

Funkcionalizálható hidrofil héj kialakítása *N*-izopropil-akrilamid alapú mikrogél részecskéken

Diplomamunka
Anyagtudomány mesterszak

RÓTH CSABA

Témavezető:
Dr. Varga Imre
egyetemi docens

Határfelületek és Nanorendszerek Laboratóriuma



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest
Természettudományi Kar
Kémiai Intézet
Fizikai Kémiai Tanszék
2017

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm Dr. Varga Imre egyetemi docensnek a számomra megfelelőnek bizonyuló téma kiválasztását, valamint azt, hogy iránymutatásával, észrevételeivel, megjegyzéseivel nagyon sokat segített munkám során.

Köszönetet mondok Kardos Attila doktorandusz hallgatónak, aki a berendezések helyes használatának megtanításával, tanácsaival óriási segítséget jelentett.

Köszönettel tartozom Dr. Sinkó Katalin egyetemi docensnek, illetve a kutatócsoportjában dolgozó Ádám Péternek, Kórádi Zoltánnak és Ullmann Kristófnak, akik segítették a munkámat a liofilizálás során.

Köszönetet mondok továbbá Harsányi Annának és Sebestény Krisztának a munkám során nyújtott segítségért.

Végül, de nem utolsósorban, köszönöm Szüleimnek, hogy munkám során mindvégig támogattak.



Emberi Erőforrások
Minisztériuma

A szakdolgozat az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

DIPLOMAMUNKA ÖSSZEFOGLALÓ

Funkcionalizálható hidrofil héj kialakítása *N*-izopropil-akrilamid alapú mikrogél részecskéken

Róth Csaba, Anyagtudomány mesterszakos hallgató

Készült: az ELTE TTK Kémiai Intézet, Fizikai Kémiai Tanszékén

Témavezető: **Dr. Varga Imre**, egyetemi docens
ELTE Fizikai Kémiai Tanszék

Napjainkban számtalan kutatás irányul hierarchikus intelligens mikrogélek előállítására, melyek az élet számos területén alkalmazhatóak (például bioszenzorok, harmadlagos olajkitermelés). Ezen mikrogélek előállításának kulcsfontosságú lépése a mag-héj szerkezetű részecskék előállítása, melyeket az irodalom szerint két lépésben állítanak elő: az első lépésben előállítják a részecske magját, majd ennek felületén hozzák létre a kívánt méretű és összetételű héjat. Az eljárás fő hátránya, hogy a héjak nem építhetők fel hidrofil tulajdonságú polimerekből.

Munkám célja funkcionalizálható héjjal rendelkező, sztrérikusan stabilizált, poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-alkohol) mikrogél részecskék előállítása volt. Ehhez először poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-acetát) részecskéket állítottam elő, majd ezekből lúgos hidrolízissel kaptam a kívánt anyagot. Az előállítást egy lépéses szintézissel végeztem: lényege, hogy a mag részecskéket egy hagyományos szintézis során állítjuk elő, azonban a szintézis során, 80-90%-os konverzióval a rendszerhez adjuk azt a monomert, amiből a héjat akarjuk kialakítani.

A nehézséget az okozta, hogy az *N*-izopropil-akrilamid polimerizációja során 80,0 °C-on történik az iniciálás, de a vinil-acetát forráspontja 72,7 °C, így a szintézis során az iniciálás után, de még a VAc rendszerhez injektálása előtt csökkenteni kell a reakcióelegy hőmérsékletét.

Munkám első részében a NIPAm polimerizációjának kinetikáját vizsgáltam. A mérési eredmények alapján arra a megállapításra jutottam, hogy a p(NIPAm)-héj-p(VA) szintézis során a 15. percben a hőmérsékletet 80,0 °C-ról 60,0 °C-ra kell csökkenteni, és a 20. percben kell a reakcióelegyhez adni a VAc monomert. Munkám következő lépésében olyan reaktort terveztem, amelyben a szintézis teljes időtartama alatt biztosítva van a VAc reaktorban maradása. Ezután végrehajtottam a szintézist. Megvizsgáltam az előállított részecskék duzzadásának hőmérsékletfüggését, ami megerősítette, hogy mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék keletkeztek.

Lúgos hidrolízissel előállítottam a p(NIPAm)-héj-p(VA) részecskéket. Konduktometriás titrálásokkal vizsgáltam a hidrolízis kinetikáját. A mérési adatok alapján elmondható, hogy 30,0 °C hőmérsékleten, 50 mM koncentrációjú NaOH-oldatban (pH=12,7) a hidrolízis 72 óra alatt közel 100%-ban végbement, és a szintéziselegyhez adott VAc-mennyiség ~65%-a alkotja a héjat. A hidrolízis körülményei között a p(NIPAm) magrészecskékben található amidkötéseknek csak elhanyagolható mennyisége hidrolizált el. Megvizsgáltam a részecskék stabilitását savas közegben (pH=2) és az eredmények egyértelműen igazolták, hogy sikerült sztrérikusan stabilizált mikrogélt előállítanom. Munkám következő célja az volt, hogy a p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskéket glutáraldehiddel keresztkötve 3D struktúrákat – gélt illetve membránt – állítsak elő.

Először poli(vinil-alkohol)-oldatokon vizsgáltam, hogyan hat a gélesedés idejére a p(VA) koncentrációja, illetve az oldat pH értéke. Végül az 5,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldatot sikeresen térhálóítottam glutáraldehiddel, sikerült előállítanom a kívánt gélt és membránt.

Összességében elmondható, hogy sikeresen állítottam elő sztrérikusan stabilizált mag-héj szerkezetű mikrogélt. Az irodalomban az általam előállított részecske eddig ismeretlen volt. Tulajdonságai széleskörű felhasználást tesznek lehetővé.

SUMMARY

Synthesis of a functionalized hydrophilic shell on *N*-isopropylacrylamide based microgel particles

Csaba Róth, MSc student in Materials Science

Place of diploma work: Physical Chemistry Department, Institute of Chemistry,
Eötvös Loránd University, Budapest

Supervisor: **Dr. Imre Varga**, associate professor
Department of Physical Chemistry

The preparation of novel hierarchical „smart” nanoparticles (e.g. microgels) is one of the most extensively developing area of modern material science. A key step in the preparation of hierarchical microgels is the preparation of well-defined core-shell particles. The method that was first developed to prepare core-shell gel beads was a two-stage precipitation polymerization. The major limitation of this method is that the shells cannot be constructed of hydrophilic polymers.

The goal of my work was to prepare {Core-poly(*N*-isopropylacrylamide)}-shell-poly(vinyl alcohol)} sterically stabilized gel beads which have a hydrophilic shell. To achieve this goal I used a one-stage polymerization method developed recently in our laboratory that allows the formation of polymer shells with unrestricted composition on pNIPAm-based core. As a first step I prepared {Core-pNIPAm}-shell-poly(vinyl acetate) microgels and I got the final pVA shell by the hydrolysis of the pVAc.

The main challenge of the pVAc shell synthesis was that the usual reaction temperature of the microgel preparation is 80.0 °C however this temperature is higher than the boiling point of the VAc monomer. To optimize the polymerization temperature of the shell formation I investigated the polymerization kinetics of the microgel formation at various temperatures between 50.0 and 80.0 °C. Based on these results I performed the synthesis of the pNIPAm core at 80.0 °C then after ~80-90 % monomer conversion I changed the temperature from 80.0 °C to 60.0 °C and injected the vinyl acetate monomer to form the pVAc shell. After the synthesis I investigated the swelling of the prepared microgel particles in the function of the solution temperature by DLS measurements. The results proved the formation the core-shell structure.

I hydrolyzed the pVAc shell by base hydrolysis. The kinetics of hydrolysis was studied by conductometric titrations. Based on the measurement data it can be stated that at 30.0 °C, in 50 mM NaOH solution (pH=12.7) the pVAc-shell practically fully hydrolysed in 72 hours and the VA-monomers were incorporated in the microgel shell by ~65% yield. Under the hydrolysis conditions only negligible amount of amide bonds of p(NIPAm) core particles were hydrolyzed. I investigated the stability of the prepared microgel particles by DLS measurements. The results proved the formation the core-shell structure and the expected steric stabilization provided by the pVA shell.

The next goal of my work was to produce 3D structures – macrogels and gel membranes – by crosslinking the {Core-pNIPAm}-shell-pVA} microgel particles with glutaraldehyde. First, I examined the effect of pH and the concentration of pVA on the gelation time of the PVA system. Finally a 5.0 w% solution of {Core-p(NIPAm)}-shell-p(VA)} was successfully crosslinked with glutaraldehyde, to form a macrogel cylinder and a gel membrane from the microgel building blocks.

Overall I have successfully prepared sterically stabilized core-shell microgels which were unknown in the literature until now.

TARTALOMJEGYZÉK

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	ii
DIPLOMAMUNKA ÖSSZEFOGLALÓ	iii
SUMMARY.....	iv
TARTALOMJEGYZÉK	v
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	vii
I. BEVEZETÉS.....	1
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
II.1. Gélek	3
II.2. Intelligens hidrogélek	3
<i>II.2.1. Poli(N-izopropil-akrilamid) alapú hidrogélek</i>	<i>5</i>
<i>II.2.2. Poli(N-izopropil-akrilamid) alapú mikrogélek</i>	<i>6</i>
II.3. Poli(N-izopropil-akrilamid) mikrogélek szintézise	7
II.4. Mag-héj szerkezetű részecskék.....	10
<i>II.4.1. Mag-héj szerkezetű részecskék csoportosítása.....</i>	<i>10</i>
<i>II.4.2. Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék.....</i>	<i>13</i>
II.5. Makrogélek előállítása mikrogél építőelemekből.....	17
<i>II.5.1. Mikrogél részecskék direkt térhálósítása</i>	<i>19</i>
<i>II.5.2. Mikrogél részecskék keresztköti komponensként alkalmazása.....</i>	<i>21</i>
<i>II.5.3. Mikrogél részecskék immobilizálása polimer térhálóban.....</i>	<i>23</i>
III. CÉLKITŰZÉSEK.....	25
IV. FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS KÍSÉRLETI MÓDSZEREK.....	26
IV.1. A p(NIPAm)-héj-p(VAc) mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállításához használt anyagok	26
IV.2. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék előállítása	28
IV.3. Mikrogélek keletkezésének kinetikai vizsgálata fordított fázisú nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával (RP-HPLC)	29
IV.4. p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék előállítása	31
<i>IV.4.1. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék hidrolízise</i>	<i>31</i>
<i>IV.4.2. A p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék lúgos hidrolízisének vizsgálata konduktometriás titrálással</i>	<i>32</i>
IV.5. Az előállított mikrogél részecskék tisztítása.....	34

IV.6. Az előállított mikrogél részecskék liofilizálása	35
IV.7. Dinamikus fényszóródás mérés (DLS).....	36
IV.8. p(NIPAm)-héj-p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata... 39	
<i>IV.8.1. Felhasznált anyagok.....</i>	<i>39</i>
<i>IV.8.2. p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata.....</i>	<i>39</i>
<i>IV.8.3. Gél előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával.....</i>	<i>42</i>
<i>IV.8.4. Membrán előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával</i>	<i>42</i>
<i>IV.8.5. A membrán és a gél duzzadásának vizsgálata.....</i>	<i>43</i>
V. MÉRÉSI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	44
V.1. Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék szintézis körülményeinek meghatározása.....	44
V.2. Reaktor tervezése	48
V.3. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék előállítása.....	49
V.4. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék lúgos hidrolízisének vizsgálata	52
V.5. Az előállított p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék vizsgálata	57
V.6. p(NIPAm)-héj-p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata	61
<i>V.6.1. p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata</i>	<i>62</i>
<i>V.6.2. Gél előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával.....</i>	<i>64</i>
<i>V.6.3. Membrán előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával</i>	<i>65</i>
<i>V.6.4. A membrán és a gél duzzadásának vizsgálata</i>	<i>66</i>
VI. ÖSSZEFOGLALÁS, TOVÁBBI CÉLOK.....	69
VII. IRODALOMJEGYZÉK.....	71

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

NIPAm	<i>N</i> -izopropil-akrilamid
p(NIPAm)	poli(<i>N</i> -izopropil-akrilamid)
BIS	<i>N,N'</i> -metilén-biszakrilamid
VAc	vinil-acetát
p(VAc)	poli(vinil-acetát)
VA	vinil-alkohol
p(VA)	poli(vinil-alkohol)
GDA	glutáraldehid
NaDS, SDS	nátrium-dodecilszulfát
APS	ammónium-perszulfát
NaOH	nátrium-hidroxid
HQ	hidrokinon-monometiléter

I. BEVEZETÉS

Az 1980-as években az anyagtudomány egy új területe indult fejlődésnek, amely az anyag és közvetlen környezetének kapcsolatát vizsgálta. Elsődleges céljává vált olyan szintetikus anyagok, „intelligens anyagok” tervezése, előállítás és tulajdonságainak vizsgálata, amelyek a biológiai anyagokhoz hasonlóan, a környezetükből származó fizikai és/vagy kémiai „ingerek” hatására gyorsan és reverzibilisen meg tudják változtatni a tulajdonságaikat. Fontos jellemzője ezeknek az anyagoknak, hogy a környezeti paraméterek kismértékű változása az anyag tulajdonságának hirtelen, nagymértékű változását idézi elő, vagyis a környezeti változásokra adott válasz nem-lineáris jellegű. [1]

Az első új típusú anyagok előállítása az 1960-as évekre tehető. Ilyen például az 1967-ben, az USA-ban kifejlesztett fototróp üveg, amelyet ha fénnel besugároztak, akkor a fényáteresztő képessége – reverzibilisen – csökkent. [2]

Az intelligens anyagok fogalma a tudományos szakirodalomban az 1990-es évek elején kezdődött [3,4]. Az anyagtudomány e területének gyors fejlődését mi sem bizonyítja jobban, mint hogy napjainkban már saját szakfolyóiratokkal (például *Journal of Intelligent Material and Structures* és *Smart Material and Structures*) rendelkezik, valamint évente rendeznek nemzetközi konferenciát is.

Az intelligens anyagokat mechanikai tulajdonságuk alapján két nagy csoportba sorolhatjuk: kemény és lágy anyagok csoportja. Az intelligens kemény anyagok fő jellemzője, hogy ellenállnak a mechanikai hatásoknak, ide tartoznak a különböző kerámiák, bizonyos ötvözetek (például a *Terfenol* és a *Galfenol*), alakmemóriával rendelkező anyagok (emlékező fémek és műanyagok). Az intelligens lágy anyagoknak ezzel szemben kicsi a mechanikai ellenállóságuk. További két csoportba osztjuk őket: intelligens folyadékok és intelligens polimergélek. Utóbbiak átmenetet képeznek a szilárd és a folyadék halmazállapot között, mert a szilárd anyagokhoz hasonlóan alaktartóak és könnyen deformálhatók, ugyanakkor egyéb fizikai tulajdonságaik az oldatokéhoz hasonló a nagy folyadéktartalmuk miatt [5].

Napjainkra az intelligens anyagok, kiemelve az intelligens polimergélek kutatását, az anyagtudomány egyik legjelentősebb kutatási területévé nőtte ki magát. Az intelligens lágy anyagok orvosi, orvos-biológiai, valamint gyógyszerészeti alkalmazhatóság szempontjából is kiválóak. Az intelligens polimergélek a környezeti paraméterek (hőmérséklet, pH, stb.) változására a gél térfogatának változásával reagálnak. Ez alkalmassá teszi őket arra, hogy hatóanyagok vagy különböző szerves molekulák hordozójaként kerüljenek felhasználásra. Az

előzőek alapján az intelligens polimergélek fontos kutatási területévé vált a hatóanyagok célzott és elnyújtott kibocsátását lehetővé tevő rendszerek vizsgálata. Manapság is találkozhatunk ilyen rendszerekkel (például Pluronic [6,7] és Tetronic [8]). Segítségükkel csökkenthetjük a felhasznált hatóanyag mennyiségét, miközben a hatékonysága mégis növelhető az emberi szervezetben.

Az elmúlt évek kutatásai azt mutatták, hogy az említett rendszereknek a gyakorlati szempontból elvárt komplex viselkedése gyakran csak szabályozott, hierarchikus nanostruktúrák kialakítása révén valósítható meg. A többfunkciós hierarchikus szerkezeteknek több fajtája létezik, ebben a dolgozatban a mag-héj szerkezetű anyagok kerülnek bővebb tárgyalásra.

Kutatásom célja olyan intelligens mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítása volt, amelyek hidrofil héjjal rendelkeznek, ezzel növelve a részecske sztérikus stabilitását illetve biokompatibilitását. További szempont volt munkám során, hogy az említett mikrogél részecskéket egylépéses szintézissel állítsam elő, mellyel gyorsabbá és hatékonyabbá tehetjük az előállítást, az irodalomban található két lépésben történő szintézissel szemben.

Az előállított részecskéket elemi építőelemként felhasználva 3D struktúrákat hoztam létre.

II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

II.1. Gélek

A gélek átmenetet képeznek a szilárd és a folyadék halmazállapot között [9]. A gélek szerkezetét összetartó erő alapján megkülönböztetünk fizikai és kémiai géleket. A fizikai gélek esetében a vázat gyenge, másodlagos, fizikai erők tartják össze. Ellentétben a fizikai gélekkel, a kémiai gélekben erős kovalens kötések találhatóak. A gélváz különböző típusú részecskékből épülhet fel. A polimer gélekben a gélvázat keresztkötött polimer térháló alakítja ki.

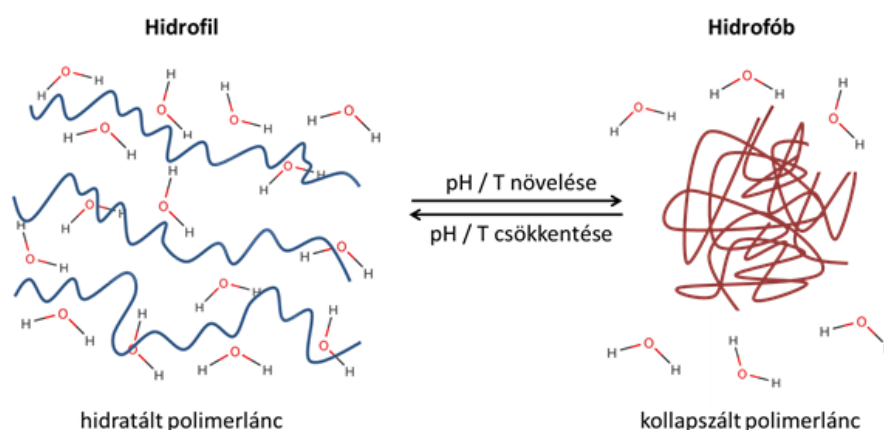
A géleket folyadéktartalmuk szerint liogélekre és xerogélekre oszthatjuk [10]. A liogélek közege lehet víz (hidrogél) és szerves folyadék (organogél). A hidrogélek gyakran saját száraztömegük több ezerszeresét képesek megkötni vízből [11,12]. Az orvostudományban a biokompatibilis hidrogéleket általában gyógyszerhordozóként használják [13,14]. A xerogélek a liogélek száradásával keletkeznek.

II.2. Intelligens hidrogélek [15,16]

A hidrogélek (függetlenül attól, hogy fizikai vagy kémiai térhálóval rendelkeznek), lehetnek környezeti hatásokra érzékenyek, vagy érzéketlenek. A környezeti hatásokra érzékeny gélek olyan gélek, amelyek változtatják duzzadásukat a környezeti paraméterek függvényében.

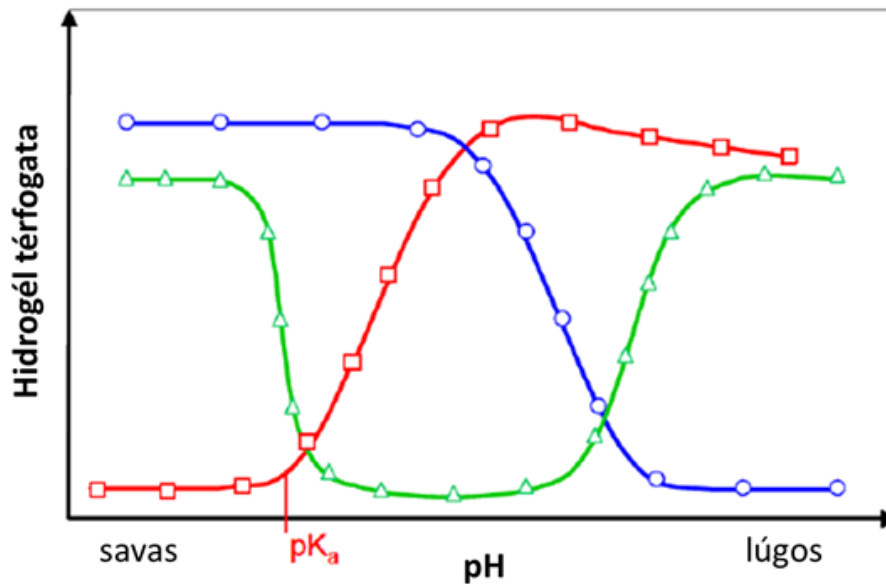
Az intelligens hidrogélek olyan hidrogélek, amelyek duzzadása legalább egy környezeti paraméternek (hőmérséklet [17], pH [18], ionerősség [19], fény [20,21], biológiai környezet [22] vagy mechanikai feszültség [23]) nem lineáris, reverzibilis függvénye.

A leggyakrabban vizsgált intelligens hidrogélek a pH- és hőmérséklet-érzékeny hidrogélek.



1. ábra Példa egy polimer környezeti hatásokra bekövetkező változására

A pH változás a gyenge savas és/vagy bázikus csoportokat tartalmazó polimerekre van nagy hatással. A savas csoportokat tartalmazó hidrogélek lúgos, a bázikus csoportokat tartalmazó hidrogélek savas közegben duzzadnak.

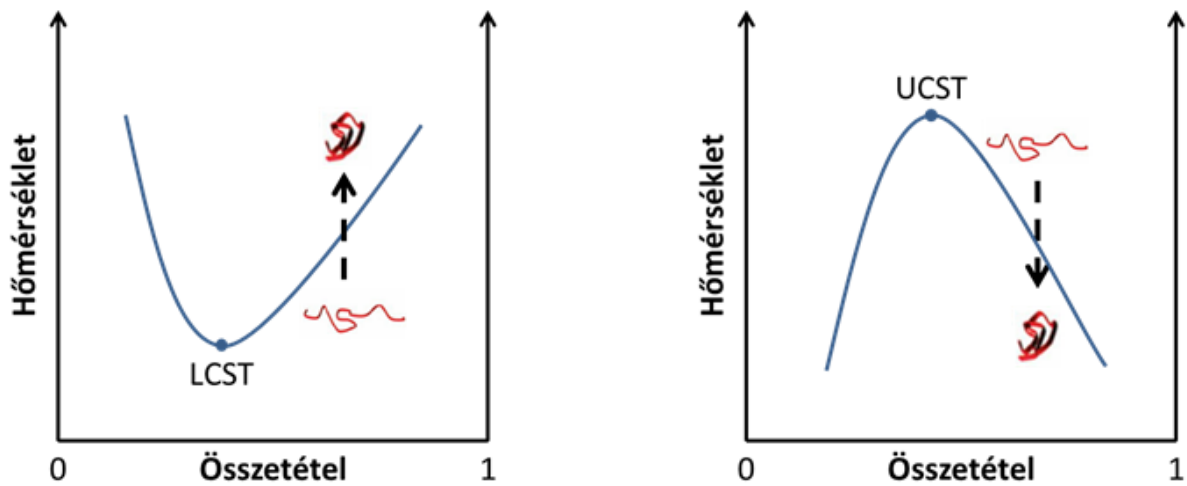


2. ábra Egy polisav (piros), egy polibázis (kék) és egy poliamfolit (zöld) gél térfogatának változása a duzzasztó közeg pH-jának függvényében [24]

Az irodalom szerint leggyakrabban használt pH-érzékeny polimerek a poli(*N,N'*-dialkil-amino-etil-(akril-akrilát)), poli(sztirén-szulfonát), poli(vinil-benzoészav), poli(akrilsav), poli(vinil-piridin), poli(lizin) és a poli(L-glutaminsav) [25].

Vannak olyan polimerek, amelyek egy adott hőmérséklet alatt korlátlanul elegyednek vízzel, ha azonban a hőmérséklet ez az érték fölé emelkedik, fázisszeparáció játszódik le. Azt a legalacsonyabb hőmérséklet értéket, ahol ez a fázisszeparáció lejátsszódik, alsó kritikus szételegyedési hőmérsékletnek (*Lower Critical Solution Temperature; LCST*) nevezzük. Leggyakrabban használt *LCST* értékkel rendelkező polimerek *N*-izopropil-akrilamid [26,27], *N,N*-diethyl-akrilamid [28], metil-vinil-éter [29,30] és *N*-vinil-kaprolaktám [31,32] monomerekből épülnek fel.

Léteznek olyan rendszerek is, amelyek oldatában éppen az előzőekben leírtakkal ellentétes folyamatok mennek végbe a hőmérséklet emelésével. Ezek felső kritikus szételegyedési hőmérséklettel (*Upper Critical Solution Temperature; UCST*) rendelkeznek, ilyen például az akrilamid (AAM) és akrilsav (AAc) monomerekből felépülő rendszerek [33].



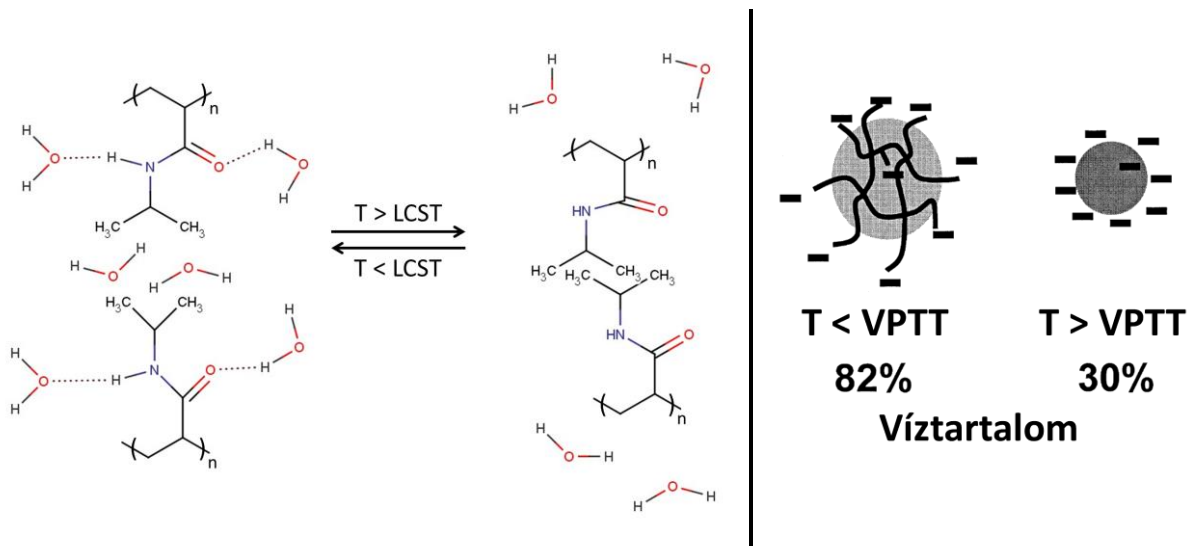
3. ábra *LCST* illetve *UCST* értékkel rendelkező polimerek fázisdiagramja

II.2.1. Poli(*N*-izopropil-akrilamid) alapú hidrogélek

Az intelligens hidrogélek egyik leggyakrabban vizsgált családja a hőmérséklet érzékeny poli(*N*-alkil-akrilamid) alapú hidrogélek. Közülük is az egyik legfontosabb a poli(*N*-izopropil-akrilamid) (pNIPAm) alapú hidrogélek. Az első hőmérséklet érzékeny p(NIPAm) alapú hidrogélt 1986-ban állították elő. [34,35]

A lineáris p(NIPAm) polimer szobahőmérsékleten korlátlanul oldódik vízben, *LCST* értéke 32 °C körül van, amely független a molekulatömegetől és a koncentrációtól [36]. A polimerből előállíthatunk kovalens kötéssel összetartott géleket. Ezeknek a géleknek az *LCST* érték alatt a víz jó oldószere, ezért megduzzadnak, azonban az *LCST* értéknél víztartalmuk nagy részét elveszítik, duzzadásuk jelentősen csökken, ún. gélkollapszus játszódik le. Ezt a reverzibilis tulajdonságot térfogati fázisátalakulásnak (*Volume Phase Transition; VPT*) nevezzük. Azt a hőmérsékletet pedig, ahol ez a fázisátalakulás végbemegy, térfogati fázisátalakulási hőmérsékletnek (*Volume Phase Transition Temperature; VPTT*) nevezzük.

A fenti tulajdonság a térhálót felépítő monomerek, valamint az oldószer között fellépő kölcsönhatások megváltozásával magyarázható. Kétféle kölcsönhatást kell figyelembe venni: az egyik a vízmolekulák és a polimerláncok amid csoportjai között fellépő hidrogén-híd kötések, míg a másik a polimerláncok hidrofób kölcsönhatásai. Ha a hőmérséklet kisebb, mint az *LCST* értéke, akkor a vízmolekulák és a polimerláncok funkciós csoportjai között fellépő kölcsönhatások dominálnak, így a víz jó oldószere a polimernek, tehát a gél megduzzad. Ha a hőmérséklet nagyobb az *LCST* értéknél, akkor a hidrofób kölcsönhatások dominálnak, a víz rossz oldószere a polimernek, ennek következtében a gél duzzadása jelentősen csökken.



4. ábra A p(NIPAm) gélekben fellépő kölcsönhatások, illetve a gél duzzadása [27] a hőmérséklet függvényében

Az *LCST* értéket befolyásolni tudjuk, ha a NIPAm monomert egy másik monomerral kopolimerizáljuk. Hidrofilebb komonomerek növelik, míg hidrofóbb komonomerek csökkentik az *LCST* értéket [37,38].

II.2.2. Poli(*N*-izopropil-akrilamid) alapú mikrogélek

A gélek mérete szerint megkülönböztetünk mikro- illetve makrogéleket. A mikrogélek mérete néhány nanométertől a mikrométeres tartományig terjed. A makrogélek mérete többszöröse a mikrogélekének.

A környezeti hatásokra érzékeny mikrogélek fontos tulajdonsága, hogy a környezeti paraméterek megváltozásának hatására sokkal gyorsabb válaszreakcióra képesek, mint a makrogélek. Ez azzal magyarázható, hogy a gél duzzadásának kinetikája a következő kifejezéssel írható le:

$$\tau = k * \frac{a^2}{D}$$

ahol a τ a duzzadáshoz szükséges idő, a a duzzadt gél átmérője, D pedig az oldószer diffúziós állandója a gélben [39]. Az egyenlet alapján megállapítható, hogy a gél méretének növekedésével négyzetesen arányosan nő a duzzadási egyensúly kialakulásához szükséges idő.

A mikrogélek a biotechnológia területén nehezen használhatóak, mert a részecskék környezetében ébredő nagy ozmotikus nyomás a szövetek károsodásához vezetne, ezért inkább makrogéleket használnak. A fentiek alapján azonban a nagyobb gélek sokkal lassabb válaszreakcióra képesek, ami jelentősen korlátozza az alkalmazhatóságot. Több kutatás

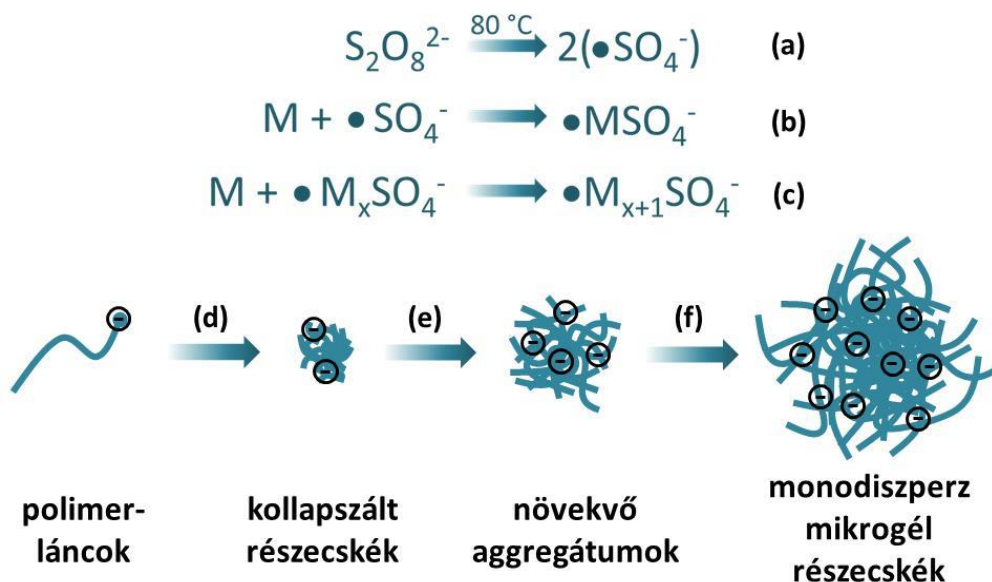
irányult arra, hogy összekapcsolják a makrogélek biológiai alkalmazhatóságát a mikrogélek gyors duzzadásával.

