

Yeni Tip Mikrojjellerin Sentez ve Karakterizasyonu

Ahmet ATAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Ağustos 2010

Synthesis and Characterization of Novel Microgels

Ahmet Atay

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Chemistry

August 2010

Yeni Tip Mikrojjellerin Sentez ve Karakterizasyonu

Ahmet ATAY

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Fizikokimya Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Vural BÜTÜN

Ağustos 2010

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ahmet Atay'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Yeni Tip Mikroojellerin Sentez ve Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

İkinci Danışman : -

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

Üye : Prof. Dr. Hakan KÖÇKAR

Üye : Prof. Dr. Gözen BEREKET

Üye : Doç. Dr. Okan Zafer YEŞİLEL

Üye : Doç. Dr. Selma YARLIGAN UYSAL

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

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu tez kapsamında, yeni tip diblok kopolimerlerin sentezi ve çevresel etkilere duyarlı poli[2-(N-morfolino)etil metakrilat] (PMEMA) mikrojuellerinin sentezinde stabilizör olarak kullanımları üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yeni tip suda çözünebilir stabilizörler olan poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat]-b-poli[2-(N-morfolino)etil metakrilat] diblok kopolimerleri, PDPA-b-PMEMA, grup transfer polimerizasyonu ile sentezlenmiş, GPC ve proton NMR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Bu diblok kopolimerlerin sulu ve susuz ortam çözelti davranışları incelenmiş ve PDPA-zengin (molce % 80-81 PDPA içeren) PDPA-b-PMEMA diblok kopolimerlerinin n-alkanlarda misel oluşturdukları gözlenmiştir. Misel oluşumundan yararlanarak, bu diblok kopolimerler PMEMA mikrojuellerinin dispersiyon polimerizasyonu ile sentezinde stabilizör olarak kullanılmıştır. Benzer şekilde, sulu ortamda emülsiyon polimerizasyonu ile uygun bir stabilizör ve surfaktan kullanarak PMEMA mikrojueller elde edilmiştir. Her iki polimerizasyon yöntemi ile oldukça geniş ebat aralığında (60-361 nm) ve oldukça monodispers (tekdüze) mikrojueller elde edilmiştir. Elde edilen PMEMA mikrojuellerinin ebatları üzerine çeşitli reaksiyon parametrelerinin etkileri incelenmiştir. Mikrojueller düşük pH'larda şişme, bazik pH'larda büzülme, 34 °C'nin altındaki sıcaklıklarda şişme ve 34 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda büzülme ve nötr pH'ta ortama elektrolit (tuz) ilavesi ile büzülme davranışı gösterdikleri ortaya konmuştur. Üç farklı çevresel etkiye (pH, sıcaklık, tuz konsantrasyonu) birden duyarlılık gösterebilen PMEMA mikrojueller farklı organik çözücülerde de şişme davranışı göstermektedir. Ayrıca elde ettiğimiz PMEMA mikrojuellerinin asidik hidrofilik manyetik partiküllerle etkileşim yaptıkları gözlemlenmiştir. PMEMA mikrojuellerinin çevresel etkilere duyarlılıkları dinamik ışık saçılması (DLS), UV-görünür bölge spektroskopisi ve zeta potansiyometresi kullanılarak incelenmiştir. Literatürde henüz çoklu çevresel etkiye (pH, sıcaklık, tuz konsantrasyonu, organik çözücü ve manyetik alan) birden duyarlı mikrojel örneği yer almamaktadır. Sentezlenen PMEMA mikrojuellerinin geniş bir uygulama alanı bulacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: pH- sıcaklık-, tuz-duyarlı PMEMA mikrojueller, diblok kopolimer stabilizörler, dispersiyon, emülsiyon polimerizasyonu

SUMMARY

A series of novel diblock copolymer has been synthesized and used in the synthesis of poly[2-(N-morpholino)ethyl methacrylate] (PMEMA) microgels having stimuli-responsive behavior. As novel stabilizer, poly[2-(diisopropylamino)ethyl methacrylate]-b-poly[2-(N-morpholino)ethyl methacrylate] diblock copolymer, PDPA-b-PMEMA, has been synthesized via group transfer polymerization and characterized using GPC and proton-NMR spectroscopy. Solution behaviors of diblock copolymers have been examined and micelle formation of PDPA-rich (containing %80-81 mol PDA) diblock copolymers has been observed in n-alkanes. By benefiting from micelle formation, diblock copolymers have been used as stabilizer in the synthesis of PMEMA microgels via dispersion polymerization. Similarly, in aqueous medium PMEMA microgels have been synthesized by using appropriate stabilizer and surfactant via emulsion polymerization. With both polymerization methods a wide range of sizes (60-361 nm) and monodisperse PMEMA microgels have been obtained. In order to determine the effect of different reaction parameters on the sizes of PMEMA microgels have been examined. While PMEMA microgels are in swollen state in acidic medium and at low temperatures, deswelling occurs in basic medium, at high temperatures and in the presence of electrolyte (salt). In addition to multi-responsive behavior, PMEMA microgels are having swelling ability in various organic solvents. Also microgels interacting with magnetic particles can gain responsiveness to magnetic field. Multi-responsive behaviors of PMEMA microgels were investigated by using DLS, UV-vis spectrophotometer and zeta potentiometer. As far as we know, there is no report in the literature about microgels having multi-responsive behavior and we believe that these PMEMA microgels will have great interest and potentials for various applications.

Keywords: pH- temperature-, salt-responsive PMEMA microgels, diblock copolymer stabilizer, dispersion, emulsion polymerization

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanmasında ve yürütülmesinde, çalışmalarım süresince benden destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım Hocam Sayın Prof. Dr. Vural BÜTÜN'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, beni büyük fedakarlıklarla büyütüp bugünlere getiren, evlatları olmaktan gurur duyduğum anneme ve babama, ayrıca benden destek ve ilgisini esirgemeyen Sibel Bayındır'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Bu tez çalışması "2-(*N*-morfolino)etil metakrilat mikrojellerin sentez ve karakterizasyonu" başlıklı 200619007 nolu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Araştırma Projesi desteği almıştır.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1. GİRİŞ.....	1
2. POLİMERİZASYON KİMYASI.....	4
2.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu	5
2.2. Canlı Polimerizasyon Kimyası	10
2.2.1. Grup transfer polimerizasyonu	14
2.3. Heterojen Polimerizasyon Kimyası.....	17
2.3.1. Emülsiyon Polimerizasyon	17
2.3.2. Dispersiyon Polimerizasyonu	24
2.4. Polimerik Partiküllerin Stabilizasyon Mekanizması	28
2.4.1. Sterik stabilizasyon	29
2.4.2. Polimerik stabilizörler	30
2.5. Mikrojel Ebatı Üzerindeki Diğer Etkenler	33
2.5.1. Sıcaklık etkisi.....	33
2.5.2. Başlatıcı konsantrasyonunun etkisi.....	33
2.5.3. Çapraz bağlayıcı etkisi.....	34
2.5.4. İyonik yük etkisi	35

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3. UYARIYA-DUYARLI POLİMERLER.....	37
3.1. Mikrojeller.....	39
3.1.1. Sıcaklık-duyarlı mikrojeller.....	43
3.1.2. pH-duyarlı mikrojeller.....	49
3.1.3. Elektriksel ve manyetik alan-duyarlı mikrojeller.....	54
3.1.4. Mikrojellerin kullanım alanları.....	56
3.1.5. İlgili çalışmalara örnekler.....	59
4. UYARIYA-DUYARLI POLİMERLER.....	63
4.1. Stabilizör Sentezi.....	63
4.1.1. Yöntem.....	63
4.1.2. Kimyasallar.....	63
4.1.3. Tersiyer amin metakrilat bazlı diblok kopolimer stabilizörlerinin sentezi..	65
4.2. Mikrojel Sentezi.....	66
4.2.1. Yöntem.....	66
4.2.2. Kimyasallar.....	66
4.2.3. Poli(2-(<i>N</i> -morfolino)etil metakrilat) mikrojel sentezi.....	67
4.3 Karakterizasyon Yöntemleri.....	71
4.3.1. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC).....	71
4.3.2. Nükleer magnetik rezonans spektroskopisi (NMR).....	72
4.3.3. Dinamik ışık saçılması (DLS).....	72
4.3.4. Taramalı ve geçirimli elektron spektroskopisi.....	75
4.3.5. UV-görünür bölge spektroskopisi.....	75
4.3.6. Zeta potansiyometresi.....	75
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	77
5.1. Tersiyer amin metakrilat bazlı diblok kopolimer stabilizörlerinin sentezi.....	77
5.1.1. Diblok kopolimer bileşiminin proton NMR ile belirlenmesi.....	79

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

5.1.2. Diblok kopolimer stabilizörlerinin sulu ortamdaki çözelti davranışları	81
5.1.3. Diblok kopolimer stabilizörlerinin susuz ortamdaki çözelti davranışları...	85
5.2. Çevresel etkilere duyarlı PMEMA mikrojel sentezi	89
5.2.1. Dispersiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel sentezi	89
5.2.2. Emülsiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel sentezi	93
5.2.3. PMEMA mikrojellerinin temizlenmesi	95
5.3. Mikrojellerin SEM ve TEM Görüntüleri.....	96
5.4. PMEMA Mikrojellerinin Şişme-Büzülme Davranışlarının İncelenmesi	101
5.4.1. Mikrojellerinin pH etkisi ile şişme-büzülme davranışı	101
5.4.2. Mikrojellerinin sıcaklık etkisi ile şişme büzülme davranışı	111
5.4.3. Mikrojellerin tuz etkisi ile şişme-büzülme davranışı.....	119
5.4.4. Mikrojellerin farklı organik çözücülerdeki ebatları.....	121
5.5. PMEMA Mikrojellerinin Stabilizasyonunun Arttırılması.....	125
5.6. PMEMA Mikrojellerinin Manyetik Partiküllerle Etkileşimi	128
6. GENEL SONUÇLAR.....	134
7. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	138

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Azobisizobütironitrilin sıcaklıkla siyanopropil radikali verdiği basamak	8
2.2. Serbest radikalın akrilamit monomeriyle etkileşimi ve ilk aktif monomerik merkezin oluşumu	8
2.3. Serbest radikal polimerizasyonunun büyüme basamağı.....	9
2.4. Serbest radikal polimerizasyonunda aktif polimer zincirlerinin sonlanması	9
2.5. GTP yöntemiyle PMAA'nın sentezi için kullanılan koruma grupları.....	15
2.6. a) Misel yapıcı, yüzey aktif molekül b) Misel yapısı c) İçinde monomer bulunan aktif misel	19
2.7. Emülsiyon yapıcı olarak kullanılan bazı kimyasallar (a) sodyum dodesil sülfat (SDS) (b) dodesil trimetil amonyum bromür (c) sodyum laurat	20
2.8. Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları	22
2.9. Dispersiyon polimerizasyonunun şematik gösterimi.....	25
2.10. Çapraz bağlayıcı ajanlar (a) etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) (b) metilen bisakrilamit (MBA) (c) divinil benzen (DVB).....	35
3.1. Uyarıya-duyarlı polimerlerin çevresel etkilere verdikleri tepkiler (a) çözücü içerisinde jelleşme ya da büzülme (b) katı bir yüzeye adsorpsiyon (c) katı bir yüzeye yığılma ya da aşılama (d) çapraz bağlı polimerlerin büzülmesi	39
3.2. Mikrojellerin büzülmüş ve şişmiş halinin şematik gösterimi	40
3.3. Çekirdek kabuk tipi PNIPAM-PAAc kopolimer mikrojel (a) düşük pH'da çekirdek kısmının şişmiş mikrojel (b) çekirdek-kabuk tipi mikrojel (c) 34 °C üzerinde kabuk kısmı büzülmüş mikrojel.....	46
3.4. PNIPAM'ın LCST altı ve üstündeki sıcaklıklarda genişlemiş ve büzülmüş hali.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.5. LCST altı ve üstü sıcaklıklarda PNIPAM mikrojellerin fiziksel görünümü.....	48
3.6. pH-duyarlı bazı poliasitler (a) poli(akrilik asit) (PAAc), (b) poli(metakrilik asit), (PMAA) (c) poli(2-etil akrilik asit) (PEAAc), (d) poli(2-propil akrilik asit) (PPAAc).....	51
3.7. Tersiyer amin metakrilat bazlı zayıf bazik karakterli monomerler (a) Poli[2-(dimetil amino)etil metakrilat (PDMA), (b) Poli[2-(diizopropil amino)etil metakrilat (PDPA), (c) Poli[2-(dietil amino)etil metakrilat (PDEA), (d) poli[2-(<i>N</i> -morfolino)etil metakrilat) PMEMA.....	53
4.1. Tetra- <i>n</i> -bütilamonyum bibenzoat	64
4.2. GTP ile PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimer eldesi	66
4.3. Dispersiyon polimerizasyonu ile mikrojel sentezinin şematik gösterimi	68
4.4. Dispersiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan deney düzeneği	69
4.5. Emülsiyon polimerizasyonu ile mikrojel sentezinin şematik gösterimi	70
4.6. Emülsiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel eldesi sırasında kullanılan stabilizörlerin ve surfaktantın açık kimyasal yapıları a) poli(etilenglikol) metakrilat b) Aliquat 336 c) DMA bloğu metillenmiş MeDMA-MEMA diblok kopolimeri	70
4.7. Çapraz bağlı homopolimer PMEMA zincirleri	71
5.1. PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin (VB522) sentezindeki adımlarının GPC kromatogramları: (a) PMEMA homopolimer; (b) PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimer (PMEMA kalıntısı içeren); (c) PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimeri (PMEMA kalıntıları temizlendikten sonra).....	78
5.2. PMEMA homopolimerinin (DPA monomeri ilavesinden önce) ve PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin (VB522) CDCL ₃ 'deki proton NMR spektrumları ($M_n=14.800$ g/mol, PD=1,06)	80

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.3. (a) PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin pH 2,5'da unimer halini gösteren DLS sonucu (b) PDPA _{0,21} - <i>b</i> -PMEMA _{0,79} diblok kopolimerinin pH 7,5'da misel oluşumunu gösteren DLS sonucu sonucu	82
5.4. PDPA _{0,21} - <i>b</i> -PMEMA _{0,79} diblok kopolimerinin sulu ortamlardaki unimer- misel geçişinin şematik gösterimi	83
5.5. PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin D ₂ O içindeki ¹ H NMR spektrumu: (a) pH 6,4'de unimer; (b) pH 7,0'de PDPA bloğunun kısmi dehidrasyonu ile unimer-misel karışımı (c) pH 8,0'de PDPA-çekirdekli miseller	84
5.6. (a) PDPA-zengin PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimer misellerinin <i>n</i> -pentanda (0,5%) 20 °C'de koçözücü kullanılmaksızın DLS sonuçları (b) PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimer misellerinin <i>n</i> -heksanda (0,5%) 20°C'de koçözücü kullanılmaksızın elde edilen DLS sonucu	86
5.7. PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin organik ortamlardaki unimer-misel geçişinin şematik gösterimi.....	87
5.8. PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerinin ¹ H NMR spektrumları: (a) CDCl ₃ 'de unimerler; (b) <i>n</i> -heksan-d ₁₄ /CDCl ₃ karışımında (1/3 CDCl ₃) unimerler; (c) <i>n</i> -heksan-d ₁₄ içinde koçözücü kullanılmaksızın PMEMA-çekirdekli miseller	88
5.9. PMEMA mikrojellerinin (VB530) SEM görüntüsü	97
5.10. PMEMA mikrojellerinin (VB532) SEM görüntüsü.....	98
5.11. PMEMA mikrojellerinin (AA01) SEM görüntüsü	98
5.12. PMEMA mikrojellerinin (VB528) SEM görüntüsü	99
5.13. PMEMA mikrojellerinin (VB531) SEM görüntüsü	99
5.14. PMEMA mikrojellerinin (AA09) TEM görüntüsü.....	100
5.15. PMEMA mikrojellerinin (AA07) TEM görüntüsü.....	100

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.16. Mikrojellerin pH etkisi ile şişme-büzülme davranışı göstermesinin şematik gösterimi.....	103
5.17. PMEMA mikrojellerinin (AA01) farklı pH noktalarındaki ebat dağılımlarını veren DLS sonuçları (a) pH: 2 (b) pH: 6 (c) pH: 12.....	104
5.18. PMEMA mikrojellerinin (AA03) sulu ortamdaki ebat dağılımlarını veren DLS sonuçları (a) pH: 2 (b) pH: 6 (c) pH: 12.....	105
5.19 PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçaplarının çözelti pH'ına bağlı olarak değişimi (a) AA02 ve AA03 kodlu mikrojeller (b) VB528 ve VB530 kodlu mikrojeller	106
5.20. PMEMA mikrojellerin (AA07) pH ile absorpsiyon değişimi.....	110
5.21. PMEMA mikrojellerinin (VB530, AA02, AA03 ve AA05) ortam pH'ına karşılık gelen zeta potansiyeli değerleri.....	111
5.22. Mikrojellerin sıcaklık etkisi ile şişme-büzülme davranışın şematik gösterimi	112
5.23. PMEMA mikrojellerinin (AA05) farklı sıcaklıklardaki ebat dağılımlarını veren DLS sonuçları (a) T: 14 °C (b) T: 32 °C (c) T: 56 °C	113
5.24. PMEMA mikrojellerinin (AA03, AA05, AA07, AA09) sıcaklıkla hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişimi gösteren grafik	115
5.25. Asidik, bazik ve nötral ortamlardaki PMEMA mikrojellerinin (AA07) sıcaklıkla hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişim.....	116
5.26. Sıcaklık-duyarlı PMEMA mikrojellerin ebatlarının çözelti sıcaklığına bağlı olarak değişiminin şematik gösterimi.....	117
5.27. PMEMA mikrojellerinin (AA05 ve AA09) sıcaklığa bağlı absorpsiyon değişimini gösteren grafik	118
5.28. Mikrojellerin tuz etkisi ile şişme-büzülme davranışı göstermesinin şematik gösterimi.....	119

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.29. PMEMA mikrojelinin nötr ortamda artan Na ₂ SO ₄ konsantrasyonuna bağlı olarak hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişim (a) AA07 (b) VB528	120
5.30. Quaternize edilmiş MeDMA-DPA ve MeDMA-MEMA kopolimerler stabilizörleri	125
5.31. Sulu mikrojel (AA03) çözeltisine eklenen MeDMA-DPA ve MeDMA-MEMA diblok kopolimerlerinin şişme-büzülmeye etkisi	127
5.32. Fe ₃ O ₄ manyetik partiküllerinin PMEMA mikrojelleriyle etkileşiminin şematik gösterimi	129
5.33. PMEMA mikrojellerinin manyetik partiküllerle etkileşimi sırasında alınan DLS sonuçları (a) manyetik partiküllerin yarıçapı (b) PMEMA mikrojellerinin yarıçap (c) yüzeyinde manyetik partikül barındıran mikrojel partikülleri	130
5.34. Manyetik partikül ve mikrojel etkileşiminin basamaklarını gösteren dijital fotoğraflar (a) Sulu PMEMA mikrojel çözeltisi (pH 7-8) (b) Hidrofilik asidik Fe ₃ O ₄ manyetik partikülleri (c) Mikrojel ve manyetik partikül içeren karışım (pH 7-8) (d) Mıknatıs yardımıyla mikrojellerin ve manyetik partiküllerin toplanması	131

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Radikalik polimerizasyonun başlatılmasında kullanılan kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler.....	6
2.2. Isıl bozunmayla radikal üreten bazı başlatıcıların uygun kullanım sıcaklığı aralıkları.....	7
2.3. Dispersiyon polimerizasyonda sterik stabilizör olarak kullanılan blok kopolimerler, kullanılan monomerler, dispersiyon ortamı ve referanslar.....	32
3.1. Çözücü içerisindeki polimerlerin muhtemel fiziksel halleri ve çevresel etkilere verdikleri tepkiler.....	38
3.2. Fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal bazı çevresel etkiler.....	42
5.1. GTP ile sentezlenen PDPA- <i>b</i> -PMEMA diblok kopolimerlerin sayıca moleküler ağırlıkları, polimerizasyon dereceleri, moleküler ağırlık dağılımları ve komonomer bileşimi.....	78
5.2. Sentezlenen diblok kopolimerin <i>n</i> -alkanlarda koçözücü kullanılmaksızın oluşturdukları PMEMA-çekirdekli misellerinin çapları ve misel ebat dağılımları.....	86
5.3. Dispersiyon polimerizasyonunda kullanılan monomer, stabilizör, çözücü, çapraz bağlayıcı (EGDMA) miktarları, hidrodinamik yarıçapları ile PDI değerleri (μ_2/Γ^2).....	90
5.4. Farklı mol ağırlıklarındaki stabilizörler kullanılarak elde edilen PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçapları (50 ml <i>n</i> -hekzan, 5 ml MEMA, 0,05 ml EGDMA).....	91
5.5. Koçözücü varlığında ve <i>n</i> -hekzanda elde edilen mikrojellerin hidrodinamik yarıçap değerleri, koçözücü cinsi ve koçözücü oranları (%).....	92
5.6. PMEMA mikrojellerinin (AA02 ve AA05) monomere oranla içerdikleri çapraz bağlayıcı yüzdesi ve hidrodinamik yarıçapları.....	93
5.7. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan monomer, stabilizör, surfaktan, çözücü, çapraz bağlayıcı (EGDMA) miktarları, hidrodinamik yarıçapları ile PDI değerleri (μ_2/Γ^2).....	94

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
5.8. PMEMA mikrojelinin (AA01, AA03 ve AA09) çözelti pH'ına bağlı olarak değişen hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri (μ_2/Γ^2).....	103
5.9. PMEMA mikrojellerinin çözeltinin pH-etkisi ile meydana gelen şişme oranları (α).....	109
5.10. PMEMA mikrojelinin (AA03, AA05, AA07, AA09) farklı sıcaklıklardaki hidrodinamik yarıçapları PDI değerleri (μ_2/Γ^2).....	114
5.11. PMEMA mikrojellerinin (AA03, AA05, AA07, AA09) sıcaklık etkisi ile meydana gelen şişme oranları (α).....	118
5.12. PMEMA mikrojellerinin (AA07 ve VB528) tuz konsantrasyonuna bağlı şişme oranları (α).....	121
5.13. PMEMA mikrojellerin dört farklı organik çözücü içerisindeki hidrodinamik yarıçap değerleri ve PDI değerleri (μ_2/Γ^2).....	124
5.14. Çözelti ortamına iki farklı diblok kopolimer stabilizörü eklemekle ebatta meydana gelen değişimler ve zeta potansiyeli değerleri	127

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
AIBN	2,2'-azobisisobütironitril
AIBA	2,2'-amidinopropan dihidroklorid
APR	<i>N</i> -akriloilpirolidin
ATRP	Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu
BHT	2,6-di- <i>t</i> -bütil-4-metil fenol
<i>n</i> -BuMA	<i>n</i> -bütilmetakrilat
BzMA	Benzil metakrilat
CP	cloud point
DEA	2-(diethylamino)etil metakrilat
DLS	Dinamik Işık Saçılması
DMA	2-(dimetil amino)etil metakrilat
DP	Polimerizasyon derecesi
DPA	2-(diizopropilamino)etil metakrilat
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil hidrat
DVB	Divinil benzen
EAM	<i>N</i> -etilakrilamit
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
EMA	<i>N</i> -etilmetakrilamit
GTP	Grup transfer polimerizasyonu
HEA	2-hidroksi etil akrilat
k	Boltzman sabiti
KPS	Potasyum persülfat

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
LCST	Lower Critical Solution Temperature
LDP	Living dispersion polymerization
MAA	Metakrilik asit
MBA	Metilenbisakrilamit
MeDMA	DMA bloğu katyonik 2-(dimetil amino)etil metakrilat
MEMA	2-(<i>N</i> -morfolino)etil metakrilat
MTS	1-metoksi-1-trimetilsiloksi-2-metil-1-propen
M_n	Sayıcı-ortalama moleküler ağırlıkları
M_w/M_n	Moleküler ağırlık dağılımları
mV	milivolt
NIPAM	<i>N</i> -izopropil akrilamit
NIPMAM	<i>N</i> -izopropilmetakrilamit
OEGMA	Oligo(etilen glikol) mono metil eter mono metakrilat
PAAc	Poli(akrilik asit)
PDPA	Poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat
PDI	Polidispersite indeks
PEAA	Poli(2-etil akrilik asit)
PEGMA	Mono metoksi poli(etilen glikol) metakrilat
PGMA	Poli(glisidil metakrilat)
PHEMA	Poli(hidroksi etil metakrilat)
pK_a	Asitlik sabiti

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
pK_b	Bazlık sabiti
PMEMA	Poli[2-(<i>N</i> -morfolino)etil metakrilat]
PMAA	Poli(metakrilik asit)
PMMA	Poli(metil metakrilat)
PNIPAM	Poli(<i>N</i> -izopropil akrilamit)
PPAAc	Poli(2-propil akrilik asit)
PS	Polistiren
PVI	Poli(vinil imidazol)
PVP	Poli(glisidil metakrilat)
P2VP	Poli(2-vinilpiridin)
P4VP	Poli(4-vinilpiridin)
$R_{\text{şişmiş}}$	Şişmiş haldeki mikrojinin yarıçapı
$R_{\text{büzülmüş}}$	Büzülmüş haldeki mikrojinin yarıçapı
RAFT	Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization
rpm	round per minute
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SDS	Sodyum dodesil sülfat
St	Stiren
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı
TBABB	Tetra- <i>n</i> -bütil amonyum bibenzoat
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
THF	Tetrahidrofuran
THPMA	Tetra hidrofuranil metakrilat
VBAC	Vinil-benziltrimetil amonyum klorür
VPTT	Volume phase transition temperature
ϕ_d	Mikrojelin işgal ettiği çözücü hacmi
ϕ_p	Mikrojelin içinde bulunduğu çözeltinin hacmi
Φ_2	Mikrojelin hacmi
α	Şişme-büzülme oranı
d_o	Hidrodinamik yarıçap
d_c	Çözücüsü tamamen uzaklaştırılmış partikülün çapı
η	Viskozite
ζ	Zeta potansiyeli

1. GİRİŞ

Günlük hayatta kullandığımız malzemeler genellikle metal, seramik ya da polimerlerden yapılıdır. Ancak sahip oldukları üstün özellikler nedeniyle son yıllarda polimerlerin kullanımı giderek artmaktadır. Polimerler, "monomer" adı verilen küçük moleküllerin ard arda dizilmesiyle oluşan uzun zincirli yapılardır. Genellikle monomerler karbon ve hidrojen atomlarından oluşur ve bu durumda polimer yapısı uzun bir hidrokarbon zincirine sahiptir. Polimer zincirleri doğrusal yapıda yani düz bir çizgi halinde olabileceği gibi, "dallanmış" yapıda da olabilir. Bu yapılar, polimer ana zincirine diğer zincirlerin yan dal olarak bağlanmasıyla oluşurlar. Bu yan dallar başka bir ana zincirle bağlandığında ise "çapraz bağlı" polimerler oluşur. Dallanma, polimerlerin uygun çözücülerdeki çözünürlüğünü zorlaştırır, çapraz-bağlı yapılar ise çözünmeyip sadece çözücü emerek şişerler.

Biyolojik sistemlerin çoğunluğunun yumuşak ve ıslak yapıda olması jel yapısındaki polimerlerin özellikle tıp alanında kullanılabileceğini göstermektedir. Doğada bulunan jelatin, pektin, agaroz ve agar ilaveten göz boşluğunu dolduran sıvı, kan damarlarının duvarları, bağ dokusu ve iskeletteki eklemlere hareket olanağı sağlayan akışkan da jel yapısındadır. Kan pıhtısı da fibrinojen monomerinin, enzimlerin yol açtığı bir seri tepkimeyle polimerleşmesi sonucu oluşan tipik biyolojik jellere aittir. Mide, bağırsaklar ve akciğerlerin yüzeyi de benzer jellerle kaplıdır. Günümüzde araştırmacılar benzer sistemleri oluşturmak amacıyla yukarıda sözü edilen polimerik jellerin eldesi ve bunların geliştirilmesi için çalışmışlardır. Bu polimerik jellerin en ilgi çekici olanları ise çeşitli çevresel uyarılara kritik cevap verebilirler.

"Uyarıya-duyarlı" ya da "smart materyaller" olarak adlandırılan bu jeller, çevredeki küçük değişikliklere bağlı olarak yapısal özellikleri çerçevesinde dış etkilere cevap verebilen polimerik yapıdaki sistemlerdir. Akıllı polimerler olarak da adlandırılan bu jeller; sıcaklık, pH, çözücü özelliği, basınç, iyonik şiddet ve manyetik alan gibi çevresel uyarılara tepki verebilen sistemlerdir. Bu etkilere maruz kalan

polimerik sistem tersinir olarak çökelme, topaklanma, faz değişimi, agregat oluşumu gibi tepkiler verir.

Temel uygulamalarda ve biyomedikal alanında sıklıkla kullanılan sistemler genellikle pH- ve sıcaklık-duyarlı polimerlerdir. Ayrıca birden fazla monomerin kullanıldığı ve birden fazla etkiye tepki gösterebilen sistemlerde mevcuttur. Bu akıllı polimerler ilaç salım sistemleri, biyolojik sensör, gen terapisi, gen ve enzim taşıyıcı sistemler gibi alanlarda kullanılmaktadır (Stuart et al., 2010, Vinogradov, 2006, Panayiotou, 2005, Bohuslav et al., 2009, Chilkoti et al., 2002).

Polimer-polimer ve polimer-çözücü etkileşimleri, sıcaklık ya da pH'daki küçük değişimlerle yeniden düzenlenir ve bu düzenlenmeler sonucunda polimer zincirleri genişlemiş ya da büzölmüş hal alır. Polimerin pH-duyarlı olması için yapısında iyonlaşabilen zayıf asidik ya da zayıf bazik grupların bulunması gerekir. Zayıf asidik ya da zayıf bazik gruplar tarafından oluşturulan anyonlar ya da katyonlar sarmal haldeki zincirin genişlemesine neden olur. Sıcaklık-duyarlı polimerlerin çevresel etkilere verdikleri tepkiler, yapısındaki hidrofobik ve hidrofilik grupların birbiriyle kurdukları denge ile gerçekleşir. Sıcaklık-duyarlı polimerlerin çözücü içerisinde çöktüğü kritik sıcaklık civarında, sıcaklıktaki küçük bir değişim polimer zincirleri ile sulu ortam arasındaki hidrofobik-hidrofilik dengeyi bozarak yeni düzenlenmelere neden olur. Polimerlerin çevresel etkilere verdikleri yanıtlar, polimer zincirlerinin fiziksel haline bağlı olarak, polimerin çözücü içerisindeki çözünürlüğünü etkiler. Bu durumda polimer ya genişlemiş ya büzölmüş ya da tamamen çökmüş hale geçer.

Çevresel etkilere duyarlı polimerlerin en dikkat çeken grubu ise kimyasal olarak çapraz bağlanmış polimer partikülleri olan mikrojellerdir. Lineer, dallı ve fiziksel çapraz bağlı yapıların yanında makromoleküllerin dördüncü sınıfı olarak kabul edilmektedirler (Funke et al., 1998, Saunders et al., 1999, Malika, 2008, Panayimotou, 2007). Mikrojeller, normal ya da kolloidal çözeltilerde çapraz bağlanma derecesi ya da çözücünün doğasına bağlı olarak az ya da çok şişmiş halde bulunmaktadır. Ayrıca molekül içi çapraz bağ içeren makromoleküller olduklarından, bu maddelerin sentezi sırasında büyüyen çapraz bağlı parçacıkların ebat kontrolünün sağlanması

gerekmektedir. Mikrojellerin polimerizasyon süresince ebatlarının kontrollü yapılması ise, polimerizasyonun sınırlandırılmış bir alanda yapılması ile mümkündür. Bunun için de genellikle emülsiyon ve dispersiyon polimerizasyonu kullanılmaktadır.

Literatürde çevresel etkilere duyarlı mikrojeller genellikle bir ya da iki etkiye birden duyarlılık göstermektedir (Armes et al., 2007, 2004; Aoki et al., 1994; Boutris et al., 1997; Chai et al., 2010; Chilkoti et al., 2002; Dupin et al., 2006; Eeckman, 2006). Bu mikrojel sistemleri ya sadece bir etkiye duyarlılık göstermekte, ya da kopolimerik yapıda olup birden fazla bir etkiye tepki göstermektedirler. Literatürde henüz üç etkiye birden duyarlılık gösterebilen homopolimerik yapıdaki mikrojel çalışması yoktur.

Bu tez kapsamında, yeni tip suda çözünebilen diblok kopolimer olan poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat]-*b*-poli[2-(*N*-morfolino)etil metakrilat], PDPA-*b*-PMEMA, grup transfer polimerizasyonu (GTP) ile sentezlenmiştir. Bu diblok kopolimerlerin *n*-alkanlardaki çözelti davranışlarından yararlanarak, PMEMA mikrojellerinin dispersiyon polimerizasyonu ile sentezi sırasında stabilizör olarak kullanımı amaçlanmıştır. Çeşitli reaksiyon parametrelerinin elde edilecek PMEMA mikrojellerinin ebadı üzerindeki etkisi incelenmiştir. pH-, sıcaklık- ve tuz konsantrasyonu-duyarlı bu mikrojellerin bu etkilere bağlı olarak ebatlarında meydana gelen değişim dinamik ışık saçılması (DLS) ile incelenmiştir. Ayrıca SEM, TEM, UV-görünür bölge spektroskopisi ve zeta potansiyometresi yöntemleri de kullanılarak, mikrojellerin yapısı daha ayrıntılı şekilde incelenmiştir.

2. POLİMERİZASYON KİMYASI

Polimerler, çok sayıda molekülün kimyasal bağlarla düzenli bir şekilde bağlanarak oluşturdukları, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Monomer denen birimlerin biraraya gelmesiyle oluşan polimerler, yapılarına göre çok çeşitli sınıflara ayrılmaktadırlar. Polimer tek bir monomer biriminin tekrarlanmasından oluşuyorsa homopolimer, iki farklı monomerin birleşmesinden oluşuyorsa kopolimer denir. Polimer zincirleri ise üç farklı formda bulunabilir: doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı.

Polimerlerin molekül ağırlıkları fiziksel özellikleri üzerinde etkilidir. Genellikle molekül ağırlığının artması ile yapıda moleküller arası çekim artmakta ve bu da polimerin mekanik ve ısı özelliklerini etkilemektedir. Polimerlerin molekül ağırlıkları, jel geçirgenlik kromatografisi (GPC), viskozimetrik ölçüm, ozmotik basınç ve dinamik ışık saçılması (DLS) gibi yöntemlerle belirlenebilir.

Polimerler, değişik kimyasal tepkimelerden yararlanılarak sentezlenebilir. Bu tepkimeler, genel işleyiş mekanizmaları açısından basamaklı ve katılma polimerizasyonu isimleri ile verilen iki temel polimerizasyon yöntemi altında toplanırlar. Polimerleşmeye yatkın kimyasal maddeler, bu iki mekanizmadan birisini izleyerek polimer zincirlerine katılırlar. Polimerizasyon mekanizmasının, özellikle polimerizasyonun zamanla davranışının bilinmesi, aranılan karakteristikleri taşıyan ve istenilen türde polimer üretimi açısından önemlidir. Basamaklı polimerizasyon üzerinden elde edilen polimerlere basamaklı polimer, katılma polimerizasyonu ile elde edilen polimerlere katılma polimerler denir.

Basamaklı polimerler; kondenzasyon, Micheal katılması, Friedel-Crafts, Diels-Alder katılması, ürean oluşumu türü organik tepkimelerle hazırlanabilir. Bu tepkimeler içerisinde en sık kullanılanı ve laboratuvar ya da endüstride basamaklı polimer üretimine en uygunu kondenzasyon tepkimeleridir.

Katılma polimerizasyonunda ise monomer molekülleri, büyümekte olan polimer zincirlerine birer birer ve hızla katılırlar. Hızlı zincir büyümesinden dolayı polimerizasyonun her aşamasında yalnız yüksek mol kütleli polimer ve tepkimeye girmemiş monomer bulunur. Katılma polimerizasyonunu başlatma yöntemlerinden birisi, serbest radikallerden (çiftleşmemiş elektronu bulunan bileşikler) yararlanmaktır (radikalik katılma polimerizasyonu). Kimyasal maddeler kullanılarak veya fiziksel etkenlerden yararlanılarak polimerizasyon ortamında serbest radikaller oluşturulabilir. Örneğin benzoil perkoksit, azobisisobütironitril (AIBN) türü bazı organik bileşikler ısı etkisiyle serbest radikaller verecek şekilde bozunurlar (Saçak, 2004).

Katılma polimerleri radikalik ya da iyonik mekanizma üzerinden de sentezlenebilir. Mikrojel eldesi sırasında kullandığımız emülsiyon ve dispersiyon polimerizasyonu yöntemleri, katılma polimerlerinin sentezlenmesine en uygun yöntem olan radikalik katılma polimerizasyonu üzerinden yürür. Bu yöntem detaylı bir şekilde bir sonraki başlık altında incelenmiştir.

2.1. Serbest Radikal Polimerizasyonu

Radikalik katılma polimerizasyonu; ayrıntılı araştırılmış, özellikleri iyi bilinen bir polimerizasyon yöntemidir. Polimerizasyon radikaller üzerinden başlar ve zincir büyümesi yine radikaller üzerinden ilerler. Radikalik polimerizasyona yatkın bir monomerin polimerizasyonu, bu monomerin varlığında polimerizasyon ortamında serbest radikaller oluşturarak başlatılır. Polimerizasyonu başlatacak serbest radikaller, kimyasal maddeler kullanılarak veya bazı fiziksel etkenlerden yararlanılarak üretilir. Çizelge 2.1'de sıralanan kimyasal maddeler, normal koşullarda kendiliğinden ya da ısı etkisiyle parçalanarak radikal oluşturabilen bileşiklerdir. Isı, ışık, yüksek enerjili ışınlar gibi fiziksel etkenler kullanıldığında ilk radikaller; monomer, çözücü ya da polimerizasyon ortamında bulunan bir başka maddeden de oluşur. Elektrokimyasal yöntem, radikal üretmenin bir diğer yoludur.

Çizelge 2.1. Radikalik polimerizasyonun başlatılmasında kullanılan kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler

Kimyasallar	Fiziksel etkenler
Organik peroksitler veya hidroperoksitler	Isı
Azo bileşikleri	Işık veya UV-ışınları
Redoks başlatıcıları	Yüksek enerjili ışınlar
Organometalik bileşikler	Elektrokimyasal yöntem

Laboratuvarda veya endüstride radikalik polimerizasyonu başlatmak amacıyla çoğunlukla serbest radikaller üretebilecek kimyasal bileşiklerden yararlanılır. Organik peroksitler, azo bileşikleri gibi kimyasalların çözeltileri belli bir sıcaklığa ısıtıldığında polimerizasyon için yeterli sayıda radikal verirler. $H_2O_2-Fe^{+2}$, $HSO_3-S_2O_8^{-2}$ türü sistemler, oda sıcaklığı dolayında (0-50 °C) indirgenme-yükseltgenme (redoks) tepkimeleri üzerinden radikal üretirler. Başlatıcı tanımı, genelde bu iki grup kimyasal için kullanılır.

Isı etkisiyle parçalanarak serbest radikal verebilecek çok sayıda organik bileşik bulunmaktadır. Bu bileşiklerin radikalik polimerizasyonda başlatıcı olarak yararlı olabilmeleri, polimerizasyon tepkimelerinin yürütüldüğü sıcaklık aralığında yeterli sayıda radikal üretip üretmediklerine bağlıdır. Bu nedenle, bir başlatıcının uygun kullanım sıcaklığı aralığı bilinmelidir.

Çizelge 2.2’de ısıl bozunmasıyla radikal üreten bazı başlatıcıların kullanım sıcaklığı aralıkları verilmiştir. Radikalik katılma polimerizasyonu, yan tepkimeleri önlemek amacıyla genelde 105 °C den düşük sıcaklıklarda yürütülür. Bu sıcaklıklarda parçalanarak yeterli sayıda radikal üretebilecek kimyasalların sayısı fazla değildir. Organik peroksitler, organik hidroperoksitler, organik azo bileşikleri ve metal alkiler

gibi bileşikler bu koşulu sağlarlar. Peroksitlerin değişik sıcaklıklarda kararlı farklı türleri sentezlenebildiğinden, başlatıcılar içerisinde özel bir yeri vardır.

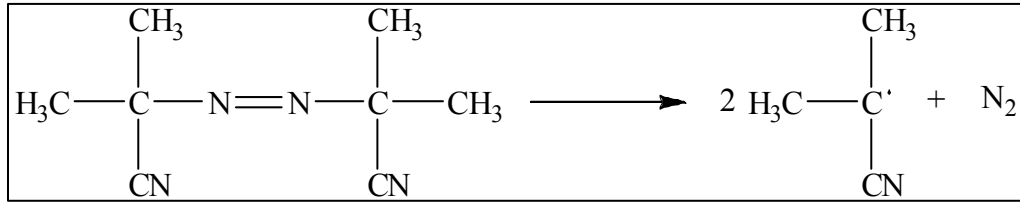
Çizelge 2.2. Isıl bozunmayla radikal üreten bazı başlatıcıların uygun kullanım sıcaklığı aralıkları

Başlatıcı	Sıcaklık aralığı (°C)
Benzoil peroksit	60 – 80
di-t-bütil peroksit	80 – 100
Asetil peroksit	70 – 90
Dikünil peroksit	120 – 140
Bis(p-brombenzoil) peroksit	60 – 80
2,2'-azobisizobütironitril	50 – 70
2,2'-azobis-2-metilbütironitril	60 – 80

Serbest radikal polimerizasyonu aşağıda sıralanan 4 tepkime adımını izler:

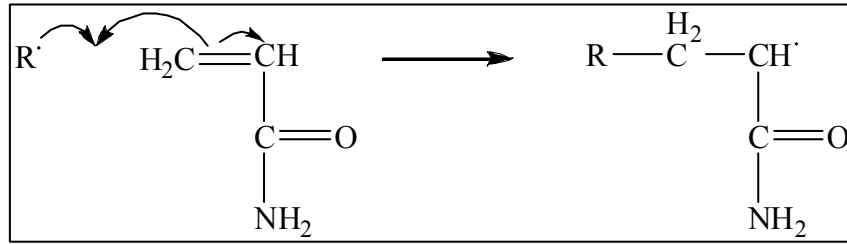
- (i) Başlama: Aktif monomerik merkezlerin oluştuğu adım (bazı kaynaklarda başlatıcının bozunma tepkimesi de bu adım içerisinde değerlendirilir)
- (ii) Büyüme: Monomerlerin aktif merkezlere katıldığı adım (aktif merkez korunarak)
- (iii) Sonlanma: Aktif merkezin işlevini yitirdiği adım
- (iv) Zincir transferi: Aktif merkezin bir başka moleküle aktarıldığı adım

Başlama basamağında, başlatıcının parçalanmasıyla oluşan serbest radikaller monomer molekülleriyle etkileşir. 2,2'-azobisizobütironitrilin uygun bir çözücünde hazırlanan çözeltisi ısıtıldığında Şekil 2.1 de gösterildiği gibi radikaller oluşur. Başlatıcıların bozunmasıyla oluşan ilk serbest radikal türlerine başlatıcı radikal ya da birincil radikal denir. 2,2'-azobisizobütironitril (kısaca, azobisizobütironitril, AIBN) başlatıcı olarak kullanılabilen azo bileşikler ($R-N=N-R$) arasında en yararlısıdır.



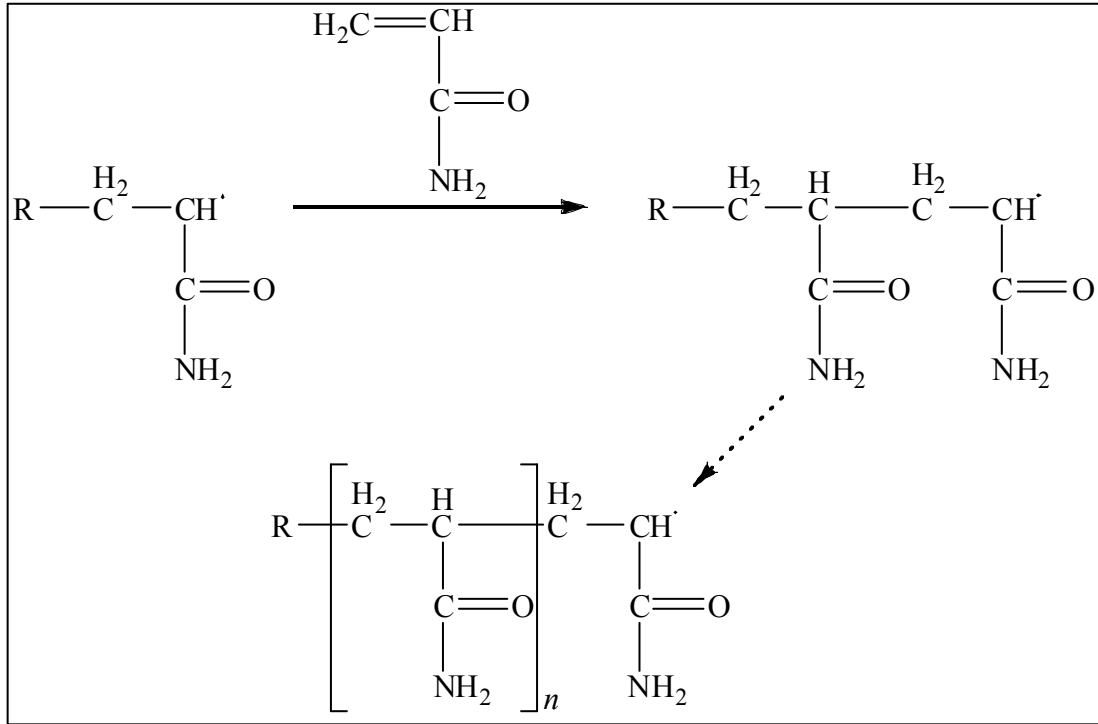
Şekil 2.1. Azobisisobütironitrilin sıcaklıkla siyanopropil radikali verdiği basamak

AIBN'in birincil radikali kısaca R' ile gösterilerek akrilamit monomeri için başlama adımı Şekil 2.2'de gösterilmiştir. Siyanopropil radikali, akrilamitin π -bağı elektronlarıyla etkileşerek monomere katılır ve ilk monomerik aktif merkez oluşur.



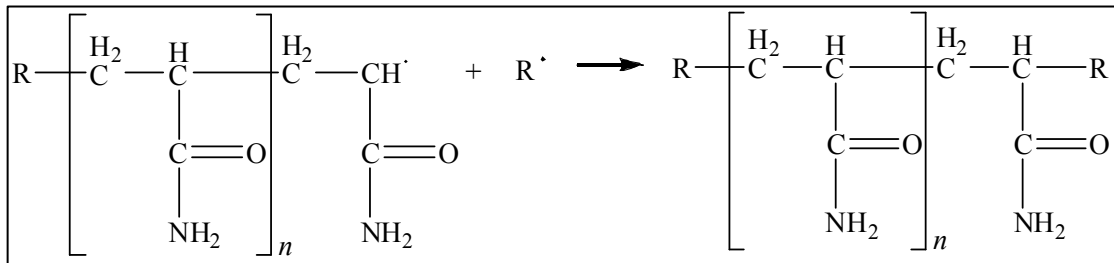
Şekil 2.2. Serbest radikalın akrilamit monomeriyle etkileşimi ve ilk aktif monomerik merkezin oluşumu

Büyüme adımı, aktif radikalik merkezler hızla monomer moleküllerini katarak zinciri büyütürler. Örnek olarak incelenen akrilamit polimerizasyonunda, akrilamit molekülleri ilk monomerik aktif merkezlere aşağıda gösterildiği gibi ard arda katılırlar (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Serbest radikal polimerizasyonunun büyüme basamağı

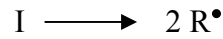
Sonlanma adımı ise, aktif polimer zincirlerinin ortamda bulunan herhangi bir molekülle etkileşerek aktifliklerini yitirdikleri ve ölü polimer zincirlerine dönüştükleri adımdır. En basit sonlanma tepkimelerinden birisi, başlatıcıdan gelen serbest radikallerin aktif polimer zincirleri ile birleşerek ölü polimer zincirleri haline geçtiği sonlanmadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Serbest radikal polimerizasyonunda aktif polimer zincirlerinin sonlanması

Radikalik polimerizasyona yönelik ilk bilgiler 1920’lerde Staudinger tarafından verilmiş, 1937’de ise Flory radikalik polimerizasyonun küçük moleküllü maddelerin verdiği zincir tepkimelerine benzer şekilde; başlama, büyüme ve sonlanma adımları üzerinden ilerlediğini öne sürmüştür.

Bir başlatıcının hangi sıcaklıklarda kullanılabileceğini, başlatıcının bozunma hızının sıcaklığa bağlılığı belirler. Başlatıcıların ısıl bozunma tepkimeleri genelde birince derece kinetiği izler ve I ile gösterilen 1 tane başlatıcı molekülünün bozunmasıyla çoğu kez 2 serbest radikal (R^\bullet) oluşur.



Radikalik katılma polimerizasyon hızı (r_p) başlatıcı derişiminin karekökü ile orantılıdır.

$$r_p \sim [I]^{1/2}$$

Hız ve başlatıcı derişimi ilişkisinden, başlatıcı derişimindeki artışın polimerizasyonu hızlandıracağı görülmektedir. Ayrıca, sıcaklığın yükseltilmesi de başlatıcının bozunma hızını arttırdığından polimerizasyonu da hızlandırır. Ancak sıcaklığın yükseltilmesi ve başlatıcı derişimindeki artış, polimerizasyonu hızlandırırken, elde edilecek polimerin mol kütlelerini düşürür. Bu nedenle, başlatıcı türü ve polimerizasyonun yürütüleceği sıcaklığın seçimi, polimerin mol kütleleri ve polimerizasyon hızı kriterlerinin birlikte değerlendirilmesiyle yapılmalıdır (Saçak, 2004).

2.2. Canlı Polimerizasyon Kimyası

Canlı polimerizasyon, zincir transferi ve sonlanma reaksiyonları olmadan ilerleyen zincir polimerizasyonlarına verilen isimdir. Monomerin tamamı tükeninceye

kadar polimerleşme devam eder. Ekstra monomer ilavesiyle de polimerleşme devam eder. Bu canlı özellik, mükemmel yapıda kopolimer sentezi için etkili bir yöntemdir. Tahmin edilebilen molekül ağırlıklı ve düşük moleküler ağırlık dağılımlı polimerler elde edilir. Canlı polimerizasyon yöntemi ile iyi tanımlanmış blok ve graft kopolimerler, yıldız, tarak ve makro halkalı polimerler ve fonksiyonel grup sonlu polimerler elde edilebilir (Morton, 1983; Mark et al., 1989).

Canlı terimi ilk olarak, yan reaksiyonların olmadığı anyonik polimerizasyonları tanımlayan Szwarc tarafından açıklanmıştır (Szwarc et al., 1956). Daha sonra canlı polimerizasyon alanında büyük gelişmeler olmuştur. 1980 ve 1990'larda, canlı katyonik ve atom transfer radikal polimerizasyon kimyası geliştirilmiştir (Miyamoto et al., 1984; Otsu and Yoshida, 1982; Georges et al., 1993; Shan and Matyjaszewski, 1995).

Bir sistemin canlı olabilmesi için başlangıç basamağının ilerleme basamağından daha hızlı olması gerekmektedir. Aksi takdirde oluşacak ilk zincirler sonraki aşamada oluşan zincirlerden ister istemez daha uzun olacaktır. Klasik canlı polimerizasyonu, genellikle bir başlatıcı ve monomer gerektirirken canlı katyonik, atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ve grup transfer polimerizasyonu (GTP) katalizör gibi ekstra bir reaktif gerektirmektedir. Canlı polimerizasyonlar kullanılarak dar moleküler ağırlık dağılımına sahip (ko)polimer elde edilebilir.

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

Son yıllarda, özellikle radikalik polimerizasyon alanında önemli ilerlemeler ortaya çıkmıştır (Matyjaszewski, 1998). Atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ve reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization (RAFT) gibi canlı/kontrollü teknikler, prensipte, üretilen serbest radikallerin küçük bir kesri ile cansız türlerin çoğunluğu arasındaki dinamik dengeye dayanır. Bu ise, sonlanma hızını düşürür ve molekül ağırlık dağılımı üzerindeki kontrolün daha iyi olmasına izin verir. Kontrollü radikal metodların esas avantajı, safsızlıklara olan düşük hassasiyet ve çok geniş çeşitlilikte fonksiyonel gruplara olan toleransdır. Bu metodlar, stiren, (met)akrilat ve dienler gibi farklı monomerlerden kopolimerlerin sentezlenebilmesine imkan tanır.

Canlı anyonik polimerizasyon çoğunlukla, stiren, akrilik ya da metakrilik asit, alkilen oksit ve dien gibi monomerlerin polimerleştirilmesinde kullanılmaktadır. Bu polimerizasyon için kullanılan başlatıcı sistemleri ise, alkali metaller, alkali metallerin aromatik kompleksleri veya organoalkali bileşiklerdir. Sodyum naftalinit ve *n*-bütil lityum en yaygın kullanılan başlatıcı türleridir (Bütün V, Doktora tezi, 1999). Genellikle anyonik polimerizasyonda sonlanma basamağı bulunmaz. Çoğalma monomerin tamamı tükeninceye kadar devam eder. Çözültiden bir proton veya bir başka pozitif iyon transferi söz konusu olmadığından monomer katmakta olan anyonik merkezler değişmeye uğramaz. Canlı polimerler, tetrahidrofur, dioksan gibi büyümekte olan anyona zincir transferi yapmayan çözültüler içinde hazırlanabilirler (Baysal, 1994).

