



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VİNİL PROPİYONAT İÇEREN YENİ TÜR CO- VE TER- POLİMERLERİN SENTEZİ, MODİFİKASYONU VE KARAKTERİZASYONU

Şerife ÇELİK

YÜKSEK LİSANS

KİMYA Anabilim Dalı

Ağustos-2019

KONYA

Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

VİNİL PROPİYONAT İÇEREN YENİ TÜR CO- VE TER- POLİMERLERİN SENTEZİ, MODİFİKASYONU VE KARAKTERİZASYONU

Şerife ÇELİK

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
KİMYA Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ahmet OKUDAN

2019,91 Sayfa

Jüri
Doç.Dr. Ahmet OKUDAN
Doç.Dr. Hüseyin DEVECİ
Doç.Dr. Mustafa ÖZMEN

Çalışmada, Vinil Propiyonat içeren kopolimer ve terpolimerler sentezlendi ve elde edilen polimerlerin titrimetrik yöntemle Kohezif Enerji Yoğunluğu(KEY) değeri hesaplandı ve volumetrik olarak asit sayıları, Ubbelohde viskozimetresi ile limit viskozite katsayıları tayin edildi. Sentezlenen polimerin FT-IR spektroskopi ve ^{1}H-NMR spektroskopi ile yapıları karakterize edildi, polimer bileşimindeki % MA miktarları hesaplandı ve FT-IR yardımıyla spektroskopik olarak hesaplanan % MA miktarlarıyla kıyaslandı.

Sentezlenmiş olan kopolimer ve terpolimerler; poli(etilen glikol) (PEG) ve Asetil Salisilik Asit (ASA) ile modifiye edildi. Kontrollü salım için, Asetil Salisilik Asit ile modifiye polimerlerin pH:2; pH:4,5; pH:7,4 ve pH:9'daki 100, 200 ppm'lik çözeltileri hazırlanarak florimetrik yöntem ile absorbansları ölçüldü, daha sonra polimer çözeltisi içinde bulunan Asetil Salisilik Asit konsantrasyonu hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: Kopolimer, Kontrollü Salım, Vinil Propiyonat, Maleik Anhidrit, Asetil Salisilik Asit

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS, MODIFICATIONS AND CHARACTERIZATION OF NEW-TYPE CO- AND TER- POLYMERS CONTAINING VINYL PROPIONATE

Serife CELIK

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet OKUDAN

2019, 91Pages

Jury
Assoc. Prof. Dr. Ahmet OKUDAN
Assoc. Prof. Dr. Hüseyin DEVECİ
Assoc. Prof. Dr. Mustafa ÖZMEN

In this study, copolymers and terpolymers containing vinyl propionate were synthesized and the cohesive energy density (KEY) value of the polymers obtained was calculated by using titrimetric method and volumetric acid numbers, Ubbelohde viscometer and limit viscosity coefficients were determined. The structures of the synthesized polymer were characterized by FT-IR spectroscopy and ^{1}H-NMR spectroscopy, the amount of MA % in the polymer composition was calculated and compared with the amount of MA % calculated by FT-IR spectroscopy.

Synthesized copolymers and terpolymers were modified; with poly (ethylene glycol) (PEG) and acetyl salicylic acid (ASA). For controlled release, the polymers modified with acetyl salicylic acid at pH: 2; pH: 4.5; pH: 7.4 and pH: 9, 100 and 200 ppm solutions were prepared by measuring the absorbance by fluorimetric method, then the concentration of acetyl salicylic acid in the polymer solution was calculated.

Keywords: Copolymer, Controlled Release, Vinyl Propionate, Maleic Anhydride, Acetyl Salicylic Acid

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Ahmet OKUDAN yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur.

Yüksek Lisans çalışmamın konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve araştırılmasında her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, saygı değer hocam Doç.Dr. Ahmet OKUDAN'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın çeşitli aşamalarında bana yardımcı olan Fatma Zehra DİKİCİ, Makbule Bilge SAĞKAN, Mehmet OĞUZ, Sümeyra SAĞICI, Tuğba SARI, Şeyda BAYRAKTAR ve Buse ÇOPUR' a teşekkür ederim.

Başladığım bu yolda ve hayatımın her aşamasında sevgi, güven ve destekleri ile maddi ve manevi her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen canım anneme, babama, eşime ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız…

Şerife ÇELİK
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**

ABSTRACT ..... **ii**

ÖNSÖZ ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Polimerizasyon 2
1.1.1. Kondenzasyon(Kademeli) Polimerleşmesi 2
1.1.2. Katılma(Zincir) Polimerleşmesi 3
1.2. Kopolimerizasyon 6
1.3. Kontrollü Salım Sistemleri 6

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **10**

2.1. Vinil Propiyonat (VPR) 10
2.2. Maleik Anhidrit (MA) 11
2.3. N-İzopropil Akrilamit (NIPA) 15
2.4. Poli Etilen Glikol (PEG) 17
2.5. Asetil Salisilik Asit (ASA) 18

3. MATERYAL VE YÖNTEM **20**

3.1. Kullanılan Kimyasallar 20
3.2. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Aletler 21
3.3. Kopolimerin Sentezi 21
3.3.1. VPR-ko-MA polimerin sentezi 21
3.4. Terpolimerin Sentezi 22
3.4.1. VPR-MA-NIPA terpolimerinin sentezi 22
3.5. Kopolimer ve Terpolimerlerin PEG_{1000} ve PEG_{4000} ile Modifikasyonu 22
3.6. Kopolimer ve Terpolimer ASA Modifikasyonu 23
3.7. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu 23
3.8. ASA ile Modifiye Edilen Kopolimerlerin Kontrollü Salımı 23
3.9. Asit Sayısı Tayini 24
3.10. Kohezif Enerji Yoğunluğu (KEY) Değerinin Belirlenmesi 25
3.11. Viskozite Katsayısı Tayini 25
3.12. FT-IR Spektrumları Kullanılarak % Polimer Oranının Belirlenmesi 26

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA **28**

4.1. Kopolimer Sentezi 28

4.1.2. VPR-ko-MA Kopolimerlerinin Sentezi 28
4.2. Terpolimer Sentezi 29
4.2.1. VPR-MA-NIPA Terpolimerinin Sentezi 29
4.3. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerler Ürünlerinin Asit Sayısı Tayini 30
4.4. Kopolimer ve Terpolimer Ürünleri için KEY Değerlerinin Hesaplanması 33
4.5. Kopolimer ve Terpolimer ÜrünleriniViskozite Katsayısının Belirlenmesi 36
4.6. Kopolimer ve Terpolimer ürünlerin PEG ile Modifiyesi 38
4.7. Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu 40
4.8. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu 42
4.9. FT-IR Spektroskopi ile Karakterizasyon 45
4.9.1. Kopolimer ve Terpolimerlerin FT-IR Spektroskopisi 45
4.9.2. Kopolimer Ve Terpolimer Ürünlerinin PEG İle Modifikasyonu FT-IR Spektroskopisi 47
4.9.3. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimer Türlerinin Asetil Salisilik Asit Modifikasyonu FT-IR Spektroskopisi 49
4.10. Polimerlerin ^{1}H-NMR Spektroskopi Karakterizasyonları 53
4.11. VPR-ko-MA_{ASA} Modifiye Kopolimerin Kontrollü Salımı 59

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 62

5.1. Sonuçlar 62
5.2. Öneriler 67

6. KAYNAKLAR 68

7. EKLER 71

7.1. FT-IR Spektrumları 71
7.2. ^{1}H-NMR Spektrumları 76
7.3. EK-3 ASA Modifiye Kopolimerlerin Ph: (2,0; 4,5; 7,4 ve 9,0) Kalibrasyon Grafiği Grafikleri 79
7.4 EK-3 ASA Modifiye Kopolimerlerin pH:(2,0; 4,5; 7,4 ve 9,0) Kontrollü Salım Grafikleri 81

ÖZGEÇMİŞ 82

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

C	:	Konsantrasyon
°C	:	Derece Celsius(sıcaklık birimi)
cm	:	Santimetre
d	:	Yoğunluk
dk	:	Dakika
h	:	Saat
g	:	Gram
ko	:	Kopolimer
N	:	Normalite
M	:	Molarite
M_a	:	Molekül Kütlesi
m	:	Madde miktarı(g)
M_n	:	Sayıca Molekül Kütlesi
M_w	:	Ağırlıkça Molekül Kütlesi
mL	:	Mililitre
mol	:	Mol sayısı
Ter	:	Terpolimer
η	:	Limit Vizkozite Katsayısı
%	:	Yüzde
δ	:	Kohezif Enerji Yoğunluğu

Kısaltmalar

A.S.	:	Asit Sayısı
ASA	:	Asetil Salisilik Asit
AIBN	:	Azobisizobütironitril
Cal	:	Kalori
FT-IR	:	Fourier Transform Infrared Spectroskopisi
^{1}H-NMR	:	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
VPR	:	Vinil Propiyonat
KEY	:	Kohezif Enerji Yoğunluğu
MA	:	Maleik Anhidrit
Mod.	:	Modifiye
NİPA	:	N-İzopropil Akrilamit
PEG	:	Poli(etilen glikol)
SA	:	Salisilik Asit
THF	:	Tetrahidrofuran

1. GİRİŞ

Polimerler kısaca, tekrarlanan küçük yapılı birimlerin kovalent olarak bağlanmalarıyla oluşan çok büyük makromolekül yapılardır. Molekül içinde yinelenen bu birimlere monomer adı verilmiştir (Pişkin, 1987).

Başka bir deyişle polimerler, çok sayıda küçük monomer moleküllerinin kimyasal bağlarla ardı ardına bir araya gelerek oluşturduğu yüksek molekül ağırlıklı moleküllerdir. Birbirlerine düzenli kovalent bağlarla bağlanan küçük mol kütleye sahip kimyasal yapılı moleküllere monomer denir. Polimerleri oluşturan monomer birimlerinin polimeri oluşturabilmesi için yapısında iki veya daha fazla fonksiyonel yapı, üçlü bağ veya çift bağ bulundurması gerekir. Bu fonksiyonel yapılar monomerin polimerleşme tepkimesini verdiği hidroksil, amin, karboksilik asit, açılabilir halka, çift bağ gibi kolayca reaksiyona giren aktif uçlardır.

Polimerler; katı, sıvı ve çözelti halinde oluşup kullanılabilirler. Bütün bu haller sayesinde polimerler değişik yapıya sahip olurlar. Polimerin adı ve yapısal formülü kimyasal bileşimle gösterilir. Polimerler, doğrusal, dallanmış veya üç boyutlu bir ağ örgüsü oluşlarına göre yapısal düzenleri farklılaşmaktadır (Baysal, 1981).

Polimerlerin meydana gelmesi ve polimerlerin başka tepkimelerde kullanılması, polimeri oluşturan monomerlerin yapısındaki fonksiyonel gruplara bağlıdır (Ekberov ve Basan, 1995). Polimerlerin yüksek molekül ağırlığına sahip olmaları onları diğer maddelerden ayıran en önemli özelliktir. Polimerler gün geçtikçe hayatımızın içine daha fazla girmekte ve daha fazla kullanım alanı bulmaktadır. Günlük hayatımızda yaygın olarak kullanılan plastikler, sentetik lifler, bazı boyalar, kauçuk ve yapıştırıcı gibi ürünlerin ana maddesidir. Polimerler yapılarına göre kristal, yarı kristal ve amorf olarak bulunurlar. Bu özelliklere sahip olmaları polimerleri kimya, biyokimya, tıp, tekstil, fizik ve endüstri gibi farklı alanlarda kullanıma açmış ve önemini gittikçe arttırmıştır (Saçak, 2002).

Polimerik malzemelerin çok kullanım alanlarına sahip olmalarının sebebi olarak; hafif olup, ucuz, mekanik özelliklerinin yeterli, kolayca şekillendirilebilen, çok alanda kullanıma açık, korozyona uğramayan, yüksek molekül ağırlıklı, kimyasal açıdan inert, yüksek viskoziteye sahip ve yapısal özelliklerini istenilen şekilde ayarlanabiliyor olması gösterilebilir (Hazer, 1993).

Polimerlerin uygulanabilirliğinin yetersiz olduğu durumlarda özelliklerinin modifikasyon sayesinde geliştirilebilmesi veya değiştirilebilmesi onun pek çok alanda kullanılabilirliğini artırmaktadır. Modifikasyon iki şekilde yapılır; bunlar kimyasal ve fizikseldir. Fiziksel modifikasyon metodu, polimerler mekanik olacak şekilde birbirine karıştırıldığında fiziki özellikleri yükseltilebilir. Kimyasal modifikasyonda ise değişik monomerler kimyasal reaksiyona girip polimerleri oluştururlar. Bu yöntemle farklı özellikli polimerler elde etmek mümkündür. Polimerin özelliği farklı monomer reaksiyonlarıyla değişebilir (Güneş, 2012).

1.1. Polimerizasyon

Çok sayıda benzer ya da değişik olan monomerlerin kimyasal işlemlerle birleşerek uzun zincirler oluşturması durumuna "polimerizasyon" denir (Gündem ve Nartop, 2017).

Polimerleşmenin başlayıp ilerlediği aktif merkez türlerine göre polimerleşme, kondenzasyon(kademeli) ve katılma(zincir) polimerleşmesi şeklinde sınıflandırılabilir (Boztuğ ve ark., 2004).

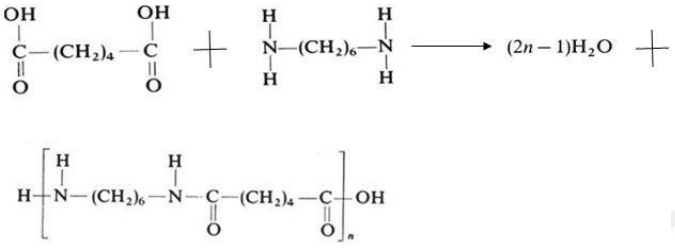
1.1.1. Kondenzasyon(Kademeli) Polimerleşmesi

Kondenzasyon polimerizasyonu, iki ya da daha çok fonksiyonel grup bulunduran monomerlerin amonyak, alkol ve su vb. küçük olan molekülleri ortaya çıkararak kovalent bağlar ile bağlandığı bir polimerleşme türüdür (Akar, 1982). Kondenzasyon polimerizasyonu ile poliesterler, poliüretanlar ve poliamitler meydana gelebilir. Örneğin; poliamit polimerleri, amino grubunun karboksilik asitler veya asit klorürleriyle kondenzasyonu sonucunda meydana gelir (Saçak, 2002).

Kondenzasyon polimerleşmesi, fonksiyonel gruplar bulunan monomerler arasında adımla sürer. İki monomer tepkime vererek bir tane dimeri oluşturur. Dimer ise diğer bir monomer ile reaksiyon vererek trimer'e veya bir dimer ile reaksiyon vererek tetramer'e dönüşür ve böyle tepkimelerle zincir büyümesi devam eder. Böylece polimerleşme adım adım basamaklı bir yolla ilerlerken polimerin molekül ağırlığında sürekli artış meydana gelir. Monomerin derişimi daha tepkimenin başında dimer, trimer, tetramer vb. oluşumu ile hızla azalır. Monomerlerden biri tükeninceye kadar polimerizasyon devam eder. Yüksek mol kütleli kondenzasyon polimerler, yeterli miktarda saf bir monomer kullanarak ve eş molar fonksiyonel gruplar alınarak elde

edilebilirler. Ancak bu şartların kontrolü zordur ve genelde düşük mol kütleli polimerler elde edilir. Monomerlerin saf olmaması, fonksiyonel grupların stokiyometrisini bozar ve zincir sonlarının fazla olan fonksiyonel gruplar ile kapanmasına sebep olarak zincir gelişimini engeller (Allcock ve Prentice-Hall, 1981).

Kondenzasyon sentezinin her basamağında küçük bir molekül, genel olarak su, ayrılır. Mesela, hekzametilen diamin ile adipik asitin tepkimesinde meydana gelen ürünler, (2n-1) H_2O ve nylon 6.6. olarak bildiğimiz poliamittir.



Şekil 1.1. Nylon 6.6.'nın eldesi (McCrum ve ark., 1997).

1.1.2. Katılma(Zincir) Polimerleşmesi

Katılma reaksiyonları ile birlikte monomerlerin direk olarak polimer moleküllerine dahil olmaları ile meydana gelir. Katılma polimerizasyonu yapısında çift veya üçlü (π) bağ bulunan monomerler için karakteristiktir(Boztuğ ve ark., 2004).

Monomerler sadece reaksiyonun büyüme kısmında zincire katılır ve monomerin konsantrasyonu reaksiyon süresince giderek azalma gösterir. Reaksiyon zamanı arttırılırsa verimde yükseliş gözlemlenir, molekül ağırlığı çok farklı olmaz. Çünkü çok molekül ağırlığına sahip olan makromoleküller bir anda oluşmuşlardır (Keskin, 2009).
Kullanılmak istenen katalizöre göre, iyonik katılma polimerleşmesi ile serbest radikalik katılma polimerleşmesi olmak üzere iki çeşittir. İyonik katılma polimerleşmesi iki grupta incelenir bunlar anyonik ve katyonik polimerleşmedir (Akar, 1982).

1.1.2.1. Serbest Radikalik Katılma Polimerleşmesi

Bu polimerizasyon, π bağlarına sahip monomerler için karakteristiktir. Monomerlerde olan π bağının eşit parçalanması ile polimerleşme işlemi başlar ardından çok fazla molekül birbirleri ile kimyasal bağlarla birleşerek polimeri meydana getirirler.
Serbest radikal, bir veya birden fazla çiftleşmemiş elektronu olan atom veya atom gruplarına denir. Radikaller pozitif yük, negatif yük bulundurmalarına karşın, ortaklanmamış elektronlar ve bitirilmemiş oktetden kaynaklı etkin parçacıklardır.

Radikaller yüksek enerjiye sahip, çok etkin yalnız kısa ömürlü ve izolesi yapılamayan ara ürünlerdir (Boztuğ ve ark., 2004). Serbest radikal polimerizasyonu üç aşamaya sahiptir. Bu aşamalar başlama, büyüme ve sonlanmadır (Fessenden ve Fessenden, 1992).

Başlama Basamağı

Başlatıcıdaki "birincil radikal" serbest radikal ($R_0\cdot$) oluşur ve monomere bağlanır; bu monomer "aktif merkez", fazlalaşan bir serbest radikal oluşmuş olur.

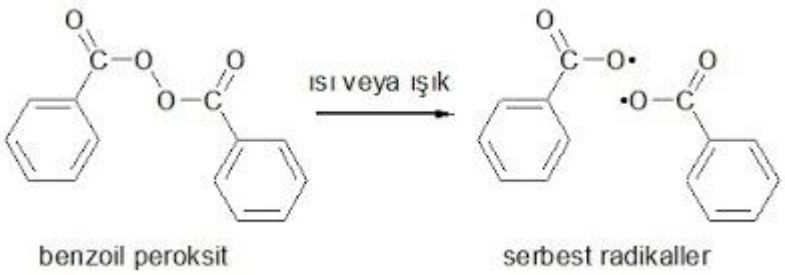
$$R_0\cdot + CH_2 = CXY \text{ ¾ } R_0 - CH_2 - C\cdot XY \qquad (1)$$

Ya da birincil radikal monomerinin diğer ucunada bağlanabilir.

$$R_0\cdot + CH_2 = C\cdot XY \text{ ¾ } R_0 - CXY - C\cdot H_2 \qquad (2)$$

Artan radikaller $R_r\cdot$ ile gösterilmiştir; alt, başlangıç radikali $R_0\cdot$'a bağlanan monomer biriminin sayısını göstermektedir. Monomer M ile tanımlanmış (1) ve (2)'deki denklemler(3)'de basitleşir.

$$R_0\cdot + M \text{ ¾ } R_1\cdot \qquad (3)$$



Şekil 1.2. Benzoil peroksit radikali oluşumu

Büyüme Basamağı;

Büyüme reaksiyonu monomerlerin radikallere katılma olayıdır. Bu Denklem(3)'de anlatıldığı üzere genelde baş-kuyruk katılımıyla gerçekleşir.

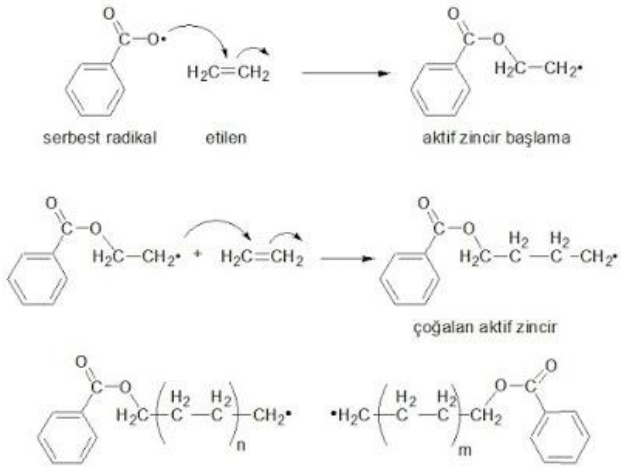
$$R_0 - CH_2 - C\cdot XY + CH_2 = CXY \text{ ¾ }$$
$$R_0 - CH_2 - CXY - CH_2 - C\cdot XY \qquad (4)$$

$$R_0 - (CH_2 - CXY)_{r-1} - CH_2 - C\cdot XY + CH_2 = CXY \text{ ¾ }$$

$$R_0 – (CH_2 – CXY)_r – CH_2 – C\cdot XY$$

Değişik bağlanmalarda olur; kuyruk-kuyruk, kuyruk-baş ve baş-baş şeklinde bağlanmalar gerçekleştirebilir.

Başlatıcının parçalanması ile oluşan radikal en yanında olan uygun monomerden bir elektron koparak monomere tek bağ yapar yeni aktif radikal haline gelir. Bu aktif merkezde tekrardan monomerle reaksiyon verir; sürekli tekrarlanıp uzun polimerik ve aktif bir zincir oluşur.



Şekil 1.3. Radikalin monomerle gerçekleştiği reaksiyon

Sonlanma Basamağı

Polimer zincirinin büyümesi, artan radikallerin ortadan kaldırılması ile engellenir. Sonlanma basamağında, durdurucu maddelerin olmaması durumunda bimoloküler radikallerin birbiri ile olan etkileşimi sonrasında gerçekleşir. Bu olay radikal birleşmesi (birleşmeyle sonlanma)(5) ya da orantısızlaşma (orantısız sonlanma)(6) reaksiyonlarıdır.

$R_{r-1} – CH_2 – CX\cdot Y + R_{s-1} – CH_2 – CX\cdot Y$ ¾ (5)

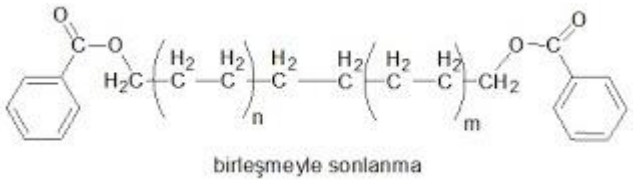
$R_{r-1} – CH_2 – CXY – CXY – CH_2 – R_{s-1}$

veya,

$R_{r-1} – CH_2 – CX\cdot Y + R_{s-1} – CH_2 – CX\cdot Y$ ¾ (6)

$R_{r-1} – CH_2 – CHXY + R_{s-1} – CH = CXY$

Sonlanmada iki aktif polimer zincir birbirleri ile birleşerek toplam ağırlığında uzun polimer zincir meydana gelir.



Şekil1.4. Birleşme sonrasında polimer oluşumu

Polimerizasyon sonunda başka polimerlerde oluşabilmektedir. Monomer kendisi ile reaksiyona girip homopolimer oluşturabilir (Beşergil, 2003).

1.2. Kopolimerizasyon

Molekül formülünde iki ayrı kimyasal yapıdaki tekrarlanan birimi olan polimere kopolimer denir. Üç ayrı kimyasal bir yapıdaki tekrarlanan birimi olan polimere ise terpolimer denir (Basan, 2013).

İki ayrı maddenin karışımından meydana gelen ürünler bazen kendini oluşturan moleküllere göre daha iyi özellikler taşıyabilirler. İki ya da daha çok farklı homopolimerin fiziksel karışımıyla, özellikleri gelişmiş polimer meydana getirmek her zaman olmayabilir. Buna karşın bir polimer zincir boyunca ayrı monomerlerin birlikte olması, polimerin özelliklerini geliştirebilir ya da polimere tamamen yeni özellikler katabilir. Bir polimer zincir üzerinde ayrı birimlerin olması kopolimerizasyon tepkimeleriyle gerçekleşir (Saçak, 2002).

Kopolimerler; rastgele, alternatif, blok, aşı ve çapraz bağlı olarak çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. Rastgele kopolimerler, genel olarak tek basamaklı kinetik mekanizma yardımıyla oluşurlar.

1.3. Kontrollü Salım Sistemleri

İlaç salımı, ilaç firmaları ve sağlık ile ilgili hizmetlerde önemli bir yere sahiptir. İlaç iletim hızı kontrol altında tutularak, ilaç derişiminin terapötik aralıkta kalması sağlanır. Hedef altındaki hücrelerde ve hedef altındaki hastalıklı alanda ilacın vereceği yan etki azaltılmış olur (Zhang, 2013).

Konvansiyonel ilaçlar, etkin maddeyi birden salıveren sistemlerdir. Elde edilen ilaç şekilleri daha kısa sürede en yüksek kan derişimi düzeyin de olur ve anında plazma seviyesine düşüşe geçer. Bu kısa süre içinde etken olan maddenin metabolize yapılması, parçalanması ya da etki bölgesinden uzaklaşma hızıda önemlidir. Bu sebeple geleneksel

ilaçlar yarı ömrüne bağlı kalarak sık vakitlerde kullanılması gerekli olur. Bu şekilde uygulama ile hastanın günde birçok defa ilaç alma ihtiyacını, ilacın toksik seviyelere ulaşmasıyla yan etkilerini, ilacın alınma aralığı ve az dozda kullanılmasını sağlamak üzere etken olan maddenin salınmasını yavaşlatmak amaçlanmıştır. Bu çalışmalar neticesinde yenilenen farmasötik şekiller "Kontrollü Salım Yapan Sistemler" olarak belirlenmiştir (Keskin, 2009).

İlaçların etki gösterebilmeleri için, önce etkin maddeyi taşıyan ve dozaj şekli adı verilen sistemlerden çıkmaları, daha sonra güvenli ve etkin olarak kana karışmaları, dokulara dağılmaları ve sonunda metabolize edilmeleri gerekir. Kana karıştıktan sonra dozun etkili miktarın üzerinde ve zehirli miktarın altında olan bir aralıkta sürdürülmesi gerekir. Alınan her doz ilaç, kanda kendine özgü yarılanma ömrüne göre bir doruk noktaya ulaşır ve daha sonra azalarak etkili miktarın altına iner, sonunda da tümüyle metabolize edilir. Geleneksel ilaçlarda alınan ilacın etki yerini seçmesi veya kana kontrollü olarak karışması söz konusu değildir ve her çıkış inişten sonra, tekrar yüksek dozda ilaç almak gerekir. Yeni ilaç uygulamalarında ise ilacın vücutta önceden planlanmış bir sürece göre etkinlik göstermesi ve daha uzun aralıklarla, düşük dozda ilaçla, yan etkiler görülmeksizin tedavi yapılması amaçlanmaktadır. Bu amaçlara kontrollü salım sistemleri ile ulaşılabiliyor ve ilacın dolaşımdaki ömrünü uzatma, emilimini hızlandırma ve etki yerine hedeflenebilirliğini sağlamanın yanında, aşıların koruyuculuğunu artırmada da başarı sağlanıyor (Efe ve ark., 2013).

Spesifik bölgelere etkili şekilde ilacın salımı için, geliştirilen bir sıra sistemler (örneğin, polimerik, misel ve lipozom nanopartiküller) planlanmaktadır. Geçtiğimiz yirmi yılda ilaç salım sistemlerinin verdiği avantajlar ilaç kullanımları için olanak sağlar. Bazı ilaç iletim sistemler: çözünmez yapıda olan mikropartiküller, çözünebilir polimerler ya da biyobozunur doğal ve yapay polimerler, nanopartiküller, mikrokapsüller, miseller, lipoproteinler, lipozomlar, hücreler, dendrimerler ve hücre zarlarıdır (Shaik, 2012).

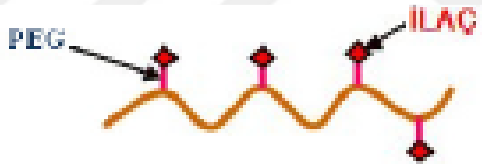
İlaç iletim sistemlerinin önemli hedefi, ilacın dokuya sürekli ya da aralıklı olarak problemsiz etkili şekilde varmasını sağlamaktır. Polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerinden dolayı bu işlemi iyi bir şekilde yerine getirebilir. Polimerler sentetik ya da doğal olurlar. Doğal kaynaklardan alınan polimerlere biyopolimerler denir; selüloz, jelatin ve polisakkaritler gibi bilinen birden fazla büyük yapılar birer biyopolimerdirler (Kalia ve ark., 2011).

Polimerler, öncelikle ilaç iletim sisteminde farmasötik uygulamalarda büyük bir yere sahiptirler. Tabletlerde viskozite yükseltici olarak; sıvılarda, emülsiyonlarda ve

süspansiyonlarda akış kontrolünü sağlayıcı ayrıca film kaplayıcı olarak ve ilacın kötü tadını örtmek, ilacın stabilitesini fazlalaştırmak ve salım özelliğini geliştirmek için kullanılırlar (Shaik, 2012).

İlaçların polimer veya lipid sisteminden salımları için dört mekanizma sistemi var bunlar; ilaçların sistemden difüzyonu, bir kimyasal veya enzimatik reaksiyon ile sistemin bozunması devamında ilaç salımı ya da ilaç moleküllerin sistemden ayrılması, sistemin şişmesi veya osmoz ile çözücü hareketlenmesi, fizyolojik gereksinime yanıt olarak salımın gerçekleşmesidir (Efe ve ark., 2013).

İlaçların suda çözünebilir kimyasal olarak bağlanmaları, ilaçlara dokuya hedeflenmek ve bağışıklık noksanlığının düşürülmesi gibi özellikler sağlamaktadır. Örnek olarak adenozin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi fazla molekül ağırlıklı proteinler polietilen glikole (PEG) bağlanıp (Şekil 1.5.) biyolojik yarı ömrü azaltılmış, aynı zamanda bağışıklık eksiklikleri düşürülmüştür. Polimerik ilaç konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya hedeflendiği uygulamalarda; ilaçlar, böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen, suda çözünebilir, biyouyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincir kopar (Jiang ve ark., 2001).



Şekil 1.5. Suda çözünebilen polimer

Polimerler salım sistemlerinde genellikle biyoparçalanabilen ve biyoparçalanamayan polimerler olarak iki şekilde sınıflandırılırlar.

Biyoparçalanan polimerler suda çözünmezler fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar. Biyolojik parçalanmada özellikle yığınparçalanmada iki aşama vardır. Birinci aşama, moleküler bağların rastgele kopmasıdır ve bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı, polimerin mekanik özelliklerinden ve morkolojisinde değişimlere neden olur ama ağırlık kaybı olmaz. İkinci aşama, zincir kopması yanısıra ölçülebilir ağırlık kaybıdır. Bu aşamada polimerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim oligomerler oluşur. Bu oligomerler en yakın dokuya difüze olacaklarından biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir. Vücutta parçalanabilen polimerlere Poli(laktik asit), Poli(glikolik asit), Polianhidrit, Poli(kaprolakton), vb. örnek olarak verilebilir (Gürsoy A., 2014).

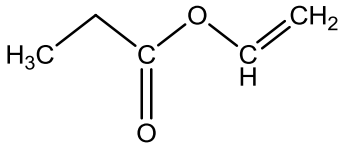
Biyoparçalanmayan polimerler biyolojik ortamda parçalanmazlar. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob yapıda olurlar. Hidrofil polimerler hidrojeller olarak adlandırılırlar, suda çözünmez ama şişerler. Hidrofob polimerler; vücutta aşınmayan bu polimerler suda çözünmez ve şişmezler. Başlıca örnekler, silikonlar ve poli(etilen vinil asetat) kopolimeridir (PEVAc) (Gürsoy A., 2014).

Polimerik kontrollü ilaç salım sistemleri, difüzyon kontrollü sistemler (membran ve matris sistemler), kimyasal kontrollü sistemler (vücutta aşınan ve zincire takılı sistemler),çözücünün harekete geçirildiği sistemler (şişme kontrollü ve ozmotik kontrollü sistemler) ve diğer sistemler (manyetik kontrollü, ultrasonik ve ortama duyarlı sistemler) olarak yapılabilir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

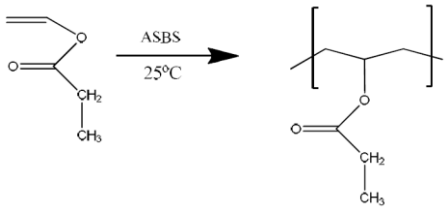
2.1. Vinil Propiyonat (VPR)

Formülü $CH_2=CHOOCC_2H_5$, yoğunluğu 0.9173 g/mL, K.N. 95.0 °C, D.N. -81.1 °C, kırma indisi 1.3938, açık kapta parlama noktası 1.1 °C olan, suda çözünmeyen, polimerlerde ve emülsiyon halindeki boyalarda kullanılan, alevlenebilir sıvı bir kimyasaldır.



Şekil 2.1. Vinil Propiyonat

(Ayoub ve ark., 1994), yaptıkları çalışmada; redoks yoluyla potasyum persülfat (KPS)/ aseton-sodyum bisülfit (ASBS) kullanılarak Vinil Propiyonat (VPR) emülsiyon polimerizasyon kinetiği ve redoks çifti başlatma sistemi 25 °C 'de incelenmiştir. Polimerizasyon oranı ve oluşan emülsiyon lateks parçacıklarının sayısı ve büyüklüğüne göre farklı başlatıcı konsantrasyonlarının etkileri bulunmuştur. Polimerizasyon yüksek dönüşüme kadar sorunsuz ilerlemiş ve kararlı emülsiyon latekslerinden elde edilmiştir. Polimerizasyon oranının başlatıcı konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. Şekil 2.2 'de polimerizasyon verilmiştir.



Şekil 2.2. Persülfat aseton-sodyum bisülfit (ASBS) kullanılarak Vinil Propiyonat sentezi

(Chetri ve ark., 2006) yaptıkları çalışmada; Poli (Vinil Alkol) (PVA) susuz ortamda etil nitrat dimetil sülfoksit çözeltisi içinde poli (Vinil Propiyonat)(PVPR) esterleşmesini sağlamışlar. Bu şekilde oluşturulan esterin, bir miktar dönüştürülmemiş hidroksil grubunu da içerdiğini belirlemişlerdir. Esterin oluşumu IR ve ^{1}H-NMR spektrumları ile doğrulanmış, elde edilen esterin moleküler ağırlığını GPC ile belirlemişler ve viskozitelerini belirlemişlerdir. Camsı geçiş sıcaklığı, Tg, diferansiyel tarama kalorimetrik (DSC) analizinden hesaplanmıştır. Esterin termal stabilitesi,

termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel ile kontrol edilmiş, termogravimetrik (DTG) analiz ile ham yağın bir akış geliştiricisi olarak etkinliği de incelenmiştir.