A problémát 2010-es évek elején oldották meg [40,41]. Az eljárás lényege, hogy első lépésben mikrogéleket állítottak elő, majd a mikrogéleket a következő lépésben felületi funkciós csoportokkal látták el. Az így kapott mikrogélekből egy újabb reakció során állították elő a makrogélt, amely már gyorsan, a mikrogélekhez hasonló sebességgel reagált valamelyik környezeti paraméter megváltozására.

A p(NIPAm) mikrogélek az egyik leggyakrabban vizsgált hőmérséklet-érzékeny mikrogélek, amelyek *N*-izopropil-akrilamid (NIPAm) monomerből, és *N,N'*-metilén-biszakrilamid (BIS) térhálósítószerből épülnek fel.

II.3. Poli(*N*-izopropil-akrilamid) mikrogélek szintézise

A p(NIPAm) alapú mikrogélt először 1986-ban állított elő Pelton és Chibante [42] precipitációs polimerizációs módszerrel [43]. A szintézis során kihasználjuk, hogy a prekursor molekulák vízoldhatóak, míg a keletkező polimer az *LCST* hőmérséklet felett történő szintézis során vízoldhatatlan.



5. ábra A mikrogélek keletkezésének folyamata: iniciátor disszociációja (a); polimerláncok növekedése (b,c); láncok kollapszálása, aggregáció (d); aggregátumok növekedése (e); prekursor részecskék keletkezése, mikrogél részecskék keletkezése (f)

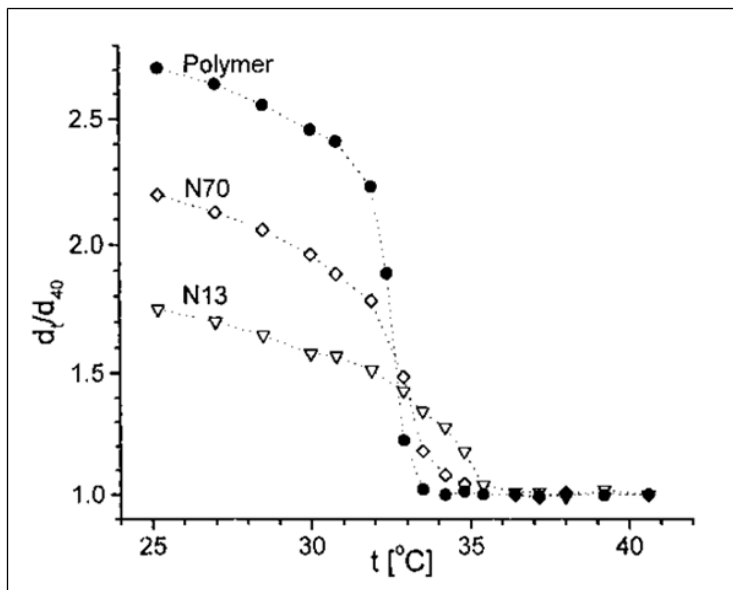
Térhálós p(NIPAm) alapú mikrogélek előállításához *N*-izopropil-akrilamid (NIPAm) monomert, *N,N'*-metilén-biszakrilamid (BIS) keresztkötőt, ammónium-perszulfát (APS) iniciátort és nátrium-dodecilszulfát (NaDS) felületaktív anyagot használnak. A tenzid

molekulák szerepe a keletkező mikrogél részecskék stabilizálása. A gyökös polimerizáció első lépése az APS molekulák disszociációja, ami szulfát gyökök megjelenését eredményezi. A gyökökhöz monomerek kapcsolódnak, majd a monomerekből elkezdnek polimerláncok nőni. A növekedő polimerláncok vízdoldhatósága egy kritikus lánchossz után megszűnik, és a láncok kollapszálódnak. A polimerláncokból keletkező kollapszált részecskéknek nincs kolloid stabilitása, ezért egyre növekedő aggregátumokat hoznak létre. A növekedés addig tart, amíg az iniciátor molekulákból származó töltött csoportok, és az adszorbeálódó tenzid molekulák elég nagy felületi töltést nem biztosítanak a keletkezett részecskék kolloid stabilitásához. Ezután a láncok növekedése a prekursor részecskék belsejében és felületén addig folytatódik, amíg a monomerek el nem fogynak.

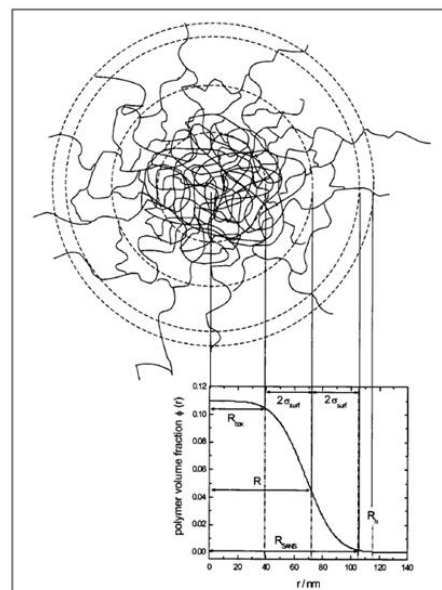
Az eljárás nagy előnye, hogy a keletkezett mikrogélek monodiszperz méreteloszlással rendelkeznek, illetve a szintéziselegyhez a reakció során számos komonomer adagolható, így a mikrogélek különböző funkciós csoportokkal láthatóak el [44].

A reakció termékének tulajdonságait befolyásolni tudjuk a reakció paramétereinek [45], illetve a kiindulási anyagok koncentrációjának változtatásával. A reakció hőmérsékletét emelve nő a mikrogélképződés sebessége. A NaDS koncentrációja befolyásolja a részecskék számát és méretét, mivel az aggregátumok felületén adszorbeálódó felületaktív molekulák annál kisebb aggregátumokat képesek stabilizálni, minél nagyobb a tenzid koncentrációja. Tehát ha növeljük a tenzid koncentrációját, csökkeni fog a részecskék mérete, míg a részecskék száma nő. A BIS koncentrációjának növelésével nő a keresztkötés sűrűsége, ami a mikrogél duzzadásának csökkenését eredményezi (6. ábra).

Fontos megemlíteni, hogy az előzőekben ismertetett módszerrel (ún. Batch-eljárás) előállított gél belső struktúrája inhomogén. Statikus és dinamikus fényszóródásméréssel sikerült megállapítani, hogy a részecskéken belül van egy sűrűbben keresztkapcsolt mag, illetve egy lazább külső héj. Az inhomogenitás mértéke függ a gélben levő keresztkapcsoló mennyiségétől. (7. ábra)



6. ábra Normalizált hidrodinamikai térfogat a hőmérséklet függvényében különböző keresztkötés sűrűség esetén [46]

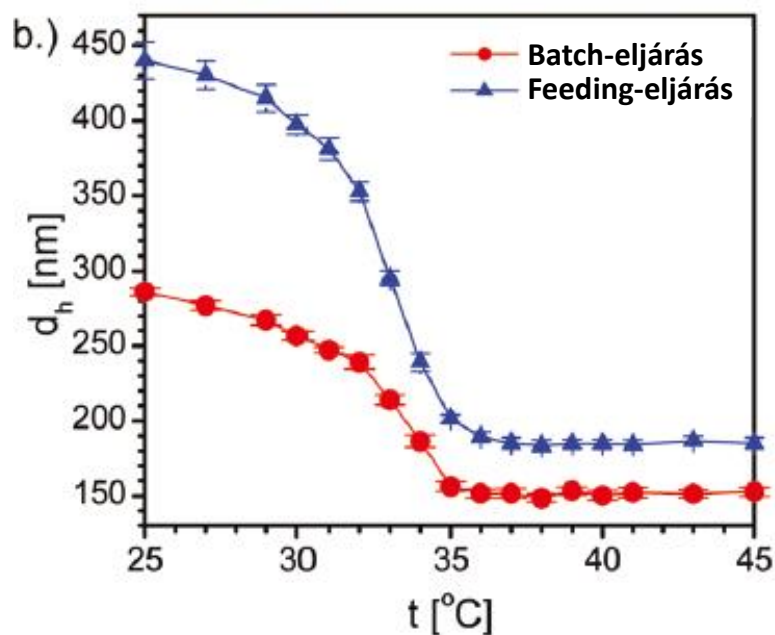
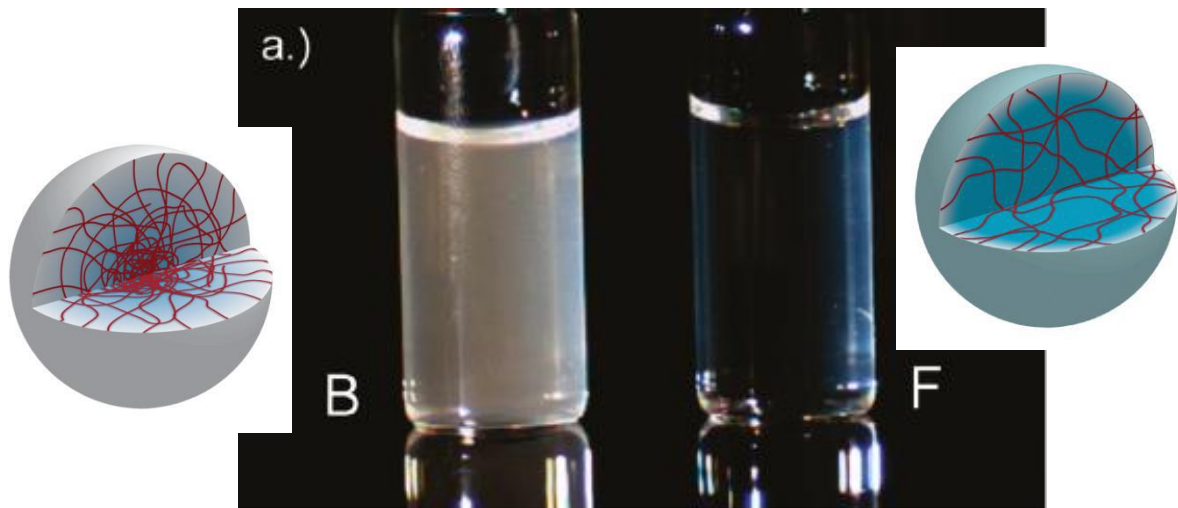


7. ábra A p(NIPAm) mikrogél mag-háj szerkezete [47]

A szintézis során használt monomerek különböző reaktivitásával rendelkeznek (a keresztkapcsolószerek reaktivitása nagyobb [48]), ennek következtében a beépülésük sebessége is eltérő lesz, amely végül inhomogén belső szerkezetű részecskék kialakulását eredményezi [49,50,51].

Ezután több kutatás irányult homogén monomer-eloszlású részecskék előállítására. Végül 2011-ben Roberta Acciaronak, Gilányi Tibornak és Varga Imrének sikerült kidolgoznia ilyen eljárást (ún. Feeding-eljárás) [52]. Munkájukban megmutatták, hogy a részecskék inhomogenitásának egyetlen oka a monomerek különböző reaktivitása, amely a reaktorbeli koncentráció megváltozását okozza, és ez a koncentrációváltozás lesz az, amely a részecskék inhomogenitásához vezet. Tehát ahhoz, hogy homogén keresztkötés-eloszlású részecskéket kapjunk, konstans értéken kell tartani a monomerek koncentrációját a szintézis során.

Az előállított homogén keresztkötés-eloszlású p(NIPAm) részecske tulajdonságai különböztek a klasszikus szintézisben előállított részecskékétől. A gél duzzadása jelentősen nagyobb volt, illetve az optikai tulajdonságai is különböztek a hagyományos részecskékétől.



8. ábra Batch-eljárással (B) készült inhomogén, illetve a Feeding-eljárással (F) készült homogén p(NIPAm) mikrogél részecskék összehasonlítása
a) 0.1 tömegszázalékos p(NIPAm)-oldatok szobahőmérsékleten illetve a részecskék sematikus ábrája
b) p(NIPAm) mikrogél részecskék hidrodinamikai átmérőjének hőmérsékletfüggése

II.4. Mag-héj szerkezetű részecskék

II.4.1. Mag-héj szerkezetű részecskék csoportosítása

Az intelligens anyagoknak a gyakorlati szempontból elvárt komplex viselkedése – ahogy azt már a bevezetésben is említettem – gyakran csak szabályozott, hierarchikus nanostruktúrák kialakítása révén valósítható meg. A többfunkciós hierarchikus szerkezeteknek több fajtája ismert, ezek közül az egyik legtöbbit vizsgált rendszerek a mag-héj szerkezetű részecskék, melyeket további csoportokba oszthatunk.

Az első a szervesetlen maggal és szervesetlen héjjal rendelkező részecskék, legfontosabb képviselőik a félvezető maggal rendelkező kvantumpöttyök. A kvantumpöttyök előnyös tulajdonsága, hogy fluoreszkálnak, és a részecskék méretének kismértékű megváltoztatásával szabályozni lehet a fluoreszcens sugárzás hullámhosszát. Optikai célokra sokszor használnak olyan mag-héj szerkezetű kvantumpöttyöt, ahol a mag és a héj is félvezető, ekkor a héj szerkezetével és vastagságával is befolyásolni lehet az emissziós spektrum maximumához tartozó hullámhossz értékét. A mag tiltott sávjának szélessége kisebbnek kell lennie a héj tiltott sávjának szélességénél. [53].



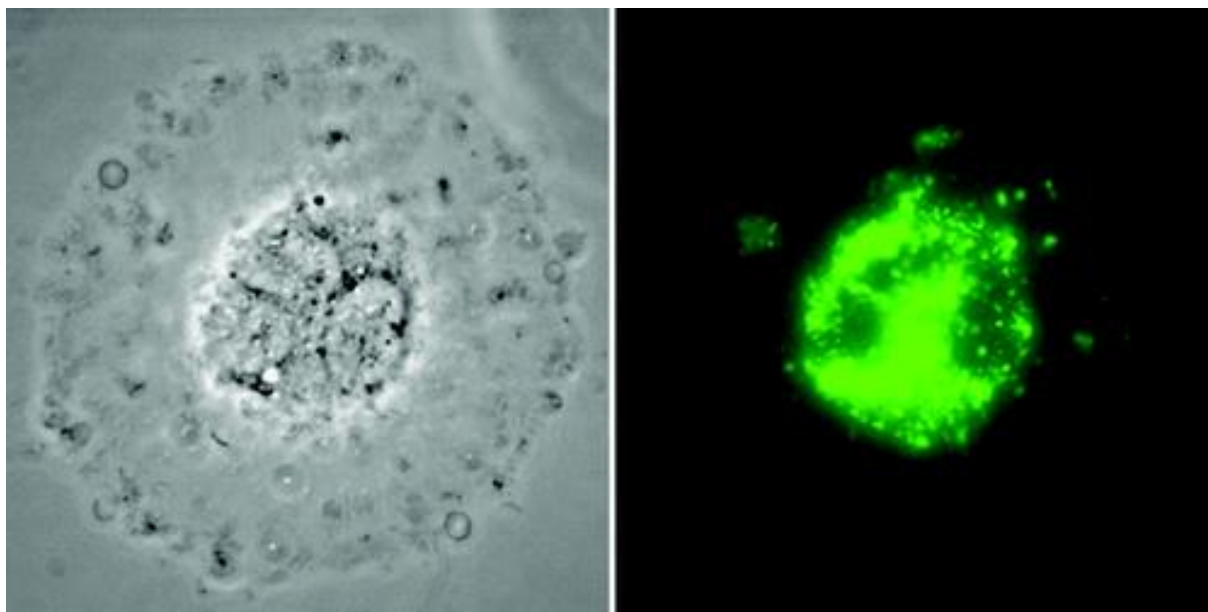
9. ábra Különböző méretű CdSe/ZnS mag-héj szerkezetű részecskék fluoreszcenciája UV-fénnyel való megvilágítás hatására [54]

Érdemes megemlíteni a szilika maggal és arany vagy ezüst héjjal rendelkező részecskéket, amelyek kedvező fotofizikai tulajdonságokkal rendelkeznek [55]. A kolloid fémhéj plazmonrezonanciát mutat, és a frekvencia széles tartományban változtatható a mag illetve a héj vastagságának változtatásával. A plazmonrezonancia következtében ezek a részecskék a látható és a közeli infravörös tartományban, különböző hullámhosszokon erősen abszorbeálják a fényt.



10. ábra Különböző mag-héj vastagságú arany héjjal és szilika maggal rendelkező részecskék

A második csoportba a szerves maggal és szerves héjjal rendelkező részecskék tartoznak. Itt is fontos megemlíteni a kvantumpöttyöket. A kvantumpöttyök biokompatibilitása növelhető, ha szerves héjjal (különböző polimerekkel, fehérjékkel) bevonjuk. A fluoreszcens szerves molekulákhoz képest nagyobb a foto-stabilitásuk. Biológiai rendszerekben gyakran alkalmazzák őket fluoreszcens markerekként [56], legjelentősebb felhasználásuk a rákos sejtek diagnosztizálásában van [57,58].



11. ábra Peptidhéjjal bevont CdSe/ZnS nanokristály (bal), illetve a részecske fluoreszcenciája (jobb) [59]

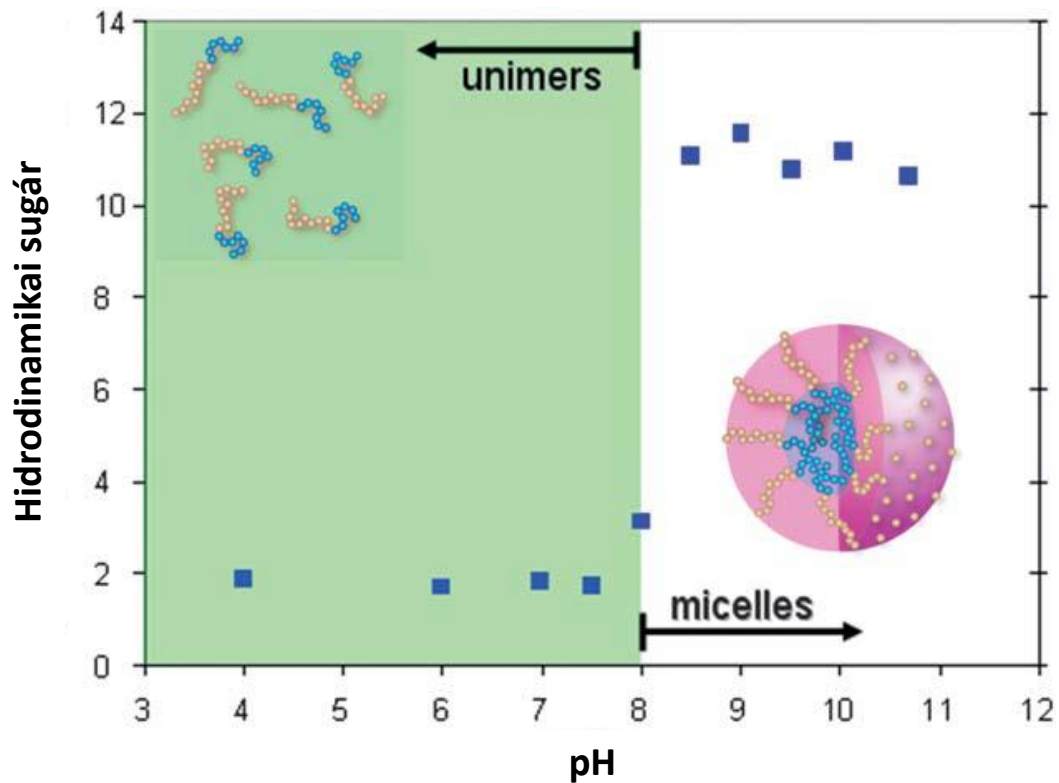
Nagy jelentőséggel bírnak az arany vagy ezüst maggal és szerves héjjal rendelkező nanorészecskék is [60]. Külön kiemelendő az intelligens polimerhéjjal rendelkező arany nanorészecskék, amelyek gyógyszerhordozóként, bioszenzorként illetve katalizátorként is használhatóak [61,62,63,64].

A harmadik csoportot a szerves maggal és szerves héjjal rendelkező részecskék alkotják. Ezek viszonylag ritkák az irodalomban.

Végül, a negyedik csoportba tartoznak a szerves maggal és szerves héjjal rendelkező részecskék. Talán ezek az anyagtudomány által legtöbbet vizsgált rendszerek. Az egyik legfontosabb képviselőik a mag-héj szerkezetű polimer alapú mikrogélek, amelyekkel a következő fejezetben részletesebben is foglalkozunk.

Egyes kopolimerekből önszerveződéssel is kialakulhatnak mag-héj szerkezetű részecskék. Például ha a két hidrofíl polimerből AB típusú blokk kopolimert hozunk létre, és legalább az egyik polimer érzékeny az oldat valamely paraméterének megváltozására, akkor az aggregátum kialakulása általában reverzibilis és bizonyos külső ingerektől függ (például pH

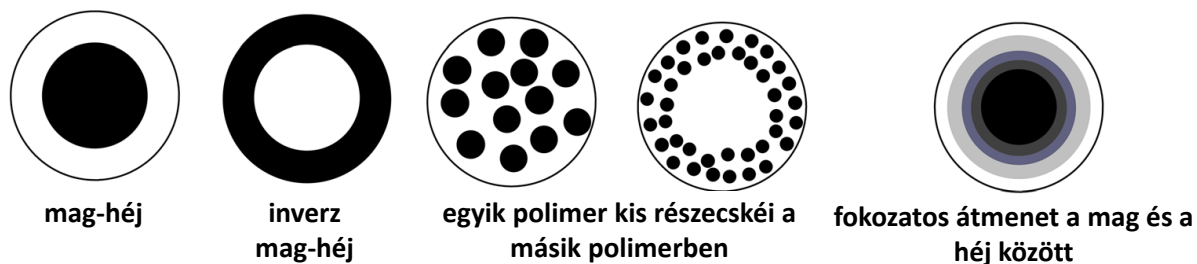
vagy hőmérséklet). Ezek a kopolimerek kritikus micellaképződési koncentrációval (cmc) rendelkeznek, és a cmc fölött képesek a tenzidmolekulákhoz hasonlóan önszerveződéssel micellákat kialakítani. Ilyen például a PDMAEMA-PDEAEMA blokk kopolimer, amely pH=8-nál kisebb pH értékeken egyedi polimerláncok formájában van jelen az oldatban, e fölött azonban a PDEAEMA vízoldhatósága megszűnik, a kopolimerláncok micellákba rendeződnek, mag-héj szerkezetű részecskéket hoznak létre [65].



12. ábra PDMAEMA-PDEAEMA diblokk kopolimerláncok vizes oldatban, a pH-érték függvényében. Ha $\text{pH} < 8$, akkor a kopolimerláncok egyedi láncok formájában (unimers), $\text{pH} > 8$ esetén micellák (micelles) formájában vannak jelen az oldatban (PDEAEMA blokkat késsel, a PDMAEMA blokkat narancssárgával jelöli az ábra)

II.4.2. Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék [66]

Az első mag-héj szerkezetű polimerekből felépülő részecskéket 1961-ben állították elő [67]. A részecskéken kialakítható hasznos morfológiai és felületi tulajdonságoknak köszönhetően fontos szerepet töltenek be a tudományos kutatások és a mindennapi élet számos területén. A legjellegzetesebb morfológiákat az alábbi ábra foglalja össze.



13. ábra Kétféle polimer felhasználásával készíthető részecskék tipikus morfológiája [68]

Mint ahogy azt már a korábban említettem, a mag-héj szerkezetű mikrogélek kiemelt fontosságúak az anyagtudományban.

Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására napjainkban többféle eljárást alkalmaznak. Ezek közül a legfontosabbakat a 14. ábrán foglaltam össze.

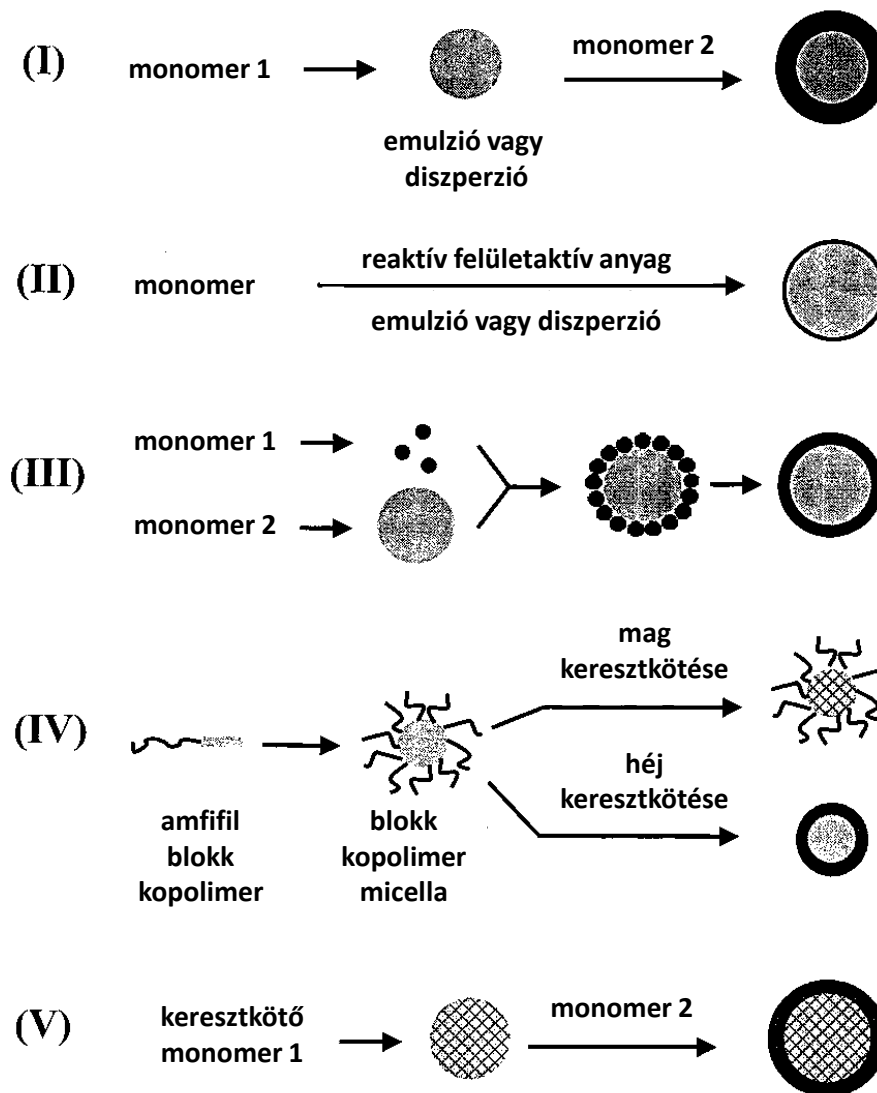
Az első alkalmazott módszer egy kétlépéses emulziós polimerizációs eljárás volt [69,70,71]. Az első lépésben előállítják a magrészecskéket, majd a második lépésben ezeken a magrészecskéken alakítják ki a héjat. Ezt a módszert általában nagy keresztmetszés-sűrűségű gélek előállítására alkalmazzák [72].

A második módszer szintén egy emulziós polimerizációs eljárás, ahol az elegy reaktív felületaktív anyagokat tartalmaz, melyek képesek a monomerekkel kopolimerizálni. Ezzel a módszerrel vékony héjat tudunk kialakítani a magrészecskék felületén. [73,74,75,76]

A harmadik lehetséges módszer mag-héj szerkezetű anyagok előállítására az, ha kisebb méretű kationos polimerek és nagyobb méretű anionos polimerek heterokoagulációját idézzük elő. Ezután a hőmérsékletet a héjat képező polimer üvegesedési hőmérséklet értéke fölé emeljük [77,78,79]. Ezzel az eljárással jobban lehetett szabályozni a kialakuló részecskék morfológiáját, mint a kétlépéses emulziós polimerizációnál.

Blokk kopolimereket felhasználva szintén elő tudunk állítani mag-héj szerkezetű részecskéket.

Az ötödik gyakran alkalmazott mag-héj szerkezet előállítási mód, hogy első lépésben egy keresztmetsző monomer segítségével kialakítjuk a magrészecskéket, majd a második lépésben egy másik monomerből kialakítjuk a héjat a magrészecskéken.



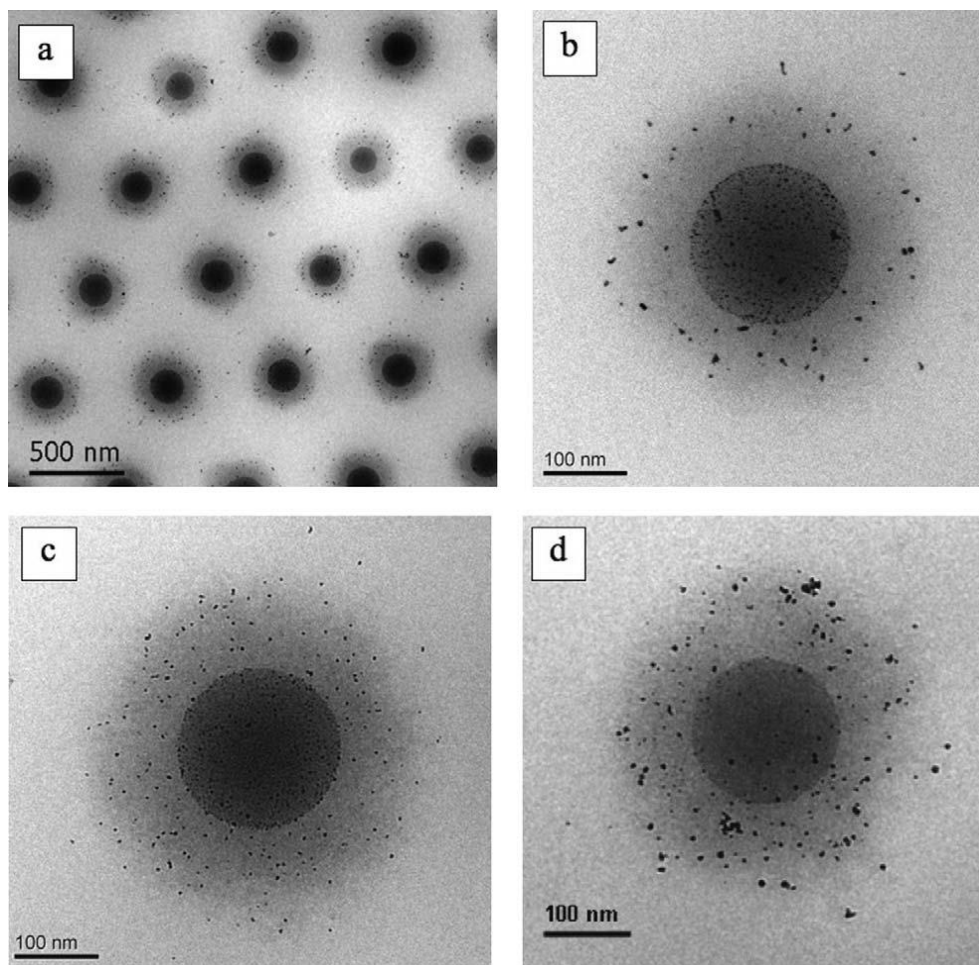
14. ábra Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállítására használt leggyakoribb módszerek: (I) kétlépéses emulziós polimerizációs eljárás, (II) emulziós polimerizáció reaktív felületaktív anyag jelenlétében, (III) kisebb méretű kationos polimerek nagyobb méretű anionos polimerek heterokoagulációjával, (IV) amfifil blokk kopolimerekből kiindulva a mag vagy a héj keresztkötésével, (V) Kétféle monomer felhasználásával kétlépéses reakcióban

Az első intelligens, mag-héj szerkezetű poli(*N*-izopropil-akrilamid) alapú mikrogél részecskéket 2000-ben állították elő kétlépéses szintézissel. Az első lépésben előállították a magrészecskéket precipitációs polimerizációval, majd ezeket hosszas tisztítási műveleteknek vetették alá. Az így kapott p(NIPAm) részecskéket használták a második szintézis során magként. [80]

Az elmúlt közel két évtizedben számtalan kutatócsoport foglalkozott p(NIPAm) alapú mag-héj szerkezetű mikrogélek előállításával, melynek eredményeképpen különböző összetételű és szerkezetű részecskéket sikerült előállítani a fent említett kétlépéses szintézissel. Például NIPAm és akrilsav felhasználásával hőmérsékletérzékeny maggal és pH-

érzékeny héjjal rendelkező részecskéket állítottak elő [81]. A p(NIPAm) részecskék felületén hidrofób butil-metakrilát tartalmú héjat alakítottak ki, amivel befolyásolni lehetett a mikrogél részecske duzzadását [82].