Birçok çalışmada çeşitli hidrofilik komonomerler (anyonik metakrilik asit, bazik vinil piridinler ve bunların katyonik türevleri gibi) kullanılarak hazırlanan hidrofilik-hidrofobik blok kopolimerin sentezi ve çözelti davranışları incelenmiştir (Xu et al., 1991a, 1991b; Wilhelm et al., 1991; Hruska et al., 1993). Yine benzer şekilde metakrilik monomere dayalı, 2-(dimetilamino)etil metakrilat-alkil metakrilatlar gibi, hidrofilik-hidrofobik kopolimerler, birçok araştırmacı tarafından açıklanmıştır (Baines et al., 1996a, 1996b, 1996c; Lowe, 1997; Lowe et al., 1999; Vamvakaki, 1998; Vamvakaki et al., 1999). Blok bileşimi ve tuz ilavesinin, bu kopolimerlerin çözünürlüğü üzerine etkisi incelenmiştir. Bu kopolimerlerden bazıları, stirenin alkollü ortam dispersiyon polimerizasyonunda sterik stabilizörler olarak kullanılmıştır.

Bütün ve çalışma arkadaşları hidrofilik ve hidrofobik kopolimerlerin sentezi, türevlerinin eldesi, karakterizasyonu ve sulu çözelti özelliklerinin incelenmesi üzerine çalışmalar yapmaktadırlar (Bütün et al., 1997-2008). Suda tamamen moleküler olarak çözünebilir, tersiyer amin metakrilatlara dayalı diblok kopolimerler, grup transfer polimerizasyonu (GTP) kimyası kullanarak sentezlenebilmektedirler (Bütün et al., 1997a, 1998a, 2001a, 2001b; Lee et al., 1999). Bu yöntemle elde edilen blok kopolimerlerin komonomer oranları, mol ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları çok iyi kontrol edilebilmektedir. Asidik ortamda hidrofilik-hidrofobik davranış sergileyen zayıf dibazik karakterde olan tersiyer amin metakrilatlara dayalı diblok kopolimerler, çözelti pH'nın, tuz konsantrasyonunun ve sıcaklığın değiştirilmesi ile koçözücü kullanılmaksızın tersinir miselleşme oluşturdukları (bloklardan birinin dehidratasyonu ile) daha önceki çalışmalarda detaylı olarak incelenmiştir (De Paz- Báñez et al., 2001; Bütün et al., 1997a, 1997b, 1998a, 2000, 2001a, 2001b, 2001c, 2008; Bütün, 2003).

Monomer türüne bağlı olarak (akrilatlar, metakrilatlar, etilenoksitler gibi) suda çözünebilir polimerler, anyonik, katyonik, serbest radikal polimerizasyonu veya GTP tekniği kullanılarak sentezlenebilirler (Hoogeven et al., 1994; Webster, 1993). Son yıllarda, düşük molekül ağırlık dağılımına sahip ve yapısı kontrol edilebilir metakrilat kopolimerlerin sentezinde GTP'nin mükemmel bir yöntem olduğu kabul edilmektedir (Webster et al., 1993; Dicker et al., 1990). GTP'nin canlı karakteri, ardışık monomer katılması yoluyla metakrilat blok kopolimerlerin sentezine imkan verir.

Suda ve organik çözücülerde çözünebilir blok kopolimerler ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış, bu çalışmalarda blok kopolimerlerin misel oluşumları incelenmiştir. (Beadle et al., 1993; Baines et al., 1996c; Laat and Derks, 1993; Biggs and Vincent, 1992; Bogoeva-Gaceva and Andonova, 1993). Misel oluşturan blok kopolimerlerin stabilizör, dispersant ya da emülsiyon yapıcı olarak kullanılabilmesi rapor edilmiştir (Grubisic-Gallot and Gallot, 1994; Stejskal et al., 1992; Pacovska et al., 1993; Khougaz et al., 1996; Nguyen et al., 1994).

Canlı polimerizasyonların sahip oldukları bu avantajların yanında, başlıca dezavantajları da reaksiyon şartlarının çok büyük titizlik gerektiriyor olmalarıdır.

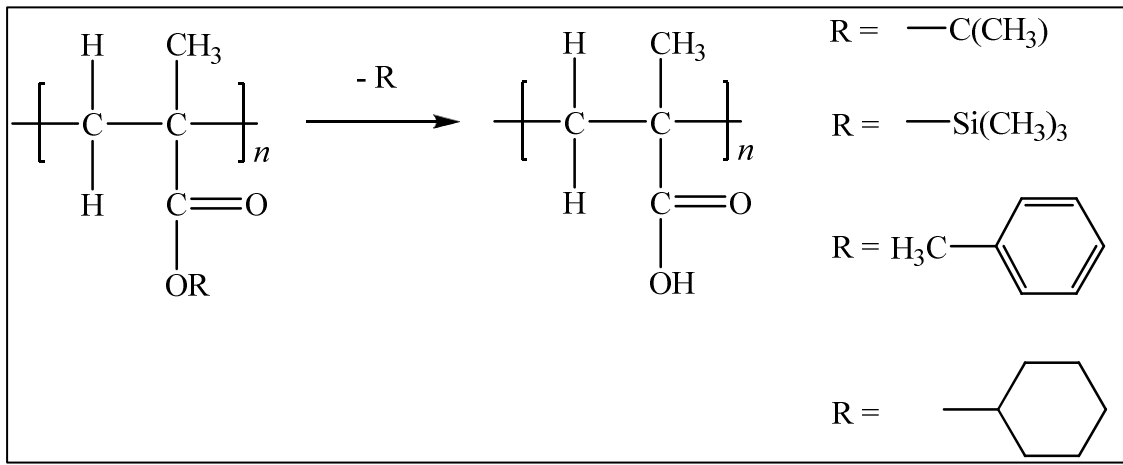
Kullanılan tüm cam malzemelerin nemden uzaklaştırılmış olması yanında kimyasallarından da özenli bir şekilde saflaştırılıp susuz olmaları şartı aranmaktadır. Bu tür reaksiyonlar, genellikle inert atmosferde, yüksek vakum altında ön hazırlıklarla ve schlenk line teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Bütün, Doktora tezi, 1999). Başlıca canlı polimerizasyon teknikleri, canlı anyonik, canlı katyonik, oksianyonik, atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) ve grup transfer polimerizasyonudur. Tez kapsamında stabilizör olarak kullanılacak olan PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer stabilizörlerinin sentezinde GTP kimyası kullanıldığı için kısaca bu teknikten bahsedilecektir.

2.2.1. Grup transfer polimerizasyonu

1980'lerin başlarında Webster ve çalışma arkadaşları tarafından grup transfer polimerizasyonu (GTP) geliştirmiştir (Webster et al., 1983; Webster, 1984). GTP, akrilik monomerlerin normal ya da yüksek sıcaklıkta canlı polimerizasyonuna olanak verir. Bu metoda göre başlama basamağı, monomerin bir silil keten asetal başlatıcıya Michael katılmasını içerir (Hertler, 1994). Monomer-başlatıcı ara ürünü, polimer zincirlerini vermek üzere, monomere tekrarlanan Michael katılması ile eklenir. Polimerleşmenin sona ermesi, bir proton kaynağı veya nükleofilik katalizörün uzaklaşması ile canlı zincir sonundan silil grubunun ayrılması ile gerçekleşir. GTP yöntemi ile yüksek molekül ağırlıklı (100.000 g/mol'e kadar) ve oldukça dar moleküler ağırlık dağılımlı polimerler oda sıcaklığında kantitatif miktarlarda elde edilebilir (Webster et al., 1984). Monomer dönüşümü tamamlandığında, zincir sonlarındaki silil keten asetal grubu aktif kalır ve uygun diğer bir monomerin eklenmesi, blok kopolimer oluşumu ile sonuçlanabilir. Polimerizasyonda kullanılan başlatıcıya göre AB veya ABA tipi di- ve triblok kopolimerlerin eldesi mümkündür.

GTP, özellikle akrilatların ve metakrilatların polimerizasyonu için uygundur. Ketonlar, laktonlar, akrilonitriller, metakrilonitriller, *N,N*-dimetil akrilamidler ve polidoymamış esterlere de uygulanabilir (Webster et al., 1983; Sogah et al., 1987). Metil metakrilat, 2-(dimetilamino)etil metakrilat, 2-(*N*-morfolino)etil metakrilat ve *n*-

bütül metakrilat uygun metakrilat monomerleridir. (Mykytiuk et al., 1992; Baines, 1995; Patrickios et al., 1994; Webster et al., 1983; Moller et al., 1991). GTP ile asidik monomerler direkt olarak polimerleştirilemezler. Bu tür monomerler ancak koruyucu gruplar geri alınarak ilgili asidik polimer elde edilir. MAA için uygun koruma grupları tersiyer bütül, benzil ve 2-tetrahidropiranildir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. GTP yöntemiyle PMAA'nın sentezi için kullanılan koruma grupları

GTP'nin özellikle sıcaklığa karşı duyarsız olmasına karşın reaksiyon sıcaklığının artırılmasıyla istenmeyen yan reaksiyonlarda az da olsa artış gözlenmektedir. Bu tür polimerizasyonlar ekzotermik olduğundan reaksiyon başladığı anda sıcaklık da yükselmeye başlar (Bütün V, Doktora tezi, 1999).

Akrilatların polimerizasyonu, metakrilatların polimerizasyonundan çok çok hızlı olmasına karşın, sonuçta elde edilen polimerler daha geniş moleküler ağırlık dağılımına sahip olmaktadır. Bu problem, asidik karakterde olan ve çoğalma süresi boyunca polimerleşmeye son verebilen α -protonundan kaynaklanmaktadır. Bu tür bir olumsuzluk Lewis asit katalizörü kullanımıyla giderilebilmektedir.

2.2.1.1. İlgili çalışmalara örnekler

Bütün ve çalışma arkadaşları (2000a) tarafından GTP aracılığıyla yeni tip asidik blok kopolimerleri sentezi tanımlanmıştır. Polimerizasyon işleminde, oligo(etilen glikol) mono metil eter mono metakrilat (OEGMA) monomeri hem benzil metakrilatla (BzMA) hem de tetra hidrofuranil metakrilat (THPMA) monomeri ile kopolimerleştirilmiştir. Burada BzMA ve THPMA monomerleri GTP ile doğrudan polimerleştirilemeyen metakrilik asit (MAA) için birer koruyucu monomer görevi görmektedir. Blok kopolimerlerdeki BzMA oranının düşük olduğu durumlarda seçimli olarak BzMA'nın katalitik hidrojenleşmesi ile OEGMA-MAA blok kopolimerleri elde edilmiştir. Fakat BzMA oranının yüksek olduğu durumlarda ise asit hidrolizi ile çok iyi deprotection olduğu saptanmıştır. Böylece kataliz problemi olmaksızın, kopolimerlerin her bir bileşeni için tam bir deprotection gerçekleşmektedir. İlâveten, sulu GPC ile başlangıçtaki OEGMA-THPMA diblok kopolimerlerin dar moleküler ağırlık dağılımı deprotectiondan sonra OEGMA-MAA diblok kopolimerlerin tersinir misel oluşturdukları gözlenmiştir. Farklı pH'lardaki misel oluşumları incelenmiş ve bunun üzerine yapılan NMR analizleri ile her pH değeri için misel çekirdeklerinin oldukça yüksek derecede hidrate olduğu gözlenmiştir (Bütün et al., 2000a)

Vamvakaki ve grubu (1999) tarafından yapılan çalışmada OEGMA monomere dayalı suda çözünebilen bir dizi statikl kopolimer ve ter-polimer GTP kullanılarak sentezlenmiştir. OEGMA makromonomerler, BzMA, OMAEMA veya THPMA kullanılarak kopolimerleştirilmişlerdir. Bu yolla elde edilen kopolimerler $M_w/M_n < 1,2$ oranında monodispersiteye sahiptir ve molekül ağırlıklarının kontrolü başarıyla sağlanmıştır. Fakat burada %67 molden daha fazla BzMA içeren kopolimerler için Bz gruplarının tümünün katalitik hidrojenleme ile uzaklaştırılmadığı görülmüştür (Vamvakaki et al., 1999). Aynı yöntem yine Vamvakaki ve diğerlerinin (1998) benzer bir çalışmasında da (*n*-BuMA ve BzMA monomerleri GTP kullanılarak kopolimerleştirildiğinde) uygulanmıştır (Vamvakaki et al., 1998).

Bütün ve arkadaşları (2001b) tarafından yapılan bir başka çalışmada, dört farklı tersiyer amin metakrilat monomerinin, GTP ile oldukça monodispers olan ($M_w/M_n < 1,5$)

bir seri homopolimer elde edilmiştir. Bu çalışmada, 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMA), 2-(diethylamino)etil metakrilat (DEA), 2-(diizopropilamino)etil metakrilat (DPA) ve 2-(*N*-morfolino)etil metakrilat (MEMA) monomerleri kullanılmıştır. Polimerizasyonda moleküler ağırlık monomer/başlatıcı oranı değiştirilerek kontrol edilmiştir. DMA ve MEMA homopolimerlerinin her ikisinin hem asidik hem de nötral ortamda 20 °C'de suda çözündüğü görülmüştür. Ayrıca, pH 8'de bu DMA ve MEMA homopolimerlerinin molekül ağırlıklarına bağlı olarak yüksek sıcaklıklarda tersinir çözünürlük davranışı gösterdikleri saptanmıştır. Elde edilen dört homopolimerden özellikle PMEMA homopolimerleri ilave edilen elektrolite çok duyarlıdır. DEA ve DPA homopolimerleri 20 °C'de nötral pH'da çözünmezlerken asidik ortamda tersiyer amin kısımları protonlandığından, katyonik polielektrolitler olarak çözünmektedirler. Ayrıca DMA monomerleri, diğer üç tersiyer amin metakrilat komonomerleri ile ayrı ayrı kopolimerleştirilmiştir. Bu diblok kopolimer 20 °C'de sulu ortamda moleküler olarak çözünebilmektedir. Polimerizasyonda pH, sıcaklık veya elektrolit konsantrasyonu gibi parametrelerin değiştirilmesiyle tersine miselleşme gözlenmiştir (Bütün et al., 2001b)

Patrickios ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada, imidazol içerikli polimerler hidrolitik aktiviteleri açısından hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Bu şekilde elde edilen kopolimerlerin kompozisyonları ve büyüklükleri NMR spektrumu ve GPC ile belirlenmiştir. Blok kopolimerlerin misel yapısı oluşturması ve imidazolun nükleofilliğinden yola çıkılarak pH etkisi, polimer derişimi, substrat derişimi, polimer büyüklüğü ve yapısı incelenmiştir (Patrickios et al., 2000).

2.3. Heterojen Polimerizasyon Kimyası

2.3.1. Emülsiyon polimerizasyonu

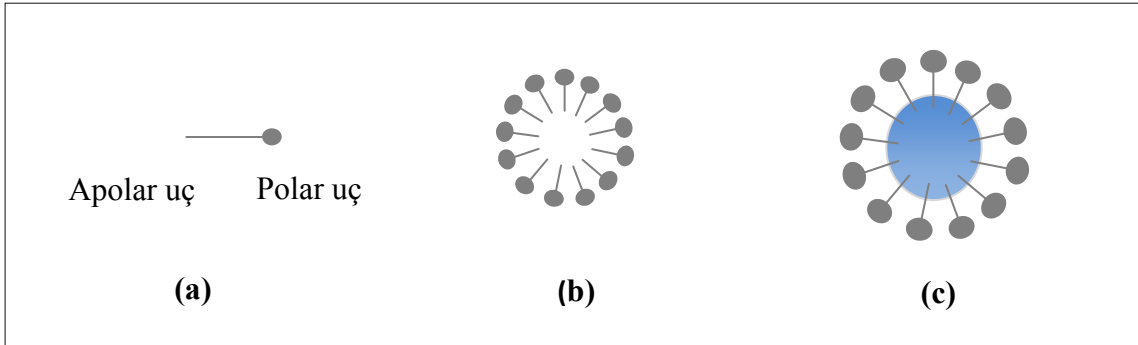
Sentetik emülsiyon polimerizasyonunun temel öğeleri 1910 yılından beri bilinmekte ise de, endüstriyel ölçülerde kullanılması 1940'lı yıllarda stiren-bütadien kauçuğunun sentetik olarak üretimi ile başlamıştır. Bu yöntemle bütadien ve izopren

gibi konjuge dienlerin polimerizasyonu ve kopolimerizasyonu yapılmaktadır. Bundan başka, vinil asetat, vinil klorür, akrilatlar, metakrilatlar ve bu monomerlerin çeşitli kopolimerleri emülsiyon polimerizasyonu ile polimerleştirilmektedir.

Bazı bitkilerin, özellikle kauçuk bitkilerinin özsuyu (lateks) doğal bir emülsiyon sistemi örneğidir. Kauçuk özsuyunda, poliizopren tanecikleri su içinde süt gibi kolloidal bir dispersiyon halinde dağılmıştır. Doğal proteinlerle (emülsiyon yapıcı) örtülmüş olan taneciklerin pıhtılaşması önlenmiştir.

Emülsiyon polimerizasyonu radikal zincir polimerizasyonları için önemli bir yöntem sağlar. Bunun için, suda çözünmeyen bir monomerin önce emülsiyon halinde dağıtılması ve polimerizasyonun burada sürdürülmesi gerekir. Klasik bir emülsiyon sisteminin en önemli girdileri emülsiyon yapıcı (yüzey aktif) madde, başlatıcı ve emülsiyon ortamıdır.

Bir emülsiyon sisteminde emülsiyon yapıcı maddenin seçimi, polimerizasyon yolunu etkilemesi bakımından büyük önem taşır. Emülsiyon yapıcı, yüzey aktif bir madde olup molekül yapısında hidrofilik ve hidrofobik gruplar içerir (Şekil 2.6). Yüzey aktif moleküllerin çok az bir kısmı suda çözünürken, önemli bir kısmı misel oluşturur. Misel yapıcının apolar uçları misel merkezine, polar uçları ise misel yüzeyine doğru yönelir (Şekil 2.6b). Misellerin çapları $10^{-3} - 10^{-4}$ μm , 1 mL karışım içerisindeki sayıları ise 10^{18} dolayındadır. Çözeltideki emülsiyon yapıcı maddenin konsantrasyonu polimerizasyon başladıktan kısa bir süre sonra kritik misel konsantrasyonunun (KMK) altına düşer. Emülsiyon sisteminde misellerin oluşması ve sürekli kalabilmesi için KMK'nın korunması gereklidir. Emülsiyon yapıcı maddenin sudaki konsantrasyonu bu kritik değerin altına düşerse, aktiflenmemiş miseller kararsız hale geçer ve dağılarak suda çözünürler (Saçak, 2004).



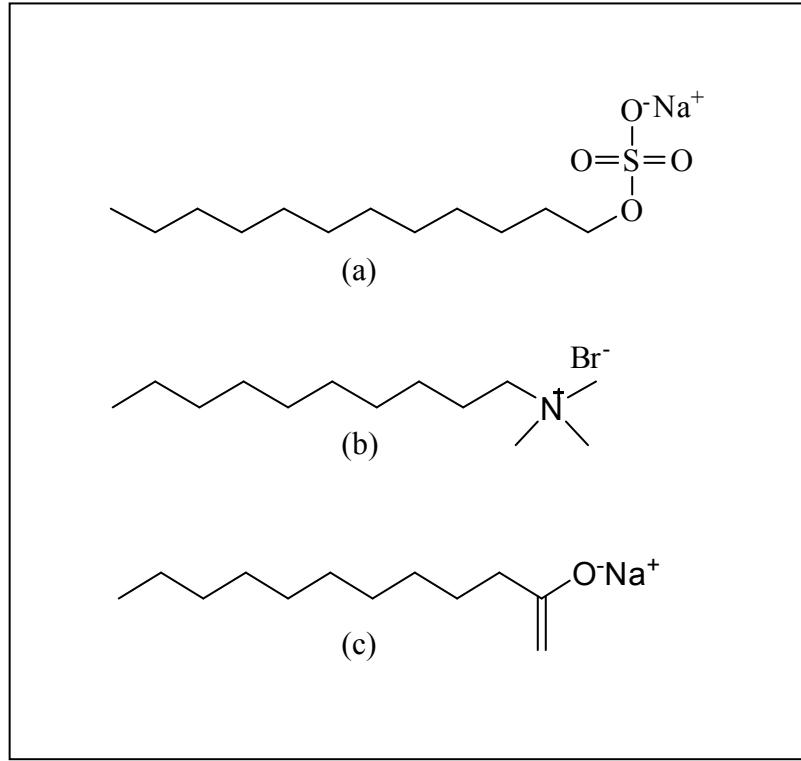
Şekil 2.6. a) Misel yapıcı, yüzey aktif molekül b) Misel yapısı c) İçinde monomer bulunan misel

Emülsiyon yapıcı önce monomer ve su fazları arasında kararlı bir emülsiyonun oluşmasını sağlamalıdır. Daha ileri aşamada, oluşan polimer tanecikleri de kararlı bir emülsiyon sistemi vermelidir. Ayrıca, başlatıcının işlevini ve çoğalma reaksiyonunu ters yönde etkilememelidir. Emülsiyon yapıcı madde kalıntısı, polimerizasyon ürününden ayırlamadığı için polimerizasyon ürününü yozlaştırmamalıdır.

Emülsiyon sistemlerinde çeşitli emülsiyon yapıcı maddeler denenmiştir. Hidrofilik grupların etkilerine göre anyonik, katyonik, amfoter ve iyonik olmayan yüzey aktif maddeler kullanılabilir. Katyonik emülsiyon yapıcıların ise başlatıcı sistemini ters yönde etkilediği görülmüştür. Anyonik yüzey aktif maddeler arasında alkil sülfatlar, alkilaryl sülfonatlar ve fosfatlar bulunur. Bunların çoğu, sodyum lauril sülfat gibi sabunlardır. İyonik olmayan yüzey aktif maddeler polialkollerin esterleri olup, poli(vinil alkol), poli(etilen oksit) türevleridir. Bir emülsiyon polimerizasyonu reçetesinde, monomerin % 1-5'i kadar yüzey aktif madde bulunur. Emülsiyon sisteminde sıklıkla kullanılan sodyum dodesil sülfat (SDS) ve bazı emülsiyon yapıcılar Şekil 2.7'de gösterilmiştir.

Monomer molekülleri polimerizasyon ortamında Şekil 2.8'de verilen üç farklı düzende dağılırlar. Bir kısmı suda çözünür, bir kısmı bazı misellerin içerisine girer ve onları şişirir (toplam monomerin yaklaşık %1). Geri kalanın büyük bir kısmı ise iri monomer damlaları halinde suda dağılır. Su içerisindeki monomer damlalarının çapları

karıştırma hızına bağlıdır ve genelde 1-10 μm arasında değişir. Damlaların yüzeylerinde adsorplanmış misel yapıcı moleküller bulunur.



Şekil 2.7. Emülsiyon yapıcı olarak kullanılan bazı kimyasallar (a) sodyum dodesil sülfat (SDS) (b) dodesil trimetil amonyum bromür (c) sodyum laurat

Serbest radikalın misel içine difüzenmesi ile polimerleşme başlar ve aktif miseller elde edilir. Bu durumda sistemde üç çeşit tanecik bulunur: monomer damlacıkları, aktiflenmemiş miseller ve polimerleşmenin sürdürüldüğü aktif miseller.

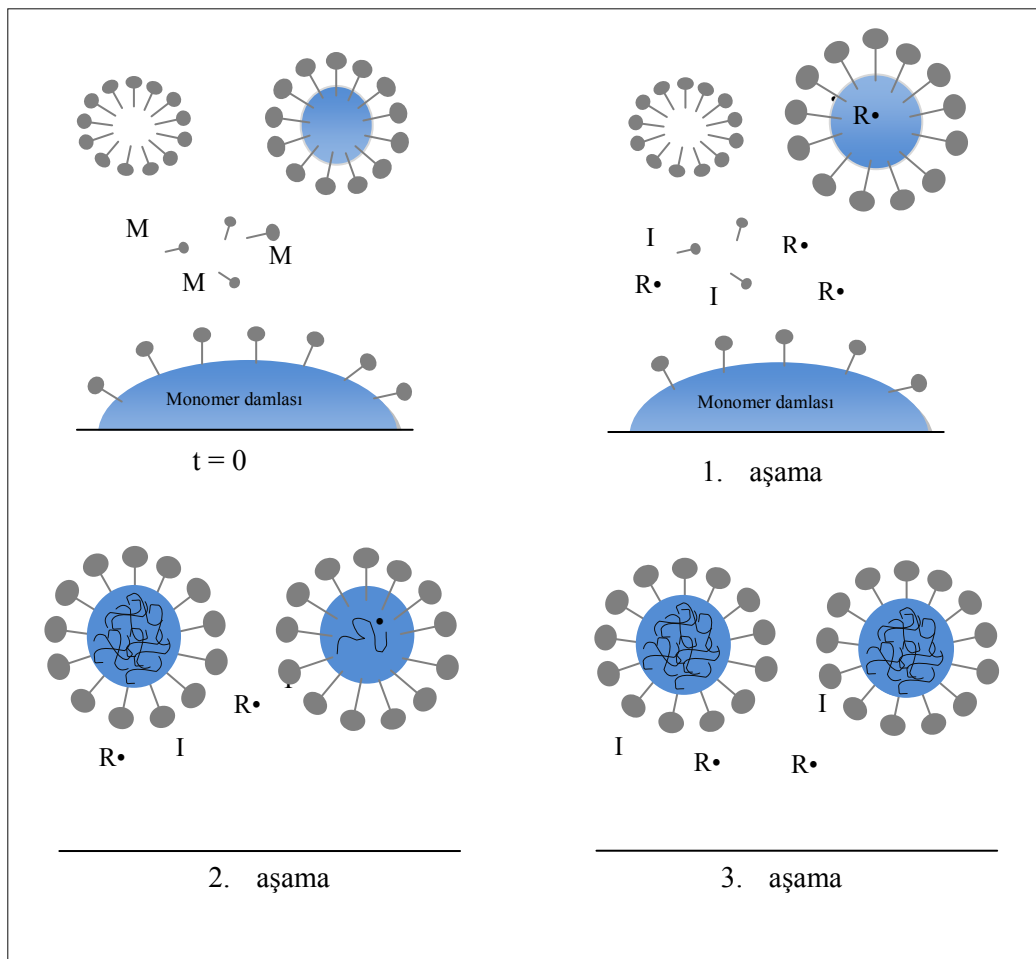
Polimerizasyon sisteminde başlangıçtaki misellerin yaklaşık binde biri aktiflendiğinde ve toplam monomerin % 1-2 kadarı polimerleştiğinde, emülsiyonda önemli bir değişme görülür. İncelenen polimerizasyon sistemine bağlı olmak üzere, dönüşüm % 2-15 ilerlediğinde, aktif misellerin, başlangıçtaki misellere göre çok fazla büyüdükleri görülür. Bu tanecikler misel olmaktan çıkarak birer polimer taneciği haline gelir. Gerçekte bu tanecikler monomerle şişmiş halde bulunan polimer tanecikleridir.

Polimerizasyonu başlatan serbest radikallerin saldırısına uğramayan bütün miseller çözünüp kaybolur ve sonuç olarak sistemdeki emülsiyon yapıcı maddenin tümü polimer taneciklerinin yüzeylerinde adsorplanmış olur. Polimer taneciklerinin sayısı fazla ise, monomer damlacıkları da kararlılığını yitirebileceği için karıştırma durdurulursa topaklanma (agregat oluşumu) başlayabilir. Polimerizasyon, polimer taneciklerinin içinde homojen bir biçimde sürdürülür. Bu tanecikler içinde monomer konsantrasyonu sabit kalır. Çünkü damlacıklardan difüzyon yolu ile geçen monomer, polimer taneciklerini sürekli olarak besler. Polimerizasyon süresince polimer taneciklerinin sayıları da sabit kalır. Polimer tanecikleri büyürken monomer damlacıkları küçülür. Polimerleşme % 50 – 80 oranında ilerlediğinde monomer damlacıkları tükenir. Geri kalan monomerin tümü polimer tanecikleri içinde bulunur. Genellikle % 100 polimerleşmeye erişilir.

Emülsiyon yapıcı olarak ortama katılan maddeden gelen sakınca dışında, emülsiyon polimerizasyonunun diğer yöntemlerden belirgin özellikleri vardır. Emülsiyon sisteminin kolay kontrol edilebilir olmasının yanında polimerizasyon hızının yüksek olması, yüksek mol kütleli polimerler elde edilebilir olması, ısı aktarımının kolaylığı, viskozitenin düşüklüğü, sıcaklık kontrolünün kolaylığı, organik çözücü kullanılmaması, ürünün doğrudan kullanılabilir olması (kaplama, yapıştırıcı veya boya olarak) ve diğer polimerizasyon yöntemlerinden daha emniyetli olması gibi pek çok avantajı vardır. Bu avantajlarının yanı sıra elde edilen polimerden misel yapıcının uzaklaştırılması zordur ve bu emülsiyon polimerizasyonu için önemli bir dezavantajdır.

Sözü edilen tüm aşamalar Şekil 2.8'de şematik olarak gösterilmiştir. Birinci aşamada; oluşan radikaller, içinde monomer bulunan misellere difüzlenerak aktif miselleri oluştururlar ve polimerizasyon başlar. Polimerizasyon ilerledikçe misel içinde azalan monomer miktarı suda çözünmüş olan monomerlerden karşılanır, iri monomer damlacıklarından da suya monomer geçerek su fazındaki monomer miktarı dengede kalır. İkinci aşamada; büyümelerini sürdüren aktif miselleri kararlı halde tutabilmek için daha fazla sayıda misel yapıcı molekül gereklidir. Bu nedenle aktif miseller belli bir büyüklüğe ulaştığında su ortamında çözülmüş serbest misel yapıcı moleküller absorblanır. Benzer şekilde zamanla su fazına sürekli monomer besleyen monomer

damlalarının sayısı da azalır. Üçüncü aşama; su fazında monomer damlalarının kalmadığı andır. Bu andan sonra aktif misellerin içine yeni monomer molekülleri beslenemez ancak aktif miseller içerisinde bulunan monomerlerle polimerizasyon bir süre daha devam eder. Monomer derişimi zamanla azalacağından polimerizasyon hızı düşer ve aktif misel içerisinde monomer molekülünün kalmadığı anda polimerizasyon sonlanır (Saçak, 2004).



Şekil 2.8. Emülsiyon polimerizasyonunun aşamaları (M: Monomer I:Başlatıcı R:Başlatıcıdan gelen radikaller)

Bu teknikle yapılmış bir çok lateks/mikrojel örneği vardır. Armes ve çalışma arkadaşları (2007) poli(2-vinilpiridin) (P2VP) mikrojellerinin eldesinde emülsiyon polimerizasyonu yöntemini kullanmışlardır. P2VP mikrojellerinin eldesi nötral ortamda

gerçekleştirilmiş ve çapraz bağlayıcı olarak divinilbenzen (DVB), surfaktan olarak katyonik yapıdaki monometoksi-uçlu poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA) kullanılmıştır. Sentez sırasındaki parametrelerin değiştirilmesi ile çok geniş bir aralıkta yarıçaplara sahip mikrojeller elde edilmiştir. Çeşitli konsantrasyonlarda başlatıcı, polimerik stabilizör ve surfaktan kullanılarak elde edilen mikrojel partiküllerinin, ortalama yarıçaplarının 370 ile 970 nm arasında değişmekte olduğu rapor edilmiştir. Monodispers mikrojel partiküllerinin küresel yapısı taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak doğrulanmıştır. Partikül ebadı ve partikül ebat dağılımı disk santrifüj fotosedimentometri (disk centrifuge photosedimentometry) ve dinamik ışık saçılması (DLS) kullanılarak elde edilmiştir. Zayıf bazik karakterli poli(2-vinilpiridin) homopolimer zincirleri beklendiği gibi düşük pH'da şişme davranışı göstermektedir. Monomere oranla kütlece % 1,0 divinil benzen (DVB) çapraz bağlayıcı içeren örneklerde lateks-mikrojel geçişinin pH 4,1'de gerçekleştiği bulunmuştur. Proton NMR, sulu elektroforez ve DLS çalışmaları ile P2VP mikrojellerinin hacimsel olarak ilk hacmin 3 katı kadar şiştiği bulunmuştur. Çeşitli oranlarda çapraz bağlayıcı içeren P2VP mikrojelleri ile yapılan çalışmalarda, çapraz bağlayıcı oranı attıkça pK_a ve kritik pH noktalarının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca *stopped-flow* tekniği ile lateks-mikrojel geçiş hızı ölçülmüştür.

Kısa bir süre önce yayınlanan bir çalışmada, yüzeyi silika ile kaplı sıcaklık-duyarlı poli(*N*-izopropilakrilamit-*ko*-2-(dimetilamino)etil metakrilat) [P(NIPAM-*co*-DMC)] (DMC bloğu metil klorür ile quaternize edilmiş) mikrojelinin sentez ve karakterizasyonu yapılmıştır (Chai, 2010). Bu mikrojeller surfaktansız emülsiyon polimerizasyonu ile elde edilmiş olup, LCST noktasının 34 °C olduğu DLS ile bulunmuştur. P(NIPAM-*ko*-DMC) mikrojelinde bulunan DMC zincirleri uygun koşullar sağlanarak silika depolamada etkili bir şekilde kullanılmıştır. DLS çalışmaları mikrojel-silika partiküllerinin sıcaklıkla ebat değiştirmediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca silika miktarı ve süre ayarlanarak mikrojelin silika depolaması kolayca ayarlanabilmektedir. Daha uzun süre ve daha fazla miktardaki silika ile oldukça yüksek yoğunluklu ve kabuk kısmı daha zengin olan mikrojel partikülleri elde edilmiştir.

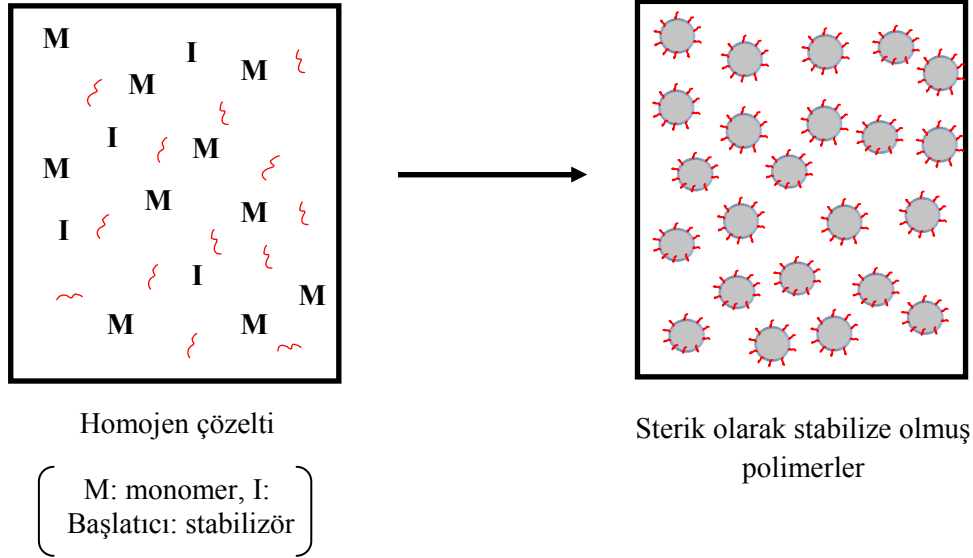
2.3.2. Dispersiyon Polimerizasyonu

Ebat ve şekil kontrollü polimer partikülleri elde etmenin basit ve en uygun yollarından birisi de dispersiyon polimerizasyonudur. Bu yöntem uzun yıllardır bilinen bir teknik olmakla birlikte, serbest radikal kimyası ile yürür (Lacroix-Desmazes et al., 1998; Kobayashi et al., 1990). Bu yöntem, 0,1 ile 15 µm büyüklükte, oldukça dar veya monodispers moleküler ağırlık dağılımına sahip parçacık oluşumunu sağlayan eşsiz bir polimerizasyon yöntemidir (Tseng et al., 1990; Kawaguchi et al., 2005). Reaksiyon ortamındaki polimerik bir stabilizör varlığında monomerin polimerizasyonunun gerçekleştiği bir çökme polimerizasyonu olarak da tanımlanabilmektedir (Barrett, 1975; Wang et al., 2002; Winnik et al., 1987; Kawaguchi, 2005).

Dispersiyon polimerizasyonunu uygulayabilmek için bazı koşullar sağlanmalıdır. Reaksiyon ortamı olarak seçilen çözücü, hem monomer hem de başlatıcı için iyi bir çözücü, oluşturulan polimer içinse iyi bir çözücü niteliği taşımamalıdır. Polimerizasyon önce homojen bir ortamda başlar. Daha sonra büyüyen polimer partikülleri kritik zincir uzunluğuna eriştikten sonra faz ayrımı gerçekleşir ve ilk partiküllerin oluşumu gerçekleşmiş olur. Ortamdaki stabilizör bu partiküllerin üzerine adsorplanır ve partiküllerin topaklanmasını önler. Bu aşamadan itibaren stabilize edilmiş partiküllerin içine ortamdaki monomerler girer ve polimerizasyon artık burada ilerler. Kararlı polimer dispersiyonlarının elde edilebilmesi için sterik stabilizör olarak kullanılan blok kopolimerler oldukça önemlidir. Blok kopolimerin bir bloğu, oluşan ve çökme eğiliminde olan polimere tutunan (çapa görevi gören), diğer bloğu ise polimerizasyon ortamında iyi çözünürlüğe sahip olan ve stabilizasyonu sağlayan kısımdır. Uygun monomer ve çözücü seçimi, stabilizörün stabilizasyonu sağlayan kısmının molekül ağırlığı ve reaksiyon sıcaklığının doğru olarak seçimi başarılı bir dispersiyon polimerizasyonunun gerçekleştirilmesi için oldukça önemlidir (Kim et al, 1996, Gabaston et al., 1998).

Şekil 2.9 tipik bir dispersiyon polimerizasyonunda, polimerizasyonun başlangıç ve bitiş aşamasındaki var olan maddeleri göstermektedir. Polimerizasyon başlamadan önce ortamda monomer, stabilizör ve başlatıcı vardır. Başlatıcının radikal

oluşturmasının ardından polimer zincirleri oluşur. Oluşan bu zincirler kritik bir uzunluğa eriştiğinde çökme eğilimi gösterirler. Ancak ortamdaki stabilizörler çökme eğilimindeki bu zincirlere tutunarak, sterik stabilizasyonu sağlar.



Şekil 2.9. Dispersiyon polimerizasyonun şematik gösterimi

Dispersiyon polimerizasyonu süresince büyümekte olan ve şekil kazanan polimer partiküllerinin ebadı ve ebat dağılımları; dispersiyon ortamının çözünürlüğüne, stabilizörün yapısına ve konsantrasyonuna, partikül yüzeyine adsorplanan kısmın molekül ağırlığına ve dispersiyon ortamında çözünerek stabilizasyon sağlayan bloğa bağlıdır.

Dispersiyon polimerizasyonunda elde edilecek partiküllerin ebadı, stabilizörün artan molekül ağırlığına ve konsantrasyonuna bağlı olarak azalmaktadır. Ayrıca partiküller sürekli fazda büyümekte iken, monomer bu büyümekte olan partiküllerin iç kısmına doğru katılma davranışı gösterir. Bu yüzden, oluşacak partikülün molekül ağırlığı, dispersiyon ortamının çözünürlüğüne bağlıdır.

Literatürde dispersiyon polimerizasyonu ile çevresel etkilere duyarlı mikrojeller üzerine pek çok çalışma mevcuttur. Bu metod ile hidrofobik polistiren (PS) (Song et al., 2004; Lee et al., 2005) ve poli(metil metakrilat) (PMMA) (Woods et al., 2005) gibi hidrofobik küresel partiküler ya da süper karbondioksit ortamında poli(etilen oksit)-*blok*-poli(1,1,2,2-tetrahidroperflorodesil akrilat) diblok kopolimerinin stabilize ettiği hidrofilik poli(hidroksi etil metakrilat) (PHEMA) partikülleri (Ma et al., 2004) hazırlanmıştır.

Takahashi ve çalışma arkadaşları (1996) PHEMA'nın farklı çözeltilerinde ve farklı dört stabilizörleri ile çalışarak mikro boyutlu partiküllerin eldesi üzerinde çalışmışlardır. Metakriloil sonlu PMMA makromonomerinin, PHEMA partiküllerinin oluşumunda etkili bir stabilizör olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir. Ayrıca amfifilik graft kopolimer olan poli(metil metakrilat-*ko*-metakrilik asit-stiren) P(MMA-*ko*-MAA-St) stabilizör olarak kullanılmıştır. Ayrıca doymamışlık içeren polibütadien ve poli(stiren-blok-bütadien)'in stabilizör etkinliği incelenmiş ve monodispers PHEMA partiküllerinin eldesinde daha etkili olduğu rapor edilmiştir. Ancak PMMA ve PSt gibi homopolimerlerin monodispers partiküllerinin eldesinde stabilizasyon için yeterli olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca dört farklı çözücü içerisinde (2-bütanol, sikloheksanon, toluen ve etil asetat) partikül oluşumu incelenmiştir. Elde edilen veriler, partiküllerin çözünürlüğünün iyi olduğu çözücü ya da çözücü karışımlarında (2-bütanol ve sikloheksanon karışımı) partikül ebadının arttığı, bunun tam tersi olarak, PHEMA için zayıf çözücü niteliğindeki toluen ve etil asetat ortamlarında partikül ebatlarının azaldığı görülmüştür.

Kullanılan stabilizörün partikül ebadı üzerindeki etkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur. Jungahn (1996) dispersiyon polimerizasyonu ile stirenin *n*-alkandaki anyonik polimerizasyonu ile PS üzerinde çalışmıştır. Sterik stabilizör olarak, $1,76 \times 10^4$ molekül ağırlığındaki poli(*t*-butilstiren-*b*-stiren) kullanılmış ve *n*-hekzanda polistirenin stabilizörü üzerinde çalışmışlardır. Anyonik dispersiyon polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılan poli(*t*-butilstiren-*b*-stiren) blok kopolimerinin dar boyut dağılımlı partiküller elde etmede etkili olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar yeni bir tekniğe yönlendirmiş, canlı dispersiyon polimerizasyonu (living dispersion polymerization,

LDP) olarak adlandırılan yöntemin partikül stabilizasyonunda yeterli olduğu gözlenmiştir. Canlı polimerizasyon yöntemi, alkanlarda vinil monomerlerinin polimerizasyonlarında başlatıcı olarak kullanılan öncül organolityum polimeri ve sekonder-butil lityum karışımı içeren bir anyonik dispersiyon polimerizasyonudur. LDP yönteminin sadece homopolimer ve sterik stabilizör olarak *in situ* blok kopolimer eldesinde değil, mikron altı boyutlardaki partiküllerin üretiminde de uygun bir yöntem olduğu görülmüştür. Dispersiyon polimerizasyonu yalnız homopolimer yapıdaki partiküllerin değil kopolimer yapısındaki partiküllerin eldesinde de kullanılan bir yöntemdir. Çekirdek-kabuk polistiren-poliimid partikülleri, stiren ile vinil-benziltrimetil amonyum klorürün (VBAC) enatol-su ortamında kopolimerizasyonu ile yapılmıştır (Jang et al., 2002).

Bu teknikle yapılan ve ilgi çeken bir başka çalışmada, Horak ve çalışma arkadaşları (2009) tarafından yapılmış ve organik/inorganik hibrit partiküller sentezlenmiştir. Çapraz bağlı poli(2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA)- ve poli(glisidil metakrilat) (PGMA)-bazlı manyetik partiküllerin stabilizasyonu asetat bütirat ve poli(vinil prolidin) (PVP) ile sağlanmıştır. Organik fazda dispers edilmeden önce bir tabaka oleik asit ile kaplanan nanopartiküller, sulu hidroksit çözeltisi yardımıyla çöktürülerek elde edilmiştir. Bazı durumlarda ise oleik asit yerine poli(etilen oksit) ya da poli(vinil pirolidin) kullanıldığı da görülmüştür. Manyetit (Fe_3O_4) partiküllerinin PHEMA ya da P(HEMA-GMA) kopolimeri ile kaplanması toluen/-metilpropan-1-ol içinde dispersiyon polimerizasyonu ile yapılmıştır. Kütlece %20 oranında demir içeren partiküllerin agregat oluşturmadığı görülmüştür. Ayrıca reaksiyon ortamının polaritesi, monomer, başlatıcı ve stabilizör konsantrasyonu ve sıcaklığın partikül ebat ve partikül ebat dağılımı üzerine etkisi incelenmiştir.

Dispersiyon polimerizasyonu ile çeşitli mikrojellerin eldesi üzerine pek çok çalışma yapılmıştır. Tüm bu sistemlerde, kullanılan stabilizör (dispersant) hem mikrojel partiküllerinin oluşumu sürecinde hem de bu partiküllerin stabilizasyonunda anahtar bileşen olarak rol almaktadır. Ayrıca mikrojellerin iç kısmına çeşitli tekniklerle girilmesi, bunların daha fazla uygulama alanı bulmasına yardımcı olmaktadır.

Fonksiyonel monomerlerin (HEMA gibi) kopolimerleştirilmesi, fonksiyonel stabilizörlerin katılımı, zincir transfer edici ajanların kullanımı ya da makromonomer kullanımı gibi tekniklerle mikrojinin yapısına girilebilmektedir. Çeşitli tipteki makromonomerler hazırlanarak fonksiyonel mikrojinler elde edilebilir. Amfifilik makromonomerler, yapısında bulunduğu mikrojin sisteminde hem stabilizasyon görevi görür hem de fonksiyonelliği arttırarak mikrojele "yetenek" kazandırır. Monomer ile kopolimerleştirilerek mikrojin yüzeyine kovalent bağ ile bağlanarak aşılır ve bu sayede de stabilizasyonu sağlar. Stabilizörler ve partikül stabilizasyonu ile ilgili ayrıntılı bilgiler bir sonraki alt başlıkta verilmiştir.

2.4. Polimerik Partiküllerin Stabilizasyon Mekanizması

Kontrollü ilaç salım sistemleri, gen veya enzim taşıyıcı ajanlar gibi nanoboyutlu polimerik partiküllerin üretiminde ebat kontrolünün ve stabilizasyonun kontrol edilmesi gerekmektedir. Özellikle organik ortamdaki polimerizasyon reaksiyonlarında mikrojinlerin stabilizasyonu çok fazla önem arzetmektedir. Bunun için hem polimerizasyon sırasında hem de mikrojinlerin elde edilmesinin ardından depolanması sırasında, partiküllerin topaklanmasını önlemek için uygun bir stabilizör kullanımı gerekmektedir.

Polimerizasyon ortamı su olduğunda, mikrojinlerin stabilizasyonu elektrostatik stabilizasyonla sağlanır. Elektrostatik stabilizasyon, mikrojin partiküllerinin birbirlerine yaklaşmasıyla ortaya çıkan çekim kuvvetinden kurtulmak için yeterli büyüklükteki itici gücün ortaya çıkmasıyla oluşur. Ancak sulu ortamda varolan bu itici elektrostatik güç, alifatik hidrokarbonlar gibi düşük polariteye sahip organik çözücülerde partiküllerin stabilizasyonu için yeterli değildir. Elektrostatik stabilizasyon sulu sistemlerde etkili olmasına rağmen organik dispersiyon ortamında ise yeteri kadar verimli olmamaktadır.

Organik ortamda gerçekleştirilen polimerizasyonlarda ise ortamdaki polimerik stabilizörler kolloidal partiküllerin stabilizasyonuna katkıda bulunur. Özellikle

dispersiyon polimerizasyonunda kullanılan bu stabilizörler homopolimer olabileceği gibi diblok veya triblok kopolimer de olabilmektedir. Bu polimerler, dispersiyon polimerizasyonu başladıktan sonra büyümekte olan mikrojel partiküllerinin yüzeyine kimyasal ya da fiziksel olarak adsorplanır. Böylece yüzeyinde polimerik stabilizör bulunan mikrojeller birbirine yaklaştığında, stabilizörün dispersiyon ortamında çözünen bloğunun karşıt etkileşimiyle itici güç meydana gelir. Bu itici güç, mikrojellerin birbirlerinden uzaklaşana kadar devam eder ve bu etkileşim polimerik stabilizasyon olarak adlandırılır (Ramanathan, 2000). Polimerik stabilizasyonun bir kaç çeşidi olmasına rağmen, ağırlıklı olarak sterik stabilizasyon üzerinde durulacaktır

2.4.1. Sterik stabilizasyon

Mikrojel partiküllerinin sterik stabilizasyonu, mikrojel yüzeyine polimerik makromoleküllerin fiziksel adsorpsiyonuyla ya da bunların mikrojel yüzeyine kimyasal olarak aşılmasıyla (grafting) gerçekleşir. Ancak hangi tür olursa olsun, blok kopolimerin çözünmeyen kısmı partikül yüzeyine çapa gibi tutunurken, çözünebilir kısım çözücü içerisinde dağılarak stabilizasyonu sağlar. Kopolimerin çözünebilir bloğu sterik kararlılığa neden olduğundan stabilizasyon zincirleri, partikül yüzeyine tutunan kısmı ise çapa polimer olarak adlandırılırlar.

Yüzeyinde stabilizör bulunan iki partikül birbirine yaklaştığı zaman topaklanmanın olmaması için, çözünebilir kısımların karşılıklı olarak birbirini itmesi gerekir. Etkili bir şekilde partikül yüzeyine tutunma, stabilize eden zincirlerin bozunmasını da önlemektedir. Blok kopolimerin dispersiyon ortamında çözünebilir ve çözünmeyen gruplar içeren kısımları arasında uygun bir oran seçilerek istenen en etkili stabilizasyon sağlanabilir. Yapısında bu tip gruplar içeren amfifilik ve aşı (graft) kopolimerleri en iyi stabilizörler olarak bilinmektedir (Ramanathan, doktora tezi, 2000).

2.4.2. Polimerik stabilizörler

Homopolimerler, rastgele (random) kopolimerler, amfifilik ya da aşırı kopolimerleri polimerik stabilizörler kategorisindedir. Bunlar fiziksel adsorpsiyon ile partikülleri stabilize ederler. Ancak bazı durumlarda aşılama yoluyla da stabilizasyonun sağlandığı rapor edilmiştir.

2.4.2.1. Homopolimerler veya rastgele kopolimerler

Poli(vinilpirolidon), poli(vinilalkol) ve hidroksi propil selüloz gibi homopolimerler polar ortamda stirenin dispersiyon polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılmıştır. Sterik stabilizörlere ek olarak surfaktanların da ilave edildiği bir çok çalışma mevcuttur (Almong et al., 1980, 1981; Tseng et al., 1986). Almong ve Levy (1980) polistiren partikülleri elde ederken sterik stabilizör olarak poli(vinil alkol), surfaktan olarak da sodyum dodesil sülfat (SDS) kullanmışlardır. Başlatıcı ve stabilizör konsantrasyonunun polimerizasyon üzerine etkisini detaylı olarak incelemişlerdir. Stirenin dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı ve nano boyutlu partiküller elde edilmiştir. Almong ve Levy'nin çalışmasının daha ayrıntılısını Tseng ve grubu, poli(vinil pirolidon) stabilizörüne ek olarak yüklü ve yüksüz kostabilizör kullanarak yapmıştır (Tseng et al., 1986). Bu çalışmadan çıkan sonuç, kostabilizör kullanmanın daha monodispers partiküller elde etmede yardımcı olduğudur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise oldukça dar boyut dağılımlı partiküller elde etmede kostabilizörün bir rolünün olmadığı anlaşılmıştır. Monodispers polistiren elde edilirken uygulanan öncü çalışmalardan birinde, herhangi bir surfaktan kullanmadan, hidroksi propil selüloz stabilizör olarak kullanılmıştır (Ober et al., 1985; Paine, 1990). Yapılan çalışmalarda monomerin başlangıç konsantrasyonunun düşüşü ile partikül ebatının azaldığı ve hidroksi propil selülozun polistiren için oldukça uygun bir stabilizör olduğu vurgulanmıştır (Paine, 1990).

Ayrıca, polimerizasyon ortamının polaritesinin arttırılması daha küçük boyutlu ve monodispers yapıdaki partiküllerin oluşumuna neden olmaktadır. Çünkü

çekirdeklenme hızı polar ortamda daha hızlı olmaktadır ve eğer ilave edilen stabilizör de ilk oluşan partikülleri stabilize edecek kadar etkiliyse daha çok sayıda ve daha küçük partiküller elde edilmektedir.

2.4.2.2. Blok kopolimerler

Polimer parçacıklarının sterik stabilizasyonu, genellikle blok kopolimerler olan dispersiyon ajanlarının ortama ilave edilmesiyle gerçekleşmektedir. Elde edilen mikrojelün çözünürlüğü dispers edildiği ortamda yüksek ise, elde edilecek mikrojellerin agregasyonu gecikmekte, bu da daha büyük çapa sahip parçacıkların oluşmasına yol açmaktadır. Eğer daha düşük bir çözünürlük söz konusu ise, polimer daha çabuk pıhtılaşır ve daha küçük çapta parçacıklar elde edilir (Hölderle et al., 1997).