(Boschmann ve Vana., 2005) yaptıkları çalışmada; Dört kollu poli (vinil asetat) ve poli (Vinil Propiyonat) yıldız polimerler, içinde stabilize edici grupların göbeğe bağlandığı RAFT ajanı olarak bir tetra-fonksiyonel ksanat kullanılarak ters çevrilebilir ilave parçalanma zinciri transferi (RAFT) polimerizasyonu yoluyla üretilmiştir. Bu yeni yıldız benzeri RAFT ajanları, hem vinil asetat polimerizasyonunda 60 °C'de hem de sırasıyla 90 °C'de Vinil Propiyonat polimerizasyonu, minimum polidispersite 1.2 ve maksimum görünür sayı ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 50.000 g mol olan yıldız polimerleri elde edilmiştir. Yıldız polimerlerinin mikro yapısı elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi ile doğrulanmıştır.

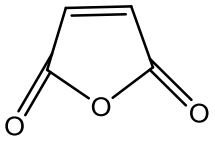
(Sanchez-Chaves ve ark., 1988) yaptıkları çalışmada; iki farklı yöntemle hazırlanan Vinil Alkol - Vinil Propiyonat (VAL-VPR) kopolimerlerinde sekans dağılımının belirlenmesi için bir C nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi kullanılmış: poli (Vinil Propiyonat'ın) kısmi alkali hidrolizi ile poli (Vinil Alkol) esterleşmesi. Ana zincirdeki metilen karbonlarının spektrumu olan CNMR yoğunlukları kopolimer bileşimi ile değişen üç ayrı tepe gösterir. Bu zirveler, üç dyad sekansına atanabilir. Sonuçlar elde edilen, Vinil Propiyonat birimlerinin, esterleştirme ile hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinde değişken bir eğilime ve hidrolizle hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinde bir blok dağılımına sahip olduğunu göstermektedir. İki farklı yöntemle hazırlanan VAL-VPR kopolimerlerinin Tg değerlerinin, hem genel kopolimer bileşimi hem de monomer dizilimi dağılımından etkilendiği gözlemlemişlerdir.

2.2. Maleik Anhidrit (MA)

Maleik Anhidritin K.N. 202 ^{o}C, E.N. 52.8 ^{o}C, molekül ağırlığı 98.06 g/mol, keskin kokulu, rengi beyaz nem çekebilen monomerdir. Aseton, dioksan, toluen, ve benzen gibi çözücülerde çözünür. Çok fonksiyonlu bir monomer olması sayesinde kopolimerizasyon sistemlerinde çokça tercih edilir. Maleik Anhidrit ve türevleri olan monomerler reçine üretiminde oldukça fazla tercih edilmektedir (Mark, 1991).

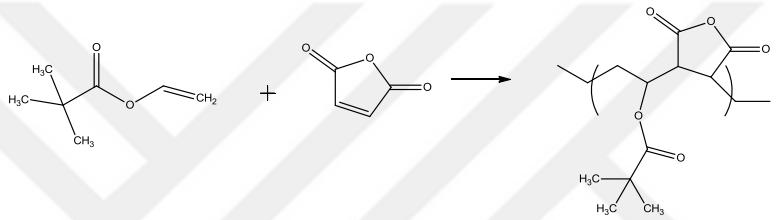
Maleik Anhidrit içerikli kopolimerler amidasyon ile esterleşme reaksiyonları sayesinde ilaç etken maddelerinin bağlanabilme ve hidroliz olması ile geri ortama bırakabilme özelliğine sahip olduğundan kontrollü ilaç salımlarında tercih edilir (Bacu ve ark., 2002).

Maleik Anhidritin en mühim özelliği kendi kendine polimerleşememesi fakat radikal zincir polimerizasyonlarında yük transfer kompleks oluşturucu olmasıdır. Maleik Anhidrit içeren kopolimerleşme reaksiyonlarında diğer monomerler bundaki yük transfer kompleksiyle kopolimer meydana getirir. Molekül formülü Şekil 2.3.'te verilmiştir.

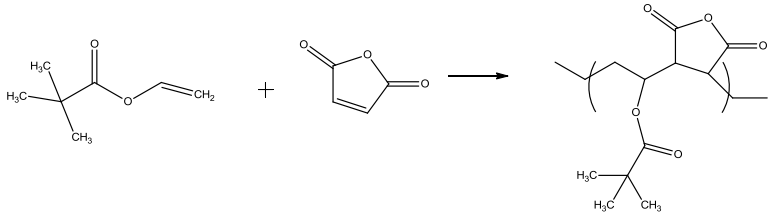


Şekil 2.3. Maleik Anhidrit

(Şengöz., 2014) yaptıkları çalışmada; Furfuril metakrilat ile Maleik Anhidrit kopolimerini Vinil Pivalat ile Maleik Anhidrit kopolimerini sentezlemiştir. Şekil 2.4.'te ve Şekil 2.5. 'te sentezler verilmiştir.

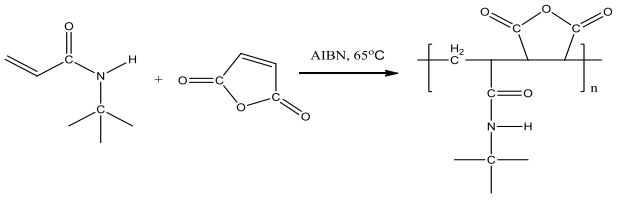


Şekil 2.4. Furfuril Metakrilat ve Maleik Anhidrit Kopolimeri



Şekil 2.5. Vinil Pivalat ve Maleik Anhidrit Kopolimeri

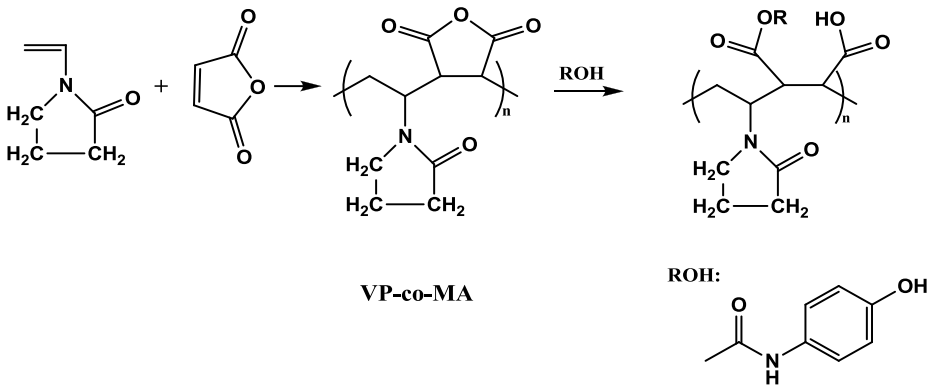
(Karasakal., 2015) yaptıkları çalışmada; N-Terbütilakrilamit ile Maleik Anhidrit kopolimerini sentezlemiştir. Şekil 2.6. 'da verilmiştir.



Şekil 2.6. N-Ter-Bütilakrilamit ile Maleik Anhidrit Kopolimerini

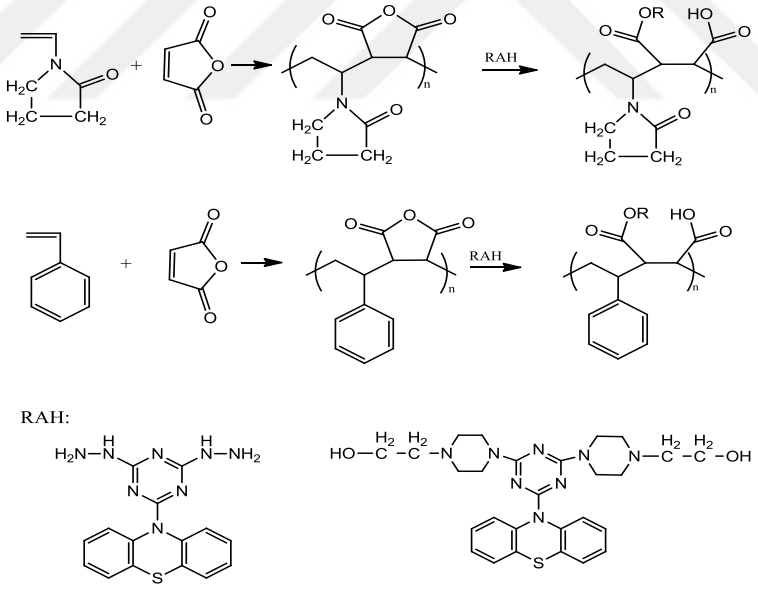
(Keskin., 2009), yaptıkları çalışmada; Poli(N-Vinil-2-Pirolidon-ko-Maleik Anhidrit) kopolimeri sentezleyip Parasetamol etken maddesi ile modifiye etmiş ve farklı

pH koşullarında kontrollü salımını incelemiştir. Sonuç olarakParasetamol'ün pH 2.1'de çalışıldığı zaman salım yapmadığını bulmuştur. Şekil 2.7. 'da verilmiştir.



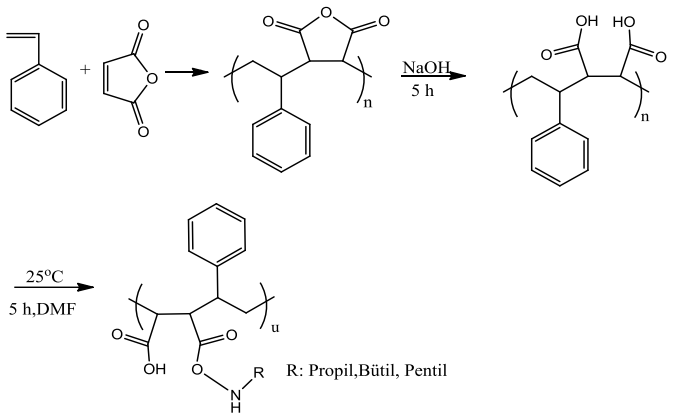
Şekil 2.7. Parasetamol Modifiyeli Pol(VP-ko-MA) polimeri

(Bacu ve ark., 2002), yaptıkları çalışmada; maleik Anhidrit monomeri amino grubu ve hidroksil grububarındıran farmokolojik özellikteki modifiye edilmiş Fenotiyazin türevleri ile polimerizasyon yapmıştır. Şekil 2.8.'da verilmiştir. Bu modifiye kopolimerin kontrollü salımları incelenmiş farmokolojik açıdan kullanım alanını geliştirmişlerdir.



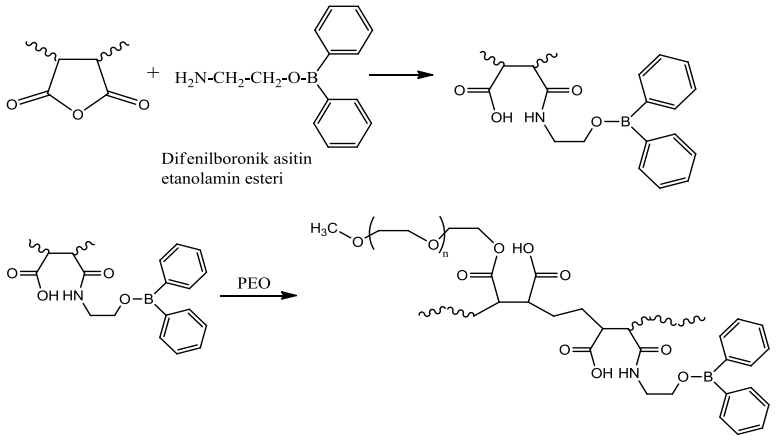
Şekil 2.8. MA polimerlerinin ve Fenotiyazin türeviyle reaksiyonu

(Stayton ve ark., 2006) yaptıkları çalışmada; Poli(Stiren-ko-Maleik Anhidrit) kopolimeri sentezlemiş ve bu polimerialkil aminlerle modifiye etmiş ve kontrollü salımını araştırmıştır. Şekil 2.9.'da verilmiştir. Elde ettiği alkil amitli kopolimerler farklı fizyolojik pH'lardan etkilenmemiş hedeflenen bölgede pH'a duyarlılık gösterip hidroliz olmuştur.



Şekil 2.9. Pol(Stiren-Ko-Maleik Anhidrit) NaOH ile hidrolizi

(Kurucu., 2009), yaptıkları çalışmada; biyomedikal uygulama alanlarına sahip Maleik Anhidrit içerikli kopolimerlerin bor ürünlerini sentezlemiştir. Bu sentez için MA ile α-olefinler ve vinil eterlerle çalışmıştır. Sentezlediği polimerler olan difenilboranik asidin etanol amin esteriyle amidasyon modifiyesini sağlamıştır. Modifiye polimerlerdeki reaksiyona katılmamış anhidrit gruplarını da α-Hidroksil-ώ-metoksi-poli(etilen oksit)(PEO) ile esterleşme işlemi yapılmıştır. Bor türevli Maleik Anhidrit kopolimerin tek başına bora göre yarı-kristalik yapıya, ısıya karşı dayanıklılığının arttığı, polielektrolit davranışlara iyi bir dağılımlı yüzey morfolojisi kazandığı gözlemlemiştir. Şekil 2.10.'de sentez verilmiştir.

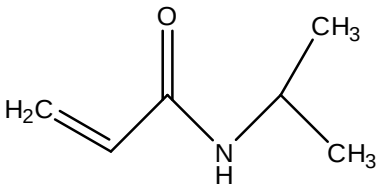


Şekil 2.10. MA polimerin bor türevinin sentezi

(Rzaev., 2002) yaptıkları çalışmada; Poli(4-Vinilfenil Boranik Asit-co-Maleik Anhidrit) kopolimerini sentezlemiş ve α-Hidroksil-ώ-metoksi-poli(etilen oksit) ile anhidrit biriminde modifiyesini sağlamıştır. Sonrasında Poli(Etilen imin) ile etkileştirip oluşan bu büyük kompleksin yapısını spektroskopik yönden belirlemiştir.

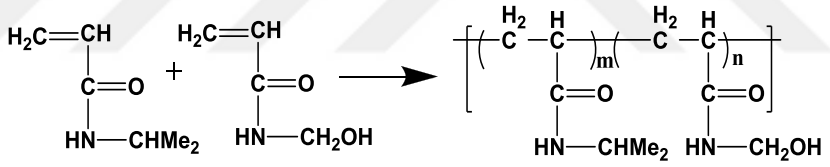
2.3. N-İzopropil Akrilamit (NIPA)

N-İzopropil Akrilamit K.N. 92 ^{o}C, keskin kokulu beyaz renkli, 113.16 g/mol molekül ağırlıklı bir monomerdir. Şekil 2.11'de molekül formülü verilmiştir.



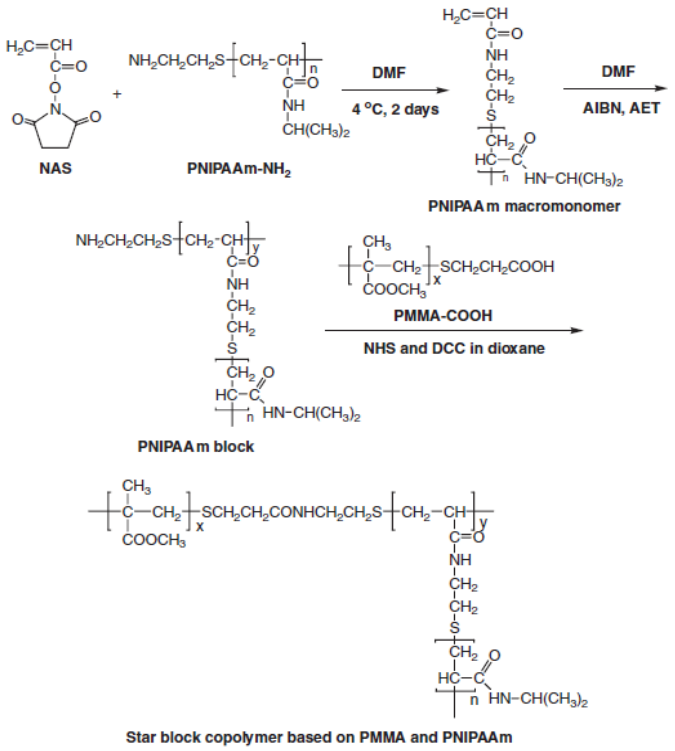
Şekil.2.11. N-İzopropil Akrilamit

(Liu ve ark., 2004) yaptığı çalışmada "Kolesteril aşılanmış fonksiyonel amfifilik poli (N-İzopropilakrilamid-ko-N-hidroksilmetilasilamid): hidrofobik bir maddenin sentezi, sıcaklık hassasiyeti, kendi kendine montaj ve kapsülleme" isimli çalışmasında hidroksil grubu içeren N-isopropylacrylamide ve N-hydroxylmethylacrylamide monomerlerinin kopolimerizasyonunu çalışarak sıcaklık hassasiyeti sebebiyle kontrollü hidrofobik ilaç salımı uygulamalarını gerçekleştirmiştir. Kopolimerizasyon reaksiyonu 2.12'de verilmiştir.



Şekil.2.12. N-İsopropylacrylamide-N-Hydroxylmethylacrylamide kopolimer reaksiyonu

(Wei ve ark., 2007) yaptıkları çalışmada; PMMA PNIPAAm yıldız blok kopolimeri sentezlemişlerdir. Şekil 2.13.'te reaksiyon verilmiştir. LCST değerleri incelemiş. Prednizon asetat yüklü polimerik misel özel misel yapısı nedeniyle çok gelişmiş bir ilaç salım davranışı gösterdiği bulunmuştur. Floresans ile kontrollü salımlarını incelemişlerdir.



Şekil. 2.13. PMMA- PNIPAAm kopolimer raksiyonu

(Işıklan ve Küçükbalcı., 2012) yaptıkları çalışmada; N-izopropilakrilamid ve N-izopropilakrilamid/akrilik asit ile sodyum aljinatın ası kopolimerleri mikrodalga fırında sentezlenmiştir. Sodyum aljinat-ası-(Nizopropilakrilamid) ve sodyum aljinat-ası-(N-izopropilakrilamid/akrilik asit) kopolimerleri ATR-Fourier transform infrared spektroskopisi, element analizi, termal analiz ile diferansiyel taramalı kalorimetre ile karakterize edilmiş ve kontrollü salımları incelenmiştir.

(Geever ve ark., 2006), yaptıkları çalışmada; NIPA'li sıcaklığa duyarlı olan polimerik matriksler elde etmişlerdir. Fotopolimerizasyon yöntemi kullanılarak NIPA, 1-vinil-2-prilodon hazırlanmıştır. Oluşan hidrojellere şişme deneyleri 40 ºC'de olan distile su içine koyulup belirli şekillerde izlenmiştir.

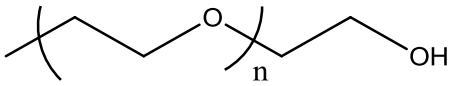
(Fundueanu ve ark., 2009), yaptıkları çalışmada; Poly(N-izopropilakrilamid-co-akrilamid) polimerlerini sentezleyip bu kopolimerlere glutaraldehid ve amid grupların çapraz bağlama yöntemi modifiye edilmiştir. Mikrosferler optik, şişme derecesi, şişme ve yeniden şişme kinetiği, farklı sıcaklıklarda alıkonmaları tayin edilmiştir. Sonuçta mikrosferlerden ilaçların hidrofilik ve hidrofobikliği incelenmiş ve molekül ağırlığına etkisini gözlemlemiştir.

2.4. Poli Etilen Glikol (PEG)

Poli Etilen Glikol (PEG), biyomedikal uygulamalarda en çok kullanılan suda çözünebilir polimerlerden biridir. Sudaki yüksek çözünürlüğü yüzünden, genelde taşıyıcı molekül olarak davranır, biyomedikal uygulamalarda kullanışlıdır. Ayrıca büyük bir hacime sahip olduğundan, molekül kütlesi aynı olan diğer polimerlerden sulu çözeltide daha fazla hacim kaplar. Bu özellikleri sebebiyle sulu çözeltideki PEG molekülleri diğer polimerlerle etkileşime girmez. Suda çözünebilir polimerler grupları arasında gözlenmeyen; metilen klorür, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde çözünürler. Bu özelliklerinden dolayı birçok uygulamada kullanılırlar:

- Proteinlerin ve nükleik asitlerin bulunduğu çözeltiye PEG ilave edildiğinde sıklıkla kristallenme gerçekleşir;
- Hücre süspansiyonuna PEG'in yüksek derişimi ilave edilirse hücre füzyonu meydana gelir;
- Polimer yüzeyine PEG'in immobilizasyonuyla protein adezyonu azalır,
- Proteinlere PEG'in kovalent bağlanmasıyla proteinlerin immünogenisitesi azalırken plazmadaki yarı-ömürleri artar.

PEG toksik olmayan ve biyouyumlu polimerlerdir (Saltzman, W.M.,2001).

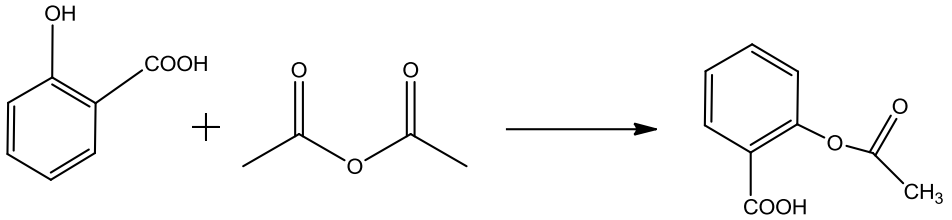


Şekil 2.14. poli(EtilenGlikol) (PEG)

(Efe ve ark., 2013) yaptıkları çalışmada; 4-Akrilomorfolin (4-AcM), Poli(2-hidroksietilmetakrilat) (HEMA), Polietilenglikol diakrilat (PEG-DA) ve fotobaşlatıcı (IRGACURE-184) içeren farklı bileşimdeki hidrojeller, UV ile polimerizasyonu yapılmıştır. İlaç tutma ve hidrojellerin salım davranışını incelemek için Ciprofloxacin.HCl etkin madde olarak alınmıştır. Ciprofloxacin.HCl salımı kalın bağırsak için uygun bir değer olan pH=6,9'da incelenmiştir. Ciprofloxacin.HCl ihtiva eden hidrojellerden kontrollü ilaç iletimi spektrofotometrik olacak şekilde λmax=270 nm'de hesaplanmş ve kontrollü ilaç salım değerleri karşılaştırılmıştır.

2.5. Asetil Salisilik Asit (ASA)

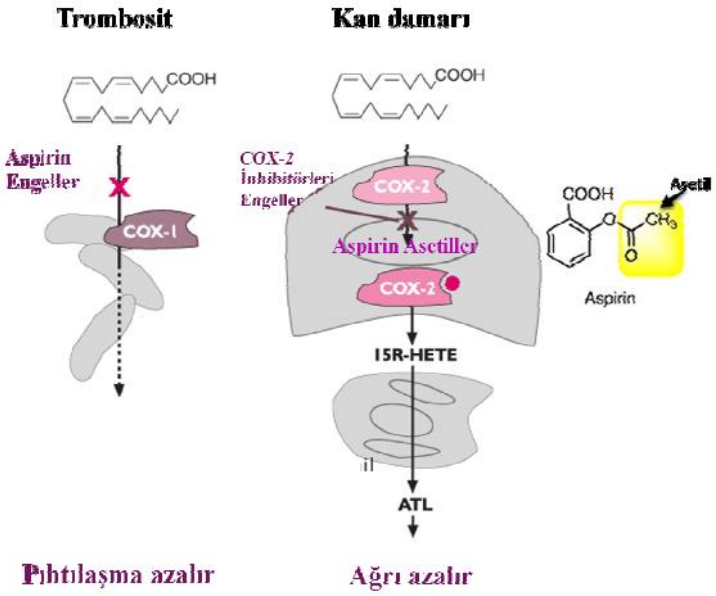
Asetil Salisilik Asit (ASA)'in çok kullanılan ismi aspirin, diğer adı ise, asetik asit'in salisilik esteridir. 1897'de saf aspirinin sentezini kimyager Felix Hoffmann elde etmiştir. Molekül reaksiyonu Şekil 2.15'da verilmiştir.



Şekil 2.15. Asetil Salisilik Asit Oluşumu

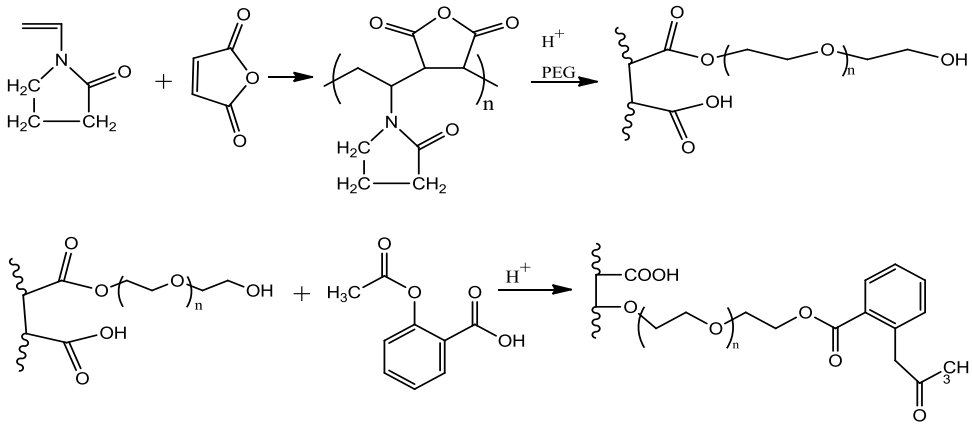
ASA neredeyse dünyanın bütün ülkelerinde yetişebilen söğüt ağacından temin edilmektedir. Söğüt ağacı kabuğundaki suyun içerisindeki madde ağrıyı hafifletebilen Asetil Salisilik Asittir. ASA beyaz kristal toz, molekül ağırlığı 180.2 g/mol, hafif kokulu bir şekilde bulunur. Suda az çözünüp, alkolde serbestçe çözünür; ama kloroform ve eterde tamamen çözünür. Vücuda alındığında aktif olan salisilata hidroliz olur. Uzun yıllar sürekli kullanımı ile kolorektal kanser ilerleme riskini düşürdüğü gösterilmiştir (Ahmed., 2004).

Farmakoloji ile ilgili bilgi referanslarının bir çoğunda aspirinin araşidonik asidin üzeride etki yapan iki ana enzimden biri siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak Şekil 2. 16 'da görüldüğü gibi Aspirinin etki mekanizması ile inhibe ettiği ve bu yolla prostaglandin sentezini engellediği bilinmektedir. Bunlardan biri siklooksijenaz-1 (COX-1) ve diğeri siklooksijenaz-2 (COX-2)dir. COX-1 ve COX-2'nin fonksiyonları birbirinden farklıdır. COX-1 daha çok hormonal regülasyon, hemostazis ve trombozis ile ilişkili iken, COX-2 daha çok enflamatuvar cevaplarla ilişkilidir. Aspirin her iki izozimde bulunan serin amino asidini asetiller (Şekil 2.16). Asetillenmiş COX-1 artık prostaglandin üretemez. Buna karşın asetillenmiş COX-2 araşidonik asit üretimini sürdürür ve ağrı kesici etki gösterir (Fiorucci ve ark., 2003).



Şekil 2.16. Aspirin etki mekanizması

(Çolak B., 2009), yaptıkları çalışmada; Poli(N-Vinil Pirolidon-ko-Maleik Anhidrit) polimerini Poli(etilen glikol) ile modifiye etmiştir, sonrasında bu PEG bağlı ürünü (ASA) maddesi kullnarak modifiye edilmiş, kontrollü salımını araştırmıştır. Sonuç olarak ASA modifiyeli Poli(N-Vinil Pirolidon-ko-Maleik Anhidrit) kopolimeri farklı pH'lı ortamlarda izlenmiş ve ASA'nın yarı ömrünün fazlalaştığı sonucuna varmıştır. Şekil 2.17'de modifikasyon verilmiştir.



Şekil 2.17. PEG Modifiyeli Pol(VP-ko-MA) polimerinin ASA Modifikasyonu

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

- **Aseton:** Merck % 99.5 saflıkta çözücü olarak ve cam malzeme temizliğinde kullanılmıştır.
- **N,N'-Azobisizobütironitril(AIBN):** Saflaştırılıp (metanolde iki defa kristallendirilip) kullanılmıştır.
- **Benzen:** Deney sonucu elde edilen polimerlerin saflaştırmasında kullanılmıştır.
- **Dimetil Sülfoksit (DMSO):** Polimerlerin modifiye işlemlerinde çözünürlük tayininde kullanılmıştır.
- **Dioksan:** Reaksiyon işlemlerinde ve çözünürlük tayinlerindekullanılmıştır.
- **Etanol:** Çözünürlük tayininde kullanılmıştır.
- **Dietil Eter:** Sentezlenen polimerlerin çöktürülmesinde kullanılmıştır.
- **Hekzan:** Kopolimer ve terpolimerlerin KEY alt sınır değerlerinin tayininde ve çözünürlük testlerinde kullanılmıştır.
- **N-izo-Propil Akril Amit (NIPA):** Kristallenme işlemi dietil eter çözeltisi ile yapıldı. Vakum altında kurutulduktan sonra kullanılmıştır.
- **Maleik Anhidrit (MA):** Benzen çözeltisinde kristallendirilip vakum süblimasyon kullanılarak saflaştırılmıştır.
- **Vinilpropiyonat (VPR):** Monomerin içindeki durdurucu bazik alümina ile uzaklaştırıldıktan sonra kullanılmıştır.
- **Poli(etilen glikol) (PEG):** Kopolimer ve terpolimerlerin kimyasal modifikasyon işleminde kullanılmıştır.
- **Asetil Salisilik Asit (ASA):** Kopolimer ve terpolimerlerin kimyasal modifikasyon işleminde kullanılmıştır.
- **Metanol:** Çözünürlük testlerinde vemodifiye polimer ürünlerin çöktürülme işleminde kullanımıştır.
- **KOH:** Asit sayısı belirlemeişleminde kullanılmıştır.
- **HCl:** Asit sayısı belirlemeişleminde ve modifikasyon reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

3.2. Deneyde Kullanılan Cihaz ve Aletler

^{1}H-NMR Spektrofotometresi: Varian 400 MR (Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA)

IR Spektrofotometresi: Perkin-Elmer spektrum 100 spektrometresi (Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA)

Ubbeelohde Viskozimetrisi

Spektroflorimetre: Perkin-Elmer LS 55 (Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü-KONYA)

Analitik terazi, etüv, termometre, vakumlu etüv, beherler, iki boyunlu ve üç boyunlu balonlar, petri kapları, balon jojeler, ayırma hunileri, erlenler, saat camları, huniler, pipetler, mezürler, büret, manyetik karıştırıcı ve bagetler kullanılmıştır.

3.3. Kopolimerin Sentezi

3.3.1. VPR-ko-MA polimerin sentezi

Geri soğutucu, termometre, azot tüpüne bağlı gaz çubuğunun bağlı olduğu bir 2 boyunlu balon içerisine 30 mL 1,4-dioksan, % 30 (VPR)- % 70 (MA) mol oranında hesaplanan monomerlerden $1x10^{-2}$ mol (0,57 ml) VPR ve $2x10^{-2}$ mol (1,96 g) MA soğuk ortama ilave edilmiştir. Akabinde $3x10^{-4}$ mol AIBN radikalik başlatıcısının reaksiyon ortamına ilavesi yapılmıştır. Tamamen çözünme sağlandıktan sonra 30 dk boyunca ortam azot gazı ile oksijenden arındırılmıştır. Bu işlemin ardından ortam sıcaklığı 60 ^{o}C'a ayarlanmış yağ banyosuna düzenek yerleştirilerek polimerizasyon reaksiyonu başlatılmış ve reaksiyon 20 saat sonunda sonlandırılmıştır. Çözücü, evaporasyon işlemi ile uzaklaştırılmış, soğuk ve aşırı miktarda dietil eter içerisine damla damla konsantre polimer çözeltisinin ilavesiyle çöktürme yapılmış ve ardından süzme işlemi gerçekleştirilmiştir. Süzme işlemi yapıldıktan sonra çökelek dietil eterle yıkanarak saflaştırılmış ve açık havada kurutulduktan sonra 40 ^{o}C sıcaklıktaki vakumlu etüv içerisinde 48 saat kurutması yapılmıştır.

Bu reaksiyon şartları altında polimerleşme işlemi gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin faklı miktar oranları ile de çalışılmış olup % 30 VPR ve %70 MA oranları en uygun reaksiyon şartı olarak bulunmuştur. Çizelge 4.1'de oranlar ayrıntılı olarak verilmiştir.

3.4. Terpolimerin Sentezi

3.4.1. VPR-MA-NIPA terpolimerinin sentezi

Ter- polimer türü sentezi için geri soğutucu, termometre, azot tüpüne bağlı gaz çubuğundan oluşan bir 2 boyunlu balon içerisine; 40 mL 1,4-dioksan; 0.01 mol (1.08 ml) VPR, 0.02 mol (1.96 g) MA, 0.01 mol NIPA (1.13 g) ve $4x10^{-4}$ mol (65.68 mg) AIBN radikalik başlatıcısı oda sıcaklığında ilave edilerek hepsinin çözünmesi sağlanmış, çözünmeden sonra 30 dk boyunca ortam azot gazı ile oksijenden arındırılmıştır.Bu işlemin ardından sıcaklığı 60 ^{o}C'a ayarlanmış yağ banyosuna düzenek yerleştirilerek polimerizasyon reaksiyonu başlatılmış ve reaksiyon 20 saat sonunda tamamlanmıştır. Polimer çözeltisinin çözücüsü evaporatör ile uzaklaştırılmış ve aşırı dietil eter içerisine damla damla konsantre polimer çözeltisinin ilavesiyle çöktürme işlemi yapılmış, ardından süzme işlemi gerçekleştirilmiştir. Süzme yapıldıktan sonra çökelek benzenle yıkanarak saflaştırma yapılmış ve yarım saat açık havada kurutulduktan sonra 40 ^{o}C sıcaklıktaki vakumlu etüv içerisinde 48 saat boyunca kurutulması gerçekleştirilmiştir

Bu reaksiyon şartları altında polimerleşme işlemi gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin faklı mol oranları ile de çalışılmış olup 0.01 VPR, 0.02 MA ve 0.01 NIPA mol oranları en uygun oran olarak bulunmuştur. Çizelge 4.2'de oranlar ayrıntılı olarak verilmiştir.

3.5. Kopolimer ve Terpolimerlerin PEG_{1000} ve PEG_{4000} ile Modifikasyonu

PEG_{1000} ve PEG_{4000} ile modifikasyon, hem kopolimerler ve hemde terpolimerler için gerçekleştirilmiştir. Termometre ile bağlanan tek boyunlu bir balona 1 g polimer ile 1 g (1.0 mL) $PEG_{1000,4000}$ alınıp 20 mL 1,4-dioksanda çözündü, katalitik ölçüde (9.2µl) HCl ilavesi yapılıp sıcaklığı 75±1 ^{o}C'a ayarlanan manyetik karıştırıcısı olan ısıtıcı düzeneğine koyuldu. 6 saat sonrasında reaksiyon sonlandırıldı ve çözeltinin çözücüsü evaporatör işlemi ile uzaklaştırıldıktan sonra oda sıcaklığındaki su/etanol (4:1) karışımına damlatılarak çöktürüldü, süzüldükten sonra, önce toluen ile sonrada saf su ile yıkandı ve 40 ^{o}C'a ayarlı vakumlu etüvde 72 saat kurutmaya bırakıldı.

