

**MODİFİYE VİNİL PROLİDON KOPOLİMERİNİN
KONTROLLÜ SALINIMDA KULLANIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimyager Müfide KARAHASANOĞLU**

Anabilim Dalı : KİMYA

Programı : KİMYAGERLİK

HAZİRAN 2005

**MODİFİYE VİNİL PROLİDON KOPOLİMERİNİN
KONTROLLÜ SALINIMDA KULLANIMI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kimyager Müfide KARAHASANOĞLU
(509021211)**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 9 Mayıs 2005
Tezin Savunulduğu Tarih : 2 Haziran 2005**

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Oya ATICI (İ.T.Ü.)

Diğer Jüri Üyeleri Prof.Dr. Özkan SEZER (İ.T.Ü.)

Yrd.Doç.Dr. Hakan BERKEY(İ.T.Ü.)

HAZİRAN 2005

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TEORİK BÖLÜM	2
2.1. Katılma Polimerleşmesi	2
2.2. Kopolmerizasyon	3
2.2.1. Terminal Model	4
2.2.2. Penultimate Model	6
2.2.3. Kompleks Model (Yük Transfer Kompleksi)	7
2.3. Maleik Anhidrit ve N-Vinil Pirolidon	9
2.3.1. Maleik Anhidrit ve Polimerleri	9
2.3.2. N-Vinil Pirolidon Polimerleri	9
2.4. Polimerlerin Modifikasyonu	10
2.4.1. Esterleşme Reaksiyonları	11
2.5. Kontrollü Salınım Sistemleri	13
2.5.1. Kontrollü Salınımında Kullanılan Polimer Sistemlerinin Özellikleri	15
2.5.1.1. Polimerlerin Çözünürlüğü	15
2.5.1.2. Polimerlerin Biyolojik Özellikleri	15
2.5.2. Polimer Sistemlerinde Salınım Mekanizmaları	16
2.5.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.2. Su Geçiş Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.4. Ayarlanabilen Sistemler	17
2.5.3. Kontrollü Salınımında İlaç Salınım Yolları	18
2.5.3.1. Transdermal Yolla Salım	18
2.5.3.2. Oral Yolla Salım	18

2.5.3.3.Akciğere Salım	19
2.5.3.4.Diğer Yollardan Salınım	19
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	20
3.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
3.2. Kullanılan Aletler ve Teknikler	20
3.2.1. FTIR Spektrofotometresi	20
3.2.2. NMR Spektroskopisi	21
3.2.3. UV Spektroskopisi	21
3.2.4. Differential Scanning Calorimetry	21
3.2.5. pH Metre	21
3.3. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit) Elde Edilmesi	21
3.4. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit) Modifikasyonu	21
3.4.1. İn Situ Modifikasyonu	21
3.4.2. Saf Kopolimerden Modifikasyon	22
3.5. Modifiye Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Kontrollü Salınımı	22
3.6.Kör (Blank) Deneyler	22
3.6.1. PVP'nin Elde Edilmesi	22
3.6.2. Poli(N-Vinilpirolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Hidrolizi	23
3.6.3. Maleik Anhidritin Esterleşmesi	23
3.6.4. Maleik Asit 2-Fenil Etanol Polimerleşmesi	23
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME	24
4.1. N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit Polimerinin Sentezi	24
4.2. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Eugenol ve 2-Fenil Etanol ile Modifikasyonu	33
4.2.1. Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterleşmesi (Kör deneme)	33
4.2.2. Kopolimerlerin modifikasyonu	34
4.3. Modifiye Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Salınımı	39
4.4. Sonuçlar	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	46

KISALTMALAR

MAN	: Maleik anhidrit
VP	: Vinil pirolidon
PVP	: Poli(N-vinilpirolidon)
EU	: Eugenol
F	: 2-Fenil etanol
P	: Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)
PEU	: Eugenol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PF	: 2-Fenil etanol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PH	: Hidroliz olmuş poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PEUH	: Hidroliz olmuş eugenol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PFH	: Hidroliz olmuş 2-Fenil etanol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
DMSO	: Dimetil sülfoksit
AIBN	: Azobis izobutironitril
DMF	: Dimetil formamid
THF	: Tetrahidro furan

TABLO LİSTESİ

	<u>SayfaNo</u>
Tablo 2.1. Yük Transfer Kompleksi Oluşturabilen Donör ve Akseptörler.....	8
Tablo 4.1. Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve PVP'nin toluen çözücülü ortamda sentez koşulları ve sonuçları.....	25
Tablo 4.2. PVP ve PVP co MAN'a ait IR Spektrum Değerleri.....	27
Tablo 4.3. Polimerlerin titrasyon değerleri.....	32
Tablo 4.4. Modifiye kopolimerlerin sentez koşul ve sonuçları	35
Tablo 4.5. Modifiye kopolimerlerin IR spektrum değerleri	36
Tablo 4.6. 2-Feniletanol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri	41
Tablo 4.7. Eugenol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

		<u>SayfaNo</u>
Şekil 2.1	Kandaki İlaç Derişiminin Zamanla Değişimi.....	14
Şekil 4.1	Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in CTC mekanizmasıyla oluşumu	24
Şekil 4.2	Poli(N-vinil pirolidon)'a ait FTIR spektrumu.....	26
Şekil 4.3	P6 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu.....	28
Şekil 4.4	P5 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu.....	28
Şekil 4.5	P1 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D ₂ O çözeltisindeki ¹ H-NMR spektrumu	29
Şekil 4.6	P2 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d ₆ çözeltisindeki ¹³ C-NMR spektrumu	29
Şekil 4.7	0,8N ve 1N NaBr konsantrasyonundaki polimer titrasyonları..	31
Şekil 4.8	P5 ve P4 kopolimerlerine ait titrasyon grafikleri.....	31
Şekil 4.9	P6 ve P5 polimerlerine ait DSC spektrumları.....	32
Şekil 4.10	Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterinin IR spektrumu....	34
Şekil 4.11	P2 ve P2F kopolimerlerinin spektrumu.....	37
Şekil 4.12	P1, 2-fenil etanol modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d ₆ çözeltisindeki ¹ H-NMR spektrumu...	37
Şekil 4.13	P2 ve P2EU kopolimerlerinin IR spektrumu.....	38
Şekil 4.14	Hidroliz olmuş Poli(N-Vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in FTIR spektrumu.....	39
Şekil 4.15	P1F ve P1FH kopolimerlerinin IR spektrumları	39
Şekil 4.16	P4EUH, hidroliz kopolimerine ait IR spektrumu	40
Şekil 4.17	Modifiye kopolimerin hidrolizinde salınan Eugenol ve 2-Fenil etanolün UV spektrumu.....	41

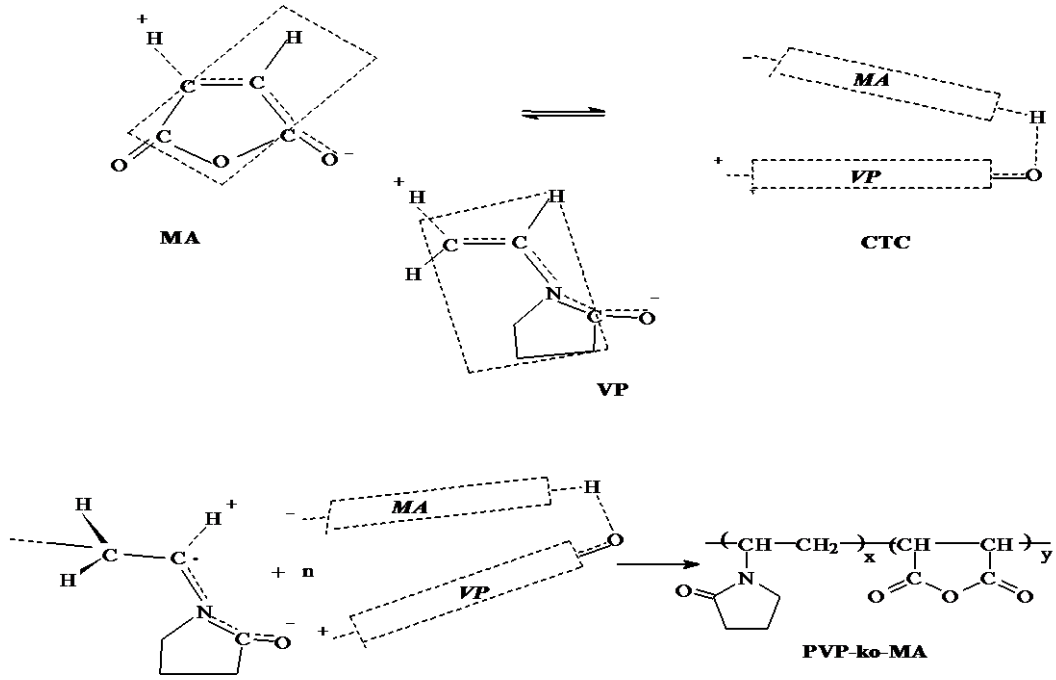
MODİFİYE VİNİL PROLİDON KOPOLİMERİNİN KONTROLLÜ SALINIMDA KULLANIMI

ÖZET

Kontrollü salınım sistemleri özellikle son yıllarda, başlıcaları ilaç, tıp, kozmetik ve çevre olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Bu sistemler, aktif maddenin tercih edilen koşul ve hızda salınımını mümkün kılmaktadır. Kontrollü salınım sistemleri, uygulanacak yere ve amaca göre seçilecek olan doğal ve sentetik polimerlerle oluşturulabilmektedir. Seçilecek aktif maddelerin uygun polimerlerle etkileşimi sağlanıp, bu maddelerin polimer üzerinden salınımları çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilmektedir.

Bu çalışmada, taşıyıcı grup olarak poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit), tercih edilen koşul ve hızda salınımının inceleneceği aktif madde olarak ise 2-fenil etanol ve eugenol'in kullanılması hedeflendi.

Taşıyıcı poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in sentezi, toluen çözücülü ortamda, yük transfer kompleksi (CTC) mekanizmasıyla, başlatıcı olarak AIBN kullanılarak radikalik yolla gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin katılmasından bir süre sonra çözeltide kırmızıya dönük olarak gözlenen renk değişmesi, CTC kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. Oluşan kompleks, MAN ve VP monomerlerinin polimerizasyona 1:1 oranında katılmasını sağlamış ve alternatif poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerini meydana getirmiştir.



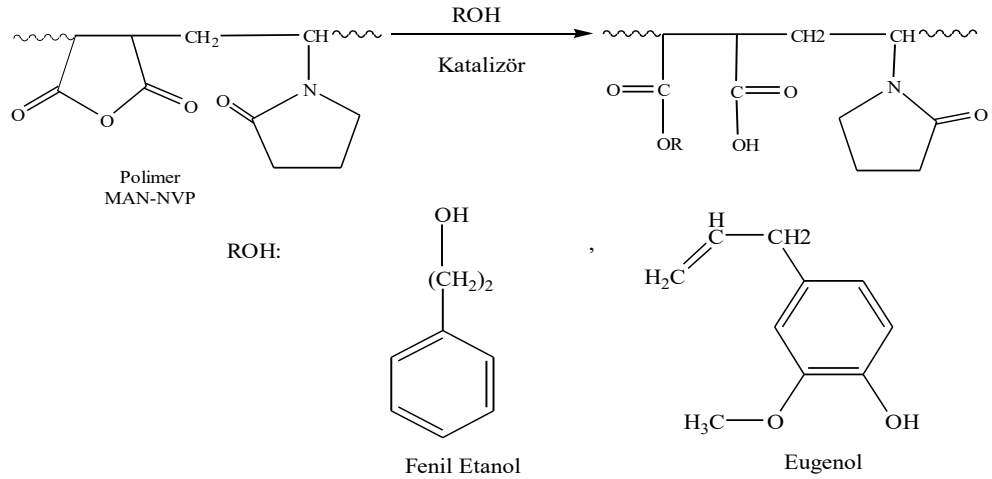
Elde edilen kopolimerlerin karakteristik yapıları FTIR, NMR ve DSC spektrumlarıyla gözlemlenmiştir. Tüm kopolimerlerin FTIR spektrumunda MAN'a ait $1849-1780\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen karakteristik anhidrit karbonili pikleri ile poli(vinilprolidon)'da da bulunan, 1674 cm^{-1} 'de görülen karakteristik amid karbonili ve 1373 cm^{-1} 'de bulunan C-N pikinin varlığı ile sıklık C-O-C'lere ait $950-1090\text{ cm}^{-1}$ civarlarında görülen ikili piklerin varlığı kopolimer oluşumunu desteklemiştir.

Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO- d_6 çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumunda 2-2,3 δppm 'deki çoklu pikler VP'a ait; ana zincir üzerindeki metilen grupları ile halkadaki merkez metilen grubuna aittir. 2,4-2,6 δppm 'deki geniş pikler, amid karboniline komşu metilen grubuna ve maleik anhidrit karbonillerinden metilen grubuna komşu metin gruplarına aittir. 3,3-3,5 δppm 'deki çoklu pikler azota komşu halka metilen grubundan ileri gelmektedir. 3,6-3,7 δppm arasındaki piklerse maleik anhidritin diğer metin gruba aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu methin grubu pikleri de 4,6-4,7 δppm 'de çoklu olarak görülmektedir.

Kopolimerin sulu çözeltisinde aside dönen anhidrit miktarlarının titrasyonu ile belirlenen VP:MAN oranlarının 1,06 değerlerinde olması da kopolimerin alternatif dizilimde olduğunu desteklemektedir. Ancak VP konsantrasyonunun MAN'den fazla alınmasıyla gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda alternatif kopolimerle birlikte PVP homopolimerinin oluştuğu da görülmektedir. Bunu kopolimerin IR spektrumu; aynı

koşullarda sentezi gerçekleştirilen PVP homopolimerine ait IR spektrumuyla benzerliği ve VP ait laktam pikinin şiddetlenmesiyle desteklemektedir. Ayrıca bu polimere ait titrasyon sonucunda VP:MAN oranının 1,3 değerinde olması da homopolimerleşmeyi desteklemektedir.

Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in 2-Fenil etanol ve Eugenol ile asit katalizörlü esterleşme reaksiyonu, saf kopolimerden ve in situ olarak gerçekleştirilmiştir.



In situ olarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda, çözücünün toluen olması ve yüksek molekül ağırlıklı kopolimer oluştuğu toluende çözünürlüğün azalması nedeniyle verim azalmaktadır. Saf olarak elde edilen polimerle, DMF çözücülü ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda daha yüksek verimli modifiye kopolimerler elde edilmektedir. Kopolimerin esterleşmesinde sıcaklığın önemli olduğu ve yüksek sıcaklığın reaksiyonu daha iyi katalizlediği gözlenmiştir. Aynı koşullarda modifikasyon reaksiyonları gerçekleşen alkol yapıları 2-fenil etanol ve eugenol gruplarından 2-fenil etanolun daha küçük yapıları bir bileşik olması nedeniyle polimere daha rahat yaklaşabileceği ve esterleşeceği düşünülmüş ancak eugenolun daha yüksek verimle esterleştiği görülmüştür.

FTIR spektrumunda, monosubstitüe aromatik yapıya ait olan karakteristik C-H δ , düzlem dışı, ikili piklerinin, 2-fenil etanol modifiye polimerlerdeki fenil gruplarından dolayı 702 ve 752 cm^{-1} 'de belirgin olarak gözlenmesi, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester C=O'ı piki ve 1170-990 cm^{-1} 'lerde görülen asiklik C-O-C 'lere ait ikili piklerin varlığı 2-fenil etanol modifiye kopolimerinin oluşumunu göstermiştir.

Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in, eugenol ile esterleşmesinden elde edilen modifiye polimerin FTIR spektrumunda, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester pikinin varlığı ve anhidrit piklerinin yok olması ile $1203\text{-}990\text{ cm}^{-1}$ 'lerde görülen ikili asiklik C-O-C piklerinin varlığı ve tri-substütiye aromatik yapılarda görülen ikili spesifik C-H δ , düzlem dışı, piklerinin $736\text{ ve }835\text{ cm}^{-1}$ 'de görülmeleri kopolimerde ester oluşumunu desteklemiştir.

2-Fenil etanol ile modifikasyondan elde edilen modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in DMSO- d_6 çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumunda, kopolimerden farklı olarak 2,91 ve 3,9 δ ppm merkezli olarak görülen piklerin sırasıyla; 2-fenil etanolün Ar-CH₂ ve CH₂-O gruplarına ait olduğu görülmüştür. Ayrıca 7,28 δ ppm merkezli çoklu pikler de fenil grubundan kaynaklanmaktadır.

Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in 2-Fenil etanol ve Eugenol ile esterleşmesiyle elde edilen modifiye kopolimerlerin asit katalizörlü olarak hidrolizi gerçekleştirilmiş ve ele geçen hidroliz olmuş kopolimerlerin oluşumu spektroskopik analizlerle karakteristik yapıları incelenerek desteklenmiştir. Hidroliz ortamında açığa çıkan alkol gruplarının zamana bağlı salınımları, UV aktif olmaları nedeniyle diklorometan çözeltisi içinde absorpsiyon değerlerinin kaydedilmesi ile incelenebilmiştir. Farklı sıcaklık ve pH ortamlarında da gerçekleştirilecek salınım yüzdelерinin zamanla değişiminin, hidroliz çözeltisinden diklorometanla yapılan ekstraksiyonlar sonucunda UV yardımıyla belirlenebileceği görülmüştür.

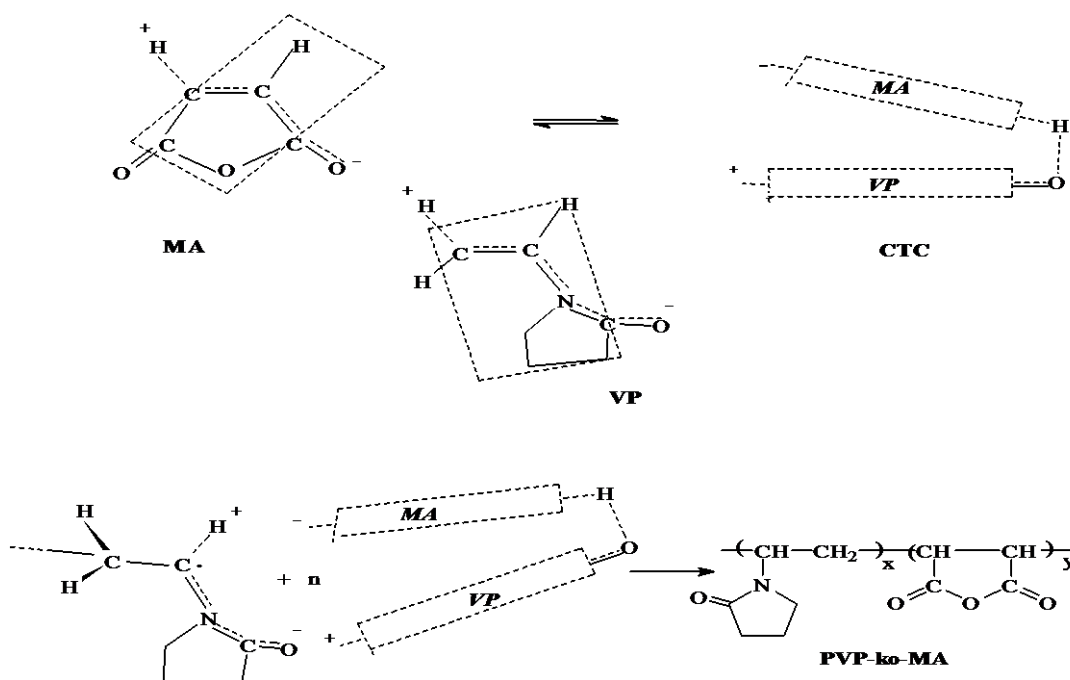
USING OF MODIFIED VINYL PYRROLIDONE COPOLYMER IN CONTROLLED RELEASE

SUMMARY

In last years, controlled release have been used in a lot of branches, especially in pharmacy, medicine and environmental studies. This systems give us the the possibility to release active substance in the chosen speed and situation. This systems can be formed both by synthetic and natural polymers due to the chosen place and object. After the interaction between the chosen active substance and suitable polymer, it can be possible to control the release of this substances over the polymer.

In the present study, The aim is that, as a transfer group poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride) and the release of active substance 2-phenyl ethanol and eugenol is studied in the chosen conditions and speed.

The transfer structure, poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride), is synthesized in the toluen as a solvent, and by the charge transfer complex mechanism and started with the radicalic way by using AIBN. The red color observed after the addition of monomers is the clue that the CTC has been formed. This complex causes the MAN and VP polymers addition to the reaksi in the ratio of 1:1 and formation of alternative poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride)copolymer.



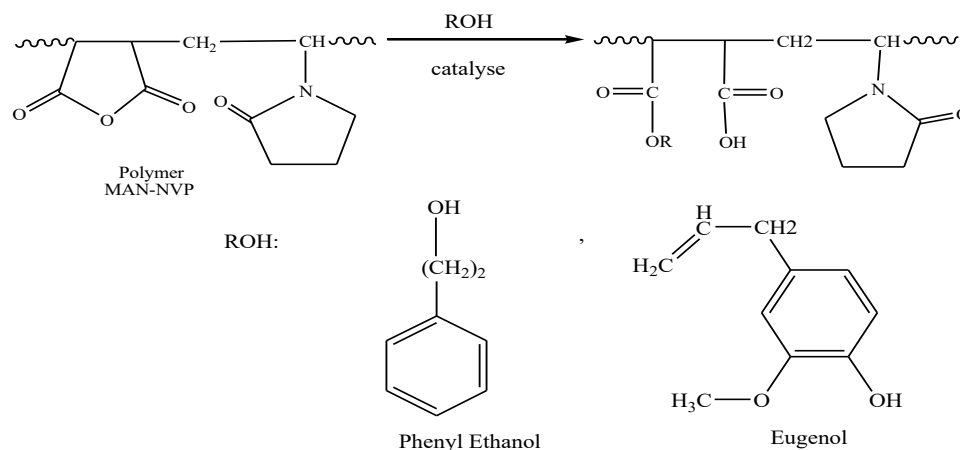
The characteristic structures of the copolymers formed are observed by the FTIR, NMR and DSC. In the all FTIR spectrums, the spectrum of copolymer is supported by the characteristic peaks of anhydrid carbonyl peaks at $1849\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$ due to MAN and the characteristic peaks of amide carbonyl, C-N peak at 1373 cm^{-1} and cyclic C-O-C peak at $950\text{--}1090\text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR spectrum of poly(N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride) in the presence of DMSO- d_6 , shows multiplet signals at 2-2,3 ppm due to VP, these peaks belong to methylene groups on the main chain and central methylene groups at the ring; wide peaks at 2,4-2,6 ppm belong to methylene group which is nearby carbonyl of amide and methyne groups of maleic anhydride; multi peaks at 3,3-3,5 ppm due to methylene group which is nearby nitrogen; and peaks between 3,6-3,7 ppm belong to other methyne group of maleic anhydride. Methyne groups in the main chain and nearby nitrogen show multi peaks at 4,6-4,7 ppm.