Természetesen azt is meg lehet tenni, hogy magrészecskéken alakítunk ki p(NIPAm) héjat. Például polisztirol magon sikerült előállítani *N,N'*-metilén-biszakrilammal (BIS) keresztkötött p(NIPAm) héjat, és az előállított mikrogél részecskéket sikeresen alkalmazták különböző fémnanorészecskék (ezüst, arany, platina és ródium) immobilizálására [83]. Ezek a rendszerek hőmérsékletérzékeny „mikrokatalizátorokként” használhatóak: a p(NIPAm) héj a kollapszus hőmérséklete alatt vízben duzzadt állapotban van, ekkor a reagensek szabadon diffundálhatnak a katalizátorként használt fémnanorészecskékhez. Azonban, ha a hőmérsékletet a kollapszus hőmérséklet fölé emeljük, a héj kollapszál, ennek következtében a reagensek nem tudnak a fémnanorészecskékhez diffundálni, a katalitikus aktivitás jelentősen csökken.



15. ábra Immobilizált arany (a,b), platina (c) illetve ródium (d) fémnanorészecskék polisztirol-héj-p(NIPAm) mag-héj szerkezetű intelligens mikrogél részecskékben (kriogén-transzmissziós elektron mikroszkóppal készült kép)

Az irodalomban található kétlépes szintézis hátránya, hogy a magrészecskék tisztítása miatt a mag-héj szerkezetű p(NIPAm) mikrogél részecskék előállítása nagyon időigényes. További hátránya, hogy csak olyan héj alakítható ki a magrészecskék felületén, ami a szintézis hőmérsékletén maga is hidrofób tulajdonságú polimerláncokból áll. Ekkor azonban az előállított részecskék csak elektrosztatikusan stabilizáltak, hiszen a hidrofób héj nem biztosít sztérikus stabilitást. Ha megnöveljük az ionerősséget vagy ha a részecskék felületén levő töltésekkel ellenkező előjelű töltéseket adszorbeáltatunk, akkor az elektrosztatikus stabilitásuk csökken, és végül megszűnik kolloid stabilitásuk.

A tanszékünkön korábban már voltak próbálkozások mag-héj szerkezetű p(NIPAm) alapú mikrogélek egylépes szintézisére. Végül Kardos Attila doktorandusz hallgató kidolgozott egy eljárást, amely során egy lépésben tudunk előállítani mag-héj szerkezetű mikrogélek részecskéket. Az eljárás lényege, hogy a mag részecskéket egy hagyományos szintézis során állítjuk elő, azonban a szintézis során adott konverziónál a rendszerhez adjuk azt a monomert, amiből a héjat akarjuk kialakítani. Fontos, hogy az adagolás pillanatában még folyjon a polimerizációs reakció, de a lehető legnagyobb konverziónál történjen a monomerek hozzáadása, különben nem csak a gél felszínére épülnek be a monomerek, hanem a magba is. A kutatások alapján a fenti feltételek 80-90%-os konverziónál teljesülnek. [84]

II.5. Makrogélek előállítása mikrogél építőelemekből [85]

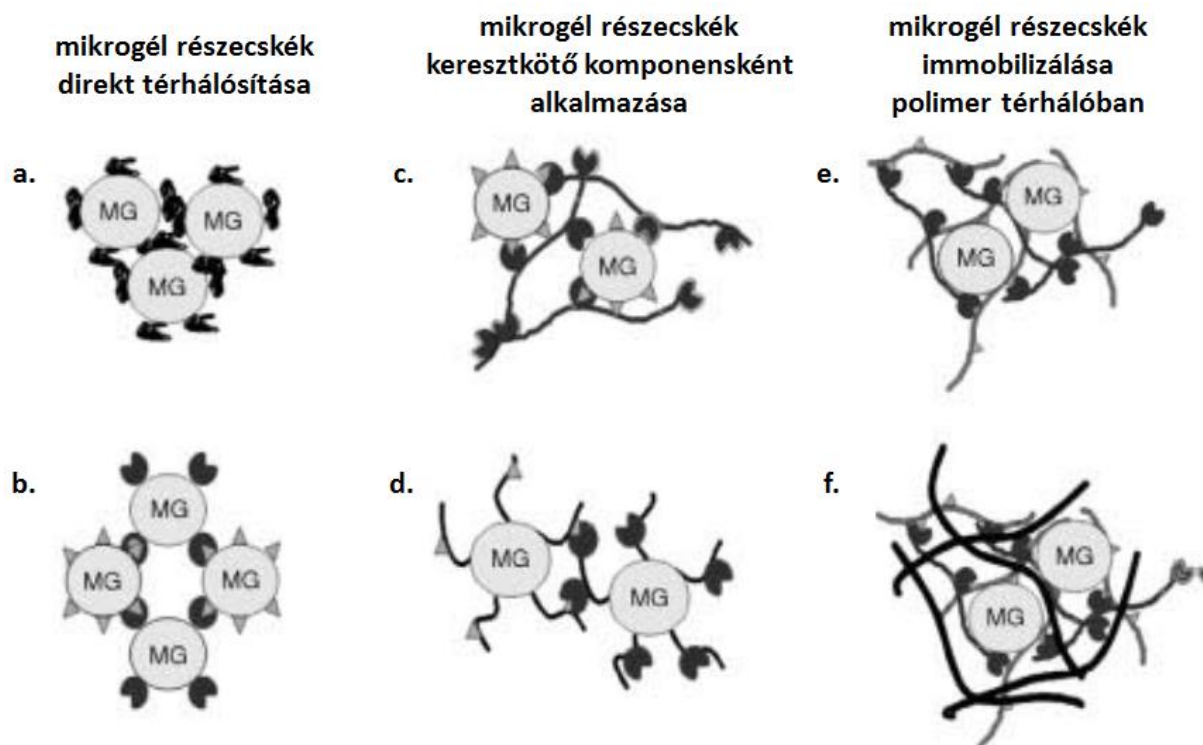
Az irodalomban három különböző eljárás található arra, hogyan lehet mikrogélek felhasználásával makrogéleket előállítani. Az eljárások sematikus ábrája a 16. ábrán látható.

Az első módszer a mikrogél részecskék direkt térhálósítása, ami fizikai (például hidrofób vagy ionos) kölcsönhatásokkal (a), vagy kovalens kötéssel (b) érhető el. Ezzel az eljárással lehet elérni a legnagyobb sűrűségű mikrogél térhálót. Ellentétes töltésű vagy komplementer funkciós csoportokkal rendelkező mikrogél részecskéket kevernek össze, és a különböző mikrogél részecskék összekapcsolódásával alakul ki a térháló.

A következő módszerben a mikrogél részecskéket keresztkötő komponensként használjuk a reaktív, lineáris polimerláncok térhálóba rendezésére. A lineáris polimereket egyszerűen összekeverhetjük a reaktív mikrogélekkel (c), és a mikrogél részecskék a polimerláncokkal reagálva alakítják ki a térhálót. A mikrogéleket polimer térhálóba is beleépíthetjük (d), ekkor a mikrogél részecskék szerepe a keresztkötés-sűrűség növelése. Ezzel a módszerrel nagy szilárdságú géleket állíthatunk elő.

A harmadik módszer a mikrogél részecskék immobilizálása polimer térhálóban. Ez az eljárás akkor alkalmazható, amikor nincs lehetőség arra, hogy a mikrogél fizikai vagy kémiai kölcsönhatások segítségével keresztkössön a hidrogéllal, ezért fizikailag ejtik csapdába a hidrogél belsejében. Ebben az esetben a mikrogélek nem vesznek részt a hidrogéltömb gélesedési folyamatában, és csak akkor épülnek be a keletkező térhálóba, ha jól oldódnak az oldatban, amiben a hidrogél kialakul. A hidrogélképződés a mikrogél részecskéktől függetlenül játszódik le. Történhet monomerekből polimerizációval, polimerláncok térhálósításával (e), térhálók összefonódásával (f), vagy bármilyen más kémiai vagy fizikai hidrogél térhálósítási eljárással. A beépíthető mikrogél részecskék mérete korlátozott (különben nem történik meg a részecske immobilizációja a gél pórusaiban), viszont szinte bármilyen tulajdonságú részecskét beépíthetünk a gélhálózatba, hiszen nincs szükség reaktív funkciók csoportokra a beépüléshez. Sőt, mivel a két fázis nincs kovalens kötésekkel összekötve, a hidrogéltömbnek és a mikrogélfázisnak egymástól függetlenül történik a duzzadása, ami potenciálisan érdekes és új morfológiai jellemzők kialakulását eredményezi.

A következő fejezetekben ezeket a módszereket tárgyalom részletesebben.



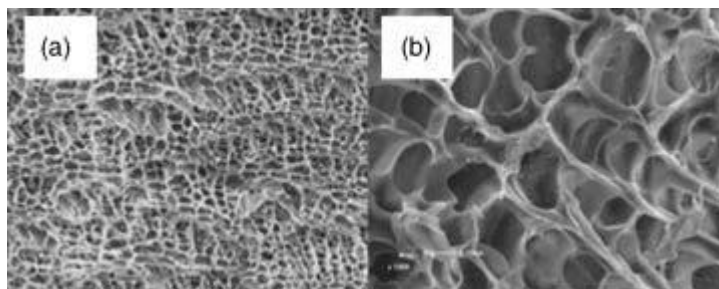
16. ábra A makrogéleknek mikrogélek felhasználásával történő előállítására alkalmazott módszerek sematikus ábrája

II.5.1. Mikrogél részecskék direkt térhálósítása

A direkt mikrogél térhálósítás módszere egyaránt alkalmas fizikai (hidrofób vagy ionos) és kémiai kölcsönhatásokkal összetartott gélek előállítására. A térhálót kialakító kölcsönhatás típusától függően megkülönböztetünk hidrofób, ionos és kovalens térhálót.

Hidrofób térhálók előállítása során a polimerek között létrejövő hidrofób kölcsönhatások játszanak fontos szerepet. Nagy koncentrációjú, nagy ionerősségű közegben a mikrogél részecskék aggregálnak, ha a térfogati fázisátalakulási hőmérséklet feletti hőmérsékletre melegítjük a részecskéket tartalmazó oldatot. A mikrogélek aggregációjával kapott rendszer azonban két dologban jelentősen eltér a kolloid kristályoktól: egyrészt a mikrogélek aggregációjuk során zsugorodnak, folyadéktartalmuk nagy részét elveszítik, ezzel szemben a kolloid kristályokban a mikrogél részecskék duzzadt állapotban vannak. Másrészt a mikrogélek aggregátumait a rendezetlenség jellemzi, maximum rövidtávú rendezettség figyelhető meg, ellentétben a kolloid kristályokkal, ahol mindhárom dimenzióban hosszútávon rendezetten helyezkednek el a részecskék.

A jelenséget először Makino írta le 2001-ben [86]. Poliszitirén magrészecskék aggregációját vizsgálta p(NIPAm) illetve poli(NIPAm-*kopolimer*-akrilsav) héj esetében. Arra a következtetésre jutott, hogy a térfogati töltéssűrűség jelentősen befolyásolja az aggregációt. A nagy töltéssűrűséggel rendelkező mikrogél részecskék még magas hőmérsékleten és nagy koncentráció esetén sem aggregáltak. Számtalan kutatás foglalkozott mikrogélek aggregációjának vizsgálatával. Például a fenti elméletet felhasználva jól definiált porozitású mikrogél hálózatot hoztak létre a mikrogél részecskék töltéssűrűségének szabályozásával, nagy ionerősségű közegben. [87]

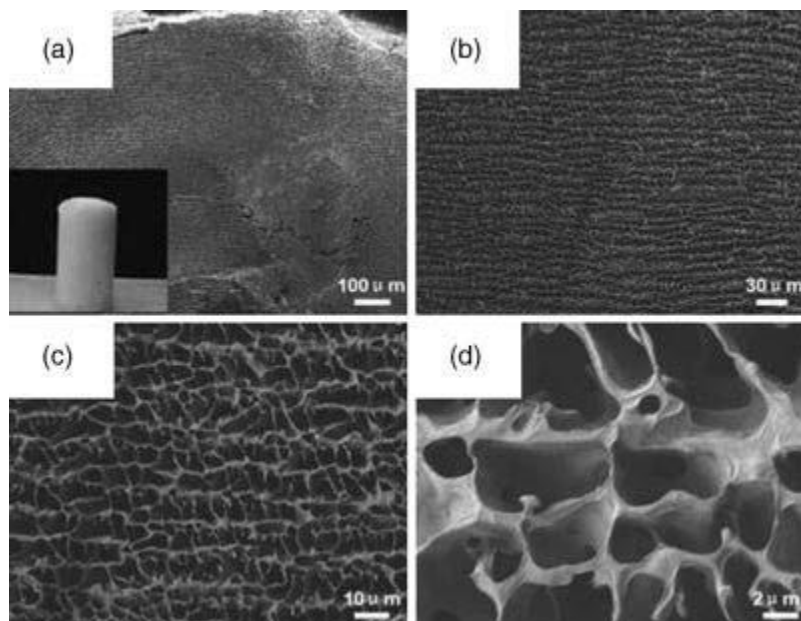


17. ábra (a) p(NIPAm) és (b) p(NIPAm-*kopolimer*-akrilsav) alapú rendszerek porozitása (pásztázó elektron mikroszkóppal készült kép)

Ionos térhálókat ellentétes töltésű mikrogélek összekeverésével állíthatunk elő, ekkor a részecskék között fellépő elektrosztatikus kölcsönhatás játszik fontos szerepet. Például poli(etilén-glikol) – poli(nátrium-akrilát) (anionos) és poli(etilén-glikol) – poli(vinil-benzil-

trimetil-ammonium-klorid) (kationos) mikrogélek keverékeit alkalmazták gélek előállítására. Az előállított gél reológiai tulajdonságait szabályozni lehetett az ellentétes töltésű mikrogél részecskék arányával, illetve a mikrogélek nettó felületi töltésével [88]. A kialakuló mikrogél térháló jó mechanikai ellenállást mutatott a külső mechanikai erőkkel szemben. A kutatási eredmények alapján a legerősebb gélhálózatot akkor érhetjük el, ha a felhasznált mikrogél részecskék mérete közel azonos.

Ezzel a módszerrel külső hajtóerő hatására jól definiált morfológiával rendelkező hidrogél-szerkezeteket állíthatunk elő. Például Yao és munkatársai orientált térszerkezetű ionos térhálójú hidrogélt állítottak elő fagyasztva szárítással úgy, hogy kationos poli(vinil-kaprolakton-*kopolimer-N,N*-dimetil-amino-etil-metakrilát) és anionos poli(vinil-kaprolakton-*kopolimer*-akrilsav) ellentétes töltésű mikrogéleket keverték össze, majd az oldatot folyékony nitrogénben lefagyasztották. Ennek eredményeképpen nagy irányított jégkristályokat tartalmazó mikrogél térhálót kaptak. Az előállított térháló szerkezete az alábbi ábrán látható [89]. A kialakult szabályos pórusos szerkezet szobahőmérsékletre történő visszamelegítés hatására is megmaradt. Ily módon háromféle „szinten” tudjuk befolyásolni a kialakuló hierarchikus hálózat szerkezetét: a fagyasztás sebességével a makrostruktúra; a részecske méretével és kémiai összetételével a mikrostruktúra; a mikrogél keresztmérés-sűrűségével a nanostruktúra szabályozható.



18. ábra poli(vinil-kaprolakton-*kopolimer-N,N*-dimetil-aminoetil-metakrilát) és poli(vinil-kaprolakton-*kopolimer*-akrilsav) mikrogél részecskék összekeverésével és fagyasztva szárításával kapott ionos térháló szerkezete (pásztaó elektron mikroszkóppal készült képek): (a) 80-szoros nagyítás, (b) 300-szoros nagyítás, (c) 1000-szeres nagyítás, (d) 5000-szeres nagyítás

Az ionos kölcsönhatásokat felhasználva sikerült mikrogélek és „kemény” nanoméretű építőelemek keverékéből álló mikrogélhálózatokat előállítani, azaz egyedi tulajdonságokkal rendelkező kompozit hidrogéleket készíteni. Például a tanszékünkön dolgozó Acciaro Roberta és Varga Imre kutatásuk során megállapította, hogy a kationosan stabilizált nanokristályos cellulóz és poli(NIPAm-*kopolimer*-akrilsav) mikrogélek keveréke esetében az ionos kölcsönhatás nem eredményez számottevő mikrogél zsugorodását, ami jelentős előnyt jelent más polielektrolit alapú filmekkel szemben [90].

A mikrogél részecskék direkt kémiai térhálósítása az irodalomban viszonylag ritka. A direkt kémiai térhálósítást általában fizikai önrendeződéssel kell kombinálni, hogy a mikrogél részecskék elég közel legyenek egymáshoz ahhoz, hogy közöttük kovalens kötések tudjanak kialakulni. Az irodalomban több cikk is található arról, hogy tömény monodiszperz mikrogél rendszerek centrifugálásával sikerült kovalens kötésekkel összetartott kolloid kristályt előállítani [91,92,93,94,95].

A kovalens kötés kialakulását másodlagos térhálósítási lépésként is használhatjuk, miközben a mikrogél térháló fizikai kölcsönhatások révén kialakul, így kettős fizikai-kémiai térhálós rendszereket tudunk létrehozni.

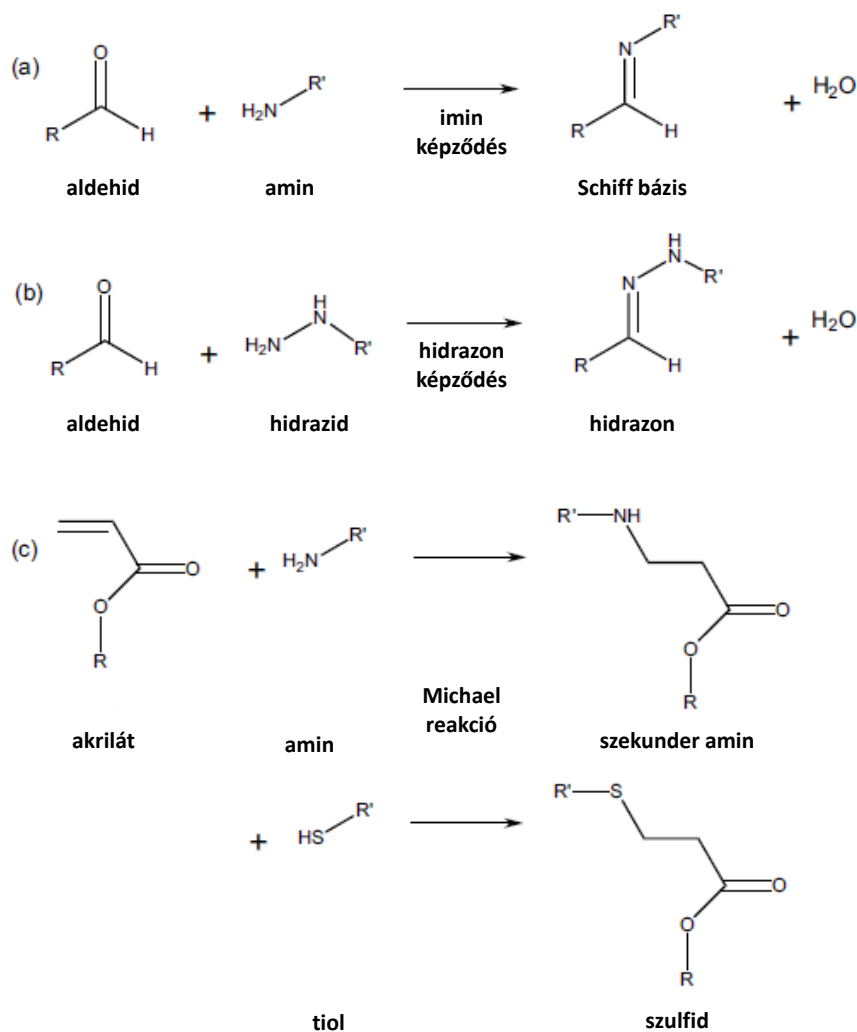
II.5.2. Mikrogél részecskék keresztkötő komponensként alkalmazása

A mikrogél részecskék keresztkötő komponensként alkalmazása során a mikrogél részecskéket reaktív funkciós csoportokkal funkcionalizáljuk, majd ezt követően reaktív polimerekkel vagy monomerekkel elegyítjük, amelyek a mikrogél részecskék reaktív csoportjaival polimerizálnak. Ezekben a rendszerekben a mikrogél részecskék iniciátorként vagy térhálósító szerként viselkednek, a kialakuló hidrogél térháló azonos vagy eltérő kémiai összetétellel rendelkezhet, mint maguk a mikrogélek. Az irodalomban számos eljárás ismert ilyen térhálók létrehozására. A továbbiakban a három leggyakrabban alkalmazott módszert fogom ismertetni.

Az első módszer, amikor iniciátor csoportokat kapcsolnak a mikrogél részecskék felületére, és a reaktív monomereket vagy polimereket gyökös polimerizációval polimerizáltatják a mikrogél részecskék felületére. Ennek következtében a mikrogélek beépülnek a hidrogél térhálóba. Ezt az eljárást alkalmazta He és munkatársai: peroxidált felületű alkil-fenol-poli(oxi-etilén)-éter mikrogél részecskéket használtak keresztkötőként, a mikrogélek felületén lejátszódó akrilsav fotopolimerizációjának hatására nagy nyomószilárdságú nanokompozit szerkezetű hidrogél alakult ki. [96]

A második eljárás során a mikrogél részecskék felületét polimerizálható funkciók csoportokkal látják el, így a mikrogélek multifunkcionális makromonomerekként használhatók a hidrogél térháló kialakítása során. Leggyakrabban allilcsoportokat használnak, amiket termikus gyökös iniciátorral, valamint egy vagy több monomerrel és/vagy térhálósítószerrel kombinálva hozzák létre a kívánt térhálót. Például Matsumoto benzoilperoxidot használt a poli(allil-metakrilát) mikrogélek keresztkötéséhez [97].

A harmadik módszer során nem polimerizálható, de kémiaiag reaktív funkciók csoportokat kapcsolunk a mikrogél részecskék felületéhez. Különösen érdekes a különféle *in situ* gélesedési eljárások, melyeknek elsősorban orvosbiológiai felhasználások során van jelentős szerepe. A folyékony prekursorokat (lineáris polimer oldatokat és mikrogél szuszpenziókat) injekció formájában juttatják a szervezetbe, ahol megtörténik a gyors gélesedés, ezáltal nincs szükség makroszkópikus hidrogélek sebészeti beültetésére. A leggyakrabban használt reakciók az alábbi ábrán láthatóak.



19. ábra A leggyakrabban használt *in situ* gélesítési eljárások mikrogél térhálók kialakítása során

II.5.3. Mikrogél részecskék immobilizálása polimer térhálóban

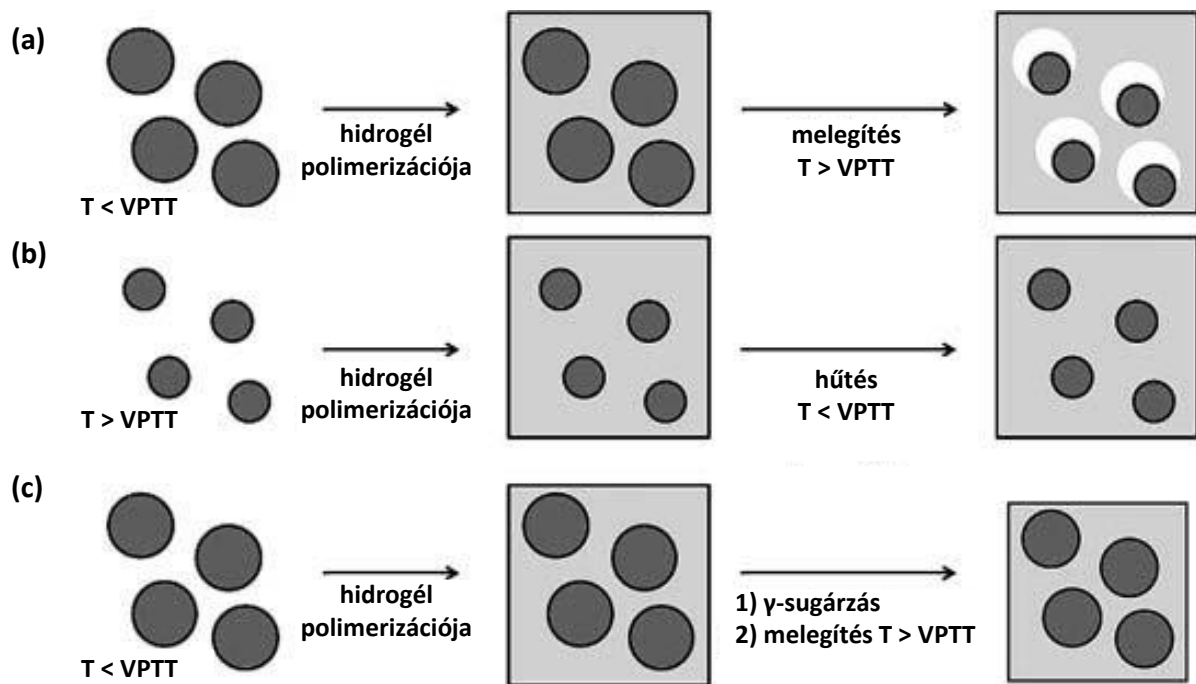
Ha a hidrogél fázist olyan mikrogél részecskék körül hozzuk létre, amelyek nem tartalmaznak reaktív vagy polimerizálható funkciós csoportokat, akkor a mikrogéleket a kialakuló gélfázis egyszerűen fizikailag befogja. A mikrogélek immobilizálásával kapott szerkezeteknek két előnyös tulajdonsága van: az első, hogy a mikrogél részecskéknek nem kell speciális felületkémiai tulajdonságokkal rendelkezniük, így szinte bármilyen mikrogél használható; továbbá a mikrogél fázisban történő bármely zsugorodási folyamat független a hidrogél fázistól, ami lehetőséget nyújt dinamikus makropórusok kialakulására anélkül, hogy jelentős változást okozna a hidrogél tulajdonságaiban. Másrészt, a mikrogélek immobilizálása a hidrogél fázisban lehetővé teszi a teljes térháló funkcionálizálását, valamint növelni lehet a kialakuló hidrogél mechanikai szilárdságát is. Összefoglalva a mikrogél részecskék immobilizálásával szabályozni lehet a kialakuló hidrogél térháló tulajdonságait. Ezzel a módszerrel 3D hidrogéleket és 2D filmeket is létrehozhatunk.

3D hidrogélek előállítására általában 3-féle módszert szoktak alkalmazni. Ezeket az eljárásokat egy olyan rendszeren fogom bemutatni, amikor p(NIPAm)-alapú mikrogél részecskéket akarjuk immobilizálni a poli(akril-amid) hidrogél térhálóban. A módszerek sematikus ábrája a 20. ábrán látható.

Az első módszer során a mikrogél részecskék térfogati fázisátalakulási hőmérséklete (*VPTT*) alatt, azaz a mikrogél részecskék duzzadt állapotában történik a részecskék közötti teret kitöltő poli(akril-amid) térháló szintézise (a). Ekkor a mikrogélek megőrzik eredeti duzzadási tulajdonságaikat, és duzzadásuk független lesz a hidrogél térhálótól.

A másik lehetőség, hogy a hidrogél térháló mikrogélek körüli polimerizációja a mikrogélek *VPTT*-je felett történik (azaz amikor a mikrogélek kollapszált állapotban vannak) (b). Ekkor a *VPTT* alatti hőmérsékletre hűtés során a hidrogél erősen korlátozza a mikrogél részecskék duzzadását.

Hasonlóképpen, ha γ -sugárzást alkalmazva a mikrogéleket közvetlenül kötjük a hidrogélhez a *VPTT* alatti hőmérsékleten, akkor a hidrogél térháló erősen korlátozza a p(NIPAm)-alapú mikrogél részecskék kollapszálását, sőt, gyakorlatilag meg is szüntetheti azt (c).



20. ábra Leggyakrabban alkalmazott eljárások 3D hidrogélek előállítására a mikrogél részecskék polimer térhálóban való immobilizálásával (T a rendszer hőmérsékletét, a VPTT a mikrogélek térfogati fázisátalakulási hőmérsékletét jelöli)

A 2D filmek szintén fontosak a tudományban. Mind hidrogél, mind szilárd polimer alapú filmeket használtak már a mikrogél részecskék immobilizálására nanokompozit filmek előállításának céljából. A hidrogél alapú filmeket elsősorban speciális optikai tulajdonságok megvalósítására szokták használni, hiszen az optikai tulajdonságok könnyen befolyásolhatóak a hidrogél térháló szerkezetével. A szilárd polimer alapú, immobilizált mikrogél részecskéket tartalmazó filmek általában membránként alkalmazhatók. Ezekben a rendszerekben a mikrogél részecskék általában rendezetlenül helyezkednek el. A mikrogél koncentrációjával befolyásolni lehet a membránon történő átlagos átfolyási időt. Minél nagyobb a mikrogél koncentráció a filmben, annál rövidebb idő az átlagos átfolyási idő, azaz annál gyorsabb az áramlás sebessége a membránon. Először Zhang és Wu állítottak elő ilyen rendszert 2002-ben [98]. Etil-cellulóz filmben poli(NIPAm-kopolimer-metakrilsav) és glükóz-oxidáz mikrogéleket ejtettek fizikailag csapdába. Ezzel egy glükózérzékeny inzulinadagolást lehetővé tevő etil-cellulóz membránt kaptak.

III. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám célja olyan mag-héj szerkezetű *N*-izopropil-akrilamid alapú mikrogél részecskék előállítása volt, amelyek egyszerű szintézissel előállíthatók, továbbá a héj kémiaiilag könnyen módosítható, funkcionálizálható, valamint sztérikus stabilitást biztosít a mikrogél részecskék számára.

A fentiek alapján olyan szintézis módszert kívántam kidolgozni, amellyel poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-alkohol) mikrogél részecskéket lehet előállítani, mert a poli(vinil-alkohol) hidofil polimer, így sztérikus stabilitást biztosít a részecskéknek, valamint a hidroxilcsoportjai révén könnyen funkcionálizálható.

A poli(vinil-alkohol) nem állítható elő a vinil-alkohol polimerizációjával, mert a vinil-alkohol enol-keto tautomerizációval acetaldehiddé alakul.

Munkám során először poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-acetát) részecskék egy lépéses szintézisét vizsgáltam, és a poli(vinil-acetát) héj lúgos hidrolízisével kívántam előállítani a poli(vinil-alkohol) héjat.

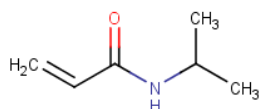
További célom, hogy az előállított poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-alkohol) mikrogél részecskéket glutáraldehiddel keresztkötve 3D struktúrákat állítsak elő.

IV. FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

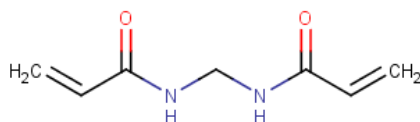
IV.1. A p(NIPAm)-héj-p(VAc) mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék előállításához használt anyagok

A p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék szintéziséhez az alábbi anyagokat használtam:

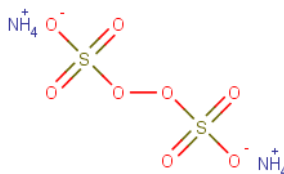
1. *N*-izopropil-akrilamid (NIPAm), monomer. A monomert felhasználás előtt *n*-hexánból való átkristályosítással tisztítottam, erre azért volt szükség, mert a forgalomba hozott monomer gyökfogót tartalmaz.



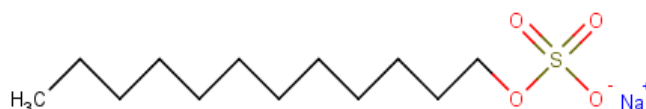
2. *N,N'*-metilén-biszakrilamid (BIS), keresztkötő.



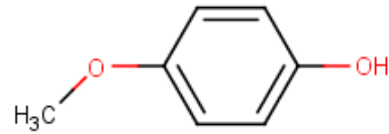
3. Ammónium-perszulfát (APS), iniciátor.