Bu reaksiyon şartlarında PEG_{1000} ve PEG_{4000} ile farklı miktarlar alınarak çalışılmış ve modifikasyonlar gerçekleştirilmiştir. Hem polimerler ve hemde PEG_{1000} ve PEG_{4000} miktarları 1g alınarak çalışıldığında en iyi sonuçlar alınmıştır. PEG_{1000} için sonuçlar Çizelge 4.10'da PEG_{4000} için ise Çizelge 4.11'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

3.6. Kopolimer ve Terpolimer ASA Modifikasyonu

Termometre bağlı olan tek boyunlu bir balondaa 1 g polimer ile 1 g ASA 25 mL 1,4-dioksanda çözündü, katalitik ölçüde (63µl) HCl eklenip sıcaklığı 85±1 ^{o}C'a ayarlı manyetik karıştırıcısı olan ısıtıcı düzeneğine koyuldu. 24 saat sonunda reaksiyon durduruldu ve çözeltinin çözücüsü evaporatör işlemi ile uzaklaştırıldı. Modifiyeli ürün aşırı dietil etere damlatılarak çöktürüldü, daha sonra aseton ile yıkanıp süzme işlemi yapıldı. Modifiye ürün 40 ^{o}C'ye ayarlı vakumlu etüvde kurutuldu (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009).

3.7. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu

ASA ile modifikasyon işlemi PEG bağlı kopolimer ile terpolimerlere uygulandı. Termometre bağlı olan tek boyunlu bir balona 1 g polimer ile 1 g ASA 25 mL 1,4-dioksanda çözündü, katalitik ölçüde (63µl) HCl eklenip sıcaklığı 85±1 ^{o}C'a ayarlı manyetik karıştırıcısı olan ısıtıcı düzeneğine koyuldu. 24 saat sonunda reaksiyon durduruldu çözeltinin çözücüsü evaporatör işlemi ile uzaklaştırıldı. Modifiyeli ürün aşırı dietil etere damlatılarak çöktürüldü daha sonra aseton ile yıkanıp süzme işlemi yapıldı. 40 ^{o}C'ye ayarlı vakumlu etüvde kurutuldu.

3.8. ASA ile Modifiye Edilen Kopolimerlerin Kontrollü Salımı

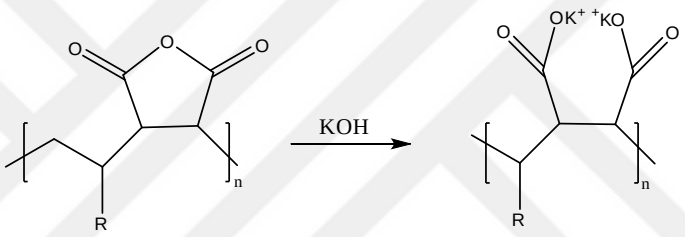
Bu çalışmada, Asetil Salisilik Asit ile modifiye edilmiş polimerden (VPR-ko-MA-ASA)' in vitro olarak fizyolojik ortamlarda ilaç salım deneyleri yapılmıştır. Bilindiği üzere ester grupları asidik ve bazik ortamlarda hidroliz olurlar. Bu özellikten faydalanarak ester grupları taşıyan modifiye polimerin, değişik pH'larda hidrolizi gerçekleştirilmiştir. ASA ile modifiye edilmiş VPR-ko-MA polimerinden çözelti ortamına hidroliz olan ilaç miktarının tespit edilebilmesi için, öncelikle VPR-ko-MA'nın, ASA ve VPR-ko-MA-ASA spektroflorimetrik özelliklerinin incelenmesi amacıyla, uyarma dalga boyları 10' ar nm aralıklarla değiştirilerek emisyon spektrumları alınmış ve maksimum floresans şiddetine sahip oldukları uyarma ve emisyon dalga boyları belirlenmiştir. Daha sonra, 100 ppm' lik Asetil Salisilik Asit stok çözeltisinden hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerle belirlenen en uygun spektral şartlarda kalibrasyon grafikleri oluşturulmuştur. VPR-ko-MA-ASA farklı fizyolojik pH' larda (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.1) fosfat

tamponlarıyla hazırlanan 100 ppm'lik çözeltilerinden, sabit karışma hızında ve 37˚C'da belirli zaman aralıklarında alınan numunelerin, daha önce tespit edilen en uygun florimetrik dalga boylarında spektrumları alınarak, maksimum floresans şiddeti değerleri ölçülmüştür. Her bir pH'da çözeltiye geçen Asetil Salisilik Asit miktarları kalibrasyon grafiklerinden yararlanarak belirlenmiştir (Allen ve Cullis, 2004).

3.9. Asit Sayısı Tayini

Polimer içerisinde bulunan anhidrit grupların bulunması; polimer örneklerinin KOH'ın alkollü çözeltisinde nötralleşmesi ardından bazın fazlasını asit ile geri titre edilmesi ile yapılmaktadır.

Kopolimerlerin ve terpolimerlerin asit sayısı tayin reaksiyonu 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. MaleikAnhidrit içerikli kopolimer ve terpolimerlerin KOH ile reaksiyonu

Asit sayısı tayini sentezlemiş olduğumuz kopolimerler, terpolimerler ve modifiye polimerler için gerçekleştirildi. Çizelge 4.4'de bu sonuçlar verilmiştir.

Polimer numunelerdeki karboksil miktarı ise eşitlik 3.1 ile %COOH olarak hesaplanmaktadır (Ekberov ve Basan., 1995).

$$\%COOH = \frac{(V_1 - V_2).f.X.100}{m} \qquad (3.1)$$

V_1: Polimer olan numunedeki harcanan KOH hacmi
V_2: Polimer olan numunedeki harcanan HCl hacmi
f: 0.1 N KOH çözeltisinin faktörü
x: 1 ml 0.1 N olan KOH çözeltisine eşdeğer olan karboksil miktarı(0.0045)
m: Polimer örneğinin g olarak kütlesi

3.10. Kohezif Enerji Yoğunluğu (KEY) Değerinin Belirlenmesi

KEY değerinin ölçümü için polimer, KEY değerini bildiğimiz bir çözücüyle çözünür. Çözünme sonrası polimerin alt KEY değeri ve üst KEY değerleri bulunması için kullanılan çözücünün KEY değerinin altında ve üstünde olan çöktürücüler seçildi. Bu çöktürücülerde polimer çözeltilerinde bulanıklık oluncaya kadar titre edildi.

KEY değerinin belirlenebilmesi için; KEY değeri 9.71 $(cal/cm^3)^{1/2}$ olan aseton içerisindeki polimer türlerinden iki çözelti hazırlanır. Çözeltilerden ilki KEY değeri 7.4 $(cal/cm^3)^{1/2}$ olan hegzanla, ikincisi ise KEY değeri 23.4$(cal/cm^3)^{1/2}$ olan suyla bulanıklık meydana gelene kadar titrasyon yapılır. Eşitlik 3.2 hegzanla yapılan titrasyon sonucu polimer türünün KEY alt sınır değerini, su ile yapılan titrasyon sonucu Eşitlik 3.3 ile KEY üst sınır değeri hesaplanır. Bulunan bu KEY'in alt sınır ve üst sınır değerinin ortalaması alınarak polimer türlerinin KEY değerleri hesaplanır.

$$\delta_{alt} = \frac{\delta_1.X_1.V_1+\delta_2.X_2.V_2}{X_1V_1+X_2V_2} \quad (3.2)$$

$$\delta_{üst} = \frac{\delta_1.X_1.V_1+\delta_3.X_3.V_3}{X_1V_1+X_3V_3} \quad (3.3)$$

$$\delta = \frac{\delta_{alt}+\delta_{üst}}{2} \quad (3.4)$$

δ_{alt}: Polimerin alt sınır çözünürlük parametresi
$\delta_{üst}$: Polimerin üst sınır çözünürlük parametresi
δ_1: Çözücünün çözünürlük parametresi
δ_2: Çöktürücünün çözünürlük parametresi
V_1,V_2,V_3: Çözücü ve çöktürücülerin molar hacimleri
X_1,X_2, X_3: Çözücü ve çöktürücülerin mol kesirleri

KEY değeri sentezlemiş olduğumuz kopolimer ve terpolimer için hesaplandı.

3.11. Viskozite Katsayısı Tayini

Viskozitesi değeri hesaplancak polimer çözeltisi, kapiler boru içerisine serbest bırakılıp işaretlenen iki çizgi arasında olan akış süresi ölçümü yapılır.

Genelde viskozite suyla kıyaslanıp yani bağıl olarak ölçülür ve bu yöntem ile hesaplanan viskoziteye bağıl viskozite (η_r) denir. Polimer çözeltilerinin bağıl viskozitelerinin hesabı için polimer çözeltisinin ve saf çözücünün eş viskozimetrede, eş

şartlar altında iki çizgi arası akış süreleri belirlenir. Eşitlik 3.5 ile bağıl viskozite (η_r) değeri hesaplanır.

$$\eta_r = n / n_o = t / t_o \quad (3.5)$$

Bağıl viskoziteden faydalanılarak eşitlik 3.6'den spesifik viskozite(η_{sp}) hesaplanır.

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \quad (3.6)$$

η_{sp} /Coranının derişime karşı olan C değerlerinin grafiği çizilir. (Eşitlik 3.7) ve oluşan doğrunun dikey ekseni kesim noktasından limit viskozite sayısı $[\eta]=[\eta_{sp}/c]_{c->o}$ bulunur.

$$\eta_{sp} / C = [\eta] + k'[\eta^2]C \quad (3.7)$$

Molekül ağırlığını belirlemek için Mark-Hauwink denkleminden yararlanılır.

$$[\eta] = K \times M^{\alpha} \quad (3.8)$$

Burada, K ve α çeşitli sıcaklıklarda polimer çözücüsü için sabitlerdir. Çözücünün karakterine bağlı olarak α'nın değeri 0.5-0.8 arasında değişir.

Polimer çözeltileri, yüksek mol kütleli olmaları sebebiyle yüksek viskoziteye sahiptirler. Viskozite ölçümlerinde moleküller arasındaki etkileşimi azaltmak ve doğru bir ölçüm almak için 1 gdL^{-1} ve daha düşük derişimlere sahip polimer çözeltileri ile çalışılmaktadır(Sarıkaya, 1997).

3.12. FT-IR Spektrumları Kullanılarak % Polimer Oranının Belirlenmesi

FT-IR spektrumu yardımıyla kopolimerin yapısında olan bileşenlerin % miktarları belirlenmiştir. Hesaplama metodunda polimer içerisinde bulunan bütün monomerlerin karakteristik olan piklerin FT-IR spektrumunda olan integrasyonundan faydalanılarak Eşitlik 3.9' daki denklem kullanılırak % polimer içeriği hesaplanır.

$$\%\ \text{Bileşen}_1 = \frac{\Delta A_{m1}/M_1}{\frac{\Delta A_{m1}}{M_1} + \frac{\Delta A_{m2}}{M_2}} \times 100 \quad (3.9)$$

$$\%\ \text{Bileşen}_2 = \frac{\Delta A_{m2}/M_2}{\frac{\Delta A_{m1}}{M_1} + \frac{\Delta A_{m2}}{M_2}} \times 100$$

M_1: Polimerdeki1. Monomer yüzdesi

M_2: Polimerdeki2. Monomer yüzdesi

ΔA_{m1} : Polimerdeki 1. monomerin karakteristik pikinin integrasyonu

ΔA_{m2}: Polimerdeki 2. monomerin karkteristik pikinin integrasyon

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada Vinil Propiyonat, Maleik Anhidrit ve N-İzopropil Akrilamit monomerleri kullanılarak kopolimer ve terpolimer sentezlenmiş ve polimerlerin PEG_{1000}, PEG_{4000} ve ASA ile modifiyesi gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, ASA modifiyeli VPR-ko-MA polimerinin kontrollü salım çalışması yapılmıştır.

4.1. Kopolimer Sentezi

Sentezlenen kopolimer ve terpolimer ürünleri için ayrı başlangıç, çözücü, monomer miktarı, süre, konsantrasyon ve sıcaklığın verime olan etkileri araştırılmış olup, kopolimerin ve terpolimerlerin optimum şartları bulunmuştur.

4.1.2. VPR-ko-MA Kopolimerlerinin Sentezi

Kopolimer sentezinin şartları belirlenmesi için faklı mol franksiyonlarında çalışmalar yapılmış ve optimum şart sağlanmıştır. Çizelge 4.1'de görüldüğü gibi reaksiyon şartları değiştirilerek VPR-ko-MA polimerleri sentezlendi.

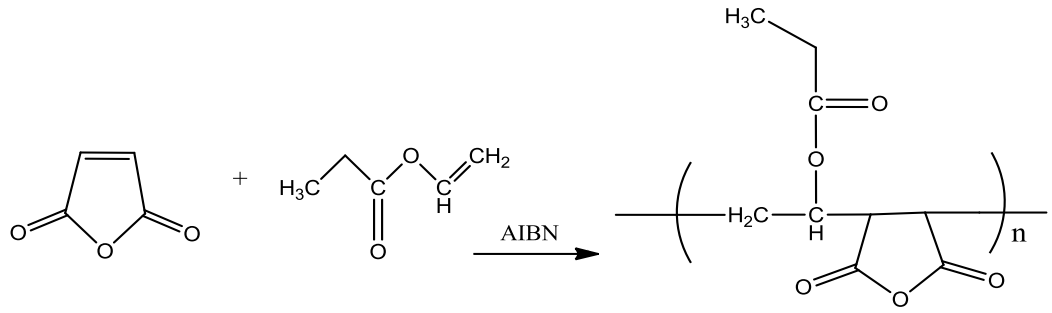
Çizelge 4.1.VPR-ko-MA kopolimerin besleme oranlarının verimleri

VPR-ko-MA (%)	MA (g)	VPR (ml)	Başlatıcı (AIBN) (%)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Verim (%)	Asit Sayısı (mgKOH/g)
50-50	1.14	0.95	1.0	70	20	35	300.055
70-30	0.84	1.33	1.0	70	20	20	233.459
***30-70**	1.96	0.57	1.0	70	20	62.4	575.781
30-70	1.96	0.57	1.0	70	24	52.5	445.100
30-70	1.96	0.57	1.0	80	20	48.8	586.351
30-70	1.96	0.57	1.0	50	20	16.2	100.022

*Optimum deney şartı

Çizelge 4.1 görüldüğü üzere başlatıcı sabit tutulup diğer şartlar değiştirilmiş ve en verimli olan besleme oranı % 30 VPR - % 70 MA olarak kaydedilmiştir. Yapılan sentezler sonucu, % 30 VPR - %70 MA oranı ile çalışılma yapıldığında en fazla verim % 62.4 olduğu belirlenmiş ve Maleik Anhidritin yüksek oranda kullanıldığı deney optimum

kabul edilmiştir. Sıcaklık 70˚C'nin altına inildiğinde verim düşmüş, kopolimerdeki Maleik Anhidrit miktarı da ciddi oranda azalmıştır, bu sıcaklığın üzerine çıkıldığında ise verimde azalma ve kopolimerdeki Maleik Anhidrit miktarında çok bir değişimin olmadığı görülmektedir. Süre 20 saatin üzerinde çalışıldığında da verimde ve Maleik Anhidrit miktarında artış olmamıştır.



Şekil 4.1.VPR-ko-MA polimerinin sentezi

4.2. Terpolimer Sentezi

4.2.1. VPR-MA-NIPA Terpolimerinin Sentezi

Terpolimer sentezinin şartları belirlenmesi için faklı mol oranlarında çalışmalar yapılmış ve optimum şart sağlanmıştır. Çizelge 4.2'de görüldüğü şartlar altında VPR-MA-NIPA polimerleri sentezlenmiştir.

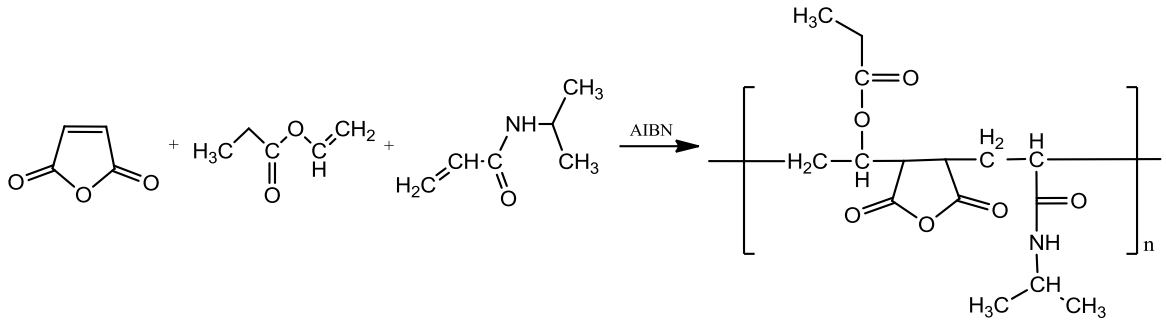
Çizelge 4.2.VPR-MA-NIPAterpolimer reaksiyon şartları

Terpolimer	VPR (mol)	MA (mol)	NIPA (mol)	AIBN (mol)	Sıcaklık (°C)	Süre (h)	Verim (%)	Asit Sayısı (mgKOH/g)
VPR-MA-NIPA	0.01	0.01	0.01	3.0×10^{-4}	65	20	39.58	350.815
VPR-MA-NIPA*	0.01	0.02	0.01	4.0×10^{-4}	65	20	62.88	402.258
VPR-MA-NIPA	0.01	0.03	0.01	5.0×10^{-4}	65	20	60.02	395.072

*Optimum deney şartı

Çizelge 4.2'de sıcaklık, süre ve VPR ile NIPA'nın molü sabit tutulup MA ve AIBN değiştirilmiş; en verimli besleme oranın 1:2:1 olduğu görülmüştür. Polimerin optimum şartlardaki ürününde verim % 62.88, asit sayısı 402.258 mgKOH/g iken optimum şartdakinden daha az Maleik Anhidrit alındığında polimerin verimi ve terpolimerdeki Maleik Anhidrit oranı azalmış fazla alındığında ise fazla bir değişim olmadığı kaydedilmiştir. VPR-ko-MA polimerine NIPA ilave edilmesi ile elde edilen

terpolimer ürünü kopolimere göre zamanla, verim ve asit sayısında bir miktar azalma görülmüştür. Buna nedeni olarak NIPA monomerinden gelen izo-propil grubunun sterik etkiyi artırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.



Şekil 4.2. VPR-MA-NIPA Terpolimer Sentezi

4.3. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerler Ürünlerinin Asit Sayısı Tayini

Ko- ve Ter- polimer türleri için her bir numuneden 0,1 g alınarak 20 mL 1,4-Dioksan içerisinde çözünmüş ve üzerine 20 mL 0,1 N KOH çözeltisi ilave edilerek su banyosunda üç saat bekletilmiştir. Daha sonra reaksiyon fazlası KOH, metiloranj indikatörü eşliğinde 0,1 N HCl çözeltisiyle titre edilmiştir. Reaksiyona giren KOH miktarından kopolimere bağlanan karboksil grubu miktarı eşitlik 3.1'in yardımıyla hesap edilmiştir (Ekberov ve Basan, 1995; Martuscelli ve ark., 1996).

$$\%COOH = \frac{(V_1 - V_2).f.X.100}{m} \qquad (3.1)$$

Kopolimer ve terpolimerlerdeki Maleik Anhidrit miktarları aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$MA\ (\%) = \frac{AS \times 98}{2 \times 561}$$

AS: Asit Sayısı

MA: Maleik Anhidrit

Çizelge 4.3. Kopolimer ve Terpolimerin asit sayısı ve % Maleik Anhidrit miktarları

Polimer	**Asit Sayısı (mgKOH/g)**	**MA(%)**
VPR-ko-MA	575.781	50.29
VPR-MA-NIPA	402.258	35.11

Çizelge 4.3'de kopolimer ve terpolimeri için belirlenen asit sayıları verilmiştir. Çizelgede polimer içerisinde olan MA(%) bileşimi verilmiştir. Çizelge 4.3'deki verilere göre kopolimer ve terpolimerlerdeki asit sayısı miktarı kopolimer için % MA miktarı % 50.29 iken asit sayısı 575 mgKOH/g; terpolimer için ise % MA miktarı % 35.11 iken asit sayısı 402 mgKOH/g olarak bulunmuştur. Ayrıca FT-IR spektrumlarındanda faydalanılarak polimerlerdeki % MA miktarları belirlenmiştir. İki farklı yöntemle belirlenen Maleik Anhidrit miktarları Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.4'de verilmiştir.

FT-IR spektroskopisi kullanarak kopolimerde bulunan % VPR ve % MA miktarının tespiti için Vinil Propiyonat'a ait 1164 cm^{-1}deki (–C-O-C–gerilmesi) ile Maleik Anhidrit'e ait 1777 cm^{-1}'deki karbonil piklerinin integrasyonu alınmış veaşağıda bulunan denklemden yararlanılarak VPR-ko-MA içerisinde bulunan % VPR - % MA miktarları tespit edilmiştir.

$$\%\ VPr = \frac{\Delta Am_1\ ^{1164}/M_1}{\Delta Am_1\ ^{1164}/M_1 + \Delta Am_2\ ^{1777}/M_2} x100 = \%\ 57$$

$$\%\ MA = \frac{\Delta Am_2\ ^{1777}/M_2}{\Delta Am_1\ ^{1164}/M_1 + \Delta Am_2\ ^{1777}/M_2} x100 = \%\ 43$$

FT-IR spektroskopisi kullanılarak terpolimerdeki % VPR, % MA ve % NIPA oranlarının tespiti için VPR'ye ait olan 1170 cm^{-1}deki (–C-O-C–gerilmesi), Maleik Anhidrit'e ait 1754 cm^{-1}'deki karbonil piki ve N-İzopropil Akrilamit'e ait 1694 cm^{-1} deki amit karbonili pikinin integrasyonu alınıp aşağıdaki denklemden yararlanılmış ve terpolimer içerisinde bulunan % VPR, % MA ve % NIPA miktarları bulunmuştur.

$$\%\ VPr = \frac{\Delta Am_1\ 1170/M_1}{\Delta Am_1\ 1170/M_1 + \Delta Am_2\ 1754/M_2 + \Delta Am_3\ 1694/M_3} x100 = \%\ 32$$

$$\%\ MA = \frac{\Delta Am2\ ^{1754}/M2}{\Delta Am_1\ 1170/M_1 + \Delta Am_2\ 1754/M_2 + \Delta Am_3\ 1694/M_3} x100 = \%\ 23$$

$$\%\ NIPA = \frac{\Delta Am_3\ ^{1694}/M_3}{\Delta Am_1\ 1170/M_1 + \Delta Am_2\ 1754/M_2 + \Delta Am_3\ 1694/M_3} x100 = \%\ 45$$

Titrasyon ve FT-IR spektroskopi yöntemleriyle % MA miktarı belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 4.4'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Sentezlenen kopolimer ve terpolimerin % MA miktarları

	MA(%)	***MA(%)***
Polimer	***Asit Sayısı***	***FT-IR***
VPR-ko-MA	50	43
VPR-MA-NIPA	35	23

Çizelge 4.4'deki veriler kopolimer ürününde bulunan % MA miktar sonucu titrasyon yöntemi yardımıyla hesaplandığında % 50 iken FT-IR spektroskopi kullanılarak yapılan hesaplamada % 43 olarak bulunmuştur. Terpolimer ürününde bulunan % MA miktarı ise titrasyon yöntemi kullanılarak yapılan hesaplamada % 35 iken FT-IR spektroskopi kullanılarak yapılan hesaplamalarda % 23 olarak bulunmuştur.

Kopolimer ve terpolimerlerin PEG_{1000}, PEG_{4000} ve ASA ile olan modifikasyon ürünlerinin de asit sayıları yukarıda bahsedildiği gibi belirlenmiştir. Böylece modifye olan COOH miktarı belirlenmiştir.

Polimerlerin modifikasyon oranı aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanmış ve Çizelge 4.5'de verilmiştir.

$$\text{Modifikasyon Oranı} = \frac{AS_{polimer} - \text{AS}_{\text{modifiye}}}{AS_{polimer}} \text{ x } 100$$

Çizelge 4.5. Modifiye kopolimer ve terpolimerlerin asit sayısı, modifikasyon miktarları

Polimer	**Polimer[a]**	**PEG_{1000}[b]**		**ASA[c]**	**PEG_{4000}[b]**		**ASA[c]**
	(mgKOH/g)	**(mgKOH/g)**	**Verim (%)**	**(mgKOH/g)**	**(mgKOH/g)**	**Verim (%)**	**(mgKOH/g)**
VPR-ko-MA (%30-%70)	575.781	296.058	25.4	90.5	239.578	51.6	86.6
VPR-MA-NIPA 1:2:1	402.258	127.648	36.5	30.8	119.687	42.9	28.0

[a] Sentezlenen kopolimer ve terpolimerlerin asit sayıları
[b] Kopolimer ve terpolimerlerin PEG ile modifiye ürünlerinin asit sayısı ve % modifikasyon oranları
[c] Kopolimer ve terpolimerlerin ASA ile modifiye ürünlerinin asit sayısı

Çizelge 4.5'de kopolimer ve terpolimerin asit sayıları ve polimer ürünlerin PEG_{1000}, PEG_{4000} ve ASA ile modifiyelerin asit sayılarını ve modifikasyon oranlarını

yüzde olarak görmekteyiz. Çizelgeye göre kopolimerin asit sayısının terpolimere göre daha yüksek olduğunu anlaşılmaktadır. Terpolimerde NIPA'daki izo-propil grubu (-$CH(CH_3)_2$) ve VPR'deki (-$CH(CH_2)_3$) izo-bütil gurubunun sterik etkisi sonucunda polimerleşme reaksiyonuna katılacak olan MA'nın bundan etkilediğini ve dolayısıyla kopolimere oranla asit sayısının daha düşük olduğunu düşünmekteyiz. Kopolimer ve terpolimerlerin pegilasyonu sonucunda elde edilen PEG_{1000} ile modifiye polimerlerin asit sayısında bir düşüş gözlenmiştir. Öyleki, VPR-ko-MA polimerinin asit sayısı 296.058 mgKOH/g, VPR-MA-NIPA terpolimerinin asit sayısı ise 127.648 mgKOH/g ölçülmüş olup VPR-ko-MA polimeri % 71.6, VPR-MA-NIPA terpolimeri ise % 63.5 oranında PEG_{1000} ile modifiye olmuştur. Sentezlenen kopolimer ve terpolimerlerin PEG_{4000} ile modifikasyon sonucunda oran VPR-ko-MA polimeri için % 48.4, VPR-MA-NIPA terpolimeri için ise % 56.1 oranındadır. PEG ile modifiye olan kopolimer ve terpolimerlerin ASA ile modifiyeleri sonunda belirlenen asit sayısında da düşüşler gözlendi. PEG'le modifiye olan kopolimer ve terpolimerlerin asit sayısındaki düşüş, pegilasyon sonunda PEG'e bağlanmamış karboksil(–COOH) gruplarınada Asetil Salisilik Asit'in bağlandığını göstermektedir. Kopolimer ve terpolimerlerin FT-IR spektrumlarına bakılarak bu durum teyit edilebilir. Yapılan her iki modifikasyon (PEG+ASA) ile PEG_{1000} kullanıldığında ko-polimerin % 84.28 oranında, ter-polimerin % 93.36 oranında modifiye olduğu, PEG_{4000} kullanıldığında ise ko-polimerin % 84.95, ter-polimerin ise % 92.97 oranında modifiye olduğu görülmektedir.

4.4. Kopolimer ve Terpolimer Ürünleri için KEY Değerlerinin Hesaplanması

KEY değeri 9.71 $(cal/cm^3)^{1/2}$ olan aseton içerisindeki polimer türlerinden iki taneçözelti hazırlandı. Çözeltilerden ilki KEY değeri 7.4 $(cal/cm^3)^{1/2}$ olan hegzanla, ikincisi ise KEY değeri 23.4$(cal/cm^3)^{1/2}$' deki suyla bulanıklık meydana gelene kadar titrasyon yapılmıştır. Eşitlik 3.2 hegzanla yapılan titrasyon sonucu polimer türünün KEY alt sınır değerini, su ile yapılan titrasyon sonucu Eşitlik 3.3 ile KEY üst sınır değeri hesaplanmıştır. Buradan KEY'in alt ve üst sınır değerlerinin ortalaması alınarak polimer türlerinin KEY değeri hesaplanmıştır.

VPR-ko-MA polimerin KEY değeri hesabı: 0.05 g polimer örneğini çözmek için 5 mL aseton kullanılmış, çözeltiden iki adet hazırlanmıştır. Elde edilen çözeltiden biri hegzanla titre edilirken diğeri saf su ile titre edilmiştir.

Hegzan ile yapılan titrasyon için, 3 mL sarfiyat yapılmıştır ve bu bizi alt sınır KEY değerine götürür (δ_{alt}).

$d_{aseton}= m_{aseton}/ V_{aseton}$

$m_{aseton}=0.79x5 = 3.95$ g

$n_{aseton}= 0.068$ mol

$d_{hegzan}=m_{hegzan}/ V_{hegzan}$

$m_{hegzan}=0.661x1.2= 0.7932$ g

$n_{hegzan}=0.7932.10^{-3}$ mol

$n_{toplam}=0.0680+0.7932.10^{-3} = 0.0772$ mol

$X_{aseton}= n_{aston}/ (n_{aseton}+n_{hegzan}) =0.0680/(0.0680+0.7932.10^{-3})$

$X_{aseton}= 0.880$

$X_{hegzan}=1-0.880=0.1192$

$V_{aston}=MA_{aseton}/ d_{aseton}=58.08/0.79=73.52$ cm^3

$V_{hegzan}=MA_{Hegzan}/ d_{hegzan}=86.18/0.661= 130.38$ cm^3

Hesaplanan parametre 3.2' de uygulanarak VPR-ko-MA polimerin alt sınır KEY değeri hesaplandı.

$$\delta_{alt} = \frac{\delta_1.X_1.V_1+\delta_2.X_2.V_2}{X_1V_1+X_2V_2}$$

$\delta_{alt}=7.92(cal/cm^3)^{1/2}$

Saf su ile yapılan titrasyon için de, 2 mL sarfiyat yapılmıştır ve bu bize üst sınır KEY değerini belirlememizde yardımcı olmuştur($\delta_{üst}$).

$d_{aseton}= m_{aseton}/ V_{aseton}$

$m_{aseton}=0.79x5 = 3.95$ g

$n_{aseton}= 0.068$ mol

$d_{su}=m_{su}/ V_{su}$

$m_{su}=1.0x3.7 = 2.0$g

$n_{su}=0.21$ mol

$n_{toplam}=0.0680+0.21= 0.27$ mol

$X_{aseton}= n_{aston}/ (n_{aseton}+n_{su}) =0,0680/(0,0680+0,21)$

$X_{aseton}= 0.252$

$X_{su}=1-0.252=0.748$

$V_{aston}=MA_{aseton}/ d_{aseton}=58.08/0.79=73.52$ cm^3

$V_{su}=MA_{su}/ d_{su}=18/1= 18$ cm^3

Hesaplanan parametre 3.3'de uygulanarak VPR-ko-MA polimerin üst sınır KEY değeri hesaplandı.

$$\delta_{üst} = \frac{\delta_1.X_1.V_1+\delta_3.X_3.V_3}{X_1V_1+X_3V_3}$$

$\delta_{üst}$=15.47 $(cal/cm^3)^{1/2}$

BundanVPR-ko-MA kopolimerinin KEY değeri;

$\delta_{polimer}= (\delta_{alt}+\delta_{üst})/2$

$\delta_{polimer}$=11.69$(cal/cm^3)^{1/2}$bulunur.

VPR-MA-NIPA polimeri KEY değeri için de kopolimer için yapılan hesaplamalar yapıldı ve bu hesaplar Çizelge 4.6'da verildi.

Çizelge 4.6. Kopolimer ve Terpolimerlerin KEY değerleri

Polimer	**KEY(δ)$(cal/cm^3)^{1/2}$**
VPR-ko-MA	11.69
VPR-MA-NIPA	12.23

Polimer ürünlerinin KEY değerlerinin doğruluğunun tespiti için polimerlere çözünme testi yapılmıştır. Çizelge 4.7'de sonuçlar gösterilmektedir.

Çizelge 4.7. Polimerlerin Çözünürlük Testi

Polimer	**Kohezif Enerji Yoğunluğu(KEY)**									
	Hegzan (7.3)	**Eter 7.4**	**Toluen (8.9)**	**Benzen 9.2**	**Aseton (9.7)**	**Dioksan (10)**	**Etenol 12.70**	**DMF (12.10)**	**Metanol (14.5)**	**Su (23.4)**
VPR-ko-MA	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-
VPR-MA-NIPA	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-

VPR-ko-MA ve VPR-MA-NIPA polimerlerin KEY değerleri 11.69 $(cal/cm^3)^{1/2}$ ve12.23 $(cal/cm^3)^{1/2}$ dır, hesaplanan KEY değerleri (Çizelge 4.6)'da çözünürlük test değeri ise Çizelge 4.7'deki ile uygunluk içindedir ve KEY değeri 9.7-14.5 $(cal/cm^3)^{1/2}$ arasında bulunan çözücülerin içerisinde polimer ürünlerinin çözündüğü görüldü.

4.5. Kopolimer ve Terpolimer ÜrünleriniViskozite Katsayısının Belirlenmesi

Viskozimetrik ölçüm yapılması gereken polimer ürünlerin 1 g/dL konsantrasyonu aseton ile çözeltisi hazırlanmış sonrasında 0.5'er mL'lik seyreltmelerle oda sıcaklığında akış sürelerinin ölçümü yapılmıştır. 3.5'deki denklem ile bu çözeltilerin spesifik viskozite değeri hesaplandı.

$$\eta_r = n / n_o = t / t_o \qquad (3.5)$$

Bağıl viskozite Eşitlik 3.6'dekiile spesifik viskozite(η_{sp}) değeri bulunur.

$$\eta_{sp} = \eta_r - 1 \qquad (3.6)$$

η_{sp} /C oranının derişime karşı olan C değerlerinin grafiği çizilir. (Eşitlik 3.7) ve oluşan doğrunun dikey ekseni kesim noktasından limit viskozite sayısı $[\eta]=[\eta_{sp}/c]$ bulunur.

