polimerizasyonu ile yapılmış çalışmaların sayısının çok olmasından dolayı bu bölümde sadece Poli(N-izopropilakrilamit) (PNiPAAm)'ın RAFT polimerizasyonu ile sentezi hakkında birkaç örnek verilmiştir.

RAFT mekanizmasının NMP ve ATRP'ye göre en büyük avantajı birçok farklı monomerin polimerizasyonunda kullanılabilir olmasıdır. Bu yöntemler içinde akrilamido monomerlerinin polimerizasyonunu en çok kolaylaştıran yöntem RAFT yöntemidir. RAFT polimerizasyonu ile anyonik, katyonik ve iyonik olmayan akrilamido monomerleri farklı koşullarda farklı RAFT ajanları kullanılarak polimerleştirilebilir.

McCormick ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, N-izopropilakrilamit (NiPAAm)'in RAFT polimerizasyonu, N,N-dimetilformamit (DMF) çözücüsünde 2,2'-azobis(4-metoksi-2,4-dimetilvaleronitril) (V-70) adlı azo başlatıcı, tritiokarbonat bazlı (2-dodesilsülfaniltiokarbonilsülfanil-2-metil propionik asit) RAFT ajanı kullanılarak azot atmosferinde oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. (Şekil 2.9)



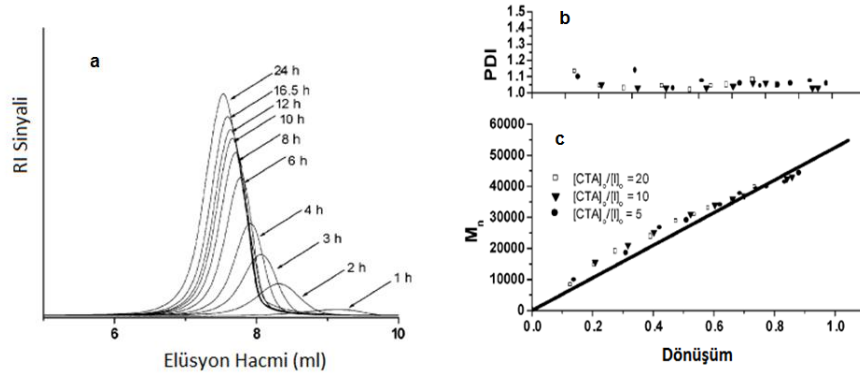
Şekil 2.9. NiPAAm'in RAFT Polimerizasyonu ile oda sıcaklığında sentezlenmesi

Farklı RAFT ajanı/başlatıcı molar kesrine sahip monomer, başlatıcı, RAFT ajanı, çözücü karışımları hazırlanıp polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı ve dönüşüm değerleri Çizelge 2.1'de özetlenmiştir. Bu RAFT ajanı varlığında yapılan kontrollü polimerizasyonda elde edilen deneysel molekül ağırlığı değerlerinin teorik değerlerle uyumlu olduğu ve polidispersite değerlerinin 1'e çok yakın olduğu görülmüştür.

Çizelge 2.1. NiPAAm'ın homopolimerizasyonunda elde edilen Molekül Ağırlığı, Molekül Ağırlığı Dağılımı, Dönüşüm Değerleri

örnek	zaman (s)	dönüşüm (%)	$[CTA]_0/[I]_0$	Mn (teorik)	Mn (deneysel)	PDI
NIPAM1	6	39	20	20 400	24 000	1.04
NIPAM2	12	58	20	30 600	33 000	1.05
NIPAM3	24	74	20	38 600	40 000	1.05
NIPAM4	6	52	10	27 500	31 000	1.03
NIPAM5	12	70	10	37 000	37 000	1.06
NIPAM6	24	86	10	45 000	43 000	1.03
NIPAM7	6	62	5	32 600	29 200	1.07
NIPAM8	12	77	5	40 700	40 000	1.06
NIPAM9	24	90	5	47 000	44 500	1.06

Molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımı Büyüklükçe Ayırma Kromatografisiyle (BAK) analiz edilmiştir. Şekil 2.10'un (a) grafiğinden de görüldüğü gibi, simetrik pikler elde edilmiştir. Artan dönüşümle daha düşük alıkonma süreleri gözlenmiştir. Bu da dönüşüm arttıkça molekül ağırlığının arttığının bir göstergesidir. (b) grafiğinde çok düşük polidispersiteye sahip polimerlerin elde edildiği görülmektedir. (c)'de de farklı $[RAFT\ ajanı]/[başlatıcı]$ oranlarındaki homopolimerizasyonların Mn-dönüşüm grafikleri görülmektedir. Bu grafiklerin çakışması farklı oranlardaki karışımlar için mükemmel molekül ağırlığı kontrolü olduğunu ve herhangi bir yan reaksiyon gerçekleşmediğini gösterir [79].



Şekil 2.10. a) $[CTA]_0/[I]_0$ oranı 20 olan PNiPAAm'ın farklı sürelerde elde edilmiş BAK kromatogramları b) polidispersite-dönüşüm grafiği c) molekül ağırlığı-dönüşüm grafiği

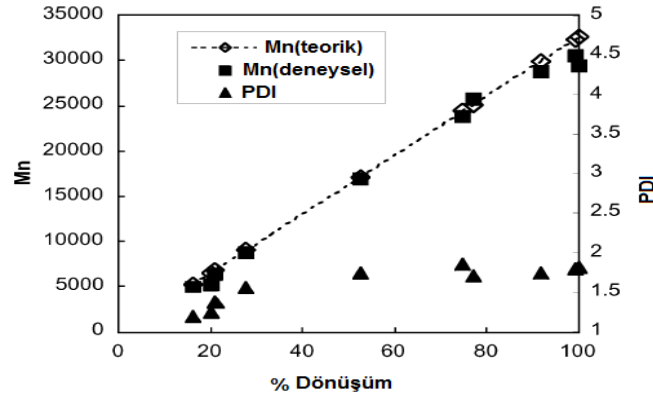
Bir başka çalışmada, RAFT polimerizasyonu kullanılarak PNiPAAm'ın stereo yapısını kontrol etmek için çalışmalar yapılmıştır. Aynı grup daha önce Lewis asidi

kullanarak radikal polimerizasyonla çok yüksek izotaktik PNiPAAm sentezlemiş ancak molekül ağırlığını kontrol edememiştir [80]. Bunu çözmek için 1-feniletil fenilditioasetat (PEPD) RAFT ajanı kullanılarak itriyumtriflorometansülfonat ($Y(OTf)_3$), itterbiyumtriflorometansülfonat ($Yb(OTf)_3$) ve skandiyumtriflorometansülfonat ($Sc(OTf)_3$) Lewis asitleri varlığında izotaktik PNiPAAm RAFT polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Lewis asit çeşidini ve miktarını, çözücü türünü, RAFT ajanı derişimini değiştirerek yüksek izotaktisite ve dar molekül ağırlığı dağılımı elde etmek için optimum deney koşulları bulunmuştur. 2,2'-azobis(izobütironitril) (AIBN) başlatıcı ve 1-feniletil fenilditioasetat (PEPD) RAFT ajanı olarak kullanılmış ve metanol-toluen çözücüsünde, seçilen Lewis asit varlığında 60°C sıcaklıkta RAFT polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Çizelge 2.2'de polimerizasyonda kullanılan kimyasalların miktarları ve polimerizasyon sonrası elde edilen molekül ağırlığı, polidispersite ve taktisite değerleri özetlenmiştir. Deney şartlarına göre elde edilen farklı oranlarda taktisite ve 1,3 ile 1,8 arasında değişen polidispersite değerleri gözlenmiştir. Şekil 2.11'de İtriyumtriflorometansülfonat ($Y(OTf)_3$) lewis asit varlığında RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığı ve PDI değerlerinin dönüşümle değişimi görölmektedir. Deneysel molekül ağırlığı ile teorik hesaplanan molekül ağırlığı değerleri birbirlerine yakın bulunmuştur. Bu sonuçlar, taktisite çalışmalarında molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımını kontrol etmek için RAFT polimerizasyonunun tercih edilebileceğini göstermektedir [81].

Çizelge 2.2. Lewis asit varlığında RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığı, polidispersite, taktisite değerleri

	[NIPAAm], M	[PEPD], mM	Lewis asit (M)	%Verim	Mn (teo.)x10 ⁴	Mn(den.)x10 ⁴	PDI	Taktisite m/r
1	1.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.12)	100	3.26	2.95	1.82	81/19
2	1.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.17)	91	2.97	2.78	1.76	83/17
3	1.0	3.47	$Yb(OTf)_3$ (0.17)	94	3.08	2.54	1.72	84/16
4	1.0	3.47	$Sc(OTf)_3$ (0.17)	87	2.85	2.72	1.57	67/33
5 ^b	1.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.12)	87	2.81	3.21	1.85	83/17
6 ^c	1.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.12)	15	0.50	10.07	3.89	60/40
7 ^d	1.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.20)	97	3.16	1.83	1.76	87/13
8	2.0	3.47	$Y(OTf)_3$ (0.20)	93	6.05	5.54	1.84	
9	2.0	9.17	$Y(OTf)_3$ (0.20)	86	2.12	2.28	1.39	

^a[AIBN]=1,2 mM ^bçözücü metanol ^cçözücü toluen ^dsıcaklık 30°C



Şekil 2.11. İtiryumtriflorometansülfonat (Y(OTf)₃) lewis asit varlığında RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığı ve PDI değerlerinin dönüşümle değişimi

Savariar ve Thayumanavan'ın yaptıkları bir çalışmada, PNiPAAm'a fonksiyonallite kazandırmak için aktifleştirilmiş metakrilik ester ve NiPAAm'ın kopolimerizasyonu kontrollü radikal polimerizasyon yöntemlerinden ATRP, NMP ve RAFT ile gerçekleştirilmiştir. Her bir polimerizasyon yöntemi için farklı çözücülerde farklı monomer/başlatıcı oranlarında gerekli reaktifler varlığında kopolimerizasyon gerçekleştirilmiş ve değerler Çizelge 2.3'te özetlenmiştir. Bu değerlerle üç teknik birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Polidispersite değerleri 1'e en yakın olan yöntemin RAFT olduğu görülmektedir. RAFT yönteminde teorik molekül ağırlığı değerleriyle deneysel değerler diğer yöntemlere göre daha uyumlu çıkmıştır. PNiPAAm'ın kopolimerizasyonunun diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında RAFT polimerizasyonu ile daha başarılı sonuç verdiği görülmektedir [82].

Çizelge 2.3. PNiPAAm'ın ATRP, NMP ve RAFT yöntemleri ile kopolimerizasyonunda kullanılan reaktifler ve polimerizasyon sonrası elde edilen molekül ağırlığı, PDI ve %verim değerleri

	Metot	Reaktifler	NiPAAm/NHSMA	Mn (g/mol)	Teorik Mn (g/mol)	PDI	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Zaman (h)	Verim (%)							
I	ATRP	A/B/C	98/2	246,039	11,594	2.2	<i>t</i> -Butanol	95	36	24							
1											1/1/2 ^a	51,730	11,653	2.05	Toluene	48	15
2											1/1/2 ^b	120,045	11,653	3.0	Anisole	30	10
3											1/1/2 ^b	50/50	8,000	15,003	1.37	Anisole	12
4	1/1/2 ^b						95										
II	NMP	D/E	90/10	26,592	12,340	1.65	Anisole	115	12	95							
5											1/2 ^c	21,856	12,340	4.55	Anisole	4.5	73
6											1/0.05 ^d						
III	RAFT	F/G	90/10	14,000	17,384	1.11	Anisole	95	15	50							
7											0.75/0.075 ^e	18,765	17,384	1.14	<i>t</i> -Butanol	0.5	51
8											0.75/0.15 ^e	23,002	17,384	1.16	Anisole	4	52
9											0.75/0.19 ^e	15,700	16,908	1.15	Neat	0.5	58
10											0.72/0.24 ^e	20,405	17,384	1.23	Neat	12	70
11											0.75/0.25 ^e	35,036	24,250	1.17	Neat	2	51
12											0.50/0.08 ^e	71,933	48,279	1.23	Neat	0.5	54
13											0.25/0.08 ^e						

^a A, B ve C sırasıyla ECP, Cu(I)Cl ve Me6-TREN

^b A, B ve C sırasıyla EBIB, Cu(I)Br ve PMDETA

^c D ve E sırasıyla 1 ve asetik anhidrit

^d D ve E sırasıyla 1 ve 2

^e F ve G sırasıyla 3 ve AIBN

İncelenen çalışmalarda, başlatıcı varlığında yüksek sıcaklıklara çıkılarak polimerizasyon yapıldığı görülmüştür. Biz alışmamızda ise, başlatıcı, katalizör gibi katkı maddelerine ihtiyaç duyulmadan daha temiz materyaller elde etmek ve sıcaklığa bağımlılığı ortadan kaldırmak için RAFT polimerizasyonunu oda sıcaklığında gama ışınlarıyla başlatarak gerçekleştirmeyi tercih ettik.

3. NANOJELLER

Staudinger ve Husemann 1935'te divinilbenzen mikrojel partiküllerini hazırlayarak polimer teknolojisine yeni bir kavram getirdiler [83]. Ancak, mikrojel terimi ilk olarak 1949'da SBR kauçuğu emülsiyonları üzerinde çalışan ve bu çapraz bağlı yapıların molekül içi çapraz bağlanmayla elde edilmiş makromoleküller olduğunu fark eden Baker tarafından kullanılmıştır [84]. Daha önceleri mikrojel kavramı hem nano hem de mikro boyuttaki jeller için kullanılmaktaydı. Genel tanımı, "nanojeller ve mikrojeller, makroskopik jellerin nanoskopik veya mikroskopik boyutta ölçülere sahip örnekleridir" şeklindedir. Kabul edilen tanımı ise, bir nanojel veya mikrojel zincirleri birbirine molekül içi bağlı olan çapraz bağlı makromoleküllerdir [6].

Flory jelleşme reaksiyonlarının istenmeyen etkilerinden dolayı, bu reaksiyonların küçük bir kısmının molekül içi olduğunu savunmaktadır [85]. Son bilgilere göre, molekül içi reaksiyonların (çapraz bağlanma) hem makrojelleşme hem de mikrojelleşmeyle sonuçlandığı görülmüştür. Mikrojellerin uygulama çeşitliliğinden dolayı bu reaksiyonlar polimer kimyası, eczacılık ve malzeme biliminde büyük önem kazanmıştır.

Nano- ve mikrojeller, makromoleküllerin lineer, dendrimer ve dallı yapılarından farklı, özel bir formu olarak sınıflandırılır. Molekül içi çapraz bağları olan, kalıcı ağ yapısına sahip yumaklaşmış makromolekül gibi düşünülebilir. Kovalent bağlı oldukları için lineer polimerlerden farklı özelliklere sahiptirler. Makroskopik jeller gibi suda veya vücut sıvısında şişebilirler. Çok büyük boyutları olmasına rağmen düşük çözelti viskozitesine sahip ve Mark-Houwink eşitliğindeki molekül ağırlığı katsayısının çok düşük ($<0,5$) hatta bazı durumlarda sıfıra yakın olması ilk olarak Baker tarafından fark edilmiştir. Bu durum, mikrojellerin çözelti ortamında çözülmüş polimer yumaklarından çok Einstein küreleri gibi davrandığını göstermektedir [84].

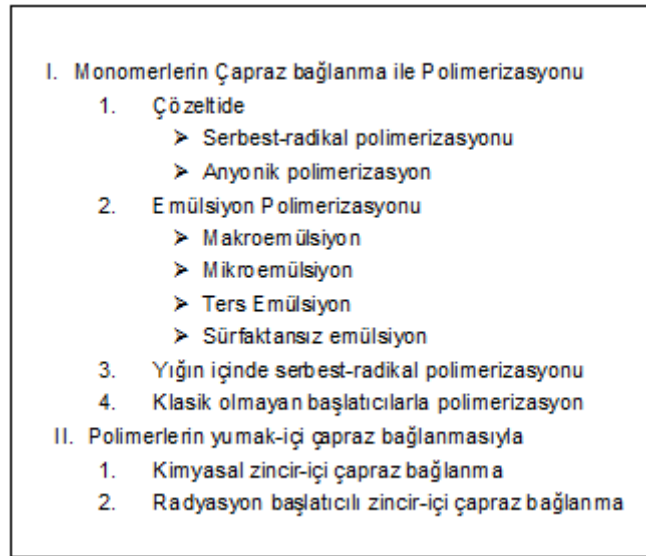
Nano- ve mikrojellere bu özelliklerine ek olarak, dış etkenlere tepki verebilmeleri için kompleks morfolojiler kazandırılmaya çalışılmaktadır. Çekirdek-kabuk yapı, anizotropik, çok tabakalı ve akıllı nano- ve mikrojeller bu çalışmalara bazı örneklerdir [86]. Nanojellerin özelliklerini etkileyen en önemli faktör şişme kabiliyetleridir. Sentezlenen nanojellerin uygulama alanları, şişme derecesinin kimyasal bileşim, çözelti pH'ı, sıcaklık, iyonik şiddet ve çapraz bağlayıcı miktarı gibi etkenlere bağlı

olarak değişimine göre çeşitlilik kazanır. Nanojelin şişme derecesini etkileyen faktörler;

- 1) Hidrofilik bir polimerden oluşan nanojelin şişmesi çapraz bağlayıcı miktarının artmasıyla azalır.
- 2) Zayıf polibaz zincirlerden oluşan nanojel pH'ın artmasıyla büzülürken, zayıf poliasitten oluşan nanojel şişer.
- 3) Polielektrolit nanojellerin şişmesi iyonik şiddetin artmasıyla azalır.
- 4) Aşağı kritik çözelti sıcaklığı (AKÇS) gösteren polimerlerden oluşan nanojeller AKÇS'nin üstündeki sıcaklıklarda büzülürler [87].

3.1. Nanojellerin Sentez Yöntemleri

Nanojellerin hazırlanma yöntemleri genel olarak iki gruba ayrılabilir. İlk grup "çapraz bağlanma polimerizasyonu" olarak da tabir edilen, başlangıç materyallerinin monomer veya monomer karışımları olduğu metotları içerir. Nanojellerin hazırlanmasında çapraz bağlanma polimerizasyonunun tipik örnekleri serbest-radikal polimerizasyonu, anyonik polimerizasyon ve emülsiyon polimerizasyonudur. Şekil 3.1'de bu metotlar listelenmiştir [88].



Şekil 3.1. Nanojeller için sentez yöntemleri [6]

Monomerlerden yola çıkılarak gerçekleştirilen jel sentezleme metotlarında yapıdan uzaklaştırılması zor olan artık monomerler ve katkı maddeleri özellikle biyomedikal uygulamalar için tasarlanan nanojeller için ciddi sıkıntı yaratmaktadır. Bu sebeple

başka metotlara gereksinim doğmuş ve bu problem sentez metotlarının ikinci grubu olan çıkış maddesinin monomer değil polimer olduğu teknikler kullanılarak giderilmiştir.

3.1.1. Monomerlerin Polimerizasyon Esnasında Çapraz Bağlanmasıyla

Çapraz bağlanma ile polimerizasyon teknikleri makroskopik ağ yapıların oluşması için uzun yıllardır kullanılır. Polimerizasyon, monomer veya monomer karışımından serbest radikal polimerizasyonu veya anyonik polimerizasyon ile gerçekleştirilir. Büyüme basamağında, büyüyen zincirin aktif kısmı, monomer, kendi zincirindeki aktif grup veya diğer zincirdeki aktif grupla etkileşebilir. Diğer zincirlerle etkileşmesiyle önce dallanma sonrasında da jelleşme başlar ve en sonunda 3 boyutlu ağ yapısı elde edilir (zincirler arası çapraz bağlanma). Böylece makroskopik jeller oluşur. Diğer ihtimal, büyüyen zincirin kendi aktif grupları ile reaksiyonu sonucu oluşan zincir içi çapraz bağlanmadır. Düz zincirlerden yumaklar oluşur. Son ürün, içerisinde çözücü olan kalıcı yumaklardır ve boyutları çapraz bağlanma derecesiyle belirlenir. Sentez parametrelerine bağlı olarak yumak boyutları değişkenlik gösterir ve mikrojel veya nanojel olarak adlandırılır.

Serbest Radikal Polimerizasyonu ile Çapraz Bağlanma, kolaylığı, birçok monomere ve çözücüye uygulanabilir olması ve yüzey aktif maddelere ihtiyaç duyulmamasından dolayı tercih edilir. Ancak büyüme basamağında, molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlanma arasındaki yarıştan dolayı sentez koşullarının dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Bu yarış kontrol altına alınmanın yolu, düşük derişimlerde çalışılmasıdır. Düşük derişimlerde, büyüyen zincirler birbirinden ayrılır ve büyüyen zincir üzerindeki aktif grupla diğer zincirdeki grup arasındaki etkileşim ihtimali azalır.

Klasik radikal polimerizasyonu, çeşitli nano- veya mikrojellerin hazırlanmasında kullanılmaktadır [89-94]. Ancak boyut, homojenlik, PDI, molekül ağırlığı, mimari gibi özellikleri kontrol edebilmek için kontrollü polimerizasyon yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Delaittre ve arkadaşları sıcaklık duyarlı mikrojel çekirdek ve kovalent bağlı kabuğu, nitroksit başlatıcılı kontrollü radikal polimerizasyonu ile nitroksit türü kontrol ajanı ve makro-başlatıcı varlığında sulu ortamda sentezlemişlerdir [95]. Bir yıl sonra, aynı metot ile başka makro-başlatıcı varlığında sentezledikleri mikrojelleri patentlemişlerdir [96].

Yu ve arkadaşları dimetakrilatların ATRP ile sentezinde ağ yapının oluşumu ve yapısal heterojenlik ile ilgili çalışmalarda bulunmuştur. ATRP ve geleneksel serbest radikal polimerizasyonu karşılaştırıldığında, ATRP ile daha homojen ve dar boyut dağılımına sahip mikrojeller sentezlenmiştir. ATRP ile sentezlenen mikrojelin çapraz bağlanma derecesinin ve yapısal heterojenliğinin vinil dönüşümü ile arttığını bulmuşlardır [97].

Oh ve arkadaşları biyobozunur fonksiyonel nanojeller hazırlamak için ters miniemülsiyonda ATRP yöntemini kullanmış ve ATRP ile sentezlenen nanojellerin serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlenen nanojele oranla daha iyi koloidal kararlılığa, daha yüksek şişme oranına ve kontrollü bozunmaya sahip olduğunu görmüşlerdir [98,99].

Anyonik Polimerizasyon ile Çapraz Bağlanma, neredeyse monodispers yapıya sahip nano- veya mikrojellerin sentezlenmesine olanak sağladığı için avantajlı bir yöntemdir [6]. Ancak diğer yöntemlerden farklı olarak aktif türler radikaller yerine iyonlardır ve bu durum zaman zaman sıkıntı oluşturabilir. Zincir büyümesinde görevli karbanyonlar, su, alkol gibi diğer türlerle hızla reaksiyona girebilirler. Bu ihtimalleri yok etmek için çok saf sistemlerle çalışılması gerekmektedir. Yan reaksiyonları azaltmak için polimerizasyon düşük sıcaklıkta gerçekleştirilmelidir.

Emülsiyon Polimerizasyonunda emülsiyon sistemi, bir monomer ve bir yüzey aktif maddeden oluşmaktadır. Yüzey aktif madde koloidal sistemi kararlı hale getirir aksi takdirde, lateks partiküller polimerizasyonun erken evrelerinde ara yüzey serbest enerjisini düşürmek için topaklanma eğilim gösterirler. En bilinen emülsiyon polimerizasyon türü yağ-su emülsiyonudur. Emülsiyon 3 gruba ayrılır. Miniemülsiyon, mikroemülsiyon ve klasik emülsiyondur. Bunlar, farklı partikül çekirdeklenmesi, büyüme mekanizması ve kinetiği gösterirler.

Klasik emülsiyon polimerizasyonunda, monomer damlacıkları ile (çapı 10^4 nm civarında) sıvı fazda dispersiyon oluşturulur. Monomerler emülsiyon yapıcı bir yüzey aktif madde yardımıyla çözücü ortamında dağılmıştır. Yüzey aktif maddenin molekül yapısında hidrofilik ve hidrofobik gruplar bulunur. Monomer damlacıklardan aktif veya pasif monomer miseller oluşturulur. Bu misellerde, serbest radikal polimerizasyonu ile kinetik kararlı polimerler oluşur.

Mikroemülsiyonlar çok miktarda (yaklaşık %20) yüzey aktif madde içeren monomer ve su karışımlarında kendiliğinden oluşur. Yüksek miktarda yüzey aktif madde sistemin termodinamik olarak kararlı olmasını, tek fazlı olmasını sağlar. Çapları 100 nm'den küçük miseller oluştuğu için çözelti şeffaftır. Bu miseller oldukça büyükyas su ara-yüzey alanına sahiptir. Bu sistemin avantajı, monomer damlacıklarda oluşacak polimerizasyonun engellenmesidir. Bu yöntemle diğerleriyle elde edilemeyecek monodisperse çok yakın nano- veya mikrojeller sentezlenebilir. Çok miktarda yüzey aktif madde kullanmak dezavantajdır, çünkü saf sistemler için bu maddelerin tamamının uzaklaştırılması gerekmektedir.

Ters emülsiyon polimerizasyonu, sulu çözeltide ve sulu olmayan devamlı fazda önce hidrofilik monomerin dispersiyonunu sonra da polimerizasyonunu içerir. Bu yöntem, suda çözünebilen monomerlerden nano- veya mikrojellerin sentezlenmesine olanak sağlar.

Emülsiyon polimerizasyonu mikrojelleşme problemini çözer, çünkü çapraz bağlanma reaksiyonları yüzey aktif madde ile ayrılmış tek bir misel içinde gerçekleşir. Polimerizasyonda kontrol edilmesi gereken birçok parametre (monomerler, yardımcı monomerler, başlatıcılar, yüzey aktif maddeler, v.b) vardır. Polimerizasyon için optimum koşullar sağlanarak nano- veya mikrojellerin partikül boyutu, polidispersite ve mimari gibi özellikleri uygulamalar için uygun olacak şekilde düzenlenebilir [100-103]. Emülsiyon polimerizasyonu üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu N-izopropilakrilamit monomerini içerir. Bu monomerin aşağı kritik çözelti sıcaklığı yaklaşık 32°C'dir. Oluşan nano- veya mikrojel sıcaklık duyarlıdır. Wu ve arkadaşları 50 ile 200 nm arasında boyutlara sahip sıcaklık duyarlı poli(N-izopropilakrilamit/akrilamit) nanojellerini emülsiyon polimerizasyon ile sentezlemişlerdir [104]. Quan ve arkadaşları çok fonksiyonlu ve sıcaklığa duyarlı poli(N-izopropilakrilamit-co-poliakrilikasit-co-hidroksietilmetakrilat) nanojellerini miniemülsiyon polimerizasyonu ile sentezlemiş ve dar boyut dağılımı elde etmişlerdir [105].

Yığın içinde Serbest Radikal Polimerizasyonu diğer yöntemlere oranla çok uygulanabilir bir yöntem değildir, çünkü sistem makrojelleşmeyle sonlanmaktadır. Mikrojellerin elde edilebilmesi için çok dikkatli olunmalı ve sistem makrojelleşmeye gitmeden durdurulmalıdır.

Klasik Olmayan Başlatıcılarla Polimerizasyonda, nano- veya mikrojuellerin sentezinde kullanılan kimyasal başlatıcılara alternatif oluşturacak başlatıcılar kullanılır. Saf sistemler için kimyasal başlatıcıların son üründe bulunması önemli problemlere neden olabilir. Bu problemi çözmek için, fotopolimerizasyon, ultrason veya radyasyon ile polimerizasyon gibi alternatif yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin bazı yararları olmasına rağmen kanserojen olabilen monomerlerin sistemde kalması çözülmesi gereken bir problemdir. Sonuç olarak, yüksek saflıkta nano- veya mikrojueller sentezlemek için “monomersiz” yöntemlerin kullanılması daha uygundur.

3.1.2. Polimerin Yumak-içi Çapraz Bağlanmasıyla

Bu yöntemlerde diğerlerinden farklı olarak çapraz bağlanma monomer veya monomer karışımı yerine polimerden başlar dolayısıyla bu yöntemler “monomersiz” yöntemler olarak isimlendirilir. Hedeflenen ürünün sentezinde kullanılmak üzere doğru polimerin seçilmesi ürünün özelliklerini kolayca kontrol etme imkanı sağlar. Öte yandan monomerden başlayan yöntemlerde sentez aşaması pratik değildir hatta bazı durumlarda imkansız hale gelebilir. Başlangıç maddesinin polimer olması bu durumu çözebilir.

Kimyasal Zincir-içi Çapraz Bağlanma, diğer klasik metotlarla başlama basamağı yönünden aynıdır. Çapraz bağlanma için, düz veya dallanmış reaktif gruplara sahip polimerlerin başlatıcı ile çapraz bağlanma reaksiyonu vermesi veya çift fonksiyonlu polimerlerin uygun bir çapraz bağlayıcı ile reaksiyonu sonucu molekül-içi birleşmenin olması gerekmektedir [6].

Radyasyon Başlatıcılı Zincir-içi Çapraz Bağlanmada, başlama basamağı kobalt-60, sezyum-137 gibi bazı kararsız radyoaktif atomların çekirdeklerinden yayılan gama ışınları veya hızlandırıcılar ile üretilen hızlı elektronlar gibi iyonlaştırıcı radyasyonlar ile yürütülür. Bu yöntemin diğer yöntemlerden tek farkı başlama basamağıdır. Bu yöntemle yığın, emülsiyon veya çözelti ortamında çalışılabilir. Polimerin çözelti ortamında ışınlanmasıyla iyonlaştırıcı radyasyonun polimer zincirine etkisi analiz edilmiş, radyasyon enerjisinin çözücü molekülleri tarafından absorplandığı ve sonuç olarak reaktif türlerin oluştuğu görülmüştür. Bu türler, genellikle başlamayı gerçekleştirecek radikallerdir. Çözücü genellikle su ve sulu sistemlerdir. Çapraz bağlanmayı başlatacak radikaller hidroksil radikalleridir.

Ulanski ve arkadaşlarının 1998'de polimerik nanojellerin radyasyon ile sentezi hakkındaki çalışmalarından sonra, radyasyon başlatıcılı zincir içi çapraz bağlanma yöntemi nanojel sentezinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır [7]. Raporlarında, makrojelleşmenin önlenmesi ve molekül içi çapraz bağlanmış mikrojellerin elde edilmesi için gerekli şartlar vurgulanmıştır. Bunlar, polimer zincirlerinin birbirinden çok iyi ayrıldığı ve tek bir zincirde çok sayıda radikallerin olduğu durumlardır. Molekül-içi çapraz bağlanmayı sağlayacak ilk şart düşük derişimlerde çalışmaktır. 1960'larda Dieu, poli(vinilalkol)'un gama ışınlarıyla çapraz bağlanması üzerine çalışmalarda bulunmuş ve molekül-içi çapraz bağlanmanın düşük derişimlerde baskın olduğunu, yüksek derişimlerde ise moleküller arası çapraz bağlanmanın jelleşmeye neden olduğunu gözlemlemiştir [106]. Bu durum diğer çalışmalarda da desteklenmiştir [107-109]. Diğer yandan, tek zincir başına düşen yüksek radikal sayısı, ancak hızlandırıcılar ile üretilen yüksek doz hızına sahip hızlı elektronlar ile sağlanabilir. Bu tür avantajlardan dolayı, nanojellerin radyasyon başlatıcılı çapraz bağlanma ile elde edilmesinde artış gözlenmiştir.

3.2. Sulu Sistemlerin Radyasyon Kimyası

Yapılan incelemelerde, PNiPAAm nanojellerin genellikle başlatıcı, yüzey aktif madde, katalizör gibi katkı maddelerinin varlığında, yüksek sıcaklıklara çıkılarak sentezlendiği görülmüştür. Bu tez kapsamında, PNiPAAm nanojellerin sentezinde ise, yüksek enerjili ışınlar başlatıcı olarak kullanılmıştır. Yüksek enerjili ışınların başlatıcı olarak kullanılması, katkı maddelerine ihtiyaç duyulmadığı için daha temiz materyaller elde edilmesini ve çapraz-bağlanma derecesinin kontrolünü sağlar. Aynı zamanda sıcaklığa bağımlılığı ortadan kaldırdığı için daha çok tercih edilir. PNiPAAm nanojeller sulu ortamda ⁶⁰Co gama (γ) ışınları kullanılarak sentezlendiği için bu kısımda sulu sistemlerin radyasyon kimyası ile ilgili bilgi verilecektir.

İyonlaştırıcı radyasyonun önemli ve ayırt edici özelliği absorpsiyonunun seçici bir yol izlememesidir, böylece moleküller ortamdaki bolluklarına göre iyonlaşır. Seyreltik çözeltiler için çözücünün radyasyon kimyası ile ilgili bilgi en önemli noktadır. Birincil reaktif türler çözücüde oluşur ve az miktardaki çözünenin ikincil kimyasal etkisini tetikler buna da dolaylı etki denir. Diğer yandan doğrudan etki, reaktif radikallerin serbestçe hareket edemediği durumlarda baskındır (örn. çözünen derişimi 0,1 M'dan yüksekse veya yığın malzemelerde) [110].

Suda iyonlaştırıcı radyasyonun davranışı, deneysel ve teorik çalışmaların ilgi gören bir konusu olmuştur. Suyu olan ilginin artışı, basitliğinden ve biyolojik ve ekolojik öneminden dolayıdır. Suyun yüksek enerjili radyasyona maruz kaldığında oluşan reaksiyonlar ilk olarak radyum tuzlarının tartılabilir miktarlarının ayrılmasından birkaç yıl sonra ilgi çekmeye başlamıştır. 1901 yılının başlarında Curie ve Debiere radyum tuzu çözeltisinin hidrojen ve oksijen gazlarını içerdiğini bulmuşlardır. Buna ek olarak, suyun ışınlanmasıyla H ve OH radikallerinin oluştuğu 1914'te Debiere tarafından fark edilmiştir.

