

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ASETİLENMİŞ PLA/KİL NANOKOMPOZİTLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Esra ŞAHİN ASLAN

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

**ANKARA
2020**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

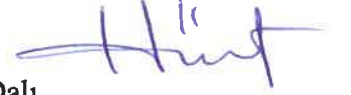
Esra ŞAHİN ASLAN tarafından hazırlanan “Asetillenmiş PLA/Kil Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu” adlı tez çalışması 15.01.2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR
Ankara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı



Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Hülya Yavuz ERSAN
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Nuray YILDIZ
Ankara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR
Ankara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

15.01.2020



Esra ŞAHİN ASLAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ASETİLENMİŞ PLA/KİL NANOKOMPOZİTLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Esra ŞAHİN ASLAN

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR

Bu çalışmada polikondenzasyon polimerizasyonu ile PLA sentezi ve asetil PLA'nın sentezi gerçekleştirilerek sentezlenen Asetil PLA ve PLA ile farklı oranlardaki montmorillonit (MMT) ile nanokompozitleri oluşturulmuş ve nanokompozitlerin hidrolitik bozunma ile ilaç salımda kullanımı incelenmiştir.

Asetilleme işlemi ¹H-NMR ve FTIR analizleriyle belirlenmiştir. TGA, FTIR ile polimerlerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. CTAB ile modifiye edilmiş organo MMT %2, 5 ve 8 oranlarında kullanılarak nanokompozitler oluşturulmuştur. Nanokompozit oluşumu XRD ile analizlenmiştir. PLA, Asetil PLA (Ac-PLA) ve bunların organo MMT ile nanokompozitleri film haline getirilerek hidrolitik bozunması 60 gün süreyle incelenmiştir ve hidrolitik bozunmaları kütle kaybı ve SEM görüntüleri ile belirlenmiştir. MMT/PLA nanokompozitinin ilaç salımında kullanımını araştırmak amacıyla suda çözünürlüğü az olan ketoprofen nanokompozitlere yüklenmiş ve pH 1.2, 4.2 ve 7.4 olan yapay vücut sıvılarında ilaç salımı incelenmiştir. PLA nanokompozitlerine ve Ac-PLA nanokompozitlerine in vitro ortam pH'ı ve salım zamanının etkisi incelenmiştir. İlaç salım miktarları UV spektrofotometre ile analizlenmiştir.

Çalışmalar sonucunda; PLA'ya asetilasyon işleminin uygulanması daha kontrollü bir hidrolitik bozunma sağlamıştır ve polimerin ısı kararlılığını arttırmıştır. Kompozit oluşumu ile hidrolitik bozunma yüzdesi arttırılmıştır. Hidrolitik bozunma ile polimerlerde yüzey erozyonu gerçekleşirken, kompozitlerde yığın erozyonu gerçekleştiği görülmüştür.

İlaç salım çalışmalarında PLA, Ac-PLA ve nanokompozitlerinde pH 7.4'de en yüksek salım gerçekleşmiştir. Asetilleme işlemi ve kil varlığının daha kontrollü salıma neden olduğu belirlenmiştir.

Ocak 2020 69 sayfa

Anahtar Kelimeler: Polimer, poli(laktik asit), MMT, nanokompozit, ilaç salım, ketoprofen, hidrolitik bozunma, asetil-poli(laktik asit)

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF ACETYLATED PLA/CLAY NANOCOMPOSITES

Esra ŞAHİN ASLAN

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR

In this study, the synthesis of PLA and acetyl PLA were carried out by polycondensation polymerization. Synthesized Acetyl PLA and PLA with different ratios of montmorillonite (MMT) were formed with nanocomposites and hydrolytic degradation and the use of nanocomposites in drug release were investigated.

Acetylation of PLA was determined with ¹HNMR and FTIR. Polymer characterization was realized with TGA and FTIR analysis. PLA and Ac-PLA nanocomposites were prepared using different ratios (2, 5, 8%, w) of modified montmorillonite (CTAB-MMT). Nanocomposite formation was determined with XRD. Polymer and nanocomposite films of PLA, Ac-PLA and their nanocomposites were prepared to investigate hydrolytic degradation during 60 days. Hydrolytic degradation characteristics of films were investigated with weight loss and SEM images. Drug release of water-insoluble ketoprofen loaded polymer and nanocomposite tablets were investigated in simulated body fluid (PBS) with 1.2, 4.2 and 7.4 pH values. The effect of pH of in vitro medium and release time on PLA nanocomposites and Ac-PLA nanocomposites were investigated. Drug release amounts were analyzed with UV spectrophotometer.

Conducted studies showed that controlled hydrolytic degradation was realized and thermal stability of polymer was improved with acetylation. Hydrolytic degradation was increased and hydrolytic degradation mechanism changed to bulk erosion from surface erosion with MMT additive.

Drug release studies indicated that higher drug release was achieved in pH 7.4 medium and controlled drug release from 1mm thick tablets were realized with MMT additive and acetylation.

January 2020 69 pages

Key Words: Polymers, poly (lactic acid), MMT, nanocomposite, drug release, ketoprofen, hydrolytic degradation, acetyl-Poly (lactic acid)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışması süresince büyük bir özveriyle beni destekleyen, yol gösteren, çok değerli bilgi ve tecrübelerini aktaran, düştüğümde beni sabırla ayağa kaldıran ve ilerlememi sağlayan tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Emine BAYRAKTAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı bitirmem konusunda beni her zaman yüreklendiren ve bu süreçte beni maddi, manevi destekleyen sevgili aileme teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca daha iyi başarılar elde etmem için ellerinden geleni yapan babam Hamit ŞAHİN, annem Muazzez ŞAHİN ve ablam Kübra ŞAHİN TOSUN'a , yoğun çalışmalarımda bana sabır gösteren ve her daim destekleyen sevgili eşim Halil ASLAN'a teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, 'Asetillenmiş Poli(Laktik Asit)/Kil Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu' başlıklı TÜBİTAK 1002 projesi (115M018) tarafından desteklenmiştir.

Esra ŞAHİN ASLAN

Ankara, Aralık, 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	3
2.1 Polimerler ve Sentezi.....	3
2.2 Poli(Laktik Asit) ve Özellikleri	9
2.3 PLA Sentezi	13
2.3.1 Polikondenzasyon.....	14
2.3.2 Direkt polikondenzasyon	14
2.3.3 Çözelti polikondensasyonu	15
2.3.4 Halka açılma polimerizasyonu.....	15
2.3.5 Azeotropik dehidratasyon polimerizasyonu	16
2.4 Killer ve Özellikleri	17
2.5 Nanokompozitler	18
2.5.1 Metal matriksli nanokompozitler	19
2.5.2 Seramik matriksli nanokompozitler.....	20
2.5.3 Karbon-Karbon matriksli nanokompozitler	20
2.5.4 Polimer matriksli nanokompozitler	20
2.6 Polimer Nanokompozitleri	21
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI	26
5. DENEYSEL YÖNTEM	32
4.1 Laktik Asit'in Polimerizasyonu	32
4.1.1 Oligomerizasyon.....	32
4.1.2 Polikondenzasyon ile PLA sentezi	32

4.2 PLA'nın Asetillenmesi	33
4.3 Kilin Saflaştırılması ve Modifikasyonu	33
4.3.1 Katyon değişim kapasitesi (KDK)	34
4.3.2 Organokil sentezi.....	34
4.4 Nanokompozit Sentezi	35
4.5 Hidrolitik Bozunma	35
4.6 İlaç Salım Çalışması.....	36
4.7 Analizler	36
5. DENEY BULGULARI VE TARTIŞMA	37
5.1 Asetil PLA Sentezi.....	37
5.2 Montmorillonit Organomodifikasyonu ve Nanokompozit Hazırlanması.....	40
5.3 Hidrolitik Bozunma	42
5.4 Isıl Kararlılık	52
5.5 İlaç Salım	56
6. SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrad
Nm	Nanometre
µm	Mikrometre
Tg	Camsı geçiş sıcaklığı
Tm	Erime sıcaklığı
MMT	Montmorillonit
PLA	Poli (laktik asit)
PLLA	Poli (L-laktik asit)
PDLA	Poli (D-laktik asit)
PDDL	Poli (DL-laktik asit)
LA	Laktik asit
LLA	L-Laktik asit
DLA	D-Laktik asit
Ac-PLA	Asetillenmiş poli (laktik asit)
KDK	Katyon değişim kapasitesi
FDA	Food and Drug Administration
XRD	X ışını kırınımı analizi
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UV	Ultraviyole ışın
TGA	Termogravimetrik analiz
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
FTIR	Fourier Transform infrared spektroskopisi
ROP	Ring opening polymerisation (halka açılma polimerizasyonu)

CTAB	Benziltrimetil amonyum bromür
KBr	Potasyum Bromür
PVC	Polivinil klorür
PET	Polietilen teraftalat
PP	Polipropilen
PS	Polistiren
LDH	Layered double hidroxile
PBS	Fosfat tampon çözeltisi
KS	Kitosan
Sn(Oct)	Tin 2-etilhekzanoat
PGA	Poliglikolik asit
NH ₃	Amonyak
H ₂ O	Su
HCl	Hidroklorik asit
M _w	Moleküler ağırlık
PCPP-SA	poli[bis(p-karboksi-fenoksi propan anhidrit) sebasik asit

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Polimerlerin elde edilmesine göre sınıflandırılması	5
Şekil 2.2 Polimer zincir biçim ve ilişkilerinin şematik gösterimi	5
Şekil 2.3 Amorf ve kristalin bölgenin gösterimi	8
Şekil 2.4 L – ve D - Laktik asit'in kimyasal yapısı	10
Şekil 2.5 PLA Sentez Yöntemleri	13
Şekil 2.6 Doğal killerin sınıflandırılması	18
Şekil 2.7 Organo modifiye yapılmış katmanlı silikatların şematik gösterimi	22
Şekil 2.8 Katmanlı silikat yapısı	22
Şekil 2.9 Tabakalı silikat- polimer nanokompozitlerin farklı yapıları	23
Şekil 2.10 Eşanlı polimerizasyon yöntemi	24
Şekil 2.11 Çözücü ile karıştırma	24
Şekil 3.1 Gelişigüzel zincir kırılması (random chain scissions)	27
Şekil 3.2 Zincir sonu kırılması (chain end scission)	27
Şekil 4.1 Polikondenzasyon ile sentezlenen PLA	33
Şekil 5.1 PLA'nın ¹ H-NMR analizi	37
Şekil 5.2 Ac-PLA'nın ¹ H-NMR analizi	38
Şekil 5.3 Standart PLA, sentezlenen PLA ve Ac-PLA FTIR spektrumu	39
Şekil 5.4 Saf kilin XRD spektrumu	40
Şekil 5.5 Organo modifiye MMT XRD spektrumu	41
Şekil 5.6 PC ile sentezlenen PLA organo MMT nanokompozitlerinin XRD spektrumları	42
Şekil 5.7 PC ile sentezlenen PLA ve PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları	43
Şekil 5.8 Ac-PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları	44
Şekil 5.9 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 20 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları	45
Şekil 5.10 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 40 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları	45
Şekil 5.11 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 60 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları	46
Şekil 5.12 PLA'nın backbiting ile hidrolitik bozunması (Nostrum vd., 2004)	46
Şekil 5.13 PLA filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri	47

Şekil 5.14 PLA %2 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri	47
Şekil 5.15 PLA %5 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri	47
Şekil 5.16 PLA %8 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri	48
Şekil 5.17 PLA ve PLA organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri.....	48
Şekil 5.18 Ac-PLA filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri	49
Şekil 5.19 Ac-PLA %2 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri.....	49
Şekil 5.20 Ac-PLA %5 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri.....	49
Şekil 5.21 Ac-PLA %8 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri.....	50
Şekil 5.22 Ac-PLA ve Ac-PLA organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri.....	50
Şekil 5.23 PLA, Ac-PLA ve organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri yukarıdan aşağıya %0, %2, %5, %8 organo MMT oranı	51
Şekil 5.24 PLA ve nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları ..	52
Şekil 5.25 Ac-PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları	53
Şekil 5.26 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları	53
Şekil 5.27 PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları	54
Şekil 5.28 Ac-PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları.....	54
Şekil 5.29 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi ve Sonrası TGA Sonuçlar	55
Şekil 5.30 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları.....	55
Şekil 5.31 Ketoprofen yüklenmiş PLA'nın farklı pH değerlerinde ilaç salımı.....	57
Şekil 5.32 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%2 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı.....	58
Şekil 5.33 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%5 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı.....	58

Şekil 5.34 Ketoprofen yüklenmiş PLA, PLA/%2 CTAB-MMT ve PLA / %5 CTAB-MMT nanokompozitlerinin pH 7,4 değerinde ilaç salımı.....	59
Şekil 5.35 Ketoprofen yüklenmiş Ac-PLA / %2 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı.....	60
Şekil 5.36 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%2 CTAB-MMT ve Ac-PLA / %2 CTAB-MMT nanokompozitlerinin pH 7,4 değerinde ilaç salımı.....	60



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 PLA ve çeşitli biyopolimerlerin fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması	12
Çizelge 5.1 PLA ve PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları.....	43



1. GİRİŞ

Polimerlerin çevreye etkileri, tüketicileri tercihlerini değiştirerek fosil kaynaklardan olan plastiklerin kullanımını azaltmaya yönlendirmiştir. Dolayısı ile, yenilenebilir kaynaklardan elde edilen plastiklerin üretimi artmıştır (İñiguez-Francoa vd. 2017).

Polimerik nanokompozitler; saf polimerlerine ya da geleneksel yolla elde edilen kompozitlerine kıyasla üstün özellikler sergileyerek alternatif hale gelmişlerdir. Polimerlerin nano boyutta takviye malzemeleri ile bir araya gelmesi sonucu meydana gelen polimerik nanokompozitler; paketlenme, elektronik, otomotiv, plastik uygulamaları, ziraat ürünleri ve ilaç salımı da içeren medikal sektörlerde geniş kullanım alanları nedeni ile son yıllarda üzerinde çok sayıda araştırmalar bulunmaktadır.

Çevre dostu prosesler ve ürünlerin kullanım alanlarında poli(laktik asit) (PLA); yenilenebilirlik, biyobozunurluk ve biyouyumluluk gibi özellikleri ile birçok petrol temelli polimerden üstün polimerik özellik sergilemektedir. PLA endüstriyel ambalajlama, medikal cihazlarda kullanılan malzemeleri üretmek için kullanılarak biyouyumlu, biyolojik olarak bozunabilen termoplastik, yüksek dayanımlı bir polimerdir. PLA; film, kalıplı parçalar veya fiberler gibi standart plastik ekipmanlarında kolaylıkla işlenebilmektedir. Biyolojik olarak bozunabilen PLA, monomerleri toksik olmayan, yenilenebilir bir hammaddeden üretilmesinden ve aynı zamanda doğal olarak üretilen organik asitten üretilmesinden dolayı gelecek için de ümit vaad eden biyobozunur polimerlerden biridir (Farah vd. 2016).

Laktik asit, şeker kamışı veya mısır nişastası gibi yenilenebilir kaynaklardan elde edilen şekerlerin fermentasyonu ile üretilir. Bu nedenle, PLA insan vücudunda kullanım için iyi özelliklere sahip (toksik olmayan) çevre dostu bir üründür. U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından güvenli (GRAS) olarak bilinir ve tüm gıda ambalajlama uygulamaları için uygundur. Tıbbi uygulamalara yönelik laktik asit bazlı polimerler üzerine yapılan araştırmalar, FDA onayından bu yana hızlanmıştır. Son yirmi yıl boyunca, diğer kullanımlar için büyük ölçekli endüstriyel laktik asit bazlı polimerlerin kullanımı artmıştır (Farah vd. 2016).

PLA'nın biyobozunurluk özelliğinden dolayı uygulamaların çoğu biyomedikal sektörde ve paketlenme gibi kısa zamanlı kullanımlar üzerinedir. Ancak PLA, düşük termal dayanıklılık, ısı bozunma sıcaklığı ve düşük kristallenme hızı gibi dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle nano boyutta dolgu maddesi ekleyerek polilaktik asitin özellikleri geliştirilebilir ve iyileştirilebilir. PLA ile nanokompozit oluşturmak için birçok nano boyutta dolgu maddesi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

PLA'nın özellikle endüstride kullanılıp atılabilen malzemelerin kullanımında ve doku mühendisliğinde implant materyal olarak kullanımında bozunma hızı önemli olmaktadır. PLA'nın hidrolitik olarak da bozunmasını ve dolayısıyla bozunma hızını değiştirmek amacıyla polimere modifikasyonlar yapılmaktadır. Bunlardan bir tanesi de asetal fonksiyonel grubun takılmasıdır. Bu çalışmada literatürde ilk olarak laktik asit asetillenecektir. Asetilenmiş PLA ve organo montmorillonit kompoziti oluşturularak hidrolitik ve biyobozunur nanokompozitler sentezlenecektir. Asetal fonksiyonel grubun hidrolitik bozunma üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca poli(laktik asit)'in kil ile nanokompozitleri killerin hidrofilliğine bağlı olarak polimer matrisine su difüzyonunu artırarak hidrolitik bozunmayı aktifleştirdiği belirtilmektedir.

Tez kapsamında, polikondensasyon ile PLA elde edilmiştir. PLA'nın asetilleme işlemi yapıldıktan sonra organo modifiye edilmiş kil (MMT) kullanılarak nanokompozitler oluşturulmuştur. Çözelti ile karıştırma yöntemi ile asetillenmiş ve asetillenmemiş PLA/kil nanokompozitleri elde edilmiştir. Bu amaçla öncelikle setiltrimetil amonyum bromür (CTAB) ile organo kil elde edilmiş ve farklı oranlarda kil/PLA temelli nanokompozit üretimi yapılmıştır. Farklı oranlardaki kil/PLA nanokompozitler film haline getirilerek hidrolitik bozunması incelenmiştir. Kil/PLA nanokompozitinin ilaç salımında kullanımını araştırmak amacıyla suda çözünürlüğü az olan ketoprofen nanokompozitlere yüklenmiştir. İlaç salım çalışmalarında; farklı kil oranlarındaki Ac-PLA nanokompozitlerine ve PLA nanokompozitlerine ilaç yüklenerek salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Polimerler ve Sentezi

Polimerler yaşamın temelini oluşturlar. Hayvanlar, bitkiler - tüm canlı organizmaların yapılarında bulunmaktadır. İnsan yapımı malzemeler olan plastiklerin gelişmesi ile polimer dünyası anlaşılmaya başlanmıştır. Polimerik malzemelerin kullanımı hayatımızın her alanında bulunmaktadır.

Plastik endüstrisinin, 1868 yılında selüloz nitrat sentezi ile başlamış olduğu kabul edilmektedir. John Wesley Hyatt (ABD'de) pamuktan (doğal polimer) elde edilen piroksin ve kafurlu nitrik asit'i karıştırmıştır. Sonuçta, selüloit denilen selüloz nitrattı elde etmiştir. Bununla birlikte, elektrik endüstrisi için daha iyi bir yalıtım malzemesi arayan Alexander Parkes'ın aslında kafurun 1862'de selüloz nitrat için etkili bir plastikleştirici olduğunu keşfettiği görülmüştür. Hyatt, selüloit'i keşfeden olarak patenti alan ilk kişi olmuştur (Ebewele 2000).

Son yıllarda, polimer yapı-özellik ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasının, yeni polimerizasyon tekniklerinin tanıtılmasının, yeni ve düşük maliyetli monomerlerin mevcudiyetinin bir sonucu olarak, gerçekten özel yapım bir polimer kavramı ortaya çıkmıştır. Bugün, bir nihai üründe arzu edilen hemen hemen her kalitede farklı malzemelerden polimerler oluşturmak mümkündür. Polimer malzemeler katı plastikler, fiberler, elastomerler veya köpükler şeklinde üretilebilir. Sert veya yumuşak olarak, filmler, kaplamalar veya yapıştırıcılar olabilirler. Gözenekli veya gözeneksiz hale getirilebilirler veya ısı ile eritebilirler veya ısı ile şekillendirilebilirler. Olasılıklar neredeyse sonsuzdur ve uygulamaları etkileyicidir (Ebewele 2000).

Polimerler, her biri bir monomer adı verilen spesifik bir bileşikten türetilmiş sayılan, tekrar eden yapısal birimlerden oluşan maddelerdir. Monomerik birimlerin sayısı genellikle büyük ve değişkendir; her bir polimer örneği, karakteristik olarak farklı

molekül ağırlıklarına sahip bir molekül karışımıdır (Anonymous, <https://authors.library.caltech.edu/25034/30/BPOCchapter29.pdf>, 2019).

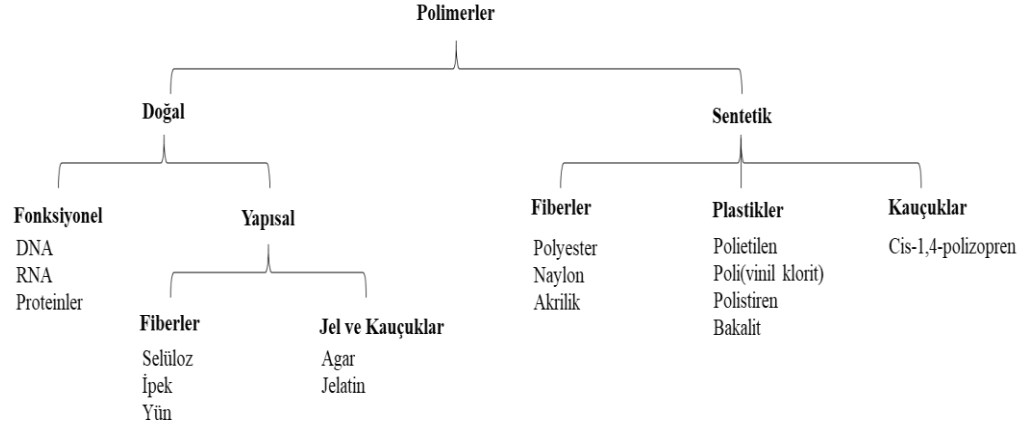
Polimerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin, sentezlendikleri monomerlerin yapısına bağlı olarak nasıl ve neden değiştiğinin anlaşılması ile polimerlerin uygulama alanlarının kapsamı artmıştır. Bu, çok önemli ölçüde bir polimerin özelliklerinin belirli uygulamalara göre uyarlanabileceği anlamına gelmektedir (Anonymous, <https://authors.library.caltech.edu/25034/30/BPOCchapter29.pdf>, 2019).

Polimerler bir çok şekilde sınıflandırılmaktadır;

- Elde edişine göre polimerler
- Yapılarına göre polimerler
- Mekanik özelliklerine göre polimerler
- Monomerine göre polimerler
- Morfolojisine göre polimerler

Elde edişine göre polimerler;

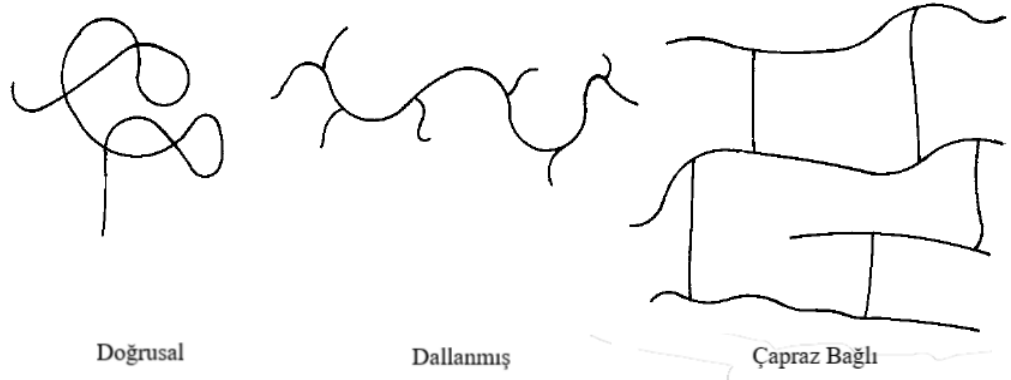
Elde edişine göre polimerler temelde doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılmaktadır. Doğal polimerler bitkilerden ve hayvanlardan elde edilebilen, doğada bulunan polimerlerdir. Proteinler, selüloz, reçine, nişasta ve kauçuk gibi örneklendirilebilirler. Sentetik polimerler ise laboratuvar ortamında basit bir kimyasal yapıdan polimerizasyon ile elde edilebilmektedir. Naylon, polistiren, sentetik kauçuk, PVC, teflon sentetik polimerler için örnek olarak verilebilir. Elde edişine göre polimer sınıflandırmasından birkaç örnek şekil 2.1’de görülebilir.



Şekil 2.1 Polimerlerin elde edilişine göre sınıflandırılması (Kotal ve Bhowmick 2015)

Yapılarına göre polimerler;

Yapılarına göre polimerler doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı olmak üzere üç ana başlıkta toplanmaktadır. Polimer zincirlerinin yapısı polimerin özelliğini belirlemektedir. Çapraz bağ oranının fazla olması ağ-yapılı polimere yol açmaktadır.



Şekil 2.2 Polimer zincir biçim ve ilişkilerinin şematik gösterimi (Ebeweale 2000)

Monomerlerin reaksiyonundan elde edilen yapısal birimler herhangi bir şekilde bağlanabilirler. Çok fonksiyonlu yapı birimleri diğer yapı birimleri ile sadece iki bağlantıya girebilir. Bu, iki işlevli birimler arasındaki bağlantı dizisinin mutlaka doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Böylelikle meydana gelen polimerin doğrusal olduğu bilinmektedir. Doğrusal yapıda polimerler yüksek yoğunluğa ve çekme

kuvvetine sahip sıkı istiflenmiş polimerlerdir. Polietilen, PVC, Naylon, polyesterler doğrusal yapıda polimerlere örnek verilebilir. Bununla birlikte, çok işlevli moleküller arasındaki reaksiyon, doğrusal olmayan yapılar oluşturacak şekilde bağlanabilecek yapısal birimler oluşturabilirler. Elde edilen polimer moleküllerin dallanmış yapıda olduğu görülmektedir. Dallanmış yapıdaki polimerler düşük erime sıcaklığı, çekme mukavemeti ve yoğunluğa sahip polimerlerdir. Polipropilen, amilopektik, glikojen dallanmış yapıda polimerlere örnek verilebilir. Diğer durumlarda ise, iki doğrusal zincirin birbirine kovalent bağ ile bağlanması ile meydana gelen üç boyutlu çapraz bağ yapısına sahip polimerlerdir. Çapraz bağ yapısına sahip polimerler sert ve bağ yapısına göre kırılırlar. Çapraz bağlı polimerler çözücülerde çözülemezler, ancak çözücü absorplayebilirler. Bakalit, melamin, formaldehit reçineler, vulkanize kauçuk çapraz bağ yapılı polimerlere örnek verilebilir (Ebewe 2000).

