

Doğrusal ve çapraz bağlı N-izopropilakrilamit/ Monoitakonat kopolimerleri

Yalçın YILDIZ*, Nurseli UYANIK, Candan ERBİL

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Polimer Bilimi ve Teknolojisi Programı, 34469, Ayazağa, İstanbul

Özet

Sıcaklığa duyarlı N-izopropilakrilamit (NIPAAm)in nötral ve, hidrofobik dimetilitakonat (DMI), hidrofilik itakonik asit (IA), hidrofilik/hidrofobik monoester komonomerlerini içeren NIPAAm/DMI, NIPAAm/IA ve NIPAAm/monoitakonat hidrojenleri, çapraz bağlayıcı bileşen olarak hem hidrofilik N,N'-metilenbis(akrilamid) (BIS) hem de hidrofobik vinil sonlu poli(dimetilsiloksan) (VTPDMS) varlığında, potasyum persulfat (KPS)-N,N,N',N'-tetrametiletilediamin (TEMED) redoks başlatıcı çifti ve AIBN kullanılarak su/metanol karışımında ve dioksanda serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlendi ve bunların sıcaklığa bağlı şişme özellikleri ve sıkıştırma modülleri hesaplandı. Hidrofobik makro çapraz bağlayıcı VTPDMS kullanılarak elde edilen nötral NIPAAm hidrojenlerinin mekanik dayanımlarının, BIS gibi dört fonksiyonlu çapraz bağlayıcılar kullanılarak elde edilen jellere göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu gözlemlendi. Hidrofobik komonomerler (monobutil itakonat (MBuI), mono oktil itakonat (MOcI) ve mono setil itakonat (MCeI) ile iki farklı çapraz bağlayıcı BIS konsantrasyonunda NIPAAm hidrojenleri sentezlendi ve bunların mekanik dayanım deneyleri yapıldı. BIS kullanılarak sentezlenen NIPAAm hidrojenlerinin sıkıştırma modülleri ve çapraz bağ yoğunlukları, alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasına paralel olarak MCeI>MOcI>MBuI sıralamasına göre beklendiği şekilde artış gösterdi. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda ilaç salımında kullanılmak için çapraz bağlayıcı olarak BIS ve VTPDMS kullanılarak sentezlenen NIPAAm, NIPAAm/IA, NIPAAm/monoitakonat homopolimer ve kopolimer hidrojenleri seçildi. IA, DMI, MMI, MBuI, MOcI ve MCeI komonomerlerini kullanarak, AIBN ve KPS/TEMED redoks başlatıcı çifti eşliğinde 1,4-dioksan ve metanol/su çözücü karışımında toplam monomer konsantrasyonunu 0.7 mol/L sabit tutularak, NIPAAm in doğrusal kopolimer ve terpolimerleri serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlendi ve bu kopolimerlerin alt kritik çözelti sıcaklıkları incelendi.

Anahtar Kelimeler: Poli(NIPAAm) jelleri, NIPAAm/IA, LCST, poli(dimetilsiloksan), mekanik dayanım, sıkıştırma modülü, kontrollü ilaç salınımı.

*Yazışmaların yapılacağı yazar: Yalçın YILDIZ. Yalcin74@gmail.com; Tel: (532) 774 40 31.

Bu makale, birinci yazar tarafından İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Polimer Bilim ve Teknoloji Programı'nda tamamlanmış olan "Lineer ve çapraz bağlı NIPAAm-co-itakonik asit esterlerinin sentezi, karakterizasyonu ve çözelti özelliklerinin incelenmesi" adlı doktora tezinden hazırlanmıştır. Makale metni 10.07.2008 tarihinde dergiye ulaştırılmış, 23.09.2008 tarihinde basım kararı alınmıştır. Makale ile ilgili tartışmalar 31.03.2010 tarihine kadar dergiye gönderilmelidir.

Copolymers of linear and crosslinked N-isopropylacrylamide/Monoitaconates

Extended abstract

Poly(N-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm) has become the most popular member of a class of polymers that exhibits inverse solubility in aqueous solutions. This property is contrary to the solution behavior of most polymers in organic solvents under atmospheric pressure near room temperature. Its macromolecular transition from a hydrophilic to a hydrophobic structure occurs at a temperature which is known as the Lower Critical Solution Temperature (LCST). This temperature, being a function of the micro-structure of the polymer chains lies between 30°C and 35°C. PNIPAAm has been used in many forms including single chains, macroscopic gels, micro gels, latexes, thin films, membranes, coatings and fibers. Moreover, wide ranges of disciplines have examined PNIPAAm, encompassing chemistry, physics, rheology, biology and photography. PNIPAAm has been synthesized by a variety of techniques. Free radical initiation in organic solvents and aqueous media is only one of these experimental methods. Various initiators and solvents such as potassium persulfate (KPS), Ammonium persulfate (APS), azobis(isobutyronitrile) (AIBN), benzoylperoxide, laurylperoxide and water, methanol, benzene, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran (THF), respectively, have been used in free radical polymerization produced in organic solvents and in aqueous media. Redox polymerization of NIPAAm typically uses APS or KPS as the initiator and either N,N,N',N' tetramethylethylenediamine (TEMED) as the accelerator.

In this study, taking into account the above literature results, we have attempted to investigate the effect of initiator type and concentration, hydrophobic and ionizable comonomers, and synthesis-solvent composition on the swelling behaviour of NIPAAm gels. For this purpose, NIPAAm gels, initiated with two different initiator concentrations, in water, and NIPAAm/DMI (dimethyl itaconate) and NIPAAm/IA and NIPAAm/monoesters of IA copolymer gels in water/methanol mixtures and 1,4-dioxane were synthesized and their volume phase transitions were examined. Conventional swelling theory is used to characterize the interactions between the polymer and solvent molecules.

Monoitaconates containing methyl, butyl, octyl and cetyl groups were synthesized. The copolymers containing these monoitaconates, IA and DMI were

obtained by free-radical solution polymerization of NIPAAm.

Hydrogels composed of NIPAAm, BIS, vinyl terminated poly(dimethyl siloxane) (VTPDMS) (commercial product) and IA as hydrophobic monomer, hydrophilic crosslinker, hydrophobic crosslinker and weakly ionizable comonomer, respectively, were prepared to investigate the effect of hydrophobic component, i.e., VTPDMS on the compression moduli of the samples attained equilibrium swollen state in distilled-deionized water at 25°C. For the NIPAAm/monoitaconate copolymer hydrogels crosslinked with BIS, the effects of hydrophobic component i.e., monobutyl itaconate (MBuI), monoethyl itaconate (MOcI) and monocetyl itaconate (MCeI) on the compression moduli of the samples attained equilibrium swollen state in distilled-deionized water at 25°C were investigated. Compression moduli and crosslinking densities of NIPAAm hydrogels containing 2.50 and 5.0 mole % of monoesters of IA in the feed and crosslinked with BIS increased with alkyl chain length in the order of MCeI > MOcI > MBuI.

Theophylline was used as a drug for controlled-release of PNIPAAm, NIPAAm/IA and NIPAAm/monoitaconate copolymer hydrogels crosslinked with BIS and VTPDMS. PNIPAAm hydrogel crosslinked with VTPDMS has the lowest drug release capacity because of the unressemble structures to each other. The presence of hydrophilic and ionizable IA molecules in the structures of NIPAAm hydrogels increases the release capacities and rates of hydrogels crosslinked with BIS or VTPDMS because repulsive forces between the –COO groups controls the shrinking rate at 37°C and so the drug molecules do not trap in the polymeric network.

PNIPAAm, poly(dimethyl itaconate) (PDMI) and, copolymers of NIPAAm with IA, DMI, MMI, MBuI, MOcI and MCeI were obtained by free radical solution polymerization using AIBN and KPS/TEMED redox pair, as initiator, in 1,4-Dioxane and in MeOH/DDW with a total monomer concentration of 0.7 mol/L. The sensitivity of NIPAAm copolymers to change in pH and temperature suggest that they could be useful in biotechnology and drug delivery applications where small changes in pH and temperature.