Dispersiyon polimerizasyonunda kullanılan blok kopolimerler yapısında hidrofilik ve hidrofobik bloklara sahiptir. Sulu ve susuz polimerizasyon ortamlarında sterik stabilizör olarak amfifilik blok kopolimerlerin kullanılması bunların gelişimine büyük katkı sağlamıştır. Elde edilecek mikrojel partikülünün ebadında da etkili olan sterik stabilizörler genellikle canlı polimerizasyon kimyası ile sentezlenmektedir. Blok kopolimerlerin molekül ağırlıklarının hassas bir şekilde kontrolü ve hidrofilik-hidrofobik bloklar arasındaki denge dispersiyon polimerizasyonunda büyük bir öneme sahiptir. Blokları iyi tanımlanmış amfifilik kopolimerler en iyi canlı polimerizasyon teknikleriyle sentezlenebilmektedir. Sterik stabilizör olarak kullanılan çeşitli blok kopolimerlerin bir listesi Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Literatürde blok kopolimerlerin sterik stabilizör olarak kullanımı ile ilgili pek çok çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu emülsiyon polimerizasyonu ile mikronaltı boyutlu partiküller elde etme amacıyla yapılmıştır. Poli(metil metakrilat) (PMMA) latekslerinin sentezi sırasında poli(izopren-*b*-stiren-*b*-izopren) diblok kopolimeri *n*-heptan ortamında dispersiyon polimerizasyonu ile elde edilmiştir (Susoliak et al., 1985). Bu ve benzeri diblok kopolimerler dispersiyon polimerizasyonunda anahtar faktör olup, polimerleştirilebilen gruplar taşıyan graft (aşı) kopolimerler, amfifilik kopolimerler olan

stabilizörlerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ticari olarak elde edilebilen ve laboratuvar ortamında sentezlenen bazı blok kopolimerler Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Çizelge 2.3. Dispersiyon polimerizasyonlarında sterik stabilizör olarak kullanılan blok kopolimerler, kullanılan monomerler, dispersiyon ortamı ve referanslar

Stabilizör	Monomer	Çözücü	Referans
Poli(etilen glikol) metakrilat	2-(dietilamino)etil metakrilat	Su	Amalvy et al., 2004
Poli(etilen glikol) metakrilat	2-vinilpiridin	Su	Armes et al., 2007
Poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat- <i>b</i> -poli(metil metakrilat)]	Stiren	Çeşitli alkoller	Baines et al., 1996c
PEGMA	2-vinilpiridin	Su	Dupin et al., 2006
Poli[stiren- <i>b</i> -poli(1,1-dihidroperflorooktil akrilat)]	Stiren	CO ₂	Canelas et al., 1996a
Siloksan bazlı blok kopolimerler	Stiren	CO ₂	Canelas et al., 1996b
Poli(izopren- <i>b</i> -stiren- <i>b</i> -izopren)	Metil metakrilat	<i>n</i> -heptan	Susoliak et al., 1985
Poli(vinil metil eter)	Pirol	Alkol/su	Pich et al., 2002
Poli(vinil piridin)	St	Alkol/su	Gabaston et al., 1998

2.5. Mikrojel Ebadını Etkileyen Etkenler

Partikül ebadı ve partikül ebat dağılımı; sıcaklık, başlatıcı ve sterik stabilizör yapısı ve konsantrasyonu, monomer/dispersiyon ortamı oranı gibi pek çok faktöre bağlıdır. İstenen boyutta ve monodispers partiküller elde etmek için bu faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerin etkisi kısa kısa aşağıda açıklanmıştır.

2.5.1. Sıcaklık etkisi

Polimerizasyon sırasında sıcaklık iki türden bir etki yapar: (i) Ortamın sıcaklığı radikal polimerizasyonlarında başlatıcının ayrışması için yeterince yüksek olmalıdır. (ii) Polimerizasyon sıcaklığı çekirdeklenmenin başlaması (partiküllerin şekillenmesi) için gereken kısa polimer zincirlerinin (oligomerlerin) toplanmasını sağlar ve artırır.

Polimerizasyon sıcaklığının, partiküllerin ve suda çözünebilen polimerlerin oluşumu üzerinde önemli bir faktör olduğu rapor edilmiştir. 65 °C'nin altında ortamda oldukça yüksek bir oranda topaklanmış polimer partiküllerinin olduğu, buna karşın 65 °C'nin üstünde koloidal olarak kararlı halde ve suda az çözünebilen polimer partiküllerinin olduğu bulunmuştur (Meunier, 1996). Yani sıcaklık artışı hem kararlı partiküllerin oluşumunda hem de daha küçük boyutlu partiküllerin oluşumunda etkilidir. Sıcaklığın arttırılması, öncül polimer partiküllerin (oligomerlerin) konsantrasyonunun artmasına neden olur. Böylelikle daha fazla ve daha küçük boyutlu partiküller oluşur (Elmas, Doktora Tezi, 2007).

2.5.2. Başlatıcı konsantrasyonunun etkisi

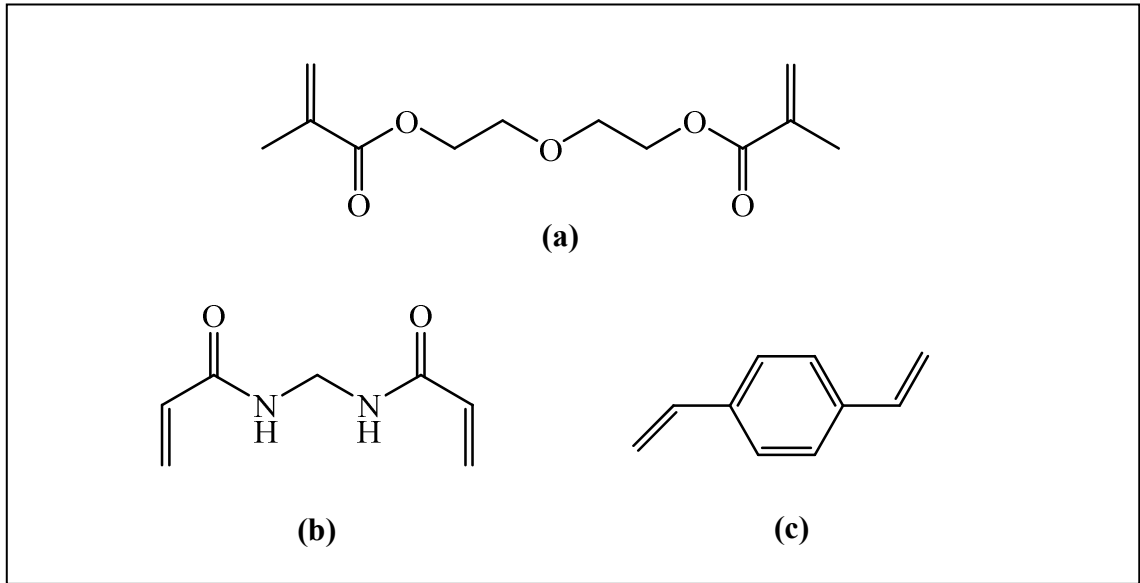
Lateks ya da mikrojel sentezi esnasında başlatıcı iki nedenden dolayı gereklidir: (i) polimerizasyonu başlatmak, (ii) elektrostatik stabilizasyon ile partiküllerin koloidal stabilizasyonunu sağlamak ve sürdürmek. PNIPAM mikrojelinin ilk sentezlendiği çalışmada başlatıcı olarak potasyum persülfat (KPS) kullanılmıştır (Pelton et al., 1986). Daha sonra PNIPAM mikrojelleri 2,2'-amidinopropan dihidroklorid (AIBA) katyonik

başlatıcısı kullanılarak sentezlenmiş ve başlatıcı konsantrasyonunun polimerizasyon oranı ve partikül oluşması üzerindeki etkisi çalışılmıştır (Meunier et al., 1995). Bu çalışmada, polimerizasyon oranının artan başlatıcı konsantrasyonu ile arttığı gözlenmiştir. Dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonlarında genel olarak potasyum persülfat (KPS), azo-bisizobutironitril (AIBN), 2,2'-amidinopropan dihidroklorid (AIBA), amonyum persülfat (APS) başlatıcıları kullanılır. Dupin ve grubunun poli(2-vinilpiridin) eldesi sırasında AIBN'nin farklı konsantrasyonları ile mikrojel eldesi üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada artan başlatıcı konsantrasyonuna bağlı olarak elde edilen P2VP mikrojellerinin ebatlarının arttığı rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada (Wang et al., 2002) başlatıcı konsantrasyonu arttıkça poli(bütül akrilat) mikrojelinin ebadının azaldığı görülmüştür. Yüksek başlatıcı konsantrasyonlarında, daha fazla oligomer oluşur. Ortamda daha fazla oligomerin bulunması partikül sayısını iki yolla etkiler: (i) eğer fazla sayıdaki partikülleri stabilize edecek kadar yeterli stabilizör varsa, daha küçük ebatlı partiküller oluşur. (ii) yeterli stabilizörün bulunmaması durumunda ise (düşük stabilizör konsantrasyonlarında) birden fazla partikülün birleşmesiyle daha büyük ebatlı partiküller oluşur. Yani tek başına başlatıcı konsantrasyonu ile mikrojel ebadı arasında direkt bir bağlantı kurulamamaktadır. Başlatıcı konsantrasyonunu yanında ortamın polaritesi, stabilizörün çözelti davranışları gibi faktörlerde etkili olmaktadır.

2.5.3. Çapraz bağlayıcı etkisi

Çapraz bağlayıcılar, mikrojellerin ebadında çevresel etkilere bağlı olarak meydana gelen değişimler sırasında, polimer zincirlerinin çözücü içerisinde dağılmasını önler. Literatürde yer alan çalışmalarda suda çözünebilen çapraz bağlayıcı olarak metilen bisakrilamit (MBA) kullanılmıştır (Meunier et al., 1995; Fujimoto et al., 1998; Kawaguchi et al., 1988; Pelton et al., 1986; Wu et al., 1994). Buna ilaveten birçok çalışmada divinil benzen (DVB) ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) çapraz bağlayıcıları kullanılmıştır (Şekil 2.10). Çapraz bağlayıcının mikrojel sentezi üzerine etkisi incelenmiş, polimerizasyonun başlamasının ve ilerlemesinin çapraz bağlayıcıya

bağlı olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni çapraz bağlayıcıların yüksek reaktivitesi ve monomere kıyasla çok düşük oranlarda kullanılmalarıdır. Polimerizasyon sırasında çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça mikrojel in şişme oranında azalma görülmüştür. Bu ajanlar suda çözünebilen polimerlerin oluşumunda oldukça etkilidir. Çapraz bağlayıcının konsantrasyonu arttıkça polimerin suda çözünebilirliği azalmaktadır. Sonuç olarak çapraz bağlayıcı polimerizasyon süresine etki etmemekle birlikte çapraz bağlayıcının yoğunluğu LCST üzerinde etkilidir.



Şekil 2.10. Çapraz bağlayıcı ajanlar (a) etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) (b) metilen bisakrilamid (MBA) (c) divinil benzen (DVB)

2.5.4. İyonik yük etkisi

Polimerizasyon ortamının tuz konsantrasyonu polimerizasyon sürecini kontrol etmenin çok önemli bir parametresidir. İyonik yük partiküllerin kolloidal stabilizasyonunu oldukça etkilemektedir. Ortamda iyonik yükün artırılması dispersiyonun topaklanmasını önleyen itici elektrostatik stabilizasyonunu azaltır. Ortamın iyonik yükünün artırılması öncül partiküllerin kolloidal stabilizasyonunu

etkiler, bu küçük partiküller daha büyük boyuttaki partiküllerin oluşmasına neden olur. Eğer iyonik yük çok fazla olursa, polidispers ve topaklanmış partiküller oluşur.

Polimerizasyon ortamındaki tuz konsantrasyonu polimerizasyon sürecine etki eden önemli bir faktördür. Gerçekte ortamdaki iyon yük partiküllerin sterik stabilizasyonunu etkiler (Deryagin et al., 1941; Verwey et al., 1955). İyonik yükün artışı kolloidal dispersiyonun agregat oluşumunu tetikleyen itici elektrostatik kuvvetin azalmasına neden olur. DLVO teorisi baz alınarak, emülsiyon polimerizasyonunda tuzun etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir: Polimerizasyon ortamındaki iyonik yükün artışı öncül partiküllerin kolloidal stabilizasyonunu etkiler ve küçük partiküllerin topaklanarak daha büyük ebatlı partikül oluşumuna neden olur. Eğer iyonik yük çok fazla ise, son ürünün kolloidal stabilizasyonu tamamen kaybolur ve polidispers partiküller oluşur.

3. UYARIYA-DUYARLI POLİMERLER

Son yıllarda, kimyasal ya da fiziksel dış uyarıcılara yanıt vererek kendi özelliklerini ve yapılarını değiştirebilen materyaller üzerine oldukça yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu maddeler, “uyarıya-duyarlı” ya da “smart” materyaller olarak adlandırılırlar. Çevresel uyarılar sıcaklık, pH, ortama elektrolit ilavesi, elektriksel alan, manyetik alan gibi çeşitli etkiler olabilir. Uyarıya-duyarlı bu polimerler, çevreden gelen etkiler karşısında tersinir faz geçişi sergilemekte ve bu özelliklerinden dolayı özellikle tıp ve biyoteknoloji alanında oldukça sıkça kullanılmaktadırlar. Bunun yanı sıra, bu tür polimerler kişisel bakım ürünlerinde ve boyalarda yardımcı kalınlaştırıcı, kontrollü ilaç salım sistemleri veya çevresel uygulamalarda kirlilik giderici sistemler gibi pek çok kullanım alanına sahiptir. Bu polimerler yine kirli su arıtımı için adsorbentlerde, surfaktanlar olarak heterojen polimerleşmede, zenginleştirici olarak yağ eldesinde, metallerin konsantre edilmesi ve ekstraksiyonunda, hidrodinamik yalıtımın düşürülmesinde ve mikro-, nanoteknolojide ve diğer pek çok uygulamalarda kullanılmaktadırlar. “Smart” materyaller mikrosensörlerde ve şunda boya endüstrisinde çok sınırlı sayıda yardımcı kalınlaştırıcılar elverişli olarak kullanılabilir (Panayiotou, 2005).

Makromoleküler oryantasyonlar (kendi kendine düzenlenmeler) ikincil bağlarla yani kovalent olmayan etkileşimlerle (coulomb, hidrojen bağı, van der Waals, ve hidrofobik etkileşimler) ortaya çıkmaktadır. Çekici grupları ya da yapıştırıcı (sticker) grupları ile suda çözünebilen polimerler “associating polymers”lerin çok ilginç ve çok önemli bir sınıfını oluşturur. Bu polimerler, yüklü polimerleri (iyonomerler, polielektrolitler ve poliamfolitler), amfifilik blok- ya da graft kopolimerleri ve hidrojen bağı oluşturabilen diğer polimerleri içerir. Çekici grup taşıyan bu polimerler ayrıca akıllı polimerler olarak da adlandırılırlar çünkü bu tip polimerler çevresel değişimlere kritik tepki ya da duyarlılık gösterirler. Tüm bu sistemlerin ortak özelliği makroskopik özelliklerinin (viskozite, geçirgenlik, iletkenlik gibi) mikroskopik düzeydeki polimer zincirlerinin yapı ve düzeninin ince ayarlanması ile kontrol edilmeleridir.

Çizelge 3.1. Çözücü içerisindeki polimerlerin muhtemel fiziksel halleri ve çevresel etkilere verdikleri tepkiler

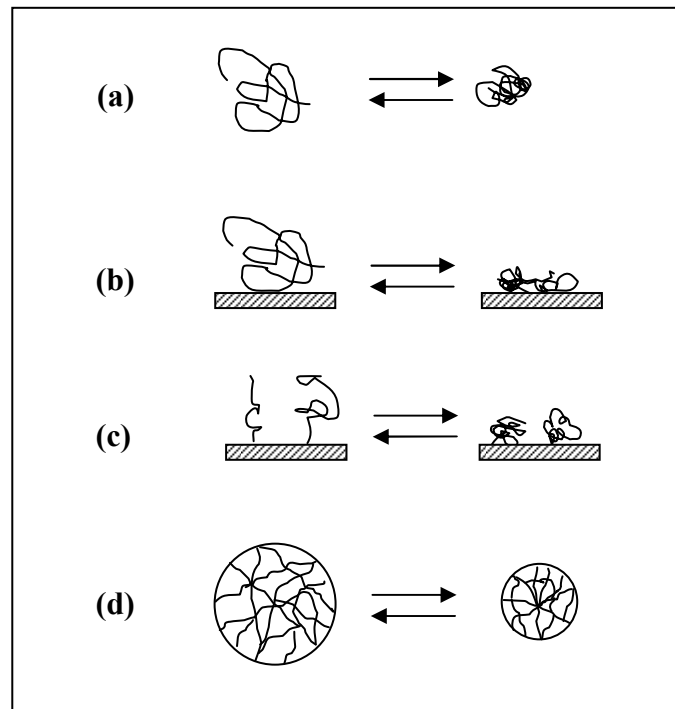
Polimerik yapı	Uyarıya karşılık cevap
Düz zincirli serbest polimerler	Çözünme/çökme Sol-jel geçiş (tersinir fiziksel jel oluşumu)
Amfifilik blok ve aşırı kopolimerler	Miselleşme
Kimyasal çapraz bağlı sistemler	Şişme-büzülme
Modifiye edilmiş yüzey	Duyarlı yüzeyler

Uyarıya-duyarlı, “smart” ya da “intelligent” polimerler buldukları ortamdaki küçük değişikliklere karşı çarpıcı bir şekilde cevap verebilen maddelerdir. Bu smart polimerler kendi fiziksel yapılarındaki duyarlılığa göre üç ana grupta sınıflandırılabilir: bir sulu çözelti içerisinde dağılmış (Şekil 3.1 a), katı bir yüzeye adsorbe olmuş (Şekil 3.1 b) ya da aşılınmış (Şekil 3.1 c) veya çapraz bağlı polimerler (mikrojeller) (Şekil 3.1 d) halinde bulunabilir (Hoffman, 2000, Jeon et al., 2002, Murray et al., 1995).

Bazı polimerler sadece tek bir etkiye duyarlılık gösterebilirken, bazıları ise iki etkiye birden duyarlılık gösterebilmektedir (Eeckman et al., 2003). Uyarıya-duyarlı polimer çapraz bağlı ağ örgüsünden oluşuyorsa, zincirler genişlemiş ya da çökmüş hal arasında geçişler yaparak kendiliğinden düzenlenmelere neden olur.

Uyarıya-duyarlı materyaller kontrollü salım sistemlerinin gelişimi için oldukça uygun ve ilgi çekici sistemlerdir (Eeckman et al., 2003). Bu polimerlerin çözücü içinde faz ayrımı göstermesi bunların biyoaktif ve seçici-geçirgen yüzeylerin, biyoreaktörlerin, hastalık teşhis edici, enzim ve ilaç taşıyıcı ajanların ya da ilaç salımı yapabilen

sistemlerin eldesinde kullanılmaktadır (Kopecek, 2003; Boutris et al., 1997). Çevresel etkilere-duyarlı polimerler arasında pH (Amalvy et al., 2004; Armes et al., 2007; Dupin et al., 2006; Philippova et al., 1997; Sauer et al., 2007, Saunders et al., 1997; Yin et al., 2008), sıcaklık (Aoki et al.,1994; Fujimoto et al., 1998; Panayiotou et al., 2007), ve glukoz (Ravaine et al., 2008) alanındaki çalışmalar öne çıkmaktadır.



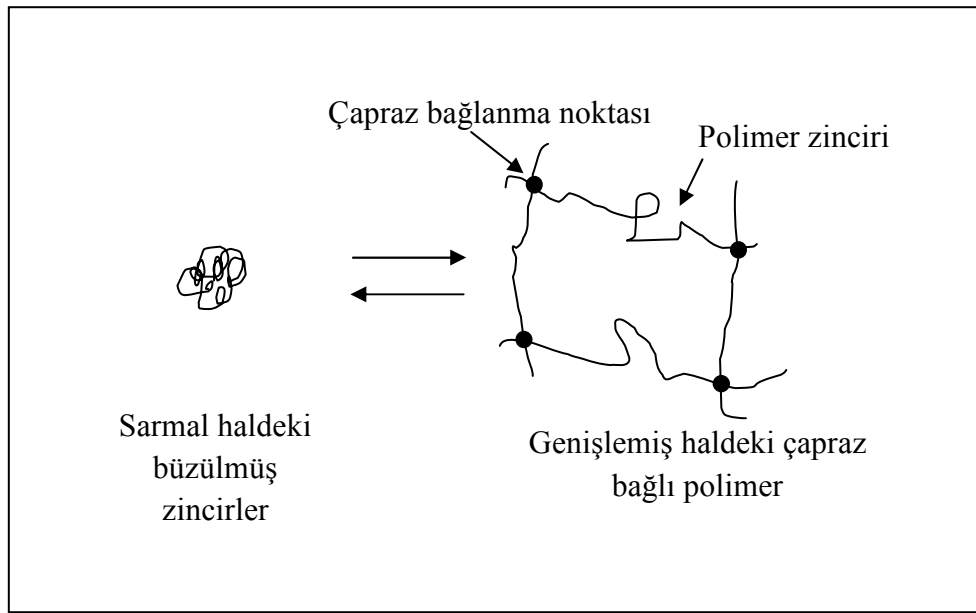
Şekil 3.1. Uyarıya duyarlı polimerlerin çevresel etkilere verdikleri tepkiler (a) çözücü içerisinde jelleşme ya da büzülme (b) katı bir yüzeye adsorpsiyon (c) katı bir yüzeyde yığılma ya da aşılma (d) çapraz bağlı polimerin şişip-büzülmesi

3.1. Mikrojeller

Mikrojeller çapları 1 – 1000 nm arasında değişen, uygun çözücülerde şişebilen çapraz bağlı polimer partikülleridir (Yin et al., 2008; Panayiotou et al., 2007). Mikrojeller uyarıya-duyarlı polimerler kategorisindedir ve çevreden gelen tepkilere çok hızlı tepki verirler. “Mikrojel” tanımını ilk kez Baker (1949) tarafından ortaya atılmış

ancak Staudinger ve Husemann (1935) mikrojel partiküllerini sentezleyen ilk bilim insanlarıdır. Literatürde “smart” materyaller olarak da adlandırılan mikro- veya nano-boyutlu bu jeller çevresel etkilere çok hızlı cevap vermelerinden dolayı çok sayıda araştırmaya konu olmuşlardır.

Şekil 3.2 zayıf ve güçlü çözücüde dağılmış bir mikrojel partikülünü göstermektedir. Partiküller zayıf ve güçlü çözücülerde sırasıyla tamamen büzülmüş ya da şişmiş halde bulunur. Bu büzülmüş ya da şişmiş hal çapraz bağlayıcı oranına bağlı olarak değişmektedir.



Şekil 3.2. Mikrojellerin büzülmüş ve şişmiş halinin şematik gösterimi

Mikrojellerin çözelti ortamındaki şişme-büzülme oranı onların en temel özelliğini ortaya koyar. Çözücü ortamında dağılmış halde bulunan mikrojel partiküllerinin işgal ettiği çözücü hacmi (ϕ_d) yüzey çalışmaları ve endüstriyel uygulamalar için çok önemli bir parametredir. ϕ_d değeri, polimerin içinde bulunduğu dispersiyonun hacmiyle (ϕ_p) orantılı ve partikül ebatından bağımsızdır. Φ_d , ϕ_p ve ϕ_2 değerleri arasında Eşitlik 1'deki gibi bir bağıntı vardır:

$$\Phi_d = \frac{\Phi_p}{\Phi_2} \quad \text{Eşitlik 1}$$

$$\Phi_p = \frac{\frac{m_p}{\rho_p}}{\frac{m_p}{\rho_p} + \frac{\Phi_d}{\rho_s}} \quad \text{Eşitlik 2}$$

m_p ve m_s sırasıyla polimerin ve çözücünün kütlesi ve yine ρ_p ve ρ_s sırasıyla polimerin ve çözücünün yoğunluğunu gösterir. Φ_2 ise her bir partikül içindeki polimerin hacmini verir.

Partiküllerin şişme-büzülme oranı hidrodinamik çapta meydana gelen değişimle ölçülür. Büzülme oranı (α) ile hidrodinamik çap (d_o) arasında $\alpha = (d_c / d_o)^3$ bağıntısı vardır. Büzülme oranı (α) ile ϕ_2 ilişkilidir ve şu bağıntıyla verilir: $\alpha = (d_c / d_o)^3 / \phi_2$ Bağıntıda verilen d_c , çözücüsü tamamen uzaklaşmış partikülün çapını verir. Bağıntıda α değerinin gerekliliği, çözücüsü tamamen uzaklaşmış mikrojinin çapının (d_c) gerçek değerinin deneysel yöntemlerle belirlenmesinin oldukça zor olmasından kaynaklanmaktadır (Saunders et al., 1999).

Mikrojeller çevresel etkilere duyarlılık gösterenler ya da göstermeyenler diye sınıflandırılabilir. Tepki vermeyen mikrojeller sadece suyu absorplayarak şişerken, uyarıya-duyarlı mikrojeller ise çevreden gelen bir ya da daha fazla etkiye şişme ya da büzülme davranışı göstererek tepki verirler. Çevresel etkiler çözelti pH'sı (Jones et al., 2000, Dupin et al., 2006), sıcaklık (Pelton, 2000, Hoshino et al., 1987), tuz konsantrasyonu (Mcphee et al., 1993), ışık (Nayak et al., 2004), manyetik ve elektriksel alan (Zrinyi, 2000) veya glukoz yoğunluğu (Ravaine et al., 2008) olabilir (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal bazı çevresel etkiler

Fiziksel etkiler	Kimyasal etkiler	Biyokimyasal etkiler
Sıcaklık	pH	Enzim yüzeyi
İyonik yük	Özel iyonlar	Ligantlar
Çözücü	Kimyasal ajanlar	Diğer kimyasal ajanlar
Radyasyon		
Elektriksel alan		
Mekanik baskı		
Ses dalgaları		
Manyetik alan		

Yeni tip dış etkilere duyarlı mikrojellerin sentez ve uygulama alanlarına yönelik son zamanlarda ciddi çalışmalar yapılmaktadır. Poli(*N*-izopropil akrilamit) (PNIPAM) üzerinde en çok çalışılan sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemlerinin başında gelmektedir. PNIPAM mikrojelleri genelde 70 °C de sulu ortam dispersiyon polimerizasyonu ile hazırlanır ve PNIPAM'ın sıcaklık-duyarlı davranışı birçok çalışmaya konu olmuştur (Pelton et al., 1986; Wu et al., 1994; Tam et al., 1993; Deng et al., 1995; Snowden et al., 1992). Az oranda çapraz bağ içeren PNIPAM partikülleri 34 °C üzeri sıcaklıklarda dehidrate olarak lateks şeklinde bulunurken, oda sıcaklığında hidrofilik yapı kazanarak mikrojel karakteri sergilemektedir. Sıcaklık düşüşü ile hidrate olan partiküller (oda sıcaklığında) lateks formunun birkaç katı ebata sahip olabilmektedirler. Sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemleri uygun hidrofilik ya da hidrofobik monomerlerle kopolimerleştirilerek, partiküllerin dehidrate olduğu bu sıcaklık noktası yükseltilip düşürülebilmektedir (Yi et al., 1997).

3.1.1. Sıcaklık-duyarlı mikrojeller

Sıcaklık-duyarlı polimerler çevresel etkilere duyarlı polimerler kategorisinde en çok çalışılan sistemlerdir. Bu tip polimerlerde sıcaklık artışı faz ayırımına neden olur. Bu sıcaklık değeri ise polimerin yapısına bağlı olarak değişiklik gösterir. Faz geçişinin olması için polimerin molekül yapısındaki hidrofobik ve hidrofilik dengenin uygun bir değerinde olması lazımdır. Polimer içeren bir sıvı çözeltinin sabit basınçtaki faz diyagramı, polimer konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak sıcaklığa karşılık faz geçiş grafiği ile belirlenir. Düşük sıcaklıklarda polimer çözeltisi homojen iken, sıcaklık kritik bir değerin üzerine çıktığında makroskopik faz ayrımı gözlenir. Bu kritik sıcaklık değeri en düşük kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST) ya da bulanıklaşma noktası (cloud point, CP) olarak anılmaktadır (Boutris et al., 1997; Chilkoti et al., 2002; Eeckman, 2006).

Çözeltideki polimerin koil yapıdan küresele yapıya geçişinde etkili olan etmenlerle ilgili geçmişten beri süregelen bir tartışma hala devam etmektedir. Bir grup araştırmacı (Walker, 1987; Prange, 1989; Otake et al., 1990; Schild 1990) faz geçişine neden olan etkinin polimer-su molekülleri arasındaki "hidrojen bağı" etkileşiminin kırılmasını savunurken, bazıları da (Fujishige, 1989; Inomata, 1990; Kubota et al., 1990, Favier et al., 2004) polimerin hidrofobik kısımları ile sarılmış çözücü moleküllerindeki bölgesel yapılanmanın neden olduğu "hidrofobik etkiyi" savunmaktadır. Üçüncü bir grup ise (Inomata, 1990; Winnik, 1990; Feil, 1993; Volpert et al., 1998) sıcaklık-duyarlı polimerlerin LCST noktasının hem "hidrojen bağı" hem de "hidrofobik etkileşim" ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. Son gruba göre, sıcaklık-duyarlı polimerlerin molekül düzeyindeki faz geçişleri, hidrate koilden hidrofobik küresele olan geçişle ilgilidir. Faz geçişinin ilk basamağında, sıcaklık yükseltildiğinde ve faz geçiş noktasına yaklaşıldığında, polimerin N-H ya da C=O grupları ile su molekülleri arasındaki güçlü hidrojen bağları kırılır ve ikinci aşamada hidrofobik yapı kazanan polimer molekülleri çökerek faz geçişi meydana gelir. Polimer-polimer etkileşimleri ise LCST noktasının üzerinde agregat oluşumundan sorumludur ve artan sıcaklıkla kırılan ve iyice zayıflayan hidrojen bağlarından dolayı yeterli derecede çökme gözlenir.

Sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemlerinin çoğu poli(*N*-izopropilakrilamit) (PNIPAM) ya da PNIPAM-bazlı mikrojellerdir. PNIPAM bir çok uygulamada kullanılabilirdiğinden dolayı çok büyük bir önem arz etmektedir (Nayak et al., 2005). Sıcaklık-duyarlı mikrojeller alanındaki ilk çalışma Heskins ve çalışma arkadaşları (1968) tarafından suda çözünebilen *N*-izopropilakrilamit (NIPAM) monomeri kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen PNIPAM mikrojelinin 34 °C civarında faz değişimine uğradığı görülmüştür. 34 °C altındaki sıcaklıklarda polimer sulu ortamda tamamen çözülmüş ve genişlemiş halde iken, 34 °C üzerine çıkıldıkça mikrojel aşamalı olarak çökmeye maruz kalır ve faz değişimine uğrar. PNIPAM üzerinde bulunan amit grupları ile su molekülleri arasındaki hidrojen bağı, suyun güçlü bir çözücü olarak işlev görmesini sağlar. Ortamın sıcaklığı yükseldikçe su molekülleri ile yapılan bu hidrojen bağları kırılır ve çapraz bağı polimer zincirleri aşamalı olarak çöker (Schild, 1992). Akrlamit türevli sıcaklık-duyarlı bu polimer Heskins ve grubu tarafından (1968) serbest radikal polimerizasyonu kullanılarak elde edildikten sonra sıcaklık-duyarlı mikrojellerin sentez ve karakterizasyonu üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların çoğu, çözelti doğasına bağı olarak polimerin farklı sıcaklıklarda geçirdiği faz değişimini anlamak için yapılmıştır.

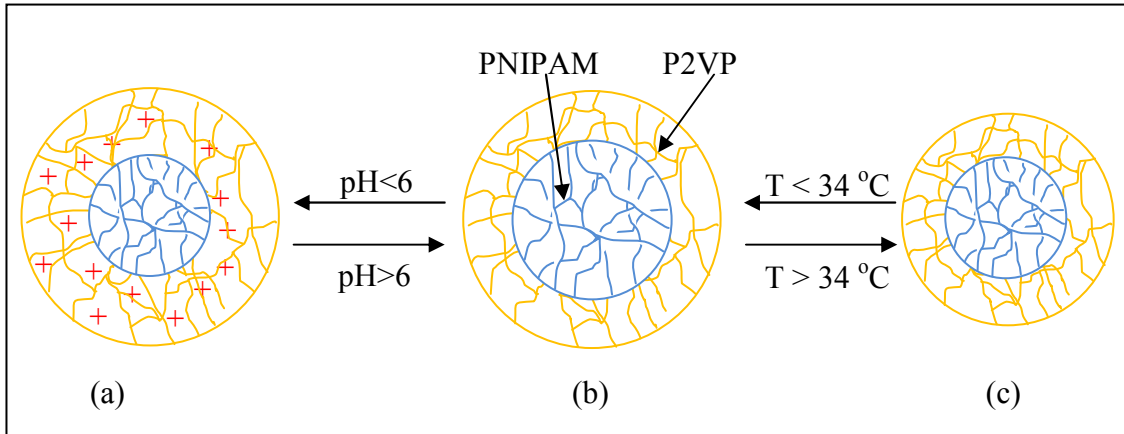
Sıcaklık-duyarlı mikrojel alanındaki kapsamlı ilk çalışma ise Pelton (1986) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada PNIPAM mikrojelleri metilen bisakrilamit (MBA) çapraz bağlayıcısı ve potasyum persülfat (K_2SO_8) başlatıcısı kullanılarak elde edilmiştir. PNIPAM mikrojellerinin düşük sıcaklıklarda (<34 °C) suda oldukça iyi çözünürken ortam sıcaklığı 34 °C 'nin üzerine çıkıldığında çözünürlüğün azaldığı ve daha yüksek sıcaklıklarda mikrojel partiküllerinin tamamen çöktüğü rapor edilmiştir. 34 °C'nin altında PNIPAM mikrojelleri hidrofilik karakterli ve şişmiş haldeyken, yüksek sıcaklıklarda mikrojellerin çözünürlüğü azalır ve büzölmüş hal alır. Bu faz geçişi, yapısında hem hidrofobik izopropil grupları, hem de hidrofilik amit grupları içeren PNIPAM'ın çift karakterinden kaynaklanmaktadır. Polimerlerin sulu çözeltilerde gösterdiği faz geçişi ile ilgili kısım bir sonraki başlıkta ayrıntılı olarak ele alınmıştır. İlk kez sentezlendikten sonra özellikle 1986'dan sonra çoğu PNIPAM-bazlı olmak üzere pek çok sıcaklık-duyarlı mikrojelin sentez, karakterizasyon ve uygulama çalışması yapılmıştır. PNIPAM vücut sıcaklığına yakın bir sıcaklık değerinde (34 °C) faz

geçişine uğradığından özellikle ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere en çok çalışılan sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemidir (Schild, 1992).

PNIPAM haricinde sıcaklık-duyarlı mikrojel sentezinde sıklıkla *N*-izopropilmetakrilamit (NIPMAM) (Yang et al., 2007), *N*-etilakrilamit (EAM) (Vincent et al., 1997), *N*-akriloilpirolidin (APR) (Pich et al., 2002) ve *N*-etilmetakrilamit (EMA) (Cawdery et al., 1988) monomerleri kullanılır.

Sıcaklık-duyarlı mikrojel partiküllerinin kolloidal ve fizikokimyasal özellikleri pek çok araştırmaya konu olmuştur. Aynı doğrultuda, mikrojel yapısının iç kimyası, hidrodinamik partikül boyutu, elektrokinetik çalışma, partikül yüzeyinin hidrofilik-hidrofobik dengesi ve kolloidal stabilizasyon ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (Aoki et al., 1994; Fujimoto et al., 1998; Vihola et al., 2005).

Sıcaklık-duyarlı mikrojeller sulu ortamda çevreden gelen bir uyarıya oldukça hassas bir şekilde cevap vermelerinden dolayı biyoteknolojide ve ilaç sanayinde oldukça ilgi görmektedir (Bronsted et al., 1992; Kabanov, 1994; Okano, 1993). İlaç salımında kullanılan sıcaklık-duyarlı polimerler vücut içine enjekte edildiğinde çözünebilmekte, tümör bölgesinde ısıtıldığında ise çözünmeyerek taşıdığı ilacı salmaktadır (Chilkoti et al., 2002). Kuckling ve arkadaşları (2000) poli[(*N*-izopropilakrilamit)-(2-vinilpiridin)] P(NIPAM-2VP) çekirdek-kabuk tipi, sıcaklık- ve pH-duyarlı mikrojel sentezlemişlerdir. Elde edilen bu sistemin çekirdek kısmı hidrofobik PNIPAM zincirlerinden, kabuk kısmı ise hidrofilik ve çapraz bağlı P2VP zincirlerinden oluşmaktadır (Şekil 3.3). Çekirdek-kabuk tipi mikrojeller elde edilirken öncelikle çekirdek kısmında yer alacak hidrofobik kısım uygun bir başlatıcı kullanılarak polimerleştirilir. Daha sonra kabuk kısmında yer alacak olan hidrofilik monomer katılarak ortamdaki PNIPAM partiküllerinin üzerine adsorpsiyonu sağlanır. Ortama ikinci bir başlatıcı ilavesiyle kabuk kısımdaki polimer zincirlerinin de polimerleşmesi sağlanır. Bu şekilde oluşturulan çekirdek-kabuk tipi mikrojel sistemleri birden fazla etkiye duyarlılık gösterebilmektedir. Çekirdek kısmındaki PNIPAM sıcaklığa karşı duyarlılık gösterirken, kabuk kısmındaki P2VP ise pH-duyarlılık göstermektedir.

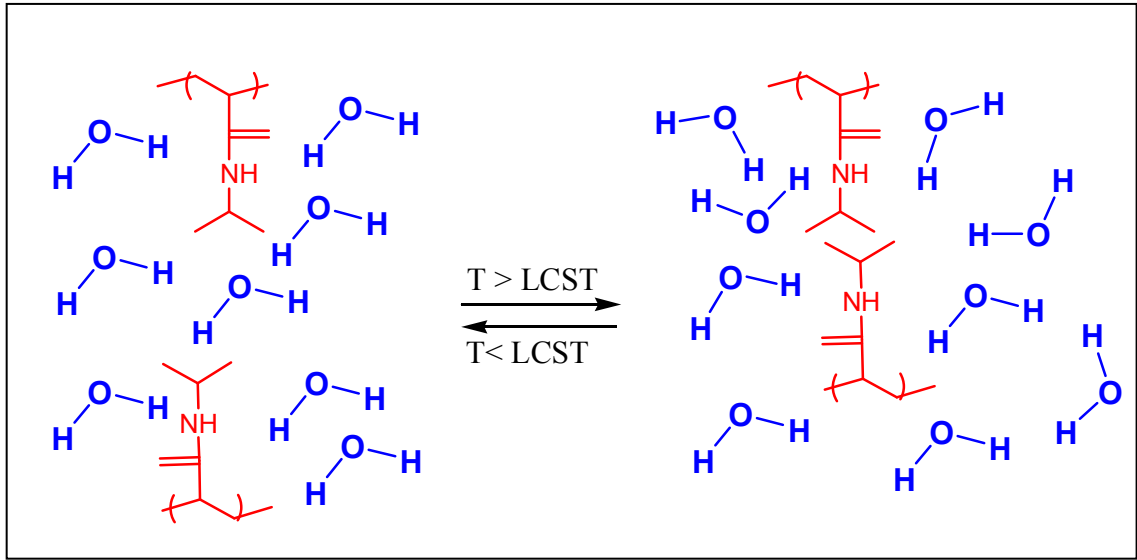


Şekil 3.3 Çekirdek-kabuk tipi PNIPAM-P2VP mikrojel (a) düşük pH’da çekirdek kısmı şişmiş mikrojel (b) çekirdek-kabuk tipi mikrojel (c) 34 °C üzerinde kabuk-kısmı büzülmüş (dehidrate) mikrojel

3.1.1.1. Alt kritik çözelti sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST)

Bir çözelti içindeki polimerin çözünme davranışı polimer-çözelti, polimer-polimer ve çözelti-çözelti etkileşimlerine dayanmaktadır. Düşük sıcaklıklarda polimer zinciri üzerindeki gruplar ile su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları polimerin sulu ortamdaki çözünürlüğünü artırır. Polimer zinciri üzerindeki hidrofilik gruplar etrafında “kafes benzeri” su molekül dizileri oluşur (Şekil 3.4).

Düşük sıcaklıklarda polimer-çözelti etkileşimleri polimer-polimer etkileşimlerinden daha güçlüdür ve polimer rastgele sarmal durumda bulunurken yüksek sıcaklıklarda polimer ve su molekülleri arasındaki hidrojen bağları kırılarak, polimer ağı içindeki su dışarı atılır. Yüksek sıcaklıklarda zincirlerin birbirlerine yaklaşmasıyla polimer-polimer etkileşimleri baskın hale geldiğinden faz ayrımına sebep olur. Bu faz geçişinin olduğu sıcaklık o polimer için alt kritik çözünme sıcaklığı (lower critical solution temperature, LCST), bulanıklaşma noktası (cloud point, CP) ya da hacim faz geçiş sıcaklığı (volume phase transition temperature, VPTT) olarak adlandırılır. Sulu sistemlerde LCST noktasına sahip olan mikrojel sıcaklık-duyarlı mikrojel oluşturur.



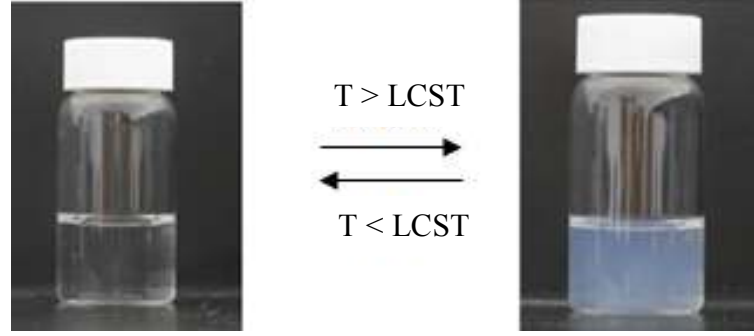
Şekil 3.4. PNIPAM'ın LCST altı ve üstündeki sıcaklıklarda genişlemiş ve büzülmüş hali

LCST değerinin altındaki sıcaklıklarda çapraz bağlı polimer zincirleri hidrasyon ve sterik kararlılık yoluyla iyi bir kolloidal kararlılık sağlayarak hidrofilik yapı kazanır. Polimer zincirleri genişlemiş ve büyük bir oranda hidrasyona uğramış haldeyken, LCST değerinin üzerinde partiküller daha düşük kolloidal kararlılığa sahiptir ve polimer büzülmüş duruma geçer (Şekil 3.5). LCST üzerinde bir sıcaklığa çıkıldığında polimer termal olarak büzülmeye maruz kalır ve partiküller çözünmeyen lateks formuna dönüşür (Armes et al., 1990).

Yüksek molekül ağırlıklı ve iyi bir çözücü içerisinde moleküler olarak çözülmüş haldeki bir polimerin sıcaklığı LCST noktasına kadar saydam-şeffaf renkliyken, LCST değerinin üzerinde ise mikrojel çözeltisi bulanık bir renge dönüşür ve polimer çözeltide dağılmış haldeyken katımsı damlacıklar haline dönüşür (Şekil 3.5).

Polimer içi ve polimerler arası hidrojen bağı ve polimer-polimer hidrofobik etkileşimleri LCST üzerinde baskındır (Saunders et al., 1999). Jel belli bir sıcaklığa kadar ısıtıldığında jelin yapısındaki su dışarı atılır ve bu sıcaklık aynı polimer için genelde çok dar bir aralıkta değişir. Sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemleri LCST olarak

tanımlanan ve kullanılan monomere göre değişiklik gösteren belirli sıcaklıklarda önemli derecede hacim değişikliği yaparlar (Tanaka, 1978).



Şekil 3.5 LCST altı ve üstü sıcaklıklarda PNIPAM mikrojellerin fiziksel görünümü (Qingsong et al., 2009)

Homopolimer yapılı mikrojeller için LCST noktası genelde çok dar bir aralıkta değişirken, kopolimerik yapıdaki mikrojelin LCST noktası, kopolimeri oluşturan her bir polimerin yüzde bileşimleri ve çözelti içerisindeki davranışına bağlıdır. Bu yüzden sıcaklık-duyarlı mikrojellerin LCST değeri hidrofobik ya da hidrofilik komonomerlerin değişik oranlarda kopolimerleştirilmesiyle artırılıp azaltılabilmektedir. Hidrofobik monomerin kopolimere dâhil edilmesi polimerin LCST noktasını daha düşük sıcaklıklara çekerken, hidrofilik monomerin katılması ise bunun tam tersi bir durum oluşturur. Ancak hidrofilik monomerlerin kopolimere belirli bir miktardan sonra eklenmesi hacim faz geçişi sıcaklığında ciddi artışa neden olmaktadır (Hinrichs et al., 1999; Vihola, 2005). NIPAM'ın hidrofobik *n*-bütil metakrilat ile kopolimerizasyonu LCST noktasını düşürürken, akrilik asit ya da hidroksil etil metakrilat gibi hidrofilik monomerlerle kopolimerleştirilmesi LCST'de artışa sebep olmuştur. (Kujava et al., 2001).

Yüksek miktarda su içeren mikrojelin su ile refraktif indeks farkı oldukça düşük ve zincir sonundaki gruplar çok az yüklüdür. Yüksek sıcaklıklarda ise mikrojel partiküllerinin hacimleri düşük sıcaklıklardaki hacimlere oranla daha düşük, yüklü

grupların yoğunluğu daha fazla ve su ile refraktif indeks farkı oldukça büyüktür (Pelton, 2000).

Mikrojel partiküllerinin LCST'si yüksek seyreltideki dispersiyonda sıcaklığın bir fonksiyonu olarak bulanıklık ölçümü kullanılarak kolaylıkla belirlenebilir. PNIPAM'ın sulu çözeltisi için faz ayrımı UV turbidimetri, ışık saçılması, NMR spektroskopisi, viskozimetre, pH ölçümleri gibi pek çok deneysel teknikler kullanılarak araştırılmıştır (Aoki et al., 1994; Fujimoto et al., 1998; Panayiotou et al., 2007; Boutris et al., 1997).

3.1.2. pH-duyarlı Mikrojeller

pH-duyarlı mikrojeller, ortam pH'ındaki değişimlere bağlı olarak yapılarındaki zayıf asidik ya da zayıf bazik gruplarla protonlanabilen ya da varolan protonları salarak deprotone olabilen polielektrolitlerdir. Polielektrolitler, polimer zinciri üzerindeki asidik ve bazik gruplar sırasıyla monoasit ve monobazik gruplar gibi davranarak iyonlaşabilme yeteneği gösterir. Ancak polielektrolitlerin tamamen iyonlaşması elektrostatik etkilerden dolayı çok zordur. Zayıf poliasitler ya da zayıf polibazlar için iyonlaşma derecesi çözeltinin pH'ına bağlıdır. Polielektrolitler genellikle ortama küçük iyonlar verebilen az miktardaki tuz varlığında da kullanılmaktadır.

Teknolojik uygulamalarından dolayı polielektrolitler üzerine gittikçe yoğunlaşan bir ilgi söz konusudur. Örneğin katyonik polielektrolitler emülsiyon stabilizörleri ve yapıştırıcı olarak, vinil monomerleri ise radikal polimerizasyonunda makrobaşlatıcı ve iyon değiştiriciler gibi alanlarda yoğun bir şekilde kullanılmaktadırlar (Bütün, 2003).

Polielektrolit mikrojellerin iyonik yük ve pH'a bağlı olarak şişme büzülme davranışı göstermelerinin kaynağı iyonik gruplar arasındaki elektrostatik etkileşimlerdir. Ortam pH'ının değişmesiyle iyonlaşabilen gruplar pozitif ya da negatif yüklenerek zincirler arasındaki net yük değişimi bozulur ve polimer zincirinin hidrodinamik hacminde değişime neden olur (Qui et al., 2001). Hidrodinamik çaptaki

değişim ortam pH'ının yanı sıra ortama eklenen iyonik yük ya da ortamdaki hareketli iyonlar vasıtasıyla elektrostatik itme kuvvetlerinde meydana gelen değişimlerle yapılabilir. Genişlemiş halden büzölmüş hale geçiş, polimer ağını iyonik halden nötr hale geçiren iyonlar tarafından yapılır (Tonge et al., 2001).

pH değişimi ile mikrojelin faz geçişi göstermesi şu iki faktörle ayarlanabilir:

1. İstenilen pH aralığıyla eşleşen pK_a değerinde iyonlaştırılabilen kısmı seçmek. Böylelikle poliasit ya da polibaz arasında uygun bir seçim yaparak istenilen uygulama için pH-duyarlı polimer elde edilebilir.

2. Polimer zincirine hidrofobik parçaların girmesi, hidrofobik kısmın çeşitliliği, miktarı ve birbirine oranı. Yapıda hidrofobik gruplar varsa ve iyonlaşabilen gruplar nötr ise polimer ağı içinde elektrostatik itici kuvvetler görülmez. Polimer yüksüz durumda iken daha fazla hidrofobik parçanın girişi daha hızlı faz geçişinin oluşmasına neden olur. Polimerlerin hidrofobikliği daha fazla hidrofobik ya da hidrofilik monomerin kopolimerleştirilmesiyle kontrol edilebilir.

İyonlaşabilen gruplu polimerler sulu çözeltilerde polielektrolitleri oluşturur. Asidik ve bazik bölgede iyonize ve deiyonize olabilen gruplar içeren bu polielektrolitler zayıf poliasitler ve zayıf polibazlar olarak ikiye ayrılır.

3.1.2.1. Poliasitler

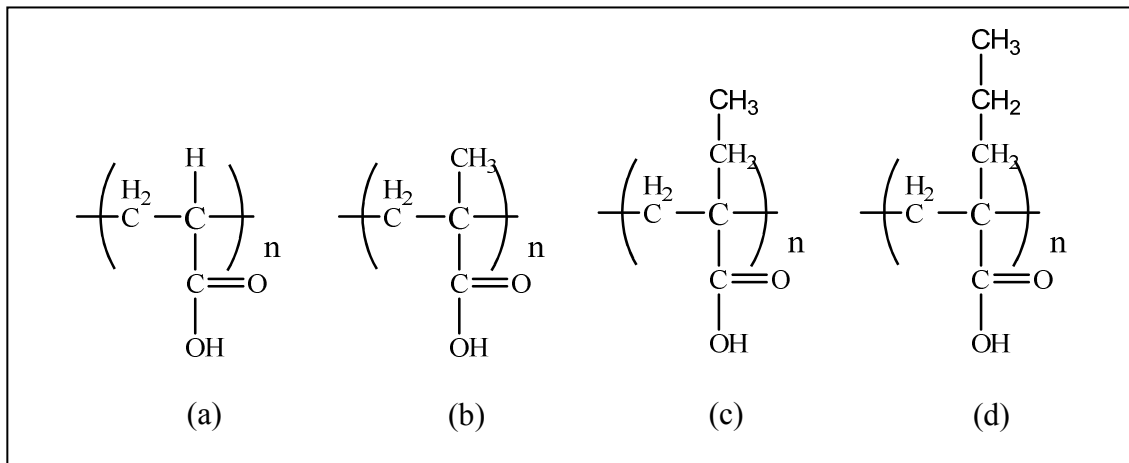
Poliasidik polimerler düşük pH'da zayıf asidik grupların yüksüz olmasından dolayı büzölmüş durumda iken pH arttıkça oluşan negatif yüklerden dolayı mikrojelin şişmesine neden olur.

pK_a değeri 5 - 6 civarında olan karboksilik gruplar en tipik zayıf poliasitlerdir. Bunların arasında poli(akrilik asit) (PAAc) (Philippova et al.,1997) (Şekil 3.6a) ve poli(metakrilik asit) (PMAA) (Torres-Lugo et al.,1999) (Şekil 3.6b) üzerinde en çok

çalışılan poliasitlerdir. Karboksilik asitler zayıf poliasitlerdeki asidik grupları temsil eder. Yapısında sülfonamid gruplar içeren (*p*-aminobenzen sülfonamid türevli) ve pH 3 ile 11 arasında pK_a değerlerine sahip olan pH-duyarlı polimerler zayıf poliasitlerdir.

Karboksilik gruplu zincirler yüksek pH'da molekül zincirleri arasındaki elektrostatik itme kuvvetleriyle polielektrolitlere dönüşürler. Bu dönüşümler polimer zincirlerinin çözücü içerisinde çökmesini-dağılmasını, mikrojellerin şişmesini-büzülmesini ya da yüzeylerin hidrofobik-hidrofilik özelliklerini kontrol etmek için bir yol sunar.

PMAA, PAAc'ye nispeten daha ani bir faz geçişi gösterir. PMAA'nın kritik yük yoğunluğu elde edilmeden önce daha sıkı konformasyona sahiptir çünkü PMAA yapısındaki metil grupları, çökme başlayınca daha güçlü bir hidrofobik etkileşime neden olur. PMAA'nın yüksüz durumdaki bu sıkı konformasyonu "hypercoiled" sıkıştırma olarak adlandırılır (Tonge et al., 2001). Daha hidrofobik bir parçanın katılması yüksüz durumda daha sıkı bir konformasyona ve daha büyük aralıklı bir faz geçişine neden olur. Bunu takiben, poli(2-etil akrilik asit) (PEAA) (Şekil 3.6c) ve poli(2-propil akrilik asit) (PPAAc) (Şekil 3.6d) düşük pH'da daha sıkı bir yapı sağlar ve daha fazla hidrofobik özellik içerir (Tonge et al., 2001; Frechet et al., 2003).



