

## **İşlevsel Biyolojik Malzemelerin Hazırlanmasında Atom Transfer Radikal Polimerleşmesinin (ATRP) Kullanımı**

Turgay Seçkin

*İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 44280, Malatya  
[tseckin@inonu.edu.tr](mailto:tseckin@inonu.edu.tr)*

### **Özet**

Atom transfer radikal polimerleşmesi (ATRP) çok işlevsel nano yapıların hazırlanmasında kullanılan en etkili yöntemlerdendir. Bu yöntem kullanılarak moleküler düzeyde tasarlanmış yapılar elde edilmekte ve biyoloji ve tıp alanlarında kullanım alanı bulmaktadır. ATRP ile kesinleşmiş yapılar elde edildiğinden biyolojik tasarımlar gerekli işlevsel gruplar aracılığı ile hazırlanabilmekte ve çeşitlendirilmektedir. Bu derlemede polimer temelli biyo eşlenik malzemelerin hazırlanması, ATRP ile uygulamalar, ilaç salınım sistemlerinde kullanılan bazı malzemeler ve öncüller ile doku mühendisliği alanında tasarımda kullanılacak polimerik yapılardaki son gelişmeler özetlenmektedir.

*Anahtar kelimeler:* ATRP, ilaç salınımı, biyomateryaller, nanoparçacıklar

### **Atom Transfer Radical Polymerization in the design of Bio-Functional Materials**

#### **Abstract**

Atom transfer radical polymerization (ATRP) is the mostly used techniques for the design and the preparation of functional and bio-compatible materials. Multifunctional nanostructured materials for a variety of applications in biology and medicine are prepared by ATRP. This article reviews recent advances in polymer-based nanomaterials using ATRP, including other applications, block copolymer-based drug, tissue engineering, and diagnostic materials. Precise materials in the molecular level with outstanding macroscopic physical properties are envisioned and realized for biyo-medical applications.

*Keywords:* ATRP, drug delivery, biomaterials, nanoparticles

## Giriş

İşlevsel polimerik malzemeler, ilaç salınım, doku mühendisliği ve tıbbi görüntüleme uygulamalarında biyolojik ve biyo-medikal malzeme olarak önemlidir. Doğadaki benzer yapılaşmalara bakılarak protein örneğinde olduğu gibi düzenli yapıların tasarımları bu alanda yoğun ilgi çeken konular arasındadır. Protein, doğal bir polimer olarak amino asitlerin belirli bir düzen içerisinde birleştiği yapısal olarak düzenli olduğu, molekül ağırlığının homojen sistemler olduğu gibi tanımlandığı, işlevsel grupları yapısında ve bileşimde içerdiği kararlı yapılardır.

Polimer biliminde son yıllarda en çok istenen ve üzerinde araştırmalar yapılan konuların başında kararlı ve yapısı, işlevselliği kontrol edilebilen nano boyutlu tasarımlardır. Polimer bilimin şu ana kadar ulaştığı noktada çok sayıda yöntem, radikalik, anyonik, katyonik, halka açılma, kondenzasyon v.b denemesine rağmen yapının kontrol edilebildiği yaklaşımlar arasında kontrollü radikalik polimerleşme (CRP) yöntemleri bu amaçlar doğrultusunda sıkça kullanılmaktadır. Ancak, atom transfer radikal polimerleşmesi (ATRP), tersinir katılma kesirleşme polimerleşmesi (RAFT) ve buna bağlı olarak türetilen diğer yan tepkimeler kararlı bir polimerik yapının hazırlanması için son yıllarda ortaya çıkan ve çok kullanılan yöntemlerdendir. Tasarım açısından bakıldığında beklenen yapılaşma ile istenilen işlevsellik ve mikroskopik özellikler moleküler düzeyde kontrol edilebilir olmalıdır. Bu makro özellikler ATRP ile kontrol edilebilmektedir.