The ratio of VP:MAN which determined by titration of anhydrate turns to the acid is 1.06, that show us the alternative structure of copolymer. However, the product of reaction where the amount of VP is higher than MAN includes some amount of PVP homopolymer with the alternative copolymer. This is supported by the IR spectrum of the polymer by similarity of same condition IR spectrum of the PVP homopolymer, and by the incresed amplitude of lactam peak in the IR spectrum of

VP. Moreover, homopolymerization is supported by the ratio of VP:MAN, that is 1,3, is determined in the titration.

Acid catalized esterization reaction of Poly(N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) is performed with 2-Phenly ethanol and eugenol by pure copolymer and in situ.



Efficiency lowers because of the solvent was toluene and the decrease in the solvation of toluene as the formation of high molecular weight copolymer. Higher efficiency was observed in the formation of modified copolymer by using the pure polymer when DMF is used as a solvent. It is observed that temperature was important in the esterization of copolymer and the reaction is better catalyzed in high temperatures. Modification reaction in the same conditions, it is thought that from the 2-phenyl ethanol and eugenol, it is expected to get better results in esterization for 2-phenyl ethanol, because ease in coming closer due to its small structure, but it is seen that esterization of eugenol is in higher efficiency.

In the spectrum of FTIR, it obviously seen that δ of C-H peaks belongs to monosubstitute aromatic structure out of plane double peaks at 702 ve 752 cm^{-1} due to the phenyl groups in the 2-phenyl ethanol modified peaks, and C=O ester peak at 1728 cm^{-1} de and acyclic C-O-C double peaks at $1170\text{-}990\text{ cm}^{-1}$ prove the formation of ethanol modified copolymers.

In the FTIR of modified polymers formed by esterization of poly (N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) with eugenol, presence of ester peak at 1728 cm^{-1} and the absence of anhydride peaks, presence of doubled acyclic C-O-C peaks at around

1203-990 cm^{-1} and presence of doubled specific C-H δ , out of plane peaks seen in the tri-substitute aromatic structures, all support the ester formation in copolymer.

Modifiye copolymer formed by esterization of poly (N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) with 2-phenyl ethanol and eugenol, hydrolyzed with acid catalizer and formation of hydrolyzed copolymers are supported with spectroscopic analyzes where their characteristic structures are researched. Since they are UV active, the time dependent release of alcohol groups formed in the hydrolyzation could be studied in dichloromethane solution by recording the absorbance values. The changes in release percentages performed at different temperatures and pH conditions, can be determined by the help of UV as a result of extractions of the hydrolyze solution by dichloromethane.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasındaki büyük desteği ve anlayışından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Oya Atıcı'ya çok teşekkür ederim.

Değerli katkılarından ve yardımlarından dolayı Cüneyt Ünlü'ye teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri anlayış ve destekten dolayı aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. TEORİK BÖLÜM	2
2.1. Katılma Polimerleşmesi	2
2.2. Kopolmerizasyon	3
2.2.1. Terminal Model	4
2.2.2. Penultimate Model	6
2.2.3. Kompleks Model (Yük Transfer Kompleksi)	7
2.3. Maleik Anhidrit ve N-Vinil Pirolidon	9
2.3.1. Maleik Anhidrit ve Polimerleri	9
2.3.2. N-Vinil Pirolidon Polimerleri	9
2.4. Polimerlerin Modifikasyonu	10
2.4.1. Esterleşme Reaksiyonları	11
2.5. Kontrollü Salınım Sistemleri	13
2.5.1. Kontrollü Salınımında Kullanılan Polimer Sistemlerinin Özellikleri	15
2.5.1.1. Polimerlerin Çözünürlüğü	15
2.5.1.2. Polimerlerin Biyolojik Özellikleri	15
2.5.2. Polimer Sistemlerinde Salınım Mekanizmaları	16
2.5.2.1. Difüzyon Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.2. Su Geçiş Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.3. Kimyasal Kontrollü Sistemler	16
2.5.2.4. Ayarlanabilen Sistemler	17
2.5.3. Kontrollü Salınımında İlaç Salınım Yolları	18
2.5.3.1. Transdermal Yolla Salım	18
2.5.3.2. Oral Yolla Salım	18
2.5.3.3. Akciğere Salım	19

2.5.3.4. Diğer Yollardan Salınım	19
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	20
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
3.2. Kullanılan Aletler ve Teknikler	20
3.2.1. FTIR Spektrofotometresi	20
3.2.2. NMR Spektroskopisi	21
3.2.3. UV Spektroskopisi	21
3.2.4. Differential Scanning Calorimetry	21
3.2.5. pH Metre	21
3.3. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit) Elde Edilmesi	21
3.4. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit) Modifikasyonu	21
3.4.1. İn Situ Modifikasyonu	21
3.4.2. Saf Kopolimerden Modifikasyon	22
3.5. Modifiye Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Kontrollü Salınımı	22
3.6. Kör (Blank) Deneyler	22
3.6.1. PVP'nin Elde Edilmesi	22
3.6.2. Poli(N-Vinilpirolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Hidrolizi	23
3.6.3. Maleik Anhidritin Esterleşmesi	23
3.6.4. Maleik Asit 2-Fenil Etanol Polimerleşmesi	23
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME	24
4.1. N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit Polimerinin Sentezi	24
4.2. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Eugenol ve 2-Fenil Etanol ile Modifikasyonu	33
4.2.1. Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterleşmesi (Kör deneme)	33
4.2.2. Kopolimerlerin modifikasyonu	34
4.3. Modifiye Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Salınımı	39
4.4. Sonuçlar	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	46

KISALTMALAR

MAN	: Maleik anhidrit
VP	: Vinil pirolidon
PVP	: Poli(N-vinilpirolidon)
EU	: Eugenol
F	: 2-Fenil etanol
P	: Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)
PEU	: Eugenol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PF	: 2-Fenil etanol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PH	: Hidroliz olmuş poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PEUH	: Hidroliz olmuş eugenol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
PFH	: Hidroliz olmuş 2-Fenil etanol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)
DMSO	: Dimetil sülfoksit
AIBN	: Azobis izobutironitril
DMF	: Dimetil formamid
THF	: Tetrahidro furan

TABLO LİSTESİ

	<u>SayfaNo</u>
Tablo 2.1. Yük Transfer Kompleksi Oluşturabilen Donör ve Akseptörler.....	8
Tablo 4.1. Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve PVP'nin toluen çözücülü ortamda sentez koşulları ve sonuçları.....	25
Tablo 4.2. PVP ve PVP co MAN'a ait IR Spektrum Değerleri.....	27
Tablo 4.3. Polimerlerin titrasyon değerleri.....	32
Tablo 4.4. Modifiye kopolimerlerin sentez koşul ve sonuçları	35
Tablo 4.5. Modifiye kopolimerlerin IR spektrum değerleri	36
Tablo 4.6. 2-Feniletanol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri	41
Tablo 4.7. Eugenol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SayfaNo</u>
Şekil 2.1	Kandaki İlaç Derişiminin Zamanla Değişimi..... 14
Şekil 4.1	Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in CTC mekanizmasıyla oluşumu 24
Şekil 4.2	Poli(N-vinil pirolidon)'a ait FTIR spektrumu..... 26
Şekil 4.3	P6 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu..... 28
Şekil 4.4	P5 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu..... 28
Şekil 4.5	P1 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D ₂ O çözeltisindeki ¹ H-NMR spektrumu 29
Şekil 4.6	P2 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d ₆ çözeltisindeki ¹³ C-NMR spektrumu 29
Şekil 4.7	0,8N ve 1N NaBr konsantrasyonundaki polimer titrasyonları.. 31
Şekil 4.8	P5 ve P4 kopolimerlerine ait titrasyon grafikleri..... 31
Şekil 4.9	P6 ve P5 polimerlerine ait DSC spektrumları..... 32
Şekil 4.10	Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterinin IR spektrumu.... 34
Şekil 4.11	P2 ve P2F kopolimerlerinin spektrumu..... 37
Şekil 4.12	P1, 2-fenil etanol modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d ₆ çözeltisindeki ¹ H-NMR spektrumu... 37
Şekil 4.13	P2 ve P2EU kopolimerlerinin IR spektrumu..... 38
Şekil 4.14	Hidroliz olmuş Poli(N-Vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in FTIR spektrumu..... 39
Şekil 4.15	P1F ve P1FH kopolimerlerinin IR spektrumları 39
Şekil 4.16	P4EUH, hidroliz kopolimerine ait IR spektrumu 40
Şekil 4.17	Modifiye kopolimerin hidrolizinde salınan Eugenol ve 2-Fenil etanolun UV spektrumu..... 41

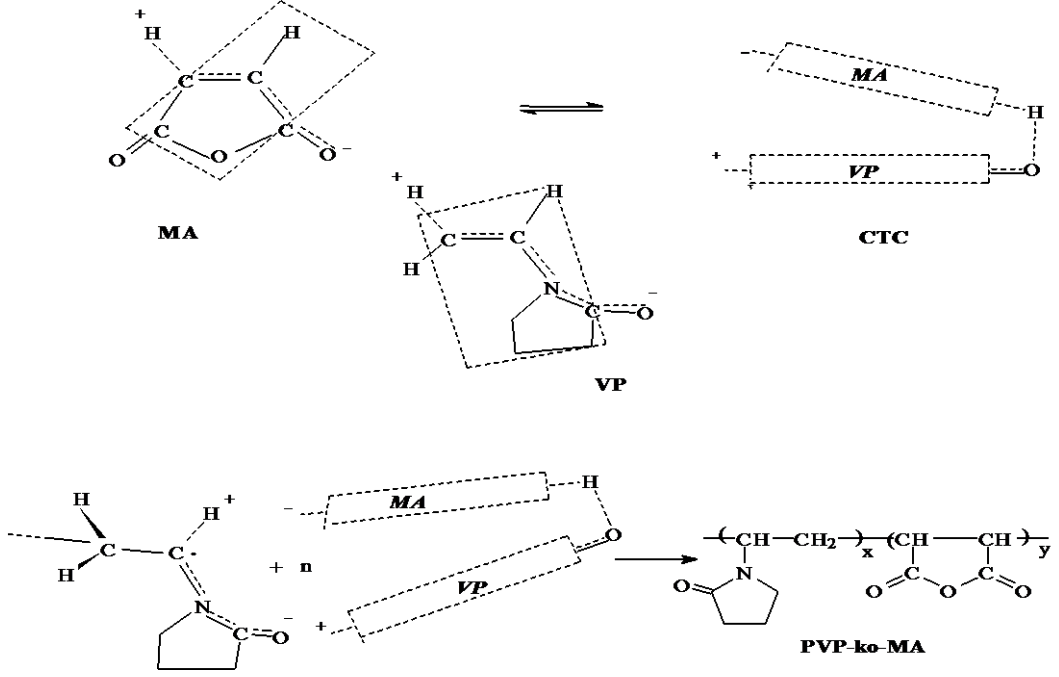
MODİFİYE VİNİL PROLİDON KOPOLİMERİNİN KONTROLLÜ SALINIMDA KULLANIMI

ÖZET

Kontrollü salınım sistemleri özellikle son yıllarda, başlıcaları ilaç, tıp, kozmetik ve çevre olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Bu sistemler, aktif maddenin tercih edilen koşul ve hızda salınımını mümkün kılmaktadır. Kontrollü salınım sistemleri, uygulanacak yere ve amaca göre seçilecek olan doğal ve sentetik polimerlerle oluşturulabilmektedir. Seçilecek aktif maddelerin uygun polimerlerle etkileşimi sağlanıp, bu maddelerin polimer üzerinden salınımları çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilmektedir.

Bu çalışmada, taşıyıcı grup olarak poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit), tercih edilen koşul ve hızda salınımının inceleneceği aktif madde olarak ise 2-fenil etanol ve eugenol'in kullanılması hedeflendi.

Taşıyıcı poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in sentezi, toluen çözücülü ortamda, yük transfer kompleksi (CTC) mekanizmasıyla, başlatıcı olarak AIBN kullanılarak radikalik yolla gerçekleştirilmiştir. Monomerlerin katılmasından bir süre sonra çözeltide kırmızıya dönük olarak gözlenen renk değişmesi, CTC kompleksinin oluştuğunu göstermektedir. Oluşan kompleks, MAN ve VP monomerlerinin polimerizasyona 1:1 oranında katılmasını sağlamış ve alternatif poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerini meydana getirmiştir.



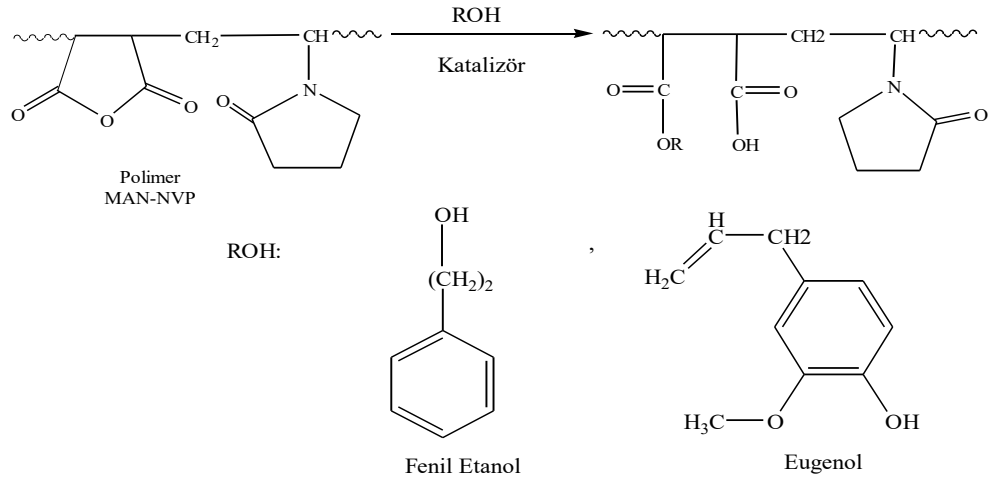
Elde edilen kopolimerlerin karakteristik yapıları FTIR, NMR ve DSC spektrumlarıyla gözlemlenmiştir. Tüm kopolimerlerin FTIR spektrumunda MAN'a ait $1849-1780\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen karakteristik anhidrit karbonili pikleri ile poli(vinilprolidon)'da da bulunan, 1674 cm^{-1} 'de görülen karakteristik amid karbonili ve 1373 cm^{-1} 'de bulunan C-N pikinin varlığı ile sıklık C-O-C'lere ait $950-1090\text{ cm}^{-1}$ civarlarında görülen ikili piklerin varlığı kopolimer oluşumunu desteklemiştir.

Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO- d_6 çözeltisindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 2-2,3 δppm 'deki çoklu pikler VP'a ait; ana zincir üzerindeki metilen grupları ile halkadaki merkez metilen grubuna aittir. 2,4-2,6 δppm 'deki geniş pikler, amid karboniline komşu metilen grubuna ve maleik anhidrit karbonillerinden metilen grubuna komşu metin gruplarına aittir. 3,3-3,5 δppm 'deki çoklu pikler azota komşu halka metilen grubundan ileri gelmektedir. 3,6-3,7 δppm arasındaki piklerse maleik anhidritin diğer metin gruba aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu methin grubu pikleri de 4,6-4,7 δppm 'de çoklu olarak görülmektedir.

Kopolimerin sulu çözeltisinde aside dönen anhidrit miktarlarının titrasyonu ile belirlenen VP:MAN oranlarının 1,06 değerlerinde olması da kopolimerin alternatif dizilimde olduğunu desteklemektedir. Ancak VP konsantrasyonunun MAN'den fazla alınmasıyla gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda alternatif kopolimerle birlikte PVP homopolimerinin oluştuğu da görülmektedir. Bunu kopolimerin IR spektrumu; aynı

koşullarda sentezi gerçekleştirilen PVP homopolimerine ait IR spektrumuyla benzerliği ve VP ait laktam pikinin şiddetlenmesiyle desteklemektedir. Ayrıca bu polimere ait titrasyon sonucunda VP:MAN oranının 1,3 değerinde olması da homopolimerleşmeyi desteklemektedir.

Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in 2-Fenil etanol ve Eugenol ile asit katalizörlü esterleşme reaksiyonu, saf kopolimerden ve in situ olarak gerçekleştirilmiştir.



In situ olarak gerçekleştirilen reaksiyonlarda, çözücünün toluen olması ve yüksek molekül ağırlıklı kopolimer oluştuğu toluende çözünürlüğün azalması nedeniyle verim azalmaktadır. Saf olarak elde edilen polimerle, DMF çözücülü ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda daha yüksek verimli modifiye kopolimerler elde edilmektedir. Kopolimerin esterleşmesinde sıcaklığın önemli olduğu ve yüksek sıcaklığın reaksiyonu daha iyi katalizlediği gözlenmiştir. Aynı koşullarda modifikasyon reaksiyonları gerçekleşen alkol yapıları 2-fenil etanol ve eugenol gruplarından 2-fenil etanolun daha küçük yapıları bir bileşik olması nedeniyle polimere daha rahat yaklaşabileceği ve esterleşeceği düşünülmüş ancak eugenolun daha yüksek verimle esterleştiği görülmüştür.

FTIR spektrumunda, monosubstitüe aromatik yapıya ait olan karakteristik C-H δ , düzlem dışı, ikili piklerinin, 2-fenil etanol modifiye polimerlerdeki fenil gruplarından dolayı 702 ve 752 cm^{-1} 'de belirgin olarak gözlenmesi, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester C=O'ı piki ve 1170-990 cm^{-1} 'lerde görülen asiklik C-O-C 'lere ait ikili piklerin varlığı 2-fenil etanol modifiye kopolimerinin oluşumunu göstermiştir.

Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in, eugenol ile esterleşmesinden elde edilen modifiye polimerin FTIR spektrumunda, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester pikinin varlığı ve anhidrit piklerinin yok olması ile 1203-990 cm^{-1} 'lerde görülen ikili asiklik C-O-C piklerinin varlığı ve tri-substütiye aromatik yapılarda görülen ikili spesifik C-H δ , düzlem dışı, piklerinin 736 ve 835 cm^{-1} 'de görülmeleri kopolimerde ester oluşumunu desteklemiştir.

2-Fenil etanol ile modifikasyondan elde edilen modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'in DMSO- d_6 çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumunda, kopolimerden farklı olarak 2,91 ve 3,9 δ ppm merkezli olarak görülen piklerin sırasıyla; 2-fenil etanolün Ar- CH_2 ve CH_2 -O gruplarına ait olduğu görülmüştür. Ayrıca 7,28 δ ppm merkezli çoklu pikler de fenil grubundan kaynaklanmaktadır.

Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in 2-Fenil etanol ve Eugenol ile esterleşmesiyle elde edilen modifiye kopolimerlerin asit katalizörlü olarak hidrolizi gerçekleştirilmiş ve ele geçen hidroliz olmuş kopolimerlerin oluşumu spektroskopik analizlerle karakteristik yapıları incelenerek desteklenmiştir. Hidroliz ortamında açığa çıkan alkol gruplarının zamana bağlı salınımları, UV aktif olmaları nedeniyle diklorometan çözeltisi içinde absorpsiyon değerlerinin kaydedilmesi ile incelenebilmiştir. Farklı sıcaklık ve pH ortamlarında da gerçekleştirilecek salınım yüzdelерinin zamanla değişiminin, hidroliz çözeltisinden diklorometanla yapılan ekstraksiyonlar sonucunda UV yardımıyla belirlenebileceği görülmüştür.

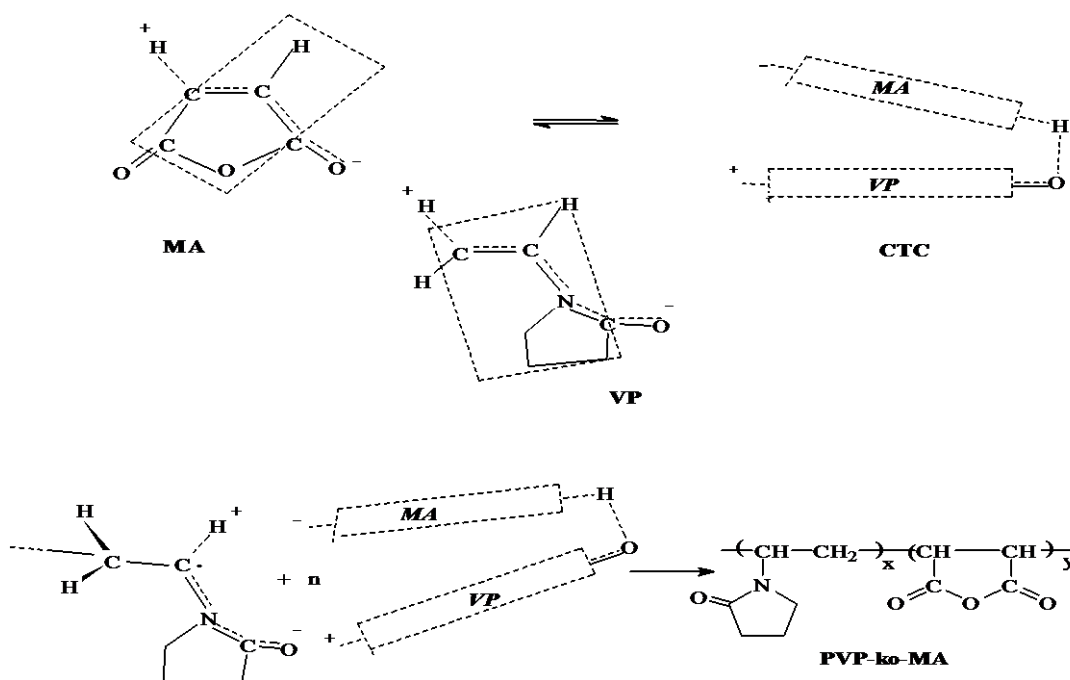
USING OF MODIFIED VINYL PYRROLIDONE COPOLYMER IN CONTROLLED RELEASE

SUMMARY

In last years, controlled release have been used in a lot of branches, especially in pharmacy, medicine and environmental studies. This systems give us the the possibility to release active substance in the chosen speed and situation. This systems can be formed both by synthetic and natural polymers due to the chosen place and object. After the interaction between the chosen active substance and suitable polymer, it can be possible to control the release of this substances over the polymer.

In the present study, The aim is that, as a transfer group poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride) and the release of active substance 2-phenyl ethanol and eugenol is studied in the chosen conditions and speed.

The transfer structure, poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride), is synthesized in the toluen as a solvent, and by the charge transfer complex mechanism and started with the radicalic way by using AIBN. The red color observed after the addition of monomers is the clue that the CTC has been formed. This complex causes the MAN and VP polymers addition to the reaksi in the ratio of 1:1 and formation of alternative poly (N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride)copolymer.