Mekanik özelliklerine göre polimerler;

Çekme mukavemeti, elastikiyet gibi polimerlerin mekanik özellikleri molekülleri arasındaki Van-Der Waals ve hidrojen bağlarının kuvvetlerine göre değişmektedir. Bu kuvvetlere polimerler göre elastomerler, fiberler, termoplastikler ve termosetler olmak üzere dört ana başlığa ayrılmaktadır.

Elastomerler; kauçuk gibi elastik özelliklere sahip katı polimerlerdir. Bu polimerlerin zincirleri moleküller arası zayıf bağları bulunmaktadır. Bu zayıf bağ yapısı polimerlerin esnemesini sağlamaktadır. Zincirler arasındaki sayıca azınlıkta olan çapraz bağlar polimere kuvvet uygulandıktan sonra orijinal yapısına (ilk haline) geri dönmesini sağlamaktadır. Neopren, buna-N vb. polimerler elastomerlere örnek verilebilir.

Fiberler; yüksek çekme mukavemetine ve yüksek modüle sahip iplik oluşturan katılardır. Hidrojen bağı gibi kuvvetli moleküller arasındaki bağa bağlı olarak bu karakteristik özellik ortaya çıkmaktadır. Bu güçlü kuvvetler ayrıca zincirlerin kapanmasına yol açarak polimere kristallik özellik kazandırmaktadırlar. Poliamitler (nylon 6,6), polyesterler (terilen) fiberlere örnek verilebilir.

Termoplastik polimerler; moleküller arası kuvvetleri elastomer ve fiberlerin arasında bir değerdedir. Termoplastik polimerler ısıtılarak yumuşak hale gelebilen, oda sıcaklığına soğutularak da sertleşebilen yapıya sahiptirler. Zincir yapıları doğrusal veya dallanmış olabilir ve bir çok kez geri dönüştürülebilirler. Polistiren, PVC termoplastik polimerlere örnek verilebilir.

Termoset polimerler; sert ve eritilemezlerdir. Basınç altında ısıtıldığında yumuşak hale gelmezler ve yeniden kalıplama işlemi yapılamaz. Termoset polimerlerin zincirleri çapraz bağlı veya çoğunlukla dağılmış yapıya sahiptir. Bu polimerler tekrar işlenemez ya da geri dönüştürülemezler. Bakalit, üre-formaldehit reçineleri termoset polimerlere örnek verilebilir.

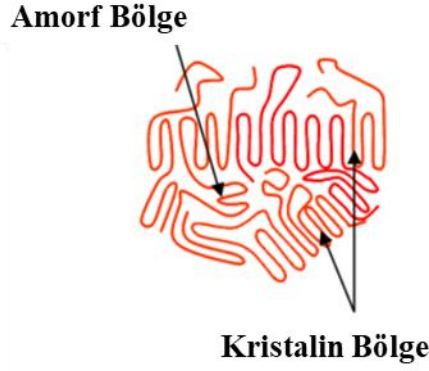
Monomerine göre polimerler;

Homopolimerler; tek tip yinelenen grubu olan polimerlerdir. Polistiren bu gruba örnek verilebilir.

Kopolimerler; iki farklı monomerdan oluşan polimerlerdir. Bütadien bu gruba örnek verilebilir.

Morfolojisine göre polimerler;

Polimerler kristalin veya amorf yapıda olabilirler. Kusursuz kristalin yapıda polimer elde edilememektedir. Ancak bunun yerine hem amorf hem de kristal bölgelerin bulunduğu yarı-kristal yapıda polimerler bulunmaktadır. Amorf yapıda bir polimerde zincirlerin birbiri ile ilişkisi rasgele ve belirli bir düzeni bulunmamaktadır. Kristalin / yarı – kristalin yapıda polimer zincirleri ise amorfa göre daha düzenli istiflenmiş ve düzensiz bölgelere sahiptir. Kristallik (kristalite oranı) polimerin dallanma, molekül düzeni ve moleküller arasındaki etkileşim gibi özelliklere göre değişebilir (Khalil, <https://www.uotechnology.edu.iq/dep-materials/lecture/thirdclass/medicalandbio-polymer1.pdf>, 2019).



Şekil 2.3 Amorf ve kristalin bölgenin gösterimi (Khalil, <https://www.uotechnology.edu.iq/dep-materials/lecture/thirdclass/medicalandbio-polymer1.pdf>, 2019).

Polimerizasyon; monomer molekülleri polimerizasyon tepkimeleri sonucu polimere dönüşmesidir. Polimerlerin sentezinde kullanılan yöntemler temelde kondenzasyon polimerizasyonu (basamaklı polimerizasyon), halka açılma polimerizasyonu ve zincir polimerizasyonu (katılma polimerizasyonu) olarak üç ana başlıkta toplanmaktadır.

Katılma Polimerizasyonu

Aktif bir merkezin (serbest radikal veya iyon) oluşturduğu ve çok sayıda monomerin daha büyük bir molekül ağırlığına sahip bir makro molekül oluşturmak için kısa sürede polimerize edilebileceği polimerizasyonlardır. Her bir monomer biriminin aktif bölgelerine ek olarak polimer büyümesi genelde tek bir tarafta ve zincirlerin birer birer katılması ile gerçekleşir.

Katılma polimerizasyonu; zincir büyümesini sağlayan aktif merkezlerin yapısına göre radikalik ve iyonik zincir polimerizasyonu olarak kendi içerisinde ikiye ayrılmaktadır.

Halka Açılma Polimerizasyonu

Bir polimer zincirinin uç grubunun, halka açılma ve kırılmış bağın eklenmesiyle ilave halkalı monomerlerin eklenebileceği reaktif bir merkez olarak hareket ettiği, zincir büyüme polimerizasyonunun bir başka şeklidir.

Halka açılma polimerizasyonu radikal, anyonik ya da katyonik polimerizasyon olarak alt başlıklara ayrılabilir.

Anyonik katılma reaksiyonunda başlatıcı olarak nükleofilik reaktifler kullanılmaktadır. Epoksiler, episülfidler gibi üçlü halka yapısında monomerler ile anyonik halka açılma polimerizasyonu gerçekleşir. Alkoksitten üretilen ϵ -caprolakton tipik bir anyonik halka açılma polimerizasyonuna örnektir.

Katyonik katılma reaksiyonunda başlatıcı olarak katyonik bileşenler kullanılmaktadır. Bu reaksiyon iki basamaklı olarak gerçekleşmektedir.

Kondenzasyon Polimerizasyonu

Kondenzasyon polimerizasyonu bir basamaklı büyüme polimerizasyon şeklidir. Küçük moleküller, su veya metanol gibi yan ürün olarak daha küçük molekülleri serbest bırakırken, daha büyük yapısal birimler oluşturmak için birbirleri ile reaksiyona girmektedirler. Kondenzasyon reaksiyonuna bilinen bir örnek karboksilik asitlerin alkoller ile esterleşmesidir.

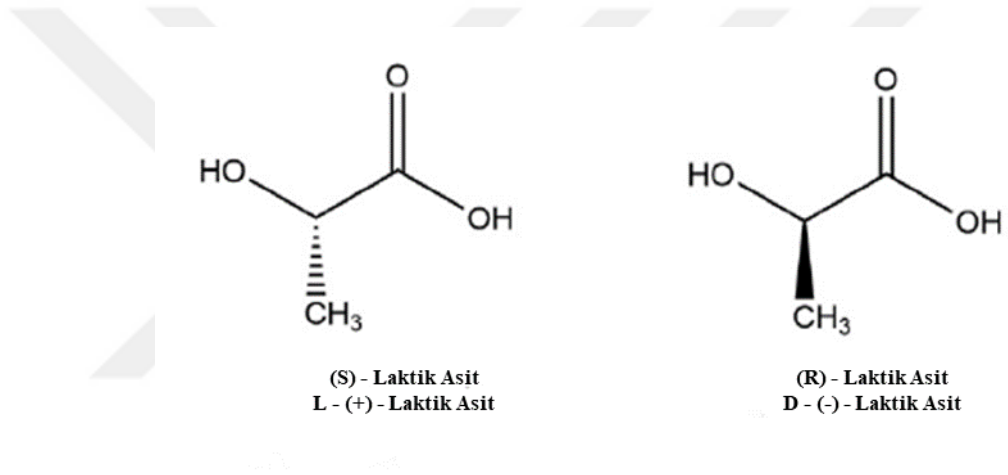
Tepkimeye katılan moleküller içerisinde $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ fonksiyonel grupları yer almaktadır. Kondenzasyon sırasında tepkime sonrasında H_2O , HCl , NH_3 gibi moleküller ortaya çıkmaktadır.

2.2 Poli(Laktik Asit) ve Özellikleri

Poli (laktik asit) (PLA), mısır şekeri, patates ve şeker kamışı gibi yenilenebilir kaynaklardan üretilen laktik asitin kullanılması ile sentezlenen biyobozunur ve biyobazlı bir alifatik polyesterdir. PLA özellikle bazı uygulamalar için fosil bazlı polimerlerin yerine geçmiştir. PLA, biyolojik olarak bozunabilen polimer olarak, kentsel katı atık imha sorununu azaltarak bir çok alternatif giderim çözümü sunmaktadır. Yüksek molekül ağırlığına sahip (Mw) PLA ve düşük molekül ağırlığına

sahip PLA genel olarak halka açılma polimerizasyonu (ROP) ve polikondenzasyon yöntemleri ile üretilir. PLA kullanımı başlangıçta yüksek maliyeti ve düşük bulunabilirliği nedeniyle tıbbi uygulamalarla sınırlıydı, ancak yüksek Mw'e sahip PLA şimdi enjeksiyon kalıplarda, tabaka ve film ekstrüzyonu, üfleme kalıplar ile, köpükleme, elyaf eğirme ve termoformlama yoluyla işlenebilir polimerler olarak kullanılabilir.

Laktik asit (LA), poli(laktik asit)'in temel monomeridir. Aynı zamanda 2-hidroksi propiyonik asit olarak da adlandırılan bu monomerin L-LA ve D-LA olmak üzere iki izomeri bulunmaktadır (Castro-Aguirre vd. 2016).



Şekil 2.4 L – ve D - Laktik asit'in kimyasal yapısı (Castro-Aguirre vd. 2016)

PLA; polipropilen (PP), poli (etilen tereftalat) (PET) ve polistiren (PS) gibi temin edilebilen ticari polimerler ile karşılaştırıldığında optik, mekanik, termal ve bariyer özellikleri ile kıyaslanabilir duruma gelmiştir. Tıbbi alanda PLA, implantlar, cerrahi dikişler ve tıbbi cihazlar gibi uygulamalar da dahil olmak üzere insan vücudu ile biyouyumluluğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. Ek olarak PLA, elyaflar, tekstil ürünleri, plastik üretimi, ambalaj kapları (yani kısa ömürlü ürünler için gıda ambalajı) gibi uygulamalar için de kullanılmıştır. Bununla birlikte, PLA'nın bazı sınırlamaları da vardır (örneğin, zayıf dayanım), bu nedenle araştırmalar; PLA'nın diğer biyolojik olarak parçalanabilen ve biyolojik olarak çözünmeyen reçinelerle karıştırılmasıyla ve / veya PLA'nın lifler veya mikro ve nanoparçacıklar gibi dolgu

maddeleri ile birleştirilmesiyle, istenen özel özelliklere sahip PLA ürünlerinin elde edilmesine odaklanmıştır (Castro-Aguirre vd. 2016).

PLA'nın özellikleri izomerlerine, elde ediliş yöntemine, proses sıcaklığına ve molekül ağırlığına göre değişim göstermektedir. Stereokimya ve termal işlemler direkt olarak PLA kristallliğini ve genel olarak da özelliklerini etkilemektedir.

Polimerlerin en önemli özelliklerinden biri olan kristallik; sertlik, mukavemet, erime noktası gibi bir çok özelliğe etki etmektedir. Sonuç olarak; istenilen uygulamaya göre polimer seçerken kristallik çok önemli bir rol oynamaktadır.

PLA kristalleri α , β , ve γ formları olarak adlandırılan 3 farklı yapısal konumda büyüyebilirler. Farklı termal ve/veya mekanik işlemler ile gelişen farklı sarmal şekilleri ve hücre simetrileri ile karakterize edilmektedirler. α formu erişim veya soğuk kristalleşme üzerine büyür, β formu mekanik gerilmeler üzerine gelişmektedir ve α formundan daha karardır. γ formu hekzametilbenzen malzemelerinde geliştirilmektedir. PLA özellikleri izotaktik ve sindiyotaktik içerikli farklı enantiyomere sahip özel katalizörler kullanılarak kontrol edilebilir. %90'dan daha yüksek PLLA içeriği olan PLA; saf halinin amorf olmasına karşın kristalin yapıda olma eğilimindedir. PLA'nın erime sıcaklığı (T_m) ve camsı geçiş sıcaklığı (T_g) PLLA'nın azalması ile azalmaktadır. PLA'nın yoğunluk, ısı kapasitesi ve mekanik, reolojik özelliklerine camsı geçiş sıcaklığına bağlıdır. Camsı geçiş sıcaklığının altında ve üzerinde polimer zincirlerinin hareketinde önemli değişimler olduğundan dolayı amorf PLA'lar için T_g en önemli özelliklerden biridir. Yarı kristal PLA için, hem T_g hem de T_m polimerin davranışını öngörmek için önemli fiziksel parametrelerdir (Farah vd. 2016).

Genel olarak PLA ürünleri asetonitril, kloroform, metilen klorit, 1,1,2-trikloroethan ve dikloroasetik asit'de çözünebilirler. Etil benzen, toluen, aseton ve tetrahidrofuran' da soğuk halde iken çok az çözünürken, bu çözücülerin kaynama sıcaklıklarında PLA iyi bir şekilde çözünmektedir. Laktik asit kökenli polimerler suda, metanol, etanol ve propilenglikol gibi alkollerde çözünemezler. Kristalin PLLA aseton, etil asetat ya da tetrahidrofuranda çözünemezler (Farah vd. 2016).

PLA bir süre neme maruz bırakıldıktan sonra hidroliz ile bozunabilmektedir. PLA'nın bozunması iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak enzimatik olmayan ester gruplarının rastgele ayrılması, molekül ağırlığında azalmaya sebep olur. İkinci aşamada molekül ağırlığının laktik asit ve düşük molekül ağırlığındaki oligomerlerin doğal ortamda mikroorganizmalar tarafından azaltılarak karbon dioksit ve suya dönüşmesidir. Polimerlerin bozunma hızını esas olarak polimerin su ve katalizör ile reaktivitesi belirlemektedir. Partikül büyüklüğü ve şekli, sıcaklık, nem, kristallik oranı, izomer yapısı, artık laktik asit konsantrasyonu, molekül ağırlığı gibi reaktiviteyi ve erişebilirliği etkileyen herhangi bir faktör, polimer bozunma oranını da etkilemektedir. Cerrahi ve medikal uygulamalarda ise pH in-vivo ve in-vito bozunmada önemli bir yer tutmaktadır (Farah vd. 2016).

Molekül ağırlığı, zincir yapısı gibi özelliklerin de PLA'nın bozunması, sertliği gibi fiziksel özelliklerini etkilediği bilinmektedir. PLA ve diğer biyopolimerlerin fiziksel özellikleri Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1 PLA ve çeşitli biyopolimerlerin fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması (Velde ve Kiekens 2002)

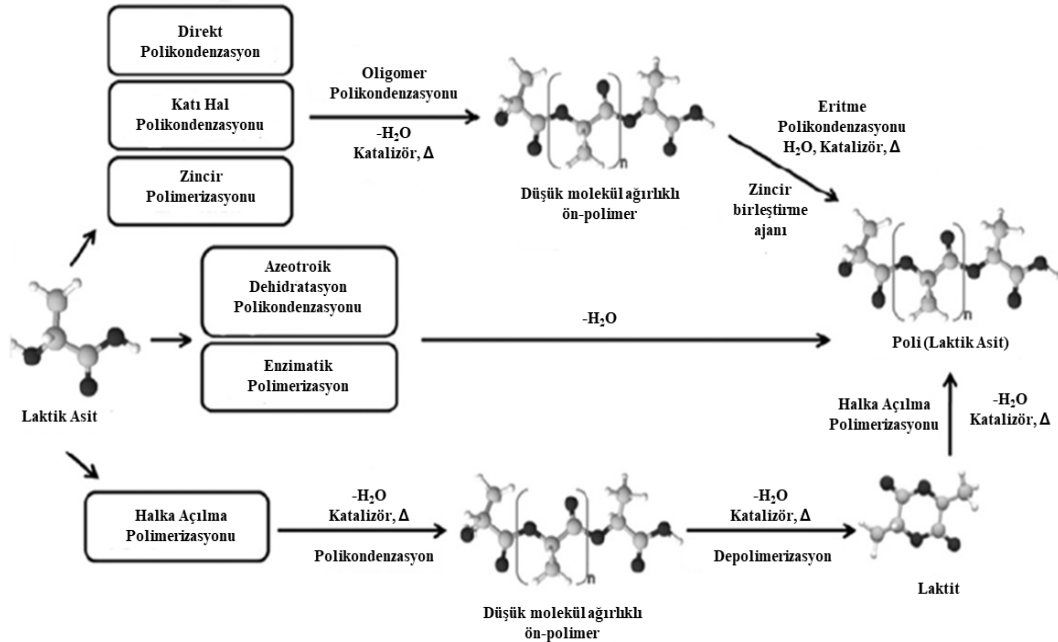
Özellik	Birim	PLA	PLLA	PDLLA	PGA	PDLLA/PGA 50/50	PDLLA/PGA 50/50	PCL	PHB
Yoğunluk	g/cm ³	1,21 – 1,25	1,24 – 1,30	1,25 – 1,27	1,50 – 1,71	1,30 – 1,40	1,3	1,11 – 1,146	1,18 – 1,262
Çekme Mukavemeti	Mpa	21 – 60	15,5 – 150	27,6 – 50	60 – 99,7	41,4 – 55,2	41,4 – 55,2	20,7 – 42	40
Çekme Katsayısı	Gpa	0,35 – 3,5	2,7 – 4,14	1,0 – 3,45	6,0 – 7,0	1,0 – 4,34	1,38 – 4,13	0,21 – 0,44	3,5 – 4,0
Kopma Direnci	%	2,5 – 6	3,0 – 10,0	2,0 – 10,0	1,5 – 20	2,0 – 10,0	2,5 – 10,0	300 – 1000	5,0 – 8,0
Spesifik Çekme Mukavemeti	Nm/g	16,8 – 48,0	40,0 – 66,8	22,1 – 39,4	40,0 – 45,1	30,9 – 41,2	31,8 – 42,5	18,6 – 36,7	32,0 – 33,9
Spesifik Çekme Katsayısı	kNm/g	0,28 – 2,80	2,23 – 3,85	0,80 – 2,36	5,00 – 4,51	0,77 – 2,14	1,06 – 2,12	0,19 – 0,38	2,80 – 2,97
Camsı Geçiş Sıcaklığı (T _g)	C	45 – 60	55 – 65	50 – 60	35 – 45	40 – 50	50 – 55	(-60) – (-65)	15,0 – 5,0
Erime Sıcaklığı (T _m)	C	150 – 162	170 – 200	Amorf	220 – 233	Amorf	Amorf	58 – 65	168 – 182

Poli (laktik asit) üç farklı stereokimyasal yapıda bulunabilir. Daha önce de bahsedildiği gibi poli (L-laktik asit) (PLLA), poli (D-laktik asit) PDLA) ve poli(DL-laktik asit) enantiyomerlerinin özellikleri Çizelge 2.1’de gösterildiği gibi farklıdır .

2.3 PLA Sentezi

PLA, laktik asitin polimerizasyonu ile elde edilen alifatik polyesterdir. Medikal, tekstil, tarım ve paketlenme gibi bir çok alanda kullanılmaktadır. Ancak PLA’nın da bazı dezavantajları vardır. Bunlardan bir kısmı düşük çözücü dayanımı, kırılgenlik, düşük termal stabilitedir (Iñiguez-Franco vd. 2017).

PLA bir çok yöntem ile sentezlenmektedir. Laktik asit; geniş bir aralıkta değişen molekül ağırlığa sahip PLA üretmek için kullanılabilir; yüksek molekül ağırlıkta PLA’nın elyaf, tekstil, plastik üretimi ve ambalaj endüstrisinde genellikle kullanılmaktadır. Şekil 2.5, laktik asitten yüksek molekül ağırlıkta PLA üretmek için yöntemleri göstermektedir.



Şekil 2.5 PLA Sentez Yöntemleri (Farah vd. 2016)

Yüksek molekül ağırlığında PLA üretimi için temel olarak iki farklı yaklaşım vardır. Birincisi LA'nın halka açılma polimerizasyonu (ROP), diğeri ise L-LA polikondensasyonu kullanılmaktadır. Böylece, yüksek molekül ağırlığında PLA elde edilmesini sağlayan yollardan bir kaçı aşağıda verilmiştir (Pretula vd. 2016).

2.3.1 Polikondenzasyon

Polikondenzasyon yöntemi çözelti polikondenzasyonu ve erime polikondenzasyonunu içermektedir. PLA elde edilme yöntemleri arasında maliyeti en düşük yollardan bir tanesidir. Ancak bu yöntemler ile çözücü içermeyen ve yüksek molekül ağırlıklı PLA elde etmek çok zordur (Auras vd. 2004). Direkt polikondenzasyonda çözücü ve/veya katalizörler yüksek vakum ve sıcaklık altında meydana gelen suyun ortamdan uzaklaştırılması için kullanılmaktadır. Elde edilen polimer düşük ile orta molekül ağırlığı arasındadır (Laspirilla vd. 2012).

Polikondenzasyon yöntemi ile ortalama molekül ağırlığında oligomerler elde edilir. Bu işlem esnasında Laktit gibi halka yapılarının oluşumu ve diğeri yan reaksiyonlar gerçekleşebilir. Bu durum nihai polimerin özelliklerini olumsuz etkilemektedir. Polikondenzasyonda yan ürünlerin varlığı engellenemez, ancak farklı katalizör ve maddelerin eklenmesi ve polimerizasyon koşulları ile kontrol altında tutulabilmektedir (Laspirilla vd. 2012).

2.3.2 Direkt polikondenzasyon

PLA elde etmenin en kolay yöntemlerinden biri LA'nın direkt polikondenzasyonudur. Laktik asiti direkt polikondenzasyonu üç aşamada gerçekleşmektedir; serbest suyun ayrılması, oligomer polikondenzasyonu ve yüksek molekül ağırlığa sahip PLA'nın erime kondenzasyonudur. İlk ve üçüncü aşamada gerçekleşen suyun uzaklaştırılması reaksiyonun hızını belirleyen adımdır. İkinci aşamada ise kullanılan katalizöre bağlı gerçekleşen reaksiyon polimerizasyon hızını belirlemektedir. İkinci aşamada gerçekleşen oligo-(L-Laktik Asit)'in sürekli dehidre edilmesi ile birlikte elde edilen

üründe renk değişimi, PLA'nın depolimerizasyonu ile LA oluşumu gözlemlenmektedir (Matsutani vd. 2015).

Direkt polikondenzasyonun yetersiz sonuçları nedeni ile eriyik-katı polikondenzasyonu geliştirilmiştir (Moon vd. 2001). PLA elde etmek için bu işlemde, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (tin 2-etilhekzanoat) ve p-toluen sulfonik asit içeren iki katalizör kullanılmıştır. Eriyik/katı prosesi; katı hal polikondenzasyonuna dayanarak yapılmaktadır. Az kristal polimerlerde her zaman reaktif gruplarında (örneğin $-\text{OH}$ ve $-\text{COOH}$) çoğunlukla reaksiyona girmemiş monomerlerin bulunduğu amorf bir faz vardır. Bu nedenle, reaksiyona giren türlerin derişimi eriyikte olacağından çok daha yüksektir. Bu prensibi kullanarak, oligo L-LA, T_g 'nin üzerindeki ancak PLA'nın T_m 'nin altındaki sıcaklıklarda ısıtılmaktadır. Böylelikle, Moon vd. 2001'in yaptığı çalışmaya göre LA oluşumu ve diğer yan reaksiyonlar etkili bir şekilde bastırılabilir ve rasemizasyon olmadan yüksek T_m (187 °C) 'de renksiz % 90 verimle ürün elde edilmiştir (Pretula vd. 2016).

2.3.3 Çözültü polikondensasyonu

1995 yılında Mitsui Chem. Co., yüksek sıcaklıkta polikondenzasyon çözeltisine dayanan PLA teknolojisi geliştirmiştir. Alifatik karboksilik asitlerin ve alkollerin sec-OH ile reaksiyonu için bilinen denge sabitleri dikkate alındığında, sistemdeki son su derişimi $M_w = 5.0 \approx 10^4$ PLA için 1 ppm'in altında (yine de ticari PLA'nın M_w 'sinin altında, 105'e yakın) olmalıdır. Homojen polikondenzasyon ile yüksek saflıkta ve molekül ağırlıkla PLA elde etmenin zorluğu bir çok makalede bahsedilmiştir. Mitsui prosesi iki aşamalı polikondenzasyondan oluşmaktadır. İlk aşama L-LA 130°C'ye ısıtılarak oligo-L-LA elde edilmektedir. İşlem sonrasında katalizör ve difenileter eklenerek su ortam uzaklaştırılmıştır. Maalesef ekonomik sebeplerden dolayı yukarıda belirtilen süreç tercih edilmemektedir (Pretula vd. 2016).

2.3.4 Halka açılma polimerizasyonu

Halkalı esterlerin halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile geniş bir uygulama alanına sahip biyobozunur ve biyouyumlu malzemeler üretime yöntemidir. Halka açılma

polimerizasyonu yüksek molekül ağırlığında PLA elde etmek için kullanılan en yaygın polimerizasyondur. Bu yöntem laktik asit halkalı dimerlerinin (Laktid) katalizör varlığında zincirlerinin açılması ile yapılmaktadır. Bu polimerizasyon yönteminde özellikle medikal uygulamalarda toksik olmaması sebebi ile magnezyum ariloksi kompleksleri katalizör olarak tercih edilmektedir. Halka açılma polimerizasyonu polikondenzasyon, depolimerizasyon ve halka açılma polimerizasyonu olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Bu yöntem nisbeten daha karmaşık ve pahalı olan saflaştırma adımlarını gerektirmektedir. Katalizör tipi ve derişimi ile birlikte sıcaklığı kontrol altında tutarak elde edilen PLA'daki D-Laktik asit ve L-Laktik asit oranını ve sırasını kontrol etmek mümkündür.