Biyo-tıp mühendisliğinde polimerler mimari yapıları ve fizikokimyasal özellikleri nedeniyle uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. İlk zamanlarda, biyo malzemelerin inert ve biyolojik örneğe benzerliği düşünülmüş olsa da sonraki aşamalarda spesifik tepki verebilir yapılar üzerinde araştırmalar yön bulmuştur. Polimer bilimdeki son yenilikler ile “Akıllı Polimerler” kavramı geliştirilmiş özellikli veya çok işlevsel yapılar sentezlenmeye başlanmıştır. Ancak, burada sorulması gereken soru şudur? Kontrol edilmek istenen şey gerçekten nedir? Nasıl kontrol edilecektir? Ve sentezlenen yapıların bu özelliklere sahip olduğu hangi ileri teknikler kullanılarak belirlenecektir?

Bu nedenle ATRP yöntemi polimerleşmelerde sıkça uygulanan yöntem olarak kabul edilmiş ve kontrol edilebilir polimerik yapılar bu yöntemin olabilecek dezavantajlarına rağmen hazırlanmıştır.

ATRP kontrollü polimerleşmede kullanılacak çeşitlendirilebilir ve güçlü bir yöntemdir. Bu yöntem farklı çözücülerin kullanıldığı ortamlarda farklı şartlarda ve hatta sulu ortamda oda sıcaklığında kullanılabilir bir yöntemdir. Birçok fonksiyonel grup yapıya bu yöntemle kazandırılabilir. Polimerleşme ve diğer parametreler amaca uygun olarak

değiştirilebilmekte ve tepkime kinetiği bu yolla kontrol edilebilmektedir. Bunun yanı sıra, homojen ve heterojen fazda polimerler yüzeyde büyütülmektedir. Yüzey olarak protein, organik malzemeler ve inorganik nanoparçacıklar (SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, v.b.) farklı deneysel koşullarda kullanılmaktadır.

Biyo-sensör uygulamalarında hidrojellerin yapılandırılması ve jel yapının gözeneklerinin homojenliği sağlanarak tıbbi görüntüleme, tanımlama, ilaç salınımı yapılabilmektedir. ATRP yöntemi kullanılarak çoklu yaklaşımlar ile biyo-uyumlu ve biyo-bozunur yapılara tasarlanmakta ve bu amaç doğrultusunda denenmektedir.

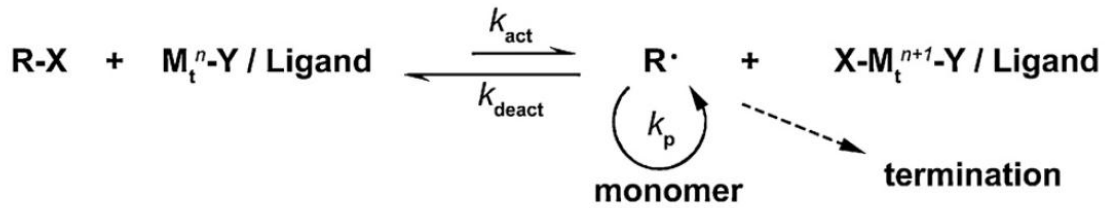
Bu çalışmanın ana teması, biyo-tıp mühendisliğinde kullanılacak nano malzemelerin ATRP ile yapılandırılmasıdır.

### 1. ATRP Yöntem ve Mekanizması

ATRP ilk kez 1995 yılında tanıtıldıktan sonra polimer biliminde kontrollü polimerleşmede kullanılabilir olmasından ötürü birçok çalışmada kullanılmış ve alanında önemli bir yere sahip olmuştur.