Keywords: *poly(NIPAAm) gels, poly(NIPAAm-co-IA), LCST, Poly(dimethylsiloxane), mechanical strength, compression module, drug delivery systems.*

Giriş

Son yıllarda, sıcaklık, çözücü bileşimi, pH, elektrik alan ve UV ışığı gibi dış etkenlere karşılık sentetik ve doğal polimerlerden yapılmış jellerin hacim faz geçişleri önem kazanmıştır (Tanaka, 1978). Düşük sıcaklıkta şişen, yüksek sıcaklıkta büzülen jeller, ısıya duyarlı veya ısıyla büzülen jeller olarak adlandırılmaktadır. Sıcaklık duyarlı faz geçişine sahip NIPAAm jelleri, kontrollü ilaç salınımı, ayırma prosesleri, yapay kaslar ve sensörler gibi birçok uygulama alanında önem kazanmıştır (De Rossi vd., 1991).

Bilindiği gibi, reaksiyon sıcaklığı, polimerizasyon süresi, başlatıcı tipi ve konsantrasyonu, monomer saflığı ve konsantrasyonu ve reaksiyon ortamındaki çözülmüş oksijen, akrilamid (AAm) ve NIPAAm jellerinin özelliklerini önemli derecede etkilemektedir (Gehrke 1993; Kabra vd., 1992). Polimerlerin geçiş sıcaklığında veya üzerinde, sıcaklığa bağlı olarak hızla şişen veya büzülen sıcaklık duyarlı jeller sentezlenebilmektedir. 32°C civarında alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) ve ekzotermik polimerizasyon reaksiyonu sonucu heterojen, opak ve yarı saydam jeller elde edilebilmektedir.

Hidrofobik etkileşimler NIPAAm jellerinin sudaki faz geçişlerinde önemli rol oynamaktadır (Prange vd., 1989; Inomata vd., 1990; Otake vd., 1990). İyonik olmayan NIPAAm ve diğer N-alkilakrilamid jellerinin şişme dengeleri, su molekülleri ve polimer ağ yapısı arasındaki etkileşimin sonucu, karışımın serbest enerjisi ve jelin elastikliğinden etkilenmektedir. Bu nedenle jelin ağ yapısı ve çözücü gibi çevresel ve sentez koşulları veya jelin hidrofobik yapısındaki değişiklikler jelin şişme davranışında değişimlere neden olmaktadır. Bunlara ek olarak monomer saflığı da sentezlenen jelin özelliklerinde önemli rol oynamaktadır, çünkü küçük miktarlarda hidrofilik, hidrofobik ve iyonik monomerlerin bile NIPAAm monomeri ile kopolimerizasyonunda geçiş tipi ve sıcaklığında değişimler olmaktadır (Hirotso vd., 1987).

Hidrofobik polimer zincirleri ile ters sıcaklık duyarlı hidrojeller yapılmakta ve bunlar seçici

membranlar, enzim aktivitelerinin kontrolü ve kontrollü ilaç salınımı gibi birçok biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. PNIPAAm vucut sıcaklığına yakın düşük LCST değerine sahip olduğu için bu alanlarda en yaygın olarak kullanılan polimer sistemidir (Hoffman, 1991; Hoffman vd., 1986; Zhang vd., 2002)

Çapraz bağlayıcı olarak hidrofilik dört fonksiyonlu BIS ve sekiz fonksiyonlu glioksal bis (diallil asetal) (GLY) kullanılarak elde edilen NIPAAm hidrojelleri şişmiş denge hallerinde düşük mekanik dayanıma sahiptir (Xue vd., 2001). Yüksek şişme dengesi ve yüksek mekanik dayanımın her ikisinde bir arada olduğu hidrojeller endüstriyel ve biyomedikal uygulamalar için çok önemlidir. Mekanik özelliklerin iyileştirilmesi için, hidrofobik olarak modifiye edilmiş kopolimerler, nanokompozit jeller ve hidrofobik komponentlerle birleştirilmiş çift ağ yapılar bu tür uygulamalarda kullanılan örneklerdir (Gutowska vd., 1994; Muniz vd., 2001; Tanaka vd., 2005; Dong vd., 1990; Erbil vd., 2004).

Farmakolojik olarak aktif birçok bileşim kontrollü ilaç salım sistemlerinde amfibilik veya hidrofobik moleküller olarak kullanılmaktadır (Tiera vd., 2005). Hidrofobik ve hidrofilik yapının her ikisinde de içeren ve/veya zayıf asidik monomerler içeren polimerlerin sentezi ile alternatif amfibilik sistemler elde edilmektedir. Akrilik asit (AA), metakrilik asit (MMA) ve itakonik asit (IA) gibi yaygın olarak kullanılan karboksilik asit monomerlerinin NIPAAm ile kopolimerizasyonu sonucu sıcaklık ve pH'a duyarlılık özelliklerinin her ikisinde de içeren jeller elde edilmektedir (Yin vd., 2006). İtakonik asit iki karboksil grubuna sahiptir bu da itakonik asitten iki adet ester grubu meydana gelebileceği anlamına gelmektedir. Bu ester gruplarından birinin hidrofobik veya hidrofilik gruplarla değiştirilerek sulu çözeltilerde sıcaklık ve pH değişikliklerine cevap verebilen homopolimer ve kopolimerler elde edilebilmektedir.

Bu çalışmada, NIPAAm, NIPAAm/IA, NIPAAm/DMI, NIPAAm/monoitakonat hidrojellerinin hidrofilik ve hidrofobik çapraz bağla-

yıcılar kullanılarak sentezlendi, şişme davranışları ve mekanik özellikleri incelenmiştir. NIPAAm, NIPAAm/IA, NIPAAm/DMI, NIPAAm/monoitakonat doğrusal kopolimerlerin sentezlenmiş ve çözelti özellikleri incelenmiştir. Mekanik dayanım ve çözelti özellikleri, hidrofilik ve hidrofobik bileşen veya Monomerler ile iyileştirilmiş NIPAAm hidrojenleri kontrollü ilaç salım sisteminde kullanıldı.

Deneysel kısım

Malzemeler

NIPAAm monomeri (Aldrich Chemical Co.), N,N,N',N'-Tetrametil etilen diamin (TEMED), N,N'-metilen bis(akrilamid) (BIS), potasyum persulfat (KPS) (Merck A.G.), DMI, IA (Fluka-A.G), vinil sonlu polidimetilsiloksan (VTPDMS); Tegomer V-Si 2250 ($n \sim 20$, $5 < m < 10$), Tegomer V-Si 2150 ($n \sim 10$, $5 < m < 10$) (Goldschmidt), metil alkol, oktil alkol, setil alkol (Merck A.G) ve butil alkol (Fluka A.G) hiçbir ön işlem uygulanmadan kullanılmıştır. KPS / TEMED redox çifti başlatıcı olarak, BIS hidrofilik çapraz bağlayıcı, VTPDMS hidrofobik makro çapraz bağlayıcı, DMI, IA ve itakonik asit monoesterleri sırasıyla hidrofilik, hidrofobik ve hidrofilik/hidrofobik komonomer olarak kullanılmıştır.

Hidrojenlerin sentezi

Hidrojenler, NIPAAm'in hidrofilik ve hidrofobik komonomerler varlığında, hidrofilik veya hidrofobik çapraz bağlayıcılar kullanılarak serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile sentezlendi. Dört farklı bileşimde hidrojel sentezi yapılmıştır; (1) BIS ile çapraz bağlanmış NIPAAm homopolimer hidrojenleri, (2) hidrofobik çapraz bağlayıcı (VTPDMS) içeren hidrojenler, (3) DMI içeren hidrojenler, (4) IA (iyonlaşabilen komonomer) içeren hidrojenler.