2.3.5 Azeotropik dehidratasyon polimerizasyonu

Yüksek molekül ağırlığında PLA elde etmek için direkt kullanılan bir yöntemdir. Reaksiyon ortamından suyun uzaklaştırılması diğer yöntemlere göre nispeten daha kolaydır ve daha yüksek molekül ağırlıkla PLA elde edilebilir. Bu yöntem ile 300000 molekül ağırlığında (Mw) PLA elde etmek mümkündür. Ancak polimerizasyon sonrasında çözücü uzaklaştırmak zordur, bu da yöntemin maliyetinin yüksek olmasına sebep olmaktadır.

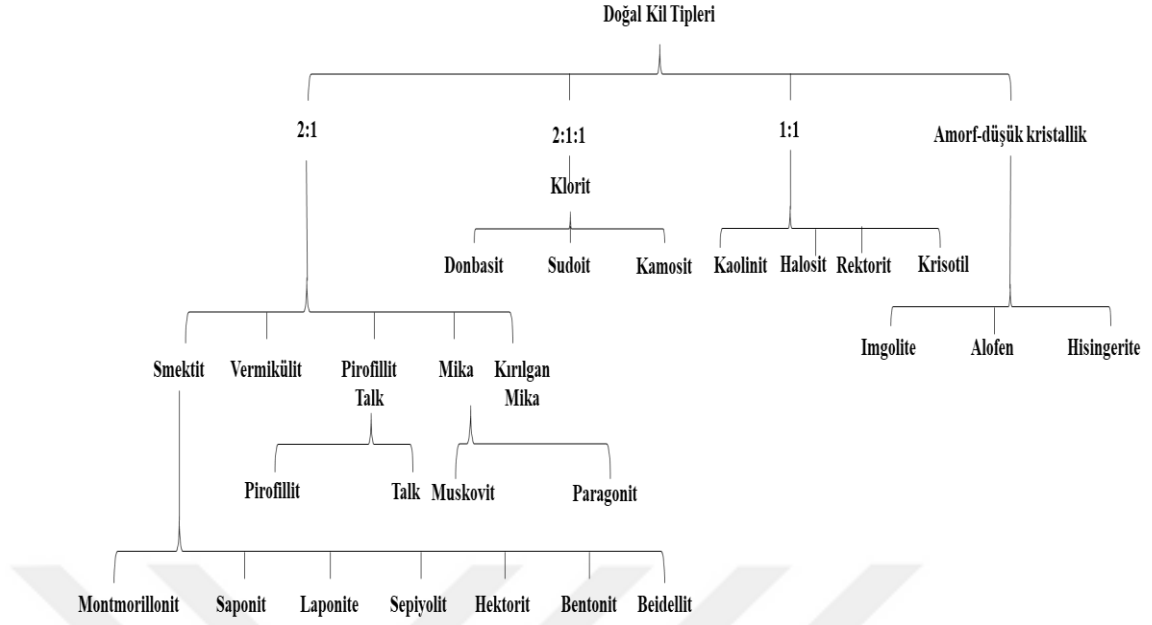
Çalışmaların büyük çoğunluğu, PLA'nın L-laktik asitten (LLA) sentezi ve çözelti içinde veya eriyik halde laktik asitin polimerizasyonu ile ilgilidir. D-Laktik asitin (DLA) polimerizasyonu aynı şekilde ilerler, her ikisi de, rasemikleşme gerçekleşmemesi koşuluyla, kristalimsi polimere yol açar. Bu nedenle LLA veya DLA'nın polimerizasyonu ile, $T_m \sim 180^\circ \text{C}$ 'ye sahip en iyi kristalimsi polimerler elde edilir. Mezo-monomerin (mLDA) polimerizasyonunun yanı sıra LLA ve DLA'nın rasemik karışımının kopolimerizasyonu ile de daha iyi çözünürlük ve daha düşük sertlikte amorf bir polimer elde edilmektedir. Bu yapılardan herhangi biri halkalı laktik asit dimeri ile halka açılma polimerizasyonu şeklini alabilir. Polilaktik asitlerin bir çoğu yüksek molar kütleli polimerler olarak kullanılmaktadır. Enjeksiyon, ekstrüzyon gibi endüstriyel uygulamalarda 10^5 'e yakın yüksek molekül ağırlığında polimerlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanı sıra kaplama, kapsülleme gibi uygulamalarda da düşük

molar ağırlıkta polimerler ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Dahası, uygulamaya bağlı olarak yüksek erime noktasına sahip, dayanıklı polimerler (yüksek kristallik) ya da amorf, yumuşak ve hatta esnek yapıda özelliklere sahip polimerlere gerek duyulur. Kiral saflığa bağlı olarak (örneğin saf Poli (L-Laktik Asit) polimerler bir çok özelliğe sahip olabilir (Pretula vd. 2016).

2.4 Killer ve Özellikleri

Geçen yüzyılın sonundan bu yana, çeşitli killerin keşfi ve bunların çeşitli uygulamalarda genişleyen kullanımı, polimer bilimi ve nanoteknolojide sürekli gelişmelere neden olmuştur. "Kil" terimi, genellikle metal oksitler ve organik madde izleri içeren katmanlı silikatlar veya kil minerallerinden oluşan bir malzeme sınıfını belirtmektedir. Normalde kristal yapıda olan kil minarelleri, değişken miktarlarda demir, magnezyum, alkali metal ve diğer katyonlar içermesi ile birlikte çeşitlenen hidrolik alüminyum filosilikatlardır. Düşük maliyetli inorganik bir malzeme olarak killer endüstriyel, mühendislik ve bilimsel alanlarda kullanılmaktadır. Bilimsel olarak katalizör, renk değiştirme etken maddesi ve adsorbe edici olarak kullanılırken, endüstriyel ve mühendislik alanında da petrol çıkarma, seramik ve kağıt endüstrisinde kullanılmaktadır (Kotal ve Bhowmick 2015).

Genel olarak killer doğal ve sentetik olarak sınıflandırılabilirler. Şekil 2.6'da doğal killerin sınıflandırılması gösterilmektedir. Temel olarak SiO_2 ve AlO_6 oranlarında değişen 1:1 (kaolinit), 2:1 (montmorillonit ve mermikülit) ve 2:2 (klorit) tabakalarından oluşmaktadır. Kloritler her zaman kil olarak kabul edilmezler, bazen filosilikatlar içinde ayrı bir grup olarak da sınıflandırılabilirler. Organo kil ve organo modifiye kil olarak adlandırılan killerin modifikasyonu çalışmaları kil mineralleri üzerine çalışmalara yeni bir yol açmıştır. Şekil 2.6'da gösterilen killerin bir kısmı polimerik kil nanokompozitlerinde kullanılmaktadır.



Şekil 2.6 Doğal killerin sınıflandırılması (Kotal ve Bhowmick 2015)

Katmanlı killeri, kil tabakaları içerisinde bulunan kovalent bağların kuvveti ile karakterize edilmektedir. İçerdiği bağ kuvveti sebebi ile polimer matrisi içerisinde dağılım zorlaşmaktadır. Bu sebeple genellikle kilin modifiye edilmesi gerekmektedir (Kotal ve Bhowmick 2015).

Kilin uzun zincirleri birleştirerek veya farklı fonksiyonel gruplarla aşılama yoluyla ara katman aralığındaki değişim, hidrofilikten hidrofobik karaktere geçmesini ve çok çeşitli yeni ve etkileyici özelliklere sahip olmasını sağlamaktadır. Bu nedenle, kil modifikasyonu günümüzde polimer-kil nanokompozitlerin hazırlanmasında büyük ilgi görmektedir. Bununla birlikte kilin nano boyuttaki katmanları nanokompozitlerde yüz yüze gelme istifleme, aglomera (yığın) halinde olma eğilimine sahiptirler. Bu durum bileşenlerin özelliklerini olumsuz etkilemektedir (Kotal ve Bhowmick 2015).

2.5 Nanokompozitler

Bileşenlerinden en az birinin bir boyutunun nano ölçekte (<100nm) olduğu çok fazlı materyallerdir. Nanokompozitlerin dolgu malzemeleri nano boyuta getirildiğinde daha farklı özelliklere sahip olmaktadır (Jones, 1999). Nanokompozitleri bir araya getiren her

bir komponentin özelliklerinden daha fazlasını nanokompozit halinde iken elde edilebilmektedir. Nano boyuttaki parçacıkların çok az miktarda bile eklenmesi ile nanokompozit özelliklerinde çok büyük değişiklikler sağlayabilmektedir.

Nanokompozitler matriks ve dolgu malzemelerinden oluşmaktadırlar.

Nano dolgular farklı boyut ve şekillerdedir ve nano parçacıkların boyutluluğuna göre üç kategoriye ayrılabilir:

1. Düzlemsel nano dolgular (Tek Boyutlu): Bu katmanlı yapıdaki materyallerin kalınlığı tipik olarak 1nm olup diğer boyutları genellikle 25:1 ölçeğindedir. En bilinen 1D dolgular katmanlı silikatlardır. Örneğin: simetik killer, katmanlı LDH ve grafen katmanlardır.
2. Nano fiberler (İki Boyutlu): Bu fiberlerin çapı genellikle 100nm altındadır ve diğer boyutta 100:1 ölçek gözlenir. Karbon nanotüpler, nanoselüloz substratlar bu kategoriye dahildir.
3. Nano parçacıklar (Üç Boyutlu): Üç boyutlu nano parçacıkların tüm boyutları çoğunlukla 100nm altındadır. En bilinen 3D nano dolgular silika parçacıklar ve metal oksitlerdir.

Nano dolgular ayrıca elde edilmesine (doğal, yarı sentetik, sentetik) göre de sınıflandırılabilir (Hussain vd. 2006).

Nanokompomozitler matriks yapılarına göre metal matriksli nanokompozitler, seramik matriksli nanokompozitler, karbon-karbon matriksli nanokompozitler ve polimer matriksli nanokompozitler olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar.

2.5.1 Metal matriksli nanokompozitler

Matriksin doğal olarak güçlü ve sert bir metalden oluştuğu nanokompozitlerdir. Metal matriks nanokompozitleri oluşturan matriksten daha yüksek sıcaklıklarda

kullanılabilirler. Dolgu malzemesi belirgin bir seviyede sertliği, kuvveti, sürtünme direncini, boyutsal kararlılık ve ısı iletkenliği arttırmaktadır. Diğer nanokompozitlere kıyasla metal matriksli nanokompozitlerin yanmazlık ve yüksek çalışma sıcaklığı gibi avantajları olsa bile, maliyetinin yüksek olması uygulama alanlarını sınırlandırmaktadır (Callister 1997).

2.5.2 Seramik matriksli nanokompozitler

Seramik malzemerin yüksek sıcaklıktaki uygulamalarda mukavemet ve sertlik özelliklerinden dolayı kullanılmasıdan dolayı seramik matriksli nanokompozitler de yüksek sıcaklık ve basınçtaki kullanımlar için de uygun hale gelmektedir.

2.5.3 Karbon-Karbon matriksli nanokompozitler

Hem dolgu malzemesi hem de matriksi karbon olan yapılarıdır. Bu tür kompozitlerde karbon fiber dolgusu karbon matriksine gömülmüştür. Karbon-karbon nanokompozitleri çok yüksek sıcaklıklarda yüksek çekme mukavemetine, yüksek gerilme modülü, düşük esneklik özellikleri göstermektedir ve karbon yapılı grafitte göre daha hafif ve daha güçlüdürler. Diğer bir yandan oksidasyona yatkınlığı ve yüksek maliyetli olması sebebi ile uygulama alanları sınırlıdır (Kaw 2006).

2.5.4 Polimer matriksli nanokompozitler

Polimer nanokompozitler diğer nanokompozitlere göre en yaygın kullanıma sahiptir. Bunun başlıca sebebi ise düşük sıcaklık ve basınçta kolay işlenebilir olmalarıdır. Sıcaklık, basınç gibi elde edilme yöntemi koşullarına ve istenilen uygulama alanına göre matriks yapısı termoplastik, termoset ya da kauçuk olabilir.

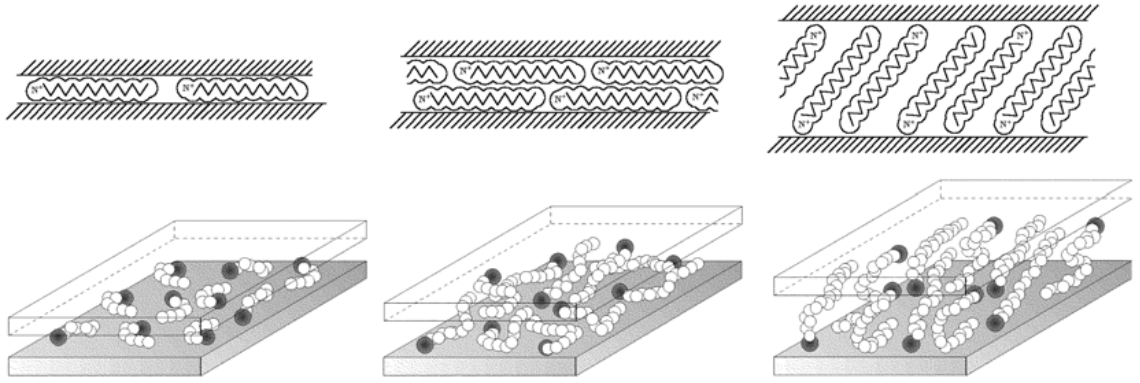
2.6 Polimer Nanokompozitleri

Endüstriyel uygulamalarda her zaman daha iyi performans gösteren malzemelere talep olmuştur. Nanokompozitler, nano boyutta partiküllerin makroskopik malzemelere dağılması ile üretilen malzemelerdir.

Polimer nanokompozitler, fazlarından en az birinin bir boyutunun nano ölçekte (<100nm) olduğu çok fazlı materyallerdir.

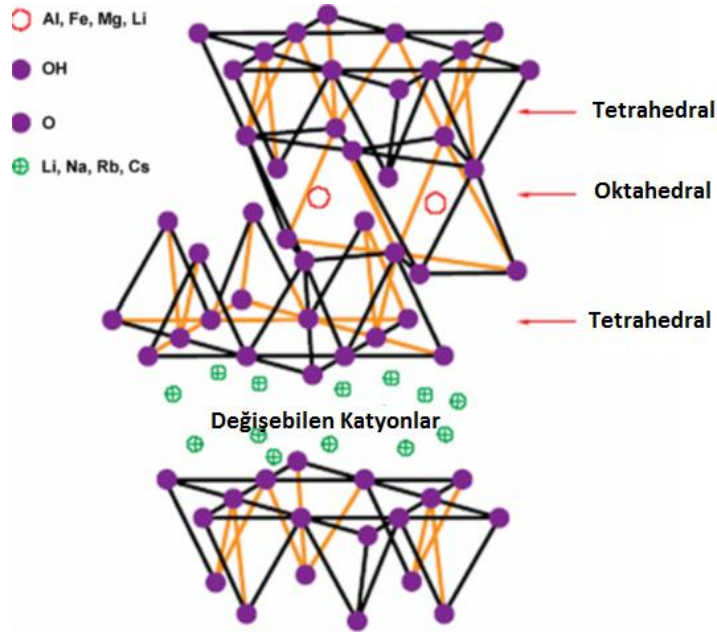
PLA'nın özelliklerini güçlendirmek ve uygulama alanını genişletmek için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Bu iyileştirmelerden biri de doğal nanokil, özellikle, organo-modifiyeli kil gibi dolgu maddeleri eklemektir (Iñiguez-Franco vd. 2017).

PLA'nın mekaniksel özelliklerini iyileştirmek, bozunma hızını artırmak için farklı polimer-kil nanokompozitleri oluşturulmaktadır. Killerin gıda, kozmetik ve medikal uygulamalarda kullanımı oldukça güvenlidir. Kilin ana bileşeni olan montmorillenit; geniş bir yüzey alanına, iyi bir absorplama ve ilaç taşıma kapasitesine sahip simtektit yapılı bir bileşendir (Şekil 2.8). Hidrofobik yapıdaki polimer matriksin hidrofilik yapıdaki MMT içinde etkin dağılımını sağlamak, bütünleşmiş bir kompozit oluşturmak için iki faz arasında uyumu sağlamak gerekir. Bu amaçla, MMT'nin hidrofilik yüzeyinin organofiliğe dönüştürmek için katyonik surfaktanlar ile iyon değişimi gerçekleştirilerek organo MMT elde edilir (Stathokostopoulou ve Tarantili 2014). Organik modifikasyon genellikle organik quaternar alkil amonyum ve fosfat tuzları ile kilin karşıt iyonları ($\equiv\text{Si-O-Na}^+$) arasında gerçekleşir. Alkil amonyum veya fosfat tuzları silikat tabakaları arasına girip kilin tabakalar arası boşluğunu artırmakta ve kile organofilik yapı kazandırmaktadır (Chiu vd. 2014). Şekil 2.7'de idealde organo modifiye yapılan katmanlı kilin gösterimi mevcuttur.



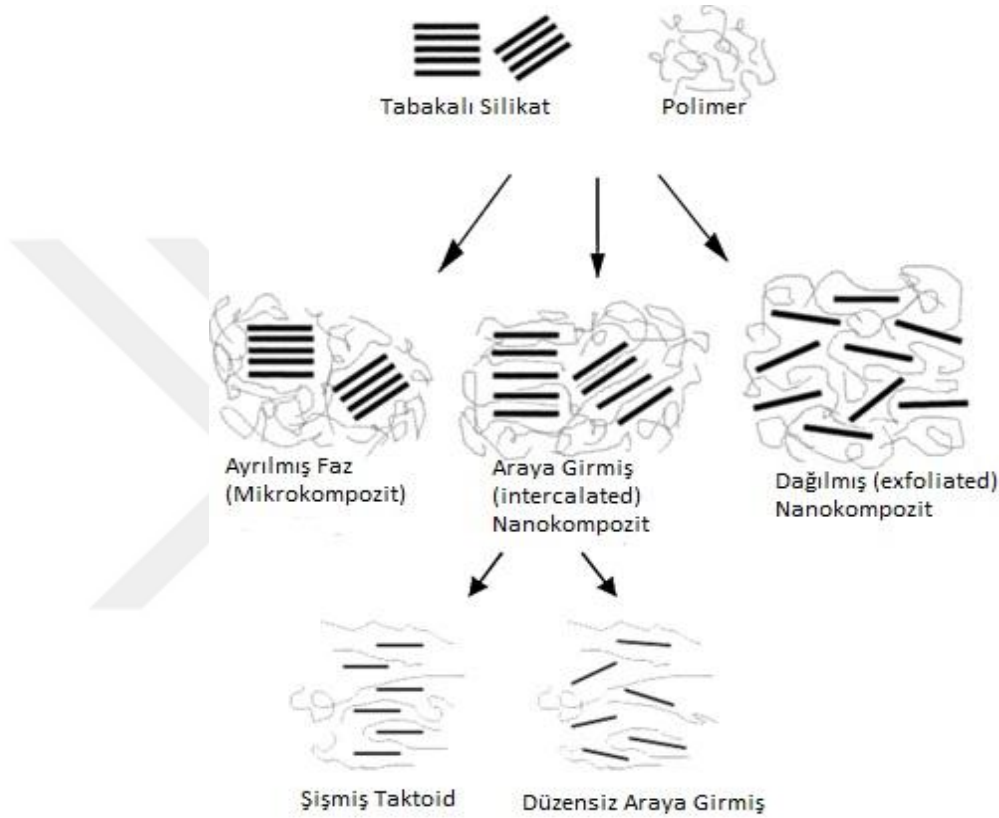
Şekil 2.7 Organo modifiye yapılmış katmanlı silikatların şematik gösterimi (Giannelis vd. 1999)

Montmorillonit (MMT); katmanlar arası bölgede değiştirilebilir katyonlar (örneğin, Na^+ , K^+ , Li^+ ve Ca_2^+) içeren 1 nm kalınlıkta istiflenmiş, katmanlardan oluşan smektit grubuna ait bir kil türüdür (Raquez vd. 2013, Xi vd. 2005). Kristalin yapısı oktahedral bir alümina tabakasına bağlı 2 silika tetrahedral tabakadan yapılmıştır. MMT hidrofilik bir kil olduğu için, yüzey modifikasyonu ile katyon değişimi yaparak PLA gibi polimerler ile bağ kurması sağlanmaktadır (İñiguez-Franco vd. 2017).



Şekil 2.8 Katmanlı silikat yapısı (Raquez vd. 2013)

Kullanılan bileşenlerin yapısına bağlı olarak, nanokompozitlerin elde edilebilecek türleri dörde bölünür; mikrokompazitler (ayrılmış faz, yani interkalasyonun olmadığı durumlarda karışmayan iki faz), interkalasyonlu nanokompazitler (araya girmiş), interkalasyonlu-floküle edilmiş nanokompazitler ve dağılmış nanokompazitler. Şekil 2.9 nanokompazit çeşitlerini göstermektedir.



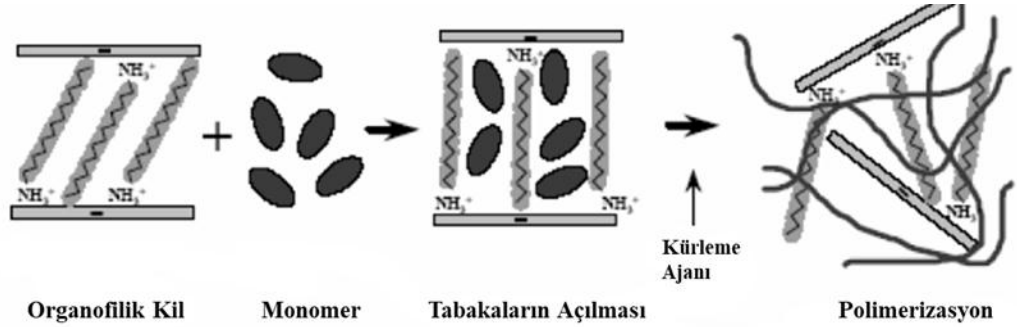
Şekil 2.9 Tabakalı silikat- polimer nanokompazitlerin farklı yapıları (Raquez vd. 2013)

Polimer matrisli nanokompazit malzeme üretmek amacı ile çeşitli üretim yöntemleri üzerinde önemli çalışmalar sürdürülmektedir. Bunlar, eriyik karıştırma, eşanlı polimerizasyon ve diğer tekniklerdir. Bu yöntemlerden her biri, amaçlanan kompozit özelliklerine ve üretim verimliliğine uygun olarak tercih edilir (Park vd. 2002).

Eşanlı polimerizasyon

Eşanlı polimerizasyon metodu, ara tabaka aralığına giren monomerlerden oluşan stereospesifik polimerlerin sentezi için kullanılmıştır. Bu teknikte, katmanlı silikat bir

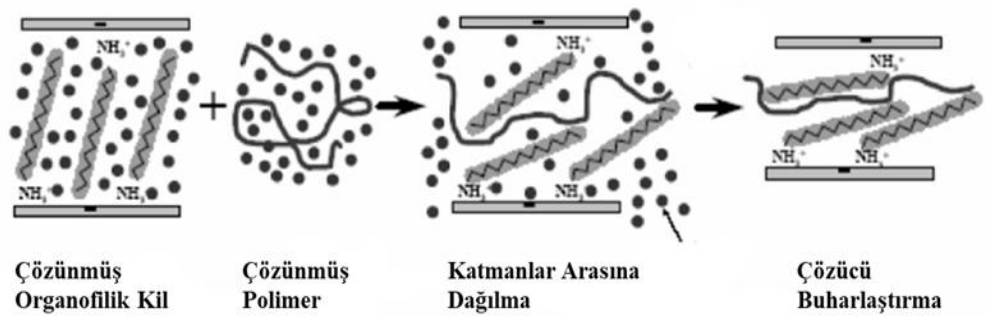
sıvı monomer veya bir monomer çözeltisi içindedir ve polimer oluşumu katmanlı silikatın tabakaları arasında gerçekleşir. Polimerizasyon işlemi, ısı veya radyasyonla, uygun bir başlatıcının difüzyonu veya ara tabaka içinde bulunan organik bir başlatıcı veya katalizör ile başlatılabilir.



Şekil 2.10 Eşanlı polimerizasyon yöntemi (Kornmann 2001)

Çözelti ile karıştırma

Katmanlı silikatların katmanları bir araya getiren kuvvetler zayıf olduğu için; su, kloroform veya toluen gibi çözücülerde katmanlar tek katman olarak dağılmaktadır. Bu yöntemde çözücü içerisinde polimer ve tabakaları açılmış silikatlar karıştırılmaktadır. Böylelikle çözülmüş polimer zincirleri silikat katmanları arasında dağılmaktadır. Evaporasyon yöntemi ile çözücü buharlaştırılarak veya çöken karışım ortam alınarak işlem tamamlanmaktadır. Polimer bu yöntemle açılan tabakaların arasına absorbe edilmiş hale gelir ve sandviç yapısını alır. Bu yöntem ile polarlığı düşük veya hiç olmayan nanokompozitler üretilebilir. Endüstriyel uygulamalarda çok fazla çözücü gerektirdiği için fazla tercih edilmemektedir.



Şekil 2.11 Çözücü ile karıştırma (Kornmann 2001)

Eriyik karıştırma

Erime noktasının üzerindeki sıcaklığa ısıtılan polimer zincirleri; kil katmanları arasına difüze olmaktadır. Kil parçacıklarının dağılımı; hidrodinamik ayırma kuvvetlerinin kohezyon kuvvetlerini geçtiğinde gerçekleşmektedir. Dağılma derecesi; matriks viskozitesine, karışma prosesindeki sürece bağlıdır. Katmanların ara mesafesini açmak için organo modifiye edilmiş killerin kullanılması mümkündür. Bu uygulamanın temel nedeni, polimer ve tabakalı silikat arasındaki polarite nedeni ile oluşan uyumsuzluğu azaltmaktır.