Fricke ve arkadaşlarının çalışmasında, iyonlaştırıcı radyasyonun dozimetrisinin demir sülfat metodu tanımlanmış ve çözünmüş maddenin üzerine radyasyonun dolaylı etkisi yeniden oluşturulmuştur. Sulu çözeltilerinin radyolizde oksijenin etkisi olduğu belirlenmiştir [111]. Hidrojen ve hidrojen peroksit gibi radyoliz ürünlerinin de oluşmasına rağmen, su ve sulu çözeltilerin radyasyon etkisiyle verdiği reaksiyonlarda serbest radikallerin (H• veya eşdeğer indirgen türler hidrate elektron ve OH•) en önemli ara ürünler olduğu görülmüştür.

Bu teorilere göre, iyonlaştırıcı radyasyonun su üzerine etkisi atomik hidrojen ve OH• radikallerinin oluşumu ile sonuçlanır [112]:



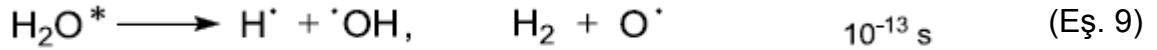
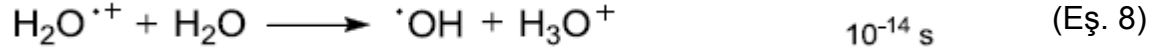
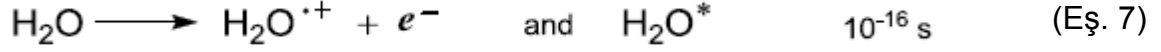
Bu radikaller aşağıdaki gibi oluşmuştur. Su içinden geçen yüksek enerjili fotonlar yolu üzerinde bulunan moleküllerin iyonlaşmasını sağlar.



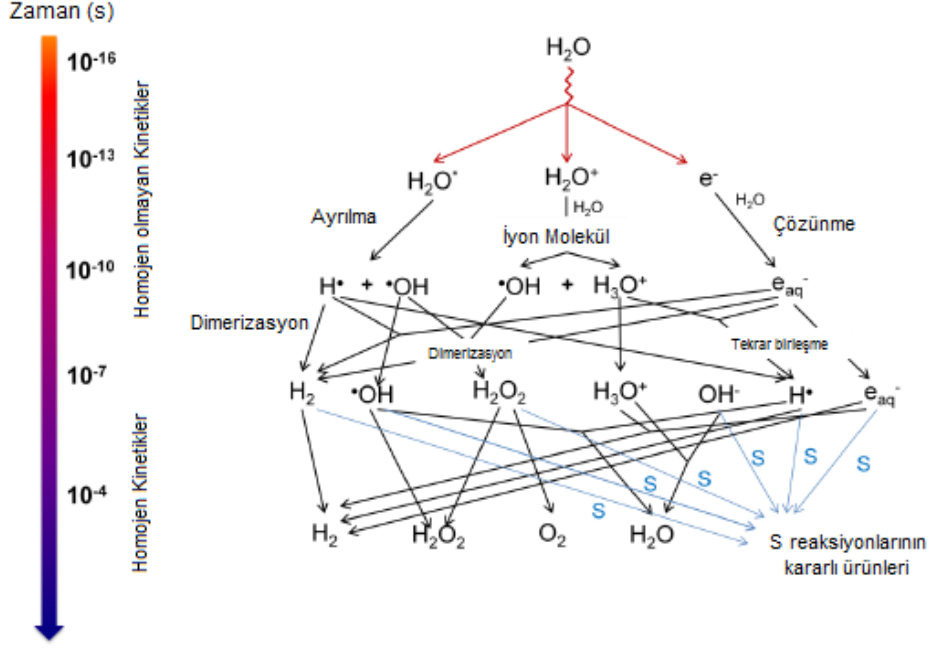
Oluşan ikincil elektronlar etrafındaki birkaç su molekülünü iyonize edecek yeterli enerjiye sahip olur. Oluşan bu iyon kümelerine spur denir [113].

Bu ilk yaklaşımlardan sonra suyun radyasyon kimyasında büyük gelişmeler olmuş ve radyoliz ürünleri, suyun reaksiyon mekanizması ve reaksiyon kinetiği mercek altına alınmıştır.

Son bilgiler aşağıdaki reaksiyonlarla özetlenebilir.

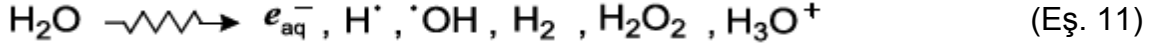


Eş. 7'de su moleküllerinin elektronik geçiş süresince oluşan iyonlaşma ve elektronik uyarılma reaksiyonları verilmektedir. Pozitif radikal H_2O^{*+} iyonu 10^{-14} saniyede hidroksil radikallerini ve hidronyum iyonlarını oluşturur. Elektronik olarak uyarılmış halde bulunan H_2O^* , gaz fazında eşitlik 9'daki reaksiyon ile ayrılır. Eşitlik 6'daki çözünen (M) ile gerçekleşen reaksiyonda oluşmuş ikincil elektronun polar su molekülleri ile çevrelendiği ve 10^{-12} saniyede hidrate olduğu bilinmektedir. ^{60}Co γ -ışınları ve hızlandırıcıda oluşan hızlı elektronlar gibi düşük LET (düz enerji transfer) radyasyon için başlangıç iyonlaşma olayından sonra yaklaşık 10^{-12} saniyede e_{aq}^{-} , $\cdot OH$ ve H_3O^+ türler H_2O^* 'nin ayrılma ürünleri ile birlikte küçük ayrılmış spurlar içinde kümeler oluşturur. Bunlar 2 veya 3 iyon çifti içerir. Sonra, bu ürünler rastgele ortama nüfuz eder. Biri diğeriyle karşılaşır moleküler ve ikincil radikalik ürünler oluşturmak için reaksiyon verir. Geriye kalanlar yığın sıvı içerisine kaçar ve radikal süpürücü gibi davranarak çözünen ile reaksiyona girmek için homojen bir şekilde dağılır. Bu spur reaksiyonları yaklaşık 10^{-7} saniyede tamamlanır [114]. Suyun iyonlaştırıcı radyasyonla muamelesi sonucu oluşacak olaylar zinciri Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2. Suyun ışınlanması ile oluşan geçiş türlerinin radikal süpürücü gibi davranan seyreltilmiş S'li ve S'siz reaksiyonlarının şematik gösterimi [115]

Sonuç olarak, suyun düşük LET radyasyon (örn; $0,23 \text{ eV nm}^{-1}$) ile radyolizi sonucu oluşan ürünler aşağıda Eş. 11'de verilmiştir.

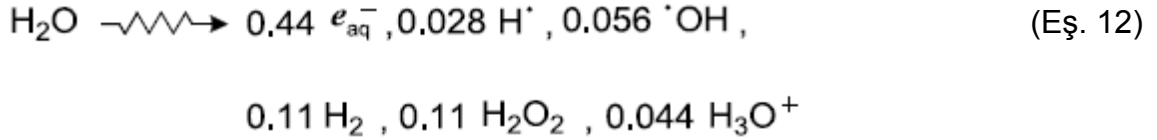


Çizelge 3.1. Suyun düşük LET radyasyon ile radyolizi sonucu oluşan ürünlerin kimyasal verimleri (G değerleri) [115]

G Değerleri ($\mu\text{mol J}^{-1}$)	
e_{aq}^-	0.28
$\cdot\text{OH}$	0.28
H_3O^+	0.28
H^\cdot	0.062
H_2	0.047
H_2O_2	0.073

Eşitlik 11'de oluşan ürünlerin G değerleri birincil verim olarak bilinir ve Eş. 8-10'da verilen reaksiyonlarda oluşan başlangıç veriminin (G^0) yaklaşık %40'ının spur reaksiyonlarında harcadığı düşünülmektedir.

LET etkisi, radyoliz ürünlerinin birincil verimleri için göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, $LET=108 \text{ eV nm}^{-1}$ için birincil verimler (G değerleri) Eş. 12'deki reaksiyondaki gibi olur [115].



^{60}Co ve elektron hızlandırıcı bağıl olarak daha ucuz, uygun ve yararlı oldukları için radyasyon kaynağı olarak sıklıkla kullanılırlar. ^{60}Co 'dan yayılan gama fotonları ve elektron hızlandırıcıda oluşan yüksek enerjili elektronlar madde ile etkileştiklerinde ikincil elektronları oluştururlar. Sulu ortamda ^{60}Co fotonlarının ve yüksek enerjili elektronların ortalama LET değerleri yaklaşık olarak $0,2 \text{ eV nm}^{-1}$ 'dir [116].

Çizelge 3.1'te gösterildiği gibi, önemli birincil radikaller, güçlü indirgen olan hidrate elektronlar (e_{aq}^-) (standart indirgeme potansiyeli $E^0 = -2.78 \text{ V}$) ve güçlü yükseltgen olan (nötral çözeltide, $E^0(\text{OH}^\bullet/\text{OH}^-) = 1,90 \text{ V}$ ve asidik çözeltide $E^0(\text{H}^+, \text{OH}^\bullet/\text{H}_2\text{O}) = 2,72 \text{ V}$) hidroksil radikalleri (OH^\bullet)'dir [115]. Hidrojen atomu (H^\bullet) nötral ve alkali çözeltilerde önemli bir tür değildir, fakat asidik çözeltide ($\text{pH} < 3$) Eş. 13'deki reaksiyona bağlı olarak önemli bir indirgen ($E^0(\text{H}^+/\text{H}^\bullet) = -2,31 \text{ V}$) olmaktadır [110].

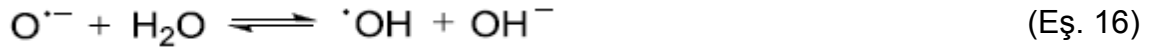


Su radyolizinde, önce sistem eşit verimde indirgen (e_{aq}^- , H^\bullet) ve yükseltgen (OH^\bullet) türler oluşturur, ancak bu türlerin genellikle tamamen indirgen veya tamamen yükseltgen olması istenir. Bu serbest radikallerin oluşumu için uygun ortam koşullarını seçmek en önemli kriterdir. Bu durum, radikal ürünlerin oranlarını düzenleyecek bir çözünen seçmekle mümkün olabilir.

Hidroksil radikallerin kimyasal etkileri, (yükseltgen koşullar) hidrojen atomlarına karşı süpürücü etki yapan ve aynı zamanda daha fazla hidroksil radikalleri üreten hidrojen peroksitin eklenmesiyle artırılabilir [117].



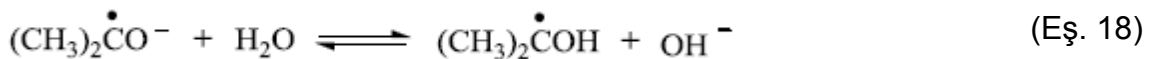
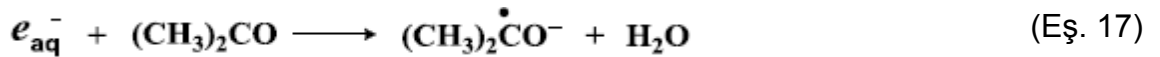
e_{aq}^{-} 'nin $\bullet OH$ radikaline çevrilmesinde daha pratik olan ve sıklıkla kullanılan diğer bir yöntem ise, sulu çözeltiyi N_2O ($[N_2O] \sim 25 \text{ mmol dm}^{-3}$) ile doydurmaktır [118].



Eş. 16'daki reaksiyonun takip ettiği Eş. 15'deki reaksiyonun k değerinin $8,7 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ olmasından dolayı e_{aq}^{-} 'nin yarılanma süresi yaklaşık 3 ns olacaktır. $G(H) \sim 0,1 [G(e_{aq}^{-}) + G(\bullet OH)]$ olduğundan N_2O ile olan herhangi bir reaksiyona H^{\bullet} 'nin katkısı $\bullet OH$ reaksiyonlarından ($k = 2,1 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) daha az önemlidir [119].

3.2.1. Aseton Etkisi

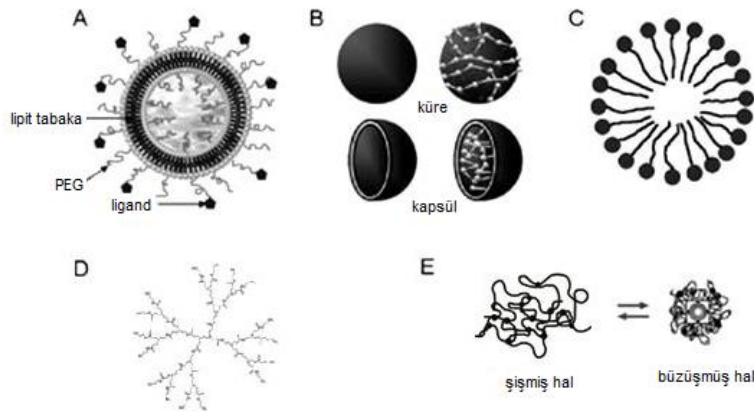
Bu tez kapsamında, PNiPAAm nanojel sentezi sırasında çözücü olarak aseton/su karışımı kullanılmıştır. Bu yüzden asetonun da radyoliz ürünleri ve reaksiyonları dikkate alınmalıdır. 1965 yılında Riesz 2,5-hekzandioksan, izopropil alkol, hidroksiaseton, hidrojen peroksit ve hidrojen gibi miktarları $\mu\text{mol/L}$ 'den daha fazla olmayan sulu havasız aseton çözeltilerinin radyoliz ürünlerini belirlemiştir [120]. Bir önceki çalışmada, pulslu radyoliz ile hız sabitleri belirlenmiş ve sonuçlar, asetonun hidrate elektron için mükemmel bir süpürücü olduğunu göstermiştir. Eşitlik 17'deki reaksiyon için reaksiyon sabiti $5,9 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ olarak bulunmuştur [121]. Çapraz bağlanma reaksiyonları yükseltgeme şartlarında gerçekleştiği için indirgen türlerin en başta e_{aq}^{-} 'nin sistemden uzaklaşması gerekmektedir. Aseton varlığı Eş. 17'de de görüldüğü gibi e_{aq}^{-} 'nin uzaklaştırılmasına pozitif etkide bulunmaktadır. Hidrate elektronların asetonla reaksiyonu sonrası α -hidroksialkil radikal anyonları oluşur. Bu radikal anyonlar çözeltinin pH'ına göre alkoksi radikallerini oluşturur.



3.3. Nanojellerin Uygulama Alanları

Dikkat çekici özelliklerinden dolayı nanojeller birçok araştırmaya konu olmuştur. Makroskopik jellerle karşılaştırıldığında, nanojellerin daha düşük viskoziteye, yüksek yüzey alanına, hızlı termal tepkiye ve hızlı çözelti tepkisine (pH, duyarlılık, vb) sahip olmasından dolayı birçok alanda kullanımı mümkün olmaktadır. Kimyasal ve biyolojik sensörler [101,122,123], kaplamalar [124,125], su saflaştırma sistemleri [126,127], süper absorbanlar [128,129], polimerik ilaçlar [9,10,99,130,131], ilaç ve aşı taşıyıcı sistemler [11,13,132,133], nanocihazlar [12,134], nanoreaktörler [135,136], kontrast ajanları [137-139] ve nanokristaller [140] nanojellerin kullanıldığı bazı alanlardır.

Son zamanlarda, nano- ve mikrojeller biyomedikal alanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Hastalıkların teşhisinde ve benzersiz bir kesinlik ve etkinlikle tedavisinde nano boyuttaki yapıların kullanıldığı, nanoteknolojinin tıp ile birleşmesiyle oluşan ve nanotıp diye adlandırılan alana artan bir ilgi vardır [141]. İlaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılmak üzere birçok çeşit ürün bulunmaktadır. Bu sistemlerde kullanılan malzemelerin küçük boyutta, biyouyumlu, biyobozunur, yüksek yükleme kapasiteli ve uzatılmış dolaşım özelliklerine sahip olması gerekir. Bu ürünler, polimer-protein konjugatlar [142-145], dendrimerler [146-149], polimerik miseller [150-154], polimerik veziküller [155-158], nanoküreler [159-162] ve nanojeller [163-170] diye sınıflandırılırlar. Bu sistemlerin bazıları Şekil 3.3 'te verilmiştir.



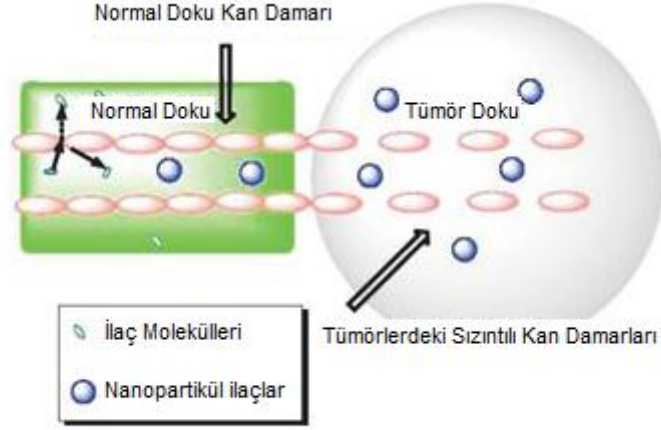
Şekil 3.3. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan polimerlerin farklı yapıları

A) Lipozom, B) Nanoküre ve Nanokapsül, C) Misel, D) Dendrimer, E) Nanojel.

Fiziksel kapsülleme ile polimer matriksten ilaç salımının kontrolü, Folkman ve Long'un 1964'te yaptıkları çalışmalarında ortaya atılmıştır [171]. Hidrofobik küçük moleküllerin silikon çeperlerinden kontrollü bir hızla yayılabileceklerini söylemişlerdir. Bu yaklaşım yeni bir çağ başlatmış ve ilk polimer bazlı yavaş salımlı sistemler Langer ve Folkman tarafından 1976'da sentezlenmiştir. Nanopartikül taşıyıcı sistemlerin çoğunluğu polimer veya lipozom bazlıdır [172].

Polimer-protein konjugatları için 'pegilasyon' kavramı, Davis tarafından Poli(etilenglikol) (PEG)'in protein modifikasyonunda kullanıldığında ortaya atılmıştır [173,174]. PEG oldukça esnek, suda yüksek çözünürlüğe sahip, bozunur, toksik ve immünojenik olmayan bir polimerdir. Protein veya peptidin PEG ile konjugasyonu ile polipeptit'in antijenik epitopları korunur dolayısıyla retikulo endotelial sistem (RES) tarafından fark edilmesinde azalma gözlenir. Sterik etkiden dolayı, pegilasyon proteolitik enzimlerle proteinin bozunmasında azalma olmasını sağlar. PEG konjugasyonu proteinlerin molekül ağırlığını ve hidrodinamik hacmini artırır ve kanın böbrek süzümü ile temizlenmesinde azalışa neden olur.

Nano-boyutta polimer ilaç konjugatları kullanan özel hedeflendirme, son zamanlarda önemli hale gelmiştir. Özel hedeflendirmenin 2 metodu vardır. Birincisi, pasif hedeflendirmedir ve bu metotta hedefe doğru nanopartikülün birikmesi sadece boyutuyla kontrol edilir. Nanopartiküller ilaç taşıyıcı olarak pasif tümör hedeflendirmede kullanıldığında, Gelişmiş Geçirgenlik ve Alıkoyma (EPR) etkisiyle tümör dokusunun içine kolayca nüfuz edebilirler [175]. Şekil 3.4'te gösterildiği gibi normal dokulardaki damar dizilişi sıkı endotelial hücreler ile çevrelenmiş durumdadır. Dolayısıyla nano boyuttaki ilaç konjugatları damar içerisine nüfuz ederek etkinliğini gösterememektedir. Tümör dokularındaki damar dizilişi ise sızıntılı ve yüksek geçirgenliğe sahip olduğu için nanopartiküller tümördeki dokular arası boşluklarda seçimli olarak birikebilmektedir. Ayrıca, tümör hücrelerinin lenfatik dokularındaki sıvı dolaşımı tam olarak gerçekleşmediği için bu boşluklarda biriken nanopartiküller daha uzun süre alıkonulmaktadır.



Şekil 3.4. EPR etkisi ile nanopartiküllerin tümör dokudan geçişinin şematik gösterimi [176]

Tümör dokularında nanopartikülün dolaşımı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar, boyut, yüzey karakteristiği, nanopartiküllerin dolaşım yarı-ömrü, tümörün anjiyogenez derecesidir [177]. 10 ile 100 nm arasında boyuta sahip nanopartiküllerin tümör tedavisinde en iyi sonucu verdiği bilinmektedir. EPR etkisi ile pasif hedeflendirmenin bağımsız katkısını incelemek için dikkatli analiz yapmak gerekir.

İkinci yol ise, tümöre aktif hedeflendirmenin ligand-reseptör bağlanma ve içsel (pH) veya dışsal (termal hedeflendirme) etkilerle etki-tepki hedeflendirme ile gerçekleştirilmesidir.

3.3.1 Kanser Tedavisinde İlaç Taşıyıcı Sistemler

Son yıllarda ilaç taşıyıcı sistemlerin dokuya olan doğrudan taşınımları, ilaçların tedavide kullanım yelpazelerini genişletmiştir. Ayrıca ilacın kullanılan etkin dozun ve hedefli olmayan bölgelerde ilaç derişimindeki azalış, ilaç toksikliğinin bu sistemler içerisinde azaltılabilmesi diğer etkenlerdendir [178]. İlaç taşıyıcı sistemler, bir bileşenin bir başka kimyasal, bir ilaç uygulama aygıtı ya da ilaç uygulama süreci ile salım hızını, dokulara salımı ya da her ikisini de kontrol eden sistemler olarak tanımlanmaktadır. İlaç taşıyıcı olan ve salımı kontrol eden partiküler sistemler, mikrokapsüller, mikroküreler, nanopartiküller ve lipozomlardır [179].

İlaçların hedefli olarak gerekli bölgeye ve gerekli olduğu kadar iletilebilmesi için özel olarak tasarlanmış taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi hem tedavi etkinliğini arttırmak hem de anti kanser ajanların sistemik toksisitesini azaltmak açısından önemlidir. Bu

nedenle ilaç taşıyıcı sistemlerin kanser tedavisinde kullanılması büyük önem taşımaktadır. İlaç taşıyıcı sistemlerde yeni nesil sistemler olarak bilinen nano boyutta koloidal ilaç taşıyıcılar genellikle uygun polimerik matrislerden oluşan sistemlerdir. Tümör bölgesine hedeflenmeyle hareket edecek olan taşıyıcılar çoklu ilaç direnci gibi önemli bir sorunun üstesinden gelebilecek ve lokal tedavi etkinliği ile sağlıklı hücre ve dokulara zarar vermeden etkinlik gösterebileceklerdir. Bu nano taşıyıcıların uygun büyüklük ve yüzey özelliklerine sahip olması önemli bir noktadır. Kanser tedavisinde ilaçların ve taşıyıcı ajanların bozunmadan hedeflerine ulaşmaları ve yüksek verimli bir aktivite göstermeleri uygun tasarlanmış bir sistemle mümkündür. Yüksek verimli bir başarı elde etmek için kullanılacak ilaç moleküllerinin nanoyapılardan uygun zaman aralıklarında ya da uygulamaya başladıktan bir zaman sonra pasif veya aktif olarak ortama difüzyonu kontrol edilmelidir [180]. Tümör alanındaki ilaç salım hızı nanopartikül yapısındaki polimerin molekül ağırlığı ve çapraz bağ yoğunluğu ya da ilaç molekülünün polimere bağlanma şekli (kovalent veya fiziksel adsorpsiyon) ile kontrol edilir.

İlaç taşıyıcı sistemlerde, kanser tedavisinde tedavi amaçlı kullanılan etken maddenin seçimi de önemlidir. Antitümör antibiyotikleri, sitotoksik antibiyotikler olarak da bilinen antineoplastiklerdir. Bunlar, çeşitli katı tümör, lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca romatoid artirit gibi bazı otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. Çoğunlukla içerdiği toksik bileşenlerin etkisini en aza indireyecek ve tepkiyi hızlandıracak kombinasyonlarda kullanılır. Etken madde klasik kemoterapide kullanılan antineoplastik ajanlar olabildiği gibi diğer biyomoleküller de olabilmektedir. En yaygın kullanılan antineoplastik ajanlar, mitomisin C, doksorubisin, 5-florourasil, bleomisin gibi ajanlardır.

Doksorubisin antitümör antibiyotikler içinde en önemli antineoplastik ilaçtır. Etki mekanizması aynı zamanda toksisite mekanizmasına da neden olmaktadır. En önemli yan etki kardiyotoksisitedir ancak bu yan etki kısmen değiştirilebilir. Kardiyotoksisiteyi geciktirmek için bazı korunma yöntemleri geliştirilmiştir. Doksorubisin göğüs kanseri, lösemi, sarkoma gibi hematolojik ve diğer birçok kanserin tedavisinde kullanılır. Klinikte bu kullanımının yanı sıra deneysel kalp yetmezliği oluşturmak için kullanılır. Doksorubisin kardiyak toksisiteye sebep olabilir. Ritim bozukluğu, kalp bloğu ve ventriküler taşikardi görülebilir. Hepatik ve renal toksisiteye neden olabilir. Doksorubisin, DNA baz çiftlerinin arasına girerek DNA ile

kompleks yapar (interkalasyon) ve heliks yapısının değişimine neden olur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte oluşan kompleks (interkalasyon) ve DNA onarımının inhibisyonu (topoizomeraz II inhibisyonu), DNA ve RNA sentezinin blokajına ve DNA fragmentasyonuna neden olur [181].

3.3.1.1. İlaç Taşıyıcı Sistemlerde Sıcaklık Duyarlı PNiPAAm Nanojellerinin Kullanımı

İlaçların istenmeyen etkilerini azaltmak ve tedavi edici etkisini arttırmak için ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı ve optimizasyonu üzerine birçok araştırma yapılmıştır. İdeal ilaç taşıyıcı sistemlerin gelişiminde nano boyutta ilaç taşıyıcılara ilgi artmıştır [160]. Boyutlarının mikron altında olmasından dolayı ilaç taşıyıcı sistemlerin, intravenöz olarak vücuda verilmesi mümkün olur. Böylelikle taşıyıcı sistem insan vücudundaki birçok bariyeri atlamış olur. Buna ek olarak, bu nanopartiküller ilacın kontrollü salımını, lipofilik ilaçların vücuda verilebilmesini ve ilaçların kararlılığının artmasını sağlar. Nanopartiküller daha iyi hedeflendirme ve nüfuz etme özelliği katarlar. Partikül boyutu, yüzey yükü, bileşim ve yüzeydeki ligandların varlığı nanotaşıyıcıların insan vücudundaki farmakokinetiğini etkiler.

Polimerik ilaç salım araştırmaları özel bölgeye ilaç hedeflendirme konusunda genişletilmiştir. İlaç hedeflendirme, çevresel faktörlere duyarlı sistemlerin biyolojik sıvının pH'ı ve vücut sıcaklığı gibi vücudun fizyolojik şartlarına bağlı olarak verdiği değişikliklerle sağlanmaktadır. Bu sistemler pH duyarlı veya sıcaklık duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler olarak adlandırılır. Örneğin, pH duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerin kanser tedavisinde kullanımı araştırılmaktadır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre farklı pH gösterirler. Bu fark, salımın başlatılmasını, anti-kanser ajanlarının seçici olarak kanser hücrelerine hedeflenmesini ve normal hücrelerde görülen ilacın toksik etkisinin azalmasını sağlar. Benzer olarak, aşağı kritik çözelti sıcaklığına (AKÇS) sahip sıcaklık duyarlı polimerler de biyomedikal ve ilaç formülasyonlarında kullanılmaktadır.

Normal şartlarda, insan vücudunun sıcaklığı 37°C'dir. Patolojik durumlarda veya pirojen varlığında vücut sıcaklığı normal sıcaklıktan sapma gösterir. Bu sıcaklık değişimi, sıcaklık duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler için ilaç salımını tetikleyen bir etki oluşturur. Sıcaklık duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistemler için sıcaklık duyarlı olan birçok polimer kullanılabilir. Bu polimerler, çözeltinin ısıtılması ve soğutulmasına bağlı olarak

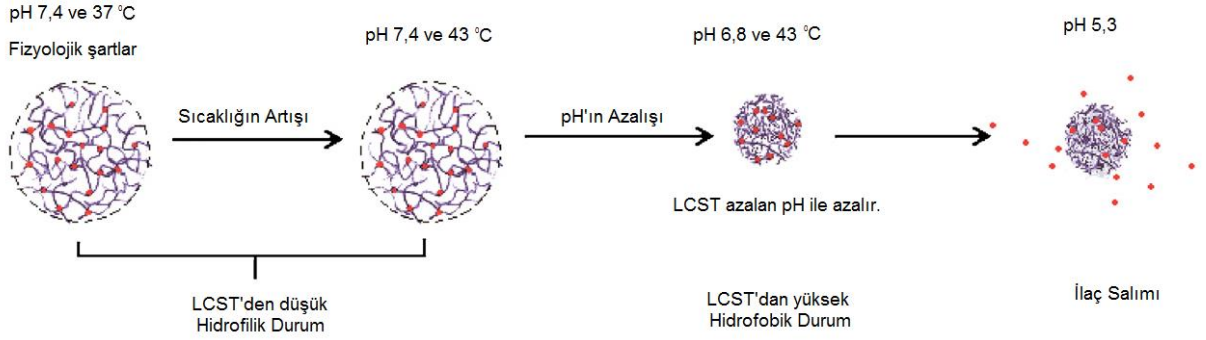
tersinir, sıcaklık kontrollü sol-jel geçişi gösterir. Sol-jel geçişi sıcaklık duyarlı polimerin AKÇS'si ile ilgilidir. Bu sıcaklığın altında polimer çözeltisi homojendir. Polimer zincirleri şişmiş ve suda çözünür bir hal alır. Bu haldeyken su ile polimerin hidrofolik kısımları birbirine bağlıdır. Böylece polimer zincirleri arasındaki etkileşim ve polimerler arası birleşme engellenmiş olur. Bu sıcaklığın üstüne çıkıldığında faz geçişi gözlenir. Bu haldeyken su molekülleri ve polimerin arasındaki hidrojen bağları kırılır, su polimer zincirlerinden uzaklaşır. Polimer polimer etkileşimi baskın olur. Sonuç olarak polimer büzülür. Polimer zincirleri arasındaki hidrofobik etkileşimler ortaya çıkar. Polimerin agregasyonuna veya çökmesine neden olur. Faz geçişinin gözlemlendiği sıcaklığa da bulutlanma noktası denir. Sıcaklık duyarlı polimerlerin ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilmesi için bu polimerler biyoyumlu, biyobozunur olmalı ve toksik olmamalıdır. Aşağı kritik çözelti sıcaklığında normal vücut sıcaklığına yakın olması gerekmektedir. Bu özellikleri taşıyan ve kanser tedavisinde kullanılan ilaç taşıyıcı sistemlerde sıklıkla tercih edilen sıcaklık duyarlı polimerlerden biri de PNiPAAM'dır.

PNiPAAM aşağı kritik çözelti sıcaklığı 32°C olan sıcaklık duyarlı bir polimerdir. Normal fizyolojik vücut sıcaklığına yakın olan bu sıcaklıkta yumak-küre geçişi gösterir. PNiPAAM hem hidrofobik hem de hidrofilik gruplar içerir. İzopropil grupları hidrofobik özellik gösterirken amit grupları hidrofilik özelliktedirler. Sıcaklık değişimine bağlı olarak PNiPAAM çözeltisi hızlı, tersinir faz geçişi gösterir. AKÇS'nin altında polimerik zincirler açılmış, hidrate ve hidrofilik halde, üstünde ise dehidrate ve büzülmüş haldedirler. PNiPAAM'ın bulutlanma noktası, tuz, yüzey aktif madde eklenmesi veya hidrofilik ya da hidrofobik monomerler ile kopolimerizasyonu ile değiştirilebilir. Hidrofobik monomerler AKÇS'yi düşürürken hidrofilik monomerler AKÇS'yi artırır. Polimerin aşağı kritik çözelti sıcaklığının ayarlanmasının yanında, polimerik biyobozunur kısımların polimer zincirine eklenmesi ilaçların tedavi etkinliğini arttırmaktadır [182].

Örneğin PNiPAAM'ın metakrilik asit ve PEG ile kopolimerizasyonu sonrasında AKÇS'sinde artış gözlenmiştir. Aynı zamanda sistemin pH duyarlı ilaç taşıyıcı sistem olarak da kullanılmasına olanak sağlanmıştır [183].

Anti-kanser ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmak üzere, çift duyarlı nanojel sistemler geliştirilmiştir. Sıcaklık duyarlı Poli(N-izopropilakrilamit) ve pH duyarlı Poliakrilik

asit'in (PAA) kopolimerizasyonu ile elde edilen nanojeller ilaç taşıyıcı sistem olarak kanser ilaçlarında kullanılmıştır. Aşağı kritik çözelti sıcaklığı yaklaşık 32°C olan PNiPAAm'ın pH duyarlı poliakrilik asit ile kopolimerizasyonu ile farklı pH'larda farklı aşağı kritik çözelti sıcaklığına sahip olması sağlanmıştır. pH 7,4'te 50°C, pH 5,3'te 41°C ve pH 6,8'de 43°C aşağı kritik çözelti sıcaklığına sahip PNiPAAm'ın faz geçişi ve ilaç salım davranışı Şekil 3.5'te gösterilmektedir [184].

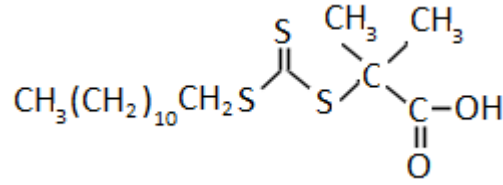


Şekil 3.5. İlaç yüklü PNiPAAm-PAA konjugatlarının faz geçişi ve ilaç salımı

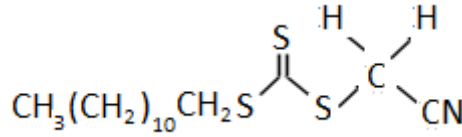
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Kimyasallar

Poli(N-izopropilakrilamit)'in Tersinir Katılma Ayrılma Zincir Transfer (RAFT) polimerizasyonu ile sentezinde kullanılan kimyasallar, N-izopropilakrilamit (NiPAAm) monomeri (%97), N,N-dimetilformamit (DMF) çözücüsü (%99,8), Siyanometildodesiltritiokarbonat (CDTC) ve 2-(dodesiltiokarbonotioiltio)-2-metilpropiyonik asit (DMPA) RAFT ajanları (%98 HPLC) Sigma-Aldrich Chemical Co. Ltd'den alınmıştır. Yüksek kalite ürünler alındığı gibi kullanılmıştır. NiPAAm hekzan'da kristallendirildikten sonra kullanılmıştır.