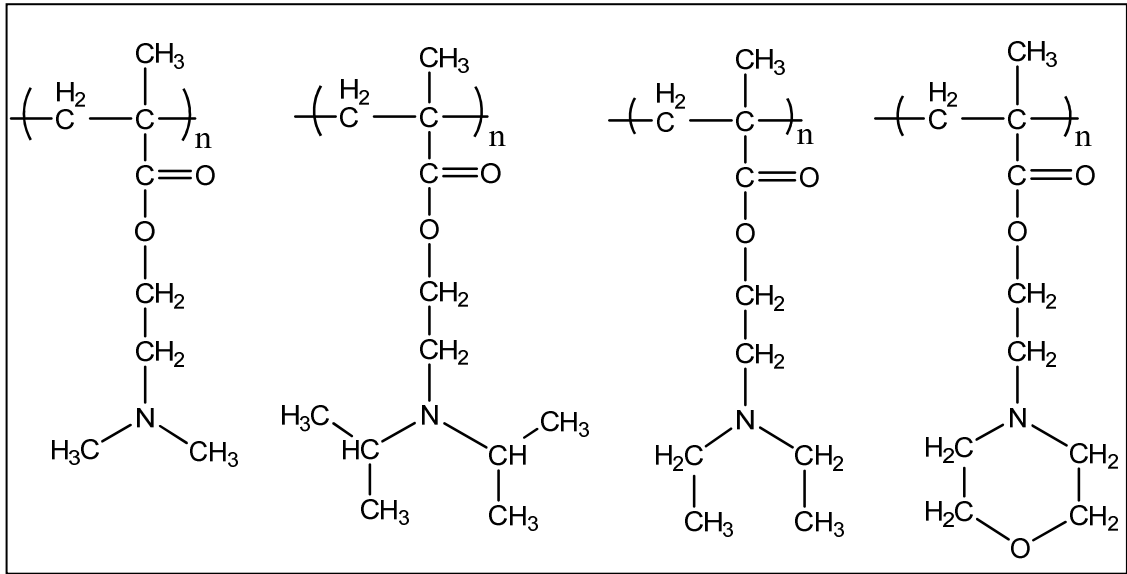
Şekil 3.6. pH-duyarlı bazı poliasitler (a) poli(akrilik asit) (PAAc), (b) poli(metakrilik asit) (PMAA), (c) poli(2-etil akrilik asit) (PEAAc), (d) poli(2-propil akrilik asit) (PPAAc)

3.1.2.2. Polibazlar

Polibazik sistemlerde durum poliasitlerdeki durumun tam tersidir yani pH'ın düşmesi bazik grupların iyonlaşmasına neden olur ve bu nedenle düşük pH'da polibazik mikrojel sisteminin hidrodinamik çapı artar. Poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat (PDMA) (Şekil 3.7a), poli[2-(dietilamino)etil metakrilat (PDEA) (Şekil 3.7b), poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat (PDPA) (Şekil 3.7c) ve poli[2-(*N*-morfolino) etil metakrilat) (PMEMA) (Şekil 3.7d) tersiyer amin metakrilat bazlı polibazlara örnektir. Poli(4-vinilpiridin) (P4VP), poli(2-vinilpiridin) (P2VP), poli(vinil imidazol) (PVI) pH-duyarlılık gösteren diğer polimerik sistemlere örnek verilebilir. P4VP ve P2VP üzerindeki piridin grupları asidik bölgede protonlanarak bazik bölgede faz geçişine neden olur (Pinkrah et al., 2003; Gohy et al., 2002).

Poliasitler ya da polibazlar arasında uygun bir seçim yapılarak istenilen uygulama için gerekli polielektrolit elde edilebilir. Zayıf polielektrolitlerin çapraz bağlı homopolimerlerinin pH-duyarlı davranışları, iyonlaşabilen grupların kontrolü ile sağlanır. Ortamda protonlanmış gruplardan kaynaklanan elektrostatik itme kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler varsa hidrofobik etkileşimler daha baskın hale gelir ve bu etki çözelti ortamındaki polimer zincirlerinin çökmesine neden olur (Philippova et al., 1997). Polimer zincirleri yüksüz durumdayken, pH-duyarlı polimerlerin çökmesi, oksijen ve azot gibi elektron taşıyan atomlarla protonlanmış gruplardaki hidrojenler arasındaki hidrojen bağlarına bağlıdır (Aoki et al., 1994).

Ortamda yüklü grupların etkisi kadar ortamdaki elektrolit konsantrasyonu da partiküllerin kolloidal kararlılığını etkileyen bir faktördür. Saunders ve arkadaşları (1997) mikrojel partiküllerin yüksek iyonik yük altında çöktüğünü gözlemlemişlerdir. Bu faz geçişinin; su molekülleri ile polimer zincirleri arasında oluşan hidrojen bağlarının tuzun yapısındaki katyonlar ya da anyonlar tarafından kırılması nedeniyle olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 3.7. Tersiyer amin metakrilat bazlı zayıf bazik karakterli monomerler (a) Poli[2-(dimetil amino)etil metakrilat (PDMA) (b) Poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat (PDPA) (c) Poli[2-(dietilamino)etil metakrilat (PDEA) (d) poli[2-(*N*-morfolino) etil metakrilat (PMEMA)

Akrilik asit, metakrilik asit, vinil piridin ve vinilimidazol gibi iyonik monomerler NIPAM ile kopolimerleştirilerek birden fazla etkiye duyarlı mikrojeller sentezlenebilir. Akrilik asit ya da metakrilik asitin NIPAM ile kopolimerizasyonu sonucunda ortaya çıkan mikrojeller pH- ve sıcaklık-duyarlı davranış gösterebilmektedirler.

Poli[2-(dietilamino)etil metakrilat] (PDEA), poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat (PDPA) (Amalvy et al., 2004), poli(4-vinilpiridin), (P4VP) ve poli(2-vinilpiridin) (P2VP) (Armes et al., 2007; Dupin et al., 2006), poli(akrilik asit) (PAAc) (Philippova et al., 1997) mikrojelleri literatürde sıkça çalışılan pH-duyarlı sistemlerdir.

Yukarıda açık formülü verilen DEA ile ilgili bir çalışma Palioura ve çalışma arkadaşları (2007) tarafından emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Bu partiküller çözelti pH'ının ayarlanmasıyla tersinir şişme-büzülme davranışı göstermektedirler. Bu partiküllerin düşük pH'da tersiyer gruplarının protonlanmasıyla

şişme, pH 7 civarında ise büzülme davranışı gösterdikleri rapor edilmiştir. Asidik bölgede hidrodinamik yarıçapta meydana gelen artış, bu partiküllerin nanoreaktör olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Bunun için şişmiş PDEA mikrojellerinin içine öncül platin bileşikleri gömülmüş, ardından metal indirgeme ile mikrojel içinde platin (Pt) elde edilmiştir. Pt yüklü PDEA mikrojel sentezi için iki yöntem kullanılmıştır. İlk metotta H_2PtCl_6 öncül partikülleri hidrofobik PDEA mikrojel partiküllerinin bulunduğu ortama eklenmiş ardından metal indirgeme ile Pt yüklü PDEA mikrojelleri elde edilmiştir. İkinci bir yöntem ise, asidik bölgedeki PDEA mikrojel çözeltisine H_2PtCl_6 ilave edilmiş ve bu metal tuzu $NaBH_4$ ile indirgenmiş ve çözelti pH'ı yükseltilmiştir.

pH-duyarlı polimerik zincirler mikrojel oluşturmak üzere çapraz bağlandığında çevresel etkilere bağlı olan davranışları sadece iyonlaşabilen grupların yapısına, (ko)polimerlerin bileşimine veya polimer zincirinin hidrofobikliğine değil çapraz bağlanma yoğunluğundan da etkilenebilir. Bu etki özellikle biyomedikal uygulamalarda ilaç salımı, gen transferi gibi uygulamalarda çok önemli bir faktördür; çapraz bağlanma ne kadar yüksekse geçirgenlik o kadar düşüktür.

3.1.3. Elektriksel ve Manyetik Alana Duyarlı Mikrojel

Manyetik polimer partikülleri, hastalık tanısı (ELISA, NMR görüntüleme) ya da tedavi edici (kontrollü ilaç salımı, radyoaktif atık ve toksiklerin giderilmesi) gibi biyomedikal alanlarda sıkça kullanılmaktadır (Neuberger et al., 2005; Mornet et al., 2004). Ayrıca mikroçip DNA sentezi, gıda maddelerindeki patojenleri belirleme, kompleks biyolojik materyallerden virüs, bakteri, hücre ya da biyomoleküllerin (enzim, antikor, peptid ve nükleik asit) temizlenmesi ve ayırt edilmesinde kullanılırlar (Megens et al., 2005). İdeal bir manyetik polimer partikülü, en basit tanımıyla çekirdeğinde manyetik malzeme, kabuğunda ise polimer içeren bir sistemden ibarettir. Literatürde çözücünün buharlaştırılması ile magnetik (Fe_3O_4) ya da maghemitlerin (g- Fe_2O_3) polimer ile kaplanması (Ramanujak et al., 2005), polimer mikroküreleri üzerinde demir oksitin çöktürülmesi (Ugelstad et al., 1983) ya da demir oksit kolloidlerinin varlığında

heterojen polimerizasyon yöntemleri; süspansiyon (Yang et al., 2005; Lee et al., 2003), dispersiyon (Horak et al., 2003), miniemülsiyon (Liu et al., 2005) ve emülsiyon (Kondo et al., 1994) kullanılarak manyetik polimer partikülleri elde edilmiştir. Manyetik partiküllerin kabuk kısmındaki polimerin, partiküllerin agregasyonunu önlemek ve hedef biyomoleküle (ilaç, protein, antikor vb.) kovalent bağlanmayı sağlamak gibi görevleri vardır.

Steven B. Leeb ve grubu (2005) tarafından manyetik alan etkisiyle şişip büzülen jeller geliştirilmiştir. Ferromanyetik bir malzeme mikrojel içerisine gömülmüş ve mikrojinin manyetik alanda yönlendirilmesi sağlanmıştır. Bu tür mikrojinlerin vücut içerisine yerleştirilebilen ilaç salım sistemlerinde, yapay kas yapımında, kimyasal tepkimeler için kimyasalları salan sistemlerde kullanılabilceği belirtilmiştir. Araştırmacılar, ilaçları ya da diğer biyomolekülleri elektriksel alandaki değişime bağlı olarak salacak jelleri de geliştirmişlerdir. Zayıf çapraz bağlı polielektrolit jelden oluşan sisteme elektrik akımı verildiğinde; jel, yapısında taşıdığı insülinin dışarı sızmasına izin vermekte fakat akım kesildiğinde insülin akışı durmaktadır. Bu sistem şeker hastalığı tedavisinde kullanılmak üzere hazırlanan, vücuda enjekte edilebilen ve hareketli kısmı olmayan insülin pompasının temelini oluşturmaktadır.

"Smart Gel" adıyla 1996 yılında piyasaya sürülen ticari jel, oda sıcaklığında yumuşak ve esnek olup, vücut ısısına maruz bırakıldığında katılaştıran bir yapıdadır. Bu jel, ayakkabıların (özellikle patenlerin) içine yerleştirilerek, ayağa gerekli desteği ve konforu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Werner Kuhn (1950) jelin bulunduğu ortamın pH'ını değiştirerek polimerin genleşme veya büzülme olayı sağlamış ve böylelikle ilk "kemomekanik sistem" geliştirilmiştir. Günümüzde akademik ve endüstriyel laboratuvarlarda hem büyüklüğünü hem de şeklini değiştirebilen jellerin hazırlanmasıyla, kimyasal enerjinin doğrudan mekanik işe çevrimi (kemomekanik sistem) mümkün olmaktadır. Bu tür sistemler, güç elde etmek için kullanılan sıradan cihazların kullanımının sınırlı veya zor olduğu yerlerde, örneğin denizaltında, uzayda veya insan vücudunda kullanılabilirlerdir. Araştırmacılar, metallerin ve diğer sert malzemelerin kullanıldığı günümüz teknolojisinin yerini alacak olan, geleceğin,

"yumuşak-ıslak" (soft-wet) teknolojisinin temelini "akıllı jeller"in oluşturacağına inanmaktadırlar.

3.1.4. Mikrojellerin Kullanım Alanları

Mikrojeller; kararlılıkları, kolay sentezlenebilir olmaları, ebatlarının kontrollü biçimde elde edilebilmeleri, fonksiyonlaştırılıp birden fazla etkiye-duyarlı davranış kazandırılabilmesi gibi pek çok özelliği ile diğer polimerik sistemlerden ayrılmaktadır. Bu nedenlerden ötürü nanoteknolojik uygulamalarda yüksek potansiyel vaat etmektedir. Mikrojel partikülleri özellikle yüzey kaplama ve matbaa endüstrisinde, ilaç salımı, gen ve DNA taşınımı gibi biyomedikal alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca partiküller yüksek yüzey alanı oluşturabilme özelliklerinden ötürü film yapımında kullanılıp iyi bir kaplama malzeme olarak kullanılmıştır.

Geçen 10 yıl boyunca etkiye-duyarlı özelliklerinden dolayı mikrojellerin akıllı malzemeler olarak kullanımları hızlanmıştır. Mikrojellerin öne çıkan uygulamalarının bazıları aşağıda kısaca açıklanmıştır.

3.1.4.1. Mikro reaktörler

Son zamanlarda blok kopolimerlerin (Moffit et al., 1995; Wang et al., 2007) star-blok kopolimerlerin (Filali et al., 2005; Youk et al., 2002) ve polielektrolitlerin (Caruso et al., 2001; Ostrander et al., 2001) mikroreaktör olarak kullanımı üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Ancak diğer polimerik kalıp sistemleri ile karşılaştırıldığında mikrojeller kolay sentezlenebilir olmaları, çok fonksiyonel olmaları ve görünebilen ışığın dalga boyuyla kıyaslandığında oldukça büyük boyuta sahip olmalarından ötürü mikroreaktör uygulamalarında kullanılmaları daha yaygındır.

Zhang ve arkadaşları (2005) poli(*N*-izopropil akrilamit-akrilik asit-2-hidroksi etil akrilat), P(NIPAM-AAc-HEA), mikrojellerini sentezlemiş ve bunları metal,

manyetik ve yarıiletken nanopartiküllerin sentezinde kalıp olarak kullanmışlardır. Kopolimer mikrojelinin AAc birimleri bazik bölgede iyonlaştırılmış ve ardından ortama katyonların ilave edilmesi ile yarı iletken nanopartiküller elde edilmiştir.

Ayrıca su içerisine dağıtılmış nano boyutlu inorganik partiküller mikrojellerin kabuk yüzeyine tutturulup kataliz olarak kullanılabilir. LCST'nin üzerindeki sıcaklıklarda polimerin büzülmesi sonucu mikrojelin dış yüzeyinde bulunan polimerin büzülmesi sonucu nanopartiküller güçlü bir şekilde yüzeye tutunur (Lu et al., 2007).

3.1.4.2. İlaç taşıma sistemleri

Çevresel etkilere duyarlı polimerler özellikle biyomedikal alanlar başta olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Bunlardan en önemlileri ise ilaç ve gen taşıma sistemleridir. Mide ve bağırsaklarda ortam sırasıyla asidik ve baziktir. Bu durum pH-duyarlı polimerlerin bu tip yerlerde ilaç salımında kullanılmalarına olanak sağlamaktadır. Bunun için en yaygın yaklaşım asidik ortamda bozunmaya direnen ve tuz oluşumundan dolayı bazik ortamda ilaç salımı yapan mikrojel sistemleridir. Şuanda bu tip polimerlerin ticari olarak üretilen bir kaç örneği vardır: Röhm Pharma, Freund Sangyo, Wako Pure Chemicals gibi.

Araştırmacılar doğada oluşan pH değişikliklerinden yola çıkarak daha karmaşık pH-duyarlı polimerler dizayn etmişlerdir. Bu materyaller canlı organizmaların tepki mekanizmalarını taklit ederek çalışmaktadır. Sauer ve arkadaşları (2001), virion partiküllerinden ilham alarak pH-duyarlı ve boşluklu yapıdaki nanopartikülleri sentezleyerek bunların taşıyıcı olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Çekirdek-kabuk tipi bu poli(akrilik asit) içerikli taşıyıcılar emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Yapıdaki boşluklar nanokapsül görevi görmüştür ve bu sayede kontrollü ilaç salımı yapılmıştır.

Akıllı ilaç salım sistemlerinin çoğu polimerlerin belirli sıcaklıklardan sonra hacim faz geçişi yapmasından hareketle kullanılırken, Liu ve çalışma arkadaşları (2004)

ilave etkilerle hareket ettirilen ilaç salım uygulamaları için B-siklodekstrin mikrojellerinin hazırlanmasını rapor etmişlerdir. Daha da kapsamlı bir uygulama alanı olarak da mikro-kapsülleme tekniği ile kaplanılan ilaçların hedef hücrelerde hassas tetiklemelerle salım yaptırılarak ilaç taşıyıcı ajanlar olarak kullanılmalarıdır.

3.1.4.3. Gen taşıyıcılar

Polielektrolitler zıt yüklü molekülleri taşıyabilen biyomateryaller olarak oldukça yüksek potansiyele sahiptirler. pH-duyarlı polimerlerin en ümit verici uygulamaları virüssüz gen taşıyıcı olarak kullanılmalarıdır. Biyoyumlu ve katyonik amino polisakkarit olan chitosan DNA taşıyıcısı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Borchard, 2001; Corsi et al., 2003; Erbacher et al., 1998, Ishii et al., 2001).

Kataoka (2004) gen ve ilaç taşınımı için nano-taşıyıcılar olarak polimerik misellerin kullanımını rapor etmiştir. Fizyolojik pH'da polimerler ilaç ve gen yüklü iken pH 6,0'ın altına doğru inildikçe ilacın hızla salındığı gözlemlenmiştir.

3.1.4.4. Glukoz sensörleri

pH-duyarlı polimerlerin en popüler uygulamalarından birisi diyabetik hastalarının tedavisi için kullanılan insülin taşıma sistemleridir. İnsülini taşımak, diğer ilaçları taşımaktan farklıdır. Çünkü insülini ihtiyaç anında ve ihtiyaç duyulan kadar taşımak gereklidir. Bu amaçla pek çok malzeme geliştirilmiş ve bunların çoğu sistemlerinin içerisinde bulunan glukozu geçici süre ile hapsedebilen sistemlere sahiptir. Yemekten sonraki kan akışı gibi glikoz açısından zengin ortamda glikoz oksidazı tarafından katalizlenen glukonik asitin glukoz oksidasyonu ortam pH'ını yaklaşık 5,8'e düşürür. Bu enzim glukoz duyarlılığında kullanılan belki de en yaygın enzimdir ve ayarlanmış insülinin taşınımı için farklı türde pH-duyarlı jellerin kullanımını mümkün kılar.

3.1.5. İlgili çalışmalara örnekler

Mikrojeller üzerindeki derin araştırmalar gittikçe artan bir hız ve detayla sürmektedir. Genelde pH-, ve sıcaklık-, ve tuz konsantrasyonu-duyarlı mikrojeller üzerine yapılan bu çalışmaların dışında bazen birden fazla etkiye duyarlı mikrojel sistemlerine rastlanmaktadır. Ancak birden fazla çevresel etkiye duyarlılık gösterebilen mikrojel sistemlerinin çoğu kopolimer yapısındadır. Örneğin pH ve sıcaklık duyarlı farklı polimerlerin kopolimerleştirilmesi ile pH- ve sıcaklık-duyarlı mikrojel sistemi elde edilebilmektedir. pH-duyarlı mikrojeller de son zamanlarda sıklıkla rapor edilmektedir (Amalvy et al., 2004; Armes et al., 2007; Dupin et al., 2006; Philippova et al., 1997; Sauer et al., 2007; Saunders et al., 1997; Yin et al., 2008).

Saunders ve arkadaşları (1997) bir seri pH-duyarlı poli(metil metakrilat-*stat*-metakrilik asit) (PMMA-*s*-PMAA) mikrojelleri sentezlemiş ve şişme özelliklerinin birkaç parametre ile kontrol edilebileceğini rapor etmişlerdir. Ortam pH'ının değişimi hidrodinamik yarıçaplar üzerinde büyük etki yaparken, çeşitli alkol çözeltilerindeki mikrojel ebatlarının büzülme de olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca mikrojel çözeltisine serbest polimer ilavesi ile de şişmenin kontrollü bir şekilde yapılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca mikrojel ile makrojel (boyutu 1 mm'den büyük çapraz bağı polimer partikülleri) arasındaki bazı farklılıklar belirtilmiştir: (i) Mikrojel sistemlerinde şişme ya da büzülme süreklilik arz ederken, makrojellerde bu durum sürekli değildir. Örneğin pH-duyarlı bir jel sisteminde, mikrojin bulunduğu çözeltinin pH'ındaki küçük değişimlere bağı olarak, mikrojel ebadında değişimler gözlenebilirken, makrojellerde sadece belli bir pH noktasına kadar ebatta artış ya da azalış gözlenmektedir. Çevresel etki sürekli devam etse bile makrojellerin ebatları belli bir değerden sonra değişmemektedir. (ii) Çevresel etkilere bağı olarak kontrollü şişme-büzülme mikrojeller için daha kolay ve etkili olduğu halde makrojellerde kontrol şişme-büzülme sağlanamaktadır. (iii) Mikrojeller çok hızlı şişip-büzülmekte iken, makrojellerde bu süre oldukça yavaştır (Saunders et al., 1997). Mikrojellerin lateksten mikrojele geçiş hızları pek çok araştırmaya konu olmuştur (Amalvy et al., 2004; Armes et al., 2007; Dupin et al., 2006; Yin et al., 2008). Bu çalışmalarda bu geçiş hızı mikrojin yapısı,

kopolimer yapılı bir mikrojel ise her bir polimerin yapısı, stabilizörün etkisi, çapraz bağlayıcı oranı gibi pek çok faktöre bağlıdır ve geçiş hızları genelde 0,005-0,1 s aralıklarında değişmektedir.

Ma ve Fukutomi poli(4-vinilpiridin) (P4VP) bazlı mikrojellerin sentezi üzerine bir çalışmayı 1992 yılında yayınladılar. Daha sonraki çalışmalarda ise bu materyalin kaplamada ve dolayısıyla sıvı kromatografisinde sabit faz olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Ma et al., 1993). Benzer şekilde Loxley ve Vincent (1997) de poli(2-vinilpiridin) (P2VP) bazlı mikrojeller sentezlemişler ve pH ile şişme davranışlarını incelemişlerdir. Bu çalışma ile mikrojel yapısında bol poli(stiren), PS, varlığı ile şişme oranının kısaldığı ve maksimum şişme için gerekli sürenin arttığı belirtilmiştir. Diğer taraftan aynı çalışma kapsamında, çapraz bağlanma derecesinin şaşırtıcı bir şekilde şişme hızı üzerine pek etki etmediği gözlenmiştir.

Son zamanlarda Kuckling ve arkadaşları ısıya duyarlı PNIPAM çekirdekli ve pH-duyarlı (P2VP) kabuklu bir mikrojel sentezlemişlerdir (Kuckling et al., 1992). Bu nanopartiküller dimetilmaleinimid grupları içeren terpolimerlerin UV-etkisi ile çapraz bağlanmasıyla sentezlenmiştir. Frechet ve çalışma arkadaşları ise akrilamid-bazlı mikrojellerin ters emülsiyon polimerizasyonu ile sentezini gerçekleştirerek protein yüklü aşilar için aktarıcı araç olarak kullanımını çalışmışlardır (Frechet et al., 2003).

Amalvy ve arkadaşları (2004) 2-(dietilamino)etil metakrilat (DEA) bazlı yeni tip pH-duyarlı mikrojellerin sentezini ve karakterizasyonunu başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Bu mikrojellerin hidratlaşma-dehidratlaşma pH'ı (şişme-büzülme pH'ı) vücut pH'ına yakın olduğundan (bu mikrojellerin pK_a değerleri 7,0-7,5 arası, Bütün et al., 2001) biyomedikal uygulamalarda potansiyellik vaat ettiklerini rapor etmişlerdir.

P4VP ve P2VP mikrojellerin pK_a değerleri sırasıyla 3 ve 5 civarında olup, asidik çözeltide şişme davranışı göstermektedirler (Kuckling et al., 1992). PDEA mikrojelleri ise nötral pH'larda bu davranışı gösterebilmektedir. Diğer yandan P4VP ve P2VP yüksek camısı geçiş sıcaklığına sahipken ($T_g > 100$ °C) (Noel et al., 1968) PDEA

oldukça düşük T_g ye sahiptir ($T_g:16\text{ }^\circ\text{C}$) (Tobolsky et al., 1963). Yüksek T_g li PVP mikrojelleri sert partiküller olup iyi film oluşumu zordur. Düşük T_g 'li PDEA mikrojellerin ise daha yumuşak oluşları su-katı ara yüzeyindeki adsorbsiyonun yayılmasını sağlayacağı düşünülmektedir. Yine Funke ve çalışma arkadaşları (1998), çeşitli reaksiyon şartlarında yalnızca 1,4-divilbenzen (DVB) ve etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) içeren divinil monomerlerinin emülsiyon polimerizasyonu ile elde etmişler ve çapraz bağlanmanın, emülsiyon polimerizasyonunun klasik profilini belirgin bir biçimde değiştirdiğini ortaya koymuşlardır.

P2VP mikrojelleri üzerine başka bir çalışma Dupin ve grubu tarafından (2006) yapılmıştır. Bu mikrojellerin sentezi sırasında divinil benzen (DVB) çapraz bağlayıcısı, Aliquat 336 katyonik surfaktanı ve hidrofilik makromonomer stabilizör olan monometoksi-uçlu poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA) kullanılarak nötral pH'da emülsiyon polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda PEGMA stabilizörü, katyonik surfaktan ve katyonik başlatıcı kullanılarak oldukça geniş ebat aralığında (370-970 nm) monodispers mikrojel partikülleri elde edilmiştir. P2VP mikrojellerinin lateks-mikrojel geçişlerinin kritik pH noktasının 4,55'den 3,85'e kadar çapraz bağlayıcı oranına bağlı olarak azaldığı görülmüştür. Buradan şöyle bir sonuç çıkarılabilir: lineer zincirlerin çapraz bağlanması pK_a değerinde düşüşe neden olmaktadır. (lineer P2VP zincirlerinin pK_a değeri 4,75). DLS çalışmaları ile P2VP mikrojellerinin ebatlarının pH-etkisi ile 3 kat büyüdüğü, sulu elektroforez çalışmaları ile de düşük pH'da mikrojel yüzeylerinin katyonik yapılı olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada şişme hızının Tanaka eşitliği ile tahmin edildiği gibi milisaniyeler içerisinde (~100 ms) gerçekleştiği rapor edilmiştir.

Bu tez kapsamında yeni tip bir mikrojel sentezi amaçlanmıştır. PMEMA mikrojelleri dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonlarıyla sentezlenmiştir ve elde edilen bu mikrojeller literatürdeki örneklerinden farklı olarak pH, sıcaklık ve tuz gibi üç farklı etkiye birden duyarlılık, farklı organik çözücülerde şişme davranışı gösterebilmekte ve hidrofilik yapıdaki manyetik Fe_2O_3 partiküllerle etkileşime girebilmektedirler. Henüz literatürde bu üç etkiye birden duyarlılık gösterebilen homopolimer yapılı bir mikrojel örneği yer almamaktadır. Ayrıca bu PMEMA

mikrojellerinin *n*-hekzanda dispersiyon polimerizasyonu ile sentezi sırasında kullanılan ve ilk kez tarafımızdan literatüre kazandırılan PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer stabilizörlerinin sulu ve susuz ortamlardaki çözelti davranışları incelenmiştir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Stabilizör Sentezi

4.1.1. Yöntem

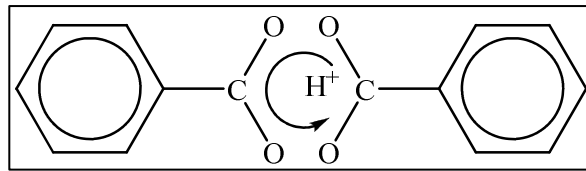
Molekül ağırlığı ve komonomer bileşiminin iyi kontrol edildiği, dar moleküler ağırlık dağılımlı tersiyer amin metakrilat bazlı diblok kopolimerlerin (PDPA-*b*-PMEMA) sentezinde grup transfer polimerizasyonu (GTP) kullanılmıştır. Tüm reaksiyonlar inert atmosferde (kuru azot gazı altında) gerçekleştirilmiştir. Tüm cam eşyalar ve transfer iğneleri kullanılmadan önce 140 °C'lik etüvde gece boyu bekletilerek kurutulmuştur. Gerekli cam malzemeler etüvden alınır alınmaz yüksek sıcaklığa dayanıklı vazelin ile vazelinlenmiş sisteme (azot-vakum hattına) yerleştirilmiş, yüksek vakum (10^{-4} - 10^{-5} Torr) altında bek alevi tutularak (flame işlemi) yüzeydeki nemden uzaklaştırılmış, sonra oda sıcaklığına kadar soğumaya bırakılmıştır. Azot gazı kullanımdan önce iki adet P₂O₅ (BDH) kolonundan geçirilerek kurutulmuştur. Tüm monomerler, bazik alümina kolonundan geçirilerek içerdikleri hidrokinon metil eter inhibitöründen arındırılmıştır.

4.1.2. Kimyasallar

Monomerler: DPA (Scientific Polymer Products, SP2) ve MEMA (Aldrich) monomerlerinden hidrokinon metil eter inhibitörünü ayırmak için monomerler bazik alümina (Fluka) kolonundan geçirildikten sonra muhtemel su içeriklerinin önlenmesi amacıyla az miktarda kalsiyum hidrit (CaH₂) ilave edilmiştir. Monomerlerin, saklama sürecinde polimerleşmesini engellemek için az miktarda uçucu olmayan 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil hidrat (DPPH) inhibitörü ilave edilmiş ve monomerler -20 °C'de bir derin dondurucuda saklanmıştır. Bu ilave edilen DPPH damıtma sırasında bir problem teşkil etmediği için tercih edilmiştir. Tüm monomerler, kullanımdan hemen önce kuru azot

atmosferi altında yüksek vakumda damıtılarak kanula yardımıyla ölçekli schlenklere toplanmış ve gerekli miktarı reaksiyon ortamına kanula ile aktarılmıştır.

Katalizörler: Katalizör olarak tetra-*n*-bütil amonyum bibenzoat (TBABB) (Şekil 4.1), Dicker ve grubu tarafından önerilen metot ile sentezlenmiş ve kuru azot atmosferi altında, oda sıcaklığında korunmuştur (Dicker et al., 1990). Silil keten asetatlar GTP’de yeterince reaktif olmadıklarından, katalizörler bu başlatıcıları aktive etmek için gereklidir. GTP katalizörlerinin yeni bir sınıfı, Dicker ve grubu tarafından geliştirilen oksianyonlar ve bioksiyanonlara dayanır (Dicker et al., 1986, 1987). Bu katalizörlerin en büyük avantajı, GTP’de en çok kullanılan çözücü olan THF’de çözünmeleridir. Bioksiyanonlar, benzer monooksianyonlardan daha az aktiftirler ve daha monodispers polimerler verirler. Bunların ekstra avantajları, yapısının nem çekici olmaması ve kolay hazırlanmalarıdır. TBABB’nın katalitik davranışının en iyi olduğu iddia edilmektedir ve bu yüzden çalışmalarda katalizör olarak tercih edilir (Webster and Sogah, 1987).



Şekil 4.1 Tetra-*n*-bütilamonyum bibenzoat

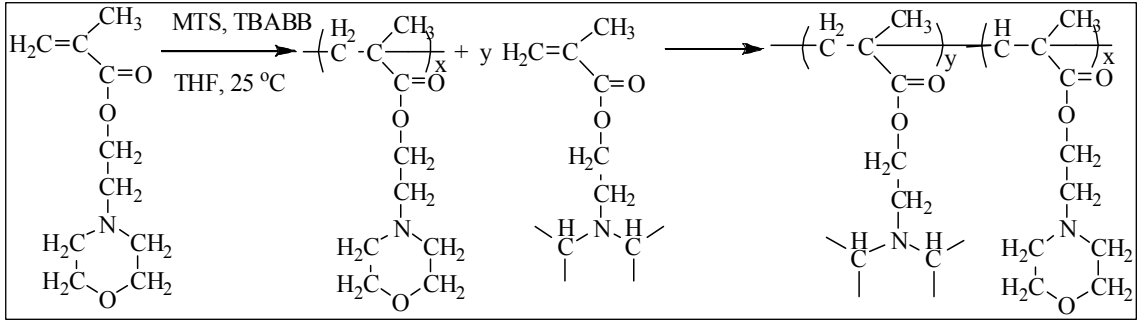
Başlatıcı: Başlatıcı olarak 1-metoksi-1-trimetilsiloksi-2-metil-1-propen (MTS), kuru azot atmosferinde yüksek vakum altında damıtılarak ölçekli schlenklerde, -20 °C’deki bir sıcaklıkta saklanmıştır. MTS’nin izomerleşme hızı oldukça düşüktür. Bu yüzden başlatıcı olarak seçilmiştir.

Kullanılan çözücüler: Tetrahidrofuran (THF, RdH) kullanılmadan önce üç gün süre ile içerisine, suyu uzaklaştırmak amacı ile öncelikle sodyum (BDH) teli çekilerek bekletilmiş, daha sonra da potasyum metali ile reflux edilmiştir. Yedinci gün destilat, kuru azot altında, kanula yardımıyla, içinde oda sıcaklığında 4 Å moleküler sieves (nem

tutucu) bulunan bir saklama kabına alınmıştır. Oda sıcaklığında saklanan bu stok THF, reaksiyon kabına kanula yardımı ile kuru azot atmosferi altında aktarılarak polimer sentezinde çözücü olarak kullanılmıştır.

4.1.3. Tersiyer amin metakrilat bazlı diblok kopolimer stabilizörlerinin sentezi

Grup transfer polimerizasyonu kullanılarak, PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerleri sentezi şu şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.2). Önce sıcak fırından alınan 250 mL'lik üç boyunlu, yuvarlak dipli balon vakum hattına yerleştirilmiş ve bek alevi ile ısıtılarak yüksek vakumda üç kez vakumlanmıştır. Ortama kuru azot verilerek azot çıkışı eşliğinde bir spatula ile katı tetra-*n*-bütil amonyum bibenzoat (TBABB) katalizörü (yaklaşık 100 mg), balonun yan boynundan konulmuş ve tekrar vakumlanarak ortama kuru azot verilmiştir. Kanula aracılığı ile azot gazı altında sırası ile 150 mL THF ve MTS (amaçlanan mol ağırlığına ve kullanılan monomer miktarına bağlı olarak 0,2-0,5 mL arası) ilave edilmiştir. Oluşan çözelti, yaklaşık 15 dakika karıştırılarak çözeltinin aktifleşmesi sağlanmıştır. Sonra ilk blok eldesi için yine kanula aracılığı ile ilk monomer, MEMA, ortama ilave edilmiştir. Monomer katılması süresinde sıcaklık değişimini gözlemek üzere, reaksiyon balonunun dış kısmına önceden bir thermocouple yerleştirilmiştir. Ekzotermik olan polimerleşme ile ortam sıcaklığının (monomer/çözücü oranına bağlı olarak) 7 °C yükseldiği gözlenmiştir. Çözelti sıcaklığı, oda sıcaklığına dönünceye kadar (40 dakika), reaksiyon içeriği karışmaya bırakılmıştır. Ardından GPC ve proton NMR analizleri için enjektör yardımı ile reaksiyon karışımından 1,0 mL numune alınmıştır. AB tipi diblok kopolimerini (PDPA-*b*-PMEMA) sentezlemek için, ikinci monomer, DPA, aynen birinci monomer ilavesinde olduğu gibi azot atmosferi altında reaksiyon ortamına bir kanula yardımıyla ilave edilmiştir. İkinci bir ekzoterm gözlenmiştir (15 °C). Yaklaşık bir saat sonra 1 mL metanol ilave edilerek polimerleşme sonlandırılmıştır. İkinci bir 1,0 mL örnek alınarak GPC ve NMR analizleri yapılmıştır. Elde edilen diblok kopolimer, vakum hattında, oda sıcaklığında, 24 saat süre ile kurutulmuş ve uygun hacimde kapaklı bir cam sise içerisine alınmıştır.



Şekil 4.2 GTP ile PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer eldesi

4.2 Mikrojel Sentezi

4.2.1. Yöntem

Uygulaması ve kontrol edilebilirliğinden dolayı PMEMA mikrojellerinin sentezinde dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonu teknikleri kullanılmıştır. Kullanılan tüm cam malzemeler, sırasıyla asit ve baz banyolarında bekletilmiş, ardından su ve aseton ile temizlendikten sonra kullanılmıştır. MEMA monomeri bazik alümina kolonundan geçirilerek hidrokinon metil eter inhibitörü uzaklaştırılmıştır.

4.2.2. Kimyasallar

Çözücü: Dispersiyon polimerizasyonu için *n*-hekzan (Aldrich) ve tetrahidrofuran (THF; Riedel-de Haën), emülsiyon polimerizasyonu için ise double-distile su kullanılmıştır.

Monomer: MEMA monomeri bazik alümina kolonundan geçirildikten sonra kullanılmış ve reaksiyon balonuna monomer ilavesi kuru azot atmosferi altında yapılmıştır.

Başlatıcılar: Organik ortamda gerçekleşen polimerizasyonlarda başlatıcı olarak 2,2'-azobisizobütironitril (AIBN), sulu sistemde ise 2,2-azobis(2-amidinpropan) dihidroklorid (AIBA) kullanılmıştır.

Stabilizörler: GTP yöntemiyle elde edilen lineer diblok kopolimerler olan PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA stabilizörleri *n*-alkanlarda gerçekleştirilen dispersiyon polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılmıştır. Bir seri olarak sentezlenen bu diblok kopolimerlere ait detaylı bir çalışma tarafımızdan yayınlanmıştır (Bütün et al., 2008).

4.2.3. Poli(2-(*N*-morfolino)etil metakrilat) mikrojel sentezi

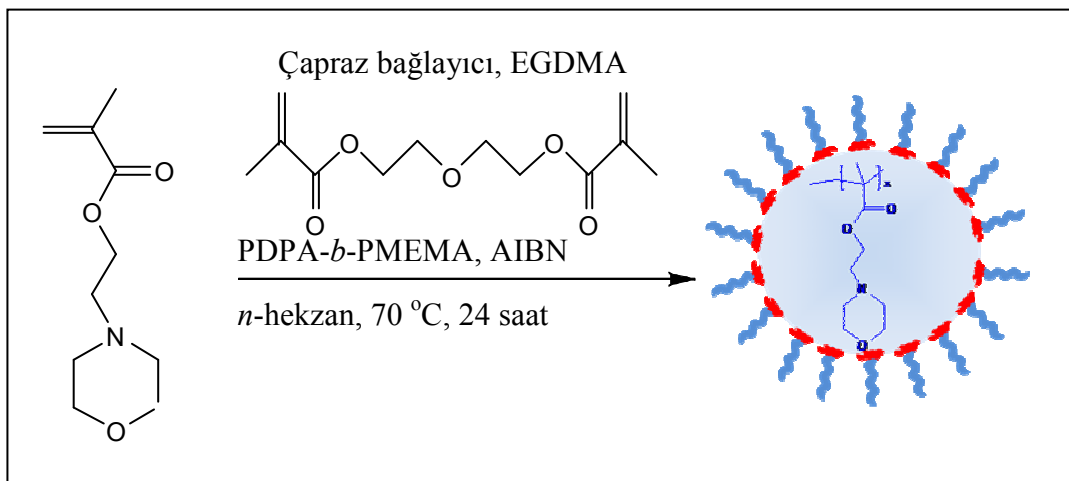
4.2.3.1. Dispersiyon polimerizasyonu yöntemiyle

100 mL'lik üç boyunlu reaksiyon balonuna manyetik karıştırıcı bar ve stabilizör (0,75 g) konulduktan sonra balon geri soğutuculu sisteme bağlanmıştır. Sistemin içinden kuru azot geçirilerek ortamdaki muhtemel oksijen uzaklaştırılmıştır. Ardından ortama daha önceden degaz işlemi yapılmış organik çözücü (*n*-hekzan veya *n*-hekzan/THF) konup manyetik karıştırıcı yardımı ile stabilizörün çözücü içerisinde tamamen çözünmesi sağlanmıştır. Yine daha önceden degaz işlemi yapılmış monomer (5 mL) reaksiyon balonuna katılmış ve sistem bu haliyle yağ banyosuna yerleştirilerek, balonun sıcaklığı 70 °C (başlatıcının radikal oluşturabildiği sıcaklık) oluncaya kadar karıştırma işlemine devam edilmiştir. Yağ banyosunun sıcaklığı 70 °C'ye ulaştığında ayrı bir yerde çözücü içerisinde çözülmüş ve degaz işlemi yapılmış AIBN (60 mg) balona eklenerek reaksiyon 250 rpm karışma hızında 1 gün boyunca karışır durumda bırakılmıştır. Şekil 4.3 dispersiyon polimerizasyonunun şematik gösterimini, Şekil 4.4 ise dispersiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan deney düzeneğini göstermektedir.

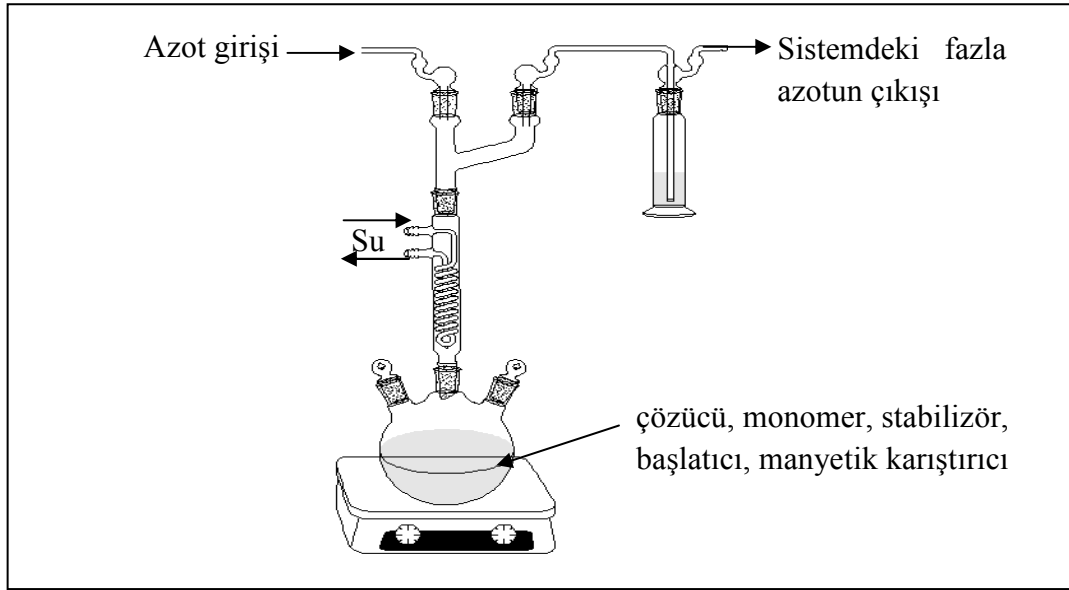
Oluşan PMEMA mikrojellerinin bu aşamadan sonra temizlenmesi gerekmektedir. Bu işlem karakterizasyon ve çevresel etkilere duyarlılık ölçümlerinde daha net veriler elde etmemize yarayacaktır. Bunun için, mikrojeller santrifüj tüpüne konarak, yüksek devirde (12,000-15,000 rpm) 10-15 dakika süre ile santrifüj edilmiştir. Ardından çökelek, çözücü (*n*-hekzan) ile tekrar dispers edilerek ortamdaki safsızlıkların (polimerleşmemiş monomerler ya da aşırı stabilizörlerin) uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Bu işlem 3 kez tekrarlanarak PMEMA mikrojellerinin tamamen temizlenmesi sağlanmıştır.

Çevresel etkilere duyarlılık sulu ortamda incelendiğinden, organik ortamdaki bu partiküllerin sulu faza çekilmesi gerekmektedir. Bunun için mikrojel örnekleri ayrı bir balona alınıp çözücüsünün liyofilizatörde tamamen uzaklaştırılması sağlanmıştır. Yeteri kadar kurutulup toz haline getirilen bu numuneleri asidik sulu çözeltide çözerek, sulu faza geçişi sağlanmıştır. Sonuçta elde edilen küresel nanopartiküllerin içinde PMEMA zincirlerinin çapraz bağlı hali bulunmaktadır (Şekil 4.7). Çapraz bağlayıcılar monomere göre daha yüksek reaktiviteye sahip olduğundan ortamda çok az miktarda bulunması yeterli olmaktadır. Çapraz bağlayıcılar bazı makalelerde komonomer olarak adlandırılırlar ve monomer gibi davranarak diğer (ko)monomerlerle birlikte polimerizasyona katılırlar. Kullandığımız EGDMA'nın iki ucundaki çift bağların her biri başka bir zincire bağlanarak PMEMA zincirleri arasında "köprü" vazifesi yaparak zincirlerin birbirine bağlanmasını sağlar (Şekil 4.7). Bu sayede zincirler arasında itici güçler oluştuğunda (şişme sırasında) zincirlerin birbirinden ayrılıp çözücü içerisinde tamamen dağılmasını önler.



Şekil 4.3. Dispersiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel sentezinin şematik gösterimi

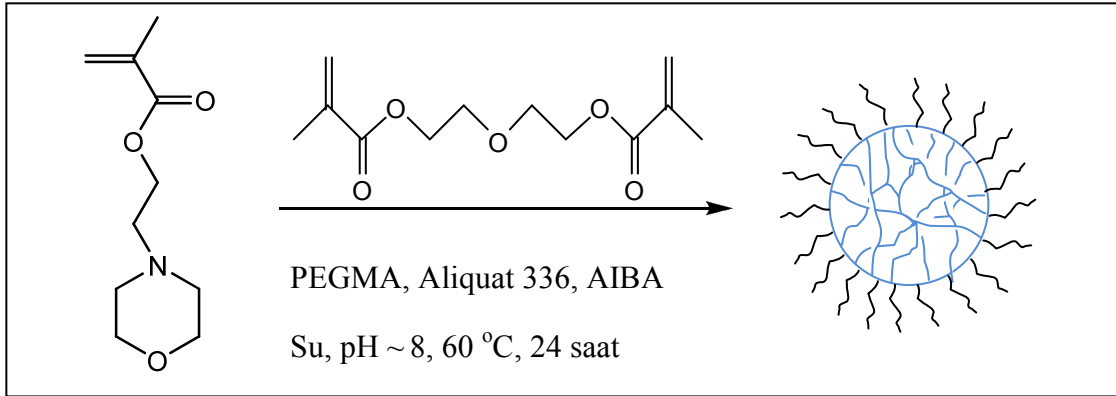


Şekil 4.4. Dispersiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan deney düzeneği

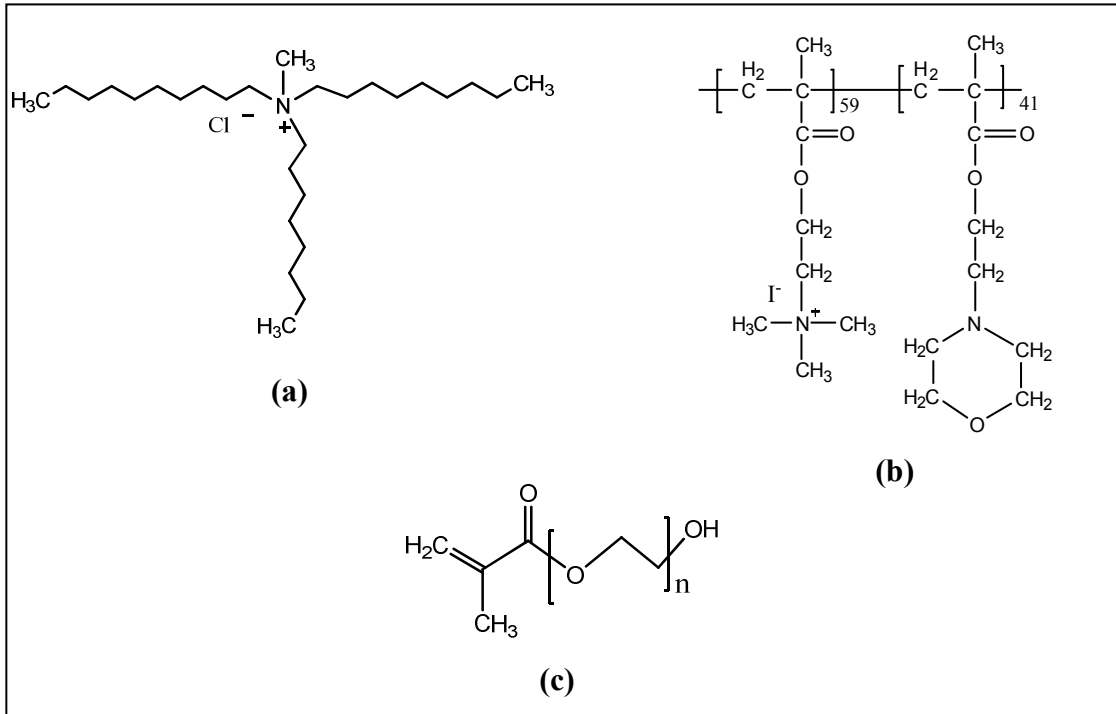
4.2.3.2. Emülsiyon polimerizasyonu yöntemiyle

Emülsiyon polimerizasyonu için uygulanan teknik dispersiyon polimerizasyonu yöntemine benzemektedir. 150 mL'lik dibi yuvarlak ve tek boyunlu bir balona, manyetik karıştırıcı bar, çözücü (su), stabilizör olarak monometoksi-uçlu poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMA, M_n : 2080 g/mol) (Şekil 4.6 a) ve DMA bloğu metillenmiş MeDMA-MEMA (Şekil 4.6 c) kopolimeri ve surfaktan (Aliquat 336) (Şekil 4.6 b) konarak balonun ağzı septumla kapatılmıştır. Bu aşamada çözelti pH'ının 8 olduğu not edilmiştir. Reaksiyon balonuna kanula yardımıyla kuru azot gönderip, iğne yardımıyla azot çıkışı yapılmış ve bu şekilde balon oksijenden arındırılmıştır. Aynı bir yerde degaz yapılmış monomer (MEMA, 5 ml) balona ilave edilmiş ve sistem bu haliyle yağ banyosuna daldırılarak, banyonun sıcaklığı 60 °C'ye ayarlanmıştır. Yağ banyosunun sıcaklığının yükselmesi sırasında manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırma işlemine orta şiddette (250-300 rpm) 15 dakika süre ile devam edilmiştir. Bu karıştırma ile sulu ortamda çözünmeyen MEMA monomerinin, misellerin içine girmesi ve iyi bir emülsiyon oluşturması sağlanmıştır. Sıcaklık istenilen düzeye geldiğinde daha önceden degaz yapılmış ve bir miktar suda (5 ml) çözülmüş olan başlatıcı (AIBA) (60 mg) azot

atmosferi altında kanula ile reaksiyon balonuna aktarılarak polimerizasyon başlatılmıştır. Polimerizasyon işlemi 1 gün boyunca 250-300 rpm karıştırma hızında ve 60 °C sabit sıcaklıkta devam ettirilmiştir.

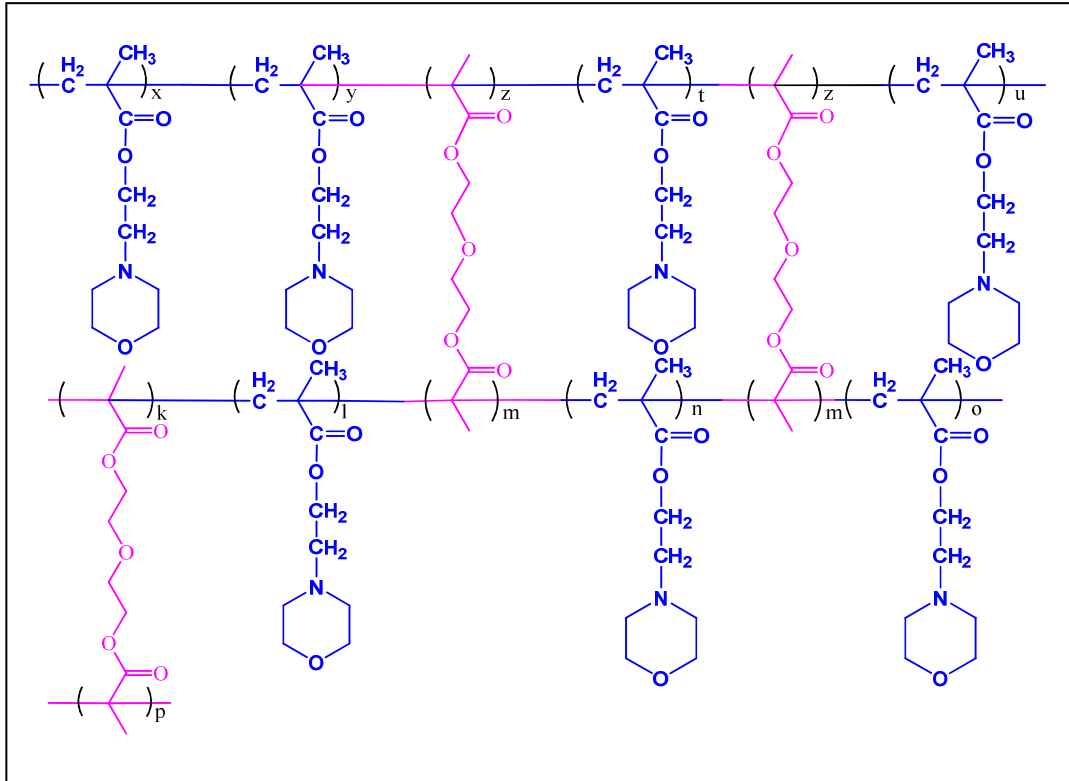


Şekil 4.5. Emülsiyon polimerizasyonu ile mikrojel eldesinin şematik gösterimi



Şekil 4.6. Emülsiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel eldesi sırasında kullanılan stabilizörlerin ve surfaktanın açık kimyasal yapıları a) Aliquat 336 b) DMA bloğu metillenmiş MeDMA-MEMA diblok kopolimeri c) poli(etilenglikol) metakrilat

Polimerizasyon sırasında kullanılan EGDMA, PMEMA homopolimer zincirlerini birbirine bağlayarak, zincirler arasında köprü görevi görmektedir. Bu şekilde çapraz bağlanan zincirler şematik olarak Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Çapraz bağlı homopolimer PMEMA zincirleri

4.3. Karakterizasyon Yöntemleri

4.3.1. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

Tüm polimerlerin sayıca-ortalama molekül ağırlıkları (M_n) ve moleküler ağırlık dağılımları (M_n/M_w), GPC cihazı ile belirlenmiştir. GPC cihazı bir Agilent 1200 serisi olup bir pompa, bir refractive index (RI) dedektör, bir UV dedektöre sahip olup

sentezlenen polimerin molekül kütlesine bağlı olarak, Mixed “D” ve Mixed “E” kolonlarından oluşmaktadır.

GPC cihazı, molekül ağırlıkları 680 g/mol ile 218600 g/mol arasında değişen, PMMA homopolimer standartları kullanılarak kalibre edilmiştir. GPC sürükleyici fazı olarak, HPLC türü THF (Lab-Scan) kullanılmış olup, BHT (2,6-di-*t*-bütil-4-metil fenol, Fluka) ile stabilize edilmiştir. THF akış hızı, 1 mL/dak olarak seçilmiştir.