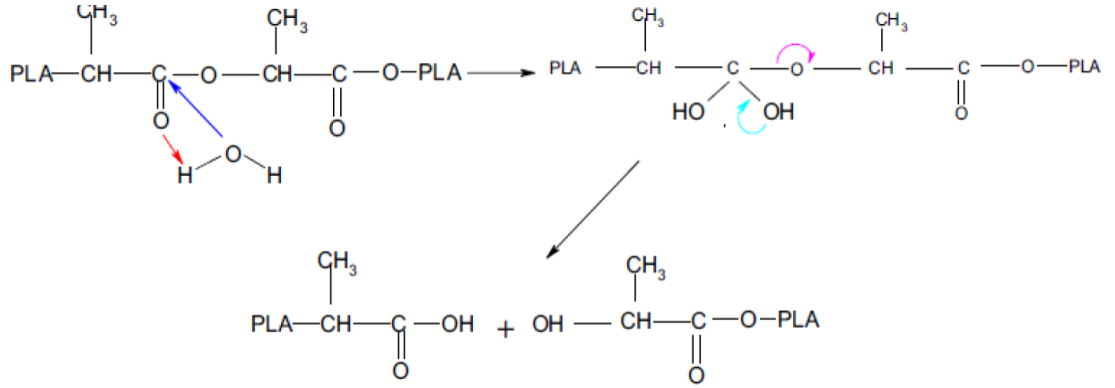


3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

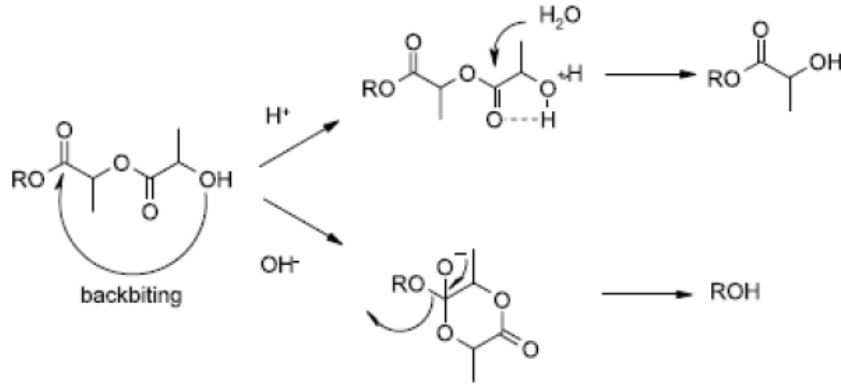
Bu bölümde PLA üretimi, PLA/kil nanokompozit üretimi, asetilleme işlemi, ilaç salım ve hidrolitik bozunma çalışmalarına yönelik literatür araştırmaları yapılmıştır.

Biyomalzemelerin geliştirilmesi ile bu malzemelerin insan vücudunda kullanımının uygun olduğunu belirleyen biyouyumlu, biyobozunur vs. gibi pek çok terim kullanılmaya başlanmıştır. Bir madde ya da cihazın organizmada yok olmasını açıklayan dört terim (biyobozunma, biyorezyon, biyoabsorpsiyon, biyoresorpsiyon) bulunmaktadır. Bunların yanında maddenin organizmada parçalanması ardından oluşan ürünlerin toksik özellik taşımadığını belirten biyouyumlu terimi de malzemelerin insan vücudunda kullanımının uygun olduğunu belirtmek amacıyla kullanılmaktadır. Genel olarak biyobozunma, kovalent bağların kırılması ile sonuçlanan kimyasal bir proses olarak açıklanabilir. Bu kimyasal proseslerden polimerlerin bozunmasında en çok rol oynayan mekanizma hidrolitik bozunmadır. Ancak hidrolitik bozunmanın yanında oksidasyon ve enzimatik mekanizmalar ile de bozunma gerçekleşebilmektedir. Erozyon ise bozunma ya da çözünme yoluyla gerçekleşebilen, maddenin boyutu, şekli, kütlesinde değişime neden olan fiziksel olaylardır. Bu tanımlamalar kapsamında FDA tarafından kısıtlı klinik çalışmalarda uygulanabilirliği onaylanan beş sentetik polimer bulunmaktadır. Bunlar poli(laktik asit) (PLA), poli(glikolik asit) (PGA), polioksanon, polikaprolakton ve poli[bis(p-karboksi-fenoksi propan anhidrit) sebasik asit] (PCPP-SA)'tir. Ayrıca klinik olarak PLA ve kopolimerleri ve karışımları da kullanılmaktadır (Ratner vd. 2004).

Polimerlere son grup modifikasyonu ile polimer zincirine farklı fonksiyonel gruplar eklenerek hidrolitik bozunma hızı amaca uygun olarak ayarlanabilmektedir. Polimerlerin hidrolitik bozunmasında iki ana mekanizma etkilidir. Bu mekanizmalar gelişigüzel zincir kırılması (random chain scissions) (Şekil 3.1) ve zincir sonu kırılması (chain end scission) (Şekil 3.2). Gelişigüzel zincir kırılma mekanizmasında zincir ortamda bulunun su moleküllerinin C=O çift bağını kırması ile gerçekleşmektedir (Al-Ittry vd. 2012). Zincir sonu kırılmasında ise aynı tepkime zincir sonu -OH gruplarının C=O çift bağını kırması ile gerçekleşmektedir (Nostrum vd. 2004).



Şekil 3.1 Gelişigüzel zincir kırılması (random chain scissions) (Al-Itry vd. 2012)



Şekil 3.2 Zincir sonu kırılması (chain end scission) (Nostrum vd. 2004)

Kil-PLA kompozitinde, PLA'nın camı geçiş sıcaklığından daha yüksek Tg ve ısı bozunma sıcaklığında da artış görülmektedir. PLA nanokompozitinin hidrolitik bozunmasının deiyonize suya daldırılmış örneklerde 3 ay sonra başladığı görülmüştür (Stathokostopoulou ve Tarantili 2014).

Lee vd. (2001) killeriyle nanokompoziti hazırlanan alifatik poliestерlerin kompostlamakla biyobozunmasında killerin varlığının bariyer görevi görmesinden dolayı geciktiğini belirtirken, Ray ve Okamoto (2003) çeşitli organik modifiye edilmiş silikatlar ile PLA'nın nanokompozitlerinde, modifiye tuzlardaki OH grupların varlığının PLA'nın hidrolizini başlatma kapasitesinin olduğunu göstermiştir. PLA kompozitlerin bozunurluğunun farklılaşması özellikle suda çözünürlüğü az olan ilaçların salımının kontrol edilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Ha ve Xanthos (2011) çalışmalarında suda çözünürlüğü az olan diklorafenak sodyum tuzunun çözünürlüğünü artırmak için metil metakrilat di ve ter polimer kompozitlerine ilaç yüklemişler ve yapay vücut sıvısında kompozitlerde ilaç çözünürlüğünün daha çok arttığını gözlemişlerdir. Wang vd. (2015) çalışmalarında ise PLA'ya belli oranda surfaktant ekleyerek kitosan ile nanokompozitlerini oluşturmuşlar ve bu kompozite doketaksol ilacını yükleyerek salım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Sıvı çöktürme yöntemiyle hazırlanan nanotaneciklerin boyutunu kontrol etmek amacıyla surfaktant kullanılmış olup sadece surfaktant-PLA kullanıldığında ilaç salımında 'burst effect' olarak adlandırılan ani salımın çok fazla iken kitosan-yüzey aktif madde-PLA kullanımında ise daha kontrollü salım gerçekleşmiş ve iki gün sonunda her ikisinde de % 80 salım gerçekleşmiştir.

Nanda vd. (2011) çalışmasında; çözücü uzaklaştırma yöntemi ile farklı oranlarda kitosan(KS)-PLA nanokompozitleri hazırlamışlardır. Nanompozitlere MMT (Cloisite 30B) çözeltisi ekleyerek karıştırmışlardır. Bu kompozite paklitaksel ilaç yükleyerek ilaç salım incelenmişlerdir. Bu çalışma ile KS-PLA/MMT nanokompozitlerinin ilaç salım özelliklerinin pH'a ve yüklenen ilaç miktarına duyarlı olduğu belirlenmiştir.

Scaffaro vd. (2017) yılında yaptıkları çalışmada grafen nanopelletler ile PLA kullanarak eriyik karıştırma yöntemi ile nanokompozit elde etmişlerdir. Antibiyotik bir ilaç olan siprofloksasin grafen-polimer matriksli nanokompozite yüklenmiştir. Çalışmaların sonucunda grafen nanopelletlerinin ilavesi ile mukavemetin güçlendiği tespit edilmiştir. Grafen varlığı ani salımı azalttığı ve böylelikle kontrollü salım çalışmalarında kullanılabileceği belirtilmiştir.

Lal ve Datta (2015) çalışmasında; MMT/PLGA nanokompozitine atenolol ilacı yükleyerek pH 1,2 ve pH 7,4'de ilaç salım incelemişlerdir. Saf atenolol'a göre MMT/PLGA nanokompozitlerinden ilaç salımı her iki pH için daha tutarlı ilaç salım trendi gösterdiğini belirtmişlerdir.

Cheikh vd. (2019) yaptıkları çalışmada kitosan ve saflaştırılmış beidelit kullanarak interkalasyon yöntemi ile nanokompozit elde etmişlerdir. Bu çalışmada diklofenak

sodyum; model ilaç olarak seçilmiş ve salımı incelenmiştir. Analiz sonuçlarında belirtilene göre ilaç hem katmanlar arasına dağılmış, hem de yüzeyde tespit edilmiştir. Elde edilen nanokompozitlerden pH 6,8’de 8 saat içerisinde %60 kümülatif ilaç salıma ulaşıldığı belirtilmiştir.

Roman vd. (2003)’de yaptıkları çalışmada, anyonik kil olan katmanlı çift hidroksite (LDH) kloramfenikol, ketoprofen ve diklofenak ilaçları yüklenerek ilaç salım profilleri incelenmiştir. İlaç yüklü LDH ve PLA ile eriyik karıştırma yöntemi kullanılarak nanokompozitler elde edilmiştir. Yaptıkları analiz sonuçlarına göre ilaç LDH’a yüklendiğinde daha hızlı salım yapmıştır. LDH/PLA-ilâç nanokompozitlerinde ise başlangıçtaki „burst effect“ in azaldığı ve yüklenen ilaç miktarına göre daha az salım olduğunu gözlenmiştir.

DeLeon vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada; ilaç iletim verimi geliştirmek için çözelti ile karıştırma yöntemi ile yapılan polimer nanokompozitler incelenmiştir. Çalışmanın amacı; ibuprofenin salımı nanokompozit ve katmanlı çift hidroksitlerde inceleyerek, karşılaştırmasını yapmışlardır. İlaç yüklenen LDH’ın katmanları arasındaki uzaklık saf LDH’a kıyasla yaklaşık üç kat arttığını XRD cihazı ile tespit etmişlerdir. LDH/PLA-ibuprofen nanokompozit haline getirdiklerinde ise bu mesafenin bir miktar daha arttığını belirlemişlerdir. İlaç salım çalışmalarında ise PLA’ya yüklenen ilacın kısa bir sürede, nanokompozite yüklenen ilacın ise daha uzun süreli salım gerçekleştirdiği belirtilmiştir.

Tang vd. (2010) PEG-PLA/kalsiyum fosfat (CP) nanokompozitine antienflamatuvar ilaç ibuprofen yüklenmiş salım kinetiğini incelemişlerdir. İlacın sadece CP’ye yüklendiğinde “burst effect”in çok fazla olduğu, PEG-PLA/CP’ye yüklendiğinde ise kontrolün daha iyi sağlandığını belirtmişlerdir. Stathokostopoulou ve Tarantili (2014), Poli(D,L laktik asit) (PDLLA)/organo kil nanokompozitlerini film halinde elde etmiş DTA analizinde Tg ve ısı bozunma sıcaklığının arttığını belirtmişlerdir. Nanokompozit membrana guaifenesin ilacın yüklemişler, ilaç yükleme miktarının salım hızını etkilemediğini belirtmişlerdir.

Literatür incelendiğinde polimerlerin enzimatik olmayan hidrolitik bozunması üzerine araştırmaların devam ettiği görülmektedir. Polimere asetilleme işleminin hidrolitik bozunmasını arttırdığı belirtilmektedir. Biyobozunur polimerlerin son grup ester hidrolizinin gerçekleştirilmesi amacıyla bir polirotaksan olan α -siklodekstrin, PEG ve L-fenilalaninden oluşan makromolekül yapıları polimerin son gruplarının asetillenmesini gerçekleştirmişlerdir. Asetilleme işlemi ile büyük moleküllü polimerlerin enzimatik olmayan hidrolitik bozunması hızlandırıldığı görülmüştür (Watanabe vd. 1999). PLLA polimerinin son grubunun asetillenmesi ile ısı kararlılığının incelendiği bir başka çalışmada ise asetillenmenin ısı bozunma sıcaklığını arttırdığı belirlenmiştir (Fan vd. 2004). Literatürde asetilleme işlemi çoğunlukla hidrolitik bozunmayı artırıyor olarak bildirilirken Bigg (2004) de yaptığı çalışmada PLA polimerine asetilasyon ile son grup modifikasyonunun yapılması hidrolitik bozunma hızını azalttığı belirtilmektedir. PLA son grubunda bulunan –OH iyonunun backbiting ile C=O etki ederek zincir kırılması ile bozunmasını sağladığı, bu son gruptaki –OH iyonun son grup modifikasyonu ile asetilasyonu sonucunda bozunmayı geciktirdiği ifade edilmektedir.

Stloukal vd. (2015) yılında yaptıkları çalışmada çeşitli tiplerde MMT (5wt%) saf ve organo-modifiye PLA nanokompozitleri eriyik karıştırma ile elde etmişlerdir. Termofilik ve abiyotik hidroliz ile nanokompozitlerin bozunması incelenmiştir. Organo-modifiye kil ile hazırlanan PLA nanokompozitlerin, saf kil ile hazırlanan nanokompozitlere ve saf PLA'ya kıyasla daha hızlı bozunduğu bildirilmiştir.

Kmita vd. (2015) çalışmasında PLA/kil Nanokompozitlerinin hidrolitik bozunmasını incelemişlerdir. PLA/Kil Nanokompozitlerinde kullanılan kil miktarının artması ise su absorpsiyonu artmış ve hidrolitik bozunmanın hızlandığını belirtmişlerdir.

Paul vd. (2005) Poli (Laktik asit) /MMT nanokompozitlerin hidrolitik bozunmalarını inceledikleri çalışmalarında killerin organo modifikasyonunda kullanılan yüzey aktif madde türünün hidrolitik bozunmaya etkisini incelemişlerdir. MMT-Na⁺ killinin en iyi bozunmayı verdiğini belirtmişlerdir. Kil miktarının artması ile hidrolitik bozunmayı hızlandırdığını belirtirken, Darder vd. (2007) az miktarda kil kullanımının hidrolitik bozunmayı arttırdığı belirtilmektedir.

Liu vd. (2013) yaptığı çalışmada PLA/Halosit nanokompozitleri eriyik karıştırma yöntemi ile elde etmişlerdir. Halosit ve PLA arasındaki hidrojen bağ etkileşimi oluştuğunu, Halositin PLA'nın gerilme, eğilme ve darbe özelliklerini, depolama modülünü ve camsı geçiş sıcaklığını önemli ölçüde arttırdığını belirtmiştir.

Literatür incelendiğinde kullanılan polimer/kopolimer, dolgu türü, dolgu oranı ve uygulanan ön işlemler, ilaç türü ve derişimleri ilaç salım kinetiğini etkilemektedir. Kullanılan polimerin bozunurluğu, polimerin nanokompozitteki dağılımını ve dolaylı olarak bozunmayı etkilediği için kil katmanları arasındaki mesafe; oldukça önemli parametrelerdir.

Literatürde spesifik bir ilaç üzerine araştırmalardan çok sudaki çözünürlüğü farklı olan ilaçlar ele alınmış ve elde edilen kompozitlerin salım kinetiğini nasıl etkilediği ve 'burst effect'in var olup olmadığı belirlenmiştir. İlaç salımında kullanılan PLA/kil nanokompozit üretimlerinde kile uygulanan ön işlemlerin kısıtlı olduğu görülmektedir.

Tez kapsamında asetilenmiş ve saf PLA karakterizasyonu ve bunların farklı oranlardaki organo killerle kompozitlerinin hidrolitik bozunması incelenmiştir. PLA, Ac-PLA ve organo MMT ile nanokompozitlerine ilaç yüklenmesi ile hazırlanan tabletlerin ile salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

5. DENEYSEL YÖNTEM

4.1 Laktik Asit'in Polimerizasyonu

Poli(laktik) asit üretimi iki aşamadan oluşmaktadır. Oligomerizasyon adımıyla oligo-laktik asit, polimerizasyon adımıyla PLA elde edilmektedir.

4.1.1 Oligomerizasyon

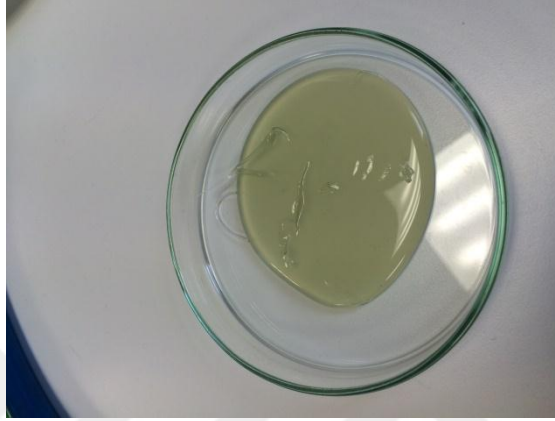
Poli(laktik asit) in erime sıcaklığı olan 175°C'nin 5-10°C altında ve camsı geçiş sıcaklığı olan 55°C'nin üzerinde bir sıcaklık değeri olan 150°C'de gerçekleştirilmiştir. Polimerizasyon esnasında, zincir büyümesini sağlamak için yeterli yüksek sıcaklık sağlanmalı, ancak çok yüksek sıcaklık değerleri yan reaksiyonlara ve halkalaşmaya neden olabilmektedir. Bu sıcaklık, son grupların etkileşebileceği hareketli bir faz sağlamaktadır. Deney sistemi olarak; manyetik karıştırıcı, vakum pompası, 250 ml'lik iki ağızlı balon, geri soğutucu, su buharının vakum pompasına iletimini engellemek amacı ile kuru buz tuzağı kullanılmıştır. 250 ml'lik iki ağızlı balon içerisine 100 g L-Laktik asit konularak sıcaklık 150°C'ye ayarlanmış olarak 2 saat boyunca manyetik karıştırma ile geri soğutucu altında dehidratasyon yapılmıştır. Atmosferik koşulda gerçekleştirilen 2 saat sonunda, kuru buz ile birlikte vakum pompası çalıştırılarak basınç değeri 100 mmHg değerine getirilip bu basınçta işleme 2 saat devam edilecektir. Ortam basıncı 30 mmHg'ya düşürülerek 8 saat sonunda oligomer elde edilmiştir.

4.1.2 Polikondenzasyon ile PLA Sentezi

Oligomer miktarına bağlı olarak SnCl₂ katalizörü ve başlatıcı olarak katalizör miktarına göre 1:1 molar oranda TSA (başlatıcı) kullanılmaktadır (Tektemur 2011). Bu aşama vakum basıncında ve 180°C'de gerçekleştirilerek basınç kademeli olarak 10 mmHg'ya düşürülerek toplamda 5 saat süre ile PLA sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen PLA kloroformda çözüldükten sonra eklenen kloroformun aşırısı kadar metanol eklenerek beyaz lif görümlü polimerler elde edilmiştir. Karışım armut tipi balona aktarılarak

döner buharlaştırıcıda 50°C’de çözücü uzaklaştırılmıştır. Polimerin hidrasyonunu önlemek için 12 saat boyunca etüvde bekletildikten sonra desikatörde saklanmıştır (Nampoothiri vd. 2010, Şenkurt 2013).

Deney sonucunda elde edilen polimer berrak yeşil renktedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Polikondenzasyon ile sentezlenen PLA

4.2 PLA’nın Asetillenmesi

Asetilleme işlemi, üç ağızlı armut balon, geri soğutucu ve kontak termometreli karıştırıcı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1g PLA 30ml kuru kloroformda çözülmüştür, ardından 2g asetik anhidrit çözeltiye eklenmiştir. Çözelti 60 °C ‘ye ısıtılarak 4 saat boyunca N₂ ortamında karıştırma yapılmıştır. Reaksiyonun gerçekleşmesinden sonra çözeltinin 10 katı hacimde metanol ile iki defa çöktürülür, metanol ile yıkanır ve vakum etüvünde 48 saat boyunca 40 °C’de kurumaya bırakılmıştır (Fan vd. 2004).

4.3 Kilin Saflaştırılması ve Modifikasyonu

Kilin yapısında kuvars ve demir oksit gibi safsızlıklar bulunabilir. Bu nedenle kullanım öncesi saflaştırılması gereklidir. Saflaştırma işlemi dekantasyon yöntemi ile yapılmıştır. 125µm altında kilden 10g alınarak 1L deiyonize su ile 24 saat karıştırılmıştır. 24 saat sonrasında karışım için kullanılan beherin altında safsızlıklar çökmüştür. Bu işlem sonrasında karışımın üst kısmı santrifüj tüplerine aktararak 15 dk, 5000 rpm’de

santrifüj yapılmıştır. Elde edilen süspansiyonunun sıvısı kısmı alınarak etüvde kurutulmuştur.

Saflaştırılmış kilin organokil sentezi öncesi kilin katyon değişim kapasitesinin bulunması gereklidir. Bu işlem ANSI/ASTM C837-76 standardına göre yapılmıştır. Bu yöntem, belirli pH ve derişimde hazırlanan metilen mavisi çözeltisinin kil tarafından absorpsiyonuna dayanır.

4.3.1 Katyon değişim kapasitesi (KDK)

2g saf kil 300ml saf su ile homojen bir karışım elde edilene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karışımın pH değeri 2,5 – 3,8 olacak şekilde sülfürik asit eklenerek ayarlanmıştır. 0,01N metilen mavisi çözeltisinden karışımın içerisine 5ml eklenip, kısa bir süre karıştırıldıktan sonra filtre kağıdına baget yardımı ile damlatılmıştır. İşlem bu şekilde damlatılan mavi dışarısında açık mavi renk görülene kadar devam edilmiştir. Harcanan metilen mavisi çözeltisi ile KDK değeri hesaplanmıştır.

$$KDK = \frac{\left(\frac{E+V}{W}\right) * 100 meq}{100 g kil} \quad (4.1)$$

E: Metilen mavisi çözeltisinin derişimi, N

V: Kullanılan metilen mavisi çözeltisi miktarı, ml

W: Kil yüzdesi, g

4.3.2 Organokil sentezi

Organokil sentezi için katyonik yüzey aktif madde olarak cetyltrimetil amonyum bromid (CTAB) kullanılmıştır. Organokil sentezinde kullanılacak olan kil 80°C’de 48 saat süre etüvde bekletilerek kurutulmuştur. Bu sentezde, 10 g saf kil (< 125 µm) ve 800 ml su bir behere koyularak homojen karışım elde edilene kadar karıştırılmıştır. Hesaplamalar kilin katyon değişim kapasitesi (KDK) değerine göre yapılmıştır. Aynı bir

beherde kilin KDK değeri ile hesaplanan yüzey aktif maddenin kütlece %2 fazlası 200 ml saf su ile çözülmüştür. Homojen kil karışımına yüzey aktif çözeltisi eklenerek organokilin çöktükten sonra, su-organokil süspansiyonu santrifüjlenmiştir. Elde edilen organokil, deiyonize su ile birkaç kere yıkanır ve tekrar santrifüjlenerek organokiller etüvde kurutulmuştur. Kurutulan örnekler havanda dövüldükten sonra elek analizinden geçirilerek 125 µm'nin altında olanlar ayrılıp desikatörde nanokompozit yapımı için saklanmıştır (Şenkurt 2013).

4.4 Nanokompozit Sentezi

Nanokompozit sentezi çözücü uzaklaştırma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde 0,5 g PLA veya Ac-PLA 10 ml kloroformda çözülmüştür. Diğer yandan MgSO₄ 'den geçirilmiş kloroformdan 10 ml içerisine organo - kil eklenmiştir. Literatür araştırmaları sonucunda belirlenen oranda kil miktarına sahip çözelti ile polimer çözeltisi karıştırılıp, 400 rpm'de 24 saat süre ile manyetik karıştırıcıda tutulmuştur. Sonrasında elde edilen kil/PLA karışımı çözücü buharlaştırma yöntemi ile döner başlıklı buharlaştırıcı kullanılarak saflaştırılmıştır. Elde edilen %2, %5 ve %8 kil içeriğine sahip nanokompozitler etüvde 24 saat süre 40-45 °C'de kurutularak desikatöre kaldırılmıştır.

4.5 Hidrolitik Bozunma

Farklı oranlarda hazırlanan nanokompozitler 20 ml'lik pH 7,4 PBS çözeltisine polimer ve kompozitlerin 5x10 mm boyutlarında ve 2mm kalınlığında hazırlanan filmleri daldırılmıştır. 0. gün, 20. gün, 40 ve 60.gün numuneler alınarak tartım işlemi yapılmıştır. Numuneler PBS çözeltisinden alındıktan hemen sonra ve 24 saat etüvde 50°C'de kurutulduktan sonra olmak üzere iki ölçüm yapılmıştır.

$$\% \text{ Kütle Kaybı} = \frac{t \text{ anındaki kuru kütle}}{t=0 \text{ anındaki kuru kütle}} \times 100 \quad (4.2)$$

4.6 İlaç Salım Çalışması

Antiinflatuar ilaç olan ketoprofen; PLA, Ac-PLA ve bunların %2 ve 5 PLA/Kil nanokompozitlerine yüklenmiştir. İlaç yükleme işlemi nanokompozit hazırlanması sırasında her bir bileşende 0,5 g PLA, 0,3 g ketoprofen ve eklenen PLA'nın %2 ve %5 oranında kil ilavesi yapılmıştır. İlaç yüklenen materyaller 3 mm kalınlıkta, 13 mm çapında tablet halinde 50-60 kN kuvvet altında basılmıştır.

İnsan vücudundaki sırasıyla mide, kalın ve ince bağırsak sıvılarını simule etmek için 1,2, 4,2 ve 7,4 pH'da fosfat tampon çözeltisi ortamında gerçekleştirilen salım çalışması, 37°C'de ve 100 rpm karıştırma ile gerçekleştirilmiştir. 20 ml'lik PBS çözeltisinde bekletilen numunelerden 0. dakikadan itibaren 240 dk'ya kadar belirli aralıklarla, sonrasında da 24 saat aralıklarla örnekleme yapılmıştır. Her bir örneklemede 3 ml çözeltiden alınarak, yerine 3 ml PBS çözeltisi eklenerek UV-vis cihazında absorpsiyon değeri okunmuştur. Ek 1'de yer alan ketoprofen kalibrasyon grafiği yardımıyla derişim değerine geçilmiştir. Yüzde ilaç salım miktarı denklem 4 ile hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İlaç Salım} = \frac{t \text{ anındaki çözeltideki ilaç miktarı}}{\text{tablete yüklenen ilaç miktarı}} \times 100 \quad (4.3)$$

4.7 Analizler

HNMR, TGA, XRD ve SEM analizleri ODTÜ Merlab laboratuvarında yapılmıştır. FTIR ve UV-Vis analizleri Ankara Üniversitesi bünyesindeki cihazlarda gerçekleştirilmiştir.