DMPA

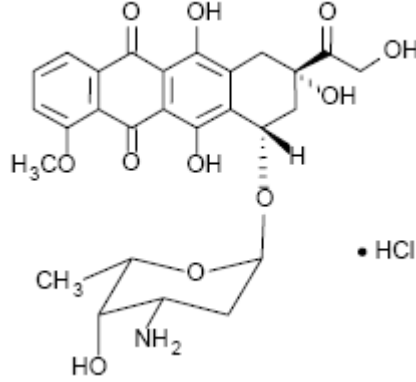


CDTC

Şekil 4.1. Tritiokarbonat bazlı RAFT ajanlarının kimyasal yapıları

PNiPAAm nanojellerin sentezinde nanojel boyutunu kontrol etmek için aseton-su, etilmetilketon-su ve metanol-su gibi çözücü karışımları kullanılmıştır. Çözeltiler hazırlanırken aseton, etilmetilketon ve metanol (Sigma-Aldrich, >%99,7 HPLC) saflaştırma basamağına gerek kalmadan su ise Milli Q sistemi ile deiyonize edildikten sonra kullanılmıştır.

İlaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere, Deva Holding'ten %97,6 saflıkta Doksorubisin HCl temin edilmiştir. Doksorubisin HCl'in kimyasal yapısı Şekil 4.2'de verilmiştir.

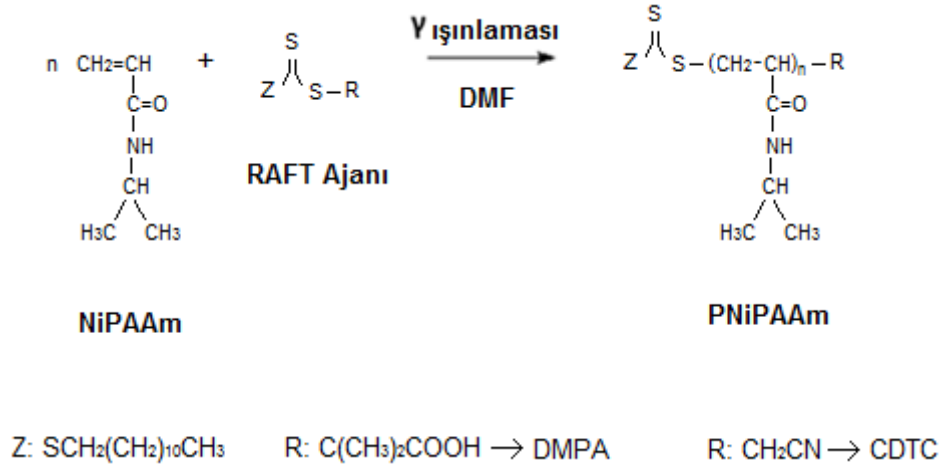


Şekil 4.2. Doksorubisin HCl'in kimyasal yapısı

İlaç salım çalışmaları fosfat tampon çözeltisinde (PBS) yapılmıştır. PBS, ilaç salımının normal fizyolojik pH'ta (7,4) olmasını sağlamıştır. PBS tabletleri Sigma firmasından alınmış 1 tablet 200 ml deiyonize suda çözünerek hazırlanmıştır.

4.2. NiPAAm'ın RAFT ile Polimerizasyonu

NiPAAm oda sıcaklığında DMF içerisinde çözülmüş, DMPA ve CDTC ayrı ayrı çözeltilere eklenmiştir. Monomer ve RAFT ajanı tamamen çözüldükten sonra elde edilen 1,5 M NiPAAm stok çözeltisinden 5' er ml alınarak cam şişelere aktarılmıştır. Şişeler kauçuk kapaklarla kapatılmış ve 10 dakika boyunca azot gazı geçirilmiştir. Polimerizasyonun gerçekleşmesi için örnekler oda sıcaklığında 0,030 kGy/saat doz hızına sahip ⁶⁰Co gama kaynağına konmuştur. Reaksiyon kinetiğini gözlemlemek için 1, 3, 5, 10 ve 20 saat sonra örnekler kaynaktan çıkarılmıştır. 20 saat sonunda polimerizasyon için verilen toplam doz miktarı 0,6 kGy'dir. Molekül ağırlığı ile [monomer]/[RAFT ajanı] oranı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 3 farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranına (150, 450, 600) sahip NiPAAm çözeltisi hazırlanmış ve ışınlanmıştır. RAFT polimerizasyonu ve serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilen polimerlerin özelliklerini karşılaştırmak için RAFT polimerizasyonu ile aynı koşullar altında RAFT ajanı kullanılmadan serbest radikal polimerizasyonu ile PNiPAAm sentezlenmiştir. Şekil 4.3'te NiPAAm'ın 2 farklı tiokarbonat bazlı RAFT ajanı varlığında polimerizasyonunun şematiği verilmiştir.



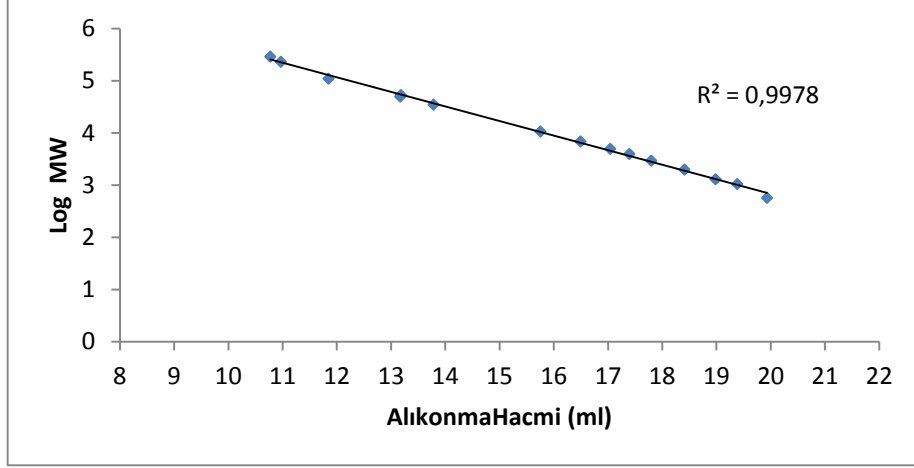
Şekil 4.3. NiPAAm'ın oda sıcaklığında ^{60}Co gama kaynağında CDTC veya DMPA varlığında oluşan RAFT polimerizasyon şematiği

4.3. PNiPAAm'ın Karakterizasyonu

4.3.1. Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi (BAK)

Molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımları Waters marka Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi ile tayin edilmiştir. Sistem, Waters 515 HPLC pompası, Styragel HR 3-4 kolonları ve kırılma indisi dedektörü içermektedir. Çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) kullanılmıştır. Akış hızı 1 ml/dakika'dır. Sistemin kalibrasyonu $500-10^6 \text{ g.mol}^{-1}$ molekül ağırlığına sahip polistiren (PS) standartlar ile yapılmıştır. Şekil 4.4'te oda sıcaklığında THF çözücüsünde K ve α değerleri sırasıyla $1,9 \times 10^{-4} \text{ dL/g}$ ve 0,68 olan polistiren (PS) standartlar ile elde edilmiş kalibrasyon eğrisi verilmiştir. THF'de oda sıcaklığında K ve α değerleri sırasıyla $5,75 \times 10^{-5} \text{ dL/g}$ ve 0,78 [185] olan PNiPAAm örneklerin molekül ağırlıkları evrensel kalibrasyon yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

PNiPAAm nanojeller, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacağından uç grubunda bulunan, RAFT ajanından kaynaklanan kükürt gruplarının uygulamada sıkıntı oluşturmaması için termal yöntemle uzaklaştırılması gerekmektedir. Termal yöntemle uç gruplar uzaklaştırılırken, polimerin molekül ağırlığında termal bozunmadan kaynaklanan bir değişikliğin olup olmadığı Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi kullanılarak analiz edilmiştir.



Şekil 4.4. THF'de çözülmüş $500-10^6$ gmol^{-1} molekül ağırlığı aralığındaki Polistiren standartlarla hazırlanmış kalibrasyon eğrisi

4.3.2. Dönüşümün Gravimetrik Tayini

Polimerin % dönüşümünü hesaplamak için gravimetrik yöntem kullanılmıştır. Polimerizasyon sonrası çözücü ve polimerizasyona katılmamış monomeri uzaklaştırmak için PNiPAAm 40°C 'de suda çöktürülmüştür. Çöken polimer 40°C 'de 18000 rpm hızda sıcaklık kontrollü MPW 260R model santrifüj kullanılarak ayrılmıştır. Elde edilen polimerin vakum etüvünde kurutulduktan sonra tartılan ağırlığı %100 dönüşüm halindeki polimerin ağırlığına oranlanarak bulunan %dönüşüm değeri Eş. 19'daki eşitlikle hesaplanmıştır.

$$\%Dönüşüm = \frac{\text{Deney sonrası elde edilen polimerin ağırlığı}}{\%100 Dönüşüm halindeki polimerin ağırlığı} \times 100 \quad (\text{Eş. 19})$$

4.3.3. Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ($^1\text{H-NMR}$)

Gravimetrik yöntemle hesaplanan % dönüşüm değerleri $^1\text{H-NMR}$ kullanılarak desteklenmiştir. Sentez sonrası polimerizasyona katılmamış monomer içeren polimer çözeltisi, çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra döteryum oksit'te çözülmüştür. Monomerin pik alanının monomer ve polimerin pik alanları toplamına oranlanmasıyla dönüşüm hesaplanmıştır. Bruker 400 Ultra Shield Spektrometre ile 400MHz ve 25°C 'de çalışılmıştır.

4.3.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

PNiPAAm'ın yapısal karakterizasyonu Nicolet 520 model FT-IR spektrometre kullanılarak yapılmıştır. KBr peletleri Carver Laboratory Press model C ile 10 ton uygulanarak hazırlanmıştır. Spektrumlar 32 tarama ve 4cm^{-1} çözünürlükle çekilmiştir.

4.3.5. Dinamik Işık Saçılması (DLS)

PNiPAAm'ın aşağı kritik çözelti sıcaklığı Malvern Zetasizer ZS ile tespit edilmiştir. Sıcaklık taraması yapılmış ve sıcaklığa karşı partikül boyutu grafiğe geçirilmiştir. RAFT ajanı kullanılmadan elde edilen PNiPAAm'ın sıcaklık taramasından elde edilen boyut-sıcaklık grafiği RAFT ajanı kullanılarak hazırlanan PNiPAAm ile karşılaştırılmıştır.

4.3.6. Termogravimetrik Analiz (TGA)

PNiPAAm'ın RAFT ajanından kaynaklanan uç grupları termal yöntemle Perkin Elmer Pyris 1 model Termogravimetrik Analizör (TGA) kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Ortalama 10 mg örnek platin kefeye konulmuş ve 100°C , 150°C , 200°C sıcaklıklarda 30 dakika boyunca 20 ml/dak akış hızında azot atmosferinde izotermal olarak bekletilmiştir.

4.3.7. Elementel Analiz

Thermo Scientific Marka Flash 2000 Model elementel analizör ile uç grupların uzaklaştırıldığı tespit edilmiştir. Elementel analizör ile 1800°C 'ye kadar ısıtılan PNiPAAm'ın yanması sonucu oluşan gaz karışımı kromatografik kolonla ayrıldıktan sonra termal iletkenlik dedektörü ile analiz edilmiştir. Örnekteki C, H, N ve S kütle oranları tespit edilmiştir.

4.4. PNiPAAm Nanojellerin Hazırlanması

Farklı derişimlere sahip PNiPAAm'ın sulu çözeltileri hazırlanıp 2'şer ml alınıp cam şişelere konmuştur. Kauçuk kapaklarla kapatılmış ve 3 dakika boyunca N_2O gazı geçirildikten sonra şişeler parafilmlelenmiştir. $0,263\text{ kGy/saat}$ doz hızına sahip ^{60}Co gama kaynağına konmuştur. 5 kGy ve 10 kGy ışınlanmıştır. Dinamik Işık Saçılması yöntemiyle boyut analizi yapıldıktan sonra boyut dağılımının geniş olması ve istenilen boyutların elde edilememesinden dolayı boyut kontrolü sağlamak amacıyla PNiPAAm çözeltisi aseton-su, etilmetilketon-su, metanol-su karışımlarında hazırlanmıştır. Bu konu sonuçlar ve tartışma bölümünde ayrıntılı olarak

tartışılacaktır. 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 organik çözücü hacim kesrine sahip çözeltiler hazırlanmıştır. Dinamik Işık Saçılmasında en dar boyut dağılımını veren ve istenilen boyutu sağlayan karışım aseton-su olarak belirlenmiştir. Nanojel sentezi için 0,1, 0,2, 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlere sahip PNiPAAm, aseton-su karışımında yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanmış ve ışınlanarak PNiPAAm nanojeller hazırlanmıştır.

4.5. PNiPAAm Nanojellerin Karakterizasyonu

4.5.1. Dinamik Işık Saçılması (DLS)

PNiPAAm'ın sulu ortamdaki ve organik çözücü hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 olan aseton-su, etilmetilketon-su ve metanol-su ortamlarındaki boyut dağılımı Malvern Zetasizer ZS ile analiz edilmiştir. Işınlanmış ve ışınlanmamış PNiPAAm'ın yumak boyutları ve boyut dağılımları da bu yöntemle analiz edilmiştir.

4.5.2. Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM)

Nanojellerin boyutu taramalı elektron mikroskobu (ESEM, FEI Quanta 200 FEG, FEI Company) ile analiz edilmiştir. Nanojel çözeltisi silikon yüzey üzerine damlatılmış kuruduktan sonra yüksek vakum altında ve 5kV hızlanma voltajında geri saçmalı elektron tekniği ile analiz edilmiştir.

4.5.3. Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)

Sentezlenen nanojellerin boyutlarını analiz etmek için kullanılan diğer bir yöntem de Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM)'dir. PNiPAAm nanojellerini karakterize etmek için FEI Marka Tecnai G2 F30 Model TEM cihazı kullanılmıştır. 20 µL örnek karbon yüzey üzerine damlatılmış ve kuruduktan sonra boyut analizi yapılmıştır. TEM yöntemiyle 50 nm altındaki polimerler belirgin bir kontrast oluşturamadıkları için görüntü elde etmek zordur. Bu sorunu gidermek için negatif ya da pozitif boyama ile polimerin kontrast oluşturması sağlanır. Bu çalışmada örnekler analiz edilirken negatif boyama tercih edilmiştir [186]. Negatif boyamada, koyu renkli boya maddesi ile çevrilen polimer yumaklar açık renkli görüntü verir. Böylelikle polimer yumaklarının boyutu net bir şekilde analiz edilir. Negatif boyama için %1'lik Fosfotungustik Asit (PTA) çözeltisi hazırlanmıştır. PNiPAAm çözeltisi damlatılıp kurutulan karbon yüzey, hidrofobik bir yüzeye damlatılmış fosfotungustik asit çözeltisi üzerine konmuştur. Boyamanın tamamlanması için 1-2 dakika beklenmiştir. Boyanan ve kurutulan örnek ile analiz yapılmıştır.

4.5.4. Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM)

PNiPAAm nanojellerinin kuru halde AFM görüntülerini elde etmek için Veeco Multimode™ V taramalı mikroskop (Veeco Metrology LLC, Santa Barbara, CA) kullanılmıştır. Analizler f_0 değeri 70-92 kHz olan Si tiplerle (Veeco, MPP-11100-140), tıklama (tapping) yöntemiyle oda sıcaklığında yapılmıştır. Örnekler mika yüzey üzerine 20 μ L damlatılıp oda sıcaklığında kurutulmuştur. Yüzeyin farklı noktalarından görüntüler alınmıştır.

4.5.5. Reometri

Thermo Haake Mars model reometre ile kayma kuvveti-kayma hızı grafikleri elde edilmiştir. Kayma hızı 0-400 s^{-1} arasında değiştirilerek kayma kuvveti ve viskozite değerleri saptanmıştır. Koni ve levha (C35/4⁰) arasında 0,139 mm boşluk bırakılarak nanojellerin reolojik özellikleri analiz edilmiştir. Visko-elastik bölgenin tayin etmek için öncelikle 1 Hz frekansta, 25°C'de, %0,01-%1 gerinim genliği aralığında gerinim taraması yapılmıştır. Bu test ile elde edilen gerinim genliği değeri kullanılarak 0-100 Hz aralığında, 25°C'de frekans taraması yapılmış ve G', G'' değerlerinin frekansla değişimi gözlenmiştir.

4.6. PNiPAAm ile İlaç Salım Çalışmaları

4.6.1. İlaç Yükleme

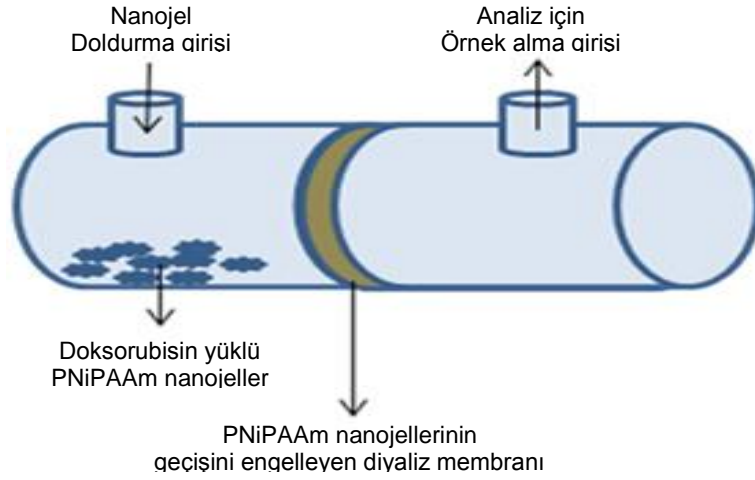
Liyofilizatörde kurutulmuş 10 mg PNiPAAm nanojel farklı derişimlere (1, 3 ve 5 mg/ml) sahip 1 ml Doksorubisin HCl çözeltisine konmuştur. Nanojellerin ilaç çözeltisinde dispersiyon oluşturması ve şeffaf çözelti elde edilmesi için +4°C'de 5 dakika bekletilmiştir. Daha sonra 20°C'de, rotatöre konmuş ve 5 gün boyunca ilaç yüklemesi yapılmıştır. Rotatörden alınan çözeltiler 30°C'de 14000 rpm hızla 30 dakika boyunca santrifüj edildikten sonra çöken ilaç yüklü nanojeller ve yüklenmemiş ilaç içeren çözelti birbirinden ayrılmıştır. Nanojeller salım çalışmaları, çözelti kısmı da tutunan ilaç miktarının Lüminesans Spektroskopi yöntemi ile saptanması için +4°C'de saklanmıştır. Yüklenen ilaç yüzdesi Eş. 20'deki gibi hesaplanmıştır.

$$\% \text{Yüklenen İlaç} = \frac{\text{Başlangıç İlaç miktarı} - \text{Yüklenmemiş İlaç Miktarı}}{\text{Başlangıç İlaç Miktarı}} \times 100 \quad (\text{Eş. 20})$$

4.6.2. İlaç Salımı

İlaç salım çalışmaları için ilaç yüklenmiş PNiPAAm nanojeller 5 ml fosfat tamponu ile Şekil 4.5'te ayrıntılı olarak sunulan ilaç salım hücresinin nanojel doldurma girişinden hücreye yerleştirilmiştir. Karşı hücreye de 5 ml tampon çözeltisi konmuştur. İki hücre arasında sadece Doksorubisin HCl'in geçişine izin veren bir diyaliz membranı bulunmaktadır. Belirli aralıklarla karşı hücreden 1 ml çözelti alınıp yerine 1 ml PBS eklenmiştir.

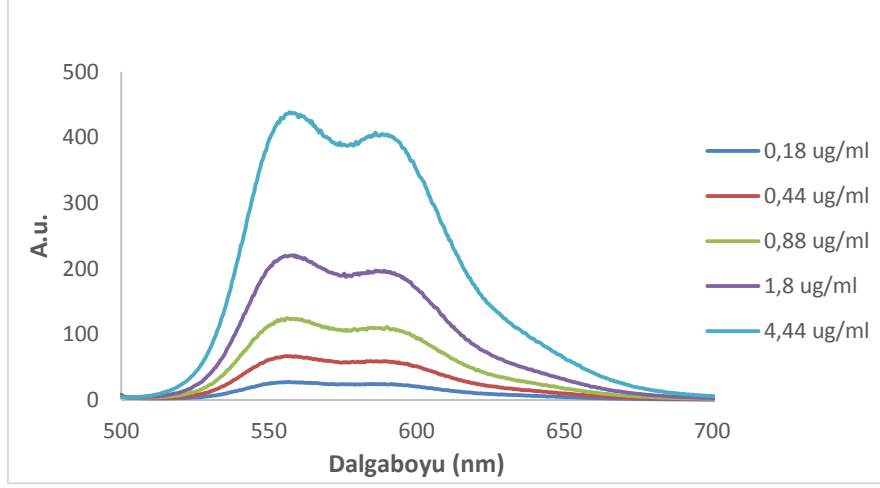
İlaç salım çalışmaları 25, 30 ve 37°C sıcaklıklarda tekrarlanmış ve sıcaklık duyarlı sistemin salım davranışı incelenmiştir.



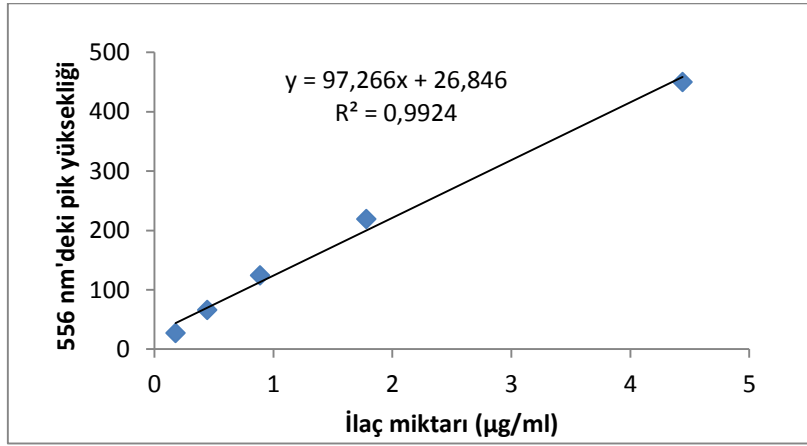
Şekil 4.5. İlaç Salım Hücresi

4.6.3. Lüminesans Spektroskopisi

İlaç salım çalışmalarında, nanojele tutunan ve nanojelden salınan ilacın miktarını analiz etmek için Lüminesans Spektrometresi kullanılmıştır. Tutunan ve salınan ilaç miktarını analiz edebilmek için standart ilaç etken maddesinden (Doksorubisin HCl (DOX)) belirli derişimlerde çözeltiler hazırlanmış ve bu çözeltilerin Şekil 4.6'da verilen lüminesans emisyon spektrumları kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Bu spektrumlarda 556 nm'deki pik yüksekliğine karşı çözelti derişimleri grafiğe geçirilmiş ve elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 4.7'de verilmiştir. Ölçümler, uyarılma (excitation) dalgaboyu 480 nm ve yayınma (emission) dalgaboyu 560 nm'de yapılmıştır. İlaç yükleme ve salım çalışmaları için tekrar sayısı, n=3'tür.



Şekil 4.6. Standart ilaç etken madde (DOX) ile hazırlanmış farklı derişimlere sahip çözeltilerin lüminesans spektrumları



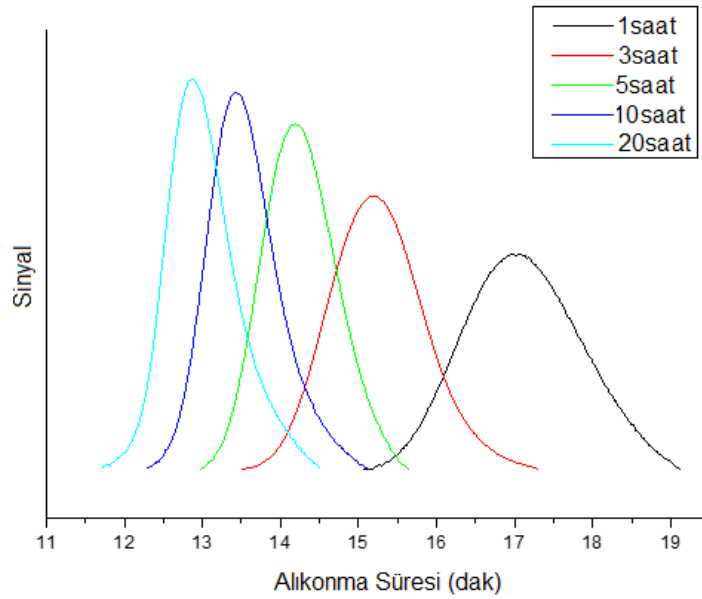
Şekil 4.7. Farklı derişimlerdeki standart ilaç etken madde (DOX) çözeltilerinin lüminesans spektrumları kullanılarak hazırlanmış kalibrasyon eğrisi

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

5.1. PNiPAAm'ın RAFT Polimerizasyonu ile Sentezi

Birçok monomere olan uyumu, molekül ağırlığı kontrolünü ve sonuç polimerin dar molekül ağırlığı dağılımlı olmasını sağlaması bunun yanısıra geleneksel serbest radikal polimerizasyonunun avantajlarına sahip olması gibi özelliklerinden dolayı RAFT Polimerizasyonu kontrollü radikal polimerizasyonları arasında çok büyük önem kazanmıştır. RAFT Polimerizasyonu genel yapısı Z-C(=S)S-R olan tiokarboniltio bileşiklerinin varlığında gerçekleşir ve uç grup fonksiyonlitesine sahip polimerlerin oluşmasını sağlar [187]. RAFT polimerizasyonunda, [monomer]/[RAFT ajanı] oranları değiştirilerek istenilen molekül ağırlığında polimerlerin elde edilmesi mümkündür.

Bu çalışmada, N-izopropilakrilamit iki farklı tritiokarbonat bazlı RAFT ajanı (Siyanometildodesiltritiokarbonat (CDTC) ve 2-(dodesiltiokarbonotioiltio)-2-metilpropiyonik asit (DMPA)) varlığında farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranlarında gama ışınları kullanılarak polimerleştirilmiştir. Her iki RAFT ajanı varlığında ve yokluğunda elde edilen polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı BAK ile analiz edilmiştir. Şekil 5.1'de [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan monomer, RAFT ajanı (CDTC) ve çözücü (DMF) karışımlarının 1, 3, 5, 10 ve 20 saat ışınlanmasıyla elde edilen PNiPAAm'ların BAK kromatogramları verilmiştir.



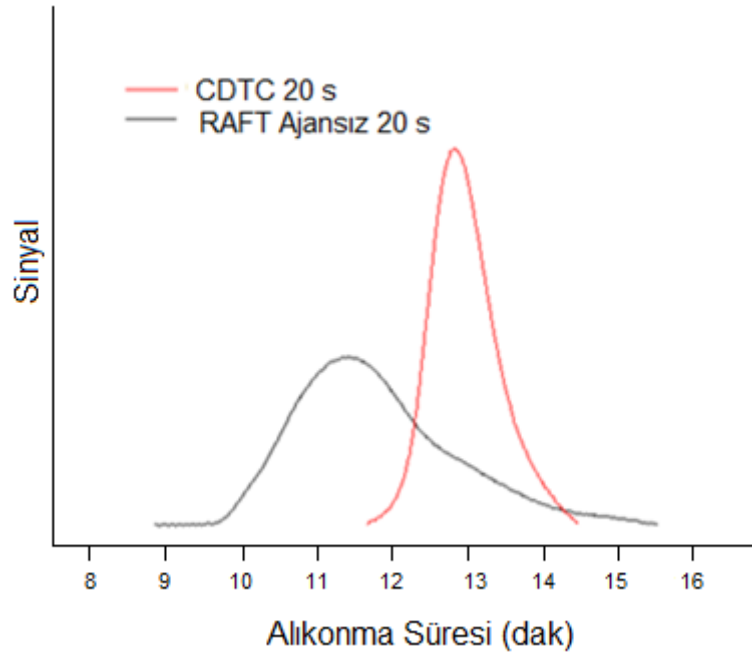
Şekil 5.1. CDTC kullanılarak hazırlanan, sağdan sola doğru 1, 3, 5, 10 ve 20 saatlik ışınlama sonucunda elde edilen PNiPAAm'ın BAK kromatogramları

Kromatogramlardan görüldüğü gibi, ışınlama süresi arttıkça daha düşük alıkonma sürelerinde pikler elde edilmiştir. Bu da molekül ağırlığının zamanla arttığını göstermektedir. Bunun yanı sıra artan zamanla daha dar piklerin dolayısıyla daha düşük polidispersiteye sahip polimerlerin elde edildiği görülmektedir. [monomer]/[RAFT ajanı] oranının molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımına olan etkisini incelemek için 3 farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranı ile polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. CDTC ile hazırlanan, [monomer]/[RAFT ajanı] oranları 150, 450 ve 600 olan, farklı ışınlama sürelerinde elde edilen polimerlerin molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1. CDTC kullanılarak hazırlanan farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranlarına ve 0,030 kGy/saat doz hızında farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri

Örnek	[M] / [CDTC]	Işınlama Süresi (saat)	$M_{n,BAK}$ (g mol ⁻¹)	PDI
1	150	1	2400	-
2	150	3	3600	1,08
3	150	5	5200	1,11
4	150	10	10050	1,10
5	150	20	14900	1,09
6	450	1	4250	1,15
7	450	3	11300	1,18
8	450	5	16500	1,16
9	450	10	30400	1,14
10	450	20	40600	1,12
11	600	1	5000	1,18
12	600	3	16000	1,16
13	600	5	31800	1,09
14	600	10	50900	1,09
15	600	20	72400	1,09

[Monomer]/[RAFT ajanı] oranı ve ışınlama süresi arttıkça PNiPAAm'ın molekül ağırlığı artmaktadır. Bu kontrollü artış sayesinde, RAFT polimerizasyonu ile istenilen molekül ağırlığına sahip polimerler sentezlenebilmektedir. CDTC varlığında sentezlenen PNiPAAm için polidispersite değerleri 1,18'den daha düşüktür. Serbest radikal polimerizasyonundaki molekül ağırlığı kontrolsüzlüğünü gözlemlemek için RAFT ajanı kullanılmadan sentezlenen PNiPAAm'ın ve CDTC kullanılarak elde edilen PNiPAAm'ın molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları karşılaştırılmıştır. Şekil 5.2'de her iki polimerin BAK kromatogramları verilmiştir. RAFT ajanı kullanılmadan sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığı dağılımının, CDTC ile sentezlenen PNiPAAm'a oranla çok daha geniş ve ortalama molekül ağırlığının da çok daha yüksek olduğu gözlenmiştir.



Şekil 5.2. CDTC kullanılarak ve kullanılmadan hazırlanan ve 20 saat ışınlanan PNiPAAm'ın BAK Kromatogramları

Çizelge 5.2'de RAFT ajanı kullanılmadan sentezlenen PNiPAAm'ın molekül ağırlığının ve molekül ağırlığı dağılımının zamanla değişimi sayısal değerler ile ifade edilmiştir. Serbest radikal polimerizasyonu ile kısa sürede çok yüksek molekül ağırlıklarına ulaşıldığı ve molekül ağırlığı kontrolünün mümkün olmadığı görülmüştür. Bu polimerizasyon yöntemi ile molekül ağırlığı dağılımı geniş ($PDI > 1,40$) polimerler elde edilmiştir.

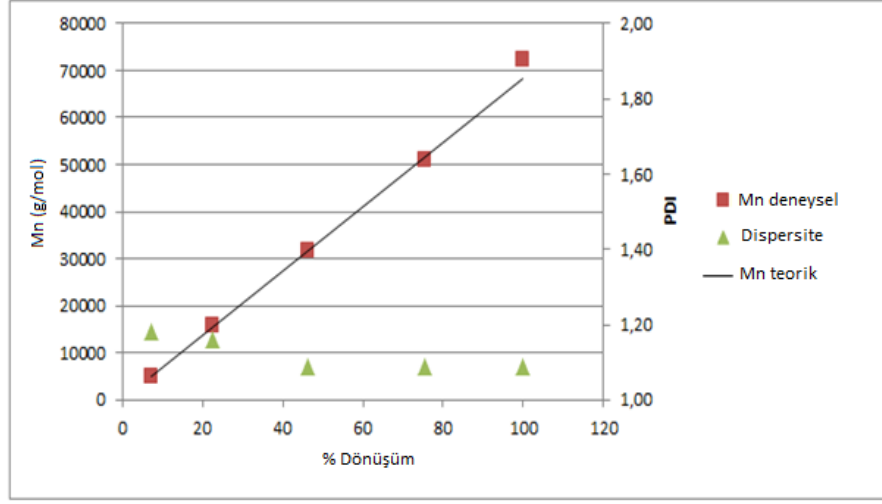
Çizelge 5.2. RAFT ajanı kullanılmadan hazırlanan ve farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri

Örnek	Işınlama Süresi (saat)	$M_{n,BAK}$ (g mol ⁻¹)	PDI
1	1	246500	1,40
2	3	232000	1,50
3	5	150350	1,50
4	10	149250	1,60
5	20	159250	1,70

RAFT polimerizasyonunda molekül ağırlığı dönüşüm arttıkça artmaktadır. Polimerin molekül ağırlığı, monomer derişiminin RAFT ajanı derişimine olan stokiometrik oranı kullanılarak teorik olarak hesaplanabilmektedir. Teorik molekül ağırlığının hesaplanmasında kullanılan 3 no.'lu eşitlikteki başlatıcıdan gelen katkı ($2 \cdot f \cdot [I] \cdot \chi$) sentez sırasında başlatıcı kullanılmadığı için ihmal edilmiş ve teorik molekül ağırlığı değerleri Eşitlik 21 kullanılarak hesaplanmıştır [188].