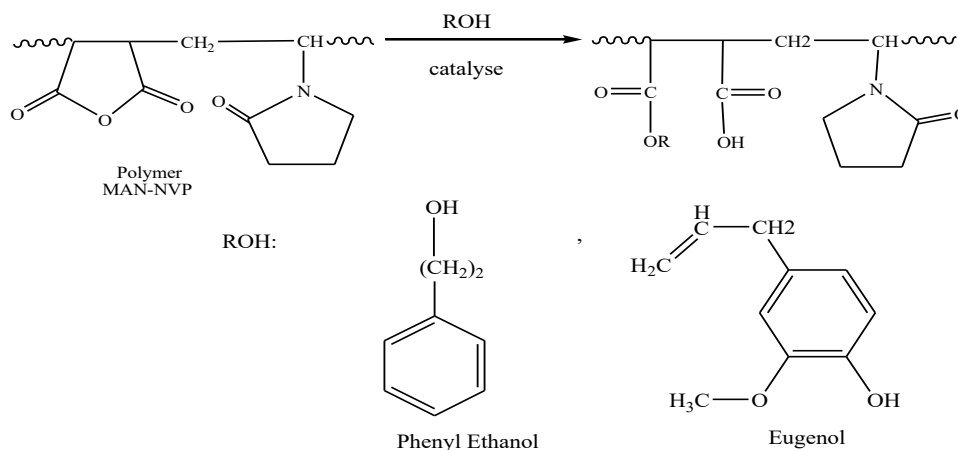
The characteristic structures of the copolymers formed are observed by the FTIR, NMR and DSC. In the all FTIR spectrums, the spectrum of copolymer is supported by the characteristic peaks of anhydrid carbonyl peaks at $1849\text{--}1780\text{ cm}^{-1}$ due to MAN and the characteristic peaks of amide carbonyl, C-N peak at 1373 cm^{-1} and cyclic C-O-C peak at $950\text{--}1090\text{ cm}^{-1}$.

^1H -NMR spectrum of poly(N-vinylpyrrolidone-co-maleic anhydride) in the presence of DMSO- d_6 , shows multiplet signals at 2-2,3 ppm due to VP, these peaks belong to methylene groups on the main chain and central methylene groups at the ring; wide peaks at 2,4-2,6 ppm belong to methylene group which is nearby carbonyl of amide and methyne groups of maleic anhydride; multi peaks at 3,3-3,5 ppm due to methylene group which is nearby nitrogen; and peaks between 3,6-3,7 ppm belong to other methyne group of maleic anhydride. Methyne groups in the main chain and nearby nitrogen show multi peaks at 4,6-4,7 ppm.

The ratio of VP:MAN which determined by titration of anhydrate turns to the acid is 1.06, that show us the alternative structure of copolymer. However, the product of reaction where the amount of VP is higher than MAN includes some amount of PVP homopolymer with the alternative copolymer. This is supported by the IR spectrum of the polymer by similarity of same condition IR spectrum of the PVP homopolymer, and by the incresed amplitude of lactam peak in the IR spectrum of

VP. Moreover, homopolymerization is supported by the ratio of VP:MAN, that is 1,3, is determined in the titration.

Acid catalyzed esterization reaction of Poly(N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) is performed with 2-Phenyl ethanol and eugenol by pure copolymer and in situ.



Efficiency lowers because of the solvent was toluene and the decrease in the solvation of toluene as the formation of high molecular weight copolymer. Higher efficiency was observed in the formation of modified copolymer by using the pure polymer when DMF is used as a solvent. It is observed that temperature was important in the esterization of copolymer and the reaction is better catalyzed in high temperatures. Modification reaction in the same conditions, it is thought that from the 2-phenyl ethanol and eugenol, it is expected to get better results in esterization for 2-phenyl ethanol, because ease in coming closer due to its small structure, but it is seen that esterization of eugenol is in higher efficiency.

In the spectrum of FTIR, it obviously seen that δ of C-H peaks belongs to monosubstituted aromatic structure out of plane double peaks at 702 and 752 cm^{-1} due to the phenyl groups in the 2-phenyl ethanol modified peaks, and C=O ester peak at 1728 cm^{-1} and acyclic C-O-C double peaks at $1170-990\text{ cm}^{-1}$ prove the formation of ethanol modified copolymers.

In the FTIR of modified polymers formed by esterization of poly (N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) with eugenol, presence of ester peak at 1728 cm^{-1} and the absence of anhydride peaks, presence of doubled acyclic C-O-C peaks at around $1203-990\text{ cm}^{-1}$ and presence of doubled specific C-H δ , out of plane peaks seen in the tri-substituted aromatic structures, all support the ester formation in copolymer.

Modifiye copolymer formed by esterization of poly (N-vinylprolidon-co-maleic anhydride) with 2-phenyl ethanol and eugenol, hydrolyzed with acid catalizer and formation of hydrolyzed copolymers are supported with spectroscopic analyzes where their characteristic structures are researched. Since they are UV active, the time dependent release of alcohol groups formed in the hydrolyzation could be studied in dichloromethane solution by recording the absorbance values. The changes in release percentages performed at different temperatures and pH conditions, can be determined by the help of UV as a result of extractions of the hydrolyze solution by dichloromethane.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrollü Salınım sistemleri özellikle son yıllarda pekçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanların başlıcaları; ilaç sanayi, tıp, kozmetik ve çevredir. Bu sistemler, aktif maddenin tercih edilen koşul ve hızda salınımını mümkün kılmaktadır. Kontrollü salınım sistemleri, uygulanacak yer ve amaca göre seçilecek olan doğal ve sentetik polimerlerle kullanılabilir. Seçilecek aktif maddelerin uygun polimerlerle etkileşimi sağlanıp, bu maddelerin polimer üzerinden salınımları çeşitli yöntemlerle kontrol edilebilmektedir. Polimerlerin seçiminde, polimeri iyi karakterize etmek, uygulama alanlarını ve salınım sistemlerindeki koşullarını iyi belirlemek gerekir.

Bu tez çalışmasında N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit polimeri, kontrollü salınım sisteminde kullanılmak üzere seçildi. Alternatif bir yapıya sahip olan ve sentezi yük transfer kompleksi üzerinden yürüyen bu polimer, fizyolojik olarak vücut ile uyumludur [1,2,3]. Polimerde bulunan anhidrit gruplarının fonksiyonelliği, polimerin esterleşme ve amidasyon gibi reaksiyonlarla modifikasyonunu sağlayabilir[4,5,6,7] .

Bu çalışmanın amacı, kontrollü salınımının gerçekleşmesinin istendiği aktif maddenin, N-vinilpirolidon-ko-maleik anhidrit polimerinde bulunan fonksiyonel anhidrit gruplarına esterleşme reaksiyonu ile bağlanması ve oluşan modifiye polimerin kontrollü salınım sistemlerinde kullanımının incelenmesidir. Bu amaçla, kontrollü salınımının incelenmesi için aktif madde olarak eugenol ve 2-fenil etanol seçilmiştir. Bu iki aktif maddenin de ortak özelliği –OH grubu içermeleridir. Bu sayede zincir üzerindeki anhidrit gruplarıyla esterleşme reaksiyonuna girerek kopolimerin yapısına bağlanabilmeleri ve hidroliz reaksiyonu ile de kopolimer üzerinden tekrar salınımlarının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir [8].

2. TEORİK BÖLÜM

2.1. Katılma Polimerleşmesi

Katılma polimerleşmesi, monomer birimlerinin birbirine katılması ile gerçekleşen, başlama, ilerleme ve sonlanma basamaklarını içeren bir zincir tepkimesidir. Bu tepkime sonucunda herhangi bir atom yada molekül grubu ayrılmaksızın polimer oluşur. Burada monomerler, çoklu bağ veya halkalı yapının açılması ile işlevsel grubu olan bir bileşik gibi davranırlar. Kullanılan katalizöre göre serbest radikal veya iyonik (anyonik yada katyonik) katılma polimerleşmesi gerçekleştirilebilir[9,10].

Radikal kopolimerizasyonunda monomer reaktivite oranları, başlama ve sonlanma reaksiyonlarından etkilenmez, reaksiyon ortamına da bağlı değildir. Örneğin, stiren-metil metakrilat kopolimerizasyon sisteminde r (monomer reaktivite) değerleri ve kopolimer bileşimleri blok, emülsiyon veya çözelti polimerizasyon sistemlerinde hep aynı kalır. Çözücü olarak dielektirik sabiti farklı olan benzen, asetonitril hatta kopolimerin çözünmediği metanol kullanılsa bile bu gözlem değişmez. Monomer reaktivite parametreleri üzerine sıcaklığın etkisi de pek önemli değildir. Yüksek basınçlarda ise kopolimerizasyondaki seçimliliğin azaldığı ve r değerlerinin ideal kopolimerizasyonu sağlayacak yönde değiştiği bulunmuştur.

Serbest radikal-katılma-polimerizasyonu 3 adım içerir; başlama, büyüme ve sonlanma [9,11]. Başlangıç basamağı, tek elektron içeren reaktif serbest radikallerin oluşmasından sorumlu olan basamaktır. İlerleme basamağında monomerlerin eklenmesiyle polimer zincirleri büyür. Bu basamak, karbon-karbon çift bağının reaktivitesi nedeniyle çok hızlıdır, monomer molekülleri, çok kısa bir sürede büyümekte olan zincire katılırlar. En sonunda serbest radikallerin birleşmesiyle zincirlerin büyümesi sonlanır ve polimer molekülleri oluşur. Radikal parçalarının reaksiyonda ortadan kalkmasına neden olan bu basamak, sonlanma basamağıdır. Safsızlıklar sıklıkla radikalleri etkileyerek polimerizasyonu sonlandırırlar.

Katılma polimerizasyonlarının özellikleri olarak şu maddeleri sıralayabiliriz:

- Monomer birimleri sadece büyüme reaksiyonunda tek tek zincire katılırlar,
- Monomer konsantrasyonu reaksiyon süresince giderek azalır,
- Makromoleküller bir anda oluşurlar, polimerin molekül ağırlığı reaksiyon süresince pek az değişir,
- Reaksiyon süresi uzatılırsa verim artar, fakat molekül ağırlığı önemli bir değişme göstermez,
- Reaksiyon karışımında sadece monomer, yüksek polimer ve çok az miktarda büyümekte olan radikal zincirleri bulunur.

Serbest radikal reaksiyonlarında başlatıcının miktarını kontrol etmek çok önemlidir. Eğer çok fazla başlatıcı kullanılırsa, büyüyen polimer zincirleri birbirleriyle ya da başlatıcı radikalleriyle reaksiyona girerek istenilen molekül ağırlığına ulaşmadan sonlanabilirler. Bu durumun tersi olarak da, çok az başlatıcı kullanılmışsa, bazı uzun polimer zincirleri oluşacak ama bununla birlikte safsızlık olarak çok fazla monomer de bulunacağından polimerizasyon yeterince ilerleyemeden sonlanacaktır [12].

2.2. Kopolimerizasyon

Polimer zincirinde yer alan monomerler aynı cins ise oluşan polimere homopolimer denilir. İki farklı monomer birlikte polimerleştiğinde bu reaksiyona kopolimerizasyon, elde edilen ürüne de kopolimer denir. Kondensasyon (basamaklı) polimerizasyon reaksiyonları ile elde edilen polimerlerin çoğunda, iki farklı monomer kullanılmalıdır. Kondensasyonla elde edilen polimer, zincir boyunca iki farklı yapı gösterecektir. Zincir reaksiyonları ile ilerleyen polimerizasyonlarda ise sadece bir monomerin reaksiyona girmesi ile de polimer elde edilebilmektedir. Zincir polimerizasyonları en az iki monomerin karışımı ile yapılırsa bu birimler kopolimerizasyona uğrar ve kopolimer elde edilir.

Kopolimerlerin fiziksel özellikleri homopolimerlerden farklıdır ve bu farkın ölçüsü kopolimerin bileşimine bağlıdır. Tek bir kopolimer molekülünde ya da molekülün değişik kısımlarında, birbirlerine kimyasal bağlarla bağlı olan monomerlerin oranları farklı olabilir. Bu tip polimerlerin segmentleri polimer zincirleri boyunca düzensiz yerleşmiş olup, kopolimer düzenli bir şekle sahip değildir. Bu nedenle de pek çok

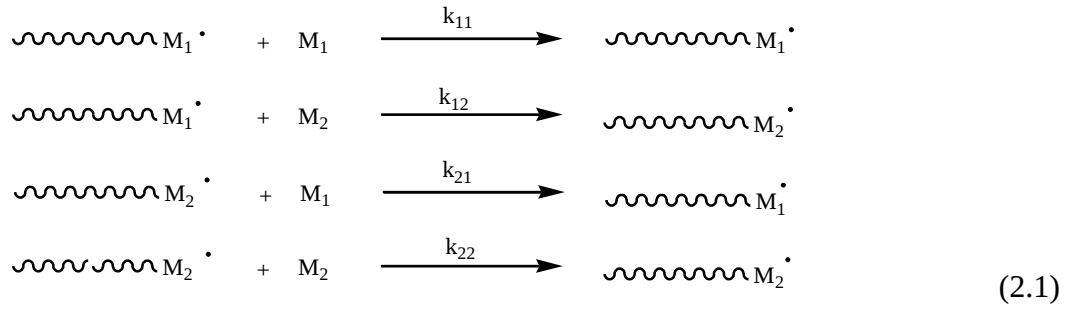
kopolimer amorfudur. Bununla birlikte taktisite yada segmentlerin yerlerinin etkisiyle- alternatif kopolimerdeki gibi- yeterince düzenlilik sağlanırsa kristalize kopolimerler hazırlanabilir.

Kopolimerizasyon denklemlerinde başlama ve sonlanma hız sabitleri bulunmadığından, kopolimerin bileşimi toplu reaksiyon hızına ve başlatıcı konsantrasyonuna bağlı kalmaz. Birçok hallerde, reaktiflik oranlarının sistemde bulunan önleyici, zincir transfercisi gibi maddelerden ya da çözücünden etkilenmediği bulunmuştur.

Kopolimerler; **rasgele, alternatif, blok ve graft** olarak sınıflandırılabilirler. Rasgele kopolimerler, genellikle tek basamaklı kinetik bir mekanizma üzerinden oluşurlar. Alternatif kopolimerlerde ise monomerler tercihli olarak biribiri ardına polimere katılırlar. Blok ve graft kopolimerler ana zincir ya da yan zincirler boyunca tek bir monomerin uzun dizilimlerinden oluşurlar ve genellikle çok basamaklı adımları içerirler. Genelde rasgele ve alternatif kopolimerler, kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinin özelliklerine sahiplerken, blok ve graft kopolimerler ise kendilerini oluşturan monomerlerin homopolimerlerinden farklı özellik gösterirler. Polimerlerin dizilimleri reaksiyon ortamındaki monomer ve radikallerin reaktiflikleriyle ilgilidir. Reaksiyon şartları, sıcaklık ve çözücü etkisi de monomer reaktifliğini etkileyerek yapının belirlenmesine katkıda bulunur. Kopolimerizasyon oluşum modelleri; *Terminal Model*, *Penultimate Model* ve *Kompleks Model* olarak sıralanabilir [12].

2.2.1. Terminal Model

Kopolimerizasyon kompozisyonunu tanımlamak için kullanılan en basit yaklaşım *Terminal Model*'dir. Bu model, büyüyen bir polimer zincirinin kimyasal reaktifliğinin, zincirin yapısı yada büyüklüğünden etkilenmediğini ve sadece aktif uç gruplara bağlı olduğunu ifade eden bir modeldir. Terminal modele göre iki monomer, M_1 ve M_2 , serbest radikal metoduyla polimerleşirken dört reaksiyon mümkündür.



Kopolimerin bileşimi bu reaksiyonların relatif hızlarına bağlıdır. Burada, k_{11} , büyüyen polimer zincirlerinden uç grubunda M_1 monomeri bulunanların yine M_1 monomerini zincire katma sabitini, k_{12} ise M_2 monomerini zincire katma sabitini ifade eder. Yine aynı şekilde k_{22} , polimer zincirlerinden uç grubunda M_2 monomeri bulunanların tekrar M_2 monomerini katma sabitini, k_{21} ise M_1 monomerini katma sabitini ifade eder. k_{11} ve k_{22} sabitleri, monomer reaktivite oranları olan r_1 ve r_2 cinsinden ifade edilebilirler.

$$r_1 = k_{11} / k_{12}$$

$$r_2 = k_{22} / k_{21} \quad (2.2)$$

$r_1 > 1$ durumu, $M_1^\bullet$ radikalinin, M_1 monomerini katmayı istediğini, $r_2 < 1$ durumu ise M_2 monomerini katmayı istediğini gösterir.

Monomer reaktivite oranları deneysel olarak hesaplanabilir ve genellikle başlatıcı ve kullanılan çözücünden bağımsızdırlar. Çok az derecede sıcaklıkla bağlantılı olabilirler. Farklı kopolimerizasyon yapıları, monomer reaktivite oranlarının değerlerine dayandırılabilir [13].

Rasgele kopolimerizasyon, büyüyen polimer zincirleri boyunca uçlardaki iki farklı aktif monomerin de eşit reaktivite göstermesi durumunda görülür; $r_1 = r_2 = 1$. Bu durumda kopolimer kompozisyonu monomerlerin başlangıç konsantrasyonlarıyla bağlantılı olacaktır.

Büyümekte olan polimer zincirlerinin uç gruplarında bulunan M_1 ve M_2 radikallerinin iki monomerden biri yada öbürünü katmak için aynı ilgiyi göstermeleri durumunda ideal kopolimerler elde edilir; $r_1 r_2 = 1$.

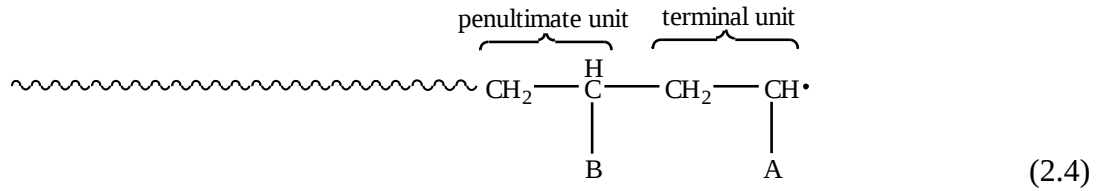
r_1 yada r_2 'nin 1'den çok büyük olması durumunda monomerler homopolimerize olma eğilimindedir. Bunun sonucunda da blok kopolimerler elde edilir.

$r_1 = r_2 = 0$ olması durumunda alternatif kopolimerler elde edilir. $r_1 r_2$ oranı 1'den 0'a yaklaştıkça kopolimerizasyonun mekanizması alternatif yapıya doğru kayar. $r_1 r_2$, 1 ile 0 arası olan polimerizasyonlarda, kopolimer kompozisyonu, monomerlerin başlangıç oranları ayarlanarak kontrol edilebilir. Bununla birlikte $r_1 r_2$, 0'a çok yaklaştıkça polimerizasyon mekanizmasında alternatif davranış baskın olur ve 1:1 oranlı alternatif kopolimer, monomerlerin başlangıç konsantrasyonlarından bağımsız olarak oluşur [13,14]. Terminal modele göre türetilen ve radikallerin denge durumu yaklaşımını esas alan Mayo-Lewis eşitliğinden anlık kopolimer kompozisyonu tanımlanabilir.

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{[M_1](r_1[M_1] + [M_2])}{[M_2]([M_1] + r_2[M_2])} \quad (2.3)$$

2.2.2. Penultimate Model

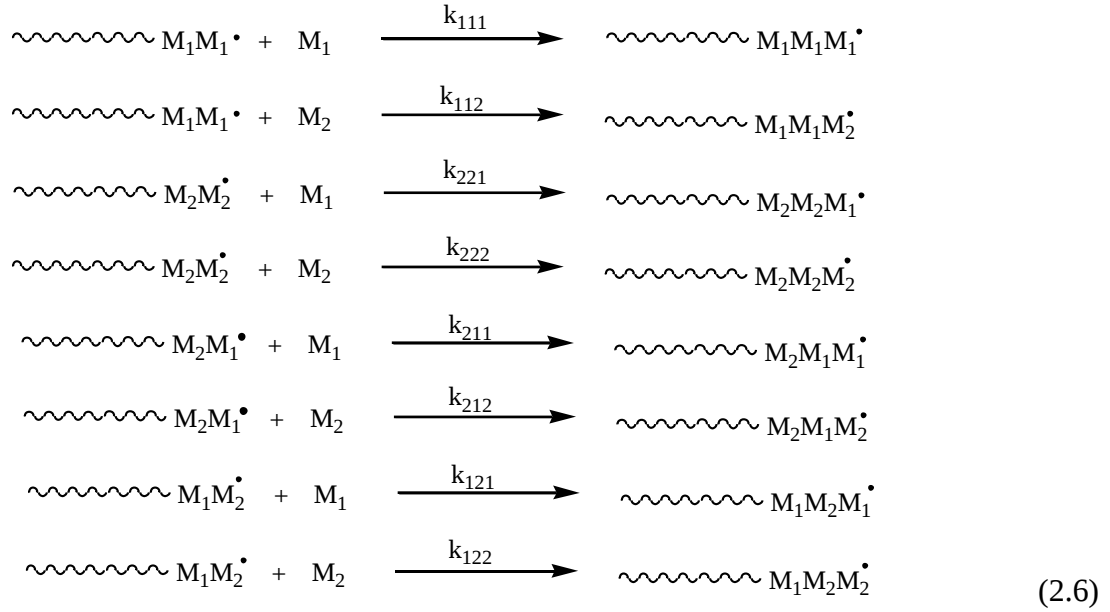
Bu modelin prensibine göre büyüyen polimer zincirlerinde, terminal reaktif radikallerin reaktifliği, penultimate monomerlerden etkilenir. Büyüyen zincirdeki penultimate grubun tam yapısı bu etkinin derecesini belirler. Örneğin, stiren ve akrilonitrilin kopolimerizasyonunda penultimate grup stiren olduğunda, terminal radikalın reaktifliğine çok az etkisi olduğu ama akrilonitril olduğunda farkedilir bir etkisi olduğu gözlenmiştir.



Penultimate etki için geliştirilen matematiksel model, dört tane reaktiflik oranının tanımlandığı sekiz tane ilerleme reaksiyonunu içerir.

Her monomer, iki monomer reaktiflik oranıyla karakterize edilir. Reaktiflik oranları r_{11} ve r_{22} ; penultimate ve terminal monomer birimlerinin aynı olduğu durumu, r_{12} ve r_{21} ise penultimate ve terminal birimlerin farklı monomerler olduğundaki oranlarını ifade eder.

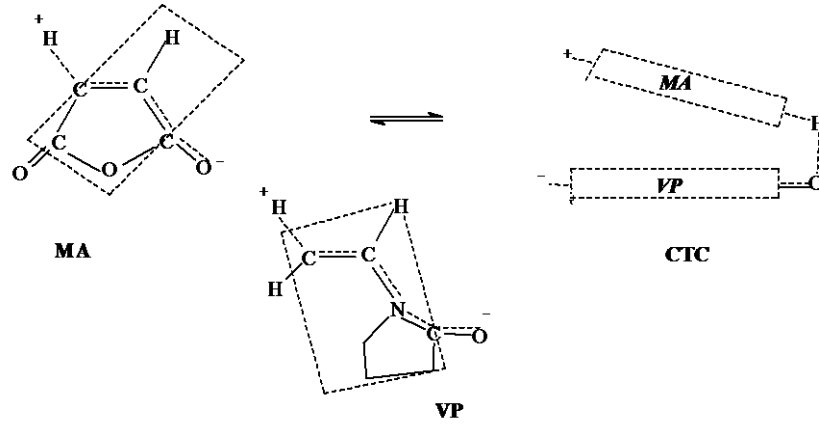
$$r_{11} = \frac{k_{111}}{k_{112}} \quad r_{12} = \frac{k_{122}}{k_{121}} \quad r_{22} = \frac{k_{222}}{k_{221}} \quad r_{21} = \frac{k_{211}}{k_{212}} \quad (2.5)$$



Penultimate model, terminal modelin uygulanabilirliğinden daha kompleks çalışmalar gerektirse de bu modelle daha fazla uyum gösteren sonuçlar veren pek çok komonomer çalışılmıştır. Bunlara örnek olarak, akrilonitril, bütadien, maleik anhidrit ve vinil klorür verilebilir [12].