4.3.2. Nükleer magnetik rezonans spektroskopisi (NMR)

Tüm blok kopolimerlerin polimerizasyon dereceleri (DP) ve kopolimerlerin blok bileşimleri (mol oranları), Bruker AC-P 250 MHz ya da 300 MHz cihazı ile CDCl₃ ya da D₂O/NaOD ya da D₂O/DCI çözücüleri kullanılarak incelenmiştir. Komonomer oranları her komonomerin spesifik piklerinin integralleri karşılaştırılarak yapılmıştır. Gerçek polimerizasyon derecelerinin belirlenmesinde, ilk monomerin polimerleşmesinden sonra (ikinci monomer ilavelerinden hemen önce) ortamdan numune alınarak proton NMR’ları alınmış ve başlatıcıya ait metoksi protonlarının integrali ile ilk monomere ait spesifik protonların integralleri karşılaştırılmıştır.

4.3.3. Dinamik ışık saçılması (DLS)

Susuz ortamdaki diblok kopolimerlerin ve mikrojellerin hidrodinamik yarıçapları ve polidispersite indeks (PDI) değerleri, $\lambda=632,8$ nm’de çalışan 22 mV Helyum-Neon lazeri ve ALV/LSE-5003 Multi-8-serisi korrelatör donanımlı bir Malvern ALV-CGS-3 spektrometre cihazı ile ölçülmüştür. Bütün ölçümlerde 90° sabit açıda oldukça düşük konsantrasyonlu çözeltiler kullanılmıştır. Çözelti sıcaklığı ± 0.01 °C duyarlılığa sahip harici soğutucu-ısıtıcı kontrol ünitesi ile kontrol edilmiştir

Dinamik ışık saçılması, bazen photon correlation spectroscopy ya da quasi-elastic light scattering olarak anılır, mikronaltı bölgedeki partiküllerin boyutunu ölçmek

için kullanılan bir tekniktir ve mikro saniyenin onda biri ile mili saniye zaman aralığında, örnek çözeltinin küçük bir kısmından saçılan ışığın zamanla değişiminin ölçülmesidir. Örnek içerisinden geçirilen lazer ışığından saçılan ışık 90°'ye yerleştirilen dedektör tarafından ölçülmüştür. Dedektörde ölçülen ışık şiddeti, elektronik sinyallere dönüştürülüp korelatöre gelmektedir. Korelatörde küçük zaman aralıklarında saçılan ışık şiddeti değerleri karşılaştırılır ve ışık şiddetinin değişim hızı belirlenmektedir. Saçılan ışığın şiddetindeki değişimler, çalışılan bölgenin içindeki ve dışındaki moleküllerin difüzyon hızıyla ilgilidir (Brownian hareketi) ve analiz edilen veriler direkt olarak ışık saçılmasına neden olan partiküllerin difüzyon katsayılarını vermektedir.

DLS, Brownian hareketini ve bu hareketlerin partiküllerin boyutu ile ilişkisini ölçer. Brownian hareketleri; çözücü molekülleri ile sarılmış partiküllerin, çözücü molekülleri ile bombardımanından dolayı oluşan rastgele hareketlerdir. Normalde DLS sıvı içinde askıda kalabilen partiküllerin ölçümü ile ilgilidir. Büyük ebatlı partiküller, daha yavaş Brownian hareketi yaparlar. Küçük ebatlı partiküller ise çözücü molekülleri tarafından daha ileri ve daha hızlı bir şekilde itilirler. DLS ölçümleri için önemli bir faktör olan viskozitenin doğru olarak bilinmesi için sıcaklığın da bilinmesi gerekmektedir. Sıcaklık kararlı olmalı aksi takdirde konveksiyon Brownian hareketlerinden sapmaya ve ebatta yanlış ölçümlere neden olur. Brownian hareketlerinin hızı dönüşümsel difüzyon katsayısı (translational diffusion coefficient, D sembolü ile gösterilir) olarak bilinir.

Partikül ebatı, Stokes-Einstein eşitliği kullanılarak difüzyon katsayısından hesaplanır.

$$d(H) = \frac{k T}{3 \pi \eta D}$$

Eşitlik 4

d (H) : hidrodinamik yarıçap	D : dönüşümsel difüzyon katsayısı
k : Boltzman sabiti	T : Sıcaklık
η : viskozite	

DLS ile ölçülen yarıçap, partikülün bir sıvı içine nasıl difüze olduğu ile ilgili olduğundan yarıçaptan genelde hidrodinamik yarıçap olarak bahsedilir. Bu teknikte elde edilen yarıçap partikülle aynı çevrimsel difüzyon katsayısına sahip olan kürenin yarıçapıdır. Çevrimsel difüzyon katsayısı sadece partikülün çekirdek ebatı ile ilgili değil, aynı zamanda yüzeyin yapısı ile de ilgilidir. Yüzey yapısını değiştiren etkilere biri ortamdaki iyonların tipi ve konsantrasyonudur. Bu teknikte elde edilen çap partikülle aynı öteleme katsayısına sahip olan kürenin çapıdır. Öteleme katsayısı sadece partikül çekirdeğinin boyutuna değil aynı zamanda yüzey yapısına, konsantrasyonuna ve ortamda bulunan iyonların türüne bağlıdır. Difüzyon ile partikül büyüklüğü arasındaki ilişki, küresel partiküller için Einstein tarafından geliştirilen ve Brownian hareketi ile açıklanan teorik denklikle açıklanmaktadır. Bu denklikten, küresel partiküllere ait difüzyon katsayıları fonksiyonlaştırılıp, hidrodinamik çap hesaplanmaktadır.

Eğer partiküller kullanılan lazerin dalga boyuna göre kıyaslandığında küçükse (tipik olarak $d = \lambda/10$ ya da He-Ne lazeri için 60nm) dikey polarize lazer ile aydınlatılan partikülden saçılım eş yönlü olmalıdır. Rayleigh yaklaşımı bize şunu söyler: $I \propto d^6$ ve $I \propto 1/\lambda^4$ (I : saçılan ışığın yoğunluğu, d : partikül yarıçapı ve λ : lazer dalga boyu)

d^6 terimi, 50 nm boyutundaki partikülün 5 nm'lik bir partikül gibi 10^6 ya da bir milyon defa saçılım yapacağını söyler. Burada dikkat edilmesi gereken, büyük ebatlı partiküllerden saçılan ışık nispeten küçük partiküllerden saçılanları hiçe sayar. d^6 faktörü ayrıca 1000 nm ve 10 nm partikül içeren bir karışımın DLS ile ölçümünün güç olduğunu ifade eder. Çünkü küçük partiküllerden saçılan ışık, toplamda saçılan ışığa göre son derece küçüktür. $1/\lambda^4$ ifadesi kullanılan lazerin dalga boyunun azalması ile daha yüksek ışık saçılması elde edileceğini söyler.

4.3.4. Taramalı ve geçirimli elektron mikroskobu

PMEMA mikrojjellerinin taramalı elekton mikroskobu (SEM) ve geçirimli elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri sırasıyla JSM 5600LV ve JEOL 100 kullanılarak elde edilmiştir.

4.3.5. UV-görünür bölge spektroskopisi

Elde ettiğimiz mikrojjellerin LCST noktasını belirlemeye yardımcı olması amacıyla Perkin Elmer UV/vis Lambda 35 Spektrofotometre cihazı kullanılarak 500 nm'deki absorpsiyonları ölçülmüştür. Farklı sıcaklıklardaki absorpsiyon ölçümlerinde küvetin sıcaklığı harici bir ısıtıcı su banyosu ile kontrol edilmiştir.

4.3.6. Zeta potansiyometresi

PMEMA mikrojjellerin pH'a karşılık ölçülen zeta potansiyeli (ζ) Zeta sizer Nano ZS (Malvern) ile belirlenmiştir. Zeta potansiyel ölçümü alınacak olan örneklerin pH'ı seyreltik HCl ve KOH ile ayarlanmıştır. Her bir örnek için, 3 defa ölçüm yapılmış, bu 3 ölçümün ortalaması alınarak ilgili çizelgelerde verilmiştir.

Bir sıvı içindeki hemen hemen tüm makroskopik partiküller yüzeylerinde elektriksel bakımdan yüklüdürler. Zeta potansiyeli, süspansiyon ya da emülsiyon gibi kolloid içinde, partiküllerin stabilizasyonunun kontrolü için önemli ve oldukça yararlı bir yol sunar.

Zeta potansiyeli ne kadar yüksekse süspansiyonun kararlılığı da o kadar karardır. Çünkü yüklü partiküller birbirini iter ve bu sayede çökmeye olan doğal eğilimin üstesinden gelirler. Zeta potansiyelin ölçümü suyun saflaştırılması, seramik-tuğla dökümü, boya, mürekkep ve kozmetiklerin formülleri gibi çeşitli uygulamaların dispersiyon ve çökmelerini anlamada anahtar noktadır. Zeta potansiyeli aynı zamanda

yapıştırma, yüzey kaplama, filtreleme, yağlama, ve aşındırma gibi süreçlerde kontrol edici bir parametre olabilmektedir. Sonuç olarak cam lifi, kağıt hamuru, plastik filmler ve refraktörler gibi makroskobik materyallerin yüzeyinde yüklü gurupların olması ya da olmaması zeta potansiyellerin açığa çıkardığı kadarıyla direkt olarak performanslarını ve işlem karakteristiklerini etkilemektedir.

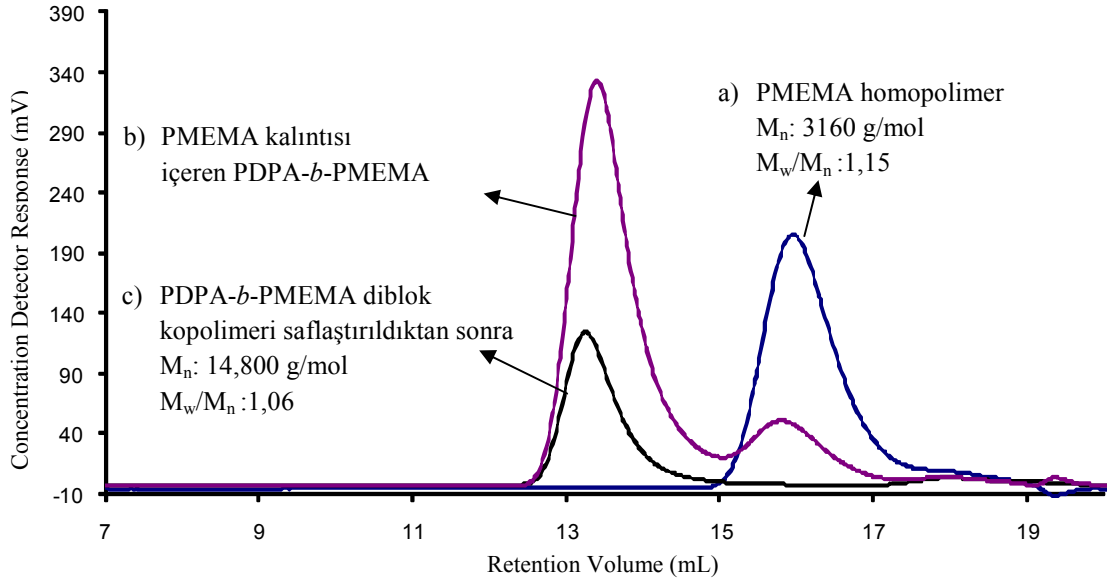
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1. Tersiyer amin metakrilat bazlı diblok kopolimer stabilizörlerinin sentezi

PMEMA mikrojellerinin stabilizasyonu için kullanacağımız stabilizörler, suda tamamen moleküler olarak çözünebilen, tersiyer amin metakrilatlara dayalı çift hidrofilik zayıf dibazik karakterli poli[2-(diizopropilamino)etil metakrilat-*blok*-2-(*N*-morfolino)etil metakrilat] (PDPA-*b*-PMEMA) diblok kopolimerler, grup transfer polimerizasyonu (GTP) kimyası kullanılarak sentezlenmiştir. Bu polimerizasyon yöntemi kullanılarak elde edilen diblok kopolimerlerin komonomer oranları, mol ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları çok iyi kontrol edilebilmektedir.

Molce PDPA bloğu zengin (kısaca PDPA-zengin) PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer sentezinde PMEMA homopolimer kalıntıları, diblok kopolimerin metanolde çöktürülmesiyle giderilebildiği için sentez sırasında ilk blok olarak MEMA monomeri daha sonra ise DPA katılmıştır. PDPA-zengin PDPA_{0,81}-*b*-PMEMA_{0,19} (VB522) diblok kopolimer sentezinin GPC kromatogramındaki her adımı Şekil 5.1’de gösterilmiştir. Kopolimerlerin sayıca-ortalama moleküler ağırlıkları (M_n) ve moleküler ağırlık dağılımları (M_w/M_n) değerleri GPC ile belirlenmiştir. Bu şekilde sentezlenen diblok kopolimerlerin, GPC kromatogramından (Şekil 5.1) ve polidispersite değerlerinden de anlaşılacağı gibi (Çizelge 5.1) hiç ya da çok az homopolimer safsızlığı içermektedir.

PDPA-zengin PDPA_{0,81}-*b*-PMEMA_{0,19} diblok komonomer bileşimi, her bir bloğa ait pik integrallerinin karşılaştırılması ile başarıyla belirlenmiştir. Sonuç olarak; NMR ve GPC ile belirlenen komonomer bileşimleri ve M_n değerleri ile teorik değerler arasında mükemmel bir uyum gözlenmiştir (Çizelge 5.1). Her iki diblok kopolimerlerin polidispersite indeks değerleri oldukça düşüktür.



Şekil 5.1. PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerinin (VB522) sentezindeki adımlarının GPC kromatogramları: (a) PMEMA homopolimer; (b) PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer (PMEMA kalıntısı içeriyor); (c) PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer (PMEMA kalıntıları temizlendikten sonra).

Çizelge 5.1. GTP ile sentezlenen PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerlerinin sayıca-ortalama moleküler ağırlıkları, polimerizasyon dereceleri, moleküler ağırlık dağılımları ve komonomer bileşimleri

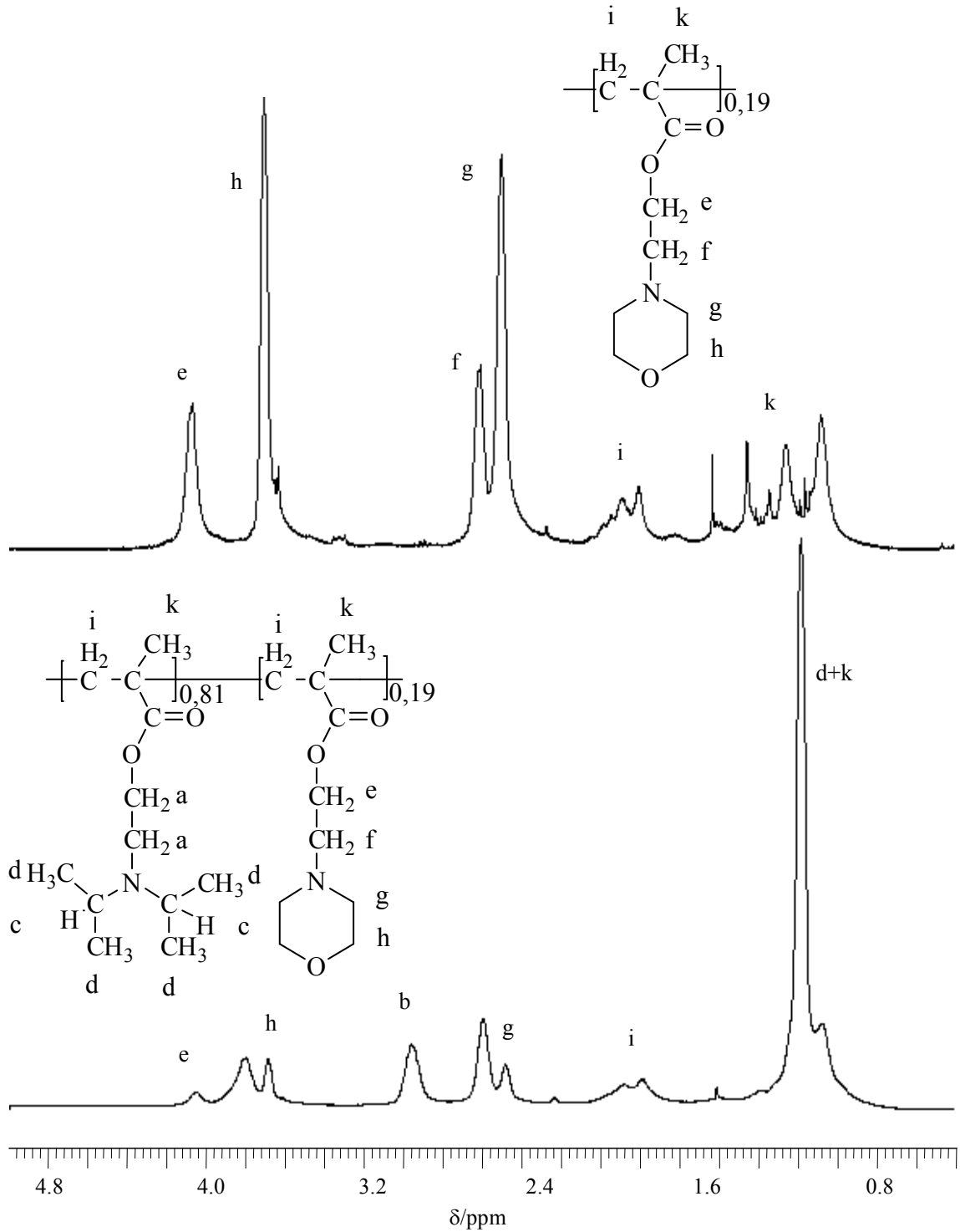
Numune Kodu	M_n (g/mol, teorik)	DP (mol%, teorik)	M_n (g/mol) ^a	M_w/M_n ^a	Komonomer bileşimi (mol%) ^b
VB522	12000	80-20	14800	1,06	81-19
VB523	22000	80-20	26500	1,07	80-20

a. GPC ile belirlenmiştir (kalibrasyon için PMMA standartları kullanılmıştır).

b. ¹H NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir.

5.1.1. Diblok kopolimer bileşiminin proton NMR ile belirlenmesi

PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerlerinin blok bileşimleri, farklı komonomerlere ait pik integrallerinin karşılaştırılması ile belirlenmiştir (Bütün et al., 2001). Elde edilen deneysel sonuçlar ile teorik değerler arasında oldukça iyi bir uyum gözlenmiştir. Komonomer oranlarının belirlenmesi, proton NMR spektrumlarında yer alan her bir monomerin kendine özgü piklerinin integralleri karşılaştırılarak yapılmıştır. ¹H NMR spektrumundan, molce %81 oranında PDPA içerdiği belirlenen PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerinin (VB522) tipik ¹H NMR spektrumu Şekil 5.2’de gösterilmiştir. δ 2,9-3,0’te sadece PDPA’nın azota bağlı metilen grubunun iki protonuna ait olan “b” pikinin integrali ile δ 3,7’de gözlenen morfolino grubundaki oksijene bağlı iki metilen grubunun dört protonuna ait “h” pikinin (veya δ 4,0-4,1’deki -CH₂-O- protonlarına ait “e” pikinin) integralleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 5.2. PMEMA homopolimerinin (DPA monomeri ilavesinden önce) ve PDPA_{0,81}-b-PMEMA_{0,19} diblok kopolimerinin (VB522) CDCl₃'deki proton NMR spektrumları ($M_n = 14800$ g/mol, PD: 1,06).

5.1.2. Diblok kopolimer stabilizörlerinin sulu ortamdaki çözelti davranışları

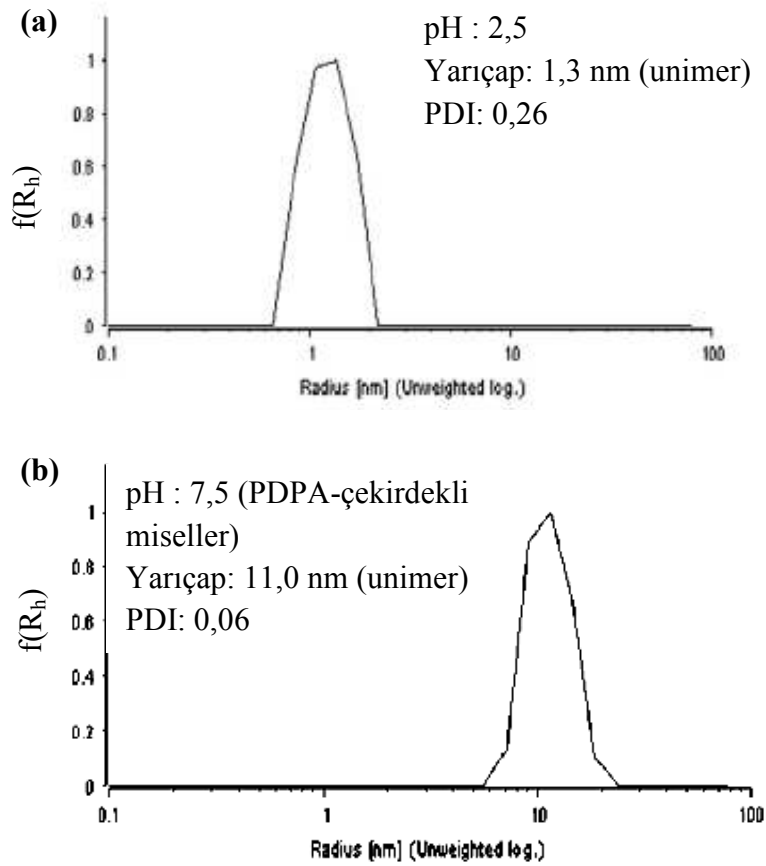
Mikrojellerin sıcaklık, pH ve tuz konsantrasyonu gibi çevresel etkilere verdikleri tepkiler sulu sistemlerde inceleneceğinden, dispersiyon polimerizasyonunda stabilizör olarak kullanılan diblok kopolimerlerin sulu ortam davranışlarını incelemek yararlı olacaktır.

Zayıf bir polibaz olan PMEMA homopolimerinin çözünürlüğü oda sıcaklığında geniş bir pH aralığında çözünebilmektedir. Ancak pH 10'dan sonra ortamdaki tuz varlığı ile çözünürlüğü azalmaktadır (Bütün et al., 1998). Ayrıca PMEMA için pK_a değeri 4,9 olduğunda sıcaklıkla tersinir çözünürlük özelliği gösterir. Molekül ağırlığına bağlı olarak PMEMA homopolimerinin LCST noktasının nötr ortamda 34 °C ile 54 °C arasında değiştiği rapor edilmiştir. Ayrıca PMEMA homopolimeri oda sıcaklığında pH 6'nın üzerinde Na_2SO_4 ve K_2CO_3 gibi tuz ilavesiyle çöktürülebilmektedir (Bütün et al., 2001). Buna karşın PMEMA homopolimeri oda sıcaklığında ve ortamda elektrolit bulunmadığında suda çözünebilmektedir.

Diğer taraftan PDPA homopolimeri ise katyonik polielektrolit gibi davranarak, tersiyer amin gruplarının asidik çözeltide ($pH < 6$) protonlanması nedeniyle suda çözünürken, nötral ve bazik çözeltilerde çözünmemektedir. Çözelti pH'ı, PDPA homopolimeri için belirlenen pK_a değerini geçtiği anda PDPA çökmektedir. Çünkü pH artışı ile protonlanma derecesi düşmekte ve zincirler hidrofobik hale gelmektedir.

PMEMA-zengin $PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79}$ diblok kopolimerlerinin sulu ortamdaki çözelti davranışları DLS ve proton NMR çalışması yapılarak incelenmiştir. PMEMA-zengin $PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79}$ diblok kopolimeri seyreltik HCl (NMR için DCl) ile pH 2,5'da moleküler olarak çözülmüştür. Asidik olan bu çözelti üzerine dikkatli bir şekilde KOH (NMR için NaOD) eklenerek oda sıcaklığında çözelti pH'ı 8,0'e ayarlanmıştır. $PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79}$ diblok kopolimerinin sulu çözeltilerinin DLS ve NMR çalışmasına ait sonuçlar sırasıyla Şekil 5.3 ve Şekil 5.5'te verilmiştir.

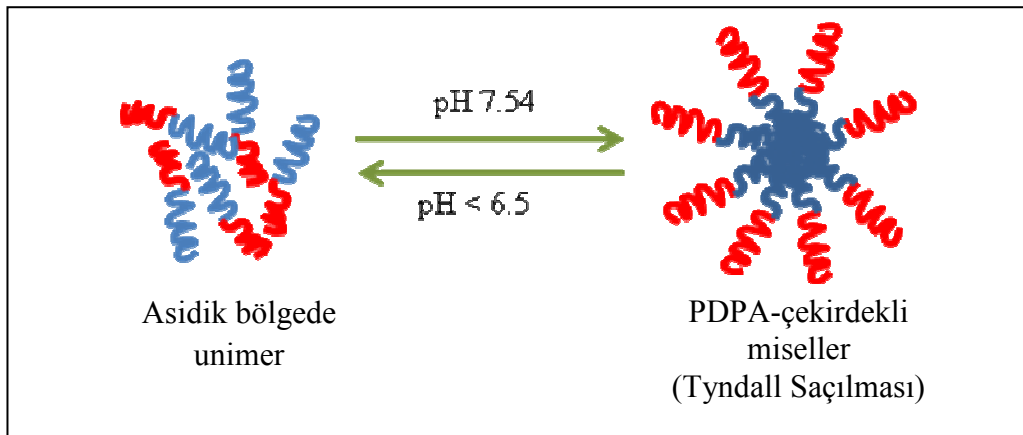
DLS çalışması, düşük pH'da ($\text{pH} < 6$) moleküler çözünmeye, pH 7,5 civarında ise misel oluşumuna işaret etmektedir. Şekil 5.3 a'daki DLS sonucu, 20 °C ve pH 7,5'da oluşan misellerin monodisperse yakın olduğunu göstermektedir. pH 7,5'da PDPA-çekirdekli misellerin belirlenen yarıçapları 11,0 nm'dir (Şekil 5.3 b). Miseller, PDI değerleri 0,05'den küçükse monodispers, 0,05 ile 0,1 arasında ise monodisperse yakın, 0,1'den büyük ise polidispers olarak adlandırılmaktadırlar.



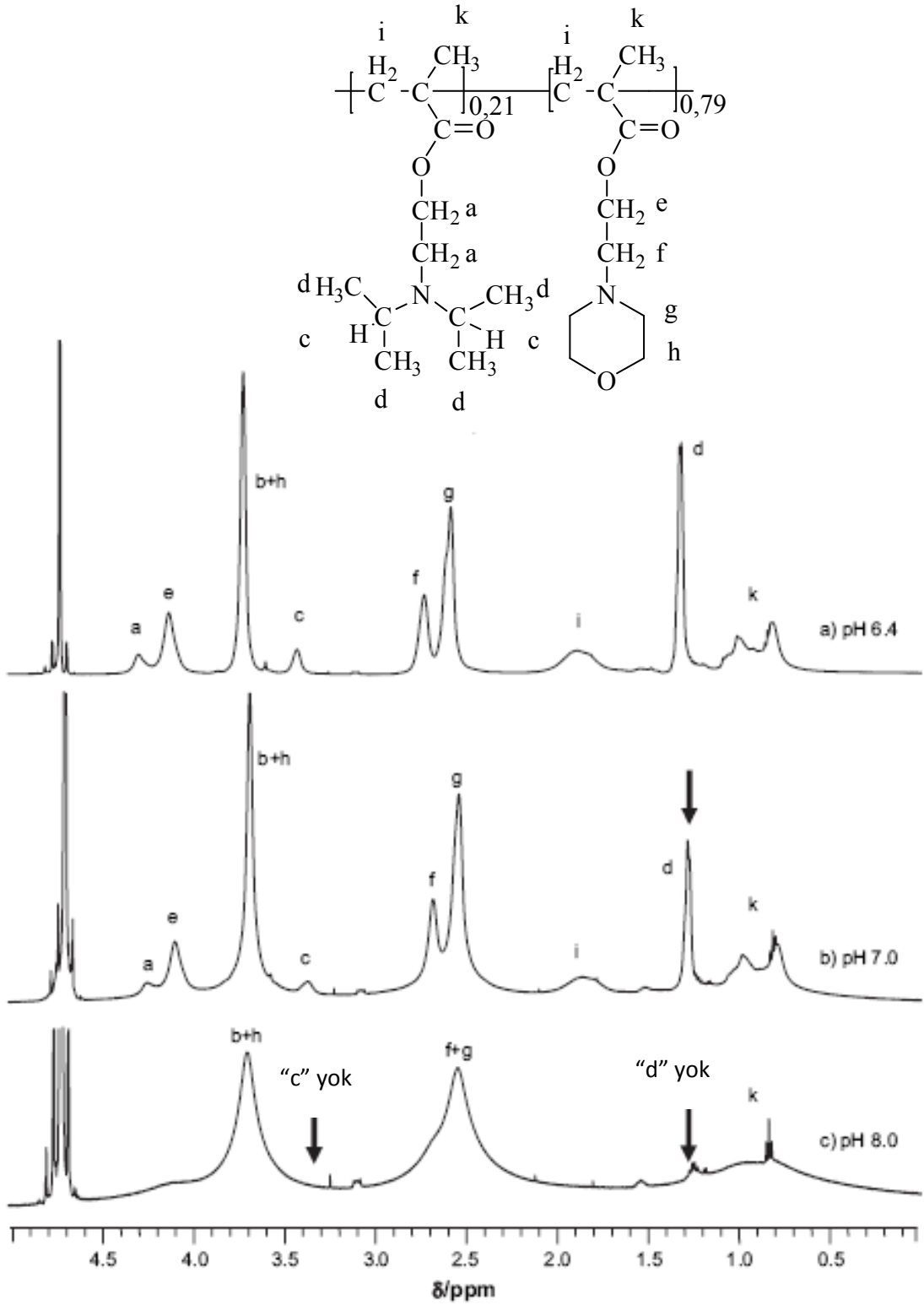
Şekil 5.3. (a) PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79} diblok kopolimerinin pH 2,5'da unimer halini gösteren DLS sonucu (b) PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79} diblok kopolimerinin pH 7,5'da misel oluşumunu gösteren DLS sonucu

Sulu çözelti ortamındaki davranışlarını incelemek ve misel oluşumunu daha ayrıntılı bir şekilde göstermek için proton NMR çalışması yapılmıştır. NMR spektrumu incelendiğinde, PMEMA bloğunun hidrate olduğu, buna karşın artan pH'la birlikte PDPA bloğunun hidrofobikleştiği görülmektedir. Asidik bölgede PDPA bloğuna ait pikler görülebilmekteyken (Şekil 5.5 a), bazik bölgede bu pikler kaybolmaktadır (Şekil 5.5 c). Bu sonuçlara bakarak PDPA bloğunun dehidrate olarak misel çekirdeğini oluşturduğu, buna karşın PMEMA bloğunun ise misel kabuğunu oluşturduğu söylenebilir (Şekil 5.5). Misel oluşumunun diğer bir işareti ise $\text{pH} > 7$ iken oluşan çözeltinin Tyndall saçılması (mavimsi) göstermesidir.

Tüm bu DLS ve NMR sonuçları tersinir bir misel oluşumuna işaret etmektedir. Ancak oda sıcaklığında daha yüksek pH değerlerinde ($\text{pH} > 10$) PMEMA bloğunun az çözünürlüğe sahip olması makroskopik çökmelere neden olmaktadır (Bütün et al.,2001). Sulu ortamdaki unimer-misel geçişine ait şematik gösterim Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.4. PMEMA-zengin PDPA_{0,21}-b-PMEMA_{0,79} diblok kopolimerinin sulu ortamdaki unimer- misel geçişinin şematik gösterimi



Şekil 5.5. PMEMA-zengin $\text{PDPA}_{0,21}\text{-}b\text{-PMEMA}_{0,79}$ diblok kopolimerinin D_2O içindeki ^1H NMR spektrumu: (a) pH 6,4'de unimer; (b) pH 7,0'de PDPA bloğunun kısmi dehidrasyonu ile unimer-misel karışımı (c) pH 8,0'de PDPA-çekirdekli miseller

5.1.3. Diblok kopolimerler stabilizörlerinin organik ortamdaki çözelti davranışları

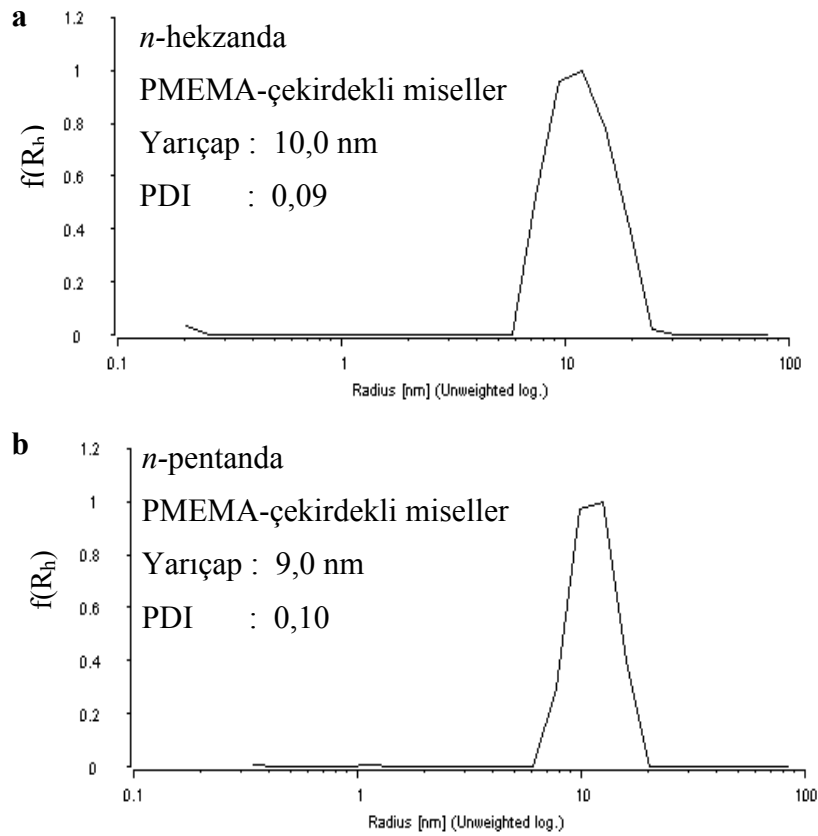
PMEMA mikrojellerinin dispersiyon polimerizasyonu ile organik fazdaki eldesi için kullanacağımız stabilizörün polimerizasyon süresince çözücü içerisindeki davranışını tam olarak anlamak çok önemlidir. Bunun için stabilizörün farklı *n*-alkanlardaki davranışı proton NMR spektroskopisi ve DLS çalışmaları ile belirlenmeye çalışılmıştır.

PDPA *n*-alkanlarda çözünür nitelikte iken PMEMA *n*-alkanlarda çözünmez. O nedenle PDPA-zengin diblok kopolimerin *n*-alkanlarda misel oluşturması beklenir. Molce %20'den daha az PMEMA içeren (PDPA-zengin) PDPA_{0,81}-*b*-PMEMA_{0,19} diblok kopolimeri öncelikle *n*-hekzanda (%0,5) çözünmüştür. *n*-alkanlardaki misel oluşumunu göstermek için yapılan DLS çalışmasının sonuçları Çizelge 5.2'de özetlenmiştir. Aynı çalışmada elde edilen DLS grafikleri ise Şekil 5.6'da verilmiştir. Bu diblok kopolimerlerin farklı *n*-alkanlar kullanılarak hazırlanan çözeltilerinde alınan DLS sonuçlarına bakıldığında düşük PDI değerlerine sahip miseller elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 5.2'de koçözücü kullanılmaksızın tek boyut dağılımlı misellerin elde edilebileceği görülmektedir. Normalde bu gibi durumlarda monodispers miseller elde etmek için koçözücü kullanmak gerekmektedir. Stabilizör olarak kullanılan bu diblok kopolimerler bu yönüyle de ilgi çekmektedir. Yine komonomer oranları birbirine çok yakın ancak mol ağırlıkları farklı olan iki farklı diblok kopolimerin *n*-alkanlarda oluşturdukları misellerin çapları Çizelge 5.2'de verilmiştir. *n*-alkanlardaki bu diblok kopolimerlerin unimer-misel geçişi şematik olarak Şekil 5.7'de gösterilmiştir.

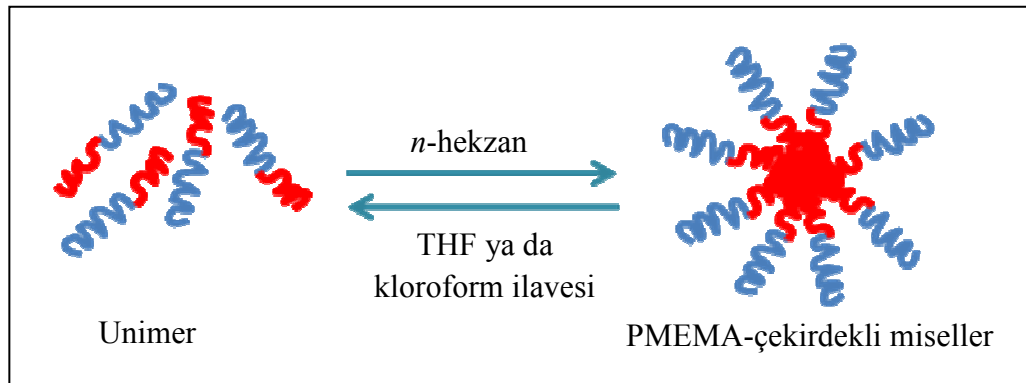
Çizelge 5.2 Sentezlenen diblok kopolimerin *n*-alkanlarda koçözücü kullanılmaksızın oluşturdukları PMEMA-çekirdekli misellerinin çapları ve misel ebat dağılımları

Stabilizör Kodu	Çözücü	Misel yarıçapı (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)
VB522	<i>n</i> -pentan	9,0	0,10
	<i>n</i> -hekzan	10,0	0,09
VB523	<i>n</i> -pentan	12,2	0,03
	<i>n</i> -hekzan	13,0	0,02

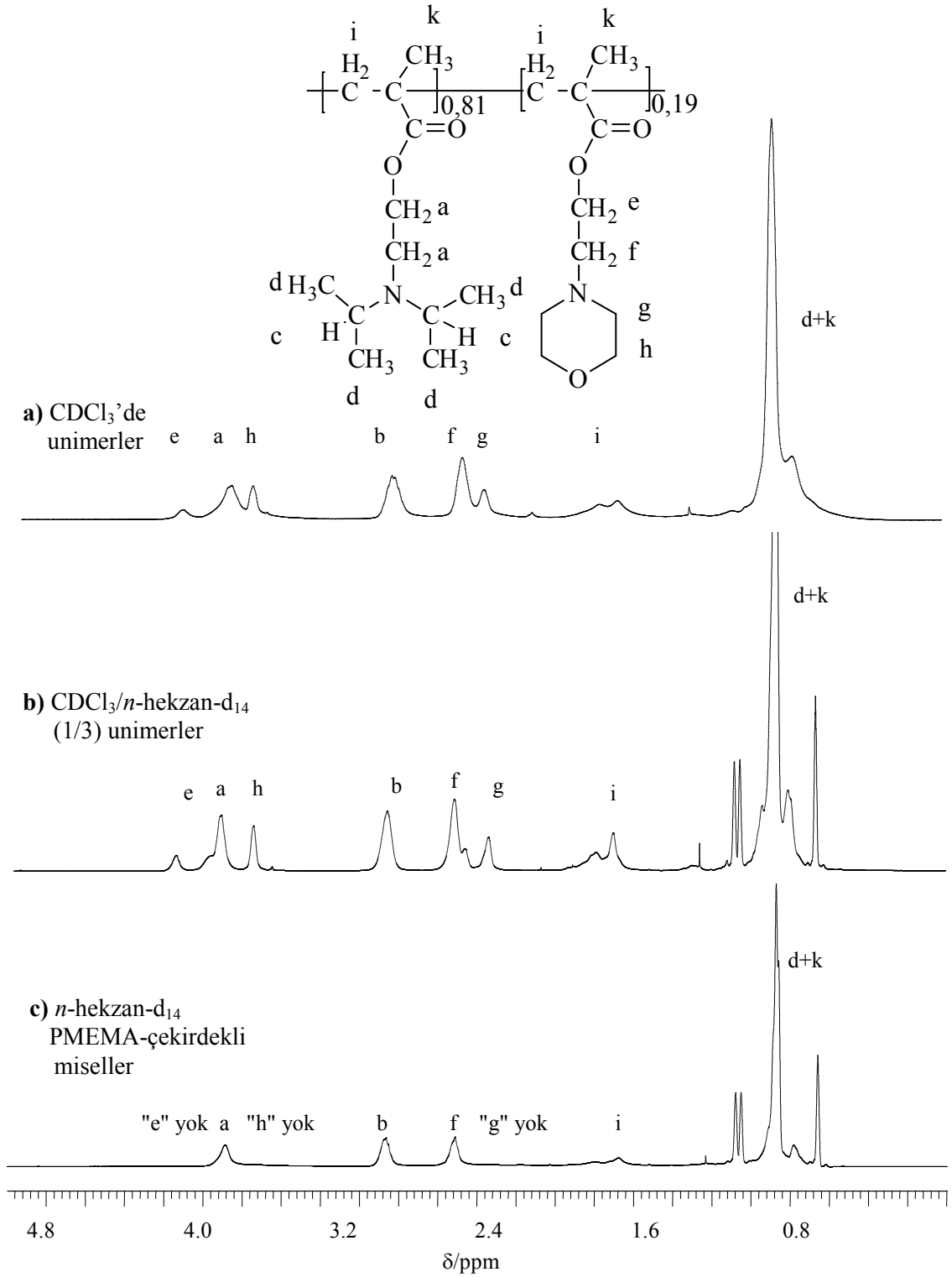


Şekil 5.6. (a) PDPA-zengin PDPA_{0,81}-*b*-PMEMA_{0,19} diblok kopolimer misellerinin *n*-pentanda (0,5%) 20 °C’de koçözücü kullanılmaksızın DLS sonuçları (b) PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer misellerinin *n*-hekzanda (0,5%) 20°C’de koçözücü kullanılmaksızın elde edilen DLS sonucu

Misel oluşumu DLS ile anlaşıldıktan sonra PDPA bloğunun kabukta, PMEMA bloğunun ise çekirdekte olduğu proton NMR çalışması ile doğrulanmıştır (Şekil 5.8). Bu oluşumu göstermek içinse döteryumlu *n*-hekzan kullanılmıştır. Moleküler halden miselleşmeye gidişi tam algılamak için polimer (0,025 g) önce az miktarda $CDCl_3$ 'te (0,5 ml) çözülmüş (moleküler çözünüş, bakınız Şekil 5.8 a) ve proton NMR spektrumu alınmıştır. Görüldüğü gibi diblok kopolimerin her iki bloğuna ait protonlar spektrumda yer almakta olup polimerin moleküler olarak çözüldüğünü göstermektedir. Aynı çözeltiliye kloroformun yaklaşık iki katı döteryumlu *n*-hekzan eklendiğinde diblok kopolimerin halen moleküler çözüldüğü gözlenmiştir (bakınız Şekil 5.8 b). *n*-Hekzan oranı % 90'lara çıkarıldığında veya polimer direkt olarak koçözücü kullanılmadan *n*-hekzanda çözüldüğünde PMEMA protonlarına ait piklerin kaybolduğu yani PMEMA bloğunun desolvate olduğu gözlenmiştir (bakınız Şekil 5.8 c). Bu sonuçlar Şekil 5.6'da verilen DLS sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde bir misel oluşumuna işaret etmektedir. Proton NMR sonuçları miselin çekirdeğinde PMEMA bloğunun, kabuğunda ise PDPA bloğunun olduğunun kanıtıdır. Oluşan bu misel sulu ortamda pH etkisi ile oluşan miselin tersi olup, "ters misel" olarak adlandırılmıştır (Bütün et al., 2008).



Şekil 5.7. PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerinin organik ortamlardaki unimer-misel geçişinin şematik gösterimi



Şekil 5.8. PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerinin ¹H NMR spektrumları: (a) CDCl₃'de unimerler; (b) *n*-hekzan-d₁₄/CDCl₃ karışımında (1/3 CDCl₃) unimerler; (c) *n*-hekzan-d₁₄ içinde koçözücü kullanılmaksızın PMEMA-

5.2. Çevresel etkilere duyarlı PMEMA mikrojel sentezi

pH-, sıcaklık- ve tuz-duyarlı olan PMEMA mikrojelleri dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonu kullanılarak başarıyla sentezlenmiştir. Bu polimerizasyon teknikleri serbest radikal polimerizasyonu ile yürümektedir. Kullanılan bu polimerizasyon tekniklerine ait reaksiyon parametrelerinin (karıştırma hızı, stabilizör ve surfaktan miktarı, polimerizasyon sıcaklığı) ayarlanmasıyla istenilen boyutta mikrojel elde edilebilmektedir. Reaksiyon parametrelerinin elde edilen lateks/mikrojel ebadı üzerinde etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (Paine et al., 1990, Dupin et al., 2006). Her iki polimerizasyon tekniğinde kullanılan monomer (MEMA, 5,00 ml) stabilizör (PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA, 0,6 gr) ve başlatıcı miktarları (AIBA veya AIBN, 0,06 g) sabittir. Ayrıca elde edilecek mikrojellerin ebadı üzerinde etkili olan karıştırma hızı da (250-300 rpm) tüm polimerizasyonlarda eşittir.

5.2.1. Dispersiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel sentezi

PMEMA mikrojel partikülleri dispersiyon polimerizasyonu ile tek basamakta, *n*-hekzan ortamında ve AIBN başlatıcısı kullanılarak sentezlenmiştir. Stabilizör olarak kullanılan PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerinin *n*-alkanlardaki çözelti davranışı daha önceki başlıklar altında incelenmiştir. Buna göre, çözücü olarak kullandığımız *n*-hekzan ortamında MEMA monomeri çözünürken, polimerizasyon ile oluşturulan çapraz bağlı PMEMA zincirleri çökme eğilimindedir. Ortamdaki PMEMA-çekirdekli miseller ise, bu çökme eğilimindeki polimer zincirlerinin yüzeyine fiziksel olarak adsorplanarak sterik stabilizasyonu sağlamaktadır.

Dispersiyon polimerizasyonu yöntemi ile elde edilen PMEMA mikrojelleri oldukça düşük polidispersite indeks (PDI) (<0,13) değerlerine sahiptir (Çizelge 5.3). Koçözücüsüz veya farklı koçözücü oranlarında ve farklı mol ağırlıklarındaki stabilizörler (VB522 ve VB523) kullanılarak değişik ebatlarda mikrojel partikülleri elde edilmiştir (Çizelge 5.3). Dispersiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan kimyasallar,

miktarları, koçözücü oranları, elde edilen mikrojellerin hidrodinamik yarıçapları ve PDI değerleri Çizelge 5.3'te verilmiştir.

Çizelge 5.3 Dispersiyon polimerizasyonunda kullanılan monomer, stabilizör, çözücü, çapraz bağlayıcı (EGDMA) miktarları, hidrodinamik yarıçapları ile PDI değerleri (μ_2/Γ^2)

Numune Kodu	MEMA (ml)	Stabilizör Kodu	Çözücü	Çözücü Oranı (%)	EGDMA (ml)	H.dinamik Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)
VB528	5,00	VB522	<i>n</i> -Hekzan / THF	90/10	0,25	349	0,05
VB530	5,00	VB522	<i>n</i> -Hekzan / THF	90/10	0,10	353	0,06
VB531	5,00	VB522	<i>n</i> -Hekzan / THF	95/5	0,10	361	0,02
VB532	5,00	VB522	<i>n</i> -Hekzan	100	0,10	194	0,13
AA01	5,00	VB522	<i>n</i> -Hekzan	100	0,05	156	0,04
AA02	5,00	VB523	<i>n</i> -Hekzan	100	0,10	60	0,07
AA03	5,00	VB523	<i>n</i> -Hekzan	100	0,05	85	0,12
AA05	5,00	VB523	<i>n</i> -Hekzan	100	0,05	140	0,001

PDI değerlerinin 0,001 ile 0,13 arasında olduğu çizelgeden görülmektedir. Bu değerlerinin bu denli küçük olması başarılı bir dispersiyon polimerizasyonu gerçekleştiğini göstermektedir. Monomer (5 ml) ve stabilizör miktarları (0,6 gr) her bir numune için sabit olmasına rağmen elde edilen PMEMA mikrojellerinin yarıçapları 60 ile 361 nm arasında değişen ebatlara sahiptir (Çizelge 5.3).

Çizelge 5.4 stabilizörün mol ağırlığının elde edilen mikrojellerin ebadı üzerindeki etkisini göstermektedir. Sırasıyla 194 ve 60 nm yarıçaplı VB532 ve AA02 kodlu PMEMA mikrojelleri karşılaştırıldığında, polimerizasyon parametrelerinin (karıştırma hızı, monomer miktarı, başlatıcı türü ve miktarı vb.) aynı olmasına rağmen ebatlar arasındaki bu ciddi farkın sebebi kullanılan stabilizörlerin mol ağırlıklarının

farklı olmasıdır. Stabilizörün mol ağırlığı arttıkça daha küçük boyutlu mikrojeller elde edilmiştir.

Çizelge 5.4. Farklı mol ağırlıklarındaki stabilizörler kullanılarak elde edilen PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçapları (50 ml *n*-hekzan, 5 ml MEMA, 0,05 ml EGDMA)

Numune Kodu	Stabilizör Kodu	M_n (g/mol)	Hidrodinamik Yarıçap (nm)
VB532	VB522	14800	194
AA01	VB522	14800	156
AA03	VB523	26500	85
AA02	VB523	26500	60

Benzer şekilde koçözücü varlığı ve koçözücü miktarı da elde edilen mikrojellerin ebadında etkili olmaktadır. Çizelge 5.5'te verilen dört farklı mikrojel örneği için, koçözücü varlığı dışında tüm parametreler aynı olmasına rağmen ebatlarda ciddi oranda bir değişiklik söz konusudur. PMEMA mikrojelleri için *n*-hekzan ve THF'den oluşan dispersiyon ortamı sadece *n*-hekzandan oluşan dispersiyon ortamına göre daha iyi bir çözücüdür (PMEMA homopolimeri *n*-hekzanda çözünmezken, THF'de çözünür). Giriş kısmında bahsedildiği gibi mikrojeller iyi çözücülerde daha şişmiş halde bulunurlar.

Polimerizasyonun ilerlemesiyle *n*-hekzanda çözünmeyen çapraz bağlı PMEMA homopolimer zincirleri oluşur ve bunlar çökme eğilimindedir. Ancak ortamda THF varsa oluşan PMEMA zincirlerinin çözünürlükleri az da olsa artacaktır. Çapraz bağlı PMEMA zincirleri, *n*-hekzan/THF ortamında daha genişlemiş bir hal alacaktır. Bu sebeple THF koçözücüsü kullanılarak elde edilen PMEMA mikrojellerinin ebatları daha büyüktür. Ayrıca kullanılan stabilizörün PMEMA bloğunun oluşacak partiküllerin yüzeyine fiziksel adsorpsiyonla tutunup, sterik stabilizasyon sağlayacağı daha önce belirtilmişti. THF koçözücüsünün belli bir orandan sonra artırılması stabilizörün

PMEMA bloğunun da çözünürlüğünü arttıracak, bu şekilde misel oluşumu engellenecek ve kararsız partiküllerin oluşmasına neden olacaktır.

Çizelge 5.5. Koçözücü varlığında ve *n*-hekzanda elde edilen mikrojellerin hidrodinamik yarıçap değerleri, koçözücü cinsi ve koçözücü oranları (%) (50 ml *n*-hekzan, 5 ml MEMA, 0,05 ml EGDMA)

Numune Kodu	Koçözücü	Koçözücü Oranı (%)	Hidrodinamik Yarıçap (nm)
VB528	THF	10	349
VB530	THF	10	353
VB532	-	-	194
AA01	-	-	156

Monomerlere oranla oldukça yüksek reaktiviteye sahip olan çapraz bağlayıcılar mikrojel eldesi sırasında monomer miktarına oranla genelde çok az (% 1-5) kullanılırlar. Polimerizasyonlar sırasında zincirleri birarada tutan, şişme-büzülmeler esnasında dağılmalarını önleyen çapraz bağlayıcılar mikrojel ebadı üzerinde etkilidir. Dispersiyon tekniğinde 0,05-0,25 mL arasında (monomer miktarına oranla % 1-5) değişen miktarlarda çapraz bağlayıcı (EGDMA) kullanılmıştır. Çizelge 5.6'da farklı oranlarda çapraz bağlayıcılar içeren mikrojel numunelerinin hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri verilmiştir. AA02 (60 nm) ve AA05 (140 nm) kodlu mikrojeller sırasıyla %2 ve %1 oranında çapraz bağlayıcı içermektedir. Birbirlerine kıyasla daha fazla miktarda çapraz bağlayıcı içeren bu numunelerin ebatları arasında ciddi bir fark vardır. Daha fazla çapraz bağlayıcı, homopolimer PMEMA zincirleri arasında daha sıkı bir örgüye neden olduğundan artan çapraz bağlayıcı oranı ebatla düşüşe neden olmaktadır. Literatürde bu konu üzerinde pek çok araştırma yapılmış ve bulunan sonuçlar ile bizim elde ettiğimiz veriler birbirini doğrulamaktadır (

Çizelge 5.6. PMEMA mikrojjellerinin (AA02 ve AA05) monomere oranla içerdikleri çapraz bağlayıcı yüzdesi ve hidrodinamik yarıçapları (50 ml *n*-hekzan, 5 ml MEMA, 0,1 ve 0,05 ml EGDMA)

Numune Kodu	EGDMA oranı (%, monomere oranla)	Hidrodinamik Yarıçap (nm)
AA02	2	60
AA05	1	140

Tüm bu sonuçlar gözönünde bulundurulduğunda dispersiyon polimerizasyonu reaksiyon parametrelerinin (stabilizörün moleküler ağırlığı, koçözücü kullanı ve miktarı, çapraz bağlayıcı oranı) ayarlanmasıyla geniş bir ebat aralığında, monodispers mikrojel üretiminde eşsiz bir yöntemdir.