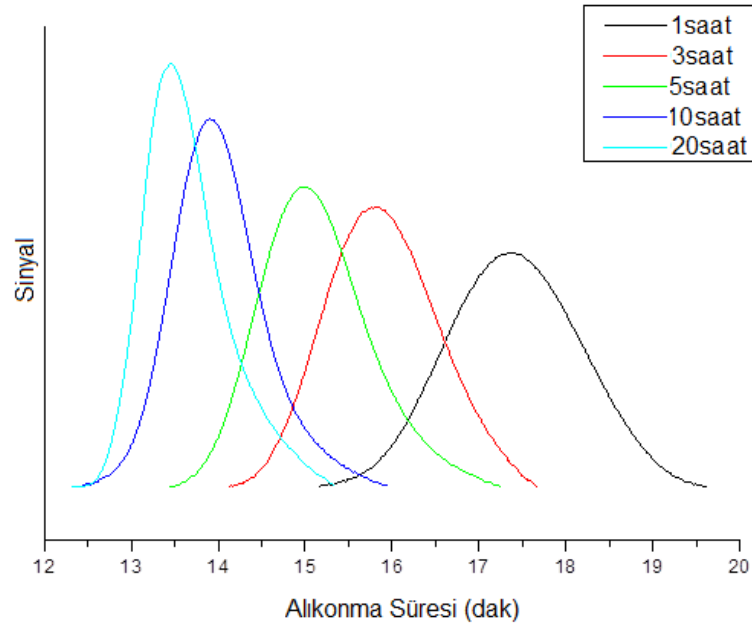
$$\text{Teorik MW (Mn}^{th}) = MW_{RAFT} + \frac{[\text{Monomer}]}{[\text{RAFT}]} \times \% \text{ Dönüşüm} \times MW_{\text{monomer}} \quad (\text{Eş. 21})$$

NiPAAm'ın polimerizasyonunun seçilen RAFT ajanı ile RAFT mekanizmasına uygun şekilde gerçekleştiğini söyleyebilmek için eşitlikten elde edilen teorik molekül ağırlığı değerleri ile deneysel değerler karşılaştırılmıştır. Şekil 5.3'te görüldüğü gibi bu değerlerin birbirlerine çok yakın olması, CDTC'nin NiPAAm'ın RAFT polimerizasyonu için uygun bir RAFT ajanı olduğunu ve RAFT mekanizmasının düzgün çalıştığını göstermektedir. Bunun yanı sıra Şekil 5.3'te teorik ve deneysel molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları gravimetrik yöntemle hesaplanan %dönüşüme karşı grafiğe geçirilmiştir. RAFT polimerizasyon mekanizmasına uygun bir şekilde molekül ağırlığının dönüşümle doğrusal olarak arttığı gözlenmiştir. Polidispersite değerinin 1'e çok yakın olduğu görülmektedir. Sonuç olarak her zincirin birbirine paralel bir büyüme gösterdiği; dolayısıyla M_n 'in dönüşüm ile doğrusal arttığı sonucuna varılmıştır.



Şekil 5.3. CDTC ile hazırlanan [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan PNiPAAm için teorik ve deneysel molekül ağırlıklarının ve molekül ağırlığı dağılımının %dönüşüme karşı grafiği

Tüm analizler DMPA kullanılarak sentezlenen PNiPAAm için de yapılmıştır. DMPA varlığında elde edilen polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı BAK ile analiz edilmiştir. Şekil 5.4'te [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan monomer, RAFT ajanı (DMPA) ve çözücü (DMF) karışımlarının sağdan sola doğru 1, 3, 5, 10 ve 20 saatlik ışınlanması sonucu elde edilen polimerlerin BAK kromatogramları verilmiştir.



Şekil 5.4. DMPA kullanılarak hazırlanan, sağdan sola doğru 1, 3, 5, 10 ve 20 saatlik ışınlama sonucunda elde edilen PNiPAAm'ın BAK kromatogramları

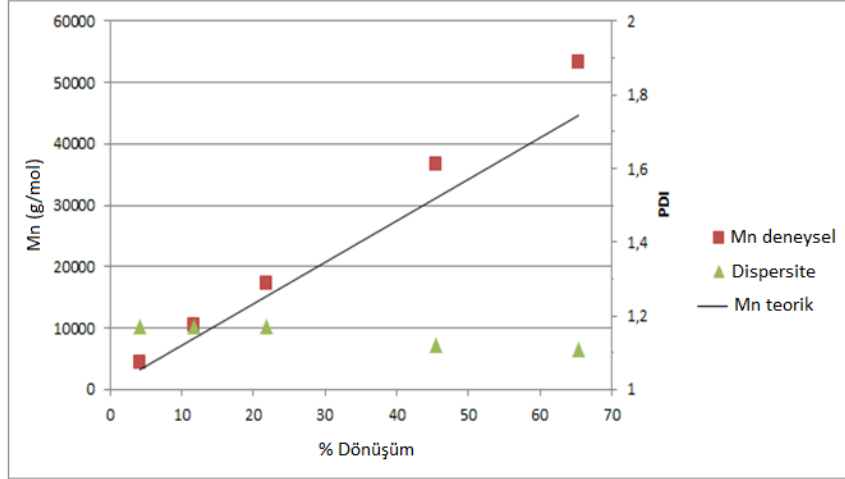
Kromatogramlar ışınlama süresi arttıkça molekül ağırlıklarının arttığını göstermektedir. Artan polimerizasyon süresiyle daha düşük polidispersiteye sahip polimerlerin elde edildiği görülmektedir. Çizelge 5.3'te DMPA ile hazırlanan PNiPAAm için molekül ağırlığı/molekül ağırlığı dağılımının [monomer]/[RAFT ajanı] oranı ve ışınlama süresi ile değişimi verilmiştir.

Çizelge 5.3. DMPA kullanılarak hazırlanan farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranlarına ve 0,030 kGy/saat doz hızında farklı ışınlama sürelerine sahip polimerlerin molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımı değerleri

Örnek	[M] / [DMPA]	Işınlama Süresi (saat)	$M_{n,BAK}$ (g mol ⁻¹)	PDI
1	150	1	2300	-
2	150	3	3250	1,07
3	150	5	4300	1,10
4	150	10	8150	1,09
5	150	20	12500	1,09
6	450	1	3800	1,13
7	450	3	9950	1,17
8	450	5	11900	1,17
9	450	10	21700	1,14
10	450	20	47600	1,06
11	600	1	4300	1,17
12	600	3	10500	1,17
13	600	5	17250	1,17
14	600	10	36750	1,12
15	600	20	53300	1,11

Bu RAFT ajanı ile sentezlenen PNiPAAm için de benzer sonuçlar gözlenmiştir. [Monomer]/[RAFT ajanı] oranı arttıkça polimerin molekül ağırlığı artmıştır. DMPA varlığında sentezlenen PNiPAAm için polidispersite değerleri 1,17'den daha düşüktür.

Şekil 5.5'te DMPA için deneysel ve teorik molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları gravimetrik yöntemle hesaplanan %dönüşüme karşı grafiğe geçirilmiştir. Deneysel molekül ağırlığının dönüşümle doğrusal olarak arttığı ve polidispersite değerlerinin 1'e çok yakın olduğu görülmektedir.



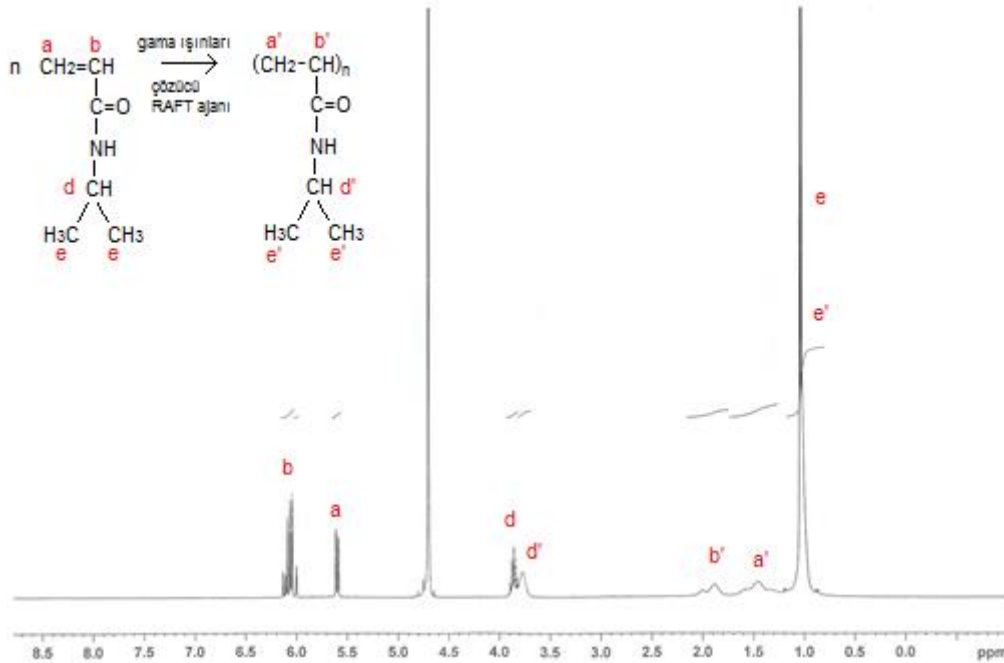
Şekil 5.5. DMPA ile hazırlanan [monomer]/[RAFT ajanı] oranı 600 olan PNiPAAm için teorik ve deneysel molekül ağırlıklarının ve molekül ağırlığı dağılımının %dönüşüme karşı grafiği

CDTC kullanılarak sentezlenen PNiPAAm ile DMPA kullanılarak sentezlenen PNiPAAm'ı karşılaştırdığımızda aynı polimerizasyon süresinde elde edilen %dönüşüm değerleri CDTC kullanılarak hazırlanan PNiPAAm için daha yüksektir. CDTC için 20 saatlik ışınlama sonrası elde edilen %dönüşüm %99,9 iken DMPA için % 65,3'tür. Dolayısıyla DMPA ile aynı sürede daha düşük molekül ağırlığına sahip PNiPAAm elde edilmiştir. DMPA ile sentezlenen PNiPAAm'ın dönüşüm ve molekül ağırlığı değerleri CDTC ile sentezlenen PNiPAAm' a oranla daha düşük çıkmasının nedeni CDTC RAFT ajanından ayrılan R grubunun DMPA'dan ayrılan sterik engelli tersiyer radikal grubuna oranla daha reaktif olmasıdır. CDTC'den ayrılan R grubunun polimerizasyonu tekrar başlatması daha kolaydır dolayısıyla dönüşüm DMPA'dakine oranla daha yüksek çıkmıştır. RAFT polimerizasyonunda, R grubu "verim belirleyici" gruptur. R grubunun iyi bir ayrılan grup olabilmesi için kararlı bir radikal olması, ancak polimerizasyonu tekrar başlatabilmesi için de kararlılığının çok yüksek olmaması gerekmektedir [45]. Daha yüksek dönüşümlere daha kısa zamanda ulaşıldığı ve polidispersitesi düşük polimerler elde edilmesini sağladığı için

bu çalışmanın ileri aşamalarında CDTC varlığında sentezlenen PNiPAAm kullanılmasına karar verilmiş ve karakterizasyon deneyleri CDTC ile hazırlanan PNiPAAm için yapılmıştır.

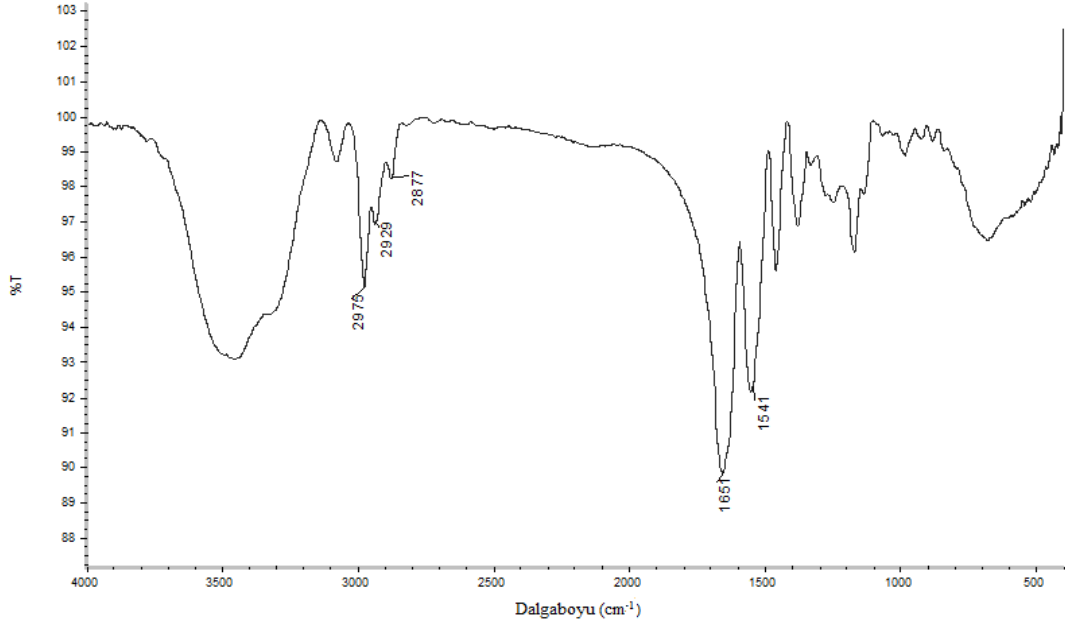
Hem yapısal karakterizasyon yapmak hem de gravimetrik yöntemle hesaplanan %dönüşüm değerlerini doğrulamak için ¹H-NMR yöntemi kullanılmıştır. Oluşan polimeri ve polimerizasyona katılmamış monomeri içeren çözelti çözücüsü uçurulduktan sonra döteryum oksit (D₂O)'te tekrar çözünmüş ve NMR spektrumu çekilmiştir. Şekil 5.6'dan görüldüğü gibi polimere ait olan pikler (a',b',d',e') geniş, monomere (a,b,d,e) ait olan pikler ise dardır ve kayma değerleri çok farklıdır. %dönüşüm Eş. 22'de ifade edildiği gibi polimerin CH₂ veya CH (a' veya b') gruplarına ait protonların verdiği pikin altında kalan alanın (A_{polimer}), polimerin ve monomerin CH₂ veya CH (a'+a veya b'+b) piklerinin altında kalan alanların (A_{polimer}+A_{monomer}) toplamına oranlanması ile hesaplanır. Bu yöntemle elde edilen %dönüşüm değerleri gravimetrik yöntemle bulunan değerlerle uyumlu çıkmış ve ayrıca polimerizasyonun gerçekleştiği yapısal olarak da kanıtlanmıştır [189,190].

$$\%Dönüşüm = \frac{A_{polimer}}{A_{polimer} + A_{monomer}} \times 100 \quad (Eş. 22)$$



Şekil 5.6. CDTC kullanılarak hazırlanan PNiPAAm'ın ¹H-NMR Spektrumu

Yapısal karakterizasyonu sağlayan bir başka metot da FT-IR spektroskopisidir. Şekil 5.7'de CDTC ile hazırlanan PNiPAAm'ın FT-IR spektrumu verilmiştir.

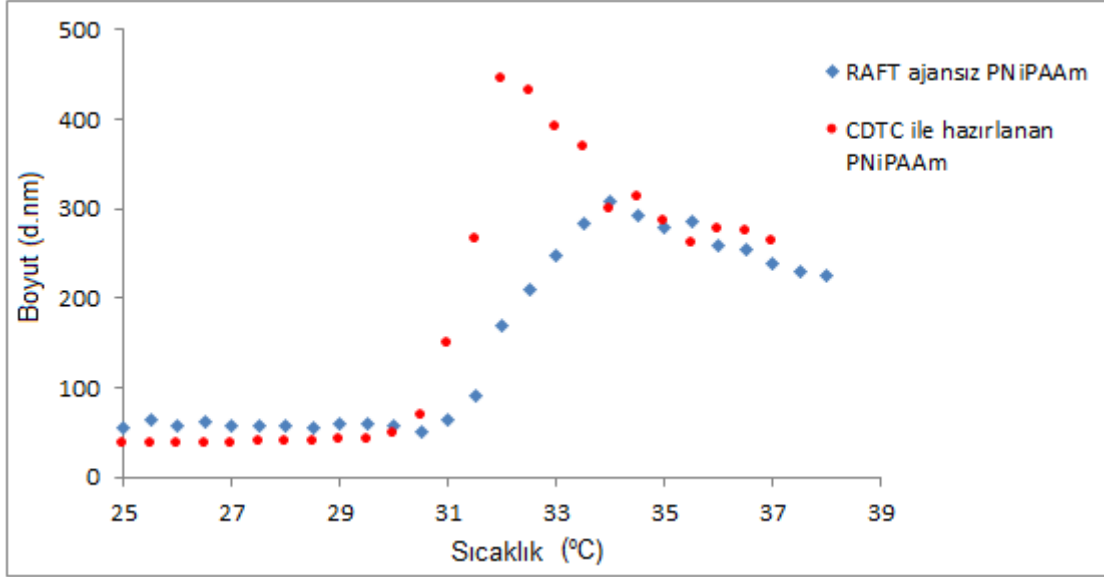


Şekil 5.7. CDTC kullanılarak sentezlenen PNiPAAm'ın FT-IR spektrumu

1651 cm^{-1} civarında PNiPAAm'ın C=O gerilmesine ait amit I bandı ve 1541 cm^{-1} civarında N-H titreşimine ait amit II bandı görülmektedir. 2900 cm^{-1} civarında gözlenen pikler de N-izopropil grubunun titreşimine ait piklerdir [191].

PNiPAAm'ın aşağı kritik çözelti sıcaklığını tespit edebilmek için dinamik ışık saçılması yöntemiyle polimerin sıcaklığa karşı gösterdiği boyut farklılığı incelenmiştir. CDTC kullanılarak hazırlanan 1mg/ml derişime sahip 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm için AKÇS literatürdeki değerlerle uyumlu, yaklaşık 32°C olarak gözlenmiştir, Şekil 5.8 [15,192]. Aşağı kritik çözelti sıcaklığının üzerine çıkıldığında polimer yumakları büzüşür ve agregasyon meydana gelir. CDTC ile hazırlanan PNiPAAm'da agregasyon 1-2 °C gibi dar sıcaklık aralığında oluşmuştur. Yüksek sıcaklıklarda yumak boyutlarının büzüşmeden dolayı küçülmesi beklenirken agregasyondan dolayı beklenenin aksine yumak boyutu daha büyük çıkmıştır ve büzülme gözlenememiştir [193,194]. RAFT ajanı kullanılmadan elde edilen PNiPAAm'ın sıcaklık taramasından elde edilen boyut-sıcaklık grafiği CDTC kullanılarak hazırlanan PNiPAAm'ınki ile karşılaştırılmıştır. CDTC ile hazırlanan dar molekül ağırlığı dağılımına sahip PNiPAAm için bu geçiş daha keskindir. Mori ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, AKÇS değerinin molekül ağırlığı ve molekül

ağırlığı dağılımı gibi birçok parametreden etkilendiği gözlenmiştir. Kontrollü radikal polimerizasyon ile sentezlenen, düşük polidispersiteye sahip sıcaklık duyarlı polimerin faz geçişinin serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilen polimere oranla daha keskin pik verdiği görülmüştür [195].



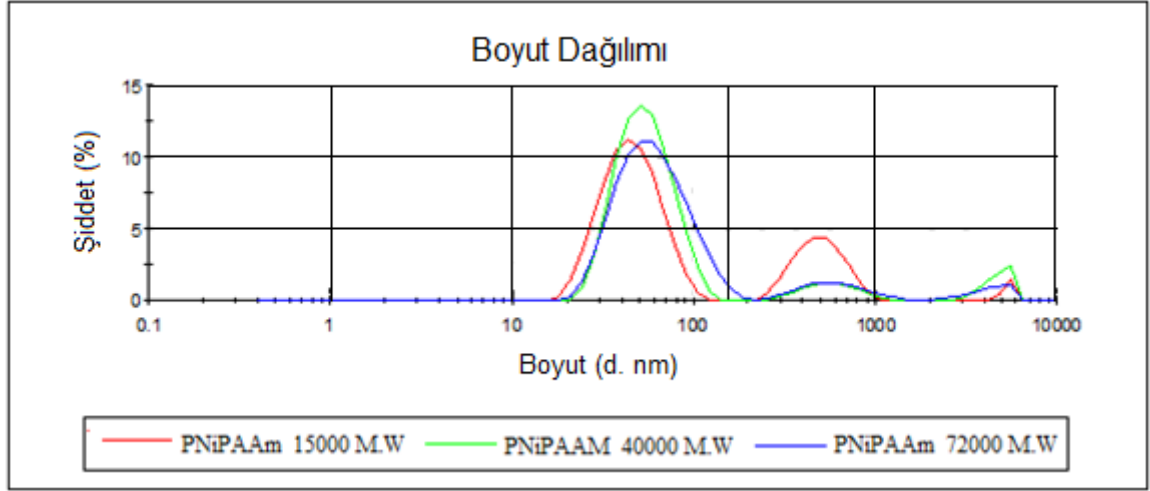
Şekil 5.8. CDTC varlığında ve yokluğunda hazırlanan PNiPAAm'ın yumak boyut-sıcaklık grafiği

PNiPAAm iki farklı RAFT ajanı varlığında RAFT polimerizasyonu ile sentezlenmiş ve bunlardan dar boyut dağılımını, daha yüksek dönüşüm ve molekül ağırlığı değerlerini sağlamış olan CDTC ile hazırlanan PNiPAAm yapısal olarak karakterize edilmiştir. Bir sonraki adım ise, 3 farklı [monomer]/[RAFT ajanı] oranına sahip monomer karışımının 20 saat ışınlanmasıyla elde edilen ve molekül ağırlıkları yaklaşık 15000, 40000 ve 72000 olan CDTC varlığında sentezlenen PNiPAAm'lerden nanojel hazırlamaktır.

5.2. PNiPAAm Nanojellerin Hazırlanması

PNiPAAm nanojellerinin, CDTC ile hazırlanan, polidispersite değerleri 1,09-1,12 arasında ve molekül ağırlıkları 15000, 40000 ve 72000 olan PNiPAAm zincirlerinin sulu ortamda gama ışınları ile çapraz bağlanmasıyla hazırlanmasına karar verilmiştir. İstenilen boyutta nanojellerin sentezlenebilmesi için en önemli kriter, ışınlama sırasında polimer yumaklarının boyutunun kontrol edilmesidir. Bu nedenle, ışınlama öncesinde PNiPAAm yumakların sudaki boyut analizi yapılmıştır.

PNiPAAm'ın sulu çözeltisi hazırlanıp polimer yumaklarının boyutları dinamik ışık saçılması ile analiz edilmiş ve boyut dağılımı Şekil 5.9'da verilmiştir.

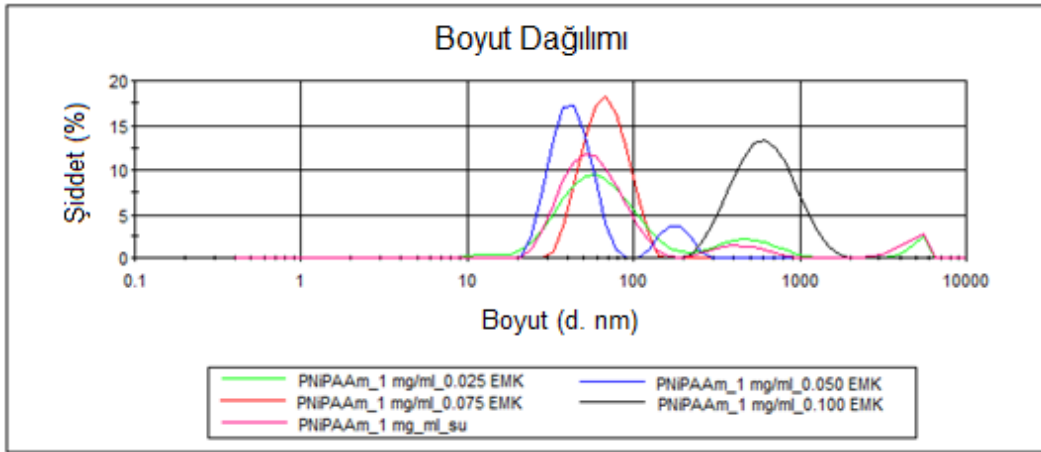


Şekil 5.9. 3 farklı molekül ağırlığına sahip PNiPAAm'ın oda sıcaklığında sulu ortamdaki boyut dağılımı

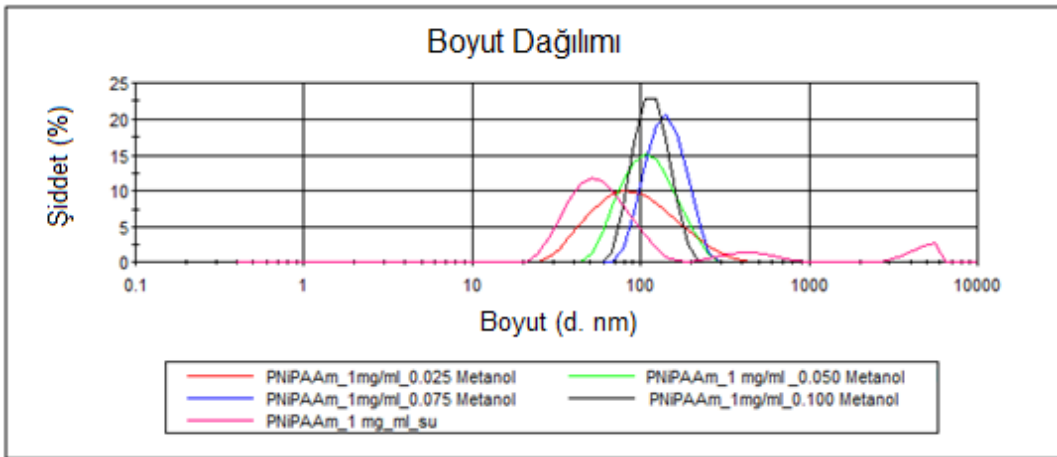
Şekil 5.9'dan görüldüğü gibi sulu ortamda tek bir boyut dağılımı elde edilememiştir. Bunun yanı sıra boyut dağılımı da geniştir. Polimer yumaklarının çözelti ortamındaki boyut kararlılığı, yumakların kendi aralarındaki ve yumakların çözücü molekülleri arasındaki etkileşimlerine bağlıdır. Bu etkileşimler, polimerin ve çözücünün türüne göre hidrojen bağı, elektrostatik etkileşim, sterik stabilizasyon ve van der Waals gibi etkileşimlerdir. Çözücü içerisindeki polimer yumakları hareket halindeyken çarpışır ve devamında etkileşirlerse yumaklar birleşir ve çökerler. Partiküllerin agregasyonunu önlemek için ortama basit bir elektrolit veya etkileşimleri engelleyecek organik bir çözücü eklenmelidir [196]. Schild ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eklenen organik çözücülerin etkisi incelenmiş ve aşağı kritik çözelti sıcaklığının altında su-organik çözücü arasındaki etkileşimin su-PNiPAAm arasındaki etkileşimden baskın olduğu dolayısıyla polimer-polimer etkileşimlerinin arttığı gözlenmiştir [197]. PNiPAAm ve su molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının bozulduğu ve polimer yumağının büzüldüğü sonucuna varılmıştır. Bu etkileşimler kullanılan organik çözücünün derişimine ve ortam sıcaklığına bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Organik çözücünün fazla eklenmesi çöktürücü etki yapmaktadır.

Sulu sistem içerisinde PNiPAAm yumaklar sürekli hareket ve etkileşim halindedir. Bu da yumakların birleşmesiyle daha büyük yumakların oluşmasına neden olmaktadır. Polimer yumakları, elde edilecek PNiPAAm nanojellerinin başlangıç noktası olduğundan, polimer yumaklarının boyut kontrolü aynı zamanda nanojellerin boyut kontrolünü de mümkün kılmaktadır. Nanojel sentezinin sulu ortamda kontrollü bir şekilde yapılması kolay değildir. Bu sorunu çözebilmek amacıyla ortama aseton, etilmetilketon (EMK) ve metanol gibi organik çözücüler eklenmiştir.

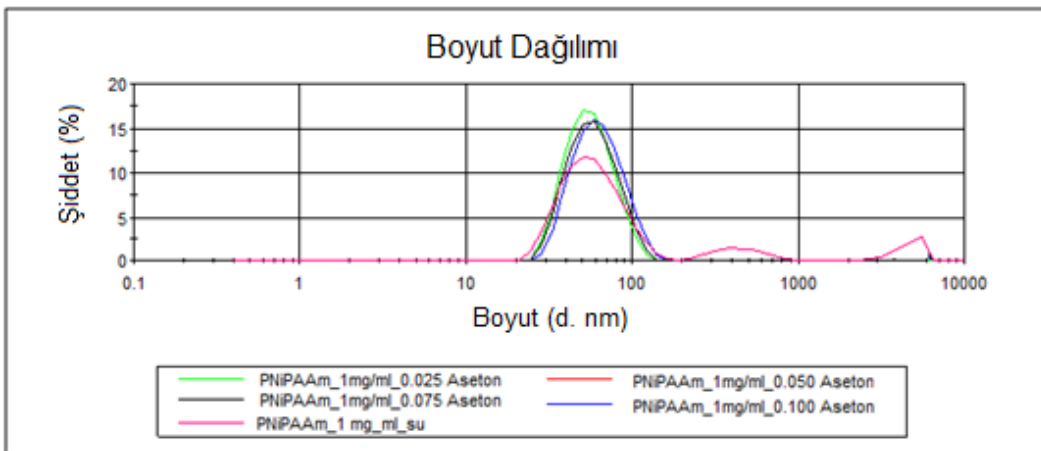
Işınlama öncesinde 40000 molekül ağırlığına sahip PNiPAAm 1mg/ml derişimde, 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 organik çözücü hacim kesrine sahip organik çözücü-su karışımlarında hazırlanmıştır. Çözeltinin dengeye gelmesi beklendikten sonra Dinamik Işık Saçılması ile boyut analizi yapılmıştır. Tüm ölçümler kritik çözelti sıcaklığının altında oda sıcaklığında yapılmıştır. Düşük polaritede organik bir çözücü suya eklendiğinde, bu çözücü su molekülleri tarafından kafese alınır ve buna hidrofobik hidratasyon adı verilir [198]. Alkol ve ketonlar bu tür organik çözücüdürler. PNiPAAm'ın sulu çözeltisine eklenen organik çözücü ile su arasında oluşan etkileşimlerden dolayı, PNiPAAm ve su arasındaki etkileşim azalır, inter ve intra polimer etkileşimi artar. Bu organik çözücüler fazla miktarda eklenirse, organik çözücü suyun hidratasyonunu kırarak PNiPAAm'ın hidrofobik kısmı ile etkileşime girer. Costa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PNiPAAm'ın su-aseton ve su-metanol karışımındaki davranışı incelenmiş ve asetonun, metanole oranla daha hidrofobik olduğu dolayısıyla daha az miktarda eklenmesiyle suyun oluşturduğu hidratasyonu daha kolay kırdığı gözlemlenmiştir. Hidrofobikliği yüksek olan çözücüler suyun hidratasyonunu kırarak PNiPAAm'ın hidrofobik kısmı ile etkileşime girebilir. Hidrofobikliği düşük olan çözücülerden daha fazla miktarda eklenmesi de aynı etkiyi sağlayabilir. Eklenen organik çözücünün miktarı ve hidrofobisitesi polimer-polimer, polimer-organik çözücü ve organik çözücü-su etkileşimlerini belirleyen faktörlerdir [15]. Şekil 5.10, 5.11 ve 5.12 karşılaştırıldığında polimer-çözücü-su etkileşimlerini düzenleyerek yumaklar arası agregasyonun önüne geçilmesini, dar boyut dağılımının oluşmasını ve istenilen boyutta polimer elde edilmesini sağlayan çözücünün aseton olduğu gözlemlenmiştir. Eklenen aseton miktarı boyutta çok önemli farklılıklar oluşturmamıştır.