2.2.3 Kompleks Model (Yük Transfer Kompleksi)

Kompleks modele göre serbest monomerler reaksiyonun kinetiğinde rol almaz, polimer zincirleri komonomer komplekslerinin kafa-kuyruk homopolimerizasyonu ile büyürler. Bu modele göre gerçekleşen kopolimerizasyon mekanizması öncelikle yüksek oranda oluşan alternatif kopolimeri açıklamaya yardımcı olur [2,3,14]. Mekanizmaya göre elektronca fakir ve zengin olan monomerlerin oluşturduğu yük transfer kompleks (CTC) yapıların polimerleşmesiyle kopolimerler oluşur. N-vinilpirolidon-maleik anhidrit sistemi için düşünülen ideal CTC yapısı (2.7)'de gösterilmiştir [2].



Belirli komonomer çiftleri arasındaki kompleksin varlığı spektroskopik yöntemlerle ispatlanabilmektedir [14]. Monomer çiftleri arasındaki donör-akseptör ilişkisi, oldukça renkli komplekslerin oluşumuna olanak sağlar ve bu yapılar yeni absorpsiyon bantları olarak UV-visible spektrumda gözlenebilir. Ayrıca yük transfer kompleksleri, NMR spektrumlarındaki küçük kaymalarla da karakterize edilebilir.

Tablo 2.1 Yük Transfer Kompleksi Oluşturabilen Donör ve Akseptörler

Donörler	Akseptörler
Stiren	Maleik anhidrit
Stilbenzen	Metil maleat
Fenil asetilen	Dietil maleat
Vinil piridin	Maleimid
Vinil naftalen	N-fenil maleimid
Bütadien	Sülfür dioksit
İsopren	Dietil maleat
Siklopenten	Metil akrilat
Akrilonitril	Akrilonitril
Furan	Viniliden siyanid
Tiofen	
Metil metakrilat	
N-vinilpirolidon	
Vinil klorid	
Alkil vinil sülfidler	
Fenil vinil eterler	

Elektron donör-akseptör çiftlerini içeren kopolimerizasyonlar ortak özellik olarak; homopolimerizasyona göre daha hızlı polimerleşme, yüksek oranda alternatif yapı gösterirler ve sezilebilir derecede bir homopolimerleşme göstermezler. Kompleks katılım modeline göre, oluşan komonomer kompleksleri serbest monomerlerden çok daha reaktiftirler ve bunun sonucu olarak zincirlere monomer çiftleri olarak katılırlar ve alternatif dizilimleri oluştururlar.

2.3. Maleik Anhidrit ve N-Vinil Pirolidon

2.3.1. Maleik anhidrit ve polimerleri

Maleik anhidrit, MAN, erime noktası 52.8°C, kaynama noktası 202°C, molekül ağırlığı 98g/mol olan, 25°C 'de aseton, benzen, toluen, dioksan ve kloroformda çözünen keskin ve acı kokulu, beyaz renkli, nem kapıcı olan çok fonksiyonlu önemli monomerlerden biridir. Maleik anhidrit, yüzey kaplama, yapıştırıcı, kaydırıcı katkı, plastikleştirici, kopolimerler ve tarıma ait kimyasallar için en önemli monomerlerdendir [15].

Karboksilli asit türevi olan maleik anhidrit, molekülünde bulunan karbonil grubu ve çift bağlar ile ayrı ayrı veya birlikte çeşitli kimyasal reaksiyonlar verebilir. Maleik anhidrit halka açılması ve çift bağı ile polimerizasyon reaksiyonlarına yatkındır. Konjuge karbonil gruplarının elektron çekme eğilimleri nükleofillerin hücumuna neden olur. Alkollerle esterleri, amonyak türevleri ile amidleri oluştururlar.

MAN'ın homopolimerizasyonu radikalik başlatıcılarla gerçekleşebilir. Maleik anhidrit polimerleri, deterjan katkısı, ağır metallerin şelatlarını oluşturarak ortamdan uzaklaştırıcı, kaynama noktası düzenleyici ve korozyon önleyici olarak kullanılır.

Elektron alıcı maleik anhidrit, aril, siklik olmayan vinil eter, vinil ester, uzun zincirli olefinler ve vinil aromatik monomerler gibi elektron verici monomerlerle serbest radikal veya iyonik olarak 1:1 oranında alternatif kopolimerler verir. Konjuge karbonil grubunun elektron çekme kabiliyeti nükleofilin hücumuna neden olarak katılma polimerizasyonu vermesini sağlar. Oluşan polimerler hidrofobiklik, yapışkanlık, diğer polimerlere bağlanabilme ve çapraz bağ oluşturabilme özelliklerine sahiptirler.

2.3.2. N-Vinil Pirolidon ve polimerleri

N-Vivil pirolidon, kaynama noktası 96°C, donma noktası 13.5°C, molekül ağırlığı 111.16g/mol, viskozitesi 2.07 cP (25°C) olan nem çekici bir maddedir. Su, benzen, toluen, aseton ve kloroform gibi çözücülerde çözünür.

Vinil pirolidon reaktif çift bağı sayesinde çeşitli katılma reaksiyonları verir. Laktam halkası, asit ortamda ve doğal halde karardır, yüksek sıcaklıklarda güçlü alkalilerle lineer amino asit tuzlarına benzeyen ürünler vermek üzere ayrışır. Sulandırılmış asit ilavesinde asetaldehit ve pirolidona hidroliz olur.

Vinil pirolidon çift bağı, peroksi veya azo başlatıcılarının bulunduğu ortamda radikalik olarak, BF_3 gibi bir katalizörle katyonik olarak, potasyum amid gibi bir katalizörle anyonik olarak ve ısı etkisiyle polimerize olur. Floroasetik asit katalizörlüğünde ise dimer ürünü verir.

Vinil pirolidonun yüksek sıcaklıkta, başlatıcı etkisiyle polimerizasyonu gerçekleşir. Poli(vinil pirolidon), PVP, beyaz veya hafif sarımsı, sert film teşkil eden toz yapılı bir polimerdir. PVP için en iyi çözücü metanoldür. PVP hidrofobik metilen grupları ve güçlü hidrofilik imid grubundan oluşur. Hidrofilik-hidrofobik dengenin sonucu olarak polimer birçok organik çözücünde sudaki kadar çözünebilir.

PVP özellikle organik çözücülerde ve sudaki iyi çözünürlüğü, hem hidrofilik, hem de hidrofobik maddelerin her ikisiyle de güçlü kompleksleşmesi, kimyasal kararlılığı gibi kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı oldukça çok kullanılan bir polimerdir. Tekstil, kâğıt, yapıştırıcı, membran, plastik, kozmetik, deterjan, seramik, tıp, eczacılık, elektrokimya ve fotokimya gibi endüstrilerde kullanılmaktadır.

Vinil pirolidon, reaktif vinil amid grubu çevresindeki elektron dağılımı sebebiyle çok çeşitli monomerlerle kopolimerize olabilir. Kopolimerizasyon, serbest radikal başlatıcılar ile çözelti içinde gerçekleştirilir. Vinil pirolidon, zayıf elektron vericidir. Hem elektron alıcı, hem de güçlü vericilerle kolaylıkla kopolimerize olurlar. PVP kopolimerleri, iyi yapışma özelliği, kolay ıslaklık gidermesi, geçirgen film vermesi özelliklerinden dolayı kâğıt endüstrisinde, metalurjide, tekstil ve kozmetik endüstrisinde oldukça geniş biçimde kullanılmaktadır.

Vinil pirolidon ve maleik anhidrit kopolimerleri monomer miktarlarından bağımsız olarak alternatif yapılı kopolimerler oluştururlar. Polimerizasyon peroksi ya da azo tipli başlatıcılar ya da ultraviyole radyasyon ile yapılabilir.

2.4. Polimerlerin Modifikasyonu

Polimerlerin modifikasyonları, monomerlerinin fonksiyonalitesine bağlı olarak kimyasal yapılı yada ortam koşullarını değiştirerek fiziksel yapılı olarak sağlanabilir. Polimerlerin kullanıldığı alanlarda hızla yayılan modifikasyon teknikleri polimerlerin özelliklerinin istenilen yönde değiştirilmesini sağlar.

Polimerlerin modifikasyonu, polimere dahil edilmesi istenilen bir grubun, polimerin kimyasal yapısına bağlı olarak ya direk polimere katılması ya da bu grubun daha

reaktif bir bileşimi şeklinde polimerle reaksiyona girmesi şeklinde gerçekleşebilir. Oluşan modifiye polimer, hem yeni grubun hem de polimerin özelliklerini taşıyacaktır. Polimerlerin reaksiyonları başlıca 3 gruba ayrılır:

- Polimer zincirindeki uç grupların reaksiyonları,
- Polimer zinciri üzerinde oluşan reaksiyonlar,
- Polimer zincirindeki yan grupların reaksiyonları

Uç ve yan gruplar, -COR, -COOH, -COOR, C-Cl, -OH gibi bilinen bütün fonksiyonel gruplar olabilir. Uç grupların reaksiyonları blok kopolimer yapmak, molekül ağırlığını arttırmak, polimerlerin fiziksel özelliklerini değiştirmek gibi amaçlar için kullanılır.

Polimerlerin yan gruplarının reaksiyonları; trans esterleşme, hidroliz, asetal oluşumu, aktif hidrojen içeren bileşiklerin bağlanması, nitrolama, etilen oksitle reaksiyon, klor, asetik asitle reaksiyon veya elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları olabilir.

Zincir iskeleti üzerindeki fonksiyonel grupların sayısı daha azdır. (C=C, C-N, Si-O gibi). Bu gruplara hidrojenlenme, polimerleşme ve çeşitli modifikasyonlar uygulanmaktadır.

Modifiye edilmek istenen polimerlerdeki organik reaksiyonlar, fonksiyonel gruplar arasında, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdeki gibi gerçekleşir. Ancak reaksiyonlarda genellikle ortaya çıkan yan ürünlerin, polimere katılması ve ayrılamaması gibi durumlar oluşabilir. Polimerik reaksiyonların, benzeri olan organik reaksiyonlara göre farklılıkları şöyle sıralanabilir:

- Polimerlerin reaksiyonları çoğu kez daha yavaştır.
- Dönüşümün %100 gerçekleşmesi zordur. Ürün, yan ürün ve dönüşmeyen grup genellikle polimere bağlı kalır.
- Reaksiyonun ilerleyişi sırasında çözünürlük sorunu ortaya çıkabilir.
- Bazen polimer degradasyona uğrayabilir.

2.4.1. Esterleşme reaksiyonları

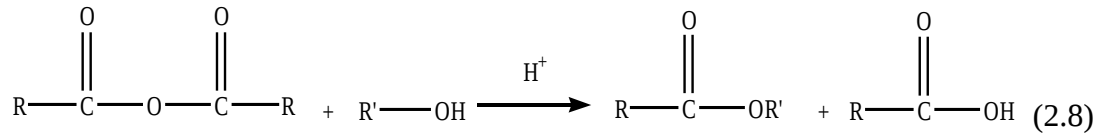
Esterler, sentetik polimerlerin elde edilmesinde ve polimerlerin modifikasyonunda kullanılan en önemli organik bileşiklerdendirler. Esterler doğada çok bulunurlar;

yağlar ve mumlar birer örnektirler. Uçucu esterler pek çok meyve ve parfüme hoş koku verirler. Doğal meyve aromaları, bir çok esterin diğer organik bileşiklerle oluşturduğu karmaşık karışımlardır.

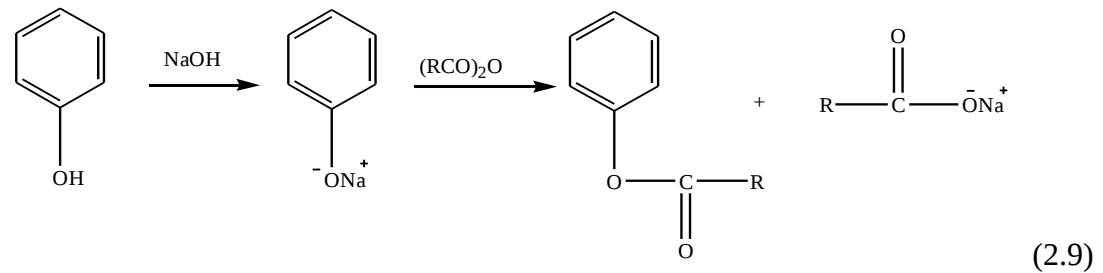
Esterleri elde etmenin çeşitli yöntemleri vardır:

- Karboksilli asitler ve alkollerden
- Asit halojenürleri ve alkollerden (sterik engelli sistemler ve fenoller için)
- Bir anhidrit ve bir alkol ya da fenolden
- Bir karboksilat ve etkin bir alkil halojenürden

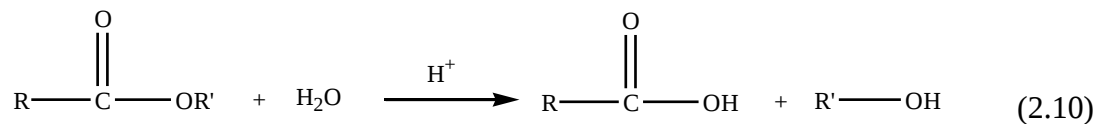
Bir anhidritin alkol ya da fenollerle asit katalizli tepkimesi bir ester verir [16].



Fenil esterler hem asidik hem de bazik koşullarda elde edilebilirler. Bazik koşullar altında, önce fenolün sodyum tuzu elde edilir ve sonra bu karışım anhidritle muamele edilir.

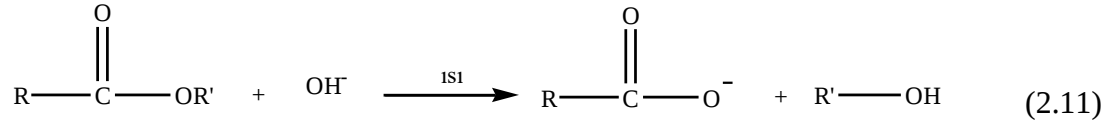


Esterin asit-katalizli hidrolizi tersinir bir reaksiyondur, bunun için suyun aşırısı kullanılır. Aşırı su dengeyi anhidrit yönüne kaydırır.

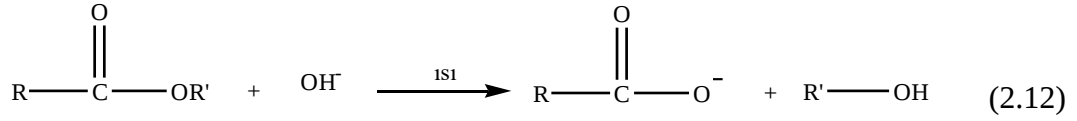


Bir esterın bazik hidrolizi, diğer adıyla sabunlaştırılması tersinir olmayan bir tepkimedir. Tersinir olmaması nedeniyle, hidroliz verimi daha yüksektir. Tepkimede

baz katalizör değil, tepkimeye giren maddedir. Reaksiyon sonucu karboksilat tuzu oluşur ve çözelti asitlendirildiğinde serbest asit açığa çıkar.



Anhidrit gruplarının hidrolizinde ise asidik ortamda karboksilik asid, bazik ortamda ise bu asidin tuzu oluşur.



2.5. Kontrollü Salınım Sistemleri

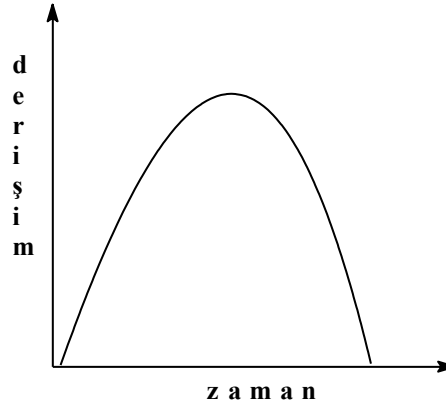
İlaç alanındaki çalışmaların asıl hedefi; ilaç dozunu minimuma indirmek, dozlama aralığını uzatmak, hastanın yan ve zararlı etkilerden etkilenmemesini sağlayarak yaşam kalitesini arttırmak olmuştur. Bu alanda kimya, polimer bilimi, mühendislik ve temel sağlık bilimleri arasında işbirliğinin gerekliliği ortaya konulmuştur. Bu beklentilere en iyi yanıt veren sistemler '*kontrollü salınım sistemleri*'dir.

Organizma için gerekli olan maddenin salınım hızını kontrol ederek hedef hücreye ulaştıran sistemlere "*kontrollü salınım sistemler*" adı verilir. Son yıllarda kontrollü salınım sistemlerinin büyük bir hızla gelişimi yalnızca sundukları avantajlara bağlanmamalıdır. Yeni bir ilacın geliştirilmesi ve patentinin alınması 10 yıldan daha uzun süren araştırma ve geliştirme faaliyetini gerektirir. Bu nedenle ilaç firmaları araştırmalarını yeni ilaç geliştirmek yerine, var olan ilaçların kullanım ömrünü ve etkinliğini uzatmaya yöneltirler. Bunun için kontrollü salım formülasyonları geliştirmektedirler. Bu alanda üretilen ilk ticari ürün Spansules® olarak adlandırılmıştır. 1950'li yılların başında geliştirilen bu ürün, oral yolla alınan ilaçların etki süresini uzatmak için tasarlanmış olup çözünebilen kaplama materyaline sahip küçük kürelerden oluşur. Çeşitli kalınlıklarda kaplamalar kullanılarak ilacın çözünme süresi değiştirilebilir. Böyle formülasyonlar '*geciktirilmiş salınım ürünler*' olarak adlandırılır.

İlaç alımında sıklıkla kullanılan klasik yöntemler, tablet/kapsüllerin ağızdan alımı yada enjeksiyon şeklindedir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını

gerektirirler. Kandaki ilaç düzeyinin zamanla değişimini gösteren Şekil 2.1 incelendiğinde ilaç alımını takiben başlangıçta kandaki ilaç derişiminin bir süre arttığı daha sonra çok kısa bir süre sabit kalarak hızla azaldığı görülmektedir. Derişimin düşme süresi ilacın metabolize edilme, parçalanma yada etki alanından uzaklaşması şeklinde sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. İlacın kan plazmasındaki derişimi etkin düzeyin altına düşebilir yada toksik bölgeye çıkabilir. Etkin düzeyin altındaki ve toksik düzeydeki bölgeler boşa harcanmış ilaç miktarını ifade eder ve hastada istenmeyen yan etkilere neden olur.

Kontrollü salınım sistemlerinin kanda ilaç seviyesini istenen zaman süresi içinde sabit tutmasından başka, günlük ilaç alma sayısını azaltmak, hastaya kolaylık sağlamak ve böylece hastanın ilacı en verimli şekilde almasını temin gibi avantajları vardır.



Şekil 2.1. Kandaki ilaç derişiminin zamanla değişimi

Kontrollü salım sistemleri bugün birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu sistemlerin yararlarının yanı sıra bazı sakıncaları da vardır. Kontrollü salım sistemlerinden birçoğunun yapı taşı polimerlerdir ve ilaç salım hız ve süreleri polimerlerle ayarlanır. Kullanılış yoluna, amacına ve ilacın özelliklerine göre bir veya birkaç polimer kullanarak sistem hazırlanır. Bazen polimerlerin sorun çıkarma ihtimali vardır. Üretim sırasında veya sonradan oluşmuş çatlaklar dolayısıyla sistemin güvenilirliği de garanti edilemez. Bu çatlaklar sistem vücuda verildikten sonra istenilen anda salımın durdurulamamasına neden olurlar. Her ilacın kontrollü salım sisteminin hazırlanamayacağı gibi, her ilaca uygun tek bir hazırlama yöntemi de yoktur. Kullanılan etkin maddenin yapısına ve özelliklerine göre hazırlama yöntemi belirlenir. Örneğin, dozu fazla olan etkin maddelerin (sülfonamidler) kontrollü salım sistemi hazırlanamaz. Bu sistemler yarılanma ömrü çok kısa olan

ilaçlar için de uygun bir dozlama şekli değildir. Yarılanma ömrü çok uzun olan ilaçların da zaten kontrollü salım şeklini hazırlamaya gerek yoktur. Yarılanma ömrü 4 saat civarında olan ilaçlar en uygun olanlarıdır.

2.5.1. Kontrollü Salınımında Kullanılan Polimer Sistemlerinin Özellikleri

2.5.1.1. Polimerlerin Çözünürlüğü

Eski bir ifade olan “benzer benzeri çözer” polimerler için de geçerlidir. Polimerin çözünmesi veya ilacın polimer matriksteki çözünürlüğünü belirtmek için çözünürlük ifadesi kullanılır. Kontrollü salım sistemlerini hazırlarken önemle üzerinde durulması gereken nokta, kullanılacak polimerlerin toksik olmayan çözücülerde çözünebilmesidir. Bir polimerin bir çözücünde çözünebilmesi için polimer-çözücü etkileşiminin, polimer polimer etkileşiminden daha güçlü olması gerekir. Böylece polimerin çözünürlüğü artar. Polimer, bir çözücünde tam çözünüyorsa zincirler açılır ve gevşer oysa; iyi olmayan yani polimerin tam çözünmediği bir çözücünde zincirler açılmamıştır. Bir polimerin çözünürlüğüne etki eden başlıca faktörler:

- Zincir uzunluğu arttıkça polimer çözünürlüğü azalır.
- Zincir bağları gevşek polimerlerde çözünürlük azdır.
- Zincirler arası çapraz bağlar ve kovalent bağ olduğu durumda polimerler hiçbir çözücünde çözünmezler.
- Kristal bölgeleri fazla olan polimerlerde çözünme zordur.

2.5.1.2. Polimerlerin Biyolojik Özellikleri

Genel olarak aranılan biyolojik özellikler, polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamasıdır. Biyolojik olarak parçalanan polimerlerin bir çok yararı olmasına rağmen vücutta uzun süre kalmasından kaynaklanan bazı mahsurları da vardır. Eğer polimer, etkin maddenin salımı süresince bütünlüğünü koruyorsa bunun avantajlarının yanı sıra bazı sakıncaları da vardır. Tedavi süresince polimerin vücut ile teması sakıncalı olabilir. Halbuki etkin madde salımı sırasında parçalanan polimerler bu bağlamda daha az toksiktirler. Doku inflamasyonu veya doku kapsülasyonu olması polimerin parçalanma hızını değiştirir.