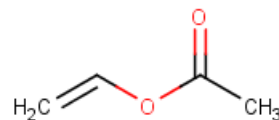
4. Nátrium-dodecilszulfát (NaDS vagy SDS), tenzid



5. Hidrokinon-monometiléter (HQ), gyökfogó

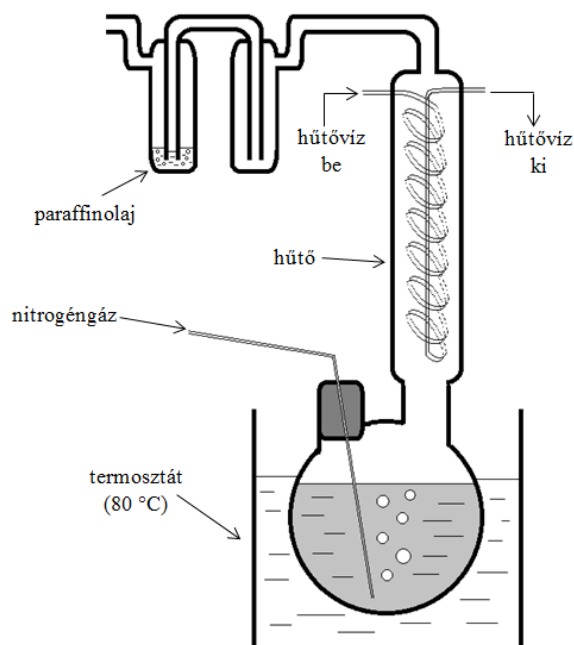


6. Vinil-acetát (VAc), monomer. A monomert felhasználás előtt vákuumdesztillálással tisztítottam.



A szintézisekhez oxigénmentesített Milli-Q vizet használtam, mert a vízben oldott oxigén gyökfogóként viselkedik.

250 cm³-es, kétnyakú gömblombikot megtöltöttem Milli-Q vízzel, majd 80,0 °C-os termosztátba helyeztem. A víz oxigénmentesítésére a gömblombik egyik nyakába hűtőt szereltem, a másik nyakán keresztül pedig folyamatosan nitrogéngázt buborékolttam át a rendszeren. Az oxigénmentesítést 120 percig végeztem. A berendezés felépítése a 21. ábrán látható. Végül az oxigénmentesített Milli-Q vizet felszívтам 60 ml térfogatú fecskendőbe, és a továbbiakban ezt használtam oldatkészítésekhez.



21. ábra Az oxigénmentesítő berendezés felépítése

IV.2. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék előállítása

A reakciókat egy 200 cm³ térfogatú temperálható duplafalú Pyrex üvegből készült reaktoredényben játszottam le. Fontos volt a hőmérséklet pontos beállítása és az adott értéken tartása, hiszen a reakció sebessége nagyban függ a hőmérséklet értékétől. A hőmérséklet eltérése a beállított értéktől maximum $\pm 0,1$ °C volt. A szintézis 15. percében a reakcióelegy hőmérsékletét 80,0 °C-ról 60,0 °C-ra csökkentettem. A gyors hőmérsékletváltozást úgy tudtam elérni, hogy két termosztátot használtam, amik a kívánt hőmérsékletekre voltak állítva, és az adott időpontban a reaktort átkötöttem az egyik termosztátról a másikra. A reakcióelegyek térfogata minden esetben 200 cm³ volt. A szintéziselegy keveréséhez egy szabályozható fordulatszámú mágneses keverőt használtam, és a reakcióelegyet 1000 rpm fordulatszámmal kevertettem.

A szintézishez felhasznált anyagok bemérési tömegeit, illetve a kiindulási koncentrációjukat az alábbi táblázatban foglaltam össze.

1. táblázat A szintézishez használt anyagok mennyisége

Bemérés ($V_{\text{össz}} = 200 \text{ cm}^3$)			
Anyag	Bemért mennyiség		Koncentráció / mM
NIPAm	0,9844 g	20,0 ml Milli-Q vízben feloldottam, majd a reaktorba injektáltam	43,5
BIS	0,0464 g		1,5
APS	0,2742g \rightarrow 20,0 ml Milli-Q vízben feloldottam, amelyből 4,0 ml-t injektáltam a reaktorba		1,2
SDS	0,1874g \rightarrow 20,0 ml Milli-Q vízben feloldottam, amelyből 4,0 ml-t injektáltam a reaktorba		0,65
VAc	0,7744g \rightarrow 10,0 ml etanol:Milli-Q víz 1:1 arányú elegyében feloldottam, majd a reaktorba injektáltam		45,0

Analitikai mérlegen, elszívófülke alatt bemértem egy szeptummal lezárható üvegbe 0,9844 g NIPAm monomert és 0,0464 g BIS keresztkötőt. Ugyancsak szeptummal lezárható üvegbe bemértem 0,2742 g APS iniciátort, és egy másikba 0,1874 g SDS tenzidet. Ezután a három üveget lezártam, és a szeptumon keresztül bevezetett lassú nitrogénárammal

kiszorítottam az üvegben levő levegőt (oxigénmentesítés). Ezután mindegyik üvegbe bemértem 20,0-20,0 ml oxigénmentesített Milli-Q vizet, majd enyhe rázogatással feloldottam az anyagokat. Végül a NIPAm-BIS oldatot teljesen, az APS- és SDS-oldatból 4,0-4,0 ml-t felszívtam egy-egy fecskendőbe.

Egy tiszta, szeptummal lezárható üvegbe bemértem 5,0 ml abszolút etanolt, az üveget lezártam, nitrogénárammal kiszorítottam az üvegből a levegőt, végül fecskendővel 5,0 ml oxigénmentesített Milli-Q vizet, illetve 0,7744 g tömegű vinil-acetátot injektáltam az üvegbe. A VA illékonyására való tekintettel az oldatot homogenizálás után hűtőbe tettem, és a reaktorba való injektálás előtti 5. percig a hűtőben tároltam.

A reaktort egy felül és alól is szeptummal ellátott csiszolatos dugóval lezártam, majd 10 percig nitrogéngázt fúvattam át a reaktoron, ezzel biztosítva a reaktorban az inert atmoszférát. Közben a reaktort rákötöttem a 80,0 °C-ra beállított termosztátra. Az oxigénmentesítés, és a termosztálás után 172 ml oxigénmentesített Milli-Q vizet injektáltam a reaktorba, elindítottam a kevertetést, beinjektáltam a 4,0 ml SDS-, illetve a 20,0 ml térfogatú NIPAm-BIS-oldatot, majd vártam 5 percet, hogy homogenizálódjon a rendszer, és mintát vettem az elegyből. Végül olyan gyorsan, ahogy csak lehetett, hozzáadtam a 4,0 ml APS-oldatot, ezzel elindítva a reakciót.

A 15. percben a reaktort átkötöttem egy 60,0 °C-ra beállított termosztátra, a 20. percben pedig hozzáinjektáltam a vinil-acetát-oldatot.

A monomerek koncentrációjának időbeli változásának nyomon követése érdekében megadott időpontokban 2,5 cm³ térfogatú mintát vettem a reakcióelegyből. A reakció azonnali megállításának érdekében a mintavevő fecskendőkbé előzetesen 2,5 cm³ térfogatú, 10 mM koncentrációjú hidrokinon-monometiléter-oldatot töltöttem.

A kezdeti kinetika vizsgálatoknál nem adtam a rendszerhez vinil-acetát-oldatot.

IV.3. Mikrogélek keletkezésének kinetikai vizsgálata fordított fázisú nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával (RP-HPLC)

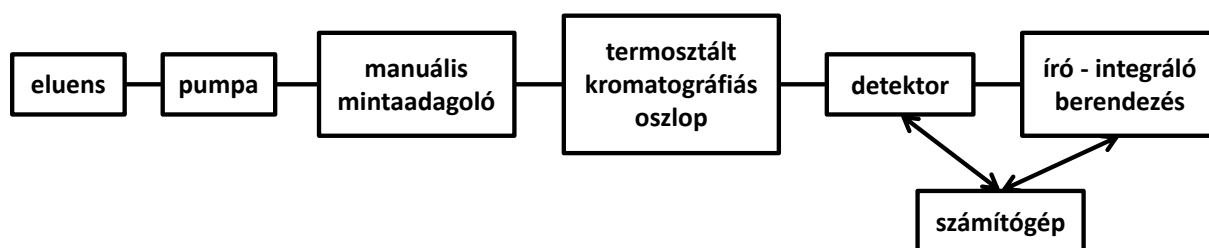
Az el nem reagált monomerek mennyiségének meghatározáshoz azokat előzetesen el kell választani a reakció során keletkező polimertől. Ehhez *Hettich 220R* típusú centrifugát használtam.

Azokat a mintákat, amelyeket a vinil-acetát injektálása előtt vettem, egy-egy 2,0 cm³ térfogatú Eppendorf-csőbe, a vini-acetát injektálása után vett mintákat pedig egy-egy 2,0 cm³

térfogatú teflon csőbe öntöttem, majd 35 °C-on, 18000 rpm fordulatszámon 90 percig centrifugáltam, ezután a felülúszókat RP-HPLC-vel vizsgáltam.

A folyadékkromatográfias módszerekre általánosan igaz, hogy a mozgófázis mindig folyadék, az állófázis általában szilárd halmazállapotú, de speciális esetekben, mint például a folyadék-folyadék megoszlási kromatográfia, az álló fázist a szilárd hordozó szemcsék felületén kialakított folyadékréteg képezi. A normál és a fordított fázisú folyadékkromatográfia megkülönböztetése az álló és az áramló fázis polaritás viszonyaira vonatkozik. Általánosságban, ha az álló fázis az áramló fázisnál apolárisabb, akkor a fordított fázisú, ellenkező esetben (poláris álló fázissal szemben apolárisabb áramló fázis) normál fázisú folyadékkromatográfiáról beszélünk. A fordított fázis (Reversed Phase, RP) elnevezés arra utal, hogy ebben a rendszerben az álló és áramló fázisok polaritása a normál fázisú rendszerekkel ellentétben „fordított” elrendezésű. [99]

Az általam alkalmazott módszer a fordított fázisú nagy hatékonyságú folyadék kromatográfia volt (RP-HPLC). A használt berendezés C18-as oszlopból, *JASCO PU-4180* pumpából, *Gilson 805* típusú kontroll egységből, illetve *Rheodyne 7125* típusú 20 µl-es bemérőhurokból állt. Detektorként *GBL LC 1206* típusú univerzális UV detektort alkalmaztam, amelyet 224 nm-en működtettem. (224 nm-es hullámhosszon a NIPAm, BIS, VAc illetve a HQ abszorpciós csúcsának is maximuma van, ezért választottam ezt a hullámhossz értéket.) Eluensként minden esetben metanol:Milli-Q víz 3:7 arányú elegyét használtam. Az eluens áramlási sebessége 1 ml/perc volt. A mérési adatok rögzítésére és kiértékelésére a *Data Apex Clarity* nevű programot használtam.

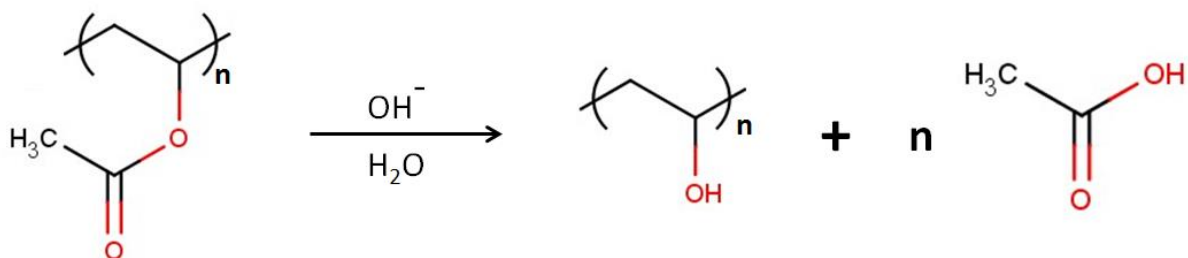


22. ábra HPLC berendezés elvi vázлата [100]

IV.4. p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék előállítása

IV.4.1. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék hidrolízise

A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskéket p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskékből állítom elő a p(VAc) héj hidrolízisével. Az észterkötés savas és lúgos közegben is hidrolizálható, de lúgos közegben sokkal gyorsabban végbemegy a folyamat, ezért itt azt alkalmazom.



23. ábra A poli(vinil-acetát) lúgos hidrolízise

Először a szintézis végén kapott, tisztítatlan p(NIPAm)-héj-p(VAc) rendszer hidrolízisét vizsgáltam. A mintát 30,0 °C-os hőmérsékletre termosztáltam, majd megfelelő térfogatú, faktorozott, ~1,0 M koncentrációjú NaOH-oldatot hozzáadva a pH értéket 12,7-re állítottam. Az oldat össztérfogata 25,0 cm³ volt. Ezután 30,0 °C-on 72 óráig kevertetem a rendszert. A hidrolízis vizsgálatának céljából a reaktorból megadott időpontokban mintát vettem, és ezeket konduktometriás titrálással vizsgáltam. A lúgos hidrolízis lejátszódása után hagytam a rendszert szobahőmérsékletűre hűlni, majd a pH-ját 7-re állítottam.

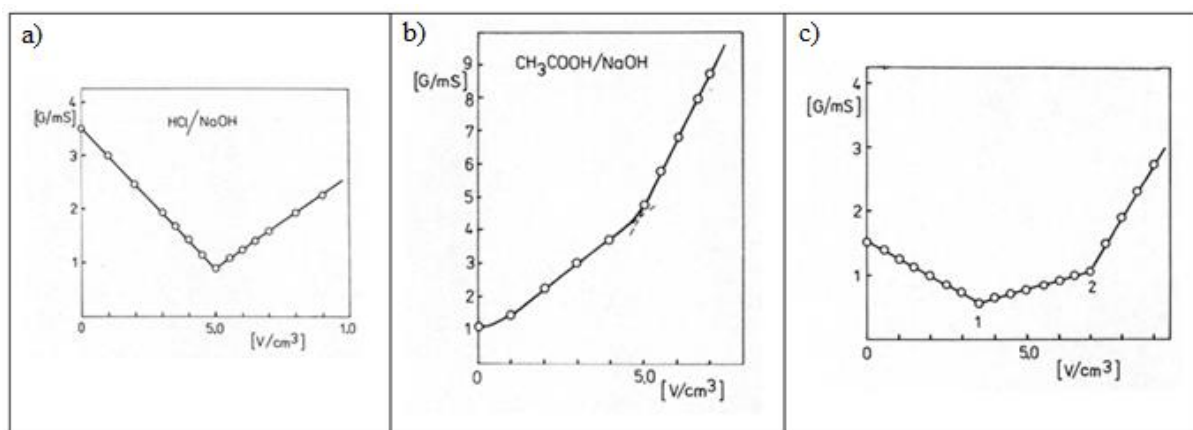
Megvizsgáltam a IV.5. fejezetben ismertetett eljárással megtisztított, illetve a IV.6. fejezetben ismertetett módon liofilizált p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogélek hidrolízisét 30,0 °C és 60,0 °C hőmérsékleteken, illetve a tisztított és liofilizált p(NIPAm) mikrogél részecskék hidrolízisét 30,0 °C-on. Az adott liofilizált mintából 25,0 cm³ térfogatú, 1,0 tömegszázalékos, pH=12,7-es oldatot készítettem. A megfelelő térfogatú faktorozott, 1,0 M koncentrációjú NaOH-oldatot csak a 30,0 °C vagy 60,0 °C történő termosztálás után adtam a rendszerhez. Ezután az adott hőmérsékleten 72 óráig kevertetem a rendszert. A hidrolízis vizsgálatának céljából a reaktorból megadott időpontokban mintát vettem, és ezeket konduktometriás titrálással vizsgáltam. A lúgos hidrolízis lejátszódása után hagytam a rendszert szobahőmérsékletűre hűlni, majd a pH-ját 7-re állítottam.

IV.4.2. A p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék lúgos hidrolízisének vizsgálata konduktometriás titrálással

A potenciometriával szemben a konduktometria nem ionspecifikus elektroanalitikai módszer. A konduktometriában megkülönböztetünk direkt konduktometriát és konduktometriás titrálást. Az előbbi módszernél az oldat vezetőképességéből következtetünk az ionok koncentrációjára. Utóbbinál a vezetőképesség titrálás közben bekövetkező változását használjuk a végpont jelzésére. A konduktometria, mint végpontjelzési módszer használható a sav-bázis-, csapadék-, komplexometriás titrálásoknál, minden olyan esetben, ahol a titrálás vezetőképesség változással jár. [101]

A konduktometriás titrálások alapelve, hogy a titrálendő oldat vezetőképességét mérjük az adagolt mérőoldat térfogatának függvényeként. Az így felrajzolt görbe rendszerint éles törést mutat az ekvivalenciapontban. Titráláskor a vezetőképesség mérés relatív, az abszolút vezetőképesség ismerete nem szükséges, tehát a mérőcella kalibrálása szükségtelen.

Ha erős savat erős bázissal titrálunk, akkor „V” alakú görbét kapunk, a végpontban a legkisebb az oldat vezetőképessége. Ha gyenge savat erős bázissal titrálunk, akkor a titrálási görbe egy kevésbé meredek, és egy meredekebb egyenesből áll, a végpontot a két egyenes metszéspontja adja meg. Ha például egy erős sav – gyenge sav elegyet titrálunk erős bázissal, akkor kezdetben a vezetőképesség csökken, majd miután elfogy az erős sav a vezetőképesség lassan növekszik, végül a titrálás végpontjától kezdve meredekebben nő. Természetesen a fentiek úgy is igazak, ha savval titráljuk a bázist. [102]

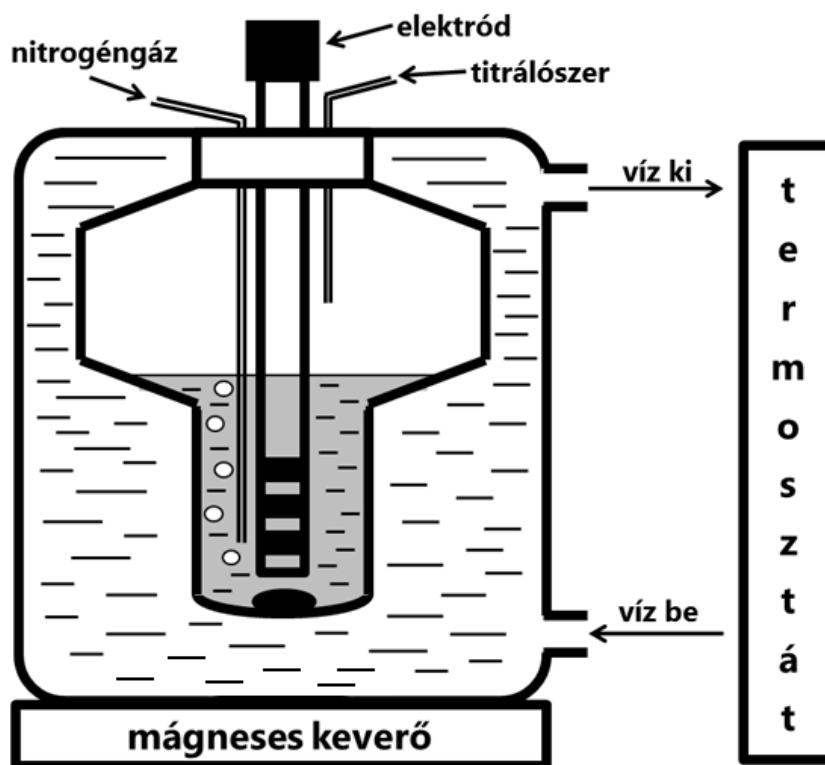


24. ábra Konduktometriás titrálás során kapott titrálási görbék: a) erős sav + erős bázis; b) gyenge sav + erős bázis; c) (erős sav+gyenge sav) + erős bázis

A p(NIPAm)-héj-p(VAc) lúgos hidrolízise során esetsav keletkezik (23. ábra), azaz az ecetsav-koncentráció vizsgálatával nyomon tudjuk követni a hidrolízist. Annak eldöntésére,

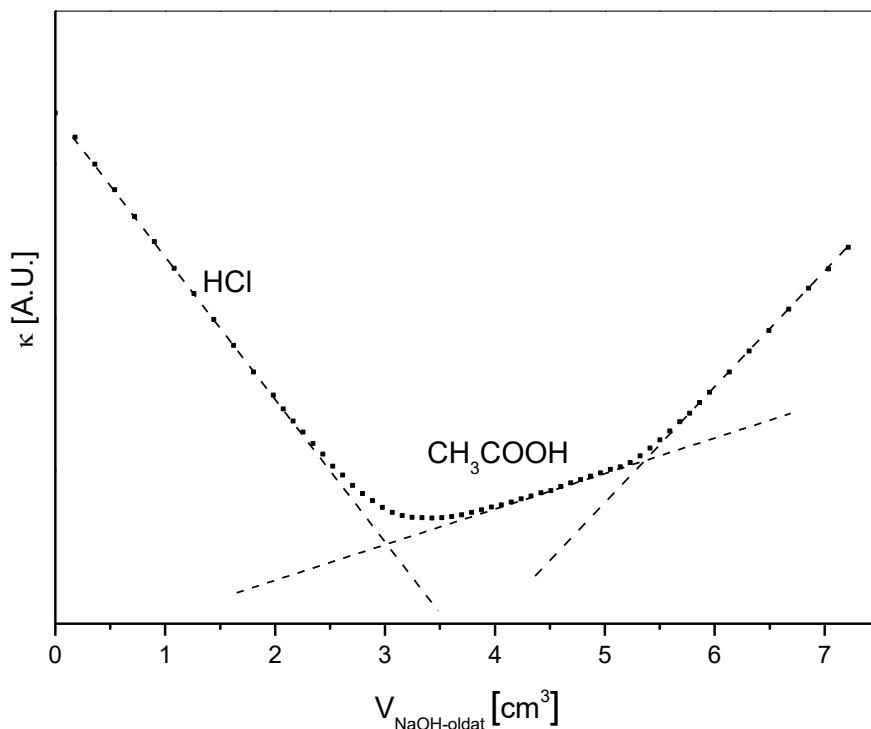
hogy mennyi idő alatt játszódik le a hidrolízis, a reaktorból megadott időpontokban $3,0 \text{ cm}^3$ térfogatú mintát vettem, és ezt egy $25,0 \text{ °C}$ -ra termosztált sósavoldathoz öntöttem, amelyen a hozzáöntés előtt 20 percig nitrogéngázt buborékolttam keresztül. A sósavoldat $3,0 \text{ cm}^3$ térfogatú 50 mM -os sósav és $34,0 \text{ cm}^3$ térfogatú Milli-Q víz összeöntésével készült. Ezután faktorozott, $\sim 25 \text{ mM}$ -os NaOH-oldattal konduktometriásan titráltam. A titrálást nitrogénatmoszféra alatt végeztem. Ezzel a módszerrel kiküszöbölhető volt a levegőből oldódó szén-dioxidból adódó hiba.

A titráláshoz használt berendezés elvi vázlata a 25. ábrán látható.



25. ábra Konduktometriás titráláshoz használt berendezés elvi vázlata

A p(NIPAm)-héj-p(VAc) minták hidrolízise során vett minták esetén a hidrogén-klorid és az ecetsav tartalmát, míg a p(NIPAm) mintáknál a hidrogén-klorid és a NIPAm monomerek hidrolízisével keletkezett akrilsav tartalmát fogjuk titrálni.



26. ábra Hidrolízis során vett minta konduktometriás titrálása során kapott tipikus titrálási görbe

IV.5. Az előállított mikrogél részecskék tisztítása

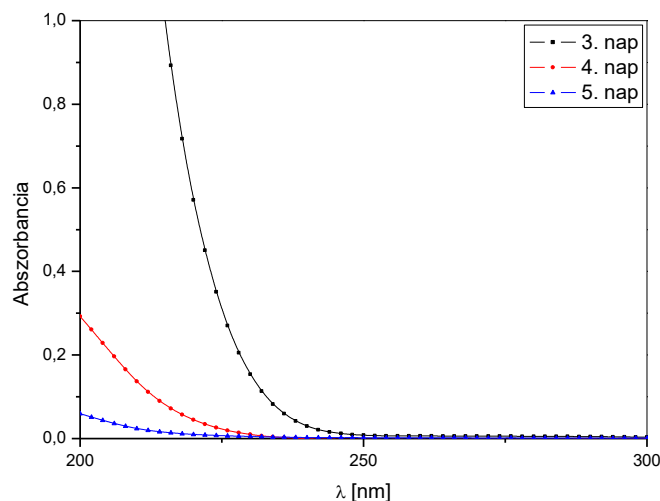
A p(NIPAm)-héj-p(VAc) szintézis végén a reakció leállítását követően a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre lehűlni, majd dializáló csőbe töltöttem. A dialízis során naponta háromszor cseréltem a vizet, amelyben a dialízis cső állt, azért, hogy megakadályozzam a szennyezők koncentrációjának lassú kiegyenlítését a tisztított rendszer és a környezet között, ami a további tisztulás leállítását eredményezné.

Időnként mintát vettem, és spektrofotometriásan ellenőriztem a gél tisztulását. A dialízist addig folytattam, amíg a szennyezők által adott abszorbancia érték 0,05 körüli értékre nem csökkent 200-300 nm-es hullámhossz tartományban. Összesen 5 napig tartott a dialízis.

A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogéleket a hidrolízis befejezése után centrifugálással tisztítottam. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre lehűlni, majd 50 ml-es centrifugacsövekbe töltöttem, és 30°C-on, 2 óráig, 50 000 rpm fordulatszámon centrifugáltam. Ehhez *Beckman Coulter* típusú centrifugát használtam.

Centrifugálás után a leülepedett gélről leszívtam a felülúszó nagy részét, amit Milli-Q vízzel pótoltam. A leülepedett gél újra feloldódását rázógépen való rázatással értem el.

Spektrofotométerrel ellenőriztem a gél tisztulását. A tisztítást addig folytattam, amíg a felülúszóban a szennyezők által adott abszorbancia érték 0,05 körüli értékre nem csökkent 200-300 nm-es hullámhossz tartományban. Összesen kétszer centrifugáltam.



27. ábra Spektrofotometriás mérések eredménye a dialízis alatt

IV.6. Az előállított mikrogél részecskék liofilizálása [103]

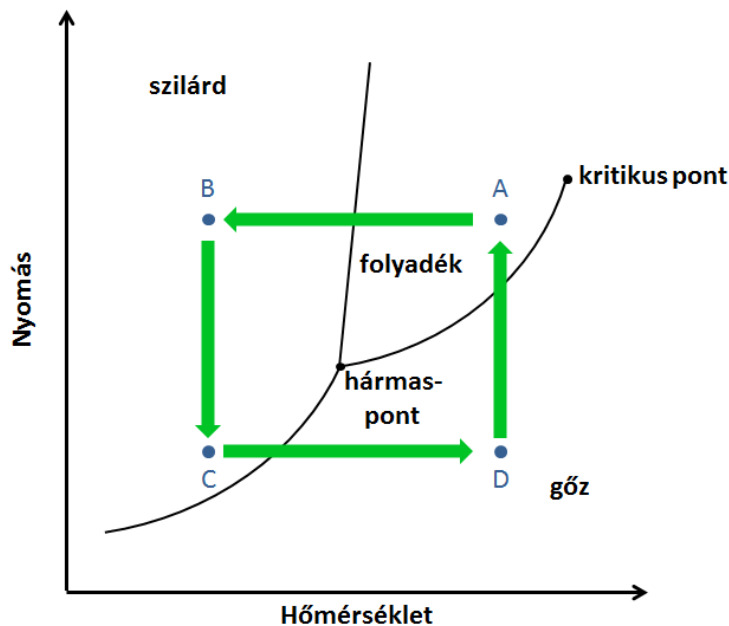
A tisztított p(NIPAm)-héj-p(VAc) és p(NIPAm)-héj-p(VA) minták liofilizálását Dr. Sinkó Katalin egyetemi docens Szol-gél laboratórium nevű kutatócsoportjában dolgozó hallgatók; Ádám Péter, Kórádi Zoltán és Ullmann Kristóf végezték.

A liofilizálás vagy más néven vákuumban fagyasztva szárítás egy elterjedt módszer anyagok folyadéktartalmának (általában víztartalmának) eltávolítására. Előszeretettel használják szol-gél szintézisek során kriogélek előállítására.

Az eljárás lényege, hogy az oldószert (vizet 0 °C alatt) kifagyasztják és szilárd halmazállapotból vákuumban szublimáció segítségével gázzá alakítják és eltávolítják. A liofilizálás lépései:

- előfagyasztás: elektromos hűtőlapon, folyékony nitrogénben vagy szén-dioxid permet alkalmazásával lefagyasztják a szárítani kívánt anyagmintát (az alkalmazott fagyasztási technika az oldószert olvadáspontjától függ)
- szublimáció: az oldószerkristályok eltávolítása a mintából szublimációval. Eközben a rendszerrel hőt közölnek, a távozó oldószermolekula okozta hőmérsékletcsökkenést ellensúlyozva.

- utószárítás: a maradék vizet melegítéssel elpárologtatják, végül (ha szükséges) megfelelő adalékokkal stabilizálják a mintát



28. ábra A liofilizálás során bekövetkező folyamatok sematikus ábrája: 1. oldószertartalom kifagyasztása (A→B), 2. a nyomás hármasponti határérték alá csökkentése (B→C), 3. a hőmérséklet növelésével az oldószerkristályokat szublimáció során eltávolítják (C→D)

A liofilizáláshoz *Alpha 2-4 LD Plus* típusú liofilizáló berendezést használtunk.

A tisztított p(NIPAm)-héj-p(VAc) és p(NIPAm)-héj-p(VA) mintákat liofilizálás előtt folyékony nitrogénnel fagyasztottuk meg. A liofilizáló berendezésben a nyomást 0,0010-0,0030 mbar közötti értékre, a hőmérsékletet $-70,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra állítottuk be. A liofilizálást 3 napig, a teljes víztartalom eltávozásáig végeztük.

IV.7. Dinamikus fényszóródás mérés (DLS)

A dinamikus fényszóródás mérés egy gyors és egyszerű eljárás a mikrométernél kisebb mérettartományba eső részecskék pontos méretének meghatározására.

A dinamikus fényszóródás mérés az elektromágneses sugárzás és a részecskék kölcsönhatásán alapszik. Ha a részecske mozdulatlan lenne, akkor a részecskékről szóródó fény interferenciája állandó lenne. A részecskék folyamatos mozgásának következtében azonban a szórt fény interferenciája állandóan változik, így a szórt fény intenzitása fluktuál. Ha az intenzitás fluktuációja csak a részecskék hőmozgásának következménye, akkor a fluktuációk mérésével meg tudjuk határozni a részecskék diffúziós állandóját, és felhasználva a Stokes-Einstein-egyenletet meg tudjuk határozni a részecskék hidrodinamikai méretét.

A DLS mérés során az intenzitás-intenzitás autokorrelációs függvényt ($g_2(q, \tau) = \langle I(t, q) \cdot I(t + \tau, q) \rangle$) határozzuk meg, amelyből a Siegert-egyenlet segítségével megkapjuk a térerő autokorrelációs függvényt [104]:

$$b \cdot |g_1(q, \tau)|^2 = \frac{g_2(q, \tau) - A}{A} - 1$$

ahol $A = \langle I(t, q) \rangle^2$ a kísérletileg meghatározott alapvonal, b ($0 < b < 1$) egy detektortól függő konstans, τ a korrelációs idő, q a szórási vektor, ami a beeső és a szórt fénycsugár-vektorok különbségét határozza meg:

$$q = \left(\frac{4 \cdot \pi \cdot n}{\lambda_0} \right) \cdot \sin \frac{\vartheta}{2}$$

ahol n a közeg törésmutatója, λ_0 a lézer fényforrás hullámhossza vákuumban, ϑ pedig a szórás szöge.

Ha a rendszer monodiszperz, akkor a kísérletileg meghatározott autokorrelációs függvény az alábbi összefüggéssel írható le:

$$g_1(q, t) = \exp(-\Gamma \cdot \tau) ,$$

ekkor:

$$\Gamma = q^2 \cdot D$$

ahol Γ a relaxációs idő, q a szórási vektor és D a diffúziós együttható.

Amennyiben a rendszer polidiszperz (a részecskék különböző sebességgel mozognak), az autokorrelációs függvény az alábbi összefüggéssel írható le:

$$g_1(q, \tau) = \int_0^{\infty} G(q, \Gamma) \cdot \exp(-\Gamma \cdot \tau) d\Gamma$$

ahol Γ a relaxációs idő, $G(q, \tau)$ pedig a relaxációs időeloszlás görbe.

A fenti egyenlet megoldására többféle numerikus eljárás létezik. Az általunk használt módszerrel egy átlagos relaxációs időt ($\bar{\Gamma}(q)$) és polidiszperzitás paramétert ($\mu_2 = \int (\Gamma - \bar{\Gamma})^2 \cdot G(\Gamma) d\Gamma$) kapunk, anélkül, hogy a relaxációs idő eloszlásáról bármilyen előzetes információnk lenne. A módszer mérsékelt polidiszperz minták esetén használható.