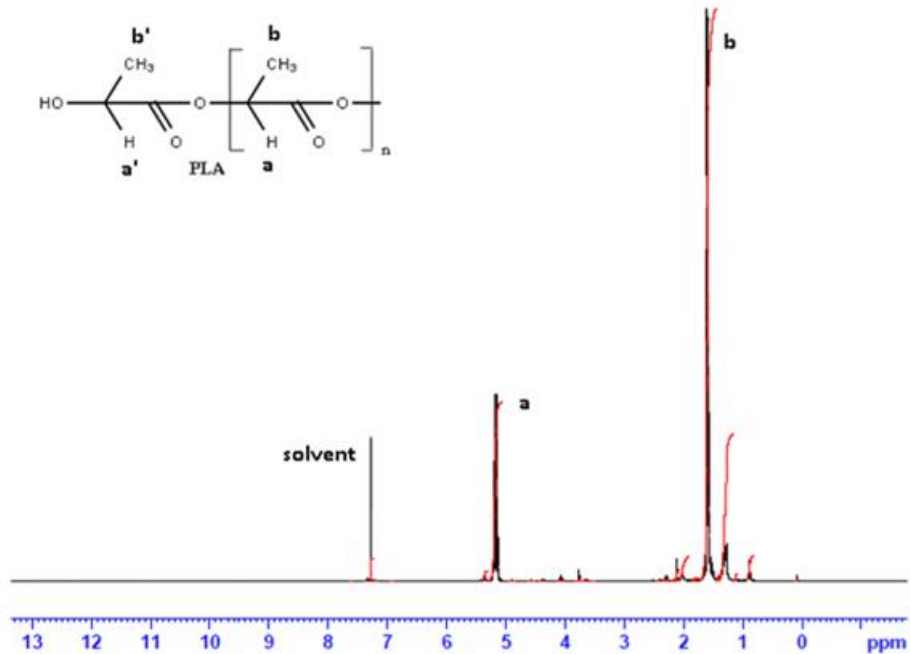
UV-Vis cihazında PLA, Ac-PLA ve %2 CTAB-MMT nanokompozitlerinden ketoprofen ilaç salım miktarı 260 nm dalga boyunda analiz edilmiştir.

5. DENEY BULGULARI VE TARTIŞMA

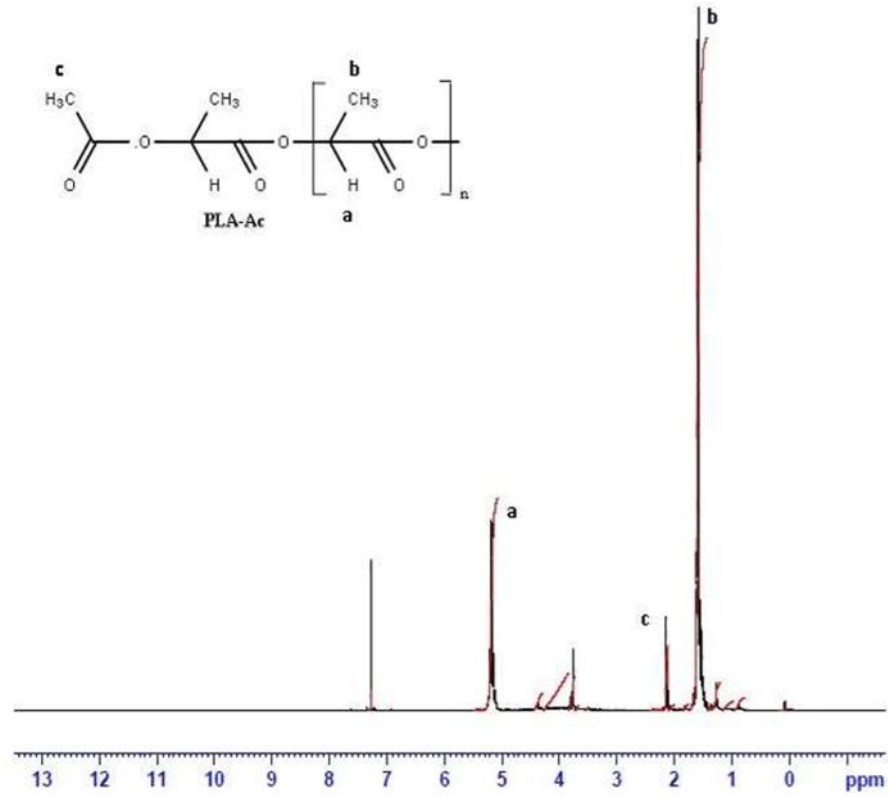
Tez kapsamında, farklı oranlarda kil/PLA nanokompozitleri, kil/asetillenmiş PLA nanokompozitleri sentezlenerek hidrolik bozunma miktarlarının incelenmesi amaçlanmıştır. İlaç salım çalışmaları ile birlikte, deneysel çalışmanın model oluşturması öngörülmüştür.

5.1 Asetil PLA Sentezi

Polimerlerin enzimatik olmayan hidrolitik bozunması için polimere son grup modifikasyonu uygulanmaktadır. Bu modifikasyonlardan bir tanesi olan asetilleme işlemi için bu çalışmada asetik anhidrit kullanılarak asetilleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. ^1H NMR sonuçları Şekil 5.1’de PLA için, Şekil 5.2’de Ac-PLA için verilmiştir. Asetik anhidrit varlığında yapılan tepkime sonucunda Şekil 5.2’de yer alan spektrum elde edilmiştir.



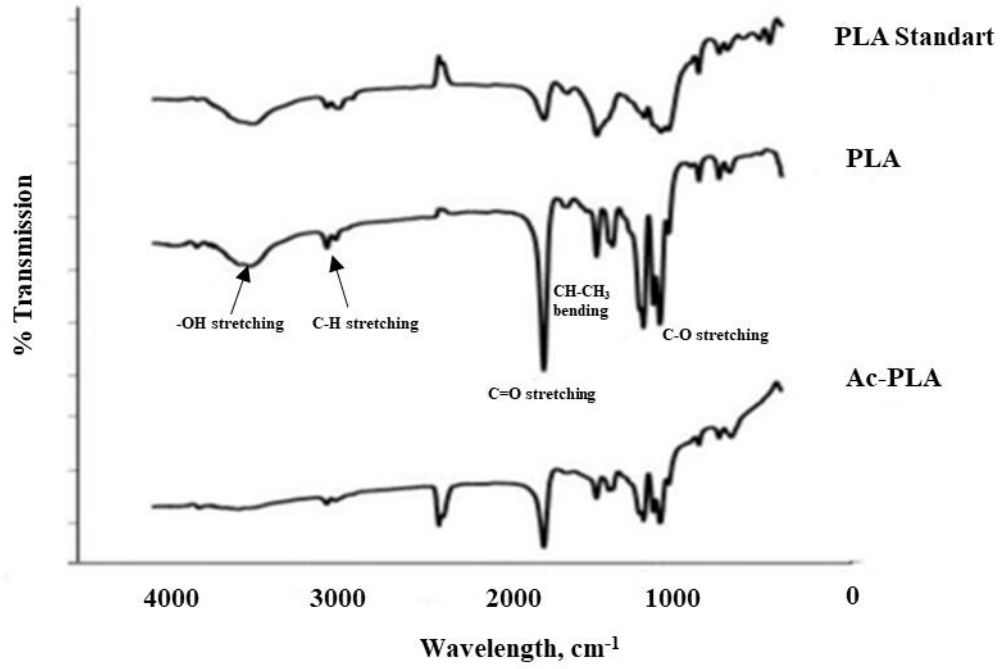
Şekil 5.1 PLA'nın ^1H -NMR analizi



Şekil 5.2 Ac-PLA'nın ¹H-NMR analizi

Şekil 5.1 ve 5.2'de PLA'nın yan grubundaki metil grubundaki hidrojen 5,16 ppm, b metil grubundaki hidrojen 1,59 ppm görülmektedir. b' ve a' PLA'nın son gruplarındaki hidrojeni göstermektedir. Asetilasyon işleminden sonra PLA son grubunda görülen 4,28 ve 1,49 ppm'deki zayıf pikler kaybolup, asetil gruptan dolayı yeni tekli 2,14 ppm' de pik oluşmuştur (Şekil 5.2) (Tripathi ve Katiyar 2016, Fan vd. 2004).

Asetilasyon işlemi sonucunda elde edilen polimerin karakterizasyonu için ¹H NMR analizleri yanı sıra FTIR analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 5.3'de standart PLA, sentezlenen PLA ve Ac-PLA'nın FTIR spektrumları yer almaktadır.



Şekil 5.3 Standart PLA, sentezlenen PLA ve Ac-PLA FTIR spektrumu

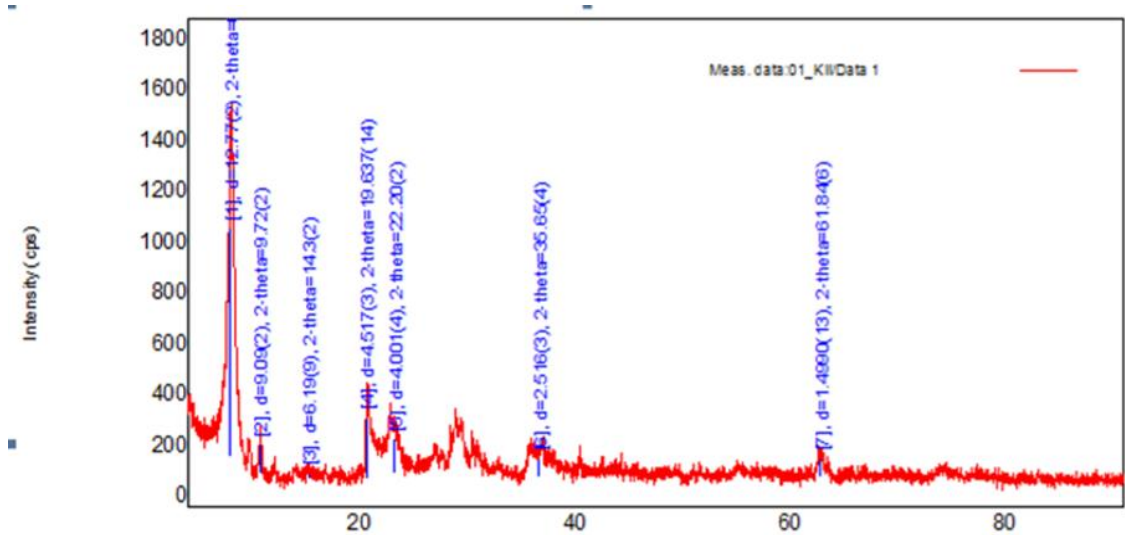
Şekil 5.3’de yer alan spektrumlardan polimer sentezinin başarıyla gerçekleştiği görülmektedir. PLA spektrumunda 1188.19 cm^{-1} ve 1095.60 cm^{-1} dalga boylarında bulunan iki keskin pik PLA yapısında yer alan C-O gerilme titreşimlerini göstermektedir. $1300\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ bandında yer alan $-\text{CH}_3$ titreşimleri PLA spektrumunda $1458,23\text{ cm}^{-1}$ asimetrik esneme, 1365.65 cm^{-1} simetrik esneme titreşimleri olarak yer almaktadır. PLA spektrumunun spesifik piklerinden biri olan karboksilik asit yapısındaki C=O esneme titreşimleri 1750 cm^{-1} dalga boyunda gözlenmektedir. $2800\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ bandında yer alan $-\text{CH}$ gerilme titreşimleri PLA spektrumunda 3001.34 cm^{-1} dalga boyunda gözlenmektedir. $3400\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ bandında yer alan pik karboksilik asit yapısında yer alan hidroksil gruplarının titreşimi sırasında gerilimi ile oluşmaktadır (Chieng vd. 2014). Bu pik PLA için 3441.12 cm^{-1} dalga boyunda yer alırken, son grup modifikasyonu sonrası Ac-PLA spektrumunda bu pik kaybolmaktadır. Son grup modifikasyonunda PLA son grubunda yer alan hidroksil grupları ($-\text{OH}$), asetil fonksiyonel grubu ile yer değiştirmektedir. Bunun sonucu olarak da polimer yapısındaki $-\text{OH}$ grupları elimine olmaktadır. Ac-PLA spektrumunda hidroksil esneme titreşimlerini temsil eden pikin kaybolması asetilasyon işleminin başarı ile

gerçekleştiğini göstermektedir. Bu değişim dışında PLA ve Ac-PLA spektrumlarında değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum, PLA son grubuna eklenen asetil fonksiyonel grubunun ($\text{CH}_3\text{-C=O-}$) PLA ile aynı bağlara sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca buradan istenmeyen yeni bağ oluşumunun gerçekleşmediğini ya da kimyasal etkileşimin olmadığını görülmektedir.

5.2 Montmorillonit Organomodifikasyonu ve Nanokompozit Hazırlanması

Organokil sentezi; uzun zincirli (CTAB) yüzey aktif madde kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tabakalı kil yapılarının en önemli özeliği olan tabakalar arası uzaklık değeri, kompozit sentezi içinde önemli parametrelerden biridir. Bu nedenle doğal kilden başlayarak kompozit üretiminin en son noktasına kadar tabakalar arası uzaklık değerleri belirlenmelidir. Bunun için XRD analizleri yapılmaktadır.

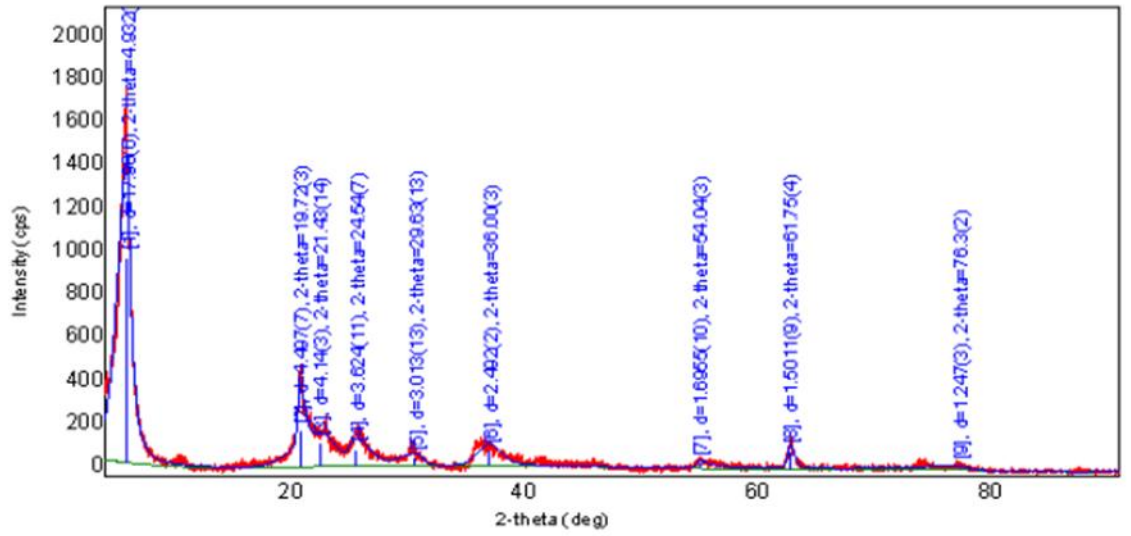
Deneysel çalışmada kullanılan saf sodyum kilinin XRD analizi Şekil 5.4’de görülmektedir. Montmorillonit mineralinin karakteristik piki $2,5^\circ$ - $7,5^\circ$ arasında gözlenen piktir. Tabakalar arası uzaklık değeri ise $12,77 \text{ \AA}$ ’dur.



Şekil 5.4 Saf kilin XRD spektrumu

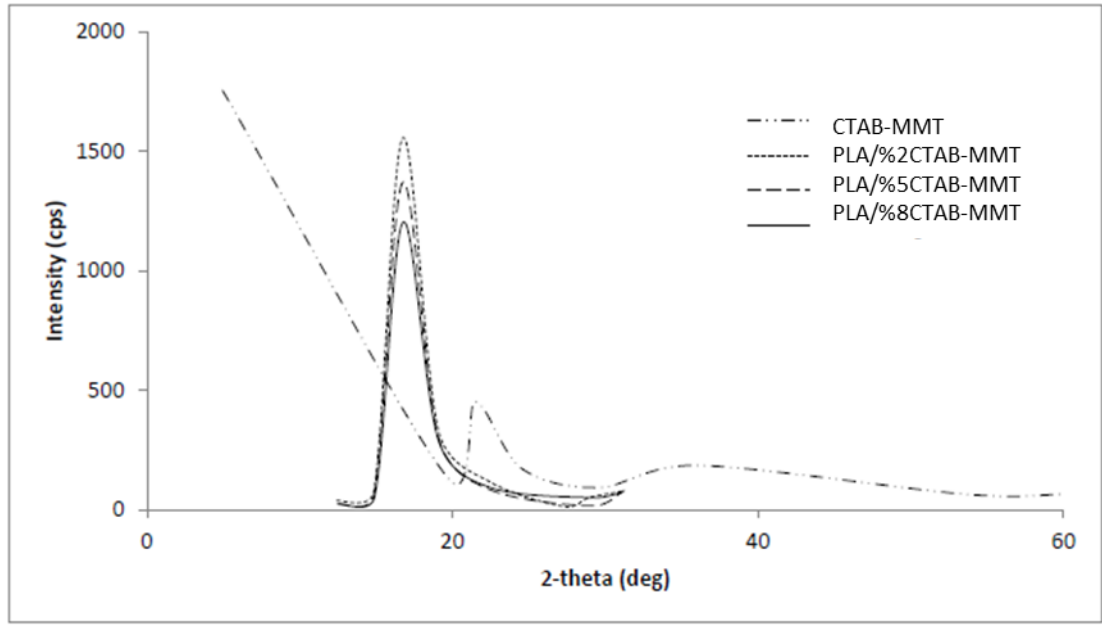
CTAB yüzey aktif maddesi ile sentezlenen organokilde tabakalar arası uzaklık 17.90 Å değerine yükselmiştir. Uzun zincirli yapının tabakalar arasına girmesi tabakaların birbirlerinden uzaklaşmalarını ve yapının genişlemesini sağlamıştır.

Saf montmorillonit karakteristik XRD piki $2\theta=6-7^\circ$ 'de yer alır (Galimberti 2012). Montmorillonitin yüzey etkin madde CTAB ile işleme tabi tutulması sonucu elde edilen CTAB-MMT organokilinde karakteristik pik $2\theta=4,932^\circ$ 'ye kaymıştır (Şekil 5.5).



Şekil 5.5 Organo modifiye MMT XRD spektrumu

Organo modifiye edilmiş MMT ile PLA kompozitinin hazırlanması amacıyla polikondenzasyon (PC) ile sentezlenen PLA kullanılmıştır. Polikondenzasyon ile sentezlenen PLA ve ağırlıkça %2, 5, 8 oranında organo MMT içeren kompozitlerin XRD spektrumu Şekil 5.6'da yer almaktadır. Organo montmorillonit pikinin nanokompozit spektrumlarında kaybolması tabakalar arasına polimerin yerleştiğini ve nanokompozit sentezinin başarı ile gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 5.6 PC ile sentezlenen PLA organo MMT nanokompozitlerinin XRD spektrumları

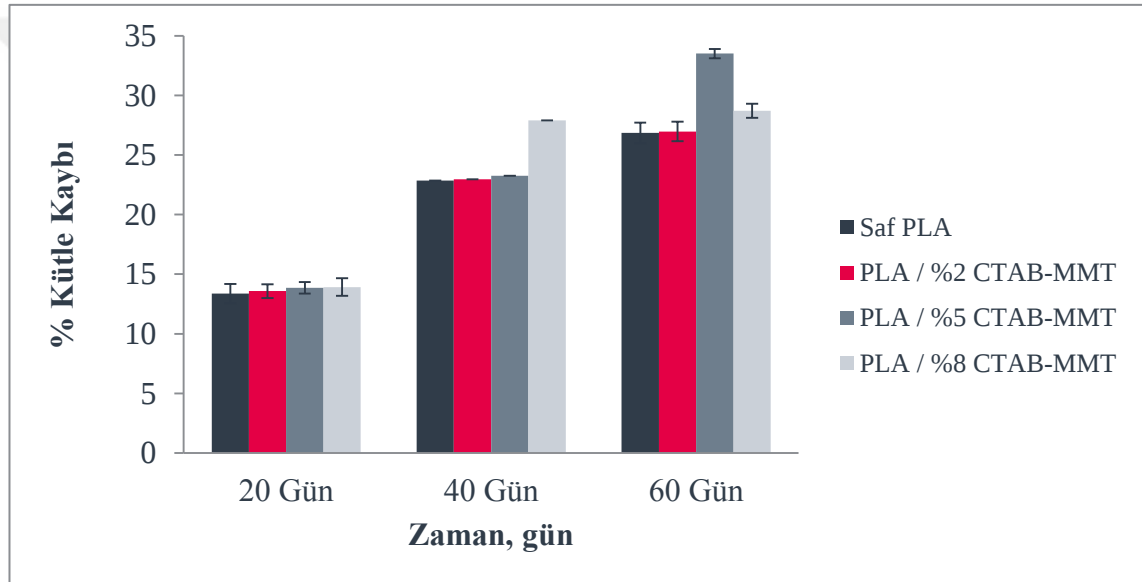
Farklı oranlarda organokiller ile hazırlanan nanokompozitler için aynı 2θ değerlerinde pikler elde edilmiştir. Bu durum her bir nanokompozit için ortorombik kristal yapısının korunduğunu, polimerizasyon türü ve kil oranının kristal yapısını değiştirmedikini göstermektedir. Ancak Şekil 5.6’da da görüldüğü gibi artan kil oranı ile birlikte pik yoğunluğu, buna bağlı olarak da kristallikte azalma gözlenmektedir (Wu vd. 2006).

5.3 Hidrolitik Bozunma

Polikondezasyonla sentezlenen PLA ($M_w \approx 10000$ Da) ve Ac-PLA polimerleri ve %2, 5, 8 organo-MMT kullanılarak kompozitleri hazırlanmıştır. Hidrolitik bozunma çalışmaları için polimer ve kompozitlerin 5×10 mm boyutlarında ve 2mm kalınlığında filmleri hazırlanmıştır. Hidrolitik bozunma pH 7.4’deki 20 ml yapay vücut sıvısı içerisinde, 100 rpm karıştırma hızı ve 37°C sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir.

Şekil 5.7’de PLA ve nanokompozitlerinin hidrolitik bozunmasındaki % kütle kayıpları grafik halinde gösterilmektedir. 60 gün sonunda PLA’da %26,864 kütle kaybı olurken, en fazla kayıp %5 organo-MMT varlığındaki kompozitte %33,511 olarak gerçekleşmiştir (Çizelge 5.1). İlk 20 günlük hidrolitik bozunma periyodunda kil

varlığının artması hidrolitik bozunma değerini etkilemezken, 40. gün ve sonrasında özellikle kil miktarının %5 oranda olduğu nanokompozitte diğerlerine kıyasla daha yüksek oranda kütle kaybı olduğu gözlenmiştir. Kil oranının %8'e artması ile bozunma bir ölçüde engellendiği görülmüştür. Zhou ve Xanthos (2010)'da yaptıkları çalışmada MMT'nin su moleküllerini yüzey katyonları ile tutarak kil varlığının polimere bariyer etkisi yarattığı belirmişlerdir. Kmita vd. (2015) PLA/kil nanokompozitlerinin hidrolitik bozunmasının inceledikleri çalışmasında kompozitteki kil miktarının artmasının su absorpsiyonunu artırarak hidrolitik bozunmayı hızlandırdığını belirtirken, Darder vd. (2007) az miktarda kil kullanımının hidrolitik bozunmayı artırdığını belirtmektedirler.