2.5.2. Polimer Sistemlerinden Salınım Mekanizmaları

2.5.2.1. Difüzyon kontrollü sistemler

Rezervuar ya da zar kontrollü olarak adlandırılan ilaç salım sistemleri, ilacın ince polimerik zar (membran) ile çevrelendiği bir çekirdek görünümündedir. İlaç salımı zardan difüzyonla gerçekleşir. Bu sistemlerin çok sayıda ticari ürünü piyasada mevcuttur. Rezervuar sistemler vücut içerisine yerleştirilerek kullanılmalarının yanı sıra deri üzerine yapıştırılarak da kullanılmaktadırlar.

2.5.2.2. Su-geçiş kontrollü sistemler

Bu sistemler, ilaç salım hızının suyun cihaz içine girişiyle kontrol edildiği sistemlerdir. Bu tür cihazlar ozmotik yada şişebilen sistemler şeklinde tasarlanabilir. Ozmotik cihazda ilaç, lazerle açılmış bir delikten dışarıya pompalanır ve sistemi çevreleyen yarı geçirgen zar suyun içeri girişine izin verir ancak ilacın dışarı çıkmasını engeller. Su ilacın yarattığı ozmoz nedeniyle sisteme taşınır ve sistem içerisindeki hacim artışının oluşturduğu basınç ile dışarı pompalanır. Şişebilen cihazlarda ise ilaç, kuru haldeyken camsı görünüme sahip hidrofilik bir polimer içerisinde dağıtılır. Camsı kalıptan ilaç moleküllerinin difüzyonu son derece yavaş olduğu için salım gerçekleşmez. Ancak böyle bir sistem sulu ortama yerleştirildiğinde, su matriksi şişer ve ilaç kolaylıkla polimerden dışarı atılır.

Şu ana kadar piyasaya sürülmüş iki tip ozmotik cihaz mevcuttur; Oros® olarak adlandırılan cihaz, ağızdan kullanımlar için düşünülmüştür. Cihaz, ilacı bir tablet içerisinde sıkıştırıp yarı geçirgen bir zarla kaplayarak ve lazerli bir çıkış deliği açarak hazırlamıştır.

2.5.2.3. Kimyasal kontrollü sistemler

Kimyasal kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise; ilaç, polimer zincirine kovalent yolla bağlanmıştır. Bu sistem, deri altına yerleştirilerek ya da damar içine enjeksiyonla vücudun hedeflenen belirli bir bölgesinde kullanılır. İlaç salımı kovalent bağların kimyasal yada enzimatik yolla kopması sonucu gerçekleşir [6,17].

İlaçların suda çözünebilen kimyasallar olarak bağlanması, ilaçlara dokuya hedeflenme ve bağışıklık eksikliğinin azaltılması gibi yeni özellikler sağlar. Örneğin adenozin deaminaz (ADA) ve asparajinaz gibi yüksek molekül ağırlıklı proteinler

polietilen glikole (PEG) bağlanarak hem biyolojik yarı ömürleri azaltılmış, hem de bağışıklık eksiklikleri azaltılmıştır. Bu sistemler akut lösemi ve ADA eksikliği ile ilgili bağışıklık sistemi hastalıkları için yeni tedaviler sunar. Polimerik ilaç konjugantlarının herhangi bir hastalıklı dokuya hedeflendiği uygulamalarda; ilaçlar, böbrek tarafından parçalanıp yok edilebilen, suda çözünabilir, biyo-uyumlu polimerlere kimyasal olarak bağlanır ve hedefe ulaşıldığında zincirden kopar [18]. Bu yaklaşım çok sayıda kanser kemoterapisinde kullanılmış bulunuyor ve pasif hedefleme olarak adlandırılıyor. İlaçların belirli dokulara aktif olarak hedeflenmesi polimerik ilaç konjugantının, dokudaki yüzey almaçları tarafından tanınacak bir molekülle birleştirilmesiyle sağlanır.

Vücut içerisinde bozunarak zararsız küçük moleküllere dönüşebilen polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı biyo-bozun sistemler, rezervuar ya da monolitik sistemlere benzer olarak tasarlanabilirler. En büyük fark, ilacı çevreleyen zarın ya da ilacın dağıldığı kalıbın biyo-bozunur olmasıdır. Bu tür sistemlerde polimer bozundukça salım gerçekleşir ya da salım bittikten sonra polimer bozunarak vücuttan uzaklaşır. Biyo-bozun sistemlerin en önemli avantajı, uygulama sonrası vücuttan uzaklaştırılmaları için cerrahi bir müdahalenin gerekli olmayışındır.

2.5.2.4. Ayarlanabilen sistemler

Ayarlanmış sistemler dışarıdan ayarlanan ve kendi kendine ayarlanabilen sistemler olmak üzere iki grupta incelenir. Mekanik pompalar dışarıdan ayarlanan sistemlerin en gelişmiş olanıdır ve rezervuar bir sistemden bir sonda yardımıyla ilacı vücuda dağıtırlar. Şeker hastalarında, kandaki glikoz seviyesine göre insülin salımını kontrol eden sistemler bunlara örnek gösterilebilir. Dışarıda ayarlama, manyetik alan ya da ultrason ile de yapılabilir. Polimer matris içerisine ilacın yanı sıra küçük manyetik küreler yerleştirilerek hazırlanan sisteme dışarıdan manyetik alan uygulandığında ilaç difüzyonla salınır. Ultrason, biyo-bozunabilir polimere uygulanmış, bozunma hızının ve ilaç salımının belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür.

Kendi kendine ayarlanabilen sistemler ise '*substrat-duyarlı*' yada '*çevre-duyarlı*' olarak tasarlanabilir. Substrat-duyarlı sistemler, belirli bir dış moleküle karşı cevap olarak bir ilacın salımını başlatabilen salım sistemleridir. Bu sistemin bir örneği uyuşturucu bağımlılığının tedavisi için geliştirilmiştir ve normalde ilaç salmayan,

ancak morfine maruz kaldığında bir narkotik ajan olan naltrexone salan, vücuda yerleştirilebilen bir sistemdir.

Çevre-duyarlı sistemler, sıcaklık, pH gibi dış ortam koşulları değiştirildiğinde cevap olarak ilaç salımı gerçekleştirirler [19]. Sistem tasarımı '*akıllı polimerler*' olarak adlandırılan polimerlerin kullanımını gerektirir. Sıcaklığın tersinir olarak değiştirilmesiyle salım hızlarının ayarlanabileceği poli(N- izopropil akrilamit) bazlı, ısıya duyarlı ilaçların sentezlenmesiyle gösterilmiştir. pH-duyarlı polimerler ise mide için zararlı ilaçların bağırsakta salınması amacıyla kullanılmaktadır. Mide pH'ında ($\text{pH} < 2,0$) büzüşen jeller, bağırsaklarda ($\text{pH} > 7,0$) şişerek ilacı salarlar. Bunun tersi bir uygulamada ise, düşük pH'da şişebilen polimerlerden tadı kötü ilaçların salımı gerçekleştirilmiştir. Ağız nötral pH'ında ($\text{pH} = 7,0$) polimer düşük şişme derecesine sahiptir ve içerisindeki ilaç salınmaz. Midenin asidik ortamında pH düşer ve ilaç salınır.

2.5.3. Kontrollü Salınım İlaç Salınım Yolları

2.5.3.1. Transdermal Yolla Salım

Deri çoğu ilaçlar için geçirgen değildir. Ancak küçük lipofilik (yağimsı) ilaçlar düşük hızlarda deriden geçebilirler. Transdermal uygulama özellikle ağız yoluyla alındığında karaciğer tarafından yok edilen ilaçların salınımına olanak sağlar. Sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan nikotin salan transdermal sistemlerin 12 haftalık kullanım süresi sonunda kişilerin sigarayı bırakmasında etkili olduğu görülmüştür. Transdermal ilaç taşıma sistemleri, tedavi etkisinin fazla oluşu, güvenlik ve hastaların uyumu açısından diğer sistemlere göre avantajlıdır. Bu yüzden kontrollü ilaç salım sistemleri ile ilgili piyasaya sürülen ilaçların çoğu transdermal ilaç taşıma sistemleridir.

2.5.3.2. Oral Yolla Salım

Küçük moleküllerin oral yolla verilmesi, ilaç salımı için en sık kullanılan yöntemdir. Mide pH'ında çözünmeyen ancak ince bağırsağın daha yüksek pH'ında çözünen emülsiyonlar, süspansiyonlar ya da kaplamalar gibi ilaç katkı kompleksleri geliştirilmiş bulunmaktadır. Ancak, protein ve peptit ilaçlar gibi büyük moleküllü yapıların ağız yolu ile salımı henüz çözülmemiş bir problemdir. Bu tür ilaçlar genelde enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. En önemli sorun, proteinlerin midedeki

gastrik enzimler ve ince bağırsaktaki pankreatik enzimler tarafından sindirilmesidir. Uygun çözüm ise, ilaçların mide ve ince bağırsaktaki sindirimini engelleyecek ve sindirim enzimlerinin çok az olduğu kalın bağırsakta salımını sağlayacak taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesidir. Bu tür taşıyıcı sistemlerin yalnızca pH-duyarlı hidrojellerden hazırlanması yeterli değildir; çünkü ince ve kalın bağırsağın pH'ları yaklaşık olarak aynıdır (ince bağırsak pH=4,8-8,2, kalın bağırsak pH=7-8). Önerilen yöntem, yalnızca kalın bağırsakta mevcut mikrobiyal enzimler yardımıyla parçalanarak ilacı salacak polimerik taşıyıcıların hazırlanmasıdır. Başta dekstran olmak üzere çeşitli doğal polimerler ve bazı sentetik polimerlerle hazırlanan bu tür sistemlerin kullanılabilirliği halen araştırılmaktadır. Ayrıca etkin ilaç salımı için; ilacın mide-bağırsak sisteminde kalış süresini uzatmak üzere, ilacın bağırsak mukozasına yapışmasını sağlayacak '*yapıştırıcı polimerlerin*' kullanıldığı sistemler de geliştirilmiştir.

2.5.3.3. Akciğere Salım

Astım gibi solunumla ilgili hastalıkların tedavisinde akciğere yerel salım gerçekleştirilmektedir. Akciğerlerin alveol içeren kısmı, geniş yüzey alanı, ince doku tabakası ve sınırlı miktarda proteolitik (protein parçalayıcı) enzim içermesi gibi avantajları nedeniyle ilaç salımı için son derece uygun bir bölgedir. Günümüzde kullanılan akciğer salım sistemlerinin çoğu ilacı sıvı formda salar ve çevresel açıdan tehlikeli kloroflorokarbon (CFC) taşıyıcılarla birlikte kullanılır. Ayrıca tekrarlanabilir şekilde ve etkili salım sağlayamazlar. Genelde ilacın %10'undan azı akciğere ulaşır ve ilaçların birkaç saatte alınması gereklidir. Bu problemleri çözmeye yönelik olarak gösterilen yeni ilaç salım sistemleri, CFC taşıyıcılar içermez ve önceden programlanmış nefes alma hız ve hacim değerine uygun olarak sıvı ilaç formülasyonlarını çok küçük deliklerden (2,5 mikron çapında) kontrollü biçimde salar.

2.5.3.4. Diğer Yollardan Salım

Gebelikten korunma için vajinal yolla ilaç salan sistemler geliştirilmiştir. Genelde bu sistemler 6 ay kullanılır ve bir haftalık dönemlerle çıkartılır. Son yıllarda vajinaya dolaysız olarak antikor salan polimerik salım cihazları tasarlanmıştır ve bu cihazlar hamileliğin yani sıra cinsel yolla iletilen hastalıklara karşı da koruma sağlamış bulunmaktadır.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Vinil pirolidon	:Merck
Maleik anhidrit	:Fluka ve Teknik (damıtılıp, kloroformdan saflaştırılarak kullanıldı)
Toluen	:Merck(Na teli çekildi)
AIBN (Azobis izobutironitril)	:Fluka
BP (benzoil peroksit)	:Merck
Fenil etanol	:Merck
Eugenol	:Ticari(farmasötik kalitede)
THF	:Merck
Dietil eter	:Merck
Kloroform	:Merck
Aseton	:Merck
Derişik H ₂ SO ₄	:Merck
DMF	:Merck
Diklormetan	:Fluka

3.2 Kullanılan Aletler ve Teknikler

3.2.1. FTIR spektrofotometresi

FTIR spektrumları, JASCO FT-IR 5300 ve Perkin Elmer Spectrum one-B cihazlarında KBr diskleri ile kaydedilmiş, dalga sayısı cm⁻¹ cinsinden verilmiştir.

3.2.2. NMR Spektroskopisi

¹H-NMR spektrumları, Bruker 250 MHz NMR Spektrometresi ile kaydedilmiştir. DMSO-d₆ ve D₂O ortamında çekilmiştir. ¹³C-NMR spektrumları Bruker 250 MHz NMR Spektrometresi ile kaydedilmiştir. DMSO-d₆ ortamında çekilmiştir.

3.2.3. UV Spektroskopisi

UV spektrumları, Lamda 2 Perkin Elmer UV Spektrometresi ve Jenway 6105 UV/Vis Spektrometresi ile çözücü olarak diklormetan kullanılarak kaydedilmiştir.

3.2.4. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Kopolimerler camsı geçiş (T_g) ve erime noktası (T_m) sıcaklıkları, Differential Scanning Kalorimetre (TA DSC Q10) ve DSC 6 Perkin Elmer ile azot ortamında farklı ısıtma metodları kullanılarak ölçülmüştür.

3.2.5. pH Metre

Titrasyonlar, Jenway 3010 pH metresi kullanılarak yapılmıştır.

3.3. Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) Elde Edilmesi

Kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde; toluen, maleik anhidrit, vinil pirolidon eklendi. Çözeltideki renk değişiminden sonra AIBN ilave edildi. Reaksiyon sonunda karışım eter ile çöktürüldü. Elde edilen polimer eter ile yıkanarak saflaştırıldı ve vakum etüvünde kurutuldu.

3.4. Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) Modifikasyonu

3.4.1. In Situ Modifikasyonu

Kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balonda sentezlenen kopolimere reaksiyon sonlandırılmadan toluen, eugenol (yada 2-fenil etanol) ve katalizör olarak da birkaç damla derişik H₂SO₄ ilave edildi. Reaksiyon sonunda karışım eter ile çöktürölüp, yıkanıp, saflaştırıldı. Ele geçen modifiye kopolimer vakum etüvünde kurutuldu.

3.4.2. Saf Kopolimerden Modifikasyon

Kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde, Bölüm 3.3.'de belirtilen şartlarda elde edilmiş olan saf poli(N-vinil prolidon-ko-maleik anhidrit), DMF'de çözöldü, üzerine eugenol (yada 2-fenil etanol) ve katalizör olarak da birkaç damla derişik H_2SO_4 ilave edildi. Reaksiyon sonunda karışım eter ile çöktüröldü. Ele geçen modifiye kopolimer, eter ile yıkanıp, saflaştırıldı ve vakum etöväünde kurutuldu.

3.5. Modifiye Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in Kontrollü Salınımı

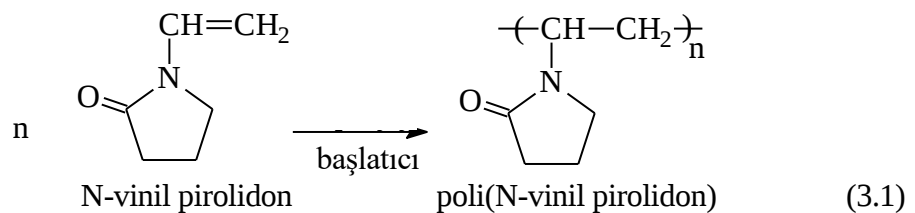
Saf kopolimerden elde edilen modifiye kopolimerler ya da in situ olarak elde edilen modifiye kopolimerler, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli tek boyunlu balonda asit katalizörlü ortamda hidroliz edildi. İstenen ortam pH'ı katalizör olarak H_2SO_4 kullanılarak ayarlandı.

Kontrollü salınım için modifiye kopolimerlerin belli miktarları, farklı pH ve sıcaklık ortamlarında açıkta olarak suyla reaksiyona sokuldu. Farklı zaman aralıklarında hidroliz çözeltisinden alınan miktarlar CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. CH_2Cl_2 fazına geçen 2-fenil etanol ya da eugenol miktarları, UV'de verdikleri absorbsiyon değörlörine göre hesaplandı.

3.6. Kör (Blank) Deneyler

3.6.1. PVP'nin Elde Edilmesi

Kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde; toluen, N-vinil pirolidon ve başlatıcı olarak AIBN eklendi. Reaksiyon sonunda karışım eter ile çöktüröldü. Elde edilen polimer eter ile yıkanarak saflaştırıldı ve vakum etöväünde kurutuldu.



3.6.2. Poli(N-Vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in hidrolizi

Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit), manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli tek boyunlu balonda asit katalizör olarak birkaç damla H_2SO_4 damlatılarak suyla reaksiyona sokuldu. Hidroliz sonucunda çözeltiye aseton ilave edilerek hidroliz olmuş polimer çöktürüldü. Ele geçen polimer eterle yıkanıp, saflaştırılarak vakum etüvünde kurutuldu.

3.6.3. Maleik anhidritin esterleşmesi

Kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde, THF çözücülü ortamda; maleik anhidrit, 2-fenil etanol ve katalizör olarak birkaç damla H_2SO_4 ilave edilmiştir. Esterleşme reaksiyonu sonunda çözültiden bir miktar IR analizi için alınmıştır.

3.6.4. Maleik asit 2-fenil etanol polimerleşmesi

THF çözeltisinde, 2-fenil etanol ve maleik anhidrit ile oluşturulan ester saflaştırılmadan, VP ve AIBN ilave edilerek $75\pm 2^\circ C$ 'de reaksiyona devam edilmiş ve kopolimerizasyon gerçekleştirilmeye çalışılmıştır. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in saf olarak elde edilmesinde sorunlar çıkmıştır.

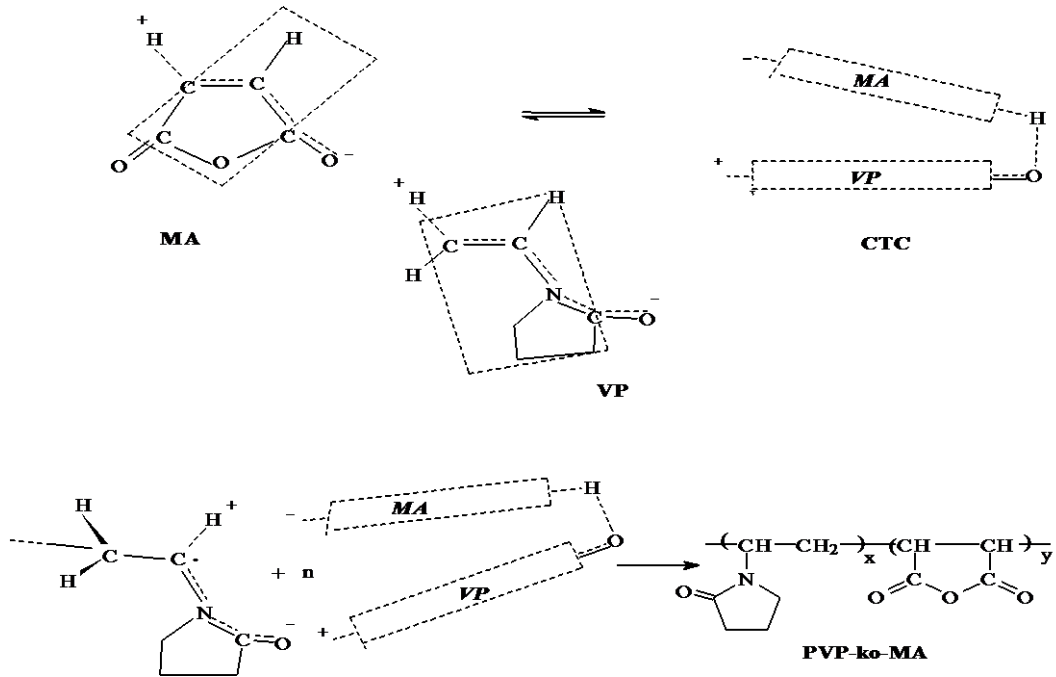
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen sonuçlar üç alt bölümde incelenecektir:

- N-Vinilprolidon-ko-maleik anhidrit polimerinin elde edilmesi ve karakterize edilmesi,
- Oluşan kopolimerin 2-fenil etanol ve eugenol ile reaksiyona sokulması ve karakterizasyonu,
- Elde edilen kopolimerlerin in vitro olarak kontrollü salınımlarının incelenmesi.

4.1. N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit Polimerinin Sentezi

Reaksiyonlar kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balona azot atmosferinde sırasıyla toluen, maleik anhidrit, VP ve çözeltinin renginin dönmesinden sonra AIBN'nin ilave edilmesiyle gerçekleştirildi.



Şekil 4.1. Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in CTC mekanizmasıyla oluşumu

AIBN ilavesinden önce renksiz olan çözeltinin renginde gözlenen sarımsı kırmızı renk değişmesi, monomerler arasında oluştuğunu düşündüğümüz yük transfer kompleksini desteklemektedir. Kopolimer sentezi reaksiyonlarında AIBN ilavesi sırasında sıcaklığın aniden yükselmesi reaksiyonun ekzotermik olduğunu ifade eder. Bu nedenle reaksiyonlar, yaklaşık 5°C daha düşük sıcaklıkta başlatılmıştır.

Reaksiyonlarda çeşitli oranlarda VP ve MAN alınarak farklı sıcaklıklarda çalışıldı. Bu oranlar ve reaksiyon verimi üzerine etkileri Tablo 4.1.'de görülmektedir. Toluen çözücülü ortamda yüksek çözünürlük sağlamak için P4 ve P6 deneylerinde olduğu gibi düşük monomer konsantrasyonunda çalışılmasının verim üzerinde etkili olmadığı görülmektedir. Eşit monomer konsantrasyonları kullanılarak gerçekleştirilen P1 ve P2 deneylerinde, reaksiyon süresi daha kısa olmasına rağmen P2'de başlatıcı konsantrasyonunun artmasıyla daha fazla ürün olduğu görülmektedir. Çalışmalarımız 0,025-0,03 mol/lit AIBN başlatıcı konsantrasyonunda çalışıldığında daha iyi verim elde edildiğini göstermiştir.