5.2.2. Emülsiyon polimerizasyonu ile PMEMA mikrojel sentezi

Emülsiyon polimerizasyonu ile elde ettiğimiz mikrojjelerde yüzey aktif madde olarak Aliquat 336, stabilizör olarak ucu metoksi ile kapatılmış poli(etilenglikol) metil eter metakrilat (PEGMA) (M_n :2080 g/mol) ve DMA bloğu quaternize edilmiş poli[2-(dimetil amino)etil metakrilat-*b*-2-(*N*-morfolino)etil metakrilat) (MeDMA-MEMA) kullanılmıştır. Kullanılan yüzey aktif maddenin ve stabilizörlerin kimyasal yapıları Şekil 4.5'de daha önce gösterilmiştir.

Çizelge 5.7'de emülsiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan kimyasallar, miktarları ve elde edilen partiküllerin hidrodinamik yarıçapları ve PDI değerleri verilmiştir. Dispersiyon polimerizasyonu yöntemiyle elde edilenlerle birlikte değerlendirildiğinde (Çizelge 5.3), bu yöntem de monodispers PMEMA mikrojjellerinin elde edilmesinde oldukça verimli bir yoldur.

Emülsiyon polimerizasyonu ile PMEMA eldesi için emülsiyon ortamı olarak su kullanılmıştır. Polimerizasyon öncesinde emülsiyon ortamındaki Aliquat 336 ve

PEGMA'nın yanısıra ortama bazik MEMA monomeri ilavesiyle çözelti pH'nın 10'a yükseldiği görülmüştür. Bu koşullarda polimerizasyon emülsiyon koşulları altında devam eder. Bu teknikle elde edilecek PMEMA mikrojel numuneleri için iki farklı yol izlenmiştir. İlkinde, referans aldığımız çalışmadaki gibi (Armes et al., 2007), stabilizör olarak PEGMA ve surfaktan olarak Aliquat 336 kullanılmış (Çizelge 5.7 AA07), ikincisinde ise surfaktan kullanılmadan PEGMA ve MeDMA-MEMA stabilizörleri kullanılmıştır (Çizelge 5.7 AA09).

Elde edilen bu iki mikrojel örneği surfaktan varlığının partikül ebadı üzerinde etkili olduğunu gösterir. Surfaktan varlığının ve konsantrasyonunun partikül ebadı üzerindeki etkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur (Dupin et al., 2006). Surfaktan varlığında ortama eklenen monomerler miseller içine hapsolür. Başlatıcı ilavesi ile oluşan çapraz bağlı partiküllerin ebadı üzerinde bu miselik yapının sınırlandırıcı bir etkisi vardır. Bu nedenle elde edilen bu iki mikrojel örneklerinin ebatları arasındaki fark dikkat çekmektedir.

Çizelge 5.7. Emülsiyon polimerizasyonunda kullanılan monomer, stabilizör, surfaktan, çözücü, çapraz bağlayıcı (EGDMA) miktarları, hidrodinamik yarıçapları ile PDI değerleri (μ_2/Γ^2)

Numune Kodu	MEMA (mL)	Stabilizör	Surfaktan	Çözücü	EGDMA (mL)	H.dinamik Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)
AA07	5,0	PEGMA	Aliquat	Su	0,10	190	0,10
AA09	5,0	PEGMA MeDMA- MEMA	-	Su	0,10	232	0,01

PEGMA stabilizörü, dispersiyon polimerizasyonundaki PDPA-*b*-PMEMA stabilizörünün aksine, aşılama (grafting) yoluyla stabilizasyon sağlamaktadır. Dispersiyon polimerizasyonunda fiziksel bir adsorpsiyondan söz edilirken, bu yöntemde PMEMA mikrojellerinin yüzeyinde kimyasal bir bağlanma söz konusudur.

AA09 kodlu PMEMA mikrojelinin eldesinde kullanılan MeDMA-MEMA diblok kopolimerinin surfaktan kullanmadan monodispers yapı elde etmede yardımcı bir faktör olduğu görülmüştür. MEMA monomeri, PEGMA ve MeDMA-MEMA stabilizörlerinin sulu çözeltisinin oluşturmuş olduğu karışımın pH'ı yaklaşık 8'dir. Katyonik MeDMA bloğu bu pH bölgesinde suda çözünürken, MEMA bloğu, oda sıcaklığında bazik bölgede sıcaklıkla düşük çözünürlüğü sahiptir (Bütün V, Doktora tezi, 1999). Bu verilerden hareketle pH 8'de ($T > 50$ °C) MeDMA-MEMA diblok kopolimeri MEMA-çekirdekli ve MeDMA-kabuklu miseller verecektir. Bu miselik yapının ise mikrojel partiküllerinin stabilizasyonunda etkin rol alacağı açıkça bilinmektedir. Bu sayede yüzeyinde katyonik yük barındıran partiküllerin stabilizasyonu sağlanmıştır. MeDMA-MEMA kullanımını PEGMA'ya ilaveten ek bir stabilizör görevi görmektedir.

5.2.3. PMEMA mikrojellerinin temizlenmesi

Dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonlarıyla elde edilen mikrojellerin şişme-büzülme davranışlarının incelenmesinin öncesinde temizlenmesi gerekmektedir. Polimerizasyonlar tamamlandıktan sonra ortamda polimerleşmemiş monomer, aşırı stabilizör ya da surfaktan bulunabilmektedir. Bu tür istenmeyen maddeler çevresel etkilere verilen tepkilerin yanıltıcı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle bu maddelerin mikrojellerin bulunduğu ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Bu temizleme işlemleri genelde uygun bir hız ve sürede santrifüjleme ile ya da diyaliz yöntemiyle yapılmaktadır.

Dispersiyon tekniği ile yapılan polimerizasyonun ardından, elde edilen mikrojel numunesi yeteri kadar santrifüjlenerek temizlenmiştir. Bunun için santrifüj tüplerine eşit miktarlarda mikrojel numuneleri konmuş ve bu numuneler santrifüj cihazına karşılıklı olarak yerleştirilmiştir. Bu numuneler partikül ebadına göre 12,000-15,000 rpm'de 15-20 dakika santrifüjlenmiştir. Santrifüj işlemi bitince üstte kalan sıvı kısım alınarak, çöken kısım çözücüsü ile (*n*-hekzan) tekrar dispers edildikten sonra yeniden santrifüj işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlem 3 defa tekrarlanarak temizleme işlemi

tamamlanmış olur. Eğer santrifüj sonrası tatmin edici bir temizleme işlemi gerçekleşmemişse numuneler diyaliz edilmiştir. Temizleme işlemi sonrası bu numuneler yüksek vakum altında kurutularak toz haline getirilmiştir. Ardından asidik sulu ortamda karışıma bırakılarak organik ortamda üretilen PMEMA mikrojuellerinin sulu faza geçişi sağlanmıştır.

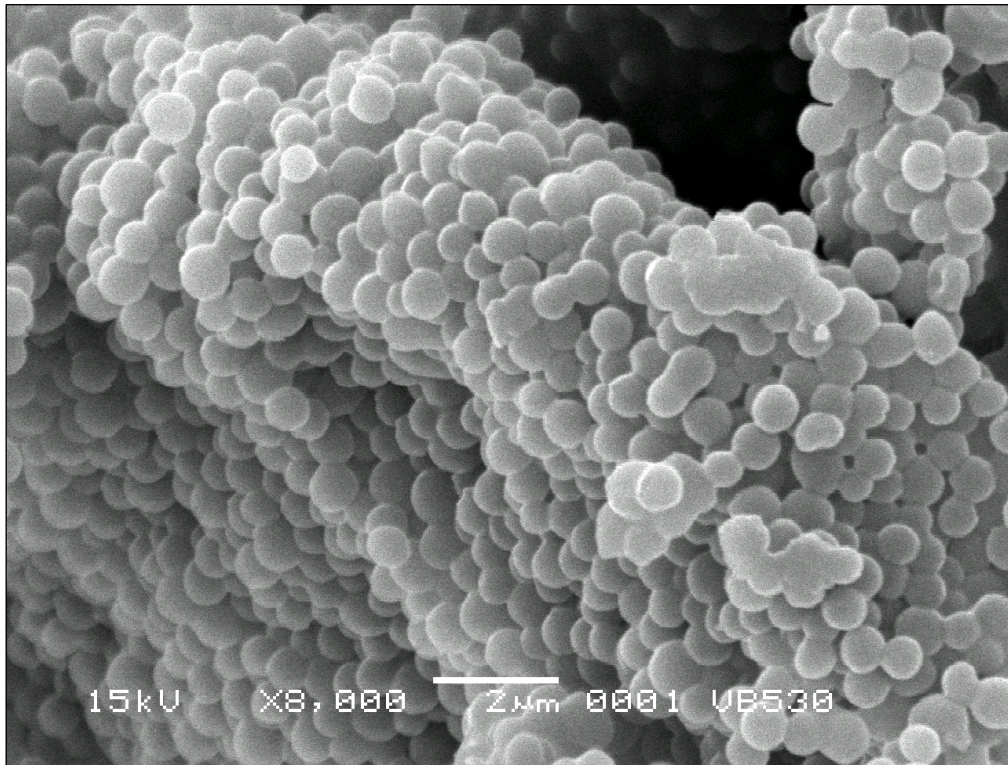
Emülsiyon polimerizasyonu sonrası ise santrifüj ile temizleme işlemi tercih edilmemiştir. Çünkü santrifüj sonrası partiküllerin tekrar dispers edilmesi oldukça zor olmaktadır. Ayrıca kullanılan surfaktanın etkisiyle santrifüj tüpünde köpük oluşmakta bu da santrifüj sonrası partiküllerin çökmesini engellemektedir. Bu nedenle emülsiyon polimerizasyonu ile elde edilen numuneler diyaliz yöntemi ile temizlenmiştir. Mikrojel numunesi diyaliz tüpüne konmuş, diyaliz tüpü de içinde su bulunan büyükçe bir kaba konmuştur. Suyun sirkülasyonu sağlanarak 7 gün boyunca diyaliz işlemine devam edilmiştir. Bu sayede istenmeyen maddeler diyaliz tüpünün gözeneklerinden suya geçmiş ve numuneler bu şekilde temizlenmiştir.

5.3. PMEMA Mikrojuellerin SEM ve TEM Görüntüleri

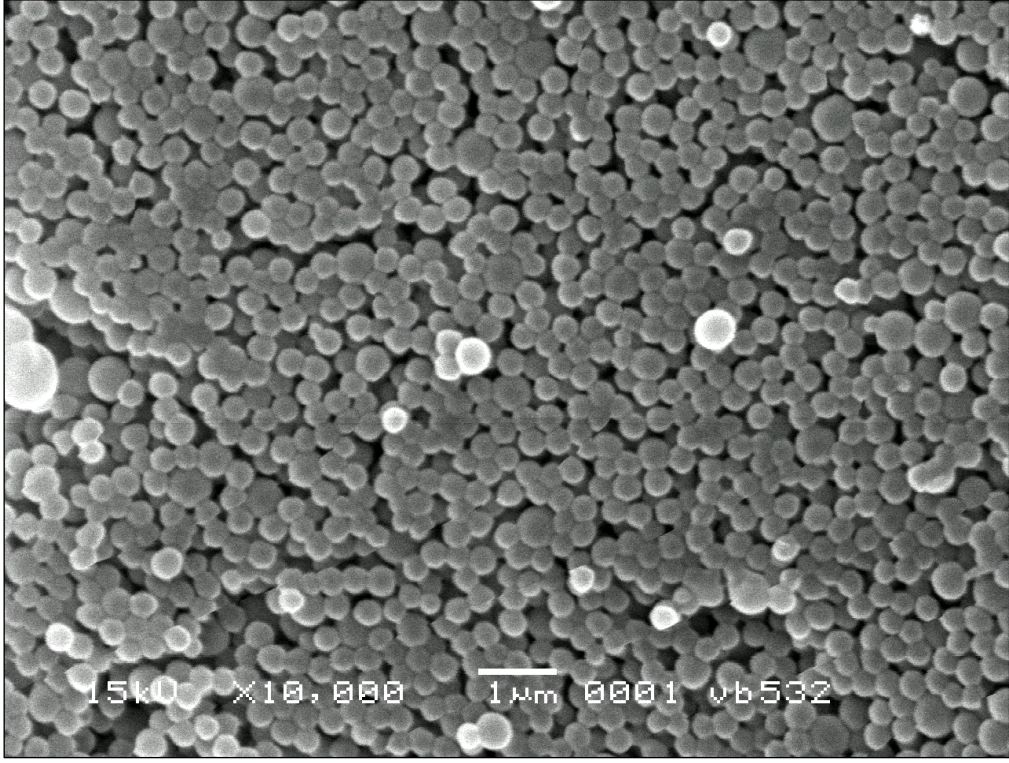
Çalışmamızın bu bölümünde, PMEMA mikrojel partiküllerinin SEM ve TEM görüntüleri elde edilmiştir. SEM görüntüsü alınacak mikrojel örneği önce yüksek vakum altında kurutularak çözücüsünün tamamen uzaklaşması sağlanmıştır. Toz halinde elde edilen bu numuneler SEM numune tutucusunun üzerine sabitlenerek vakum altında altın ile kaplanmıştır. TEM görüntüsü öncesinde ise numunemizin çok seyreltik bir çözeltisi hazırlanmıştır. Ardından TEM gridinin üzerine ya damla halinde numune bırakılarak kuruması sağlanmış ya da grid, mikrojel çözeltisinin içine daldırılıp çıkarıldıktan sonra kuruması sağlanmış ve görüntüler elde edilmiştir.

Çizelge 5.3 ve Çizelge 5.7’de dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonları ile elde edilen PMEMA mikrojuellerin PDI değerleri verilmiştir. Bu değerlerin oldukça düşük olması, partiküllerin tek boyut dağılımlı (monodispers) olduğunu göstermektedir. SEM ve TEM görüntüleri de partiküllerin monodispers yapıda olduğunu

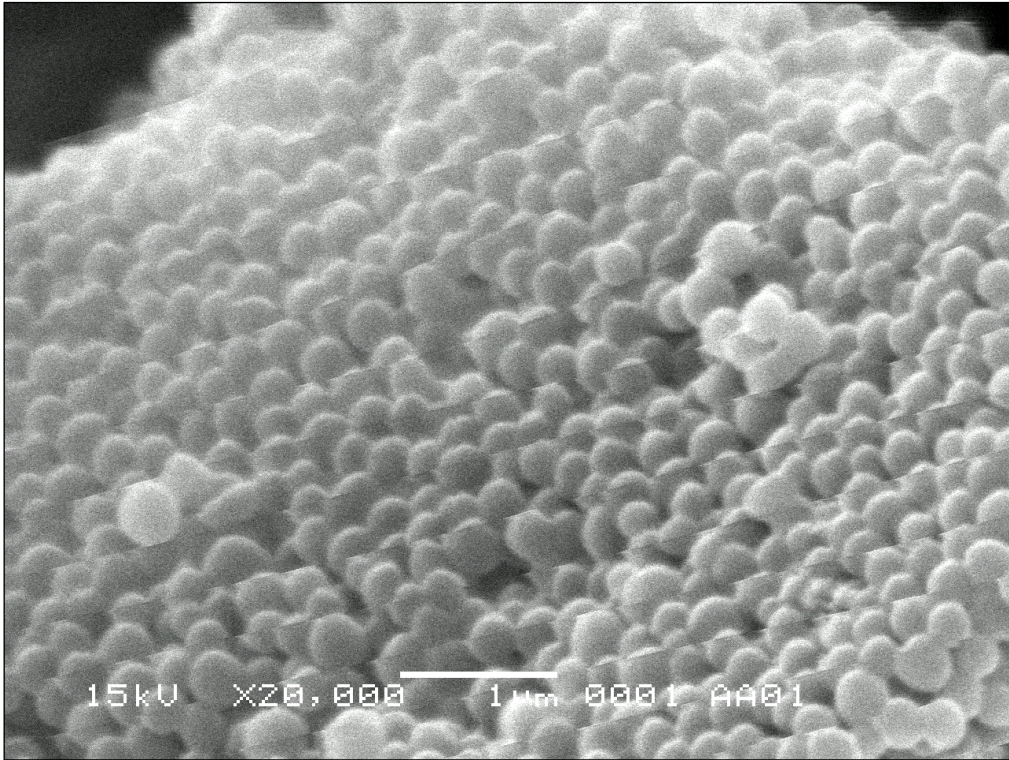
doğrulamaktadır (Şekil 5.9-5.15). TEM ve SEM görüntülerinden elde edilen ebatlar DLS ile elde edilen ebatlardan biraz daha düşüktür. Görünüşteki bu uyumsuzluğun nedenlerinden ilki; elektron mikroskobu sayıca-ortalama çapları (number-average diameters) verirken, DLS sonuçları ortamdaki partiküllerin ebat yoğunluğuna göre (intensity-average diameters) sonuç vermesidir. Ayrıca DLS, her bir mikrojel partikülünün etrafındaki stabilizörlere duyarlı iken, aynı numuneler SEM örneğinin hazırlanması sırasında yüksek vakum altında tutulduğundan stabilizörler partikül yüzeyine yayıldıkları için DLS ölçümlerinde ebatta kayda değer bir artışa neden olmamaktadırlar.



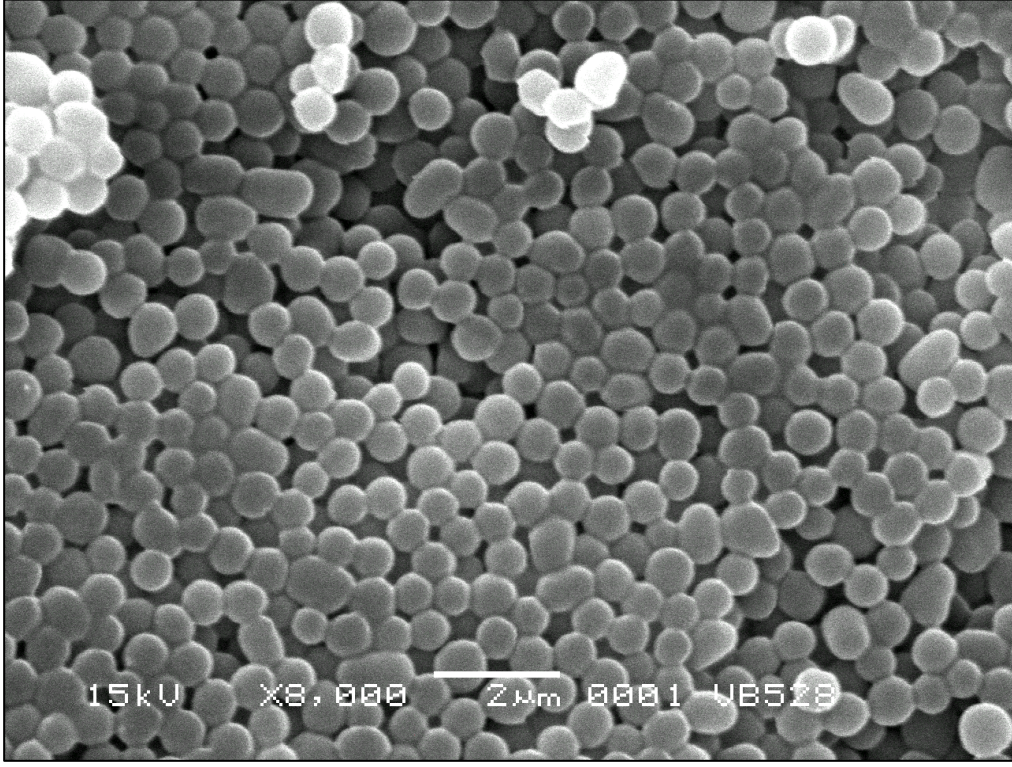
Şekil 5.9. PMEMA mikrojelinin (VB530) SEM görüntüsü



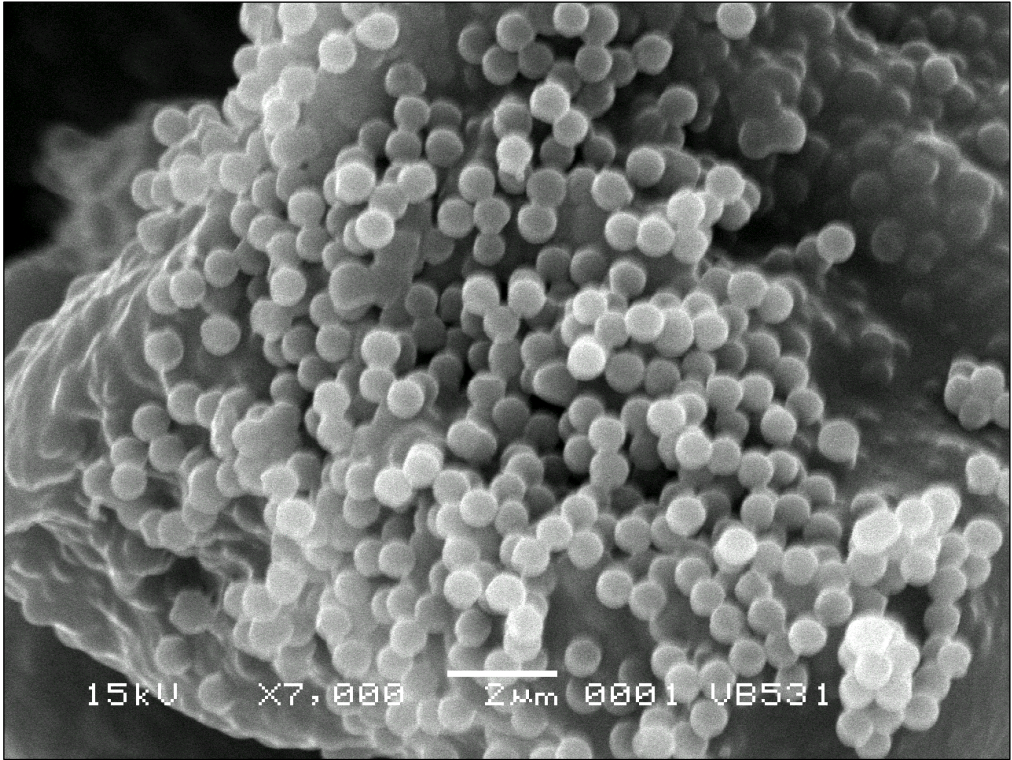
Şekil 5.10. PMEMA mikrojelinin (VB532) SEM görüntüsü



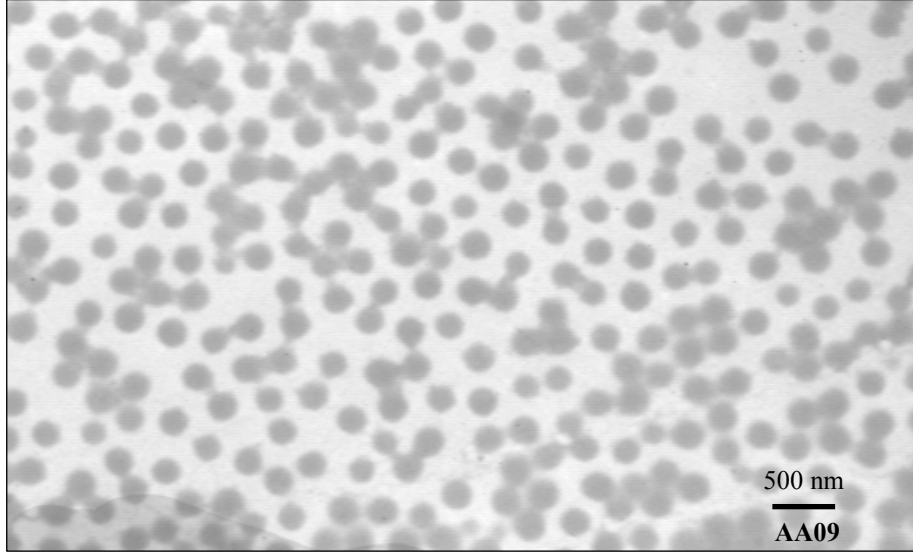
Şekil 5.11. PMEMA mikrojelinin (AA01) SEM görüntüsü



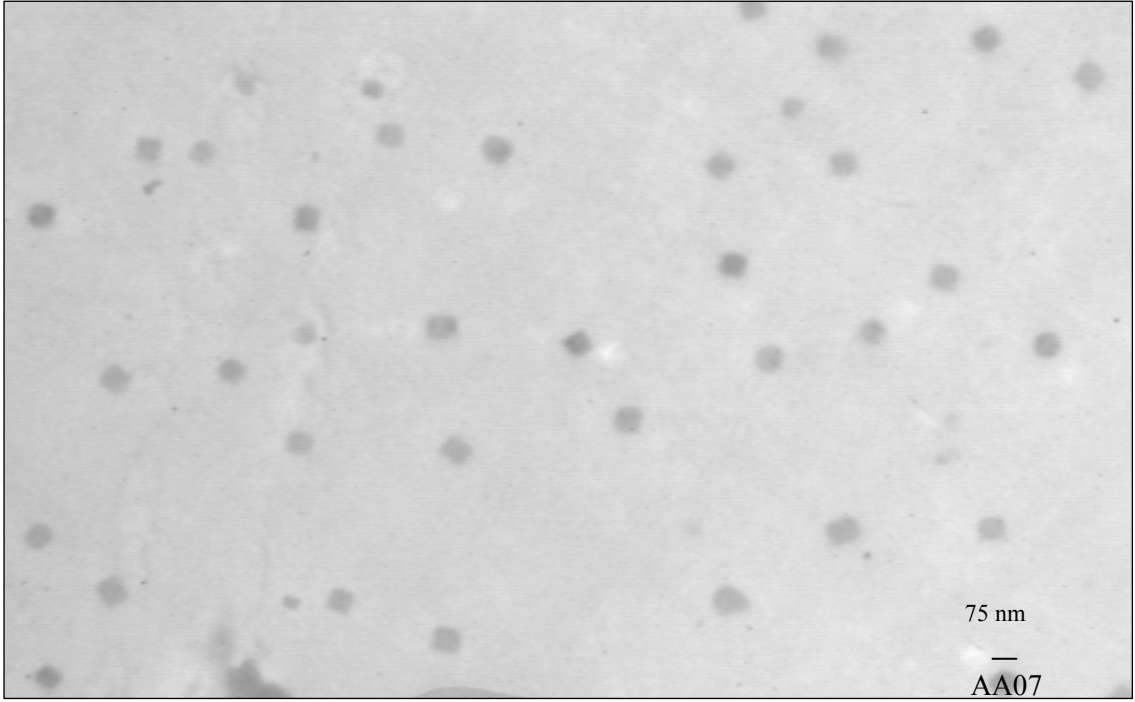
Şekil 5.12. PMEMA mikrojelinin (VB528) SEM görüntüsü



Şekil 5.13. PMEMA mikrojelinin (VB531) SEM görüntüsü



Şekil 5.14. PMEMA mikrojelinin (AA09) TEM görüntüsü



Şekil 5.15. PMEMA mikrojelinin (AA07) TEM görüntüsü

5.4. PMEMA Mikrojellerinin Şişme-Büzülme Davranışlarının İncelenmesi

PMEMA mikrojellerinin farklı pH, sıcaklık ve tuz konsantrasyonlarındaki hidrodinamik yarıçap değerleri DLS ile belirlenmiştir. Sıcaklık-duyarlı mikrojeller için önemli bir faktör olan LCST noktasının tayini için, sıcaklık-hidrodinamik yarıçap ve sıcaklık-absorpsiyon değişim grafiklerinden yararlanılmıştır. Ayrıca kararlı bir stabilizasyonun göstergesi olan zeta potansiyeli değerleri, asidik ve bazik pH bölgelerinde zeta potansiyometresi kullanılarak belirlenmiştir. DLS, UV-görünür bölge spektrofotometresi ve zeta potansiyometresi ile incelenen tüm örnek çözeltileri oldukça seyreltik (% 0,1-2,00) olacak şekilde hazırlanmıştır. Farklı pH bölgelerinde yapılan çalışmalar için uygun konsantrasyonlarda hazırlanan HCl ve KOH çözeltileri, farklı ortam sıcaklıkları için yapılan çalışmalarda ise harici ısıtıcı-soğutuculu DLS kullanılmıştır. Ayrıca DLS ve zeta potansiyeli ölçümlerinden önce tüm numuneler ultrasonik banyoda tutularak daha iyi dispers olmaları sağlanmıştır. Takip eden başlıklar altında PMEMA mikrojellerinin çevresel etkilere duyarlılıkları ve manyetik partiküllerle etkileşimleri incelenmiştir.

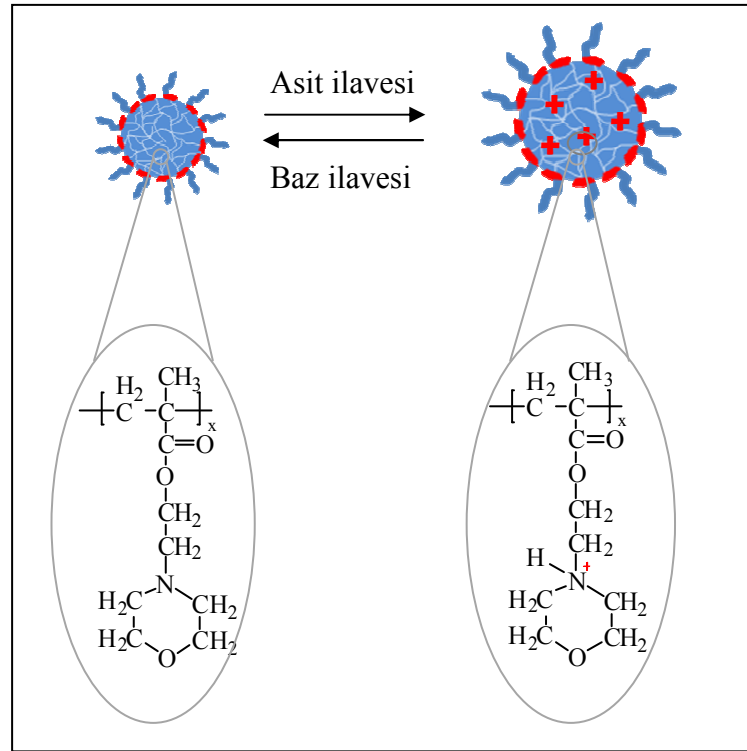
5.4.1. Mikrojellerin pH etkisi ile şişme-büzülme davranışı

PMEMA homopolimeri pK_b değeri 9,1 olan zayıf bir polibazdır. Geniş bir pH aralığında moleküler olarak çözünebilmektedir. Ayrıca asidik ortamda zayıf katyonik polielektrolit, nötr ve bazik ortamda ise yüksüz polimer gibi davranmaktadır (Bütün et al., 2003). Üç farklı çevresel etkiye birden duyarlılık gösteren PMEMA mikrojellerinin bu duyarlılıklarının belirlenmesi için yapılan ilk çalışma, ortam pH'ına bağlı olarak ebatla meydana gelen değişimin incelenmesi ile yapılmıştır.

Mikrojel ebadında meydana gelen değişim, sulu mikrojel çözeltisinin pH'ı istenilen değere, uygun konsantrasyonlardaki HCl ya da KOH ilavesiyle getirilmesinden sonra, partikül ebatlarının DLS ile (saçılma açısı 90°) belirlenmesiyle incelenmiştir. Sulu mikrojel çözeltilerinin pH'ı her ölçümden önce dijital pH metre ile ölçülmüştür.

Mikrojel kimyasında pH etkisi ile şişme-büzülme davranışları yapıdaki birimlerin iyonlaşabilen kısımlarından faydalanılarak yapılır. Kullandığımız polimerin yapısındaki morfolino grubu da bu türden bir yapıdır. Düşük pH'da (<6,0) PMEMA homopolimer zincirleri üzerindeki morfolino grupları protonlanır. Protonlanmış grupların birbirini elektrostatik olarak itmesi ve fazla su tutması partiküllerin şişmesine neden olur. Asidik bölgede protonlanan morfolino grupları ile su molekülleri arasında iyon-dipol etkileşimi meydana gelir. Morfolino gruplarının düşük pH'larda tamamının protonlanması, iyon-dipol etkileşimi ile su moleküllerinin mikrojinin iç kısmına girerek mikrojinin hidrate olmasına neden olur. Ancak pH arttıkça (bazik bölgeye gidildikçe) morfolino grupları var olan protonları salar (deprotone olur), şişmiş halde bulunan çapraz bağlayıcı zincirler büzülerek mikrojinlerin ebadında düşüş görülür. Asidik bölgeden bazik bölgeye gidiş (özellikle pH 6'dan sonra) PMEMA zincirlerinin kısmen ya da tamamen deprotonone olmasına ve hidrofobik polimer zincirlerinin oluşmasına neden olur. Hidrofobikliğe bağlı olarak da mikrojinin iç kısmındaki suyun bir kısmı ya da tamamı (deporotonlaşmaya bağlı olarak) mikrojinin iç kısmından dışarıya atılır. Mikrojinin çözelti pH'ına bağlı olarak tamamen ya da kısmen, hidrate veya dehidrate olması, çözeltinin pH'ı ile ilgilidir. Sırasıyla oldukça düşük ve yüksek (>10) pH bölgelerinde mikrojinin tamamının hidrate ve dehidrate durumda olduğu söylenebilir.

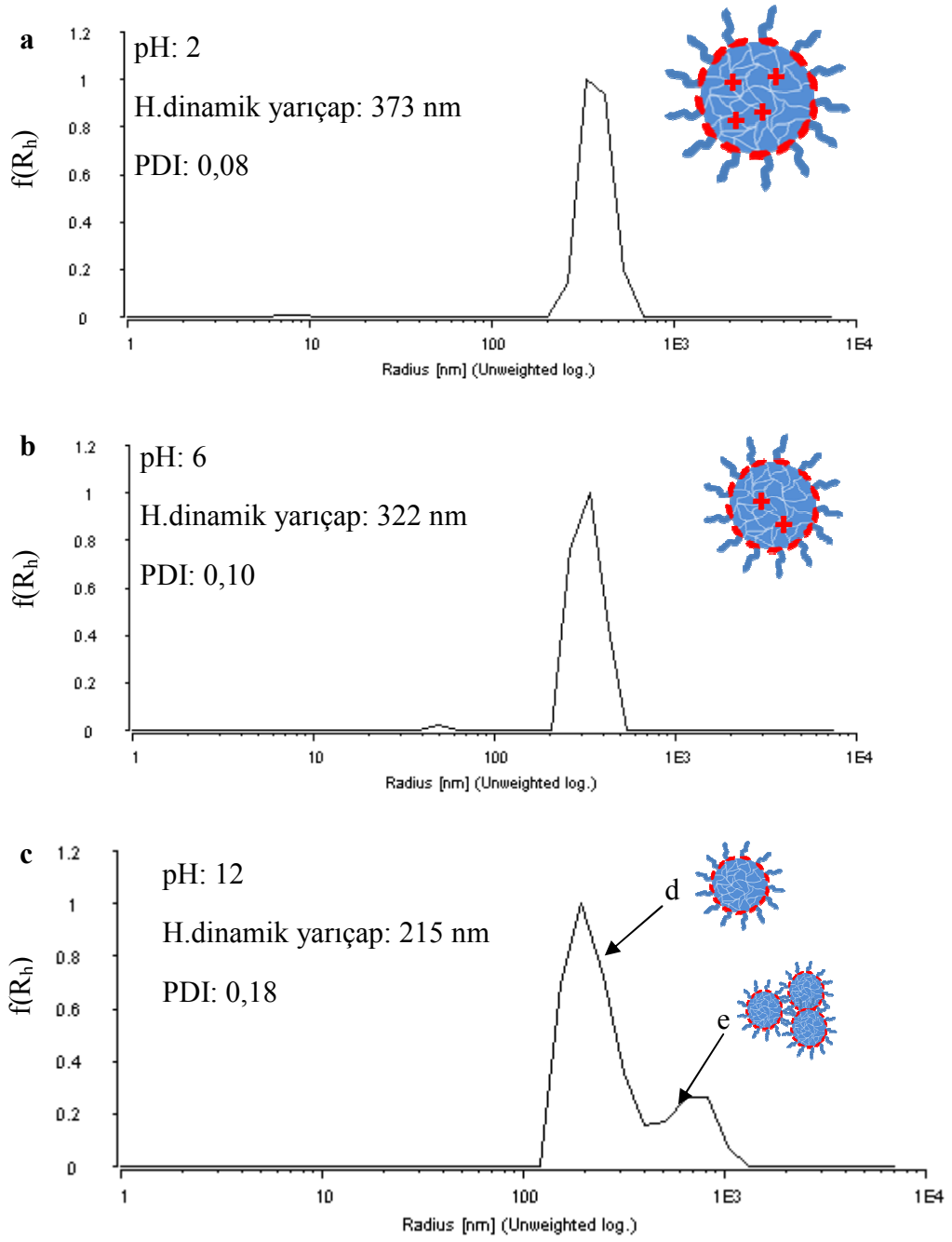
Partiküllerin çözelti pH'ına bağlı olarak şişme-büzülmesine ilişkin şematik gösterim Şekil 5.16'da verilmiştir. Üç farklı mikrojin örneği için (AA01, AA03 ve AA09) pH 2'den başlayarak seyreltik KOH ilavesiyle bazik bölgeye gidilerek yapılan çalışmalardan elde edilen ve farklı pH bölgelerindeki ebat dağılımlarını gösteren DLS sonuçları Şekil 5.17-5.18'de verilmiştir. Aynı çalışmada DLS ile elde edilen hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri de Çizelge 5.8'de verilmiştir.



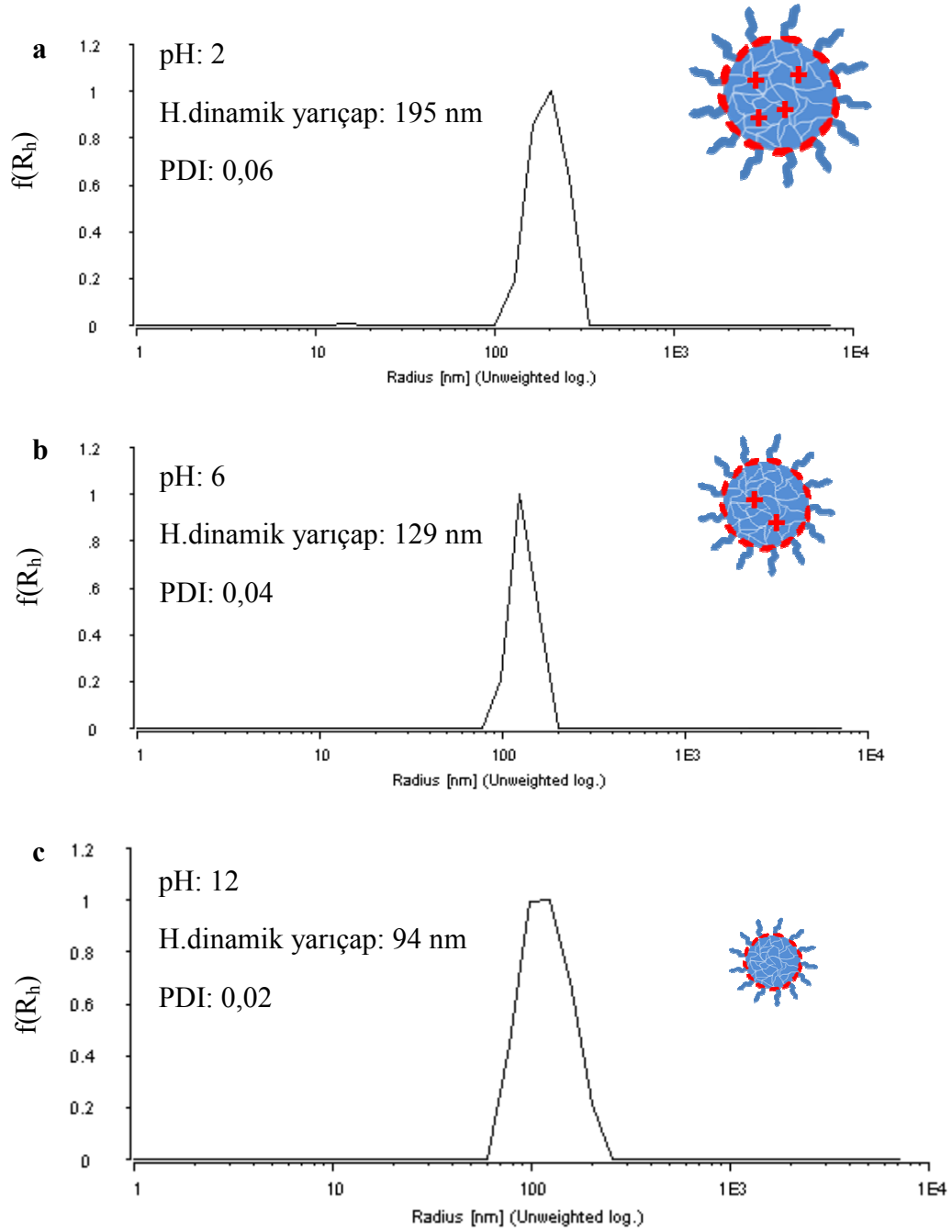
Şekil 5.16. Mikrojellerin pH etkisi ile şişme-büzülme davranışı göstermesinin şematik gösterimi

Çizelge 5.8. PMEMA mikrojelinin (AA01, AA03 ve AA09) çözelti pH'ına bağlı olarak değişen hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri (μ_2/Γ^2)

pH	AA01		AA03		AA09	
	Hidrodinamik Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Hidrodinamik Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Hidrodinamik Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)
2,00	175	0,10	195	0,05	334	0,05
4,00	156	0,06	180	0,004	286	0,10
6,07	129	0,03	129	0,04	172	0,11
7,90	240	0,09	113	0,05	165	0,08
9,90	225	0,12	102	0,07	148	0,10
12,00	215	0,17	95	0,02	135	0,30



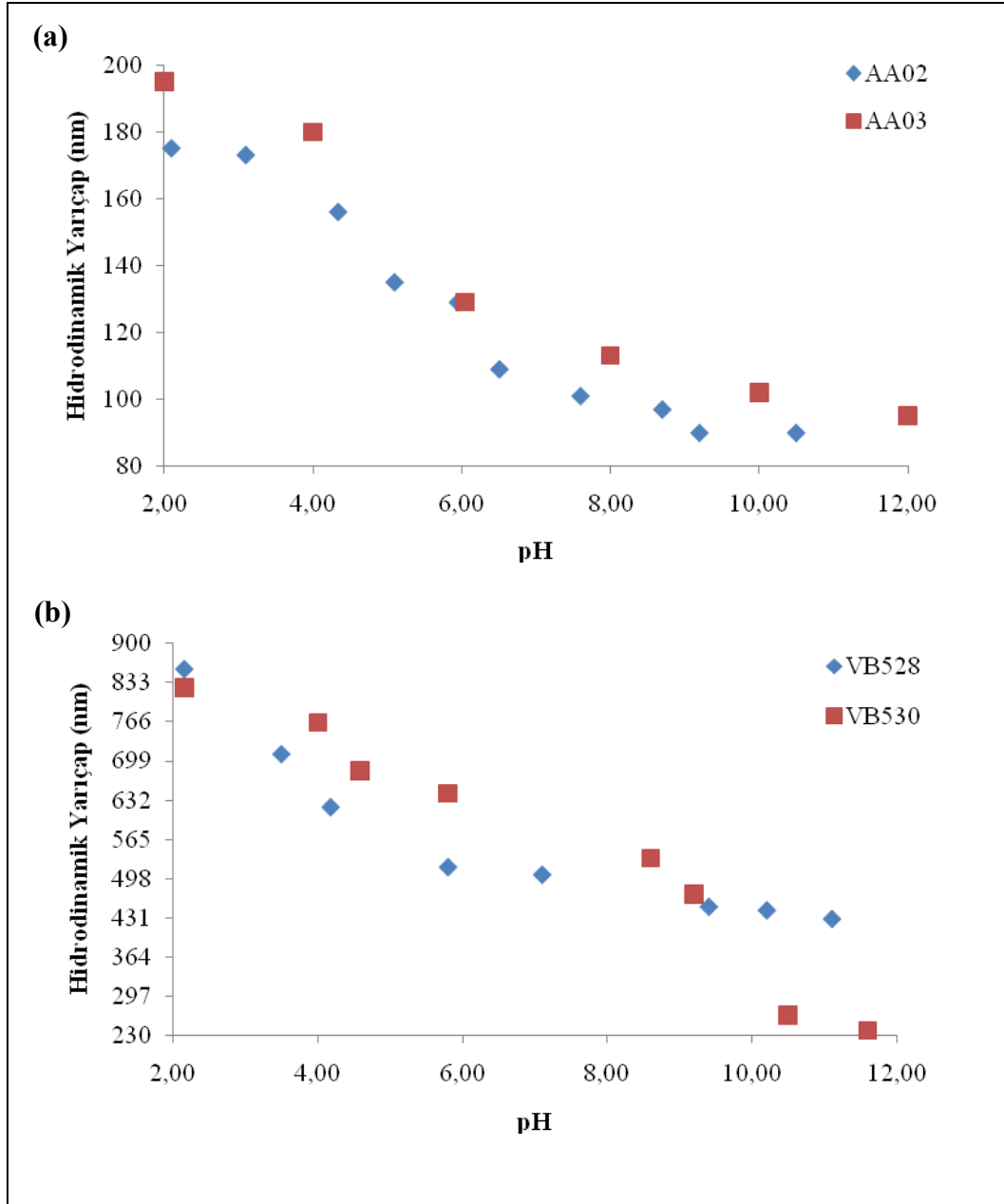
Şekil 5.17. PMEMA mikrojellerinin (AA01) sulu ortamdaki ebat dağılımlarını veren DLS sonuçları (a) pH: 2 (b) pH: 6 (c) pH: 12



Şekil 5.18. PMEMA mikrojellerinin (AA03) sulu ortamdaki ebat dağılımlarını veren DLS sonuçları (a) pH: 2 (b) pH: 6 (c) pH: 12

Şekil 5.17 ve 5.18'de verilen DLS sonuçları PMEMA mikrojellerinin oldukça geniş bir pH aralığında (pH 2-10 arası) dar boyut dağılımlı olduklarını göstermektedir.

Şekil 5.19 ise farklı pH noktalarındaki PMEMA mikrojjellerinin (AA02, AA03, VB528 ve VB530 kodlu) ebatlarının çözelti pH'ına bağı olarak değışimini göstermektedir.



Şekil 5.19. PMEMA mikrojjellerinin hidrokinamik yarıçaplarının çözelti pH'ına bağı olarak değışimi (a) AA02 ve AA03 kodlu mikrojjeller (b) VB528 ve VB530 kodlu mikrojjeller

Bu verilerden, hidrodinamik yarıçapların pH 6'ya kadar kademeli bir şekilde azaldığı, pH 6'dan sonra ise nispeten daha yavaş bir azalma gerçekleştiği görülmektedir. Daha önce yayınlanan bir çalışmada PMEMA homopolimerinin iyonlaşma (ya da protonlaşma) derecesinin ortam pH'ına bağlı olarak değişimi incelenmiştir. Shiyong ve Armes'in yaptığı bu çalışmada (2003) PMEMA homopolimerinin iyonlaşma derecesinin pH 2'den pH 6'ya kadar azaldığı ve pH 6'dan sonraki bölgede iyonlaşma derecesinin sifira yakın olduğu rapor edilmiştir. Yani pH 2-6 arasında PMEMA birimleri protonlanmış haldeyken, pH 6'dan sonra protonlanmış herhangi bir grup bulunmamaktadır. Yayınlanan bu çalışma ile bizim elde ettiğimiz veriler birbirini doğrulamaktadır. pH 2'de morfolino gruplarının tümü protonlandığı için maksimum şişmeye ulaşılmıştır. Ancak bazik bölgeye giderken kademeli şekilde azalan protonlanmış gruplardan ötürü kademeli bir düşüş gözlenmiştir. Asidik bölgede 373 nm ve 195 nm yarıçaplı mikrojeller (sırasıyla AA01 ve AA03) pH 12'de 215 nm ve 95 nm'ye kadar düşmektedir. Yarıçaptaki bu düşüşün nedeni asidik bölgede protonlanan morfolino gruplarının bazik bölgeye gidildikçe protonlarını salmasıdır.

Çizelge 5.8'de, DLS ile elde edilen hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri verilmiştir. Asidik bölgeden pH 10'a kadar PDI değerleri 0,004 ile 0,12 arasında değişmektedir. Yani bu pH aralığında partiküller mükemmel oranda tek boyut dağılımlıdır ve herhangi bir topaklanma (agregat oluşumu) ya da çökmeye maruz kalmamaktadır. DLS piklerinden de bu durum açıkça görülmektedir (bakınız Şekil 5.17-5.18 a ve b). Bu pH aralığında kararlı dispersiyonların elde edilmesindeki en önemli etken PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimer stabilizörleridir. Kullanılan diblok kopolimerler, geniş bir pH aralığında (pH 2-10) oldukça etkili bir stabilizasyon sağlamaktadırlar.

Yine aynı çizelgedeki bazik bölgeye ait PDI değerlerinin (0,12-0,30) asidik bölgeye ait PDI değerlerinden (0,004-0,12) daha yüksek olduğu görülmektedir. Aynı doğrultuda Şekil 5.17 ve 5.18'de verilen DLS pikleri karşılaştırıldığında, asidik bölgedeki ebat dağılımını veren pikler (Şekil 5.17-5.18 a ve b), bazik bölgedeki ebat dağılımını veren piklere göre (Şekil 5.17-5.18 c) daha dar bir aralıkta değişim göstermektedir. Verilen üç mikrojel örneği için pH 10'a kadar ortamda varolan tüm

partiküllerin ebatları birbirine çok yakındır (monodisperstir). Ancak pH 10'dan sonra PDI değerlerinin yüksek olması o bölgede stabilizasyonun kısmen ya da tamamen kaybolduğunu göstermektedir. Bu durum hem DLS piklerine (Şekil 5.17 c) hem de PDI değerlerine bakarak anlaşılabilir (Çizelge 5.8 AA09 pH 12). Şekil 5.17 c, ortamda iki farklı polimerik partikülün bulunduğunu söylemektedir: İlki (d ile gösterilen) ebatları 215 nm olan mikrojel partikülleri, ikincisi ise (e ile gösterilen) stabilizasyonunu kaybederek topaklanmış olan polimer partikülleri. Ortamdaki partiküller topaklanmış partiküllere oranla sayıca çok daha fazla olmasına rağmen, topaklanarak daha büyük ebatlı partiküller oluşturan mikrojellerin saçtığı ışıktan dolayı böyle bir pik elde edilmiştir. Bazik bölgeye ait yüksek PDI değerleri asidik bölgede oldukça etkin olan stabilizörün, pH 10'dan sonra yeterince etkin olmadığını ve bu nedenle mikrojel partiküllerinin topaklanmasına neden olduklarını gösterir. Bazik bölgedeki bu çökmenin nedeni, stabilizasyonu sağlayan PDPA-*b*-PMEMA zincirlerinin bazik bölgede hidrofobik hale geçerek dehidrate olması ve partikül yüzeyine yayılmasıdır.

Bazik bölgedeki bu stabilizasyon sorunu PMEMA mikrojellerinin; ilaç salımı, gen ve enzim taşıyıcı ajanlar ya da manyetik özellikli mikrojel eldesi gibi muhtemel pratik uygulamalarında sorun yaratacaktır. Bu sorunu çözmek için ek bir stabilizör kullanımının yararlı olacağı düşünülmüştür. Bu çalışma Bölüm 5.6'da ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.

Çevresel etkilere duyarlı mikrojellerin pratik uygulamalarında şişme-büzülme oranları oldukça önemlidir. Daha önceki bölümlerde bahsedildiği gibi şişme oranı, şişmiş ve büzülmüş haldeki partikül ebatlarının küpüyle orantılıdır (Zhang et al., 2007). $R_{\text{şişmiş}}$ ve $R_{\text{büzülmüş}}$ sırasıyla iki uç noktadaki (örneğin; pH: 2 ve pH: 12) hidrodinamik yarıçaplar olmak üzere şişme oranı Eşitlik 3'te verildiği gibi hesaplanır.

$$\alpha = (R_{\text{şişmiş}} / R_{\text{büzülmüş}})^3 \quad \text{Eşitlik 3}$$

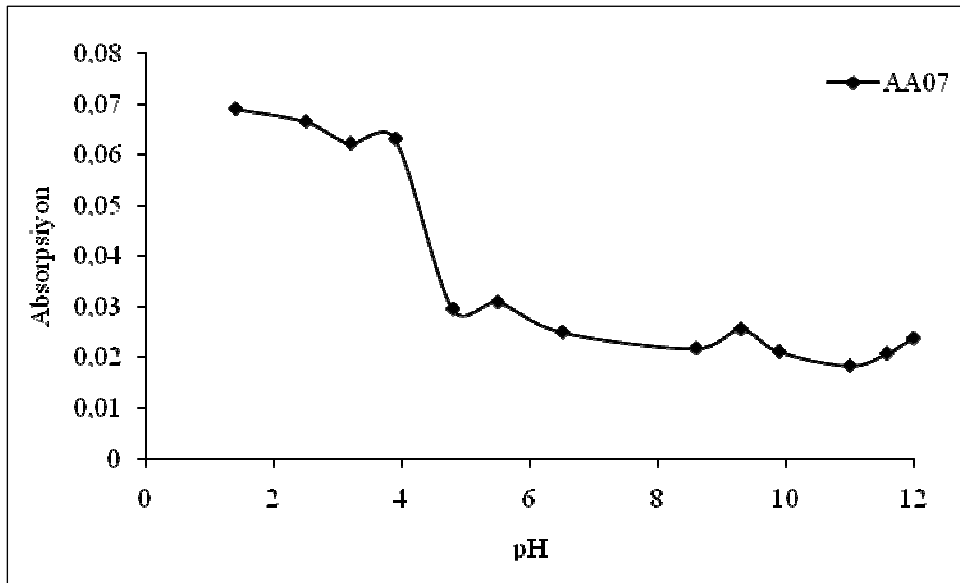
Yukarıdaki eşitliğe göre, pH 2 ve pH 12'deki hidrodinamik yarıçap değerleri kullanılarak üç farklı mikrojel örneği için pH-etkisi ile meydana gelen şişme oranı bulunmuş ve Çizelge 5.9'da verilmiştir. AA01 ve AA03 kodlu PMEMA mikrojel numuneleri monomere oranla % 1 oranında (0,05 mL) çapraz bağlayıcı içermektedir. Bu nedenle şişme oranlarının yakın olması beklenen bir durumken, bu iki mikrojin ebatlarının farklı olması şişme oranlarını etkilemektedir. Yine aynı çizelgede AA09 için hesaplanan şişme oranı diğer iki numuneden oldukça yüksektir. AA01 ve AA09 kodlu mikrojinlerin ebatları yakın olmasına rağmen (373-334 nm), AA09 kodlu mikrojel % 2 oranında çapraz bağlayıcı içermektedir. Daha yüksek oranda çapraz bağlayıcı içeren mikrojinler daha fazla büzülmeye, daha fazla büzülme de şişme oranının yüksek olmasına neden olmuştur. Bu sonuçlar, özellikle uygulama alanlarında yarar sağlayacak, farklı pH noktalarındaki ebatlar şişme oranından yola çıkılarak tahmin edilebilecektir.