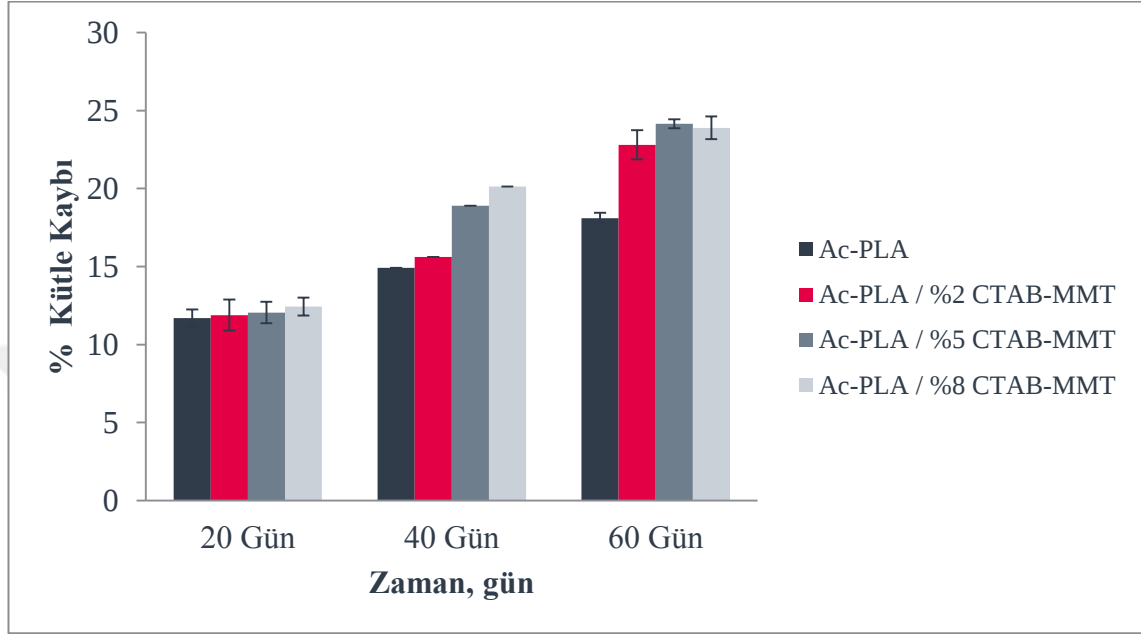


Şekil 5.7 PC ile sentezlenen PLA ve PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları

Çizelge 5.1 PLA ve PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları

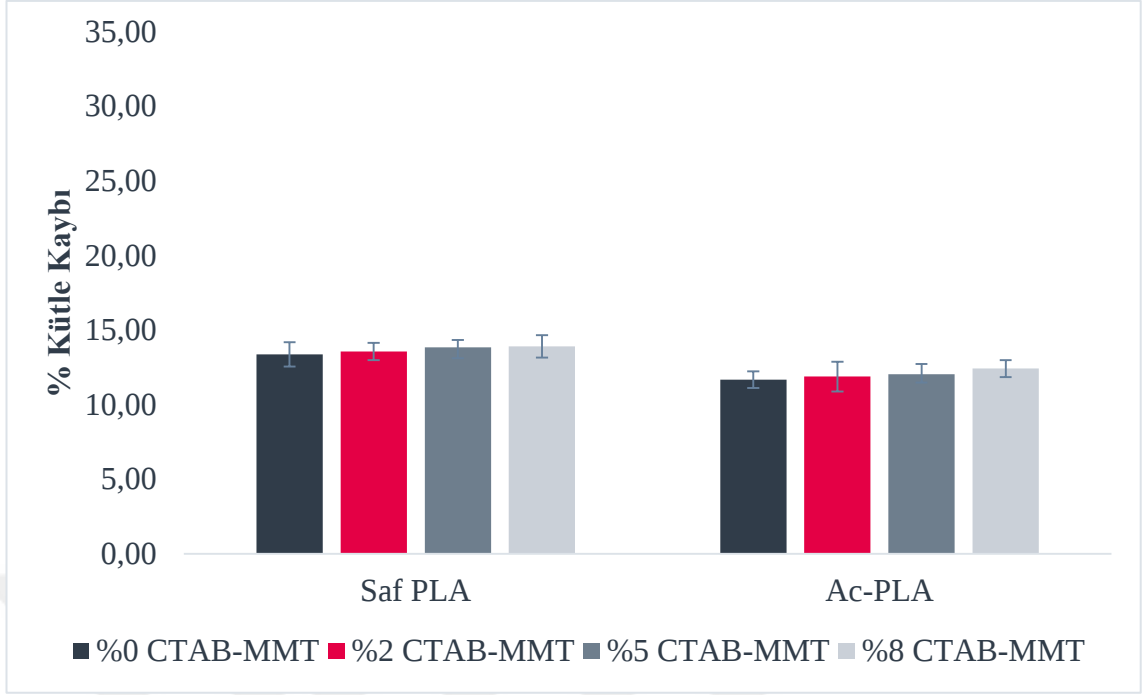
	% Kütle Kaybı, g		
	20 Gün	40 Gün	60 Gün
Saf PLA	13,376	22,863	26,864
%2 CTAB-MMT/PLA	13,579	22,968	26,980
%5 CTAB-MMT/PLA	13,864	23,265	33,511
%8 CTAB-MMT/PLA	13,922	27,922	28,713
Ac-PLA	11,690	14,923	18,100
%2 CTAB-MMT/Ac-PLA	11,89	15,625	22,805
%5 CTAB-MMT/Ac-PLA	12,053	18,896	24,155
%8 CTAB-MMT/Ac-PLA	12,437	20,128	23,896

Ac-PLA ve kil kompozitlerinin hidrolitik bozunması ile % kütle kaybı verileri Şekil 5.8'de görülmektedir. PLA polimerine benzer şekilde en yüksek bozunma %24,155 ile %5 organo MMT içeren kompozit filmlerinde gözlenmiştir (Çizelge 5.1).

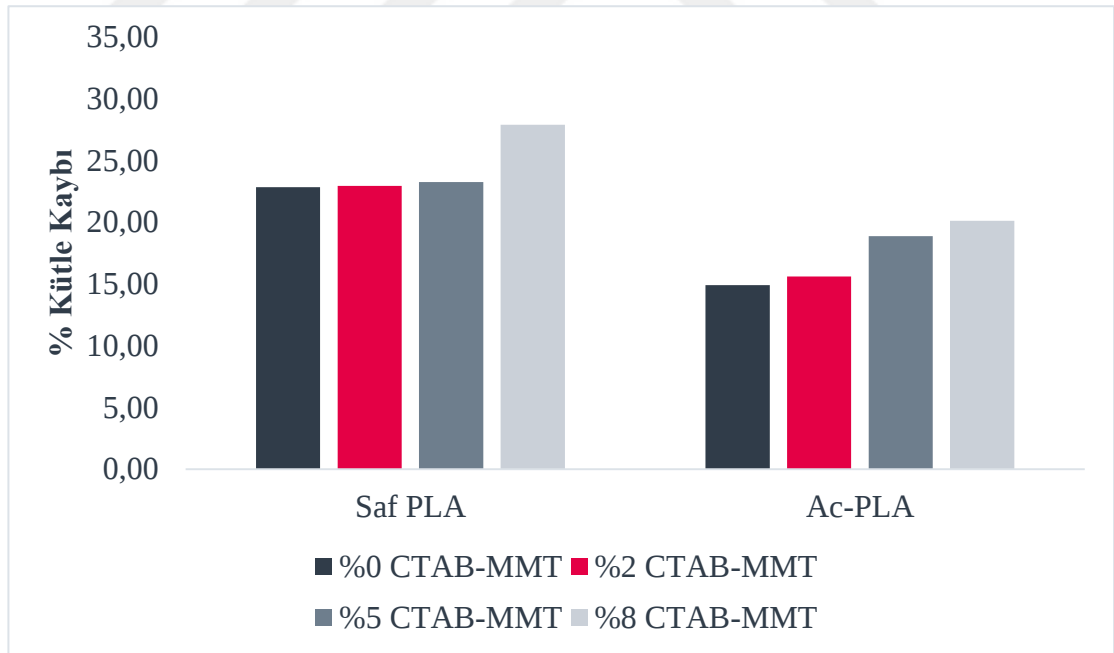


Şekil 5.8 Ac-PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunması sonrası kütle kayıpları

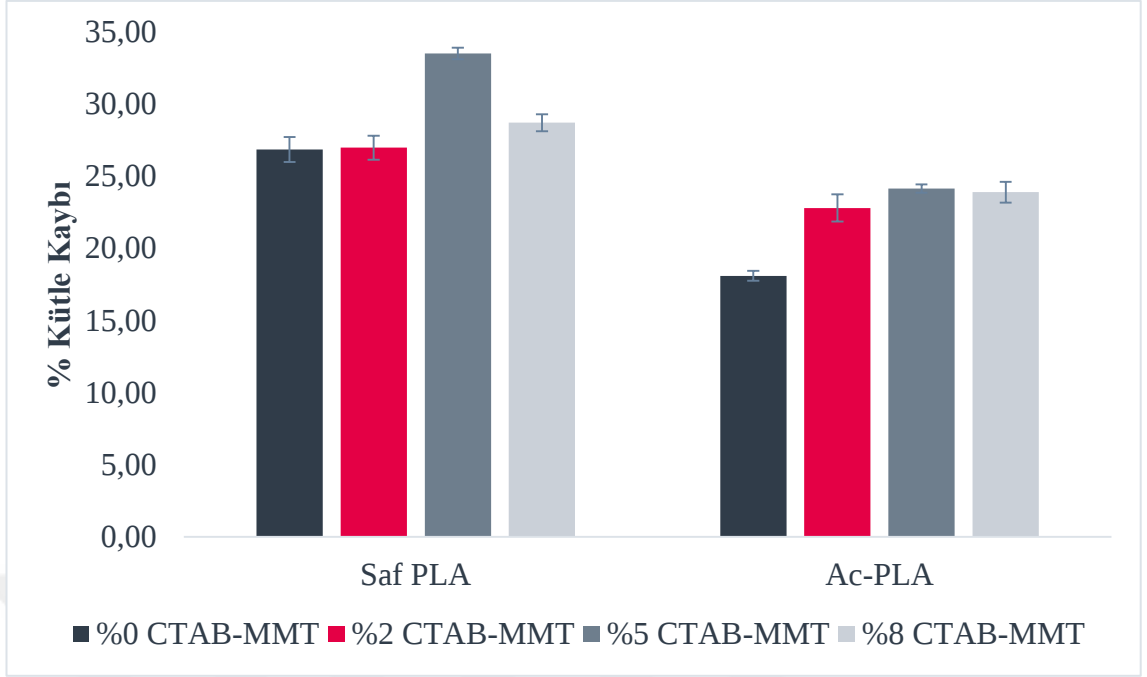
20., 40. ve 60. gün sonundaki PLA ve Ac-PLA kompozitlerinin hidrolitik bozunmaları karşılaştırıldığında asetilasyon işleminin hidrolitik bozunmayı geciktirdiği görülmektedir (Şekil 5.9, 5.10, 5.11). Literatürde Bigg (2005) PLA polimerine asetilasyon ile son grup modifikasyonunun yapılması hidrolitik bozunma hızını azalttığı belirtilmektedir. PLA son grubunda bulunan $-OH$ iyonunun backbiting ile $C=O$ etki ederek zincir kırılması ile bozunmasını sağladığı, bu son gruptaki $-OH$ iyonun son grup modifikasyonu ile asetilasyonu sonucunda bozunmayı geciktirdiği ifade edilmektedir (Şekil 5.12) (Nostrum vd. 2004).



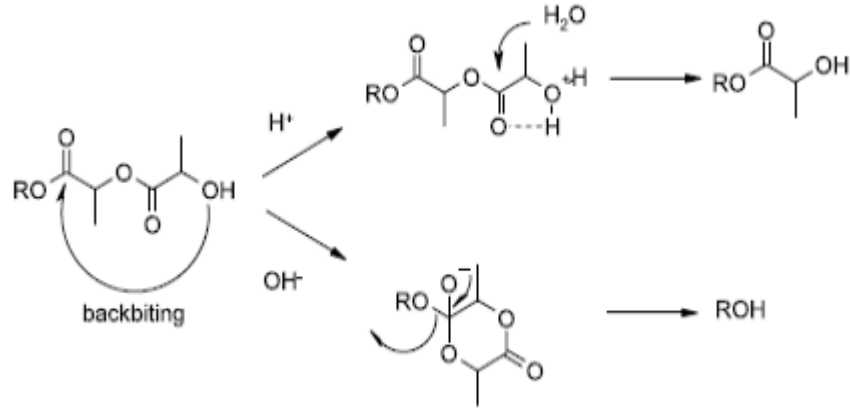
Şekil 5.9 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 20 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları



Şekil 5.10 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 40 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları

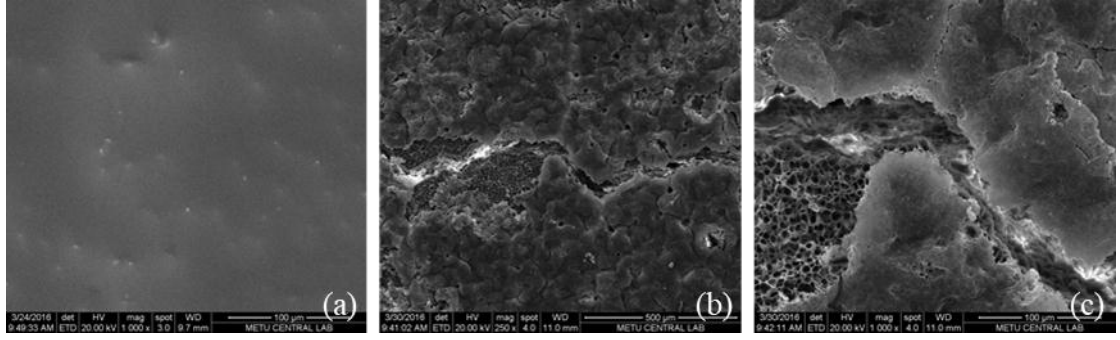


Şekil 5.11 PLA ve Ac-PLA organo MMT filmlerinin 60 günlük hidrolitik bozunma sonrası kütle kayıpları



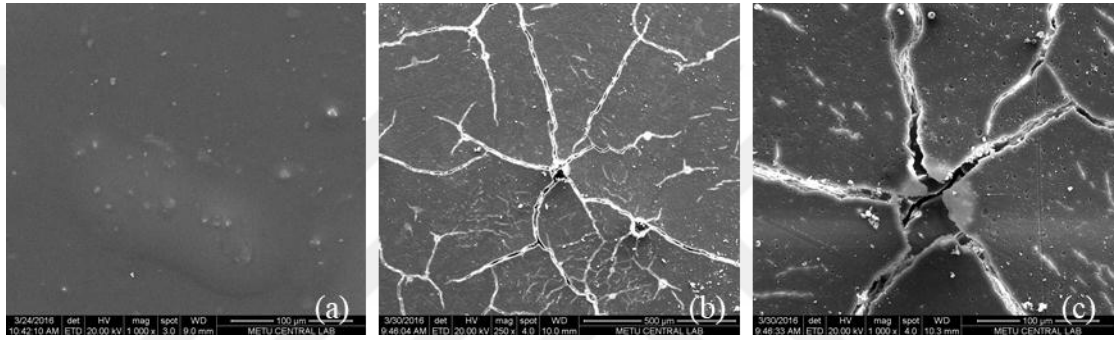
Şekil 5.12 PLA'nın backbiting ile hidrolitik bozunması (Nostrum vd. 2004)

Hidrolitik bozunmanın gerçekleştirildiği filmlerin SEM görüntüleri alınarak Şekil 5.13-22'de verilmiştir. PLA ve organo MMT kompozitlerinin SEM görüntüleri (Şekil 5.13-17) incelendiğinde 60 gün sonunda hidrolitik bozunma etkileri net olarak görülmektedir. Kil oranının artmasıyla filmlerin gözenekli bir yapıya dönüştüğü görülmektedir.



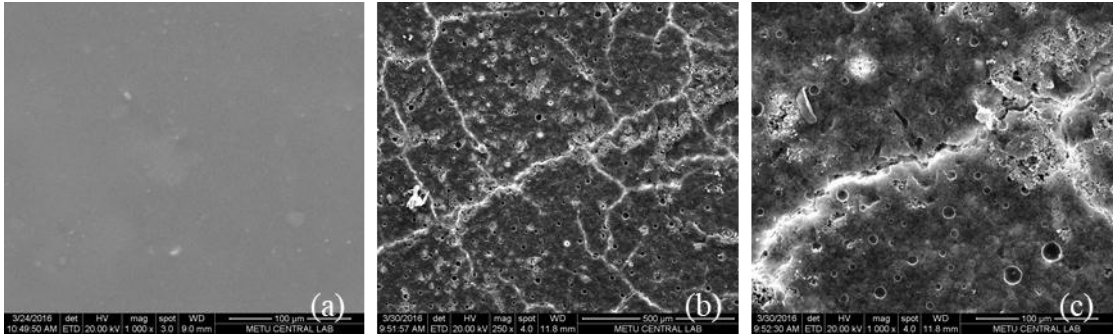
Şekil 5.13 PLA filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) PLA 0. Gün (x1000), b) PLA 60. Gün (x250), c) PLA 60. Gün (x1000)



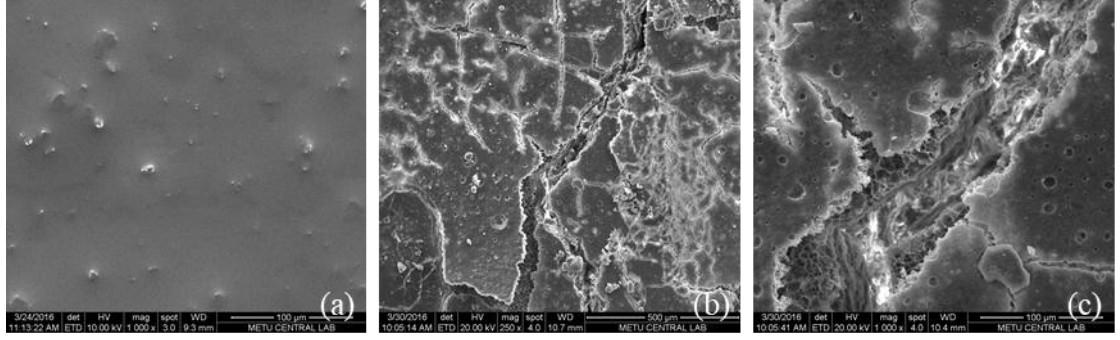
Şekil 5.14 PLA %2 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) PLA/%2 organo MMT 0. Gün (x1000), b) PLA/%2 organo MMT 60. Gün (x250), c) PLA/%2 organo MMT 60. Gün (x1000)



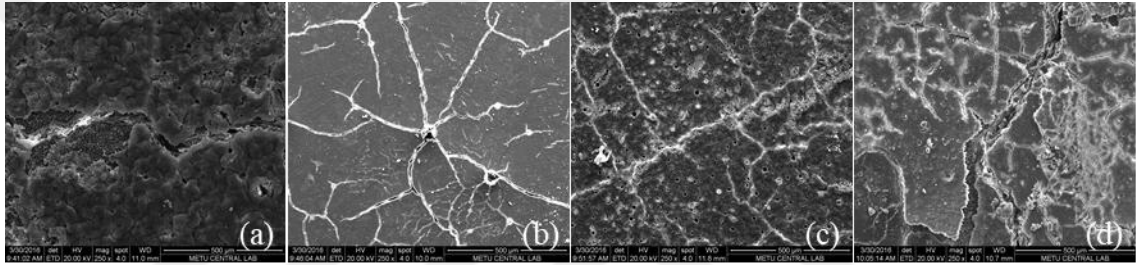
Şekil 5.15 PLA %5 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) PLA/%5 organo MMT 0. Gün (x1000), b) PLA/%5 organo MMT 60. Gün (x250), c) PLA/%5 organo MMT 60. Gün (x1000)



Şekil 5.16 PLA %8 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

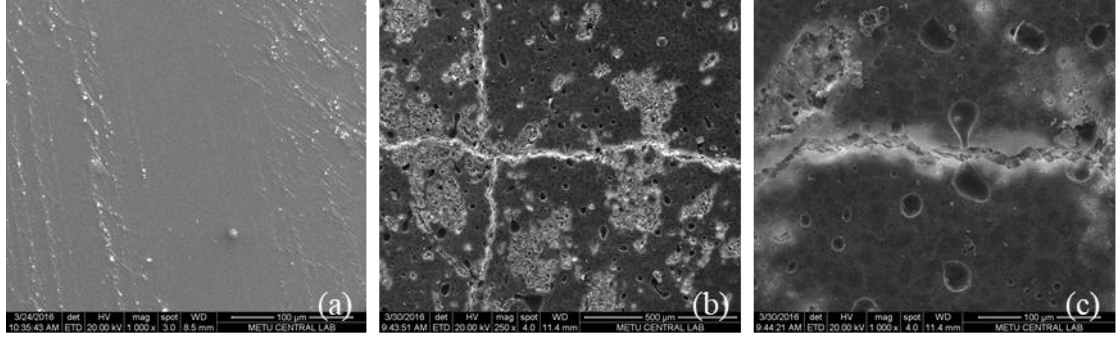
a) PLA/%8 organo MMT 0. Gün (x1000), b) PLA/%8 organo MMT 60. Gün (x250), c) PL/%8 organo MMT 60. Gün (x1000)



Şekil 5.17 PLA ve PLA organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

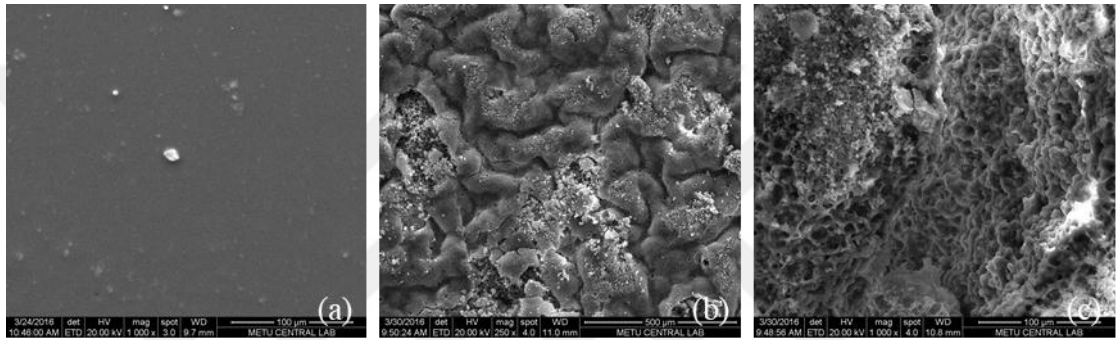
a) PLA, b) PLA %2 organo MMT, c) PLA %5 organo MMT d) PLA %8 organo MMT (x250)

Ac-PLA ve organo MMT kompozitlerinin SEM görüntüleri (Şekil 5.18-22) incelendiğinde 60 gün sonunda hidrolitik bozunma etkileri görülmektedir. %2 ve %5 kil oranlarında filmlerin gözenekli yapısı görülmektedir. Gözenekli yapı %8 kil içeriğindeki nanokompozitlerde çok net görülmemektedir.



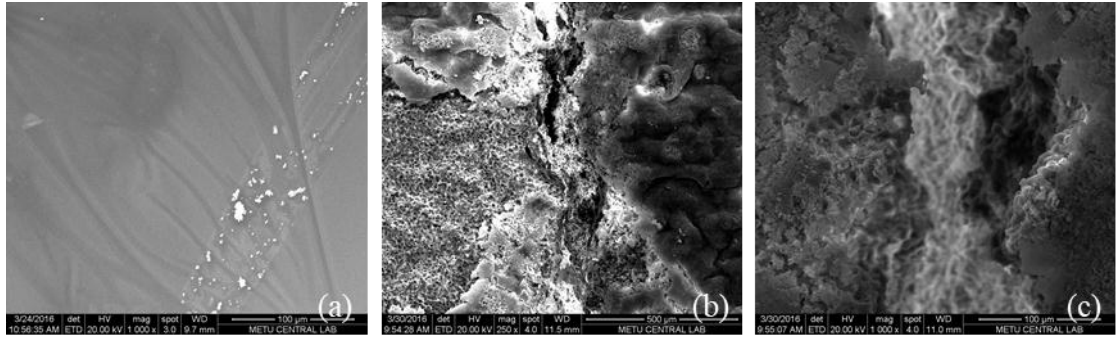
Şekil 5.18 Ac-PLA filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) Ac-PLA 0. Gün (x1000), b) Ac-PLA 60. Gün (x250), c) Ac-PLA 60. Gün (x1000)



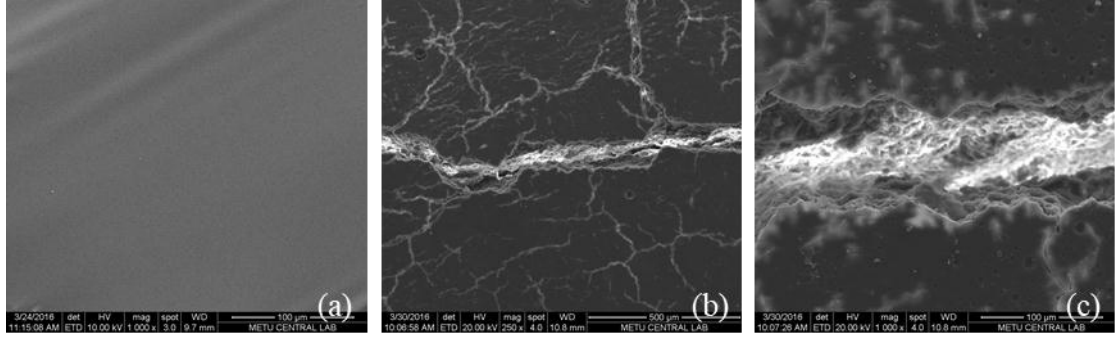
Şekil 5.19 Ac-PLA /%2 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) Ac-PLA /%2 organo MMT 0. Gün (x1000), b) Ac-PLA /%2 organo MMT 60. Gün (x250), c) Ac-PLA /%2 organo MMT 60. Gün (x1000)



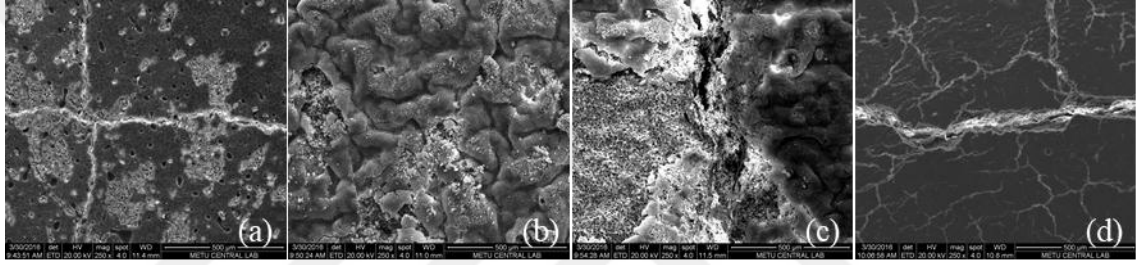
Şekil 5.20 Ac-PLA /%5 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) Ac-PLA /%5 organo MMT 0. Gün (x1000), b) Ac-PLA /%5 organo MMT 60. Gün (x250), c) Ac-PLA /%5 organo MMT 60. Gün (x1000)



Şekil 5.21 Ac-PLA %8 organo MMT filmlerinin hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

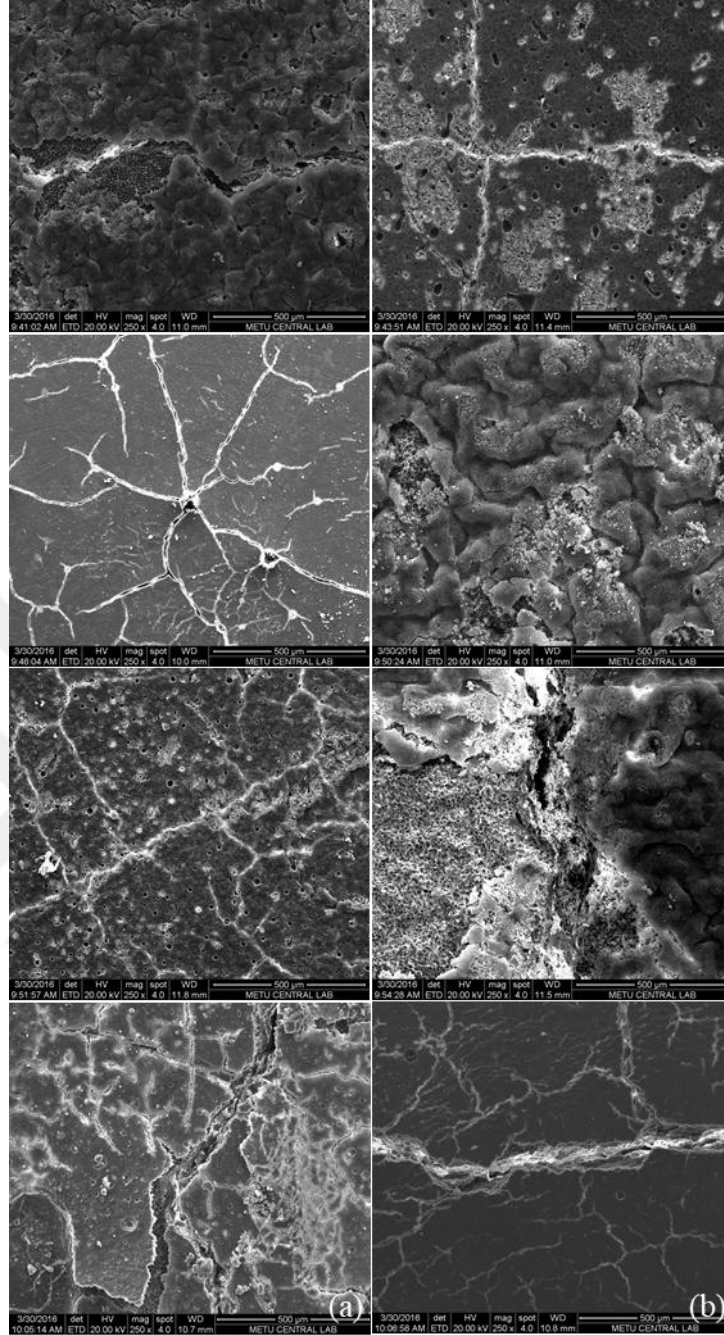
a) Ac-PLA /%8 organo MMT 0. Gün (x1000), b) Ac-PLA /%8 organo MMT 60. Gün (x250), c) Ac-PLA /%8 organo MMT 60. Gün (x1000)



Şekil 5.22 Ac-PLA ve Ac-PLA organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri

a) Ac-PLA, b) Ac-PLA %2 organo MMT, c) Ac-PLA %5 organo MMT d) Ac-PLA %8 organo MMT (x250)

PLA, Ac-PLA ve kompozitlerinin 60 gün sonucundaki SEM görüntüleri Şekil 5.23’de yer almaktadır. Şekilden de görüldüğü gibi %2 ve %5 kil oranlarındaki Ac-PLA filmlerinde yığın erozyonu daha net görülmektedir. Bu sonuçlar % kütle kaybı sonuçları ile uyumludur.