(1) NIPAAm (0.7 mol/L ve 2.0 mol/L), BIS (2.5×10^{-2} mol/L) ve TEMED (1.4×10^{-2} mol/L) 3 mL destile-deiyonize su (DDW) veya metanolde çözündü, ayrı bir kaptaki KPS (1.5×10^{-2} mol/L) 2 mL DDW içinde çözündü ve sonra bu iki karışım birbiri ile karıştırıldı. Karışım, iç çapları 3.6 mm ve 10.0 mm olan kapiler tüpler içine aktarıldı ve bu tüplerde büyük test tüplerinin içine

kondu. Tüpün içinden 10 dakika süreyle azot geçirildikten sonra 25°C 'ye ayarlı termostatlı su banyosunda reaksiyon 3 gün süreyle devam etti.

(2) NIPAAm (2.0 mol/L), VTPDMS (1.25×10^{-2} mol/L, 2.50×10^{-2} mol/L), AIBN (5.8×10^{-3} mol/L) 5mL 1,4-dioksan içinde çözündü. Polimerizasyon karışımı ~ 10 mm iç çapında kapiler tüpler içine kondu bu tüplerde test tüplerinin içine kondu ve kauçuk kapaklarla kapatıldıktan sonra içinden 10 dakika azot geçirildikten sonra 60°C 'de reaksiyon gerçekleştirildi.

(3) NIPAAm (0.7 mol/L), DMI (%1.0), BIS (2.5×10^{-2} mol/L) ve TEMED (1.4×10^{-2} mol/L) 3 mL metanolde çözündü, ayrı bir kaptaki KPS (1.5×10^{-2} mol/L) 2 mL DDW içinde çözündü ve sonra bu iki karışım birbiri ile karıştırıldı. Karışım, iç çapları 3.6 mm ve 10.0 mm olan kapiler tüpler içine aktarıldı ve bu tüplerde büyük test tüplerinin içine kondu. Tüpün içinden 10 dakika süreyle azot geçirildikten sonra 25°C 'ye ayarlı termostatlı su banyosunda reaksiyon 3 gün süreyle devam etti.

(4) (1), (2) ve (3). maddelerde anlatılan yöntemlerin aynısı kullanılarak değişik yüzdelerde hidrofilik ve hidrofobik komonomerler (IA ve IA monoesterleri) içeren NIPAAm/IA, NIPAAm/monoester hidrojenleri hazırlandı.

Reaksiyon sonunda tüpler kırılarak elde edilen hidrojenler, doğrusal polimer zincirlerinden saflaştırma amacı ile DDW veya 1,4-dioksan içine kondu ve 3 günde bir suları değiştirilerek saflaştırılmaları sağlandı.

Hacim şişme oranları

Hidrojel örneklerinin çap ölçümleri sırasında çift cidarlı hücre ve kontak termometreli daldırılabilir termostat içeren bir sabit sıcaklık banyosu kullanıldı. Dijital kumpas kullanılarak hidrojel çapları ölçüldü. Her örnek için 25°C ile 60°C arasında en az iki kez çap ölçümü gerçekleştirilerek ortalaması alındı.

Hacim şişme oranları ve polimer hacim kesirleri aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplandı.

$$\frac{1}{\nu_{2s}} = 1 + \left[\frac{w_1 \rho_2}{w_2 \rho_1} \right] \quad (1)$$

$$\frac{1}{\nu_{2r}} = 1 + \left[\frac{w_1 \rho_2}{w_2 \rho_1} \right] \quad (2)$$

w_2 ve w_1 sırasıyla hidrojel örneğinin kuru tartımını ve şişme prosesi sırasında absorblanan çözücü miktarını, ρ_1 ve ρ_2 şişme deneyleri sırasında kullanılan çözücünün yoğunluğunu ve kuru hidrojin yoğunluğunu ifade etmektedir.

Hidrojellerin hacimsel bileşimleri gravimetrik ölçümler kullanılarak hesaplanmıştır. Jellerin şişmeleri izotropik kabul edilir ve 1. eşitliğin 2. eşitliğe bölünmesiyle elde edilir.

$$\frac{V_s}{V_r} = \frac{\nu_{2r}}{\nu_{2s}} = \left(\frac{d}{d_0} \right)^3 \quad (3)$$

V_s ve V_r hidrojel örneklerinin şişme dengesinden sonraki ve önceki hacimlerini, d ve d_0 hidrojellerin dengedeki ve başlangıçtaki orjinal çaplarını ifade etmektedir.

Hidrojellerin karakterizasyonu

Silindirik hidrojel örnekleri 1.0 cm yüksekliğinde kesildi. Sıkıştırma ölçümlerinden önce jel örneklerinin 25°C DDW içinde şişme denge değerine ulaşması sağlandı. Hounsfield H5K-S model gerilme test makinesi kullanılarak, her ayrı tip hidrojel örneklerinin tek eksenli sıkıştırma deneyleri için kafa hızı 1.0 cm/sn ve yük kapasiteside 5N olarak ayarlandı ve ölçümler yapıldı. Her bir ağ yapı için sıkıştırma modülleri, aşağıdaki eşitlik kullanılarak sıkıştırma modülü biçim değiştirme (stress-strain) eğrisinin lineer kısmının eğimi alınarak hesaplandı:

$$\tau = \frac{F}{A_0} = G(\lambda - \lambda^{-2}) \quad (4)$$

τ ; örneğin birim alanına uygulanan kuvveti, λ ; biçim değiştirme, G ; sıkıştırma modülünü ifade etmektedir. Etkin çapraz bağ yoğunluğu (ν_e), sı-

kıştırma modülü kullanılarak aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplandı (Muniz vd., 2001; Tanaka vd., 2005):

$$\nu_e = \frac{G}{(RT \nu_{2s}^{1/3} \nu_{2r}^{2/3})} \quad (5)$$

Burada ν_{2s} ve ν_{2r} sırasıyla denge şişme değerine ulaşmış polimer hacim kesri ve sentezden hemen sonraki polimer hacim kesrini ifade etmektedir. ν_e , ν_{2r} , ν_{2s} ve ρ_2 değerleri kullanılarak polimer-çözücü etkileşim parametresi (χ) ve iki çapraz bağ noktası arasındaki molekül ağırlığı (M_c) aşağıdaki eşitlikler kullanılarak hesaplandı.

$$\chi = - \frac{\left[\ln(1 - \nu_{2s}) + \nu_{2s} + \nu_e V_1 \nu_{2r} \left\{ \left(\frac{\nu_{2s}}{\nu_{2r}} \right)^{1/3} - \left(\frac{\nu_{2s}}{\nu_{2r}} \right) \left(\frac{1}{2} \right) \right\} \right]}{\nu_{2s}^2} \quad (6)$$

V_1 çözücünün molar hacmidir.

İlaç yükleme ve salım deneyleri

İlaç yükleme ve salım deneylerinde kullanılacak hidrojeller sabit tartıma gelinceye kadar oda sıcaklığında vakumda kurutuldu. Kurutulan örnekler ağırlıkça % 0.1 ve % 0.3 ilaç konsantrasyonunda pH 7.5 fosfat tamponda (0.1N NaCl içeren) hazırlanan çözeltilerde 4 gün süreyle bekletilerek ilacın hidrojel içine yüklenmesi tamamlandı. İlaç yüklenmiş hidrojeller tekrar sabit tartıma gelinceye kadar oda sıcaklığında vakumda kurutuldu. İlaç yüklü hidrojellerin salım deneyleri 37°C fosfat tampon içinde yapıldı. Shimadzu UV-160 A model UV spektrofotometresi kullanılarak salım sırasındaki absorbans değişimleri ölçüldü ve absorbans zaman grafikleri çizilerek salım deneyleri takip edildi.