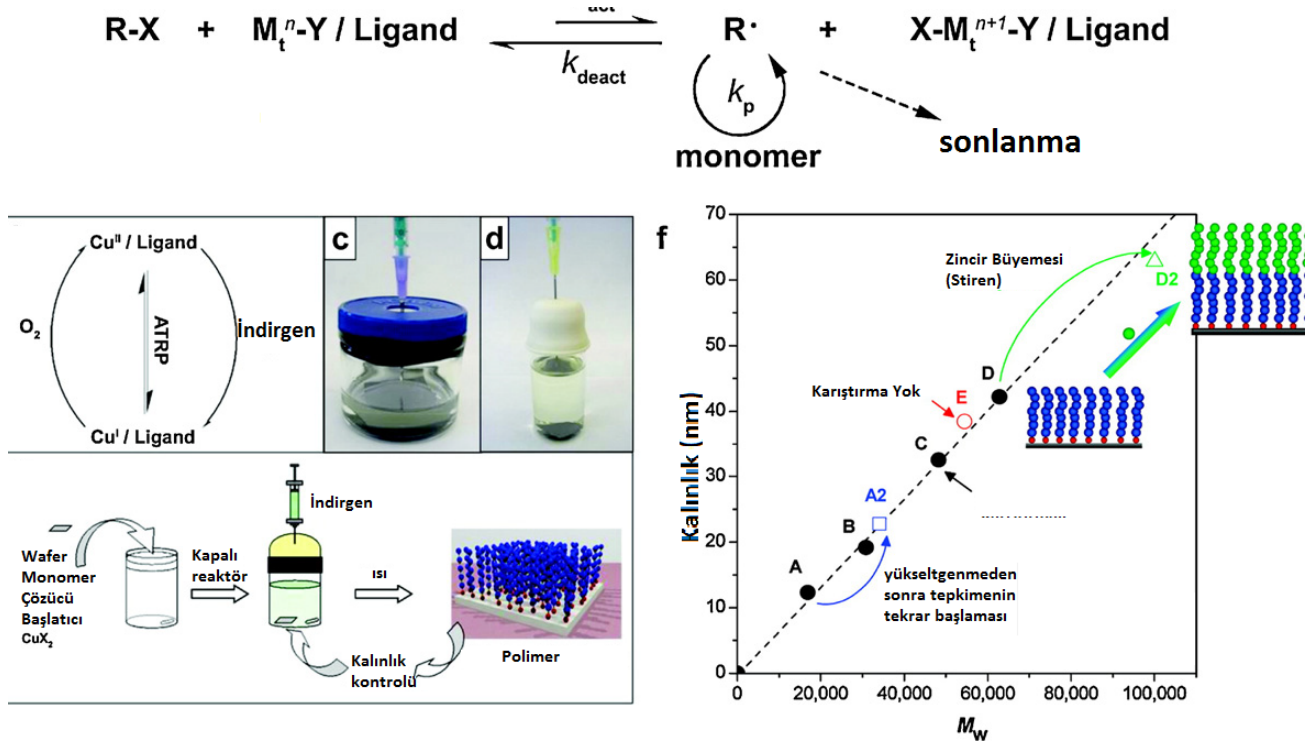
ATRP yönteminin biyoloji ile ilgisi, ATRP yöntemi ile yüzeyde polimerleşmenin kontrollü biçimde elde edilebilir olmasından ötürüdür.

Şekil 1’de verildiği gibi ATRP de aktif ilerleme gruplarının düşük derişimleri ile daha büyük zincirler arasındaki denge vardır. Bu dengede, geçiş metal kompleksleri iç bölgelere elektron göçünü sağlamaktadır [1-4].



Bilinen radikal polimerleşmesinde, radikalik gruplar kullanılarak başlama sağlanmakta, bu zincir basamağını ilerleme ve sonlanma mekanizmaları takip etmektedir.

Klasik radikalik polimerleşmesinde raikaller  $k_p$  ve  $k_t$  hız sabitleri ile ilerlemekte ve sonlanmaktadır [5-8].