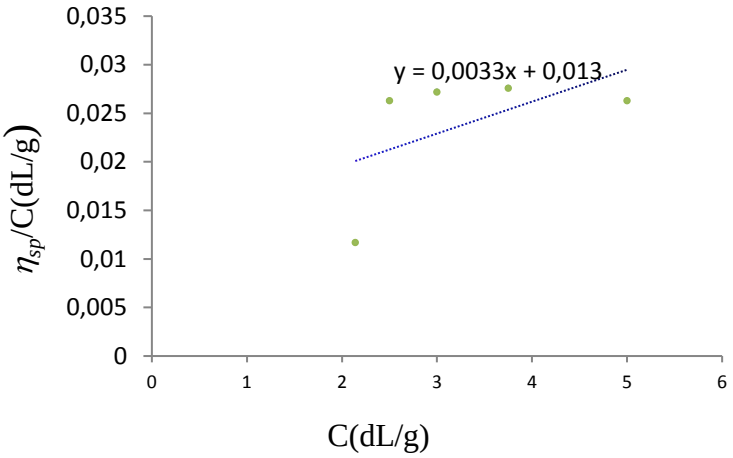
$$\eta_{sp} / C = [\eta] + k'[\eta^2]C \qquad (3.7)$$

VPR-ko-MA kopolimerinin spesifik viskozite değeri hesabı için 15 mL 0.75 g polimeraseton içerisinde çözüldü. Ubbelohde viskozimetresi yardımıyla hazırladığımız çözeltinin akış süreleri tespit edilmişir. Bu işlem 0.5'er mL'lik seyreltmelerle 4 kez tekrarlanmıştır. Çizelge 4.8'deki tabloda değerler verilmiştir.

Çizelge 4.8. VPR-ko-MA polimer çözeltilerinin akış süresi ve Nispi viskozitesi

No	**C(g/dL)**	**t(sn)**	η_{sp}	η_{sp}**/C(dL/g)**
1	5.00	3.61	0.1317	0.0263
2	3.75	3.52	0.1035	0.0276
3	3.00	3.45	0.0815	0.0272
4	2.50	3.40	0.0668	0.0263
5	2.14	3.27	0.0250	0.0117

VPR-ko-MA polimerinin değişik konsantrasyonda olan akış süresi ve nispi viskozite değeriyle; limit viskozite değeri bulunmuştur. Bu hesaplamalar Bölüm 3.7'de anlatıldığı gibi yapılmıştır.



Şekil 4.3.VPR-ko-MA polimerinin η_{sp}/C'ye karşı C grafiği

Şekil 4.3 'te kopolimere için η_{sp}/C'ye karşı C grafiği verilmiştir. Konsantrasyon limiti sıfır olduğunda VPR-ko-MA polimerinin Limit Viskozite değerleri 0.013 dL/g olarak hesaplanmıştır.

Limit viskozite değeri bulmak için kopolimerdeki işlemler terpolimerede yapılmış ve VPR-MA-NIPA terpolimer için sonuçlar Çizelge 4.9 'dadır.

Çizelge 4.9. Kopolimer ve terpolimerin limit viskozite değeri

Polimer	**Limit Viskozite [η] (dL/g)**
VPR-ko-MA	0.013
VPR-MA-NIPA	0.0032

Çizelge 4.9 'da kopolimer ve terpolimer ürünlerin Limit Viskozite değeri verilmiştir.

Kopolimerin ve terpolimerin viskozite değerlerinin oldukça düşük olması, zincir büyüklüklerinin düşük olduğunu göstermektedir. NIPA monomerinin kopolimere katılmasıyla oluşan terpolimerde Limit Viskozite değeri daha da düşüktür. Bunun nedeni olarak NIPA'danolan izo-propil $-CH(CH_3)_2$ grubundan dolayı sterik etkinin artmasıyla reaksiyonda zincirlerinuzayamadığı ve bundan dolayıda terpolimerin Limit Viskozite değerinde ciddi bir azalmaya neden olduğu görüldü.

4.6. Kopolimer ve Terpolimer ürünlerin PEG ile Modifiyesi

Kopolimer ve terpolimer ürünlerinin PEG ile modifikasyonu iki farklı Polietilen glikol (PEG_{1000} ve PEG_{4000}) ile yapılmıştır. PEG modifikasyon sentezi Bölüm 3'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Polimerler 20 mL 1,4-Dioksan'da çözdürülüp katalitik ölçüde HCl ilave edilmiş, Çizelge 4.10'da verilen miktarlar alınıp 75±1 ^{o}C sıcaklıkta reaksiyon gerçekleşmiştir, su ile etanol karışımında çöktürülüp, süzülmüş 40 ^{o}C sıcaklığında vakumlu etüvde 72 saat kurutulmuştur (Çolak., 2009). Sonuçlar Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Kopolimer ve Terpolimerlerin PEG_{1000} modifikasyon ürünlerin asit sayısı

Deney	Polimer (g)	PEG (g)	Süre (h)	Sıcaklık (˚C)	Polimer Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifikasyon Oranı (%)
VPR-ko-MA	2	1	6	75	575.258	296.058	48.534
	*1	1				255.801	55.532
	1	2				300.298	47.797
VPR-MA-NIPA	2	1	6	75	402.258	245.938	38.860
	*1	1				127.648	68.267
	1	2				250.679	37.682

*optimum şart

Kopolimer ve terpolimerlerin PEG_{1000} ile modifikasyonu için optimum deney şartlarını belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmış olup sonuçlar Çizelge 4.10'da verilmiştir. Bölüm 3.5'deki şartlarda sentezlenmiş olan polimerlerin PEG_{1000} ile modifiye ürünleri elde edilmiştir. Çizelge 4.10'da pegilasyon koşulları verilmiş optimum şart görülmektedir. Kopolimer ve terpolimerlerin pegilasyonu ile elde edilen PEG_{1000} modifiye polimerlerin asit sayılarında düşüş olmuştur. Optimum şartlardaki PEG_{1000} modifikasyonunda VPR-ko-MA polimerin asit sayısının değeri 255.801 mgKOH/g, modifikasyon oranı ise % 55dır. VPR-MA-NIPA polimerin PEG_{1000} ile modifikasyonunun ise optimum şarttaki asit sayısının değeri 127.648 mgKOH/g, modifikasyon oranı % 68 dur. VPR-ko-MA polimeri için; PEG_{1000} optimum şartın daha üzerinde alındığı zaman (2g) asit sayısı 300,298 mgKOH/g iken, modifikasyonun oranı % 47 dir. MA miktarı optimum şartın üzerinde alındığı zaman (2g) asit sayısı 296.058 mgKOH/g olurken, modifikasyon oranı % 48 dir. VPR-MA-NIPA polimeri için; PEG_{1000}

optimum şarttın üstünde alındığında (2g) asit sayısı 250.679 mgKOH/g olurken, modifikasyon oranı %37 dır. MA miktarı optimum şartın üzerinde alındığı zaman (2g) asit sayısı 245.938 mgKOH/g olurken, modifikasyon oranının % 38 olduğu görülmektedir. NIPA monomerinin polimerizasyona dahil olmasıyla oluşan terpolimere PEG bağlanmasının daha çok olduğu anlaşılmaktadır.

PEG_{4000} modifikasyonları da PEG_{1000} ile yapıldığı reaksiyon şartlarında gerçekleştirilmiştir. Veriler Çizelge 4.11'de dir.

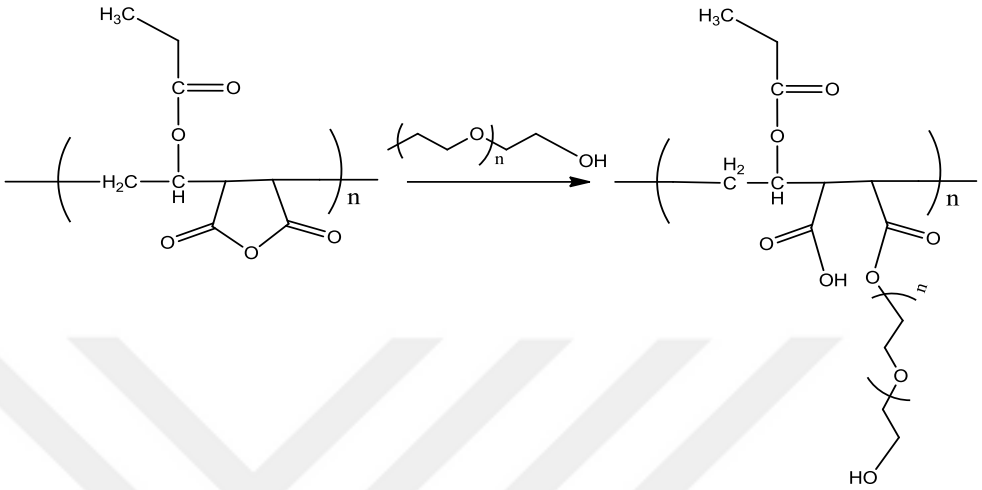
Çizelge 4.11. Kopolimer ve Terpolimerlerin PEG_{4000}modifiye ürünlerin asit sayıları

Deney	Polimer (g)	PEG (g)	Süre (h)	Sıcaklık (˚C)	Polimer Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifikasyon Oranı (%)
VPR-ko-MA	2	1	6	75	575.258	239.578	58.352
	*1	1				128.684	77.630
	1	2				248.648	56.254
VPR-MA-NIPA	2	1	6	75	402.258	239.483	40.465
	*1	1				119.687	70.258
	1	2				219.836	45.349

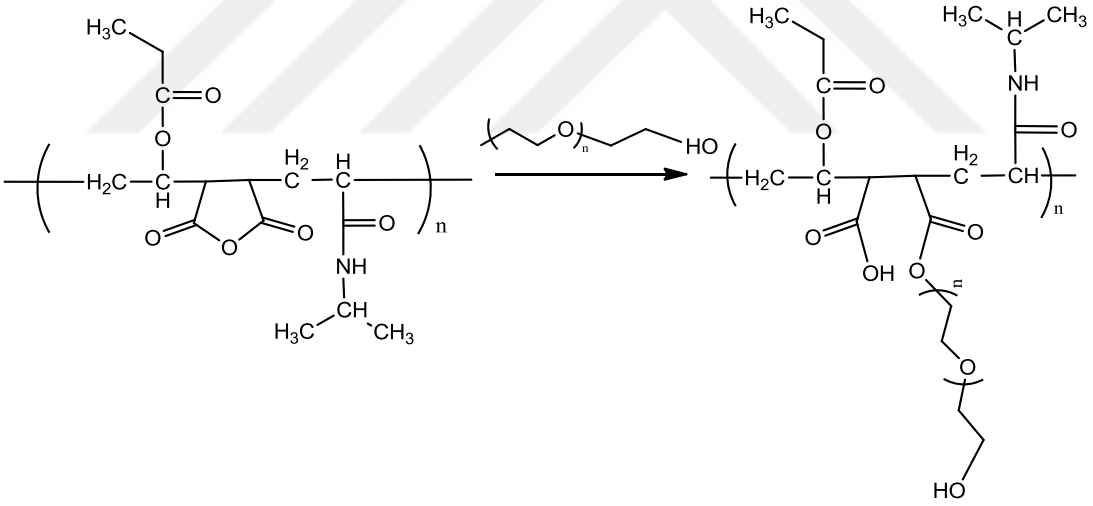
*optimum şart

Kopolimer ve terpolimerlerin PEG_{4000} ile modifikasyonu için optimum deney şartlarını belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4.11'da verilmiştir. Bölüm 3.5'deki şartlarda sentezlenmiş olan polimerlerin PEG_{1000} ile modifiye ürünleri elde edilmiştir. Çizelge 4.11'da pegilasyon koşulları verilmiş optimum şart görülmektedir. Kopolimer ve terpolimerlerin pegilasyonuyla elde edilen PEG_{4000} ile modifiye ürünlerin asit sayılarında azalma gözlenmektetir. Optimum şartlardaki PEG_{4000} modifikasyonunda VPR-ko-MA polimerinin asit sayısı 128.68 mgKOH/g, modifikasyon oranı % 77 dir. VPR-MA-NIPA polimerin PEG_{4000} ile modifiyesinde optimum şarttaki asit sayısı 119.687 mgKOH/g, modifikasyon oranıda % 70 dur. VPR-ko-MA polimeri için ise; PEG_{4000} optimum şarttın üzerinde alındığında (2g) asit sayısı 248.64 mgKOH/g olurken, modifikasyon oranı ise % 56 dır. MA miktarı optimum şartın üzerinde alındığında ise (2g) asit sayısı 239.48 mgKOH/g iken, modifikasyon oranı %58 dir. VPR-MA-NIPA polimeri için; PEG_{4000} optimum şarttın üzerinde alındığında ise (2g) asit sayısı 219.83 mgKOH/g olurken, modifikasyonun oranı % 45 dir. Maleik Anhidrit miktarı optimum şartın üzerinde alındığındaysa (2g) asit sayısı 239.48 mgKOH/g olurken,

modifikasyon oranı ise % 40 olduğu görülmektedir. NIPA monomerinin polimerizasyona dahil edilmesi ile oluşan terpolimere PEG_{4000} bağlanmasının daha çok olduğu görülmektedir.



Şekil 4.4. Kopolimerin PEG Modifiye Reaksiyonu



Şekil 4.5. Terpolimerin PEG modifiye reaksiyonu

4.7. Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu

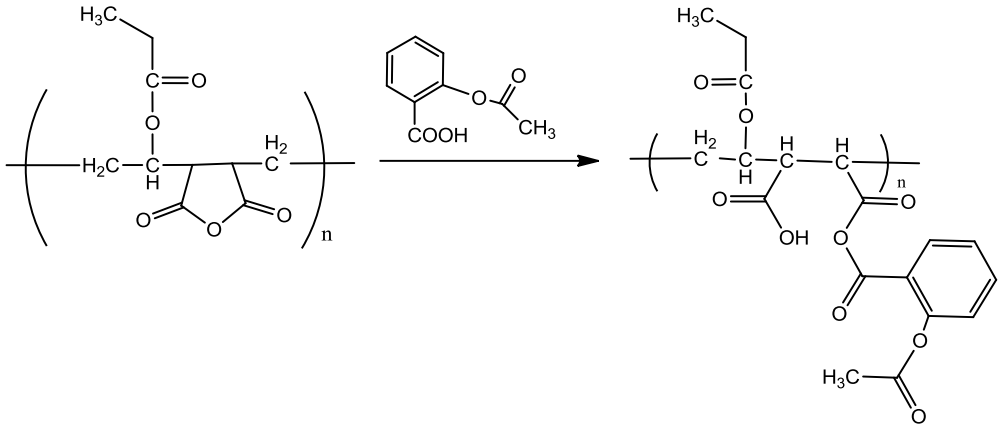
Polimerlerin yapısındaki hidroksil(–OH) grubu ile ASA'nın yapısındaki –COOH grubunun esterleşmesiyle modifikasyon gerçekleşmektdir. Bölüm 3'teki gibi 1,4-Dioksan çözücüsünde katalitik ölçüde HCl, 85±1 °C sıcaklıkta, Çizelge 4.11'de verilen miktarlar kullanılarak polimerler ASA ile modifiye edilmiştir. Sentezlenen modifiye ürün dietil eter ile çöktürülüp ve 40 °C sıcaklığa ayarlı vakumlu etüvde kurutulmuştur.

Çizelge 4.12. Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA ile modifiye ürünün asit sayısı

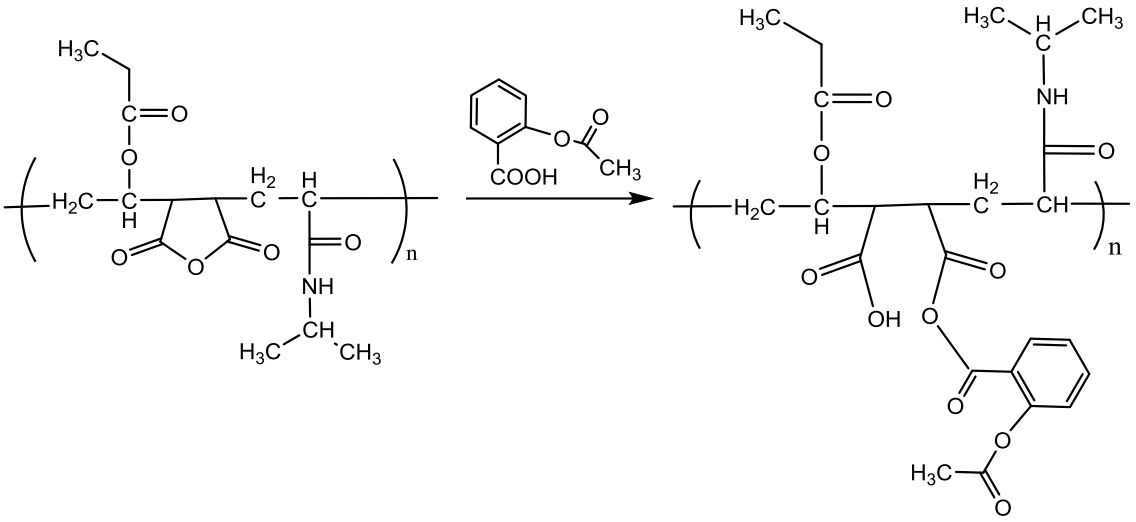
Deney	Modifiye Polimer (g)	ASA (g)	Polimer Asit Sayısı (mgKOH/g)	ASA Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)
Pol(VPR-ko-MA)	1	1	575.781	250.850
Pol(VPR-MA-NIPA)	1	1	402.258	182.574

Çizelge 4.11 incelendiği zaman kopolimerin asit sayısı 575.78 iken ASA modifiye ürününde asit sayısı 250.85'ye düştüğü, terpolimerin asit sayısı ise 402.25 iken ASA bağlı modifiye ürünün asit sayısı 182.57'ye düştüğü görülmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda gerçekleşen modifikasyon ürünü VPR-MA-NIPA'da ASA bağlanmasının daha çok olduğu gözlemlendi.

ASA modifikasyonu, PEG'in yapısında olanhidroksil (–OH) grubu ile ASA'nın yapısındaki karboksil (–COOH) grubunun esterleşme reaksiyonu ile gerçekleşmesi beklenirken asit sayısındaki düşüşten kaynaklı olarak ASA modifikasyonunun MA yapısındaki karboksil (–COOH) grubuylada gerçekleştiği görülmektedir (Çolak., 2009). VPR-ko-MA polimer ve VPR-MA-NIPA terpolimerleri için FT-IR spektrumunda belirgin birşekilde görülmektedir.



Şekil 4.6 Kopolimerin ASA modifiye reaksiyonu



Şekil 4.7. Terpolimerin ASA ile Modifiye Reaksiyonu

4.8. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA Modifikasyonu

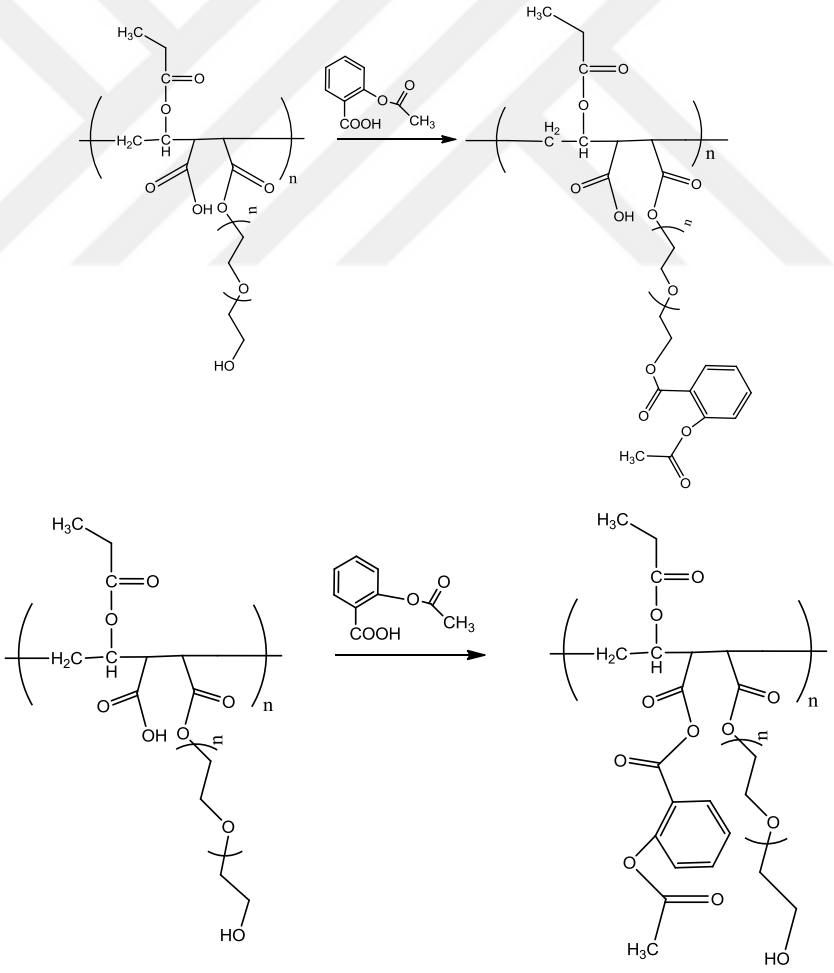
PEG bağlı polimerlerin yapısında bulunan (–OH) grubu ile ASA'nın yapısındaki –COOH grubunun esterleşmesiyle oluşmaktadır. Bölüm 3'teki gibi 1,4-Dioksan çözücüsünde katalitik ölçüde HCl, 85±1°C' sıcaklıkta, Çizelge 4.11'de verilen miktarlar kullanılarak sentezlenmiş. Dietil eter ile çöktürülüp ve 40 °C sıcaklığa ayarlı vakumlu etüvde kurutulma işlemi yapılmıştır (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009).

Çizelge 4.13. PEGilasyon ürünü Kopolimer ve Terpolimerlerin ASA ile modifiye ürünün asit sayıları

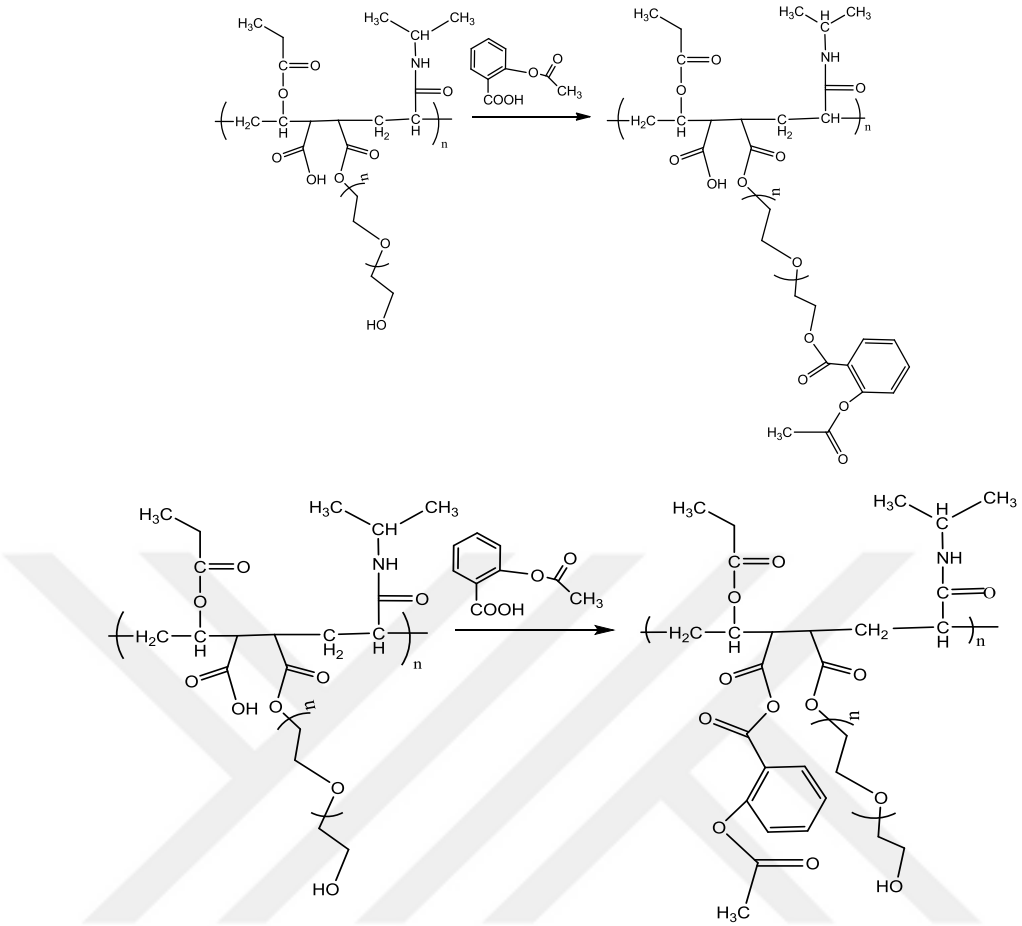
Deney	**Modifiye Polimer (g)**	**ASA (g)**	**Pegilasyon Ürünün Asit Sayısı (mgKOH/g)**	**ASA Modifiye Ürünün Asit Sayısı (mgKOH/g)**
Pol(VPR-ko-MA)/PEG$_{1000}$	1	1	255.801	90.5
Pol(VPR-MA-NIPA)/PEG$_{1000}$	1	1	127.648	30.8
Pol(VPR-ko-MA)/PEG$_{4000}$	1	1	128.684	88.6
Pol(VPR-MA-NIPA)/PEG$_{4000}$	1	1	119.687	28.0

Çizelge 4.13 incelendiği zaman PEG$_{1000}$ modifiyeli kopolimerin asit sayısı 255.8 iken ASA bağlı modifiye kopolimerin asit sayısı 90.5'e düşmüştür. PEG$_{1000}$ modifiyeli

terpolimerin asit sayısı 127.64 iken ASA bağlı modifiye kopolimerin asit sayısı 30.8'e düşmüştür. PEG_{4000} modifiyeli koplimerin asit sayısı 128.68 iken ASA bağlı modifiye kopolimerin asit sayısı 88.6'ya düşmüştür. PEG_{4000} modifiyeli terpolimerin asit sayısı 119.68 iken ASA bağlı modifiye terpolimerin asit sayısı 28.0'a düşmüştür. Bu sonuçlar incelendiğinde ASA ile gerçekleşetirilen modifikasyon sonucunda terpolimerlerin kopolimerlere oranla ASA bağlanmasının daha çok olduğu görülmüştür. ASA modifikasyonu, PEG'de bulunan hidroksil (–OH) grubu ile ASA'nın yapısındaki karboksil (–COOH) grubunun esterleşme reaksiyonu ile oluşması düşünülürken asit sayısındaki düşmeden kaynaklı olarak ASA modifikasyonunun MA yapısındaki karboksil (–COOH) grubuyla da gerçekleştiği belirlenmiştir (Çolak., 2009). Hem VPR-ko-MA polimerinin hemde VPR-MA-NIPA polimerinin FT-IR spektrumunlarında belirgin şekilde görülmektedir.



Şekil 4.8. PEG bağlı kopolimerin ASA ile Modifiye Reaksiyonu

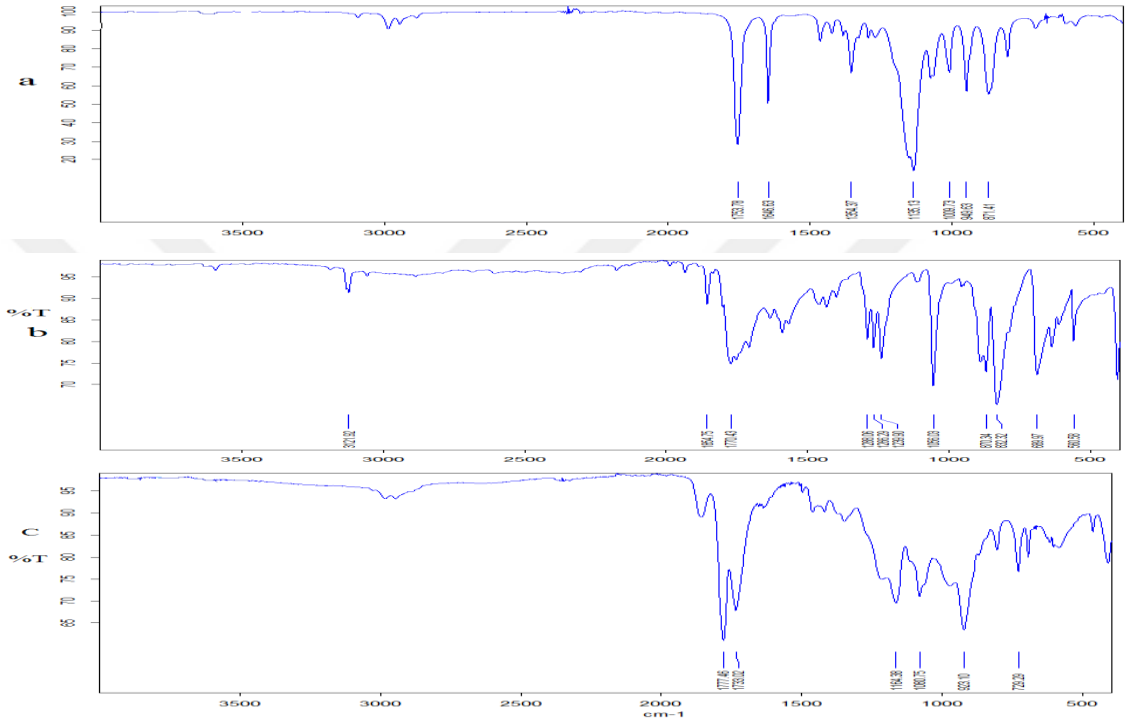


Şekil 4.9. PEG grup bağlı terpolimerin ASA ile Modifiye Reaksiyonu

4.9. FT-IR Spektroskopi ile Karakterizasyon

4.9.1. Kopolimer ve Terpolimerlerin FT-IR Spektroskopisi

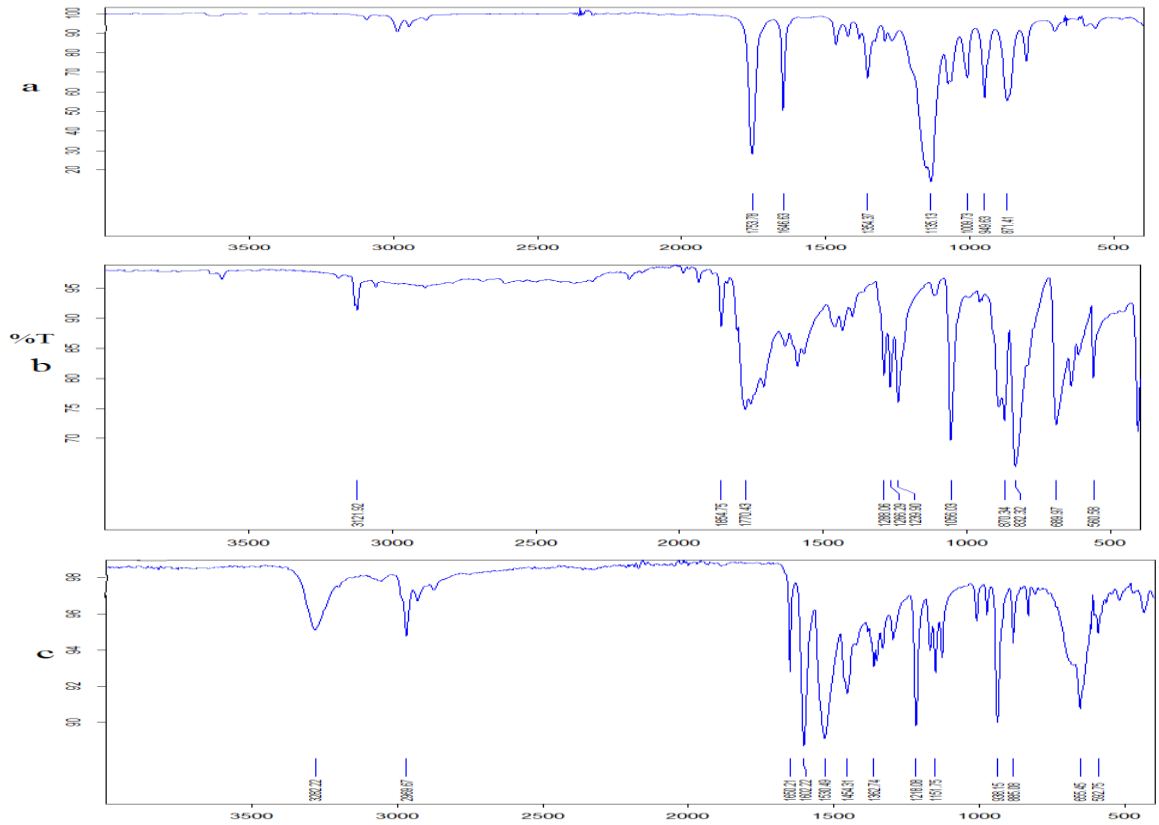
Sentezlenen kopolimer ve terpolimerler ve bu polimerlerin modifiye ürünleri FT-IR spektroskopisi ile karakterizasyonu gerçekleştirildi.