Ha az intenzitásbeli fluktuáció a részecskék mozgásából származik, akkor a diffúziós együtthatót ($D(q)$) ki tudjuk számítani az átlag relaxációs idő ismeretében:

$$D(q) = \frac{\bar{\Gamma}(q)}{q^2} \quad (c \rightarrow 0)$$

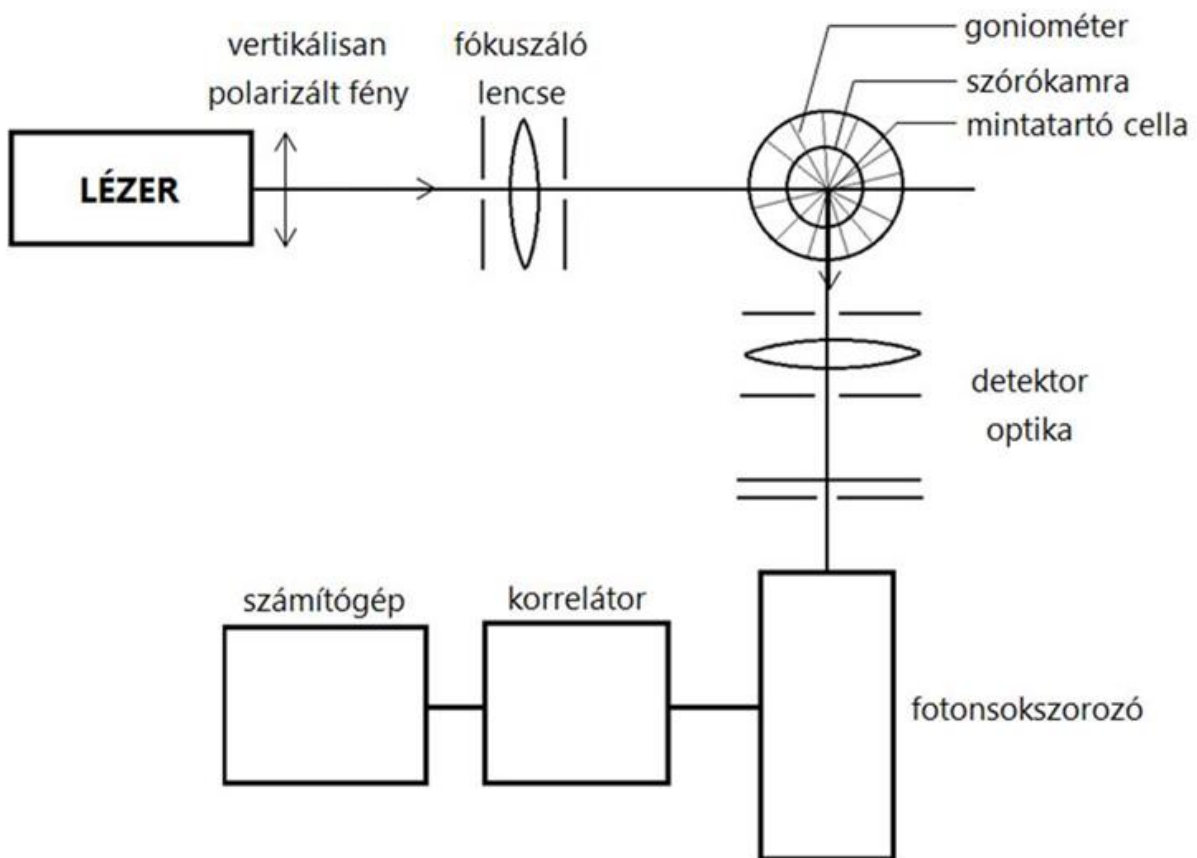
Felhasználva a Stokes-Einstein egyenletet D -ből kiszámolható a részecskék hidrodinamikai átmérője (d_h):

$$D = \frac{k \cdot T}{3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot d_h} \Rightarrow d_h = \frac{k \cdot T}{3 \cdot \pi \cdot \eta \cdot D}$$

ahol k a Boltzmann-állandó, T a hőmérséklet és η a közeg viszkozitása.

A méréseket *Brookhaven* típusú fényszóródás mérő berendezéssel végeztem. A mérőberendezés *BI-200SM* típusú goniométerből, *BI-9000AT* típusú digitális korrelátorból és egy *Coherent* típusú optikai pumpálású szilárdtest lézerből állt, amely 488 nm-es hullámhosszúságú, vertikálisan polarizált fényt bocsájtott ki. Detektorként fotonsokszorozót használtam. Minden mérést $\vartheta = 90^\circ$ -os szórási szögnél végeztem.

20 cm³ térfogatú tiszta üvegedénybe bemegettem 10 mM sósavat vagy pH=7-es 10 mM ionerősségű Na₂HPO₄ – KH₂PO₄ puffert a pH-érték valamint az ionerősség beállítása céljából. Végül hozzáinjektáltam 100 μl-t a vizsgálandó mintából. Homogenizálás után az oldatot 1,2 mikrométeres membránszűrőn szűrtem a nagyméretű szennyezők eltávolítása érdekében. Az így készített mintákon végeztem a dinamikus fényszóródás mérést.



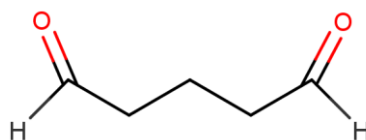
29. ábra A fényszóródás mérő berendezés elvi vázlata

IV.8. p(NIPAm)-héj-p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata [105,106]

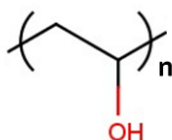
IV.8.1. Felhasznált anyagok

A glutáraldehiddel történő térhálósítások során használt adatok:

1. Glutáraldehid (GDA): 25,0 tömegszázalékos glutáraldehid-oldatot használtam.



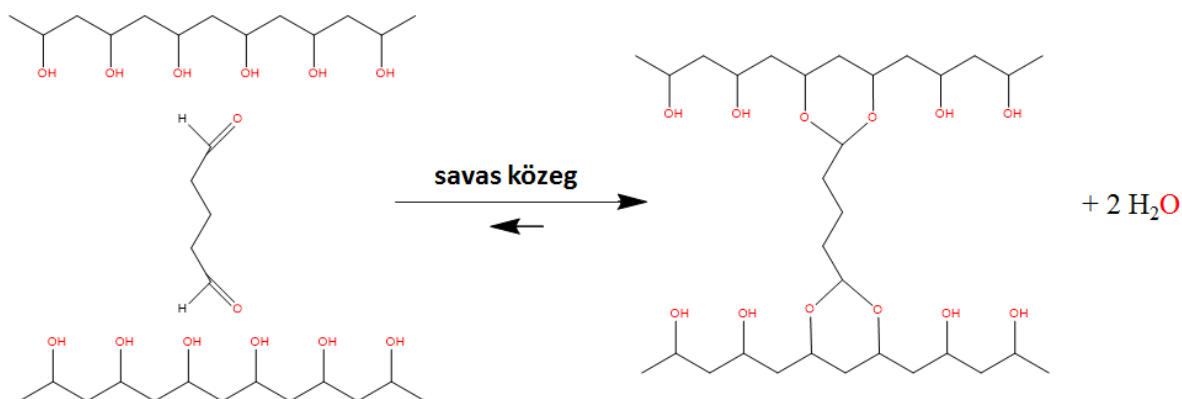
2. Poli(vinil-alkohol) (p(VA)): munkám során 25 kDa átlagos molekulatömegű polimert használtam. A polimer acetáttartalma elhanyagolható volt.



3. 37%-os, $1,18 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$ sűrűségű sósav.
4. 1 M koncentrációjú, $1,02 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$ sűrűségű sósav.

IV.8.2. p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata

Az alkoholok és az aldehidek között savas közegben reakció játszódik le, melynek során ún. acetál képződik. A glutáraldehid egy bifunkciós aldehid, így mindkét karbonilcsoportja acetált képez egy-egy polimerlánc két-két szomszédos hidroxilcsoportjával, ezáltal alkalmassá válik a p(VA) polimerláncok keresztkötésére.



30. ábra p(VA) térhálósítása glutáraldehiddel

A p(VA) polimerből 10,0 tömegszázalékos törzsoldatot készítettem. Továbbiakban ezt az oldatot használtam.

Először a pH hatását vizsgáltam 6,0 g tömegű 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat GDA-del történő térhálósítására szobahőmérsékleten. A VA monomer és a GDA anyagmennyiség aránya 29:1, a VA koncentrációja 1,136 M, a GDA koncentrációja 39 mM volt a méréseim során. A pH értékét 0,25-től 1,75-ig változtattam. Az oldatok pontos adatait az alábbi táblázatban foglaltam össze.

2. táblázat Az 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat különböző pH-értéken történő térhálósításának vizsgálatához készített oldatok adatai

pH	0,25	0,5	0,75	1,0	1,25	1,5	1,75
Anyag	Bemért mennyiség						
10,0 w%-os p(VA)-oldat	3,00 g						
Milli-Q víz	2,62 g	2,75 g	1,84 g	2,31 g	2,57 g	2,72 g	2,80 g
25,0 w%-os GDA-oldat	94 mg						
sósav	282 µl 37%-os sósav	159 µl 37%-os sósav	1,068 ml 1 M-os sósav	600 µl 1 M-os sósav	337 µl 1 M-os sósav	190 µl 1 M-os sósav	107 µl 1 M-os sósav

A 3,00 g tömegű 10,0 tömegszázalékos p(VA)-oldatot bemértem egy 10 ml térfogatú üvegbe, hozzáadtam a táblázatnak megfelelő mennyiségű Milli-Q vizet illetve a 25,0 tömegszázalékos GDA-oldatot, majd mágneses keverőn történő kevertetéssel homogenizáltam a rendszert. Ezután hozzáadtam a táblázatnak megfelelő mennyiségű sósavat, és mértem a gélesedés idejét. A gélesedéshez szükséges időt úgy állapítottam meg, hogy időnként próbatestet helyeztem az oldat tetejére, és figyeltem, hogy még elmerül-e az oldatban, vagy az időközben kialakult gél felületén marad.

Munkám következő lépésében, különböző koncentrációjú p(VA)-oldatok gélesedési idejét vizsgáltam GDA-del történő térhálósítás során, szobahőmérsékleten, pH=0,5 értéken. A GDA-koncentráció minden oldatban 39 mM volt. A VA-monomer koncentrációját 3,0 tömegszázalék és 6,0 tömegszázalék között változtattam. Az oldatok pontos adatait az alábbi táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat Különböző tömegszázalékos p(VA)-oldat glutáraldehiddel történő térhálósításának (pH=0,5; szobahőmérséklet) vizsgálatához készített oldatok adatai

az oldat p(VA) tartalma	3,0 w%	3,5 w%	4,0 w%	4,5 w%	5,0 w%	5,5 w%	6,0 w%
Anyag	Bemért mennyiség						
10,0 w%-os p(VA)-oldat	1,80 g	2,10 g	2,40 g	2,70 g	3,00 g	3,30 g	3,60 g
Milli-Q víz	3,95 g	3,65 g	3,35 g	3,05 g	2,75 g	2,45 g	2,15 g
25,0 w%-os GDA-oldat	94 mg						
sósav	159 µl 37%-os sósav						

Táblázatnak megfelelő tömegű 10,0 tömegszázalékos p(VA)-oldatot bemértem egy 10 ml térfogatú üvegbe, hozzáadtam a megfelelő mennyiségű Milli-Q vizet illetve a 25,0 tömegszázalékos GDA-oldatot, mágneses keverőn történő kevertetéssel homogenizáltam a rendszert. Ezután hozzáadtam a táblázatnak megfelelő mennyiségű sósavat, és mértem a gélesedés idejét.

Végül az 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat térhálósítását vizsgáltam glutáraldehiddel, különböző pH-értékeken úgy, hogy a gélesedés kezdetekor az oldat hőmérséklete 40,0 °C legyen, és ezután hagytam szobahőmérsékletűre hűlni.

Az oldatok pontos adatai megegyeznek a 2. táblázatban találhatóakkal.

3,00 g 10,0 tömegszázalékos p(VA)-oldatot bemértem egy 10 ml térfogatú üvegbe, hozzáadtam a táblázatnak megfelelő mennyiségű Milli-Q vizet illetve a 25,0 tömegszázalékos GDA-oldatot, majd mágneses keverőn történő kevertetéssel homogenizáltam, illetve termosztát segítségével 40,0 °C-ra termosztáltam a rendszert. Ezután kivettem a termosztátból az oldatot, gyorsan hozzáadtam a táblázatnak megfelelő mennyiségű sósavat, és homogenizálás után hagytam szobahőmérsékletűre hűlni a rendszert, miközben mértem a gélesedés idejét.

IV.8.3. Gél előállítás p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával

5,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldat térhálósítását vizsgáltam glutáraldehiddel, pH=1,5 értéken úgy, hogy a gélesedés kezdetekor az oldat hőmérséklete 40,0 °C legyen, és ezután hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. A GDA koncentrációja 39 mM volt.

8,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldatot készítettem úgy, hogy 0,3126 g liofilizált p(NIPAm)-héj-p(VA) mintát feloldottam 3,5950 g Milli-Q vízben. Az oldást 60,0 °C-on, 1 napos mágneses keverőn történő kevertetéssel végeztem.

0,80 g tömegű 8,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldathoz hozzáadtam 20,1 mg tömegű 25,0 tömegszázalékos GDA-oldatot, 0,42 g Milli-Q vizet, majd mágneses keverőn történő kevertetéssel homogenizáltam, illetve termosztát segítségével 40,0 °C-ra termosztáltam a rendszert. Végül kivettem a termosztátból az oldatot, gyorsan hozzáadtam 41 µl térfogatú 1 M koncentrációjú sósavat, homogenizálás után az oldatot felszívtam egy szilikongumi csőbe, és hagytam szobahőmérsékletűre hűlni a rendszert.

A gélesedési reakció lejátsszódása után a szilikongumi csövet hexánban duzzasztottam, így ki lehetett szedni a gélhengert a csőből.

Az acetálok képződéséhez vezető reakció savas közegben kis mértékben reverzibilis. Semleges közegben stabil az acetáلكötés, így a térhálósítási reakció lejátsszódása után Milli-Q vizes mosással tisztítottam a géleket.

IV.8.4. Membrán előállítás p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával

8,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldatot 40,0 °C-ra melegítettem, majd 0,80 g tömegű oldatot egy ~2 cm átmérőjű sima felületű teflonedénybe csepegtettem és hagytam, hogy a folyadék elpárologjon.

A bezáradt mikrogél részecskékre 1,176 ml térfogatú 0,43 tömegszázalékos GDA-oldat csepegtettem, végül 41 µl térfogatú 1 M koncentrációjú sósav hozzáadásával az oldat pH értéket 1,5-re állítottam. Zárt térben 1 hétig térhálósítottam az elegyet.

Az acetáلكépződési reakció lejátsszódása után a keletkezett membránt Milli-Q vizes mosással tisztítottam.

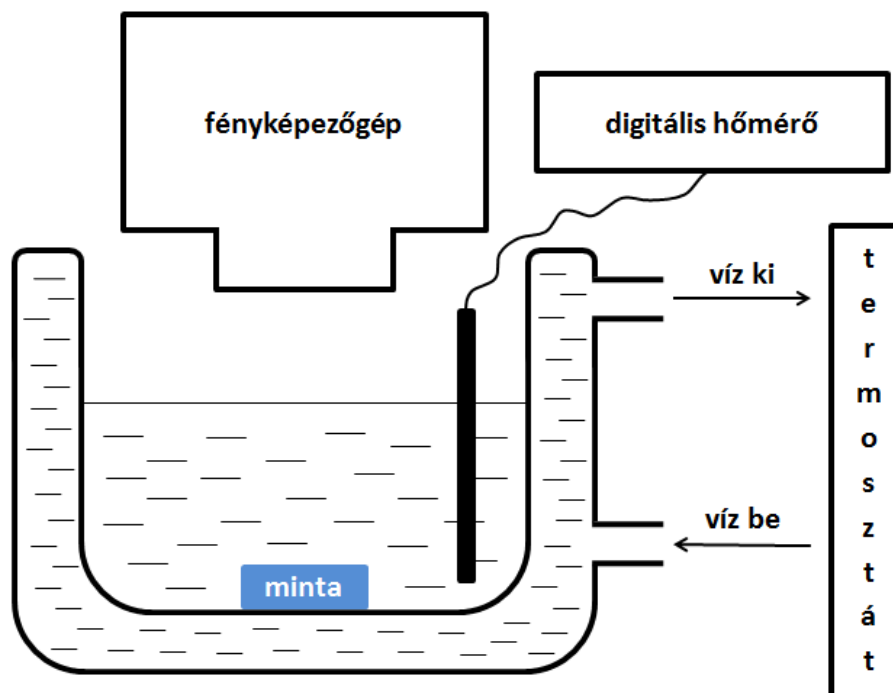
IV.8.5. A membrán és a gél duzzadásának vizsgálata

Megvizsgáltam a membrán és a gél duzzadásának hőmérsékletfüggését. A használt berendezés sematikus ábrája az alábbi ábrán látható.

A vizsgálandó membránt vagy gél duplafalú, termosztálható, vízzel töltött üvegedényben melegítettem a megfelelő hőmérsékletre. A beállított hőmérséklet elérése után még 10 percet vártam, és ezután fényképet készítettem a mintáról.

A mérések során *Cannon SX170* típusú digitális fényképezőgépet használtam makro üzemmódban. A tárgytávolság 12,0 cm volt, a mintákról 16 megapixeles fényképeket készítettem. A membrán és a gél méretét a fényképek számítógéppel történő vizsgálatával határoztam meg.

A hőmérsékletet digitális hőmérővel mértem.



31. ábra A membrán és a gél duzzadásának hőmérsékletfüggésének vizsgálatához használt berendezés sematikus ábrája

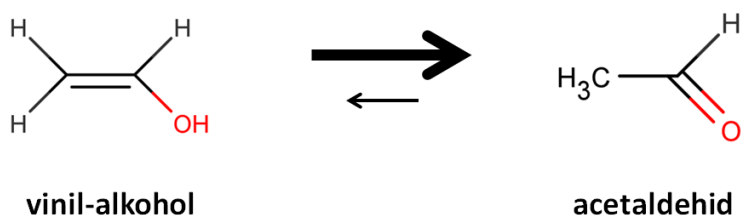
V. MÉRÉSI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

V.1. Mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék szintézis körülményeinek meghatározása

Mag-héj szerkezetű anyagok előállítására gyakran alkalmaznak kétlépéses módszereket. Első lépésben előállítják a részecske magját, majd ennek felületén hozzák létre a kívánt méretű és összetételű héjat. Az első lépésben előállítják a mag részecskéket egy hagyományos szintézis segítségével, majd tisztítják, végül a kollapszált részecskéket alkalmazzák magként a héj készítése során. A tisztítás miatt az eljárás nagyon időigényes. További probléma, hogy ezzel a módszerrel csak olyan héj alakítható ki, ami a szintézis hőmérsékletén maga is hidrofób tulajdonságú polimerláncokból áll.

Kardos Attila doktorandusz hallgató kidolgozott egy eljárást, amely során egy lépésben tudunk előállítani mag-héj szerkezetű mikrogéleket. Az eljárás lényege, hogy a mag részecskéket egy hagyományos szintézis során állítjuk elő, azonban a szintézis során adott konverziónál a rendszerhez adjuk azt a monomert, amiből a héjat akarjuk kialakítani. Fontos, hogy az adagolás pillanatában még folyjon a polimerizációs reakció, de a lehető legnagyobb konverziónál történjen a monomerek hozzáadása, különben nem csak a gél felszínére épülnek be a monomerek, hanem a magba is. A kutatások alapján a fenti feltételek 80-90%-os konverziónál teljesülnek.

Céлом p(NIPAm)-héj-p(VA) sztérikusan stabilizált intelligens mikrogél részecskék előállítása volt egy lépéses eljárással. Jól ismert azonban, hogy a vinil-alkohol kémiaiilag nem stabil, mivel enol-keto tautomerizációs átalakulással acetaldehiddé alakul.



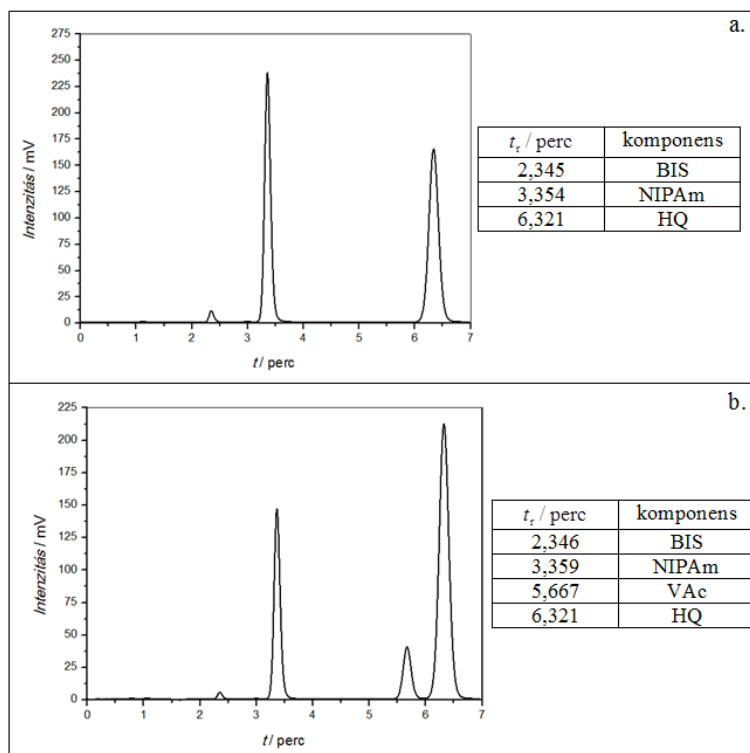
32. ábra A vinil-alkohol enol-keto tautomerizációs átalakulása

Először vinil-acetát (VAc) felhasználásával egy p(VAc) héjat hoztam létre a mikrogél részecskék felszínén, majd a p(VAc) héjat lúgosan hidrolizáltam. A problémát az jelentette, hogy a NIPAm polimerizációját általában 80 °C-on szokás végezni, viszont a vinil-acetát forráspontja légköri nyomáson 72,7 °C. Így elsődleges feladatomból az volt, hogy

meghatározom azt a hőmérsékletet, ahol a NIPAm polimerizációja még megfelelő sebességgel lejátsszódik, és emellett a VAc illékonyasága sem túlságosan nagy, azaz megfelelő reaktort tervezve megakadályozható a rendszerből való távozása.

További problémát jelentett, hogy a reakció iniciálása APS hőbomlásával történik, ami 80 °C alatt nem játszódik le megfelelő sebességgel. Ezért a reakciót 80 °C-on kell elindítani, majd a VAc injektálása előtt a hőmérsékletet csökkenteni kell egy adott értékre.

Munkám első lépéseként a NIPAm polimerizációját vizsgáltam 80,0 °C-on, hiszen a mag-héj szerkezetű mikrogélek egylépéses előállításához ismernünk kell a monomerek konverziójának időbeni változását, mert csak így tudjuk a megfelelő időpontban a rendszerhez adni a monomert, amelyből a héj képződik. Ehhez összeállítottam egy 45 mM összkoncentrációjú szintézis elegyet úgy, hogy a keletkező mikrogélben a keresztkötés-sűrűsége 30 legyen. A további kísérletek során az összes mikrogél ezzel a keresztkötés-sűrűséggel készült. A monomerek koncentrációváltozásának nyomon követése érdekében megadott időpontokban mintát vettem a reakcióelegyből. A mintákat centrifugáltam, majd RP-HPLC-vel vizsgáltam.

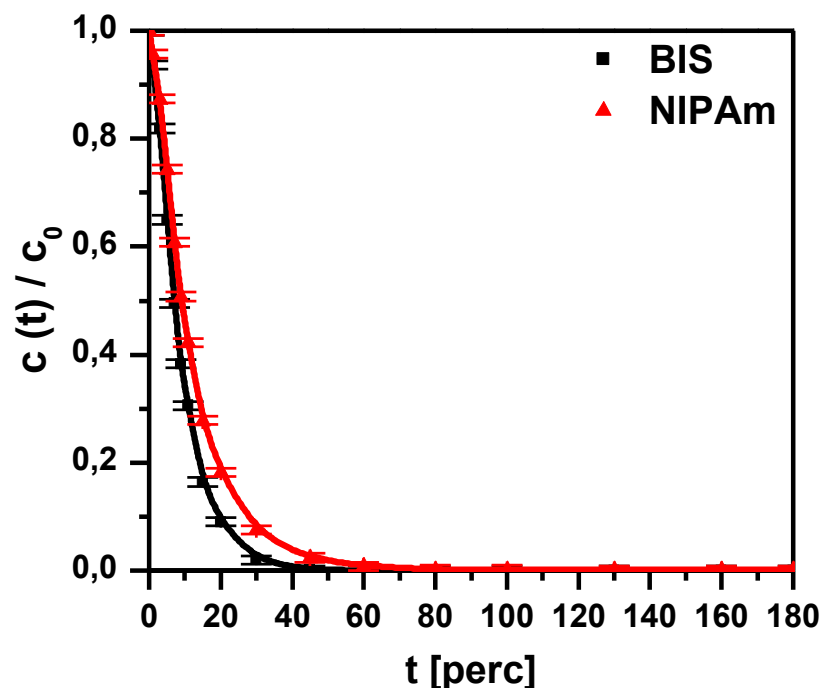


33. ábra Az RP-HPLC vizsgálat során nyert kromatogram, ha a minta nem tartalmaz vinil-acetátot (a.), illetve ha tartalmaz (b.)

A RP-HPLC során nyert kromatogramok kiértékelése során a retenciók alapján azonosítottam, hogy az egyes kromatográfiai csúcsok melyik monomerhez tartoznak.

Pontosan ismert koncentrációjú oldatokkal meghatároztam azt a koncentráció tartományt, ahol a kromatográfiás csúcsok területei és az adott anyag koncentrációja között egyenes arányosság áll fenn. A hígításokat (a mintavétel során és egyes mintáknál, ahol a koncentráció a lineáris tartományon kívül lenne, hígítottam a mintákat) figyelembe véve már ki tudtam számolni a hígítatlan mintákhoz tartozó területek nagyságát, ezeket elosztva a reakció megindítása előtt vett hígítatlan mintához tartozó területértékekkel, megkaptam a monomerek konverzióját. Ezeket a területértékeket ábrázolva az idő függvényében megkapjuk a monomerek konverziójának időbeni változását.

A vizsgálatból nyert kinetikai görbe a 34. ábrán látható.



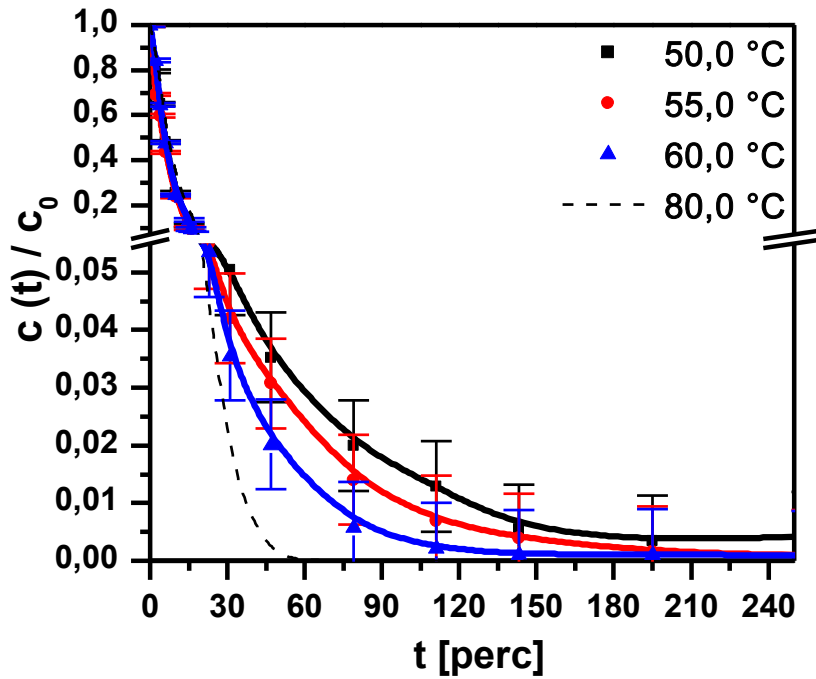
34. ábra Klasszikus p(NIPAm) szintézis során a monomerek fogyása (80,0 °C)

Az ábra alapján megállapítható, hogy a BIS monomerek gyorsabban fognak a rendszerből, azaz egy heterogén keresztkötés-sűrűségű részecskét kapunk a szintézis eredményül, valamint a reakció 1 óra alatt szinte 100%-os konverzióval lejátsszódik. Ezek az eredmények megfelelnek a korábban végzett vizsgálati eredményeknek.

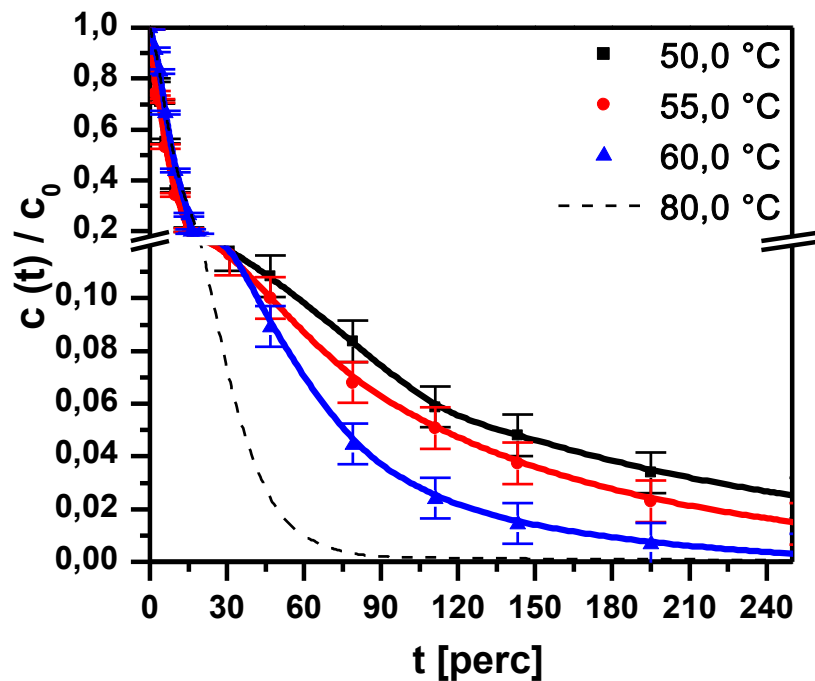
A konverzió a 20. perc körül éri el a 80-90%-ot, így a p(NIPAm)-hég-p(VAc) szintézise során a 20. percben kell a VAc monomert a rendszerhez adagolni. Viszont az adagolás előtt a hőmérsékletet 80,0 °C-ról alacsonyabb értékre kell állítani a VAc forráspontja miatt. A hőmérséklet értékének kiválasztása során figyelembe kell venni, hogy a polimerizáció ne lassuljon le túlságosan, illetve a VAc illékonysága is minél kisebb legyen. Három szintézist

végeztem, az első esetben 80,0 °C-ról 50,0 °C-ra, a második esetben 55,0 °C-ra, a harmadik esetben 60,0 °C-ra csökkentettem a reakcióelegy hőmérsékletét a 15. percben.

A három szintézis esetében a monomerek fogyását a 35. és 36. számú ábrákon tüntettem fel.