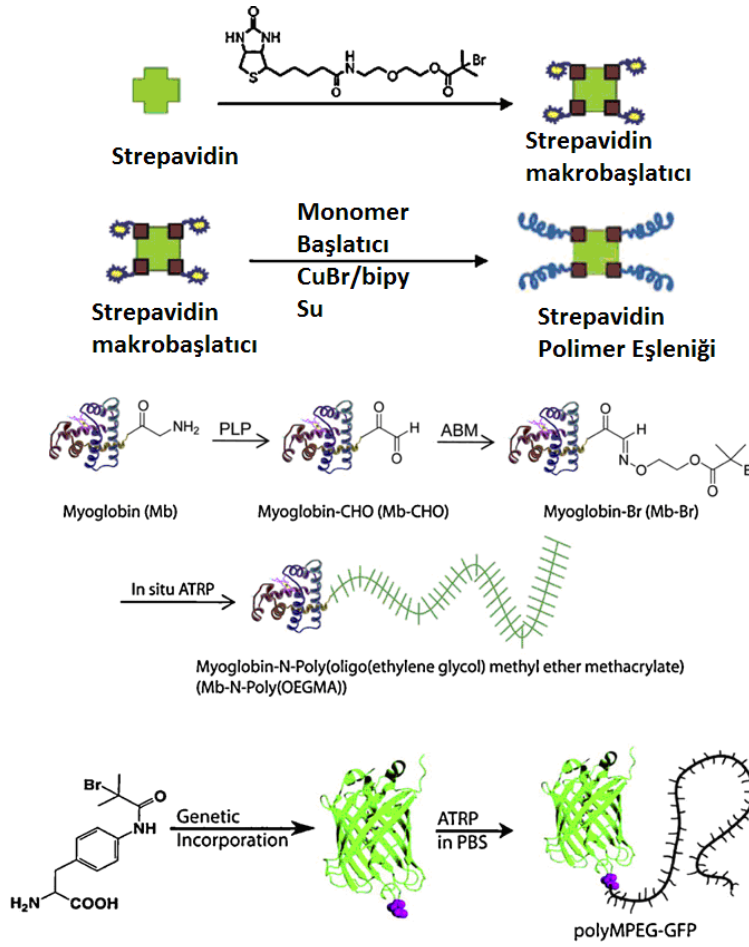
**Şekil 1.** ATRP mekanizması

ATRP polimerleşmesinde ise, radikaller tersinir redoks işlemi ile geçiş metalleri ile katalizlenerek oluşmaktadır. Radikal grupların monomere katılması ile polimer zinciri büyümekte ve büyüme hız sabiti  $k_p$  sabit olmaktadır. Sonlanma tepkimeleri ( $k_t$ ) ATRP tepkimelerinde vardır ve orantısız veya radikal eşleşmesi ile gerçekleşir. Ancak, sonlanmaya giden polimer miktarı çok azdır çünkü ortamdaki aktive büyüme radikallerinin derişimi az diğer zincir gruplarının ise fazladır. ATRP yönteminde bakır en çok kullanılmasına rağmen demir bileşikleri de daha az zehirli olmaları nedeniyle kullanılmaktadır.

ATRP yöntemine ilave olarak elektron göçü ile aktif merkezin oluşturulduğu (AGET)-ATRP yöntemi de biyo uyumlu malzeme çalışanları tarafından tercih edilmektedir.