Çizelge 5.9. PMEMA mikrojinlerinin pH etkisi ile meydana gelen şişme oranları (α)

Numune Kodu	R _{şişmiş} (nm) pH 2	R _{büzülmüş} (nm) pH 12	EGDMA oranı (% monomere göre)	Şişme Oranı (α)
AA01	373	215	1	5,22
AA03	195	95	1	8,60
AA09	334	135	2	15,14

pH-duyarlı PMEMA mikrojinlerinin bu duyarlılıkları pH'a karşılık absorpsiyonda meydana gelen değişim ile de görülebilmektedir. Bunun için sulu mikrojel çözeltisi (% 2'lik) hazırlanıp pH'a karşılık absorpsiyon grafiği çizilmiştir (Şekil 5.20). Bazık bölgeye doğru gidildikçe meydana gelen büzülmeden dolayı absorpsiyonda düşüş gözlenmiştir. Ani düşüşün meydana geldiği pH noktası PMEMA mikrojinleri için kritik pH noktası olarak adlandırılabilir. pH 4-6 arasında ani absorbans düşüşü meydana gelmektedir. Bu da daha önce bahsedildiği gibi PMEMA'nın

protonlanma derecesiyle ilgili olup, pH 6'ya kadar kademeli düşüşün gerçekleştiğini doğrular niteliktedir. pH 6'dan sonra ise kayda değer bir absorpsiyon değişimi gözlenmemektedir. Benzer şekilde çözelti pH'ına bağlı olarak hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişim grafiğinde de (Şekil 5.19) pH 6'dan sonra ebatta çok ciddi değişimler gözlenmemiştir.

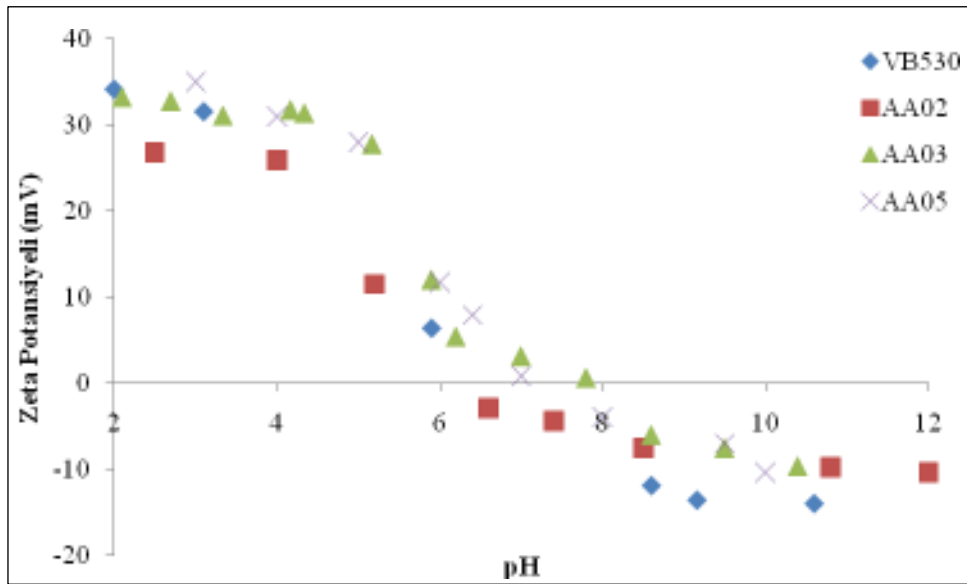


Şekil 5.20. PMEMA mikrojellerin (AA07) pH ile absorbans değişimi

Kararlı bir dispersiyonun göstergesi olan yüzey yük değerleri için, seyreltik sulu PMEMA mikrojel çözeltisi hazırlanarak (% 0,5) farklı pH'lardaki zeta potansiyelleri ölçülmüştür. Her ölçümden önce ölçümü alınacak olan numunenin pH'ı dijital pH metre ile okunmuş ve numune ultrasonik banyoda bir müddet bekletilmiştir.

Mikrojellerin farklı pH'lardaki zeta potansiyeli değerlerini gösteren grafik Şekil 5.21'de verilmiştir. Asidik bölgelerde ($\text{pH} < 7$) mikrojel yüzeyi pozitif yüklü iken (+35,00 mV - +3,12 mV arası) bazik bölgede zeta potansiyeli -10,40 mV'a kadar düşmektedir. Bu grafikten mikrojellerin pH 7-8 arasında izoelektrik noktaya ulaştığı görülmektedir.

PMEMA mikrojellerinin yüzeyinde bulunan stabilizörün, stabilizasyonu sağlayan PDPA zincirlerinin asidik bölgede protonlanması zeta potansiyeli değerlerinin pozitif, bazik bölgede ise PDPA'nın deprotonasyonu sebebiyle de zeta potansiyeli değerlerinin negatif olmasına sebep olmuştur. Zeta potansiyeli ilgili pH bölgesindeki partiküllerin kararlılıkları ile ilgili bilgi vermesi bakımından oldukça önem arz etmektedir. Asidik bölgede yüzeyi katyonik yapıda olan PMEMA mikrojelleri oldukça kararlı iken, bazik bölgede düşük zeta potansiyelinden dolayı daha düşük kararlılığa sahiptir. Daha önce bahsedildiği gibi, bazik bölgedeki stabilizasyonun kısmen ya da tamamen kaybolması bu bölgedeki zeta potansiyelinin oldukça düşük olmasıyla açıklanabilir.

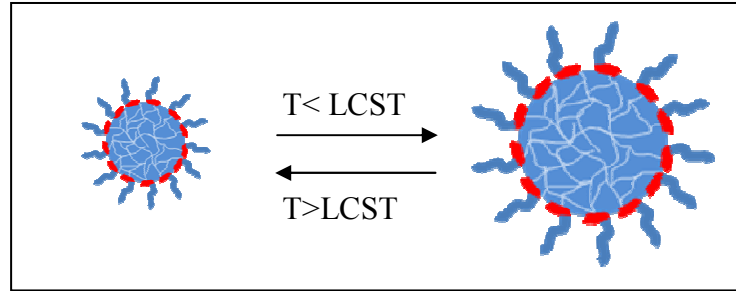


Şekil 5.21. PMEMA mikrojellerinin (VB530, AA02, AA03 ve AA05) ortam pH'ına karşılık gelen zeta potansiyeli değerleri

5.4.2. Mikrojellerin sıcaklık etkisi ile şişme-büzülme davranışı

Bu kısımda PMEMA mikrojellerinin çözelti sıcaklığına bağlı olarak hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişimler, harici bir su ısıtıcılı-soğutuculu DLS ile incelenmiştir. Ölçümden önce, istenilen sıcaklık değeri cihaza bağlı bilgisayar üzerinde okunduktan sonra, optik tüpteki örneğimizin termal dengeye ulaşması için

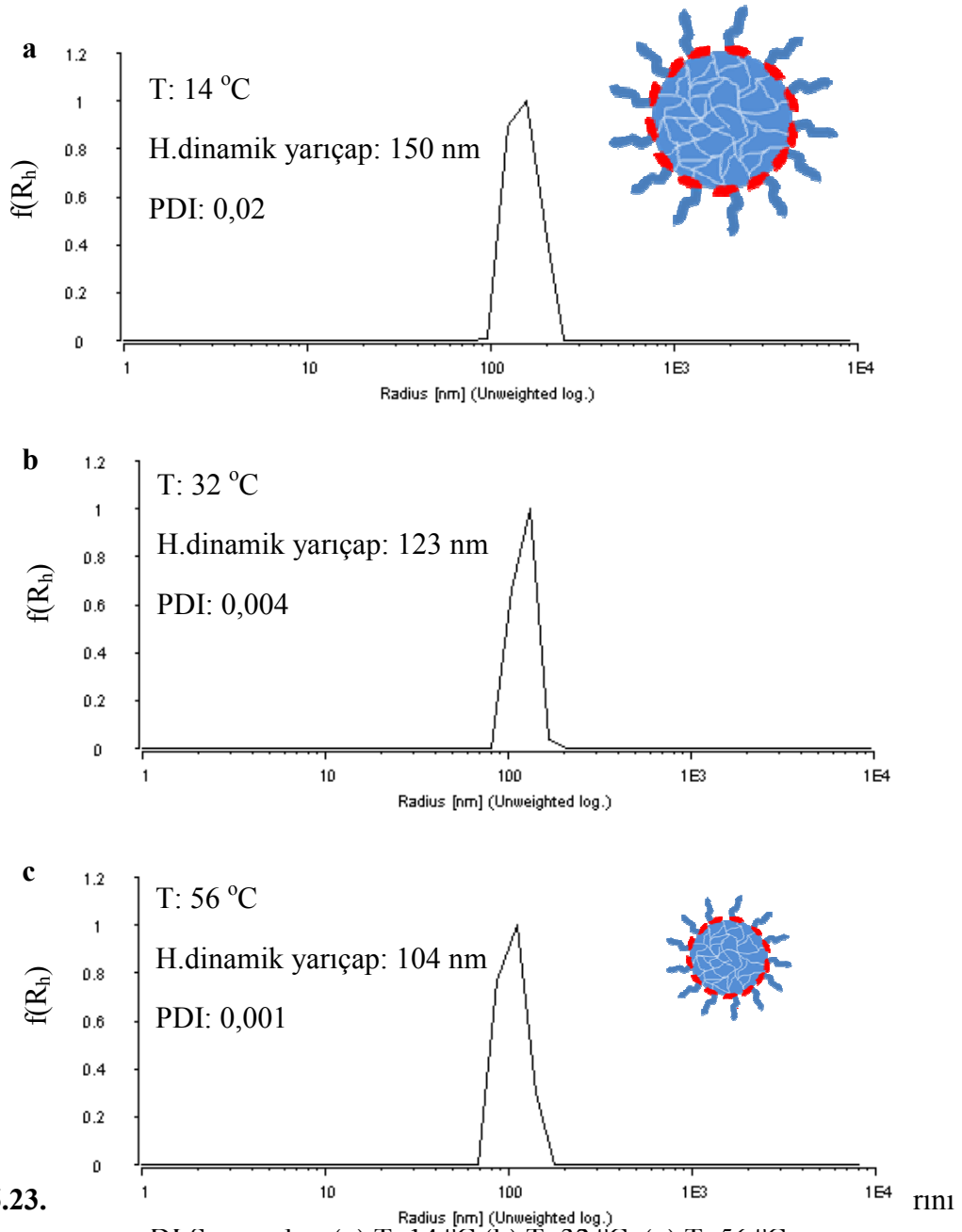
yeteri kadar beklenmiştir. Şekil 5.22’de sıcaklık-duyarlı mikrojel numunelerinin şişme-büzülme davranışları şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 5.22. Mikrojellerin sıcaklık etkisi ile şişme-büzülme davranışın şematik gösterimi

Sulu çözeltilerdeki mikrojel sistemlerinin hacim faz geçişi göstermeleri hidrofilik-hidrofobik itme-çekme kuvvetlerinin varlığı ile olmaktadır. LCST noktası altında hidrofilik kuvvetler baskındır ve mikrojel partikülü şişmiş haldedir. LCST üzerindeki sıcaklıklarda ise hidrofobik kuvvetler baskındır; mikrojel yapısında bulundurduğu suyu dışarı atar ve büzülerek dehidrate olur. (Liusheng et al., 2002). PMEMA homopolimeri oda sıcaklığında, nötral ve asidik pH’larda suda çözünebilir bir polimerdir (Bütün et al., 1998). PMEMA birimleri LCST noktasının altında hidrofilik ve şişmiş haldeyken, LCST noktasının üzerinde hidrofobik karakter kazanır ve büzülmüş hal alırlar.

Şekil 5.23’deki DLS sonuçları PMEMA mikrojellerinin (AA05) farklı sıcaklıklardaki ebat dağılımlarını göstermektedir. Partikül ebat dağılımlarının dar bir aralıkta değiştiği hem DLS sonuçlarından hem de Çizelge 5.10’da verilen PDI değerlerinden görülebilmektedir. Ayrıca DLS sonuçlarındaki pikler de bu değerleri doğrular nitelikte olup, mikrojel partiküllerin dar bir aralıkta dağılım gösterdiklerine işaret etmektedir.



Oldukça düşük sıcaklıklardan (5 °C) başlayarak, sıcaklığa bağlı olarak değişen hidrodinamik yarıçap değerleri DLS ile incelenmiştir. 10 °C'de 252 nm olan hidrodinamik yarıçap (AA09), 40 °C'de 132 nm'ye kadar düşmektedir. Elde ettiğimiz verilere göre PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçapları artan sıcaklığa bağlı olarak azalmaktadır. Çizelge 5.10'dan görülebileceği gibi elde edilen mikrojeller

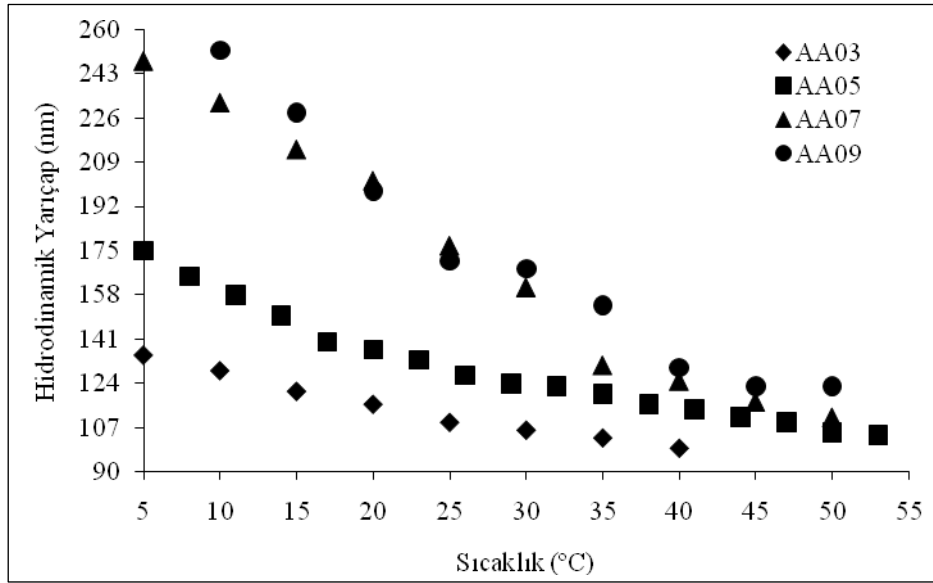
düşük sıcaklıklardan (10 °C) yüksek sıcaklıklara kadar (40 °C) monodisperstir. Tüm bu sıcaklık değerleri arasındaki en düşük ve en yüksek PDI değerleri sırasıyla 0,001 ile 0,20'dir. PDI değerlerinin çoğunun 0,1'in altında bir değerde olması elde ettiğimiz PMEMA mikrojellerinin geniş bir sıcaklık aralığında monodispers olduğunu göstermektedir.

Çizelge 5.10. PMEMA mikrojelinin (AA03, AA05, AA07, AA09) farklı sıcaklıklardaki hidrodinamik yarıçapları PDI değerleri (μ_2/Γ^2)

T (°C)	AA03		AA05		AA07		AA09	
	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)
10	129	0,04	165	0,02	232	0,16	252	0,11
15	121	0,11	150	0,05	214	0,11	228	0,03
20	116	0,12	137	0,01	202	0,20	198	0,08
25	109	0,11	127	0,006	177	0,19	171	0,08
30	106	0,01	124	0,009	161	0,14	166	0,10
35	103	0,004	120	0,001	131	0,09	154	0,09
40	99	0,13	114	0,02	125	0,09	130	0,04

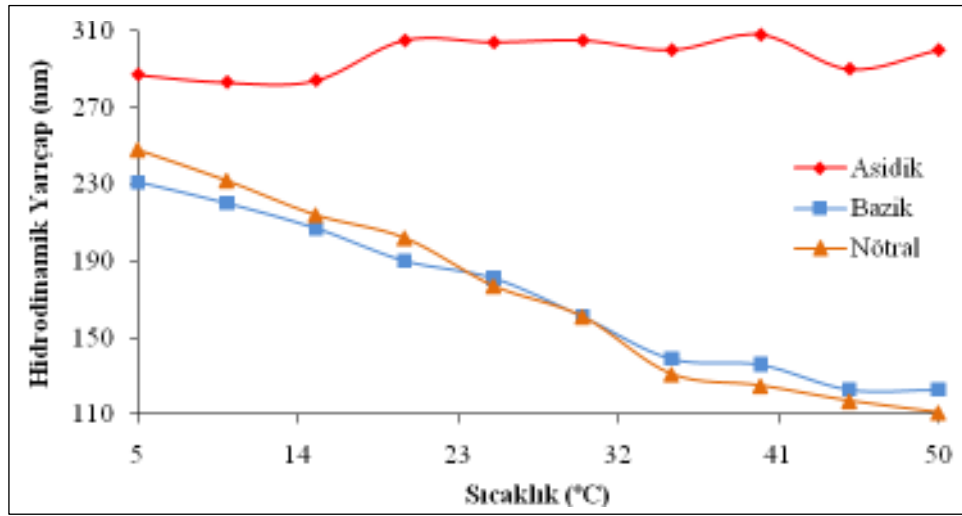
Geniş bir sıcaklık aralığında incelen dört farklı PMEMA mikrojel numunesinin artan sıcaklığa bağlı olarak değişen yarıçapları Şekil 5.24'de gösterilmiştir. Düşük sıcaklıklarda hidrate olan mikrojel partikülleri artan sıcaklığa bağlı olarak iç kısmında barındırdığı suyu dışarı atarak dehidrate olur. Çözeltinin sıcaklığı LCST noktasının üzerinde iken mikrojel partikülleri tamamen hidrofobik hale geçer. Çözelti sıcaklığı daha da arttırılıp 50 °C'nin üzerine çıktığında bazı numunelerde herhangi bir büzülme görülmemektedir (Şekil 5.24 AA05 ve AA09).

Şekil 5.24 mikrojel partiküllerin küçük sıcaklık değişimlerine bile duyarlı olduklarını göstermektedir. Küçük sıcaklık değişimlerine bile duyarlı olan PMEMA mikrojelleri sıcaklık ile tetiklenen bir ilaç salım sisteminde potansiyel vaad etmektedir.



Şekil 5.24. PMEMA mikrojellerinin (AA03, AA05, AA07, AA09) sıcaklıkla hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişimi gösteren grafik

Benzer bir çalışmada üç farklı ortamdaki (asidik, bazik ve nötral) PMEMA mikrojellerinin farklı sıcaklıklardaki ebatları ile ilgilidir. Asidik çözelti için pH 4, bazik çözelti için pH 8 ve nötral ortamdaki çözelti için pH 7'de seyreltik mikrojel çözeltileri hazırlanıp, sıcaklığa karşılık gelen ebatları incelenmiş ve Şekil 5.25'te grafiğe geçirilmiştir. Asidik ortamda protonlanmış gruplardan ötürü, mikrojel ebadında, küçük dalgalanmalar hariç, herhangi bir düşüş gözlenmemiştir. Bu beklenen bir durumdur çünkü yüklü gruplar sıcaklık etkisiyle meydana gelecek düşüşe engel olmaktadır. Bazik ve nötral ortamlardaki partiküllerin ebatları kıyaslandığında, nötral ortamdaki partiküllerin daha fazla büzüldüğü görülmektedir. Bazik ortamdaki PMEMA mikrojelleri 5 °C'de nötral ortamdaki mikrojellerden daha düşük ebatlı iken 50 °C'de nötral ortamdaki mikrojeller daha fazla büzülmüş haldedir.

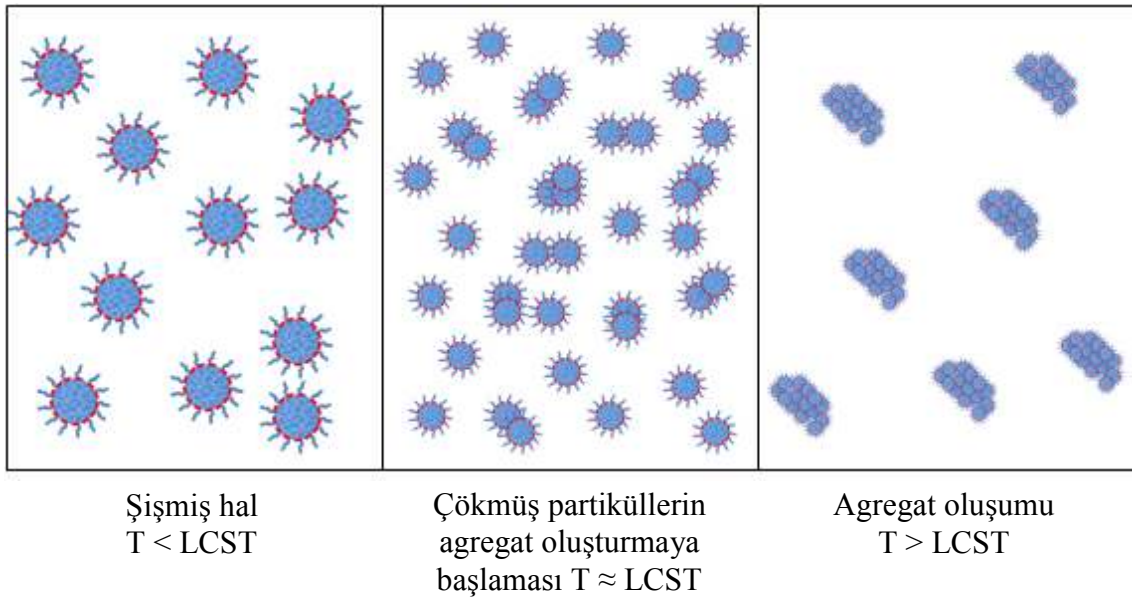


Şekil 5.25. Asidik, bazik ve nötral ortamlardaki PMEMA mikrojuellerinin (AA07) sıcaklıkla hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişim

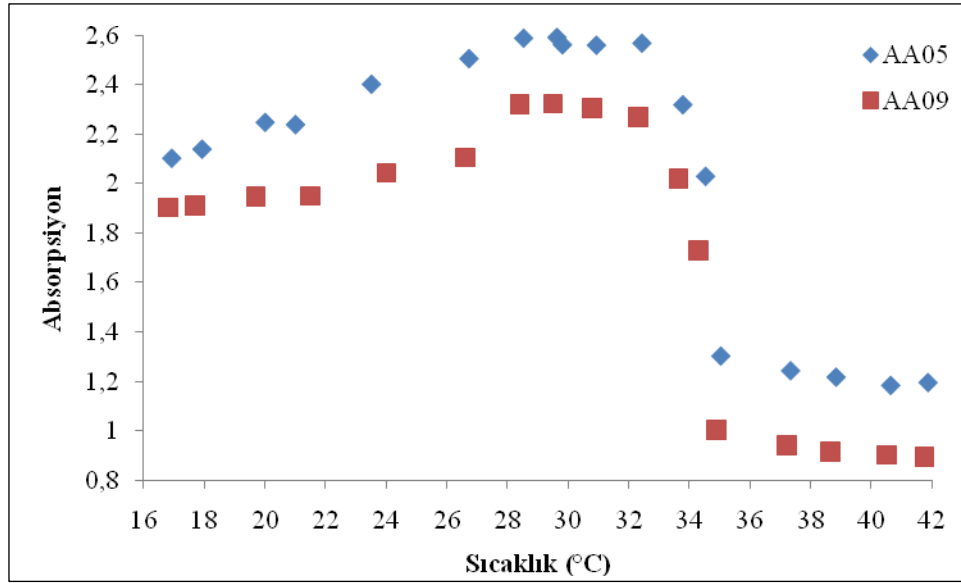
Sıcaklık-duyarlı mikrojuellerde, mikrojuelin hangi sıcaklıkta faz geçişine uğradığı oldukça önemlidir. Şekil 5.24'teki sıcaklıkla hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişimden PMEMA mikrojuelleri için LCST noktası tayin edilebilmektedir. Bu noktanın belirlenmesi için Şekil 5.24'deki AA07 için çizilen eğri dikkate alınabilir. Bu mikrojel örneği için çözelti sıcaklığı 30-35 °C arasında iken ebatta ani düşüş meydana gelmektedir. Bu noktanın daha net olarak belirlenmesi için UV-görünür bölge spektrofotometresi ile sıcaklığa karşılık absorpsiyon değişimi incelenmiştir. Bunun için harici bir su ısıtıcısı içeren UV-görünür bölge spektrofotometresi kullanılarak sulu mikrojel çözeltilerinin hangi sıcaklık değerinde faz geçişine uğradığı (LCST noktası), belirlenmiştir. Sabit bir dalga boyunda (500 nm) sulu mikrojel çözeltisinin (%2'lik) sıcaklığa karşı alınan absorpsiyon değerleri Şekil 5.27'de grafiğe geçirilmiştir.

Elde edilen verilere göre absorpsiyon artan sıcaklığa bağlı olarak artmakta ve saydam olan mikrojel çözeltisi sıcaklık yükseldikçe opak bir görünüm almaktadır. Bu durum Şekil 5.26'da açıklanmıştır. Düşük sıcaklarda mikrojueller hidrofilik yapıda ve iç kısımlarında su bulundururken, artan sıcaklığa bağlı olarak mikrojel partikülleri hidrofobikleşmekte ve dehidrate olmaktadır. Hidrofobikleşmenin meydana geldiği noktada partiküller topaklanmaya (agregat oluşturmaya) başlamaktadır. Bu anda

absorpsiyon–sıcaklık grafiğinde ani absorpsiyon düşüşü gerçekleşir. UV-görünür bölge spektroskopisi ile elde edilen verilere göre, yüksek absorpsiyondan düşük absorpsiyona geçiş 34 °C’de gerçekleşmiştir (Şekil 5.27). Bu nokta PMEMA mikroenjelleri için LCST noktasını verir. Absorpsiyondaki ani düşüş PMEMA mikroenjellerinin 34 °C’de agregat oluşturması nedeniyle meydana gelen faz ayrımından dolayı oluşmaktadır. PMEMA’nın farklı molekül ağırlıklarına sahip homopolimerlerinin LCST değerinin artan molekül ağırlığına bağlı olarak 32 °C’den 54 °C’ye kadar azaldığı görülmüştür (Bütün et al., 2003, Bütün V., Doktora tezi, 1999). Bu çalışma ile PMEMA mikroenjelleri için elde ettiğimiz LCST değerinin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Mikrojel numunelerimizin hepsi homopolimerik yapıda ve her biri için kullanılan başlatıcı miktarı aynı olduğu için tüm numunelerimizin LCST değeri aynıdır.



Şekil 5.26. Sıcaklık-duyarlı PMEMA mikroenjellerin ebatlarının çözelti sıcaklığına bağlı olarak değişiminin şematik gösterimi (Kratz et al., 2000)



Şekil 5.27. PMEMA mikrojellerinin (AA05 ve AA09) sıcaklığa bağlı absorpsiyonda meydana gelen değişim

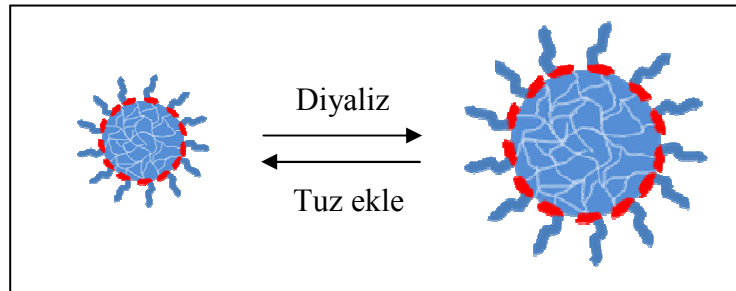
Çözelti sıcaklığına bağlı olarak mikrojel ebadında meydana gelen değişimden PMEMA mikrojellerinin şişme oranları (α) hesaplanmış ve bu değerler Çizelge 5.11'de verilmiştir. Şişme oranlarına baktığımızda artan yarıçapa bağlı olarak şişme oranlarında artış gözlenmiştir.

Çizelge 5.11. PMEMA mikrojellerinin (AA03, AA05, AA09, AA07) sıcaklık-etkisi ile meydana gelen şişme oranları (α)

Numune Kodu	$R_{\text{şişmiş}} \text{ (nm)}$ 10 °C	$R_{\text{büzülmüş}} \text{ (nm)}$ 40 °C	Şişme Oranı (α)
AA03	129	99	2,21
AA05	175	98	5,69
AA09	250	130	7,11
AA07	248	111	11,18

5.4.3. Mikrojellerin tuz etkisi ile şişme-büzülme davranışı

Çalışmamızın bu aşamasında PMEMA mikrojellerinin tuz konsantrasyonuna-duyarlı oldukları ortaya konmuştur. PMEMA homopolimeri bazik ve nötral sulu çözeltilerde Na_2SO_4 , K_2CO_3 , Na_3PO_4 gibi elektrolit ilavesiyle kolaylıkla çöktürülebilmektedir (Bütün et al., 1998; 2001). Ancak yüksek tuz konsantrasyonlarında asit ilavesiyle tekrar çözünebilmektedirler. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda, PMEMA'nın sulu ortamdaki miselleşme davranışları incelenmiş ve pH 10'da tuz konsantrasyonu 0,6 M'in üzerine çıktığında PMEMA çekirdekli misellerin oluştuğu görülmüştür (Wang et al., 2006; Bütün et al.,2001). Yani PMEMA bloğu elektrolit konsantrasyonunun 0,6 M'in üzerinde olduğu ortamda çözünmemektedir.

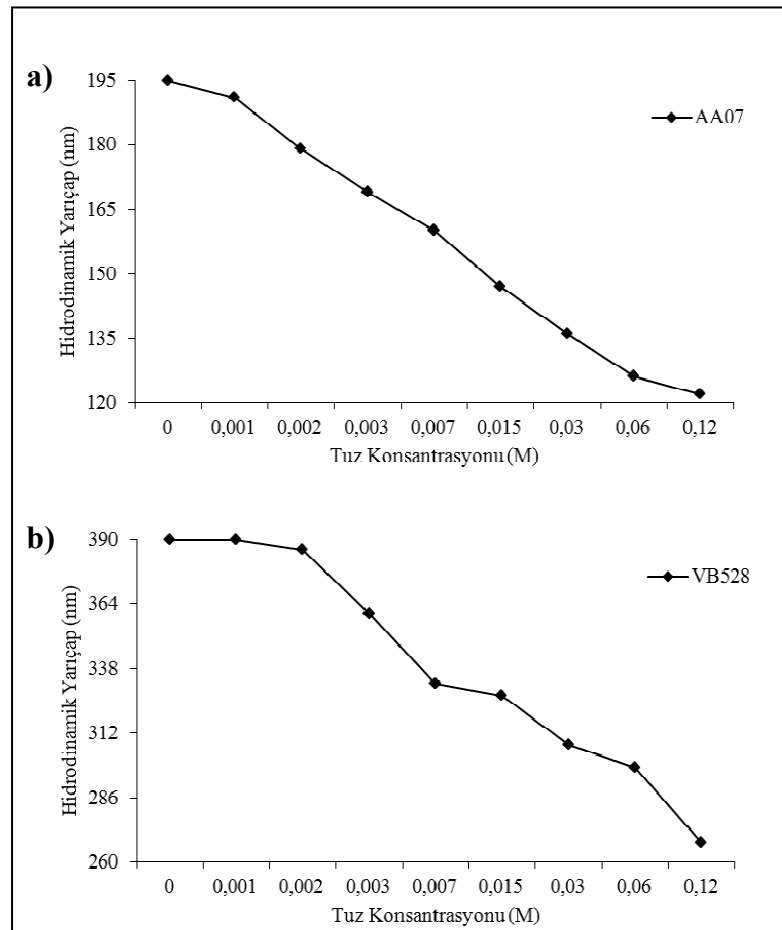


Şekil 5.28. Mikrojellerin tuz etkisi ile şişme-büzülme davranışı göstermesinin şematik gösterimi

PMEMA mikrojellerinin tuz etkisiyle şişme-büzülme özellikleri farklı konsantrasyonlardaki tuz çözeltileriyle incelenmiştir. Şişme-büzülme özellikleri oda sıcaklığında, nötr ortamda yapılmış ve DLS ile incelenmiştir. Şekil 5.29 ve Şekil 5.30 farklı elektrolit konsantrasyonlarındaki PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişimi göstermektedir. Ortamda tuz yok iken 390 nm yarıçaplı partiküller (VB528) ortama tuz ilavesiyle büzülme ve ebatla kayda değer bir düşüş gözlenmektedir (Şekil 5.30). Artan elektrolit konsantrasyonuna bağlı olarak PMEMA mikrojel partiküllerinin ebatlarında düşüş görülmüştür (Şekil 5.29).

Ortama eklenen nötr elektrolit (Na_2SO_4) mikrojelin çözünürlük, çökme sıcaklığı, viskozite gibi özelliklerini değiştirir. PMEMA mikrojellerinin tuz etkisiyle ebat değişimi göstermesi; tuzun, suyun yapısını ve PMEMA mikrojellerinin sulu çözeltilerdeki çözünürlüğünü değiştirmesi ile açıklanabilir. Suyun yapısında meydana gelen değişim mikrojelin yapısındaki hidrofobik grupların hidrasyonunu etkiler. Ayrıca tuz (elektrolit) suyun yapısını ve polimer-su arasındaki etkileşimi de değiştirir.

Tuz etkisi ile meydana gelen şişme oranı ise Çizelge 5.12'de verilmiştir. Daha önce de bahsedildiği gibi, ebatlar arasında ciddi bir fark olsa dahi şişme oranlarının değeri birbirine yakın olmaktadır.



Şekil 5.29. PMEMA mikrojelinin nötr ortamda artan Na_2SO_4 konsantrasyonuna bağlı olarak hidrodinamik yarıçapında meydana gelen değişim (a) AA07 (b) VB528

Çizelge 5.12. PMEMA mikrojellerinin (AA07 ve VB528) tuz konsantrasyonuna bağlı şişme oranları (α)

Numune Kodu	$R_{\text{şişmiş}}$ (nm) 0 M Na_2SO_4	$R_{\text{büzülmüş}}$ (nm) 0,125 M Na_2SO_4	Şişme Oranı (α)
AA07	195	122	4,08
VB528	368	234	4,49

5.4.4. Mikrojellerin farklı organik çözücülerdeki ebatları

Mikrojel sistemleri çözünürlüklerinin yüksek olduğu güçlü çözücülerde şişmiş halde iken, çözünürlüklerinin az olduğu zayıf çözücülerde büzülmüş hal alırlar. PMEMA homopolimeri pek çok organik çözücüde (THF, kloroform, aseton gibi) çözünebildiğinden elde ettiğimiz mikrojellerin farklı organik çözücülerdeki ebatları belirlenmiştir.

Farklı organik çözücülerdeki ebatların incelenmesi için öncelikle *n*-hekzan içerisinde (dispersiyon polimerizasyonu yöntemiyle) elde edilen partiküller incelenmiştir. Yüksek vakum altında kurutulmuş numuneler, ölçümü alınacak organik faz içerisinde çözünmüş ve yarıçapları belirlenmiştir (Çizelge 5.13). Ancak emülsiyon polimerizasyonu ile elde edilen mikrojel örneklerinin yüksek vakum altında kurutulması aşamasından sonra *n*-hekzandaki ebatları, çapraz bağlı PMEMA homopolimerinin *n*-hekzanda çözünmemesi nedeniyle belirlenememiştir. Emülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile elde edilen numunelerin diğer organik çözücülerdeki ebatlar için, öncelikle uygun temizleme işlemi ve yüksek vakum altında kurutma işlemi yapılarak yapıdaki suyun uzaklaşması sağlanmıştır. Elde edilen toz halindeki kuru örnekler direkt olarak istenilen çözücüde çözünmüş ve ebatları belirlenmiştir. Sırasıyla *n*-hekzan, aseton, THF ve kloroform gibi organik çözücülere konan numunelerin ebat ve ebat dağılımları DLS ile belirlenmiştir.

Çizelge 5.13 dört farklı organik çözücü ortamındaki PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçaplarını ve PDI değerlerini vermektedir. İncelenen dört farklı organik çözücü ortamında en büyük yarıçaplar kloroform ortamındaki mikrojel partiküllerine aittir. Bu sayede pH-etkisi ile belli bir noktaya kadar şişme davranışı segileyen PMEMA mikrojelleri gözlenirken, organik çözücüler kullanılarak bu mikrojellerin şişme oranlarının arttırılabileceği gözlenmiştir. Çizelge 5.13'teki sonuçlara bakarak çapraz bağlı PMEMA homopolimerlerinin çözünürlüğünün en iyi olduğu ortam kloroform daha sonra ise sırasıyla THF ve asetondur. Bu sonuçlara göre, sulu ortamda sıcaklık-, pH- ve tuz konsantrasyonuna-duyarlı olan PMEMA mikrojelleri farklı organik çözücülerde de şişme-büzülme davranışı sergilemektedirler.

Farklı organik çözücüler içerisinde elde edilen bu değerler kullanılarak şişme oranları hesaplanmış ve yine Çizelge 5.13'te verilmiştir. Bu değerler hesaplanırken şişme ve büzülmenin gerçekleştiği en yüksek ve en düşük değerler kullanılmıştır. Çizelge 5.13 üç grupta değerlendirilmiş ve şişme oranlarındaki farklılıklar açıklanmaya çalışılmıştır.

Polimerizasyon sırasında koçözücü kullanımı, organik çözücülerdeki şişme oranlarında düşüşe neden olmaktadır (bakınız Çizelge 5.13, VB528, VB530, VB532). Daha önce de açıklandığı gibi polimerizasyon sırasında THF koçözücüsünün kullanımı, elde edilecek mikrojel ebadında artışa neden olmaktadır. Ebattaki artış ise partiküllerin makrojel yapısına doğru kaymasına neden olmaktadır. Yine önceki konu başlıkları altında bahsedildiği gibi makrojellerin şişme oranları mikrojellere kıyasla daha düşük olmaktadır. Yani artan partikül ebadı ile şişme oranlarında düşüş gözlenmektedir. Çizelge 5.13'deki ilk beş mikrojel numunesinin şişme oranlarının farklılığı bu nedenden dolayıdır.

İkinci gruptaki PMEMA mikrojel numuneleri (AA05, AA02, AA03) incelenecek olursa, daha büyük ebatlı mikrojelin (AA05) benzer nedenlerden dolayı daha az şişme oranına sahip olduğu görülmektedir. Ebatları nispeten yakın olan AA02 ve AA03 kodlu PMEMA mikrojellerinin (sırasıyla 60 ve 85 nm) şişme oranlarında ciddi

farklılık vardır. İki numune arasındaki bu farklılığın nedeni içerdikleri çapraz bağlayıcı oranlarıdır. AA02 kodlu PMEMA mikrojel monomere oranla %2 oranında çapraz bağlayıcı içerirken, AA03 kodlu mikrojel %1 oranında çapraz bağlayıcı içermektedir. Daha fazla çapraz bağlayıcı içeren mikrojel, daha sıkı bir polimer ağına sahiptir ve bu nedenle de yüksek oranda çapraz bağlayıcı içeren mikrojin daha az şişme oranına sahip olması beklenen bir durumdur.

Üçüncü grupta yer alan AA07 ve AA09 kodlu PMEMA mikrojellerinin, reaksiyon parametrelerinin (emülsiyon ortamının, çapraz bağlayıcı oranının, monomer miktarının) aynı, ebatlarının ise birbirine yakın olması (sulu ortamda, 232 nm ve 190 nm) beklendiği gibi şişme oranları değerlerinin de yakın olmasına neden olmuştur. Ayrıca, AA09 mikrojinin stabilizasyonunda kullanılan MeDMA-MEMA diblok kopolimerinin şişme oranı üzerinde etkili olmadığı görülmüştür.

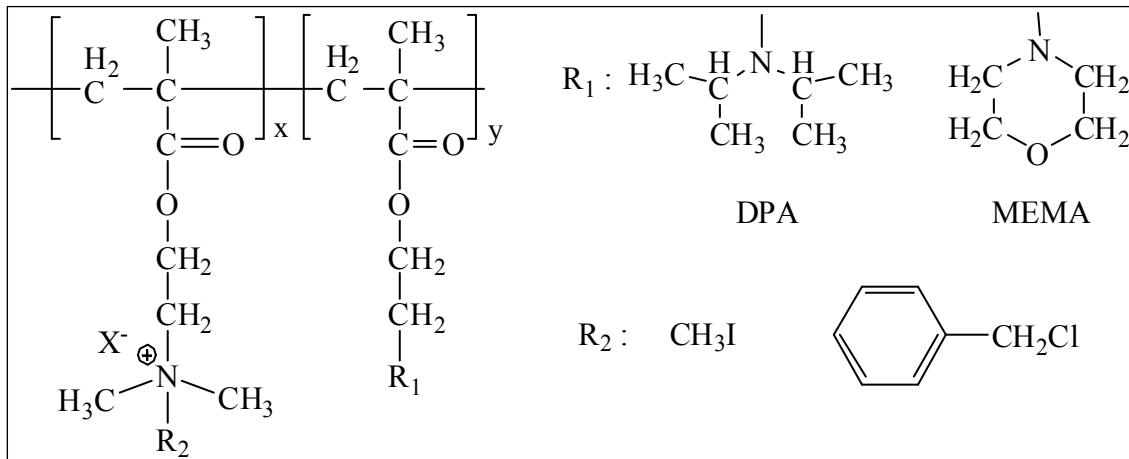
Çizelge 5.13 PMEMA mikrojellerin dört farklı organik çözücü içerisindeki hidrodinamik yarıçap değerleri ve PDI değerleri (μ_2/Γ^2)

Numune Kodu	Stabilizör Kodu	Koçözücü Oranı (%)	<i>n</i> -hekzan		Aseton		THF		Kloroform		Şişme oranı (α)
			Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	Yarıçap (nm)	PDI (μ_2/Γ^2)	
VB531	VB522	10	361	0,02	430	0,01	515	0,01	512	0,01	2,85
VB528	VB522	10	349	0,06	341	0,05	499	0,02	636	0,07	6,05
VB530	VB522	5	353	0,06	540	0,08	567	0,13	640	0,13	5,95
VB532	VB522	-	156	0,04	411	0,11	297	0,01	440	0,14	22,44
AA01	VB522	-	194	0,13	281	0,06	343	0,02	779	0,19	64,74
AA05	VB523	-	140	0,01	155	0,01	189	0,01	212	0,01	3,47
AA02	VB523	-	60	0,07	84	0,05	113	0,07	130	0,08	10,17
AA03	VB523	-	85	0,05	110	0,08	131	0,06	368	0,08	81,14
AA07	PEGMA	-	-	-	230	0,10	260	0,10	328	0,01	5,14
AA09	PEGMA – MeDMA-MEMA	-	-	-	250	0,05	312	0,04	380	0,03	4,40

5.5. PMEMA Mikrojellerinin Stabilizasyonunun Arttırılması

Çizelge 5.10 incelendiğinde bazik bölgedeki PDI değerlerinin asidik bölgedeki değerlere oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeni stabilizörün, stabilizasyondaki etkinliğinin azalması ya da tamamen kaybolmasıdır. Stabilizasyonun kaybolması ise mikrojellerin topaklanarak çökmesine neden olmaktadır. Bazik bölgedeki bu stabilizasyon sorununu çözmek için ek bir stabilizör kullanımının doğru olacağı düşünülmüştür. Mikrojeller dispersiyon polimerizasyonu ile elde edilip, organik ortamdan sulu ortama geçişi sağlandıktan sonra, stabilizasyonu arttırmak için ortama katyonik yapıdaki iki farklı diblok kopolimer eklenmiş ve tüm pH bölgelerindeki stabilizör etkinliği incelenmiştir.

Sulu ortamdaki mikrojel çözeltilerinin, stabilizasyonunu arttırmak için kullanılan ek stabilizörler: DMA bloğu quaternize edilmiş poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat-2-(*N*-morfolino)etil metakrilat], (MeDMA-MEMA) (M_n : 46100 g/mol) ve yine DMA bloğu metillenmiş poli[2-(dimetilamino)etil metakrilat-2-(diizopropilamino)etil metakrilat], (MeDMA-DPA) (M_n : 19200 g/mol) (Şekil 5.30).



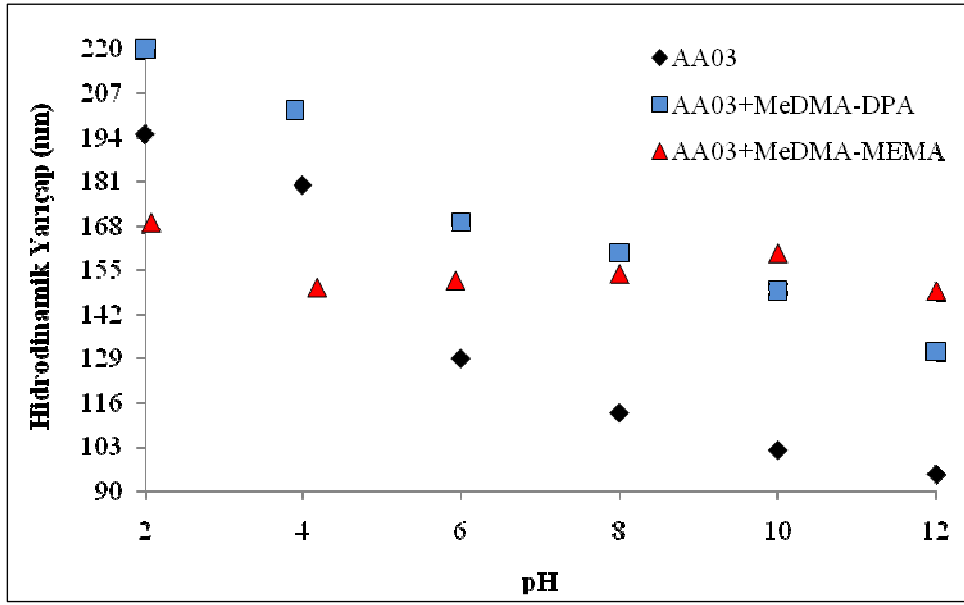
Şekil 5.30. Quaternize edilmiş MeDMA-DPA ve MeDMA-MEMA kopolimerler stabilizörleri

MeDMA-MEMA (VB137) kopolimeri sulu çözelti ortamında unimer haldeyken, ortama tuz ilavesiyle (1,0 M Na₂SO₄) MEMA çekirdekli ve quaternize-DMA kabuklu miseller oluşturur (Bütün V, Doktora tezi, 1999). Ayrıca pH 10'da 0,6 M tuz varlığında PMEMA birimlerinin çözünmez olduğu daha önce rapor edilmiştir. Mikrojel dispersiyon polimerizasyonu ile elde edilip sulu ortama geçişi sağlandıktan sonra %1'lik mikrojel çözeltisine 0,5 gr MeDMA-MEMA ve tuz konsantrasyonu 0,8 M olacak Na₂SO₄ eklenmiştir. Bu koşullarda bazik bölgede ve tuz varlığında ortamda oluşan MEMA-çekirdekli bu miseller, ortamdaki çapraz bağlı PMEMA zincirlerinin yüzeyine fiziksel olarak adsorplanarak ek bir stabilizör görevi görmüştür. Şekil 5.31'deki grafik incelendiğinde, MeDMA-MEMA kopolimeri ilave edilmeden önce ve ilave edildikten sonra elde edilen hidrodinamik yarıçap değerleri arasında ciddi fark olduğu görülmektedir.

MeDMA-DPA (VB138) polimeri ise bazik bölgede DPA-çekirdekli miseller verir (Bütün V, Doktora tezi, 1999). Bazik bölgede oluşacak bu misellerin ortamdaki mikrojel partiküllerinin yüzeyine adsorplanarak stabilizasyonu önemli ölçüde arttıracığı öngörülmüştür. Bunun için sulu ortamdaki mikrojel çözeltisine (%1'lik) MeDMA-DPA kopolimeri (0,5 gr) eklenmiş ve farklı pH'lardaki ebat ve ebat dağılımları DLS ile belirlenerek Şekil 5.31'de grafiğe geçirilmiştir. Grafik incelendiğinde özellikle pH 8'den sonra MeDMA-DPA kopolimeri içermeyen mikrojel yarıçap değerleri ile (Şekil 5.31 AA03) kopolimer içeren mikrojel yarıçap değerleri (Şekil 5.31 AA03+VB138) arasında belirgin bir fark olduğu görülmektedir. Hidrodinamik yarıçaplar arasındaki bu fark PMEMA mikrojel partiküllerinin yüzeyinde MeDMA-DPA diblok kopolimerinin varlığını göstermektedir. Bazik bölgede DPA-çekirdekli ve quaternize-DMA kabuklu miseller oluşmakta ve bu miselik yapı mikrojel yüzeyine adsorplanarak daha büyük bir hidrodinamik çapa neden olmaktadır.

MeDMA-MEMA ve MeDMA-DPA kopolimerleri misellerinin kabuk kısmındaki katyonik yük mikrojel partiküllerinin birbirine yaklaşarak topaklanmasını önlemektedir. Aynı numuneler için yapılan zeta çalışması da stabilizasyonun arttığı yönünde bilgi vermektedir (Çizelge 5.14). Benzer bir çalışma da MeDMA-DEA diblok kopolimeri ile stirenin stabilizasyonu için yapılmış ve bu diblok kopolimerlerin kalıcı

katyonik yükten dolayı yüksek pH bölgelerinde pozitif zeta potansiyeline sahip oldukları görülmüştür (Addison et al., 2008).



Şekil 5.31. Sulu mikrojel (AA03) çözeltisine eklenen MeDMA-DPA ve MeDMA-MEMA diblok kopolimerlerinin şişme-büzülmeye etkisi

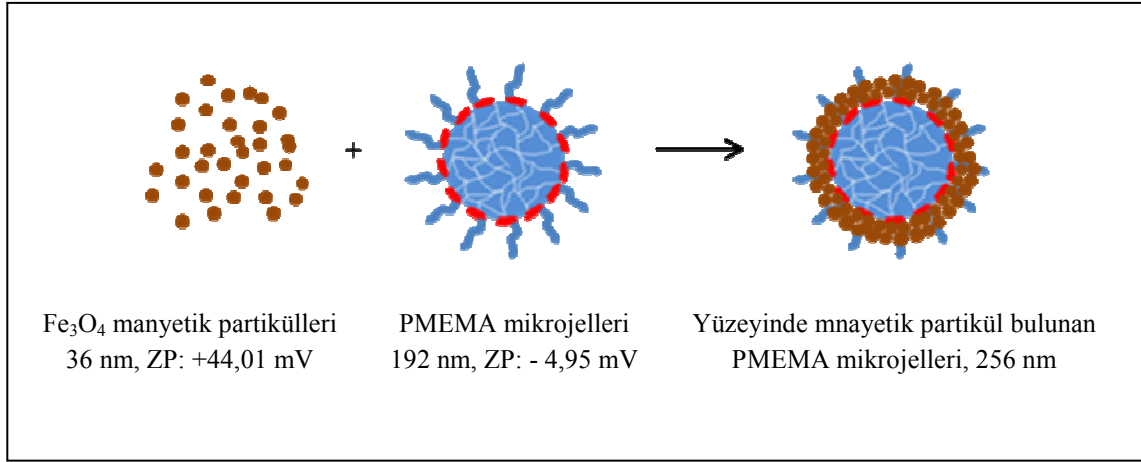
Çizelge 5.14. Çözelti ortamına iki farklı diblok kopolimer stabilizörü eklemekle ebatla meydana gelen değişimler ve farklı pH noktalarındaki zeta potansiyelleri

pH	AA03		AA03 + MeDMA-DPA		AA03 + MeDMA-MEMA (0,8 Na ₂ SO ₄)	
	Yarıçap (nm)	ζ (mV)	Yarıçap (nm)	ζ (mV)	Yarıçap (nm)	ζ (mV)
2	195	+33,30	220	+35,80	168	+38,01
4	187	+31,80	202	+31,20	150	+35,60
6	123	+12,00	169	+29,00	152	+27,50
8	113	+0,56	160	+12,00	154	+14,00
10	102	-9,75	149	+6,25	160	+5,00
12	98	-16,00	132	+2,16	149	+3,08

5.6. PMEMA Mikrojellerin Manyetik Partiküllerle Etkileşimi

Manyetik mikrojel partikülleri özellikle hedefe yönlendirilmiş ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Bu partiküller tipik olarak ya bir surfaktan ile kaplamayla ya da manyetik partiküllerin polimer içine gömülmesiyle elde edilir (Khan, 2007). Bölüm 3.1.3'de bahsedildiği gibi manyetik polimer partiküllerini elde etmenin pek çok yolu vardır. Bahsedilen bu yöntemlerde manyetik partiküllerin büyük bir kısmı, sistemin çekirdek kısmında yani mikrojinin iç kısmında yer almaktadır. Yapılan bu çalışmada ise polimerizasyon tamamlandıktan sonra ortama manyetik partikül ilave edilmiş ve mikrojellere manyetik özellik kazandırılmıştır.