Şekil 5.10 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip etilmetilketon-su çözeltilerindeki ve sudaki PNIPAAm yumaklarının boyut dağılımı



Şekil 5.11. 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip metanol-su çözeltilerindeki ve sudaki PNIPAAm yumaklarının boyut dağılımı



Şekil 5.12. 0,025, 0,050, 0,075, 0,100 hacim kesrine sahip aseton-su çözeltilerindeki ve sudaki PNIPAAm yumaklarının boyut dağılımı

Aseton eklenmesi ile boyut kararlılığı sağlandıktan sonra derişimin nanojel boyutuna etkisini incelemek için 0,1, 0,2, 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlerde 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden nitroz oksit (N₂O) gazı geçirildikten sonra gama kaynağında 5 kGy ve 10 kGy ışınlanmıştır. Boyut dağılımı Dinamik Işık Saçılması ile incelenmiştir. Sonuçlar, Çizelge 5.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 5.4. 0,1, 0,2, 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlerde 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi

	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,335	65,3±17,3	90,5
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,329	49,0±1,5	92,9
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,409	64,8±10,8	85,8
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,322	42,4±1,7	90,7
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,309	62,3±2,0	96,5
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,232	41,0±2,8	97,2
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,352	69,7±2,6	95,1
PNiPAAm _0,1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,295	46,9±2,8	94,4
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,448	66,5±29,4	74,6
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,288	49,1±2,4	94,6
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,382	73,8±10,0	94,1
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,310	47,1±1,9	93,6
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,381	55,5±8,9	89,2
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,270	47,9±3,2	97,2
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,218	39,2±3,7	89,5
PNiPAAm _0,2mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,250	43,9±1,7	97,1
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,171	52,5±0,6	99,6
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,176	50,6±0,7	100,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,177	52,4±0,7	99,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,173	50,2±0,8	100,0

PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,188	52,7±0,8	100,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,209	50,5±0,6	98,6
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,177	52,3±0,6	100,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,176	51,3±0,7	99,4
PNiPAAm _2mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,272	60,3±2,9	89,9
PNiPAAm _2mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,233	58,9±2,2	98,6
PNiPAAm _2mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,206	60,0±2,3	99,5
PNiPAAm _2mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,241	58,7±1,5	98,1
PNiPAAm _2mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,204	60,0±2,1	99,2
PNiPAAm _2mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,249	58,0±1,9	97,8
PNiPAAm _2mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,206	55,0±1,6	99,5
PNiPAAm _2mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,241	53,6±2,2	97,7
PNiPAAm _4mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,190	60,0±2,8	99,1
PNiPAAm _4mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,245	59,3±2,9	99,3
PNiPAAm _4mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,223	56,0±2,6	97,4
PNiPAAm _4mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,242	58,5±2,7	97,5
PNiPAAm _4mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,260	54,3±2,7	98,1
PNiPAAm _4mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,255	55,1±2,5	96,9
PNiPAAm _4mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,177	62,1±2,5	100,0
PNiPAAm _4mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,252	53,3±2,4	96,5

Düşük derişimlerde (0,1 ve 0,2 mg/ml) farklı aseton hacim kesrine sahip aseton-su karışımlarında 5 kGy veya 10 kGy ışınlama ile elde edilmiş 4 farklı PNiPAAm nanojelin ortalama çapları karşılaştırıldığında her doz için kendi arasında boyut değerlerinin birbirlerine yakın olduğu görülmüştür. Ancak %şiddetin düşük olması çözelti ortamında agregasyon sonucu birleşerek daha büyük partiküllerin oluştuğunu göstermektedir. Aynı zamanda boyut dağılımları da geniştir. Ortalama çaptaki hata oranlarının özellikle düşük aseton hacim kesirlerinde yüksek olmasından dolayı, düşük derişimdeki PNiPAAm çözeltilerine aseton eklenmesiyle yumak boyut kontrolünün sağlanamadığı yorumuna varılmıştır. 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlerde, farklı aseton miktarlarında ve farklı dozlarda ışınlama ile elde edilen

nanojellerin boyutlarının kendi aralarında birbirlerine çok yakın olduğu gözlenmiştir. 1, 2 ve 4 mg/ml derişimlerdeki nanojeller karşılaştırıldığında en dar boyut dağılımını veren, hata oranı en düşük ve %şiddeti yaklaşık 100 olan PNiPAAm derişiminin 1 mg/ml olduğu görülmektedir.

Derişim etkisi incelendikten sonra molekül ağırlığının nanojel boyutuna etkisini incelemek için 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlıklı polimerlerin 1mg/ml derişime ve 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 aseton hacim kesrine sahip çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden N₂O gazı geçirildikten sonra gama kaynağında 5 kGy ve 10 kGy ışınlanmıştır. Nanojellerin boyut ve boyut dağılımları Dinamik Işık Saçılması ile analiz edilmiştir.

Çizelge 5.5. 1 mg/ml derişimde 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi

15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,328	70,1±4,3	95,7
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,287	68,3±3,3	97,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,275	66,4±3,7	96,5
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,382	64,6±4,7	80,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,278	60,5±3,3	96,3
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,224	67,8±2,8	99,2
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,195	73,1±4,8	99,7
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,181	76,6±3,4	99,3
40000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,171	52,5±0,6	99,6
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,176	50,6±0,7	100
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,177	52,4±0,7	99,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,173	50,2±0,8	100
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,188	52,7±0,8	100
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,209	50,5±0,6	98,6
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,177	52,3±0,6	100
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,176	51,3±0,7	99,4
72000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet

PNiPAAM _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,277	59,9±1,6	95,7
PNiPAAM _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,288	58,0±1,2	94,7
PNiPAAM _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,271	58,2±2,4	96,0
PNiPAAM _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,264	54,4±1,8	95,9
PNiPAAM _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,268	57,3±2,5	96,4
PNiPAAM _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,242	56,5±1,8	96,9
PNiPAAM _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,242	55,4±2,1	96,8
PNiPAAM _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,220	52,3±2,1	97,3

Daha önce Şekil 5.9' da verilen farklı molekül ağırlıklarındaki PNiPAAM'ların ışınlama öncesi sulu ortamdaki boyut dağılımları incelendiğinde, beklenildiği gibi molekül ağırlığı arttıkça boyut büyüklüğü artmıştır. Ancak yüksek boyut değerlerinde verdiği ikinci pikin daha şiddetli olması, 15000 molekül ağırlığına sahip olan PNiPAAM'ın agregasyon oluşturma eğiliminin diğerlerine oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Bunun iki farklı etkiden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Düşük molekül ağırlığındaki PNiPAAM'da diğerlerine oranla daha fazla uç grubu bulunmaktadır. Uç grubunda bulunan RAFT ajanındaki kükürt gruplarının etkileşiminden ya da düşük molekül ağırlığındaki polimer yumaklarının yüzey enerjisini düşürüp daha kararlı hale gelmek için birkaç yumağın birleşerek daha büyük yumak oluşturma eğiliminden kaynaklanmaktadır. Lee ve arkadaşları düşük yüzey enerjisine sahip hale gelebilmek için birleşme eğiliminde olan PNiPAAM partiküllerini poli(vinil alkol) ile sterik stabilizasyon yöntemiyle kararlı hale getirmişlerdir. Stabilizatör konsantrasyonu arttıkça partikül boyutunun azaldığı görülmüştür [199]. Bizim çalışmamızda ise, PNiPAAM partiküller herhangi bir stabilizatöre gerek kalmadan çok az miktarda aseton eklenmesiyle kararlı hale getirilmiştir. 1 mg/ml derişimde, farklı hacim kesrine sahip aseton-su karışımlarında hazırlanmış, 3 farklı molekül ağırlığındaki PNiPAAM çözeltilerinin ışınlanmasıyla oluşan PNiPAAM nanojellerin Çizelge 5.5'teki boyut dağılımı sonuçları incelendiğinde, suda boyut kontrolü sağlanamamış olan PNiPAAM partiküllerin boyut kontrolünün aseton eklenmesiyle sağlandığı ve daha dar boyut dağılımlarına sahip olduğu görülmektedir. 15000 molekül ağırlığındaki PNiPAAM partiküllerin diğerlerine oranla agregasyon eğilimleri daha fazla olduğu için oluşan

nanopartiküllerin boyut dağılımları daha büyük çıkmıştır. 40000 ve 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojellerin boyut dağılımları incelendiğinde boyut dağılımı molekül ağırlığı ile çok az bir artış göstermiştir. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelleri diğerleri ile karşılaştırıldığında, daha dar ve tek bir boyut dağılımına (\approx %100) sahip olduğu görülmüştür.

PNiPAAm yumakların agregasyona eğilimleri çok yüksektir dolayısıyla boyut kontrolünün yanı sıra sentezlenen nanojellerin boyut kararlılığı da önemli bir parametredir. Agregasyon eğiliminde olan nanojellerin çözelti ortamında boyutlarını koruyup koruyamadıklarını incelemek için buzdolabında aseton-su çözeltisinde bekletilen nanojellerin boyutları sentezinden 7 ay sonra tekrar Dinamik Işık Saçılması ile analiz edilmiştir. Nanojellerin boyut dağılımları Çizelge 5.6'da verilmiştir.

Çizelge 5.6. 7 ay boyunca buzdolabında bekletilmiş 1 mg/ml derişimde 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın aseton hacim kesri 0,025, 0,050, 0,075 ve 0,100 olan çözeltilerinin boyut analizi

15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,335	63,9±3,7	96,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,337	68,8±4,4	95,4
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,288	67,9±3,4	96,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,251	65,4±3,3	96,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,236	69,4±4,3	95,7
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,243	68,1±3,1	97,1
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,224	74,1±3,5	98,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,212	78,4±3,9	98,6
40000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,160	58,7±0,8	100,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,181	57,6±0,7	99,7
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,155	56,5±0,8	99,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,207	57,4±0,9	99,3
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,162	58,5±0,7	100,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,214	54,2±0,7	98,0
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,200	55,3±0,9	99,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,206	54,9±0,8	99,6

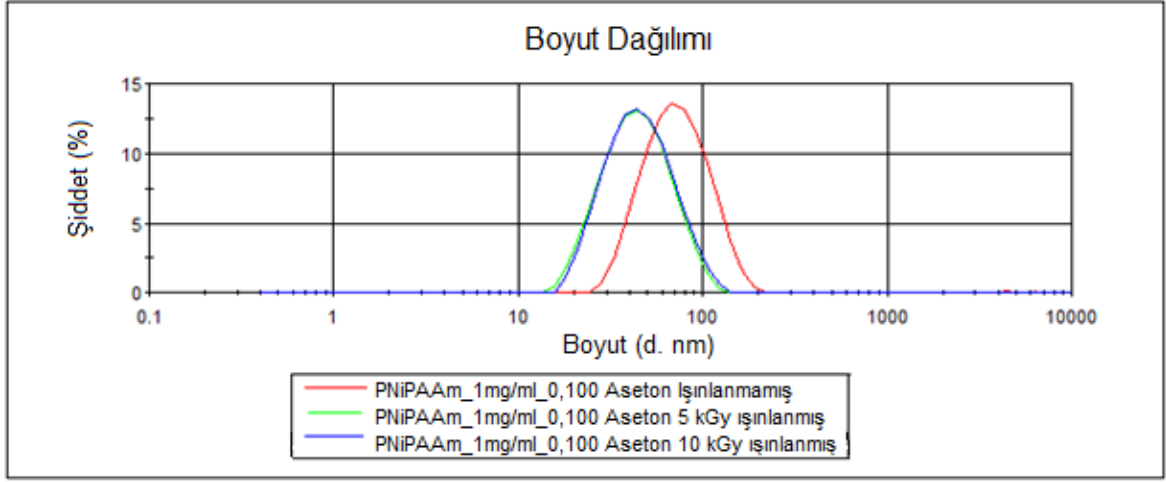
72000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _5 kGy	0,248	60,8±1,4	96,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,025 Aseton _10 kGy	0,312	60,9±3,0	93,7
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _5 kGy	0,245	57,4±1,4	95,8
PNiPAAm _1mg/ml_0,050 Aseton _10 kGy	0,360	61,1±3,5	95,3
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _5 kGy	0,231	54,6±1,7	96,2
PNiPAAm _1mg/ml_0,075 Aseton _10 kGy	0,319	61,3±2,9	95,1
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _5 kGy	0,211	54,3±1,5	97,4
PNiPAAm _1mg/ml_0,100 Aseton _10 kGy	0,237	55,1±1,5	97,0

Çizelge 5.5 ve 5.6'daki boyut dağılımı değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında 7 ay boyunca +4°C'de, aseton-su çözeltisinde bekletilen PNiPAAm nanojellerin boyutlarında önemli bir değişikliğin olmadığı görülmektedir. Böylelikle nanojellerin kararlı bir şekilde saklanılabildiği söylenebilir.

Radyasyonla başlatılan çapraz bağlanma reaksiyonları yükseltgeme şartlarında gerçekleştiği için suyun radyoliz ürünleri olan indirgen türlerin, en başta hidrate elektronların (e_{aq}^-) sistemden uzaklaştırılması gerekmektedir. PNiPAAm zincirlerin çapraz bağlanması sırasında asetonun varlığı e_{aq}^- 'nin uzaklaştırılmasına pozitif etkiye bulunmaktadır. Çünkü aseton hidrate elektron için mükemmel bir süpürücüdür. Hidrate elektronların asetonla reaksiyonu sonrası α -hidroksialkil radikal anyonları ve çözeltinin pH'ına göre alkoksi radikalleri oluşur. Oluşan bu radikaller radikal derişimini arttırdığı için çapraz bağlanmaya katkıda bulunurlar.

Tüm etkenler göz önüne alındığında, en kararlı, polidispersite değerleri en iyi ve istenilen boyutta nanojellerin hazırlanmasını sağlayan derişimin 1mg/ml, aseton hacim kesrinin ise 0,100 olduğu görülmüştür.

Şekil 5.13'te 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın 1mg/ml derişimde 0,100 aseton hacim kesrindeki ışınlanmamış ve 5 ile 10 kGy ışınlanmış çözeltilerindeki yumakların boyut dağılımları verilmiştir.

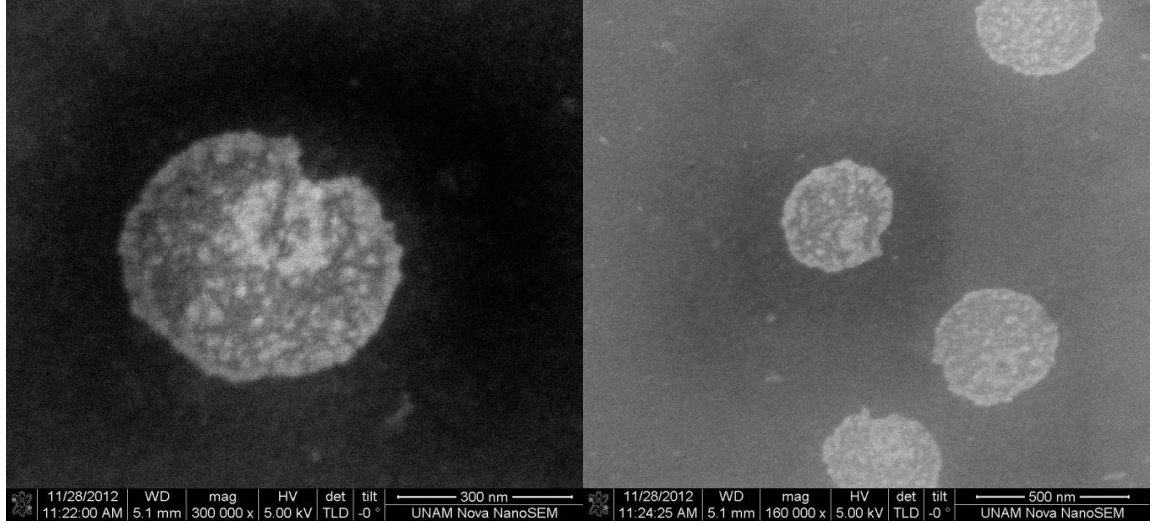


Şekil 5.13. 1mg/ml, 0,100 aseton hacim kesrine sahip, ışınlanmamış ve 5 ile 10 kGy ışınlanmış PNiPAAm'ın boyut dağılımları

Işınlanmış PNiPAAm yumakların boyut dağılımı ışınlanmamış PNiPAAm yumakların boyut dağılımıyla karşılaştırıldığında, ışınlama sonrasında polimer zincirlerinin çapraz bağlanması sonucu yumak boyut dağılımının küçüldüğü gözlenmiştir. Işınlama dozunun (5-10 kGy) boyutta herhangi bir değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Tepe noktaları itibariyle ışınlanmamış PNiPAAm yumakların boyutu 70 nm civarında 5 ve 10 kGy ışınlanmış yumakların boyutu ise 52 nm civarındadır. Işınlama ile çapraz bağlanmadan dolayı, yumak içi büzülmenin meydana geldiği görülmektedir. Boyut farklılığı görülmediğinden ilaç taşıyıcı sistem olarak tasarlanan bu nanojellerden daha düşük dozda (5kGy) ışınlamayla elde edilen PNiPAAm nanojellerin kullanılmasına karar verilmiştir. Dolayısıyla karakterizasyon çalışmalarında 1mg/ml derişimde, 0,100 aseton hacim kesrine sahip 3 farklı molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın 5 kGy ışınlanmasıyla elde edilen PNiPAAm nanojeller kullanılmıştır.

SEM ve TEM Analizi;

Nanojellerin boyutları SEM, TEM ve AFM ile analiz edilmiştir. Bu yöntemlerin hepsinde yüzeye damlatılan PNiPAAm kuruduktan sonra boyut analizi yapılmıştır. Şekil 5.14'te 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelin SEM görüntüleri görülmektedir.

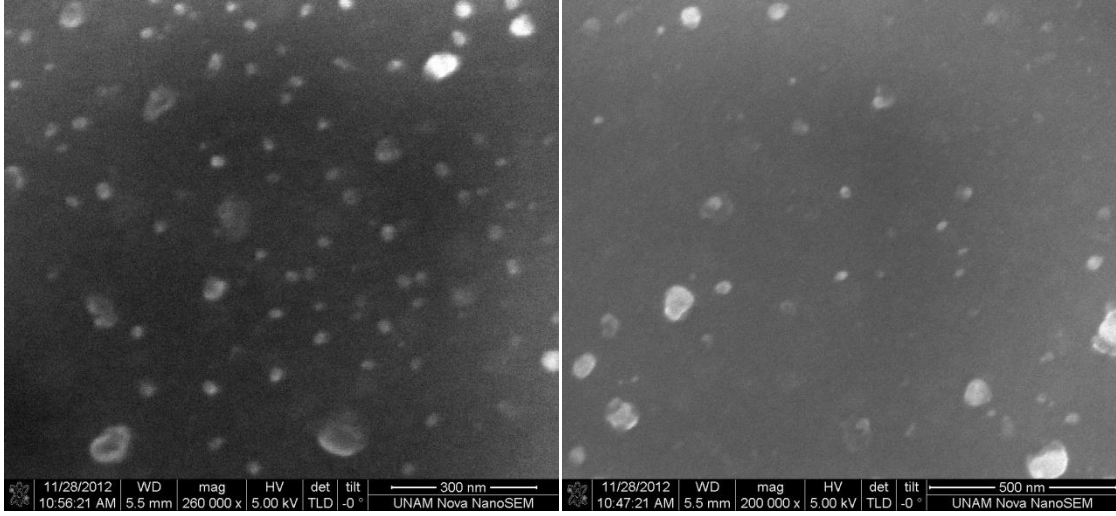


Şekil 5.14. 15000 molekül ağırlıklı PNIPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri

Dinamik Işık Saçılması yöntemiyle elde ettiğimiz boyut dağılımı sonuçlarında 15000 molekül ağırlıklı PNIPAAm nanojellerin aseton-su ortamında diğerlerine oranla daha büyük çıktığını görmüştük. SEM görüntülerinde de, diğer molekül ağırlığındaki PNIPAAm nanojellere göre farklı görüntüler elde edilmiştir. Kurutulma sırasında nanojellerin birleşerek polimer kümelerini oluşturduğu gözlenmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, su moleküllerinin nanojelden uzaklaşırken, zincirdeki izopropil gruplarından ve polimerin uç gruplarından kaynaklanan hidrofobik etkileşimlerin arttığı ve bu grupların nanojellerin büzülmesinde ve jelleşmesinde önemli rol oynadıkları ifade edilmiştir [200]. En düşük molekül ağırlığına sahip PNIPAAm'ın diğerlerine oranla daha fazla uç grubuna sahip olduğu göz önünde bulundurulursa kurutulma sırasında bu hidrofobik etkileşimlerden dolayı birden fazla yumağın birleşik agregate olduğu ve polimer kümelerini oluşturduğu yorumuna varılabilir.

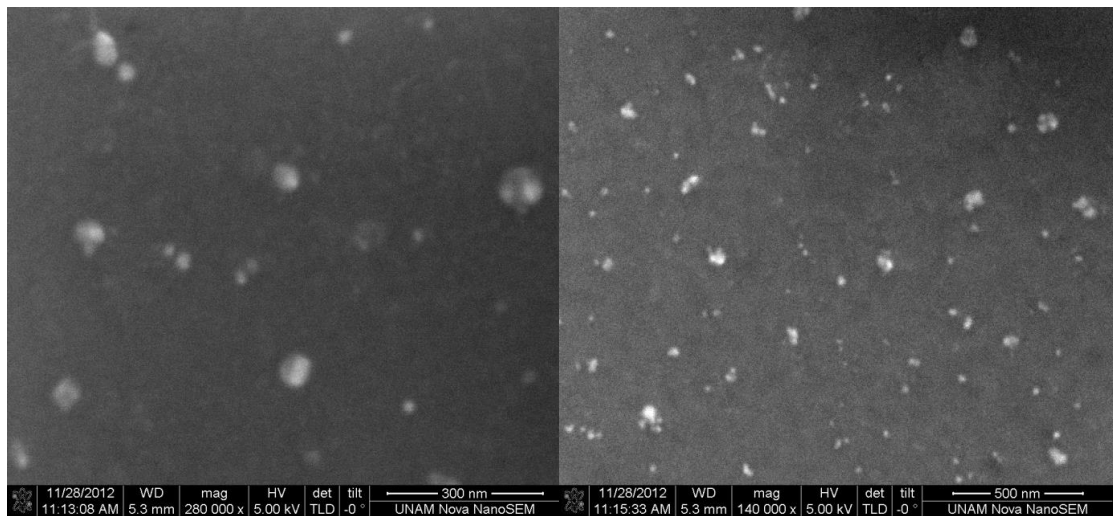
Şekil 5.15'de 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm'ın SEM görüntüleri görülmektedir. Tek tek nanojellerin boyutları ölçülmüş ve nanojel boyutunun yaklaşık 25-35 nm civarında olduğu görülmüştür. Kuru haldeki nanojellerin, çözelti ortamında 52 nm boyuttaki şişmiş nanojellere oranla daha küçük boyutta olması beklenen bir durumdur. Dolayısıyla sonuçlar DLS ile bulunan sonuçlarla uyumlu çıkmıştır. Kurutulma sırasında polimer yumakları agregasyon sonucu birleşmiş

olabileceğinden SEM görüntüsünde küçük boyuttaki yumakların yanı sıra bazı büyük yumaklar da görülmektedir.



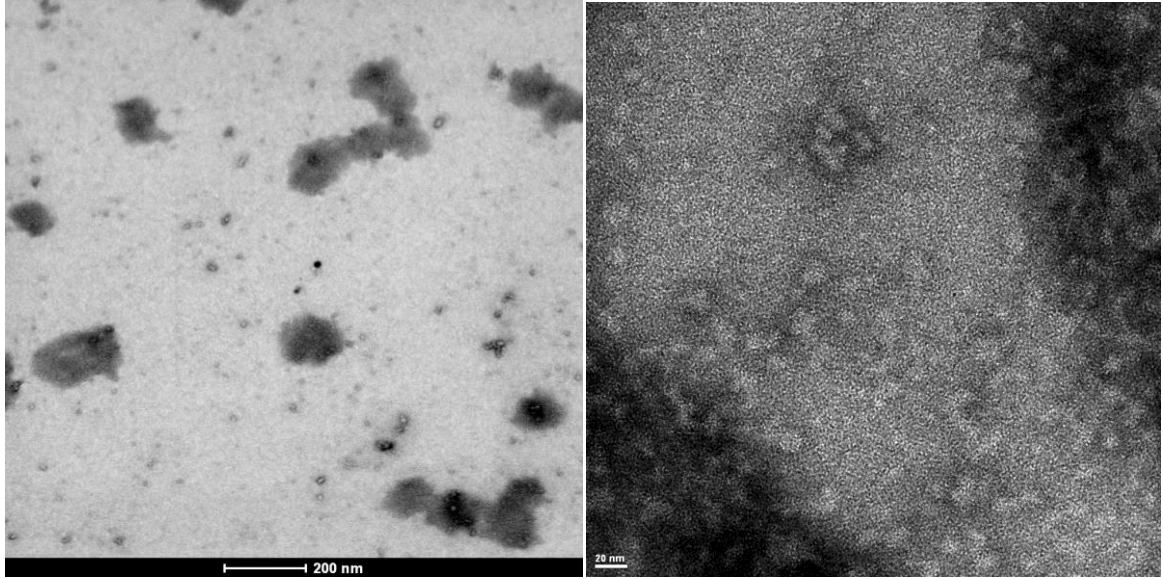
Şekil 5.15. 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri

Şekil 5.16'da 72000 molekül ağırlığındaki PNIPAAm nanojellerin SEM görüntüleri verilmiştir. Boyutların ortalama 25-35 nm civarında olduğu görülmüştür. 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki PNIPAAm nanojellerin DLS'de bulunan boyut değerleri birbirine çok yakın olduğu için SEM görüntülerinde de önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Her iki görüntü için de yüzeyde bulunabilen en seyreltik noktalar seçilmeye çalışılmıştır. Kuruma sırasındaki agregasyon önlenemediği için olduğundan daha büyük partiküller gözlenmiştir.



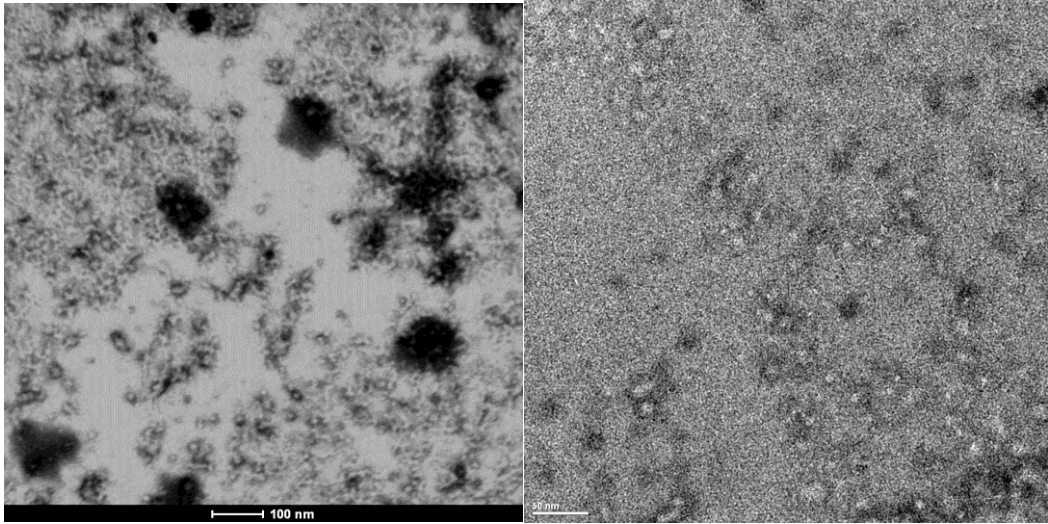
Şekil 5.16. 72000 molekül ağırlıklı PNIPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin SEM görüntüleri

Şekil 5.17’de 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm’ın 5 kGy ışınlama ile elde edilen nanojellerinin negatif boyama sonrasında alınmış TEM görüntüleri verilmektedir. Boyama yapılmadan analiz edilmeye çalışılan PNiPAAm nanojeller, boyutlarının 50 nm altında olması ve görüntülenebilmesi için gerekli olan kontrastı sağlayamamasından dolayı TEM’de anlamlı görüntüler vermemiştir. Bu tür polimerik yapılar, ancak boyanarak ve buldukları yerle olan kontrastları artırılarak daha belirgin hale getirilebilirler. Polimerler boyandıktan sonra, elektron mikroskobunda daha kolay görülebildikleri gibi, büyüklükleri hakkında da bilgi elde edilebilir. Yapılan diğer çalışmalarda, PNiPAAm nanojellerinin TEM ile görüntülenmesinde negatif boyamanın tercih edildiği görülmüş ve negatif boyamanın fosfotungstik asit kullanılarak yapılacağı bilgisine ulaşılmıştır [201]. Kenarları siyah boya ile çerçevelenmiş beyaz küresel görünümlü nanojellerin boyutları 25-35 nm arasındadır. Nanojelleri daha yakından analiz etmek istediğimizde 20 nm’lik görüntüde görüldüğü gibi netlik azalmaktadır.



Şekil 5.17. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm’dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojellerin TEM görüntüleri

72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojeller de TEM ile analiz edilmiş ve elde edilen görüntü Şekil 5.18’de verilmiştir. Bu görüntülerde de görüntü yakınlştırıldıkça netlik azalmaktadır. Soldaki görüntüden siyah-beyaz kontrastını oluşturan boyar madde ile çevrilmiş nanojeller analiz edildiğinde sonuçların diğer yöntemlerle uyumlu olduğu görülmüştür.

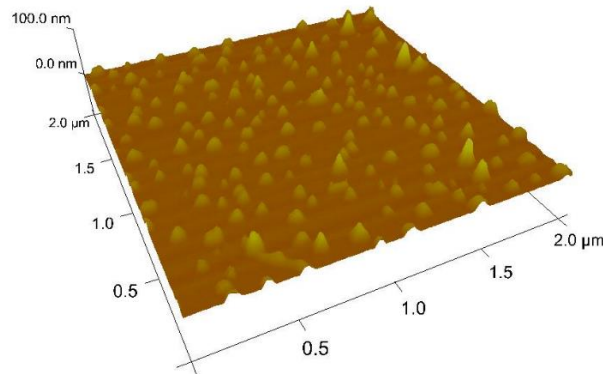


Şekil 5.18. 72000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojellerin TEM görüntüleri

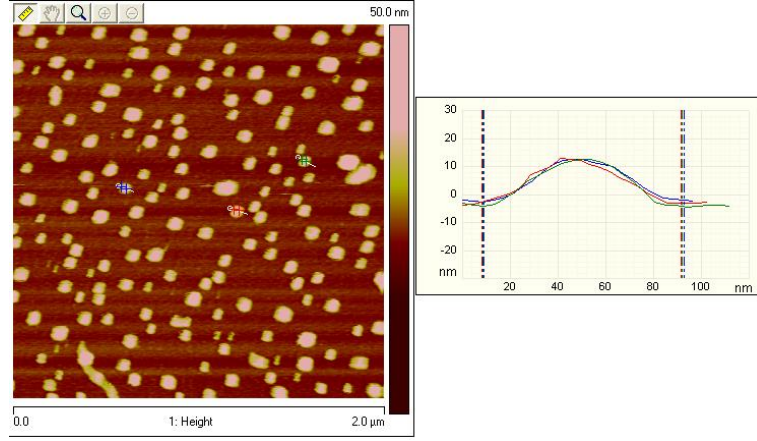
15000 molekül ağırlığındaki nanojeller için TEM yöntemiyle anlamlı görüntü elde edilememiştir.

AFM Analizi;

Şekil 5.19'da 15000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın 5 kGy ışınlama sonucu oluşan nanojellerinin AFM görüntüleri verilmektedir. 15000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojellerin agregasyon sonucu birleşerek daha büyük partiküller oluşturduğu AFM görüntülerinde de görülmektedir. Ayrıca şekil 5.20.a.'da verilmiş olan iki boyutlu AFM görüntülerinde oluşan agregasyonların büyüklüklerinin homojen ve birbirlerine çok yakın olduğu görülmektedir. AFM sonuçları SEM ve DLS'de elde edilen sonuçları desteklemektedir.



Şekil 5.19. 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm'den 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü

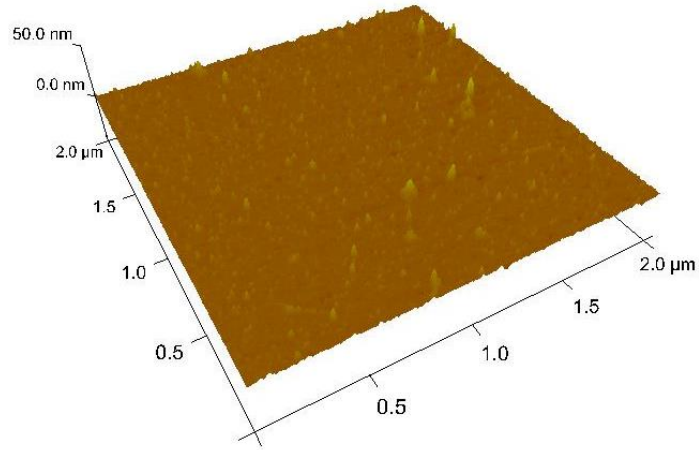


(a)

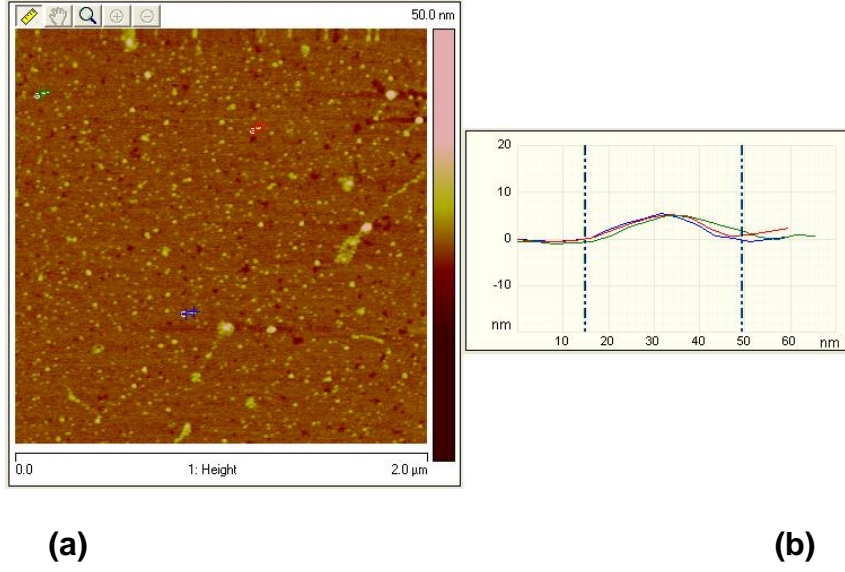
(b)

Şekil 5.20. 15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelinin **a)** iki boyutlu AFM görüntüsü **b)** x-y doğrultusunda jel tepeciklerinin kesitlerini gösteren görüntü

Şekil 5.21 ve 5.22’de 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm’ın 5 kGy ışınlama sonucu oluşan nanojellerinin AFM görüntüleri verilmektedir.