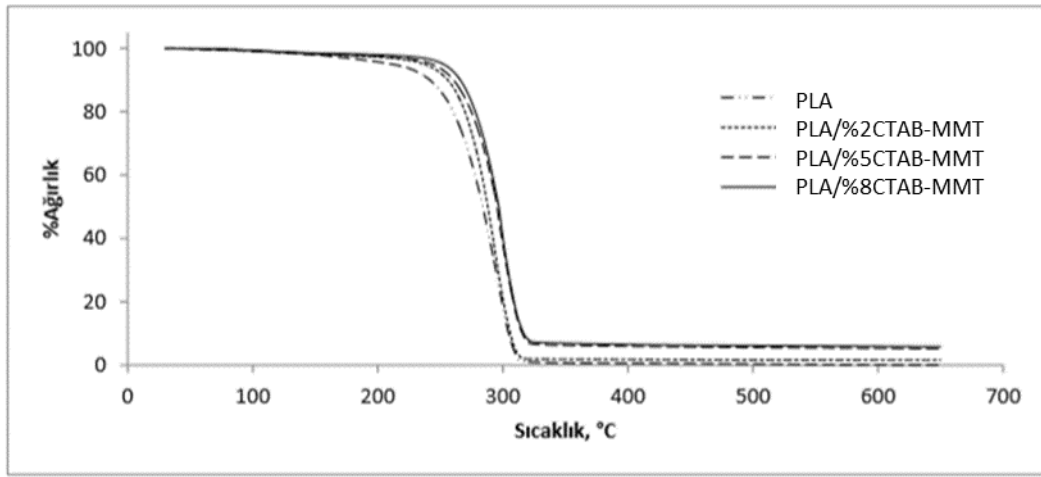


Şekil 5.23 PLA, Ac-PLA ve organo MMT nanokompozitlerinin 60 gün hidrolitik bozunma sonrası SEM görüntüleri yukarıdan aşağıya %0, %2, %5, %8 organo MMT oranı

a) PLA ve nanokompozitleri, b) Ac-PLA ve nanokompozitleri (x250)

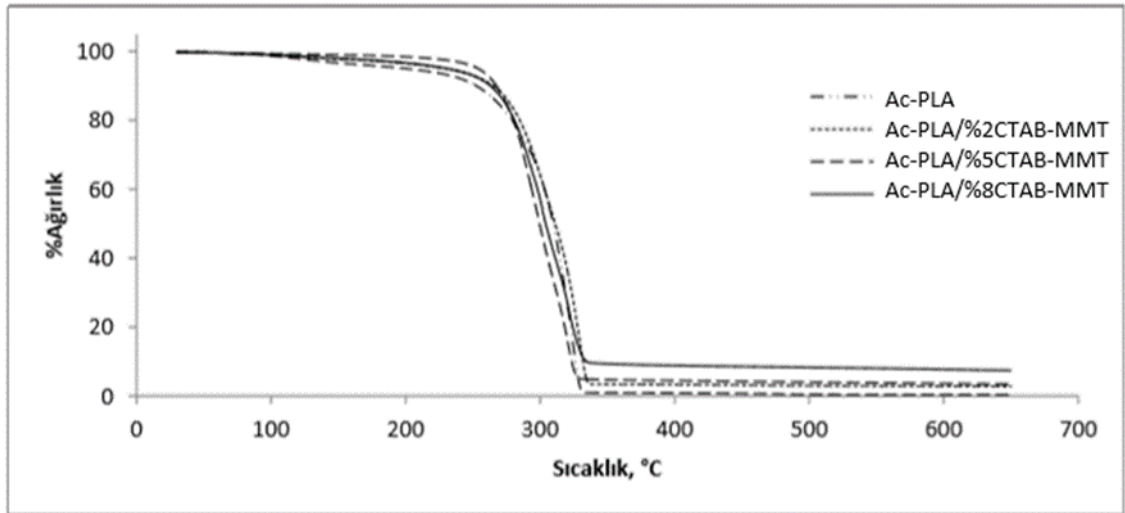
5.4 Isıl Kararlılık

Polikondezasyonla sentezlenen PLA ($M_w \approx 10000$ Da) ve Ac-PLA polimerleri ve %2, 5, 8 organo-MMT kullanılarak kompozitleri hazırlanmıştır. Hidrolitik bozunma çalışmaları için hazırlanan polimer ve kompozitlerin 5x10 mm boyutlarında ve 2 mm kalınlığındaki filmlerinin TG analizi ile ısı kararlılıkları incelenmiştir. Şekil 5.24’de PLA ve kil nanokompozit filmlerinin hidrolitik bozunma önce TGA sonuçları görülmektedir. Kil varlığının artması ısı kararlılığı arttırdığı görülmektedir.



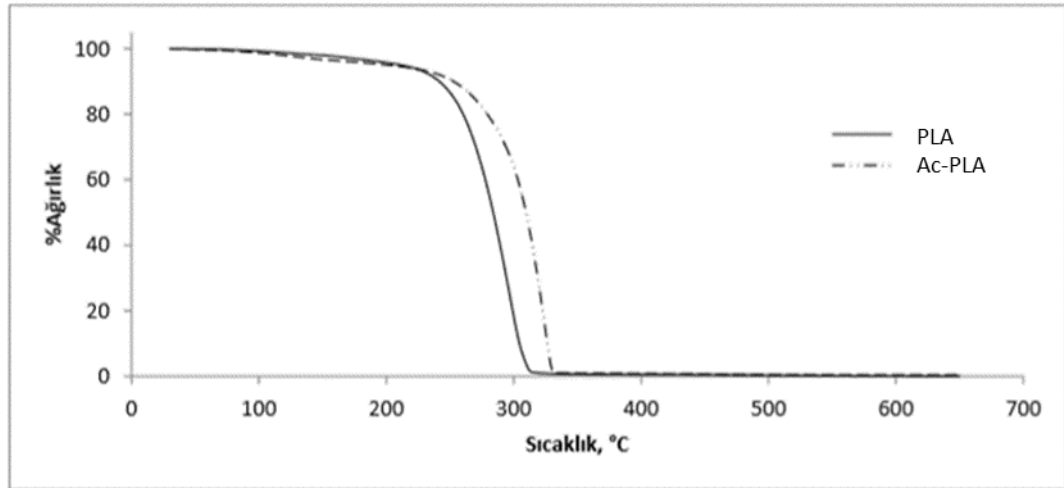
Şekil 5.24 PLA ve nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları

Ac-PLA ve kompozit filmlerinin yine hidrolitik bozunma öncesi TGA sonuçları Şekil 5.25’ de görülmektedir. Benzer şekilde kil içeriği ısı kararlılığı arttırmıştır.



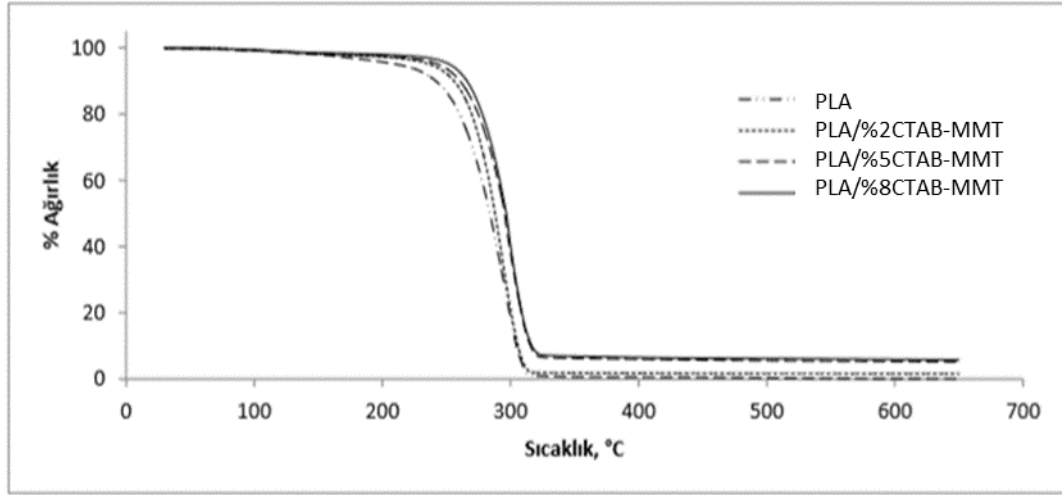
Şekil 5.25 Ac-PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları

Asetilleme işleminin ısı kararlılığı üzerine etkisini incelediğimizde asetilasyonun ısı bozunma sıcaklığını yaklaşık 20°C arttırdığı görülmektedir (Şekil 5.26). Benzer şekilde literatürde Fan vd. (2004) çalışmalarında asetillemenin ısı kararlılığı arttırdığını belirtmektedir. Asetilleme işlemi ile polimerizasyonda kullanılan katalizör kalıntılarının giderildiği ve dolayısıyla ısı kararlılığın artırıldığı çalışmada belirtilmiştir.



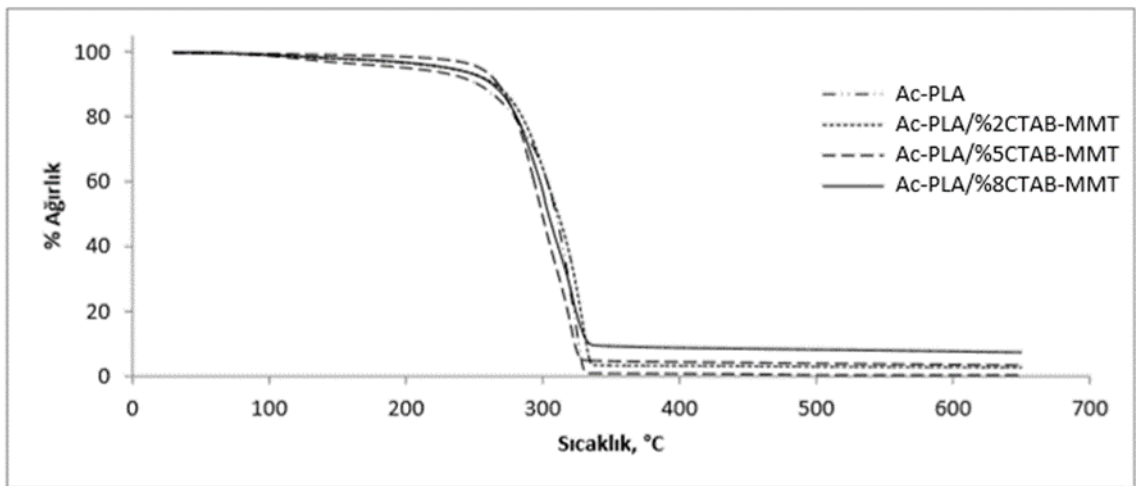
Şekil 5.26 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi TGA Sonuçları

60 günlük hidrolitik bozunma sonucunda ısı kararlılık incelendiğinde kil içeriğinin artması benzer şekilde ısı bozunma sıcaklığını yaklaşık 2°C arttırmıştır (Şekil 5.27).



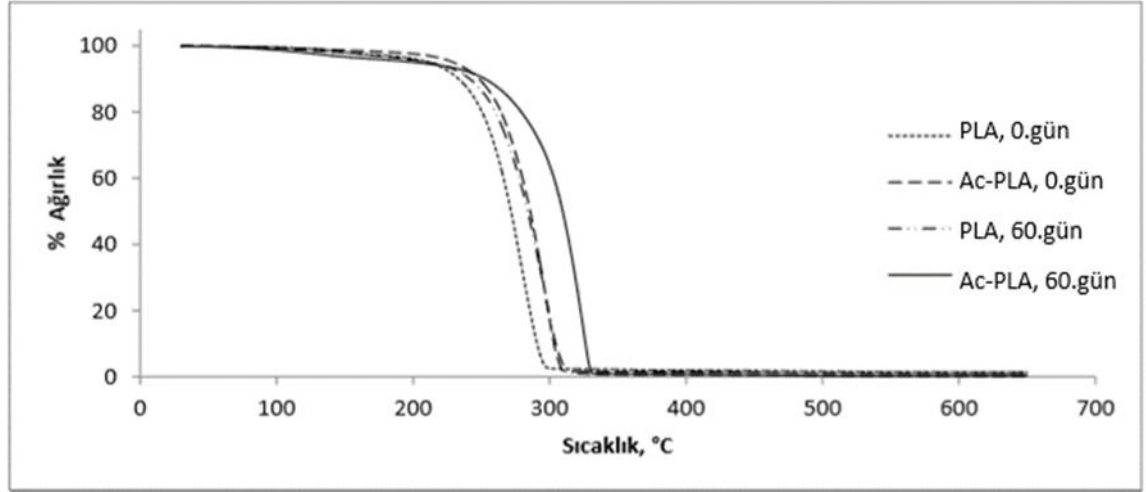
Şekil 5.27 PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları

Ac-PLA ve kompozit filmlerinin yine 60 günlük hidrolitik bozunma sonucundaki TGA verileri Şekil 5.28’de görülmektedir. Hidrolitik bozunma öncesine benzer şekilde kil içeriği az miktarda da olsa ısı kararlılığı arttırmıştır.



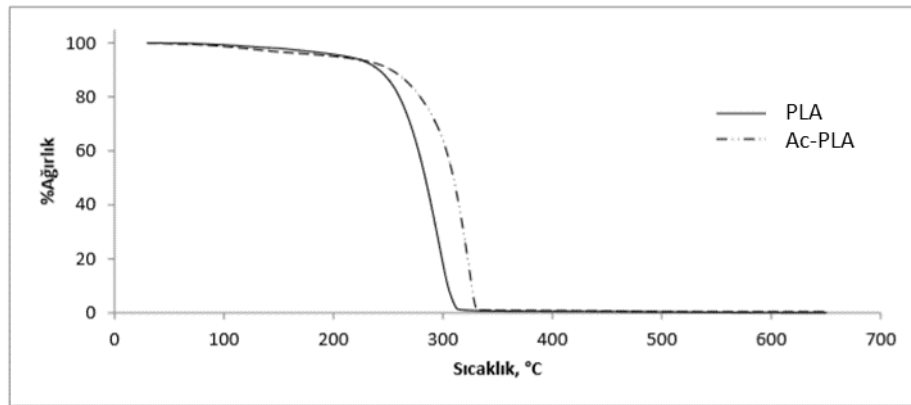
Şekil 5.28 Ac-PLA ve Nanokompozitlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları

60 günlük hidrolitik bozunma sonucunda PLA ve Ac-PLA filmlerinin ısıl bozunma sıcaklığı hidrolitik bozunma öncesine göre yaklaşık 2 - 4°C artmaktadır (Şekil 5.29). Bu durumun nedeninin polimerik yapının bozunması olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.29 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Öncesi ve Sonrası TGA Sonuçları

Asetilleme işleminin ısıl kararlılık üzerine etkisini incelediğimizde asetilasyonun ısıl bozunma sıcaklığını hidrolitik bozunma öncesinde olduğu gibi yaklaşık 20°C arttırdığı görülmektedir (Şekil 5.30).



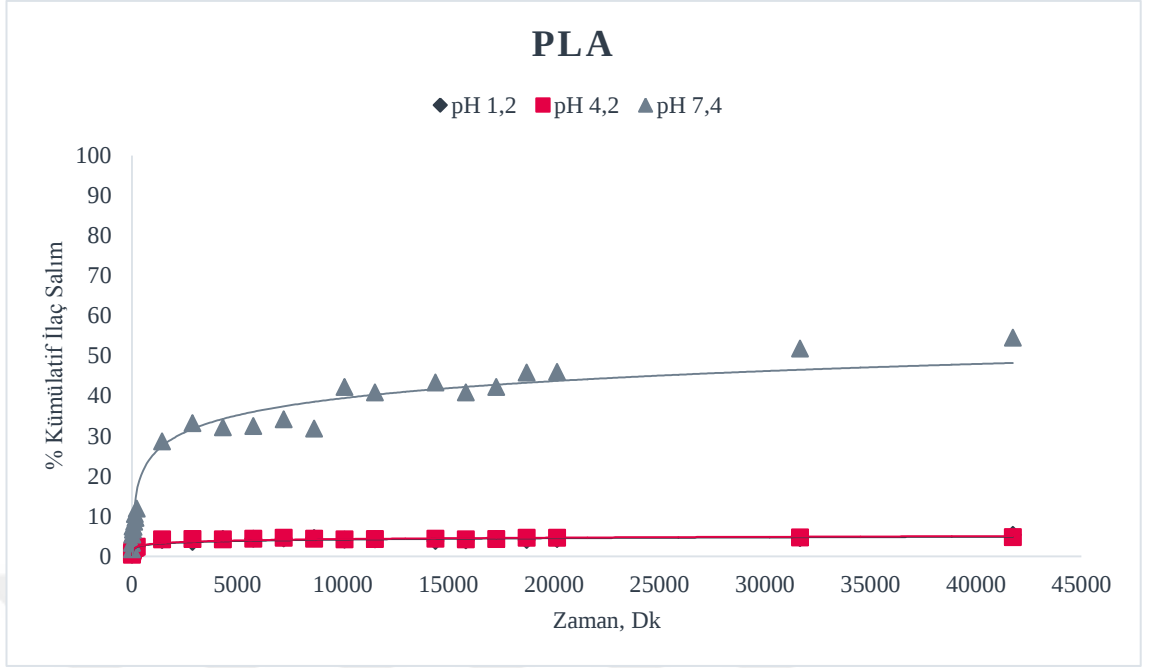
Şekil 5.30 PLA ve Ac-PLA Polimerlerinin Hidrolitik Bozunma Sonrası (60 gün) TGA Sonuçları

5.5 İlaç Salım

PLA, MMT/PLA ve MMT/Ac-PLA nanokompozitlerinin ilaç salımında kullanımını araştırmak amacıyla suda çözünürlüğü az olan ketoprofen nanokompozitlere yüklenmiş ve mide, ince ve kalın bağırsak sıvılarını simule ederek pH 1,2, 4,2 ve 7,4 olan yapay vücut sıvılarında ilaç salımı incelenmiştir. İlaç salım çalışmalarında; farklı asetillenme derecelerindeki PLA nanokompozitlerine ve asetilenmiş PLA nanokompozitlerine in vitro ortam pH'ı ve salım zamanının etkisi incelenmiştir. İlaç salım çalışmaları için 3 mm kalınlığında, 13 mm çapında ilaç yüklenmiş tabletler hazırlanmıştır.

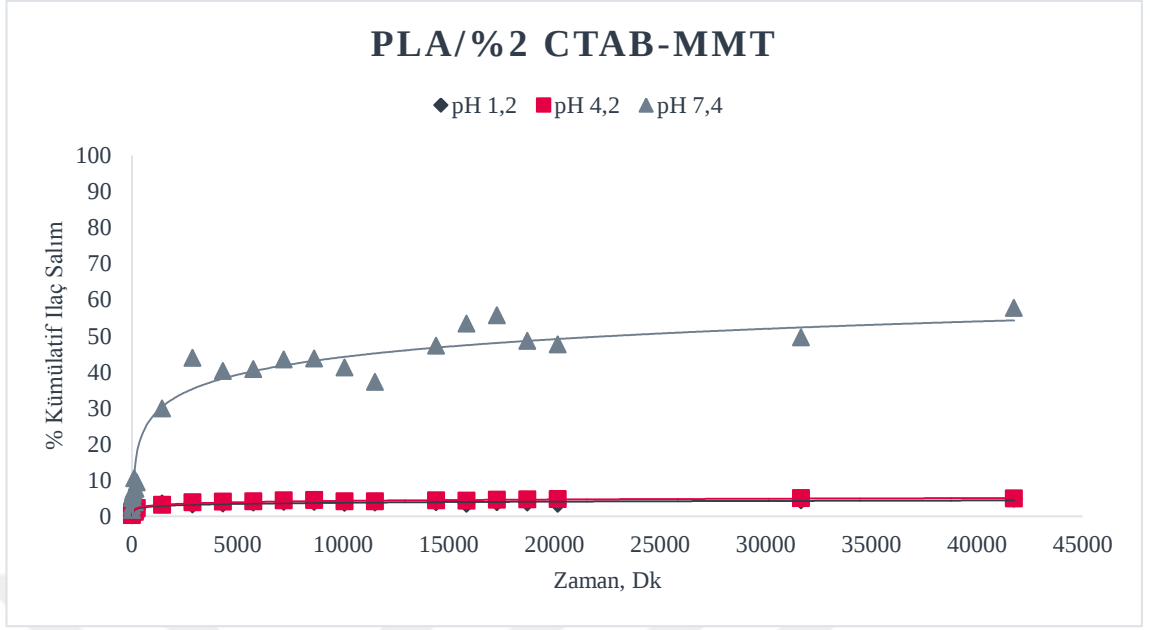
Nanokompozit çalışmalarına geçmeden önce PC ile üretilen PLA'nın ilaç yüklü tabletlerinin 1,2, 4,2, 7,4 pH değerlerindeki yapay vücut sıvılarındaki % Kümülatif ilaç salım grafiği Şekil 5.31'de verilmiştir. pH 7,4 değerinde 29 gün (41760 dk) süreyle yapılan ilaç salımında yaklaşık %50 ilaç salımı gerçekleşirken pH 1.2 ve 4.2 değerlerinde salım yaklaşık %5 civarında kalmıştır.

PLA'nın hidrolitik bozunması ester bağlarının kırılması ile gerçekleşir. Bu reaksiyonda hidrojen ve hidroksil iyonlarının varlığı katalitik etki göstermektedir. Ancak hidroksil iyonlarının varlığı PLA'nın hidrolitik bozunmasını oldukça hızlandırdığı bilinmektedir. Alkali ortamda bozunma yığın erozyonu ile değil yüzey erozyonu ile gerçekleşmektedir (Auras vd. 2010). Bu çalışmada da pH 7,4 değerinde bozunmanın daha fazla olduğu gözlenmiş ve buna bağlı olarak ilaç salımı oranı %50'lerde gerçekleşmiştir.



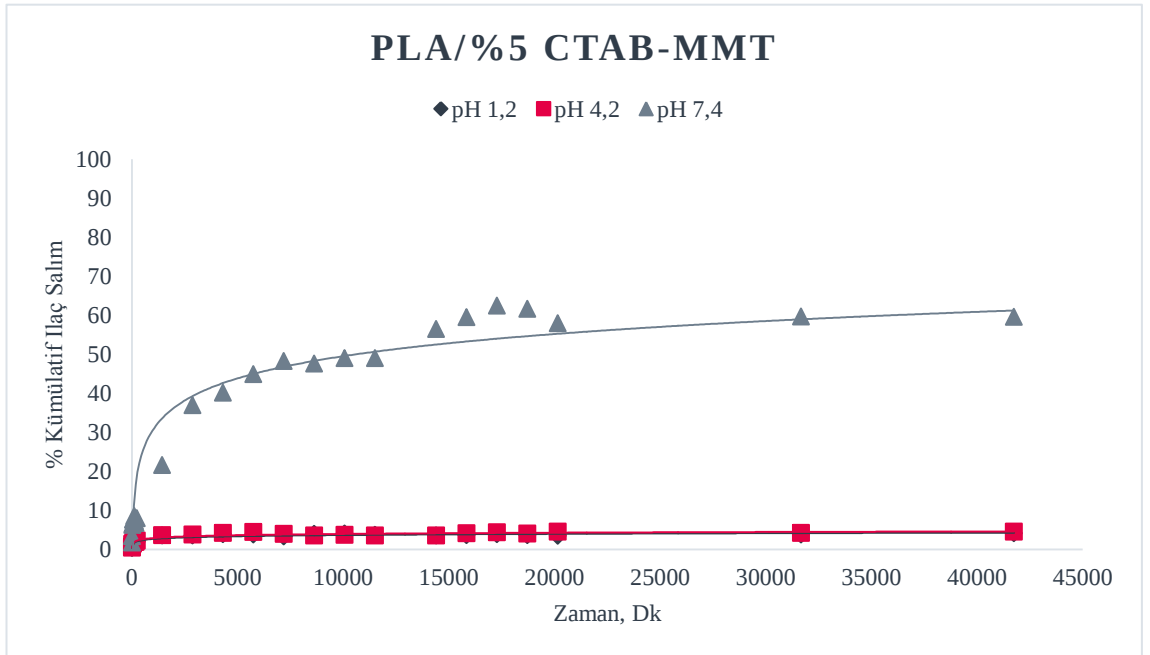
Şekil 5.31 Ketoprofen yüklenmiş PLA'nın farklı pH değerlerinde ilaç salımı

PLA/%2 CTAB-MMT kompozitinin kullanımı ile ilaç salımına ortam pH'nın etkisi Şekil 5.32'de görülmektedir. Benzer şekilde kil varlığında da pH 7,4'de salım daha fazla gerçekleşmiştir. Kil varlığının etkisini daha açık bir şekilde görebilmek için Şekil 4.43 incelendiğinde kil varlığının ilaç salımını çok fazla bir değişim olmamakla birlikte yaklaşık %5 daha arttırdığı görülmektedir.