Uygulama alanı olarak da sunabileceğimiz bu kısımda, PMEMA mikrojellerinin manyetik hidrofilik Fe_3O_4 partikülleri ile etkileşimleri incelenmiştir. Bunun için % 1-2'lik sulu mikrojel çözeltisine (pH 8) (Şekil 5.34 a) az miktarda (0,1 mL) hidrofilik ve asidik Fe_3O_4 manyetik partikülleri (Şekil 5.34 b) ilave edilmiş ve karışımın renginin sarı olduğu görülmüştür (Şekil 5.34 c). Manyetik partikül ilave edildikten sonra, ek bir kimyasal işlem uygulanmadan, kısa bir süre çalkalanmış ve karışımın bulunduğu cam şişeye mıknatıs yaklaştırılmıştır. Mıknatıs yaklaştırıldıktan sonra (40-45 dakika) sarı renkli olan çözeltinin berraklaştığı görülmüştür (Şekil 5.34 d). Çözeltinin berraklaşması, çözelti içindeki mikrojel ve manyetik partiküllerin mıknatısın bulunduğu tarafta toplandığını göstermektedir. Mıknatısın bulunduğu bölgede (kahverengi ile görünen bölge), yüzeyinde manyetik partiküller barındıran PMEMA mikrojellerinin bulunabileceği öngörülmektedir. Bu etkileşimi doğrulamak ve daha iyi açıklayabilmek örnekler üzerinde zeta potansiyeli ve partikül ebadı belirleme çalışması yapılmıştır. Bu etkileşimin şematik gösterimi Şekil 5.32'de verilmiştir.

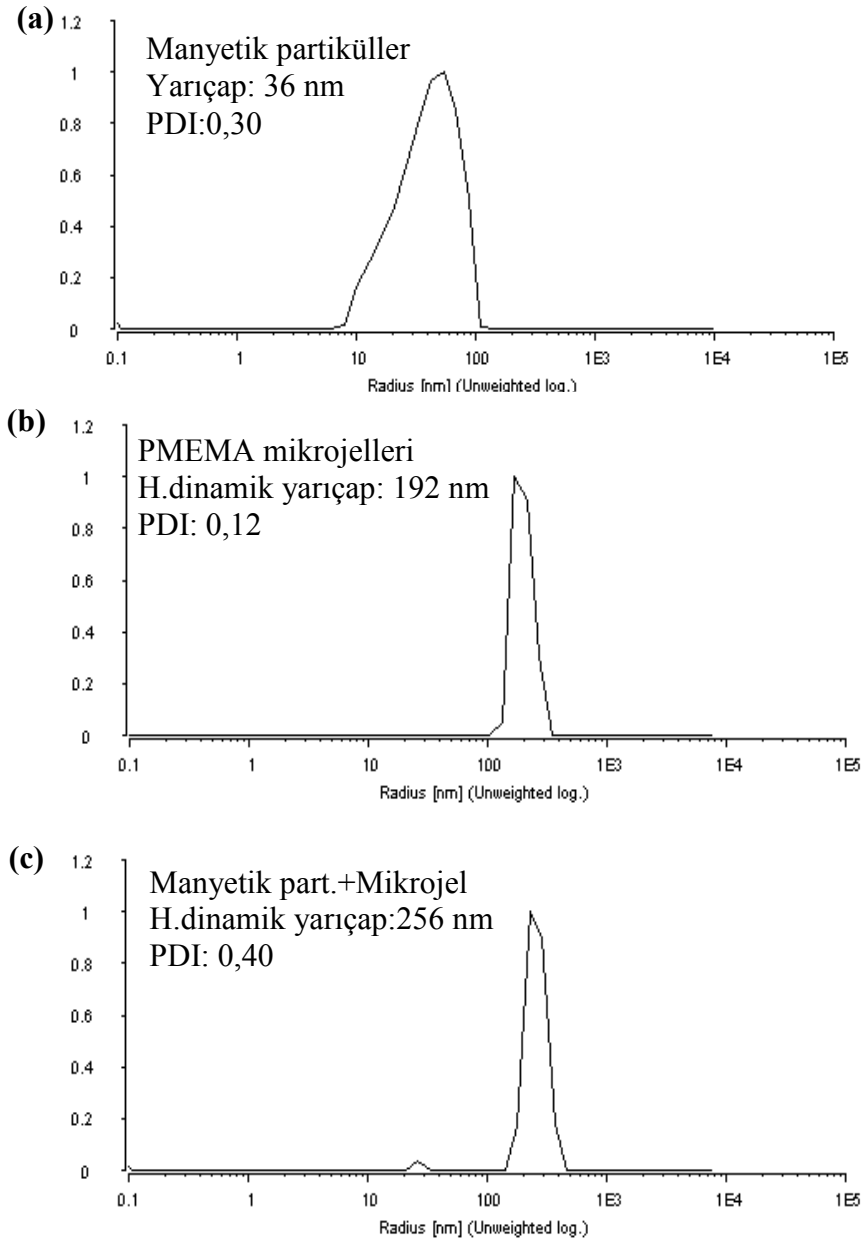


Şekil 5.32. Fe_3O_4 manyetik partiküllerinin PMEMA mikrojelleriyle etkileşiminin şematik gösterimi

Yapılan DLS çalışmaları Şekil 5.33'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre kullandığımız hidrofilik ve asidik Fe_3O_4 partiküllerinin yarıçapı 36 nm (Şekil 5.33 a), PMEMA mikrojellerinin hidrodinamik yarıçapları ise 192 nm'dir (Şekil 5.33 b). Nötr mikrojel çözeltisine manyetik partikül eklenmesinin ardından mıknatıs etrafında toplanan partiküllerin yarıçapı ise 256 nm'dir (Şekil 5.33 c). Bu sonuçlar, manyetik partiküllerin mikrojel yüzeyine tutunarak ebatla artışa neden olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu sonuçlarda Fe_3O_4 manyetik partiküllerinin yarıçapının 36 nm olduğunu göz önüne aldığımızda PMEMA mikrojellerinin yüzeyinin 2 – 3 katlı olacak şekilde manyetik partikül ile kaplandığını söyleyebiliriz. Şekil 5.33 c'de "d" ile gösterilen pik ortama eklenen ve mikrojel yüzeyine tutunmayıp, sulu ortamda askıda kalan manyetik demir partiküllerini göstermektedir.

DLS ile üzerinde çalıştığımız aynı numuneler için başka bir çalışma da zeta potansiyeli ile yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde sulu mikrojel çözeltisinin (pH 7-8 civarı) zeta potansiyeli $-4,95$ mV iken, asidik Fe_3O_4 partiküllerinin zeta potansiyelinin $+44,01$ mV olduğu görülmüştür. Bu sonuçlardan; pozitif yüklü manyetik partiküllerinin, negatif yüklü mikrojel yüzeyine tutunabileceği doğrulanmıştır. Bu çalışma ile uygulama alanındaki PMEMA mikrojellerinin ya da manyetik partiküllerin kolayca temizlenebileceği gösterilmiştir.

Şekil 5.34'deki dijital fotoğraflar; sulu mikrojel çözeltisinin (Şekil 5.34 a), manyetik partiküllerin (Şekil 5.34 b), sulu mikrojel çözeltisi ve manyetik partiküllerin karışımını içeren çözeltinin (Şekil 5.34 c) ve bu karışıma mıknatıs yaklaştırıldıktan sonra mıknatıs etrafında meydana gelen toplanmayı (Şekil 5.34 d) göstermektedir.



Şekil 5.33. PMEMA mikrojellerinin manyetik partiküllerle etkileşimi sırasında alınan DLS sonuçları (a) manyetik partiküllerin yarıçapı (b) PMEMA mikrojellerinin yarıçap (c) yüzeyinde manyetik partikül barındıran mikrojel partikülleri



Şekil 5.34. Manyetik partikül ve mikrojel etkileşiminin basamaklarını gösteren dijital fotoğraflar (a) Sulu PMEMA mikrojel çözeltisi (pH 7-8) (b) Hidrofilik asidik Fe_3O_4 manyetik partikülleri (c) Mikrojel ve manyetik partikül içeren karışım (pH 7-8) (d) Miknatis yardımıyla mikrojel ve manyetik partiküllerin toplanması

Özetle; tarafımızdan sentezlenen yeni tip diblok kopolimer stabilizörleri kullanılarak çoklu çevresel etkilere duyarlılık gösterebilen PMEMA mikrojel ve emülsiyon polimerizasyonları kullanılarak başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Literatürde henüz bu kadar çok etkiye birden duyarlılık gösterebilen homopolimerik yapıda bir mikrojel sistemi bulunmamaktadır.

Reaksiyon parametrelerinin (stabilizörün mol ağırlığı, koçözücü kullanımı, çapraz bağlayıcı oranı) değiştirilmesi ile mikrojel ebadının kontrol edilebileceği görülmüştür. Stabilizörün mol ağırlığının ve çapraz bağlayıcı oranının artışı PMEMA

mikrojellerinin ebadında düşüşe neden olurken, koçözücü (THF) kullanımını ebatta artışa neden olmaktadır.

Şişme-büzülme davranışları sırasında hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişimler DLS ile incelenmiştir. Polimerizasyonların sonlandırılmasının ardından mikrojel partiküllerinin DLS ile monodispers yapıda oldukları belirlenmiş (PDI değerleri genelde 0,1 ve 0,1'in altındadır), SEM ve TEM görüntüleri ile de partiküllerin tek düze oldukları kanıtlanmıştır. Bu sonuçlardan, kullanılan polimerizasyon yöntemlerinin başarılı bir şekilde uygulandığı sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızın önemli bir detay noktası, PMEMA mikrojellerinin geniş bir pH (2-10) ve sıcaklık (5-40 °C) aralığında monodispers olarak kalabilmesidir. PMEMA mikrojellerinin bu kararlılıklarının en önemli faktörü ise stabilizör olarak kullandığımız PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerleridir. PMEMA mikrojellerinin asidik ve bazik bölgelerdeki zeta potansiyel değerleri belirlenerek ilgili pH bölgesindeki kararlılıklar ile ilgili bilgi edinilmiştir.

Sulu ortama asit ilavesiyle şişmiş, ortama baz ilavesi ile büzülmüş hal alabilen PMEMA mikrojellerinin bu nedenle çeşitli uygulama alanları bulabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde elde ettiğimiz PMEMA mikrojellerimiz düşük sıcaklıklarda ($T < LCST$) şişmiş, yüksek sıcaklıklarda ($T > LCST$) büzülmüş hale geçmektedirler. Bu iki etkiye ilaveten ortama tuz (Na_2SO_4) ilavesi ile PMEMA mikrojellerinin ebadında meydana gelen düşüşle, mikrojellerin tuz-duyarlı oldukları görülmüştür. pH, sıcaklık ve tuz etkisiyle şişme-büzülme davranışı gösterebilen bu mikrojellerin THF, aseton ve kloroform gibi farklı organik çözücülerde de şişme büzülme davranışları gösterdikleri bulunmuştur. Bu yönüyle mikrojellerimiz yukarıda anılan üç farklı çevresel etkiye ilaveten, organik çözücülere de duyarlılık göstermektedir. Sulu nötr ortamdaki PMEMA mikrojel çözeltisine manyetik Fe_3O_4 partikülleri ilave edilince, mikrojel yüzeyinde manyetik partiküllerin toplanması sağlanmış ve bu karışımın bulunduğu cam tüpe mıknatıs yaklaştırıldığında, yüzeyi manyetik özellik kazanmış mikrojellerin mıknatıs etrafında toplandığı görülmüştür. Bulunan bu sonuçlar bize sulu ortamdaki PMEMA mikrojellerinin veya manyetik

partiküllerin, bu yöntemle mıknatıs yardımıyla ortamdan temizlenebileceğini göstermektedir. Sonuçta literatürde henüz yer almayan beş farklı çevreel etkiye birden duyarlılık gösterebilen, pH, sıcaklık, tuz, organik çözücü, manyetik alan, PMEMA mikrojellerinin eldesi ve karakterizasyonu başarıyla sonuçlandırılmıştır.

Sıcaklık-duyarlı polimerik sistemlerde, polimerin çökmeye başladığı en düşük kritik çözelti sıcaklığının (LCST) değeri, bu polimerlerin ilaç salımı, gen ve enzim taşıyıcı ajan olarak kullanımları gibi muhtemel potansiyel uygulamalarda, oldukça önemlidir. Elde ettiğimiz mikrojellerin LCST değerinin (34 °C) vücut sıcaklığına yakın bir değerde olması sözü edilen potansiyel uygulamalarda rahatlıkla kullanılabilceğini göstermektedir.

6. GENEL SONUÇLAR

1. PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerleri GTP kimyası kullanılarak başarıyla sentezlenmiştir. M_n ve M_w/M_n değerleri GPC ile, komonomer oranları ise proton NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir (Çizelge 5.1).
2. GTP ile sentezlenen PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerlerin sulu ve susuz ortamlardaki çözelti davranışları incelenmiştir. Asidik sulu çözeltilerde bu diblok kopolimerler unimer halinde iken, pH 7,5'ta ise PDPA-çekirdekli miseller elde edilmiştir.
3. Ayrıca PDPA-zengin PDPA-*b*-PMEMA diblok kopolimerleri *n*-alkanlarda MEMA-çekirdekli miseller elde edilmiştir. Sulu ve susuz ortamlardaki bu miselleşme davranışları DLS ve NMR çalışmaları ile doğrulanmıştır.
4. Çevresel etkilere duyarlı PMEMA mikroenjelleri dispersiyon ve emülsiyon polimerizasyonları ile elde edilmiştir. Bu polimerizasyonlar başarılı bir şekilde sonuçlandırılmış ve geniş bir ebat aralığında oldukça monodispers ($PDI < 0,13$) mikroenjeller elde edilmiştir.
5. Üç farklı çevresel etkiye duyarlı olan PMEMA mikroenjellerin bu duyarlılıkları dinamik ışık saçılması (DLS), UV-görünür bölge spektrofotometresi, zeta potansiyometresi kullanılarak incelenmiştir.
6. Dispersiyon polimerizasyonu sırasında kullanılan stabilizörlerin mol ağırlıklarının elde edilen partikül ebatı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Elde edilen verilere göre stabilizörün mol ağırlığı arttıkça elde edilen mikroenjellerin ebadı azalmaktadır.
7. Organik ortamda gerçekleştirilen polimerizasyonlarda koçözücü varlığının ve oranının elde edilecek PMEMA mikrojel ebadı üzerinde arttırıcı etkisi vardır.

Organik dispersiyon ortamına PMEMA'nın çözünebildiği bir koçözücü eklendiğinde (örneğin, THF) mikrojellerin ebadı artmaktadır (Çizelge 5.5).

8. Kullanılan çapraz bağlayıcının da elde edilen PMEMA mikrojelleri üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kullanılan çapraz bağlayıcı arttıkça elde edilen partikül ebadı da küçülmektedir (Çizelge 5.6).
9. Emülsiyon polimerizasyonu sırasında PEGMA'ya ilave olarak kullanılan katyonik yapılı MeDMA-MEMA diblok kopolimeri de etkili bir stabilizör görevi görmektedir.
10. Mikrojellerin TEM ve SEM görüntüleri elde edilmiş ve bu görüntülerin DLS ile elde edilen PDI değerlerini destekler nitelikte olduğu görülmüştür.
11. PMEMA mikrojellerinin pH-etkisi ile şişme-büzülme davranışı asidik bölgeden bazik bölgeye gidildikçe hidrodinamik yarıçapta meydana gelen değişimin incelenmesiyle belirlenmiştir. Mikrojeller asidik bölgede PMEMA üzerindeki morfolino gruplarının protonlanması sebebiyle şişmiş halde iken, bazik bölgede bu grupların deprotonasyonu sebebiyle büzülme göstermektedirler.
12. pH-etkisi ile meydana gelen şişme oranları hesaplanmış (Çizelge 5.9) ve artan çapraz bağlayıcı oranına bağlı olarak şişme oranının da arttığı görülmüştür.
13. Özellikle pH 2-10 arasındaki bölgede mikrojeller monodispers yapıda iken, pH 10'dan sonra stabilizörün PDPA bloğunun dehidrate olması sebebiyle monodispers yapı kaybolmakta ve mikrojeller agregat oluşturmaktadırlar.
14. pH 10'dan sonra meydana gelen çökmeyi engellemek için ek stabilizör kullanımına gidilmiştir. Bunun için katyonik yapıdaki MeDMA-MEMA ve MeDMA-DPA diblok kopolimerleri kullanılarak, pH 10'dan sonra mikrojellerin stabilizasyonunun artırılması amaçlanmıştır.

15. MeDMA-MEMA ve MeDMA-DPA diblok kopolimerleri sulu çözelti ortamına eklendiğinde özellikle bazik bölgede mikrojellerin ebadında artış meydana gelmiştir. Katyonik yapılu bu diblok kopolimerler ortamdaki mikrojellerin yüzeyine fiziksel olarak adsorplanarak bu bölgede stabilizasyonu arttırmışlardır. Elde edilen zeta potansiyeli ölçümleri de stabilizasyonun arttığı yönde bilgi vermektedir.
16. Etkili bir stabilizasyonun göstergesi olan zeta potansiyeli değerleri farklı pH noktalarındaki mikrojel numuneleri için ölçülmüştür. Elde edilen verilere göre asidik bölgelerde oldukça yüksek zeta potansiyeline sahip olan mikrojeller, bazik bölgede düşük zeta potansiyeline sahiptirler. Mikrojellerin stabilizasyonunu sağlayan PDPA zincirlerinin asidik bölgede protonlu olması yüksek zeta potansiyeline (+35,00 mV), bazik bölgede PDPA'nın deprotone olması ise düşük zeta potansiyeline (-10,60 mV) neden olmuştur.
17. Sıcaklık-duyarlı PMEMA mikrojellerinin bu duyarlılıkları, ortam sıcaklığına bağlı olarak değişen partikül ebatlarının DLS ile belirlenmesiyle incelenmiştir. PMEMA mikrojelleri artan sıcaklığa bağlı olarak dehidrate olmakta ve büzölmektedirler. Düşük sıcaklıklardan (10 °C) oldukça yüksek sıcaklıklara (40 °C) kadar monodispers olabilmektedirler.
18. Asidik, bazik ve nötral ortamlardaki PMEMA mikrojellerinin, farklı ortam sıcaklıklarındaki ebatları incelenmiştir. Buna göre, asidik ortamdaki mikrojellerde, protonlanmış gruplardan dolayı, ebatta herhangi düşüş gözlenmezken, bazik ve nötral ortamlarda beklendiği gibi düşüş gözlenmiştir.
19. Sıcaklık-duyarlı PMEMA mikrojelleri için LCST noktası UV-görünür bölge spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Elde ettiğimiz PMEMA mikrojellerinin LCST noktası 34 °C olarak bulunmuştur.

20. Sulu mikrojel çözeltisine tuz (Na_2SO_4) ilavesiyle PMEMA mikrojellerinin ebadında meydana gelen değişim incelenmiştir. PMEMA mikrojelleri, artan tuz konsantrasyonuna bağlı olarak dehidrate olmakta ve ebatta düşüş gözlenmektedir.
21. Pekçok organik çözücüde çözünebilen PMEMA mikrojellerinin farklı organik çözücülerdeki (*n*-hekzan, aseton, THF ve klorofom) ebat ve ebat dağılımları belirlenmiştir. Buna göre PMEMA mikrojelleri için en yüksek hidrodinamik yarıçap sırasıyla kloroform, THF ve asetonda elde edilmiştir. Ayrıca bu çözücülerdeki şişme oranları belirlenmiştir. Mikrojellerinin ebadı arttıkça şişme oranında düşüş gözlenmiştir.
22. Çevresel etkilere duyarlı PMEMA mikrojellerimiz ortama eklenen manyetik partiküllerle etkileşim yapabilmektedir. Bunun için yapılan DLS ve zeta potansiyeli çalışmaları da bu etkileşimi doğrulamaktadır.
23. PMEMA mikrojellerinin pH-, sıcaklık-, tuz konsantrasyonu-duyarlı olmaları, farklı organik çözücülerde şişme-büzülme davranışı göstermeleri ve manyetik partiküllerle etkileşime girebilme yetenekleri gözönüne alındığında 5 farklı çevresel etkiye birden duyarlılık gösterdiği söylenebilir. Literatürde henüz bu kadar etkiye duyarlı olabilen homopolimerik yapıda bir mikrojel örneği bulunmamaktadır. Kullandığımız stabilizörlerin de geniş bir pH ve sıcaklık aralığında yeterince stabilizasyon sağlaması da bu çalışmanın diğer bir orjinalliğini yansıtmaktadır.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Addison, T., Cayre, O.J., Biggs, S., Armes, S.P., York, D., 2008, Incorporation of Block Copolymer Micelles into Multilayer Films for Use as Nanodelivery Systems, *Langmuir*, 24, 13328-13333
- Almog, Y., Levy, M., 1980, Effect of initiator on the molecular weight distribution in dispersion polymerization of styrene, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 18, 1-11
- Almog, Y., Levy, M., 1981, Dispersion Polymerization of Styrene – Effect of Surfactant *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry*, 19, 115-126
- Amalvy, J.I., Wanless, E.J., Li, Y., Michailidou, V., Armes, S.P. and Duccini Y., 2004, Synthesis and Characterization of Novel pH-Responsive Microgels Based on Tertiary Amine Methacrylates, *Langmuir*, 20, 8992-8999
- Armes, S.P. Aldissi, M., 1990, Preparation and characterization of colloidal dispersions of polypyrrole using poly(2-vinyl pyridine)-based steric stabilizers, *Polymer*, 31, 569-574
- Armes, S. P., Mykytiuk J. and Billingham N. C., 1992, Group-transfer polymerization of benzyl methacrylate-A convenient method for synthesis of near-monodisperse poly(methacrylic acid)s, *Polymer Bulletin*, 29, 139-145
- Armes, S.P., Routh A.F., Dupin, D., 2007, Rosselgong, J. Swelling Kinetics for a pH-Induced Latex-to-Microgel Transition, *Langmuir*, 23, 4035-4041
- Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Oagata, N., Onano, T., and Sakurai, Y., 1994, Temperature-Responsive Interpenetrating polymer networks Constructed with Poly(acrylic acid) and poly(N,N'-dimethacrylamide), *Macromolecules*, 27, 947-952
- Baines, F.L.D., 1995, Phil. Thesis, Sussex University
- a-Baines, F.L., Armes, S.P., and Billingham, N.C., 1996, Synthesis and Solution Properties of Water-Soluble Hydrophilic-hydrophobic Block Copolymers, *Macromolecules*, 29, 341634-20
- b-Baines, F.L., Armes, S.P., Billingham, N.C. and Tuzar, Z., 1996, Micellization of Poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate-block-methyl methacrylate) Copolymers in Aqueous Solution, *Macromolecules*, 29, 8151-8159

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- c-Baines, F.L., Dionisio, S., Armes, S.P., and Billingham, N.C., 1996, Use of Block Copolymer Stabilizers for the Dispersion Polymerization of Styrene in Alcoholic Media, *Macromolecules*, 29, 3096-3102
- Baker, J.R., 1949, *Quarterly Journal Of Microscopical Science*, 90, 293-307
- Banez, M.V.D., Robinson, K.L., Bütün, V., and Armes, S.P., 2001, Use of oxyanion-initiated polymerization for the synthesis of amine methacrylate-based homopolymers and block copolymers, *Polymers*, 42, 29-37
- Barrett, K. E. J., 1975, *Dispersion Polymerization in Organic Media*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 322 pp
- Beadle, P.M., Rowan, L., Mykytiuk, J., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1993, Synthesis and characterization of sterically stabilized colloidal dispersions of polypyrrole using novel tailor-made water-soluble block copolymers of narrow molecular weight distribution, *Polymer*, 34, 1561-1563
- Biggs, S. and Vincent, B., 1992, Poly(styrene-b-2-vinylpyridine-1-oxide) diblock copolymers: 3. Microemulsions in water/propan-2-ol/toluene mixtures, *Colloid Polym. Sci.*, 270, 563-573
- Bogoeva-Gaceva, G. and Andonova, A., 1993, Synthesis and properties of polyelectrolytes based on dimethylaminoethyl methacrylate quaternary salt, *Polymer*, 34, 3934-3939
- Bohuslav, R., Alena, S., Horak, D., 2009, Functionalised magnetic microspheres with hydrophilic properties for molecular diagnostic applications, *Food Research International*, 42, 493-498
- Borchard, G., 2001, Chitosans for gene delivery, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 52, 145-150
- Boutris, C., Chatz, E.G. and Kiparissides, C., 1997, Characterization of the LCST behaviour of aqueous poly(N-isopropylacrylamide) solutions by thermal and cloud point techniques, *Polymer*, 38, 2567-2570
- a-Bütün, V., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 1997, Synthesis and aqueous solution properties of novel hydrophilic-hydrophilic block copolymers based on tertiary amine methacrylates, *Chem Commun.*, 671-672
- b-Bütün, V., Bennett, C.E., Vamvakaki, M., Lowe, A.B., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1997, Selective betainisation of tertiary amine methacrylate block copolymers, *J. Mater. Chem.*, 7, 1693-1695

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bütün, V., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1998, Unusual Aggregation Behavior of a Novel Tertiary Amine Methacrylate-Based Diblock Copolymer: Formation of Micelles and Reverse Micelles in Aqueous Solution, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 11818-11819
- Bütün, V., 1999, Doktora tezi, Sussex University, Brighton
- a-Bütün, V., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 2001, Synthesis and aqueous solution properties of near-monodisperse tertiary amine methacrylate homopolymers and diblock copolymers, *Polymer*, 42, 5993-6008
- b-Bütün, V., Armes, S.P. and Billingham, N.C., 2001, Selective Quaternization of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate Residues in Tertiary Amine Methacrylate Diblock Copolymers, *Macromolecules*, 34, 1148-1159
- c-Bütün, V., Armes, S.P. and Billingham, N.C., Tuzar, Z., Rankin, A., Eastoe, J. and Heenan, R.K., 2001, The Remarkable “Flip-Flop” Self-Assembly of a Diblock Copolymer in Aqueous Solution, *Macromolecules*, 34, 1503-1511
- Bütün, V., 2003, Selective betainization of 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate residues in tertiary amine methacrylate diblock copolymers and their aqueous solution properties, *Polymer*, 44, 7321-7334
- Bütün, V., Sönmez, Ş., Yarlğan, S., Taktak, F.F., Atay, A., Bütün S., 2008, Micelles and ‘reverse micelles’ with a novel water-soluble diblock copolymer *Polymer*, 49, 4057-4065
- Bronsted, H. and Kopecek, J., 1991, Hydrogels for site-specific oral drug delivery: synthesis and characterization, *Biomaterials*, 12, 584-592
- Chai, S.G., Zhang, J., Yang, T., Cheng S., 2010, Thermoresponsive microgel decorated with silica nanoparticles in shell: Biomimetic synthesis and drug release application, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 356, 32-39
- a-Canelas, D.A., Betts, D.E., DeSimone, J.M., 1996, Dispersion polymerization of styrene in supercritical carbon dioxide: Importance of effective surfactants, *Macromolecules*, 29, 2818-2821
- b- Canelas, D.A, Shaffer, K.A., Jones, T.A., 1996, Dispersion polymerizations in carbon dioxide using siloxane-based stabilizers, *Macromolecules*, 29, 2704-2706

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Caruso, F., Spasova, M., Susha, A., Giersig, M., Causo, R.A., 2001, Magnetic nanocomposite particles and Hollow Spheres Constructed by a Sequential Layering Approach, *Chemistry of Materials*, 13, 109-116
- Cawdery, R., Obey, T.M., Vincent, B.J., 1988, Colloidal Dispersions of Electrically Conducting Polypyrrole Particles in Various Media, *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, 17, 1189-1190
- Corsi, K., Chellat, F., Yahia, L., Fernandes, J.C., 2003, Mesenchymal stem cells MG63 and HEK293 transfection using chitosan-DNA nanoparticles *Biomaterials*, 24, 1255-1264
- Chilkoti, A., 2002, Targeted drug delivery by thermally responsive polymers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, 613-630
- Deng, Y., and Pelton, R.H., 1995, The Synthesis and Solution Properties of Poly(N-isopropylacrylamide-co-diallyldimethylammonium Chloride), *Macromolecules*, 28, 4617
- Deryagin, B., and Landau, L., *Acta Physicochim*, 14, 633-662
- Dicker, I.B., Cohen, G.M., Farnham, W.B., Hertler, W.R., Laganis, E.D. and Sogah, D.Y., 1990, Oxyanions catalyze GTP to give Living Polymers, *Macromolecules*, 23, 4034-4041
- Dupin, D., Fujii, S., Armes, S.P., Reeve, P., Baxter, S.M., 2006, Efficient Synthesis of Sterically Stabilized pH-Responsive Microgels of Controllable Particle Diameter by Emulsion Polymerization, *Langmuir*, 22, 3381-8837
- Eeckman, F., Moes, A.J., and Amighi, K., 2003, Surfactant induced drug delivery based on the use of thermosensitive polymers, *Journal of Controlled Release*, 88, 105-116
- Elmas, B.A., 2007, Synthesis And Characterization of Stimuli-Responsive Bioaffinity Sorbents For Isolation and Recognition of Biological Molecules, *Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi*
- Erbacher, P., Zou, S., Bettinger, T., Steffan, A.M., Remy, J.S., 1998, Chitosan-based vector/DNA complexes for gene delivery: biophysical characteristics and transfection ability, *Pharm. Res.*, 15, 1332-1339
- Filali, M., Meier, M.A.R., Schubert, U.S., Gohy, J.F., Star-Block Copolymers as Templates for the Preparation of Stable Gold Nanoparticles *Langmuir*, 2005, 21, 7995-8000

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Frechet, J.M., Murthy, N., Xu, M.C., Schuck, S., Kunisawa, J., Shastri, N., A macromolecular delivery vehicle for protein-based vaccines: Acid-degradable protein-loaded microgels, National Academy of Sciences, 2003, 100, 4995-5000
- Fujimoto, K., Matsuoka, H., and Kawaguchi, H., Monodisperse microspheres exhibiting discontinuous response to temperature change, Polym. Gels Netw., 1998, 6, 319-332
- Funke, W., Okay, O. and Joos-Müller, B., Microgels- intramolecularly crosslinked macro-molecules with a globular structure, 1998, Advances in Polymer Science, 136, 139-234.
- Gabaston, I.L., Jackson, R.A., and Armes, S.P., Living free-radical dispersion polymerization of styrene, Macromolecules, 1998, 31, 2883-2888
- Georges, M.K., Veregin, N., Kazmaier P.M., and Hamer, G.K., Narrow molecular-weight resins by a free radical polymerization process, Macromolecules, 1993, 26, 2987-2988
- Gohy, J., Lohmeijer, B.G.G., Varshney, S.K., Decamps, B., Leroy, E., Boileau, S. Stimuli-responsive aqueous micelles from an ABC metallo –supramolecular triblock copolymer, Macromolecules, 2002, 35, 9748-9755
- Grubisic-Gallot, Z. and Gallot, Y., Study of polystyrene-block-poly(methyl methacrylate) micelles by size exclusion chromatography/low-angle laser light scattering, Macromol. Chem. Phys., 1994, 195, 781-791
- Hertler, W.R., Patrickios, C. Albott N. L. and Hatton, T. A. Diblock, ABC triblock and random methacrylic polyampholytes-Synthesis by group-transfer polymerization and solution behavior, Macromolecules, 1994, 27, 930-937
- Heskins, M., Guillet, J.E., Properties of poly(*N*-isopropyl acrylamide), J. Macromol. Sci. Chem. 1968, 2, 1441-1455.
- Hinrichs, W.L., Schuurmans-Nieuwenbroek, N.M.E., Wetering, van de, Hennink, W.E., Thermosensitive polymers as carriers for DNA delivery, J. Control Release, 1999, 60, 249-259
- Hoogeven, N.G., Cohen, S.M.A. and Fleer, G.J., Adsorption of charged block copolymers with two adsorbing blocks, Faraday Discuss, 1994, 98, 161-172

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Hoffman, A.S., Bioconjugates of intelligent polymers and recognition proteins for use in diagnostics and affinity separations, *Clinical Chemistry*, 2000, 46, 1478-1486
- Horak, D., Semenyuk, N., Lednicky, F. Effect of the reaction parameters on the particle size in the dispersion polymerization of 2-hydroxyethyl acrylate and glycidyl methacrylate in the presence of a ferrofluid, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, 2003, 41, 1848.
- Hölderle, M., Baumert, M., and Mülhaupt, R., Comparison of controlled radical styrene polymerizations in bulk and nonaqueous dispersion, *Macromolecules*, 1997, 30, 3420-3422
- Hoshino, F., Fugimoto, T., Kawaguchi, H., Ohtsuka, Y., *N*-substituted Acrylamide Styrene Copolymer Lattices 2. Polymerization Behavior and Thermosensitive Stability of Lattices, *Polyme Journal*, 1987, 19, 241-247.
- Hruska, Z., Piton, M., Yekta, A., Duhamel, J., Winnik, M.A., Riess, G. and Croucher, M.D., Exit and Reentry Kinetics of Bromoacetone in Aqueous Polystyrene Poly(ethylene oxide) Block Copolymer, *Macromolecules*, 1993, 26, 1825-1828
- Ishii, T., Okahata, Y., Sato, T., Mechanism of cell transection with plasmid/chitosan complexes, *Biophys Acta* 2001, 1514, 51-64
- Jang, J., Ha, H., Fabrication of hollow polystyrene Nanospheres in Microemulsion Polymerization using Triblock Copolymers, *Langmuir*, 2002, 18, 5613-5618
- Jeon, H., Dixit, P.S., Yim, H., Interfacial structure and properties in polystyrene/epoxy bilayer films, *Journal of Polymer Science part-B Polymer Physics* 40, 2653-2660, 2002
- Jones, C.D., Lyon L.A. Synthesis and Characterization of Multiresponsive Core-Shell Microgels, *Macromolecules*, 2000, 33, 8301-8306.
- Kabanov, V.A., *Polym.Sci.*, Physicochemical Basis and The Prospects of Using Soluble Interpolyelectrolyte Complexes, 1994, 36, 183-197
- Kataoka, K., Conference, 2004, 4-5
- Kawaguchi, S., and Ito, K.. Dispersion polymerization, *Advances in Polymer Science*, 2005, 175, 299-328

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kawaguchi M., Tohyama M., Takahashi A., Ellipsometric Study of Polymer Monolayers spread at the air water interface 2. Adsorbed amount of polymers, *Langmuir*, 4, 411-413
- Khougaz, K., Zhong, X.F. and Eisenberg, A. Aggregation and Critical Micelle Concentrations of Polystyrene-b-poly(sodium acrylate) and Polystyrene-b-poly(acrylic acid) micelles in organic media, *Macromolecules*, 1996, 29, 3937-3949
- Kim, J., Jeong, S.Y., Kim, K.U., Ahn, Y.H., and Quirk, R.P., Anionic Dispersion Polymerization 1996, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, .Control of particle-size, 1996, 34, 3277-3288
- Kiminta, D.M.O. and Luckham, P.F. The rheology of deformable and thermoresponsive microgel particles, *Polymer*, 1995, 36, 4827-4831
- Kobayashi, S., Uyama, H., Yamamoto, I., and Matsumoto, Y. Preparation of monodispersed poly(methyl methacrylate) particle in the size of micron range, *Polymer Journal*, 1990, 22, 759-761
- Kondo, A., Kamura H., Higashitani K. Development and application of thermo-sensitive magnetic immunomicrospheres for antibody purification, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1994, 41, 99-105
- Kopecek, J., Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 20, 1-16
- Kuckling, D., Adler, H.J., Ling, L., Habicher, W.D., Arndt, K.F. Temperature sensitive polymers based on 2-(dimethyl maleimido)-N-ethyl acrylamide: Copolymers with N-isopropylacrylamide, *Polymer Bulletin*, 2000, 44, 269-276
- Kuckling, D., Vo, C.D. and Wohlrab, S.E. Preparation of nanogels with temperature-responsive core and pH-responsive arms by photo-cross-linking, *Langmuir*, 1992, 18, 4263-4269
- Kujava, P., Goh, C.C.E., Calvet, D., and Winnik, F.M., Do Fluorocarbon, Hydrocarbon, and Polycyclic Aromatic Groups Intermingle Solution Properties of Pyrene-Labeled Bis(fluorocarbon/hydrocarbon)-Modified Poly(N-isopropylacrylamide), *macromolecules*, 2001, 34, 6387-6395
- Qui Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 53, 321-339

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Laat, A.W.M. and Derks, W.P.T., Colloidal stabilization of BaTiO₃ with poly(vinyl alcohol) in water, *Colloids Surf. A: Physiochem. Eng. Aspects*, 1993, 71, 147-153
- Lacroix-Desmazes, P. and Guillot, J., Dispersion polymerization of styrene in ethanol-water media: Monomer partitioning behavior and locus of polymerization, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 1998, 36, 325-335
- Lee, A.S., Gast, A.P., Bütün, V. and Armes, S.P., Characterizing the structure of pH dependent polyelectrolyte block copolymer micelles, *Macromolecules*, 1999, 32, 4302-4310
- Lee Y., Rho J., Jung B., Preparation of Magnetic Ion-Exchange Resins by the Suspension Polymerization of Styrene with Magnetite, *J. Appl. Polym. Sci.* 89 (2003) 2058-2067
- Lee H, Lee JM, Shim SE, Lee BH, Choe S. Synthesis of carboxylic acid functionalized nanoparticles by reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) miniemulsion polymerization of styrene. *Polymer* 2005;46:3661–8.
- Loxley, A. and Vincent, B. Equilibrium and kinetic aspects of the pH-dependent swelling of poly(2-vinylpyridine-co-styrene) microgels, *Colloid Polym. Sci.*, 1997, 275, 1108-1114
- Liusheng Zha, Jianhua Hu, Changchun Wang, Shoukuan Fu, Meifang Luo, *Colloid Polym Sci* (2002) 280, 1116-1121 The effect of electrolyte on the colloidal properties of poly(N-isopropylacrylamide-co-dimethylaminomethylmethacrylate) microgel latexes
- Liu, Y.Y., Fan, X.D., Kang, T., Sun, L., A cyclodextrin microgel for controlled release driven by inclusion effects, *Macromol. Rapid. Comm.*, 2004, 25, 1912-1916
- Ma, Z., Lacroix-Desmazes P. Dispersion polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate stabilized by a hydrophilic/CO₂-philic poly(ethylene oxide)-b-poly(1,1,2,2-tetrahydroperfluorodecyl acrylate) (PEO-b-PFDA) diblock copolymer in supercritical carbon dioxide. *Polymer* 2004;45:6789–97.
- Ma, G.H. and Fukutomi, T. Preparation and Chemical fixation of poly(4-vinylpyridine) microgel Film with Ordered Structured, *Macromolecules*, 1992, 25, 1870-1875
- Ma, G. H., Fukutomi, T. and Nozaki, S., The Modification of Porous Chromato-Gel Surface for liquid Chromatography by Poly(4-vinylpyridine) Microgels, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1993, 47, 1243-1253

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Mark H. F., N. M. Bikales, L. G. Overberger and G. Menges, in Encyclopedia of Polymer Science and Engineering (2nd edn.), Wiley-Interscience, 380, 1989
- Matyjaszewski, K., Zhang, X., Xia, J.H., Controlled/"living" radical polymerization of 2-di(methylamino)ethyl methacrylate, *Macromolecules*, 1998, 31, 5167-5169
- Mcphee, W., Tam, K.C., Pelton, R., Poly(*N*-isopropylacrylamide) latices prepared with sodium dodecyl sulfate, *J Colloid Interface Sci.*, 1993, 156, 24-30
- Meuiner, F., Ellassaria, A., and Pichot, C., Preparation and Characterization of cationic poly(*N*-isopropylacrylamide) copolymer latexes, *Polym. Adv. Technol.*, 1995, 6, 489-496
- Meuiner, F., Poly(NIPA) hydrogel particles preparation, PhD dissertation, Lyon University, 1996
- Megens, M., Prins, M., Magnetic biochips: a new option for sentivice diagnostics, *J., Magn. Magn. Mater.*, 2005, 293, 702-708
- Miyamoto, M., Sawamoto, M. and Higashimura, T., Living polymerization of isobutyl vinyl ether with hydrogen iodide/iodine initiating system, *Macromolecules*, 1984, 17, 265-268
- Moffitt, M. and Eisenberg, A., Size Control of Nanoparticles in Semiconductor-Polymer Composites 1.Control via Multiplet Aggregation numbers in Styrene-Based random İonomer, *Chemistry of Materials*, 1995, 7, 1178-1184
- Mornet, S., Vasseur, S., Grasset, F., Duguet, E., magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy, *J. Mater. Chem.* 2004, 14, 2161-2175
- Morton M., Anionic Polymerisation: Principles and Practice, Academic Press, 1983
- Murray K.S., A Physical And Spectroscopic Study Of Polypyrrole Films Containing Tetrasulfonated Metallophthalocyanine and Transition-Metal Edta Chelates, 69, 363-364, 1995
- Nakamura S. Matsumoto A., radical polymerization of methyl methacrylate in the presence of magnesium bromide as the lewis acid, *journal of applied polymer science*, 74, 290-296, 1999
- Nayak, S., Lyon L.A. photoinduced Phase Transition in Poly(*N*-isopropylacrylamide) Microgels, *Chem. Mater.* 2004, 16, 2623-2627

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Nayak, S., Lee, H., Chmielewski, J., Lyon, L.A. Folate-Mediated Cell Targeting and Cytotoxicity Using Thermoresponsive Microgels, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 10258-10259
- Neuberger T, Schöpf, B., Hofmann, H., Hofmann, M., Rechenberg, B., Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system, *J. Magn. Magn. Mater.* 2005, 293, 483-496
- Nguyen, D., Williams, C.E. and Eisenberg, A., Block Ionomer Micelles in Solution. 1. Characterization of Ionic Cores by Small-Angle X-ray Scattering, *Macromolecules*, 1994, 27, 5090-5093
- Noel, C. and Monnerie, L. Ultraviolet spectrophotometric and viscometric study of transitions of poly(2-vinylpyridine), poly(4-vinylpyridine), poly(2-methyl-5-vinylpyridine), and poly(2-methyl-6-vinylpyridine) in solution, *J. Chim. Phys. Phys. -Chim. Biol.*, 1968, 65, 2089
- Ober C. K. Lok K P., Hair M.L., monodispersed, Micron-sized polymer particles-preparation and physicochemical properties, Abstract of papers of the American Chemical Society, 1985, 189, 104-110
- Okano, T., 1993, In responsive gels: Volume Transitions, Vol.2, Springer-Verlag, 180
- Ostrander, J.W., Maedov A.A., and Kotov, N.A., Two Modes of Linear Layer-by-Layer Growth of Nanoparticles-Polyelectrolyte Multilayers and Different Interactions in the Layer-by-Layer Deposition, *Journal of the American Chemical Society*, 2001, 123, 1101-1110
- Otsu, T. and Yoshida, M., Role of initiator-transfer agent-terminator (iniferter) in radical polymerizations: Polymer design by organic disulfides as iniferters, *Makromolekular Chemistry., Rapid Community*, 1982, 3, 127-132
- Pacovska, M., Prochazka, K., Tuzar, Z. and Munk, P., Formation of block copolymer micelles: a sedimentation study, 1993, *Polymer*, 34, 4585-4588
- Paine, A.J., Luymes, W., McNulty, J. Dispersion polymerization of styrene in polar solvents. 6. Influence of Reaction parameters on particle size and molecular weight in poly(N-vinylpyrrolidone)-Stabilized Reactions, *Macromolecules*, 1990, 23, 3104-3109
- Palioura, D., Armes, S.P., Anastasiadis, S.H., Vamvakaki, M., Metal Nanocrystals Incorporated Within pH-Responsive Microgel Particles, *Langmuir*, 2007, 23, 571-5768

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Panayitou M., Pohner C., Vandevyver C., Synthesis and characterisation of thermo-responsive poly(N,N'-diethylacrylamide) microgels, *Reactive and Functional polymers*, 2007, 67, 807-819
- Panayiotou, M., Synthesis and Characterization of Thermoresponsive Polymers, Hydrogels and Microgels, based on Poly(N-Substituted acrylamides), Doctorate Thesis, 2005
- Patrickios, C.S., Simmons M.R., Yamasaki E.N., Cationic homopolymer model networks and star polymers: Synthesis by group transfer polymerization and characterization of the aqueous degree of swelling, *Polymer*, 2000, 41, 8523-8529
- Pelton, R.H. and Chibante, P., Preparation of aqueous lattices with n-isopropylacrylamide, *Colloids Surf.*, 1986, 20, 247-256
- Pelton, R.H. Polystyrene and polystyrene-butadiene latexes stabilized by poly(N-isopropylacrylamide), *Journal of Polymer Science Part A-Polym. Chemistry*, 1988, 26, 9-18
- Pelton, R., Temperature-sensitive aqueous microgels, *Advances in Colloid and Interface Science*, 2000, 85, 1-33
- Philippova, O.E., Hourdet, D., Audebert, R. and Khokhlov A.R., 1997, pH-responsive Gels of Hydrophobically Modified Poly(acrylic acid), *Macromolecules*, 30, 8278
- Pich, A. Lu, Y., Adler, P.H.J., Schmidt, T., Arndt, K.F., 2002, Dispersion Polymerization of pyrrole in the presence of poly(vinyl methyl ether) microgels, *Polymer*, 43, 5723-5729
- Pinkrah, V.T., Snowden, M.J., Mitchell, J.C., Seidel, J., Chowdhry, B.Z. and Fern, G.R., 2003, Physicochemical Properties of Poly(N-isopropylacrylamide-co-4-vinylpyridine) Cationic Colloidal Microgels, *Langmuir*, 19, 585-590
- Ramanujak, R.V., Chong, W.T., 2004, The synthesis and characterization of Polymer coated iron oxide microspheres, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 15, 901-908
- Ravaine, V., Catargi, B., Ancla, C., and Lapeyre, V., 2008, Development of Fe₃O₄-poly(l-lactide) magnetic microparticles in supercritical CO₂, *Journal of Colloid and Interface Science*, 327, 316-323
- Rodriguez, B.E., Wolfe, M.S., and Fryd, M., 1994, Nonuniform Swelling of Alkali Swellable Microgels, *Macromolecules*, 27, 6642-6647

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Sauer, M., Streich, D., Meier, W., 2001, pH-Sensitive Nanocontainers, *Advanced Mater.*, 13, 1649-1651
- Saunders, B.R., and Vincent, B., 1999, Microgel particles as model colloids: theory, properties and applications, *Advances in Colloid and Interface Science*, 80, 1-25
- Saunders, B.R., Crowther, H.M., and Vincent, B., 1997, Poly[(methyl methacrylate)-co-(methacrylic acid)] Microgel Particles: Swelling Control using pH, Cononsolvency, and Osmotic Deswelling, *Macromolecules*, 30, 482-487
- Schild, H.G., 1992, Poly(N-isopropylacrylamide):experiment, theory and application, *Progress in Polymer Science.*, 17, 163-249
- Shan, J.S., and Matyjaszewski K., 1995, Controlled/"living" radical polymerization. Atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 5614-5615
- Snowden, M.J. and Vincent, B., 1992, The temperature-controlled flocculation of crosslinked latex particles, *Journal of the Chemical Society-Chemical*, 16, 1103-1105
- Sogah, D.Y., Dicker I.B., Cohen, G.M., Farnham W.B., Hertler W.R. Iaganis E.D., 1987, Oxyanion Catalysis of Group Transfer Polymerization, *ACS Polym. Prepr.*, 28, 106
- Song J-S, Tronc F, Winnik M.A., 2004, Two-stage dispersion polymerization toward monodisperse, controlled micrometer- sized copolymer particles. *J Am Chem Soc.*, 126:6562-6563
- Staudinger, H., Husemann, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1932, 68, 1618-1634
- Stejkal, J., Hlavata, D., Sikora, A., Konak, C., Plestil, J. And kratochvil, P., 1992, Equilibrium and non-equilibrium copolymer micelles: polystyrene-*block*-poly(ethylene-*co*-propylene) in decane and in diisopropylether, *Polymer*, 33, 3675
- Stuart, M.A., Huck W.T.S., Genzer J., 2010, Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials, *Nature Materials*, 9, 101-113
- Susoliak, O., Barton, H., 1985, Dispersion polymerization of methyl-methacrylate in heptane, *Chemical papers*, 39, 379-390

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Takahashi K., Shiceo M., Hiroshi U. and Shiro K., Preparation of micron-size monodisperse Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) particles by dispersion polymerization, *Journal of Polymer Science: part a polymer chemistry*. Vol. 34. 175-182 (1996)
- Tam, K. C., Wu, X. Y. and Pelton, R. H. J., 1993, *Polym. Sci., Polym. Chem.*, 31, 963-969
- Tanaka, T., Dynamics of critical concentration fluctuations in gels, *Physical Review A*, 1978, 17
- Tonge, S.R. and Tighe, B. J., 2001, *Advanced Drug Delivery Review.*, 53, 109-122
- Torres-Lugo M., Peppas N.A., 1999, *Macromolecules*, 32, 6646-6651
- Tseng, C. M., Lu, Y.Y. , El-Aasser, M.S., and Vanderhoff, J.W., 1986, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 24, 2995-3007
- Ugelstad, J., T. Ellingsen, A. Berge, et al., *PCT Int. Appl.*, WO Patent 8,303,920, 1983.
- Wang, D., Dimonie, L. V., Sudol, E. D., and El-Aasser, M. S., 2002, *Journal of Applied Polymer Science*, 84, 2692- 2709
- Wang Q., Zhao Y. B., Yang Y. J., Xu H. B. And Yang X. L., 2007, *Colloid and Polymer Science*, 285, 515-521
- Webster, O. W., U. S. Patent, 4,417,034,1984.
- Webster, O.W., 1993, *Macromol. Chem. Macromol. Symp.*, 70, 75
- Webster O. W., Hertler, W. R., Sogah, D. Y., Farnham, W. B. and RajanBabu, T. V., 1983, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5706
- Wilhelm, M., Zhao, C.L., Wang, Y., Xu, R., Winnik, M.A., Mura, J.L., Riess, G. and Croucher, M.D., 1991, *Macromolecules*, 24, 1033-1040
- Winnik, M.A., Lukas, R., Chen, W.F., Furlong, P., and Croucher, M.D., 1987, *Macromol. Chem. Macromol. Symp.*, 10, 483-501
- Winzor, C. L., Mrazek Z., Winnik M.A., Stabilization of Dispersion Polymerization by Poly(Styrene-b-Ethylene Oxide) Copolymers, *European Polymer Journal*, 194, 30, 121-128

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Woods, H.M, Nouvel C, Licence P, Irvine DJ, Howdle S.M., 2005, Dispersion polymerization of methyl methacrylate insupercritical carbon dioxide: an investigation into StabilizerAnchor Group. *Macromolecules*,38:3271–82.
- Wu, X., Pelton, R.H., Hamielec, A. E., Woods, D. R. and McPhee, W. 1994, *Colloid and Polym. Sci.*, 272, 467
- a-Xu, R., Hu, Y., Winnik, M.A., Riess, G. and Croucher, M.D., 1991, *J. Chromatography*, 547, 434-438
- b-Xu, R., Hu, Y., Winnik, M.A., Riess, G. and Croucher, M.D., 1991, *Macromolecules*, 24, 87.
- Vamvakaki, M., 1998, D. Phil. Thesis, University of Sussex, Brighton, UK.
- Vamvakaki, M., Billingham, N.C. and Armes, S.P., 1999, *Macromolecules*, 32, 2088-2090
- Verwey, E.J.W. and Overbeek, J.T.G., 1955, Theory of the stability of lyophobic colloids, , *J. Colloid Sci.*, 10, 224
- Vincent, B., Neyret, S., 1997, The properties of polyampholyte microgel particles prepared by microemulsion polymerization, *Polymer*, 38, 6129-6134
- Vinogradov, S.V., 2006, Colloidal Microgels in Drug Delivery Applications, *Current Pharmaceutical Design*, 12, 4703-4712
- Vihola, H., Laukkanen, A., Valtola, L., Tenhu, H., Hirvonen, J., 2005, Cytotoxicity of thermosensitive polymers poly(N-isopropylacrylamide), poly(N-vinylcaprolactam) and amphiphilicaly modified poly(N-vinylcaprolactam), *Biomaterials*, 26, 3055-3064
- Yang, X., Huang, W., Bai, F.; Huang, B., 2007, Synthesis of monodisperse poly(methacrylic acid) microspheres by distillation-precipitation polymerization, *European Polymer Journal*, 43, 3923-3932
- Yang, C., Liu, H., Guan, Y., Xing, J., Liu, J., Shan, G., 2005, Preparation of magnetic poly(methylmethacrylate-divinylbenzene-glycidylmethacrylate) microspheres by spraying suspension polymerization and their us efor protein adsorption, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293, 187-192

7. KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Yi, Y. D., Oh, K.S., and Bae, Y.C., 1997, Phase transition of submicron sized N-alkylacrylamide-derivative copolymer particles: applicability of photon correlation spectroscopy, *Polymer*, 38, 3471-3476
- Yin, J., Dupin D., Li, J., Armes, S.P., and Liu, S., 2008, pH-Induced Deswelling Kinetics of Sterically Stabilized Poly(2-vinylpyridine) Microgels Probed by Stopped-Flow Light Scattering, *Langmuir*, 24, 9334-9340
- Youk, J.H., Park, M.K., Locklin J., Advincula, R., Yang, J. and Mays, J., 2002, Preparation of Aggregation Stable Gold Nanoparticles Using Star-Block Copolymer, *Langmuir*, American Chemical Society, 18, 2455-2458
- Zhang, J.G., Xu, S., and Kumacheva E., 2005, Photogeneration of Fluorescent Silver Nanocluster in Polymer Microgels, *Advanced Materials*, 17, 2336-2340
- Zhang, Q.S., Zha, L.S., Ma, J.H., Liang, B.R., 2007, Synthesis and characterization of novel, temperature-sensitive microgels based on N-isopropylacrylamide and tert-butyl acrylate, *Journal of Applied Polymer Science*, 103, 2962-2967
- Zrinyi, M., 2000, Intelligent polymer gels controlled by magnetic fields, *Colloid Polym Sci.*, 278, 98-103