Tablo 4.1. Poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit) ve PVP'nin toluen çözücülü ortamda sentez koşulları ve sonuçları

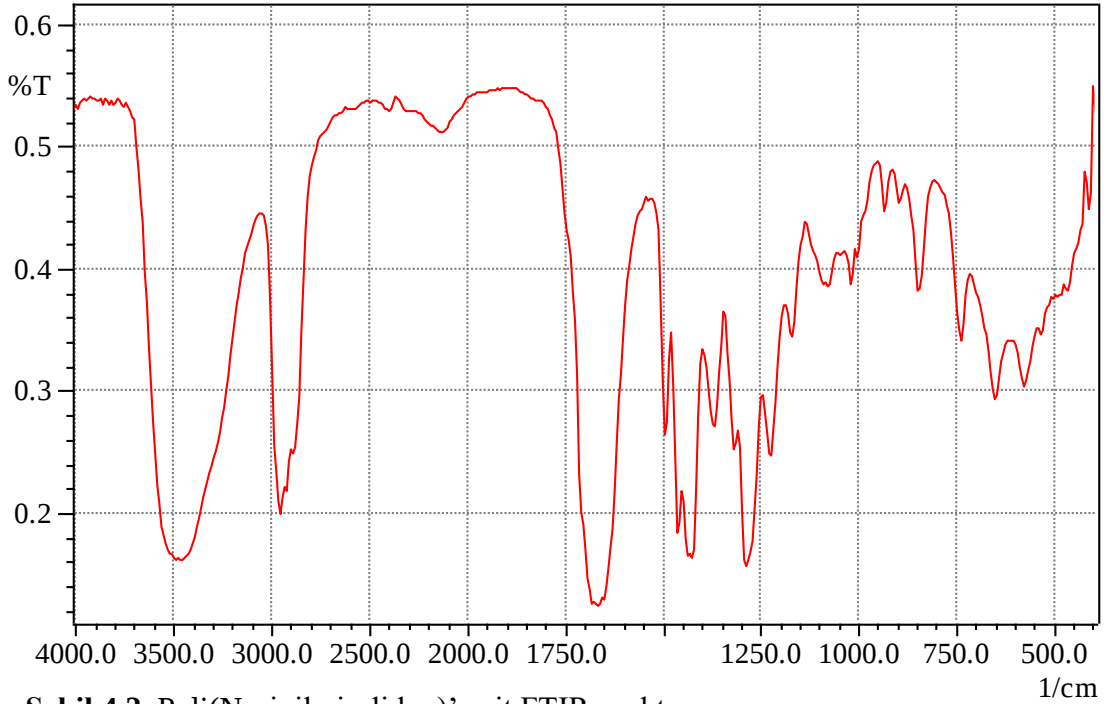
Deney no	MAN mol/lit	VP Mol/lit	Çözücü Hacmi ml	AIBN mol/lit	Reaksiyon Sıcaklığı C°	Reaksiyon Süresi dk.	Reaksiyon Verimi %
PVP	-	2,5	20	0,03	75±2	120	90
P1	2,5	2,15	30	0.02	72±3	45	30
P2	2,5	2,15	30	0.03	72±3	30	58
P3	2,5	2,15	30	0,03	78±3	180	30*
P4	1,25	1,08	35	0,025	70±3	150	56
P5	1,5	2	32	0,03	66±3	150	116
P6	1,75	1,75	33	0,03	62±2	200	48

*kontrol edilemeyen ani sıcaklık yükselmesi meydana geldi ve polimer dışında katı partiküller oluştu. Verim hesabında bu partiküller hesaba katılmadı.

Reaksiyon sıcaklığı, verim üzerinde oldukça etkilidir. P3 deneyinde çıkılan yüksek sıcaklığın etkisiyle polimer dışı katı partiküller oluşarak polimer verimi düşmüştür. P6 deneyindeki düşük sıcaklığın da verimi azaltıcı yönde etki yaptığı görülmektedir.

NVP'nin, MAN konsantrasyonuna yakın olması, ko-solvent etkisiyle monomerlerin çözülmesini arttırarak, reaksiyon kinetiğini ve mol kütesini arttırmaktadır [7]. Ancak NVP miktarının MAN'dan fazla olması durumu, P5 kopolimerinde görüldüğü gibi alternatif yapıya göre fazla verim elde edilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu sonuca nedenin, NVP fazlasının homopolimerizasyona girmesi olduğu düşünülmüş ve ileride çeşitli analiz metodlarıyla bu durum desteklenmiştir.

Farklı koşullarda elde edilen polimerlerin karakterizasyonu için FTIR, NMR, potansiyometrik titrasyon ve DSC kullanılmıştır. Ayrıca poli(N-vinil pirolidon)'un spektral verilerinden faydalanılarak yorumlar yapılabilmesi için, çalıştığımız koşullarda VP polimerleştirilerek %90 gibi yüksek bir verimle poli(N-vinil pirolidon) elde edildi (Tablo 4.1.).



Şekil 4.2. Poli(N-vinil pirolidon)'a ait FTIR spektrumu

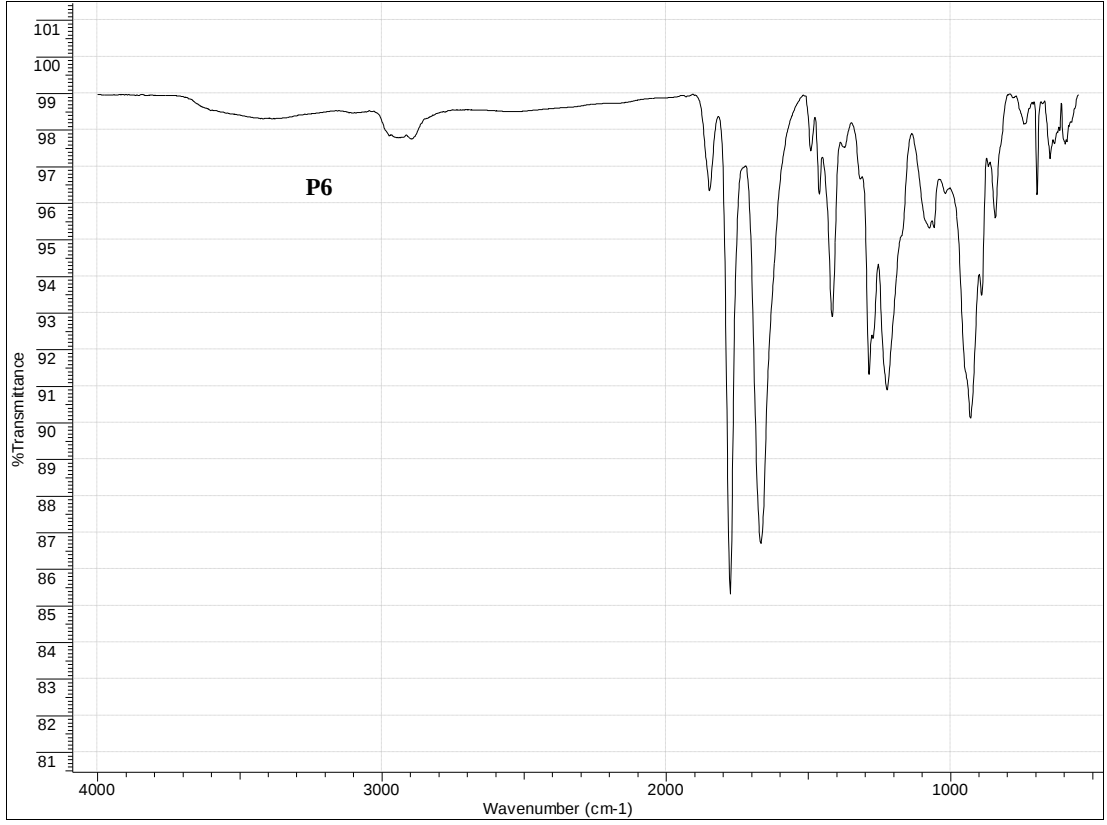
Farklı koşullarda elde edilen polimerlerin IR spektrum piklerinin değerleri Tablo 4.2.'de verilmiştir. Şekil 4.2.'deki poli(N-vinil pirolidon)'a ait FTIR spektrumunda 2957cm^{-1} 'de alifatik C-H'lar, 1672 cm^{-1} 'de laktam C=O ve 1369 cm^{-1} 'de C-N pikleri görülmektedir. Oldukça kuvvetli higroskopik olan poli(N-vinil pirolidon)'un FTIR spektrumunda görülen $3410\text{-}3450\text{ cm}^{-1}$ 'deki yayvan pik O-H pikidir.

Tablo 4.2. PVP ve PVP co MAN'a ait IR Spektrum Değerleri

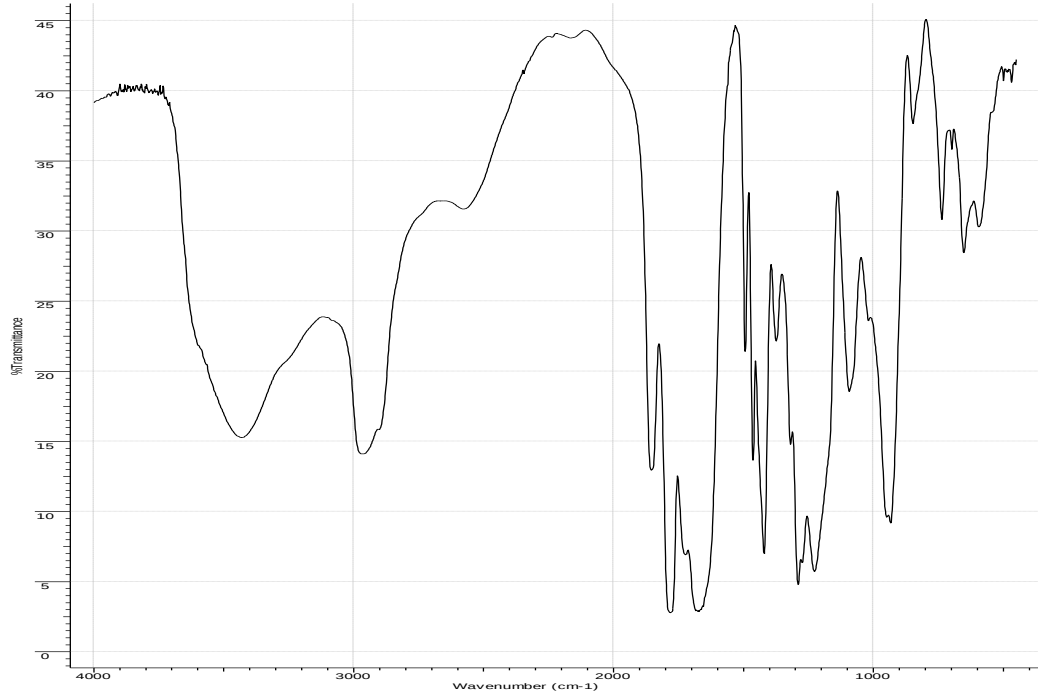
	Karbonil pikleri (cm ⁻¹)			C-O pikleri (cm ⁻¹)		C-N
	Anhidrit Karb.	Laktam Karb.	Asit Karb.	Siklik C-O-C	Asiklik CO-O	
PVP	-	1672	-	-	-	1369
P1	1849-1780	1674	-	951-1091	-	1373
P2	1847-1780	1670	-	949-1093	-	1375
P3	1849-1778	1668	-	951-1074	-	1375
P4	1851-1782	1670	-	947-1087	-	1371
P5	1854-1780	1674	1724	949-1093	1274	1374
P6	1848-1775	1667	-	930-1075	-	1375

Tüm kopolimerlerin FTIR spektrumunda MAN'a ait 1849-1780 cm⁻¹ 'de görülen karakteristik anhidrit karbonili pikleri ile poli(vinilprolidon)'da da bulunan, 1674 cm⁻¹ 'de görülen karakteristik amid karbonili ve 1373 cm⁻¹ 'de bulunan C-N pikinin varlığı ile siklik C-O-C'lere ait 950-1090 cm⁻¹ civarlarında görülen ikili piklerin varlığı kopolimer oluşumunu desteklemektedir. Şekil 4.3'de, KBr peletiyle hazırlanmış P6 kopolimerlerine ait IR spekturumu görülmektedir.

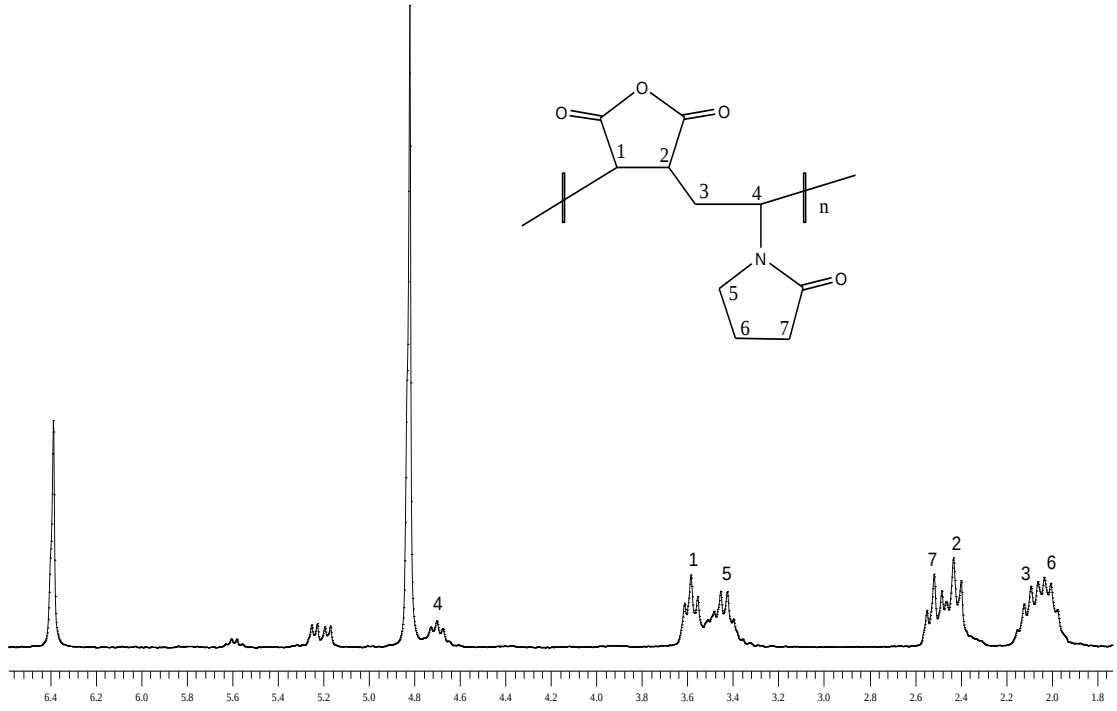
Alternatif kopolimere göre daha yüksek verimle, %116, elde edilen ve alternatif kopolimerle birlikte VP fazlasıyla oluşan homopolimerin de bulunduğunu düşündüğümüz P5 polimerinin, DMSO çözeltisindeki IR spektrumu Şekil 4.4'de görülmektedir. Sadece alternatif yapıyı içeren polimerlerin (Şekil 4.3) IR spektrumlarından farklı olarak, P5 polimerinin spektrumunda, 1674 cm⁻¹ 'de görülen laktam pikinin ve 2957cm⁻¹ 'de görülen alifatik C-H'ların, alternatif yapıya göre VP fazlalığı nedeniyle şiddetlendiği görülmektedir.



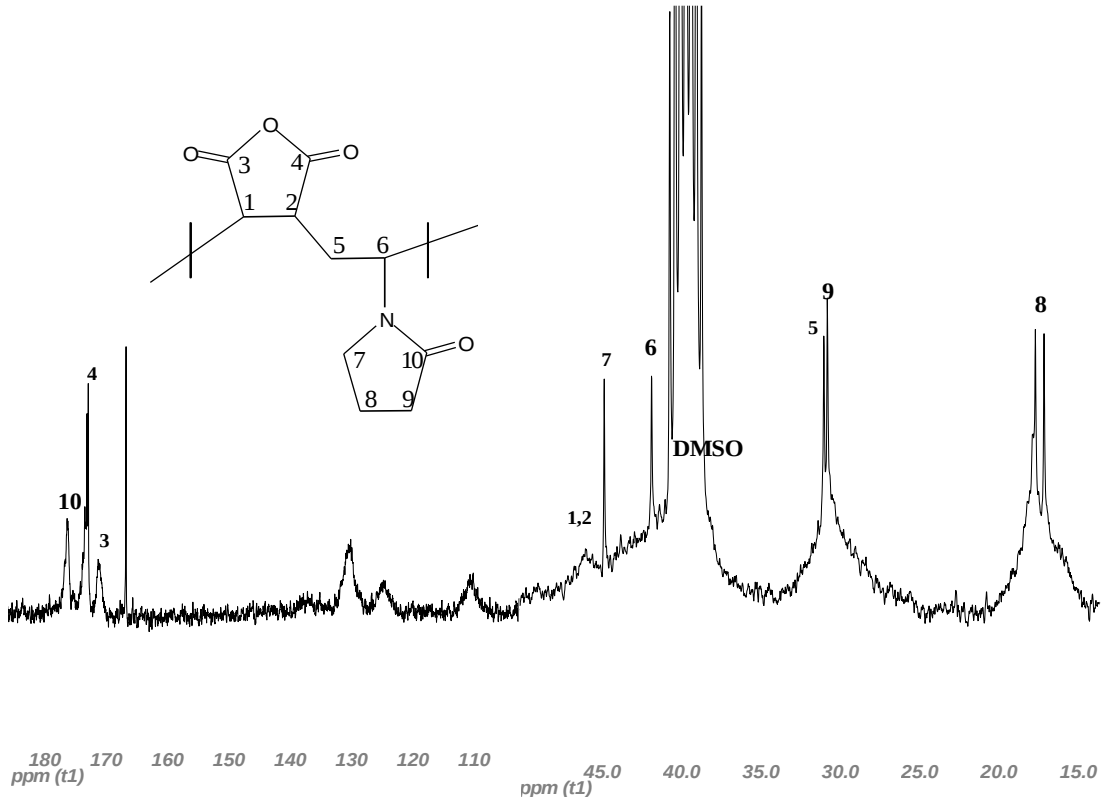
Şekil 4.3. P6 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu



Şekil 4.4. P5 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait FTIR spektrumu.



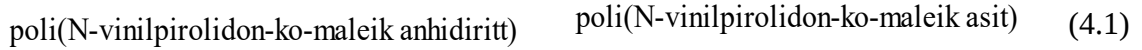
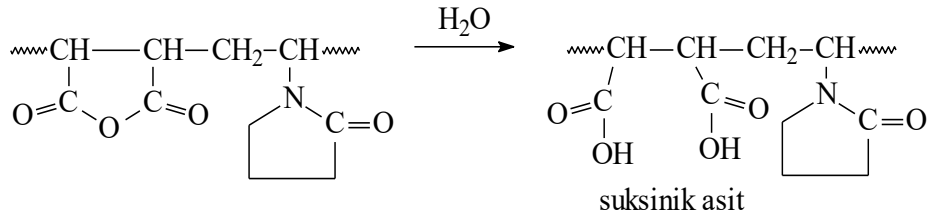
Şekil 4.5. P1 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D₂O çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumu



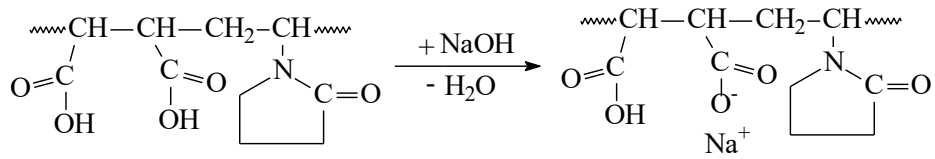
Şekil 4.6. P2 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹³C-NMR spektrumu

P1 deneyinden elde edilen poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait D₂O çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumunda 2-2,3 δppm'deki çoklu pikler VP'a ait; ana zincir üzerindeki metilen grupları ile halkadaki merkez metilen grubuna aittir. 2,4-2,6 δppm'deki geniş pikler, amid karboniline komşu metilen grubuna ve maleik anhidrit karbonillerinden metilen grubuna komşu metin gruplarına aittir. 3,3-3,5 δppm'deki çoklu pikler azota komşu halka metilen grubundan ileri gelmektedir. 3,6-3,7 δppm arasındaki piklerse maleik anhidritin diğer metin grubuna aittir. Ana zincir üzerindeki azota komşu methin grubu pikleri de 4,6-4,7 δppm'de çoklu olarak görülmektedir.

Potansiyometrik titrasyon metodu ile kopolimerin sulu çözeltilerinde aside dönüşmüş olan anhidrit miktarları ve dolayısıyla VP miktarları hesaplanarak polimer zincirinin yapısı açıklanabilir [20].



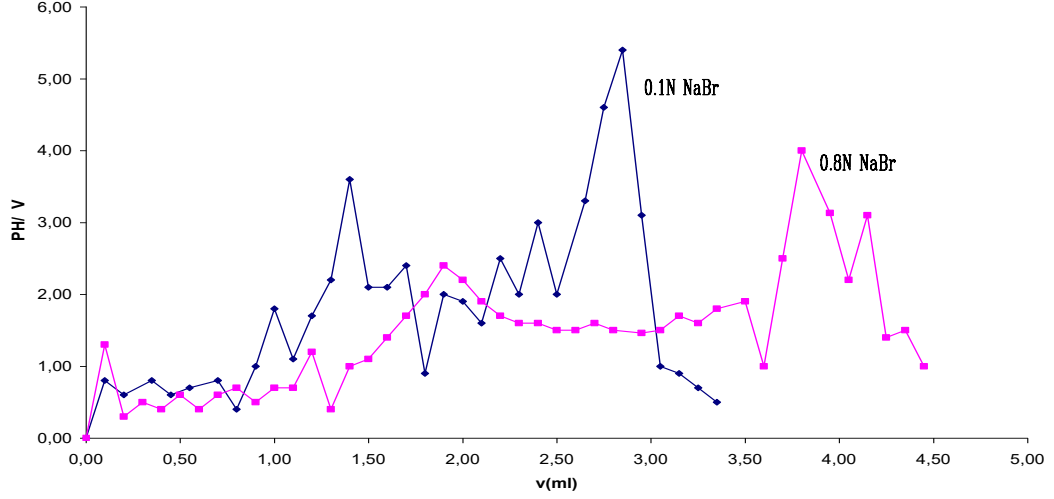
Bu amaçla belirli konsantrasyonlarda hazırlanan sulu polimer çözeltileri 0.15N NaOH çözeltisi ile titre edildi.



Dönüm noktalarındaki baz sarfiyatını, dolayısıyla asit ve maleik anhidrit miktarını tayin edebilmek amacıyla ΔPH/ΔV-ΔV grafikleri kullanıldı [21].