Şekil 4.10. VPR-ko-MA polimerin FT-IR spektrum (a: Vinil Propiyonat monomerinin, b: Maleik Anhidrit monomerinin, c: VPR-ko-MA polimeri)

Şekil 4.10'da Vinil Propiyonat spektrumunda **(a)**; 2970 - 2800 cm^{-1} arasındaki bant, simetrik olanla birlikte metilen gruplarının antisimetrik titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1753 cm^{-1}'deki karbonil grubundan (C=O) kaynaklanan pik görülmektedir. 1646 cm^{-1} de olefinik bağa ait olan pik, 1500 ile 1100 cm^{-1} arasındaki pikler esas olarak metilen grubunun titreşimine ve C-O-C ve C- C titreşimine aittir. 1100 ila 720 cm^{-1} arasındaki pikler ise metilen gruplarından kaynaklanan titreşimlere ve ayrıca ester gruplarını içeren gerilme titreşimlerine aittir (Chetri ve ark., 2006). Maleik Anhidrit spektrumunda **(b)**; 1854 cm^{-1} ve 1770 cm^{-1} de (siklo yapıda olan (C=O) grubun asimetrik, simetrik gerilmeleri), 1170 cm^{-1} deki (–C-O-C–gerilme) piklere aittir (Kesim ve ark., 2003). VPR-ko-MA polimer spektrumunda **(c)**; Maleik Anhidrit'in 1850 cm^{-1} ve 1770 cm^{-1} de kuvvetli olan karbonil (C=O) pikleri, Vinil Propiyonat'a ait olan 1745 cm^{-1}'deki

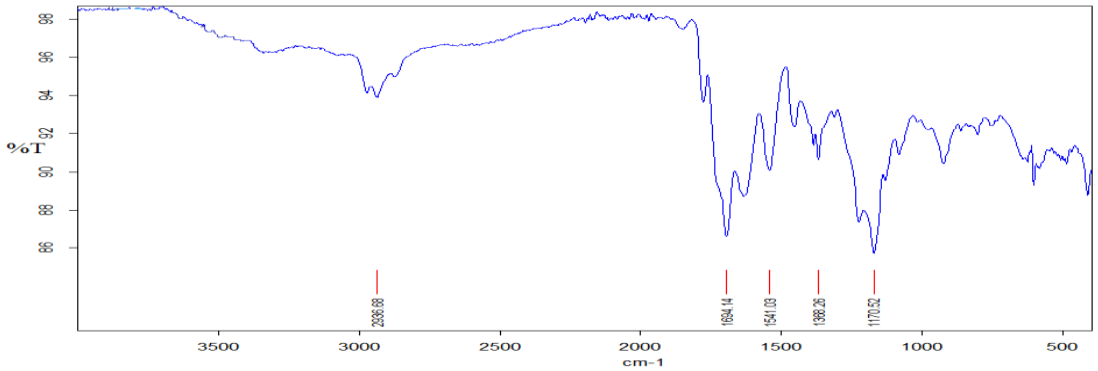
bant karboksil grubundan 1500 ile 1100 cm^{-1} arasındaki titreşim ve C-O-C ve C-C germe titreşiminin varlığı, 1100 ila 720 cm^{-1} arası metilen gruplarının titreşimlerine ait olan pikler, ayrıca ester gruplarının yok olması VPR-ko-MA'nın oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 4.11.a: Vinil Propiyonat monomeri, b: Maleik Anhidrit monomeri, c: N-İzopropil Akrilamit monomeri FT-IR spektrumları

Şekil 4.11'de Vinil Propiyonat spektrumunda **(a)**; 2970 - 2800 cm^{-1} arasındaki pikler simetrik olanla birlikte metilen gruplarının antisimetrik titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1753 cm^{-1}'deki karbonil grubundan (C=O) kaynaklanan pik görülmektedir. 1646 cm^{-1} de olefinik bağa ait olan pik, 1500 ile 1100 cm^{-1} arasındaki pikler ise esas olarak metilen grubu titreşimine ve C-O-C ve C- C gerilme titreşimlerine aittir. 1100 ila 720 cm^{-1} arasındaki pik ise metilen gruplarının titreşimlerine ve ayrıca ester gruplarına ait gerilme titreşimlerine aittir (Chetri ve ark., 2006). Maleik Anhidrit spektrumunda **(b)**; 1854 cm^{-1} ve 1770 cm^{-1} de (siklo yapıda olan(C=O) grubu asimetrik, simetrik gerilmesi), 1170 cm^{-1} de (–C-O-C–gerilmesi) pikleri görülür (Kesim ve ark., 2003). N-İzopropil Akrilamit spektrumunda **(c)**; 3300-3100 cm^{-1} (-NH-) sekonder amit, 2971-2915-2876 cm^{-1}'de (CH, CH_2,CH_3 grupları ile C-H gerilme), 1650 cm^{-1} de ,(-HN-C=O) Amit karbonili gerilmekte, 1620 cm^{-1}'de (Olefinik bağ, C=C)'de, 1545-1516 cm^{-}

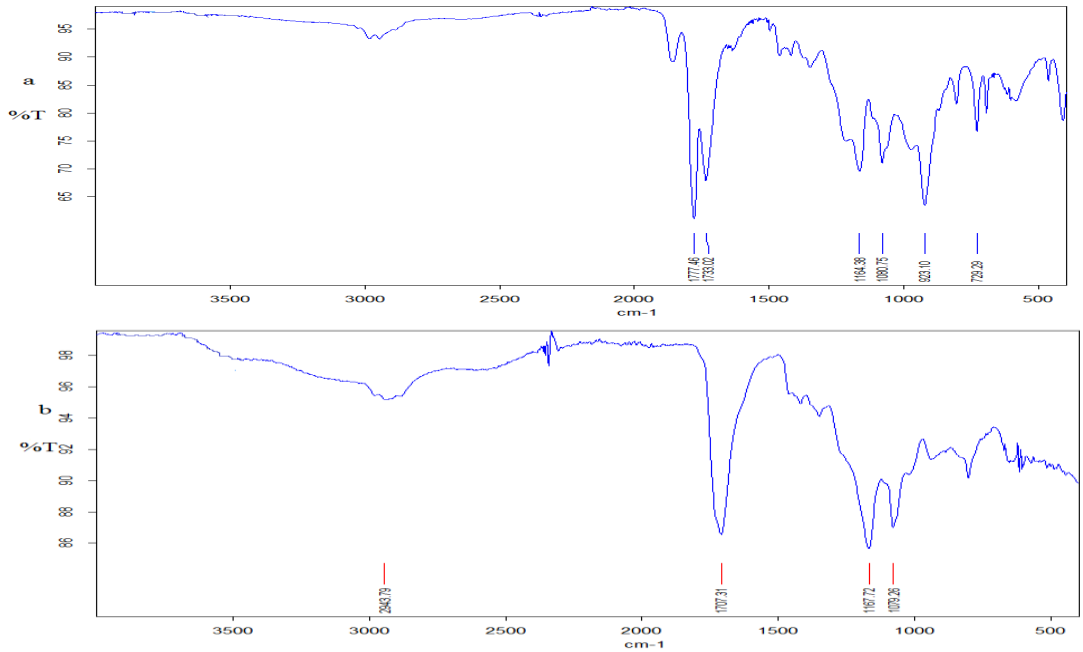
[1]de AmitII(-N-H), 1260 cm^{-1} de ise Amit III(-C-N), 1385-1365 cm^{-1}'deki $CH(CH_3)_2$ izo-bütil grubu pikleri görülür (Dinçer ve ark., 2002).



Şekil 4.12. VPR-MA-NIPA polimerin FT-IR spektrumu

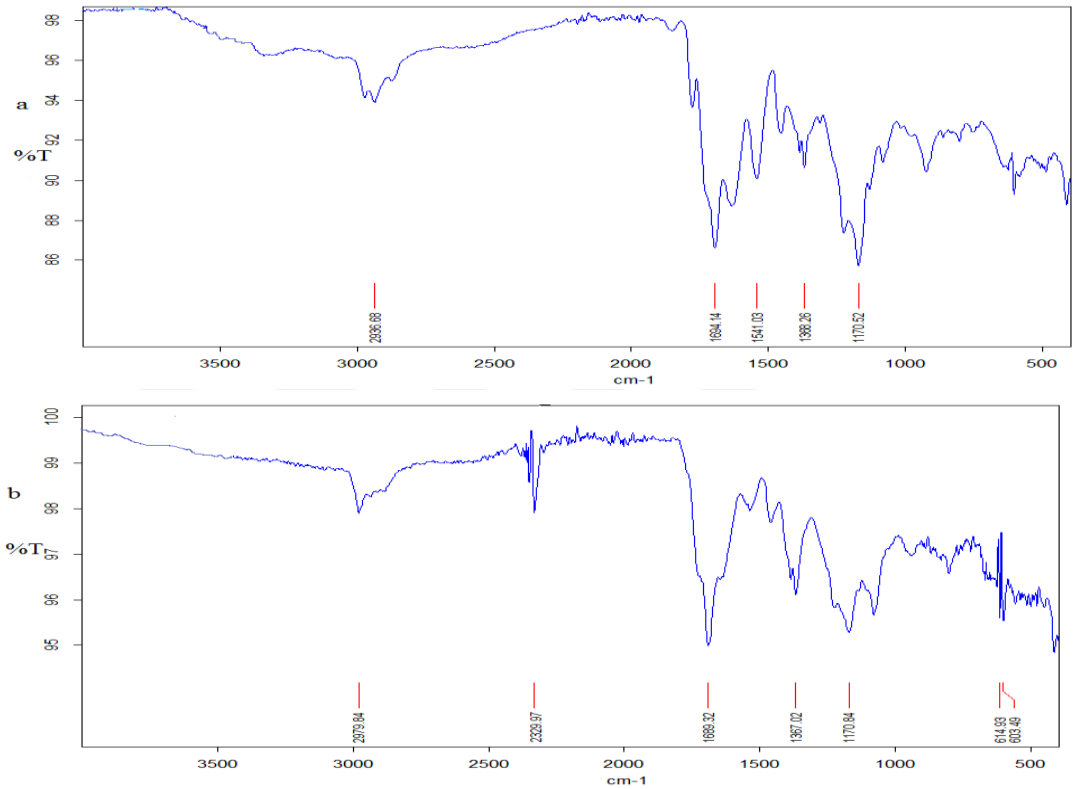
Şekil 4.12'de VPR-MA-NIPA terpolimer spektrumunda; Maleik Anhidrit'in 1849 cm^{-1}- 1776 cm^{-1} deki kuvvetli karbonil (C=O) piki, Vinil Propiyonat'a ait 2971-2936 cm^{-1} (Chetri ve ark., 2006), 1100 cm^{-1} ile 720 cm^{-1} (CH_3 ve CH_2 gruplarına ait C-H gerilmesi) piki, 1170 cm^{-1}deki (–C-O-C–gerilmesi) ve NIPA'nın yapısına ait olan 1694 cm^{-1} deki amit karbonili, 1694 cm^{-1} de asit karbonilinin oluşmuş olması aynı zamanda1600-1650 cm^{-1} arasında olan monomerlerin olefinik piklerin yok olması VPR-MA-NIPA polimerinin oluştuğunu doğrulamaktadır.

4.9.2. Kopolimer Ve Terpolimer Ürünlerinin PEG İle Modifikasyonu FT-IR Spektroskopisi



Şekil 4.13. VPR-ko-MA_{PEG} ile mod. FT-IR spektrumu (a: VPR-ko-MApolimeri, b: VPR-ko-MA_{PEG})

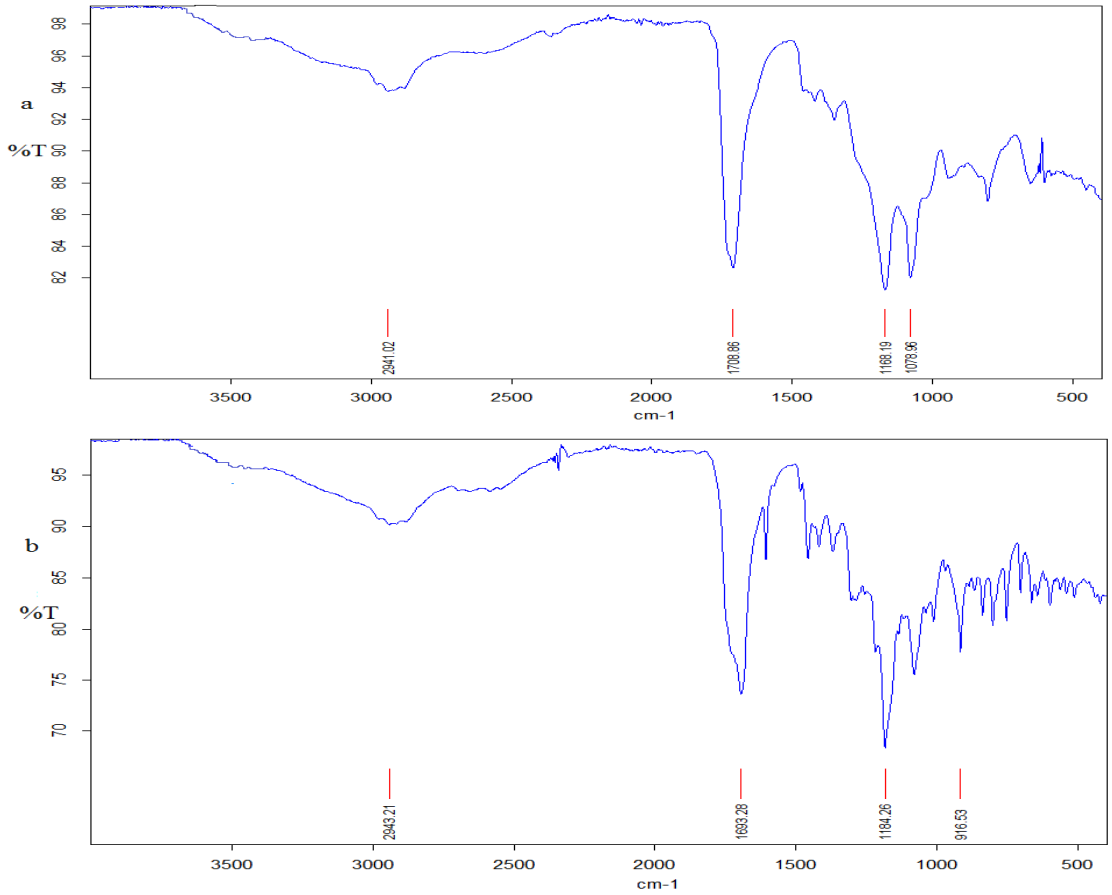
Şekil 4.13'da VPR-ko-MA polimer spektrumunda **(a)**; Maleik Anhidrit'te ait spektrumda 1854 cm^{-1}, 1770 cm^{-1}'de kuvvetli olan karbonil piklerinin VPR-ko-MA_{PEG} spektrumda **(b)**; yok olması, PEG kaynaklı 2980-2800 cm^{-1} arasında (C-H) gerilme pik yoğunluğu fazlalaşmasıyla, 3458 cm^{-1} deki (-O-H) gerilme PEG'de olan yayvan pik 1707 cm^{-1} deki asit karbonilinin piki oluşmuş VPR-ko-MA polimerinin PEG'le modifiye olduğunu doğrulamaktadır (Çolak., 2009; Şengöz., 2014) .



Şekil 4.14. VPR-MA-$NIPA_{PEG}$ modifikasyon FT-IR spektrumu (a: VPR-MA-NIPA polimeri, b: VPR-MA-$NIPA_{PEG}$)

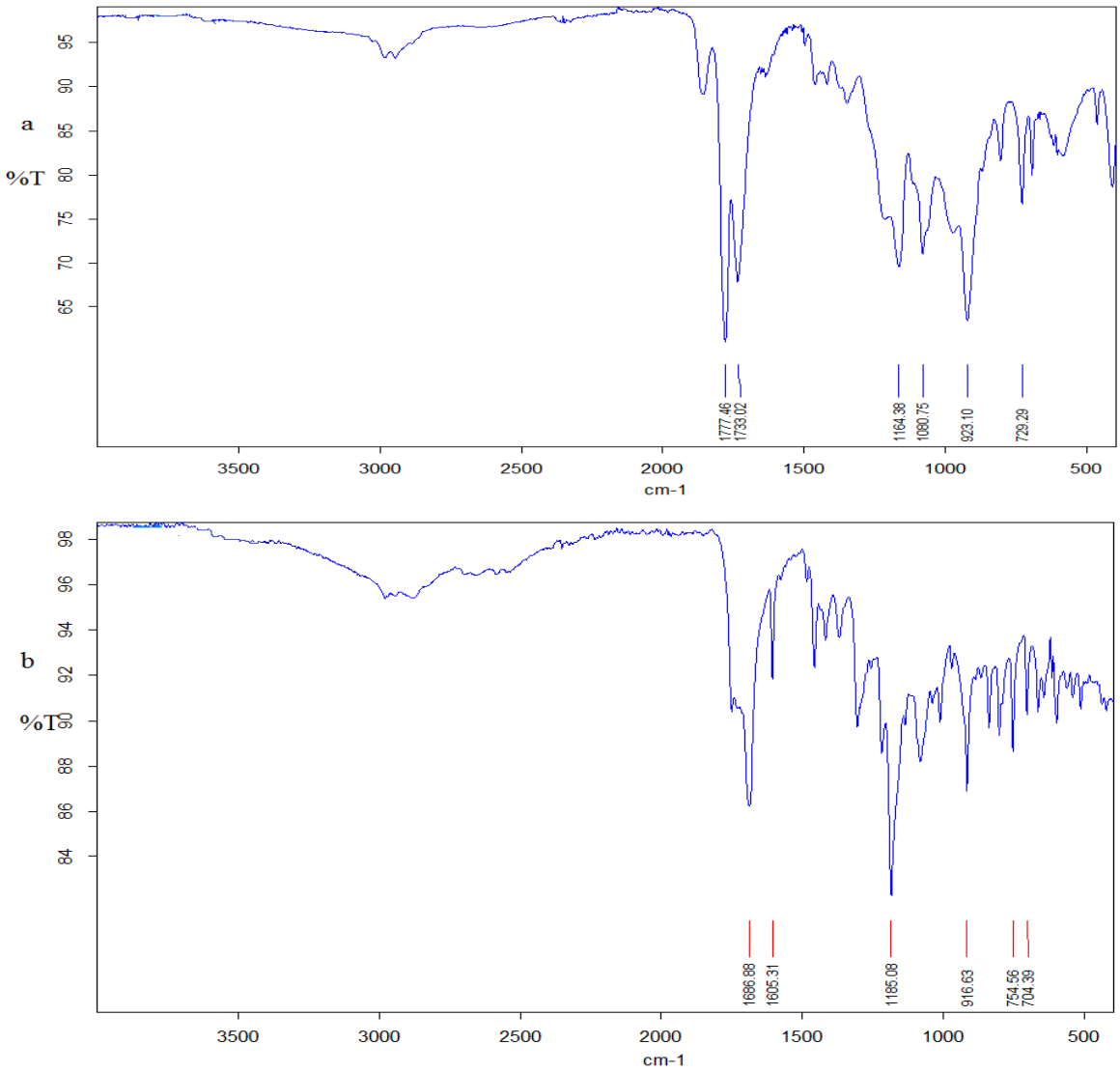
Şekil 4.14'da (VPR-MA-NIPA) terpolimer spektrumunda **(a)**; 1854 cm^{-1} ve 1770 cm^{-1} de güçlü olan karbonil piklerinin VPR-MA-$NIPA_{PEG}$ spektrumu**(b)**; yok olması ve PEG'den kaynaklı 2980-2800 cm^{-1} arasında (C-H gerilmesi) ile pik yoğunluğunun fazlalaşması 3502 cm^{-1}(-O-H gerilme) PEG'de olan yayvan pik 1689 cm^{-1} de bulunan asit karbonili pikin oluşmuş olması VPR-MA-NIPA terpolimerinin PEG ile modifikasyon reaksiyonu sonucu bağlandığını doğrulamaktadır (Çolak., 2009; Şengöz., 2014).

4.9.3. PEG Bağlı Kopolimer ve Terpolimer Türlerinin Asetil Salisilik Asit Modifikasyonu FT-IR Spektroskopisi



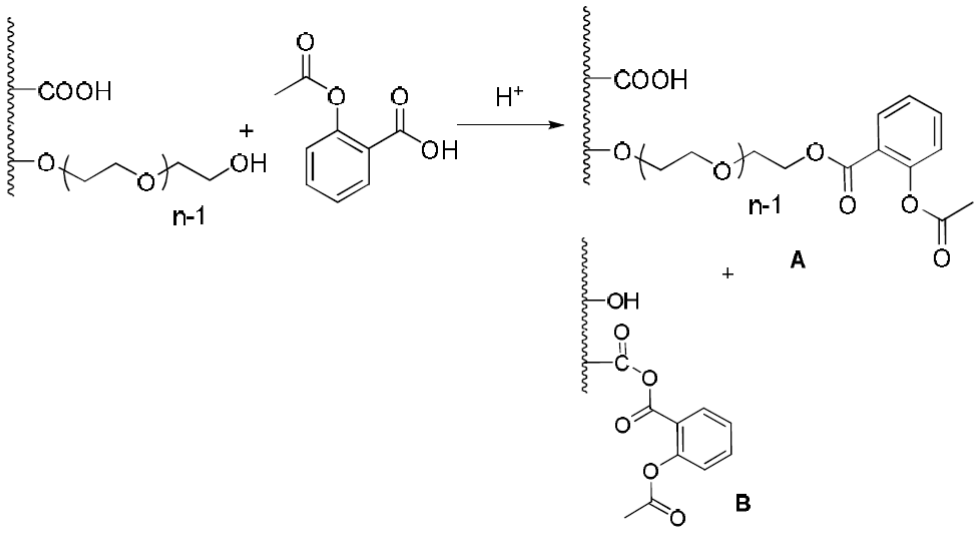
Şekil 4.15. VPR-ko-MA$_{PEG}$ polimeri, b: (VPR-ko-MA$_{PEG}$) Asetil Salisilik Asit modifiye FT-IR spektrumu.

Şekil 4.15'de PEG modifiyeli VPR-ko-MA polimeri,**(a)** : spektrumunda; 3458 cm^{-1}'deki hidroksil (–OH) pikinin, (VPR-ko-MA$_{PEG}$) ASA ile modifiye spektrumda**(b):** pik şiddetinin azalmış ve 1852 cm^{-1} ve 1774 cm^{-1} karbonil pikinin oluşması, Asetil Salisilik Asit modifikasyonunun kopolimerin yapısında bulunan anhidrit grubundan kaynaklı karboksil grubundan (–COOH) ve de PEG' de bulunan hidroksilden gerçekleştiğini göstermektedir (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009).

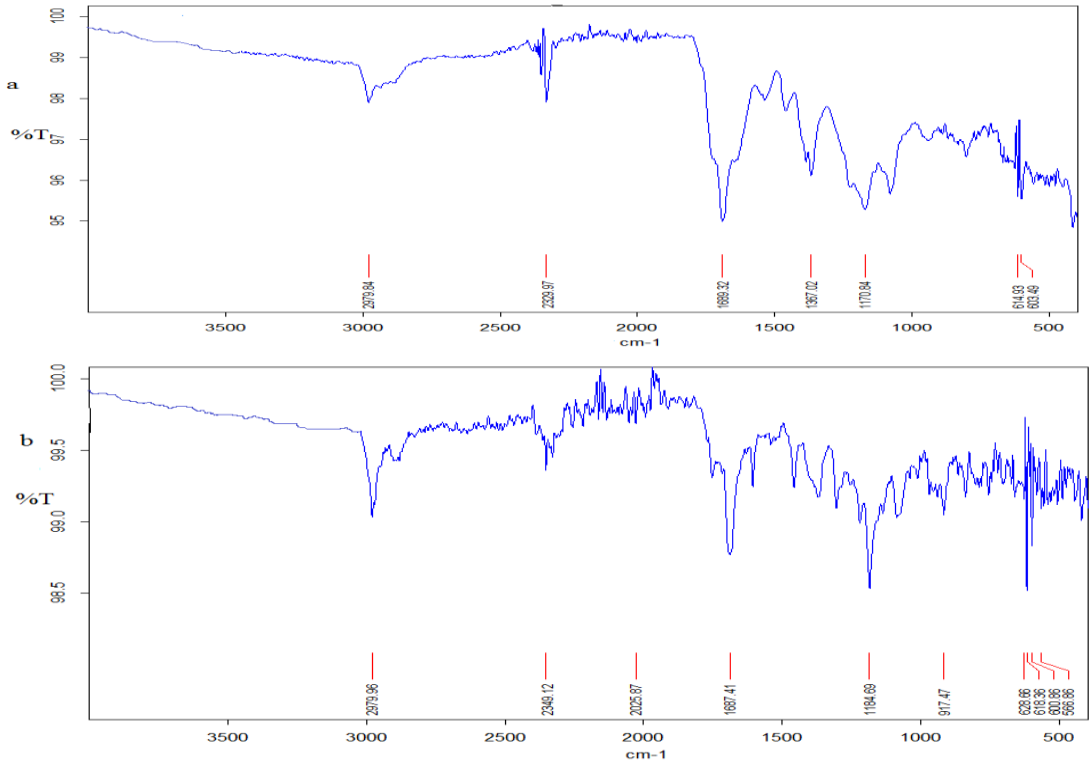


Şekil 4.16. a:VPR-ko-MA polimeri, b: (VPR-ko-MA_{PEG})$_{ASA}$ modiyeli FT-IR spektrumudur.

Şekil 4.16'de VPR-ko-MA polimer spektrumu **(a)'**da: 1851 cm^{-1} ve 1772 cm^{-1} de olan kuvvetli karbonil piki ile kopolimerin Asetil Salisilik Asit modifiyesi sonrasında meydana gelen üründe oluşan karbonil pikleri ilk başta kopolimerin yapısındaki anhidrit karbonillerinden gelen piklerle benzerlikdir. Oluşan bu piklerin, PEG bağlı kopolimerin Asetil Salisilik Asit ile reaksiyon sonrasında, ASA'in (–COOH) karbonil grubundan bağlanmasıyla oluşan yapıdan kaynaklanır. (Şekil 4.6, 4.7) (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009). Şekil 4.16' de verildi.

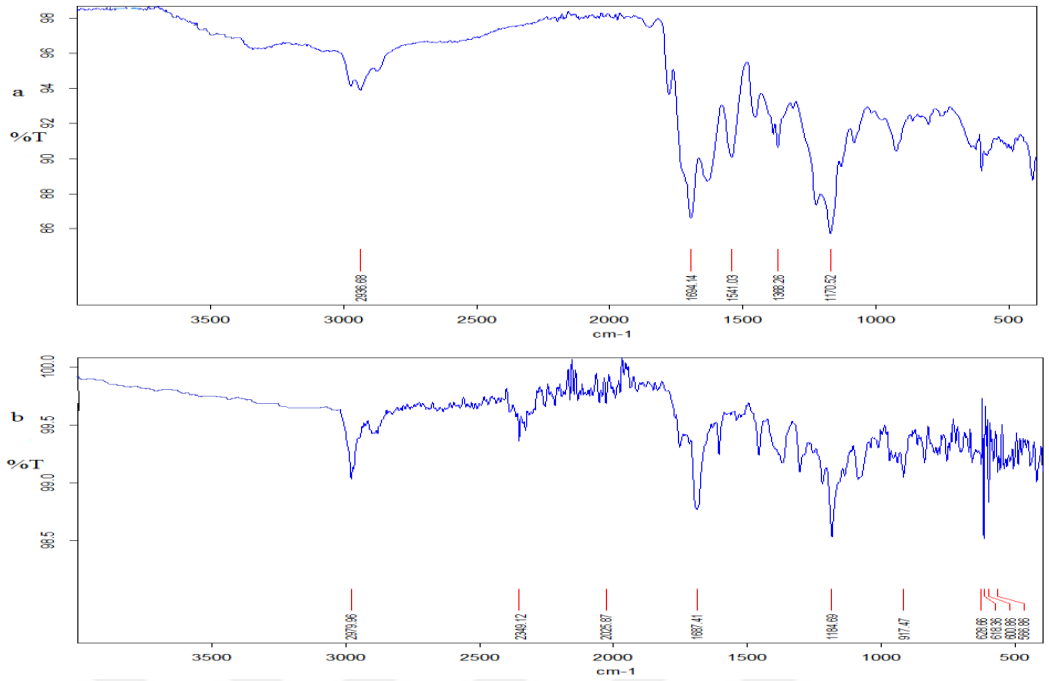


Şekil 4.16. Kopolimer ve Terpolimer türlerinin Asetil Salisilik Asit ile modifikasyonu



Şekil 4.17. a: VPR-MA-NIPA$_{PEG}$ polimeri, b: (VPR-MA-NIPA$_{PEG}$)$_{ASA}$ FT-IR spektrumudur.

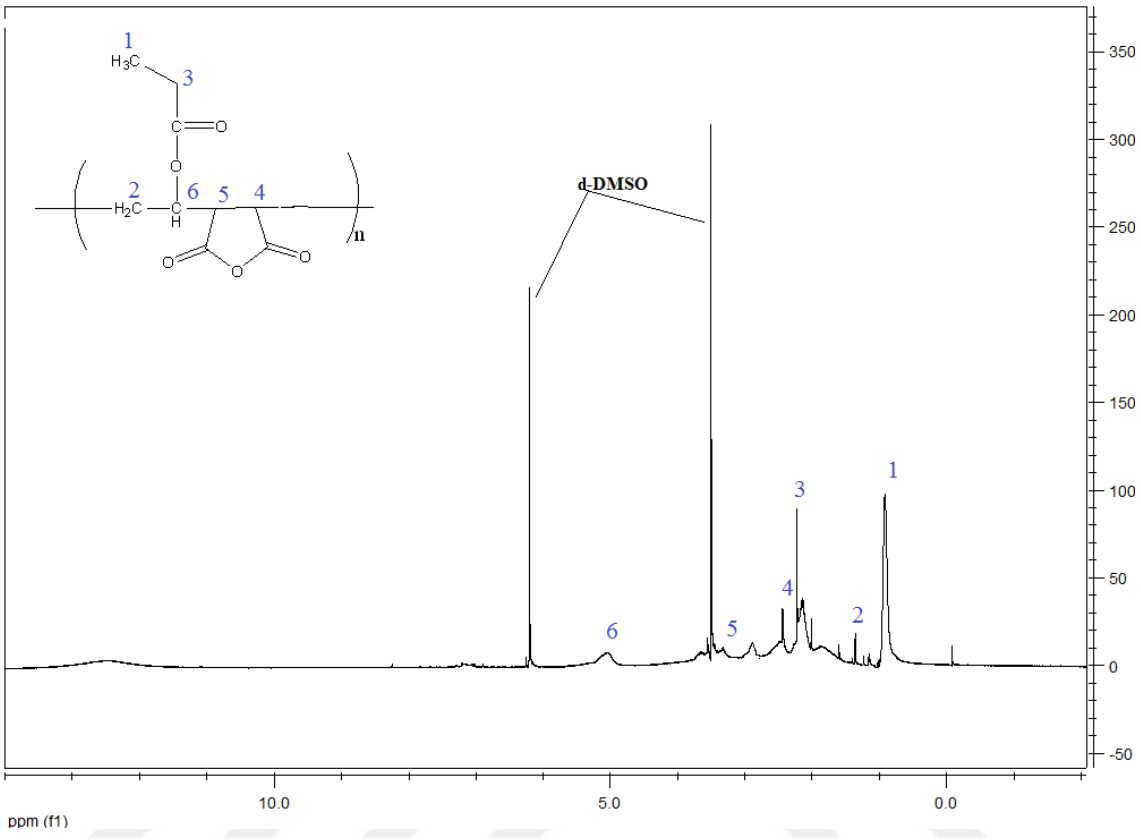
Şekil 4.17 'de PEG bağlı VPR-MA-NIPA polimerin**(a):** spektruma göre 3505 cm^{-1}'de (–OH) piki (VPR-MA-NIPA/PEG)$_{ASA}$ modifiyeye **(b):** spektrumda pik şiddeti azalmış ve 1852 cm^{-1} ve 1774 cm^{-1} de bir karbonil pikleri oluşmuştur, bu durumun sebebi ASA modifikasyonunun hem terpolimerdeki anhidritten kaynaklı karboksil grubundan ve de PEG' deki hidroksilden gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 4.6,4.7.) (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009).



Şekil 4.18. a: VPR-MA-NIPA polimeri, b: VPR-MA-NIPA-PEG_{ASA} modifiyelinin FT-IR spektrumudur.

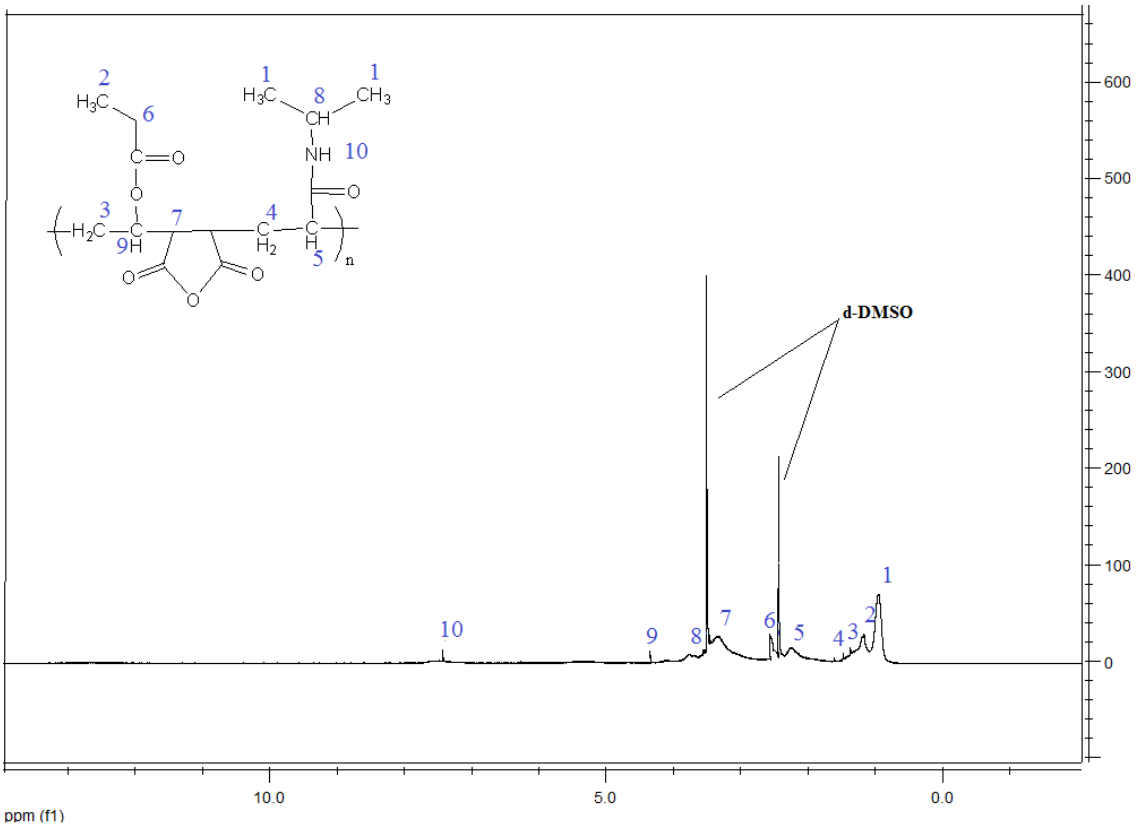
Şekil 4.18' de VPR-MA-NIPA **(a)**: polimerine ait spektrum incelendiğinde 1849 cm^{-1} ve 1774 cm^{-1} de bulunan kuvvetli olan karbonil pikleri ve Asetil Salisilik Asit modifiyesi sonrasında meydana gelen üründen bulunan karbonil pikleri ilk başta terpolimerin yapısında olan anhidrit karbonillerinden kaynaklı piklerle benzemektedir. Oluşan pikler PEG'le modifiye edilen kopolimerin Asetil Salisilik Asit ile reaksiyonu sonunda, Asetil Salisilik Asit'in (–COOH) grubundan bağlanması ile meydana gelmiştir(Şekil 4.6, 4.7) (Abzaeva ve ark., 1997; Çolak., 2009).