İtakonik asit monoesterlerinin sentezi ve karakterizasyonu

Bu çalışma için metil (M), butil (Bu), oktil (Oc) ve setil (Ce) itakonatlar seçilmiştir. Bu hidrofilik/hidrofobik (amfilik) komonomerler itakonik asit ile ilgili alkollerin asetil klorür katalizörü kullanılarak hafif asidik koşullarda esterifikasyon reaksiyonu ile sentezlenmiştir (Baker vd., 1952). Elde edilen monoesterler FT-IR spektrofotometresi ve potansiyometrik ve

konduktometrik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir.

Kopolimerin sentezi

NIPAAm, Poli(dimetil itakonot) (PDMI) ve IA, DMI, MMI, MBuI, MOCl ve MCeI kullanılarak, AIBN ve KPS/TEMED redox çifti başlatıcı eşliğinde 1,4-dioksan ve metanol/su çözücü karışımında toplam monomer konsantrasyonu 0.7 mol/L sabit tutularak NIPAAm in serbest radikal çözelti polimerizasyonu ile kopolimerleri sentezlenmiştir.

VTPDMS ile çapraz bağlı NIPAAm hidrojelleri ve sıkıştırma elastik modüllerinin incelenmesi

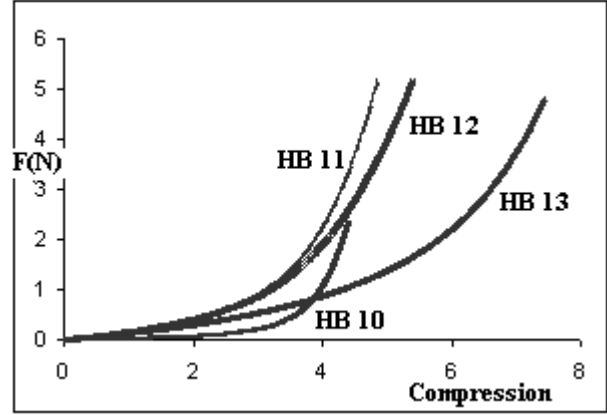
Çalışmanın bu kısmında, NIPAAm, BIS, VTPDMS, IA ve hidrofobik komonomerler (itakononik asit monoesterleri) kullanılarak sentezlenen jellerin 25°C şişme dengesindeki sıkıştırma modülleri üzerine hidrofobik bileşenlerin etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Hidrojellerin yapısını karakterize edebilmek için kullanılan parametrelerden, etkin çapraz bağ yoğunluğu ν_e , iki çapraz bağ noktası arasındaki ortalama molekül ağırlığı M_c ve polimer-su etkileşim parametresi χ , şişme ve sıkıştırma ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Sıkıştırma periyodu 1 dakikadan az olduğu için test sırasında herhangi bir su kaybı ve sıcaklık değişimi gözlenmemiştir. Tablo 1'de tanımlanan örneklerin 25°C'de ölçülen kuvvet-sıkıştırma grafiği Şekil 1 ve Şekil 2'de verilmiştir.

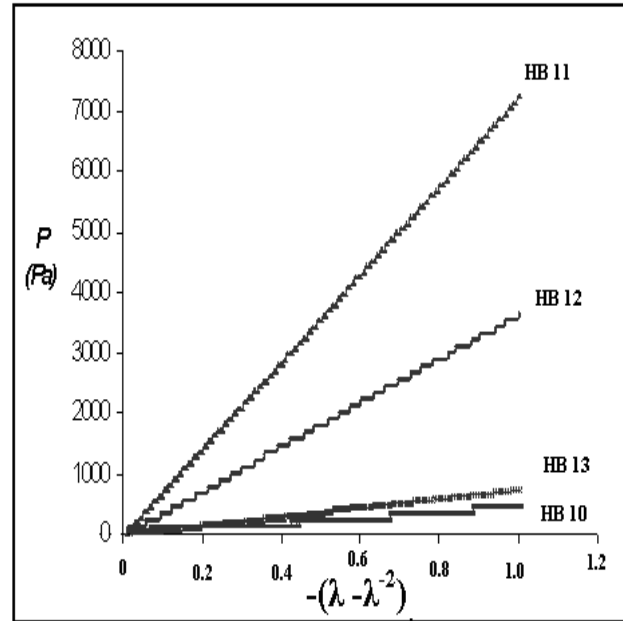
Force (N) veya yük tek eksenli sıkıştırma (mm) deneylerinin orjinal eğrisinden elde edilir. F(N)-sıkıştırma modülü eğrilerinin doğrusal kısımları kullanılarak bütün örnekler için basınç (Pa)-doğrusal biçim değiştirme faktörü $(-\lambda-\lambda^2)$ grafikleri çizilmiştir. Tablo 1'den görüldüğü gibi VTPDMS ile çapraz bağlı NIPAAm jellerinin BIS ile çapraz bağlı olanlara göre sıkıştırma dayanımları daha fazladır.

Nötral NIPAAm hidrojellerinin yapısının, molekül ağırlığınının, çapraz bağlayıcı ve monomer konsantrasyonunun, mekanik özellikler ve şişme özellikleri üzerine etkilerini anla-

yabilmek için polimer-çözücü sistemleri için tanımlanan ν_{2r} , ν_{2m} , ν_e , χ ve M_c parametreleri kullanılır.



Şekil 1. HB10 – HB13 örnekleri için ölçülen kuvvetin F (N) sıkıştırma (mm) ya göre değişimi grafiği



Şekil 2. HB10 – HB13 örnekleri için Basınç' a (Pa) karşı $(-\lambda-\lambda^2)$ grafiği

Hidrofilik ve hidrofobik monomerler ile çapraz bağlanmış NIPAAm hidrojellerinin sentez koşulları, şişme ve mekanik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'den de görüldüğü gibi BIS ile çapraz bağlı NIPAAm jellerinde elde edilen etkin çapraz bağ yoğunluğu ve çapraz bağlanma etkinliği değerleri VTPDMS ile çapraz bağlı olan örneklerden daha düşüktür. Bu örneklerin

sıkıştırma modülleri BIS li örnekler göre yaklaşık 7 kat daha fazladır. Her iki bileşende serbest radikal çözelti kopolimerizasyonu ile hidrojel yapısına kovalent olarak bağlanmaktadır. BIS ile çapraz bağlı hidrojellerde beklendiği gibi monomer ve çapraz bağlayıcı içeriğinin artışı ile şişme azalmakta ve sıkıştırma modülü artmaktadır. Bununla birlikte VTPDMS içeren NIPAAm jellerinin etkin çapraz bağ yoğunluğu yaklaşık 7 kat daha fazladır. VTPDMS çapraz bağlı jellerin yüksek çapraz bağ etkinliğine sahip olmasının nedeni siloksan zincirindeki metil grupları arasındaki yüksek hidrofobik etkileşimlerdir.

Bununla birlikte VTPDMS in molekül ağırlığının artması ile birlikte v_{2s} ve χ değerinin beklendiği gibi artması, nötral NIPAAm hidrojel-

nin hidrofobluğunun da uzun siloksan zincirleri ile birlikte arttığını göstermiştir. VTPDMS ile çapraz bağlı, komonomer olarak IA içeren iyonik NIPAAm hidrojelleri (örnek HB3-HB6 Tegomer V-Si 2250 ile HB7-HB9 Tegomer V-Si 2150 ile çapraz bağlı) nötral NIPAAm hidrojellerine (HB1 ve HB2, sırası ile Tegomer V-Si 2250 ve Tegomer V-Si 2150 ile çapraz bağlı) göre yüksek şişme oranı ve dolayısıyla düşük sıkıştırma modülü göstermiştir. Hidrofobik makromer ile çapraz bağlı nötral ve iyonik NIPAAm jellerinin mekanik davranışları hidrofilik monomer ile çapraz bağlı olanlarla benzerlik göstermektedir.