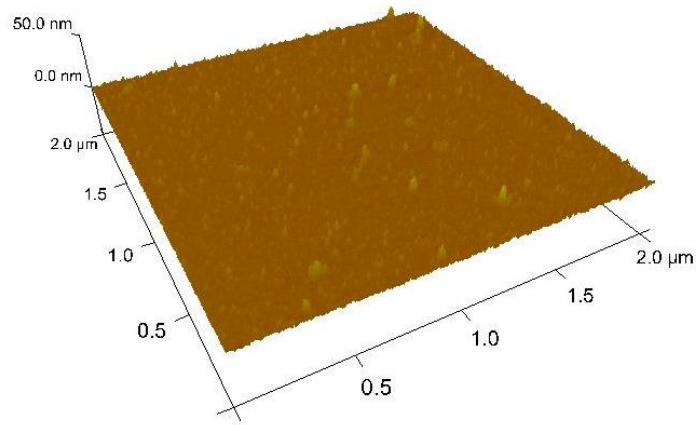
Şekil 5.21. 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm’dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü



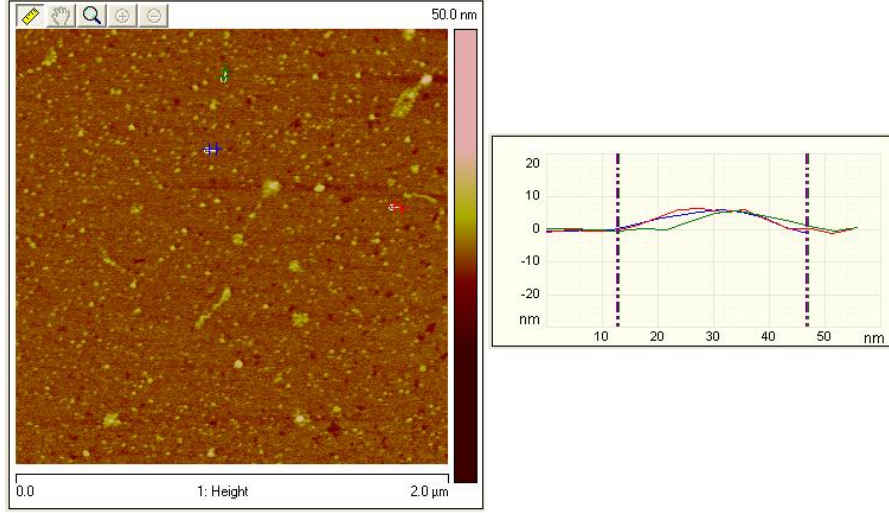
Şekil 5.22. 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm nanojelinin **a)** iki boyutlu AFM görüntüsü, **b)** x-y doğrultusunda jel tepciklerinin kesitlerini gösteren görüntü

Nanojellerin kuru haldeki boyutları öngörüldüğü üzere çözeltideki hallerine oranla daha düşük çıkmıştır. AFM görüntüleri diğer yöntemlerle elde edilen görüntülerle uyumlu çıkmıştır.

Şekil 5.23 ve 5.24'te 72000 molekül ağırlıklı PNIPAAm nanojelinin AFM görüntüleri verilmiştir. Boyut analizleri agregre olmamış nanojeller referans alınarak yapılmıştır. Sonuçların diğer yöntemlerle bulunan sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 5.23. 72000 molekül ağırlıklı PNIPAAm'dan 5 kGy ışınlanarak elde edilen nanojelin 3 boyutlu AFM görüntüsü



(a)

(b)

Şekil 5.24. 72000 molekül ağırlıklı PNIPAAm nanojelinin **a)** iki boyutlu AFM görüntüsü **b)** x-y doğrultusunda jel tepciklerinin kesitlerini gösteren görüntü

RAFT Uç Gruplarının uzaklaştırılması;

Bu sentezlenen nanojellerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesi için zincir uç gruplarındaki kükürtler termal yöntemle uzaklaştırılmıştır [40,202]. 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm azot atmosferinde 100°C, 150°C ve 200°C sıcaklıkta izotermal olarak Termogravimetrik analizörde 30 dakika boyunca bekletilmiştir. Elde edilen örneklerin uç gruplarının uzaklaşıp uzaklaşmadığını kontrol etmek için elementel analiz yöntemiyle %C,N,H,O,S değerleri saptanmıştır. Öncelikle yöntemin hassasiyetini kontrol etmek için 2,5-(Bis(5-tert-butil-2-benzo-oksazol-2-il)tiofen (BBOT) isimli standart madde ile çalışılmıştır. Çizelge 5.7’de BBOT standart maddenin, 100, 150 ve 200°C’de bekletilmiş 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm’ın ve RAFT ajansız sentezlenen PNIPAAm’ın elementel analiz sonuçları verilmiştir.

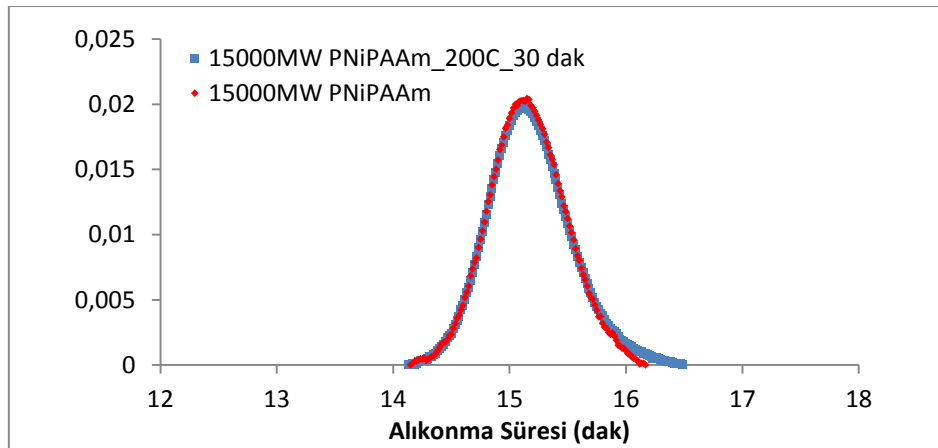
Çizelge 5.7. 40000 molekül ağırlıklı PNIPAAm’ın elementel analiz sonuçları

	%N	%C	%H	% S	%O
BBOT1	6,51	72,52	6,09	7,44	
BBOT2	6,51	72,52	6,09	7,44	
BBOT3	6,51	72,52	6,09	7,44	

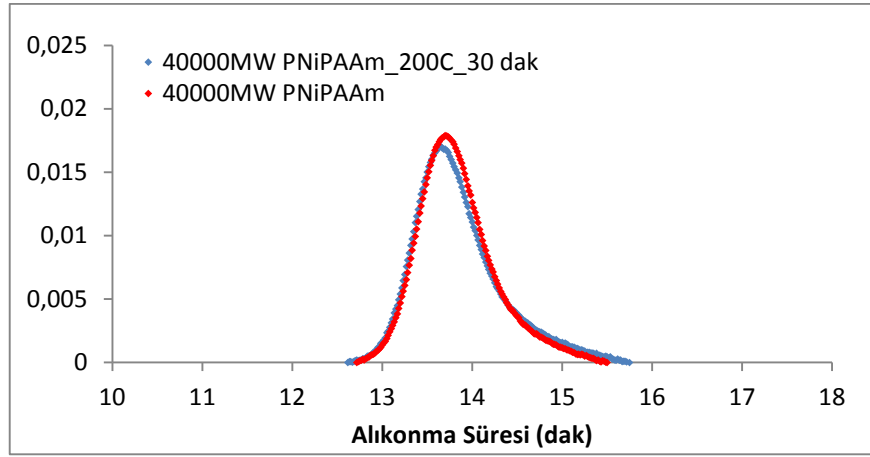
40000 MW PNiPAAm	11,34	58,97	9,61	0,29	19,79
40000 MW PNiPAAm 100 °C	11,98	61,66	9,84	0,25	16,27
40000 MW PNiPAAm 150 °C	11,51	60,69	9,64	0,21	17,95
40000 MW PNiPAAm 200 °C	11,18	60,86	9,74	0	18,22
Raftsız PNiPAAm	11,66	61,91	9,74	0	16,69

Sonuçlardan görüldüğü gibi, uç grubunda bulunan kükürtler sıcaklık arttıkça azalmaktadır. 200 °C'de bekletilmiş olan PNiPAAm'da ve RAFT ajansız PNiPAAm'da %S değeri sıfırdır. Bu analiz yöntemiyle elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda 3 farklı molekül ağırlığına sahip PNiPAAm 200°C'de 30 dakika boyunca azot atmosferinde bekletilmiş ve kükürt grupları uzaklaştırılmıştır.

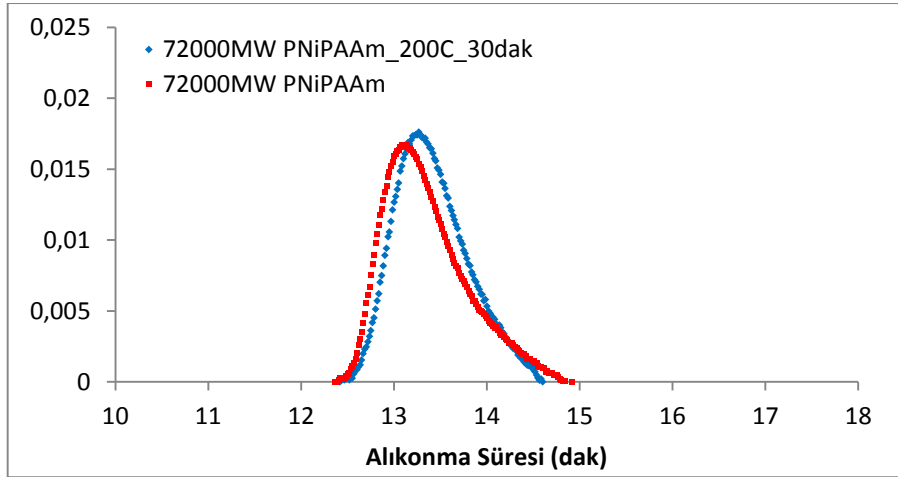
Örneklerin 200°C'de bekletilmesinin zincirde termal bir bozunmaya neden olup olmadığı Büyüklükçe Ayırma Kromatografi yöntemiyle araştırılmıştır. Uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış 3 farklı molekül ağırlığındaki PNiPAAm, THF'de çözülmüş ve BAK kromatogramları elde edilmiştir. Şekil 5.25, 5.26 ve 5.27'de sırasıyla 15000, 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları verilmiştir.



Şekil 5.25. 15000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları



Şekil 5.26. 40000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları



Şekil 5.27. 72000 molekül ağırlığındaki uç grubu uzaklaştırılmış ve uzaklaştırılmamış PNiPAAm'ın BAK kromatogramları

Kromatogramlar incelendiğinde, 15000 ve 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın molekül ağırlıklarında önemli bir değişim olmadığı görülmektedir. 72000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm'ın molekül ağırlığında değişim gözlenmiştir. Ancak bu değişim olumsuz yönde olmamıştır. Molekül ağırlığı değerleri aynı aralık içinde kalırken molekül ağırlığı dağılımında azalma gözlenmiştir. Uç grubunu uzaklaştırmak için 200 °C'de 30 dakika bekletilen PNiPAAm'ın molekül ağırlığında anlamlı bir değişim olmaması ana zincirde bir bozunmanın meydana gelmediğini göstermektedir.

Uç grubu uzaklaştırıldıktan sonra aseton-su karışımında 5 kGy ışınlanarak elde edilen 3 farklı molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojellerin ışınlama sonrası boyut analizi Dinamik Işık Saçılmasıyla analiz edilmiş ve uç grubu uzaklaştırılmadan önce elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Çizelge 5.8'de görüldüğü gibi uç grupların uzaklaştırılmasıyla 40000 ve 72000 molekül ağırlığındaki boyut dağılımında küçük bir azalma gözlenmiştir. 15000 molekül ağırlığındaki nanojellerin uç grubunun uzaklaşmasıyla daha büyük boyutlarda nanojel oluşturduğu görülmüştür. Aseton-su ortamında uç grubu uzaklaştırılmadan önce 73,1 nm ortalama çapa sahip PNiPAAm'ın uç grubu uzaklaştırıldıktan sonra ortalama çapı 98,8'e çıkmıştır. 15000 molekül ağırlığındaki kükürt uç gruplarının uzaklaştırılması aseton-su ortamında ortalama çapı daha büyük nanojellerin oluşmasına neden olmuştur. Bu artışın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Çizelge 5.8. 3 farklı molekül ağırlığındaki uç gruplu ve uç grupsuz PNiPAAm'ların aseton-su karışımında 5 kGy ışınlanmasıyla elde edilen nanojellerin boyut analizi

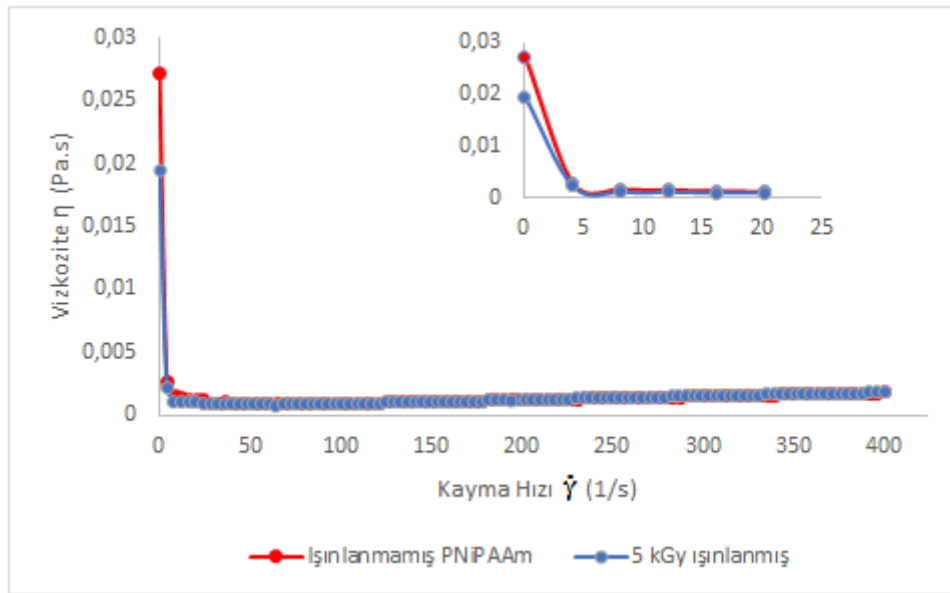
15000 molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm_1mg/ml_0,100 Aseton_5 kGy	0,195	73,1±4,8	99,7
PNiPAAm_200°C_30dak_1mg/ml_0,100Aset._5 kGy	0,211	98,8±4,4	98,3
40000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm_1mg/ml_0,100 Aseton_5 kGy	0,177	52,3±0,6	100,0
PNiPAAm_200°C_30dak_1mg/ml_0,100Aset._5 kGy	0,211	48,6±0,7	99,7
72000 Molekül ağırlıklı PNiPAAm	PDI	Çap (nm)	%Şiddet
PNiPAAm_1mg/ml_0,100 Aseton_5 kGy	0,242	55,4±2,1	96,8
PNiPAAm_200°C_30dak_1mg/ml_0,100Aset._5 kGy	0,218	49,1±1,8	93,7

Yapılan tüm karakterizasyon çalışmalarının sonuçları göz önüne alındığında, ilaç taşıyıcı sistem olarak, 1mg/ml derişimde, 0,100 aseton hacim kesrine sahip çözeltide 5 kGy ışınlanarak elde edilmiş, en dar ve kararlı boyut dağılımına sahip olan 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojellerin kullanılmasına karar verilmiştir.

Reolojik Davranış;

Oda sıcaklığında, çözelti ortamında akışkan özelliği gösteren PNiPAAm nanojellerin vücuda verildiğinde 37°C sıcaklıkta büzülmesi, bu nanojellerin paranteral ilaç taşıyıcı sistemler, embolizasyon ve doku mühendisliğinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır [203,204]. Nanojellerin çapraz bağlı yapısından dolayı düz polimer zincirlerine oranla daha düşük viskoziteye ve yüksek akışkanlığa sahip olmaları beklenmektedir. Bu nedenle, ilaç taşıyıcı sistem olarak tasarlanan PNiPAAm nanojellerin reolojik analizle akış davranışları incelenmiştir.

Reometre ile kayma hızı 0-400 s⁻¹ arasında değiştirilerek viskozitenin kayma hızıyla değişimi analiz edilmiştir. 1 mg/ml derişimde 0,100 aseton hacim kesrindeki aseton-su çözeltisinin 5 kGy ışınlanmasıyla elde edilen 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojellerin ve ışınlanmamış PNiPAAm yumakların aseton-su ortamında, oda sıcaklığındaki viskozite davranışı incelenmiş ve şekil 5.28'de viskozite-kayma hızı grafiği verilmiştir.



Şekil 5.28. 5 kGy ışınlanmış ve ışınlanmamış PNiPAAm'ın 1mg/ml derişimde 0,100 aseton hacim kesrine sahip aseton-su karışımındaki viskozite-kayma hızı grafiği

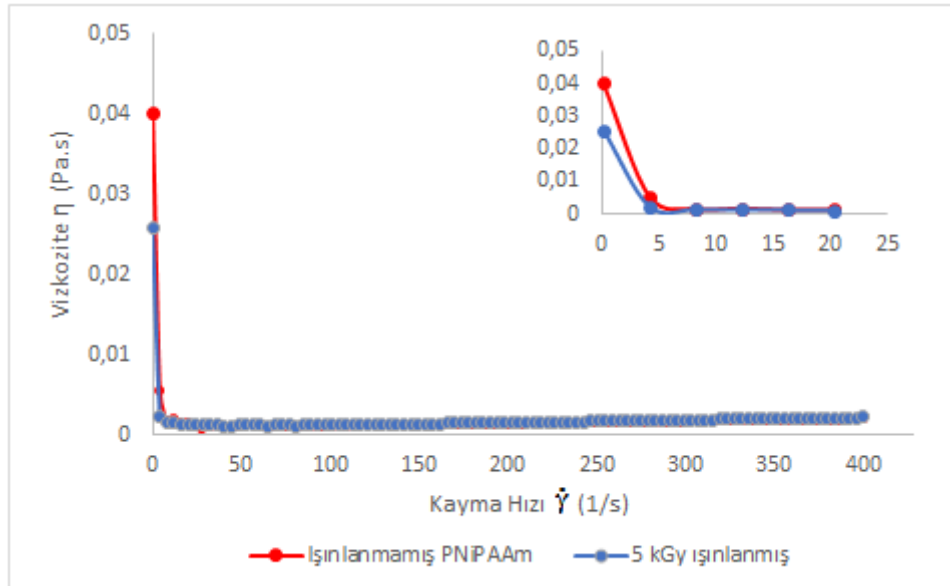
Şekilden hem PNiPAAm yumakların hem de nanojellerin viskozite değerlerinin kayma hızındaki artışla hızla azaldığı görülmektedir. Bu davranış psödoplastik

sıvıların gösterdiği tipik bir davranıştır ve kayma incilmesi (shear thinning) olarak adlandırılır. Aynı zamanda, nanojelin PNiPAAm yumaklara oranla daha düşük viskoziteye sahip olduğu görülmektedir.

İlaç salım çalışmalarının fosfat tamponu (PBS) ortamında yapılacak olmasından dolayı, aseton-su ortamında sentezlenmiş olan PNiPAAm nanojeller suda 40°C sıcaklıkta 14000 rpm'de santrifüj edilerek çöktürülmüştür. Çöktürülen PNiPAAm nanojeller PBS'te çözünmüş ve bu ortamda boyut analizi ve reoloji çalışmaları yapılmıştır.

Boyut analizi için 5 kGy ışınlama ile elde edilmiş 40000 molekül ağırlıklı PNiPAAm nanojelin 1 mg/ml derişimdeki çözeltisi PBS'te hazırlanmıştır. Yapılan boyut analizinde, PNiPAAm nanojellerin çöktürme sonrasında PBS ortamındaki boyutunun (57 nm, %99,8) aseton-su ortamındaki değere (48,6 nm, %99,7) yakın olduğu görülmüştür. Bu da fizyolojik ortamda nanojellerin boyut kararlılığının sağlandığını göstermektedir.

İlaç yükleme ve salım çalışmalarında 10 mg PNiPAAm nanojeller kullanılmıştır. Dolayısıyla PNiPAAm nanojellerin PBS ortamındaki reoloji çalışmalarında da, 10 mg/ml PNiPAAm nanojel çözeltisi ve ışınlanmamış PNiPAAm çözeltisi kullanılmış ve ölçümler oda sıcaklığında yapılmıştır.



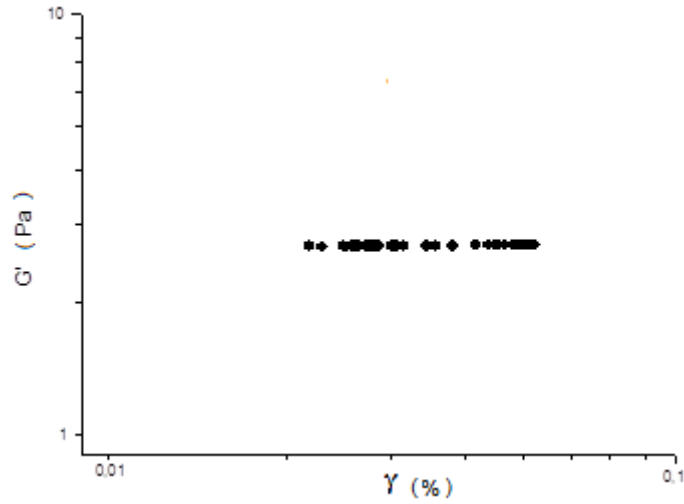
Şekil 5.29. 5 kGy ışınlanmış ve ışınlanmamış PNiPAAm'ın 10mg/ml derişimde PBS'te viskozite-kayma hızı grafiği

Şekil 5.29'da PNiPAAm nanojellerin viskozite değerlerinin PNiPAAm yumaklara oranla daha düşük olduğu görülmüştür. PBS ortamında ve daha yüksek derişimde elde edilen viskozite değerleri aseton-su karışımında ve düşük derişimdeki çözeltide elde edilen viskozite değerlerine oranla daha yüksektir. Şekil 5.28 ve 5.29'un içinde verilen küçük grafiklerde, düşük kayma hızlarındaki hızlı düşüşü incelemek için 0-25 s⁻¹ kayma hızları arasındaki alan büyütülerek verilmiştir.

Kan akış hızı kan basıncına, kalbin pompalama gücüne, damar çapına v.b. bağlı olarak değişmektedir. Ortalama değerlere bakıldığında, arterler gibi yüksek kayma hızına sahip damarlarda kayma hızının yaklaşık 300 s⁻¹ ve kanın viskozite değerinin 3,5 cP, ince damarlarda ise kayma hızının 5 s⁻¹ ve kanın viskozite değerinin 10 cP olduğu bulunmuştur. Çalışmalar sırasında kayma hızının 0-400 s⁻¹ aralığında seçilmesinin nedeni, insan vücudundaki damarlarda akan kanın oluşturduğu kayma hızlarının bu aralık içinde kalıyor olmasıdır [205]. 10 mg/ml derişimdeki PNiPAAm nanojellerin PBS'teki viskozitesi 5 s⁻¹ kayma hızında 2,83x10⁻³ Pa.s (2,83 cP) ve 300 s⁻¹ kayma hızında ise 1,43x10⁻³ Pa.s (1,43 cP)'dir. Bu değerler kanın kayma hızına karşılık gösterdiği viskozite değerlerine oranla çok düşüktür. Nanojel çözeltilerinin bu koşullarda düşük viskoziteye sahip olması enjeksiyonla vücuda verilebilmelerini sağladığı için önemli bir özelliktir. Dolayısıyla, PNiPAAm nanojeller ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldıklarında kan akışı içerisinde viskozite açısından olumsuz bir etkiye neden olmayacaktır. Yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde, ilaç taşıyıcı sistem olarak tasarlanan nanopartiküllerin ortalama çapının 100 nm üzerinde olduğu görülmüştür [206]. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ortalama çapları 250-300 nm arasında değişen poli(N-izopropilakrilamit-co-akrilamit) nanojellerinin oda sıcaklığındaki viskozite değerlerinin yaklaşık 2,5 Pa.s olduğu görülmüştür [200]. Bir başka çalışmada, nanotaşıyıcıların küçük boyutlarda olmasının yüzey alanı/hacim oranının artmasına dolayısıyla sürtünme kuvvetinin ve ilaç adsorpsiyonunun artmasına neden olduğu görülmüştür. Bu özellikler nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasitesini, kararlılıklarını ve ilaç salım özelliklerini olumlu yönde etkilemektedir [207]. Bu çalışmada hazırlanan PNiPAAm nanojellerin PBS ortamındaki ortalama çapı 57 nm ve viskozite değeri maksimum 0,025 Pa.s'dir. İlaç taşıyıcı sistemler için avantaj olan küçük boyut ve düşük viskozite özelliklerine sahiptir.

Reolojik analizlerle nanojel çözeltisinin visko-elastik özellikleri ile ilgili de bilgi edinilebilmektedir. Açısal frekansa bağlı uygulanan deformasyon değişimi ile 2 farklı modülüs değeri hesaplanır. Bu değerler, G' elastik modülüs ve G'' viskoz modülüs değeridir. Frekans taraması sonunda elde edilen G' ve G'' değerlerinin büyüklüğü, incelenen sistemin elastik veya viskoz özellik gösterdiği konusunda bilgiler vermektedir. G' değerinin G'' değerinden daha büyük değerlere sahip olması sistemin elastik davranışının viskoz özelliğinden baskın olduğunu gösterirken, tam tersi durumda yani G'' değerinin G' değerinden büyük olması durumunda viskoz özelliğinin baskın olduğunu göstermektedir. $G'-f$ (Hz) eğrisinin $G''-f$ (Hz) eğrisi ile kesiştiği frekans değeri ise sol-jel veya viskoz-elastik özelliklerin aynı anda gözlenebildiği salınım frekansı olarak bilinmektedir.

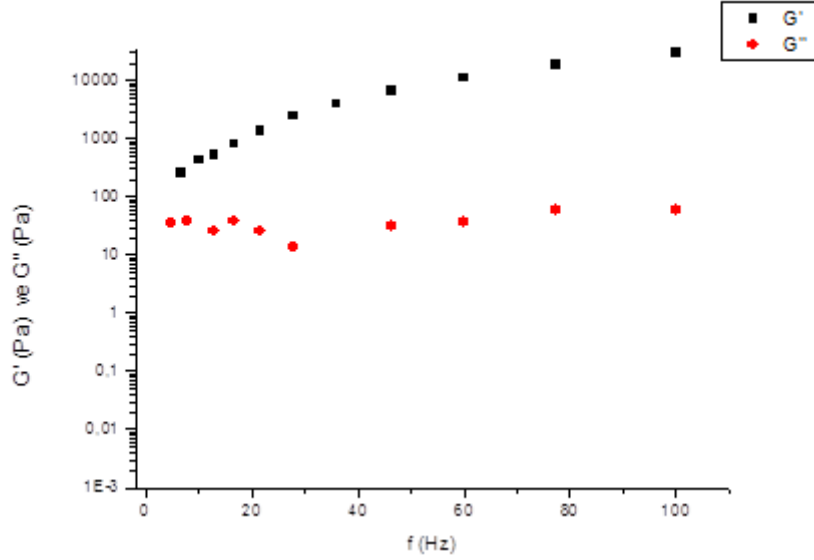
Visko-elastik bölgenin yani G' değerinin germe ya da deformasyon değeri ile değişmediği bölgenin tayin edilebilmesi için öncelikle %0,01-%1 gerinim genliği (strain amplitude) aralığında gerinim taraması yapılmalıdır. Bu analiz sonunda belirlenen %gerinim genliği değerinde frekans taraması testi uygulanmalıdır. Gerinim testi 5kGy ışınlama ile elde edilen 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAM nanojelin PBS'te hazırlanmış 10 mg/ml derişime sahip çözeltisi ile yapılmıştır. Şekil 5.30'da gerinim taraması grafiği verilmiştir.



Şekil 5.30. 5kGy ışınlama ile elde edilen 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAM nanojelin G' değerinin gerinim genliği ile değişimi

Bu grafikte, %0,03 gerinim genliği değerinden sonra G' değerinin sabit olduğu görülmüştür. Frekans taraması bu değer kullanılarak 0-100 Hz frekans aralığında

yapılmıştır. Şekil 5.31’de PNiPAAm nanojelin frekans taramasından elde edilen G' - f (Hz) ve G'' - f (Hz) eğrileri verilmiştir. Tarama yapılan tüm frekans aralığında G' değerlerinin G'' değerlerinden büyük olması çapraz bağlı yapılarda gözlenen tipik bir davranıştır. Özellikle G' değerinin her frekans değeri için G'' değerinden büyük olması, ağ yapısındaki çapraz bağlanmaların tarama frekansı ile bozulmadığını göstermektedir [208].



Şekil 5.31. 5kGy ışınlatma ile elde edilen 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAm nanojelin frekans taraması

PNiPAAm nanojellerin reolojik özellikleri incelendikten sonra ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmak üzere ilaç yükleme ve ilaç salım çalışmaları yapılmıştır.

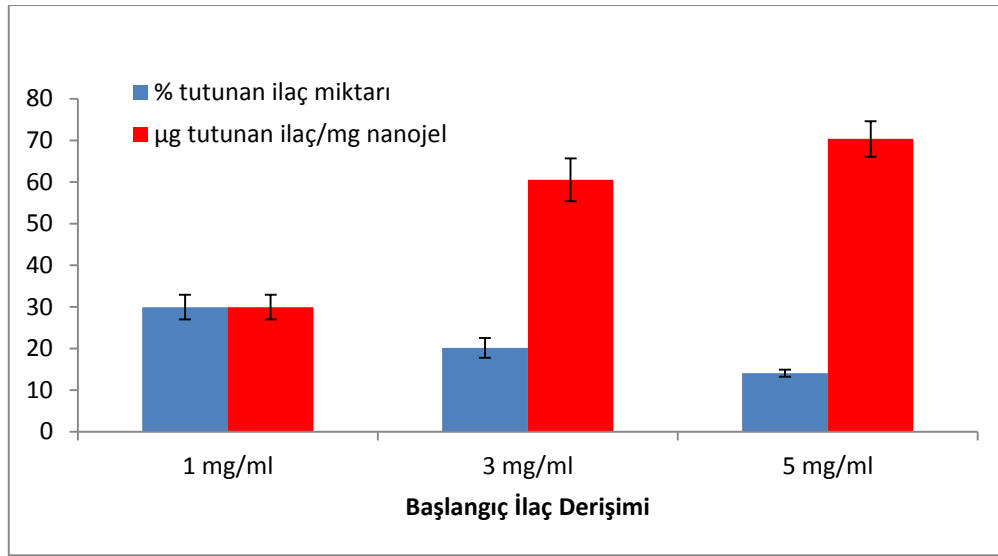
5.3. İlaç Salım Çalışmaları

İlaç Yükleme;

Doksorubisin kanser kemoterapisinde kullanılan antrasiklin türevi bir antibiyotiktir. Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılır, bunların arasında hematolojik kanserler, çeşitli karsinoma tipleri ve yumuşak doku sarkomaları sayılabilir [209,210]. İlaç hidroklorür tuzu şeklinde damardan verilir. En önemli yan etki kardiyotoksisitedir. İlaçların istenmeyen etkilerini azaltmak ve tedavi edici etkisini arttırmak için ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı ve optimizasyonu üzerine birçok araştırma yapılmıştır. İdeal ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde nano boyutta ilaç taşıyıcılara ilgi

artmıştır. Bu çalışmada, nano boyutta boyut kontrolü sağlanmış PNiPAAM nanojellere Doksorubisin yükleme ve yükleme yapılmış nanojellerden Doksorubisin salım çalışmaları yapılmıştır.

1, 3 ve 5 mg/ml derişime sahip 1 ml Doksorubisin çözeltilerinde PNiPAAM nanojellerin dispersiyon oluşturması sağlandıktan sonra 5 gün boyunca 20°C'de ilaç yüklemesi yapılmıştır. Tutunma ve salım çalışmaları için tekrar sayısı, n=3'tür. % tutunan ilaç miktarı deneysel çalışmalar kısmında Eş. 20'de verilen eşitlikle hesaplanmıştır. Şekil 5.32'de başlangıç derişimlerine karşılık gelen %tutunma ve µg tutunan ilaç miktarı/mg polimer değerleri verilmiştir.

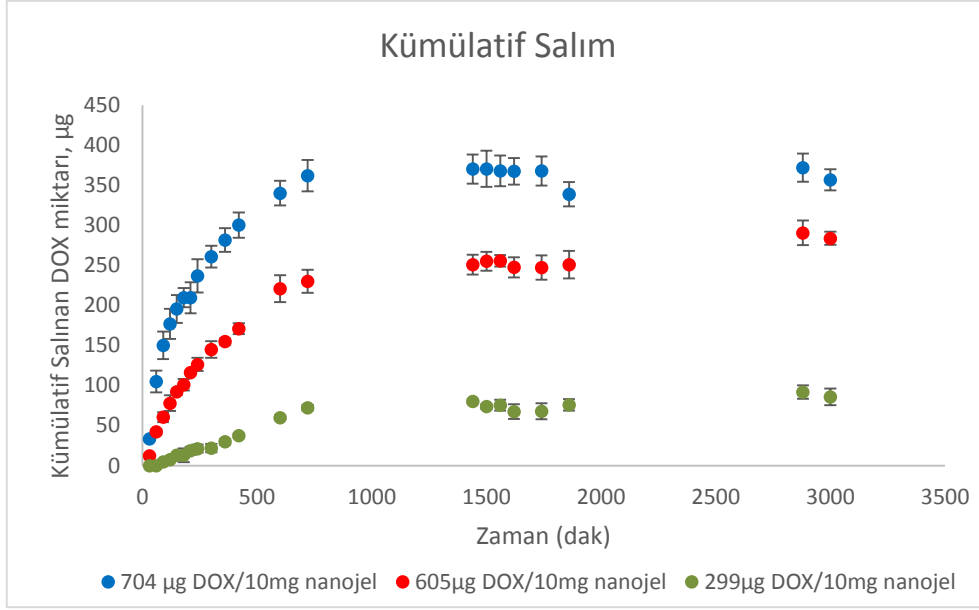


Şekil 5.32. 1, 3 ve 5 mg/ml başlangıç derişimindeki DOX'un 5 kGy ışınlama ile elde edilmiş 40000 molekül ağırlığındaki PNiPAAM nanojele tutunma yüzdeleri ve mg polimere µg olarak tutunan ilaç miktarı

10 mg PNiPAAM nanojele 1 mg/ml başlangıç ilaç derişimindeki çözeltiden ortalama %30, 3 mg/ml başlangıç ilaç derişimindeki çözeltiden ortalama % 20 ve 5 mg/ml başlangıç ilaç derişimindeki çözeltiden ortalama %14 tutunma sağlanmış ve sırasıyla 1 mg PNiPAAM nanojele 29,9 µg, 60,5 µg ve 70,4 µg DOX yüklenmiştir.