35. ábra Az *N,N'*-metilén-bisakrilamid (BIS) fogyása az idő függvényében



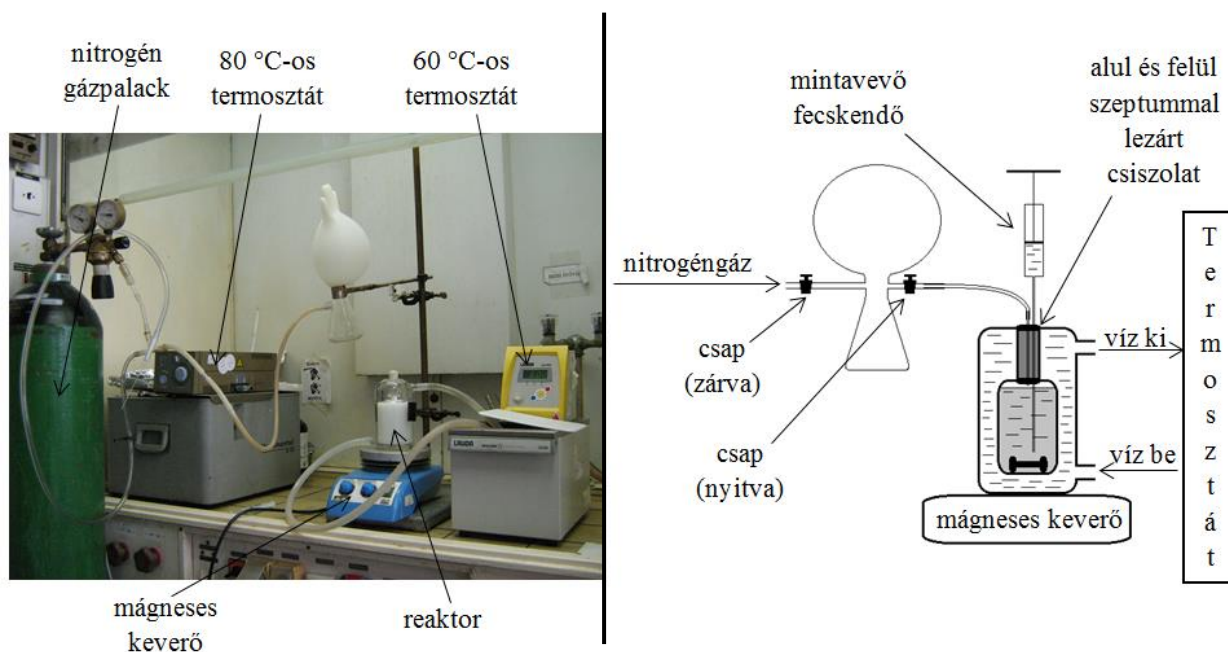
36. ábra Az *N*-izopropil-akrilamid (NIPAm) fogyása az idő függvényében

Az ábrák alapján megállapítható, hogy a polimerizáció sebessége az elvárásoknak megfelelően csökkent és a hőmérséklet csökkentésétől számítva 4 óra múlva sem teljes a konverzió. A keresztkötő koncentrációja mindhárom esetben a kiindulási koncentráció 1%-a alá csökkent. A NIPAm monomer időbeni koncentrációváltozása viszont nagyobb hőmérsékletfüggést mutat: míg 60,0 °C-on a hőmérséklet csökkentésétől számítva 4 óra múlva közel 100%-os a konverzió, addig 55,0 °C-on a NIPAm monomerek 2%-a, 50 °C-on pedig 3%-a még monomerként van jelen a rendszerben.

Ezek alapján célszerűnek tűnt a reakcióelegy hőmérsékletét a 15. percben 60 °C-ra csökkenteni, viszont ehhez meg kell oldani, hogy a VAc ne szökhesse meg a rendszerből a reakció hőmérsékletén.

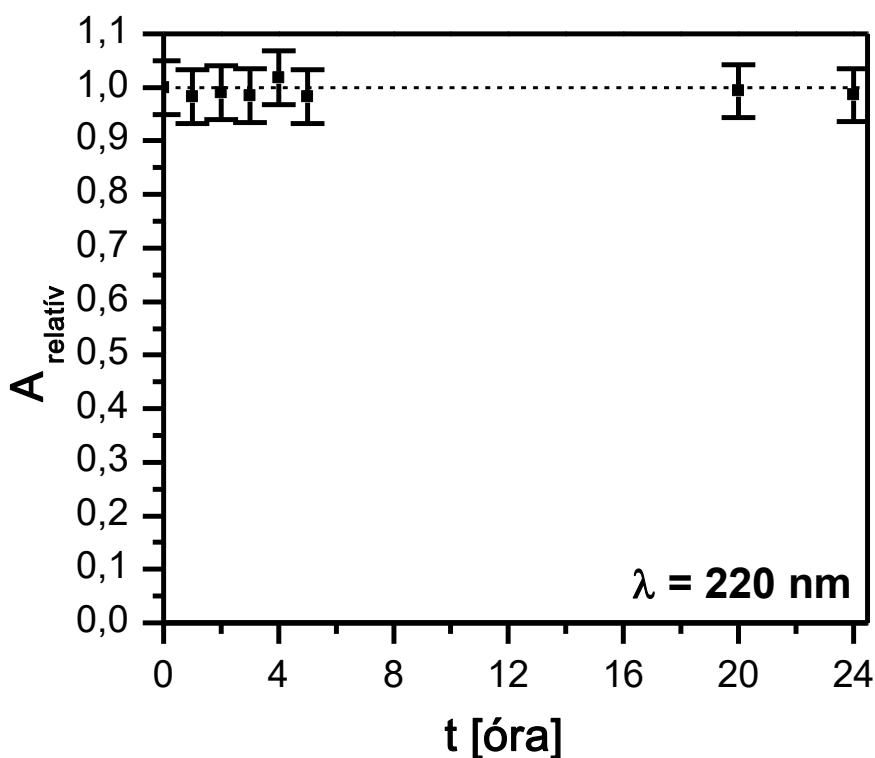
V.2. Reaktor tervezése

A p(NIPAm)-hég-p(VAc) sikeres szintézisének elengedhetetlen feltétele a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező reaktor tervezése. A reaktort egy csiszolatos, alul és felül egyaránt szeptummal ellátott dugóval zártam le. Ez egyrészt biztosítja, hogy a reakcióelegy oxigénmentes maradjon a szintézis során (az oxigén gyökfogóként viselkedne), másrészt nincs a reaktornak hidegpontja, ahol a VAc kondenzálhatna (az alsó szeptum meggátolja a VAc-nak a dugón való esetleges kondenzálását.) A reaktor duplafalú, így megoldható volt a reakcióelegy pontos termosztálása. Fontos, hogy a szintézis során a reakcióelegy homogén legyen, ezt állandó kevertetéssel biztosítottam.



37. ábra A szintézishez használt berendezés illetve a mintavétel sematikus ábrája

A reaktor elkészítése után leellenőriztem, hogy valóban jól zár-e. Ehhez 200 cm^3 térfogatú 45 mM koncentrációjú VAc-oldatot készítettem, amit a reaktorba töltöttem. A reaktor lezárása és a kevertetés elindítása után a rendszert $60,0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra termosztáltam, és 24 órán keresztül adott időpontokban mintát vettem a rendszerből, majd spektrofotometriás méréssel vizsgáltam a minta VAc tartalmát. A mérés eredménye a 38. ábrán látható.



38. ábra A VAc relatív koncentrációja az idő függvényében

Az ábra alapján megállapítható, hogy a VAc koncentrációja nem változik számottevően (a pontok szórása a mérés hibájával magyarázható), tehát a reaktor megfelelően zárt.

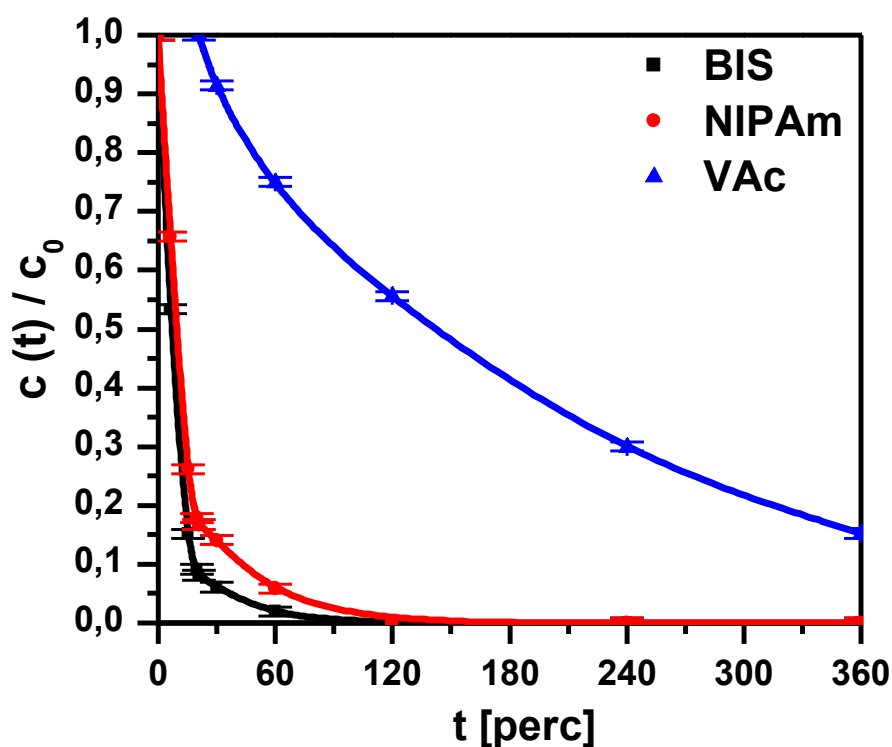
V.3. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék előállítása

Munkám következő lépésében megkíséreltem a p(NIPAm)-héj-p(VAc) egy lépéses szintézisét. A p(NIPAm) szintézise során meghatározott monomerkonverzió kinetikájának alapján a reakció megkezdése után 15 perccel a reakcióelegy hőmérsékletét $80,0\text{ }^\circ\text{C}$ -ról $60,0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra csökkentettem, majd a 20. percben hozzáadtam a héjat felépítő monomert, azaz a VAc-ot. A magot és a héjat felépítő monomerek koncentrációja egyaránt 45 mM volt. A szintézist az előzőekhez hasonlóan a reaktorból meghatározott időben vett minták vizsgálatával követtem.

A VAc-ot nem tartalmazó mintákat $2,0 \text{ cm}^3$ térfogatú Eppendorf-csövekbe, a VAc tartalmú mintákat $2,0 \text{ cm}^3$ térfogatú tefloncsövekbe töltöttem, és 90 percig, $35 \text{ }^\circ\text{C}$ -on, 18000 rpm fordulatszámmal centrifugáltam.

Annak eldöntésére, hogy a tefloncsövek nem kötik meg a VAc-ot, ismert koncentrációjú VAc-oldatokat készítettem. Ezeket a tefloncsövekbe töltöttem, majd 90 percig, $35 \text{ }^\circ\text{C}$ -on, 18000 rpm fordulatszámmal centrifugáltam az oldatokat. A centrifugálás után a minták VAc tartalmát RP-HPLC-vel vizsgáltam, és azt tapasztaltam, hogy a centrifugálás után az egyes mintákban a VAc koncentrációja megegyezik a kiindulási mintákban levő VAc koncentrációkkal. Tehát a tefloncsövekben való centrifugálás valóban alkalmazható módszer a szintézis során vett mintákban levő polimerek (mikrogél részecskék) és monomerek szeparálására.

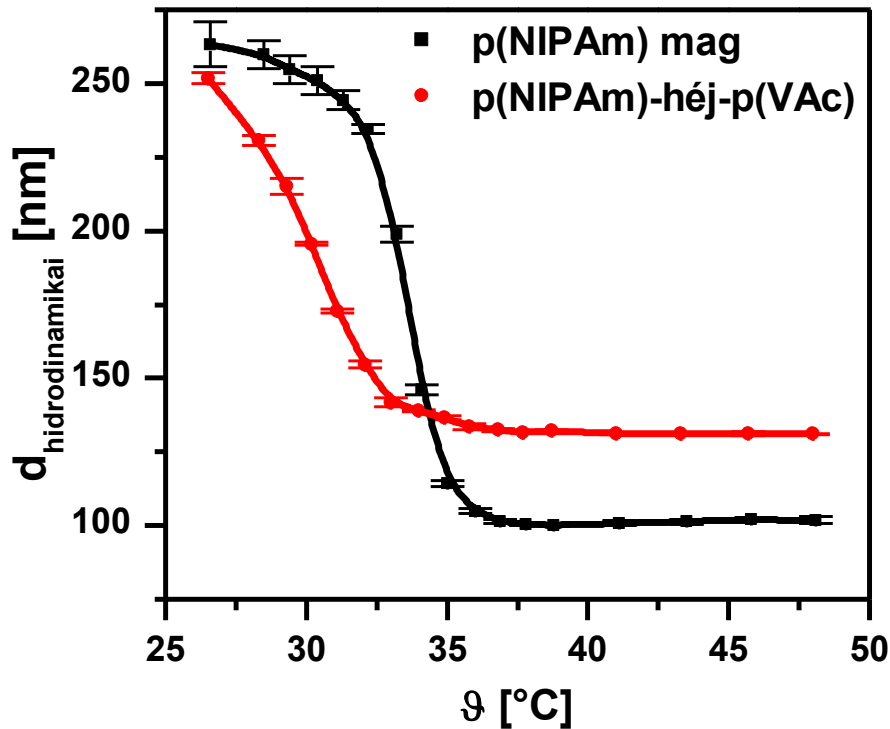
A centrifugálás után a felülúszókat RP-HPLC-vel vizsgáltam. A szintézis során a monomerek fogyását a 39. ábra mutatja.



39. ábra A p(NIPAm)-héj-p(VAc) szintézise során a monomerek fogyása az idő függvényében

Az ábra alapján megállapítható, hogy a keresztkapcsolószer fogyása gyorsabb, mint a NIPAm monomeré, azaz ebben az esetben is egy sűrűbben keresztkapcsolt mag keletkezett. A VAc monomer hozzáadása után megkezdődik a felületi réteg kialakulása. A hozzáadás után 5 órával a konverzió 80% körüli, tehát a szintézis sikeresnek tekinthető.

Annak eldöntésére, hogy a VAc valóban beépült-e a mikrogél részecskébe, tisztítás (dialízis) után megvizsgáltam az előállított mikrogél részecskék méretének hőmérsékletfüggését dinamikus fényszóródásmérő berendezéssel. A méréseket egyrészt elvégeztem a közvetlenül VAc hozzáadása előtt vett mintán (magrészecske), illetve a szintézis eredményeként kapott részecskéken. A méréseket 10 mM koncentrációjú, pH=7-es Na_2HPO_4 – KH_2PO_4 pufferben végeztem. Az eredményt a 40. ábra mutatja.



40. ábra A p(NIPAm) magrészecskék és a p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék hőmérsékletfüggése (pH=7)

A p(NIPAm) magrészecske kezdeti átmérője 260 nm körüli érték 26 °C-on, hőmérséklet emelésével 33 °C körül a gél kollapszál, és a részecskék mérete 100 nm körüli értékre csökken. A p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskék esetében a méret 26 °C-on 250 nm érték körül van, ami kisebb mint a p(NIPAm) magra mért érték azonos hőmérsékleten. Ennek magyarázata, hogy a hidrofób héj kialakítása miatt a részecske kollapszus hőmérséklete csökken, ami az ábrán is jól látható.

A VAc beépülést igazolja, hogy a kollapszált p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskék átmérője nagyobb a kollapszált p(NIPAm) részecskék méreténél.

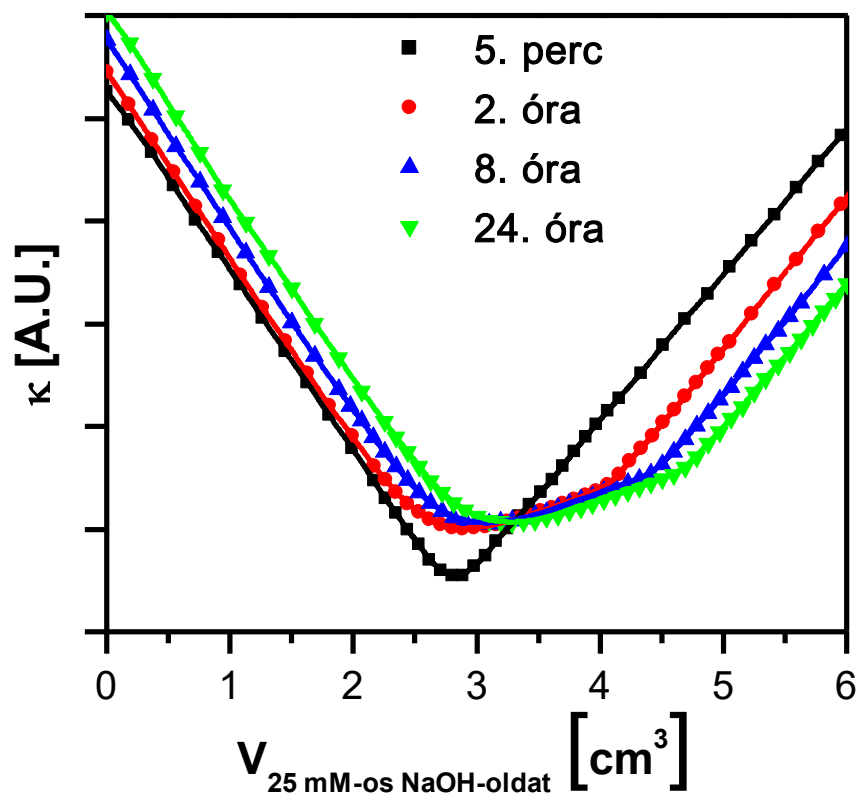
V.4. p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék lúgos hidrolízisének vizsgálata

A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskéket a p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskék lúgos hidrolízisével állítottam elő.

Először a szintézis végén kapott, tisztítatlan p(NIPAm)-héj-p(VAc) rendszer hidrolízisét vizsgáltam. A mintát 30,0 °C-os hőmérsékletre termosztáltam, majd megfelelő térfogatú, faktorozott, ~1,0 M koncentrációjú NaOH-oldatot hozzáadva a pH értéket 12,7-re állítottam. A reakcióelegy feleslegben (~20%) NaOH-ot tartalmazott, ami biztosította, hogy a pH a reakció lejátszódásának végefelé se csökkenjen pH~12 alá. Az oldat össztérfogata 25,0 cm³ volt. Ezután 30,0 °C-on 72 óráig kevertettem a rendszert. A hidrolízis vizsgálatának céljából a reaktorból megadott időpontokban mintát vettem, és ezeket konduktometriás titrálással vizsgáltam. A lúgos hidrolízis lejátszódása után hagytam a rendszert szobahőmérsékletűre hűlni, majd a pH-ját 7-re állítottam.

A p(NIPAm)-héj-p(VAc) lúgos hidrolízise során esetsav keletkezik, azaz az ecetsav-koncentráció vizsgálatával nyomon tudjuk követni a hidrolízist. Annak eldöntésére, hogy mennyi idő alatt játszódik le a hidrolízis, a reaktorból megadott időpontokban 3,0 cm³ mintát vettem, és ezt egy 25,0 °C-ra termosztált sósavoldathoz öntöttem, amelyen a hozzáöntés előtt 20 percig nitrogéngázt buborékolattam keresztül. A sósavoldat 3,0 cm³ térfogatú 50 mM-os sósav és 34,0 cm³ Milli-Q víz összeöntésével készült. Ezután faktorozott, ~25 mM-os NaOH-oldattal konduktometriásan titráltam. A titrálást nitrogénatmoszféra alatt végeztem. Ezzel a módszerrel kiküszöbölhető volt a levegőből oldódó szén-dioxidból adódó hiba.

A titrálási görbék közül néhányat mutat a 41. ábra.

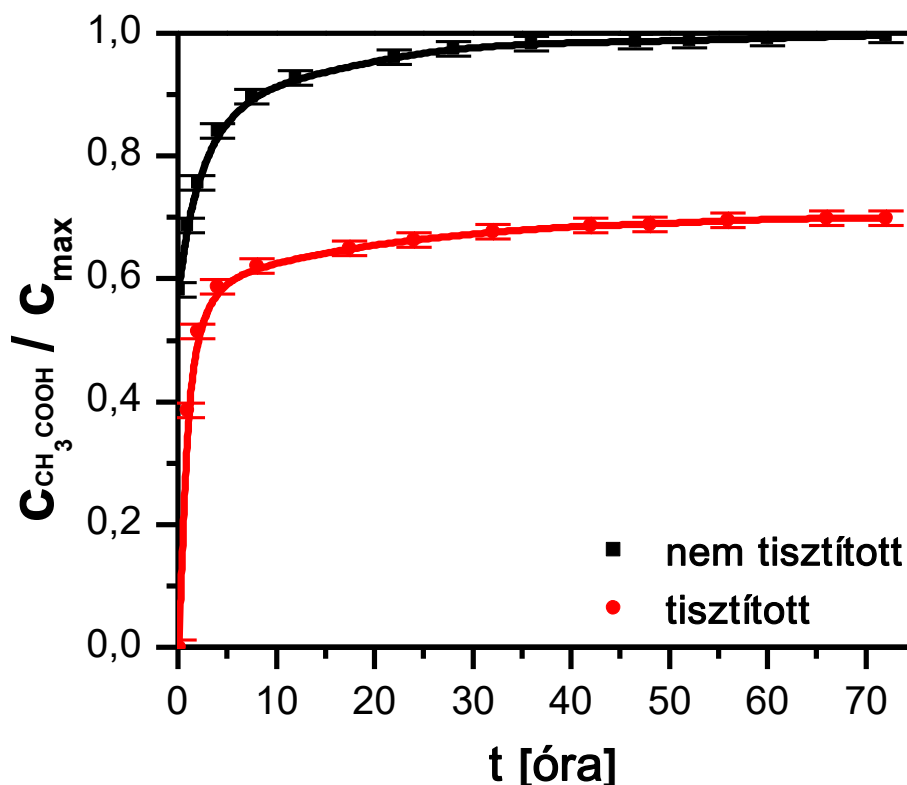


41. ábra A p(NIPAm)-hég-p(VAc) hidrolízisének vizsgálata során vett mintákra mért néhány konduktometriás titrálási görbe

Az ábra alapján elmondható, hogy a titrálás kezdetekor nem tartalmazott a rendszer ecetsavat (acetát-ionokat). Az idő előrehaladtával megjelenik, majd egyre szélesebb lesz a kisebb meredekségű egyenes szakasz, amely az acetát-ionok koncentrációjának növekedését jelenti.

Megvizsgáltam a p(NIPAm)-hég-p(VAc) szintézis végén kapott, tisztított és liofilizált mintából készített 1,0 tömegszázalékos oldat hidrolízisét is 30,0 °C-on. A hidrolízis körülményei megegyeztek a tisztítatlan minta hidrolízisének leírtakkal.

A titrálási görbék alapján mindkét esetben meghatározható volt az ecetsav (acetát-ion) koncentrációjának időbeni változása, illetve kiszámolható volt a teljes VAc-mennyiség hidrolízisekor keletkező ecetsav-koncentrációhoz viszonyított aránya, az eredményeket a 42. ábrán foglaltam össze.



42. ábra Az ecetsav koncentrációjának időbeni változása a tisztított és a tisztítatlan p(NIPAm)-hég-p(VAc) minták hidrolízise során

A nem tisztított p(NIPAm)-hég-p(VAc) minta hidrolízise során a szintéziskor rendszerhez adott VAc monomer teljes mennyiségét hidrolizáljuk. A nem tisztított mintára mért görbe alapján az ecetsav koncentráció a 72. órára gyakorlatilag elérte a reakcióelegyhez adott VAc-ra számolt maximális ecetsavkoncentráció értékét. Tehát a szintézis és a hidrolízis során a VAc teljes mennyiségét sikerült a reaktorban tartani (valóban jól zárt a reaktor), illetve 72 óra alatt közel 100%-ban lejátszódott a hidrolízis.

A tisztítás során eltávolítottuk a megmaradt VAc-monomert, oligomert, csak a p(NIPAm)-hég-p(VAc) mikrogél részecskékbe beépült VAc marad meg. A tisztított mintára mért görbe alapján a szintézis során a rendszerhez adott VAc mennyiségének ~70%-a alkotja a p(NIPAm)-hég-p(VAc) mikrogél részecskék héját.

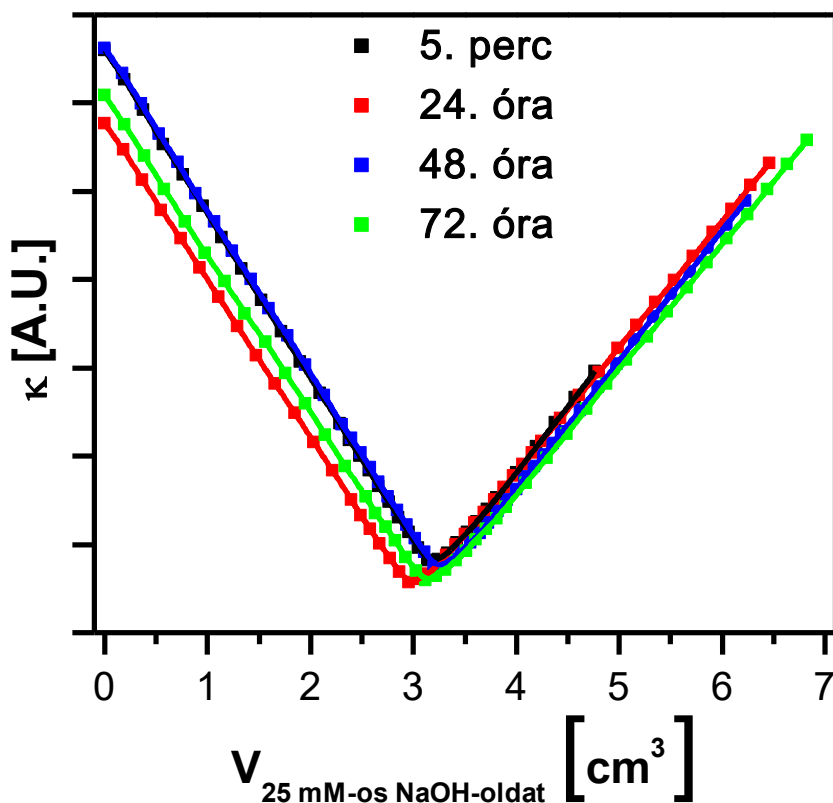
Figyelembe kell venni, hogy a p(NIPAm) polimerben található amidkötések is hidrolizálhatnak. Todd Hoare és Robert Pelton vizsgálta a p(NIPAm) különböző pH-n történő hidrolízisét, és azt tapasztalták, hogy 30 °C-on, 12-es pH körül, 120 óra alatt a p(NIPAm) 0,3 ± 1,5 %-a hidrolizált el [107].

Megvizsgáltam a p(NIPAm) hidrolízisét. Liofilizált p(NIPAm) mintából ~1,0 tömegszázalékos oldatot készítettem, és a hidrolízis indításakor adott mennyiségű

faktorozott, 1,0 M koncentrációjú NaOH-oldatot adtam hozzá, hogy a kialakuló oldatban 50 mM legyen a NaOH-koncentráció (pH=12,7). A rendszert 72 óráig 30,0 °C-on kevertetem. Ezután hagytam a rendszert szobahőmérsékletűre hűlni, majd a pH-ját 7-re állítottam és dialízissel tisztítottam.

Annak eldöntésére, hogy hidrolizál-e a p(NIPAm) számottevő mértékben, a reaktorból megadott időpontokban 3,0 cm³ térfogatú mintát vettem, és ezt egy 25,0 °C-ra termosztált sósavoldathoz öntöttem, amelyen a hozzáöntés előtt 20 percig nitrogéngázt buborékolattam keresztül. A sósavoldat 3,0 cm³ térfogatú 50 mM-os sósav és 34,0 cm³ Milli-Q víz összeöntésével készült. Ezután faktorozott, ~25 mM-os NaOH-oldattal konduktometriásan titráltam.

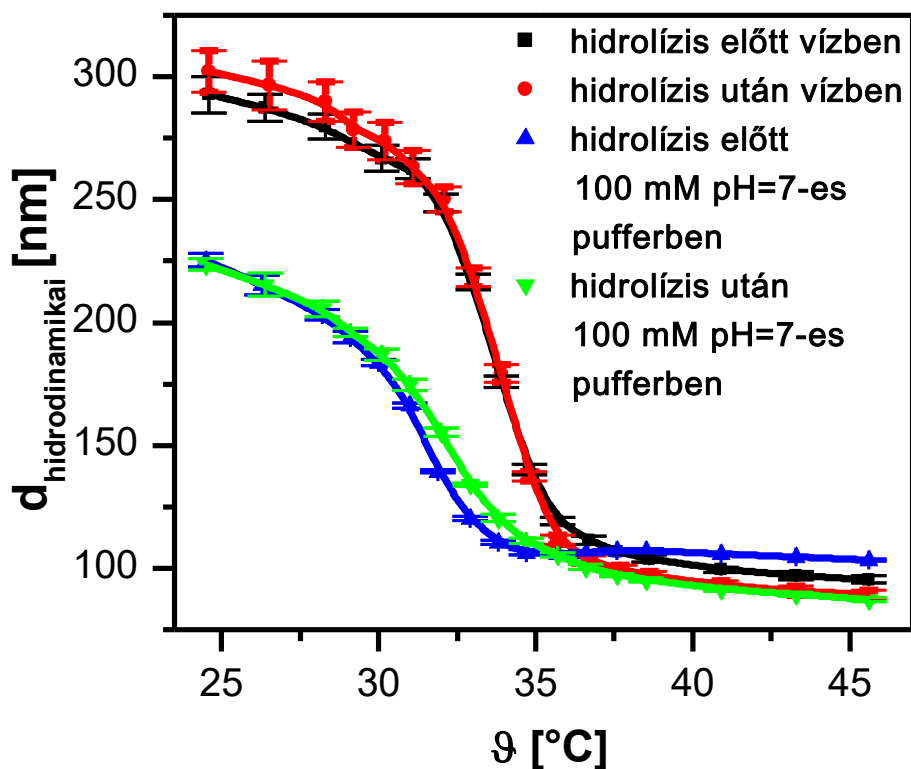
A titrálási görbék közül néhányat mutat a 43. ábra.



43. ábra A p(NIPAm) hidrolízisének vizsgálata során vett mintákra mért néhány konduktometriás titrálási görbe

A konduktometriás titrálási görbék alapján megállapítható, hogy a hidrolízis körülményei között 3 nap alatt a p(NIPAm) csak elhanyagolható mértékben hidrolizált.

Megvizsgáltam hidrolízis előtti és a hidrolízis utáni, tisztított p(NIPAm) mikrogél részecskék méretének hőmérsékletfüggését vízben; illetve nagy ionerősségű (I=100 mM) pH=7-es Na₂HPO₄ – KH₂PO₄ pufferben. Az eredményeket a 44. ábrán foglaltam össze.



44. ábra p(NIPAm) mikrogél részecskék hidrodinamikai átmérőjének hőmérsékletfüggése hidrolízis előtt és után, vízben illetve 100 mM ionerősségű pH=7-es pufferben

A kollapszus hőmérséklet alatt a vízben mért p(NIPAm) mikrogél részecskék hidrodinamikai átmérője nagyobb, mint a nagy ionerősségű közegben. Ennek oka, hogy a nagy ionerősségű közeg visszaszorítja a mikrogél részecskék duzzadását. A kollapszus hőmérséklet felett már közel azonos a mikrogél részecskék mérete mindkét közegben, kivéve a nagy ionerősségű közegben mért hidrolízis előtti p(NIPAm) mintát, ahol kismértékű méretnövekedés figyelhető meg. Ennek oka, hogy a tisztítás során eltávolítottuk a szintézis során a mikrogél részecskék felületén adszorbeált tenzidmolekulákat, ezáltal a részecskék elvesztették kolloid stabilitásukat, így a nagy ionerősségű közegben kismértékben aggregáltak.

Vízben mért görbéket tekintve a kollapszus hőmérséklet alatt a hidrolízis után nagyobb a p(NIPAm) mikrogél részecskék hidrodinamikai átmérője, ami azzal magyarázható, hogy a p(NIPAm)-ban található amidkötések kis része hidrolizált, ennek következtében nő a részecskék töltése, ami a részecskék méretnövekedését eredményezi. Megfigyelhető, hogy a méretnövekedés mindössze néhány nm, ami igazolja, hogy az amidkötéseknek csak nagyon kis része hidrolizált.

A nagy ionerősségű közegben mért görbéket vizsgálva a kollapszus hőmérséklet alatt a p(NIPAm) mikrogél részecskék mérete közel azonos a hidrolízis előtt és után, mert a nagy

ionerősség elnyomja a kismértékű hidrolízisből adódó töltésnövekedés méretnövelő hatását. A hidrolízis utáni p(NIPAm) minta kollapszus hőmérséklete nagyobb, mint a hidrolízis előttié. Ennek az az oka, hogy a hidrolízis során keletkező töltések nehezítik a mikrogél részecskék zsugorodását. A kollapszus hőmérséklet felett a hidrolízis előtti minta esetében kismértékű aggregáció figyelhető meg, míg a hidrolízis utáni minta esetében nem, ami azzal magyarázható, hogy a hidrolízis során keletkező töltések elektrosztatikus stabilitást biztosítanak a p(NIPAm) mikrogél részecskéknek a kollapszus hőmérséklet felett, nagy ionerősségű közegben.