Nötral NIPAAm/BIS çapraz bağlı örnekler karşılık, makro çapraz bağlayıcı VTPDMS içeren NIPAAm hidrojellerinde Tegomer molekül-

Tablo 1. İki farklı çapraz bağlayıcı ile hazırlanan NIPAAm hidrojellerinin 25°C şişme dengesinde, polimerizasyon koşulları, polimer hacim kesirleri (v_{2r} , v_{2s}), sıkıştırma modülü (G) ve polimer-su etkileşim parametresi (χ)

Örnek no.	Çapraz bağlayıcı ($\times 10^{-2}$ mol/L)	Komonomer (mole %)	v_{2s}	v_{2r}	G (Pa)	v_e (molm ⁻³)	C.E	χ	Mc (kg/mol)
HB10	BIS, 1.25	-	0.0221	0.0818	101	0.77	0.06	0.506	1429
HB11	BIS, 2.50	-	0.0361	0.0716	422	2.99	0.12	0.511	368
HB12	BIS, 2.50	-	0.0646	0.1729	7132	23.12	0.92	0.513	47.6
HB13	BIS, 1.25	-	0.0487	0.3102	3558	8.57	0.69	0.508	128.4
HP1*	BIS, 1.25	-	0.0289	0.2532	755	2.48	0.19	0.504	444.3
HP2*	VTPDMS, 1.25	-	0.1935	0.2158	40115	77.77	6.22	0.571	14.1
HP3 [■]	VTPDMS, 1.25	IA, 1.00	0.1385	0.2257	20946	44.05	3.52	-	24.9
HP4 [■]	VTPDMS, 1.25	IA, 2.50	0.1198	0.2686	10896	21.41	1.71	-	51.4
HP5*	VTPDMS, 1.25	IA, 7.50	0.0904	0.3761	7482	12.90	1.03	-	85.3
HP6*	VTPDMS, 2.50	IA, 7.50	0.2516	0.2068	65274	119.29	4.77	-	9.2
HP7 [■]	VTPDMS, 1.25	IA, 1.00	0.0659	0.2794	3969	9.27	0.74	-	118.7
HP8 [■]	VTPDMS, 1.25	IA, 2.50	0.0456	0.3895	1523	3.22	0.26	-	341.6
HP9 [■]	VTPDMS, 1.25	IA, 7.50	0.0108	0.3729	206	0.73	0.06	-	1517.2

C.E = Çapraz bağ etkinliği, *Tegomer V-Si 2250; M.W = 2000 g mol⁻¹

[■]Tegomer V-Si 2150; M.W = 1000 g mol⁻¹

leri arasındaki hidrofobik etkileşimler hidrojel yapısı içinde kovalent olarak etkileşmekte ve sonucunda yüksek sıkıştırma modülü ve çapraz bağ etkinliği olmaktadır. Tegomer V-Si 2250 ve Tegomer V-Si 2150 ile sentezlenen hidrojellerin her ikisinde de IA içeriğinin artması ile birlikte çapraz bağ etkinliğine bağlı olarak hidrojellerin sıkıştırma modülleri keskin bir şekilde azalmaktadır.

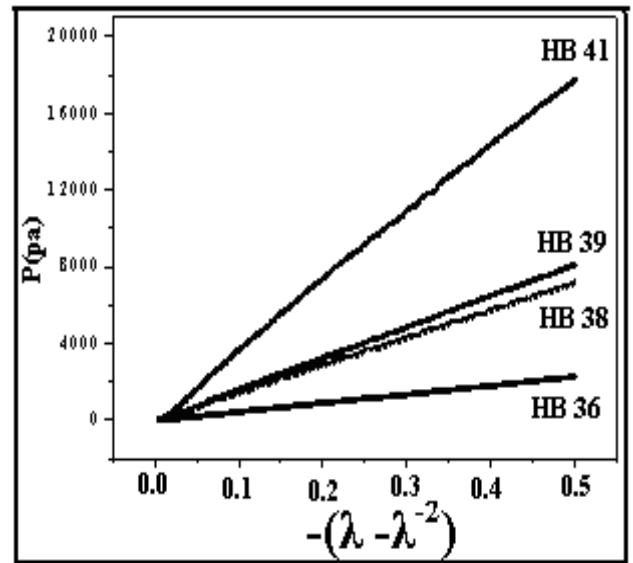
Sonuç olarak çalışmanın bu kısmında, hidrofobik makrobağlayıcı olan VTPDMS in nötral ve iyonik NIPAAm jellerinin polimer hacim kesri (v_{2s}), etkin çapraz bağlayıcı yoğunluğu (v_e), polimer-çözücü etkileşim parametresi (χ) ve iki çapraz bağ noktası arasındaki ortalama molekül ağırlığı (M_c) gibi fiziksel parametreler belirlenmiş ve diğer çapraz bağlı nötral ve iyonik NIPAAm hidrojellerinin fiziksel parametreleri ile karşılaştırılması yapılmıştır. VTPDMS ile çapraz bağlı NIPAAm jellerinin sıkıştırma modüllerinin, yaygın olarak kullanılan dört fonksiyonlu BIS ile 1,4-dioksan da sentezlenmiş jellere oranla 50 kat daha fazla olduğu görüldü. Tegomer V-Si 2250'nin molekül yapısının yarısı kadar dimetilsiloksan birimlerine sahip Tegomer V-Si 2150 ile çapraz bağlı nötral NIPAAm jellerinin düşük mekanik özelliklere sahip olması ikincil kuvvetlerin fiziksel çapraz bağlanma derecesini artırmakta ne kadar etkili olduğunu desteklemektedir.

Tegomer V-Si 2250 ve Tegomer V-Si 2150 nin her ikisi ile de sentezlenmiş iyonik NIPAAm jellerinin sıkıştırma modülleri IA içeriğinin artmasıyla keskin bir şekilde azalmaktadır. IA birimlerindeki iyonlaşabilen karboksil grupları arasındaki elektrostatik itici kuvvetleri, VTPDMS zincirlerindeki dimetilsiloksan birimlerinden kaynaklanan moleküllerarası hidrofobik etkileşimlerin artmasıyla yok olmaktadır.

Bu çalışmada hidrofobik makro çapraz bağlayıcı ve hidrofilik komonomer bileşenlerinin uygun bileşim oranı olarak örnek HP3; VTPDMS 2250 (1.25×10^{-2} mol/L)/IA (% 1.0 mol) ve örnek HP6; VTPDMS 2250 (2.50×10^{-2} mol/L)/IA (% 7.50 mol) olarak belirlenmiştir. Bu jellerin absorpsiyon kapasiteleri ve bunların kontrollü ilaç salınım sistemlerinde kullanılmaları bir başka çalışma konusudur.

BIS ile çapraz bağlı NIPAAm/itakonik asit monoesteri hidrojelleri ve sıkıştırma elastik modüllerinin incelenmesi

Hidrofobik makro çapraz bağlayıcı kullanarak sentezlenen NIPAAm hidrojellerinde olumlu sonuçlar elde edilmiş ve ikinci bir bileşen olarak hidrofobik komonomerlerin etkilerini incelemek amacıyla, iki farklı konsantrasyonda (2.50×10^{-2} mol/L ve 3.75×10^{-2} mol/L) hidrofilik çapraz bağlayıcı BIS varlığında ve hidrofobik komonomer olarak itakonik asit monoesterleri (monobutil itakonat (MBuI), monooktil itakonat (MOcI) ve monosetil itakonat (MCeI)) iki farklı konsantrasyonda (% 2.5 mol ve % 5.0 mol) kullanılarak NIPAAm hidrojelleri sentezlendi ve sıkıştırma modülleri incelendi. Tablo 2'de sentezlenen hidrojellerin polimerizasyon koşulları, polimer hacim kesirleri (v_{2r} , v_{2s}), sıkıştırma modülü (G) ve polimer-su etkileşim parametresi (χ) verilmiştir. Örneklerin mekanik davranışları ve F(N)- sıkıştırma modülü eğrilerinin doğrusal kısımları kullanılarak elde edilen basınç (Pa)-doğrusal biçim değiştirme faktörü ($-(\lambda - \lambda^{-2})$) grafikleri çizilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. HB36, HB38, HB39 ve HB41 örnekleri için Basınç (Pa) vs. $-(\lambda - \lambda^{-2})$ grafiği

Tablo 2'de de açıkça görüldüğü gibi, % 2.5 ve % 5.0 mol itakonik asit monoesterleri içeren ve % 2.5×10^{-2} mol/L konsantrasyonda BIS kullanılarak sentezlenen NIPAAm hidrojellerinin sıkıştırma modülleri ve çapraz bağ yoğunlukları, alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasına paralel

olarak MCEI>MOCl>MBuI sıralamasına göre beklendiği şekilde artış göstermiştir. Tablo 2'de % 2.5 ve % 5.0 mol itakonik asit monoesterleri içeren ve % 3.75×10^{-2} mol/L konsantrasyonda BIS kullanılarak sentezlenen NIPAAm hidrojel-lerinin sıkıştırma modülleri ve çapraz bağ yoğunlukları, benzer şekilde alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasına paralel olarak MCEI>MOCl>MBuI sıralamasına göre beklendiği şekilde artış göstermiştir.