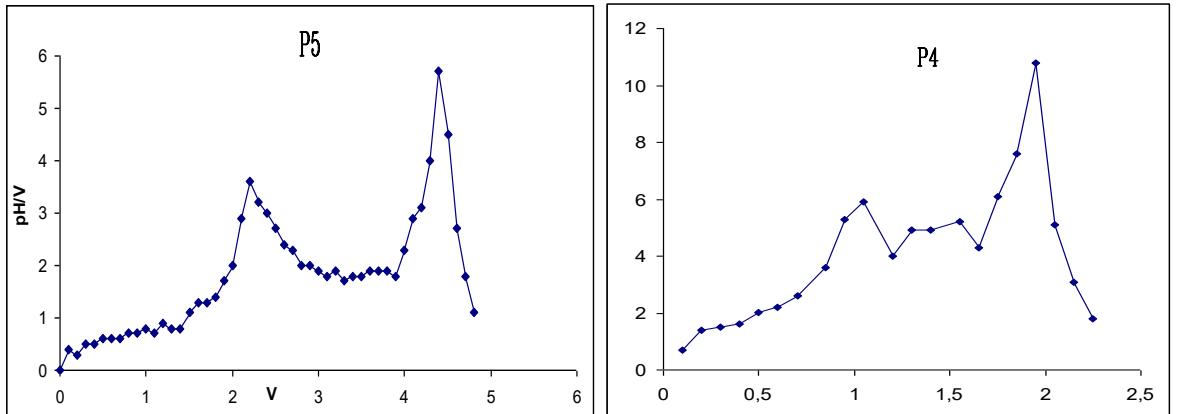
Polimer ve titrant çözeltilerinin hepsi dönüm noktalarının daha iyi tayin edilebilmesi amacıyla belirli konsantrasyonlardaki NaBr tuzuyla hazırlandı. Titrasyon sırasında poliasitte oluşan negatif yükler, proton ayrılmasını zorlaştıracak için tuz ilavesi oluşan negatif yüklerin etkisini perdeleyerek titrasyonu kolaylaştırır. Tuz konsantrasyonu arttıkça dönüm noktalarının belirginliği de artmaktadır. Polimer ve

titrant çözeltileri en uygun olarak 1N NaBr çözeltisiyle hazırlanmıştır. Şekil 4.7.'de 0,8N ve 1N NaBr çözeltilerinde hazırlanan polimerlerin titrasyon eğrisinin karşılaştırılması görülmektedir



Şekil 4.7. 0,8N ve 1N NaBr konsantrasyonundaki polimer titrasyonları

Şekil 4.7'de P4 ve P5 kopolimerlerine ait 0.15 N NaOH ile yapılan titrasyonların grafikleri görülmektedir. Bu grafikler kullanılarak MA:VP oranları hesaplanmıştır. Polimer çözeltilerinin değişen PH değerleri, hesaplama için öncelikle NaOH ile titrasyonu süresince kaydedilir. PH değişimlerinin sarfiyata karşı grafiği çizilir. $\Delta PH/\Delta V$ oranının en yüksek olduğu noktalar dönüm noktalarıdır. $N_1V_1=N_2V_2$ formülüne göre, polimer çözeltisinin hacmi V_1 , 1. dönüm noktasına kadar harcanan titrant hacmi V_2 , titrantın normalitesi N_2 ise polimer çözeltisindeki maleik anhidritin normalitesi de N_1 'dir.



Şekil 4.8. P5 ve P4 kopolimerlerine ait titrasyon grafikleri

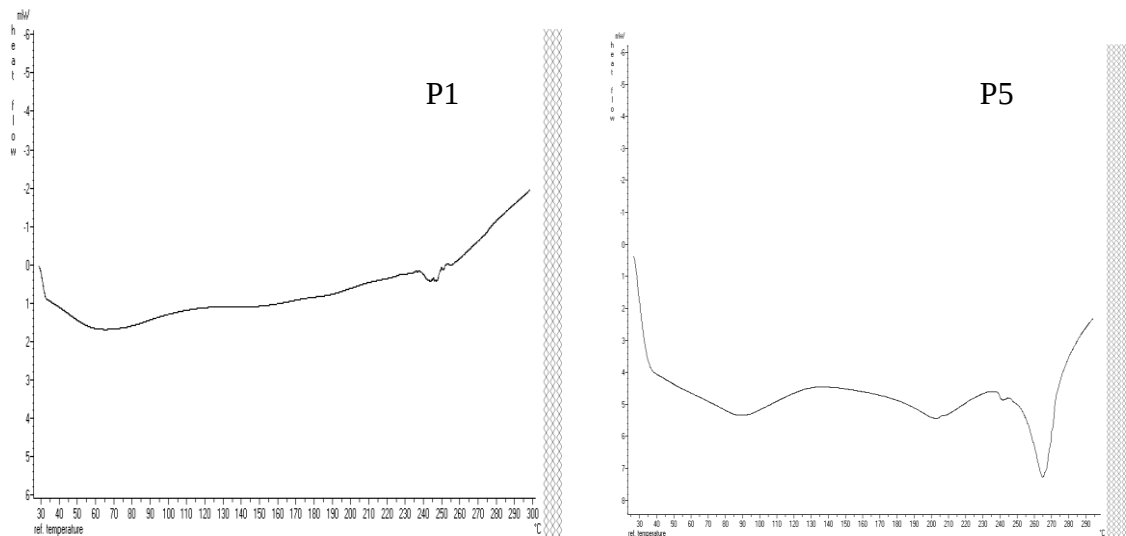
Yapılan titrasyonlarda dönüm noktalarındaki sarfiyatlardan maleik anhidrit miktarlarının normaliteleri, bu değerlerden de gram miktarları hesaplandı. Polimerlerin belirli olan gram miktarlarından da maleik anhidrit miktarları çıkarılarak VP miktarları, dolayısıyla VP:MA oranları bulundu. Bütün polimer çözeltileri ve titrasyon için kullanılan 0,15N NaOH çözeltisi 1N NaBr çözeltisinde hazırlandı. Değerler Tablo 4.3’de görülmektedir.

Tablo 4.3. Polimerlerin titrasyon değerleri

	Polimer/Çöz. g/ml	Titre edilen miktar (ml)	1.Dönümdeki titrant hacmi	2.Dönümdeki titrant hacmi	VP: MAN oranı
P2	0,4/100	25	3,05	6,15	1,06
P4	0,08/25	10	1,05	1,95	1,06
P5	0,1/25	20	2,2	4,4	1,3

Tablo 4.4’deki oranlar, polimerlerin dizilimi hakkında bilgi vermektedir. VP: MAN oranlarının 1 civarındaki değerlere sahip olmasından, kopolimerin alternatif yapılı olduğunu görebiliyoruz. Alternatif polimerleşmeye göre yüksek verim göstermesi nedeniyle NVP’nin homopolimerini de içerdiğini düşündüğümüz P5 kopolimerinin titrasyonunda, NVP oranının fazlalığı da homopolimer oluşumuyla uyumludur.

P1 kopolimeri 30°C’den, 300°C’ye 5°C/dk ile ısıtılarak; P5 kopolimeri 30°C’den, 300°C’ye 10°C/dak ile ısıtılarak DSC spektrumları elde edilmiştir.



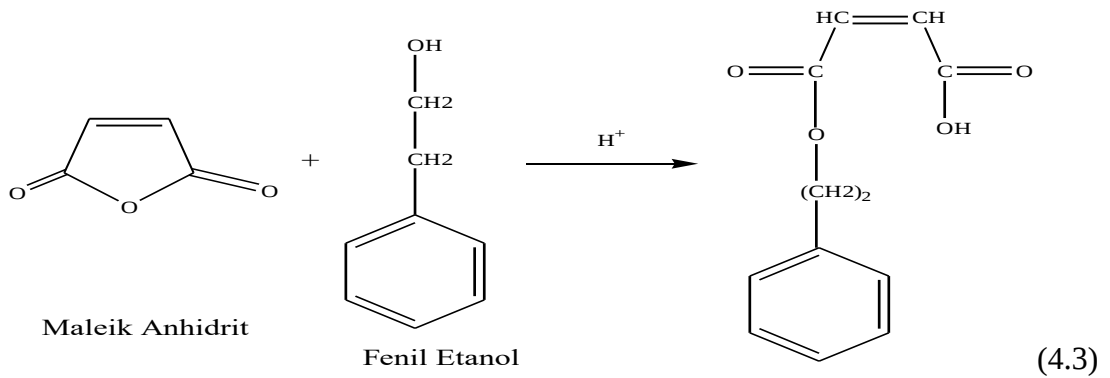
Şekil 4.9. P1 ve P5 polimerlerine ait DSC spektrumları

P1 kopolimerine ait spektrumdan net olarak bir Tg ve erime noktası belirlenememektedir. Ancak 240°C'den itibaren kopolimerin bozunmaya başladığı görülmektedir. Alternatif kopolimer yapıyla birlikte VP'un homopolimerini de içerdiğini düşündüğümüz P5 kopolimerinin spektrumunda 204 ve 264 °C'lerde ayrı olarak iki Tm görülmektedir. Bu veriler P5'in hem kopolimer hem de homopolimer yapıyı içerdiğini göstermektedir. Ayrıca P1'in spektrumunda da görülen kopolimerin bozunmaya başladığı nokta P5'de de 238°C'de görülmektedir.

4.2. Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Eugenol ve 2-Fenil Etanol ile Modifikasyonu

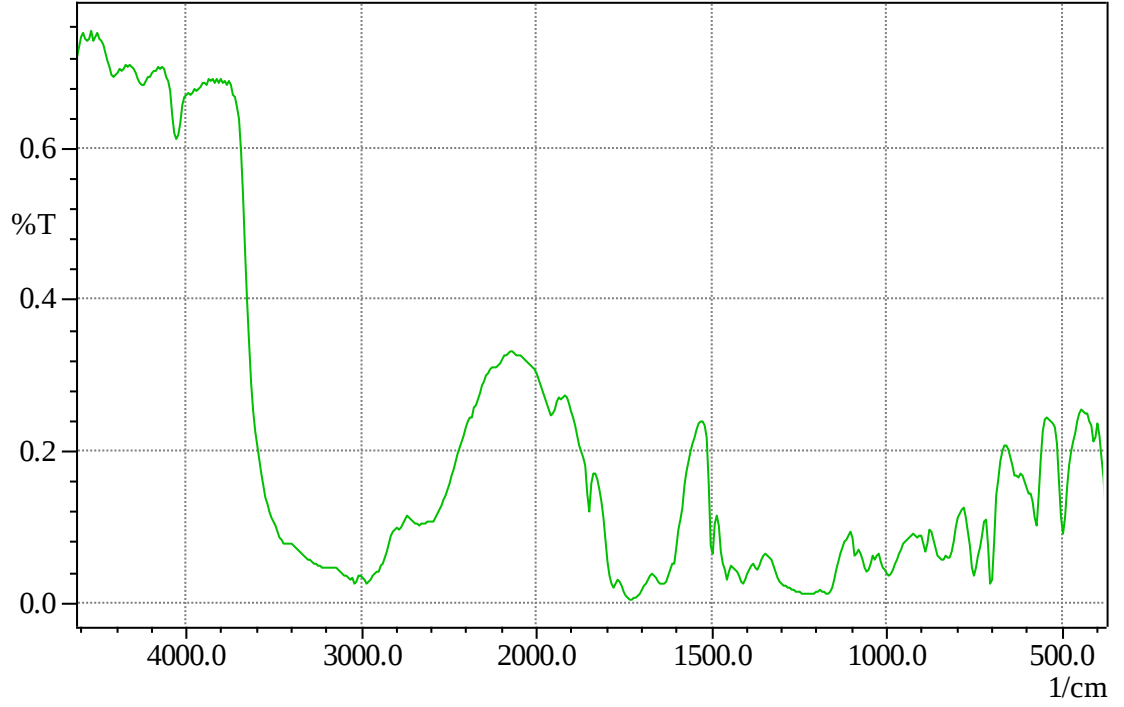
4.2.1. Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterleşmesi (Kör deneme)

Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'deki anhidrit grubu, karboksilli asit türevi olan oldukça fonksiyonel bir yapıdır. Anhidrit molekülündeki konjuge karbonil grupları ve çift bağ, ayrı ayrı veya birlikte çeşitli kimyasal reaksiyonlar verebilirler. Maleik anhidrit çift bağı polimerizasyon reaksiyonlarına yatkındır. Konjuge karbonil grubunun elektron çekme eğilimi nükleofillerin hücumuna neden olur. Kör deneme olarak maleik anhidritin 2-fenil etanol ile asit katalizörlü olarak esterleşme reaksiyonu incelenmiştir. Bu kör deneme ile oluşan ester yapısının spektral verileri incelenerek modifiye edilen polimerlerin yorumlanmasında yararlanılmıştır. Ayrıca kör denemede elde edilen çift bağ içeren ester, kopolimerleştirilerek modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) elde edilmeye çalışılmıştır.



Şekil 4.10.'da görülen estere ait FTIR spektrumunda, ester karboniline ait olarak görülen 1730 cm⁻¹'deki pik ve 1167-995 cm⁻¹'lerde görülen ikili asıklık C-O-C pikleri, maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterleştiğini göstermektedir. Ancak düşük

şiddetli de olsa 1849-1778 cm^{-1} 'lerde görülen ikili anhidrit karbonili piklerinin varlığı esterleşmenin tam olarak gerçekleşmediğini göstermektedir.



Şekil.4.10. Maleik anhidritin 2-fenil etanol ile esterinin IR spektrumu

Esterleşme reaksiyonun sonrasında çözelti ortamına VP ve AIBN ilave edilerek polimerizasyon reaksiyonuna devam edilmiştir. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra polimerin çöktürülmesi denenmiş ancak polimer ele geçirilememiştir. Bunun nedeninin, oluşan kopolimerin reaksiyon ortamındaki safsızlıklar nedeniyle oluşmadığı ya da düşük molekül ağırlıklı ve düşük verimli olduğu düşünülebilir. Esterin saf olarak elde edilmesinden sonra polimerizasyon reaksiyonuna sokulmasının, polimerin tam olarak oluşmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

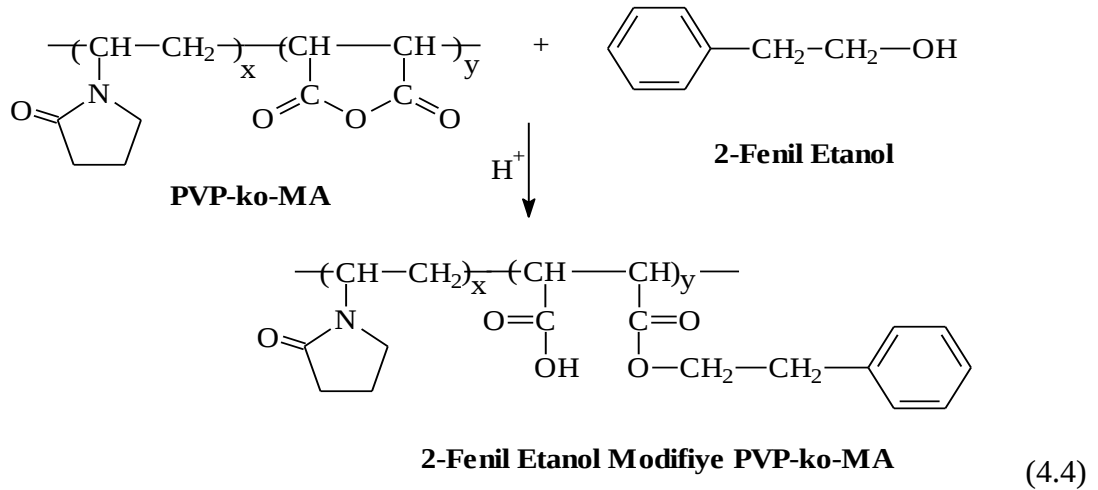
4.2.2. Kopolimerlerin modifikasyonu

Poli(N-vinilpirolidon-ko-maleik anhidrit)'in asit katalizörlü esterleşme mekanizmasıyla modifikasyon reaksiyonları, kalsiyum klorür tüpü takılı, manyetik karıştırıcılı, geri soğutuculu ve termometreli üç boyunlu balonda azot atmosferinde, fenil etanol yada eugenolün birkaç damla derişik H_2SO_4 ile belirli miktar saf polimere ilavesiyle yada polimerizasyon reaksiyonu devamında in situ olarak gerçekleştirildi. Reaksiyon koşul ve sonuçları Tablo 4.4'de görülmektedir.

Tablo. 4.4. Modifiye kopolimerlerin sentez koşul ve sonuçları

Deney No	Modifiye Reaksiyon Türü	ROH mol (ml)	PVP-co-MAN mol (gr)	Çözücü	Sıcaklık (C°)	Süre (saat)	Verim (%)
P1F	In situ	0,075 (9.2)	0,02 (4.2)	Toluen	84±2	24	40
P2F	Saf polimerden	0,02 (2.5)	0,01 (2)	DMF	78±2	24	68
P2EG	Saf polimerden	0,012 (2)	0,01 (2)	DMF	75±2	24	78
P4EG	In situ	0,024 (4)	0,02 (4.8)	Toluen	75±2	7	72
P5EG	Saf polimerden	0,012 (2)	0,01 (2,5)	DMF	65±2	5,5	76
P6EG	Saf polimerden	0,015 (2,5)	0,01 (2,5)	DMF	60±2	7	67

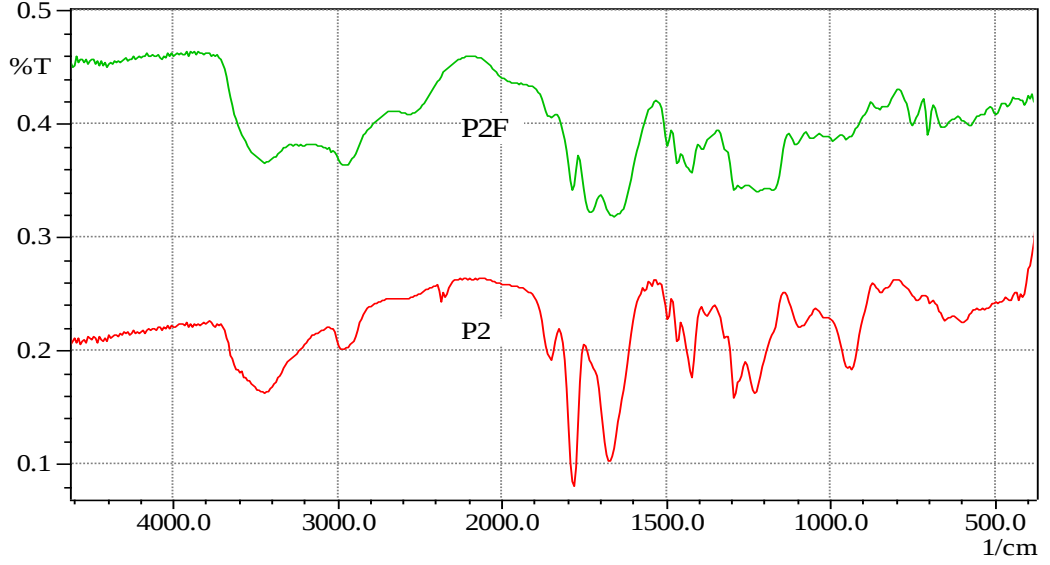
Yüksek verim elde etmek amacıyla in situ reaksiyonlar yapılmıştır. Ancak polimerizasyon ortamında yüksek molekül ağırlıklı poli(N-vinilpirolidon-ko-maleik anhidrit)'in oluştuğunda, toluende çözülmemeye başlaması nedeniyle saf polimerden yapılan reaksiyonlara göre daha düşük verimle modifikasyon gerçekleşmiştir. Özellikle 2-fenil etanol modifiye polimerde bu durum daha belirgindir. Polimerin esterleşmesinde sıcaklık en büyük etken olarak belirlenmiştir. Her iki modifikasyon bileşiği ile de yüksek sıcaklıklarda daha yüksek verim elde edilmiştir.



Tablo 4.5. Modifiye kopolimerlerin IR spektrum değerleri

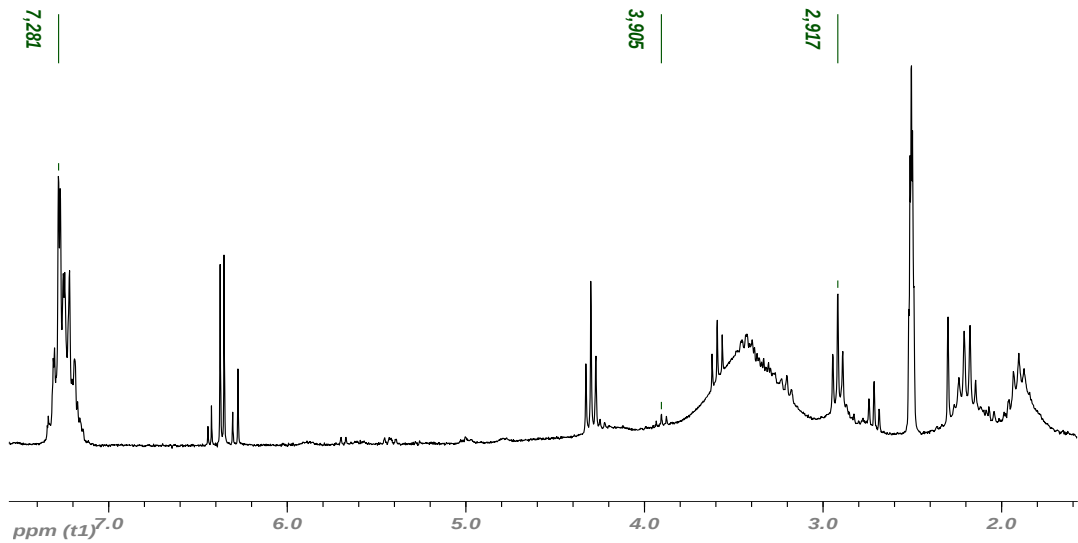
	Karbonil pikleri cm ¹			C-O pikleri cm ¹			C-N cm ¹⁻	Arom. CH cm ¹⁻
	Anhidrit	Laktam	Ester	Siklik C-O-C	Asiklik CO-O	Asiklik O-C-C		
MANF	1778-1849	-	1730	-	1167	995	-	700-750
P1F	1780-1846	1664	1728	956-1090	1170	995	1371	702-752
P2F	1782-1847	1664	1728	951-1103	1174	993	1388	702-750
P2EU	-	1655	1728	-	1203	991	1379	736-835
P4EU	1851-1782	1672	1730	951-1087	-	-	1377	734-846
* P4EU ve P5EU P5EU	1847-1781 1655	1655	1730	958-1106	1176	1004	1387	736-834

* P4EU ve P5EU modifiye kopolimerlerinin IR spektrumları DMSO çözeltisinde kaydedilmiştir. Diğer polimerlerin ölçümleri KBr peleti ile kaydedilmiştir.



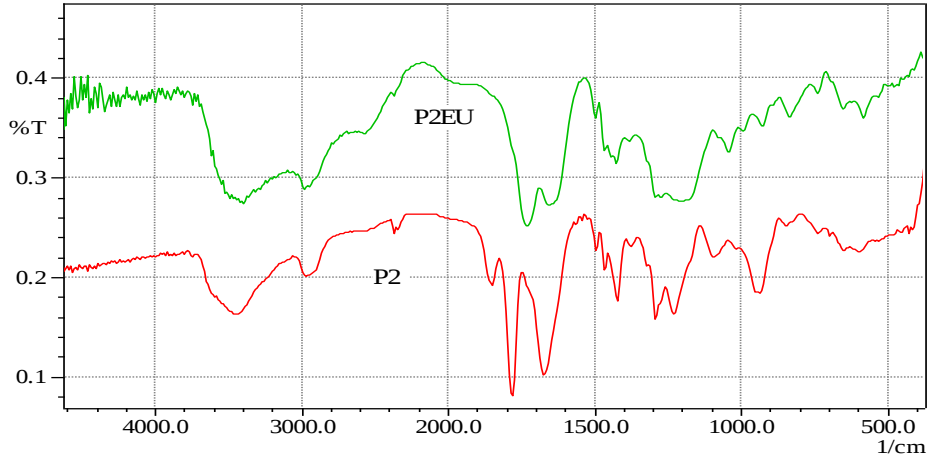
Şekil 4.11. P2 ve P2F kopolimerlerinin spektrumu

Monosubstitüye aromatik yapıya ait olan karakteristik C-H δ , düzlem dışı, ikili piklerinin, P1F ve P2F modifiye polimerlerdeki fenil gruplarından dolayı 702 ve 752 cm^{-1} 'de belirgin olarak gözlenmesi, 1728 cm^{-1} 'de görülen ester C=O'i piki ve 1170-990 cm^{-1} 'lerde görülen asiklik C-O-C 'lere ait ikili piklerin varlığı modifiye polimerin oluşumunu gösterir. Ancak modifiye polimerde düşük şiddetli de olsa hâlâ anhidrit karbonili pikinin ve siklik C-O-C piklerinin görülmesi kopolimerin tam olarak modifiye olmadığını göstermektedir. Şekil 4.10'da P2 ve P2F'ye ait spektrumlar görülmektedir.