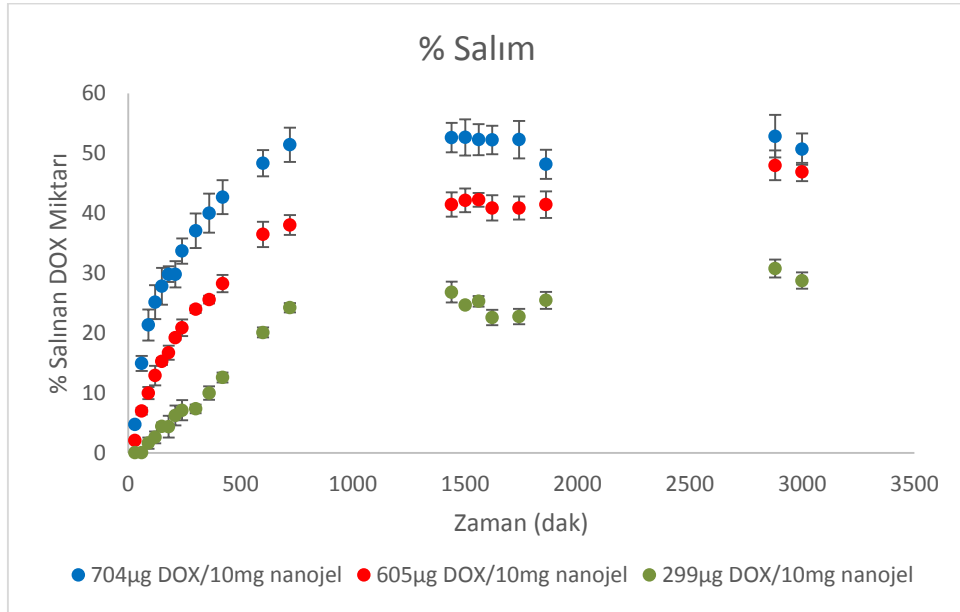
İlaç Salım;

3 farklı miktarda Doksorubisin yüklenmiş 10 mg PNiPAAM nanojel ile PBS ortamında (pH=7,4) 37°C'de salım çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda elde edilen kümülatif salınan ilaç miktarına ve % salınan ilaç miktarına karşı zaman grafikleri sırasıyla Şekil 5.33 ve 5.34'te verilmiştir.



Şekil 5.33. 37°C'de PBS ortamında kümülatif salınan ilaç miktarının zamanla değişimi

Kümülatif salınan ilaç miktarı nanojele yüklenen ilaç miktarı ile doğru orantılıdır. Yüklenen ilaç miktarı arttıkça salınan miktar da artmıştır. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) nanopartiküllerinden Dokсорubisin salımını inceleyen bir çalışmada, nanopartiküle yüklenen ilaç miktarındaki artışın, salınan ilaç miktarındaki artışa neden olduğu görülmüştür [207].

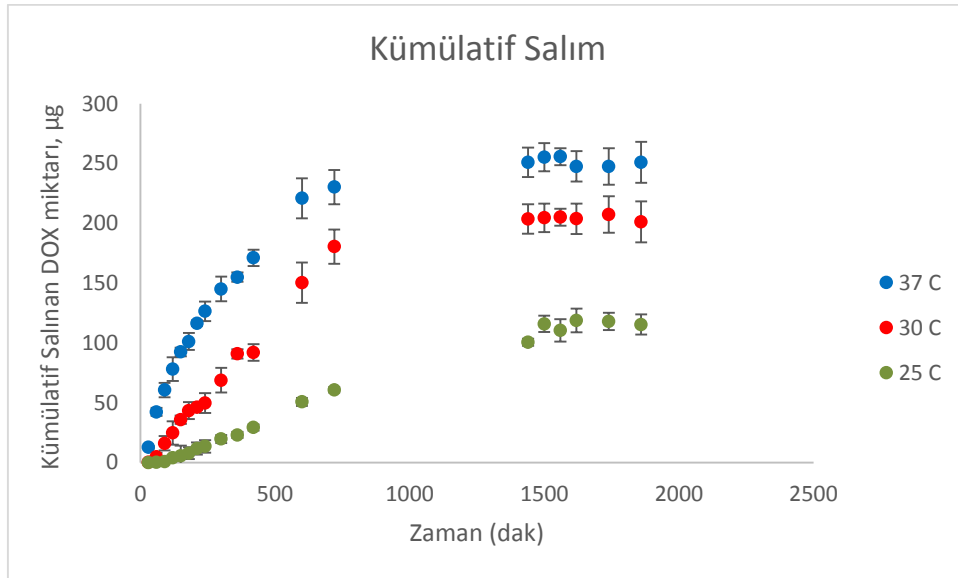


Şekil 5.34. 37°C'de PBS ortamında % salınan ilaç miktarının zamanla değişimi

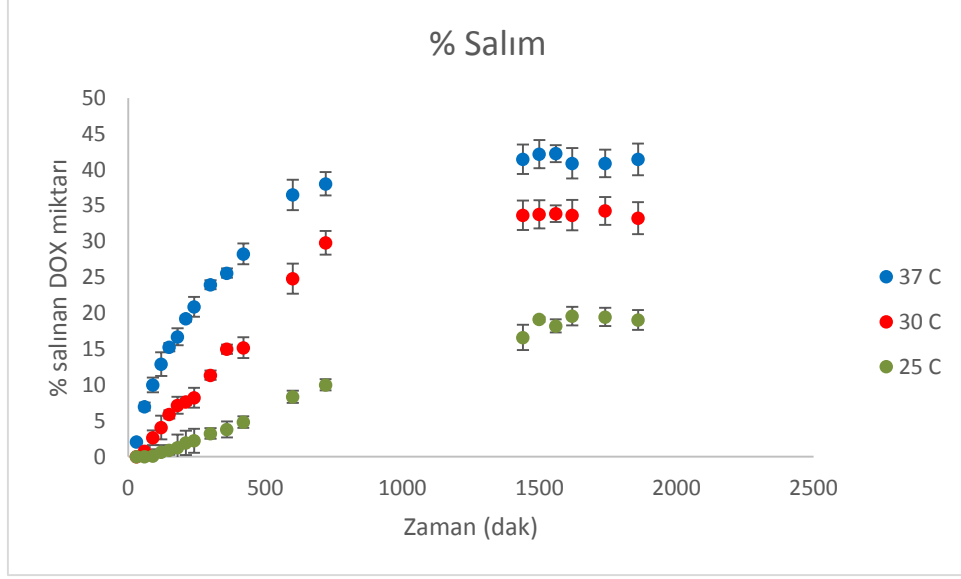
Salım profili incelendiğinde, PNiPAAM nanojelden DOX salımının iki fazlı olduğu görülmüştür. 720 dakikaya kadar zamanla artan ilaç salımını, 3000 dakikaya kadar plato salımı takip etmiştir [186]. Yüklemenin en çok olduğu sistemde yüklenen ilacın yaklaşık %55'i salınmıştır. Yüklenen ilaç miktarı azaldıkça salınan ilacın yüzdesi de azalmıştır.

İlaç salım düzeneğinde, ilaç yüklü nanopartiküllerin konduğu hücreye nanopartikül yerine sadece ilaç etken madde konmuş ve ilacın membrandan geçişi incelenmiştir. İlacın geçişinde membranın herhangi bir engel oluşturmadığı ve ilaç geçişinin kısa sürede, hızlı bir şekilde gerçekleştiği gözlenmiştir. Nanopartiküllerin membrandan geçişine izin verilmediği tespit edilmiştir.

PNiPAAM nanojeller sıcaklık duyarlı olduklarından farklı sıcaklıklarda salım çalışmaları yapılmış ve salım davranışları incelenmiştir. Şekil 5.35 ve 5.36'da 25, 30 ve 37°C sıcaklıkta Doksorubisin'in PNiPAAM nanojellerden sırasıyla salınan kümülatif ilaç miktarı ve %salınan ilaç miktarının zamanla değişimi verilmiştir. İlaç salım çalışmalarında yükleme miktarı ortalama 60,0 µg DOX/mg nanojel olan PNiPAAM nanojeller kullanılmıştır.



Şekil 5.35. 25, 30 ve 37°C'de PBS ortamında kümülatif salınan ilaç miktarının zamanla değişimi



Şekil 5.36. 25, 30 ve 37°C'de PBS ortamında %salınan ilaç miktarının zamanla değişimi

Şekil 35 ve 36 incelendiğinde sıcaklık arttıkça salınan ilaç miktarının arttığı gözlenmiştir. Sıcaklık duyarlı PNiPAAm nanojeller AKÇS'nin üzerinde büzüşür ve adsorpladığı ilacı dışarı verir. İlaç yükleme işlemi 20°C'de nanojeller tamamen şişmiş haldeyken yapıldığı için ilaç nanojelin içine adsorplanmıştır. Düşük sıcaklıklarda büzülme gerçekleşmediği için salınan ilaç miktarı daha azdır.

İlaç salım kinetiğini ve ilaç salım mekanizmasını incelemek için matematiksel modellemeler yapılmıştır. Hangi modelin uygun olduğuna karar vermek için elde edilen eğrilerin korelasyon katsayılarına (R^2) bakılır. En yüksek korelasyon katsayısı veren model ilaç salım kinetiğine en iyi uyan model olarak kabul edilir. Bu matematiksel modeller, sıfırıncı dereceden salım, birinci dereceden salım, Hixson-Crowell model, Higuchi model ve Korsmeyer-Peppas model salımlardır. DOX salım kinetiği en iyi Higuchi ve Korsmeyer-Peppas model ile uyumlu çıkmıştır. Şekil 5.37'de Higuchi model ve Şekil 5.38'de Korsmeyer-Peppas model için çizilen grafikler verilmiştir.

Higuchi modele göre salım denklemi,

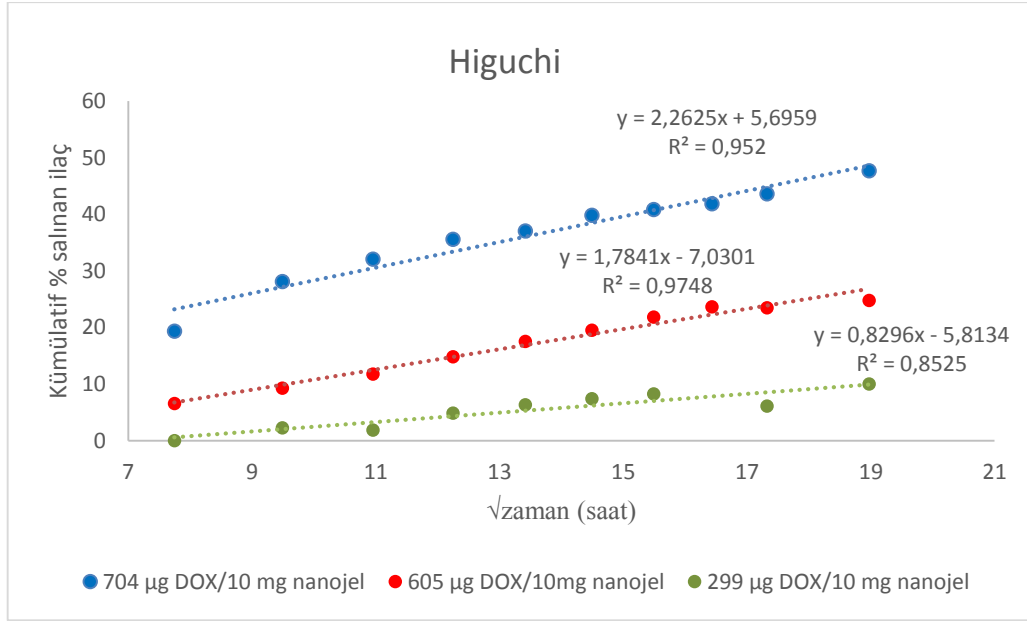
$$Q=K_H t^{1/2} \text{ 'dir.}$$

Q, "t" zamanında salınan kümülatif ilaç miktarı,

K_H Higuchi sabiti,

t zaman (saat)'tir.

Zamanın kareköküne karşılık salınan %kümülatif ilaç miktarı grafiğe geçirildiğinde doğrusal bir artış vermelidir. Bu modele uyan salımların difüzyon kontrollü olduğu ifade edilir.



Şekil 5.37. Higuchi model ilaç salım kinetik eğrisi

Korsmeyer-Peppas modele göre denklem ise,

$$F = (M_t/M) = K_m t^n$$

F, "t" zamanda salınan ilaç fraksiyonu

M_t , "t" zamanda salınan ilaç miktarı

M, toplam ilaç miktarı

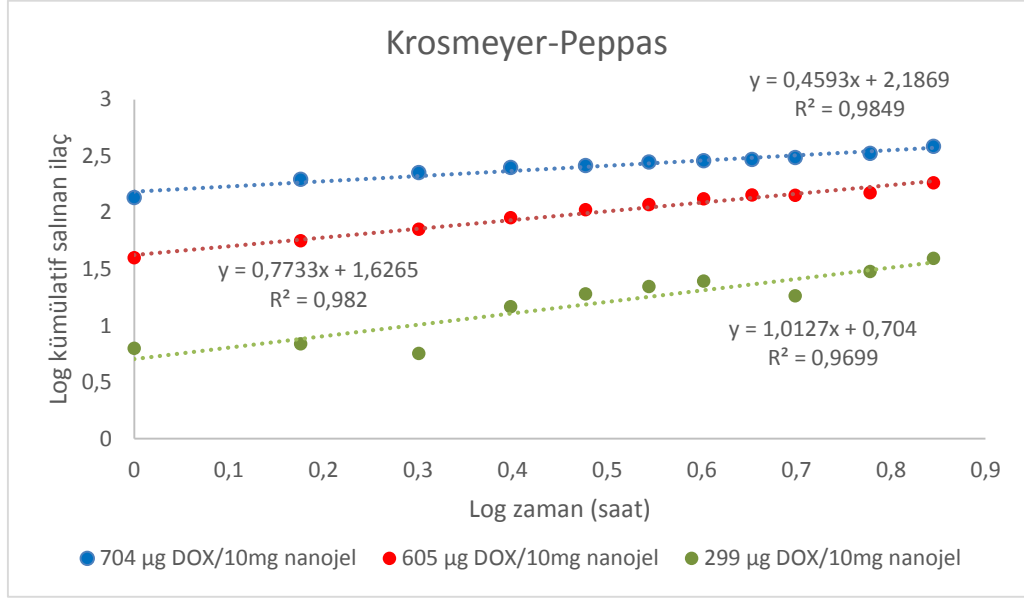
K_m , kinetik sabiti

n, difüzyon veya salım katsayısı

t, zaman (saat)

Küresel geometriler için, log kümülatif salınan ilaç miktarına karşı log zaman grafiğe geçirildiğinde elde edilen n değeri 0,45 ise Fick türü difüzyon, $0,45 < n < 0,89$ ise Fick türü olmayan difüzyon ve $n > 0,89$ ise durum 2 relaksiyonunu ifade eder. Fick türü

olmayan difüzyon, difüzyon ve erozyon kontrollü difüzyonu birlikte içerir. Durum 2 relaksasyonu ise polimer zincir erozyonunu içerir [211].



Şekil 5.38. Korsmeyer-Peppas model ilaç salım kinetik eğrisi

Sonuç olarak, PNiPAAm nanojele farklı derişimlerde ilaç yüklenmiş ve salım çalışmaları yapılmıştır. Yüklenen ilaç miktarının artması salımı hızlandırmış ve salım kinetiği incelendiğinde Korsmeyer-Peppas modele uyan difüzyon kontrollü salımın gerçekleştiği görülmüştür.

6.TOPLU SONUÇLAR

Bu tez kapsamında, N-izopropilakrilamit'in radyasyonla başlatılan RAFT polimerizasyonu, PNiPAAM nanojellerin hazırlanması ve nanojellerden ilaç salımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır.

- NiPAAM iki farklı tritiokarbonat bazlı RAFT ajanı siyanometildodesiltritiokarbonat (CDTC) ve 2-(dodesiltiokarbonatioiltio)-2-metilpropiyonik asit (DMPA) varlığında, oda sıcaklığında, azot atmosferi altında, dimetilformamit çözücüsünde, 0,030 kGy/saat doz hızına sahip ⁶⁰Co gama kaynağında ışınlanarak polimerleştirilmiştir.
- Yapılan BAK analizleri sonucunda PNiPAAM'ın deneysel olarak bulunan sayıca ortalama molekül ağırlığı M_n ile teorik M_n değerlerinin uyumlu çıktığı ve polimerin polidispersite indeksinin (PDI) 1,06-1,18 arasında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar radyasyonla başlatılan RAFT polimerizasyonu ile PNiPAAM'ın kontrollü bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir.
- [Monomer]/[RAFT ajanı] oranı, dönüşüm ve ışınlama dozu değiştirilerek kontrollü bir şekilde 2300 ile 72400 arasında farklı molekül ağırlıklarına sahip polimerler sentezlenmiştir.
- İki farklı RAFT ajanından CDTC ile sentezlenen PNiPAAM'ın dönüşüm değerlerinin ve dolayısıyla molekül ağırlığının DMPA ile sentezlenen PNiPAAM' a oranla daha yüksek olduğu ve bu durumun CDTC'den ayrılan grubun polimerizasyonu tekrar başlatabilme kapasitesinin daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmüştür. Bu nedenle nanojel sentezlenmesi sırasında, 3 farklı [monomer]/[CDTC] oranına sahip monomer-RAFT ajanı-çözücü karışımının 20 saat ışınlanmasıyla elde edilen 3 farklı molekül ağırlığındaki (15000, 40000 ve 72000) PNiPAAM'ın kullanılmasına karar verilmiştir.
- PNiPAAM'ın suda aşağı kritik çözelti sıcaklığı DLS ile analiz edilmiştir. AKÇS değeri yaklaşık 32°C olarak bulunmuştur. RAFT ajanı varlığında sentezlenen ve dar molekül ağırlığı dağılımına sahip olan PNiPAAM'ın Aşağı Kritik Çözelti Sıcaklık geçişinin RAFT ajanı yokluğunda sentezlenen PNiPAAM' a oranla daha keskin olduğu bulunmuştur.
- Sulu ortamda geniş yumak boyut dağılımına sahip PNiPAAM'ın boyut dağılımını kontrol edebilmek için ortama eklenen aseton, metanol ve etilmetilketon

gibi organik çözücüler arasında yumak yığılmasını engelleyerek en dar dağılımın oluşmasını sağlayan çözücünün aseton olduğu tespit edilmiş ve uygun hacim kesrinde aseton eklenmesiyle 70 nm civarında polidispersitesi çok düşük polimer yumaklar elde edilmiştir.

➤ PNiPAAM yumaklar 0,263 kGy/saat doz hızına sahip ⁶⁰Co gamakaynağında, 5 kGy ve 10 kGy ışınlanarak PNiPAAM nanojeller sentezlenmiştir. Işınlanma sonrası yumaklar içinde oluşan çapraz bağlardan dolayı yumak içi büzülme meydana gelmiş ve 50 nm civarında nanojeller elde edilmiştir.

➤ PNiPAAM nanojeller, Dinamik Işık Saçılması, Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM), Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM), ve Atomik Kuvvet Mikroskopi (AFM) yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Bu yöntemlerle bulunan boyut sonuçlarının birbirleriyle uyumlu olduğu ancak DLS ile çözelti ortamında elde edilen boyutların diğer yöntemlerle bulunan kuru haldeki boyutlara oranla daha büyük olduğu görülmüştür.

➤ İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilmesi için PNiPAAM nanojellerin akış davranışları incelenmiştir. 10 mg/ml derişimdeki PNiPAAM nanojellerin PBS'teki viskozitesi 5 s⁻¹ kayma hızında 2,83x10⁻³ Pa.s (2,83 cP) ve 300 s⁻¹'de ise 1,43x10⁻³ Pa.s (1,43 cP) olarak bulunmuştur. Bu değerler kanın kayma hızına karşılık gösterdiği viskozite değerlerine oranla çok düşüktür. Dolayısıyla, PNiPAAM nanojeller ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldıklarında kan akışı içerisinde viskozite açısından olumsuz bir etkiye neden olmayacağı sonucuna varılmıştır.

➤ PNiPAAM nanojeller 3 farklı başlangıç derişimine sahip DOX çözeltisinde, 20°C'de dispersiyon oluşturarak ilaç yüklemesi yapılmıştır. DOX yüklü PNiPAAM nanojellerin PBS ortamında (pH 7,4) ilaç salım davranışları incelenmiştir. Yüklenen ilaç miktarı arttıkça salınan ilacın miktarının da arttığı gözlenmiştir. En fazla salımın olduğu derişimde salınan ilaç yüzdesi %55 olarak bulunmuştur.

➤ PNiPAAM nanojeller sıcaklık duyarlı olduklarından farklı sıcaklıklarda (25, 30 ve 37°C) salım çalışmaları yapılmış ve salım davranışları incelenmiştir. Sıcaklık arttıkça salınan ilaç miktarının arttığı gözlenmiştir. Sıcaklık duyarlı PNiPAAM nanojellerin AKÇS'nin üzerinde büzüştüğü ve adsorpladığı ilacı saldığı gözlenmiştir. İlaç salım kinetiği incelendiğinde difüzyon kontrollü salım gerçekleştiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1] Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P., Hydrogel nanoparticles in drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1638-1649, **2008**
- [2] Akiyoshi, K., Kobayashi, S., Shichibe, S., Mix, D., Baudys, M., Kim, S.W., Sunamoto, J., Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: complexation and stabilization of insulin, *Journal of Controlled Release* 54, 313–320, **1998**
- [3] Ma, C., Prabhu, S., Characterization of a novel lyophilized chitosan hydrogel complex for the controlled release of a highly water soluble drug, Niacinamide, *International Journal of Drug Delivery*, 3, 55–63, **2011**
- [4] Han, E.H., Wilensky, L. M., Schumacher, B. L., Chen, A. C., Masuda, K., Sah, R. L., Tissue engineering by molecular disassembly and reassembly: biomimetic retention of mechanically functional aggrecan in hydrogel, *Tissue Engineering Part C: Methods*, 16, 1471–1479, **2010**
- [5] Ikeda, M., Ochi, R., Hamachi, Supramolecular hydrogel-based protein and chemosensor array, I., *Lab on a Chip*, 10, 3325-3334, **2010**
- [6] Ulanski, P., Rosiak, J.M., Polymeric nano/microgels, *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, American Scientific Publishers (Edited by H.S. Nalwa)*, 8, 845–871, **2004**
- [7] Ulanski, P., Janik, I., Rosiak, J. M., Radiation formation of polymeric nanogels, *Radiation Physics and Chemistry*, 52, 289–294, **1998**
- [8] Peppas, N.A., Physiologically Responsive Hydrogels, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 6, 241–246, **1991**
- [9] Ryu, J., Chacko, R. T., Jiwanich, S., Bickerton, S., Babu, R. P., Thayumanavan, S., *Journal of the American Chemical Society*, 132, 17227–17235, **2010**
- [10] Goncalves, C., Pereira, P., Gama, M., Self-assembled hydrogel nanoparticles for drug delivery applications, *Materials*, 3, 1420–1460, **2010**
- [11] Kiser, P. F., Wilson, G., Needham, D., A synthetic mimic of the secretory granule for drug delivery, *Nature*, 394, 459–462, **1998**
- [12] Oishi, M., Nagasaki, Y., pH-responsive PEGylated nanogels as smart nanodevice for cancer diagnosis and therapy, *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)*, 49, 461–462, **2008**
- [13] Sun, H., Zhang, L., Zhu, X., Kong, C., Zhang, C., Yao, S., Poly(PEGMA) magnetic nanogels: preparation via photochemical method, characterization and application as drug carrier, *Science in China Series B*, 52, 69-75, **2009**
- [14] Sahiner, N., Ozay O., Aktas, N., 4 Vinylpyridine-Based Smart Nanoparticles with N-Isopropylacrylamide, 2-Hydroxyethyl Methacrylate, Acrylic acid, and Methacrylic Acid for Potential Biomedical Applications, *Current Nanoscience*, 7 (3), 453-462, **2011**
- [15] Costa, R.O.R., Freitas, R.F.S., Phase behavior of poly(N-isopropylacrylamide) in binary aqueous solutions, *Polymer*, 43, 5879–5885, **2002**

- [16] Gao, J., Frisken, B.J., Cross-Linker-Free N-Isopropylacrylamide Gel Nanospheres, *Langmuir*, 19, 5212-5216, **2003**
- [17] Georges, M.K., Veregin, R.P.N., Kazmaier, P.M., Hamer, G.K., Narrow molecular weight resins by a free-radical polymerization process, *Macromolecules*, 26, 2987-2988, **1993**
- [18] Hawker, C.J., Bosman, A.W., Harth, E., New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations, *Chemical Reviews*, 101, 3661-3688, **2001**
- [19] Matyjaszewski K., Environmental Aspects of Controlled Radical Polymerization, *Macromolecular Symposia*, 152, 29-42, **2000**
- [20] Coessens, V., Pintauer, T., Matyjaszewski, K., Functional Polymers by Atom Transfer Radical Polymerization, *Progress in Polymer Science*, 26, 337, **2001**
- [21] Kamigaito, M., Ando, T., Sawamoto, M., Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization, *Chemical Reviews*, 101, 3689-3746, **2001**
- [22] Moad, G., Mayadunne, R.T.A., Rizzardo, E., Skidmore, M., Thang S.H., 'Synthesis of novel architectures by radical polymerization with reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT polymerization) *Macromolecular Symposia*, 192, 1-12, **2003**
- [23] Barner-Kowollik, C., Davis, T.P., Heuts, J.P.A., Stenzel, M.H., Vana, P., Whittaker, M., RAFTing Down Under: Tales of Missing Radicals, Fancy Architectures, and Mysterious Holes, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry*, A41, 365-375, **2003**
- [24] Szwarc, M., Living Polymers, *Nature*, 178, 1168-1169, **1956**
- [25] Quirk, R.P., Lee, B., Experimental Criteria for Living Polymerizations, *Polymer International*, 27, 359-367, **1992**
- [26] Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H., Living radical polymerization by the RAFT process, *Australian Journal of Chemistry*, 58, 379-410, **2005**
- [27] Moad, G., Rizzardo, E., Solomon, D.H., Selectivity of the reaction of free-radicals with styrene, *Macromolecules*, 15, 909-914, **1982**
- [28] Harth, E., Van Horn, B., Hawker, C.J., Acceleration in nitroxide mediated living free radical polymerizations, *Chemical Communications*, 1, 823-824, **2001**
- [29] Siegenthaler, K.O., Studer, A., Nitroxide-mediated radical polymerization/increase of steric demand in nitroxides. How much is too much? *Macromolecules*, 39, 1347-1352, **2006**
- [30] Benoit, D., Chaplinski, V., Braslau, R., Hawker, C.J., Development of a universal alkoxyamine for "living" free radical polymerizations, *Journal of American Chemical Society*, 121, 3904-3920, **1999**
- [31] Benoit, D., Grimaldi, S., Robin, S., Finet, J.P., Tordo, P., Gnanou, Y., Kinetics and mechanism of controlled free-radical polymerization of styrene and n-butyl acrylate in the presence of an acyclic beta-phosphonylated nitroxide, *Journal of American Chemical Society*, 122, 5929-5939, **2000**
- [32] Knoop, C.A., Studer, A., Hydroxy- and silyloxy-substituted TEMPO derivatives for the living free-radical polymerization of styrene and n-butyl acrylate:

synthesis, kinetics, and mechanistic studies, *Journal of American Chemical Society*, 125, 16327-16333, **2003**

[33] Farcet, C., Lansalot, M., Charleux, B., Pirri, R., Vairon, J.P., Mechanistic aspects of nitroxide-mediated controlled radical polymerization of styrene in miniemulsion, using a water-soluble radical initiator, *Macromolecules*, 33, 8559-8570, **2000**

[34] Charleux, B., Nicolas, J., Guerret, O., Theoretical expression of the average activation–deactivation equilibrium constant in controlled/living free-radical copolymerization operating via reversible termination. Application to a strongly improved control in nitroxide-mediated polymerization of methyl methacrylate, *Macromolecules*, 38, 5485-5492, **2005**

[35] Wang, J.S., Matyjaszewski, K., Controlled/“Living” radical polymerization–atom transfer radical polymerization in the presence of transition–metal complexes, *Journal of American Chemical Society*, 117, 5614-565, **1995**

[36] Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Higashimura, T., Polymerization of methyl methacrylate with the carbontetrachloride dichlorotris(triphenylphosphine) ruthenium(II) methylaluminum bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) initiating system–possibility of living radical polymerization, *Macromolecules*, 28, 1721-1723, **1995**

[37] Matyjaszewski, K., Davis, T.P., Handbook of radical polymerization, *Wiley-Interscience*, ISBN: 978-0-471-39274-3, **2002**

[38] Matyjaszewski, K., Xia, J.H., Atom transfer radical polymerization, *Chemical Reviews*, 10, 2921-2990, **2001**

[39] Chiefari, J., Chong, Y.K., Ercole, F., Krstina, J., Jeffery, J., Le, T.P.T., et al., Living free-radical polymerization by reversible addition–fragmentation chain transfer: the RAFT process, *Macromolecules*, 31, 5559-5562, **1998**

[40] Willcock, H., O'Reilly R. K., End group removal and modification of RAFT polymers, *Polymer Chemistry*, 1, 149–157, **2010**

[41] Le, T.P.T., Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S. International Patent. Application; PCT WO9801478 [CA 1998: 115390], **1998**

[42] Monteiro, M.J., Brouwer, H., Intermediate Radical Termination as the Mechanism for Retardation in Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer Polymerization, *Macromolecules*, 34, 349-352, **2001**

[43] Kwak, Y., Goto, A., Komatsu, K., Sugiura, Y., Fukuda, T., Characterization of Low-Mass Model 3-Arm Stars Produced in Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Process, *Macromolecules*, 37, 4434-4440, **2004-a**

[44] Kwak, Y., Goto, A., Fukuda, T., Rate Retardation in Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization: Further Evidence for Cross-Termination Producing 3-Arm Star Chain, *Macromolecules* 37, 1219-1225, **2004-b**

[45] Brouwer J.A.M., RAFT memorabilia living radical polymerization in homogeneous and heterogeneous media, Technische Universiteit Eindhoven, proefschrift ISBN 90-386-2802-1, **2001**

- [46] Arita, T., Buback, M., Vana, P., Cumyl Dithiobenzoate Mediated RAFT Polymerization of Styrene at High Temperatures, *Macromolecules*, 38, 7935-7943, **2005-a**
- [47] Arita, T., Beuermann, S., Bunack, M., Vana, P., Reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization of styrene in fluid CO₂, *e-Polymers*, 3, 1-14, **2004**
- [48] Monteiro, M.J., Design strategies for controlling the molecular weight and rate using reversible addition-fragmentation chain transfer mediated living radical polymerization, *Journal of Polymer Science A: Polymer Chemistry*, 43, 3189-3204, **2005**
- [49] Arita, T., Beuermann, S., Bunack, M., Vana, P., RAFT Polymerization of Methyl Acrylate in Carbon Dioxide, *Macromolecular Materials and Engineering*, 290, 283-293, **2005-b**
- [50] Feldermann, A., Ah Toy, A., Davis, T.P., Stenzel, M.H., Barner-Kowollik, C., An in-depth analytical approach to the mechanism of the RAFT process in acrylate free radical polymerizations via coupled size exclusion chromatography–electrospray ionization mass spectrometry (SEC–ESI-MS), *Polymer*, 46, 8448-8457, **2005**
- [51] Goto, A., Fukuda, T., Biodegradable Polymers for Protein and Peptide Drug Delivery, *Progress in Polymer Science* 29, 239-248, **2004**
- [52] Szablan, Z., Toy, A.A., Davis, T.P., Hao, X., Stenzel, M.H., Barner-Kowollik, C., Reversible addition fragmentation chain transfer polymerization of sterically hindered monomers: Toward well-defined rod/coil architectures, *Journal of Polymer Science A: Polymer Chemistry*, 42, 2432-2443, **2004**
- [53] Moad, G., Chiefari, J., Mayadunne, R.T.A., Moad, C.L., Postma, A., Rizzardo E., Thang, S.H., Initiating free radical polymerization, *Macromolecular Symposia*, 182, 65-80, **2002**
- [54] Coote, M.L., Henry, D.J., Effect of Substituents on Radical Stability in Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization: An ab Initio Study, *Macromolecules*, 38, 1415-1433, **2005**
- [55] Rizzardo, E., Chiefari, J., Mayadunne, R.T.A., Moad, C.L., Moad, G., Thang, S.H., *Polymer Preprints American Chemical Society Polymer Chemistry Division*, 40, 342, **1999-b**
- [56] Moad, G., Chiefari, J., Chong, Y.K., Krstina, J., Mayadunne, R.T., Postma, A., Rizzardo, E., Thang, S.H., Living free radical polymerization with reversible addition - fragmentation chain transfer (the life of RAFT), *Polymer International*, 49, 993-1001, **2000**
- [57] Müller AHE, Litvenko G, General Kinetic Analysis and Comparison of Molecular Weight Distributions for Various Mechanisms of Activity Exchange in Living Polymerizations, *Macromolecules*, 30, 1253-1266, **1997**
- [58] Müller AHE, Zhuang R, Yan D, Litvenko G, Kinetic Analysis of "Living" Polymerization Processes Exhibiting Slow Equilibria. 1. Degenerative Transfer (Direct Activity Exchange between Active and "Dormant" Species). Application to Group Transfer Polymerization, *Macromolecules*, 28, 4326-4333, **1995**