4.10. Polimerlerin ^{1}H-NMR Spektroskopi Karakterizasyonları



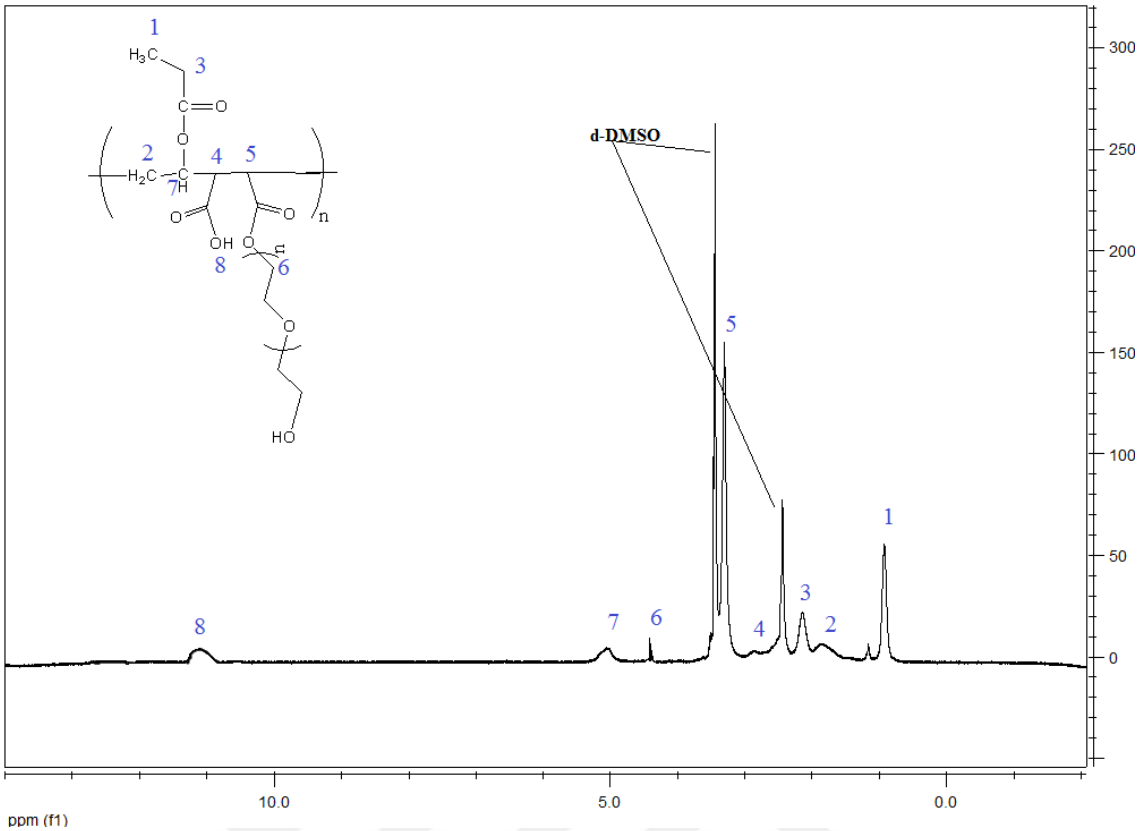
Şekil 4.19. VPR-ko-MA polimerinin ^{1}H-NMR spektrumudur

Şekil 4.19'da VPR-ko-MA polimerin ^{1}H-NMR spektrumuna; 1.14 ppm'de **(1)** VPR'nin metil grubu protonuna (-CH_3), 1.37 ppm'de **(2)** VPR'de vinil kökünden kaynaklı metilen grubu protonlarına (-CH_2), 2.29 ppm 'de **(3)** VPR'nin karbonil grubuna bağlı metilen protonuna (OC-CH_2), 2.6 ppm'de **(4)** ana zincirde VPR'ın vinil köküdeki metin grubuna bağlı olan, 3.28 ppm'de **(5)** MA'dan ileri gelen diğer metin grubuna ait pikler görülmektedir (Atıcı ve ark., 2001), 5.1 ppm'de **(6)** VPR'nin vinil kökünde buluna metin grubu protonuna (-CH) ait pik görülür (Chetri ve ark., 2006).



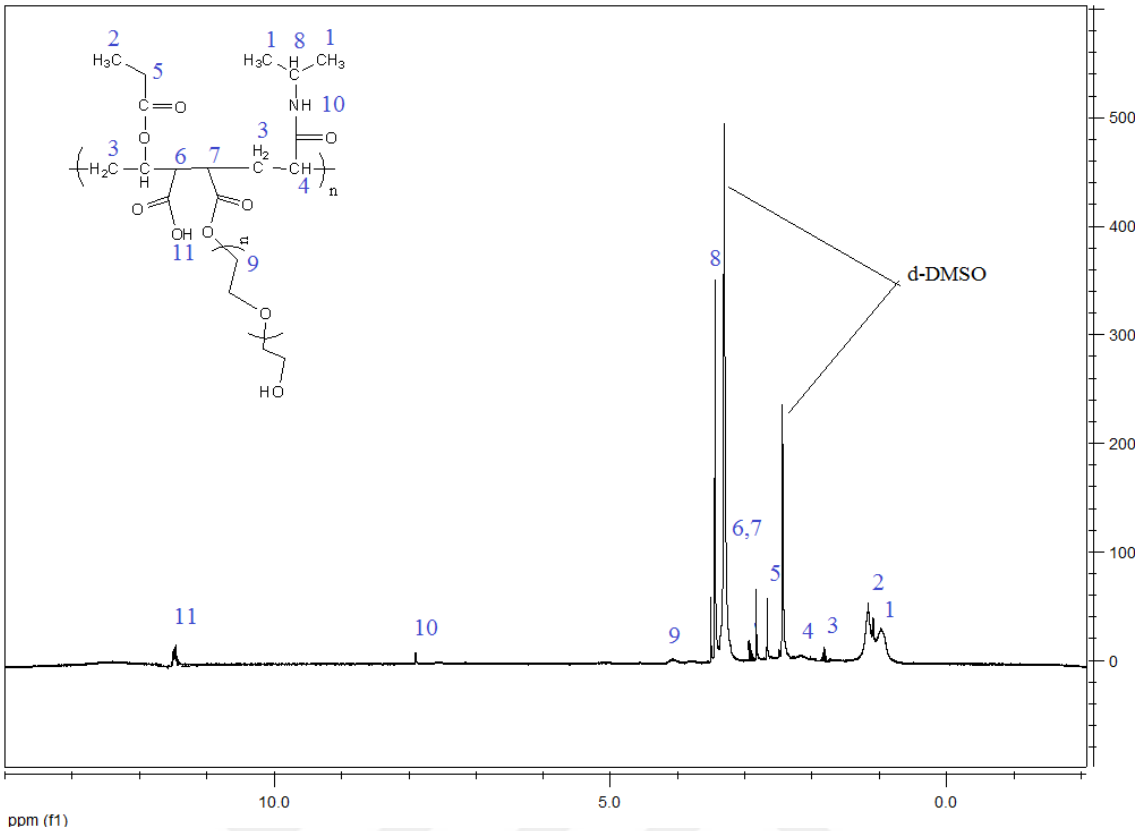
Şekil 4.20. VPR-MA-NIPA polimerinin ^{1}H-NMR spektrumudur.

Şekil 4.20'de VPR-MA-NIPA terpolimerin ^{1}H-NMR spektrumuna göre; 1.0 ppm**(1)'**de NIPA'daki izo-propilin metil grubuna(-CH_3) (Dinçer ve ark., 2002), 1.14 ppm'de **(2)** VPR'den gelen metil grubuna(-CH_3), 1.27 ppm'de **(3)** VPR'nin vinil kökünden kaynaklı metilen grubuna (-CH_2), 1.68 ppm'de **(4)** NIPA'da bulunan vinil kökünden kaynaklı metilen (-CH_2), 2.15 ppm'de **(5**) NIPA'daki vinil kökünden kaynaklı metin grubuna (-CH), 2.29 ppm'de **(6)** VPR'nin karbonil grubuna bağlı metilen grubuna (-CH_2) (Chetri ve ark., 2006); 3.21 ppm'de **(7**) MA'dan gelen metin grubuna (-CH) (Kesim ve ark., 2003); 3.81 ppm'de **(8)** NIPA'nın izopropil grubuna ait metin grubuna (-CH); 4.58 ppm'de **(9)** VPR'de vinil kökünden kaynaklı metin grubuna (-CH); 8.03 ppm'de (**10**) NIPA'da bulunan amin(-NH) grubuna ait olan pikler görülür (Dinçer ve ark., 2002).



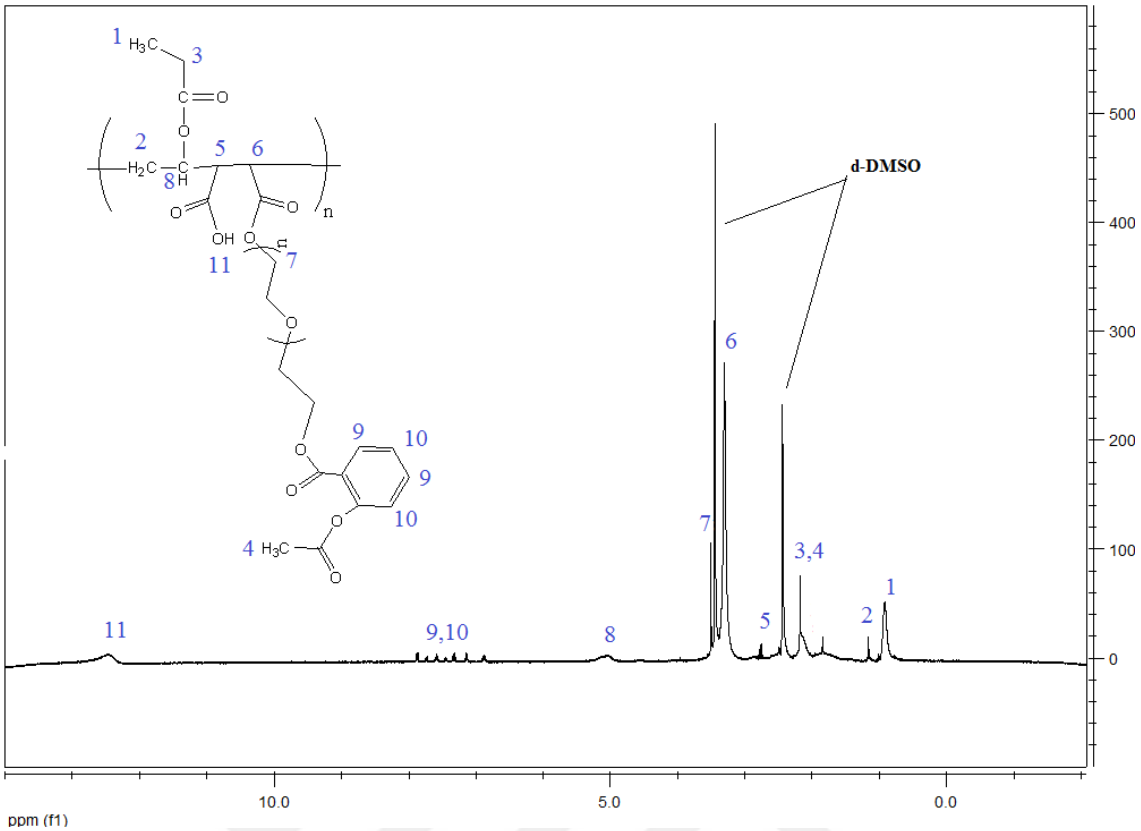
Şekil 4.21. PEG modifiyeli VPR-ko-MA polimerinin ^{1}H-NMR spektrumudur.

Şekil 4.21'de VPR-ko-MA$_{PEG}$ modifikasyonunun spektrumuna göre; 0.98 ppm'de **(1)** VPR'den gelen metil grubu (-CH_3) protonlarına; 1.79 ppm**'**de **(2)** VPR'deki vinil kökünden kaynaklı metilen grubu (-CH_2) ;2.29 ppm**'**de **(3)** VPR'nin karbonil grubuna bağlı metilen protonuna (-CH_2(CO)) (Chetri ve ark., 2006), 2.63 ppm **(4)** ve 3.05 ppm'de **(5)** MA'da bulunan metin grubuna (-CH) (Atıcı ve ark., 2001); 4.45 ppm**'**de **(6)** PEG'deki metilen (-CH_2) grubuna (Qian ve ark., 1997); 5 ppm**'**de **(7)** VPR'de vinil kökünden kaynaklı metin grubuna (-CH); 11ppm**'**de **(8)** Maleik Anhidrit'in anhidrit grubunun açılmasıyla oluşan (–COOH) grubuna ait olan pikler görülmüştür.



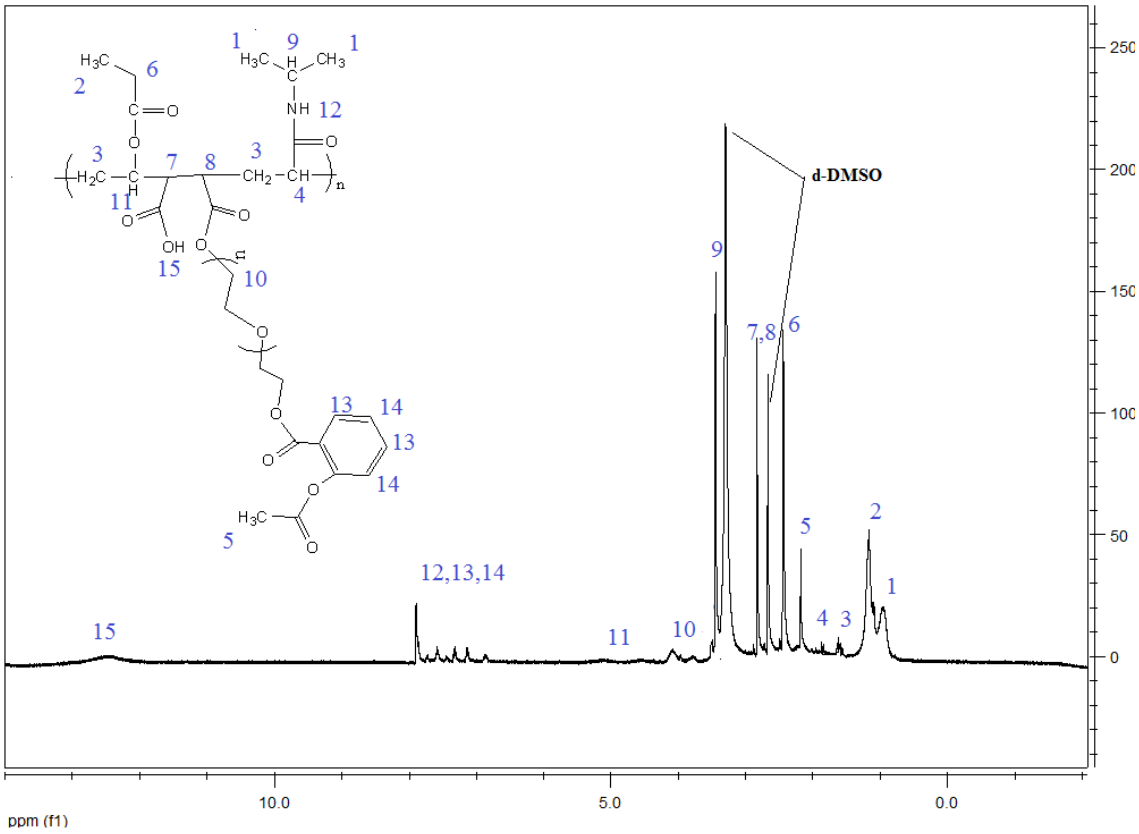
Şekil 4.22. VPR-MA-NIPA terpolimerin PEG'in mod.^{1}H-NMR spektrumudur.

Şekil 4.22'de VPR-MA-NIPA terpolimerin ^{1}H-NMR spektrumuna göre; 1.0 ppm**'**de **(1)** NIPA'da bulunan izo-propil grubuna ait metil (-CH_3) (Dinçer ve ark., 2002); 1.14 ppm**'**de **(2)** VPR'den gelen metil grubuna (-CH_3); 1.2-1.5 ppm**'**de **(3)** VPR'deki vinil kökünden kaynaklı metilen grubuna (-CH_2) ve NIPA'nın vinil kökünden kaynaklı metilene (-CH_2); 1.95 ppm**'**de **(4**) NIPA'daki vinil kökünden kaynaklanan metin grubuna (-CH); 2.29 ppm'de **(5)** VPR'nin karbonil grubuna bağlı metilen grubuna (-CH_2) (Chetri ve ark., 2006); 2.85-3.21 ppm**'**de (**6, 7**) MA'den gelen metin grubu (-CH); 3.81 ppm**'**de **(8)** NIPA'nın izopropil grubuna ait metin grubu (-CH) protonuna; 4.27 ppm**'**de (**9**) PEG'de bulunan metilen (-CH_2) grubuna (Qian ve ark., 1997); 8.03 ppm**'**de (**10**) NIPA'da bununan amin (-NH) grubuna (Dinçer ve ark., 2002); 11 ppm**'**de **(11)** Maleik Anhidrit'in anhidrit grubunun açılmasıyla oluşan (–COOH) grubuna ait olan pikler görüldü.



Şekil 4.23.VPR-ko-MA /PEG polimerin ASA'li modifikasyonun^{1}H-NMR spektrumudur.

VPR-MA-NIPA terpolimerinin Asetil salisililk Asitle olan modifikasyonun ^{1}H-NMR spektrumları; 0.98 ppm**'**de **(1)** VPR'den gelen Metil grubuna (-CH_3); 1.79 ppm**'**de **(2)** VPR'ye ait olan vinil kökünden kaynaklı metilen grubu (-CH_2) protonlarına; 2,29 ppm**'**de **(3,4)** VPR'nin karbonil grubuna bağlı metilen protonuna (-CH_2(CO)) (Chetri ve ark., 2006), ASA grubunda bulunan asetile (O=C-CH_3) (Abzaeva ve ark., 1997); 2,63 ppm **(5)** ve 3.05 ppm**'**de **(6)** MA'da bulunan Metin grubuna (-CH) (Atıcı ve ark., 2001); 4,45 ppm**'**de **(7)** PEG'den gelen metilen(-CH_2) grubuna (Qian ve ark., 1997); 5.0 ppm'de **(8)** VPR'den vinil kökünden kaynaklanan metin grubuna (-CH); 7-8 ppm'de **(9-10)** arasında aromatik halkadan kaynaklanan metin (–CH) gruplarına (Abzaeva ve ark., 1997); 11.0 ppm**'**de (**11**) Maleik Anhidrit'in anhidrit grubunun açılmasıyla oluşan (–COOH) gruplarına ait olan pikler görüldü.



Şekil 4.24.NIPA-MA-VPR/PEGpolimerin ASA'li modifikasyonun^{1}H-NMR spektrumudur.

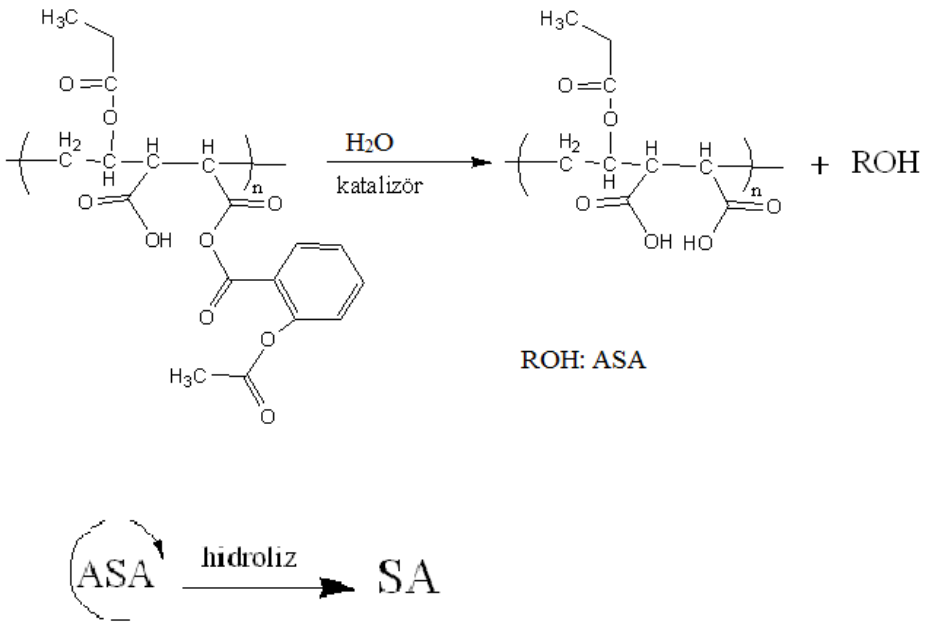
Şekil 4.24'deki PEG modifiyeli VPR-MA-NIPA polimerinin Asetil salisililk Asitle olan modifikasyonun ^{1}H-NMR spektrumları; 1.0 ppm**'**de **(1)** NIPA'da bulunan izo-propil grubuna ait metile (-CH_3) (Dinçer ve ark., 2002); 1,14 ppm'de **(2)** VPR'den gelen metil grubuna (-CH_3); 1.2-1.5 ppm**'**de **(3)** VPR'deki vinil kökünden kaynaklı metilen grubu (-CH_2) ve NIPA' daki vinil kökünden kaynaklı metilene (-CH_2); 1,95 ppm**'**de **(4)** NIPA'da bulunan vinil kökünden ileri gelen metin grubuna (-CH); 2.3 ppm**'**de **(5)** ASA üzerinde bulunan asetil grubuna (O=C-CH_3) (Abzaeva ve ark., 1997); 2.29 ppm**'**de **(6)** VPR'nin ana zincirde bulunan metin grubuna (-CH) (Chetri ve ark., 2006); 2.85-3,21ppm**'**de **(7, 8)**'de MA'dan gelen metin grubun (-CH) ; 3.81ppm**'**de **(9)** NIPA' nın izopropil grubuna ait metin grubuna (-CH); 4.27ppm**'**de **(10)** PEG'den gelen metilen(-CH_2) grubuna (Qian ve ark., 1997); 5 ppm**'**de **(11)** VPR'de bulunan vinil kökünden ileri gelen metin grubuna (-CH) ; 8,03 ppm**'**de **(12)** NIPA'daki amin (-NH) grubuna (Dinçer ve ark., 2002); 7.6-8.6 ppm arasında **(13-14)** aromatik halkanın Metin (–CH) gruplarına (Abzaeva ve ark., 1997); 11.0 ppm**'**de **(15)** Maleik Anhidrit'in anhidrit grubunun açılmasıyla oluşan (–COOH)'e ait pikler görülmektedir.

4.11. VPR-ko-MA$_{ASA}$ Modifiye Kopolimerin Kontrollü Salımı

Bu çalışmada, Asetil Salisilik Asit ile modifiye edilmiş polimerden (VPR-ko-MA$_{ASA}$)'nın in vitro olup fizyolojik ortamda salım çalışmaları yapılmıştır. Bildiğimiz gibi ester grupları asidik ortam ve bazik ortamlarda hidroliz uğrarlar. Bundan yararlanılarak ester grupları olan modifiye polimerlerin, farklı pH'lar kullanılarak hidrolizi oluşturulmuştur.

Şekil 4.22'de hidroliz sonucunda asetil grubunun yapıdan ayrıldığı ve çözelti içerisinde SA varlığı gözlenmiştir. ASA modifiyeli olan ürünlerin sulu çözeltide oluşturduğu SA miktarları tetkik edilmiştir (Çolak., 2009).

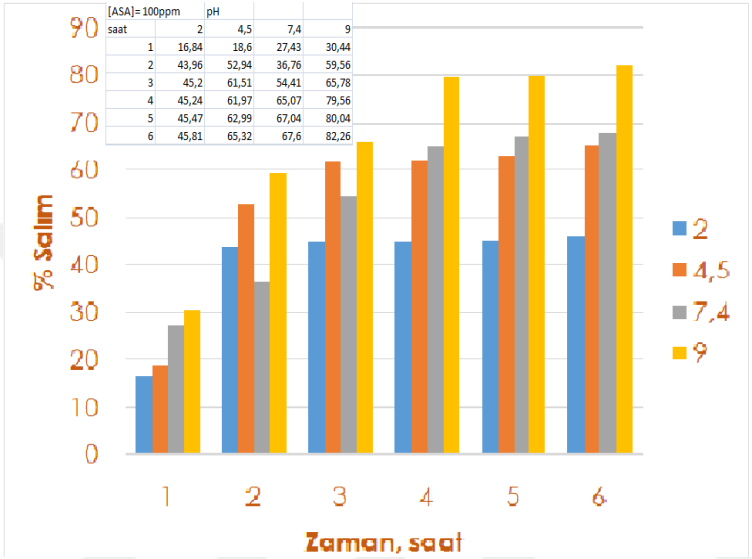
ASA modifiye kopolimerlerin hidrolizi ve ASA hidrolizi Şekil 4.22'deki gibi olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.25. ASA mofiyeli kopolimer ve ASA hidrolizi

ASA modifiyeli kopolimerlerindeğişik fizyolojik (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.0)'larda 100 ppm ve 200 ppm'lik olmak üzere çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerden, 37 °C sıcaklıkta belirli değişik zamanlarda alınan örnek polimerlerden, florimetrik dalga boyunda spektrumları alınıp, maksimum floresans şiddetinin değeri ölçülmüştür. Çözeltiye geçebilen ASA miktarhesabı, ASA hidrolizi ile oluşan SA miktarıyla tespit edilmektedir (Çolak B., 2009).

VPR-Ko-MA$_{ASA}$ değişik fizyolojik (pH: 2.0, 4.5, 7.4 ve 9.1)'larda fosfat tamponlarıyla hazırlanan 100 ppm ve 200 ppm'lik çözeltilerinden, sabit karıştırılmada, 37 °C'da belirli farklı zamanlarda alınan numunelerin, uygun florimetrik dalga boylarında spektrumları alınıp, maksimum floresans şiddetinin değeri ölçülmüştür. Her bir pH ortamında çözeltiye geçebilen ASA miktarları kalibrasyon grafikleri çizilerek hesaplanmıştır.



Şekil 4.26. VPR-ko-MA polimerinin 100 ppm'lik değişik (pH: 2.0, 4.5, 7.4ve 9.0)'larda ASA etken maddenin salım grafiğidir.



Şekil 4.27. VPR-ko-MA polimerinin 200 ppm'lik değişik (pH: 2.0, 4.5, 7.4ve 9.0)'larda ASA etken maddenin salım grafiğidir.

Çalışılan bütün pH değerlerinde salımınınolduğu görüldü. pH: 2.0'de çalışıldığı zaman ASA etken maddesinin VPR-ko-MA polimerinden 2. saate kadar düşük yüzde de kontrollü bir salım yaptığı, daha sonra salım yüzdesinin sabit kaldığı ve pH: 4.5 ile

çalışıldığı zaman da benzerbir durum olduğu gözlenmiştir. pH: 7.4'de ve pH: 9.0'da çalışıldığı zamanlarda ise 1. saat ve 3. saatler arasında ASA etken maddesinin salımının arttığı ve 4. saatten sonra salım yüzdesinin sabit kaldığı görülmektedir. VPR-ko-MA kopolimer yapısından en fazla ASA salımının pH: 9.0 da çalışıldığında olduğu belirlenmiştir. pH: 9' da çalışıldığında kopolimerden ASA salımı hızlı bir şekilde gerçekleşmiştir. 100 ppm'lik fosfat çözeltisindeki ASA salım miktarında 4. saatten sonra bir değişim olmadığı görülmektedir. 200 ppm'lik fosfat çözeltisinde ise ASA salımını 4 saatten sonra da devam ettiği ancak gerçekleşen ASA salım miktarının daha az olduğu görülmektedir.

Bu sonuç grafiklerinden de (Şekil 4.23, 4.24) açıkça görülmektedir. Sonuç olarak 100 ppm'lik fosfat çözeltisinde ASA salın hızı ve miktarı fazla olmuştur.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu tezde Vinil Propiyonat içerikli kopolimer ve terpolimerler sentezlenmiş ve sentezlenen polimerler PEG_{1000},PEG_{4000} ve ASA ile modifiye edilmiştir. Sentezlenen kopolimer ve terpolimerlerin asit sayılarının, viskozite katsayılarının ve Kohezif Enerji Yoğunluk (KEY) değerlerinin tayiniyapılmıştır. ^{1}H-NMR ve FT-IR spektroskopileri kullanılarak polimerlerin karakterizasyonu sağlanmıştır. Kopolimer ve terpolimerin ASA modifiyelerinin florimetrik yöntem kullanılarak kontrollü salımı çalışılmıştır.

Kopolimerin optimum deney şartı farklı mol franksiyonlar çalışılarak tespit edilmiştir. VPR-ko-MA polimerine ait optimum şart çizelge 5.1. de gösterildi.

Çizelge 5.1. VPR-ko-MA polimerinin optimum şartta deney verileri

VPR-ko-MA (%)	Maleik Anhidrit (g)	Vinil Propiyonat (ml)	Başlatıcı (AIBN) (%)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Verim (%)	Asit Sayısı (mgKOH/g)
30-70	1.96	0.57	1.0	70	20	62.40	575.781

Terpolimer için optimum şartı farklı mol franksiyonlar çalışılarak tespit edilmiştir. VPR-MA-NIPA terpolimerine ait optimum şart Çizelge 5.2. de görülmektedir.

Çizelge 5.2. VPR-MA-NIPA polimerinin optimum sartta deney verileri

Terpolimer	VPR (mol)	MA (mol)	NIPA (mol)	AIBN (mol)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Verim (%)	Asit Sayısı (mgKOH/g)
VPR-MA-NIPA	0.01	0.02	0.01	4.0×10^{-4}	65	20	62.88	402.258

5.1. ve 5.2. çizelgeleri incelendiğinde NIPA eklendiğinde verim ve asit sayısı değerlerinin azaldığı görülmüştür. Burada NIPA'daki (CH-$(CH_3)_2$) izo-propil grubunun sterik etkiyi artırdığından değerlerin azaldığı düşünülmektedir.

Sentezlenen polimerlerin asit sayıları tespit edilmiş ve her polimerin % MA miktarları bulunmuş ve FT-IR spektroskopi ile desteklenmiştir. Çizelge 5.3'de verildi.

Çizelge 5.3. Meydana gelen kopolimer ve terpolimerin % MA miktarları

	Maleik Anhidrit(%)	*Maleik Anhidrit(%)*
Polimer	***Asit Sayısı***	***FT-IR***
VPR-ko-MA	50	43
VPR-MA-NIPA	35	23

Çizelge 5.3.'de VPR-ko-MA polimerin asit sayısı kullanılarak hesaplanan % MA 50 olmuşken FT-IR spektroskopiyle yapılan ölçümde % MA 43 olduğu kaydedilmiştir. VPR-MA-NIPA terpolimerde asit sayısıyla hesaplanan % MA 35 iken FT-IR spektroskopi ile yapılan % MA 23 olarak kaydedilmiştir.

Sentezlenen kopolimer ve terpolimerin birim hacimdeki KEYdeğeri bulunmuştur. Sonuçlar Çizelge 5.4. de verilmiştir.

Çizelge 5.4. Kopolimer ve Terpolimerlerin KEY değeri

Polimer	**KEY(δ)(cal/cm^3)$^{1/2}$**
VPR-ko-MA	11.69
VPR-MA-NIPA	12.23

Çizelge 5.4'de veridiğiüzere sentezlenen kopolimer ve terpolimerbirim hacimdeki KEYdeğeri VPR-ko-MA polimerinin 11.69; VPR-MA-NIPA terpolimerinin ise 12.23 olmuş, KEY değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu anlaşılmaktadır.

Kopolimer ve terpolimerinLimit viskozite katsayıları tayini Ubbelohde türü viskozimetresi kullanılarak elde edilmiş, busonuçlar Çizelge 5.5'de verildi.

Çizelge 5.5. Sentezlenen kopolimer ve terpolimerin limit viskozite değeri

Polimer	**Limit Viskozite [η] (dL/g)**
VPR-ko-MA	0.013
VPR-MA-NIPA	0.0032

Sentezlenen kopolimer ve terpolimerlerin $PEG_{1000,4000}$ ve ASA ile modifikasyonları gerçekleştirilmiştir. PEG_{1000} ve PEG_{4000} modifikasyonlarının optimum şarttaki sistem Çizelge 5.6'da ve Çizelge 5.8'de verildi.

Çizelge 5.6. Kopolimer ve terpolimerin modifikasyon sistemi ve asit sayısı

Polimer	Modifiye Polimer (g)	PEG (g)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Polimerlerin Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)
Pol(VPR-ko-MA)	1	1	75	6	575.258	255.801
Pol(VPR-MA-NIPA)	1	1	75	6	402.258	127.648

PEG_{1000} ile modifikasyona uğratılmış polimerler sonra ASA ile kimyasal olarak modifiyeedilmiştir. Çizelge 5.7' de PEG modifiye polimerlerinAsetil Salisilik Asit ile modifikasyon sistemi, asit sayısı verilmiştir.

Çizelge 5.7. PEG_{1000} modifiye kopolimer ve terpolimerin ASA modifikasyon sistemi, asit sayı değerleri

Polimer	Modifiye Polimer (g)	ASA (g)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Pegilasyon Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)	ASA Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)
Pol(VPR—ko-MA)/PEG_{1000}	1	1	85	24	255.801	90.5
Pol(VPR-MA-NIPA)/PEG_{1000}	1	1	85	24	127.648	30.8

Çizelge 5.6 ve 5.7'e göreterpolimerlerdePEG modifikasyonunda ve ASA ile gerçekleşen kimyasal modifikasyonlarının daha fazla olduğu görülmektedir.

Çizelge 5.8. Sentezlenen kopolimer ve terpolimerin modifikasyon sistemi, asit sayıları

Polimer	Modifiye Polimer (g)	PEG (g)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Polimerin Asit Sayısı (mgKOH/g)	Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)
Pol(VPR-ko-MA)	1	1	75	6	575.258	128.684
Pol(VPR-MA-NIPA)	1	1	75	6	402.258	119.687

PEG_{4000} ile modifikasyona uğratılmış polimerler sonra ASA ile kimyasal olarak modifiyeedilmiştir. Çizelge 5.9' de PEG modifiye polimerlerinAsetil Salisilik Asit modifikasyon sistemleri, asit sayıları verildi.

Çizelge 5.9. PEG_{4000} modifiye kopolimer ve terpolimerin ASA'li ürünlerin asit sayısı

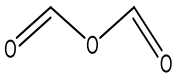
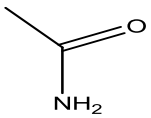
Deney	Modifiye Polimer (g)	ASA (g)	Sıcaklık (˚C)	Süre (h)	Pegilasyon Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)	ASA Modifiye Ürün Asit Sayısı (mgKOH/g)
Pol(VPR-ko-MA)/PEG_{4000}	1	1	85	24	128.684	88.6
Pol(VPR-MA-NIPA)/PEG_{4000}	1	1	85	24	119.687	28.0

Çizelge 5.8 ve 5.9'e göreterpolimerlerdePEG modifikasyonunda ve ASA ile gerçekleşen kimyasal modifikasyonlarının daha çok olduğu görülmektedir.

Asetil salisilik Asit modifikasyonun, PEG'in yapısında bulunan (–OH) grubu ile ASA'nın yapısında olan (–COOH)'in esterleşmesiyle olduğunu düşünüldü. Ayrıca asit sayısındaki düşmedenkaynaklı ASA modifikasyonunun MA'nın yapısında olan (–COOH) ile de olacağı düşünülmektedir. Bu durumu VPR-ko-MA ve VPR-MA-NIPA polimerinin FT-IR spektrumlarıda açıklamaktadır.

Sentezlenen VPR-ko-MA ve VPR-MA-NIPA polimer ürünlerinin FT-IR spektroskopisiyle yapı tespiti yapılmış ve bu tespitler Çizelge 5.10'daverildi.

Çizelge 5.10. Vinil Propiyonat içeriklipolimerlerin FT-IR spektrumları

DENEY	Anhidrit Karbonili 		Eter Karbonili $R_1C–O–CR_2$	Amit Bantı 		
	Asimetrik	Simetrik		1. Amit	2.Amit	3.Amit
VPR-ko-MA	**1854**	**1770**	**1164**	**–**	**–**	**–**
VPR-MA-NIPA	**1854**	**1770**	**1170**	**1641**	**1523**	**1260**

Çizelge 5.10'da olduğu üzere monomerlere ait karakteristik pikleri oluşmuş ve1600-1649 cm^{-1}aralığında görülen monomerlerden gelen olefinik (C=C) yapıdan kaynaklanan piklerin kaybolduğu belirlenmiş olup polimerizasyon, buradaki spektrum değeriyle desteklenmektedir.