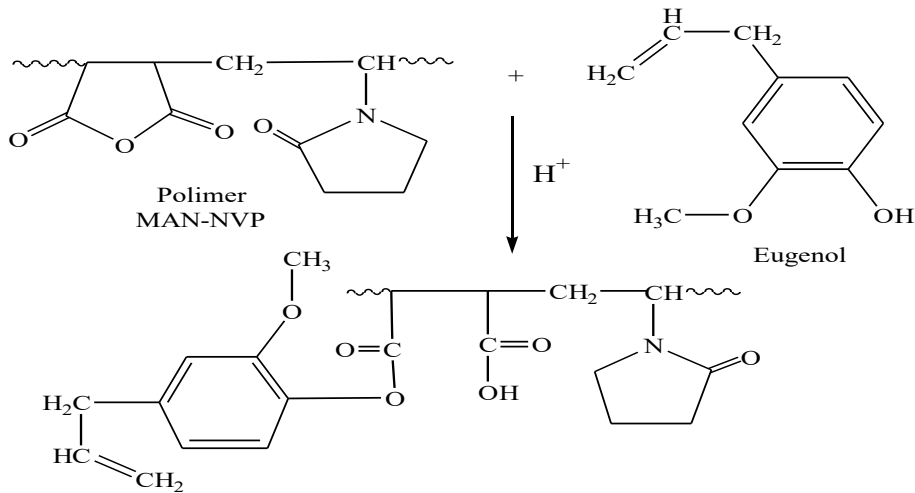
Şekil 4.12. P1, 2-fenil etanol modifiye poli(N-vinil pirolidon-ko-maleik anhidrit)'e ait DMSO- d_6 çözeltisindeki ^1H -NMR spektrumu

P1'in 2-fenil etanol ile modifikasyonundan elde edilen modifiye poli(N-vinil piroolidon-ko-maleik anhidrit)'in DMSO-d₆ çözeltisindeki ¹H-NMR spektrumunda, kopolimerden farklı olarak 2,91 ve 3,9 δppm merkezli olarak görülen pikler sırasıyla; 2-fenil etanolün Ar-CH₂ ve CH₂-O gruplarına aittir. Ayrıca 7.28 δppm merkezli çoklu pikler de fenil grubuna ait metin ve metilen gruplarından kaynaklanmaktadır.



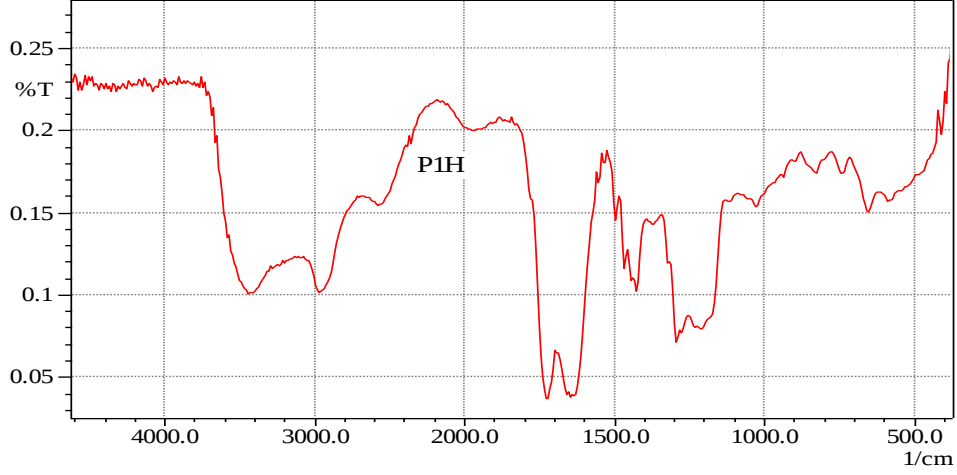
Şekil 4.13. P2 ve P2EU kopolimerlerinin IR spektrumu

P2 polimerinin eugenol ile esterleşmesinden elde edilen modifiye polimerin FTIR spektrumunda 1728 cm⁻¹'de görülen ester pikinin varlığı ve anhidrit piklerinin yok olması ile 1203-990 cm⁻¹'lerde görülen ikili asiklik C-O-C piklerinin varlığı ve tri-substitüye aromatik yapılarda görülen ikili spesifik C-H δ, düzlem dışı, piklerinin 736 ve 835 cm⁻¹'de görülmeleri ester oluşumunu desteklemektedir. Şekil 4.11'de P2EU modifiye kopolimerinin IR spektrumu görülmektedir.



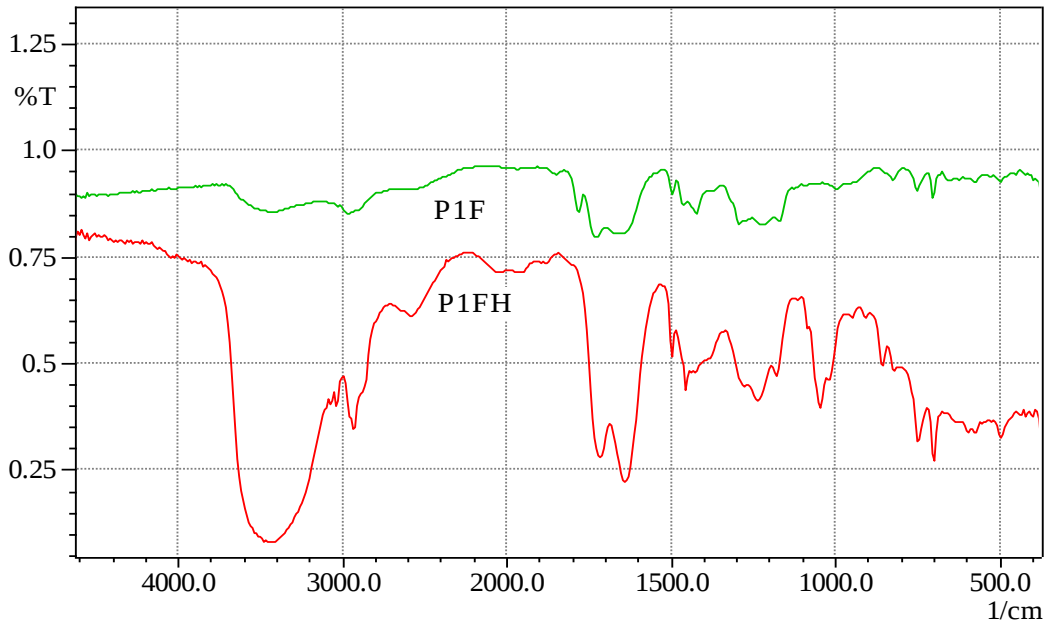
4.3. Modifiye Poli(N-Vinilprolidon-ko-Maleik Anhidrit)'in Salınımı

Modifiye polimerlerin asit katalizörlü olarak hidroliz edilmesinden önce blank deneme olarak kopolimerin hidrolizi gerçekleştirilmiş ve spektral verilerinden yararlanılmıştır.



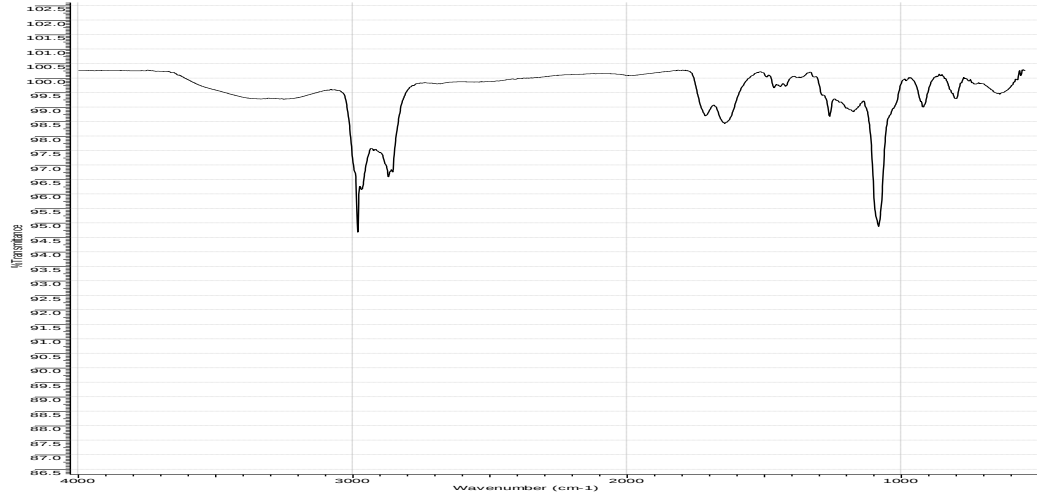
Şekil 4.14. Hidroliz olmuş Poli(N-Vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in FTIR spektrumu

Hidroliz olmuş P1H kopolimerine ait spektrumda anhidrit piklerinin tamamen yok olması, 1722 cm^{-1} 'de görülen asit karboniline ait pikin varlığı ve 1114 cm^{-1} 'de görülen asiklik C-O'ya ait pikin varlığı ile 3400-3450 cm^{-1} 'deki yayvan OH piki polimerin tam olarak hidroliz olduğunu göstermektedir.



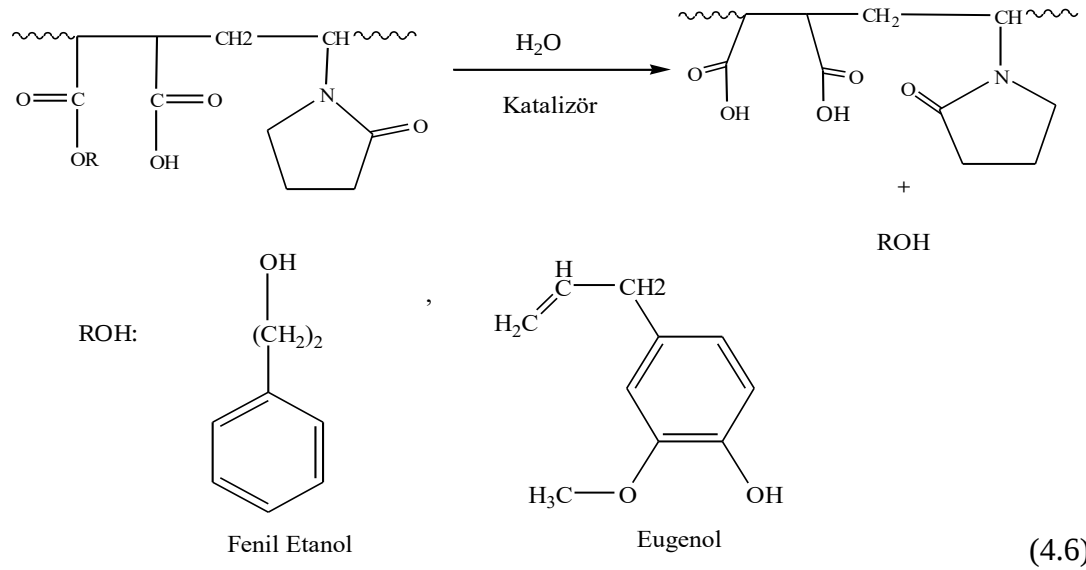
Şekil 4.15. P1F ve P1FH kopolimerlerinin IR spektrumları

P1F modifiye kopolimerinin, suyla reaksiyona sokulmasıyla elde edilen hidroliz P1FH kopolimerinin spektrumunda, asidik karbonile ait 1724'de görülen pik ve 1114 cm^{-1} 'de görülen asiklik C-O'ya ait pik ile 3400-3450 cm^{-1} 'deki yayvan OH pikinin varlığı hidrolizi desteklemektedir.



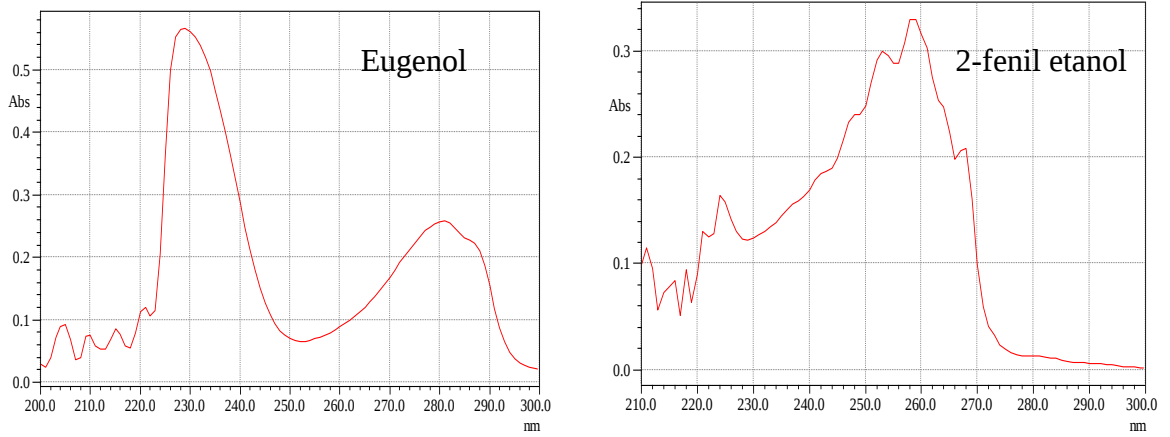
Şekil 4.16. P4EUH, hidroliz kopolimerine ait IR spektrumu

P1EU modifiye kopolimerinin, suyla reaksiyona sokulmasıyla elde edilen hidroliz P1EUH kopolimerinin spektrumunda, asidik karbonile ait 1716 cm^{-1} 'de görülen pik ile 1175 cm^{-1} 'de görülen asiklik C-O'ya ait pikin varlığı ve 3200-3300 cm^{-1} 'deki OH piklerinin varlığı hidrolizi desteklemektedir.



2-Fenil etanol ve eugenol gruplarının, modifiye edilmiş olan Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) kopolimerlerinin hidrolizi sırasında salınan miktarları, alkol

yapılı olan 2-fenil etanol ve Eugenol'un UV aktif olmasından yararlanılarak incelenmiştir. Farklı sıcaklık ve pH koşullarında gerçekleşen hidroliz reaksiyonlarından belli zaman aralıklarında alınan numunelerin içerdikleri eugenol yada 2-fenil etanol grupları CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilebilmektedir. Bu grupların diklorometan çözeltisindeki UV spektrumları Şekil 4.16'da görülmektedir.



Şekil 4.17. Modifiye kopolimerin hidrolizinde salınan eugenol ve 2-fenil etanolün UV spektrumu

2-Fenil etanol ve eugenol gruplarının CH_2Cl_2 'de bilinen konsantrasyonlarıyla lineer UV absorpsiyon grafiği oluşturulmuştur. Hidroliz reaksiyonları süresince değişen konsantrasyonlar, UV absorpsiyon değerlerinin ölçümlerine bağlı olarak grafik yardımıyla belirlenmiştir.

Eugenolun diklorometan çözeltisindeki maksimum absorpsiyonunun görüldüğü dalga boyu, λ_{max} , 228nm, 2-Fenil etanolün λ_{max} değeri ise 258nm olarak kaydedilmiştir. Bütün ölçümler bu dalga boylarında alınmıştır.

Tablo 4.6. 2-Feniletanol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri

Sıcaklık (°C)	Süre (saat)					
	0,5	1,0	1,5	2,5	3,0	24,0
45	26	-	75	92	-	-
40	17	32	48	81	90	-
35	14	26	41	76	85	-
23*	-	-	-	-	-	18

* katalizörsüz

Tablo 4.7. Eugenol modifiye Poli(VP-ko-MAN)'in suda, pH:2'de çeşitli sıcaklık ve sürelerde salınım yüzdeleri

Sıcaklık (°C)	Süre (saat)							
	0,5	0,66	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	24,0
50	18	-	-	87	-	-	-	-
40	12	17	26	43	64	79	85	-
35	9	13	22	36	60	73	81	-
23*	-	-	-	-	-	-	-	15

* katalizörsüz

2-Fenil etanol ve eugenolün zamanla salınan miktarları sıcaklığın artmasıyla artmaktadır. Katalizör kullanmadan gerçekleşen hidrolizde salınım miktarı çok düşük olmaktadır. 2-fenil etanolün modifiye kopolimerini oluşturma verimi, eugenol'e göre daha düşük olup, zamanla salınım yüzdesi eugenole göre daha yüksektir.

4.4. SONUÇLAR

Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in kontrollü salınımda kullanılmasına ait bu çalışma ve sonuçlarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:

- Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in sentezi, toluen çözücülü ortamda, yük transfer kompleksi (CTC) mekanizmasıyla, başlatıcı olarak AIBN kullanılarak radikalik yolla gerçekleştirilmiştir.
- VP:MAN oranları 1,06 olan poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit) alternatif kopolimeri elde edilmiştir.
- Poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'in 2-fenil etanol ve eugenol ile asit katalizörlü esterleşme reaksiyonu, saf kopolimerden ve in situ olarak gerçekleştirilmiştir.
- In situ olarak gerçekleştirilen modifikasyon reaksiyonlarında, çözücünün toluen olması ve yüksek molekül ağırlıklı kopolimer oluştuğu toluende çözünürlüğün azalması nedeniyle verim azalmıştır.
- Saf olarak elde edilen polimerle, DMF çözücülü ortamda gerçekleştirilen modifikasyon reaksiyonlarında daha yüksek verimli modifiye kopolimerler elde edilmiştir.
- Kopolimerin esterleşmesinde sıcaklığın önemli olduğu ve yüksek sıcaklığın reaksiyonu daha iyi katalizlediği gözlenmiştir.
- Aynı koşullarda daha büyük yapılı eugenolün, 2-fenil etanole göre daha yüksek verimle esterleştiği görülmüştür.
- 2-Fenil etanol ve eugenol modifiye poli(N-vinilprolidon-ko-maleik anhidrit)'den asit katalizörlü olarak 2-fenil etanol ve eugenol'ün salınımı değişik sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir.
- Hidroliz ortamında açığa çıkan alkol yapılı 2-fenil etanol ve eugenol'ün zamana bağlı salınımları, UV aktif olmaları nedeniyle diklorometan çözeltisi içinde absorpsiyon değerlerinin kaydedilmesi ile incelenebilmiştir.
- 2-Fenil etanolün, modifiye kopolimerini oluşturma verimi, eugenol'e göre daha düşük değerdedir, zamanla salınım yüzdesi ise eugenole göre daha yüksek değerdedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Azori, M., Fehervari, F., and Csakvari, E.,** Copolymerization of N-vinylpyrrolidone with maleic anhydride, Hugarian Patent No: 1129/83,
- [2] **Georgiev, G. Konstantinov, V.,** 1992, Role of Charge-Transfer complex during the copolymerization of N-vinylpyrrolidone and maleic anhydride. *Macromolecules*, 25, 6302-6308
- [3] **Fehervari, flora, and Azori, Maria,** 1987, Analysis of the role of complex in the alternating copolymerization of N- vinyl pyrrolidone and maleic anhydride, *Polymer bulletin* 18, 225-232.
- [4] **Schultz, W. Andrew, and Strauss, p., Ulrich,** 1971, Interaction of Neighboring groups in maleic acid Copolymers, *j. of phys. Chem.* 76(12), 1767-1771
- [5] **Rahimian, Roshan,** 1992, Anhidrit grubu içeren polimerlerin modifikasyonu, Master tezi
- [6] **Yamamoto, Y. and Tsutsumi, Y.,** 2004, Poly(vinylpyrrolidone-co-dimethyl maleic acid) as a novel renal targeting carrier, *Journal of Controlled Release* 95, 229-237.
- [7] **Veron, L. and Revol, B.,** 2001, Synthesis and characterization of Poly(N-vinyl pyrrolidone-alt-maleic anhydride): Conjugation with Bovine Serum Albumin, *Journal of Applied Polymer Science*, **81**, 3327-3337.
- [8] **Csakvari, Eva, Azori, Maria, and Tüdos, Ferenc,** 1981, Physico-chemical studies of polymeric carriers 1. Hydrolysis and fractionation of copolymer of poly(N- vinyl pyrrolidone co- maleic acid), *Polymer Bulletin*, 5, 413-416.
- [9] **Baysal, B.,** 1994, *Polimer Kimyası*, 2. baskı.
- [10] **Odion,** 1991, *Principles of Polymerization*, Third Edition.
- [11] **Solomon and Moad,** 1995, *The Chemistry of Free Radical Polymerization*

- [12] **Pasquale, J.A.**, 2002, Ph. D. Thesis, Synthesis and Characterization of Multi-Component Polymeric Materials Prepared via Free Radical Polymerization
- [13] **Mak, F., H., Biakales, M.**, 1991, Encyclopaedia of polymer science and engineering, vol: 11, 739-755
- [14] **Hall, H.K. and Padias, A.B.**, 2001, "Charge Transfer" Polymerization - and the Absence Thereof!", J. Pol. Sci., Part A 39, 2069-2077.
- [15] **Zhou, P. and Deng, Y.**, 1998, Preparation of Polymers and its Applications: Maleic Anhydride, Chemical Journal of Chinese Universities
- [16] **Fessenden, J. and Fessenden, S.**, 2001, Organik Kimya, 1.baskı.
- [17] **Velty, R. and Cristea, M.**, 2002, Galactosylated N-Vinylpyrrolidone-Maleic Acid Copolymers: Synthesis, Characterization, and Interaction with Lectins, Biomacromolecules, **3**, 998-1005.
- [18] **Jiang, H. and Zhu, K.**, 2001, Synthesis and characterization of new biodegradable fluorescing poly(amide-anhydrides), Society of Chemical Industry, **50**, 722-727
- [19] **Bumbu, G. and Chitanu, C.**, 1999, Maleic copolymers with pendant disinfectant and/or odorant moleculesII. Thermal and thermo-oxidative behaviour, Polymer Degradation and Stability, **65**, 75-85.
- [20] **Rios, H., and Garagallo, L.**, 1985, Properties of polyelectrolytes: Maleic acid-vinylpyrrolidone copolymers-2, Eur. Polym. J. 21(12),1045-1049.
- [21] **Okuda, Toshihiko**, 1977, Conformational transition of the copolymer of maleic acid and styrene in aqueous solution, J. of Poly.Sci. 15, 749-755.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında İstanbul'da doğdu. 1997 yılında Kurtuluş Lisesinden mezun oldu. 1998 yılında Marmara Üniveritesi Kimya Bölümüne girdi ve 2002 yılında mezun oldu. 2003-2004 güz döneminde İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümünde yüksek lisans çalışmalarına başlamıştır.