Çapraz bağlayıcı konsantrasyonu 2.50×10^{-2} mol/L den 3.75×10^{-2} mol/L çıkartıldığında sıkıştırma modülleri de yaklaşık iki katına çıkmıştır. % 5 mol MOCl içeren ve 3.75×10^{-2} mol/L BIS konsantrasyonunda hazırlanan NIPAAm hidrojelinin sıkıştırma modülü ve çapraz bağ yoğunluğu, 2.50×10^{-2} mol/L BIS konsantrasyonunda hazırlanan bütün hidrojellerinkinden çok yüksektir. Bu sonuç, hidrofobik oktil zincirle-

rinden dolayı (ikincil etkileşim) NIPAAm zincirleri arasındaki kovalent bağların (birincil etkileşim) ve hidrofobik etkileşimlerin, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu ve alkil zincirlerinin uzunluğunun uygun koşullarının sağlanmasına bağlı olduğunu göstermiştir.

Yapılan çalışmaların sonucunda, IA monoesterleri ile hidrofobluğu iyileştirilmiş NIPAAm kopolimer hidrojelleri sentezlenerek, yüksek etkin çapraz bağ yoğunluğu ve çapraz bağ verimliliği elde edilmiştir. Hidrojellerin en uygun şişme ve mekanik davranışa sahip olabilmeleri için itici ve çekici kuvvetlerin dengesinin iyi ayarlanması gerektiğini de bu sonuçlardan çıkarmaktayız. Bunun için malzemenin mekanik performansını arttırmak için, başlatıcı konsantrasyonu ve tipini, reaksiyon ortamını, hidrofobik bileşenin içeriğini ve tipini kontrol altında tutmalıyız.

Tablo 2. İki farklı çapraz bağlayıcı ve itakonik asit monoesterleri ile sentezlenen NIPAAm hidrojellerinin 25°C şişme dengesinde, polimerizasyon koşulları, polimer hacim kesirleri (v_{2r} , v_{2s}), sıkıştırma modülü (G) ve polimer-su etkileşim parametresi (χ)

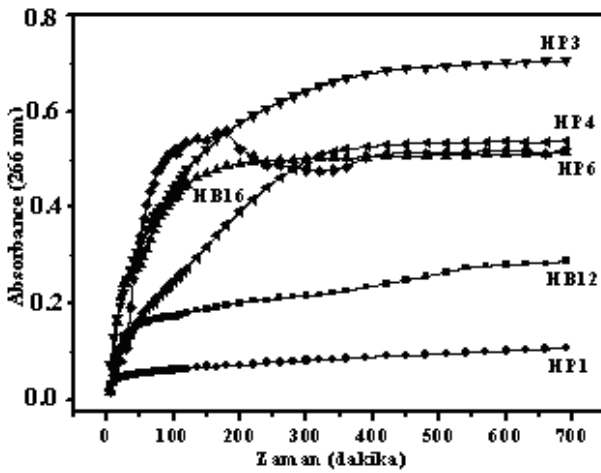
Örnek No	Komonomer (mol %)	v_{2r}	v_{2s}	G (Pa)	v_e (molm ⁻³)	C.E.	M_c (kg/mol)	χ
HB35 ^a	-	0.1704	0.0644	4694.3	15.43	0.62	71.29	0.52
HB36 ^a	MBuI, 2.50	0.1704	0.0305	4490.6	18.89	0.76	58.23	0.51
HB37 ^a	MBuI, 5.0	0.1704	0.0261	5292.5	23.44	0.94	46.93	0.39
HB38 ^a	MOCl, 2.50	0.1704	0.2337	14322	30.77	1.23	35.75	0.60
HB39 ^a	MOCl, 5.0	0.1704	0.4731	247923	422.08	16.88	2.61	0.75
HB40 ^a	MCEI, 2.50	0.1704	0.1279	16116	42.25	1.69	26.04	0.54
HB41 ^a	MCEI, 5.0	0.1704	0.1978	36012	81.89	3.28	14.43	0.58
HB42 ^b	-	0.1704	0.0802	11000	33.64	0.90	32.7	0.52
HB43 ^b	MBuI, 2.50	0.1704	0.0586	9280	31.47	0.84	34.95	0.51
HB44 ^b	MBuI, 5.0	0.1704	0.0460	9438	34.67	0.92	31.73	0.50
HB45 ^b	MOCl, 2.50	0.1704	0.2628	29286	60.53	1.61	18.17	0.61
HB46 ^b	MOCl, 5.0	0.1704	0.5314	548552	898.75	23.97	1.22	0.80
HB47 ^b	MCEI, 2.50	0.1704	0.1612	33582	81.56	2.17	13.49	0.56
HB48 ^b	MCEI, 5.0	0.1704	0.2138	36247	80.20	2.14	13.72	0.58

[NIPAAm]=2.0 mol/L, ^a [BIS]= 2.50×10^{-2} mol/L, ^b [BIS]= 3.75×10^{-2} mol/L [NIPAAm]=2.0 mol/L, ^a [BIS]= 2.50×10^{-2} mol/L, ^b [BIS]= 3.75×10^{-2} mol/L

Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda ilaç salımında kullanılmak için çapraz bağlayıcı olarak BIS ve VTPDMS kullanılarak sentezlenen NIPAAm homopolimer hidrojel­leri, çapraz bağ­layıcı olarak BIS ve VTPDMS ve komonomer olarak IA kullanılarak sentezlenen NIPAAm kopolimer hidrojel­leri ile çapraz bağ­layıcı olarak BIS ve komonomer olarak hidrofobik IA monoesterleri kullanılarak sentezlenen NIPAAm kopolimer hidrojel­leri seçilmiştir.

BIS ve VTPDMS ile çapraz bağlı NIPAAm hidrojel­lerinin ilaç salım deneyleri

Çapraz bağ­layıcı olarak BIS veya VTPDMS kullanılarak sentezlenen PNIPAAm, ve komonomer olarak IA ve itakonik monoesterleri kullanılarak sentezlenen NIPAAm kopolimer hidrojel­leri Tiyofilin'in 37°C'deki kontrollü salım deneylerinde kullanılmıştır. Şekil 4'te C=0.1 g/L Tiyofilin konsantrasyonundaki PNIPAAm ve NIPAAm/IA kopolimer hidrojel­lerinin pH 7.5 fosfat tampondaki kontrollü salım grafiği verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi hidrojel­lerin yükleme ve salım kapasiteleri ve mekanizmaları, ilaç konsantrasyonundan ve hidrojel bileşiminden etkilenmektedir.