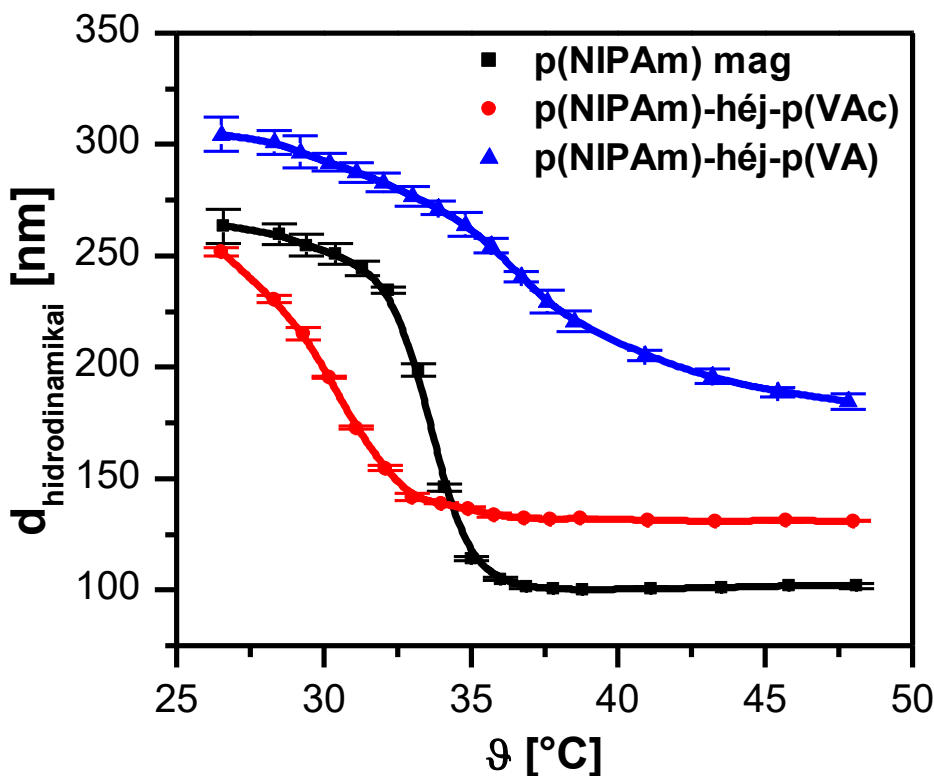
Végül megvizsgáltam, hogy a p(NIPAm)-héj-p(VAc) kollapszus hőmérséklete felett, 60,0 °C-on végzett hidrolízis hogyan befolyásolja a p(NIPAm)-héj-p(VAc) hidrolízisét. Liofilizált p(NIPAm)-héj-p(VAc) mintából ~1,0 tömegszázalékos oldatot készítettem, és a hidrolízis indításakor adott mennyiségű faktorozott, 1,0 M koncentrációjú NaOH-oldatot adtam hozzá, hogy a kialakuló oldatban 50 mM legyen a NaOH-koncentráció (pH=12,7). Ezután 60,0 °C-on 3 napig kevertetem a rendszert.

A NaOH-oldat hozzáadása után a p(NIPAm)-héj-p(VAc) fehér csapadékként kicsapódott. Ez azzal magyarázható, hogy a mikrogél részecskék tisztításkor eltávolítottuk a felületen adszorbeált tenzidmolekulákat, ezáltal az erősen lúgos közegben, a kollapszus hőmérséklet felett a p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskéknek nincs elektrosztatikus stabilitásuk, illetve a p(VAc) polimerláncok hidrofób tulajdonságának következtében szterikus stabilitásuk sincs, tehát elvesztik kolloid stabilitásukat, és aggregálnak.

Összefoglalva a vizsgálatok alapján a p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék hidrolízisét 30,0 °C-on, 50 mM-os NaOH-oldatban (pH=12,7), 72 óráig célszerű végezni.

V.5. Az előállított p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék vizsgálata

A tisztítás után megvizsgáltam a p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék méretének hőmérsékletfüggését dinamikus fényszóródásmérő berendezéssel. A mérést 10 mM koncentrációjú, pH=7-es Na₂HPO₄ – KH₂PO₄ pufferben végeztem. Az eredményt a 45. ábra mutatja, amelyen feltüntettem a korábban megmért, p(NIPAm) magrészecskék és a p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részecskék méretének hőmérsékletfüggésére mért görbéket is.

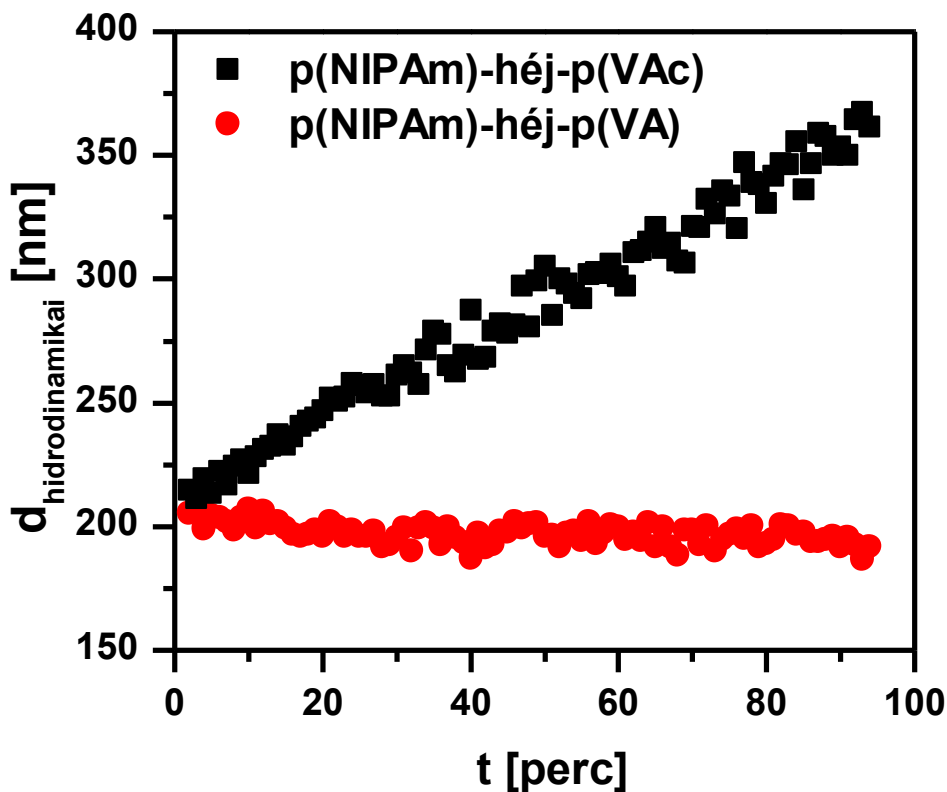


45. ábra A p(NIPAm) magrészeszkék, a p(NIPAm)-héj-p(VAc) és a p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részeszkék hidrodinamikai átmérőjének hőmérsékletfüggése

A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részeszkék hidrodinamikai átmérője nagyobb, mint a p(NIPAm) magrészeszkék vagy a p(NIPAm)-héj-p(VAc) mikrogél részeszkék hidrodinamikai átmérője, ami p(VA) héj jó vízoldhatóságával magyarázható. A részeszkék kollapszalása is nagyobb hőmérsékleten indul meg, ami szintén a p(VA) hidrofilitásával magyarázható, mert így a p(NIPAm)-héj-p(VA) hidrofílebb részeszkék, mint a p(NIPAm) magrészeszkék, ami a kollapszus hőmérséklet emelkedését fogja eredményezni.

A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részeszkék kollapszus hőmérséklettartománya kiszélesedik (körülbelül 28 °C-tól 42 °C-ig tart), amit szintén a hidrofil p(VA) héj kialakulásának tulajdonítunk.

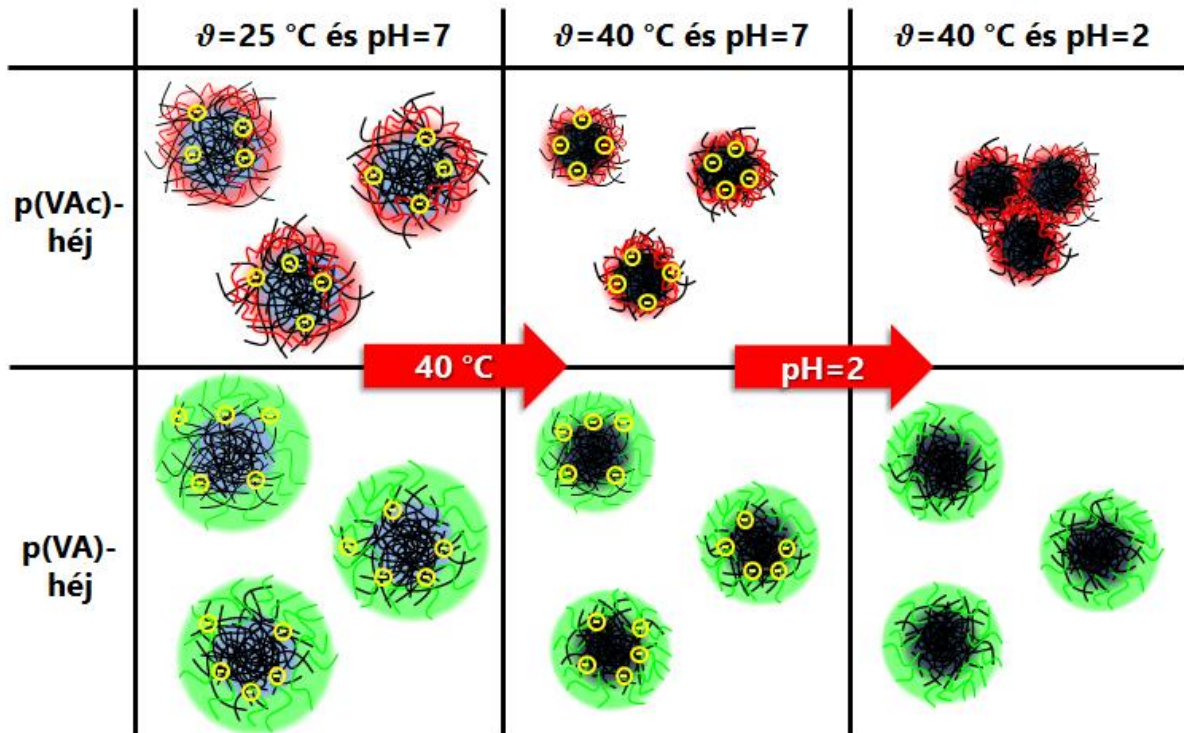
Ezután megvizsgáltam a p(NIPAm)-héj-p(VAc) és a p(NIPAm)-héj-p(VA) részeszkék kolloid stabilitását, a részeszkék kollapszus hőmérséklete felett 40,0 °C-on, pH=2 értéken, ahol a részeszkéknek a p(NIPAm) magok kismértékű hidrolíziséből származó töltése is elveszik. A mikrogél részeszkéket tartalmazó oldatokat először 40,0 °C-ra termosztáltam, majd a megfelelő mennyiségű sósav hozzáadása és a rendszer homogenizálása után elkezdtem mérni a részeszkék hidrodinamikai átmérőjét az idő függvényében. A mérések eredményét a 46. ábra mutatja.



46. ábra p(NIPAm)-héj-p(VAc) és p(NIPAm)-héj-p(VA) részecskék mérete az idő függvényében (9=40 °C és pH=2)

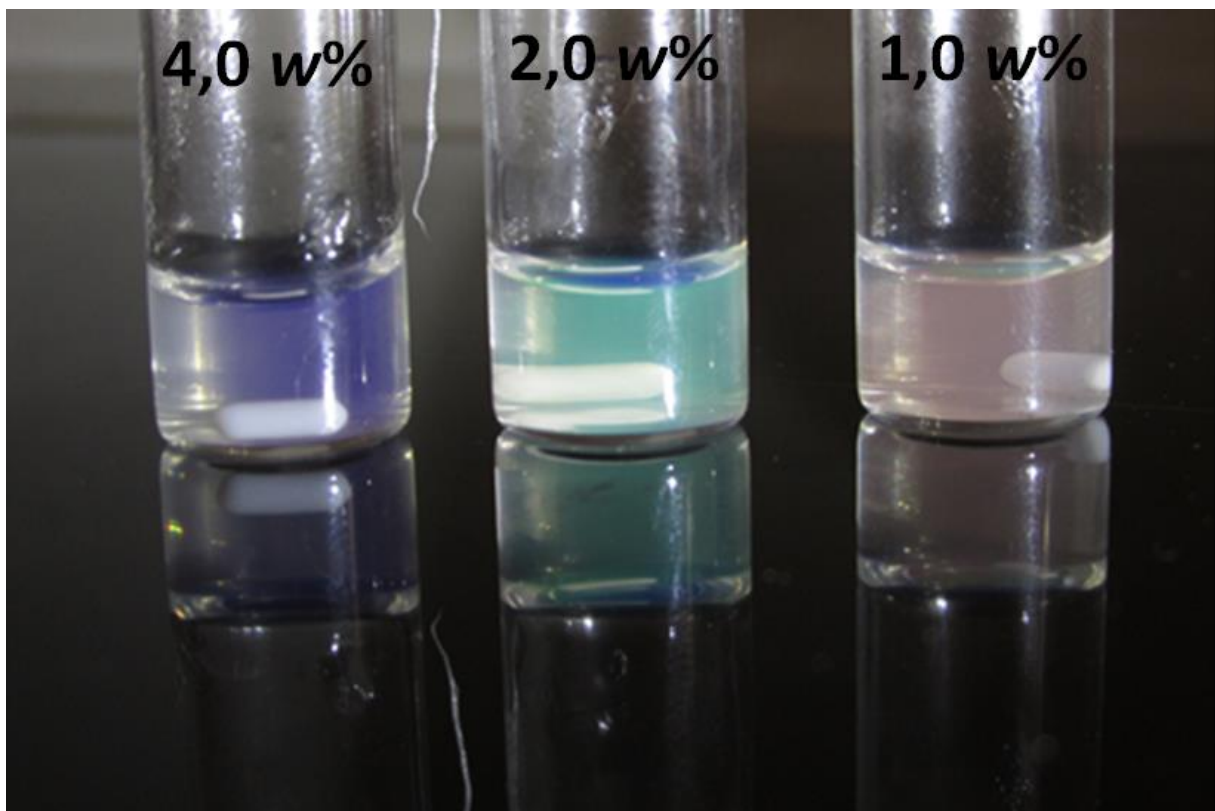
A p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskék az idő előrehaladtával egyre nagyobb aggregátumokat képeznek, míg a p(NIPAm)-héj-p(VA) részecskék mérete állandó marad.

A p(NIPAm)-héj-p(VAc) részecskék stabilitását a héjban adszorbeálódó iniciátorból illetve deprotonált karboxil-csoportokból származó felületi töltés biztosítja. Ha a hőmérsékletet a kollapszus hőmérséklet értéke fölé emeljük, akkor a részecskék kollapszálnak, de a felületi töltés miatt megőrzik kolloid stabilitásukat. Viszont savas közegben (pH=2) a karboxil-csoportok protonálódnak, így megszűnik a felületi töltés, a részecskék elvesztik stabilitásukat, hiszen a p(VAc) polimerláncok hidrofób tulajdonságúak, így a részecskéknek sem sztérikus, sem elektrosztatikus stabilitásuk nincsen. Ennek következtében a részecskék egyre növekvő aggregátumokat hoznak létre. A p(NIPAm)-héj-p(VA) részecskéket a p(VA) vízoldhatósága miatt egy hidrofíl polimerhéj veszi körül, ami sztérikus stabilitást biztosít a kollapszált részecskék számára, ezért a kollapszus hőmérséklet felett, savas közegben is stabilak maradnak a részecskék. Ez figyelhető meg a 47. ábrán.



47. ábra A p(NIPAm)-hég-p(VAc) és a p(NIPAm)-hég-p(VA) mikrogél részecskék hőmérséklet- és pH-függése

Végül a liofilizált p(NIPAm)-hég-p(VA) mintából 1,0; 2,0 és 4,0 tömegszázalékos oldatokat készítettem, ezeket mutatja a 48. ábra.



48. ábra Különböző tömegszázalékos p(NIPAm)-hég-p(VA)-oldatok

Szobahőmérsékleten az 1,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-hég-p(VA)-oldat kis viszkozitású, pirosas színű oldat. A 2,0 és 4,0 tömegszázalékos oldatok már nagyobb viszkozitású, zöldek illetve lilás színűek.

A viszkozitásnövekedés azzal magyarázható, hogy a nagyobb töménységű oldatokban a részecskék p(VA) héjai növekvő mértékben átfednek, ennek következtében a mikrogél részecskék nehezebben tudnak mozogni.

Az oldatok színének magyarázata, hogy a mikrogél részecskék kolloid kristályba rendeződnek, ami egyértelműen bizonyítja, hogy az előállított p(NIPAm)-hég-p(VA) mikrogél részecskék mérete azonos, mert csak monodiszperz rendszer tud kolloid kristályokat alkotni. A különböző töménységű oldatok eltérő színe azzal magyarázható, hogy a kialakuló kolloid kristályokban a különböző töménység miatt eltérő lesz a mikrogél részecskék átlagos távolsága, ennek következtében pedig a kristály rácsállandója, azaz a látható fény különböző hullámhossz tartományában szórják a fényt.

V.6. p(NIPAm)-hég-p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata

Munkám következő célja, hogy a p(NIPAm)-hég-p(VA) mikrogél részecskéket glutáraldehiddel keresztkötve makroszkopikus méretű gélt, illetve gélmembránt állítsak elő.

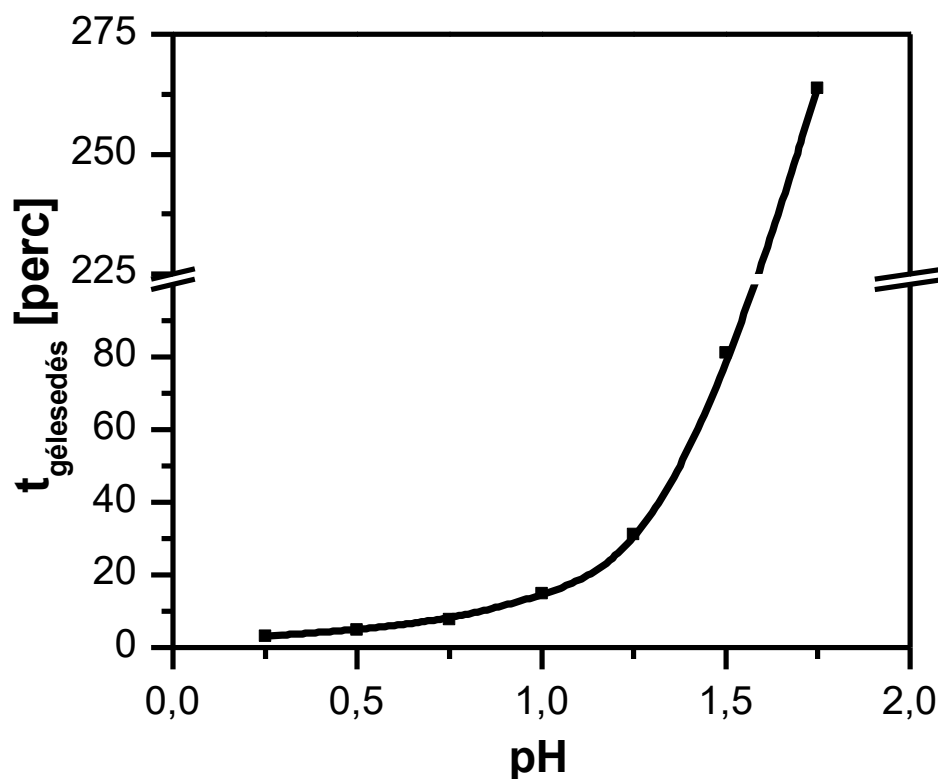
Fontos, hogy a p(NIPAm)-hég-p(VA) mikrogél részecskék megfelelően közel legyenek egymáshoz, különben a GDA nem tudja keresztkötni a rendszert. Az 5,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-hég-p(VA)-oldat szobahőmérsékleten fizikai gél, mert a mikrogél részecskék p(VA) héjai erősen átfednek. A kollapszus hőmérséklet felett azonban a részecskék zsugorodása miatt ez a rendszer is hígán folyik. Ezt felhasználva az 5,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-hég-p(VA)-oldatot térhálósítottam úgy, hogy az oldatot a részecskék kollapszus hőmérséklete feletti értéken, 40,0 °C-on termosztáltam, majd a megfelelő mennyiségű GDA-oldat és sósav hozzáadása illetve a rendszer homogenizálása után hagytam szobahőmérsékletűre hűlni a rendszert.

A gélesedés körülményeinek meghatározásához először a p(VA) polimer GDA-del történő térhálósítását vizsgáltam különböző pH-értékű közegben, illetve különböző p(VA) koncentráció mellett. Ezután az eredményeket felhasználva megkíséréltem a p(NIPAm)-hég-p(VA) térhálósítását.

Az összes keresztkötési reakciót állandó, ~39 mM-GDA-koncentráció mellett végeztem.

V.6.1. p(VA) glutáraldehiddel történő térhálósításának vizsgálata

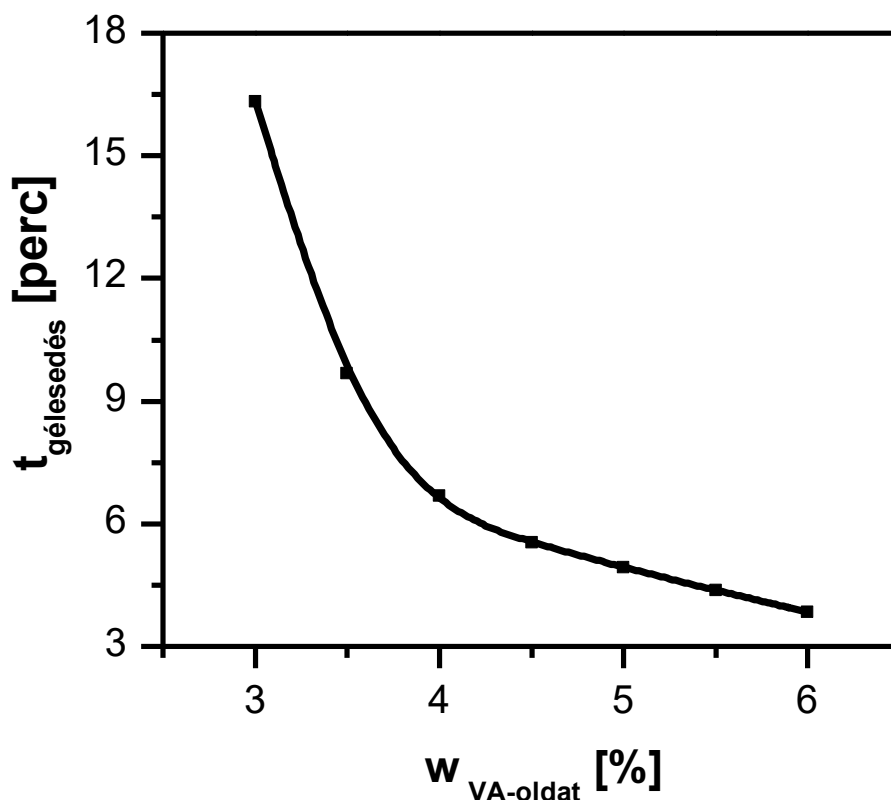
5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat térhálósítását vizsgáltam glutáraldehiddel szobahőmérsékleten, különböző pH-értékeken. A VA monomer és a GDA anyagmennyiség aránya 29:1, a VA monomer koncentrációja 1,136 M, a GDA koncentrációja 39 mM volt. A pH hatását a 0,25-1,75 tartományban vizsgáltam. A mért gélesedési időket a pH függvényében ábrázoltam.



49. ábra A gélesedés idejének változása az 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat glutáraldehiddel történő térhálósítása során a pH függvényében, szobahőmérsékleten

Az ábra alapján megállapítható, hogy a gélesedés ideje erősen függ a közeg pH értékétől, ami lehetőséget ad olyan pH érték választására, ami elegendő időt enged a minta elkészítésére.

Ezután különböző p(VA)-koncentrációjú oldatok gélesedésének idejét vizsgáltam GDA-del történő térhálósítás során, szobahőmérsékleten, pH=0,5 értéken. A GDA-koncentráció minden oldatban 39 mM volt. A VA-koncentrációt 3,0 tömegszázalék és 6,0 tömegszázalék között változtattam. A mért gélesedési időket az 50. ábrán ábrázoltam.

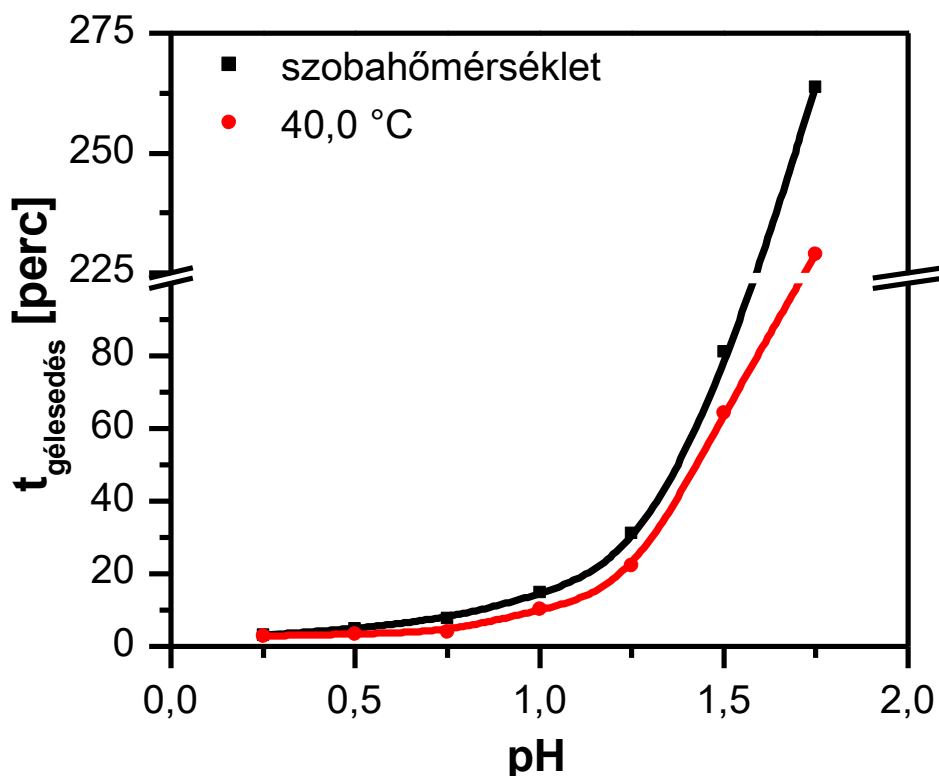


50. ábra A gélesedés idejének változása különböző tömegszázalékos p(VA)-oldatok glutáraldehiddel történő térhálósítása során szobahőmérsékleten, pH=0,5

Az ábra alapján megállapítható, hogy a p(VA)-koncentráció jelentősen befolyásolja a gélesedés idejét. A p(VA) koncentráció csökkenésével a gélesedési idő meredeken nő, illetve, ha a p(VA) koncentráció egy határérték alá csökken (< 3%), akkor homogén gél kialakulása helyett csapadékképződés figyelhető meg.

Végül az 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat térhálósítását vizsgáltam glutáraldehiddel, különböző pH-értékeken úgy, hogy a rendszert a sósav injektálásáig 40,0 °C-on termosztáltam, majd a sósav hozzáadása és homogenizálása után hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. Erre azért volt szükség, mert a p(NIPAm)-héj-p(VA) oldatok viszkozitása szobahőmérsékleten túl nagy a rendszer homogenizálásához, ezért az oldatok elegyítését és homogenizálását 40,0 °C-on fogjuk végezni, és a sósav hozzáadása után hagyjuk a rendszert szobahőmérsékletűre hűlni.

A VA és a GDA anyagmennyiség aránya 29:1, ekkor a VA koncentrációja 1,136 M, a GDA koncentrációja 39 mM volt. pH=0,25-től 1,75-ig változtattam a pH értéket. A mért gélesedési időket a pH függvényében ábrázolva mutatja az 51. ábra, amin feltüntettem a szobahőmérsékleten mért gélesedési időket is.



51. ábra A gélesedés idejének változása az 5,0 tömegszázalékos p(VA)-oldat glutáraldehiddel történő térhálósítása során a pH függvényében, 40,0 °C-on illetve szobahőmérsékleten indítva a gélesedést

Az ábra alapján megállapítható, hogy magasabb hőmérsékleten indítva a gélesedést, a gélesedés ideje rövidebb lesz. Ugyanakkor a görbe jellege nem változik meg és a 40,0 °C-on elegyített minták esetén is választható olyan pH, ahol a gélesedés a minta elkészítésénél és lehűlésénél jóval hosszabb idő alatt következik be.

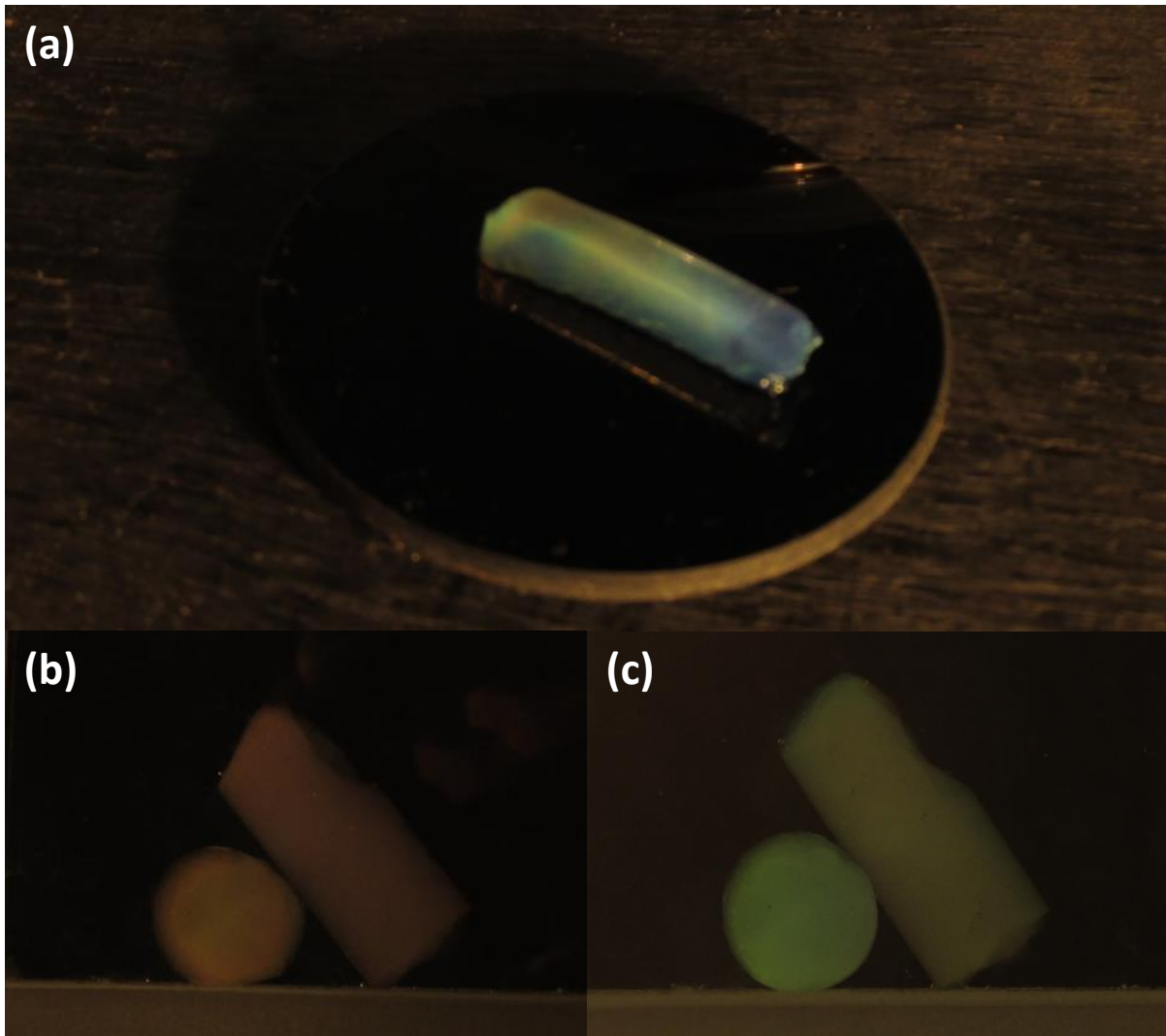
V.6.2. Gél előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával

Liofilizált p(NIPAm)-héj-p(VA) mintából 8,0 tömegszázalékos oldatot készítettem 40,0 °C-on. Ezután GDA-oldatot adtam hozzá, és homogenizáltam a rendszert. Végül hozzáadtam a sósavat, majd homogenizálás után az oldatot felszívtam egy szilikongumi csőbe és hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. Az oldat 5,0 tömegszázalékos volt p(NIPAm)-héj-p(VA)-ra nézve, a GDA koncentrációja 39 mM. Az oldat pH-ját 1,5-nek választottam, mivel ebben az esetben a gélesedés ideje a minta elkészítésénél és lehűlésénél jóval hosszabb idő alatt következik be.

A gélesedés lejátszódása után a szilikongumi csövet hexánban duzzasztottam, így ki lehetett szedni a gélhengert a csőből. Ezután a gélét Milli-Q vízzel mostam.