- [59] Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H., Living radical polymerization by the RAFT process, *Australian Journal of Chemistry*, 58, 379-410, **2005**
- [60] Coote, M.L., Ab Initio Study of the Addition–Fragmentation Equilibrium in RAFT Polymerization: When Is Polymerization Retarded?, *Macromolecules*, 37, 5023-5031, **2004**
- [61] Hawthorne, D.G., Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H., Living Radical Polymerization with Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer (RAFT): Direct ESR Observation of Intermediate Radicals, *Macromolecules*, 32, 5457-5459, **1999**
- [62] Hales, M., Stenzel, M.H., Shell-Cross-Linked Vesicles Synthesized from Block Copolymers of Poly(d,l-lactide) and Poly(N-isopropyl acrylamide) as Thermoresponsive Nanocontainers, *Langmuir*, 20, 10809-10817, **2004**
- [63] Francis, R., Ajayaghosh, A., Minimization of homopolymer formation and control of dispersity in free radical induced graft polymerization using xanthate derived macro-photoinitiators, *Macromolecules*, 33, 4699–4704, **2000**
- [64] Zhang, Z.B., Zhu, X.L., Zhu, J., Cheng, Z.P., Reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) emulsion polymerization of methyl methacrylate via a plasma-initiated process. *Polymer Bulletin*, 56, 539–548, **2006**
- [65] Grasselli, M., Betz, N., Electron-beam induced RAFT-graft polymerization of poly(acrylic acid) onto PVDF, *Nuclear Instruments and Methods B* 236, 201–207, **2005**
- [66] Zhu, J., Zhu, X., Zhang, Z., Cheng, Z., Reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization of styrene under microwave irradiation, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 44, 6810–6816, **2006**
- [67] Brown, S.L., Rayner, C.M., Perrier, S., Microwave-accelerated RAFT polymerization of polar monomers. *Macromolecular Rapid Communications*, 28, 478–483, **2007**
- [68] Quinn, J.F., Barner, L., Barner-Kowollik, C., Rizzardo, E., Davis, T.P., Reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization initiated with ultraviolet radiation, *Macromolecules*, 35, 7620–7627, **2002a**
- [69] Quinn, J.F., Barner, L., Davis, T.P., Thang, S.H., Rizzardo, E., Living free radical polymerization under a constant source of gamma radiation—an example of reversible addition–fragmentation chain transfer or reversible termination?, *Macromolecular Rapid Communications*, 23, 717–721, **2002b**
- [70] Liu, J., Bulmus, V., Herlambang, D.L., Barner-Kowollik, C., Stenzel, M.H., Davis, T.P., In situ formation of protein–polymer conjugates through reversible addition fragmentation chain transfer polymerization. *Angewandte Chemie International Edition*, 46, 3099–3103, **2007**
- [71] Bai, R.K., You, Y.Z., Pan, C.Y., ⁶⁰Co γ -irradiation initiated “living” free-radical polymerization in the presence of dibenzyltrithiocarbonate, *Macromolecular Rapid Communications*, 22, 315–319, **2001a**
- [72] Bai, R.K., You, Y.Z., Zhong, P., Pan, C.Y., Controlled polymerization under Co-60 gamma-irradiation in the presence of dithiobenzoic acid, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 202, 1970–1973, **2001b**

- [73] You, Y.Z., Bai, R.K., Pan, C.Y., A novel approach to triblock copolymers: ^{60}Co gamma-irradiation-induced copolymerization in the presence of a trithiocarbonate macro initiator, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 202, 1980–1985, **2001**
- [74] Hong, C.Y., You, Y.Z., Bai, R.K., Pan, C.Y., Borjihan, G., Controlled polymerization of acrylic acid under ^{60}Co irradiation in the presence of dibenzyl trithiocarbonate, *Journal of Polymer Science A139*, 3934–3939, **2001**
- [75] Zhou, Y., Zhu, X., Cheng, Z., Zhu, J., “Living”/controlled polymerization of methyl acrylate mediated by dithiocarbamates under γ -Ray irradiation, *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 1769–1775, **2007**
- [76] Millard, P-E., Barner, L., Stenzel, M.H., Davis, T.P., Barner-Kowollik, C., Müller, A.H.E., RAFT polymerization of N-Isopropylacrylamide and acrylic acid under γ -irradiation in aqueous media, *Macromolecular Rapid Communications*, 27, 821–828, **2006**
- [77] Barsbay, M., Güven, O., Davis, T.P., Barner-Kowollik, C., Barner, L., RAFT-mediated polymerization and grafting of sodium 4-styrenesulfonate from cellulose initiated via γ -radiation, *Polymer*, 50, 973–982, **2009a**
- [78] Hua, D.B., Xiao, J.P., Bai, R.K., Lu, W., Pan, C.Y., Xanthate-mediated controlled/ living free-radical polymerization under ^{60}Co γ -ray irradiation: structure effect of O-Group, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 205, 1793–1799, **2004**
- [79] Convertine, A. J., Ayres, N., Scales, C. W., Lowe, A. B., McCormick, C. L., Facile, Controlled, Room-Temperature RAFT Polymerization of N-Isopropylacrylamide, *Biomacromolecules*, 5, 1177-1180, **2004**
- [80] Isobe, Y.; Fujioka, D.; Habaue, S.; Okamoto, Y., Efficient Lewis acid-catalyzed stereocontrolled radical polymerization of acrylamides, *Journal of American Chemical Society*, 29, 7180-1, **2001**
- [81] Ray, B., Isobe, Y., Morioka, K., Habaue, S., Okamoto, Y., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Synthesis of Isotactic Poly(N-isopropylacrylamide) by RAFT Polymerization in the Presence of Lewis Acid, *Macromolecules*, 36, 543-545, **2003**
- [82] Savariar, E.N., Thayumanavan S., Controlled polymerization of N-isopropylacrylamide with an activated methacrylic ester *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 42 (24), 6340–6345, **2004**
- [83] Staudinger, H., Husemann, E.A., On high polymers, 116 Msgs: About the limited swellable polystyrene, *International Journal of American Chemical Society*, 68, 1618-1634, **1935**
- [84] Baker, W.O., Microgel, A relation to sol and gel new macromolecule as structural elements of synthetic rubber, *Industrial & Engineering Chemistry*, 41, 511, **1949**
- [85] Flory, P. J., 1941, Molecular size distribution in three dimensional polymers I. Gelation, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3091.
- [86] Sanson, N.; Rieger, J., Synthesis of nanogels/microgels by conventional and controlled radical crosslinking copolymerization, *Polymer Chemistry*, 1, 965–977, **2010**

- [87] Kabanov, A. V., Vinogradov, S. V., Nanogels as pharmaceutical carriers: Finite networks of infinite capabilities, *Angewandte Chemie International Edition*, 48, 5418–5429, **2009**
- [88] Ulanski, P., Rosiak, J.M., Polymeric nano/microgels, Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, *American Scientific Publishers (Edited by H.S. Nalwa)*, 8, 845–871, **2004**
- [89] Wu, X., Pelton, R. H., Hamielec, A. E., Woods, D. R., McPhee, W., The kinetics of poly(N-isopropylacrylamide) microgel latex formation, *Colloid and Polymer Science*, 272, 467–77, **1994**
- [90] Sun, X., Chiu, Y. Y., Lee, L. J., Microgel formation in the free radical crosslinking copolymerization of methyl methacrylate (MMA) and ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA), *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 36, 1343–1351, **1997**
- [91] De Groot, J. H., Zurutuza, A., Moran, C. R., Graham, N. B., Hodd, K. A., Norrby, S., Water-soluble microgels made by radical polymerization in solution, *Colloid and Polymer Science*, 279, 1219–1224, **2001**
- [92] Nolan C. M., Reyes C. D., Debord J. D., Garcia A. J., Lyon L. A., Phase transition behavior, protein adsorption, and cell adhesion resistance of poly(ethylene glycol) cross-linked microgel particles, *Biomacromolecules*, 6, 2032–2039, **2005**
- [93] Lopez-Leon T., Ortega-Vinuesa J. L., Bastos-Gonzalez D., Elaissari A., Cationic and anionic poly(N-isopropylacrylamide) based submicron gel particles: electrokinetic properties and colloidal stability, *Journal of Physical Chemistry B*, 110, 4629–4636, **2006**
- [94] Matsumoto, A., Miwa, Y., Iga, Y., Aota, H., Free-radical multiallyl crosslinking polymerization preceded by in situ nanogel- or microgel-like 95 methacrylate-network-polymer precursor formation, *Nettowaku Porima*, 29, 12–22, **2008**
- [95] Delaittre, G., Save, M., Charleux, B., Nitroxide-mediated aqueous dispersion polymerization: from water-soluble macroalkoxyamine to thermosensitive nanogels, *Macromolecular Rapid Communications*, 28, 1528–1533, **2007**
- [96] Magnet, S., Charleux, B., Delaittre, G., Save, M., Process for preparation of microgel particles by controlled radical polymerization in aqueous dispersion using nitroxide control agents, *PCT International Application*, 46, **2008**
- [97] Yu, Q., Zhou, M., Ding, Y., Jiang, B., Zhu, S., Development of networks in atom transfer radical polymerization of dimethacrylates, *Polymer*, 48, 7058–7064, **2007**
- [98] Oh, J. K.; Tang, C.; Gao, H.; Tsarevsky, N. V.; Siegwart, D. J.; Sherwood, G.; Peteanu, L.; Matyjaszewski, K., Synthesis and functionalization of degradable nanogel particles prepared by inverse miniemulsion AGET ATRP, *Polymer Preprints*, 47, 945–946, **2006**
- [99] Oh, J. K., Bencherif, S. A., Matyjaszewski, K., Atom transfer radical polymerization in inverse miniemulsion: A versatile route toward preparation and functionalization of microgels/ nanogels for targeted drug delivery applications, *Polymer*, 50, 4407–4423, **2009**

- [100] Liu, L., Liu, Y., Hu, Z., Preparation of core-shell structure fluorinated reactive microgel, *Tuliao Gongye*, 39, 32–34, **2009-a**
- [101] Peng, H., Stolwijk, J. A., Sun, L., Wegener, J., Wolfbeis, O. S., A nanogel for ratiometric fluorescent sensing of intracellular pH values, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 4246–4249, **2009**
- [102] Chai, S., Zhang, J., Yang, T., Yuan, J., Cheng, S., Thermoresponsive microgel decorated with silica nanoparticles in shell: Biomimetic synthesis and drug release application, *Colloids and Surfaces, A*, 356, 32–39, **2010**
- [103] Zillessen, A., Bartsch, E., Synthesis of photo-cross-linkable microgel colloids for cluster formation studies, *Langmuir*, 26, 89–96, **2010**
- [104] Wu, H., Zhang, H., Fan, L., Wang, J., Ren, B., Synthesis and properties of temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide/acrylamide) nanogel, *Jiefangjun Yaoxue Xuebao*, 23, 245–249, **2007**
- [105] Quan, C.; Sun, Y.; Cheng, H.; Cheng, S.; Zhang, X.; Zhuo, R., Thermosensitive P(NIPAAm-co-PAAC-co-HEMA) nanogels conjugated with transferrin for tumor cell targeting delivery, *Nanotechnology*, 19, 1–8, **2008**
- [106] Dieu, H. A., Desreux, V., Cross-linking of poly(vinyl alcohol) by γ -radiation, Large Radiation Sources in Industry, *International Atomic Energy Agency, Vienna*, 1, 341–346, **1960**
- [107] Tomoda, Y., Tsuda, M., Some aspects of the crosslinking and degradation of gelatin molecules in aqueous solutions irradiated by ^{60}Co γ -rays, *Tokyo Kogyo Shikensho Hokoku*, 57, 517–520, **1962**
- [108] Sakurada, I., Ikada, Y., Effects of γ -radiation on polymers in solution. V. Intramolecular crosslinking of poly(acrylic acid) in dilute aqueous solution, *Bulletin of Institute for Chemical Research, Kyoto University*, 41, 114–122, **1963**
- [109] Sakurada, I.; Ikada, Y., Effects of γ -radiation on polymers in solution. VIII. Radiation effects on poly(vinyl alcohol) in aqueous solutions below the critical concentration for gel formation, *Bulletin of Institute for Chemical Research, Kyoto University*, 42, 32–41, **1964**
- [110] Spinks J. W., Woods R. J., An introduction to radiation chemistry, *John Wiley & Sons, New York*, 237–308, **1964**
- [111] Hart E. J., Development of the radiation chemistry of aqueous solutions, *Journal of Chemical Education*, 36, 266, **1959**
- [112] Weiss J., Radiochemistry of aqueous solutions, *Nature*, 153, 748, **1944**
- [113] Vereshchinskii, I.V., Pikaev, A.K, Introduction to Radiation Chemistry, *Davey, New York*, 61–140, **1964**
- [114] Aziz F., Rodgers M. A. J., Editors, Radiation Chemistry Principles and Applications, *VCH, New York*, 201–235, **1987**
- [115] Buxton G. V., An overview of the radiation chemistry of liquids, Radiation Chemistry From Basics to Applications in Material and Life Sciences, Editors, Spothem-Maurizot M., Mostafavi M., Douki T., Belloni J., *EDP Sciences, France*, 3–16, **2008**

- [116] Kochanny, Jr. G. L.; Timnick A.; Hochanadel C. J.; Goodman C. D., Radiation chemistry studies of water as related to the initial linear energy transfer of 11-Mev to 23-Mev protons, *Radiation Research*, 19, 462–473, **1963**
- [117] Hart E. J., Mechanism of the γ -ray induced oxidation of formic acid in aqueous solution, *Journal of American Chemical Society*, 73, 68–73, **1951**
- [118] Janata E., Schuler R. H., Rate constant for scavenging e_{aq}^- in N_2O -saturated solutions, *Journal of Physical Chemistry*, 86, 2079–2084, **1982**
- [119] Wardman P., Application of pulse radiolysis methods to study the reactions and structure of biomolecules, *Reports on Progress in Physics*, 41, 259, **1978**
- [120] Riesz, P., The radiolysis of acetone in air-free aqueous solutions, *Journal of Physical Chemistry*, 69, 1366–1373, **1965**
- [121] Hart E. J., Gordon S., Thomas J.K., Rate constants of hydrated electron reactions with organic compounds, *Journal of Physical Chemistry*, 68, 1271, **1964**
- [122] Li, C., Liu, S., Responsive nanogel-based dual fluorescent sensors for temperature and Hg^{2+} ions with enhanced detection sensitivity, *Journal of Materials Chemistry*, 20, 10716–10723, **2010**
- [123] Wu, W.; Mitra, N.; Yan, E. C. Y.; Zhou, S., Multifunctional hybrid nanogel for integration of optical glucose sensing and self-regulated insulin release at physiological pH., *ACS Nano*, 4, 4831–4839, **2010-a**
- [124] Holtz, J. H., Asher, S. A., Polymerized colloidal crystal hydrogel films as intelligent chemical sensing materials, *Nature*, 389, 829–832, **1997**
- [125] Rahimi, M., Yousef, M., Cheng, Y., Meletis, E. I., Eberhart, R. C., Nguyen, K., Formulation and characterization of a covalently coated magnetic nanogel, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 4128–4134, **2009**
- [126] Morris G. E., Vincent B., Snowden M. J., Adsorption of lead ions onto N-isopropylacrylamide and acrylic acid copolymer microgels, *Journal of Colloid and Interface Science*, 190, 198–205, **1997**
- [127] Quevedo, J. A.; Patel, G.; Pfeffer, R., Removal of Oil from Water by Inverse Fluidization of Aerogels, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 48, 191–201, **2009**
- [128] David G., Simionescu B.C., Albertsson A.C., Rapid deswelling response of poly(N-isopropylacrylamide)/poly(2-alkyl-2-oxazoline)/poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels, *Biomacromolecules*, 9, 1678–1683, **2008**
- [129] Bueno, V. B.; Cuccovia, I. M.; Chaimovich, H.; Catalani, L. H., PVP superabsorbent nanogels, *Colloid and Polymer Science*, 287, 705–713, **2009**
- [130] Kang, S., Munkhjargal, O., Kim, S., Park, A., Shim, Y., Lee, W., Preparation and characterization of nano-sized hydrogels (nanogels) using inverse-mini-emulsion polymerization method for protein drug delivery, *Yakche Hakhoechi*, 40, 73–78, **2010**
- [131] Du, J. Z.; Sun, T.; Song, W. J.; Wu, J.; Wang, J., A tumor-acidity-activated charge-conversional nanogel as an intelligent vehicle for promoted tumoral-cell uptake and drug delivery, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 3621–3626, **2010**

- [132] Oishi, M., Hayashi, H., Iijima, M., Nagasaki, Y., Endosomal release and intracellular delivery of anticancer drugs using pH-sensitive PEGylated nanogels, *Journal of Material Chemistry*, 17, 3720–3725, **2007**
- [133] Liu, H.; Li, J., Photochemical synthesis and characterization of polyethyleneimine-coated magnetic nanogel used as cancer-targeted carrier, *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, 29, 1703–1706, **2008-a**
- [134] Van Der Linden, H., Herber, S., Olthuis, W., and Bergveld, P., Development of stimulus-sensitive hydrogels suitable for actuators and sensors in microanalytical devices, *Sens. Mat.*, 14, 129–139, **2002**
- [135] Zhang J. G., Xu S. Q., Kumacheva E., Polymer microgels: reactors for semiconductor, metal, and magnetic nanoparticles, *Journal of American Chemical Society.*, 126, 7908–7914, **2004**
- [136] Li, Y., Yang, J., Wu, W., Zhang, X., Zhuo, R., Degradable nanogels as a nanoreactor for growing silica colloids, *Langmuir*, 25, 1923–1926, **2009**
- [137] Leon, J. W.; Bennett, J. R.; Qiao, T. A.; Harder, J. W.; Mourey, T. H.; Slater, G. L.; Dai, L., Nanogel-based contrast agents for optical molecular imaging and preparation of nanogel., *U.S. Pat. Appl. Publ.*, 20070237821, **2007**
- [138] Liu, H., Li, J., Preparation and characterization of poly(PEGMA) modified superparamagnetic nanogels used as potential MRI contrast agents, *Iranian Polymer Journal*, 17, 721–727, **2008-b**
- [139] Gong, Y., Fan, M., Gao, F., Hong, J., Liu, S., Luo, S., Yu, J., Huang, J., Preparation and characterization of amino-functionalized magnetic nanogels via photopolymerization for MRI applications, *Colloids Surface, B*, 71, 243–247, **2009**
- [140] Li, J., Liu, B., Li, J., Controllable self-assembly of CdTe/Poly (N-isopropylacrylamide-acrylic acid) microgels in response to pH stimuli, *Langmuir*, 22, 528–531, **2006**
- [141] Farokhzad, O. C., Langer, R, Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1456–1459, **2006**
- [142] Haag, R., Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures, *Angewandte Chemie International Edition*, 43, 278–282, **2004**
- [143] Duncan, R., Drug-polymer conjugates: potential for improved chemotherapy, *Anticancer Drugs*, 3, 175–210, **1992**
- [144] Duncan, R., Polymer conjugates as anticancer nanomedicines, *Nature Reviews Cancer*, 6, 688–701, **2006**
- [145] Kim, H. R., Andrieux, K., Couvreur, P., PEGylated polymer-based nanoparticles for drug delivery to the brain, *Colloid and Interface Science Ser.*, 3, 409–428, **2007**
- [146] Malik, N., Evagorou, E. G., Duncan, R., Dendrimer-platinate: A novel approach to cancer chemotherapy, *Anticancer Drugs*, 10, 767–776, **1999**
- [147] Svenson, S., Tomalia, D. A., Commentary-Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 2106–2129, **2005**

- [148] Lee, C. C., Gillies, E. R., Fox, M. E., Guillaudeu, S. J., Frechet, J. M. J., Dy, E. E., Szoka, F. C., A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas, *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.*, 103, 16649–16654, **2006**
- [149] Sun, W., Zhu, H., Progress of folate-PAMAM dendrimer conjugates as drug carriers in targeted drug delivery system, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi*, 41, 538–542, **2010**
- [150] Kwon, G. S., Kataoka, K., Block-copolymer micelles as long-circulating drug vehicles, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16, 295–309, **1995**
- [151] Jones, M. C., Leroux, J. C., Polymeric micelles-a new generation of colloidal drug carriers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48, 101–111, **1999**
- [152] Ge, H. X., Hu, Y., Jiang, X. Q., Cheng, D. M., Yuan, Y. Y., Bi, H., Yang, C. Z., Preparation, characterization, and drug release behaviors of drug nimodipine-loaded poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene oxide)-poly(epsilon-caprolactone) amphiphilic triblock copolymer micelles, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 1463–1473, **2002**
- [153] Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Ura, T., Muro, K., Yamada, Y., Shimada, Y., Shirao, K., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., Watanabe, N., Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin, *British Journal of Cancer*, 91, 1775–1781, **2004**
- [154] Nishiyama, N., Kataoka, K., Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery, *Pharmacology & Therapeutics*, 112, 630–648, **2006**
- [155] Yu, K., Zhang, L. F.; Eisenberg, A., Novel morphologies of crew-cutll aggregates of amphiphilic diblock copolymers in dilute solution, *Langmuir*, 12, 5980–5984, **1996**
- [156] Discher, D. E., Eisenberg, A., Polymer vesicles, *Science*, 297, 967–973, **2002**
- [157] Photos, P. J., Bacakova, L., Discher, B., Bates, F. S., Discher, D. E., Polymer vesicles in vivo: Correlations with PEG molecular weight, *Journal of Controlled Release*, 90, 323–334, **2003**
- [158] Holowka, E. P., Sun, V. Z., Kamei, D. T., Deming, T. J., Polyarginine segments in block copolypeptides drive both vesicular assembly and intracellular delivery, *Nature Materials*, 6, 52–57, **2006**
- [159] Govender, T., Stolnik, S., Garnett, M. C., Illum, L., Davis, S. S., PLGA nanoparticles prepared by nanoprecipitation: drug loading and release studies of a water soluble drug, *Journal of Controlled Release*, 57, 171–185, **1999**
- [160] Brigger, I., Dubernet, C., Couvreur, P., Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 631–651, **2002**
- [161] Otsuka, H., Nagasaki, Y., Kataoka, K., PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 403–419, **2003**

- [162] Panyam, J., Labhasetwar, V., Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 329–347, **2003**
- [163] Lemieux, P., Vinogradov, S. V., Gebhart, C. L., Guerin, N., Paradis, G., Nguyen, H. K., Ochietti, B., Suzdaltseva, Y. G., Bartakova, E. V., Bronich, T. K., St-Pierre, Y., Alakhov, V. Y., Kabanov, A. V., Block and graft copolymers and Nanogel (TM) copolymer networks for DNA delivery into cell, *Journal of Drug Targeting*, 8, 91–105, **2000**
- [164] Vinogradov, S. V. Bronich, T. K. Kabanov, A. V., Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: preparation, properties and interactions with cells, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 135–147, **2002**
- [165] Yu, S. Y., Hu, J. H., Pan, X. Y., Yao, P., Jiang, M., Stable and pH-sensitive nanogels prepared by self-assembly of chitosan and ovalbumin, *Langmuir*, 22, 2754–2759, **2006**
- [166] Chen, J., Zhao, P., Ma, L., Huang, J., Zheng, H., Preparation of photocrosslinked hydroxypropyl chitosan nanogel and its drug releasing properties, *Wuhan Daxue Xuebao, Lixueban*, 55, 549–554, **2009**
- [167] Hirakura, T., Yasugi, K., Nemoto, T., Sato, M., Shimoboji, T., Aso, Y., Morimoto, N., Akiyoshi, K., Hybrid hyaluronan hydrogel encapsulating nanogel as a protein nanocarrier: New system for sustained delivery of protein with a chaperone-like function, *Journal of Controlled Release*, 142, 483–489. **2010**
- [168] Galmarini, C. M., Warren, G., Senanayake, M. T., Vinogradov, S. V., Efficient overcoming of drug resistance to anticancer nucleoside analogs by nanodelivery of active phosphorylated drugs, *International Journal of Pharmaceutics*, 395, 281–289, **2010**
- [169] Patel, Hitesh A., Patel, Jayvadan K., Nanogel as a controlled drug delivery system, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review*, 4, 37–41, **2010**
- [170] Nochi, T., Yuki, Y., Takahashi, H., Sawada, S., Mejima, M., Kohda, T., Harada, N., Kong, I. G., Sato, A., Kataoka, N., Tokuhara, D., Kurokawa, S., Takahashi, Y., Tsukada, H., Kozaki, S., Akiyoshi, K., Kiyono, H., Nanogel antigenic protein-delivery system for adjuvant-free intranasal vaccines, *Nature Materials*, 9, 572–578, **2010**
- [171] Folkman, J., Long, D. M., The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy, *Journal of Surgical Research*, 4, 139–142, **1964**
- [172] Qiu L.Y., Bae Y.H., Polymer architecture and drug delivery, *Pharmaceutical Research*, 23, 1–30, **2006**
- [173] Davis, F. F., Abuchowski, A., Van Es, T., Palczuk, N. C., Chen, R., Savoca, K., Wieder, K., Enzyme-polyethylene glycol adducts: modified enzymes with unique properties, *Enzyme Engineering*, 4, 169–173, **1978**
- [174] Wieder, K. J., Palczuk, N. C., van Es, T., Davis, F. F., Some properties of polyethylene glycol: Phenylalanine ammonia-lyase adducts, *Journal of Biological Chemistry*, 254, 12579–12587, **1979**
- [175] Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K., Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review, *Journal of Controlled Release*, 65, 271–284, **2000**

- [176] Wang X., Wang Y., Chen Z., Shin D. M., Advances of cancer therapy by nanotechnology, *Cancer Research and Treatment*, 41, 1–11, **2009**
- [177] Allen T. M., Cullis P. R., Drug delivery systems: entering the mainstream, *Science*, 303, 1818–1822, **2004**
- [178] Arruebo, M., Fernandez-Pacheco, R., Ibarra, M. R., Santamaria, J., Magnetic nanoparticles for drug delivery, *Nanotoday*, 2(3), 22-32, **2007**
- [179] Gupta, Y., Jain, A., Jain, P., Design and development of folate appended liposomes for enhanced delivery of 5-FU to tumor cells, *Journal of Drug Targeting*, 15(3), 231-240, **2007**
- [180] Maeda, H., The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting, *Advances in Enzyme Regulation*, 41, 189-207, **2001**
- [181] Fornari, F.A., Randolph, J.K., Yalowich J.C., Ritke M.K., Gewirtz, D.A., Interference by Doxorubicin with DNA Unwinding in MCF-7 Breast Tumor Cells, *Molecular Pharmacology*, 45(4): 649-656, **1994**
- [182] Kokardekar R. R., Shah V. K., Mody H. R., PNIPAM Poly (N-isopropylacrylamide): A Thermoresponsive “Smart” Polymer in Novel Drug Delivery Systems *Internet Journal of Medical Update*, 7(2), 59-62, **2012**
- [183] Brazel C. S., Peppas N. A., Pulsatile local delivery of thrombolytic and antithrombotic agents using poly(N-isopropylacrylamide- comethacrylic acid) hydrogels. *Journal of Control Release*, 39, 57-64, **1996**
- [184] Xiong, W., Wang, W., Wang, Y., Zhao, Y., Chen, H., Xu, H., Yang, X., Dual temperature/pH-sensitive drug delivery of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nanogels conjugated with doxorubicin for potential application in tumor hyperthermia therapy *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 84, 447–453, **2011**
- [185] Ganachaud, F., Monterio, M.J., Gilbert, R.G., Dourges, M.A., Thang, S.H. Rizzardo E., Molecular weight characterization of Poly(N-isopropylacrylamide prepared by Living Free Radical Polymerization, *Macromolecules*, 33, 6738-6745, **2000**
- [186] Wadajkar, A.S., Koppolu, B., Rahimi, M., Nguyen, K. T., Cytotoxic evaluation of N-isopropylacrylamide monomers and temperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide) nanoparticles, *Nanoparticle Research* 11, 1375-1382, **2009**
- [187] Schilli, C., Müller, A.H.E., Rizzardo, E., Thang, S.H., Chong, B., Controlled Radical Polymerization of N-Isopropylacrylamide and of activated esters for the synthesis of polymer-protein and polymer drug conjugates, ACS Symposium Series, 854, 603, **2003**
- [188] Thomas, D.B., Convertine, A.J., Myrick, L.J., Scales, C.W., Smith, A.E., Lowe, A.B., Vaslieva, Y.A., Ayres, N., McCormick C.L., Kinetics and Molecular Weight Control of the Polymerization of Acrylamide via RAFT *Macromolecules*, 37(24) 8941-8950, **2004**
- [189] Ünver, A., Akovalı, G., Plasma-induced, solid-state polymerization of N-isopropylacrylamide, *Journal of Applied Polymer Science*, 115, 3311-3320, **2010**

- [190] Burba, C.M., Carter, S.M., Meyer, K.J., Rice, C.V., *Journal of Physical Chemistry B* 112, 10399-10404, **2008**
- [191] Çaykara, T., Kiper, S., Demirel, G. Demirci S., Çakanyıldırım Ç., Temperature-responsive characteristics of poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels with macroporous structure, *Polymer International*, 56, 275-282 **2007**
- [192] Schild H.G., Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, *Progress in Polymer Science*, 17, 163-249, **1992**
- [193] Ottaviani, M.F., Winnik, F.M., Bossmann, S.H., Turro N.J., Phase Separation of Poly(N-isopropylacrylamide) in Mixtures of Water and Methanol: A Spectroscopic Study of the Phase-Transition Process with a Polymer Tagged with a Fluorescent Dye and a Spin Label, *Helvetica Chimica Acta*, 84, 2476-2492, **2001**
- [194] Wu, C., Wang X., Globule-to-Coil Transition of a Single Homopolymer Chain in Solution, *Physical Review Letters*, 80, 4092, **1998**
- [195] Mori, H., Iwaya, H., Nagai A., Endo T., Controlled synthesis of thermoresponsive polymers derived from L-proline via RAFT polymerization, *Chemical Communications*, 4872–4874, **2005**
- [196] Thorne, J. B., Vine, G.J., Snowden, M.J., Microgel applications and commercial considerations, *Colloid and Polymer Science*, 289, 625-646, **2011**
- [197] Schild, H.G., Muthukumar, M., Tirrell, D.A., Cononsolvency in mixed aqueous solutions of poly(N-isopropylacrylamide), *Macromolecules* 24, 948-952, **1991**
- [198] Cho E.C., Lee, J., Cho K., Role of Bound Water and Hydrophobic Interaction in Phase Transition of Poly(N-isopropylacrylamide) Aqueous Solution, *Macromolecules*, 36, 9929-9934, **2003**
- [199] Lee, A., Tsai, H.-Y., Yates, M. Z., Steric Stabilization of Thermally Responsive N-Isopropylacrylamide Particles by Poly(vinyl alcohol), *Langmuir*, 26, 18055-18060, **2010**
- [200] Wang, Q., Xu, H., Yang, X., Yang, Y., Rheological Study of Aqueous Dispersions of In Situ Gelable Thermosensitive Polymer Nanogels, *Polymer Engineering and Science*, 49, 177-181, **2009**
- [201] Deng, Y. C., Shen, W. X., Yang, W., Jin, L., Gao, H., Fu, S., Preparation, Characterization, and Application of Multistimuli-Responsive Microspheres with Fluorescence-Labeled Magnetic Cores and Thermoresponsive Shells, *Chemistry European Journal*, 11, 6006-6013, **2005**
- [202] Moad, G., Chong, Y.K., Postma, A., Rizzardo, E., Thang, S. H., Advances in RAFT polymerization: the synthesis of polymers with defined end-groups, *Polymers*, 46, 8458–8468, **2005**
- [203] Li, X., Liu, W., Ye G., Zhang B., Zhu D., Yao K., Liu Z., Sheng X., Thermosensitive N-isopropylacrylamide–N-propylacrylamide-vinyl pyrrolidone terpolymers: Synthesis, characterization and preliminary application as embolic agents, *Biomaterials*, 26, 7002-7011, **2005**
- [204] Lee, B.H., West B., McLemore, R., Pauken, C., and Vernon, B.L., In-Situ Injectable Physically and Chemically Gelling NIPAAm-Based Copolymer System for Embolization, *Biomacromolecules*, 7, 2059-2064, **2006**

- [205] Papaioannou, T. G., Stefanadis, C., Vascular Wall Shear Stress: Basic Principles and Methods, *Hellenic Journal of Cardiology*, 46, 9-15, **2005**
- [206] Dhanya S., Bahadur, D., Kundu, G.C., Srivastava, R., Maleic acid incorporated poly-(N-isopropylacrylamide) polymer nanogels for dual-responsive delivery of doxorubicin hydrochloride, *European Polymer Journal* 49, 22–32, **2013**
- [207] Chouhan, R., Bajpai, A.K., Real time in vitro studies of doxorubicin release from PHEMA nanoparticles, *Journal of Nanobiotechnology*, 7:5 , **2009**
- [208] Hayrabolulu, H., Şen, M., Radiation synthesis and characterization of network structure of natural/synthetic double-network superabsorbent polymers, *Radiation Physics and Chemistry*, 81(9), 1378-1382, **2012**
- [209] Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA "Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia". *Cancer*, 20 (3): 333–53, **1967**
- [210] Lao, J., Madani, J., Puértolas, T., Álvarez, M., Hernández, A., Pazo-Cid, R., Artal, A., Torres, A.A., Liposomal Doxorubicin in the treatment of breast cancer patients: a review, *Journal of Drug Delivery*, **2013**
- [211] Shi, F., Ding, J., Xiao, C., Zhuang, X., He, C., Chen, L., Chen, X., Intracellular microenvironment responsive PEGylated polypeptide nanogels with ionizable cores for efficient doxorubicin loading and triggered release *Journal of Materials Chemistry*, 22, 14168-14179, **2012**

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri:

Adı Soyadı : Feyza Kır a 

Doğum Yeri : Ankara

Medeni Hali : Evli

E-posta : feyza@hacettepe.edu.tr

Adresi : Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü Polimer A.B.D. Beytepe/ANKARA

Eğitim:

Lise : Çankaya Yabancı Dil Ağırlıklı Lise

Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Polimer Ana Bilim Dalı

Doktora : Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Polimer Ana Bilim Dalı

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce, iyi

İş Deneyimi

2008 – Uzman, Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, Polimer Ana Bilim Dalı

Deneyim Alanları

Akademik

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Tezden Üretilmiş Yayınlar

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile katıldığı toplantılar

IV. Ulusal Polimer Bilim ve Teknolojisi Kongresi 5-8 Eylül 2012 Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, ÇANAKKALE

9th Meeting of the Ionizing Radiation and Polymers Symposium, IRaP'10 24-30/10/2010 College Park, USA

10th Meeting of the Ionizing Radiation and Polymers Symposium IRaP'12, 14-19/10/2012, Cracow, Poland