Şekil 4. C=0.1 g/L konsantrasyonda Tiyofilin yüklemesi yapılan PNIPAAm ve NIPAAm/IA kopolimer hidrojel­lerinin pH=7.5 fosfat tampondaki salım sırasındaki zaman karşı absorbans değişim grafiği

VTPDMS ile çapraz bağlı PNIPAAm hidrojel­i diğerlerinden farklı bir yapıya ve en düşük ilaç

salım kapasitesine sahiptir. Tiyofilin suda çözü­nebilir bir ilaçtır ve hidrofilik bir yapıya sahip olduğu için hidrofobik dimetil siloksan grupları ile moleküller arası etkileşim yapmayı tercih etmez, bunun sonucu olarak da ilaç yükleme/salım kapasitesi düşüktür. VTPDMS ile çapraz bağlı PNIPAAm hidrojel­i diğerlerinden farklı bir yapıya ve en düşük ilaç salım kapasitesine sahiptir. Tiyofilin suda çözü­nebilir bir ilaçtır ve hidrofilik bir yapıya sahip olduğu için hidrofobik dimetil siloksan grupları ile moleküller arası etkileşim yapmayı tercih etmez, bunun sonucu olarak da ilaç yükleme/salım kapasitesi düşüktür.

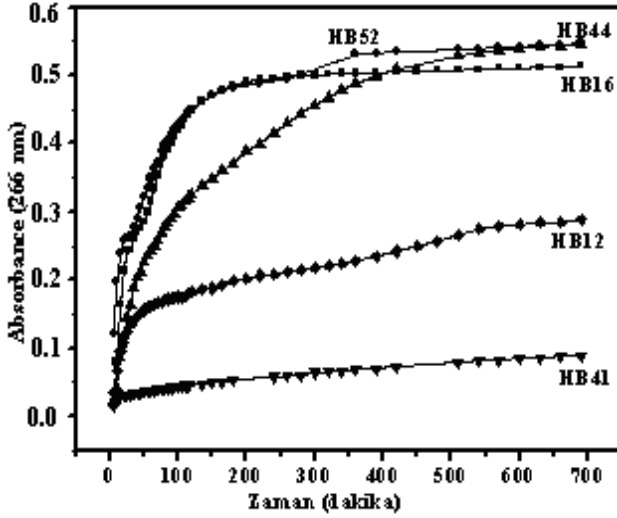
NIPAAm hidrojel­inin yapısında hidrofilik ve iyonlaşabilen IA molekülleri varlığında, BIS ve VTPDMS ile çapraz bağlı olan hidrojel­ler göre salım kapasitesi daha yüksektir. -COO⁻ grupları arasındaki itici kuvvetler 37°C' de büzülmeyi kontrol etmekte ve dolayısıyla ilaç moleküllerinin polimerik ağ yapı içinde hapsolmasını engellemektedir.

Şekil 5'te C=0.1 g/L Tiyofilin konsantrasyonundaki PNIPAAm, NIPAAm/IA, NIPAAm/MBuI, NIPAAm/MOCl ve NIPAAm/MCEI kopolimer hidrojel­lerinin pH 7.5 fosfat tampondaki salım grafiği verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi, hidrojel­lerin yükleme ve salım kapasiteleri ve mekanizmaları ilaç konsantrasyonundan ve hidrojel bileşiminden etkilenmektedir. Çapraz bağ­layıcı BIS kullanılarak sentezlenen NIPAAm/MCEI kopolimer hidrojel­i en düşük salım kapasitesine sahiptir. Tiyofilin hidrofilik bir yapıya sahip olduğu için MCEI gibi hidrofobik ve uzun alkil zincirleri ile moleküller arası etkileşimi tercih etmeyecektir ve dolayısıyla ilaç yükleme/salım kapasitesi düşük çıkmıştır.

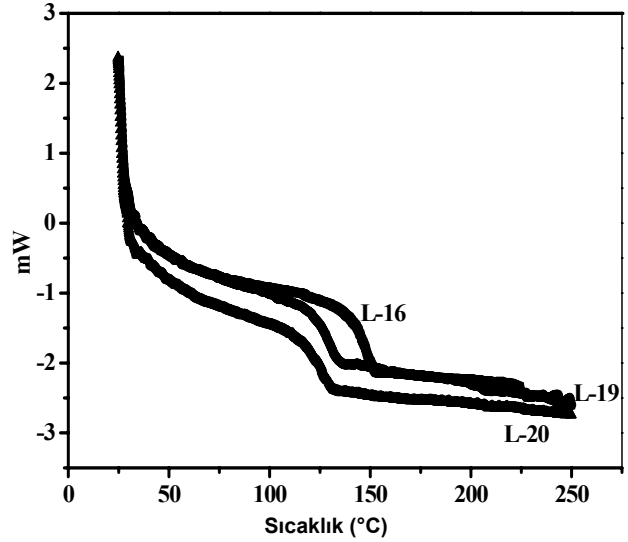
Doğrusal NIPAAm/IA ve NIPAAm/itakonik asit monoester kopolimerleri

NIPAAm, Poli(dimetil itakonat) (PDMI) ve IA, DMI, MMI, MBuI, MOCl ve MCEI kullanılarak, AIBN ve KPS/TEMED redox çifti başlatıcı eş­liğinde 1,4-dioksan ve metanol/su çözücü karışımında toplam monomer konsantrasyonu 0.7 mol/L sabit tutularak NIPAAm in serbest radikal çözeltili polimerizasyonu ile doğrusal kopolimer

meri sentezlenmiştir. NIPAAm/DMI, NIPAAm/IA, NIPAAm/MMI ve NIPAAm/MBuI kopolimerlerinin sentez koşulları ve camsı geçiş sıcaklıkları Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 5. $C=0,1$ g/L konsantrasyonda Tiyoofilin yüklemesi yapılan PNIPAAm, NIPAAm/IA, NIPAAm/MBuI, NIPAAm/MOCl ve NIPAAm/MCl kopolimer hidrojellerinin pH=7.5 fosfat tamponundaki salım sırasındaki zaman karşı absorbans değişimi grafiği



Şekil 6. %5 komonomer içeren NIPAAm/IA (L-16), NIPAAm/MOCl (L-19), NIPAAm/MCl (L-20) kopolimerlerin DSC termogramları

Tablo 3 ve Şekil 6'dan görüldüğü üzere, kopolimerlerdeki monoesterlerin alkil gruplarının zincir uzunluğu ile mono ve diesterlerin içeriği arttıkça Tg değeri azalmaktadır.

NIPAAm/IA ve NIPAAm/MMI kopolimerlerinde karboksil gruplarının hidrojen bağı oluştur-

Tablo 3. PNIPAAm, PDMI ve NIPAAm/IA monoesterlerinin kopolimerlerinin sentez koşulları, GPC ve DSC sonuçları

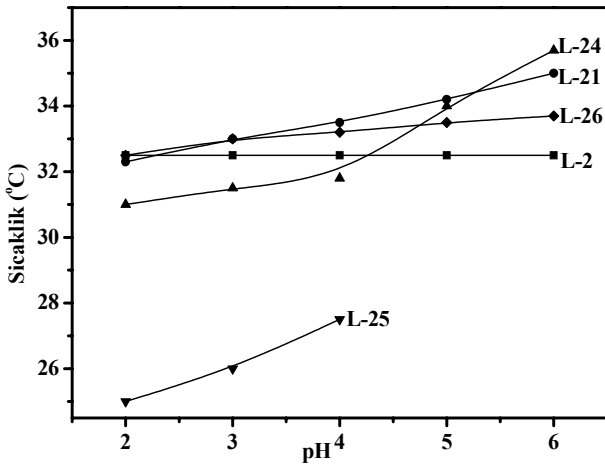
Örnek	Polimer	Çözücü tipi	Tg (°C)	$M_n \times 10^{-3}$ (g/mol)	$M_w \times 10^{-3}$ (g/mol)	M_w / M_n
L-1	PNIPAAm	M/W	139.0	90.3	314.0	3.47
L-2	PNIPAAm	D	137.2	33.4	122.0	3.64
L-3*	IA / NIPAAm	M/W	153	-	-	-
L-4*	IA / NIPAAm	D	158.2	111.0	138.0	1.24
L-5*	MMI / NIPAAm	M/W	148.0	7.54	14.2	1.88
L-6*	MMI / NIPAAm	D	150.0	3.27	6.81	2.09
L-7*	DMI / NIPAAm	M/W	128.5	53.4	221.0	4.14
L-8*	DMI / NIPAAm	D	130,0	31.3	101.0	3.22
L-9	PDMI	M/W	50.0	25.5	3.89	1.52
L-10	PDMI	D	32.0	27.2	4.26	1.56
L-11*	MBuI / NIPAAm	M/W	135.5	14.6	24.4	1.67
L-12*	MBuI / NIPAAm	D	141.0	89.9	32.5	3.62