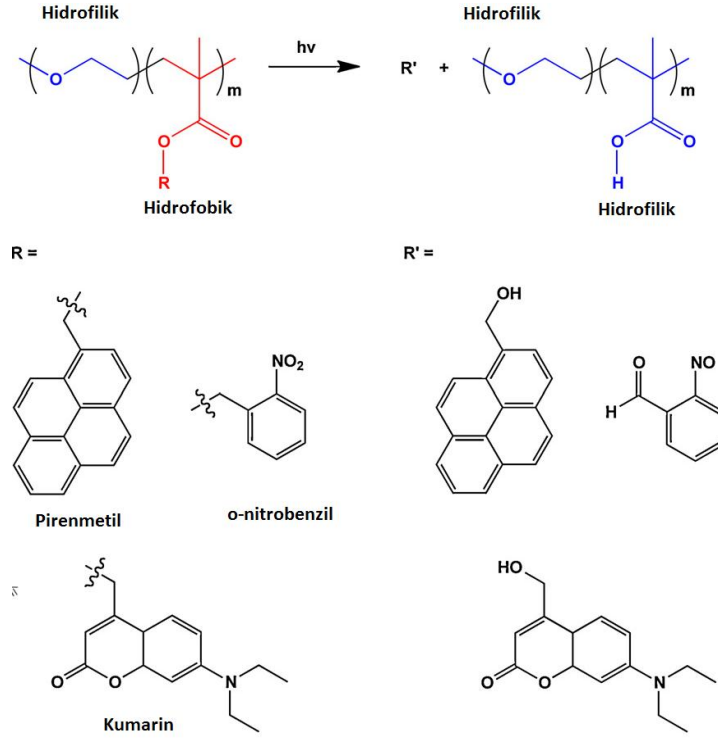
## 2. Polimer Biyoeshenikler

Biyo teknolojik çalışmalardaki ilerlemeler peptit, protein, ve antikor temelli ilaç sistemleri ile ilgilidir. Bu araştırmalardaki temel amaç daha kısa yarı ömürlü kararlılığı düşük



**Şekil 2.** Polimerik biyo-eşlenik polimerik yapılara örnekler

immunojenisitesi özellikli yapılar elde etmektir. Polimerler bu amaç için sıkça kullanılmaktadır. Biyo-eşlenik polimerlerin hazırlanmasında ATRP ve CRP en çok tercih edilen yöntemler arasındadır. Polimer zincirlerinin yüzeye aşılmasında ve aşılı halde eldesinde kullanılan en etkili teknik tüm basamakların moleküler düzeyde kontrol edildiği işlemlerdir. ATRP ile bölge özellikli aşılama yapılabildiği gibi yüzey üzerinden işlem devam ettirilebilmektedir. Diğer radikalik yöntemler ile karşılaştırıldığında ATRP ile radikal-radikal eşleşmesi en aza indirgenir ve dengede radikal derişimi az olduğundan sonlanma basamağı daha az meydana gelir ve polimerleşme kontrol altına alınmış olur. Şekil 2’de ATRP ile hazırlanan polimer eşleniklerin işlevsel başlatıcılar ile hazırlanması ile ilgili örnekler verilmektedir.



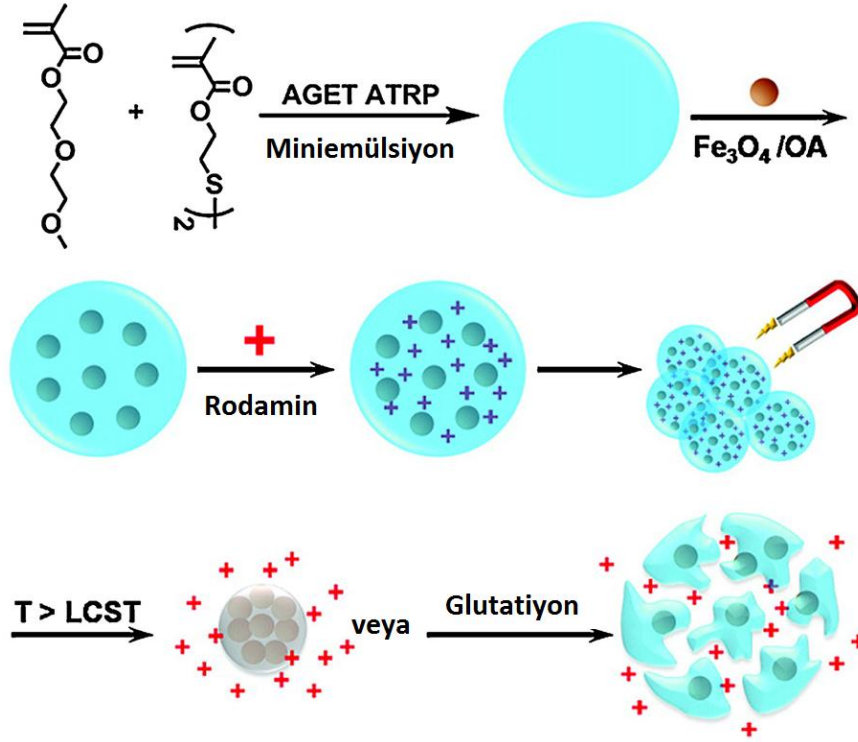
**Şekil 3.** İlaç teslimat sistemlerinde kullanılan bazı polimerik malzemeler