Vinil Propiyonat içeren kopolimer ve terpolimerlerin $PEG_{1000,}$ PEG_{4000} ve ASA ile gerçekleşen modifikasyonların FT-IR ve ^{1}H-NMR spektrumları kullanılarak tayinleri yapıldı.

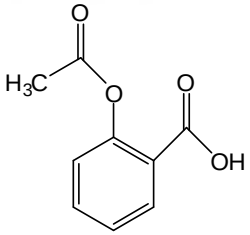
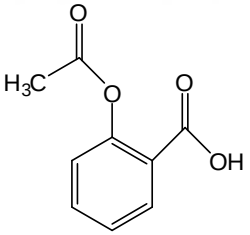
PEG'li modifikasyonlar sonucunda kopolimer ve terpolimer ürünlerinde Maleik Anhidrit'ten kaynaklı 1854 cm^{-1} - 1770 cm^{-1} arasındaki asimetrik ile simetrik karbonil

piklerinde yok olurken 1694 cm^{-1} deki asit karbonil pikinin oluşması, PEG'in bağlanmasıyla 3502 cm^{-1}'deki yeni hidroksil (–OH) piki, 2980-2800 cm^{-1} civarındaki (–C-H) gerilmesi polimere PEG'in katılımıyla kopolimer ve terpolimer ürünlere kıyasla çok artış olduğu görülmektedir.

ASA'li modifikasyonlar sonucunda PEG_{1000}vePEG_{4000} modifiye kopolimer ve terpolimerin 1852 cm^{-1}- 1774 cm^{-1}arasında karbonil piki ortaya çıkarken 3458cm^{-1}'deki hidroksil (–OH) pikinin şiddeti ise azalmıştır. ASA modifikasyonu ile meydana gelen yeni karbonil pikiyle kopolimer ve terpolimerdeki karbonil pikinde bir miktar farklılık olduğu görülmektedir. Bu farklılık ASA modifikasyon ürününün anhidrit bünyesinde olan (–COOH) ile de meydana geldiğini göstermiştir.

Kopolimer ve terpolimerlerin, $PEG_{1000,}$ PEG_{4000} ve ASA ile modifiye sentezlerinin ^{1}H-NMR spektrumlarıyla yeni pikler olduğu anlaşılmıştır. Çizelge 5.11'de pikler verildi.

Çizelge 5.11.PEG ve ASA Modifiyeli kopolimer ve terpolimerlerin ^{1}H-NMR spektroskopi verileri

Reaktifler	**MA-VPR**	**MA-VPR-NIPA**
PEG	4,5 ppm(-OCH_2); 11ppm(COOH)	4,27ppm(-OCH_2); 11ppm(COOH)
ASA	6,8-7,8 ppm; 2,28 ppm(-$COCH_3$) 	7,7-8,7 ppm; 2,28 ppm(-$COCH_3$) 

Çizelge 5.10'daki verilere göre modifiye edilmiş olan kopolimer ve terpolimerlerin ^{1}H-NMR spektrum değerleri verilmiştir. Polimerin PEG modifiyelerinin ve Asetil Salisilik Asit ile olan modifiye türlerin ^{1}H-NMR spektroskopi ile karakterizasyon sonuçları Bölüm 4.8.2' de verildi.

ASA ile modifiyesi gerçekleşmiş kopolimerlerin kontrollü salımları sabit sıcakta (37˚C) ASA'in 100 ppm ve 200 ppm'lik çözeltileri değişik (pH: 2,0; 4,5; 7,4 ve 9,0)'lar da florimetrik yöntem kullanılarak max absorbansta hidrolizi in-vitro olarak çalışılmıştır.

ASA modifiyeli VPR-ko-MA polimerin salım deneyleri yapılmış ve kopolimerin yapısındaki ASA'i kullanılan pH'ların hepsinde ASA salımının kontrollü olduğu

gözlemlenmiştir. VPR-ko-MA polimer yapısından en fazla ASA salmının pH: 9.0 da olduğu belirlenmiştir.

5.2. Öneriler

Vinil Propiyonat kullanılarak farklı monomerlerle polimerler sentezlenip modifiye ürünler elde edilebilir. Bu sentezlenen polimerler ve modifiye ürünleriyle kontrollü salım çalışmaları yapılabilir.

6. KAYNAKLAR

Abzaeva, K., Zhdankovich, E., Sherstyannikova, L., Kozyreva, O. ve Voronkov, M., 1997, Modification of poly (acryloyl chloride) by acetylsalicylic acid, *Pharmaceutical chemistry journal*, 31 (9), 497-498.

Ahmed, F. E., 2004, Effect of diet, life style, and other environmental/chemopreventive factors on colorectal cancer development, and assessment of the risks, *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 22 (2), 91-148.

Ahn, Y. S., Bernal-Mizrachi, L., Jimenez, J. J., Horstman, L. L., Saltzman, M. A., Dacas, S. B. ve Jy, W., 2001, Long-term remission in myeloproliferative disorder (MPD) by combination therapy with danazol and busulfan., *Blood*, 98 (11), 277b-277b.

Akar, A., 1982, Polimer Kimyasına Giriş, Đ.T.Ü., Fen-Edebiyat Fakültesi, Maslak İstanbul, 1982.

Allen, T. M. ve Cullis, P. R., 2004, Drug delivery systems: entering the mainstream, *Science*, 303 (5665), 1818-1822.

Allcock, H. R. v. L., F. W., Contemporary Polymer Chemistry, First Edition, ve Prentice-Hall, N. J., 1981., 1981.

Atıcı, O. G., Akar, A. ve Rahimian, R., 2001, Modification of poly (maleic anhydride-co-styrene) with hydroxyl containing compounds, *Turkish Journal of Chemistry*, 25 (3), 259-266.

Ayoub, M., Shendy, S. ve Badran, A. J. P., 1994, Emulsion polymerization of vinyl propionate using a newly developed redox pair initiation system, 35 (13), 2859-2861.

Bacu, E., Chitanu, G. C., Couture, A., Grandclaudon, P., Singurel, G. ve Carpov, A., 2002, Potential drug delivery systems from maleic anhydride copolymers and phenothiazine derivatives, *European polymer journal*, 38 (8), 1509-1513.

Basan, S., 2013, Polimer Kimyası, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas., 2013.

Baysal, B., 1981, Polimer kimyasi cilt-I polimerizasyon reaksiyonlari, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, p.

Beşergil, B., Polimer Kimyası, 2003, Gazi kitapevi, Ankara.

Boschmann, D. ve Vana, P. J. P. B., 2005, Poly (vinyl acetate) and poly (vinyl propionate) star polymers via reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, 53 (4), 231-242.

Boztuğ, A., Basan, S. ve Ekberov, O. E. J. M. R. I., 2004, Characterization and synthesis of some alternating terpolymers of maleic anhydride, 8 (2), 89-92.

Chetri, P., Dass, N. N. ve Sarma, N. S. J. J. o. a. p. s., 2006a, Synthesis of poly (vinyl propionate) from poly (vinyl alcohol) in nonaqueous medium using ethyl nitrate dimethyl sulfoxide as a catalyst, 102 (6), 5675-5679.

Chetri, P., Dass, N. N. ve Sen Sarma, N. J. J. o. P. M., 2006b, Preparation and ionic conductivity measurement of poly (2-vinyl pyridinium) salts in solid state, 23 (4), 397-401.

Çolak B., Maleik Anhidrit Kopolimerinin Asetilsalisilik ile Kimyasal Modifikasyonu ve Kontrollü Salımının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2009.

Dinçer, S., Köseli, V., Kesim, H., Rzaev, Z. M. ve Pişkin, E., 2002, Radical copolymerization of N-isopropylacrylamide with anhydrides of maleic and citraconic acids, *European polymer journal*, 38 (11), 2143-2152.

Efe, H., Bicen, M., Kahraman, M. V. ve Kayaman-Apohan, N. J. J. o. t. B. C. S., 2013, Synthesis of 4-acryloylmorpholine-based hydrogels and investigation of their drug release behaviors, 24 (5), 814-820.

Ekberov, O. H. ve Basan, S., 1995, Polimer kimyası laboratuvarı, Cumhuriyet Universitesi, p.

Fessenden, R. ve Fessenden, J. J. B., Ankara, 1992, Organik Kimya (Çev. Edit, Tahsin Uyar), Güneş Kitapevi, I.

Fiorucci, S., Distrutti, E., Mencarelli, A., Morelli, A., Laufor, S. A., Cirino, G. ve Wallace, J. L. J. B. j. o. p., 2003, Evidence that 5-lipoxygenase and acetylated cyclooxygenase 2-derived eicosanoids regulate leukocyte–endothelial adherence in response to aspirin, 139 (7), 1351-1359.

Fundueanu, G., Constantin, M. ve Ascenzi, P., 2009, Poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) cross-linked thermoresponsive microspheres obtained from preformed polymers: Influence of the physico-chemical characteristics of drugs on their release profiles, *Acta Biomaterialia*, 5 (1), 363-373.

Geever, L. M., Devine, D. M., Nugent, M. J., Kennedy, J. E., Lyons, J. G., Hanley, A. ve Higginbotham, C. L., 2006, Lower critical solution temperature control and swelling behaviour of physically crosslinked thermosensitive copolymers based on N-isopropylacrylamide, *European Polymer Journal*, 42 (10), 2540-2548.

Gündem, M. ve Nartop, D., 2017, İndol içeren polimerik-schiff bazları, *Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi*.

Güneş, H. H., 2012, Polistrenin çift fonksiyonlaştırılması, *selçuk üniversitesi*

Hazer, B. J. F. E. F., Trabzon, 1993, Polimer teknolojisi, KT Ü.

Işıklan, N. ve Küçükbalcı, 2012, G., Mikrodalga Destekli Sıcaklığa Duyarlı NaAlg-g-PNIPAAm Kopolimerlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması.

Jiang, H. A. Z., K., 2001, Synthesis and characterization of new biodegradable, fluorescing poly(amide-anhydrides), S. o. C. I., 50, ve 722-727., 2001.

Kalia, S., Avérous, L., Njuguna, J., Dufresne, A. ve Cherian, B. M. J. I. J. o. P. S., 2011, Natural fibers, bio-and nanocomposites, 2011.

Karasakal, A., 2015, Aromatik Yapı İçeren Polimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yükseklisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

Kesim, H., Rzaev, Z. M., Dinçer, S. ve Pişkin, E., 2003, Functional bioengineering copolymers. II. Synthesis and characterization of amphiphilic poly (N-isopropyl acrylamide-co-maleic anhydride) and its macrobranched derivatives, *Polymer*, 44 (10), 2897-2909.

Keskin, B., 2009, Maleik Anhidrit Kopolimerinin Parasetamol İle Kimyasal Modifikasyonu Ve Kontrollü Salımının İncelenmesi Yüksek Lisans Tez, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul., 2009.

Kurucu G., Maleik Anhidritin Ardışık Kopolimerlerinin Bor İçeren Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara., 2009.

Liu, X.-M., Pramoda, K., Yang, Y.-Y., Chow, S. Y. ve He, C. J. B., 2004, Cholesteryl-grafted functional amphiphilic poly (N-isopropylacrylamide-co-N-hydroxylmethylacrylamide): synthesis, temperature-sensitivity, self-assembly and encapsulation of a hydrophobic agent, 25 (13), 2619-2628.

Mark, H. F., Mcketta, J. J. , Othmer, D. S., "Encyclopedia of Chemical Technology 19th ed", Wiley interscience, New York, 1-793 (1991). 1991.

Martuscelli, E., Musto, P., Ragosta, G. ve Scarinizi, G., 1996, A polymer network of unsaturated polyester and bismaleimide resins: 1. Kinetics, mechanism and molecular structure, *Polymer*, 37 (18), 4025-4032.

McCrum, N. G., Buckley, C., Bucknall, C. B. ve Bucknall, C., 1997, Principles of polymer engineering, Oxford University Press, USA, p.

Pişkin, E., 1987, Polimer teknolojisine giriş, İnkılap Kitabevi, p.

Qian, G., Ma, J., Zhou, J., He, B. ve Wang, D., 1997, Chemical modification of E. coliL-asparaginase with polyethylene glycol grafted vinylpyrrolidone–maleic anhydride copolymer, *Polymers for Advanced Technologies*, 8 (10), 581-586.

Rzaev, Z. M. O., Dinçer S., Köseli V., Kesim H., Pişkin E., 2002, Radical Copolymerization of N-İsopropylacrylamide With Anhydrides of Maleic And Citraconic Acids, European Polymer Journal, 38 2143–2152, 2002.

Saçak, M., 2002, Polimer Kimyası, Gazi Kitap Evi, 495s., 2002.

Sánchez-Chaves, M., Arranz, F. ve Montes, M. J. P., 1988, Vinyl alcohol-vinyl propionate copolymers: sequence distribution and glass transition, 29 (12), 2244-2248.

Shaik, M., Korsapati, M., Panati, D., 2012. Polymers in controlled drug delivery 2012.

Stayton ve ark., Ph-Responsive Poly(Styrene-Alt-Maleic Anhydride) Alkylamide Copolymers For Intracellular Drug Delivery, Biomacromolecules, Vol. 7, 2407-2414., 2006.

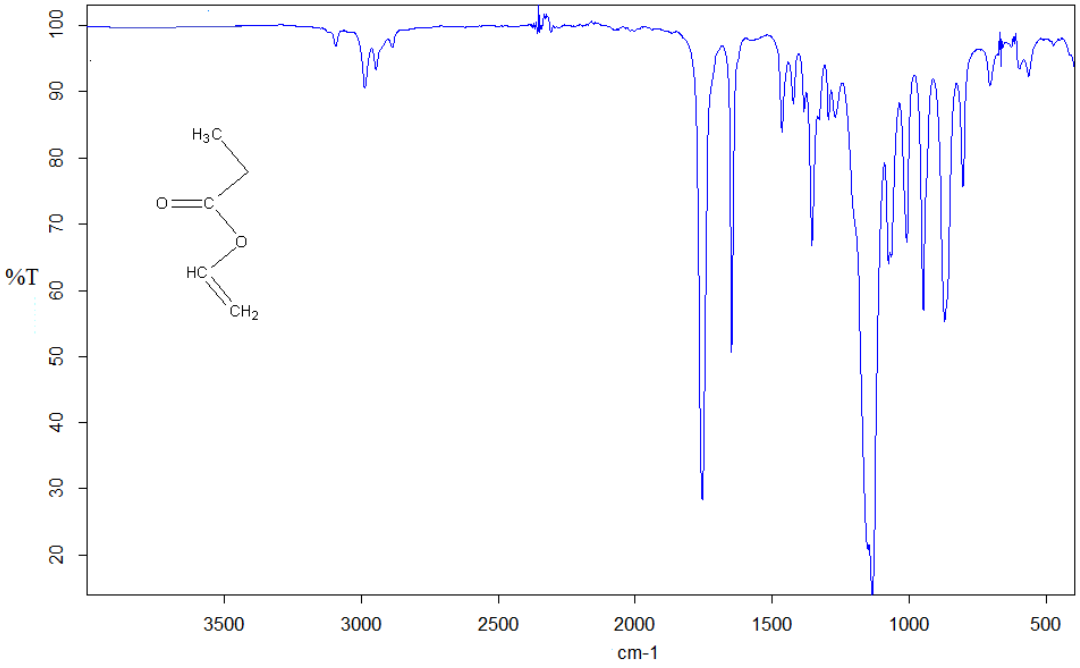
Şengöz O., Maleik Anhidrit İçeren Kopolimerlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Modifikasyonu, Yükseklisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 2014.

Wei, H., Zhang, X., Cheng, C., Cheng, S.-X. ve Zhuo, R.-X. J. B., 2007, Self-assembled, thermosensitive micelles of a star block copolymer based on PMMA and PNIPAAm for controlled drug delivery, 28 (1), 99-107.

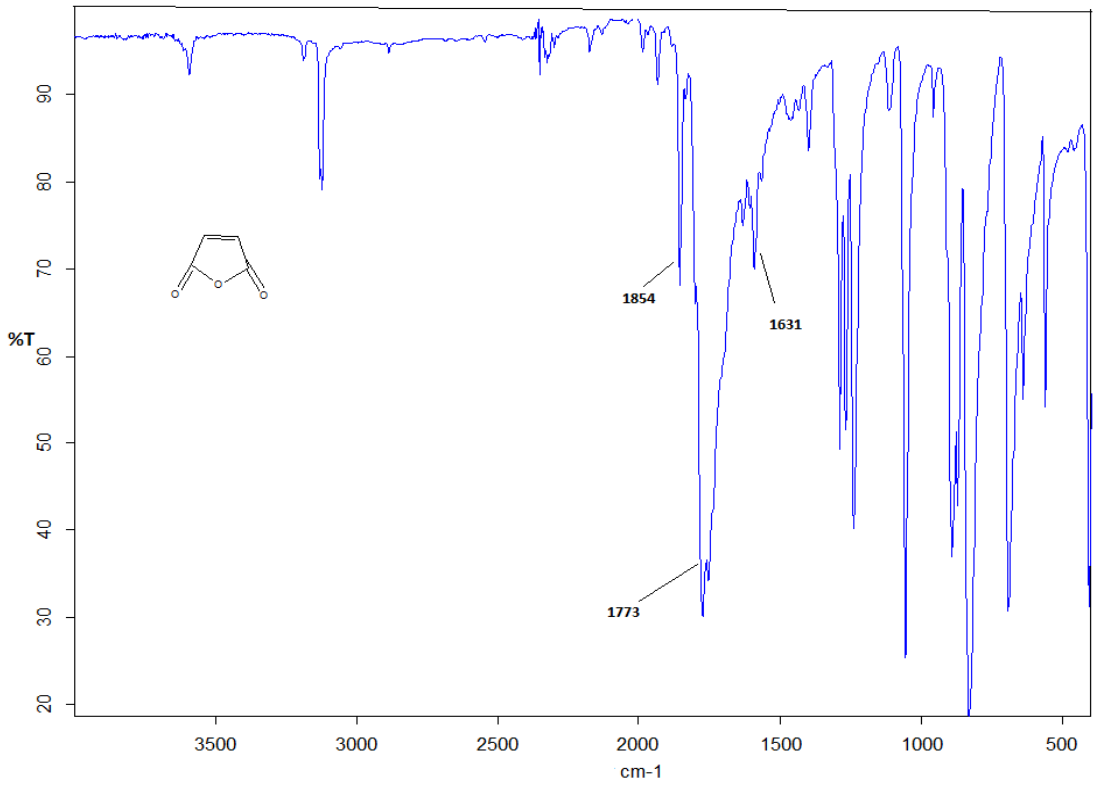
Zhang, Y., Chan, H.F., Leong, K.W., 2013. Advanced materials and processing for drug 2013.

7. EKLER

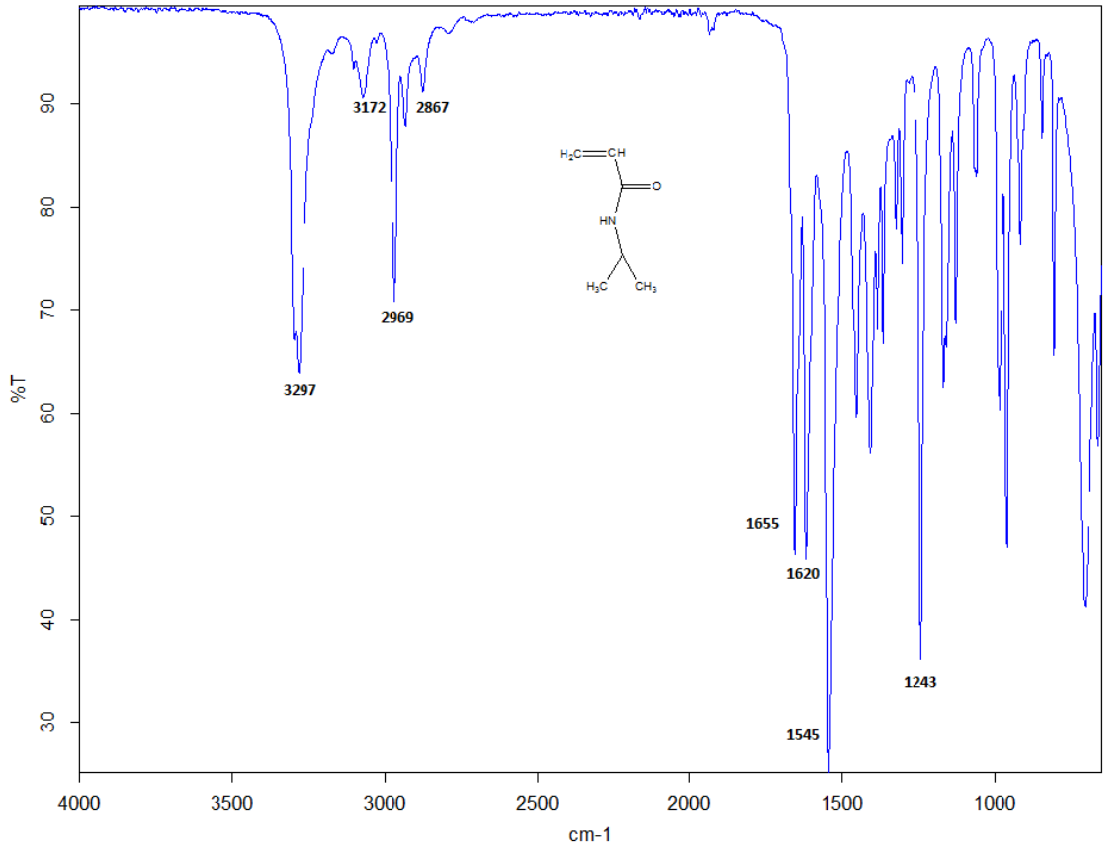
7.1. FT-IR Spektrumları



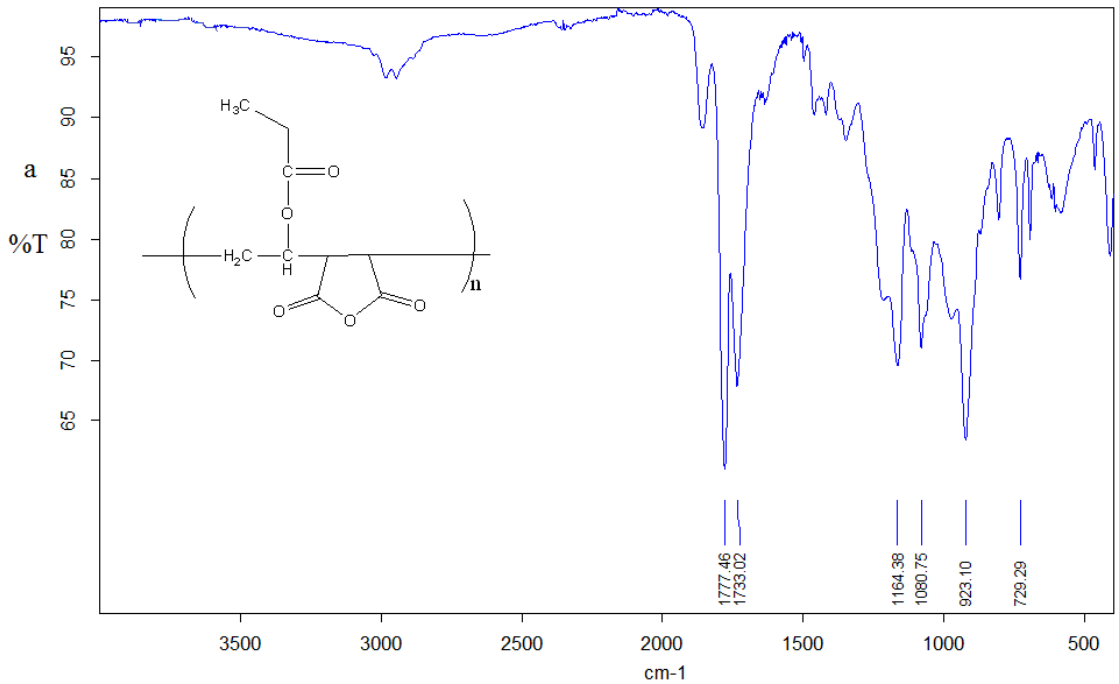
Şekil 7.1.VPR monomerinin FT-IR spektrumu



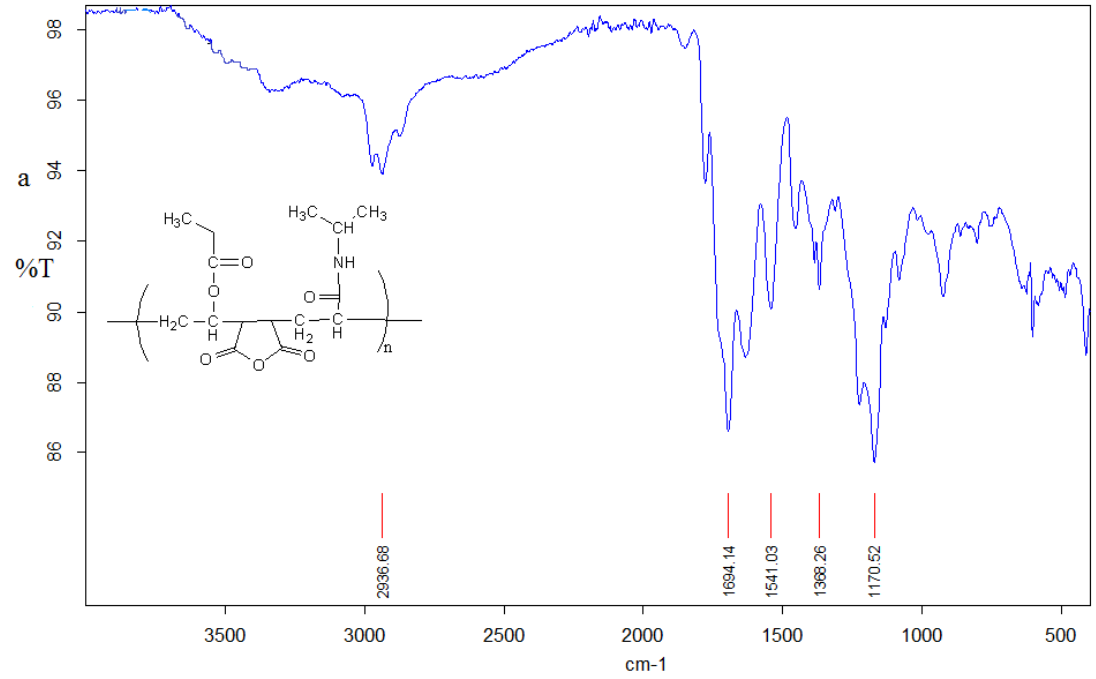
Şekil 7.2. MA monomerinin FT-IR spektrumu



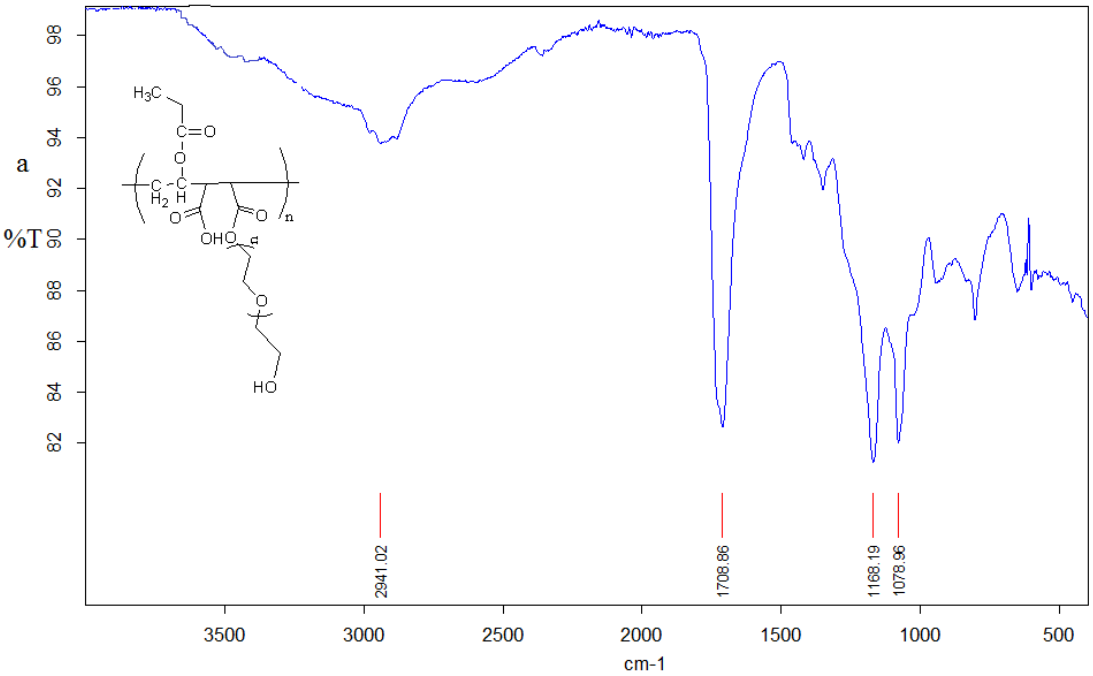
Şekil 7.3. NIPA monomerinin FT-IR spektrumu



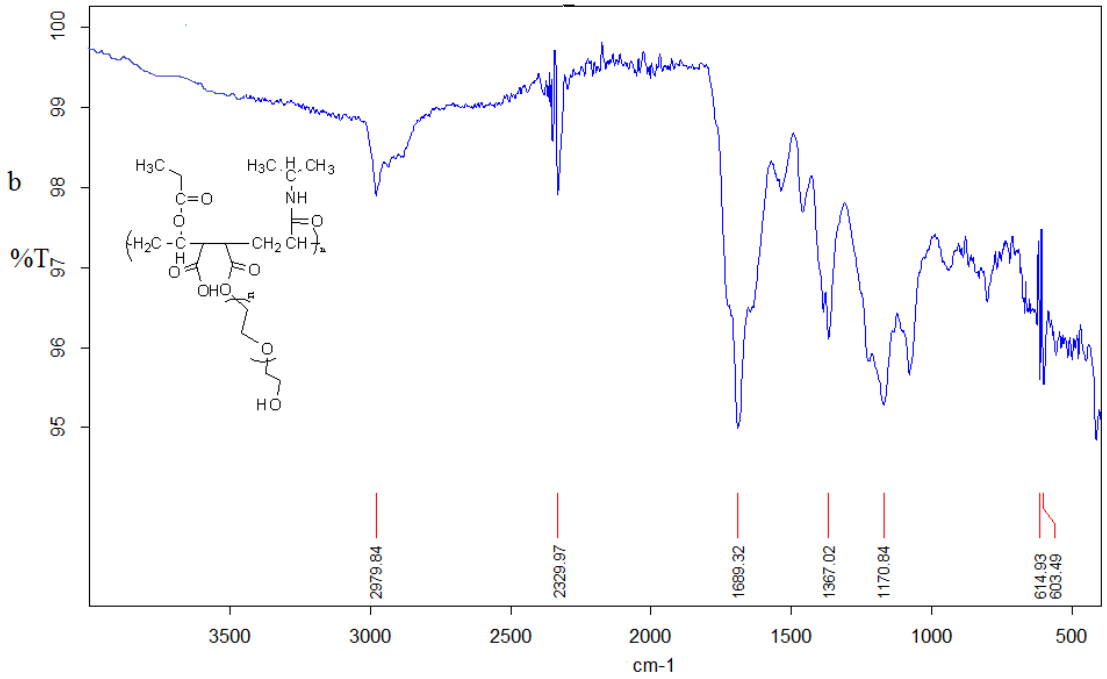
Şekil 7.4. Kopolimerin (VPR-ko-MA) FT-IR spektrumu



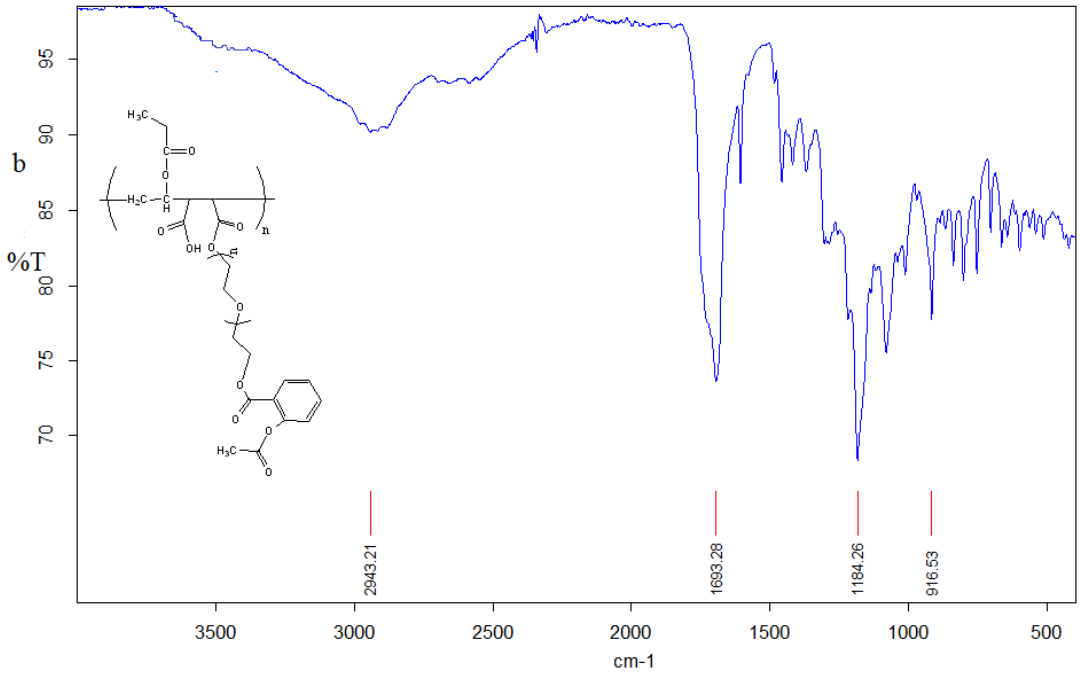
Şekil 7.5. Terpolimerin (VPR-MA-NIPA) FT-IR spektrumu