* Mol Fraksiyonu % 10 mol,[NIPAAm]=0.7 mol/L, **D**: 1,4-Dioxane, T=60°C, başlatıcı: AIBN, **M/W**: metanol/distile-deiyonize su (60/40 v/v %), T=25°C ve başlatıcı: KPS/TEMED redox çifti

ması ile T_g artarken, MBuI, MOcI, MCEI ve DMI gibi mono ve dialkil itakonatlar varlığında kopolimerlerin T_g değerleri düşük çıkmıştır.

Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) ölçümleri
PNIPAAm ve kopolimerlerinin pH 4 sitrat tampon, fosfat tampon ve sudaki 2g/L konsantrasyondaki çözeltileri hazırlandı. Sulu çözeltilerim pH ları NaOH ve HCl ile ayarlandı. Shimatzu UV-160 model sıcaklık kontrollü UV-Visible spektrometre ile 400 nm de absorbance ölçümleri yapıldı. Sıcaklık 15 °C den 60°C ye kadar 1°C/dakika hızla arttırıldı. Absorbans-sıcaklık değişimlerinden elde edilen bulutlanma noktası (cloud point, LCST) değerleri belirlendi. Aynı zamanda polimer çözeltilerinin LCST değerleri pH 1-7 aralığında görsel olarak su banyosunda da belirlendi.

Şekil 7’de itakonik asit monoesterleri ile hazırlanan PNIPAAm doğrusal ve sıcaklığa duyarlı kopolimerlerinin pH’a duyarlı davranışları görülmektedir. %1 MOcI içeren NIPAAm/MOcI kopolimerinin LCST vs pH grafiği incelendiğinde MOcI pH 2-4 aralığında hidrofobik komonomer gibi davranmaktayken, yüksek pH larda hidrofilik ve iyonik -COO⁻ grubunun etkisi MOcI in uzun alkil zincirleri arasındaki etkileşimi bastırmaktadır.



Şekil 7. %1 komonomer içeren PNIPAAm (L-2), NIPAAm / IA (L-21), NIPAAm/MOcI (L-24), NIPAAm / MOcI (L-25, % 2,5 mol MOcI) ve NIPAAm/MCEI (L-26) lineer kopolimerlerinin suda ve görsel olarak ölçülen LCST değerlerinin pH ile değişimi

Bir başka deyişle, % 2.50 MOcI varlığında hidrofobik gruplar -COOH grubunun iyonlaşmasını engelleyeceği için doğrusal PNIPAAm LCST değeri düşmüştür. Doğrusal NIPAAm/MOcI kopolimerleri, NIPAAm/MOcI kopolimer hidrojelileri ile benzer çözelti davranışı göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada sentezlenen pH ve sıcaklık değişimlerine duyarlı doğrusal ve çapraz bağlı NIPAAm kopolimerlerinden, özellikle mekanik dayanımı yüksek ve LCST değeri pH ile kontrol edilebilen % 2.50 MOcI içeren NIPAAm kopolimeri ile yüksek hacim şişme oranı ve süreksiz faz geçişi gösteren % 2.50 IA içeren NIPAAm hidrojel biyoteknoloji ve ilaç salım uygulamaları için önerilebilir.

Kaynaklar

- De Rossi, D., Kajiwara, K., Osada, Y., Yamadin, A., (1991). *Polymer Gels Fundamentals and Biomedical Applications*, Plenum Press, New York..
- Dong, L.C. ve Hoffman, A.S., (1990). Synthesis and application of thermally reversible heterogels for drug delivery, *Journal of Controlled Release*, **13**, 21-31.
- Erbil, C., Kazancıoğlu, E. ve Uyanık, N., (2004). Synthesis, characterization and thermoreversible behaviours of poly(dimethyl siloxane)/poly(N-isopropyl acrylamide) semi-interpenetrating Networks, *European Polymer Journal*, **40**, 1145-1154.
- Gehrke, S.H., (1993). Synthesis, equilibrium swelling, kinetics, permeability and applications of environmentally responsive gels, *Advances in Polymer Science*, **110**, 81-144.
- Gutowska, A., Bae, Y.H., Jacobs, H., Feijen, J. ve Kim, S.W., (1994). Thermosensitive interpenetrating polymer networks: Synthesis, characterization, and macromolecular release, *Macromolecules*, **27**, 4167-4175.
- Hirotsu, S., Hirokawa, Y. ve Tanaka, T., (1987). Volume-phase transitions of ionized N-isopropylacrylamide gels, *Journal of Chemical Physics*, **87**, 2, 1392.
- Hoffman, A.S., (1991). Environmentally Sensitive Polymers and Hydrogels, *MRS, Bull.*, **16**, 42.
- Hoffman, A.S., Afrassiabi, A. ve Dong, L.C., (1986). Thermally reversible hydrogels: II. Delivery and selective removal of substances from aqueous solutions, *Journal of Controlled Release*, **4**, 3, 213-222.

- Inomata, H., Goto, S. ve Saito, S., (1990). Phase transition of N-substituted acrylamide gels, *Macromolecules*, **23**, 4887-4888.
- Kabra, B.G., Akthar, M.K. ve Gerhke, S.H., (1992). Synthesis of fast-response temperature sensitive poly(N-isopropylacrylamide) gel, *Polymer Communications*. **32**, 322.
- Muniz, E.C. ve Geuskens, G., (2001). Compressive Elastic Modulus of Polyacrylamide Hydrogels and Semi-IPNs with Poly(N-isopropylacrylamide), *Macromolecules*, **34**, 4480.
- Otake, K., Inomata, H., Konno, M. ve Saito, S., (1990). Thermal analysis of the volume phase transition with N-isopropylacrylamide gels, *Macromolecules*, **23**, 283-289.
- Prange, M.M., Hooper, H.H. ve Prausnitz, J.M., (1989). Thermodynamics of aqueous systems containing hydrophilic polymers or gels, *AIChE*, **35**, 803.
- Tanaka, T., (1978). Collapse of gels and the critical endpoint, *Physical Review Letters*, **40**, 820-823.
- Tanaka, Y., Gong, J.P. ve Osada, Y., (2005). Novel hydrogels with excellent mechanical performance, *Progress in Polymer Science*, **30**, 1-9.
- Tiera, M.J., Santos, G.R., Tiera, V.O., Vieira, N.A.B., Frolini, E., Silva, R.C. ve Loh, W., (2005). *Colloid and Polymer Science*, Aqueous solution behavior of thermosensitive (N-isopropylacrylamide-acrylic acid-ethyl methacrylate) terpolymers, **283**, 662-670.
- Xue, W., Champ, S. ve Huglin, M.B., (2001). Network and swelling parameters of chemically crosslinked thermoreversible hydrogels, *Polymer*, **42**, 3665-3669.
- Yin, X., Hoffman, A.S. ve Stayton, P.S., (2006). Poly (N-isopropylacrylamide-co-propylacrylic acid) copolymers that respond sharply to temperature and pH, *Biomacromolecules*, **7**, 1381-1385.
- Zhang, X.Z., Zhuo, R.X., Cui, C.Z. ve Zhang, J.T., (2002). A novel thermo-responsive drug delivery system with positive controlled release, *International Journal Pharmaceutual*, **235**, 43-50.