A gélről készült fénykép az 52. ábrán látható. Különböző szögekből megvilágítva különböző színben irizál a gél. Ez azzal magyarázható, hogy gélben a mikrogél részecskék szabályos rendben helyezkednek el, közel homogén koloid kristályt hoznak létre.

A gél szerkezetének további vizsgálatára a diplomamunka keretében nem került sor.



52. ábra A gélről készült fénykép (a), illetve a gél színe különböző szögből történő megvilágítás esetén (b,c)

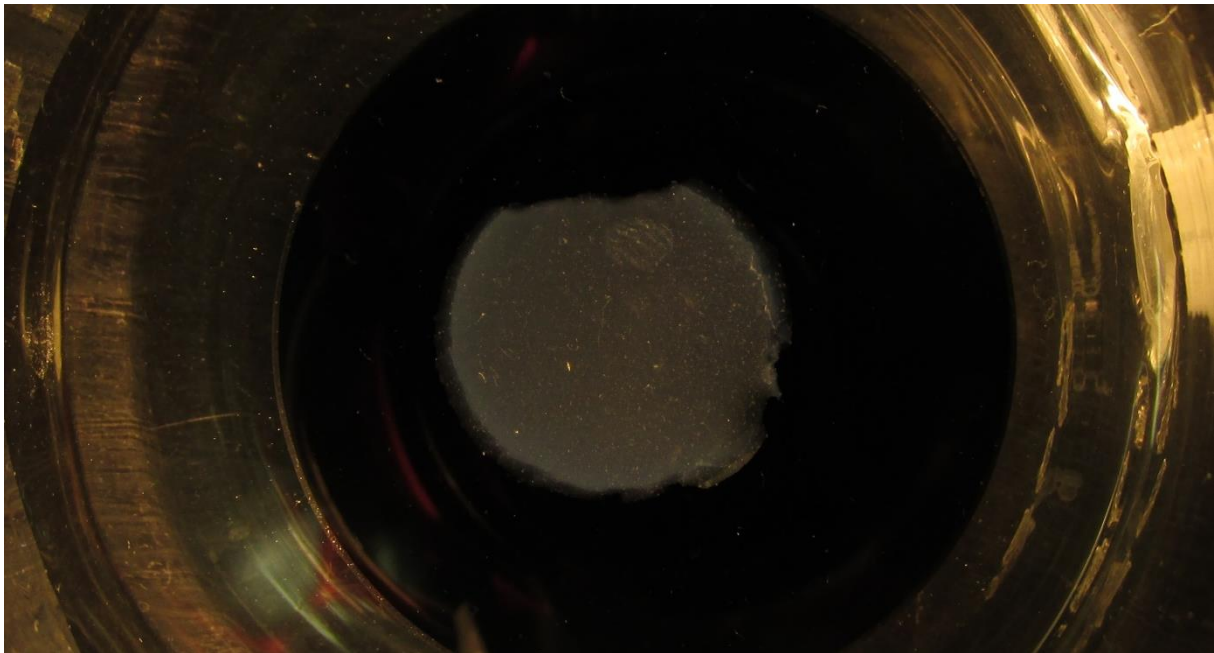
V.6.3. Membrán előállítása p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék glutáraldehiddel történő térhálósításával

8,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldatot 40,0 °C-ra melegítettem, adott mennyiségű oldatot egy sima teflondénybe csepegtettem és hagytam, hogy a folyadék elpárologjon.

A beszáradt mikrogél részecskékre GDA-oldatot csepegtettem, és sósavval a pH értéket 1,5-re állítottam. Zárt térben 1 hétig térhálósítottam a mikrogél filmet.

A keresztkötés lejátszódása után a keletkezett membránt Milli-Q vizes mosással tisztítottam. A membránról készült fénykép az 53. ábrán látható. A membrán szobahőmérsékleten halványkék színnel irizált, ami kolloid kristály kialakulására utal.

A membrán szerkezetének vizsgálatára a diplomamunka keretében nem került sor.



53. ábra Az előállított gélmembránról készült fénykép

V.6.4. A membrán és a gél duzzadásának vizsgálata

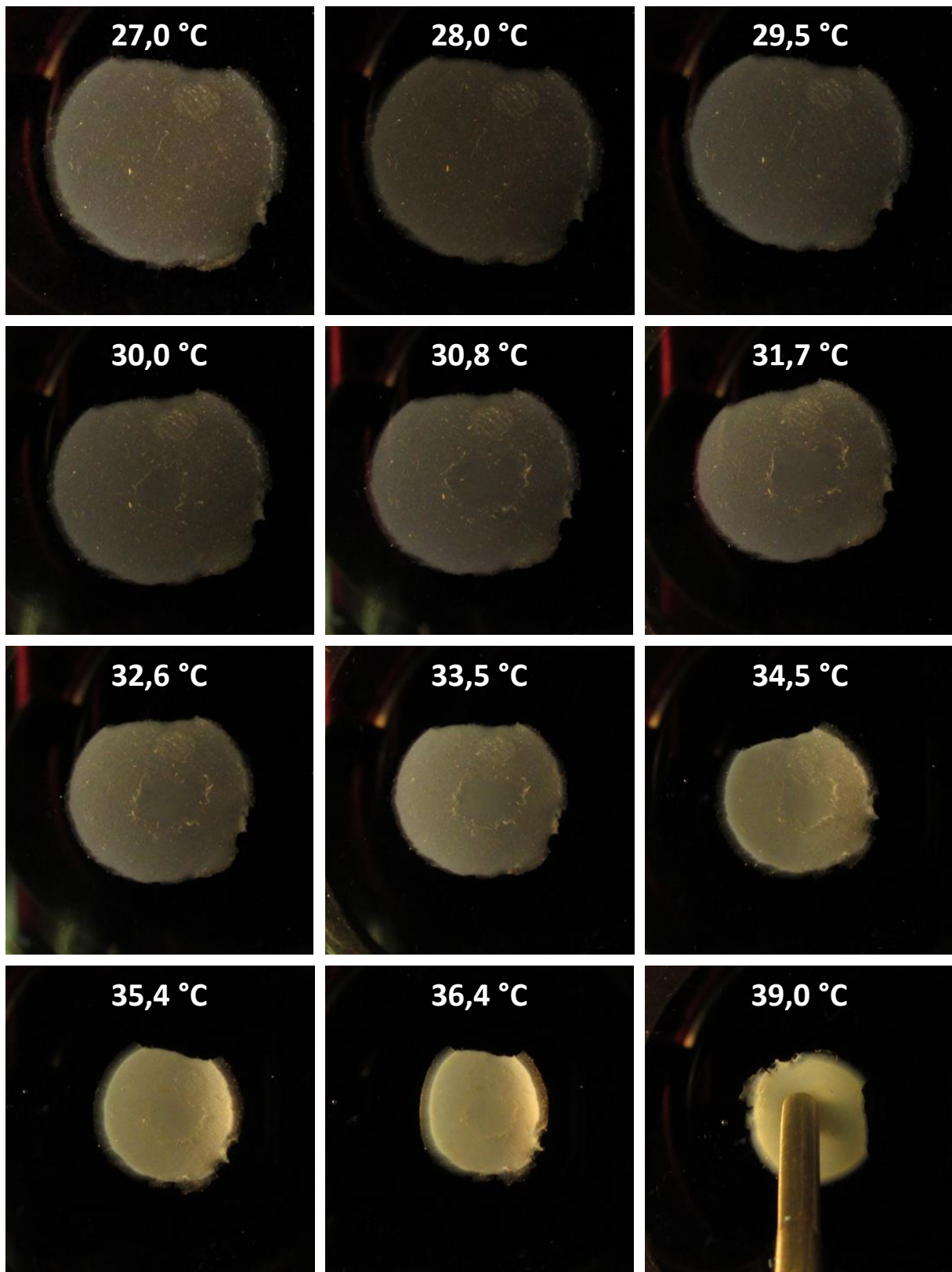
Megvizsgáltam a membrán és a gél duzzadásának hőmérsékletfüggését.

A vizsgálandó membránt vagy gélt duplafalu, termosztálható, vízzel töltött üvegedényben melegítettem a megfelelő hőmérsékletre. A beállított hőmérséklet elérése után még 10 percet vártam, és ezután fényképet készítettem a mintáról. A membrán és a gél méretét a fényképek számítógéppel történő vizsgálatával határoztam meg.

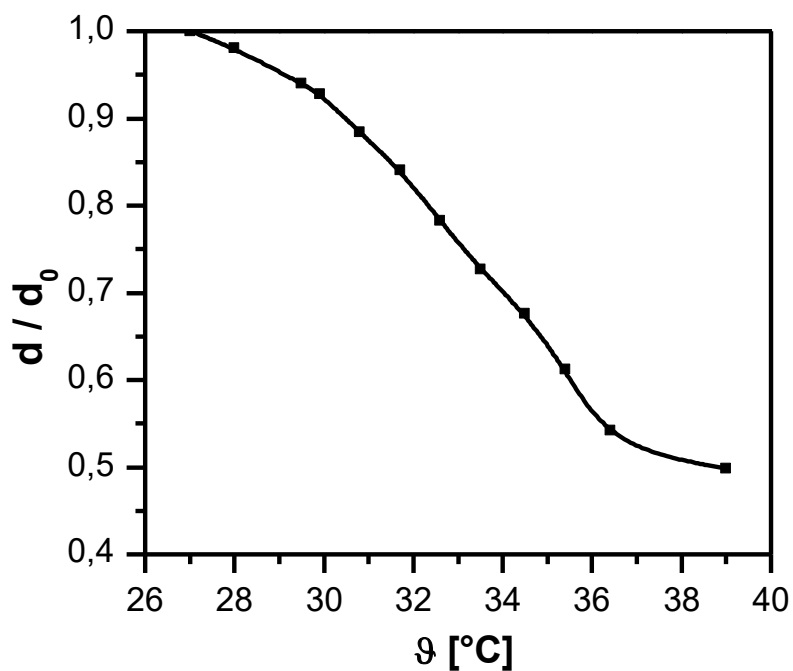
A membrán gyorsabban reagált a hőmérsékletváltozásra, mint a gélhenger.

A membrán duzzadásának hőmérsékletváltozásáról készült fényképeket az 54. ábra, a gél átmérőjének változását a hőmérséklet függvényében az 55. ábra mutatja.

Látható, hogy a gélmembrán átmérője 27,0 °C-on körülbelül kétszerese a 39,0 °C-on mért átmérőnek. Feltételezve a gél izotróp duzzadását, a membrán térfogata ~12%-ára csökkent a kollapszus következtében.



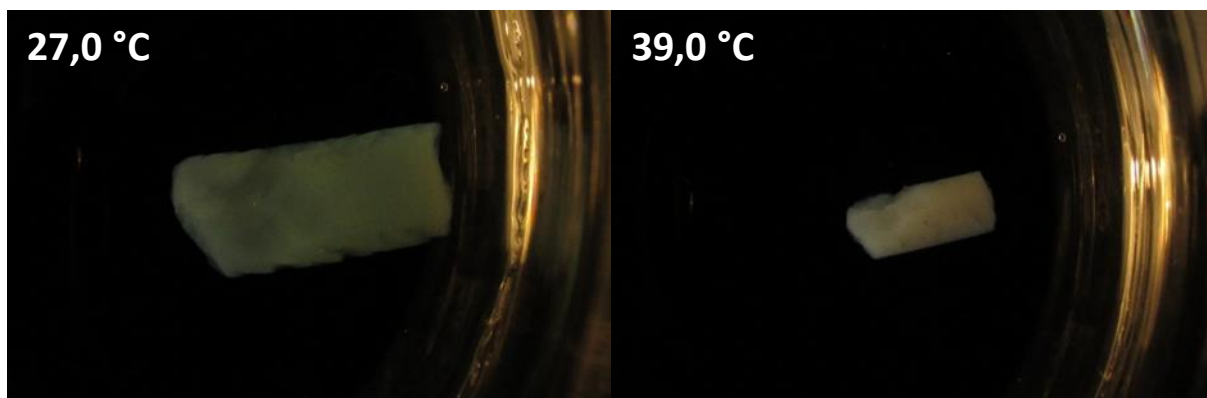
54. ábra Az előállított membrán duzzadásának változása a hőmérséklet függvényében



55. ábra A membrán átmérőjének változása a hőmérséklet függvényében

A gélhenger hossza ~1,2 cm, átmérője ~0,6 cm volt 27,0 °C-on, 39,0 °C-on a hosszúsága 0,8 cm az átmérője ~0,3 cm volt, így a térfogata ~16%-ára csökkent, ami a mérés hibáján belül megegyezik a gélmembrán kollapszusa során megfigyelt térfogatsökkenéssel.

A 27,0 °C-on és a 39,0 °C-on készült fényképeket az 56. ábra mutatja.



56. ábra A gélhenger duzzadása különböző hőmérsékleteken

VI. ÖSSZEFOGLALÁS, TOVÁBBI CÉLOK

Munkám első célja poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-alkohol) sztérikusan stabilizált mikrogél előállítás volt. Ehhez először poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-acetát) részecskéket állítottam elő, majd ezekből lúgos hidrolízissel kaptam a kívánt anyagot. Az előállítást egy lépéses szintézissel végeztem: az eljárás lényege, hogy a mag részecskéket egy hagyományos szintézis során állítjuk elő, azonban a szintézis során, adott konverziónál a rendszerhez adjuk azt a monomert, amiből a héjat akarjuk kialakítani. Fontos, hogy az adagolás pillanatában még folyjon a polimerizációs reakció, de a lehető legnagyobb konverziónál történjen a monomerek hozzáadása, különben nem csak a gélrészecske felszínére épülnek be a monomerek, hanem a magba is. A kutatások alapján a fenti feltételek 80-90%-os konverziónál teljesülnek.

A nehézséget az okozta, hogy az *N*-izopropil-akrilamid polimerizációja során 80,0 °C-on történik az iniciálás, de a VAc forráspontja 72,7 °C, így a p(NIPAm)-héj-p(VAc) polimerizációja során az iniciálás után, de még a VAc rendszerhez injektálása előtt csökkenteni kell a reakcióelegy hőmérsékletét.

Munkám első részében megvizsgáltam az *N*-izopropil-akrilamid 80,0 °C-on történő polimerizációjának kinetikáját, melynek során megállapítottam, hogy a monomerkonverzió a 20. perc körül éri el a 80-90%-ot. Ezt követően megvizsgáltam, hogyan befolyásolja a monomerek konverzióját, ha a 15. percben a hőmérséklet értékét 80,0 °C-ról 50,0; 55,0 illetve 60,0 °C-ra változtatjuk. A mérési eredmények alapján arra a megállapításra jutottam, hogy a poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-acetát) szintézis során a 15. percben a hőmérsékletet 80,0 °C-ról 60,0 °C-ra kell csökkenteni, és a 20. percben kell a reakcióelegyhez adni a vinil-acetát monomert. Munkám következő lépésében olyan zárt reaktort terveztem, amelyben a szintézis teljes időtartama alatt biztosítva van a vinil-acetát reaktorban maradása. Ezután végrehajtottam a szintézist. Megvizsgáltam az előállított részecskék duzzadásának hőmérsékletfüggését, ami megerősítette, hogy mag-héj szerkezetű mikrogél részecskék keletkeztek.

Munkám következő részében lúgos hidrolízissel előállítottam a poli(*N*-izopropil-akrilamid)-héj-poli(vinil-alkohol) mikrogél részecskéket. A hidrolízis során konduktometriás titrálással vizsgáltam a keletkező ecetsav mennyiségének időbeni változását. A mérési adatok alapján elmondható, hogy 30,0 °C-on, 50 mM koncentrációjú NaOH-oldatban (pH=12,7) a p(NIPAm)-héj-p(VAc) hidrolízise 72 óra alatt közel 100%-ban végbement, és a szintézis

során a reakcióelegyhez adott VAc-mennyiség 65%-a alkotja a héjat. A hidrolízis körülményei között a p(NIPAm) magrészcsekékben található amidkötéseknek csak elhanyagolható mennyisége hidrolizált el.

Ezután megvizsgáltam a p(NIPAm)-héj-p(VA) részecskék méretének hőmérsékletfüggését, illetve stabilitásukat savas közegben. Az eredmények igazolták, hogy sikerült sztérikusan stabilizált mikrogélt előállítanom.

Az irodalomban az általam előállított részecske eddig ismeretlen volt. A p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskék legnagyobb előnye az irodalomban megtalálható mag-héj szerkezetű mikrogélekkel szemben, hogy a hidrophil héjnak köszönhetően nagy ionerősségű, illetve erősen savas vagy lúgos közegben is megőrzik stabilitásukat. Továbbá a p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskéket elemi építőelemként használva 3D struktúrákat lehet felépíteni. Az eljárás lényege, hogy a p(VA)-héj reakcióképességét kihasználva a mikrogél részecskéket egymáshoz kapcsoljuk és így olyan 3D polimerhálót hozunk létre, aminek az építőelemei a mikrogél részecskék. Az irodalmi tapasztalatok szerint a hasonló szerkezetű makrogélek porózus szerkezetének köszönhetően a bennük lejátszódó transzportfolyamatok nagyságrendekkel gyorsabbak, mint a hagyományos polimergélek esetén.

Munkám következő célja az volt, hogy a p(NIPAm)-héj-p(VA) mikrogél részecskéket glutáraldehiddel keresztkötve 3D struktúrákat állítsak elő.

Először poli(vinil-alkohol)-oldatokon vizsgáltam, hogyan hat a gélesedés idejére a p(VA) koncentrációja, illetve az oldat pH értéke. Végül az 5,0 tömegszázalékos p(NIPAm)-héj-p(VA)-oldatot sikeresen térhálósítottam glutáraldehiddel, sikerült előállítanom a kívánt gélt és membránt. Megvizsgálva a duzzadásukat azt tapasztaltam, hogy a hőmérsékletet 27,0 °C-tól 39,0 °C-ra emelve a térfogatuk az eredeti ~15%-ára csökken.

A p(VA) kiváló biokompatibilitásának köszönhetően az előállított makrogélek alkalmasak lehetnek 3D sejtenyészetek előállítására, illetve megfelelő bioanyagokkal kombinálva szövetregenerációs eljárások kidolgozására. Az előállított membrán pórusmérete a hőmérséklet változtatásával szabályozható, hiszen a hőmérséklet változtatásával változik a mikrogél részecskék mérete, ennek következtében a pórusok mérete. A pórusméret változtatásával irányítani lehet a transzportfolyamatok sebességét, aminek nagy jelentősége van például sejtek tenyésztésénél.

Összefoglalva elmondható, hogy sikeresen elértem kutatási céljaimat, és az előállított mikrogél részecske kedvező tulajdonságai széleskörű felhasználást tesznek lehetővé.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Zrínyi M.; *Magyar Tudomány*, **1999**, június
- [2] Dr. Georg Gliemeroth, Dr. Karl-Heinz Mader; *Angewandte Chemie*, **1970**, 82, 11, 421-433.
- [3] M.V. Gandhi, B.S. Thompson: *Smart Materials and Structures* (Chapman & Hall, London, **1992**)
- [4] Osada Y., Ross-Murphy S.B.; *Scientific American*, **1993**
- [5] De Rossi, Kawana K., Osada Y., Yamauchi A.: *Polymer Gels: Fundamentals and Biomedical Applications* (Plenum Press, New York-London, **1993**)
- [6] Kabanov A. V., Batrakova E. V., Alakhov V. Y.; *Journal of Controlled Release*, **2002**, 82, 189-212.
- [7] Batrakova E. V., Kabanov A. V.; *Journal of Controlled Release*, **2008**, 130, 98-106.
- [8] Peukert S.; *Biororganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2008**, 18, 1840-1844.
- [9] Flory P. J.; *Faraday Discussion of the Chemical Society*, **1974**, 57, 7.
- [10] Dr. Wolfram E.: *Kolloidika II/2.*(Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **1997**)
- [11] Drury J. L., Mooney D. J.; *Biomaterials*, **2003**, 24, 4337-4351.
- [12] Dhara D., Nisha C. K., Chatterji P. R.; *Journal of Macromolecular Science – Pure and Applied Chemistry*, **1999**, 197-210.
- [13] Hoare T. R., Kohane D. S.; *Polymer*, **2008**, 49, 1993-2007.
- [14] Aerry S., De A., Kumar A., Saxena A., Majumdar D. K., Mozumdar S.; *Society For Biomaterials*, **2013**, 2015-2026.
- [15] Somcynsky T.; *Polymer Engineering and Science*, **1982**, 22, 2.
- [16] Schmaljohann D.; *Advanced Drug Delivery Reviews*; **2006**, 58, 1655-1670.
- [17] Crespy D., Rossi M.; *Polymer International*, **2007**, 56, 1461-1468.
- [18] Dai S., Ravi P., Tam K. C.; *Soft Matter*, **2008**, 4, 435-449.
- [19] Magnusson J. P., Khan A, Pasparakis G., Saeed A. O., Wrang W., Cameron A.; *Journal of American Chemical Society*, **2008**, 130, 10852-10853.
- [20] Jiang X., Lavender C. A., Woodcock J. W., Zhao B.; *Macromolecules*, **2008**, 41, 2632-2643.
- [21] Jochum F. D., Borg L. zur, Roth P. J., Theato P.; *Macromolecules*, **2009**, 42, 5941-5945.

- [22] Li C., Madsen J., Armes S. P., Lewis A. L.; *Angewandte Chemie International Edition*, **2006**, *45*, 3510-3513.
- [23] Weder C.; *Nature*; **2009**, *459*, 45-46.
- [24] A kolloidika alkalmazásai labor: *2/A részfeladat: Hidrogélek duzzadási kinetikájának vizsgálata*, **2015**
- [25] Cayre O. J., Chagneux N., Biggs S.; *The Royal Society of Chemistry, Soft Matter*, **2011**, *7*, 2211-2234.
- [26] Schild H. G.; *Poly(N-isopropylacrylamide): experiment, theory and application, Progress in Polymer Science*, **1992**, *17*, 163-249.
- [27] Shibayama M., Norisuye T., Nomura S., *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8746.
- [28] Idziak I., Avocce D., Lessard D., Gravel D., Zhu X. X.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 1260.
- [29] Horne R., Almeida J. P., Day A. F., Yu N.; *Journal of Colloid and Interface Science*, **1971**, *35*, 77-84.
- [30] Mikheeva L. M., Grinberg N. V., Mashkevich A. Y., Grinberg V. Y., Thanh L. T. M., Makhaeva E. E., Khokhlov A. R.; *Macromolecules*, **1997**, *30*, 2693.
- [31] Van Durme K., Verbrugghe S., Du Prez F. E., Van Mele B.; *Macromolecules*, **2004**, *37*, 1054.
- [32] Makhaeva M. M., Tenhu H., Khokhlov A. R.; *Macromolecules*, **1998**, *31*, 6112.
- [33] Aoki T., Kawashima M., Katono H., Sanui K., Ogata N., Okano T., Sakurai Y.; *Macromolecules*, **1994**, *27*, 947.
- [34] Feng Q., Yan Q., Ge C.; *Colloid Polymer Science*, **2013**, *291*, 1163-1170.
- [35] Pelton R.; *Advances in Colloid and Interface Science*, **2000**, *85*, 1-33.
- [36] Fujishige S., Kubota K., Ando I.; *Journal of Physical Chemistry*, **1989**, *93*, 3311-3313.
- [37] Kukling D., Adler H. J. P., Arndt K. F., Ling L., Habicher W. D.; *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2000**, *201*, 273.
- [38] Principi T., Goh C. C. E., Liu R. C. W., Winnik F. M.; *Macromolecules*, **2000**, *33*, 2958.
- [39] Fehér J., Filipcsei G., Szalma J., Zrínyi M.; *Colloids and Surfaces*, **2001**, 183-185, 505-515.
- [40] Liu R., Milani A. H., Freemont T. J., Saunders B. R.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 4696-4704.
- [41] Liu R., Milani A. H., Saunders J. M., Freemont T. J., Saunders B. R.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 9297-9306.

- [42] Pelton R. H., Chibante P.; *Colloids and Surfaces*, **1986**, *20*, 247-256.
- [43] Xulu P. M., Filipcsei G., Zrínyi M.; *Macromolecules*, **2000**, *33*, 1716-1719.
- [44] Inomata H., Goto S., Saito S.; *Macromolecules*, **1990**, *23*, 4887-4888.
- [45] Wu X., Pelton R. H., Hamielec A. E., Woods D. R., McPhee W.; *Colloid & Polymer Science*, **1994**, *272*, 467-477.
- [46] Varga I., Gilányi T., Mészáros R., Filipcsei G., Zrínyi M.; *Journal of Physical Chemistry B*, **2001**, *105*, 38, 9071-9076.
- [47] Stieger M., Richtering W., Pedersen J. S., Lindner P.; *Journal of Chemical Physics*, **2004**, *120*, 13.
- [48] Hoera T., Mc Lean D.; *Macromolecular Theory and Simulations*, **2006**, *15*, 619-632.
- [49] Mc Phee W., Tam K. C., Pelton R.; *Journal of Colloid and Interface Science*, **1993**, *156*, 24-30.
- [50] Hoera T., Pelton R., *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, **2008**, *13*, 416-428.
- [51] Saunders B. R., Daly N. L., Hu S.T.; *Advances in Colloid and Interface Science*, **2009**, *33*, 413-428.
- [52] Acciaro R., Gilányi T., Varga I.; *Langmuir*, **2011**, *27*, 7917-7925.
- [53] Xie R., Kolb U., Li J., Basché T., Mews A.; *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 7480-7488.
- [54] Chan W. CW, Maxwell D. J., Gao X., Bailey R. E., Han M., Nie S; *Current Opinion in Biotechnology*, **2002**, *13*, 40-46.
- [55] Loo C., Lin A., Hirsch L., Lee M.-H., Barton J., Halas N., West J., Drezek R.; *Technology in Cancer Research and Treatment*; **2004**, *3*, 33-40.
- [56] Dahan M., Laurence T., Pinaud F., Chemla D. S., Alivisatos A. P., Sauer M., Weiss S; *Optics Letters*, **2001**, *26*, 825-827.
- [57] Weissleder R., Tung C. H., Mahmood U., Bogdanov A.; *Journal of Nature Biotechnology*, **1999**, *17*, 375-378.
- [58] Bremer C., Tung C. H., Weissleder R.; *Journal of Nature Medicines*, **2001**, *7*, 743-748.
- [59] Chen F., Gerion D.; *Nano Letters*, **2004**, *4*, 1827-1832.
- [60] Mott D. M., Anh D. T. N., Singh P., Shankar C. Maenosono S.; *Advances in Colloid and Interface Science*, **2012**, *185-186*, 14-33.

- [61] Li C. M., Gunari N., Fischer K., Janshoff A., Schmidt M; *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, *43*, 1101.
- [62] Liu S. Q., Yang Y. Y., Liu X. M., Tong Y. W.; *Biomacromolecules*, **2003**, *4*, 1784
- [63] Cui Y., Tao C., Tian Y., He Q., Li J. B.; *Langmuir*, **2006**, *22*, 8205.
- [64] He Q., Kuller A., Grunze M., Li J. B.; *Langmuir*, **2007**, *23*, 3981.
- [65] Sakai K., Smith E. G., Webber G. B., Schatz C., Wanless E. J., Bütün V., Armes S. P., Biggs S.; *Journal of Physical and Chemistry B*, **2006**, *110*, 14744-14753.
- [66] Li Wen-Hui, Stöver H. D. H.; *Macromolecules*; **2000**, *33*, 4354-4360.
- [67] Hughes L. J., Brown G. L.; *Journal of Applied Polymer Science*, **1961**, *17*, 580-588.
- [68] Gosecka M., Gosecki M.; *Characterization methods of polymer core-shell particles, review, Colloid and Polymer Science*, **2015**.
- [69] Grancio M. R., Williams D. J., *Journal of Polymer Science A-1*, **1997**, *8*, 2617.
- [70] Stutman D. R., Klein A., El-Aasser M. S., Vanderhoff J. W.; *Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development*, **1985**, *24*, 404.
- [71] Winnik M. A., Zhao C.-L., Shaffer O., Shivers R. R.; *Langmuir*, **1993**, *9*, 2053.
- [72] Kirsch S., Doerk S., Bartsch E., Sillescu H., Landfester K., Spiess H. W., Maechtle W.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 4508.
- [73] Guyot A., Tauer K.; *Advances in Polymer Science*, **1994**, *111*, 43.
- [74] Soula O., Guyot A., Williams N., Grade J., Blease T.; *Journal of Polymer Science A*, **1999**, *37*, 4025.
- [75] Roy S., Favresse P., Laschewsky A., de la Cal J. C., Asua J. M.; *Macromolecules*, **1999**, *32*, 5967.
- [76] Busci A., Forcada J., Gibanek S., Heroguez V., Fontanille M., Gnanou Y.; *Macromolecules*, **1998**, *31*, 2087.
- [77] Okubo M., Ichikawa K., Tsujihiro M., He Y.; *Colloid and Polymer Science*, **1990**, *268*, 791.
- [78] Okubo M., Lu Y.; *Colloids and Surfaces A, Physicochemical and Engineering Aspects*, **1996**, *109*, 49.
- [79] Ottewill R. H., Schofield A. B., Waters J. A., Willams N. St.; *Journal of Colloid and Polymer Science*, **1997**, *275*, 274.
- [80] Jones C. D., Lyon L. A.; *Macromolecules*, **2000**, *33*, 8301-8306.
- [81] Aslam Khan; *Journal of Colloid and Interface Science*, **2007**, *313*, 697-704.

- [82] Gan D., Lyon A.; *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, *123*, 7511-7517.
- [83] Lu Y., Proch S., Schrunner M., Drechsler M., Kempe R., Ballauff M.; *Journal of Materials Chemistry*, **2009**, *19*, 3955-3961.
- [84] Kardos A.; *Mag-héj szerkezetű intelligens gélek előállítása: p(NIPAm)-héj-p(AAc) egylépéses szintézise*, **2012**
- [85] Hoare T.; *Macroscopic Microgel Networks*; **2012**, 281-315.
- [86] Makino K., Kado H., Ohshima H.; *Colloids and Surfaces B*, **2001**, *20*, 347-353.
- [87] Gan T. T., Guan Y., Zhang Y. J.; *Journal of Materials Chemistry*, **2010**, *20*, 5937-5944.
- [88] DeVolder R. J., Kong H. J.; *Biomaterials*, **2010**, *31*, 6494-6501.
- [89] Yao X., Yao H. W., Li Y. T.; *Journal of Materials Chemistry*, **2009**, *19*, 6516-6520.
- [90] Acciaro R., Aulin C., Wagberg L., Lindstorm T., Claesson P. M., Varga I.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 1369-1377.
- [91] Debord J. D., Lyon L. A.; *Journal of Physical Chemistry B*, **2000**, *104*, 6327-6331.
- [92] Debord S. B., Lyon L. A.; *Journal of Physical Chemistry B*, **2003**, *107*, 2927-2932.
- [93] Hellveg T., Kratz K., Pouget S., Eimer W.; *Colloids and Surfaces A*, **2002**, *202*, 223-232.
- [94] Horecha M., Senkovsky V., Synytska A., Stamm M., Chervanyov A. I., Kirity A.; *Soft Matter*, **2010**, *6*, 5980-5992.
- [95] Lally S., Bird R., Freemont T. J., Saunders B. R.; *Colloid and Polymer Science*, **2009**, *287*, 335-343.
- [96] He C. C., Jiao K. X., Zhang X., Xiang M., Li Z. Y., Wang H. I.; *Soft Matter*, **2011**, *7*, 2943-2952.
- [97] Matsumoto A., Kawasaki N., Shimatani T.; *Macromolecules*, **2000**, *33*, 1646-1650.
- [98] Zhang K., Wu X. Y.; *Journal of Controlled Release*, **2002**, *80*, 169-178.
- [99] Kremmer T., Torkos K.; *Elválasztástechnikai módszerek elmélete és gyakorlata* (Akadémia kiadó, Budapest, **2010**)
- [100] Zsigrainé Dr. Vasanits A.; *Analitikai kémia (2): Műszeres analitika előadás jegyzet*, **2014**.
- [101] Varga M., *Műszeres analitika gyakorlat – KONDA*, ELTE TTK Analitikai Tanszék, **2014**.
- [102] Grzybowski W.; *Conductometric and potentiometric titration* (Gdansk, **2002**)
- [103] Dr. Sinkó Katalin: *Kémiai anyagtudomány I. előadás jegyzet*, **2016**.
- [104] Berne B. J., Pecora R.; *Dynamic Light Scattering* (Wiley & Sons, New York, **1976**.)

- [105] Horkay F., Burchard W., Geissler E., Hecht A-M, Zrínyi M.; *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **1993**, 76, 145-154.
- [106] Csáki K. F., Nagy M., Csempesz F.; *Langmuir*, **2005**, 21, 761-766.
- [107] Hoare T., Pelton R.; *Langmuir*, **2004**, 20, 2123-2133.