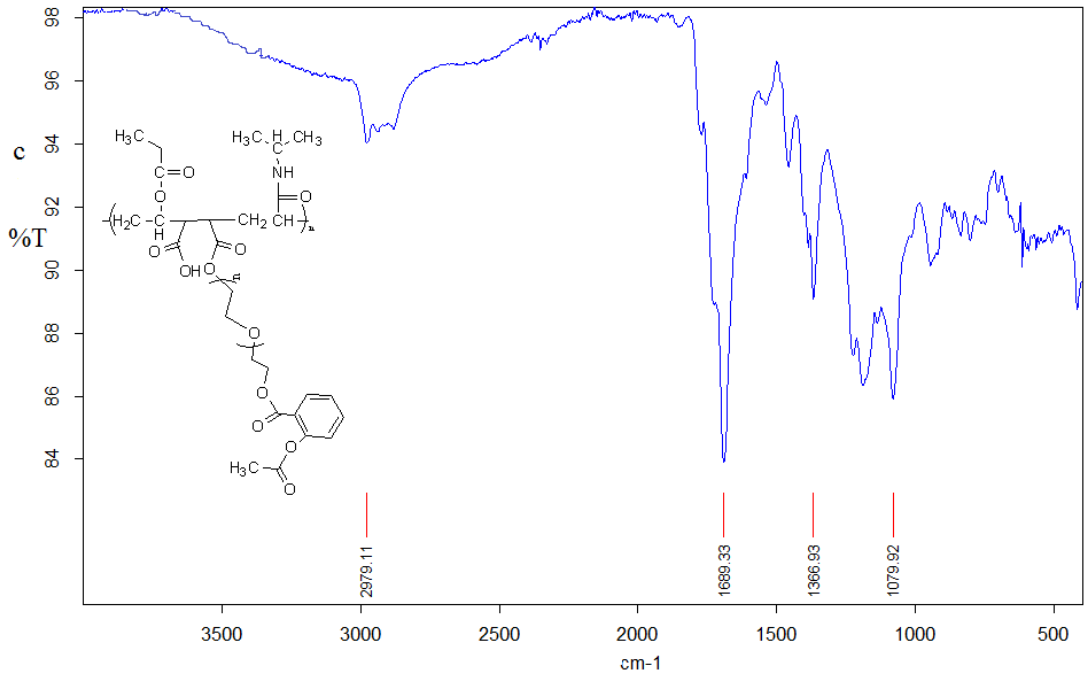
Şekil 7.6. PEG bağlı kopolimerin (VPR-MA) FT-IR spektrumu



Şekil 7.7. PEG bağlı terpolimerin (VPR-MA-NIPA) FT-IR spektrumu

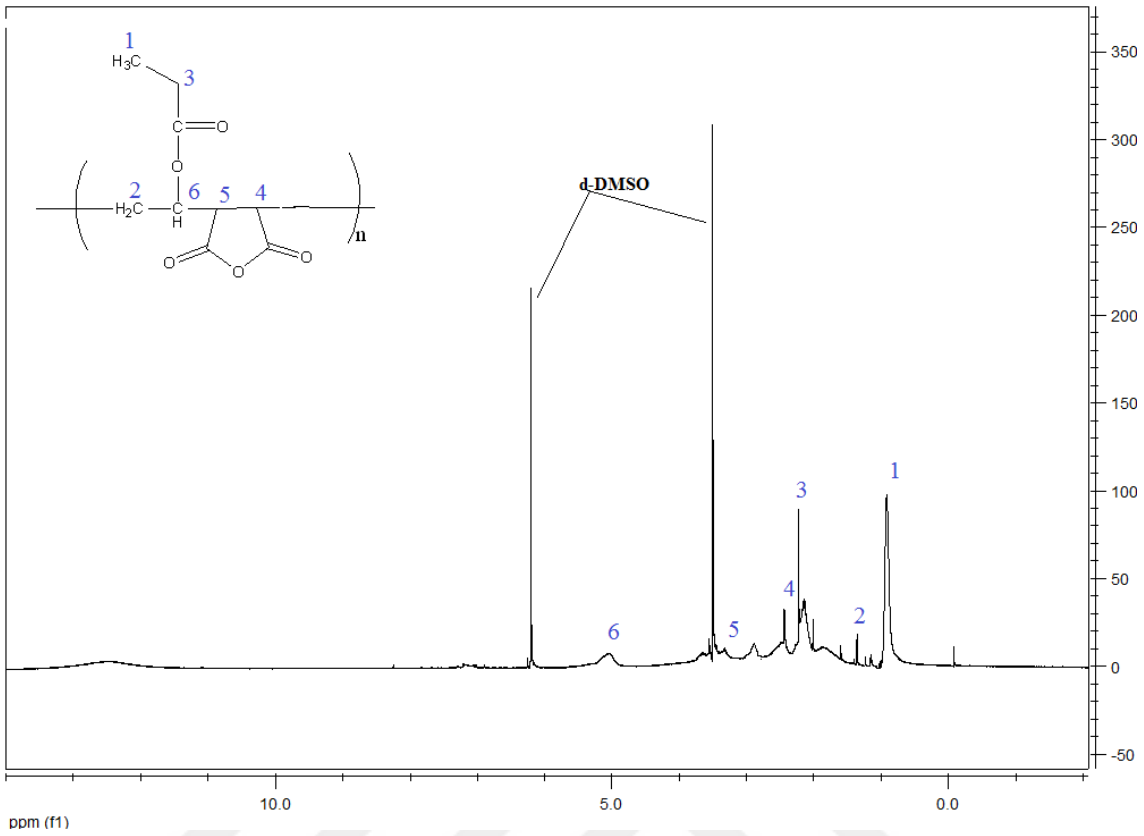


Şekil 7.8. PEG bağlı (VPR-MA) kopolimerin ASA'li ürünün FT-IR spektrumu

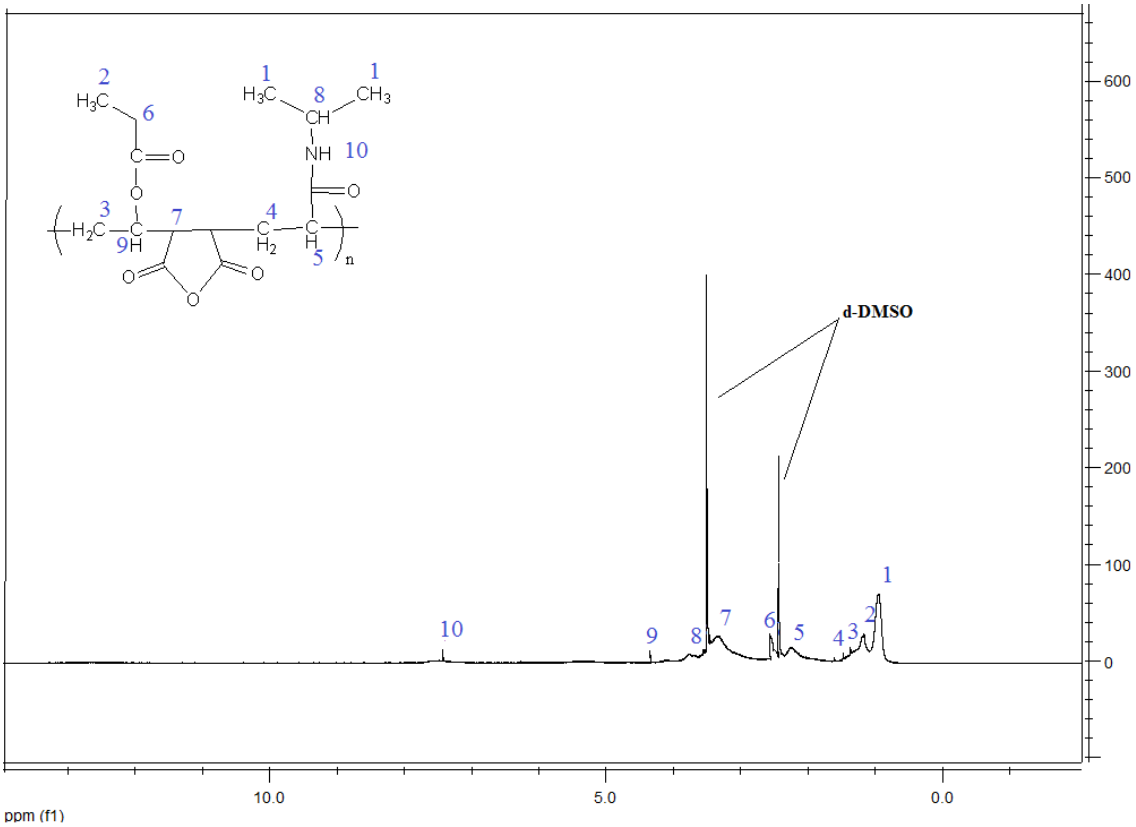


Şekil 7.9. PEG bağlı (VPR-MA-NIPA) terpolimerin ASA'lı ürününün FT-IR spektrumu

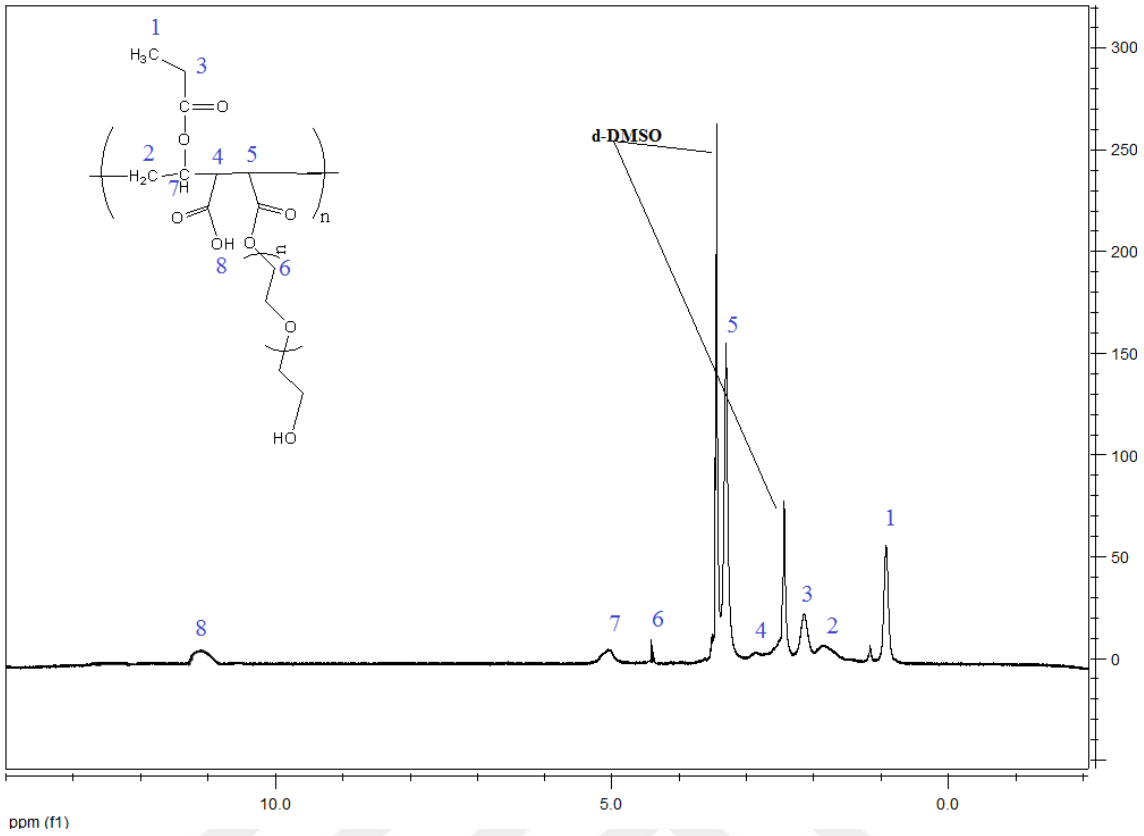
7.2. ^{1}H-NMR Spektrumları



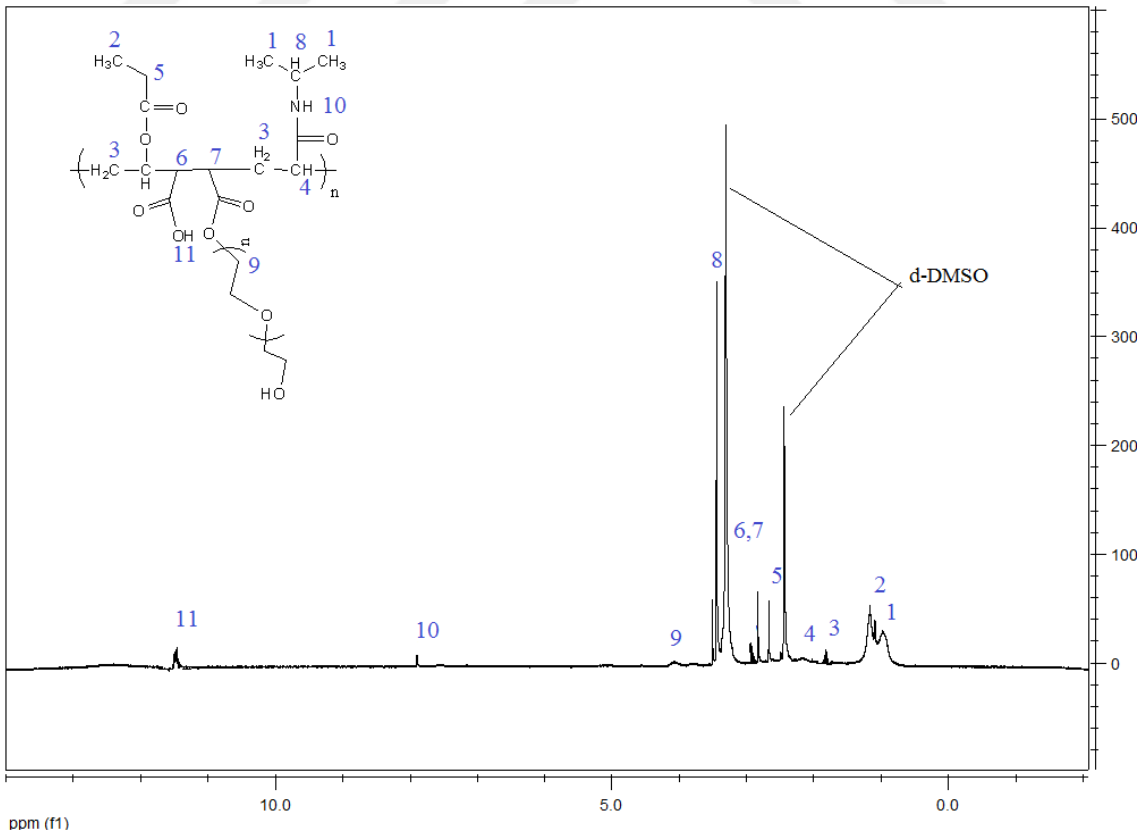
Şekil 7.10. VPR-MA kopolimerin ^{1}H-NMR spektrumu



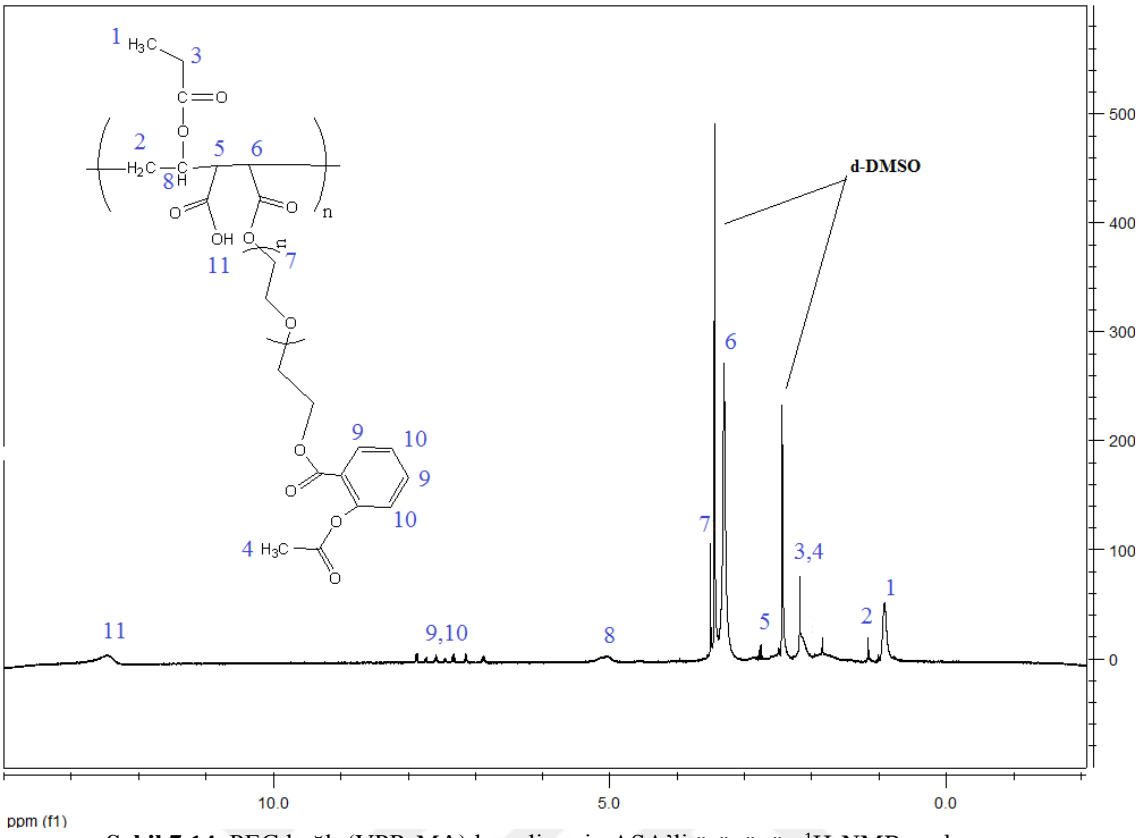
Şekil 7.11. VPR-MA-NIPA terpolimerin ^{1}H-NMR spektrumu



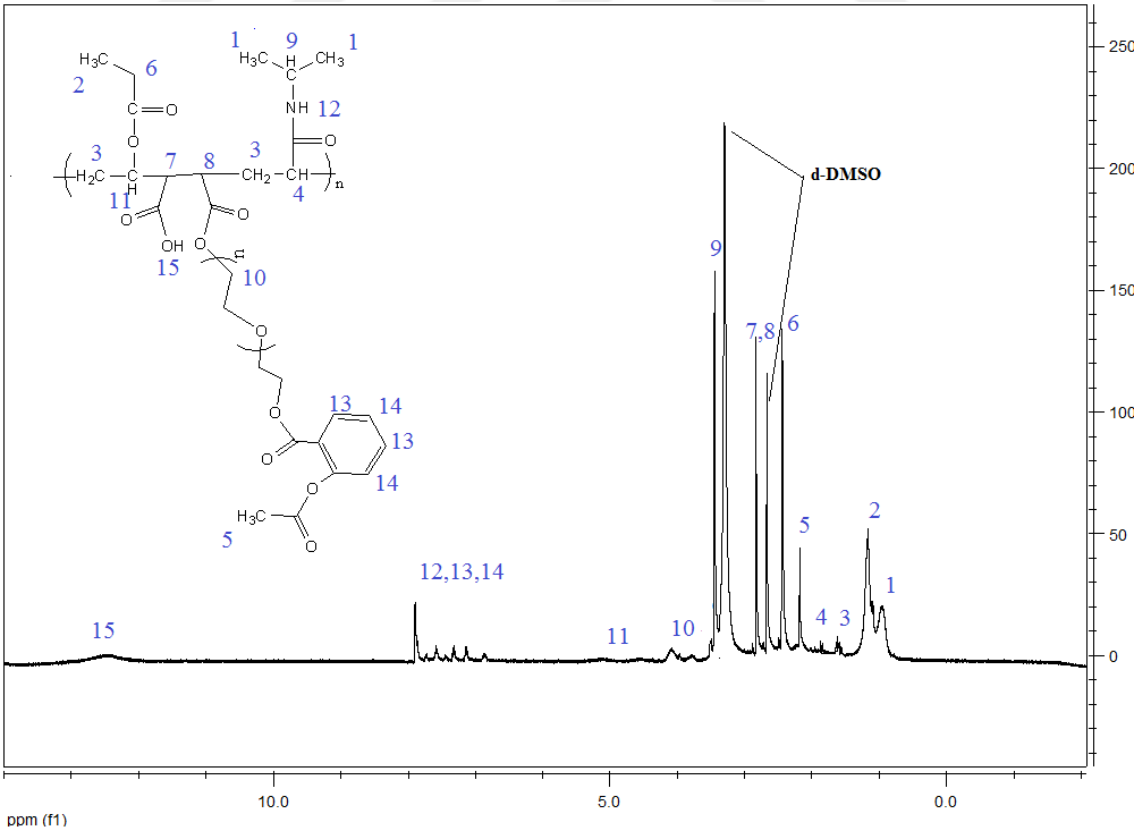
Şekil 7.12. PEG bağlı (VPR-MA) kopolimerinin ^{1}H-NMR spektrumu



Şekil 7.13. PEG bağlı (VPR-MA-NIPA) terpolimerin ^{1}H-NMR spektrumu

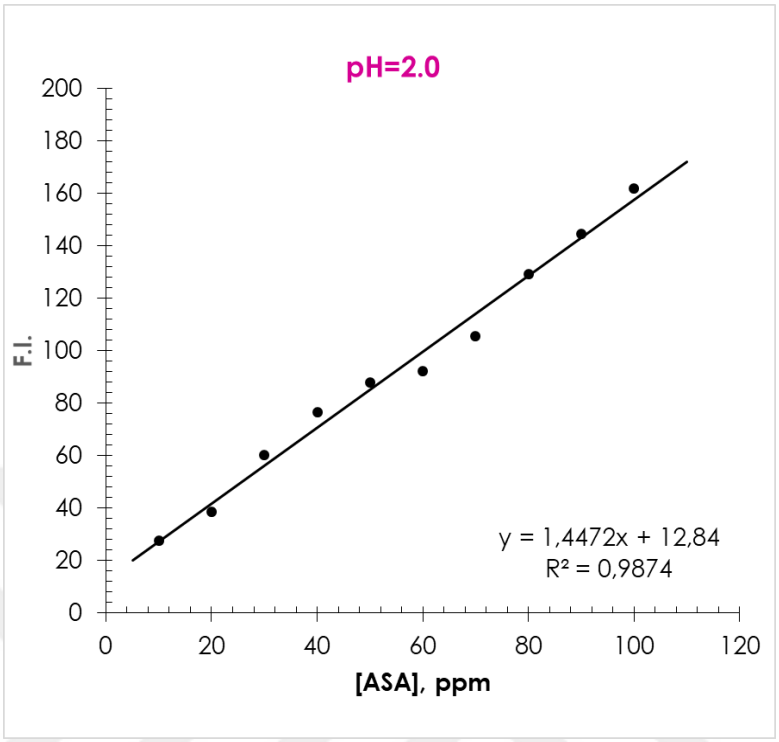


Şekil 7.14. PEG bağlı (VPR-MA) kopolimerin ASA'li ürününün ^{1}H-NMR spektrumu

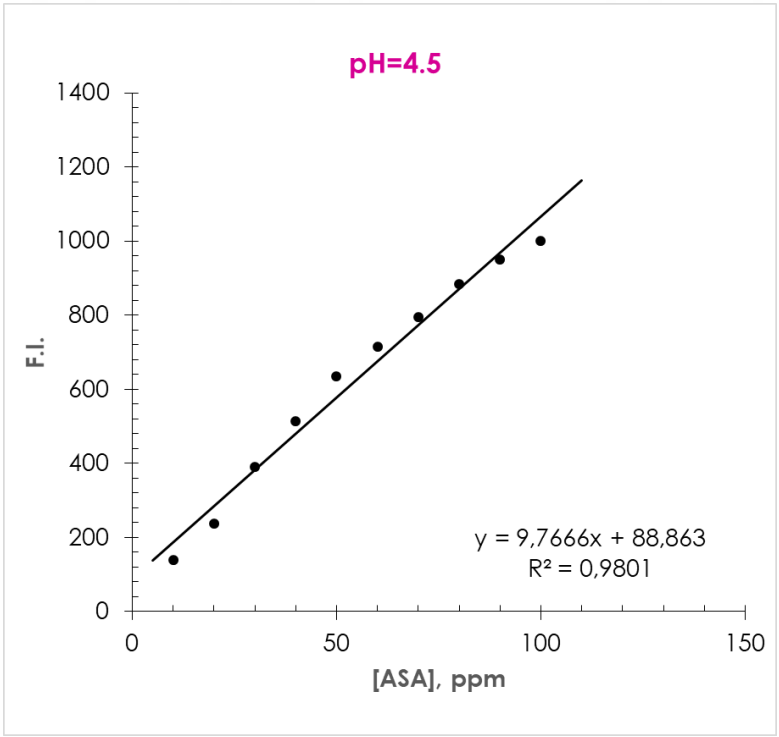


Şekil 7.15. PEG bağlı (VPR-MA-NIPA) terpolimerin ASA'li ürününün ^{1}H-NMR spektrumu

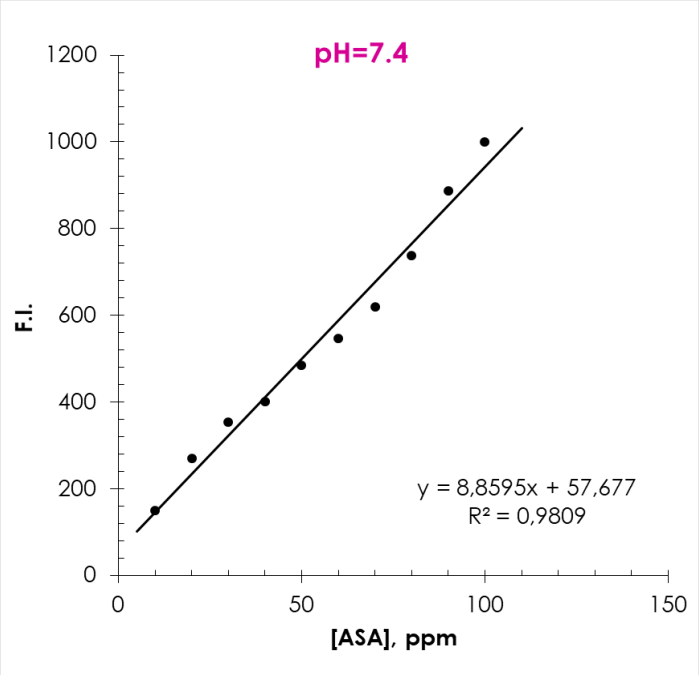
7.3. EK-3 ASA Modifiye Kopolimerlerin Ph: (2,0; 4,5; 7,4 ve 9,0) Kalibrasyon Grafiği Grafikleri



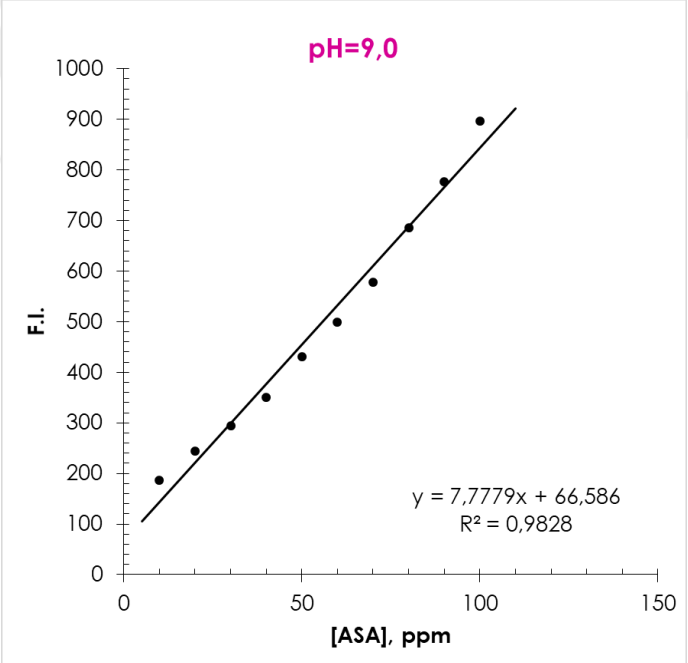
Şekil 7.16. VPR-Ko-MA_{ASA} modifiye polimerin pH:2,0 kalibrasyon grafiği



Şekil 7.17. VPR-Ko-MA_{ASA} modifiye polimerin pH:4,5 kalibrasyon grafiği

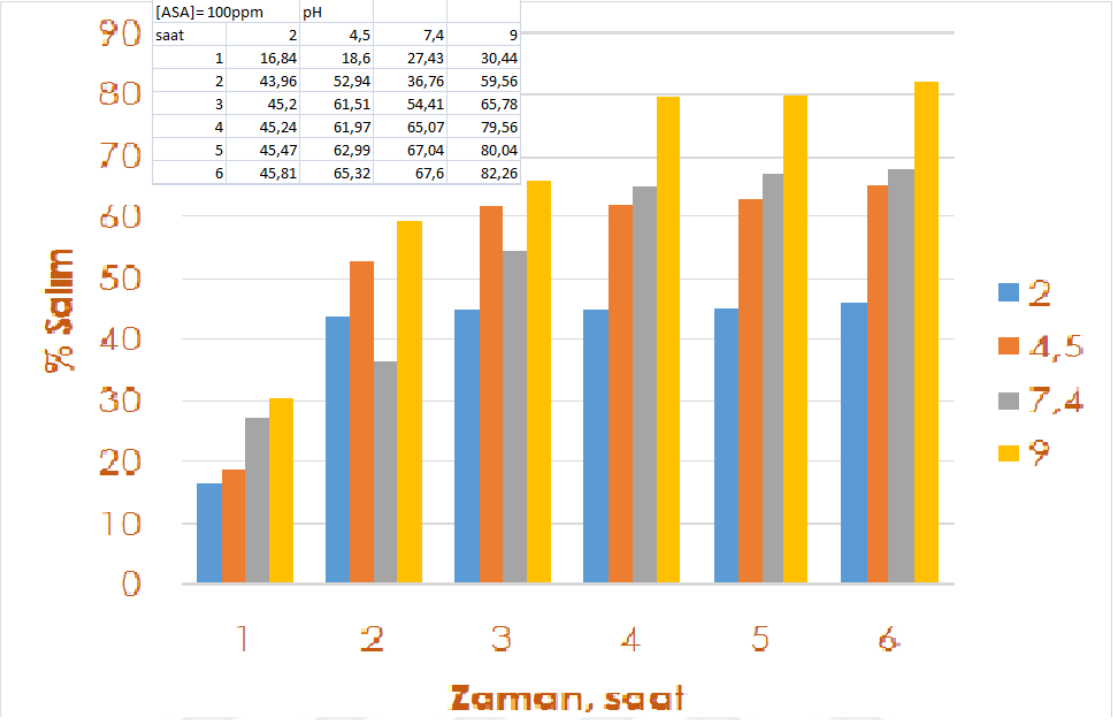


Şekil 7.18. VPR-Ko-MA_{ASA} modifiye polimerin pH:7,4 kalibrasyon grafiği

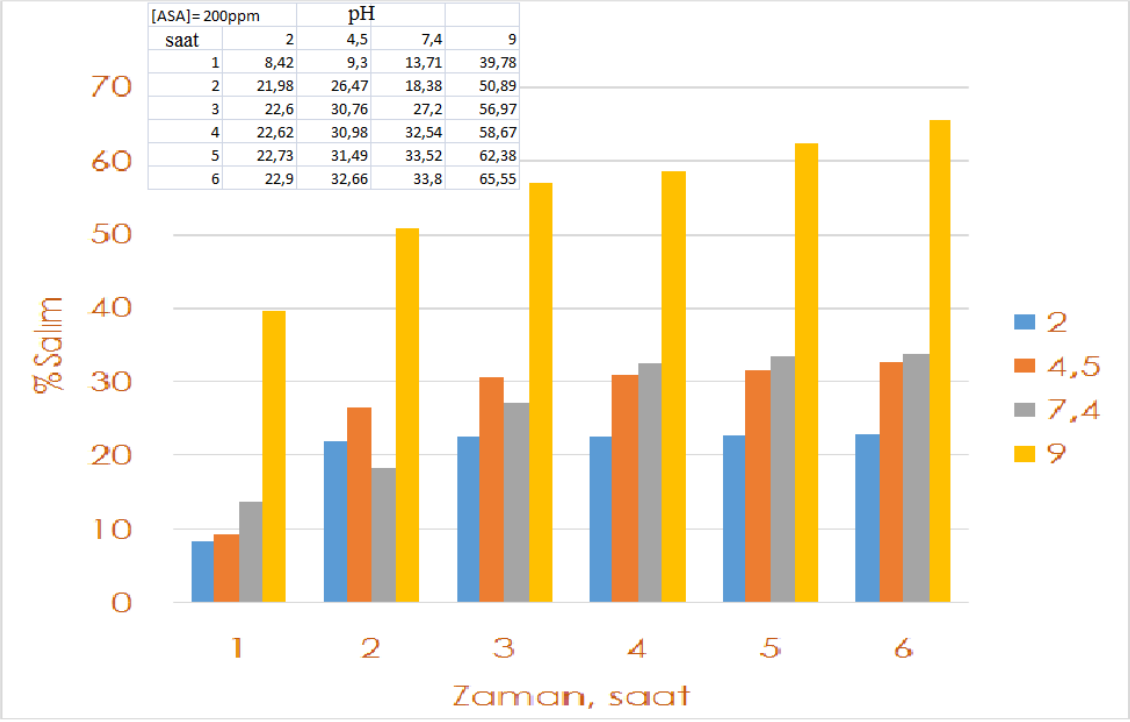


Şekil 7.19. VPR-Ko-MA_{ASA} modifiye polimerin pH:9,0 kalibrasyon grafiği

7.4 EK-3 ASA Modifiye Kopolimerlerin pH:(2,0; 4,5; 7,4 ve 9,0) Kontrollü Salım Grafikleri



Şekil 7.4.1. VPR-Ko-MA$_{ASA}$ modifiye polimerin 100 ppm'lik çözeltide pH: (2.0, 4.5, 7.4ve 9.0) ASA salımı



Şekil 7.4.2. VPR-Ko-MA$_{ASA}$ modifiye polimerin 200 ppm'lik çözeltide pH: (2.0, 4.5, 7.4ve 9.0) ASA salımı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	:	Şerife ÇELİK
Uyruğu	:	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi:		ANKARA / 18.02.1992
Telefon	:	05439450606
Faks	:	
e-mail	:	serifecivil@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise :	Yeşilöz , Altındağ , ANKARA	2010
Üniversite :	Selçuk , Selçuklu , KONYA	2014
Yüksek Lisans:	Selçuk , Selçuklu , KONYA	2019

YABANCI DİLLER : İngilizce

YAYINLAR

- Şerife CİVİL, Ahmet OKUDAN, F.Z. DİKİCİ ‘Synthesis, Modifications And Characterization Of New-Type Co- Polymer Containing Vinyl Propionate’ 28. Ulusal Kimya Kongresi P-236 Mersin Türkiye 2016.

- Şerife CİVİL,S. Beniz GÜNDÜZ, Yılmaz MEMİŞ, Ahmet OKUDAN, ‘Asetil Salisilik Asit ile Modifiye Edilmiş Vinil Propiyonat-Ko-Maleik Anhidrit Polimerinden Kontrollü İlaç Salımının Florimetrik Yöntemle İncelenmesi’30. Ulusal Kimya Kongresi PP-067 Marmara Üniversitesi Gazimagusa, KKTC 2018.

- Ahmet OKUDAN, Şerife CİVİL ‘Synthesis, Modifications and Controlled Released Study of Poly (vinyl propionate-co-maleic anhydride-co-N-isopropyl acrylamide’ 4th International Türk-PakConference on Chemical Sciences (ITPCCS 2017) PP023 Konya Türkiye 2017.