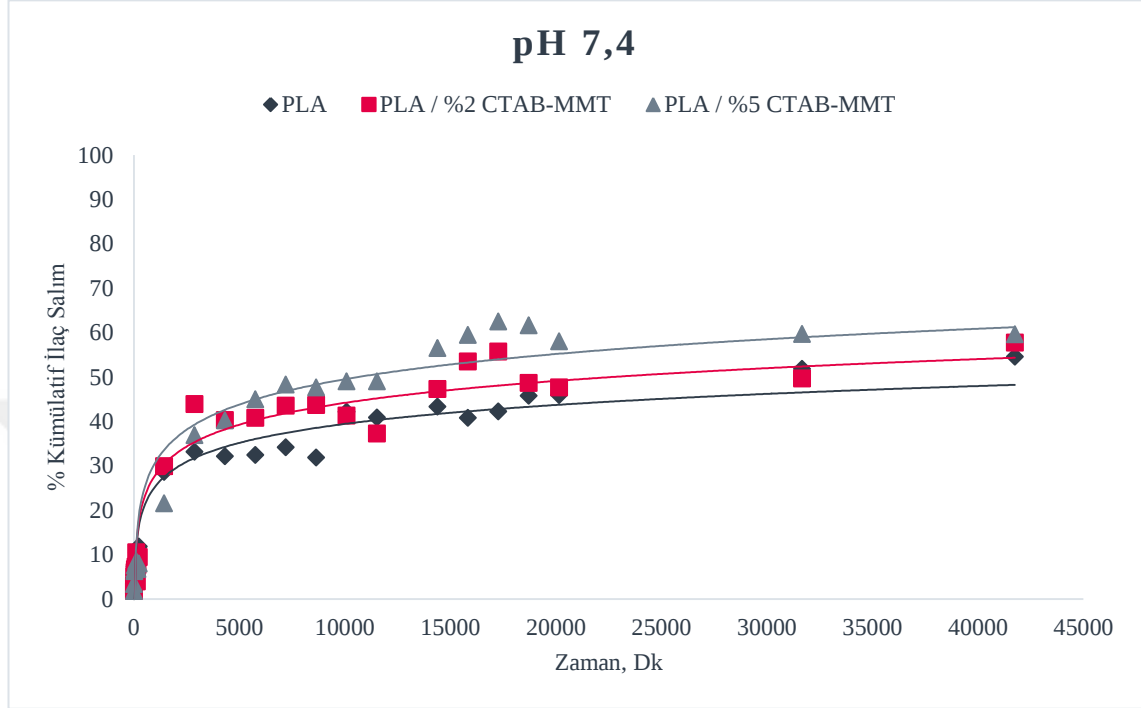
Şekil 5.32 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%2 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı

PLA/%5 CTAB-MMT kompozitinin kullanımı ile ilaç salımına ortam pH'nın etkisi Şekil 5.33'de görülmektedir. Benzer olarak pH 7,4'de ilaç salımın en yüksek oranda olduğu görülmektedir.



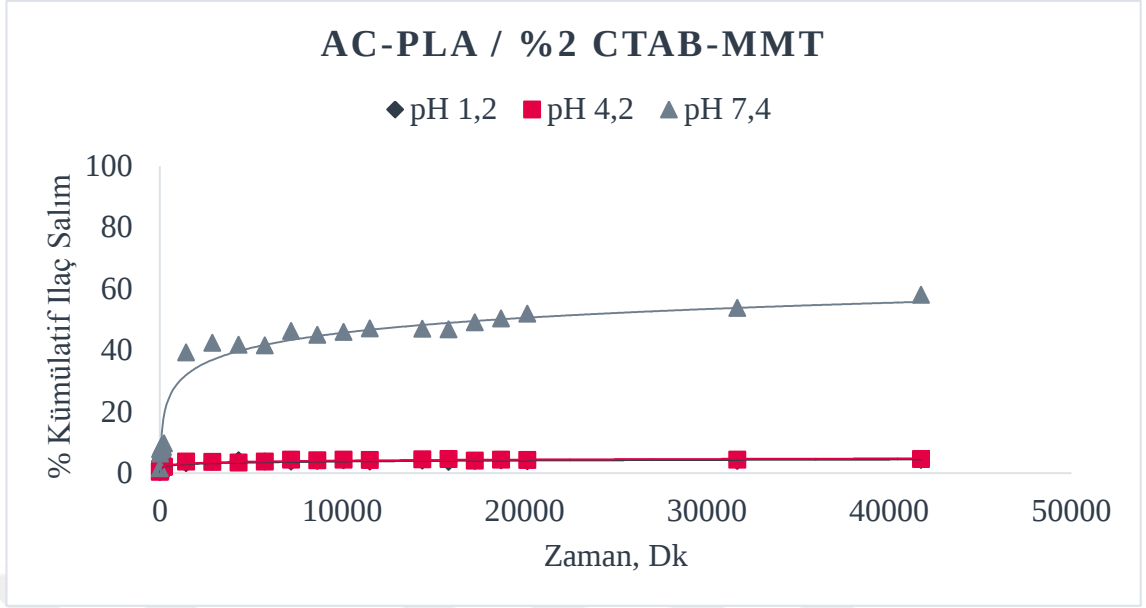
Şekil 5.33 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%5 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı

%2 ve %5 CTAB MMT oranına sahip nanokompozitlerde pH 7,4’de ilaç salım yüzdesi sırasıyla %57, 69 ve %59,62 olarak analiz edilmiştir.

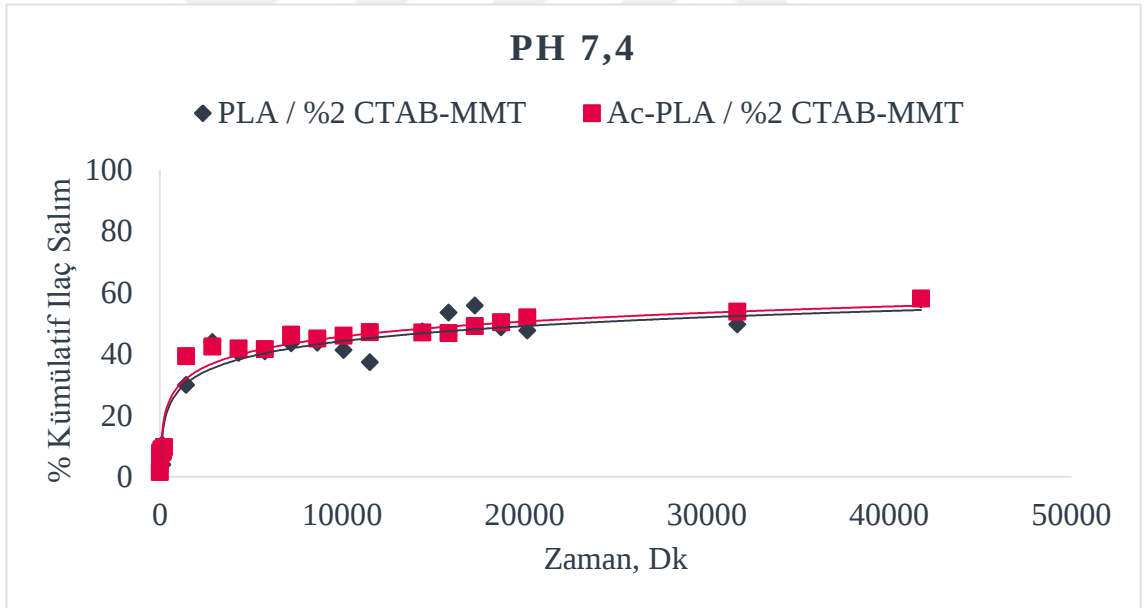


Şekil 5.34 Ketoprofen yüklenmiş PLA, PLA/%2 CTAB-MMT ve PLA / %5 CTAB-MMT nanokompozitlerinin pH 7,4 değerinde ilaç salımı

Asetilleme işleminin ilaç salıma etkisini incelemek amacı ile Ac-PLA / %2 CTAB-MMT nanokompozitinin ilaç yükleme materyali olarak kullanıldığı çalışmada (Şekil 5.34) normal PLA kompozitine göre ilaç salımında hemen hemen herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.



Şekil 5.35 Ketoprofen yüklenmiş Ac-PLA / %2 CTAB-MMT nanokompozitinin farklı pH değerlerinde ilaç salımı



Şekil 5.36 Ketoprofen yüklenmiş PLA/%2 CTAB-MMT ve Ac-PLA / %2 CTAB-MMT nanokompozitlerinin pH 7,4 değerinde ilaç salımı

İlaç salımın en yüksek olduğu pH 7,4 değerinde %2 CTAB-MMT içeriğinde PLA ve Ac-PLA nanokompozitlerinin salım karşılaştırılması Şekil 5.35’de verilmiştir. İlaç salım her iki nanokompozit için benzer trend göstermiştir.

6. SONUÇLAR

Tez kapsamında polikondenzasyon ile sentezlenen PLA ve bunların asetilasyon ile son grup modifikasyonu gerçekleştirilmiş, Ac-PLA polimerleri ve organo MMT ile nanokompozitleri hazırlanmıştır. Polimer ve nanokompozitlerin karakterizasyonları gerçekleştirildikten sonra hidrolitik bozunma ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

Polikondenzasyon ile yaklaşık 10000Da molekül ağırlığında PLA elde edilmiştir. Son grup modifikasyonunda asetilasyon işlemi gerçekleştirilmiş, FTIR ve H-NMR analizleri ile PLA ve Ac-PLA karakterize edilmiştir.

Montmorillonit CTAB yüzey aktif maddesi ile organo modifikasyonu yapılmış ve XRD analizleri gerçekleştirilmiştir. Saf kilin 12.77 Å olan tabakalar arası uzaklığı organo modifikasyon ile 18 Å'ya artmıştır. Sentezlenen PLA'nın %2, %5, %8 organo MMT oranlarında kompozitleri oluşturulmuş, XRD analizleri sonucunda dağılmış yapının elde edildiği belirlenmiştir.

Sentezlenen polimerlerin ve kompozitlerin hidrolitik bozunmasını araştırmak amacıyla pH=7,4 olan yapay vücut sıvısında, 37°C' de 60 gün süreyle deneyler gerçekleştirilmiştir. Molekül ağırlığının artması hidrolitik bozunma yüzdesini azaltıcı etki göstermiştir. Asetilleme işleminin hidrolitik bozunma üzerine etkisi incelendiğinde, ilk 40 günde asetilleme işleminin hidrolitik bozunmayı geciktirdiği görülmüştür. Böylece asetilasyon işleminin kontrollü bozunmayı sağladığı, 60 gün sonunda ise hidrolitik bozunmaya neden olduğu görülmüştür.

Hidrolitik bozunma çalışmalarında kullanılan filmlerin bozunma öncesi ve sonrası SEM analizleri gerçekleştirilmiştir. Polimer filmlerinde yüzey erozyonu, kompozitlerde ise yığın erozyonu gözlenmiştir.

Filmlerin hidrolitik bozunma öncesi ve sonrası TG analizleri gerçekleştirilmiştir. Asetilasyon işleminin ısıl bozunma sıcaklığını 10-20°C arttırdığı, kompozit oluşumunun

artan CTAB-MMT oranıyla polimerlerin ısı kararlılığını arttırdığı görülmüştür. Bozunma öncesi ve sonrası TGA sonuçları incelendiğinde; ısı bozunma sıcaklığının 20-50°C arttığı belirlenmiştir.

Polikondenzasyon ile üretilen PLA ve Ac-PLA kompozitlerine suda çözünürlüğü az olan ketoprofen ilaç yüklenmiş, salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Tablet kalınlığı 3 mm, tablet oluşturma basıncı 50-60 kN'dur. 29 gün süresince ilaç salımın devam ettiği görülmüştür. Asetillenmiş PLA ve saf PLA ile hazırlanan %2 kil içeren nanokompozitlerin ilaç salımı üç farklı pH'da incelenmiştir. Yüzde kümülatif ilaç salım sonuçları her iki bileşimin de ince bağırsak sıvısı ile benzer şartları sağlayan pH 7,4 'de en yüksek oranda salıma sahip olduğu, bu bileşimlerin tüm PBS ortamlarında birbirine çok yakın salım trendine sahip olduğu görülmektedir. Tablet boyutunun kalın olması kil ve asetilleme işleminin etkilerinin net olarak görülememesine neden olmuştur.

KAYNAKLAR

- Al-Itry, R., Lamnawar, K., Maazouz, A.2012. Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties of PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy, *Polymer Degradation and Stability*, 97, 1898-1914.
- Anonymous.2019. Web Sitesi: <https://authors.library.caltech.edu/25034/30/BPOCchapter29.pdf> , Erişim Tarihi: 21.12.2019
- Auras R, Harte B, Selke S.2004. An overview of polylactides as packaging materials. *Macromol Biosci* 2004;4:835–64
- Bigg, D. M. 2004. Polylactide Copolymers: Effect of Copolymer Ratio and End Capping on Their Properties, *Advances in Polymer Technology*, 24(2), 69-82.
- Callister W.1997. *Materials Science and Engineering: An Indroduction'* 4th Edition, John-Wiley & Sons, USA
- Castro-Aguirre, E. ,İñiguez-Franco, F., Samsudin, H., Fang, X., Auras, R. 2016. Poly(lactic acid)—Mass production, processing, industrial applications, and end of life. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 333–366
- Cheikh, D., Garcia-Villen, F., Majdoub, H., Viseras, Cesar, Zayani, M.B.2019. Chitosan/beidellite nanocomposite as diclofenak carrier. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 44-53
- Chieng, B. W., Ibrahim, N. A., Yunuz, W.,Z,W., Hussein, M., Z. 2014. Poly(lactic acid)/Poly(ethylene glycol) Polymer Nanocomposites: Effects of Graphene Nanoplatelets, *Polymers*, 6, 93-104.
- Chiu, C., Huang, T., Wang, Y., Alamani, B. G. 2014. Intercalation strategies in clay/polymer hybrids, *Progress in Polymer Science*, 39, 443-485.
- Darder, M., Aranda, P., Hitzky, E. R. 2007. Biocomposites: A New Concept of Ecological, Bioinspired, and Functional Hybrid Materials, *Advanced Materials*, 19, 1309-1319.
- DeLeon, V.H., Nguyen, T. D., Nar, M., D'Souza, N. A., Golden, T.D. 2012. Polymer nanocomposites for improved drug delivery efficiency, *Materials Chemistry and Physics* 132, 409– 415.
- Ebewele, R.O. 2000. *Polymer Science and Technology*.CRC Press, Boca Raton, New York
- Fan, Y., Nishida, H., Shirai, Y., Takeshi, E. 2003. thermal stability of poly (L-lactide): influence of end protection by acetyl group. *Polymer Degradation and Stability* 84, 143-149.

- Farah, S., Anderson, D.G., Langer, R. 2016. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications - A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews* 107, 367–392
- Galimberti, M. 2012. Rubber Clay Nanocomposites. *Advanced Elastomers-Technology, Properties and Applications*. Boczkowska, A. InTech.
- Giannelis E.P., Krishnamoorti R., Manias E.. 1999. Polymer-Silicate Nanocomposites: Model Systems for Confined Polymers and Polymer Brushes. *Advances in Polymer Science*. 138, 107-147
- Ha, J. U., Xanthos, M. 2011. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers, *International Journal of Pharmaceutics*, 414, 321-331.
- Hussain F, Hojjati M, Okamoto M, Gorga RE. 2006. Review article: polymer–matrix nanocomposites, processing, manufacturing, and application: an overview. *Journal of Composite Materials* .40:1511–75.
- Iñiguez-Francoa, F., Auras, R., Rubino, M., Dolan, K., Soto-Valdez, H., Selke, S. 2017. Effect of nanoparticles on the hydrolytic degradation of PLA nanocomposites by water-ethanol solutions. *Polymer Degradation and Stability*, 146, 287-297
- Jones, R.M. 1999. *Mechanics of composite materials*. 2nd Ed. Taylor and Francis Inc.
- Kaw A.K., ‘mechanics of composite materials, 2nd edition, CRC Press, Boca Raton, Fla. 2006
- Khalil, B.I. 2019. Web Sites: <https://www.uotechnology.edu.iq/dep-materials/lecture/thirdclass/medicalandbio-polymer1.pdf>, Erişim Tarihi: 21.12.2019
- Kmita, A. R., Zych, E. S., Szaraniec, B., Gajek, M., Dudek, P. 2015. Effect of clay mineral on the accelerated hydrolytic degradation of polylactide in the polymer/clay nanocomposites, *Materials Letters*, 146, 73-76.
- Kornmann, X. 2001. PhD Thesis, Synthesis and Characterization of Thermoset/clay Nanocomposites, Division of Polymer Engineering, Luleå University of Technology: Luleå, Sweden
- Kotal, M., Bhowmick, A.K. 2016. Polymer nanocomposites from modified clays: Recent advances and challenges, *Progress in Polymer Science*, 51, 127–187.
- Lal, S., Datta, M. 2015. In vitro prolonged gastric residence and sustained release of atenolol using novel clay polymer nanocomposite, *Applied Clay Science*, 114, 412-421
- Laspirilla, A.J.R., Martinez, G.A.R., Lunelli, B.H., Jardini, A.L., Filho, R.M. 2012. Polylactic acid synthesis for application in biomedical devices - A review. *Biotechnology Advances*, Vol.20. Issue -1. Pages 321-328

- Lee, S. H., Kim, S. H., Han, Y. K., Kim, Y. H. 2001. Synthesis and Degradation of End-Group-Functionalized Polylactide, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 39, 973-985.
- Liu, M., Zhang, Y., Zhou, C., 2013. Nanocomposites of halloysite and polylactide. *Appl. Clay Sci.* 75–76, 52–59.
- Matsutani, M., Kimura, Y. 2015. PLA synthesis. from the monomer to the polymer, in: A. Jiménez, M. Peltzer, R. Ruseckaite (Eds.), *Poly(Lactic Acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, p. 353 (Chapter 1).
- Moon, S.-I., Lee, C.-W., Taniguchi, I., Miyamoto, M., Kimura, Y. 2001. Melt/solid polycondensation of L-lactic acid: an alternative route to poly(L-lactic acid) with high molecular weight, *Polymer* 42 (2001) 5059–5062.
- Nampoothiri, K.M., Nair, N.R., John, R.P. 2010. “An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research”, *Bioresource Technology*, 101, 8493-8501.
- Nanda, R., Sasmal, A., Nayak, P.L. 2011. “Preparation and characterization of chitosan–polylactide composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug paclitaxel, *Carbohydrate Polymers*, 83, 988–994.”
- Nostrum, C. F., Veldhuis, T. F. J., Bos, G. W., Hennink, W. E. 2004. Hydrolytic degradation of oligo (lactic acid): a kinetic and mechanistic study, *Polymers*, 45, 6779-6787.
- Park, S.J., Seo, D.I., Lee, J.R., 2002. Surface modification of montmorillonite on surface acid base characteristics of clay and thermal stability of epoxy/clay nanocomposites. *J. Colloid Interface Sci.* 251, 160–165.
- Paul, M.A., Delcourt, C., Alexandre, M., Degee, P., Monteverde, F., Dubois, P. 2005. Polylactide/montmorillonite nanocomposites: study of the hydrolytic degradation, *Polymer Degradation and Stability*, 87, 535-542.
- Pretula, J., Slomkowski, S., Penczek, S. 2016. Polylactides—Methods of synthesis and characterization, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107 (2016) 3–16
- Raquez, J.-M., Habibi, Y., Murariu, M., Dubois, P., 2013. Polylactide (PLA)-based nanocomposites, *Prog. Polym. Sci.*, 38 (2013) 1504–1542.
- Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., Lemons, J. E. 2004. *Classes of Materials used in Medicine. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine.* Editör(ler): Ratner, B. D., et. al. Londra: Elsevier Academic Press.
- Ray S.S., Okamoto M.. 2003. Biodegradable polylactide and its nanocomposites: opening a new dimension for plastics and composites, *Macromolecular Rapid Communications*, 24(13), 815-840.

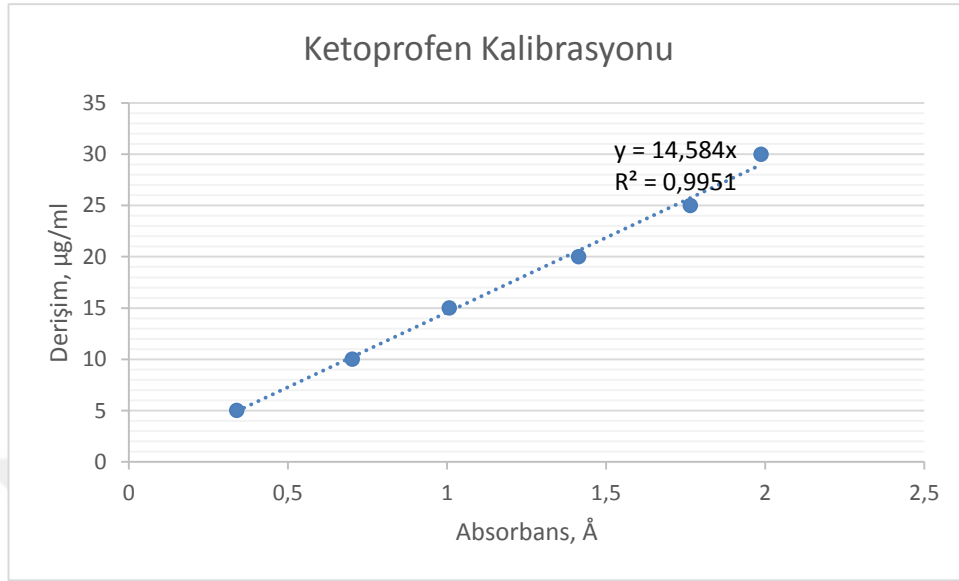
- Román, M., Holgado, M. J., Salinas, B., Rives, V. 2013. Drug release from layered double hydroxides and from their polylactic acid (PLA) nanocomposites, *Applied Clay Science*, 71,1-7.
- Scaffaro, R., Botta, L., Maio, A., Gallo, G.2017. PLA Graphene nanoplatelets nanocomposites: Physical properties and release kinetics of an antimicrobial agent, *Composites Part B*, 109, 138-146
- Stathokostopoulou, C., Tarantili, P.A. 2014. Preparation, Characterization and Drug Release Studies from Poly(D,L-lactic acid)/organoclay Nanocomposite Films, *Journal of Macromolecular Science Part A: Pure and Applied Chemistry*, 51, 117-124.
- Stloukal, P., Pekar̂ova, S., Kalendova, A., Mattausch, H., Laske, S., Holzer, C., Chitu, L., Bodner, S., Maier, G., Slouf, M., Koutny, M. 2015. Kinetics and mechanism of the biodegradation of PLA/clay nanocomposites during thermophilic phase of composting process, *Waste Management* 42, 31-40.
- Şenkurt, M. 2013. Poli(Laktik Asit)-Organokil Nanokompozitleri Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, FBE, Ankara Üniversitesi, ANKARA.
- Tang, Q., Zhu, Y., Duan, Y., Wang, Q., Wang, K., Cao, S., Chen, F., Wu, J. 2010. Porous nanocomposites of PEG-PLA/calsium phosphate:room-temperature synthesis and its application in drug delivery, *The Royal Society of Chemistry*, 39, 4435- 4439.
- Tektemur, E. 2011. Poli(Laktik Asit) Üretimine İşletme Parametrelerinin Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, FBE, Ankara Üniversitesi, ANKARA.
- Tripathi, N., Katiyar, V. 2016. PLA/functionalized-gum Arabic based bionanocomposite films for high gas barrier applications, *J. Applied Polymer Science*, app. 43458, 1-8.
- Velde, V.K., Kiekens, P. 2002. Biopolymers: overview o several properties and censequences on their applications, *Polymer Testing*. Vol. 21, Issue 4, Pages 433-442.
- Wang, W., Chen, S., Zhang, L., Wu, X., Wang, J., Chen, J., Le, Y. 2015. Poly(Lactic acid)/chitosan hybrid nanoparticles for controlled release of anticancer drug, *Materials Science and Engineering C*, 46, 514-520.
- Watanabe, J., Ooya, T., Yui, N. 1999. Effect of acetylation of biodegradable polyrotaxanes on its supramolecular dissociation via terminal ester hydrolysis, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, 10(12), 1275-1288.
- Wu T., M., Wu, C., Y. 2006. Biodegradable poly(lactic acid)/chitosan-modified montmorillonite nanocomposites: Preparation and characterization, *Polymer Degradation and Stability*, 91, 2198-2204.

Xi, Y., Frost, R.L., He, H., Klopogge, T., Bostrom, T. 2005. Modification of Wyoming montmorillonite surfaces using a cationic surfactant, *Langmuir* 21, 8675–8680.

Zhou, Q., Xanthos, M. 2010. Effects of cationic and anionic clays on the hydrolytic degradation of polylactides. *Polymer Engineering and Science*, DOI 10.1002/pen, 320-330



EK 1 Ketoprofen Uv-Vis Kalibrasyonu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Esra ŞAHİN ASLAN

Doğum Yeri : Keçiören / ANKARA

Doğum Tarihi : 30.10.1988

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

Eğitim Durumu

Lise : Ankara Anadolu Lisesi

Lisans : Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü

Yüksek Lisans :Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı (Ocak 2020)

Çalıştığı Kurumlar

2015 – 2016 : Standard Profil A.Ş., Müşteri Kalite Mühendisi

2016 - : MAN Türkiye A.Ş., Proje Kalite Mühendisi

Bildiri, Yayın ve Projeler

Sahin, E., Bayraktar, E., Yıldız, N., Synthesis of PLA/Organo Clay and Acetylated PLA/Organo Clay Nanocomposites, 12. International Nanoscience and Nanotechnology Conference, 03-05 Haziran, Kocaeli, (2016), Abstract book 219.

Çelikkol Ö., **Şahin E.,** Yıldız N., Bayraktar E. The Effect of Acetylation on the Hydrolytic Degradation of PLA/Clay Nanocomposites, Journal of Polymers and the Environment, (2018). 26:4131–4140. <https://doi.org/10.1007/s10924-018-1283-7>

Şahin, E., Celikkol, Ö., Bayraktar, E., Yıldız, E. 2016. Asetillenmiş Poli (Laktik Asit) / Kil Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. TÜBİTAK Proje No: 115M018; Ankara