### 3. İlaç Teslimat Sistemleri

Hidroforbik ilaçların sudaki zayıf çözünürlükleri ve sistematik toksin etkileri amfililik polimerik yapıların hazırlanmasındaki en önemli konular arasında yer almaktadır. Bu nedenle blok kopolimerler hazırlanırken asidik pH de yarılabilir halkalı orto esterler (Şekil 3) , ışık duyarlı gruplar, pirenimetil, o-nitrobenzil, kumarin, v.b. gruplar yapıya kazandırılır. Bu tür blok kopolimerler suda misel oluştururlar ve misel yapı dış etkilerle (asidik pH, ışık v.b.) etkilerle bozularak kontrollü ilaç salınımı sağlarlar. Şekil 3’de ışık duyarlı kopolimerik yapılar verilmektedir [9].

### 4. Biyoaktif Yüzeyler

Hücre çalışmalarında malzeme ile hücre arasındaki etkileşim malzeme yüzey özellikleri ile doğrudan ilgili olduğundan hücre yapışmalarında, büyümelerinde ve ayrılştırmalarında çok önemlidir. ATRP yöntemi kullanılarak farklı yapılar biyo özellikli hale getirilebilmektedir. Örneėin altın yüzeyine biyo uyumlu oligo(etilen glikol) temelli kopolimerler aşlanarak hücre etkileşimi kontrol edilmektedir. Şekil 4’de verildiği gibi farklı mikro jeller sulu çözeltelerde bu amaç için kullanılmaktadır.



**Şekil 4.** Manyetik bozunur hidrojellerin şematik gösterimi

Yüzeyler gliko proteinler, zwitteriyonik polimerler ile kaplanmaktadır. Kuaterner amonyum ile kaplanmış yapılar yüksek anti bakteriyel etki göstermektedir [10-14].

İleri polimer kimyası ve malzeme bilimi bilgileri ile biyoloji bilgileri birleştirilerek farklı ve karmaşık yapılar elde edilebilmektedir. Bu alandaki en önemli gelişme Arg-Gly-Asp dizinini izleyen amino asitlerin sentetik olarak yüzeyde kullanılmasıdır. Bu çalışmanın rehberliğinde birçok araştırma konusu bu alanda ilgi çeken konular arasında yer almaktadır. ATRP metodu ve polimer kimyası bilgileri ile mevcut diğer bilgilerin birleştirilmesi ile elde edilebilecek yapılar ise gerçek bir moleküler mimariyi oluşturabilecek potansiyele sahiptir.

Gelecek yıllarda, farklı karmaşık polimerik yapılar ile nano ölçekte hazırlanabilecek “akıllı” ve “cevap duyarlı” polimerik malzemelerin sentezleri ile ilgili olacaktır.

## Kaynaklar

- [1] R. Langer, J.P. Vacanti, *Science*, 1993, **260**, 920.
- [2] R. Duncan, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2003, **2**, 347.
- [3] R. Langer, D.A. Tirrell, *Nature*, 2004, **428**, 487.
- [4] D.G. Anderson, J.A. Burdick, R. Langer, *Mater. Sci.*, 2004, **305**, 1923.

- [5] K. Matyjaszewski, Y. Gnanou, L. Leibler, *Macromolecular engineering*: Weinheim: Wiley-VCH; 2007. p. 2982.
- [6] J.F. Lutz, N. Badi, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3383.
- [7] L.L. Hench, J.M. Polak, *Science*, 2002, **295**, 1014.
- [8] L.L. Hench, J. Wilson, *Science*, 1984, **226**, 630.
- [9] L. Hartmann, H.G. Borner, *Adv Mater*, 2009, **21**, 3425.
- [10] H.G. Borner, *Macromol. Rapid Commun.*, 2011, **32**, 115.
- [11] J.S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5614.
- [12] K. Matyjaszewski, J.H. Xia, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2921.
- [13] W.A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, **32**, 93.
- [14] K. Matyjaszewski, N. Tsarevsky, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 276.